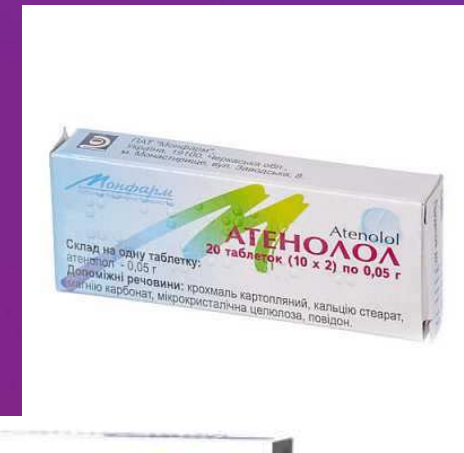


АЛКІЛАМІНОПОХІДНІ

ФЕНОЛІВ

Адренергічні засоби



КАТЕХОЛАМІНИ. БІОСИНТЕЗ АДРЕНАЛІНУ

2

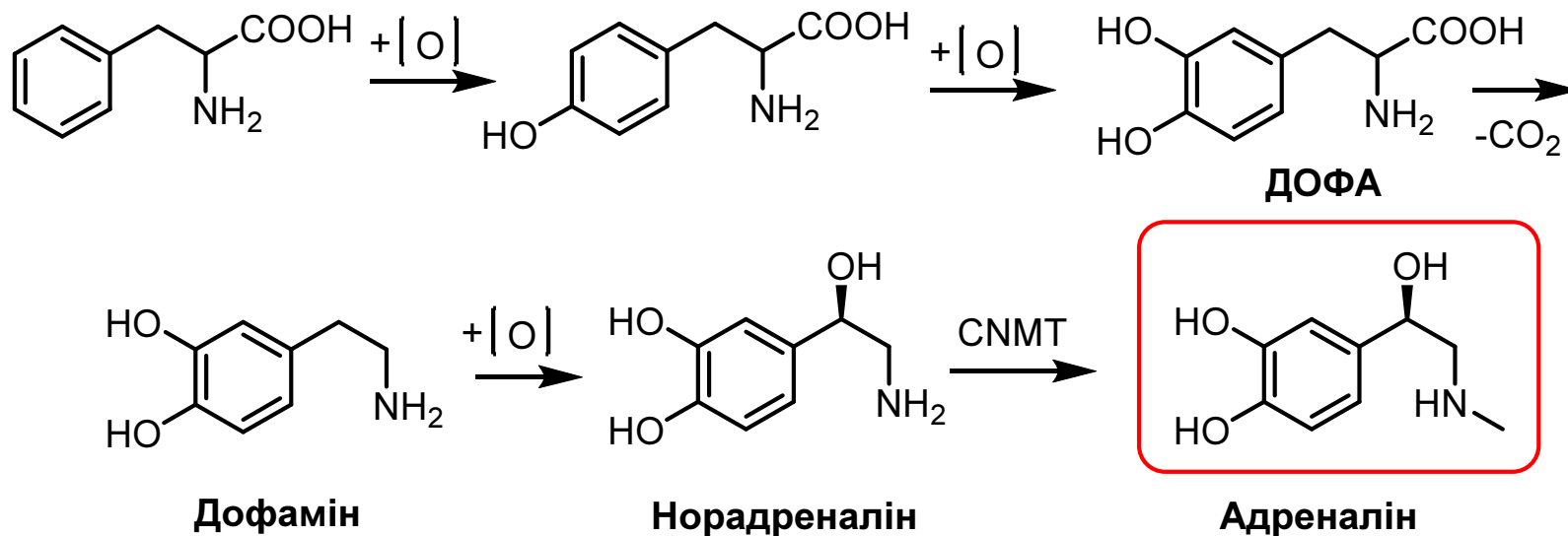
1901 р. – виділено адреналін

1904 р. – синтезовано адреналін

1910 р. – розпочато вивчення зв'язку “структура – дія” адреноміметиків

1925 р. – здійснено синтез ефедрину

1939 р. – з'ясовано шлях біосинтезу катехоламінів

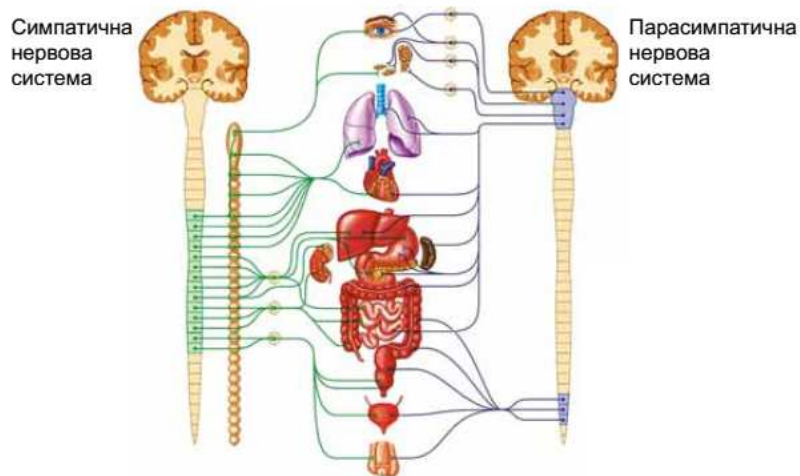
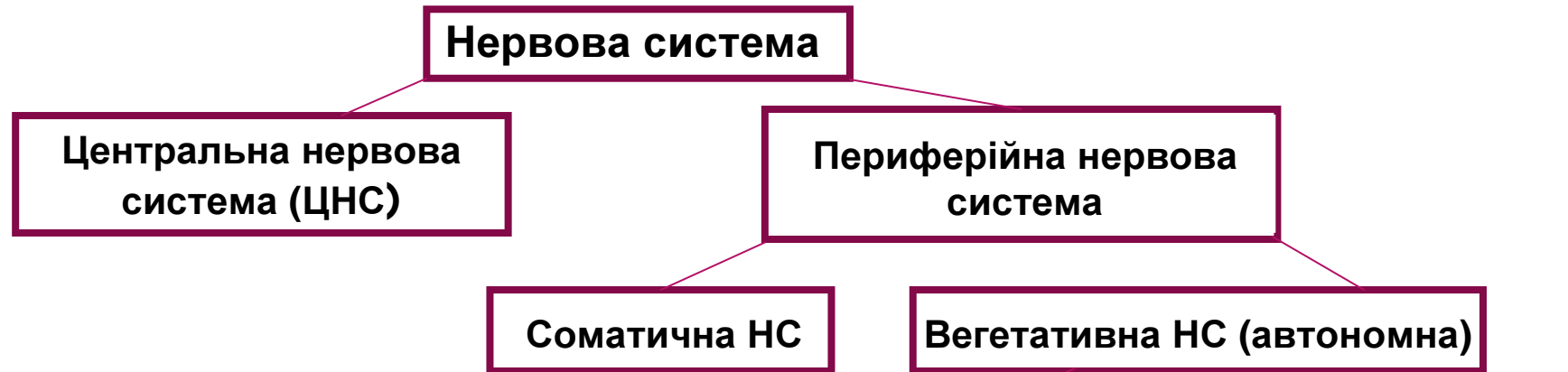


ПЕРИФЕРІЙНА НЕРВОВА СИСТЕМА

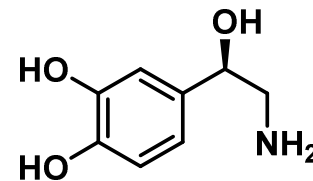
3

1906 р. – Н.Н. Dale передбачив різні типи адренорецепторів

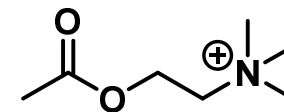
1948 р. – R.P. Ahlquist диференціював α - та β -адренорецептори



Симпатична НС



Парасимпатична НС

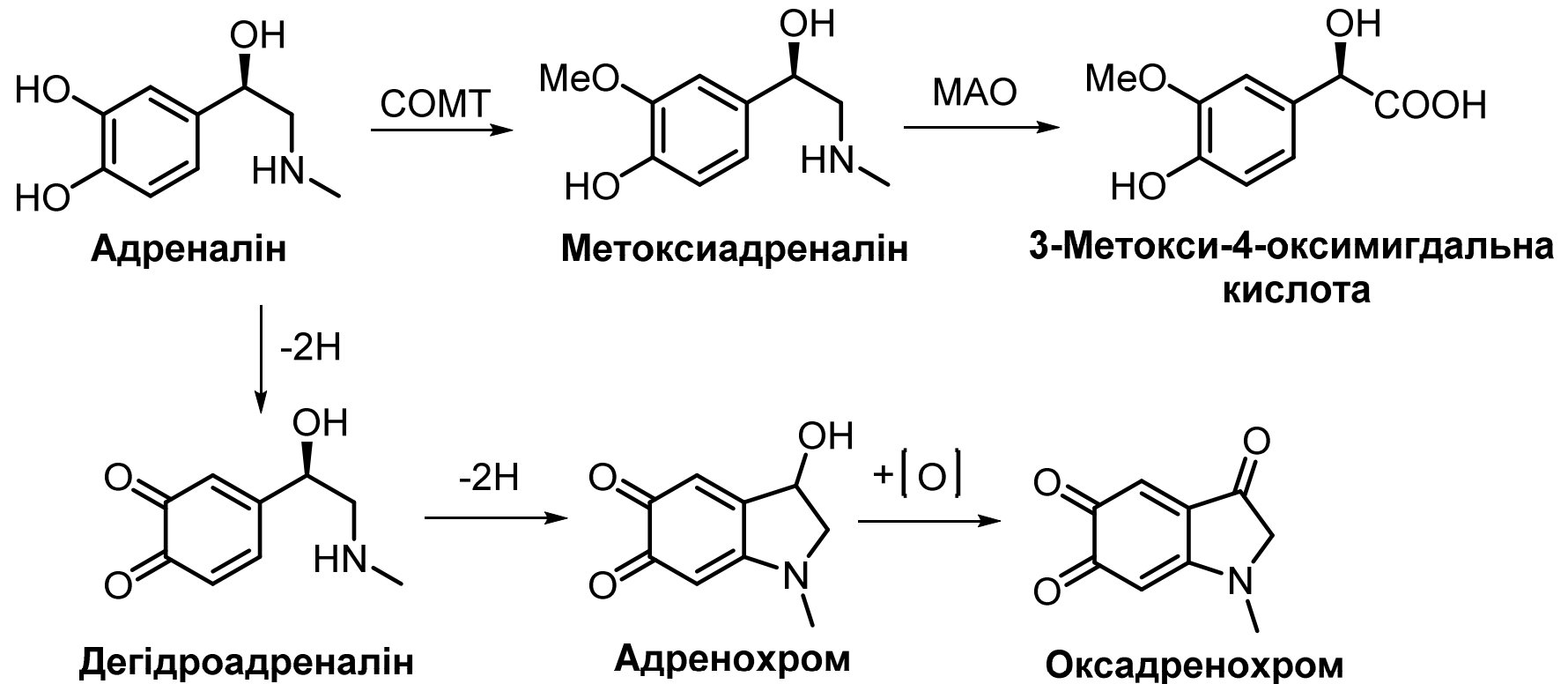


↑ Серце, ЧСС, ССС ↓

↑ Судини серця, мозку, легень ↓

МЕТАБОЛІЗМ КАТЕХОЛАМІНІВ

4

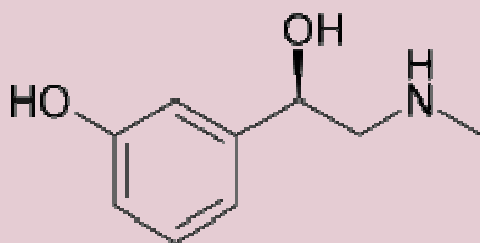


АДРЕНОМІМЕТИКИ

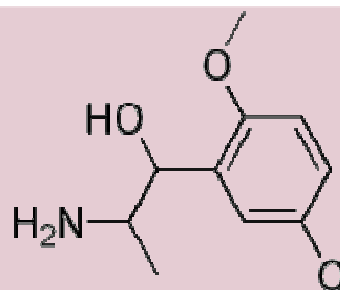
(агоністи адренорецепторів)

Активатори α -рецепторів

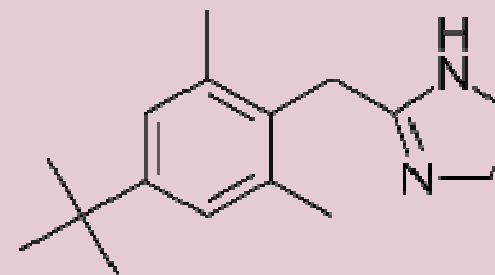
α 1-агоністи



мезатон

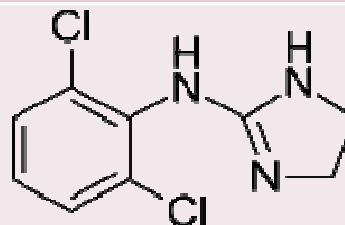


метоксамін

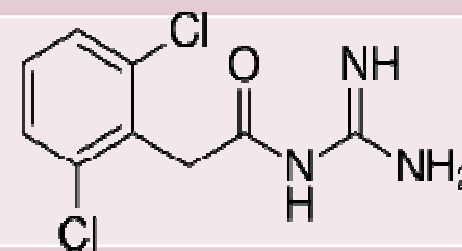


ксилометазолін

α 2-агоністи



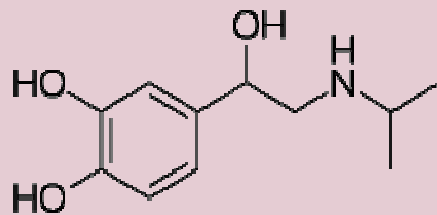
клонідин



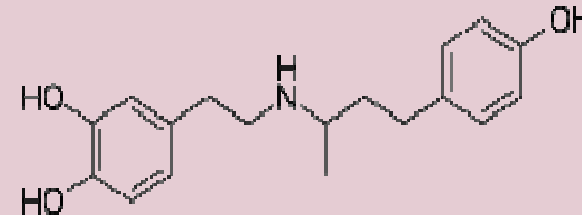
гуанфацин

Активатори β -рецепторів

β_1 -агоністи

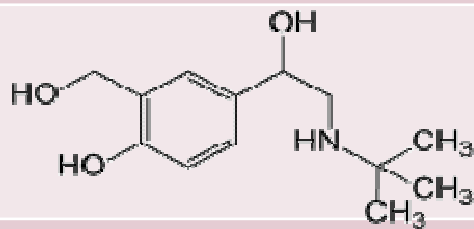


ізадрін

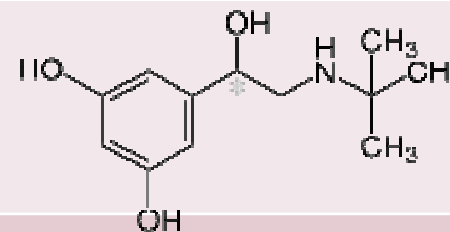


добутамін

β_2 -агоністи

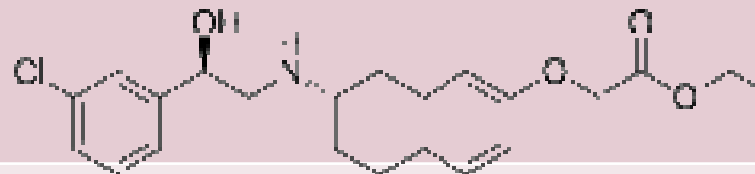


сальбутамол



тербуталін

β_3 -агоністи



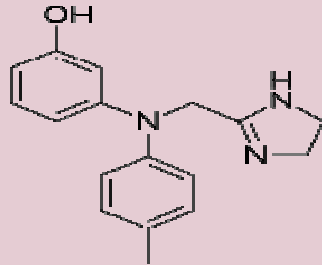
амібегрон

АДРЕНОЛІТИКИ (антагоністи адренорецепторів)

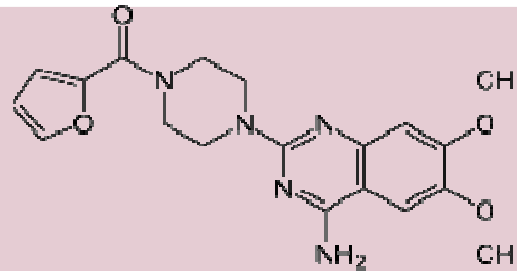
7

α -адреноблокатори

α 1-адреноблокатори

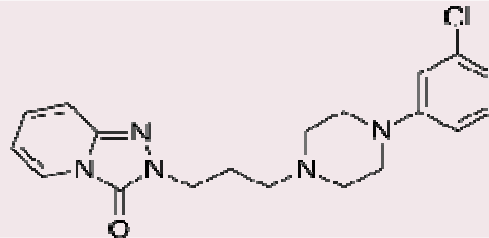


фентоламін

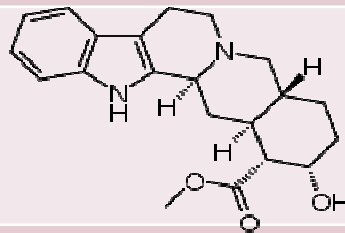


празосін

α 2-адреноблокатори



тразодон

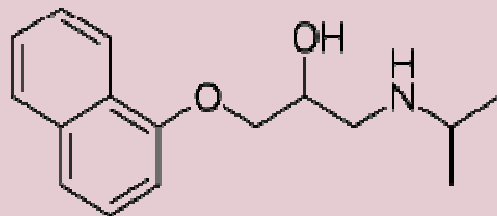


іохімбін

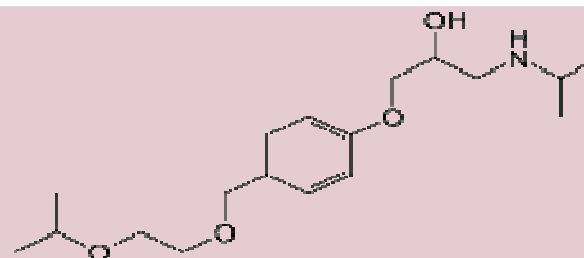
β -Адреноблокатори

8

β_1, β_2 -адреноблокатори

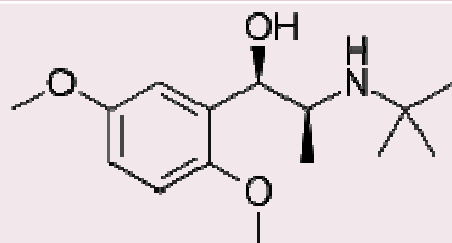


пропранолол

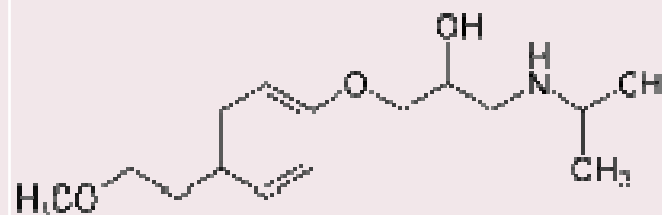


бісопролол

β_2 -адреноблокатори

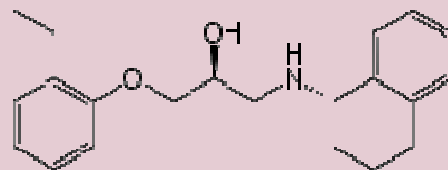


бутоксамін



метопролол

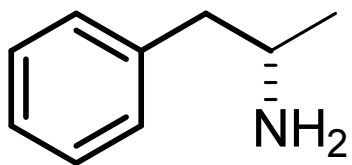
β_3 -адреноблокатори



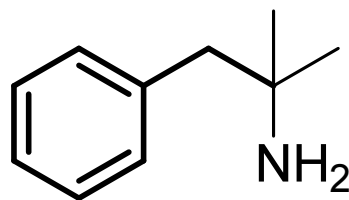
SR 59230A

Амфетаміни

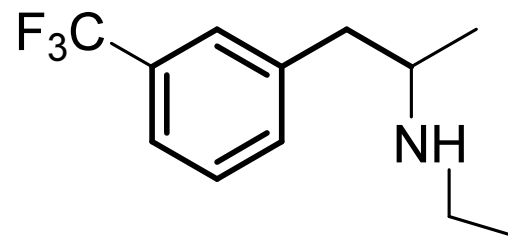
9



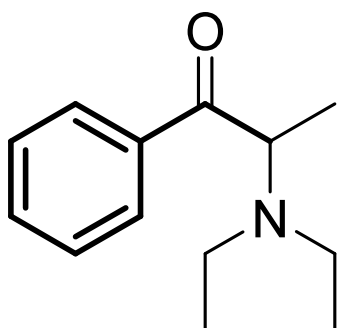
Амфетамін



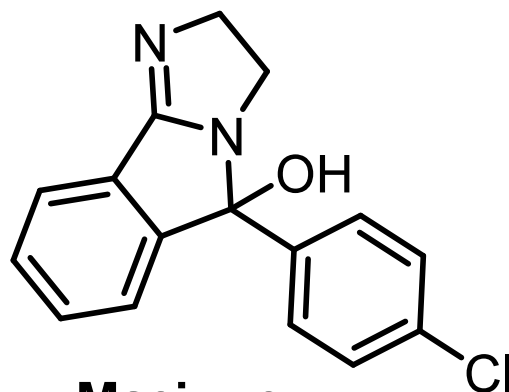
Фертермін



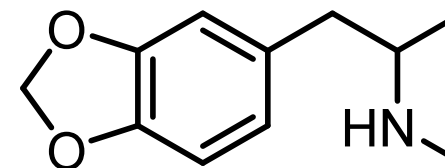
Фенфлурамін



Діетилпропіон



Мазіндол

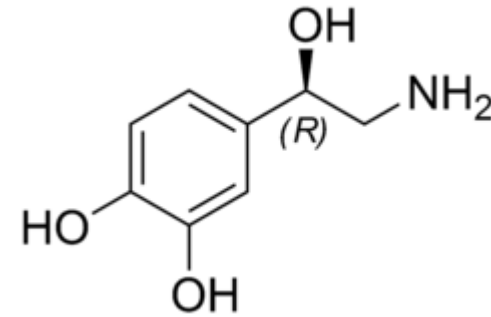
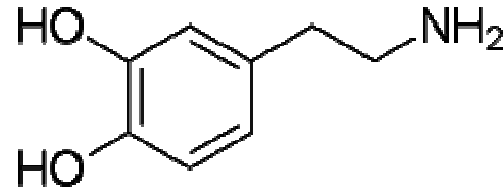
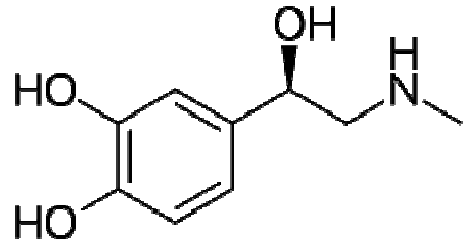


**Метилендіоксиметамфетамін,
MDMA
"екстазі"**

Зв'язок “структура – активність” у ряду модуляторів адренергічних рецепторів

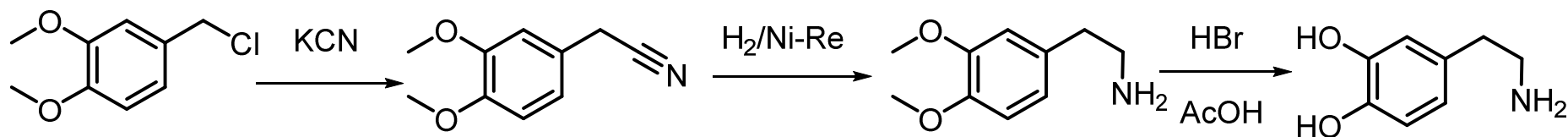
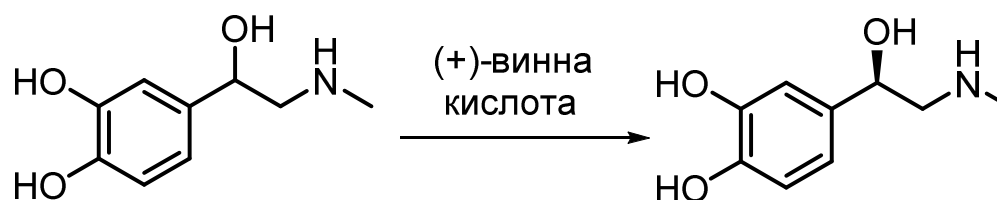
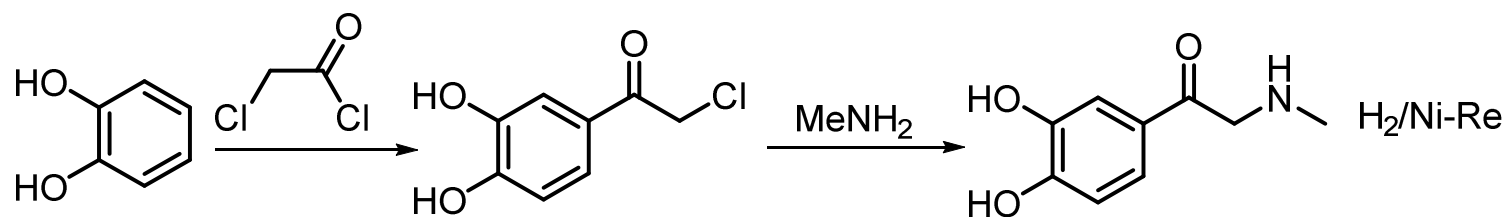
- Втрата **ОН**-групи зменшує спорідненість до рецепторів.
- Зв'язок з α -рецепторами забезпечує наявність **ОН**-груп у **3,4**-положеннях арильного кільця.
- Спорідненість до β -рецепторів пов'язана з наявністю **ОН**-груп у **3,5**-положеннях арильного кільця.
- Подовження бокового ланцюга та його розгалуження сприяє підвищенню ефективності та метаболічній стабільності.
- Підвищення об'єму замісника біля атома Нітрогену підвищує спорідненість до рецепторів, сприяє прояву адренолітичної активності.
- **R** конфігурація **C-1** атома та **S** конфігурація **C-2** атома у боковому ланцюзі забезпечує спорідненість до рецепторів.
- Введення атомів галогенів в арильне кільце сприяє збереженню активності, але підвищує токсичність.
- Відсутність **ОН**-груп та зміна замісників в аміногрупі веде до впливу на ЦНС (амфетаміни).

Адреналін, дофамін, норадреналін



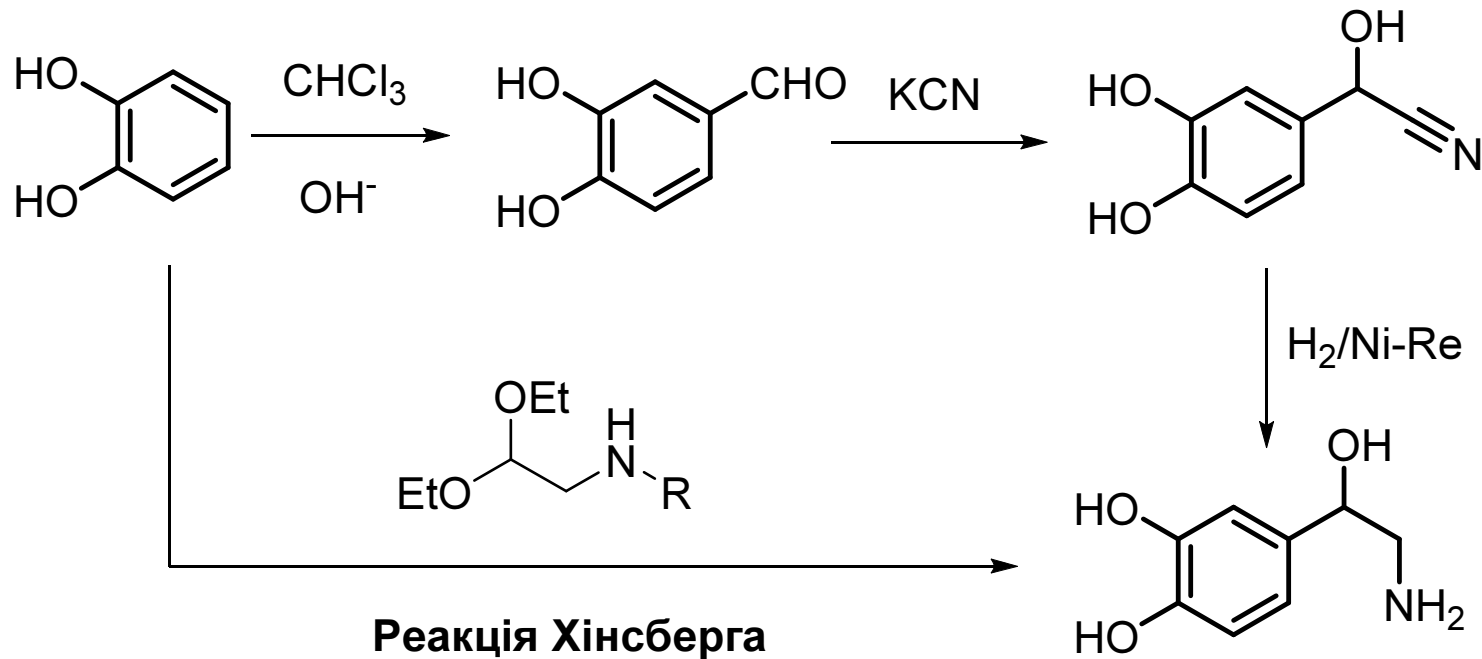
Синтез адреналіну і дофаміну

12



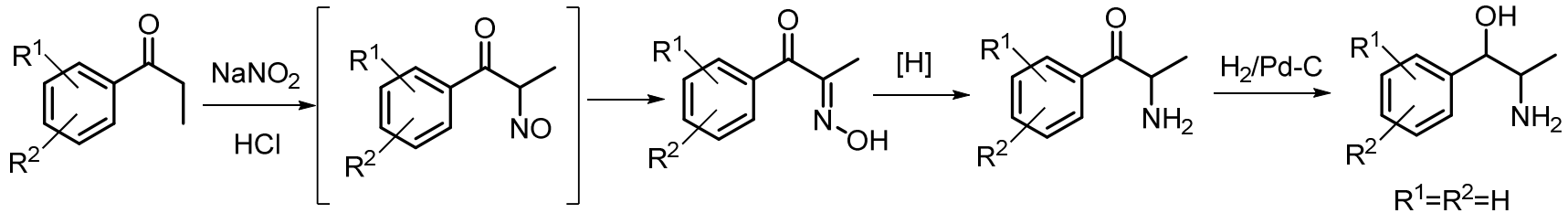
Синтез норадреналіну

13



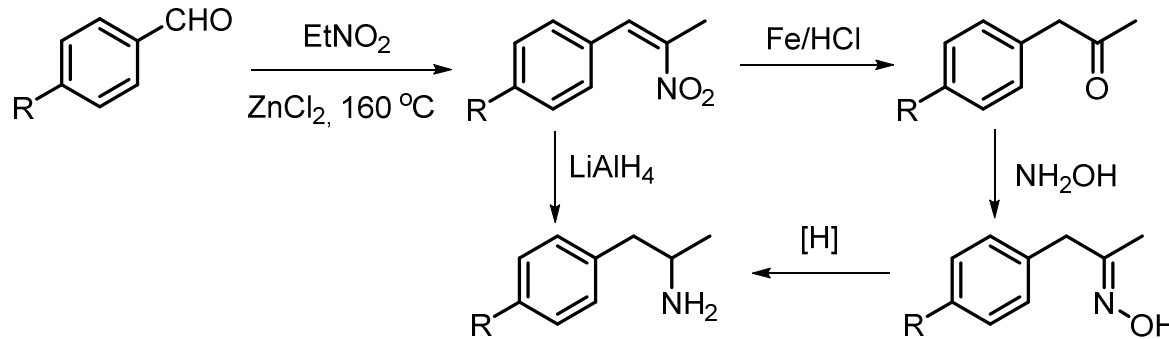
Способи синтезу α 1-адреноміметиків

13

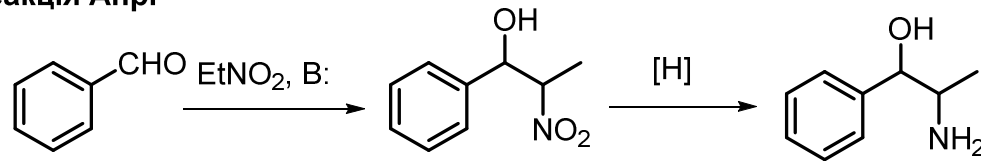


Реакція Прібса

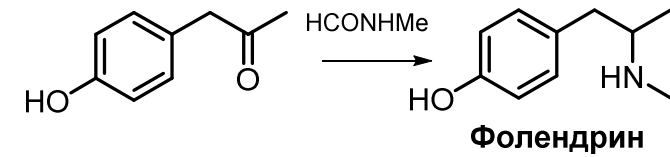
фенілпропаноламін



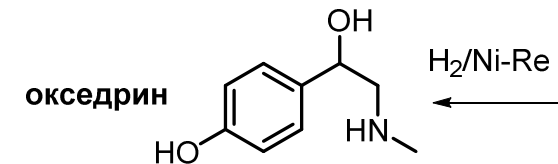
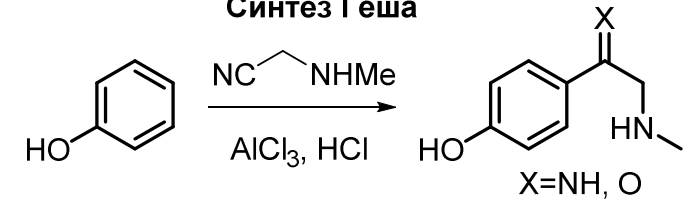
Реакція Анрі



Реакція Лейкарта-Валаха

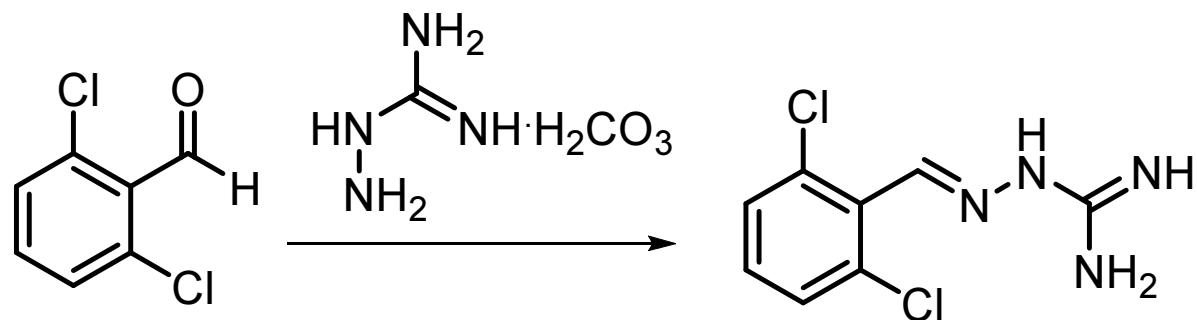


Синтез Геша

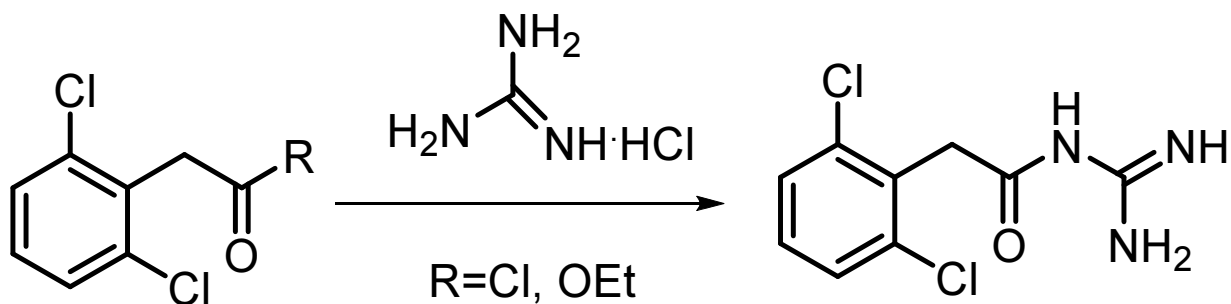


Синтез $\alpha 2$ -адреноміметиків

14



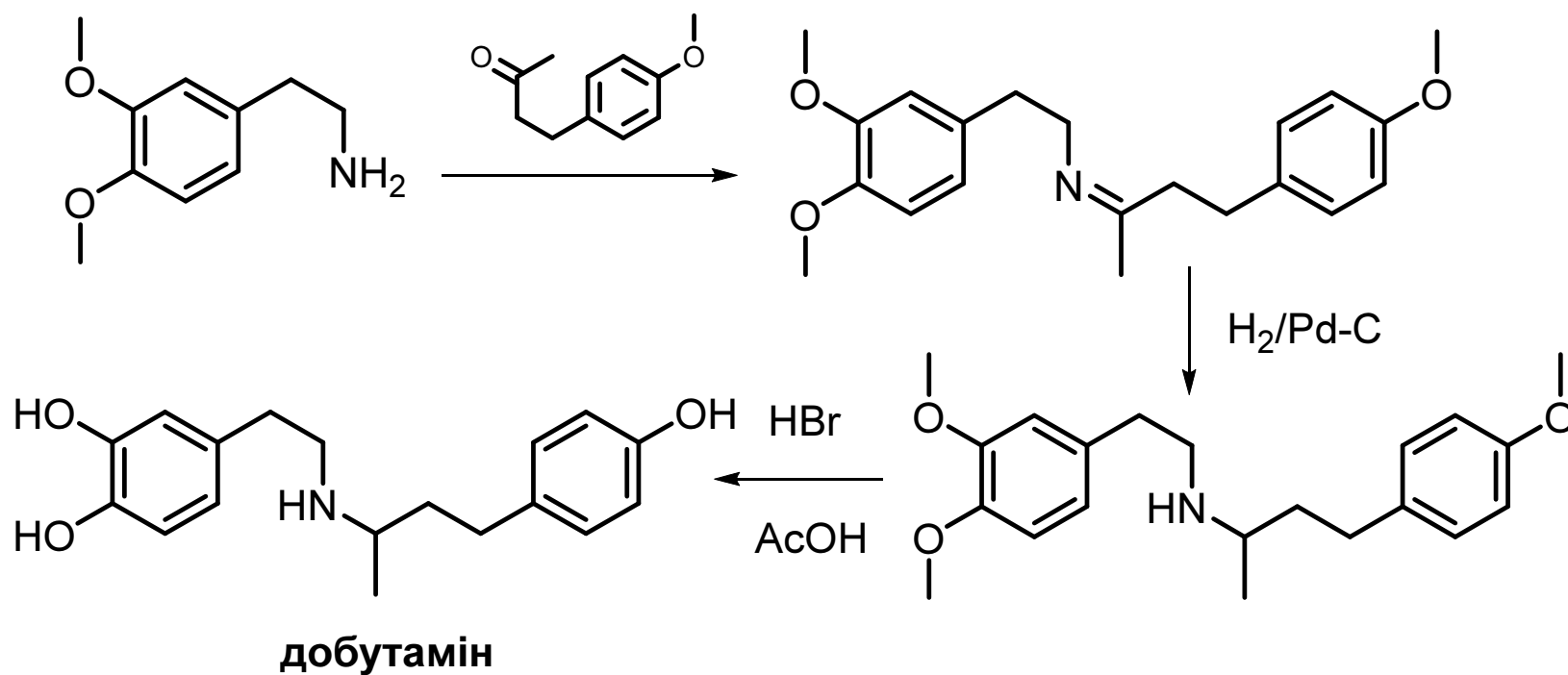
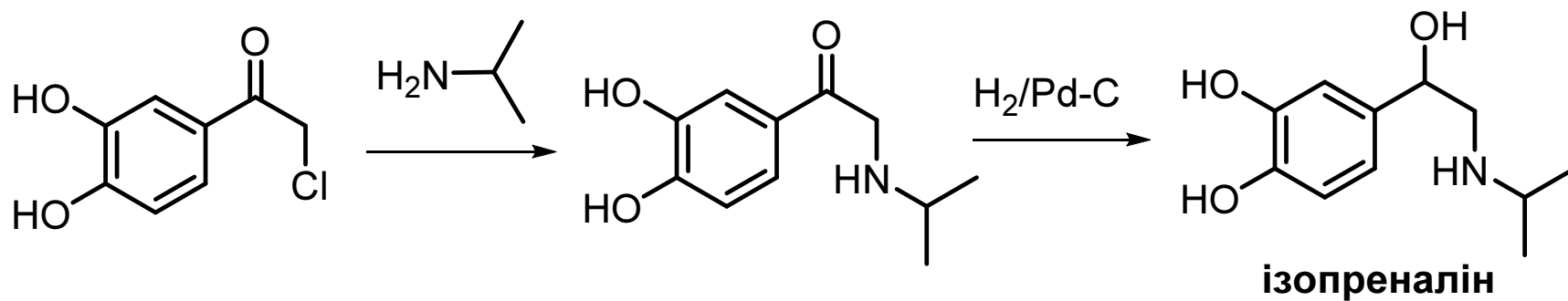
гуанбенз



гуанфацин

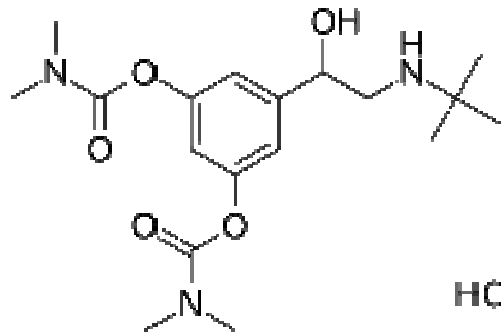
Синтез β1-адреноміметиків

16

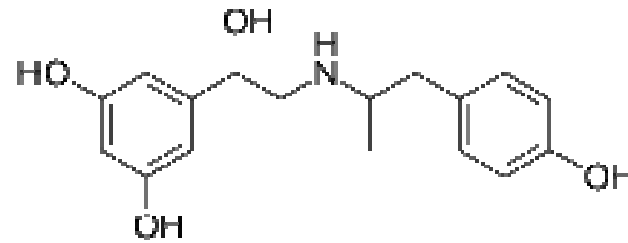


β2 -адреноміметики

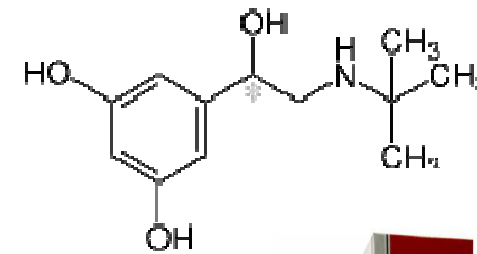
17



БАМБУТЕРОЛ,



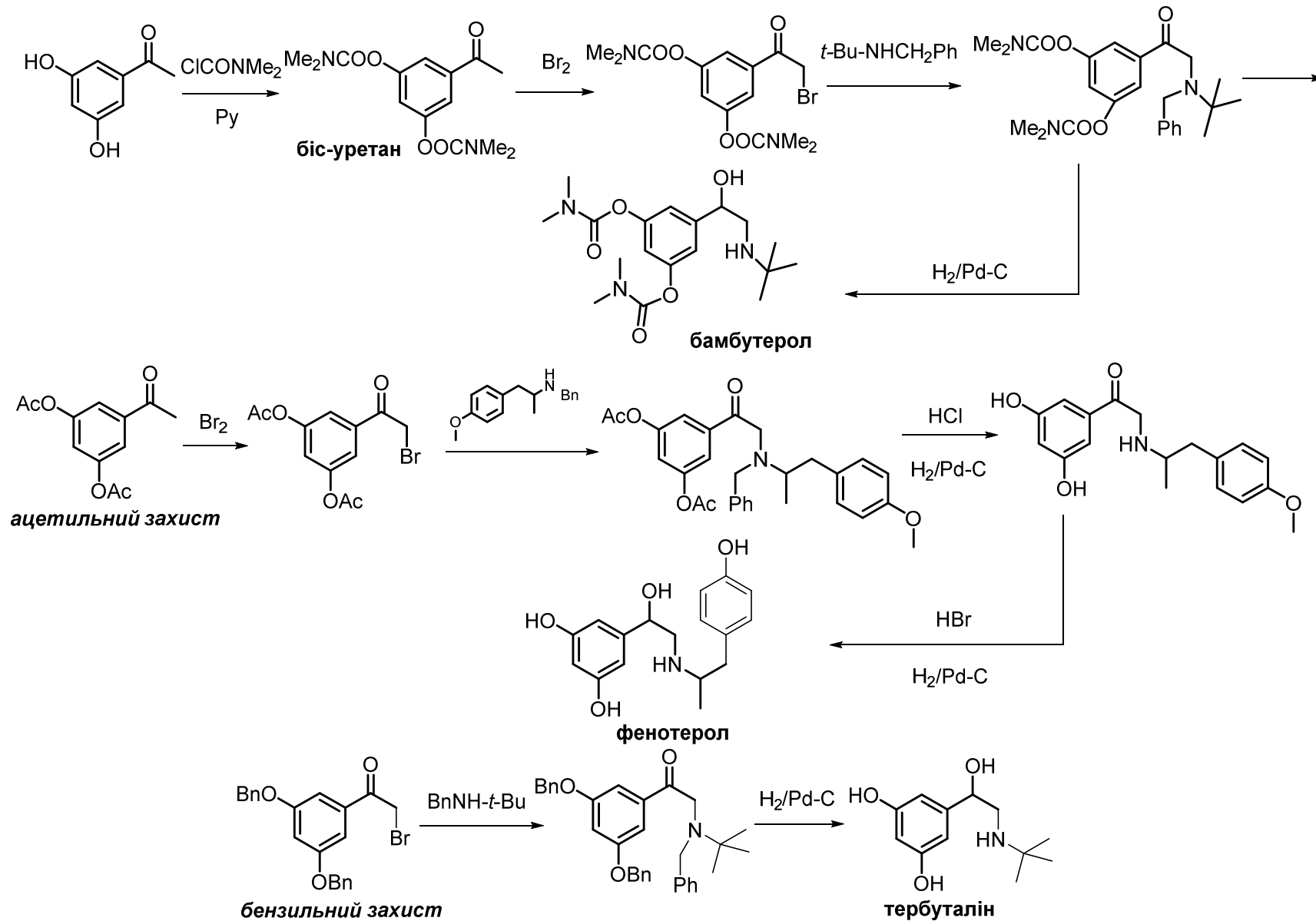
ФЕНОТЕРОЛ,



ТЕРБУТАЛІН

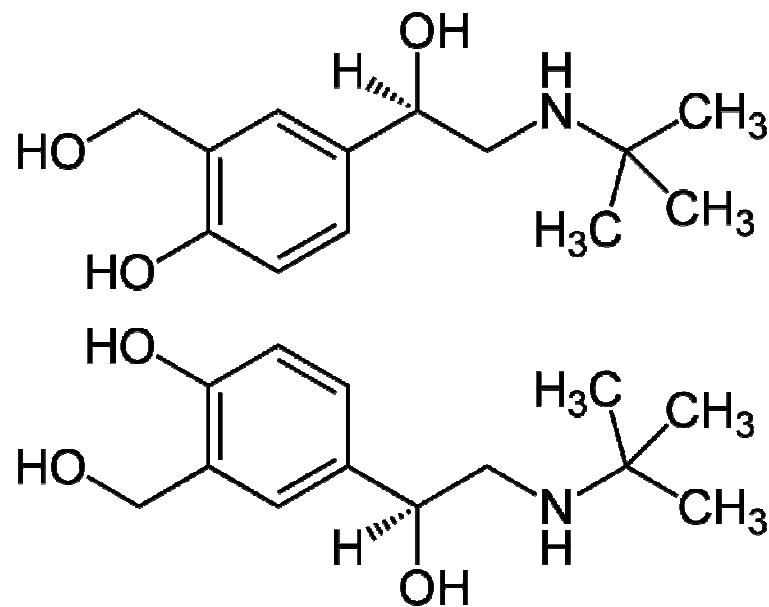
Синтез β_2 адреноміметиків

18



Сальбутамол рацемічний

19

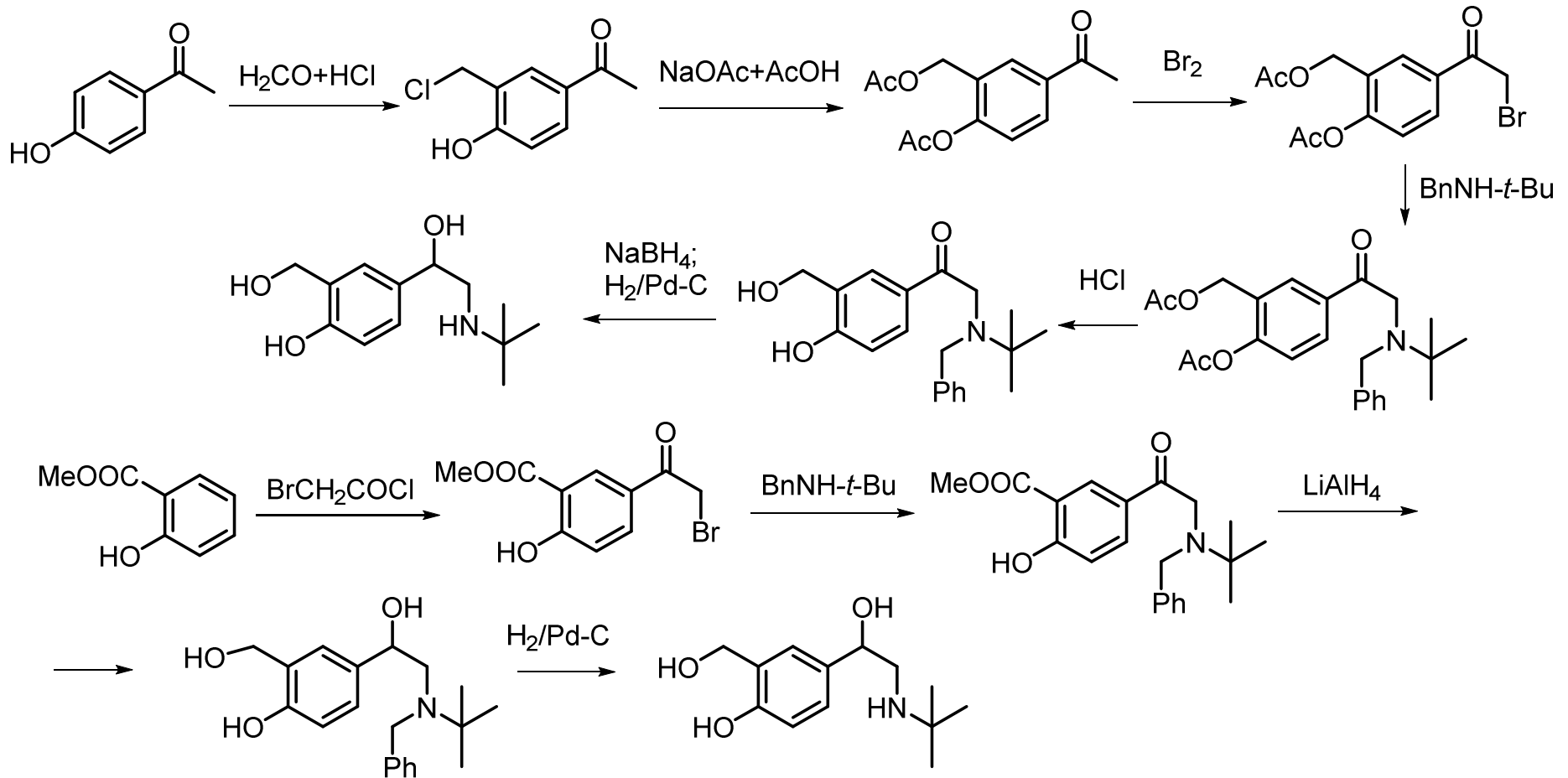


САЛЬБУТАМОЛ



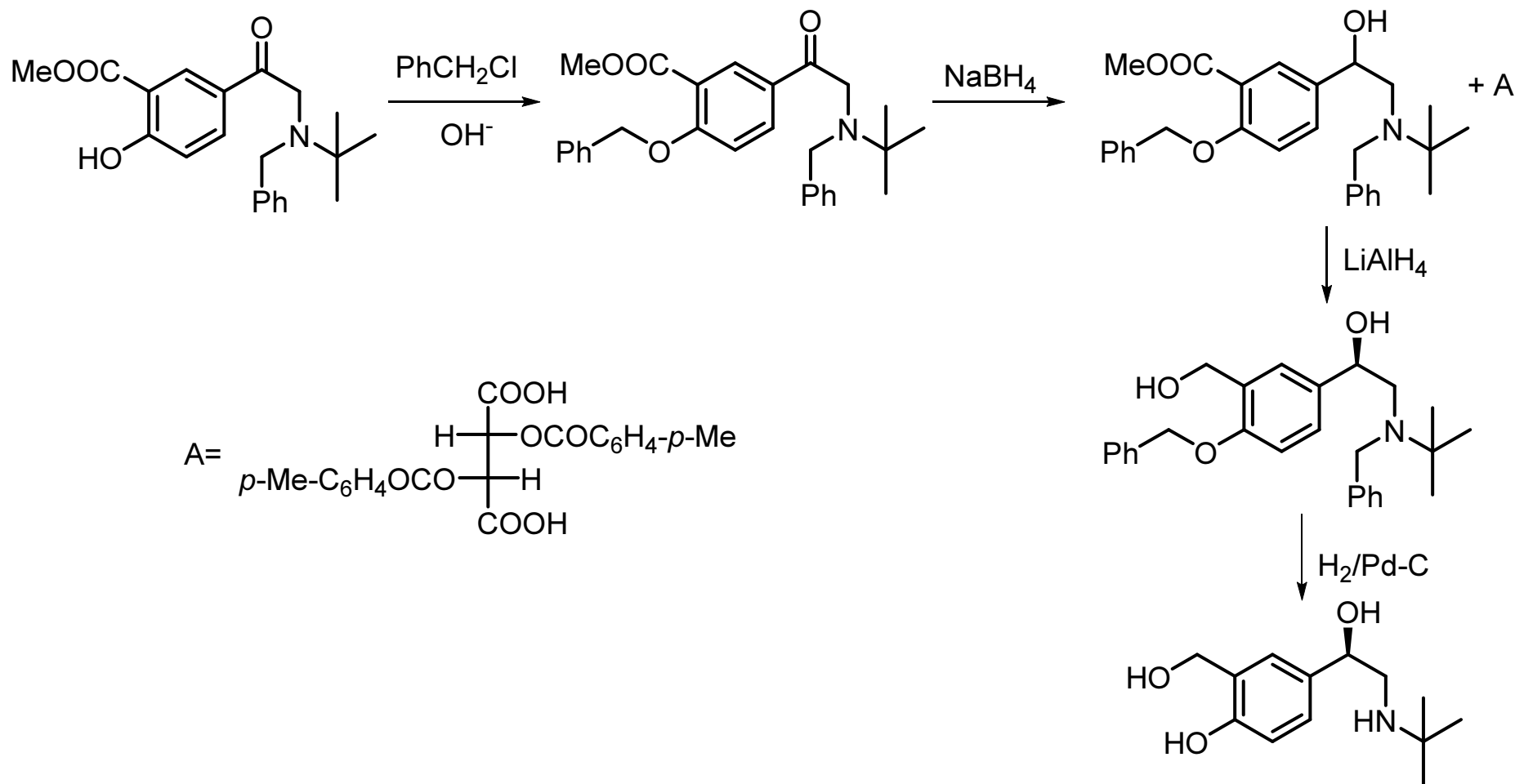
Синтез β_2 адреноміметиків. Синтез сальбутамолу (рацемат)

20

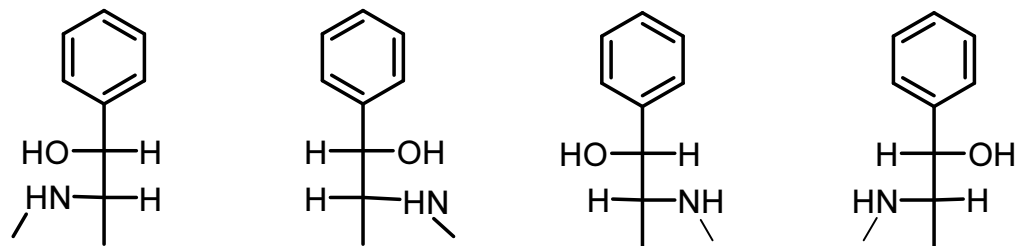


Синтез енантіомерно чистого сальбутамолу

21

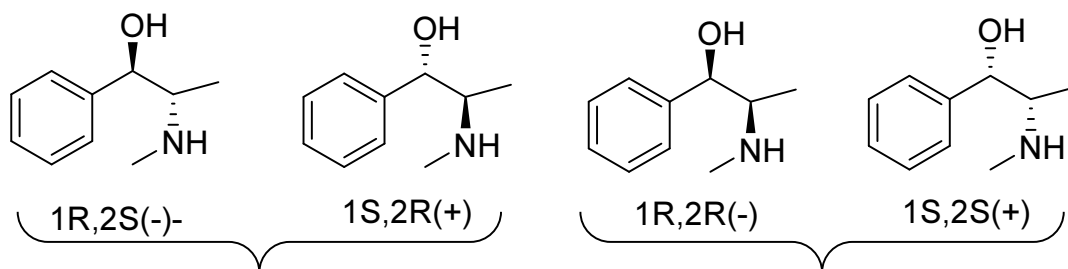


Синтез ефедрину (агоніст α , β 1-рецепторів)



L-форма

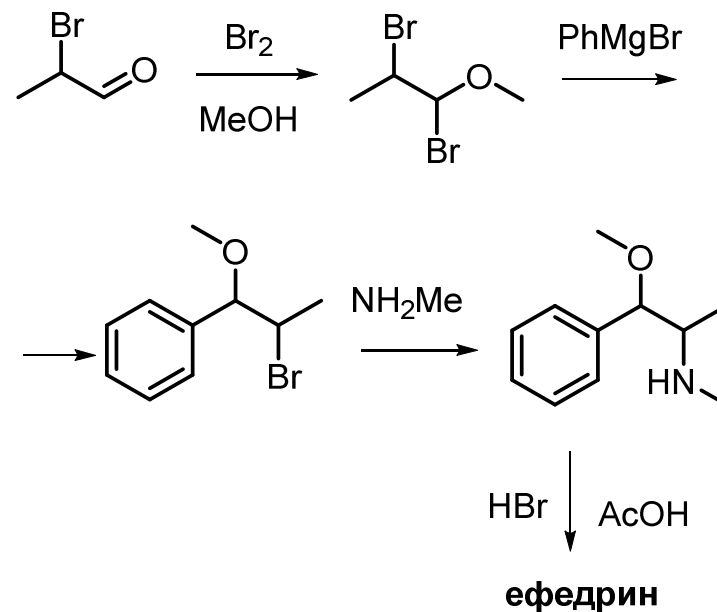
D-форма



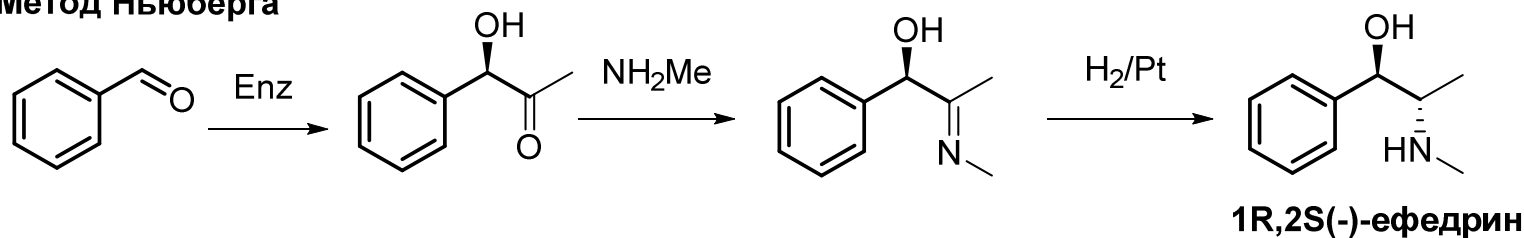
ерітро форма- ефедрин

трео форма- псевдоефедрин

Метод Шпета



Метод Ньюберга

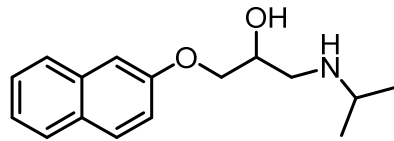


1R,2S(-)-ефедрин

Синтез β-адреноблокаторів

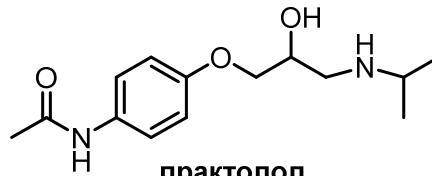
23

Неселективні (β1,β2)

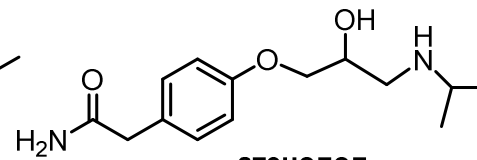


пропранолон

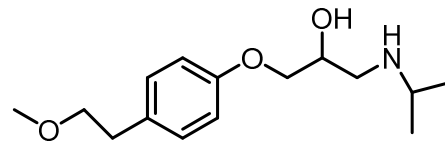
Селективні (β1)



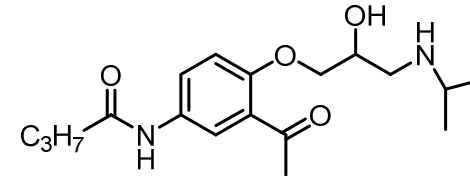
практолол



атенолол

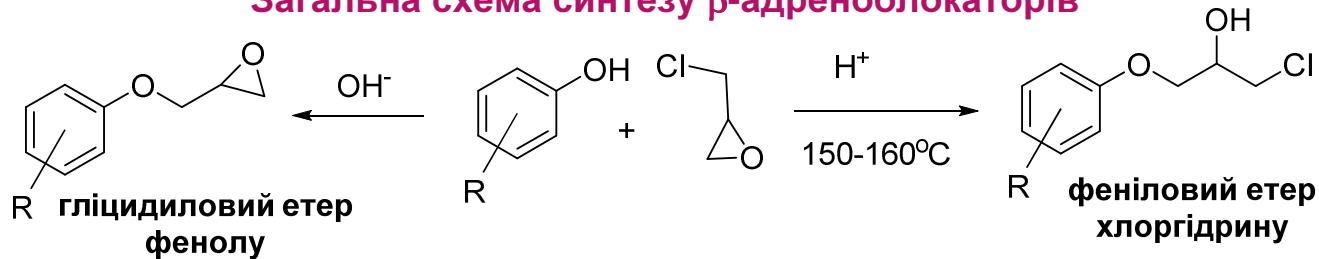


метопролол

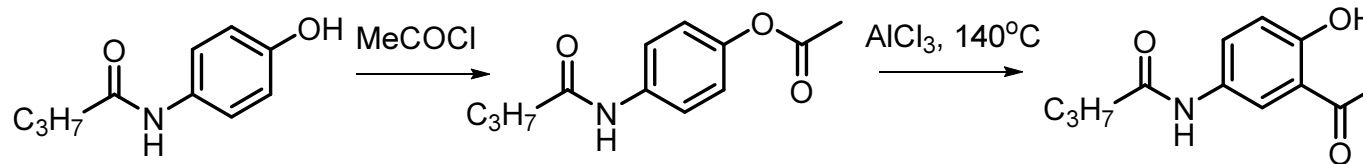


ацебуталол

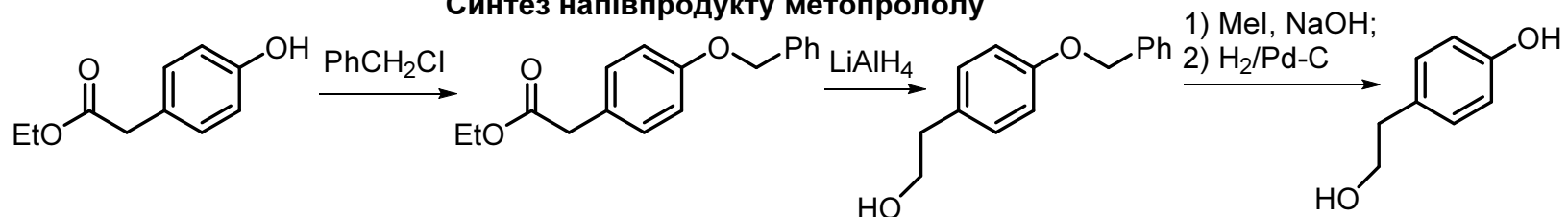
Загальна схема синтезу β-адреноблокаторів



Синтез напівпродукту ацебуталоу



Синтез напівпродукту метопрололу



Адреналіну гідротартрат

Метод А. Осаджують основу адреналіну розчином аміаку. Відфільтровують основу, визначають кут обертання.

Метод В. УФ-спектр розчину в HCl.

Метод С. ІЧ-спектр основи адреналіну.

Метод D. Реакція на тартрати FeSO_4 з H_2O_2 – нестійке жовте забарвлення, +NaOH – синє забарвлення.

Кількісне визначення – неводне титрування в ацетатній кислоті хлорною кислотою, індикатор – кристалічний фіолетовий.

Атенолол

Ідентифікація – $T_{\text{пл}}$, УФ-спектр у MeOH, ІЧ-спектр і ТШХ.

Кількісне визначення – неводне титрування в ацетатній кислоті хлорною кислотою, потенціометричне.

Дофамін

Ідентифікація – УФ-спектр водного розчину в HCl, ІЧ-спектр.

Якісна реакція – молібдат амонію – жовте забарвлення, +NaOH – червоне забарвлення.

Кількісне визначення – неводне титрування у суміші мурашина кислота – ацетатний ангідрид хлорною кислотою, потенціометричне.