

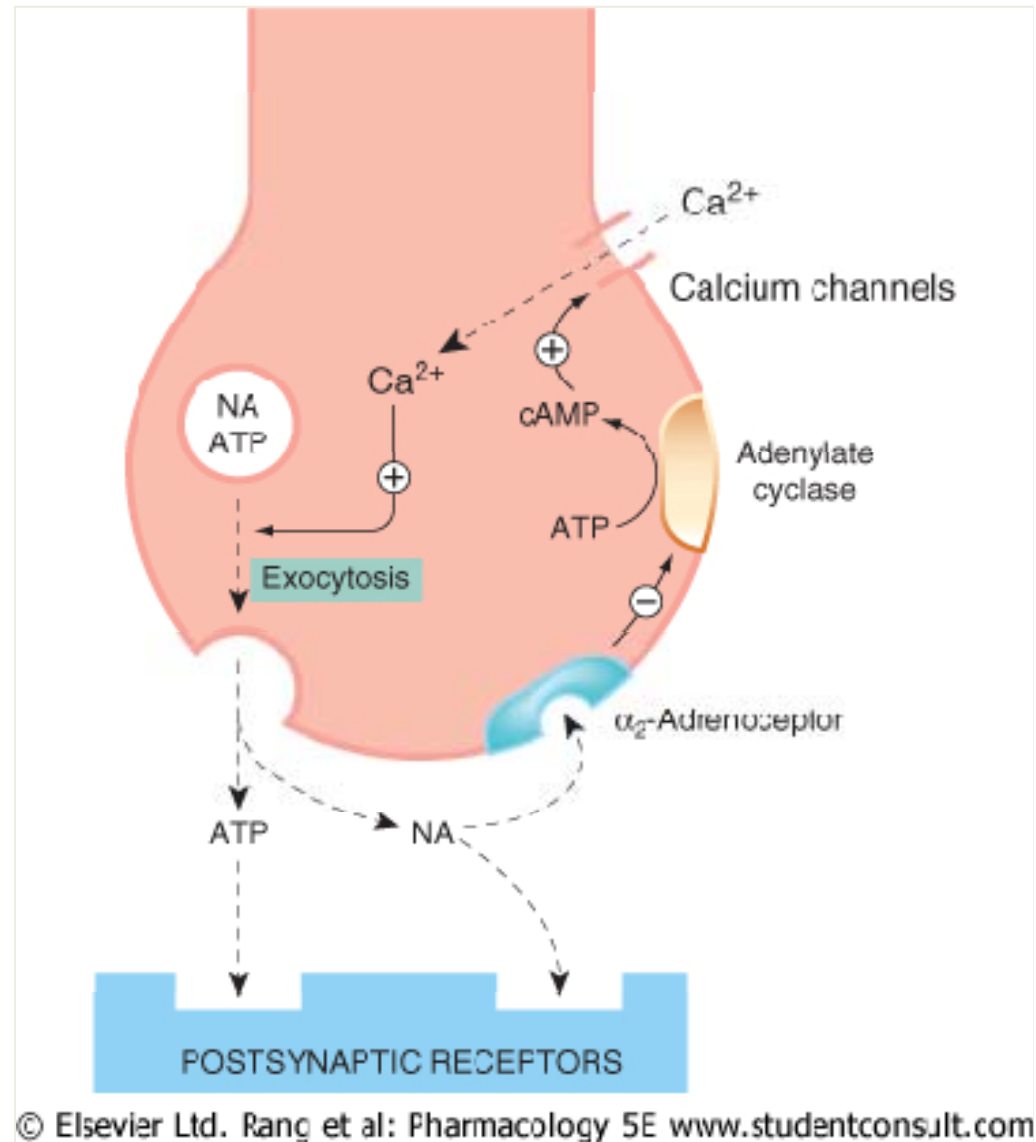
Adrenergični sistem 2 adrenergični agonisti/antagonisti

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

4. april 2013

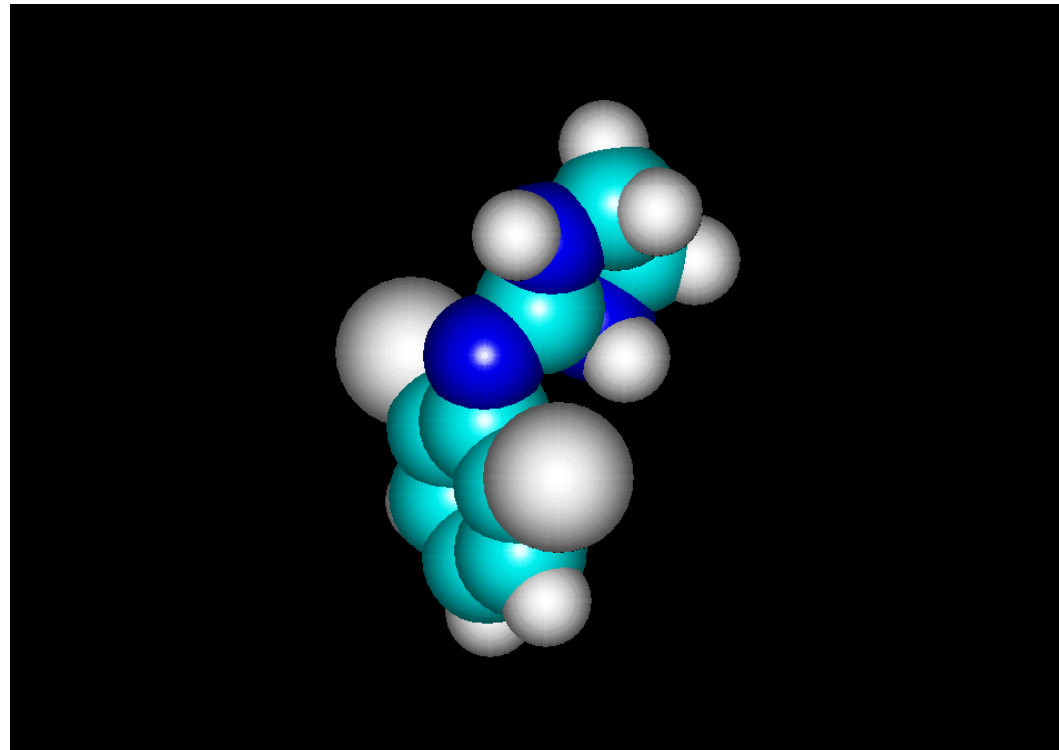
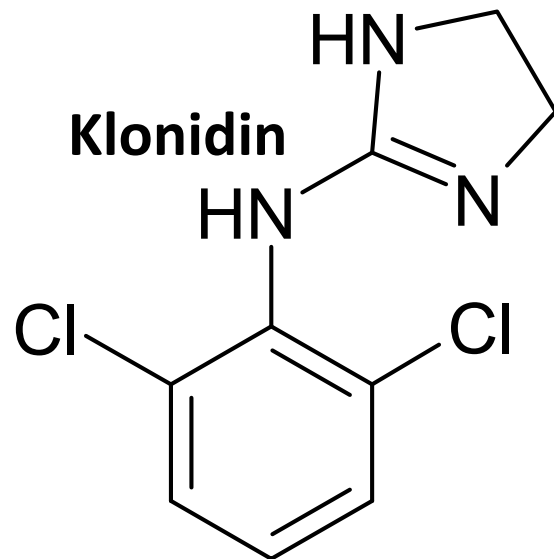
α_2 -adrenergični agonisti

- Agonisti α_2 aktivirajo presinaptične receptorje in zavrejo nadaljnje sproščanje noradrenalina
- Učinek?
Antihipertenzivi, proti glavkomu, analgetiki, mišični relaksanti

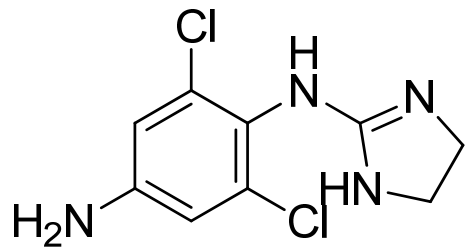


α_2 -adrenergični agonisti

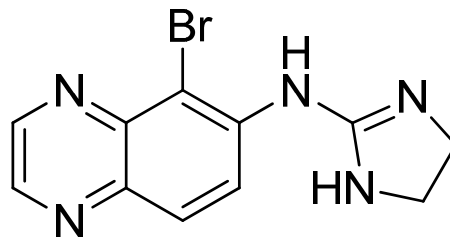
- Prototip



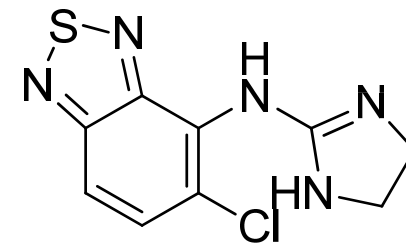
α_2 -adrenergični agonisti



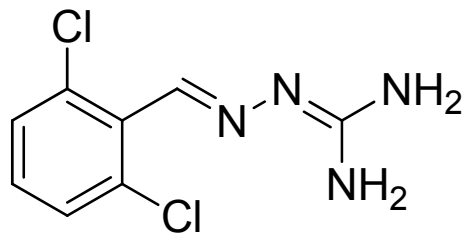
apraklonidin



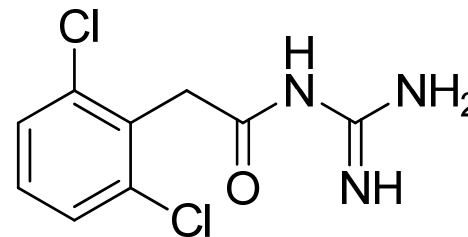
brimonidin



tizanidin



guanabenz

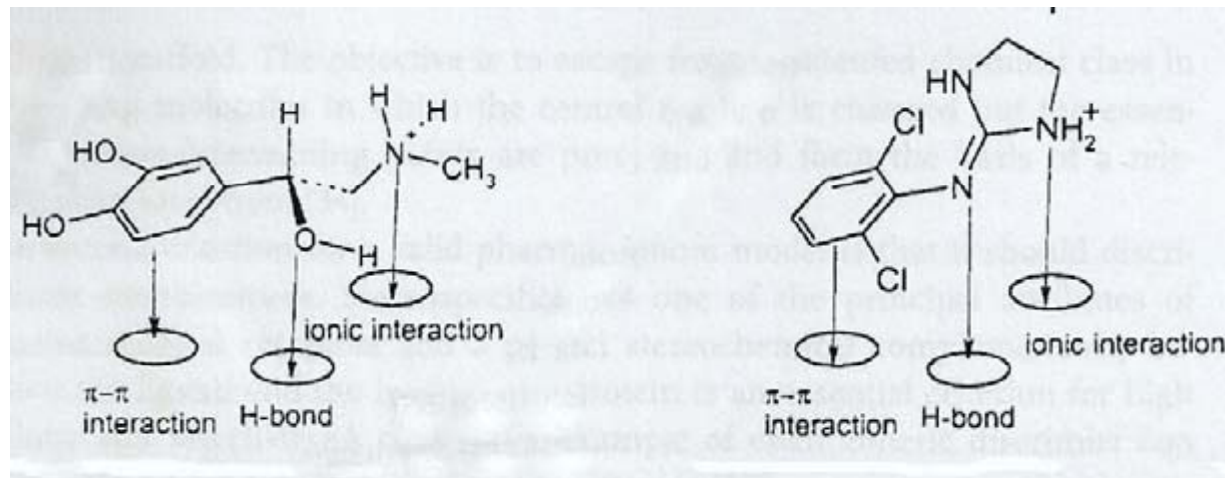


guanfacin

α_2 -adrenergični agonisti

SAR

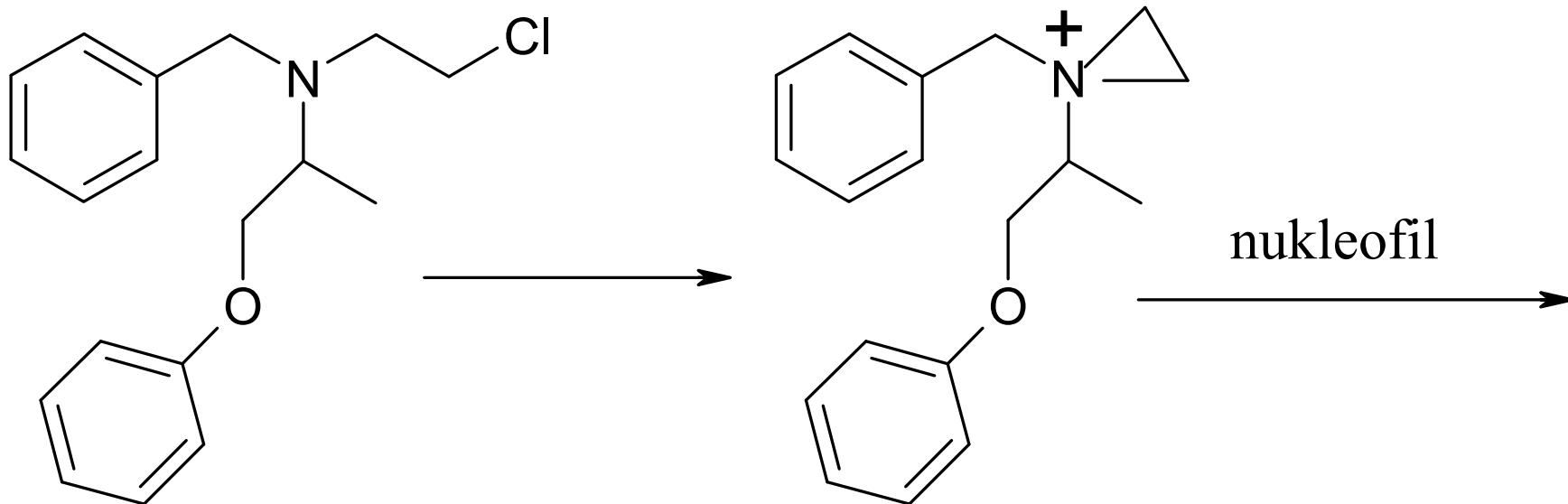
- NH namesto CH_2 mostu \rightarrow gvanidin ali obročni ekvivalent
- pKa 8.3 – pri fiziološkem pH 80% v ionizirani obliki
- Cl substitucija na o poziciji Ar, lahko tudi – Me: **KAJ SE SPREMENI?!**
- $\log P = 1,6$

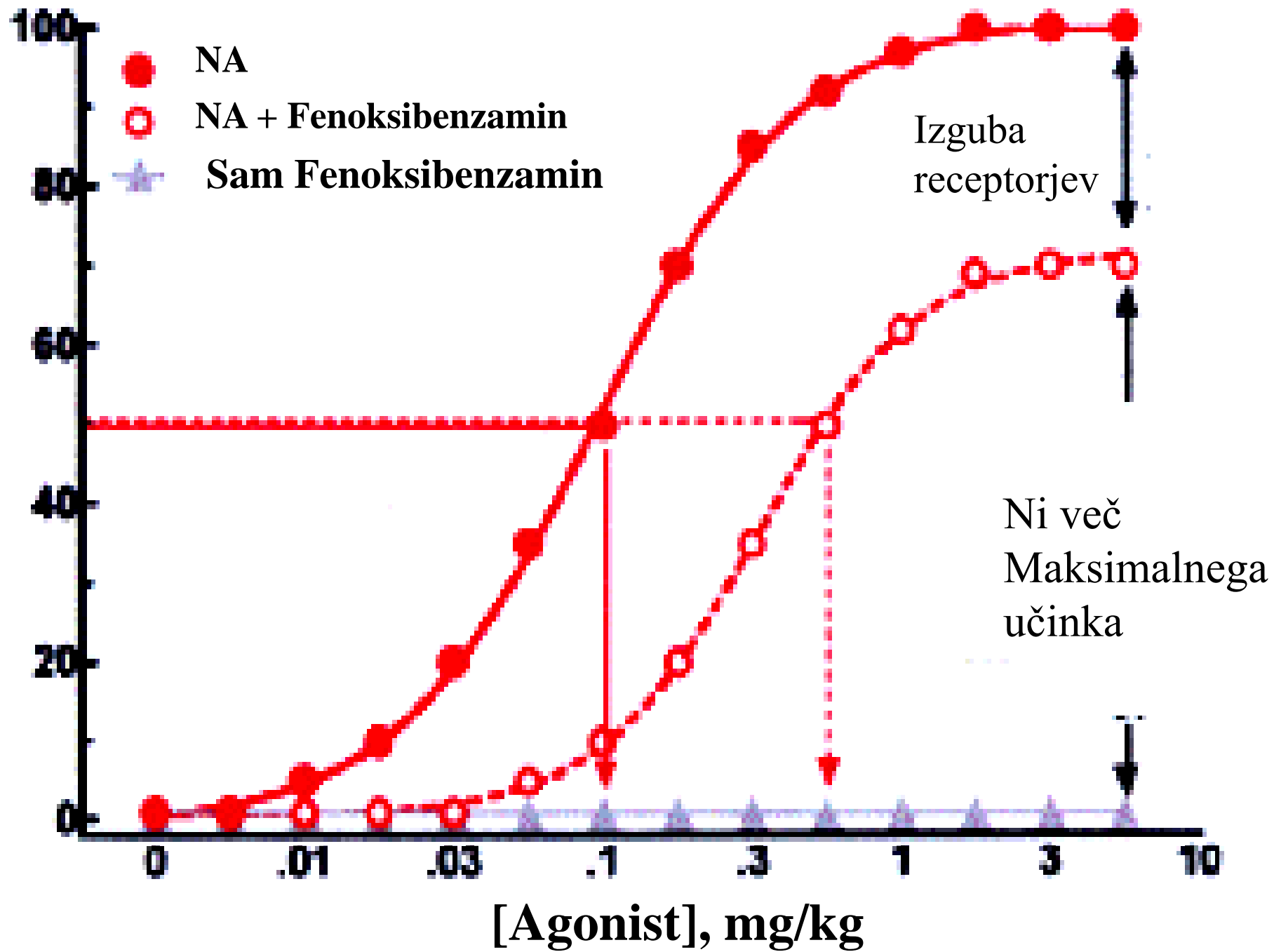


α -adrenergični **antagonisti**

α -adrenergični antagonisti

- Fenoksibenzamin: ireverzibilni neselektivni antagonist α

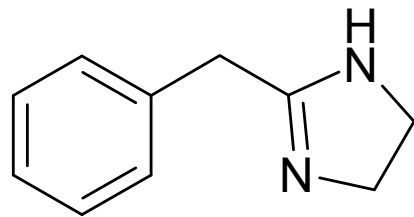




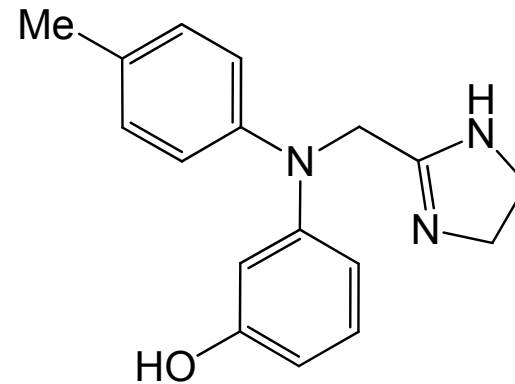
Neselektivni α -adrenergični antagonisti

Preteklost

- strukturno podobni imidazolinskim α – agonistom
- antihipertenziva (feokromocitom)



tolazolin

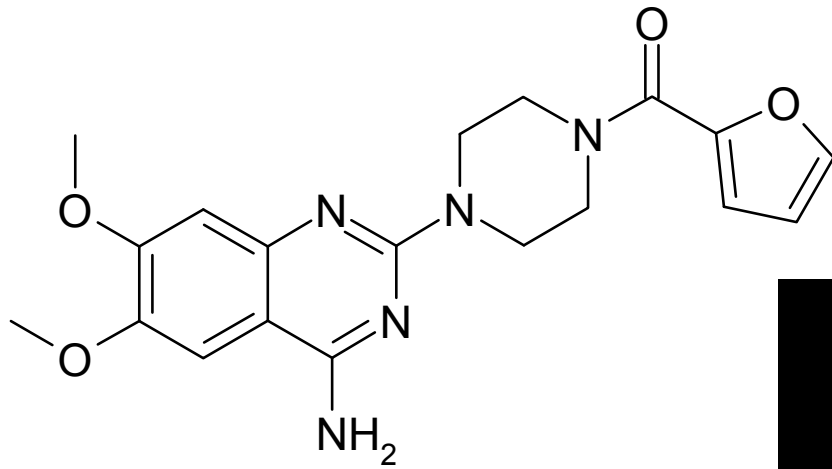


fentolamin

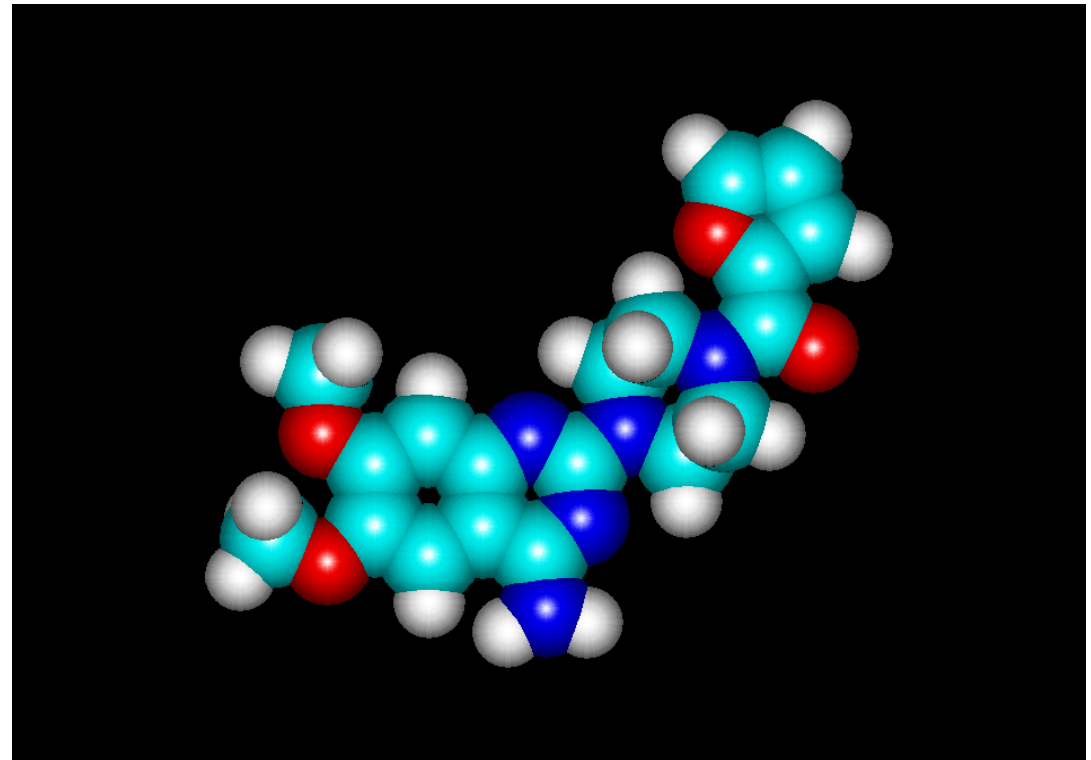
Ne razlikujejo med
 α_1 in α_2

α_1 -adrenergični antagonisti

- kinazolini

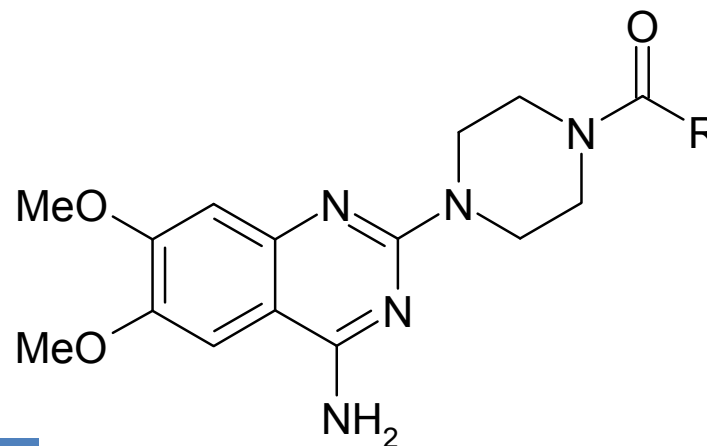


Prazosin

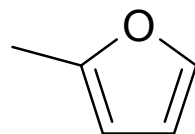


α_1 -adrenergični antagonisti

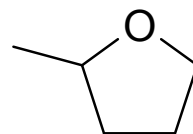
- kinazolini



	t1/2 [ur]	trajanje [ur]
prazosin	2-3	4-6
terazosin	12	>18
doksazosin	1-16	18-36

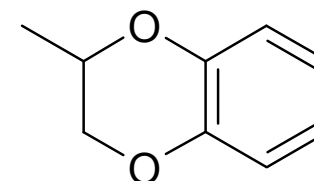


Prazosin



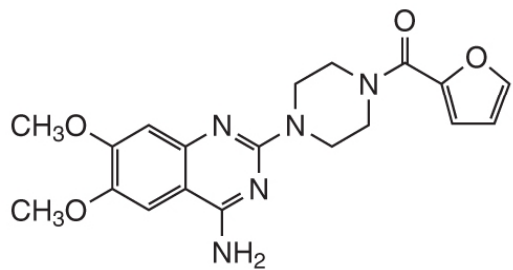
Terazosin

Doksazosin

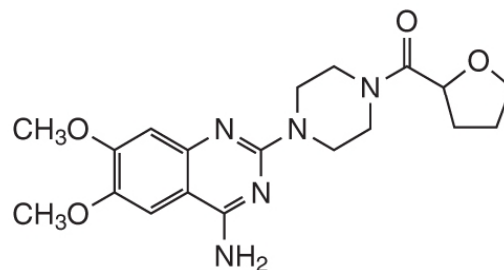


α_1 -adrenergični antagonisti

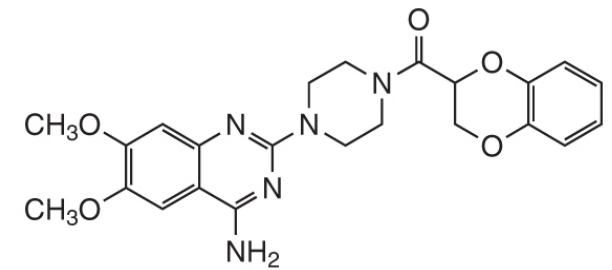
- kinazolini



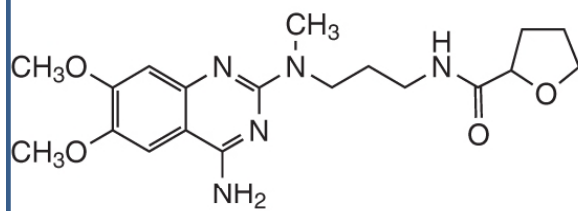
Prazosin



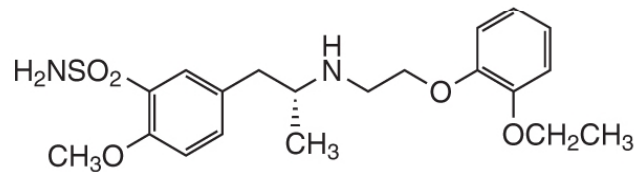
Terazosin



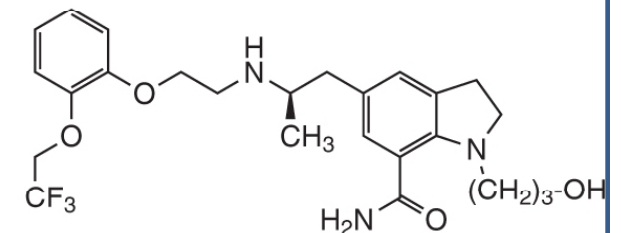
Doxazosin



Alfuzosin



Tamsulosin

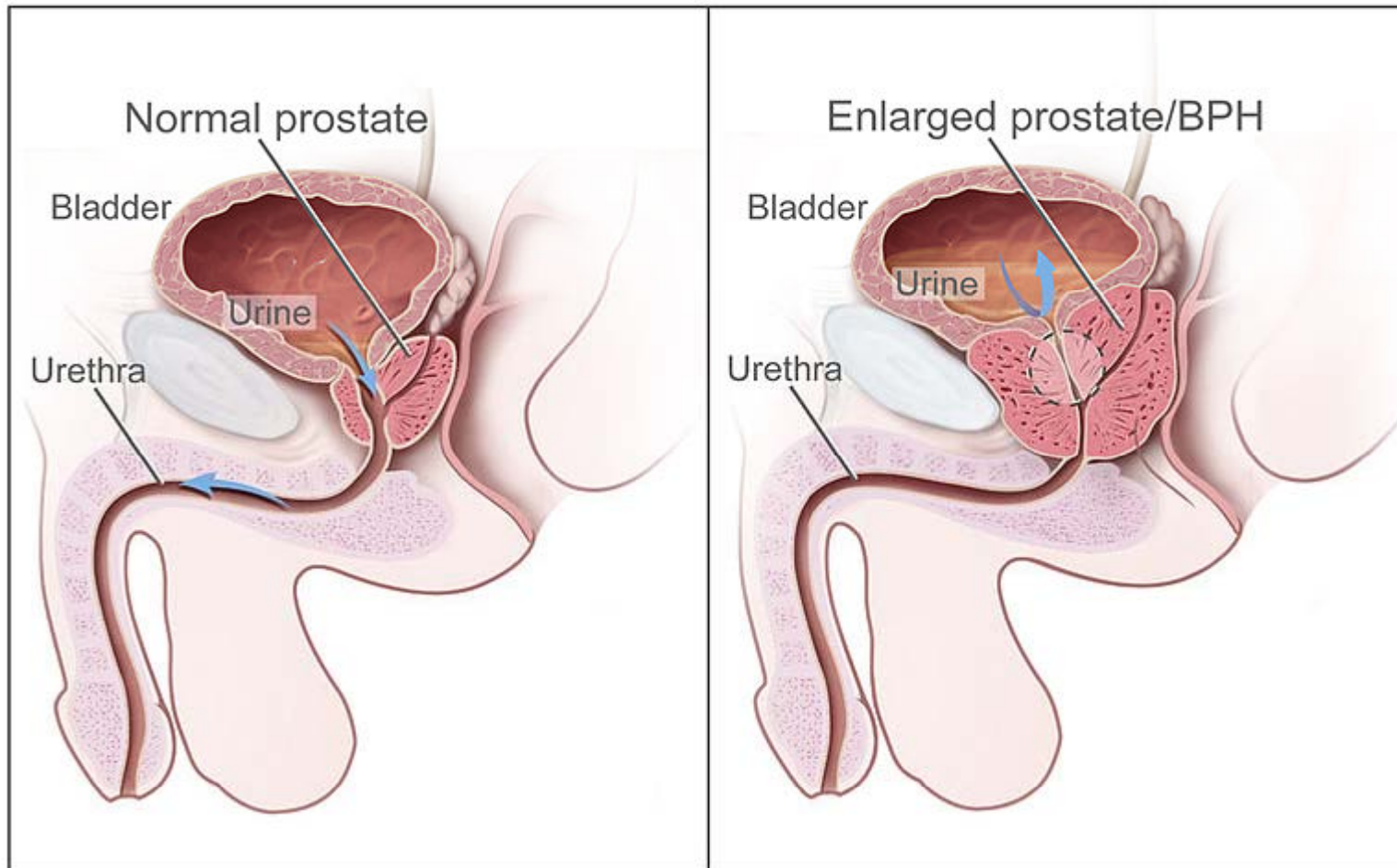


Silodosin

Selektivni na α_{1A} -prostata

α_1 -adrenergični antagonisti

- simptomatsko zdravljenje benigne



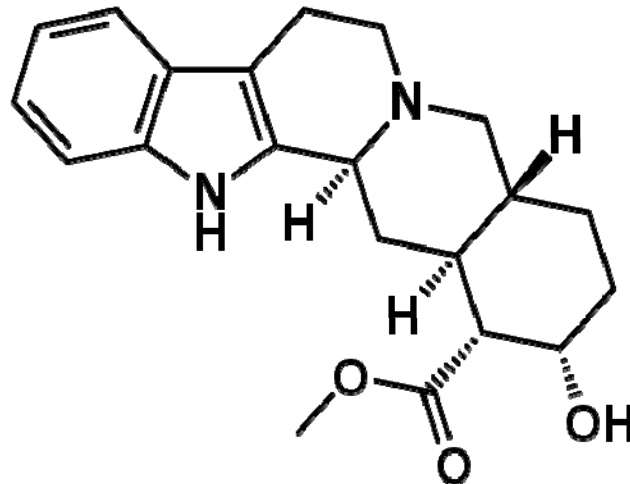
α_1 -adrenergični antagonist

- SAR

α_2 -adrenergični antagonisti

Johimbin

- Ni v klinični uporabi, prehaja v CŽS => povečana srčna frekvenca, krvni pritisk, tremor, psihične motnje, tahikardija, slabost, bruhanje
- v raznih produktih za hujšanje



α_2 -adrenergični antagonist

Johimbin

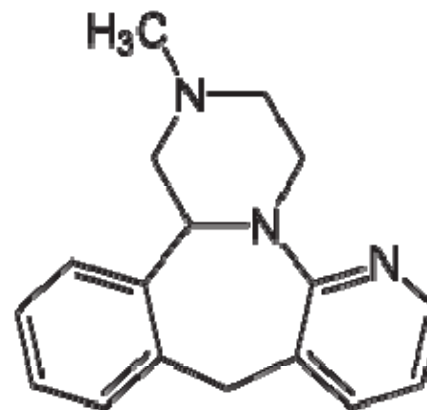
- v raznih produktih za hujšanje, še kaj?



α_2 -adrenergični antagonisti

Mirtazapin

- Tetraciklični antidepresiv
- Številne tarče; 5-HT, privzem NA, tudi α_2
- Centralno delujoč



Compound	<u>SERT</u>	<u>NET</u>	<u>DAT</u>	<u>5-HT_{1A}</u>	<u>5-HT_{2A}</u>	<u>α₁</u>	<u>α₂</u>	<u>D₂</u>	<u>H₁</u>	<u>mAC_h</u>
<u>Amoxapine</u>	58	16.0	4,310	220	0.6	50	2,600	160	25	1,000
<u>Loxapine</u>	2,400	380	9,000	2,900	1.7	28	2,400	70	4.9	450
<u>Maprotiline</u>	5,800	11.1	1,000	12,000	120	90	9,400	350	2.0	570
<u>Mianserin</u>	4,000	101	9,400	190	4.3	74	4.3	2,197	1.7	820
<u>Mirtazapine</u>	>100,000	1,640	>100,000	?	69	608	19	>5,454	1.6	794
<u>Oxaprotiline</u>	3,900	4.9	4,340	67,000	2,400	620	42,000	?	21	2,900

β -adrenergični agonisti/antagonisti

β_1 : Srce – stimulacija preko cAMP \uparrow
 \rightarrow Ca⁺⁺ kanal \uparrow \rightarrow srčni utrip in moč \uparrow

β_2 : Gladke mišice žil, bronhov, uterusa, GIT: – inhibicija preko
cAMP \uparrow \rightarrow MLCK \downarrow \rightarrow kontrakcija \downarrow \rightarrow krvni pritisk \downarrow ,
bronhokonstrikcija \downarrow
V prečnoprogastih mišicah obraten učinek

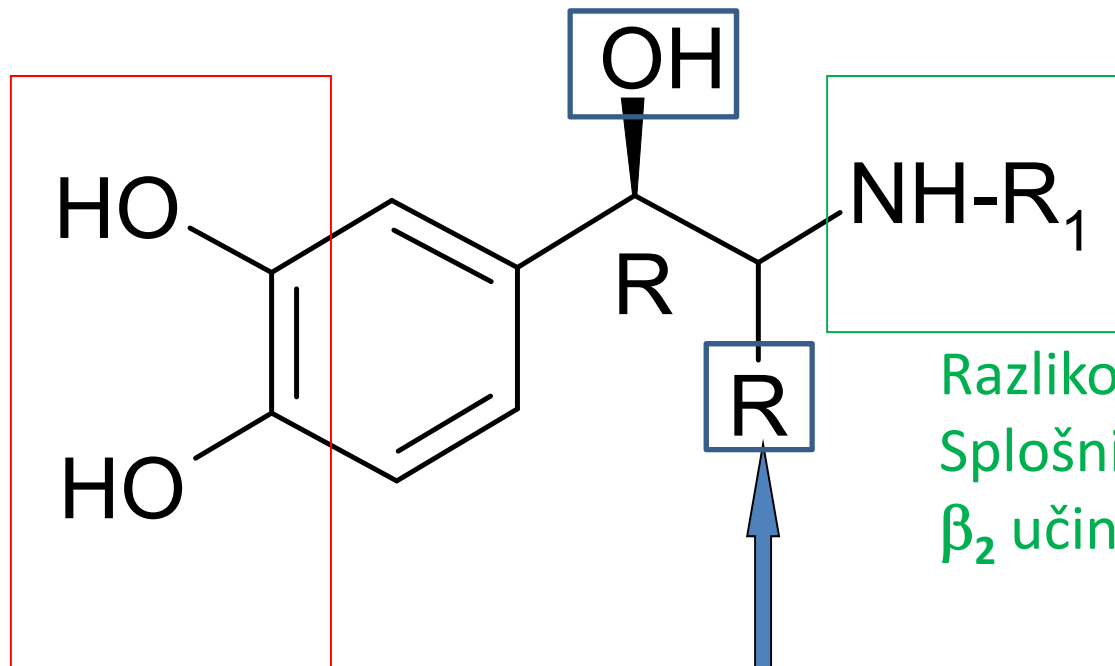
β_2 -adrenergični agonisti

- Sklopljeni s proteinom G (G_s); aktivira adenilat ciklazo, \uparrow biosinteza cAMP
- Povezani s Ca^{2+} kanalčki - zaviranje
- V gladkih mišicah bronhijev, maternici, GIT (\downarrow motilitete), jetrih
- Relaksacija gladkih mišic – širjenje dihalnih poti, relaksacija maternice
- Agonisti - ANTI-ASTMATIKI, TOKOLITIKI
- Antagonisti – ne v terapiji

β_2 -adrenergični agonisti

- SAR fenetilaminov Vedno prisotna

Pomemben del za beta učinke

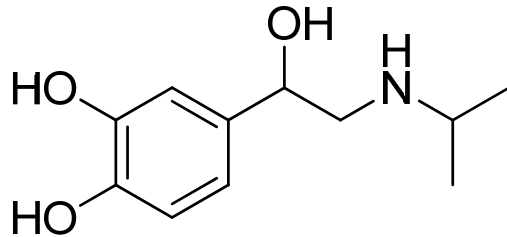


Razlikovanje med Splošnimi, beta in β_2 učinki

Če je R= -CH₃ se učinek premakne na α_2

β_2 -adrenergični agonisti

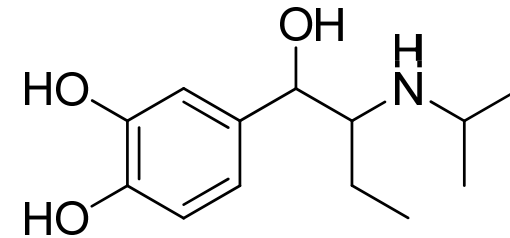
Izoprenalin (izoproterenol)



β_1, β_2 neselektiven
Str. učinki



Izoetarin



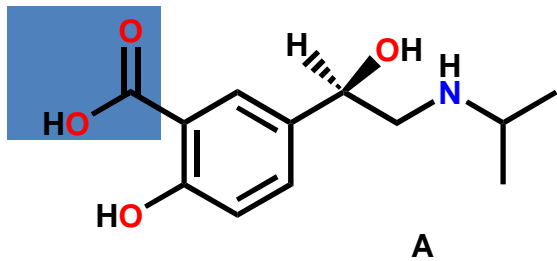
$\beta_1 < \beta_2$ razmeroma
selektiven

Problem kateholov? COMT!

β_2 -adrenergični agonisti

- Problem kateholov: COMT
- Bioizosterne zamenjave *m*-OH

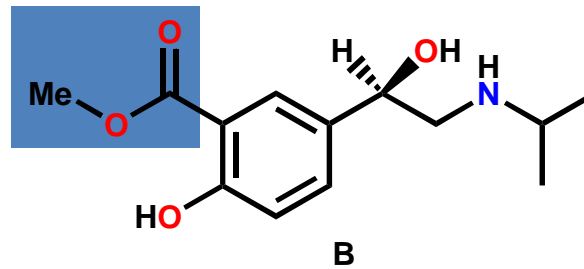
Karboksilna skupina



A

neaktiven

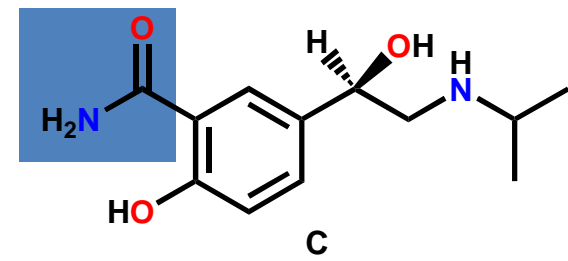
Ester



B

β_2 -antagonist

Amid



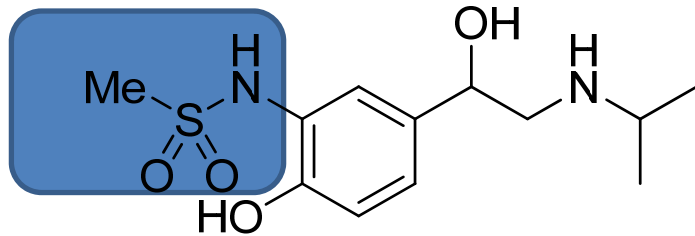
C

β_2 -antagonist

β_2 -adrenergični agonisti



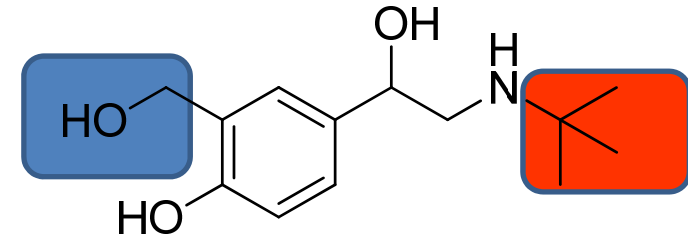
Soterenol



Sulfonamidna skupina:

- Daljši $t_{1/2}$ (ni COMT substrat)
- Slaba β_2 selektivnost

Salbutamol



Hidroksimetilenska skupina

- Daljši $t_{1/2}$ (4h)

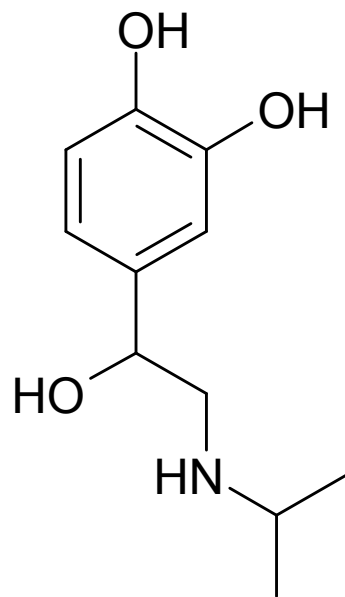
t-butilna skupina

- prvi selektivni β_2 agonist!
- 2000x selektivnejši od izoprenalina
- R-enantiomer 68x učinkovitejši

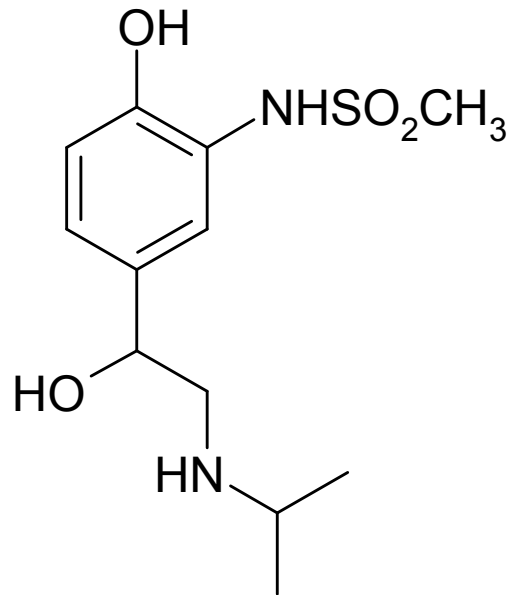
Možno podaljšanje do hidroksietilenske sk.

β_2 -adrenergični agonisti

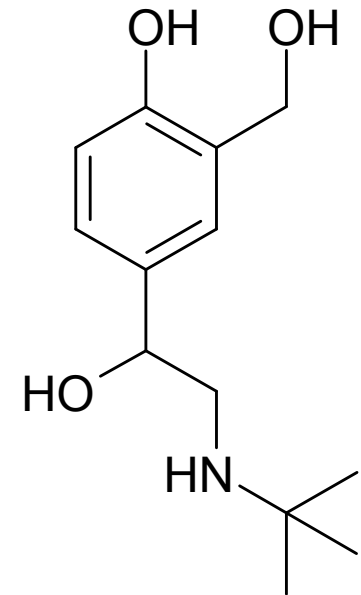
- selektivnost



Izoproterenol
 $\beta_2 / \beta_1 = 1$



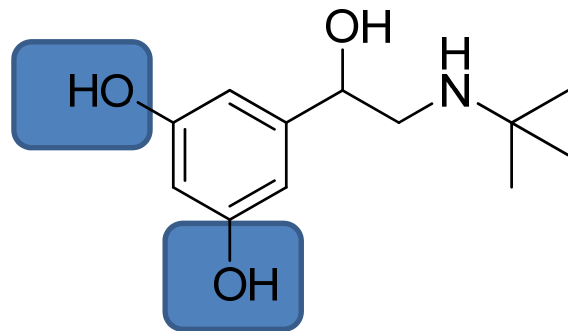
Soterenol
 $\beta_2 / \beta_1 = 6$



Salbutamol
 $\beta_2 / \beta_1 = 59$

β_2 -adrenergični agonisti

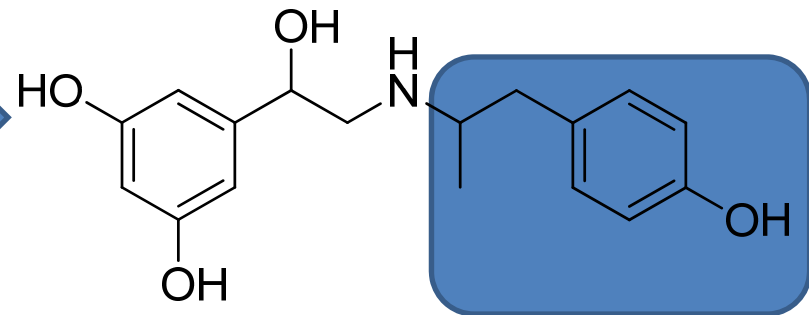
terbutalin



3,5-dihidroksi derivat

- Daljši $t_{1/2}$ (slab COMT substrat)
- dobra β_2 selektivnost
- Bronhodilatator, tokolitik

fenoterol

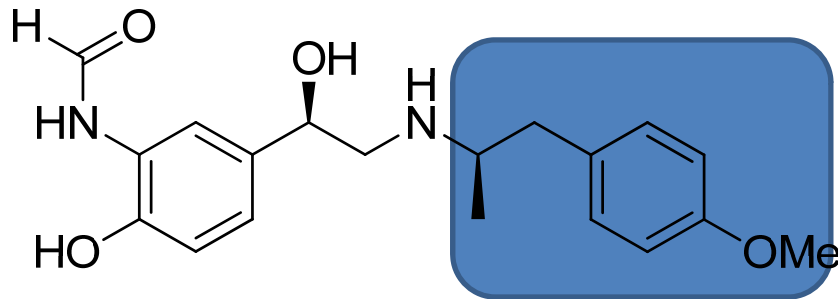


N-podaljšanje

- Dodaten stereogeni center
- ni bistvenega podaljšanja delovanja, je pa!

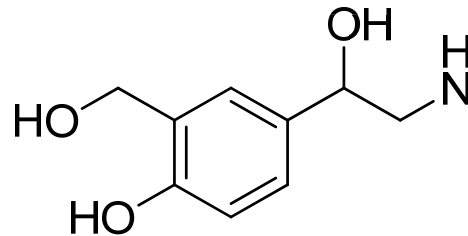
β_2 -adrenergični agonisti

formoterol



N-podaljšanje +
bioizoster

- Dodaten stereogeni center
- Do 12 h delovanja (salbutamol 4 h)



salmeterol

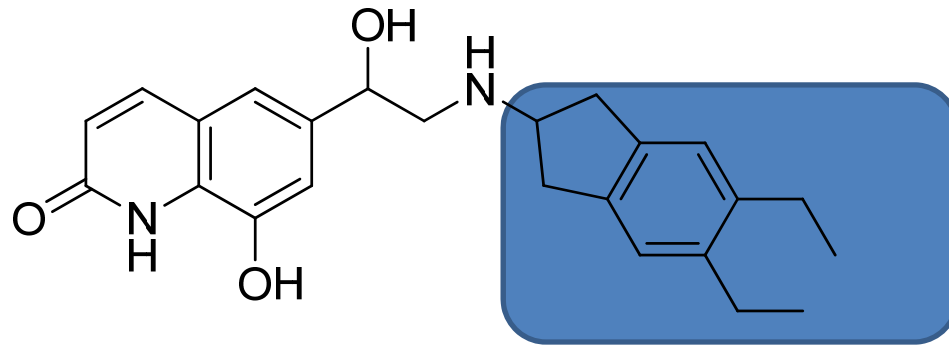
Biiistveno N-
podaljšanje

- Vezava v hidrofobno regijo
- Podaljšano delovanje, 12 h
- Večja selektivnost

[Advair® - prodaja 2010](#)

β_2 -adrenergični agonisti

indakaterol



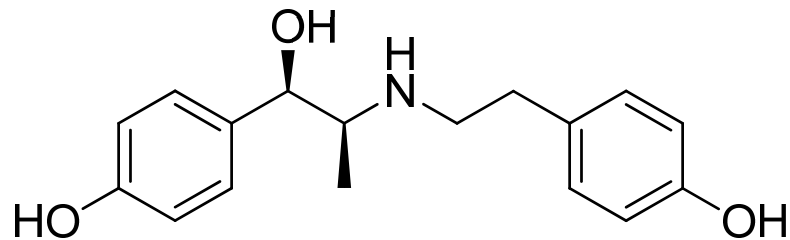
N-podaljšanje

- Izjemno podaljšano delovanje, 1x/dan

β_2 -adrenergični agonisti

Ritodrin

- Relaksacija gladkih mišic uterusa –
preprečevanje prezgodnjega rojevanja/splava



- N-voluminozen substituent: velika β_2
selektivnost
- Str. učinki – glukoneogeneza (hiperglikemija)

β_2 -adrenergični agonisti

SAR

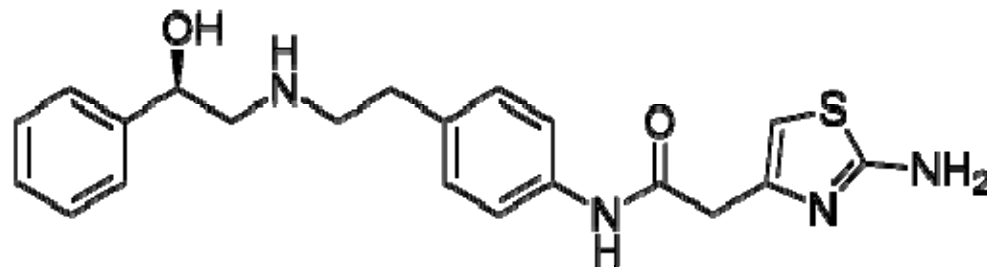
- *m*-mesto; bioizosteri –OH
- *p*-mesto; -OH ni nujna
- N-voluminozen substituent: velika β_2 selektivnost
- Dodatno N-podaljšanje – daljši $t_{1/2}$, daljše zadrževanje v telesu

Dobra BU, tudi *per os*

β_3 -adrenergični agonisti

Mirabegron

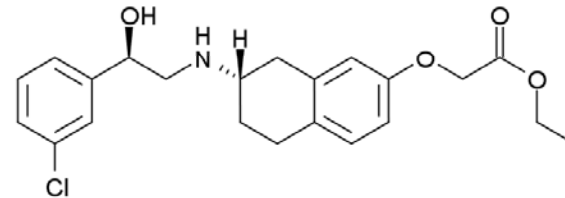
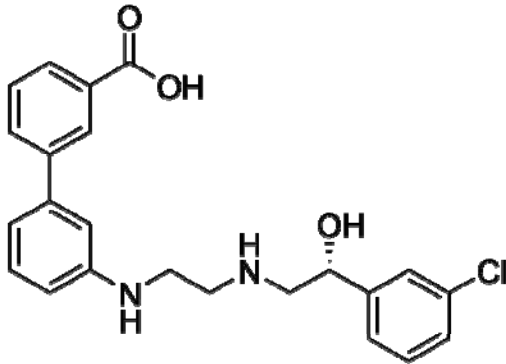
- Prvotno terapija debelosti (+lipoliza)
- Terapija prekomernega uriniranja/inkontinence
- FDA dovoljenje – julij 2012
(<http://chembl.blogspot.co.uk/2012/07/new-drug-approvals-2012-pt-xiv.html>)



β_3 -adrenergični agonisti

solabegron

- Podobno kot mirabegron, II faza KT



amibegron

- Centralni učinek – anksiolitik, antidepressiv
- Prekinjena klinična testiranja 2008

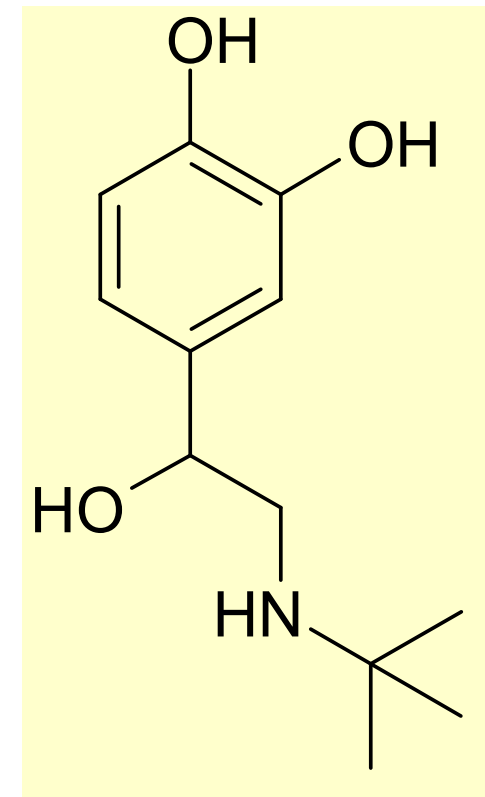
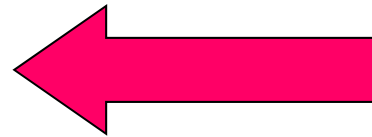
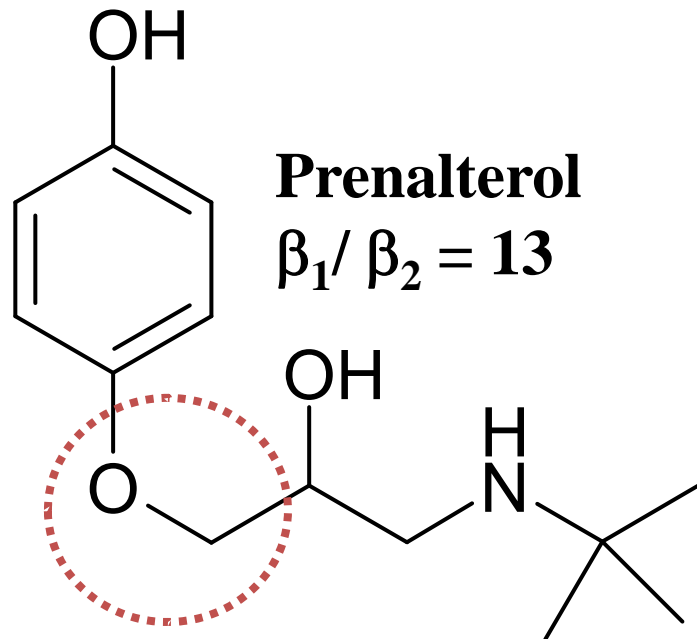
β_1 -adrenergični ant/agonisti

- <http://www.blackwellpublishing.com/matthews/neurotrans.html>
- β_1 receptorji aktivirajo adenilat ciklazo,
↑ biosinteza cAMP
- Lokacija na srčnomišičnih celicah, 4-je učinki
- ↑ sekrecija iz žlez slinavk
- ↑ sekrecija renina iz celic jukstaglomerularnega aparata
- ↑ lipoliza v maščobnem tkivu

β_1 -adrenergični agonisti

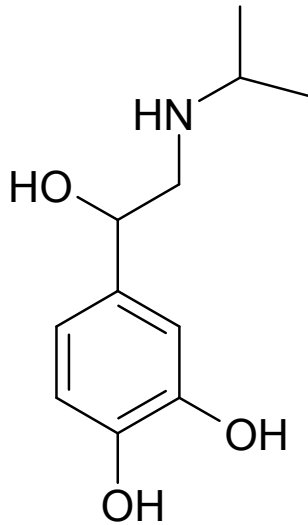
Agonisti uporabni?

- Kardiostimulatorno delovanje – terapija srčnega popuščanja

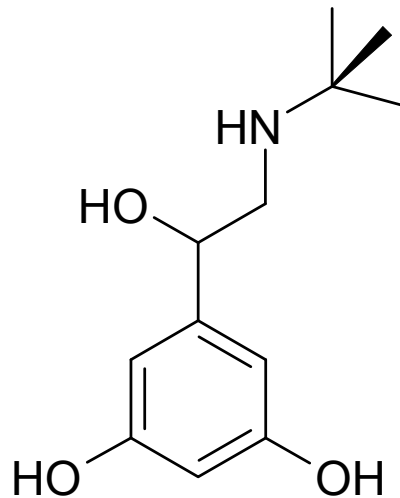
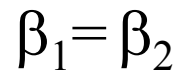


β_1 -adrenergični agonisti

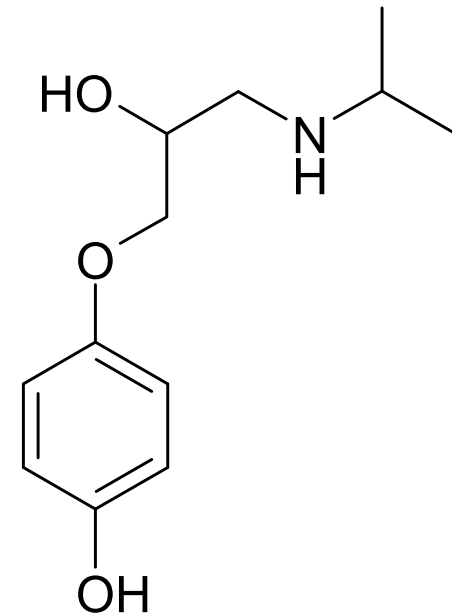
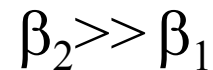
- Razlikovanje med podtipi β -receptorjev



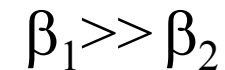
Izoproterenol:



Terbutalin:



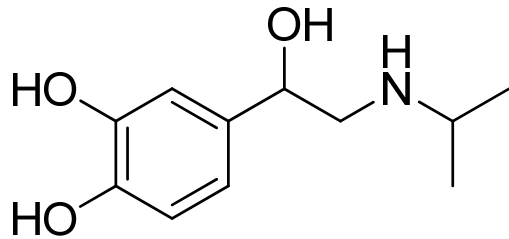
Prenalterol:



β_1 -adrenergični antagonisti

- Prehod iz agonista v antagonist

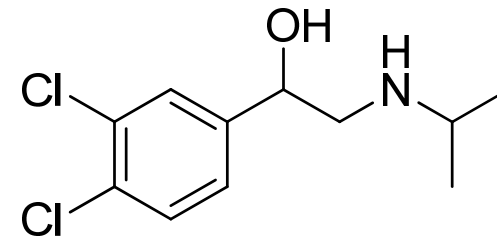
Izoprenalin (izoproterenol)



β_1, β_2 neselektiven
Str. učinki



dikloroizoprenalin

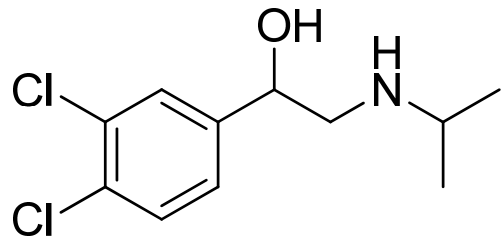


DELNI AGONIST!
neselektiven

β_1 -adrenergični antagonisti

- 1. generacija - ariloksipropanolamini

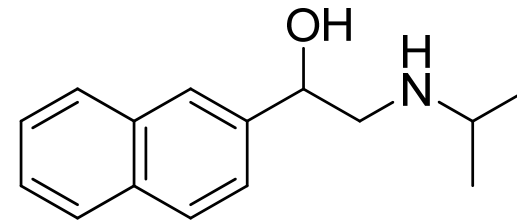
dikloroizoprenalin



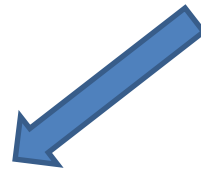
DELNI AGONIST!



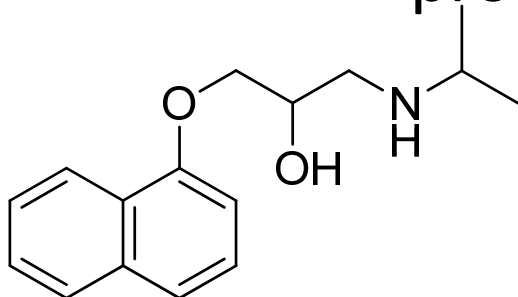
pronetalol



Delni AGONIST z nižjo
intrinzično aktivnostjo
Še vedno neselektiven



propranolol

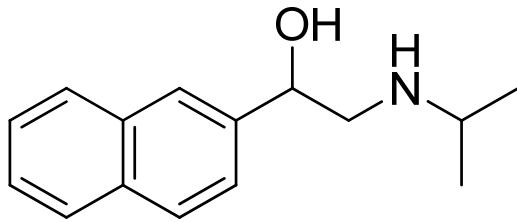


ANTAGONIST! (10-20x učinkovitejši)
Še vedno neselektiven

β_1 -adrenergični antagonisti

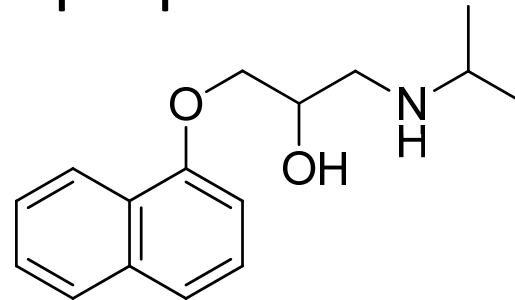
- 1. generacija - ariloksipropanolamini

pronetalol



Učinkovit R-enantiomer

propranolol

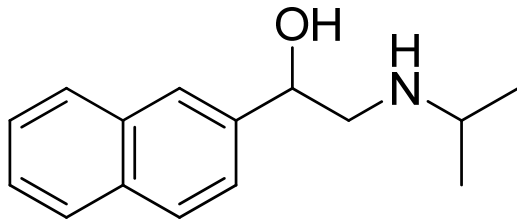


Učinkovit S-enantiomer!!!

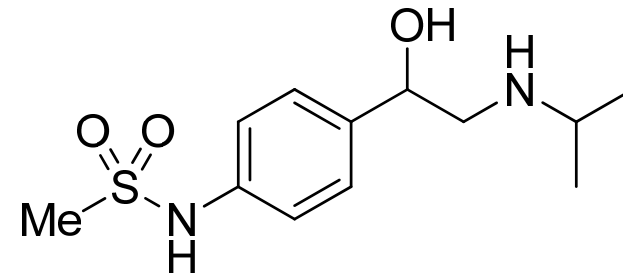
β_1 -adrenergični antagonisti

- 1. generacija - ariletanolamini

pronetalol



sotalol

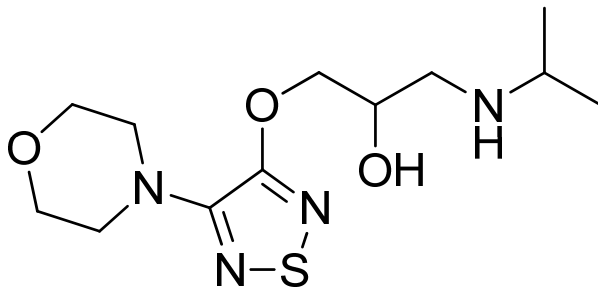


Tudi kot antiaritmik –
deluje na K⁺ kanalčke

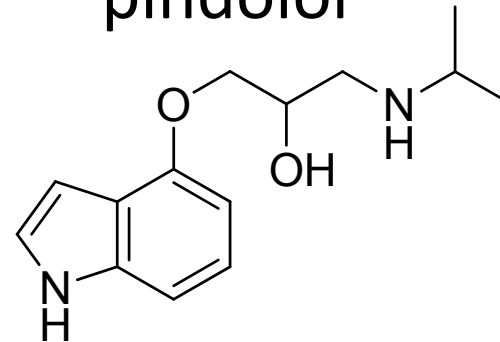
β_1 -adrenergični antagonisti

- 1. generacija – ariloksipropanolamini:
modifikacija naftilnega substituenta

timolol



pindolol



β_1 -adrenergični antagonisti

1. generacija – učinki:

- Proti angini pectoris, proti aritmijam
- Antihipertenzivi!

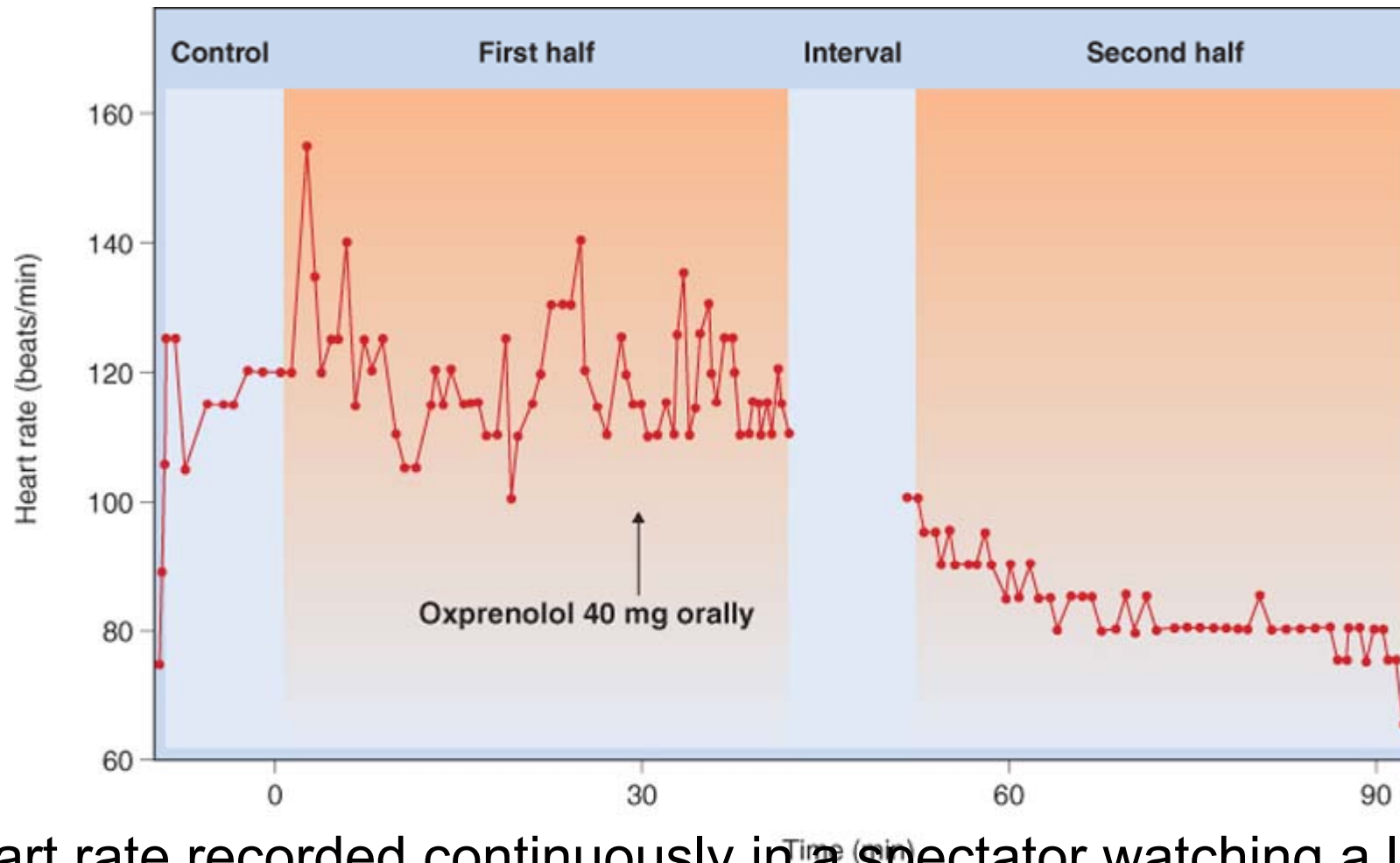
Srce – zmanjšan “output”

Ledvice - ↓ izločanje renina

CŽS - ↓ dejavnost simpatika

Učinek odvisen od dejavnosti pacienta!

β_1 -adrenergični antagonisti



Heart rate recorded continuously in a spectator watching a live football match, showing the effect of the beta-adrenoceptor antagonist oxprenolol.

β_1 -adrenergični antagonisti

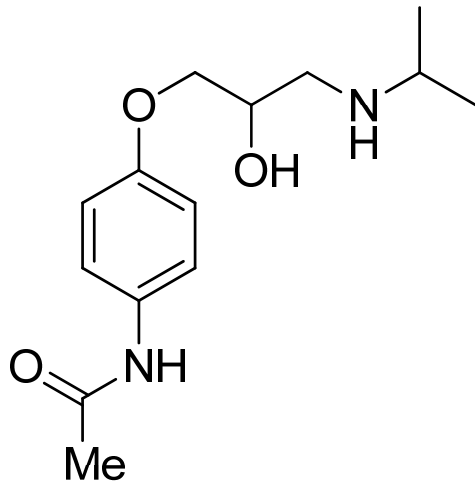
2. generacija

- prva generacija – str. učinki; utrujenost, bronhokonstrikcija, CŽS učinki (sedacija, nočne more, vrtoglavica)
- β_1 selektivne učinkovine

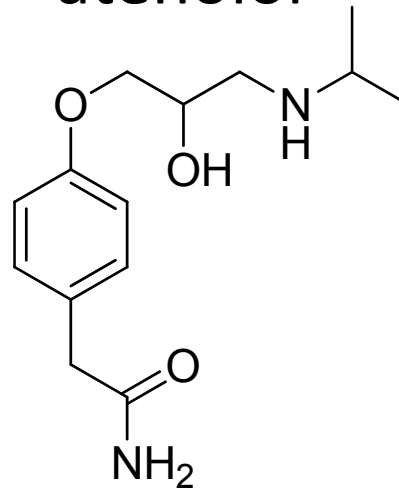
β_1 -adrenergični antagonisti

2. generacija

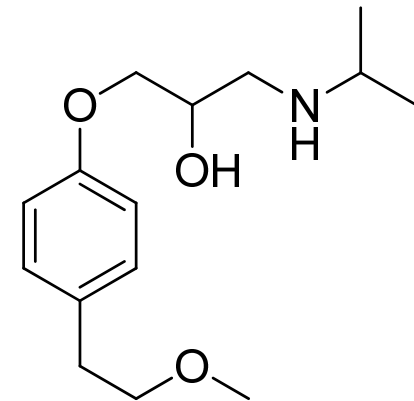
praktolol



atenolol



metoprolol

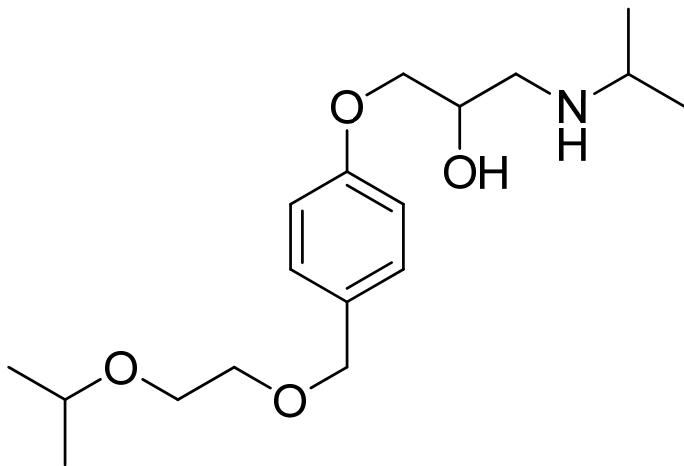


Selektivni, povečana polarnost – ne prehajajo
HEB v večji meri – manj CŽS učinkov

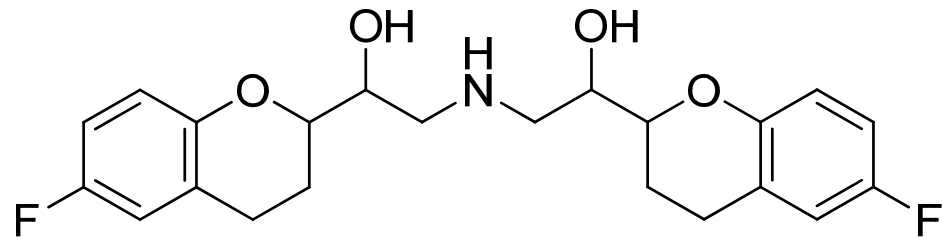
β_1 -adrenergični antagonisti

2. generacija

bisoprolol



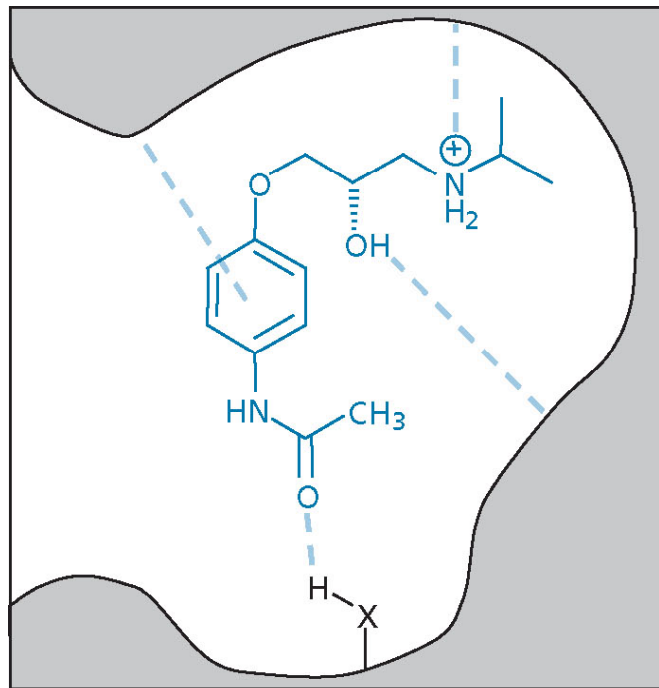
nebivolol



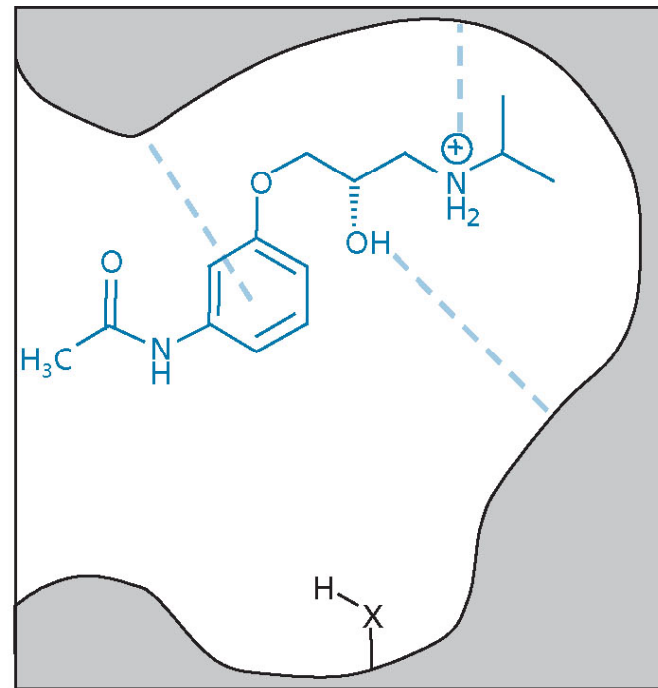
Dolg $t_{1/2}$ – aplikacija 1x dnevno, še povečana selektivnost

β_1 -adrenergični antagonisti

2. generacija Od kod selektivnost?



para substitution
Extra H-bonding interaction

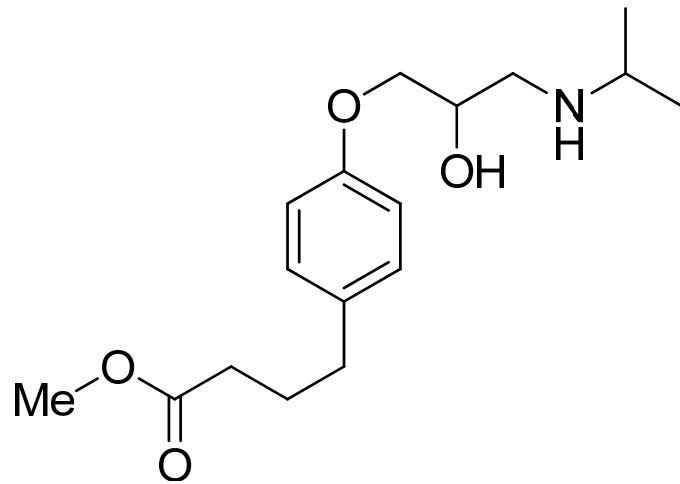


meta substitution

β_1 -adrenergični antagonisti

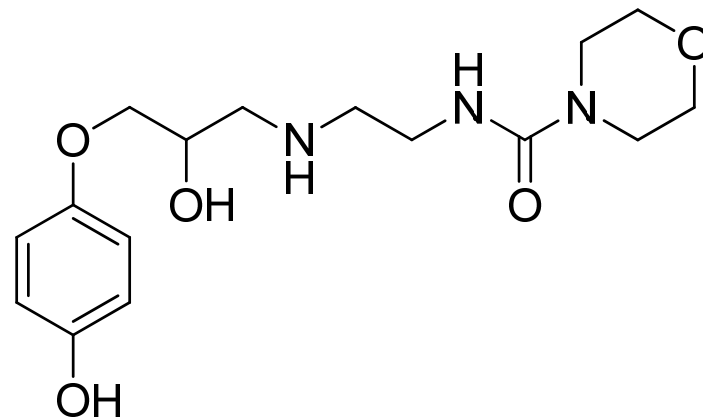
3. Generacija – ↑jakost vezave na receptorje

esmolol



Selektivni, povečana polarnost, ester – izjemno kratek $t_{1/2}$

ksamoterol



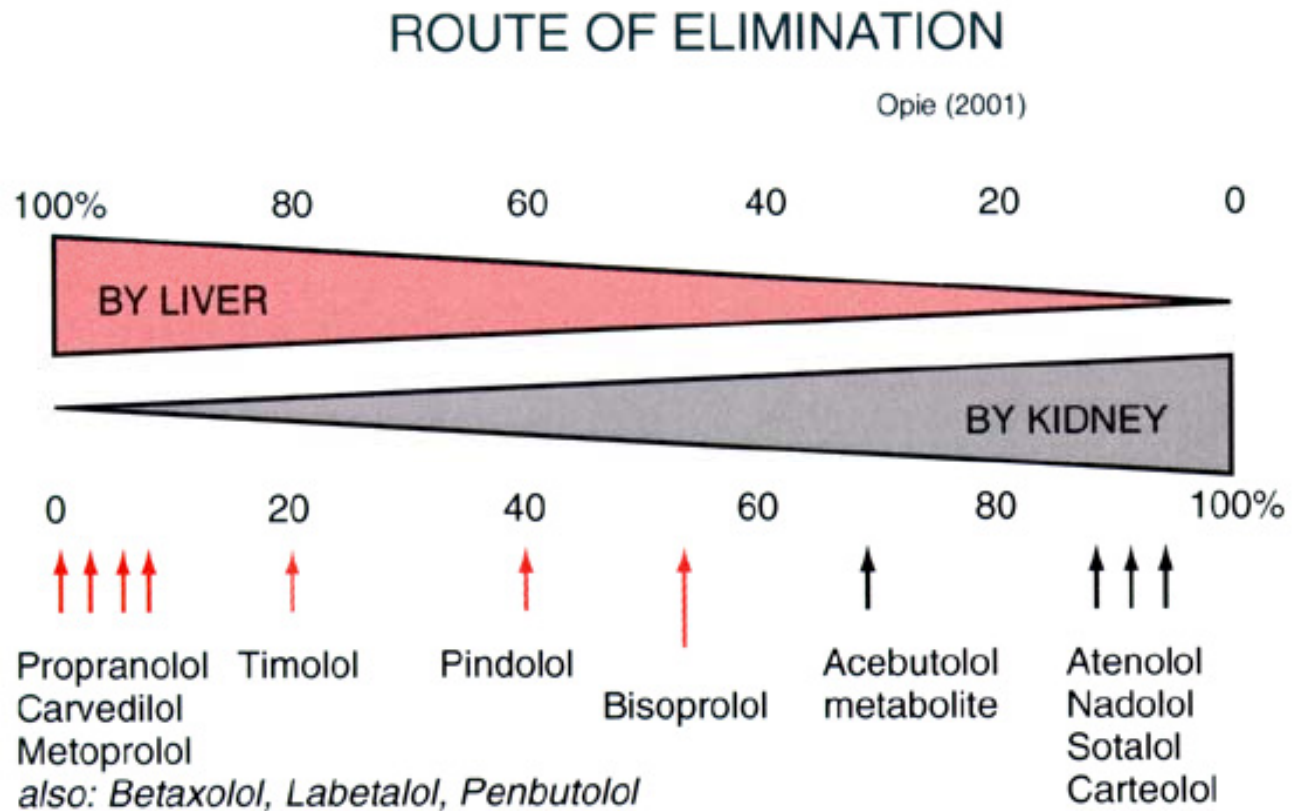
Selektivni, povečana polarnost, delni agonist?!?

β_1 -adrenergični antagonisti

SAR

β_1 -adrenergični antagonisti

FK parametri



t_{1/2}: esmolol (9 min), propranolol (1-6 ur), atenolol (7 ur), sotalol (12 ur) , nadolol(22ur)

vezava na proteine:

propranolol, labetalol (90), pindolol (50) bisoprolol, nadolol (30) atenolol (10), sotalol(5)

metabolizem: maščobotopne spojine- razgradnja pri prvem prehodu skozi jetra. Variira.

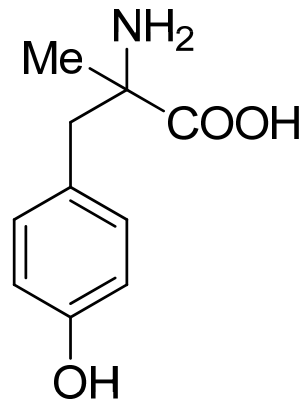
propranolol in acebutolol - aktivni metaboliti

β_1 -adrenergični antagonisti

Metabolizem? Primer propranolol

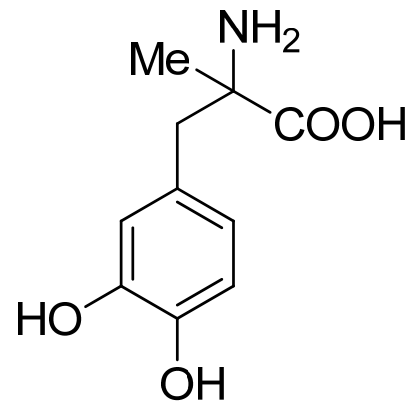
Biosinteza A, NA

α -metiltirozin



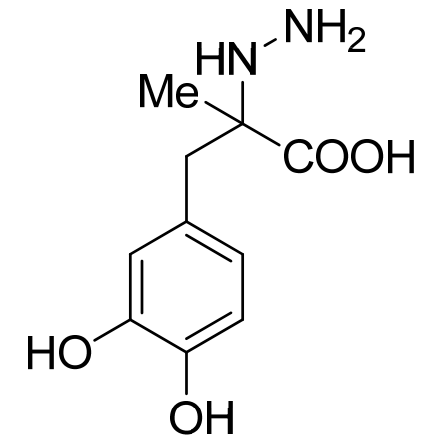
Zaviralec tirozin
hidroksilaze
-terapija
feokromocitoma

α -metildopa



Lažni substrat
-terapija hude
hipertenzije

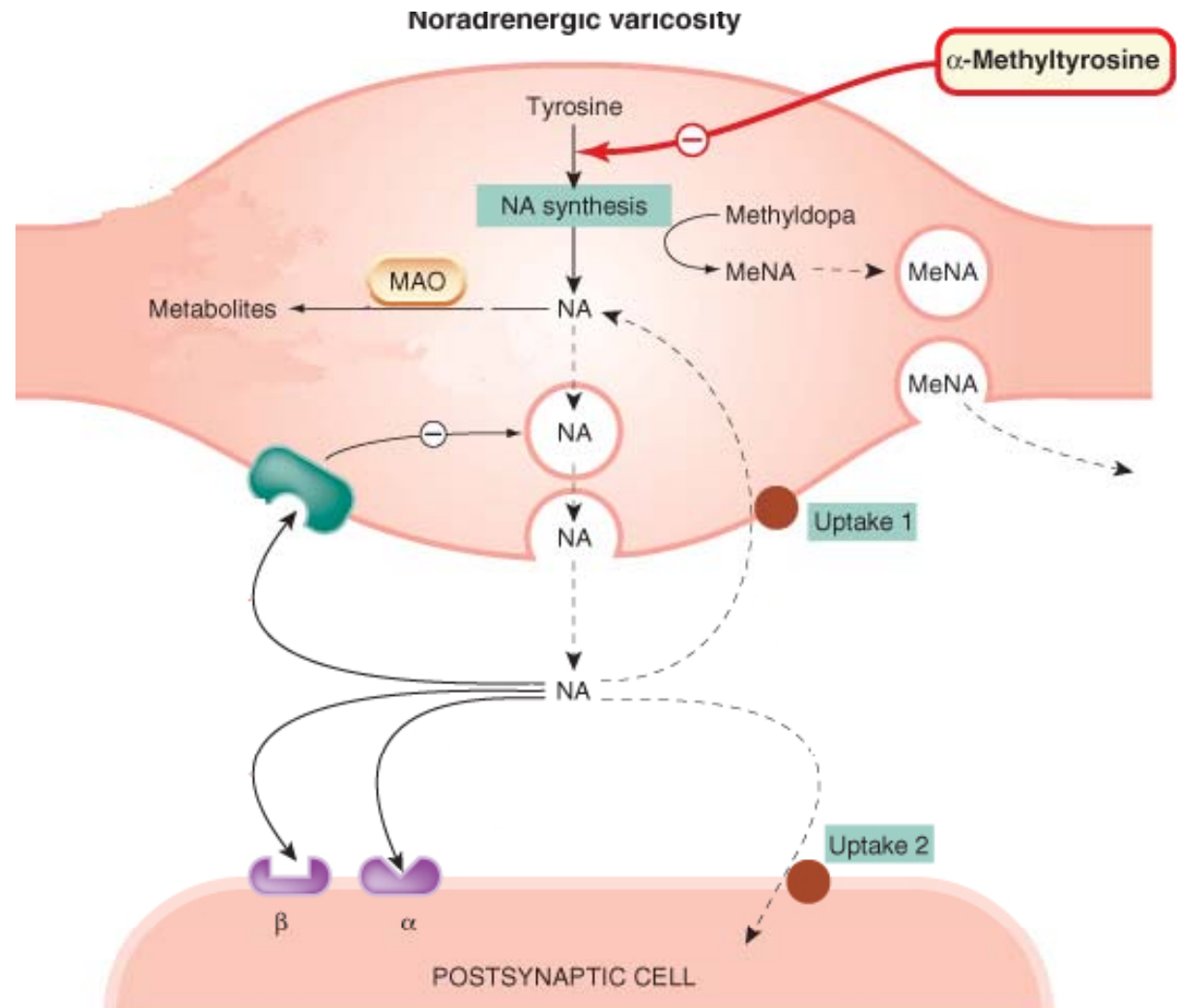
karbidopa



Zaviralec DOPA
dekarboksilaze
-terapija
parkinsonizma

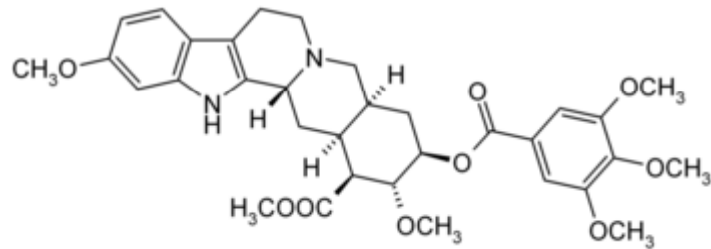
Biosinteza A, NA

α -metiltirozin
mesto delovanja



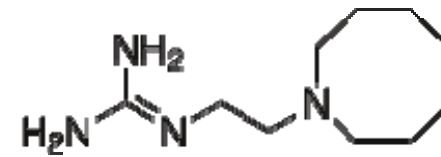
Shranjevanje A, NA v veziklih

- Rezerpin
- Zavira transport NA v vezikle (vezikularni prenašalec)
- antihipertenziv



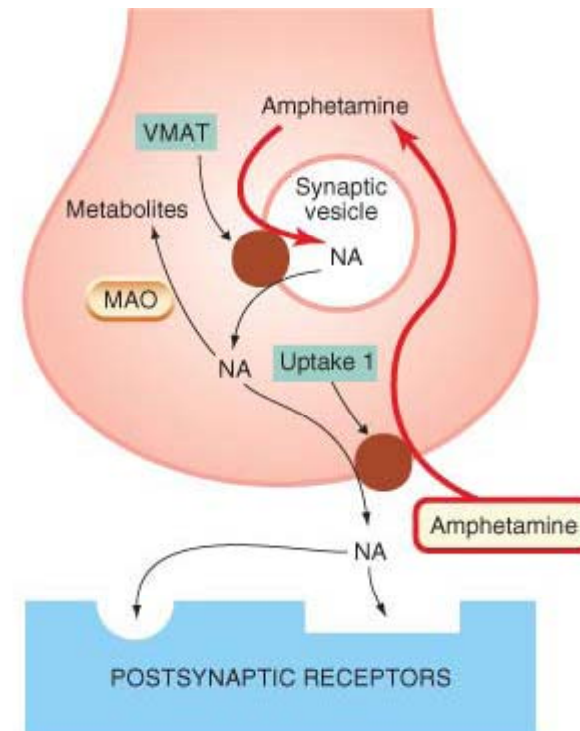
gvanetidin

- Zavira sproščanje NA iz veziklov
- antihipertenziv



Zaviralci privzema A, NA

- Triciklični antidepresivi (imipramin)
- Efedrin
- Amfetamin



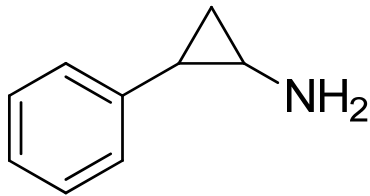
Skrivnosti učinka kokaina

- Agonistični adrenergični učinek na periferiji – zaviranje (ponovnega) privzema
- CŽS – zaviralec privzema DA, NA in S

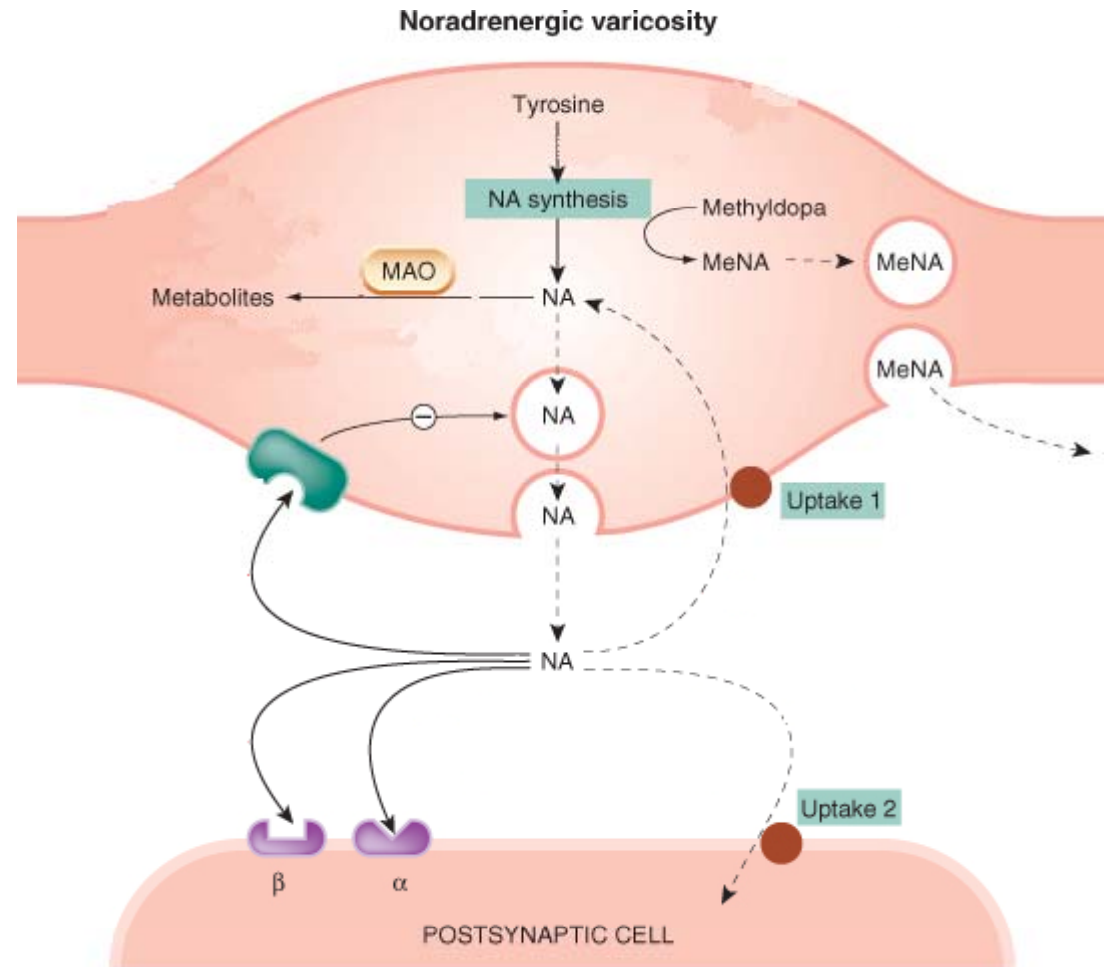
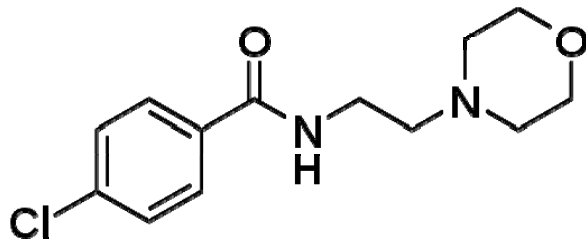
Zaviralci metabolizma A, NA

Zaviralci MAO

- Vpliv na vse monoamine
- Tranilcipromin



- moklobemid



Zaviralci metabolizma A, NA

Ostali zaviralci MAO

- Vpliv na vse monoamine, terapija Parkinsonove bolezni

Zanimivost

- <http://www.rtv slo.si/svet/hud-udarec-za-farmacevtske-velikane-novartis-izgubil-v-indiji/305717>

Literatura predavanj

G. L. Patrick: An introduction to medicinal chemistry,
Oxford University press, 4. izdaja:

- 23. poglavje

Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 6. izdaja:

- 13. poglavje