

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Агонисти адренергичких рецептора

Пета недеља наставе

# Адренергички рецептори

- Адренергички рецептори припадају групи мембранских рецептора, чија је основна функција пренос информација кроз ћелијску мембрану.
- Научник *Ahlquist* је 1948. године дефинисао адренергичке  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторе на основу њихове осетљивости на лекове.
- Оба типа адренергичких  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецептора имају неколико подтипова и сви припадају суперфамилији мембранских рецептора куплованих са G-регулаторним протеинима (*G-protein-coupled receptors* - GPCR).

## Адренергички рецептори

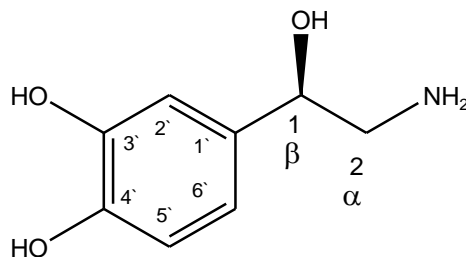
- Адренергички лекови свој фармаколошки ефекат остварују тако што:
  - се везују за адренергичке ( $\alpha$ - и  $\beta$ -) рецепторе (директни симпатомиметици),
  - ослобађају норадреналин из симпатичких нервних завршетака (индиректни симпатомиметици),
- Адренергички лекови интерагују са рецептором и долази до промена у терцијарној или кватернерној структури рецептора, укључујући и унутарћелијски домен. Структурне промене рецептора нису довољне за изазвање биолошких ефеката, већ су за то одговорни секундарни гласници.
- На који начин ће адренергички лекови деловати на поједине ћелије или органе зависи од броја и густине присутних  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецептора.

## Агонисти адренергичких рецептора

- **Агонисти  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецептора** су директни симатомиметици, а према хемијској структури сврставају се у катехоламинне и не катехоламинне.
- **Агонисти  $\alpha$ -рецептора** су такође директни симатомиметици, а према хемијској структури сврставају се у фенилетиламинне (катехоли, пара монофеноли, мета монофеноли, нефеноли - ефедринска група) и арилимидазолине.
- **Агонисти  $\beta$ -рецептора** који могу бити неселективни и селективни за  $\beta_1$ - или  $\beta_2$ -рецепторе.

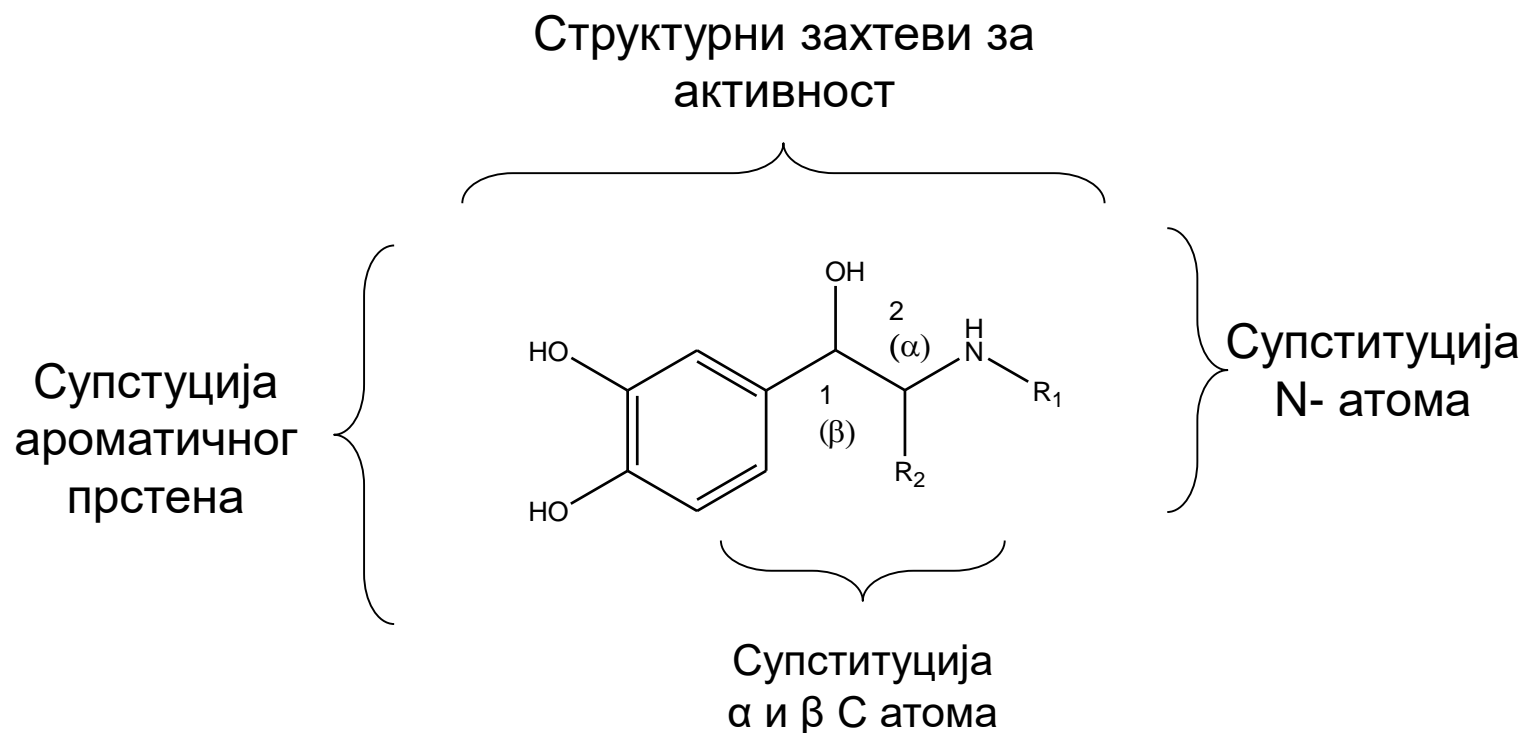
# Однос структуре и дејства адренергичких фенилетиламинских агониста

- $\beta$ -фенилетиламинска структурна основа је карактеристична за лекове који своје дејство остварују преко адренергичких рецептора.
- Механизам дејства, селективност према рецептору, апсорпција, активност након пероралне примене, метаболизам, елиминација и дужина дејства зависе од супституције у различитим положајима  $\beta$ -фенилетиламина:
  - ароматичног прстена у *мета*- и *пара*- положајима,
  - бочног етиламинског ланца у  $\alpha$ - и  $\beta$ -положајима и амино групи.



$\beta$ -фенилетиламин

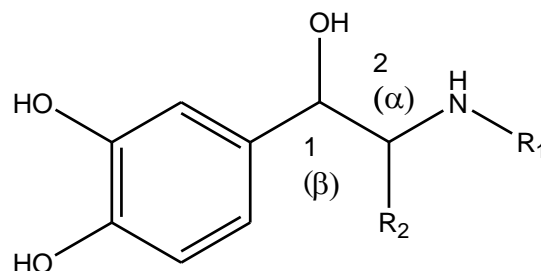
# Однос структуре и дејства адренергичких фенилетиламинских агониста



# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - структурни захтеви за активност -

- Активност адренергичких фенилетиламинских агониста је условљена присуством:
  - $\beta$ -фенилетиламинског скелета;
  - катехолског прстена;
  - хидроксилне групе у  $\beta$ -положају етиленаминског низа.
- Највећу адренергичку активност имају агонисти код којих је ароматични прстен етиленским низом повезан са амино групом.

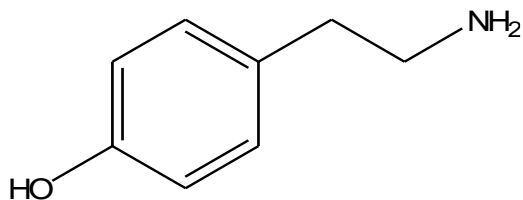


општа структура

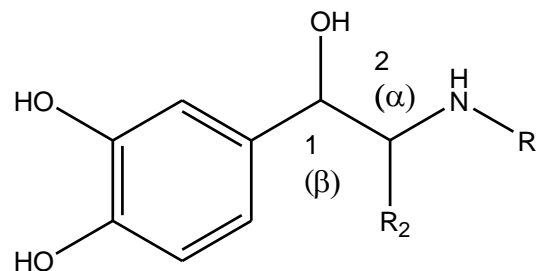
# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - супституенти на ароматичном прстену -

- Катехолски прстен (3', 4'-дихидроксибензен) је одговоран за агонистичку активност према  $\alpha$ - и  $\beta$ - рецепторима. Присуство хидроксилних група у овим положајима је значајно за интеракцију са рецептором.
- Агонисти са катехолским прстеном се метаболишу посредством COMT. Имају слабу активност након пероралне примене и кратко дејство. Хидрофилни су, па слабо продиру у ЦНС.
- Тирамин који у својој структури нема хидроксилну групу у положају 3', нема афинитет према адренергичким рецепторима.



тирамин



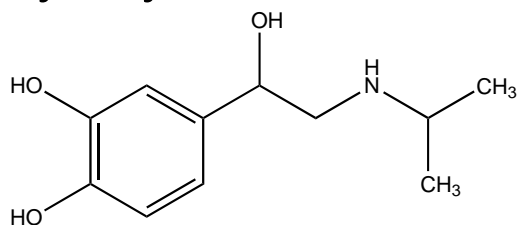
општа структура



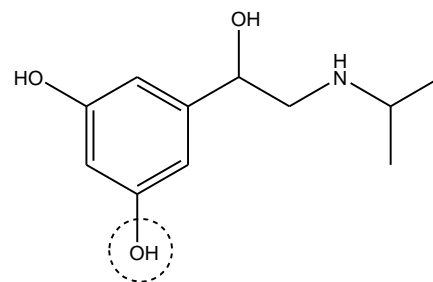
# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - супституенти на ароматичном прстену -

- Катехолски прстен је одговоран за постизање максималне агонистичке активности према адренергичким рецепторима. Како би се обезбедила селективнија агонистичка активност према одређеним подтипovima адренергичких рецептора катехолски прстен се може заменити супституисаним фенилним прстеном. На овај начин су добијени селективни  $\beta_2$ -агонисти.
  - Заменом катехолског прстена изопротеренола резорцинолским прстеном, добија се селективни  $\beta_2$ -агониста, метапротеренол.
- $\beta$ -агонисти који садрже резорцинол у својој структури имају бољу апсорпцију и дуже време дејства од аналога са катехолском структурном основом јер се не метаболишу у присуству COMT.



изопротеренол

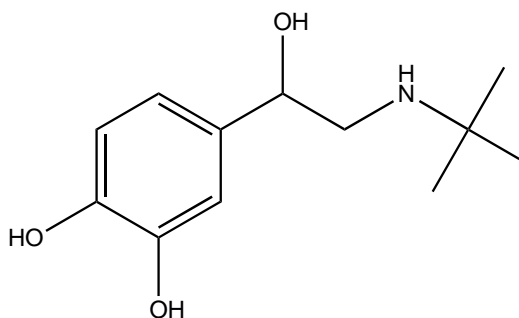


метапротеренол

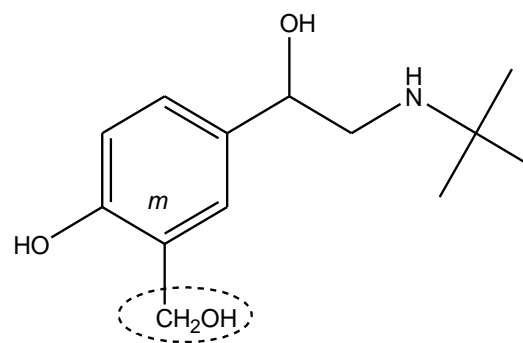
# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - супституенти на ароматичном прстену -

- Заменом хидроксилне групе у *мета*- положају катехолског прстена *N*-*tert*-бутилнорепинефрин хидроксиметил групом добијен је селективни  $\beta_2$ -агониста албутерол.
- Албутерол у својој структури не садржи катехолски прстен, тако да се не метаболише посредством COMT, па након пероралне примене има бољу биорасположивост и дуже деловање од аналога са катехолском структурном основом.



*N*-*tert*-бутилнорепинефрин

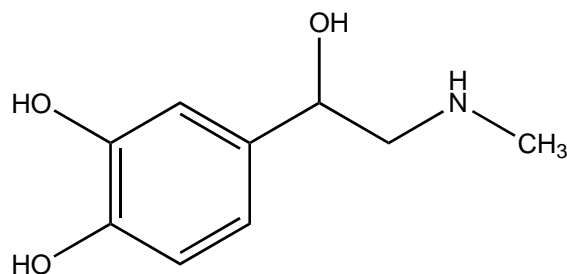


албутерол

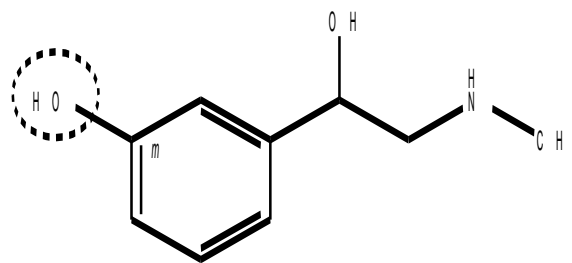
## SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

- супституенти на ароматичном прстену -

- Модификацијама у катехолском прстену утиче се и на селективност према  $\alpha$ -рецепторима. Катехолска структурна основа агониста условљава већу селективност према  $\alpha_2$ - него према  $\alpha_1$ -рецепторима.
- Дехидроксилацијом адреналина у *пара*-положају настаје фенилефрин, који је селективан према  $\alpha_1$ -рецепторима. Међутим, фенилефрин је мање потентан од адреналина.



адреналин

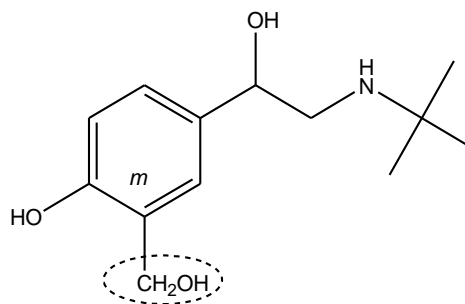


фенилефрин

# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

- супституенти на ароматичном прстену -

- Хидроксилна група може се заменити и са другим групама које могу градити водоничне везе са везивним местом на рецептору.
- Хидроксилна група у *мета*-положају се може заменити  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{NHCOR}$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  или  $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}$  групама, које ће интераговати са везивним местом рецептора.

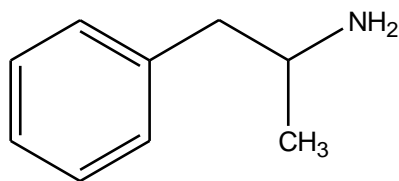


албутерол

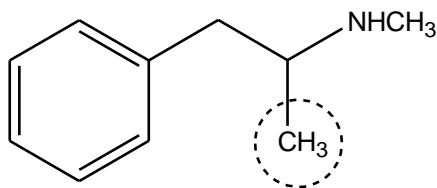
# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - супституенти на ароматичном прстену -

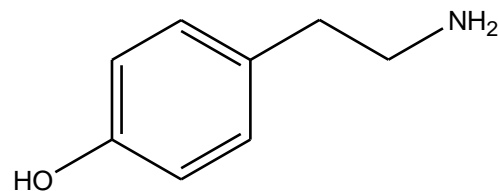
- Фенилетиламини који немају хидроксилну групу на прстену и у  $\beta$ -положају бочног ланца најчешће делују тако што ослобађају норепинефрин и због тога постижу индиректну симпатомиметичку активност.
- Због одсуства хидроксилних група ови молекули су липофилнији, лакше пролазе кроз крвно-моздану баријеру и имају централну активност, а такође се не метаболишу посредством COMT.



Амфетамин



Метамфетамин



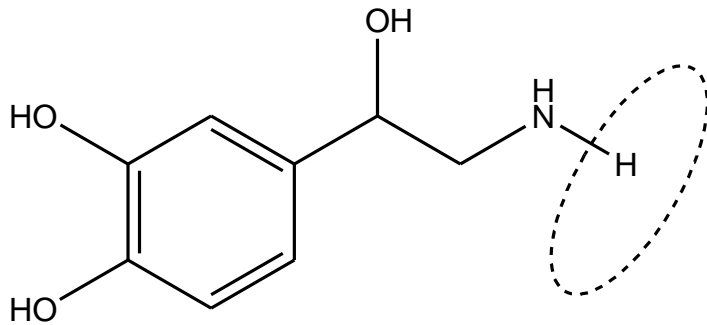
p-тирамин

## SAR адренергичких фенилетиламинских агониста -*супституција на атому азота етиламинског бочног ланца-*

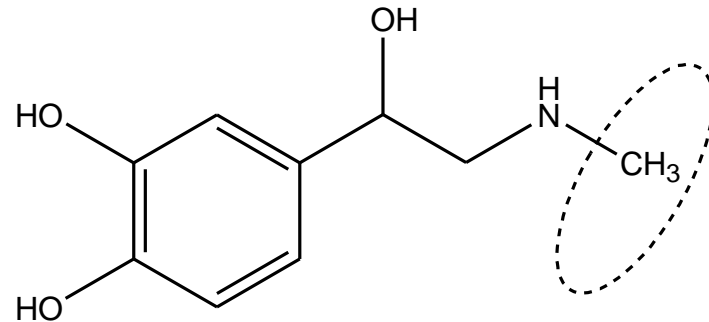
- Амино група се на физиолошкој рН вредности налази у јонизованом облику, што је важно за директну агонистичку активност. Одсуство амино групе условљава смањење активности. На активност утичу и супституенти на атому азота.
- Примарни и секундарни амини имају добру адренергичку активност, док терцијарни амини и кватернерне амонијум соли немају.
- Врста супституената на атому азота утиче на селективност агониста према рецепторима.
  - Повећањем волуминозности супституента на азоту, смањује се селективност према  $\alpha$ -рецепторима и повећава се селективност према  $\beta$ -рецепторима. Додатно, врста амино супституената утиче на селективност према подтиповима  $\beta$ -адренергичких рецептора ( $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -). (Видети структуре: норепинефрина, епинефрина, изопротеренола, *N-terc*-бутилнорепинефрина).

# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

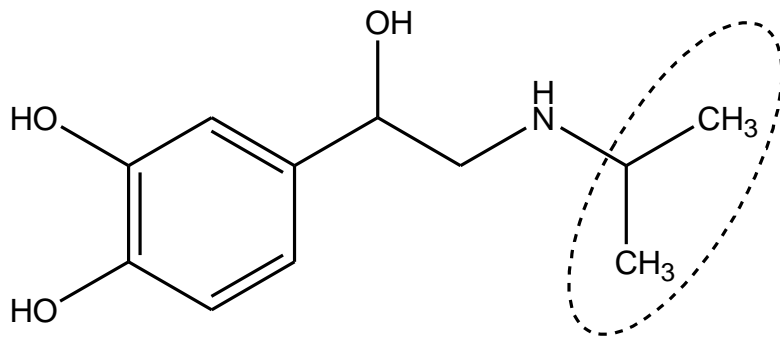
## -*супституција на атому азота етиламинског бочног ланца-*



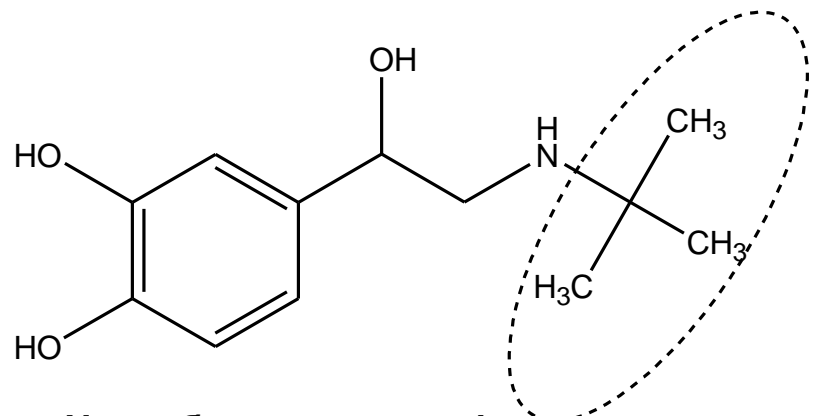
**норадrenalин**  
 $\alpha > \beta$  агониста  
 $\alpha$  агониста



**адrenalин**  
 $\alpha$ ,  $\beta_1$  и  $\beta_2$  агониста  
неселективни  $\alpha$  и  $\beta$  агониста



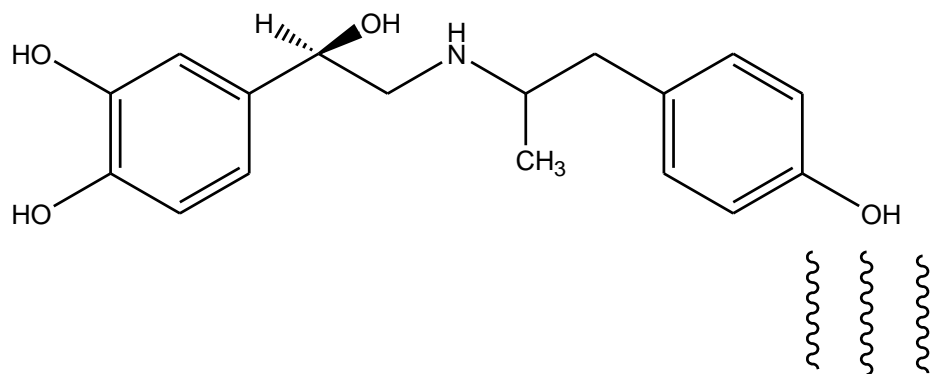
**изопротеренол**  
 $\beta_1$  и  $\beta_2$  агониста  
неселективни  $\beta$  агониста



***N*-terc-бутилнорепинефрин**  
селективни  $\beta_2$  агониста

## SAR адренергичких фенилетиламинских агониста *-супституција на атому азота етиламинског бочног ланца-*

- Повећање дужине алкилног ланца не доприноси активности, али увођење поларне функционалне групе на терминалну алкил групу, доводи до пораста активности.
- Увођење фенолне групе у положају С-2 алкилног ланца доводи до значајног пораста активности, услед њене способности да гради додатне водоничне везе са везивним местом рецептора.



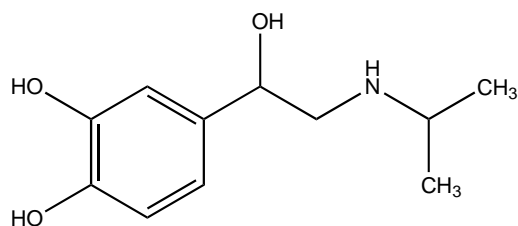
Додатне везивне интеракције



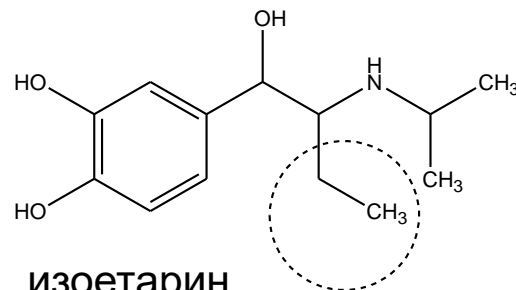
# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - супституција на $\alpha$ -угљениковом атому етиламинског бочног ланца -

- Супституција водоника на  $\alpha$ -угљениковом атому етиламинског бочног ланца метил или етил групом:
  - успорава метаболизам (посредован моноамино оксидазом - MAO)
  - повећава липофилност,
  - повећава активност након пероралне примене и
  - побољшава активност у ЦНС-у,
  - смањује директну агонистичку активност према  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторима,
  - утиче на селективност према  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторима.
- Увођењем етил групе на  $\alpha$ -угљеников атом етиламинског бочног ланца повећава се селективност према  $\beta$ -адренергичким рецепторима (изоетарин у односу на изопротеренол).



изопротеренол

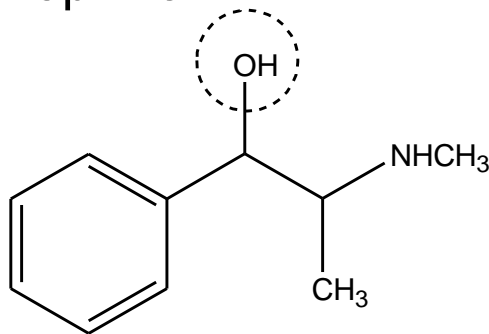


изоетарин

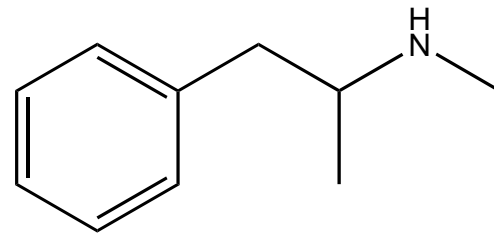
# SAR адренергичких фенилетиламинских агониста

## - супституција на $\beta$ угљениковом атому етиламинског бочног ланца -

- Супституција хидроксилне групе на  $\beta$  угљениковом атому етиламинског бочног ланца смањује се липофилност, а самим тим и активност у ЦНС-у. Са друге стране, побољшава се агонистичка активност према  $\alpha$ - и  $\beta$ -рецепторима (ефедрин у односу на метамфетамин).
- Једињења која немају хидроксилну групу у овом положају показују знатно нижу активност према адренергичким рецепторима.



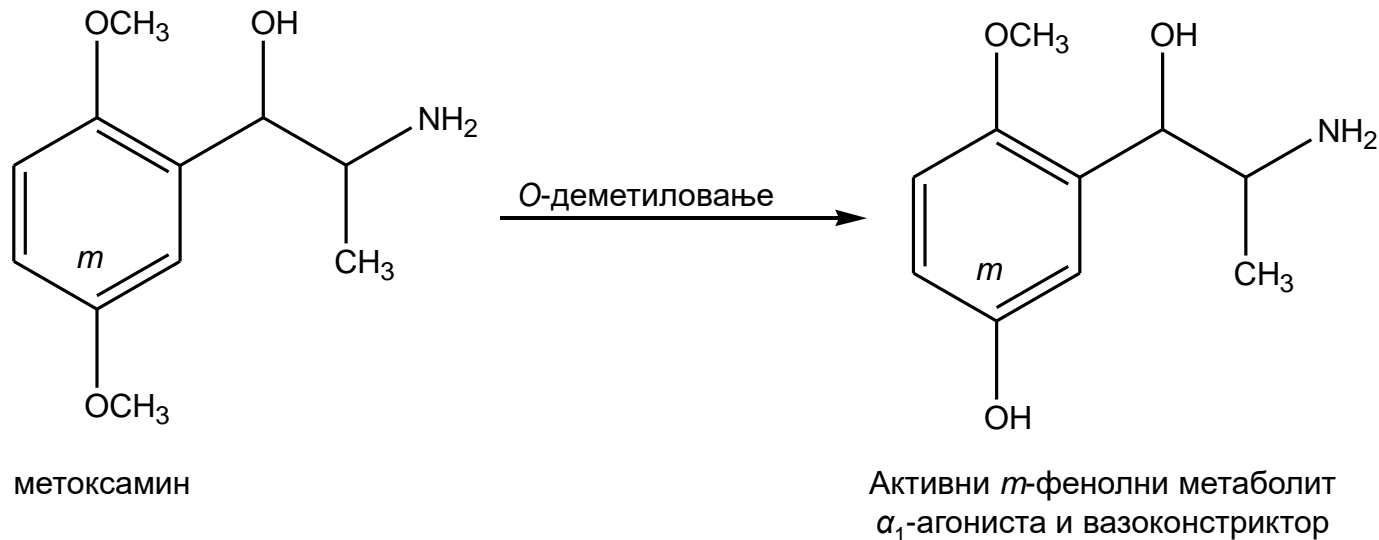
**ефедрин** ( $\log P = 1,05$ )  
већа  $\alpha$  и  $\beta$  активност  
мање липофилан  $\rightarrow$   
мања активност у ЦНС-у



**метамфетамин** ( $\log P = 1,97$ )  
мања  $\alpha$  и  $\beta$  активност  
више липофилан  $\rightarrow$   
већа активност у ЦНС-у

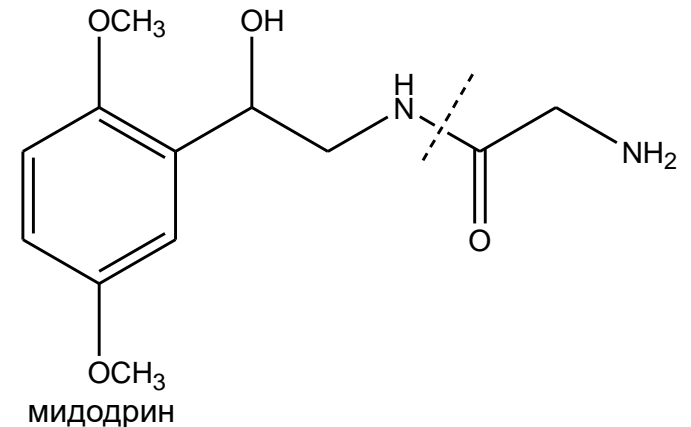
## Најзначајнији фенилетиламински агонисти $\alpha$ -адренергичких рецептора

- Сви селективни агонисти адренергичких  $\alpha_1$ -рецептора изазивају вазоконстрикцију.
- **Метоксамин** је  $\alpha_1$ -агониста и до његове биоактивације долази О-деметилацијом, при чему настаје активни *m*-фенолни метаболит.

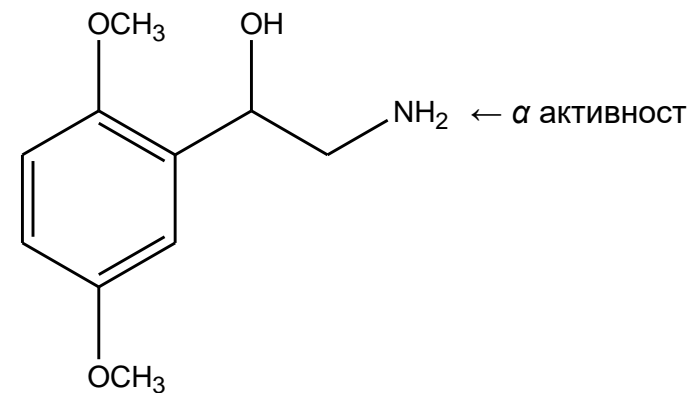


# Најзначајнији фенилетиламински агонисти $\alpha$ -адренергичких рецептора

- **Мидодрин** је прекурзор селективног  $\alpha_1$ -агонисте **десглимидодрина**.
- Амидна хидролиза *N*-глицил дела из мидодрина се одвија у јетри, под дејством амидаза.
- Мидодрин је дериват диметокси- $\beta$ -фенилетиламина.
- Поседује вазоконстрикторне особине па се користи за лечење симптоматске ортостатске хипотензије и активан је након пероралне примене.



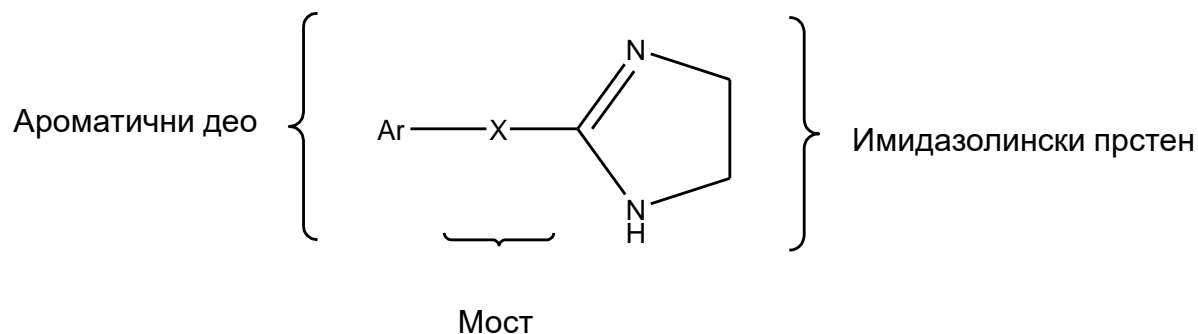
амидазе у јетри



десглимидодрин

# Арилимидазолински агонисти $\alpha$ -адренергичких рецептора

- Арилимидазолински аналози могу бити неселективни или селективни.
- Већина арилимидазолинских аналога има хетероциклично имидазолинско језгро које је мостом X (метиленска или амино група) повезано са супституисаним ароматичним прстеном.

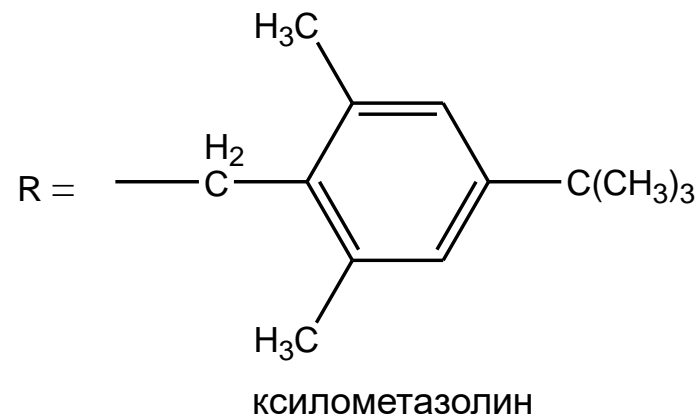
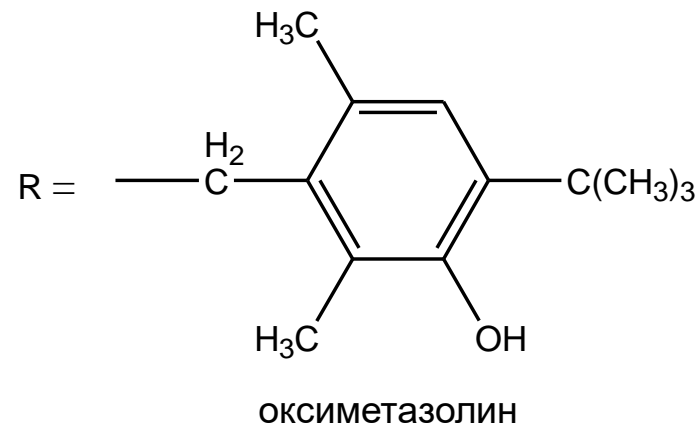
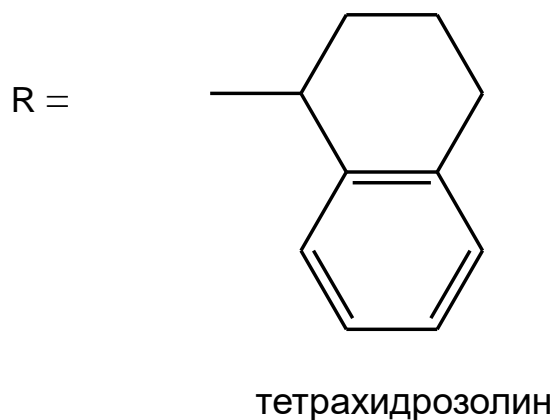
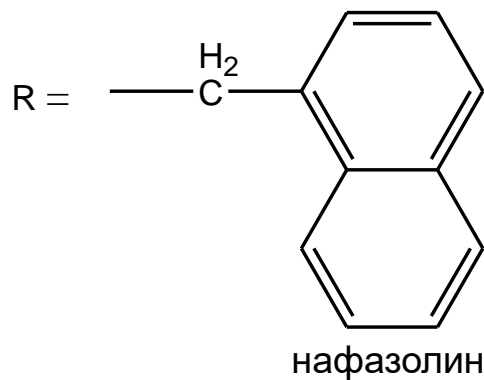
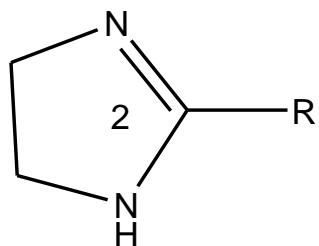


X = CH<sub>2</sub> ( $\alpha_1$  агониста) или NH ( $\alpha_2$  агониста)

## Арилимидазолински агонисти $\alpha$ -адренергичких рецептора

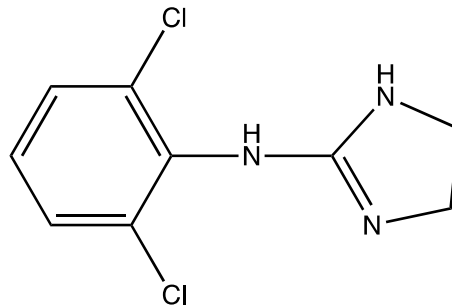
- Активност арилимидазолинских агониста је боља када је ароматични прстен супституисан у оба *орто*-положаја халогеном (нпр., хлор) или другим малим групама.
- Арилимидазолини својим ароматичним делом на другачији начин интерагују са  $\alpha$ -рецепторима у односу на  $\beta$ -фенилетиламинe, због чега им је однос структуре и дејства различит.

# Најзначајнији арилимидазолински агонисти $\alpha_1$ -адренергичких рецептора



## Агонисти $\alpha_2$ -адренергичких рецептора

- **Клонидин** у својој структури има хлоро групе у *орто*-положајима и NH мост уместо  $\text{CH}_2$  мост присутног код 2-аралкилимидазолинских агониста адренергичких  $\alpha_1$ -рецептора.
- Антихипертензивни ефекат клонидина не зависи само од интеракције са  $\alpha_2$ -рецепторима у мозгу, већ и од проласка кроз крвно-моздану баријеру.

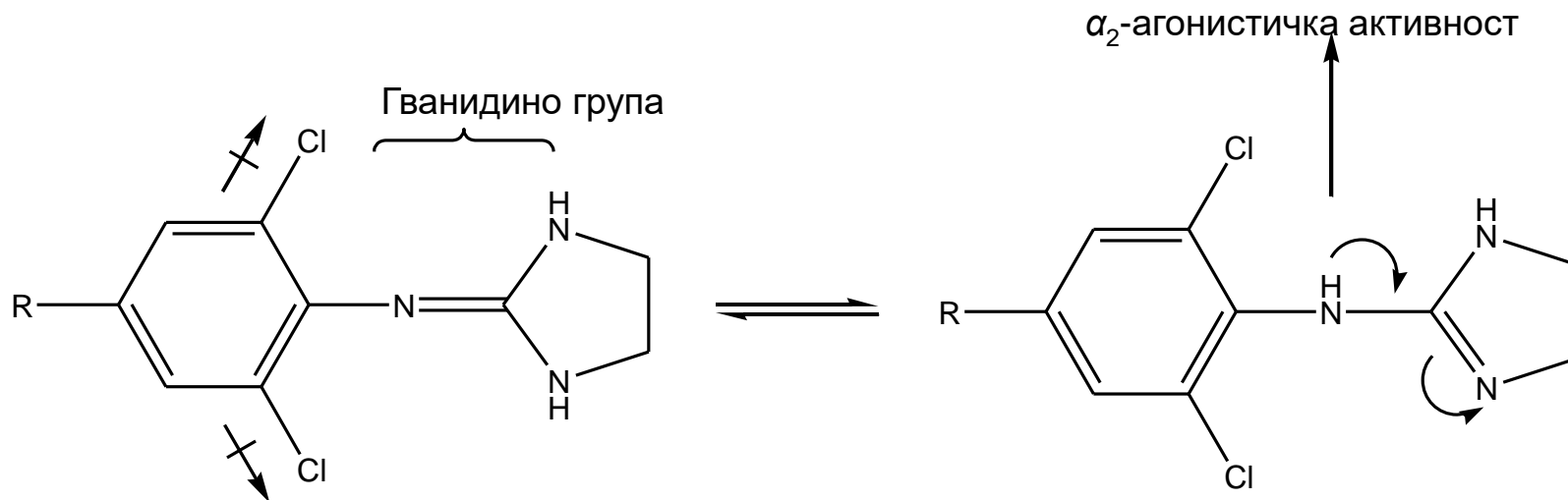


КЛОНИДИН



## Агонисти $\alpha_2$ -адренергичких рецептора

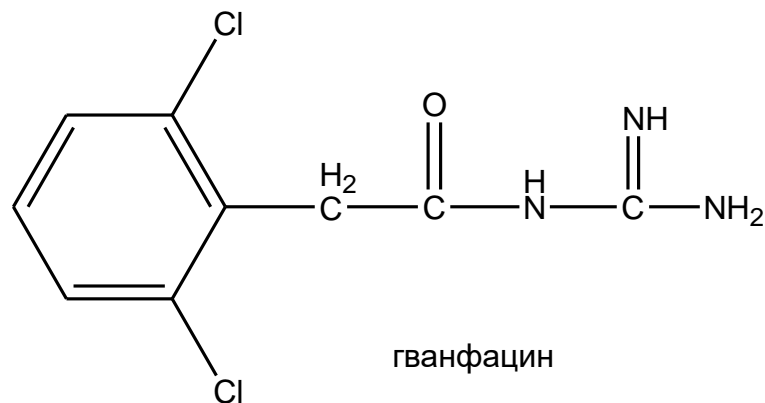
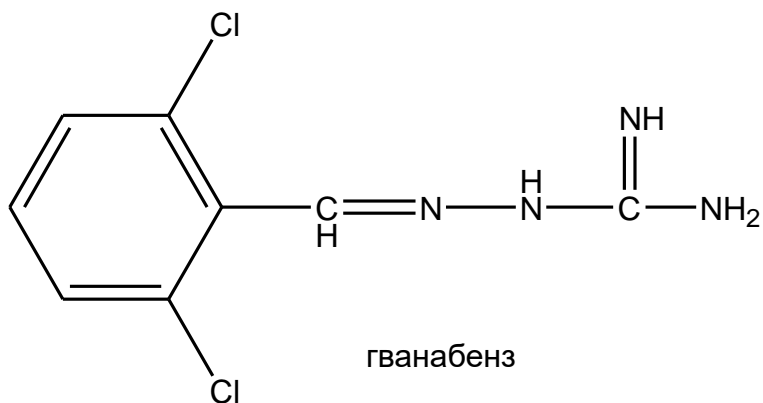
- Базност гванидинске групе клонидина се смањује због индуктивних и резонантних ефеката дихлорофенилног прстена, па се тако на физиолошкој рН вредности клонидин налази у нејонизованом облику и пролази кроз крвно-моздану баријеру.



Клонидин ( $pK_a = 8$ )	: R= H	→ пролази у ЦНС
4-хидроксиклонидин	: R= OH	→ не пролази у ЦНС
Апраклонидин ( $pK_a = 9,22$ )	: R= NH <sub>2</sub>	→ не пролази у ЦНС

## Најзначајнији представници агониста $\alpha_2$ -адренергичких рецептора са отвореним имидазолинским прстеном

- Хемијски и фармаколошки аналози клонидина, **гванабенз** и **гванфацин** су имидазолидини отвореног прстена.
- Коњугација гванидино дела гванабенза са  $-\text{CH}=\text{N}-$  мостом и гванфацина са  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  мостом доводи до снижења  $\text{pK}_a$  базне групе, тако да су на физиолошкој рН оба лека у нејонизованом облику, пролазе кроз крвно-моздану баријеру и имају високу биорасположивост након пероралне примене.

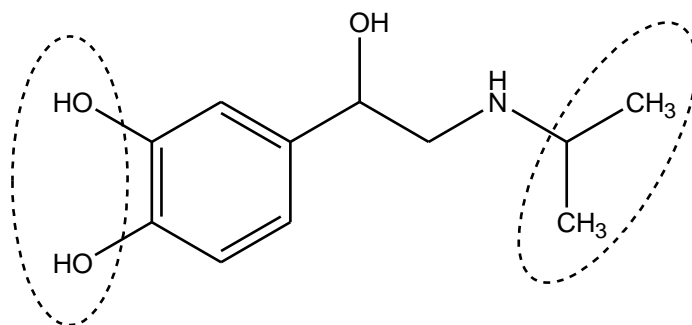


## 2-аралкилимидазолински агонисти $\alpha_1$ -адренергичких рецептора

- Сви 2-аралкилимидазолински агонисти  $\alpha_1$ -адренергичких рецептора садрже фенилетиламинску структуру.
- Липофилне групе у *орто*- положају фенилног прстена су важне за активност према  $\alpha$ -рецепторима, док су липофилни *мета*- или *пара*- волуминозни супституенти на фенилном прстену важни за  $\alpha_1$ -селективност.
- На физиолошкој рН вредности, 2-аралкилимидазолини се налазе у јонизованом облику, због базних особина имидазолинског прстен ( $pK_a = 10-11$ ) и из тог разлога слабо пролазе крвно-мождану баријеру.

# Агонисти адренергичких $\beta$ -рецептора

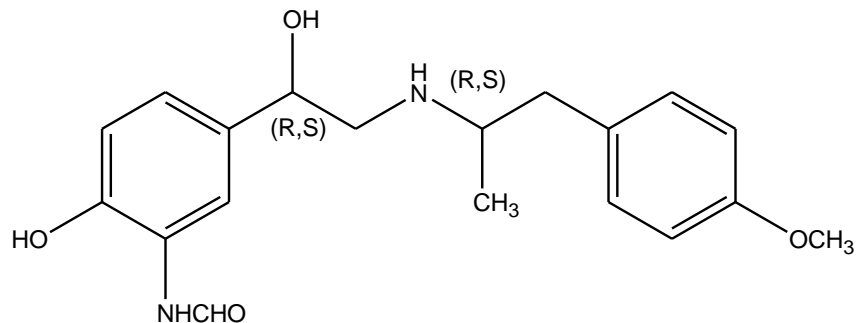
- **Изопротеренол** је прототип неселективних  $\beta$ -агониста ( $\beta_2/\beta_1 = 1$ ), који не поседује активност према адренергичким  $\alpha$ -рецепторима, што је последица супституције атома азота изопропил групом.
- Иако је један од најпотентнијих бронходилататора, изопротеренол има ограничену употребу због нежељених ефеката на срце. Овај недостатак је превазиђен дизајном и синтезом некатехолских селективних  $\beta_2$ -агониста.



изопротеренол

# Агонисти адренергичких $\beta$ -рецептора

- **Формотерол** је липофилни  $\beta_2$ -агониста дугог дејства.
- Његово дуго дејство је резултат везивања за липидни двослој мембране, из ког постепено дифундује и обезбеђује продужену стимулацију  $\beta_2$ -рецептора.
- Поседује два хирална центра и користи се као рацемска смеша (*R,R*) и (*S,S*) енантиомера.



формотерол

## Агонисти адренегичких рецептора са индиректном симпатомиметичком активношћу

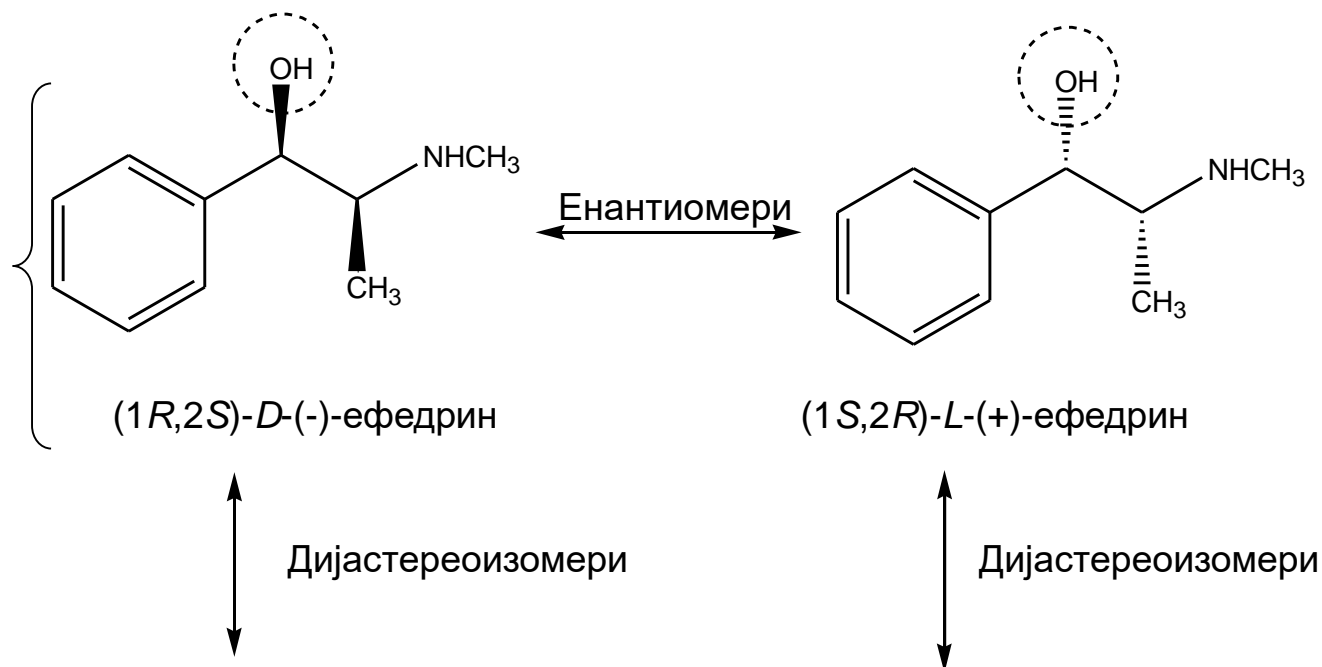
- Симпатомиметици индиректног дејства делују тако што продиру у нервне завршетке механизмом активног преузимања и ослобађају ендогени нореpineфрин.
- Терапијски значајни симпатомиметици са индиректним дејством нису деривати катехола и у највећем броју случајева не садрже фенолну хидроксилну групу.
- Присуство хидроксилне групе у  $\beta$ -положају етиламинског бочног ланца смањује ефикасност, док присуство метил групе у  $\alpha$ -положају повећава ефикасност агониста адренегичких рецептора са индиректним дејством.

## Симпатомиметици са комбимешовитим дејством

- Симпатомиметици са мешовитим дејством, деривати фенилетиламина, углавном не садрже хидроксилне групе на ароматичном прстену, али имају хидроксилну групу у  $\beta$ -положају етиламинског бочног ланца.
- (1*R*,2*S*)-*D*-(-)-ефедрин је класичан пример симпатомиметика са мешовитим дејством, који делује на  $\alpha$ - и на  $\beta$ -рецепторе. Због недостатка фенолних -ОН група и могућности за грађење водоничних веза, ефедрин је мање поларан и пролази кроз крвно-моздану баријеру боље него други катехоламини.
- Ефедрин има два асиметрична атома угљеника и четири оптички активна изомера. *Erythro* рацемат се назива ефедрин, а *threo* рацемат је познат као псеудоефедрин ( $\psi$ -ефедрин).
- Од сва четири изомера, природни ефедрин (*D*-(-)-изомер) је најактивнији као пресорни амин, јер има оптималну (1*R*, 2*S*) конфигурацију.

# Агонисти адренегичких рецептора са комбинованим механизмом дејства

Ефедрин = *erythro*  
рацемат  
*cis*  
комбиновани  
механизм дејства



Псеудоефедрин  
= *threo* рацемат  
*trans*  
индиректно  
дејство

