

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

## Антагонисти $AT_1$ -рецептора

Проф. др Слободан Новокмет

Десета недеља наставе

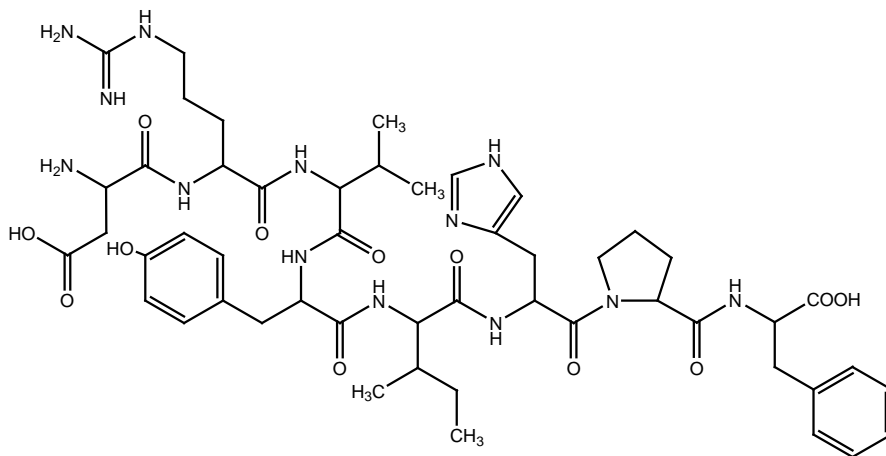
Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

# Пептидни антагонисти $AT_1$ -рецептора

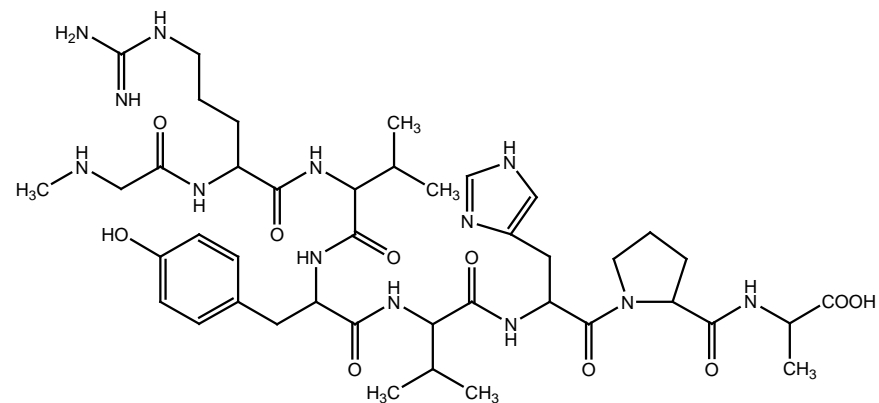
- Развој инхибитора рецептора за ангиотензин II започео је 70-тих година прошлог века и био је фокусиран на пептидне аналоге природних агониста.
- Резултат ових студија била је синтеза октапептида, сараласина (**Sar**-Arg-Val-Tyr-**Val**-His-Pro-**Ala**), првог (пептидног) антагонисте ангиотензина и аналога ангиотензина II (**Asp**-Arg-Val-Tyr-**Ile**-His-Pro-**Phe**).
- Сараласин, односно [Sar<sup>1</sup>, Val<sup>5</sup>, Ala<sup>8</sup>] ангиотензин II, добијен је изменама у структури ангиотензина II код кога су Asp<sup>1</sup>, Ile<sup>5</sup> и Phe<sup>8</sup> замењени Sar<sup>1</sup>, Val<sup>5</sup> и Ala<sup>8</sup> (Sar = sarkozin = N-метил-глицин).
- Сараласин, као и други пептидни аналози, испољио је хипотензивно својство након интравенске примене.

# Пептидни антагонисти $AT_1$ -рецептора

- Недостатак саралсина је губитак биорасположивости након *per os* примене и парцијална агонистичка активност.
- У циљу превазилажења наведених недостатака приступило се развоју пептидних миметика (антагониста).
- Резултат ових даљих истраживања био је увођење нептидног инхибитора рецептора за ангиотензин II, **лосартана** у клиничку праксу 1995. године.



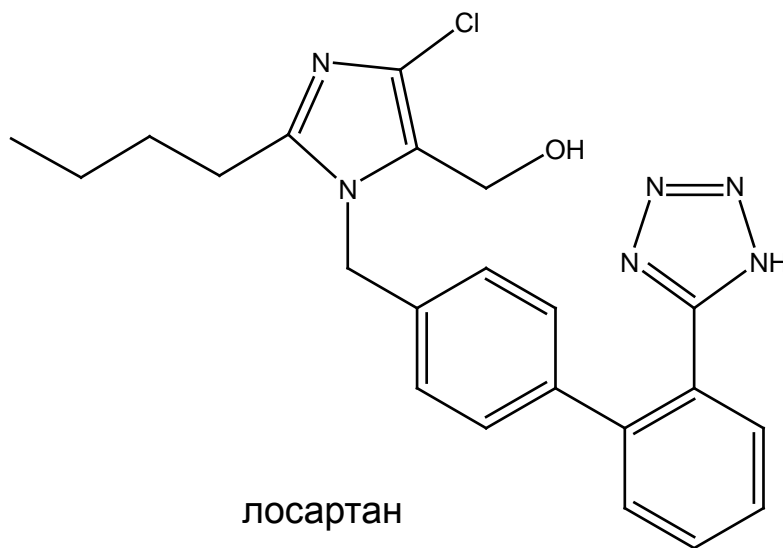
Ангиотензин II



Сараласин

# Непептидни антагонисти $AT_1$ -рецептора

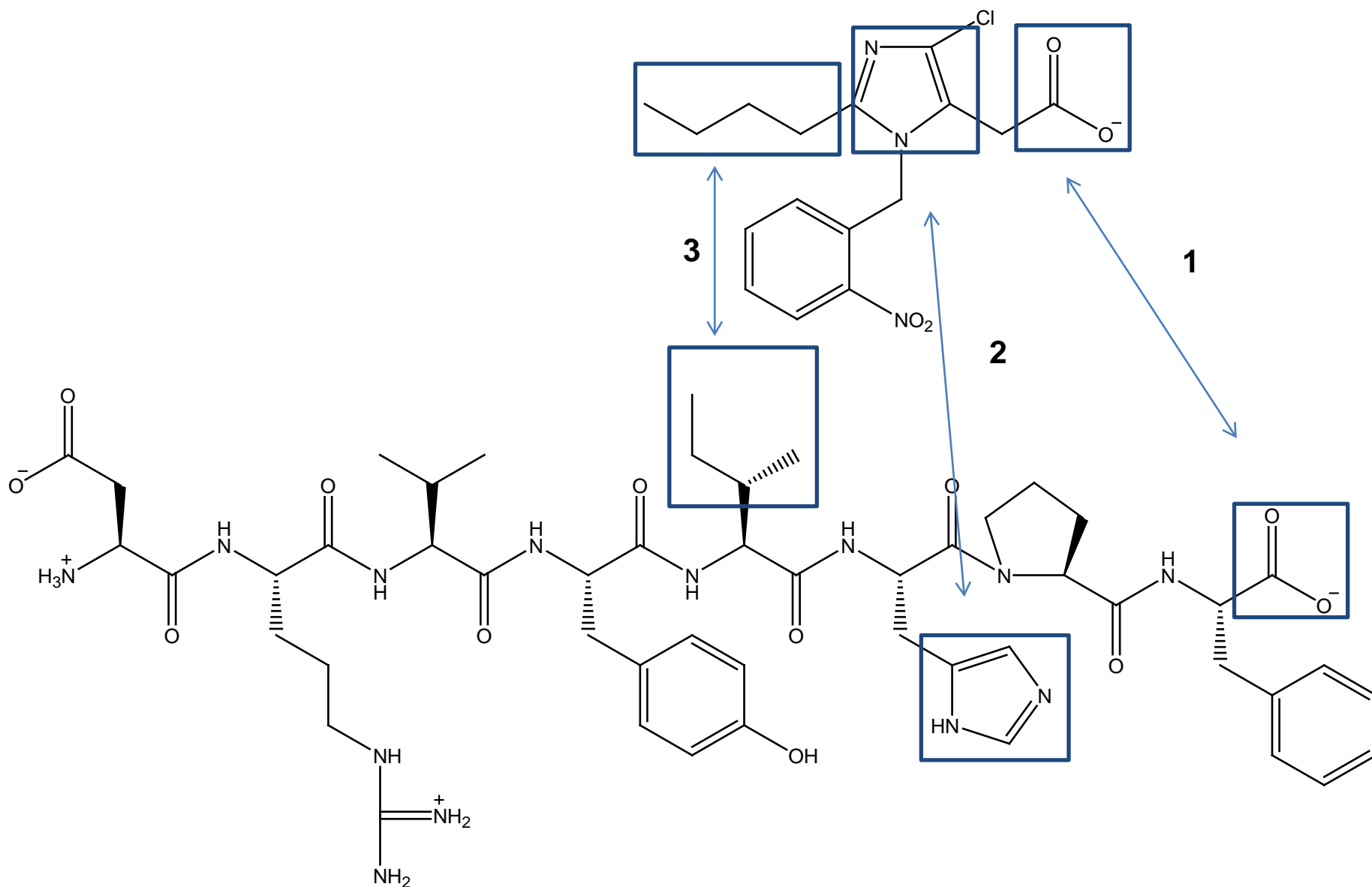
- Развој лосартана започет је 1982. године, синтезом и испитивањем деривата (аналога) имидазол-5-сирћетне киселине.
- Први синтетисани аналог који се специфично везивао за рецепторе за ангиотензин II био је S-8308. Иако је ово једињење било релативно слаб антагониста, оно није поседовало нежељену агонистичку активност коју су поседовали пептидни аналози.



# Развој непептидних антагониста $AT_1$ -рецептора

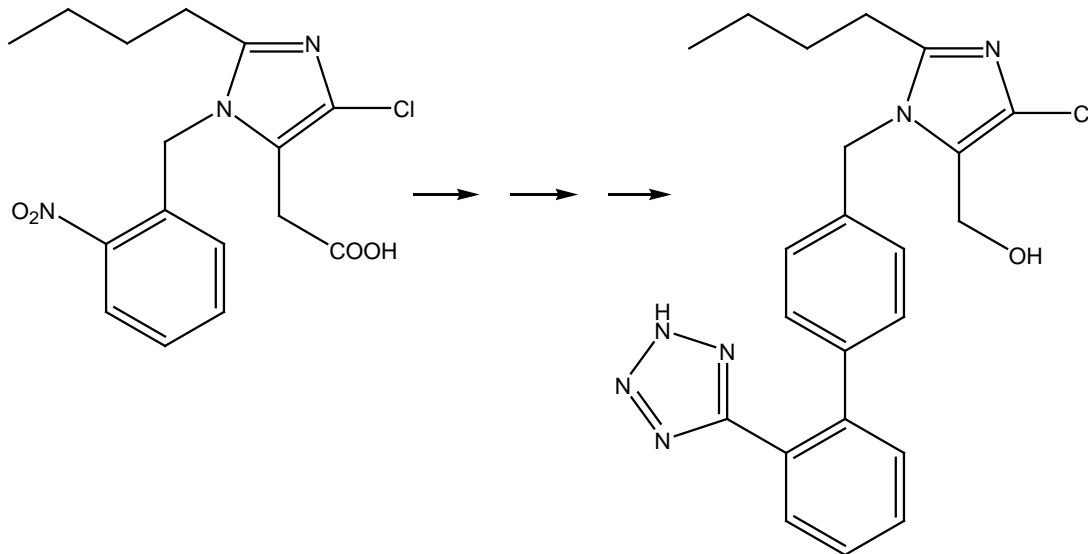
- Коришћењем компјутерских софтвера (*overlap*) упоређиване су структуре ангиотензина II и S-8308 и утврђене су три структурне сличности:
  - (1) јонизована карбоксилна група S-8308 одговара карбоксилној групи на С-теминусу ангиотензина II
  - (2) имидазолски прстен у S-8308 одговара имидазолском прстену у бочном ланцу His<sup>6</sup> ангиотензина II
  - (3) *n*-бутил група у S-8308 одговара угљоводоничном бочном ланцу у Ile<sup>5</sup> ангиотензина II
- Претпоставља се да бензил група у S-8308 лежи у правцу N-терминуса ангиотензина II, али се сматра да она није значајна за интеракцију са рецептором.

# Развој непептидних антагониста $AT_1$ -рецептора



# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - лосартан

- Велики број структурних промена је извршен у циљу да се побољша везивање за рецептор и растворљивост у липидима, а касније и да се постигне адекватна апсорпција након *per os* примене.
- Ове промене довеле су до синтезе лосартана који поседује висок афинитет према рецепторима ( $IC_{50}=0,019\mu\text{mol/L}$ ) и активан је након *per os* примене.

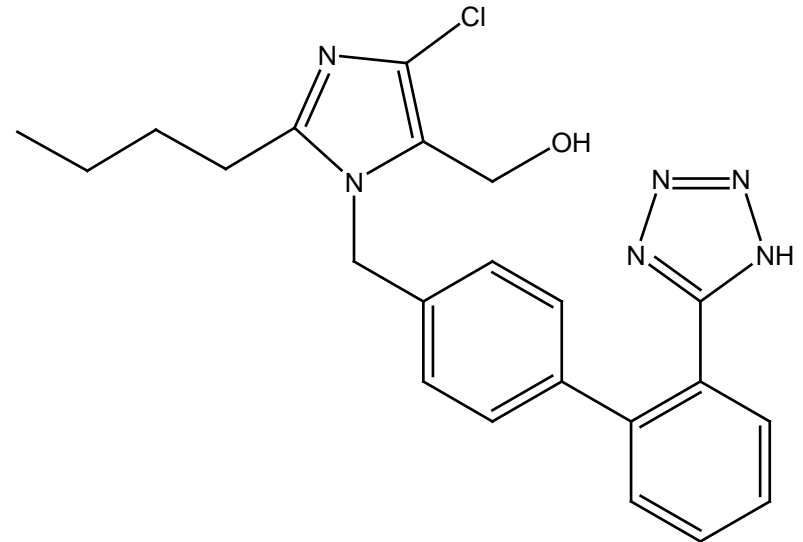


S-8308 ( $IC_{50}=15\mu\text{M}$ )

лосартан ( $IC_{50}=0,019\mu\text{M}$ )

# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - лосартан

- Ресорбује се након оралне примене, а биолошка расположивост од 35% указује на претежан метаболизам при првом проласку кроз јетру.
- Максимална концентрација у плазми достиже се 1 сат након *per os* примене. Максимална концентрација активног метаболита достиже се 3 сата након *per os* примене.
- Полувреме елиминације лосартана из плазме је само 2 сата.
- Антихипертензивна ефикасност у току 24 сата објашњава се његовом делимичном конверзијом у активнији метаболит који је некомпетитивни антагониста  $AT_1$ -рецептора, око 10 пута јачи од лосартана.
- Полувреме елиминације активног метаболита је 6-9 сати.
- Лосартан и његов активни метаболит не продиру кроз хематоенцефалну баријеру.



лосартан



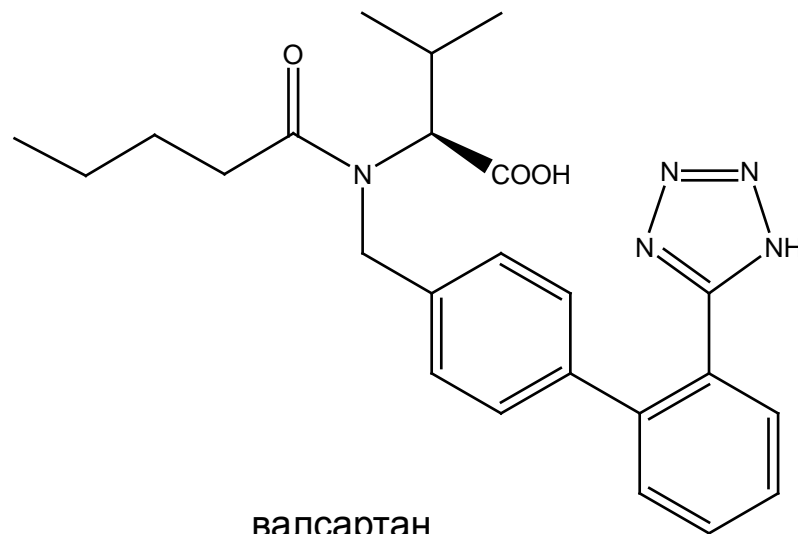
# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - лосартан

- Ренална инсуфицијенција не утиче на елиминацију лосартана, али је она продужена код хепатичке инсуфицијенције.
- Код цирозе јетре биорасположивост лосартана је 2 пута већа, концентрације лосартана и активног метаболита су 2-5 пута веће, а укупни клиренс 2 пута мањи.



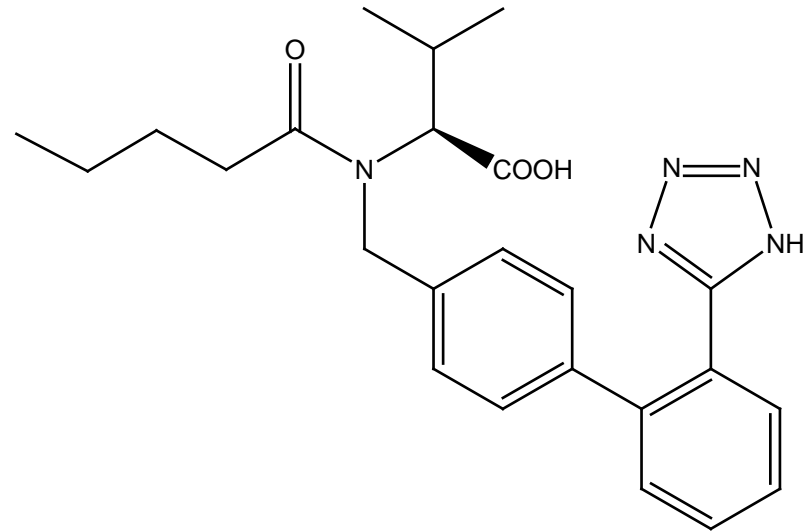
# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - валсартан

- Валсартан је први инхибитор рецептора за ангиотензин II који у својој структури не садржи имидазол и мало је потентнији у односу на лосартан ( $IC_{50}=0,0089 \mu\text{mol/L}$ ).
- Амидна група валсартана је изостерна са азотом у имидазолском прстену лосартана и служи као акцептор водоника, слично као и азот у имидазолу.



# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - валсартан

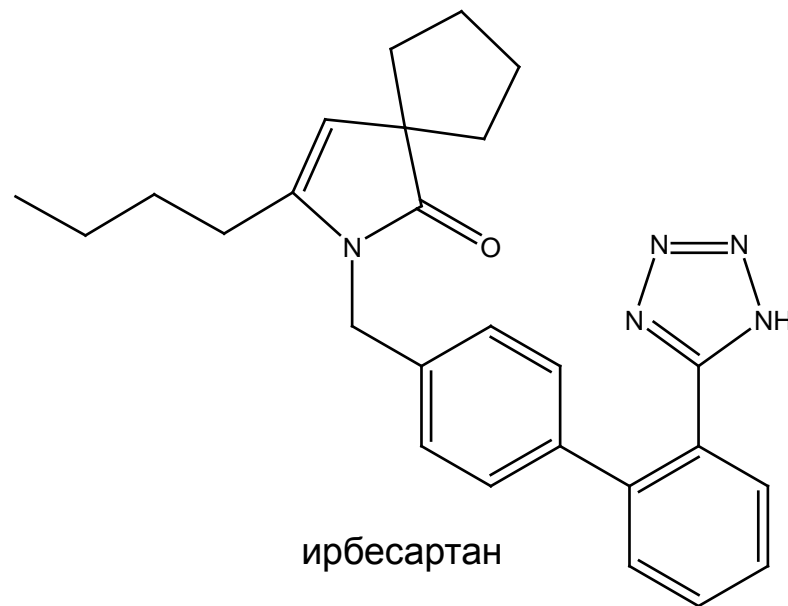
- Ресорбује релативно споро, биорасположивост износи 10-35%.
- Максимална концентрација у плазми достиже се 2-4 сата након *per os* примене.
- Храна знатно смањује ресорпцију односно биорасположивост.
- Метаболизам у јетри је главни пут елиминације.
- Већим делом се елиминише преко јетре (>80%) а мањим преко бубрега (10%).
- Код хепатичке инсуфицијенције време елиминације је продужено.
- Полувреме елиминације валсартана је око 6 сати.



валсартан

# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - ирбесартан

- Ирбесартан у својој структури садржи спиро-циклопентански прстен, али за разлику од лосартана не садржи примарну алкохолну групу.
- Ирбесартан има десет пута већи афинитет везивања за рецепторе у односу на лосартан ( $IC_{50}=0,0013 \mu\text{mol/L}$ ).
- Водоничне интеракције или јон-дипол интеракције карбонилне групе у спиро систему, могу да мимикују интеракцију примарног алкохола у лосартану, док спиро-циклопентански прстен може да повећа хидрофобне интеракције.



# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - ирбесартан

- Ресорбује брзо, биорасположивост износи 60-80%.
- Максимална концентрација у плазми достиже се 1,5-2 сата након *per os* примене.
- Спорије се елиминише уз полувреме елиминације од 11-15 сати.
- Метаболизам у јетри је делимичан и то стварањем глюкуронида.
- Елиминација непромењене супстанце и метаболита је претежно преко јетре (80%) и мањим делом преко бубрега (20%).

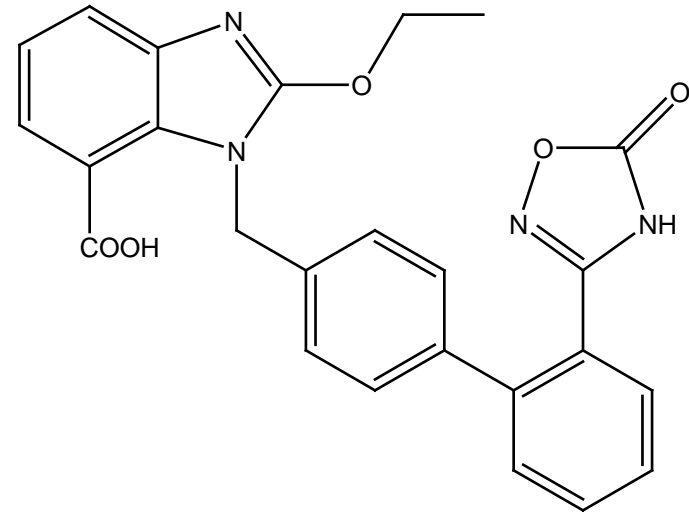


## Антагонисти $AT_1$ -рецептора - азилсартан, кандесартан, олмесатан

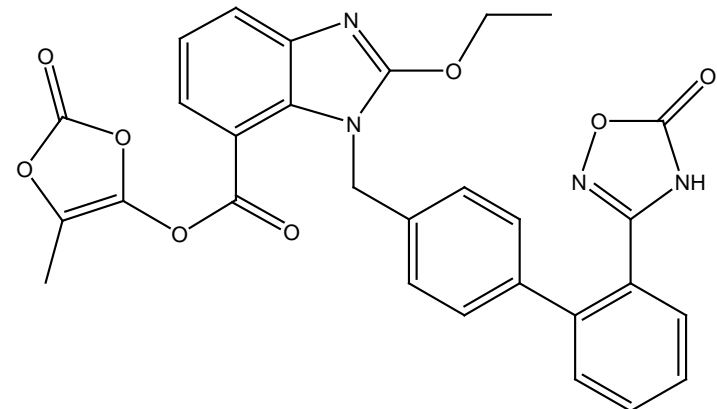
- Азилсартан медоксомил, олмесартан медоксомил и кандесартан цилексетил садрже бензимидазолски прстен који омогућава хидрофобне интеракције сличне спиро-циклопентанском прстену ирбесартана.
- Ова три антагониста  $AT_1$ -рецептора су прекурзори (пролекови) који се *in vivo*, након апсорпције, брзо и потпуно хидролизују (биоактивирају) у активне деривате карбоксилне киселине.
- Карбоксилне групе се налазе на истом месту као и хидроксилна група у структури лосартана.
- Карбоксилна група валсартана и кето група ирбесартана могу учествовати у јонским дипол-интеракцијама.

# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - азилсартан

- У терапији се користи у облику естра азилсартан-медоксомила, који је неактиван прекурзор.
- Прекурзор се брзо хидролизује у активни облик азилсартан, у току апсорпције из гастроинтестиналног тракта.
- Ресорпција азилсартана је брза, биорасположивост износи 60%.
- Максималнае концентрације у плазми достижу се 1,5-3 сата након *per os* примене.
- Елиминација непромењене супстанце (15%) и метаболита је претежно преко јетре (55%) и мањим делом преко бубрега (42%).
- Полувреме елиминације износи 11 сати.



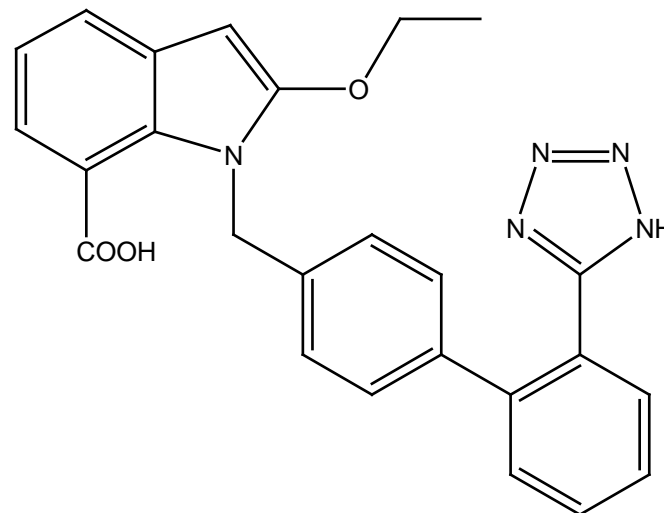
азилсартан



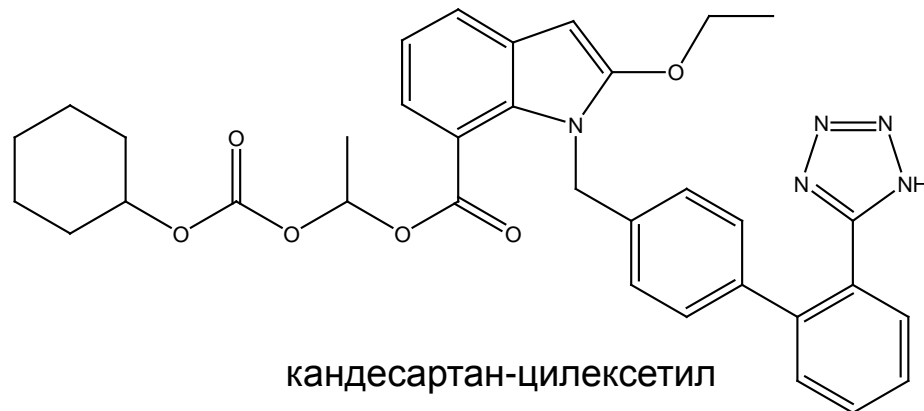
азилсартан медоксомил

# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - кандесартан

- У терапији се користи у облику естра кандесартан-цилексетила, који је неактиван прекурзор.
- Прекурзор брзо хидролизује у цревима и ресорбује се у активном облику као кандесартан.
- Ресорпција кандесартана је спора, биорасположивост износи 15%.
- Максималне концентрације у плазми достижу се 3-4 сата након *per os* примене.
- Већим делом се елиминише преко бубрега (67%) а мањим преко јетре (33%).
- Полувреме елиминације износи 3,5-4 сати.



кандесартан

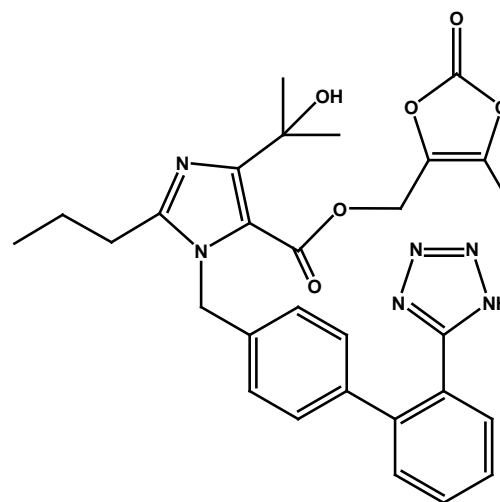
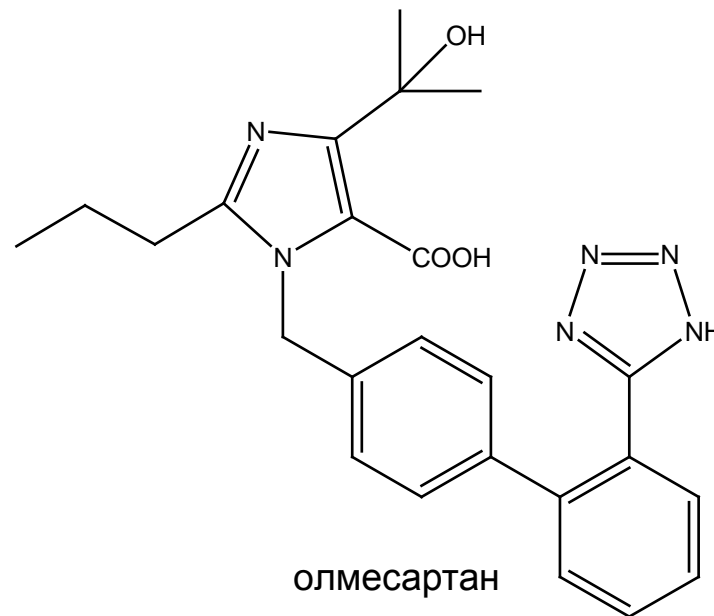


кандесартан-цилексетил



# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - **олмесартан**

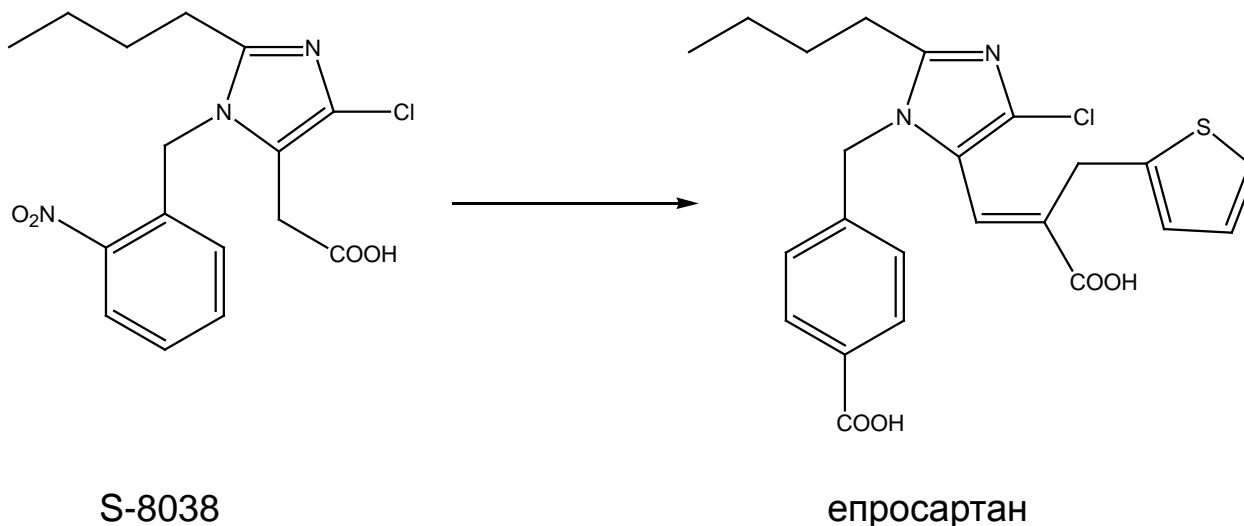
- У терапији се користи у облику естра олмесартан-медоксомила, који је неактиван прекурзор.
- Прекурзор се брзо деестерификује у активни облик олмесартан, у току апсорпције из гастроинтестиналног тракта.
- Ресорпција олмесартана је спорија, биорасположивост износи 26%.
- Максималне концентрације у плазми достижу се 1-3 сата након *per os* примене.
- Већим делом се елиминише преко јетре а мањим преко бубрега (8-12%).
- Полувреме елиминације олмесартан-медоксомила је 8-13 сати, док је за олмесартан 12-18 сати.



олмесартан-медоксомил

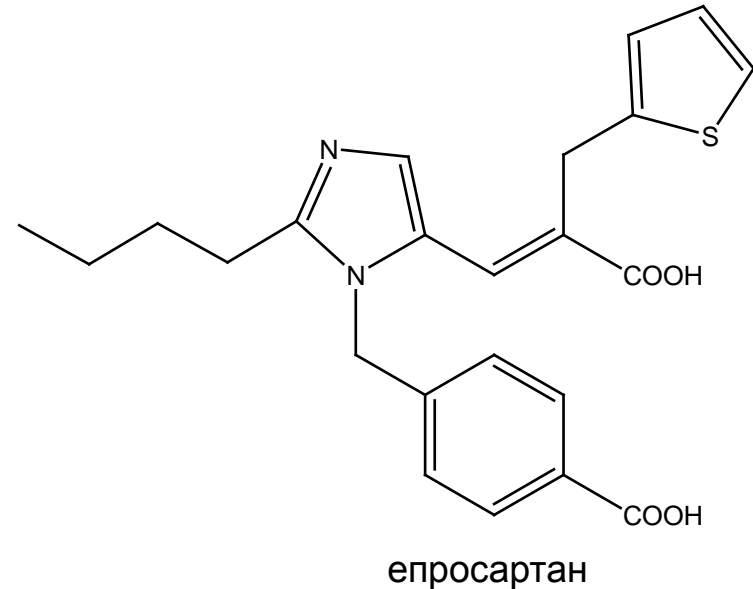
# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - епросартан

- Епросартан је развијен коришћењем другачијим приступом у односу на лосартан.
- Примењена је стратегија опонашања С-терминуса ангиотензина II, тако да је у деривату S-8308 извршена замена сирћетне киселине у положају 5 имидазоловог прстена са алфа-тиенил-акрилном киселином.



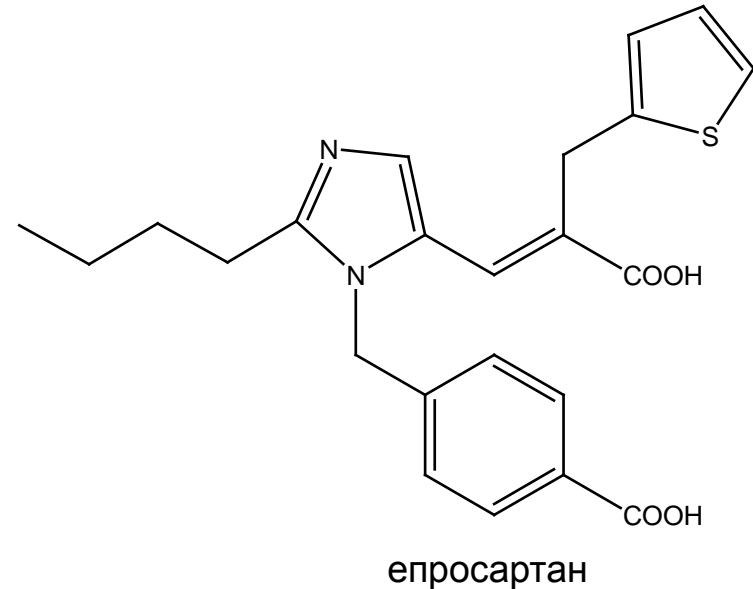
# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - епросартан

- Сматра се да карбоксилна група у структури S-8308 мимкује карбоксилну групу из Phe<sup>8</sup> на C-теминусу ангиотензина II.
- Бензил група из S-8308 мимикује ароматични бочни низ Tyr<sup>4</sup> присутног у структури агонисте (ангиотензина II).
- Карбоксилна група у *пара*-положају бензеновог прстена уведена је на идентичан начин као и код приступа опонашања N-терминуса ангиотензина II.
- Тиофенски прстен изостерно мимикује фенилни прстен у Phe<sup>8</sup> ангиотензина II и заједно са карбоксилном групом у *пара*-положају је одговоран за потентност епросартана ( $IC_{50}=0,0015 \mu\text{mol/L}$ ).



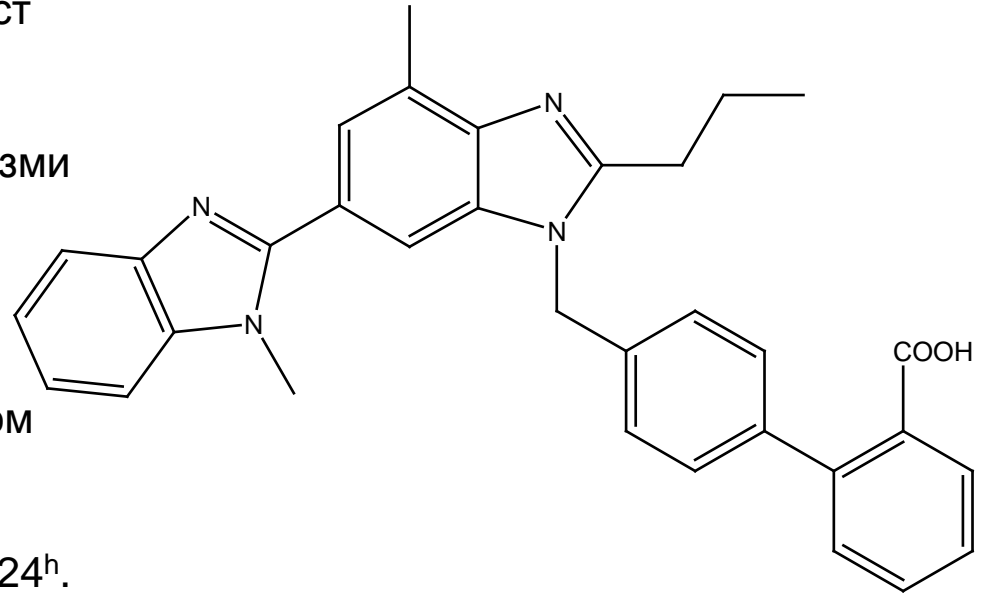
# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - епросартан

- Ресорбује брзо, биорасположивост износи 13%.
- Максимална концентрација у плазми се достиже 1-2 сата након *per os* примене.
- Делом се метаболише у јетри.
- Непромењена супстанца и метаболити глюкурониди се елиминишу преко бубрега (7%) и јетре (90%).
- Полувреме елиминације износи 5-9 сати.
- Елиминација из плазме је успорена код болесника са реналном и хепатичком инсуфицијенцијом.



# Антагонисти $AT_1$ -рецептора - телмисартан

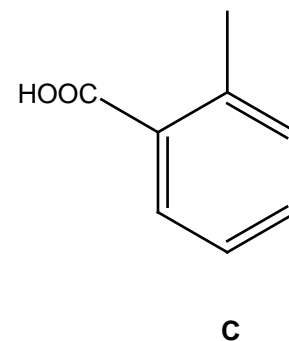
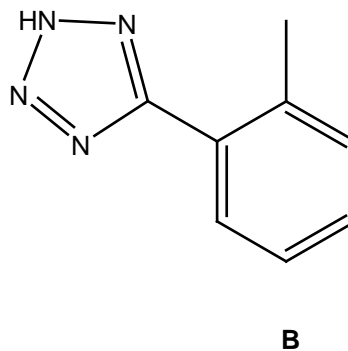
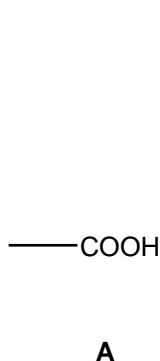
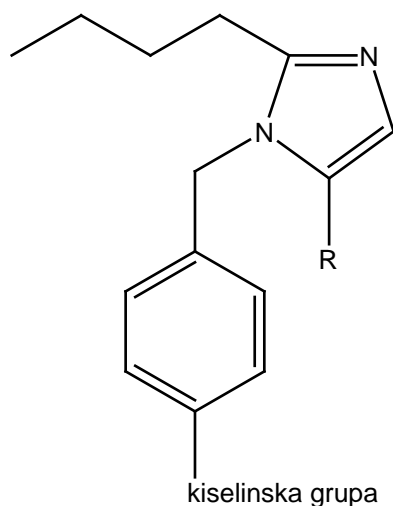
- Ресорбује брзо, биорасположивост износи 42-58%.
- Максимална концентрација у плазми достиже се 5 сата након *per os* примене.
- Највећим делом се елиминише преко јетре (97%) у непромењеном облику.
- Полу-време елиминације износи 24<sup>h</sup>.



телмисартан

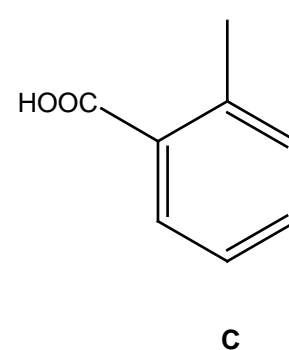
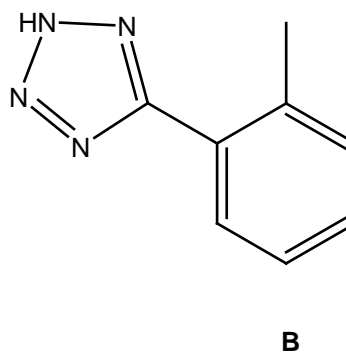
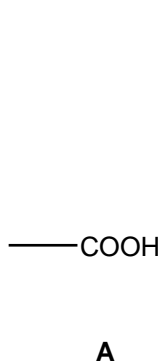
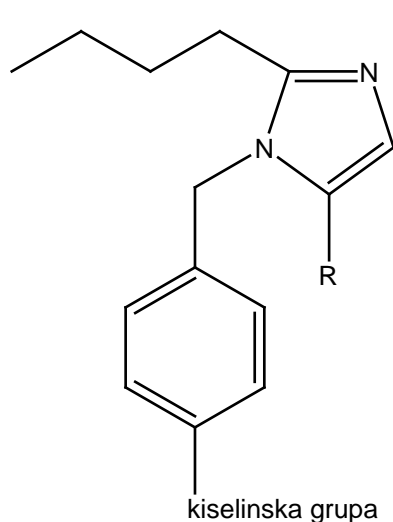
# SAR антагониста $AT_1$ -рецептора

- ⇒ Сви тераписјки значајни инхибитори рецептора за ангиотензин II у својој структури садрже основну структуру названу "киселинска група".
1. За „киселинску групу“ се сматра да мимикује фенол у Tyr<sup>4</sup> или карбоксилну групу у Asp<sup>1</sup> ангиотензина II. Киселинска група може бити: (А) карбоксилна група, (Б) фенил-тетразол или (В) *орто*-фенил-карбоксилат.



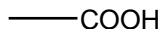
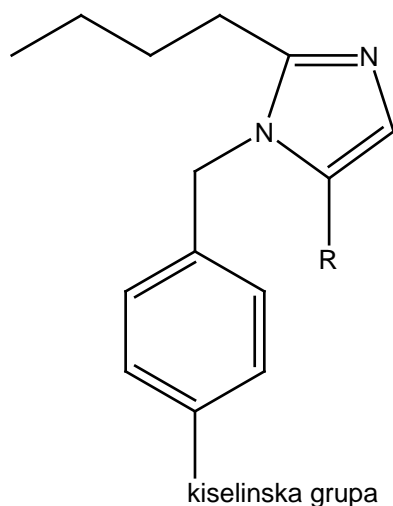
# SAR антагониста $AT_1$ -рецептора

2. За оптималну активност тетразолски прстен или карбоксилна група морају бити везани за бифенилни прстен у *орто*-положају (тетразолска група је супериорнија у односу на карбоксилну групу у погледу метаболичке стабилности, липофилности и биоискористљивости након *per os* примене).
3. *n*-бутил група омогућава хидрофобне интеракција са рецептором и сматра се да она мимикује Ile<sup>5</sup> у бочном ланцу ангиотензина II. Ова група може бити замењена са етил-етарском или *n*-пропил групом као код азилсартана, кандесартана, телмисартана и олмесартана.

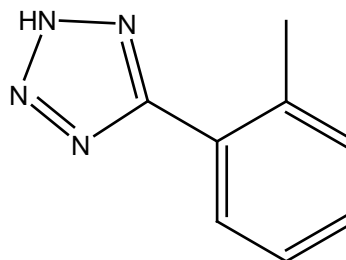


# SAR антагониста $AT_1$ -рецептора

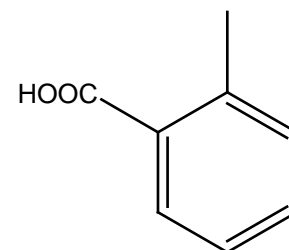
- Имидазолски прстен или изостерни еквивалент имају улогу да мимикују бочни ланац His<sup>6</sup> у ангиотензину II.
- Супституенти у R позицији могу бити различити. Велики број различитих група: карбоксилна, хидроксиметил, кето, бензимадазолил су присутне у структури инхибитора рецептора за ангиотензин II у R позицији. Сматра се да су ове групе значајне за интеракцију са  $AT_1$  рецептором при чему настају јонске, јон-дипол и дипол-дипол интеракције.



A



B



C



# Физичко-хемијске особине антагониста $AT_1$ -рецептора

- Сви инхибитори рецептора за ангиотензин II имају киселе особине.
- Тетразолски прстен (присутан у структури: лосартана, валсартана, ирбесартана, кандесартана и олмесартана) има  $pK_a$  око 6 и при физиолошкој рН 90% лека биће у јонизованом облику.
- Карбоксилна група (присутна у структури: валсартана, кандесартана, олмесартана, телмисартана и епросартана) има  $pK_a$  3-4 и такође ће примарно бити у јонизованом облику.

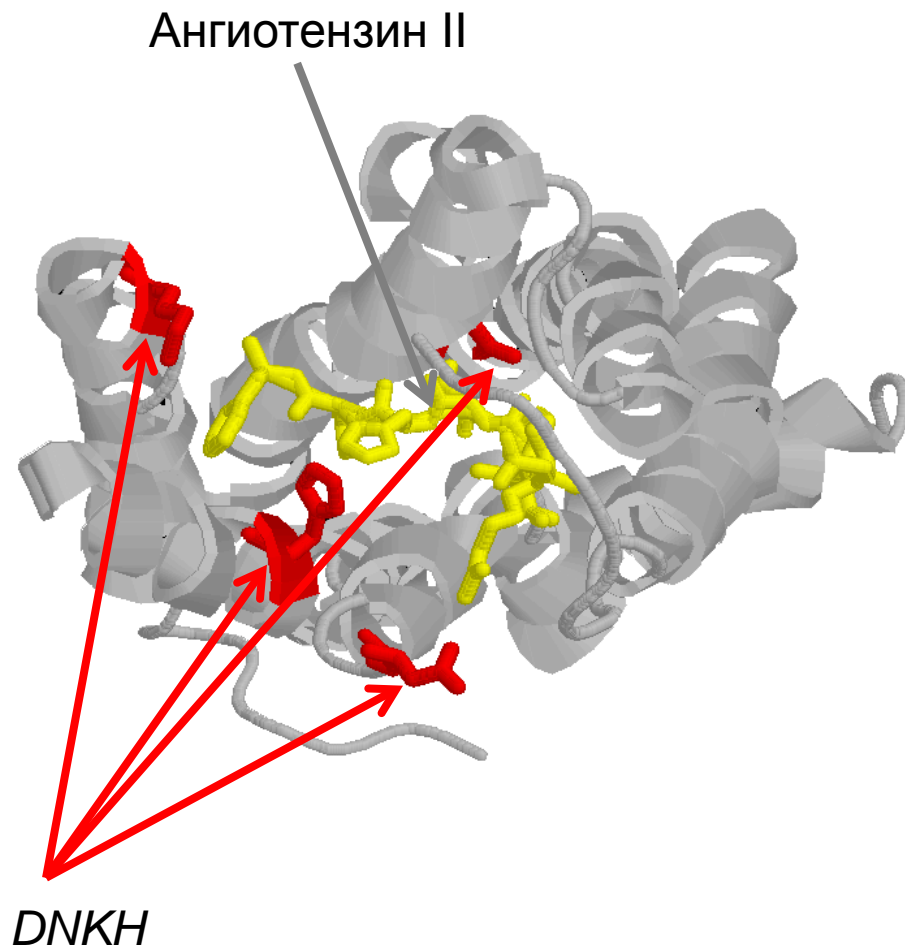
# Физичко-хемијске особине антагониста $AT_1$ -рецептора

- Сви антагонисти  $AT_1$ -рецептора поседују одговарајући степен липофилности.
- Тетразолска група је липофилнија у односу на карбоксилну групу.
- Такође, четири азотова атома присутна у тетразолском прстену могу створити већу расподелу наелектрисања у односу на карбоксилну групу.
  - ⇒ Сматра се да због ове особине тетразолског прстена, једињења која у својој структури садрже овај прстен имају већу биорасположивост и у већој мери се везују за рецептор.
- Слично као и код  $ACE$ -инхибитора стереохемија валсартана је усклађена са стереохемијом L-амино-киселина у структури природног агонисте.

# Непептидни антагонисти $AT_1$ -рецептора

- Непептидни антагонисти рецептора за ангиотензин II су потентни, активни након *per os* примене, специфични и компетитивни антагонисти (или блокатори)  $AT_1$ -рецептора за ангиотензин II.
- Њихово дејство се огледа у смањењу крвног притиска које је аналогно **еналаприлу**.
- Према хемијској структури, терапијски значајне антагонисте ангиотензина (условно) можемо поделити у две групе:
  - ▶ Антагонисти ангиотензинских рецептора који у својој структури садрже тетразолијумски прстен: **лосартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан, олмесартан**.
  - ▶ Антагонисти ангиотензинских рецептора који у својој структури не садрже тетразолијумски прстен: **епросартан, телмисартан, азилсартан**.

# AT<sub>1</sub>-рецептор



- AT<sub>1</sub>-рецептор је протеин који се састоји од 359 аминокиселина.
- Везује ангиотензин II и сличне пептиде.
- Ангиотензин II (као и слични лиганди или пептиди) се везује за специфичну **DNKH** аминокиселинску секвенцију AT<sub>1</sub>-рецептора.

**D** (Аспарагинска киселина 281)

**N** (Аспарагин 111)

**K** (Лизин 199)

**H** (Хистидин 256)