



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

Лекция № 21

АСЕ-ИНХИБИТОРИ

Проф. Пламен Пейков, дф

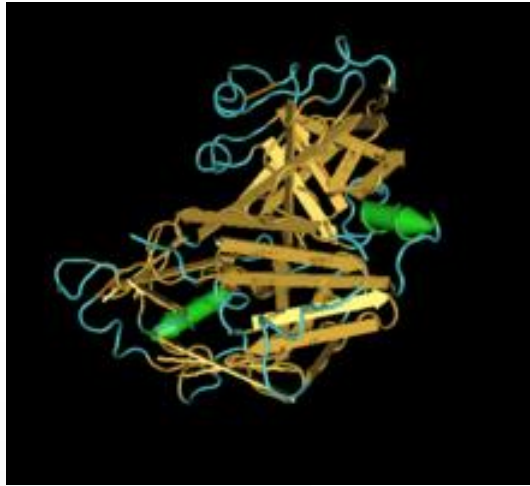
Антихипертензивни лекарства

АСЕ инхибитори

115/75 – риск 20%
покачване на
систоличното и 10%
покачване на
диастоличното
140-160/90-95 – лека,
умерена, стадий 1
над 160/95 –
хипертонична болест,
стадий 2

Класификацията на хипертонията според Светованата здравна организация:

Категория	Систолно АН /mmHg/	Диастолно АН /mmHg/
Оптимално	<120 и	<80
Нормално	120-129 и / или	80-84
Високо нормално	130-139 и / или	85-89
Хипертония I степен	140-159 и / или	90-99
Хипертония II степен	160-179 и / или	100-109
Хипертония III степен	≥ 180 и / или	≥ 110
Изолирана систолна	≥ 140 и	<90

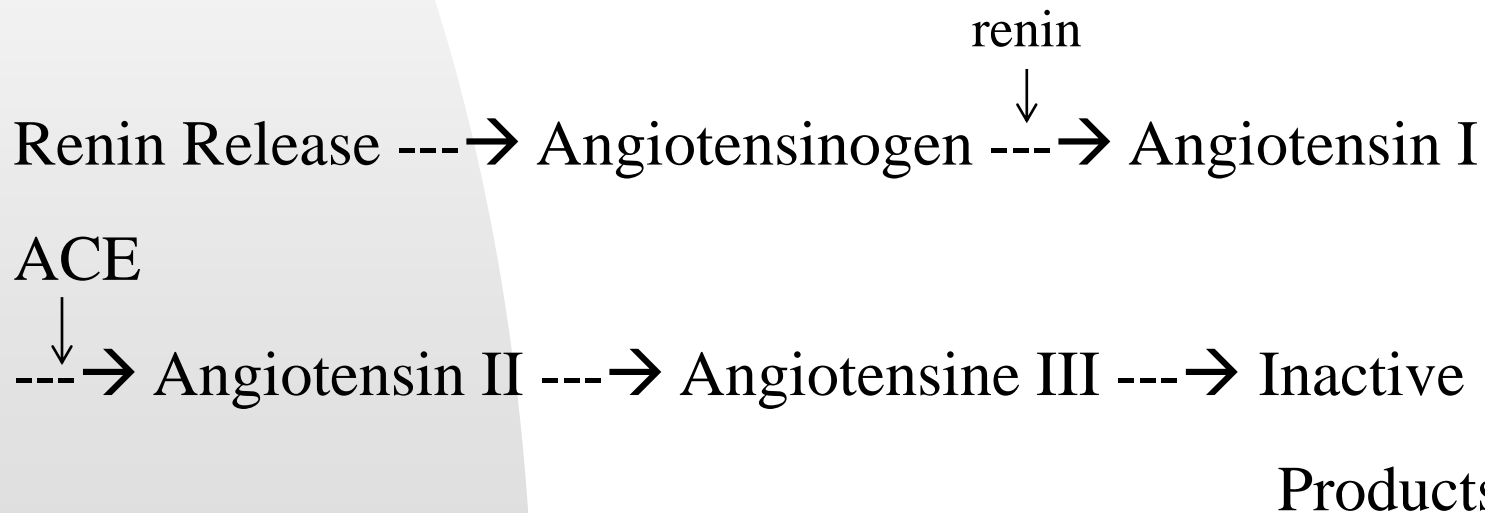


Механизъм на действие

renin (angiotensinogenase)

340 amino acids

Enzyme, участва в човешката renin-angiotensin system (RAS).



2

Bradykinin ---→ Prostaglandin Release ---→



ACE

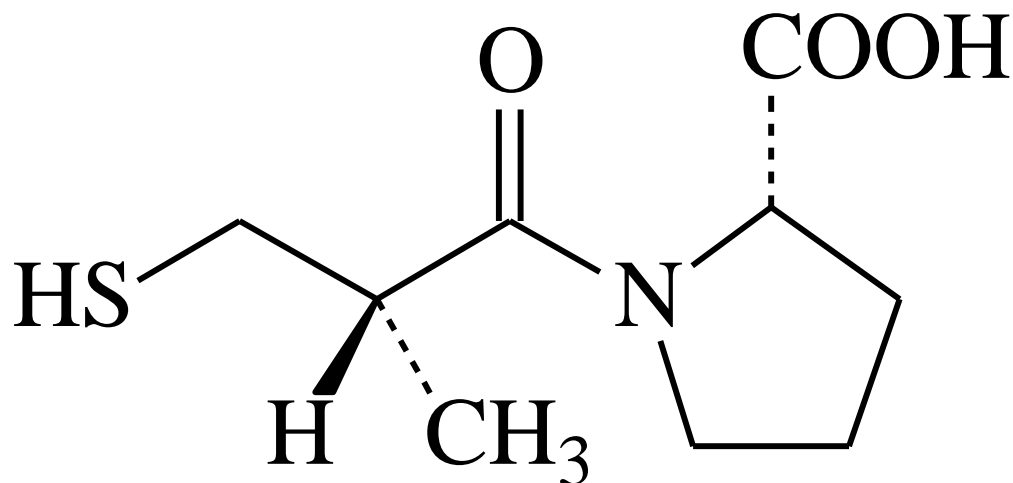
Inactive
Products

Vasodilatation

1981 г

Captopril

(S)-(3-меркапто-2-метил-1-оксо-пропил)-L-пролин

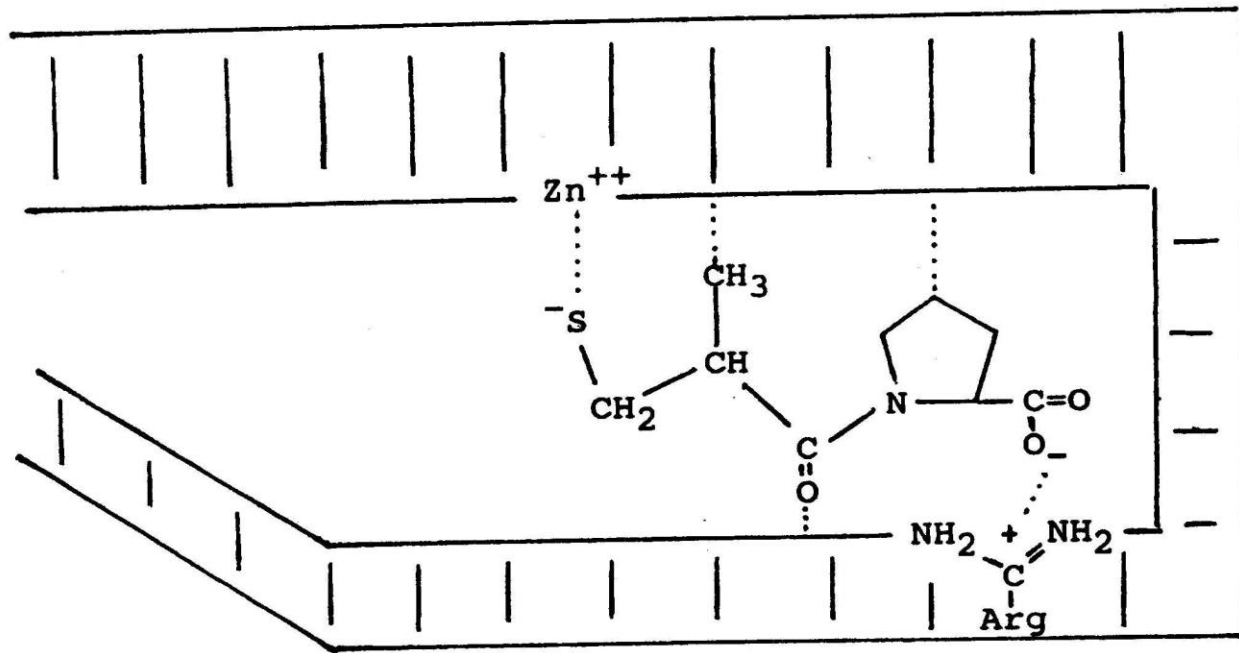


(2S)-1-[(2S)-2-метил-3-сулфанилпропаноил]
пирролидин-2-карбоксилова киселина

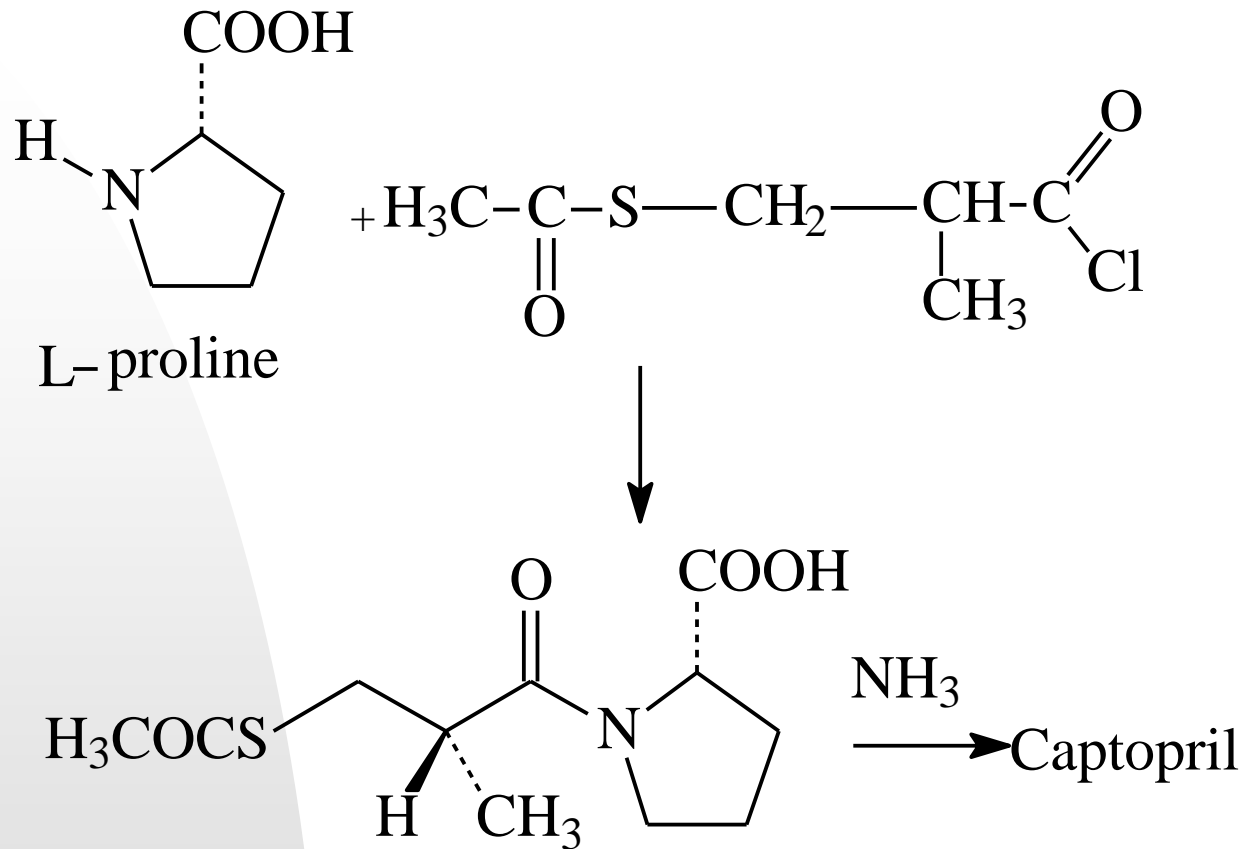
Ph Eur

(2S)-1-[(2S)-2-methyl-3-sulphonylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid

Angiotensin-converting enzyme inhibitor

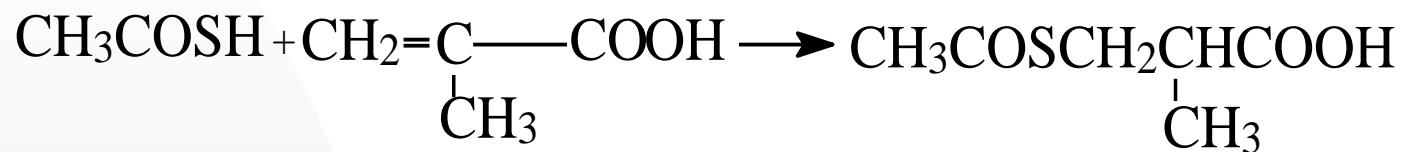


Получаване



Аминокиселината реагира с киселинния хлорид на 3-ацетилтио-2-метил-пропановата к-на в присъствие на база. Диастереоизомерите се разделят чрез прекристализация.

3-ацетилтио-2-метил-пропанова киселина

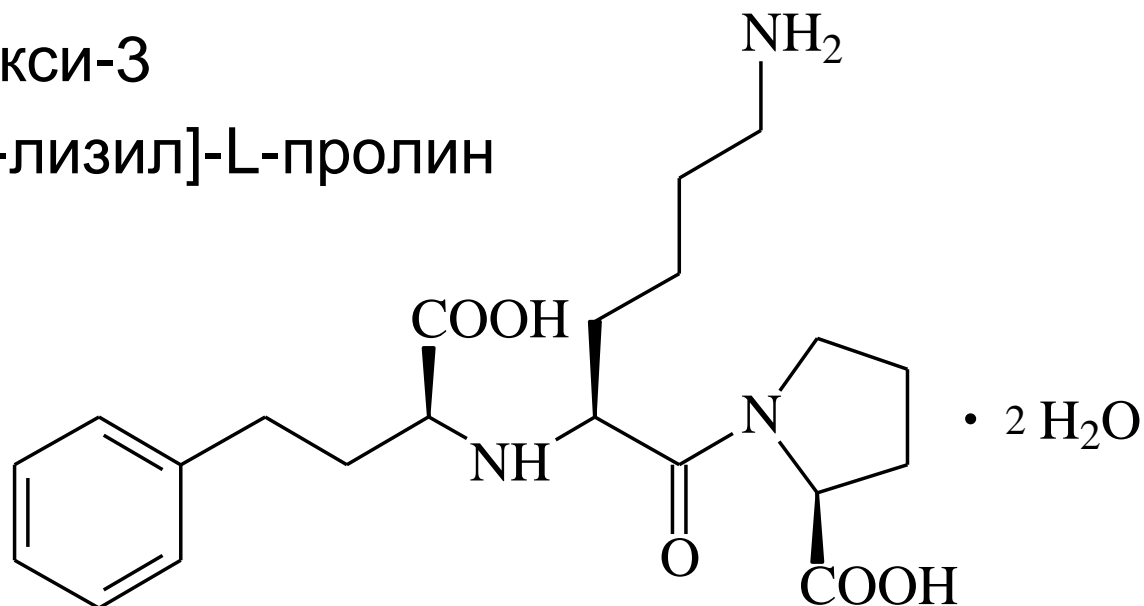


Присъединяване на тиоцетна к-на към метакрилова,
против правилото на Марковников.



Lisinopril

(S)-1-[N-(1-карбокси-3-фенилпропил)-L-лизил]-L-пролин дихидрат



1-[6-амино-2-(1-карбокси-3-фенил-пропил)амино-хексаноил]пирролидин- 2-карбоксилова киселина дихидрат

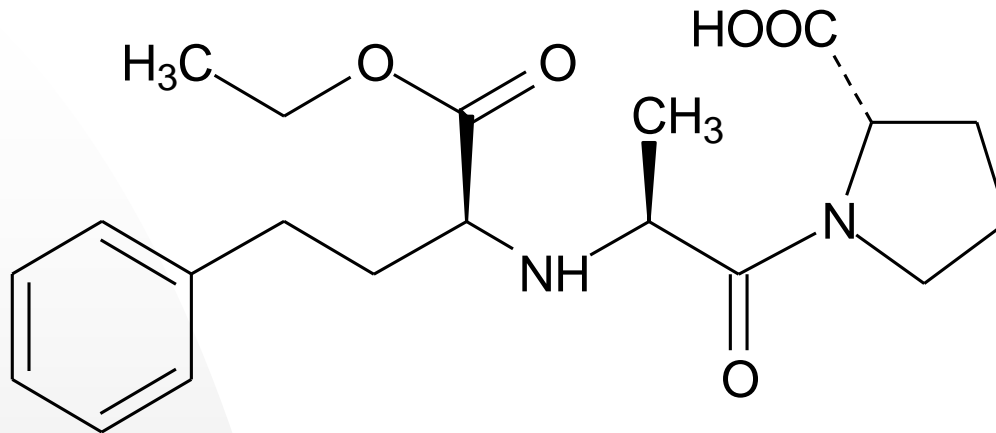
Ph Eur

Lisinopril Dihydrate

(2S)-1-[(2S)-6-amino-2-[[1S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]amino]hexanoyl]pyrrole-2-carboxylic acid

Представители

Enalapril



(S)-1-[N-[1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]-L-аланил]-L-пролин

1-[2-(1-етоксикарбонил-3-фенил-пропил)аминопропаноил]
пирролидин-2-карбоксилова киселина

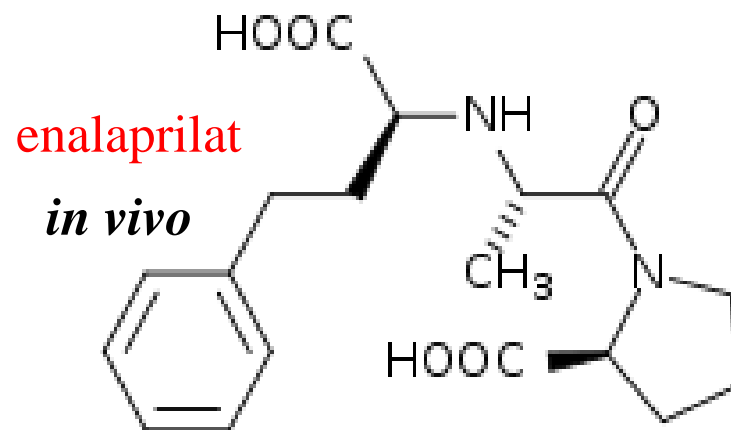
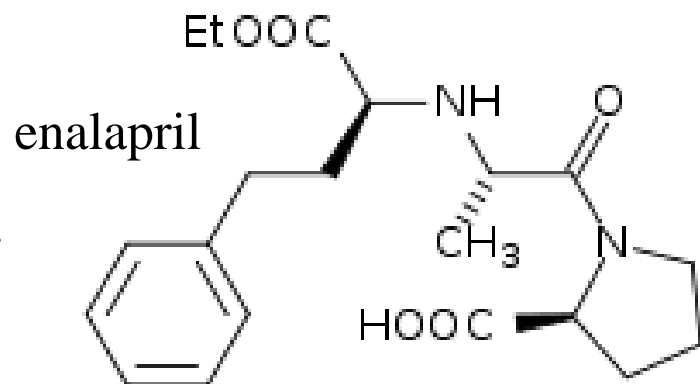
Ph Eur

(2S)-1-[(2S)-2-[[[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (Z)-butenedioate

Enalapril Maleate

Enalapril was the first member of the group of ACE inhibitors known as the dicarboxylate-containing ACE inhibitors. As a **prodrug**, enalapril is metabolised *in vivo* to the active form enalaprilat by various **esterases**.

Enalapril е първия от групата ACE инхибитори – дикарбоксилат-съдържащи ACE инхибитори. Prodrug за подобряване на мембранната пропускливост.



Enalaprilat, висока полярност, слаба абсорбция, изключително ниска бионаличност при перорален прием.

Enalaprilat – две карбоксилни групи и вторичен амин – ниска липофилност и слаба бионаличност.

Ангиотензин II също стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбречната жлеза.

Положителните ефекти на лекарството при хипертония и сърдечна недостатъчност се дължат главно на потискането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Инхибирането на ACE води до намаляване на плазмения ангиотензин II, което води до намалена вазопресорна активност и понижена секреция на алдостерон.

След абсорбцията Enalapril се хидролизира до Enalaprilat, който е по-мощен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим, отколкото Enalapril. Enalaprilat се абсорбира слабо при перорално приложение.

Няма данни за метаболити на Enalapril, различни от Enalaprilat.

Prodrugs

Albert – 1958 г. : химични съединения, които се биотрансформират преди да окажат фармакологичен ефект.

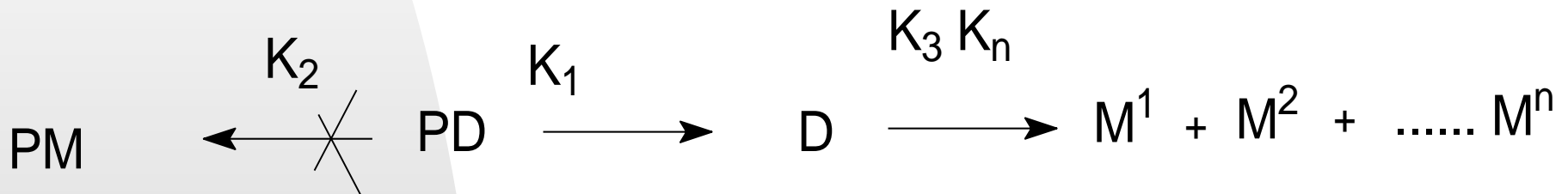
Harper – 1959 г.: prodrug latency: химична модификация на биологичноактивни вещества, които се освобождават само при ензимна атака.

Kupchan – 1965 г.: включва в понятието и неензимно освобождаване на изходното съединение.

Vodor – 1981 г.: съединения, които претърпяват химична или ензимна хидролиза преди осъществяване на биологичното действие.

Prodrug – неактивен прекурсор на лекарство, превръщайки се в неговата активна форма *in vivo* чрез нормален метаболитен процес

Следователно, създаване на лесно биотрансформиращи се функционални групи.



Основанието за използването на предлекарство е оптимизиране на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията.

Prodrugs обикновено са предназначени за подобряване на оралната бионаличност, при лоша абсорбция в стомашно-чревния тракт.

Prodrugs за подобряване мембранната пропускливост

Временно (обратимо) модифициране на неудобна функционална група, която е от значение за рецепторно или ензимно свързване, **но която пречи на лекарството да мине през клетъчните мембрани.**

Естери като **prodrugs**

-COOH, важна роля за връзката на лекарството с рецептора или ензима чрез йонна или водородна връзка, **но йонизираната група не може да премине през мастната клетъчна мембрана.**

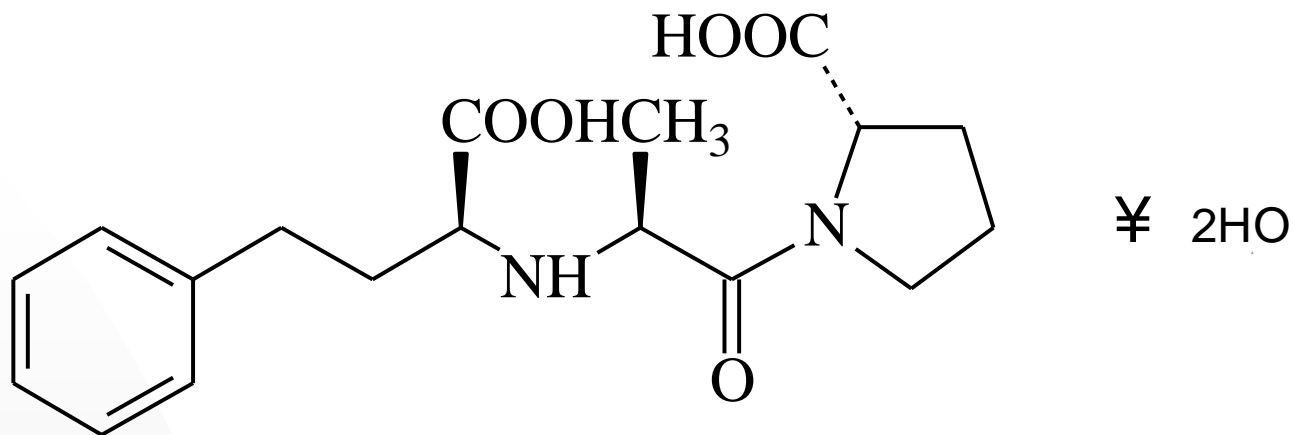
Отговор: защита на киселинната функция, като **естер.**

По-малко полярният естер може да премине през мастната мембрана на клетката.

Под действието на естерази – хидролизира обратно до свободна карбоксилна група.

АСЕ – инхибитори prodrugs, естерни прекурсори,
които хидролизират от естерази до активни форми

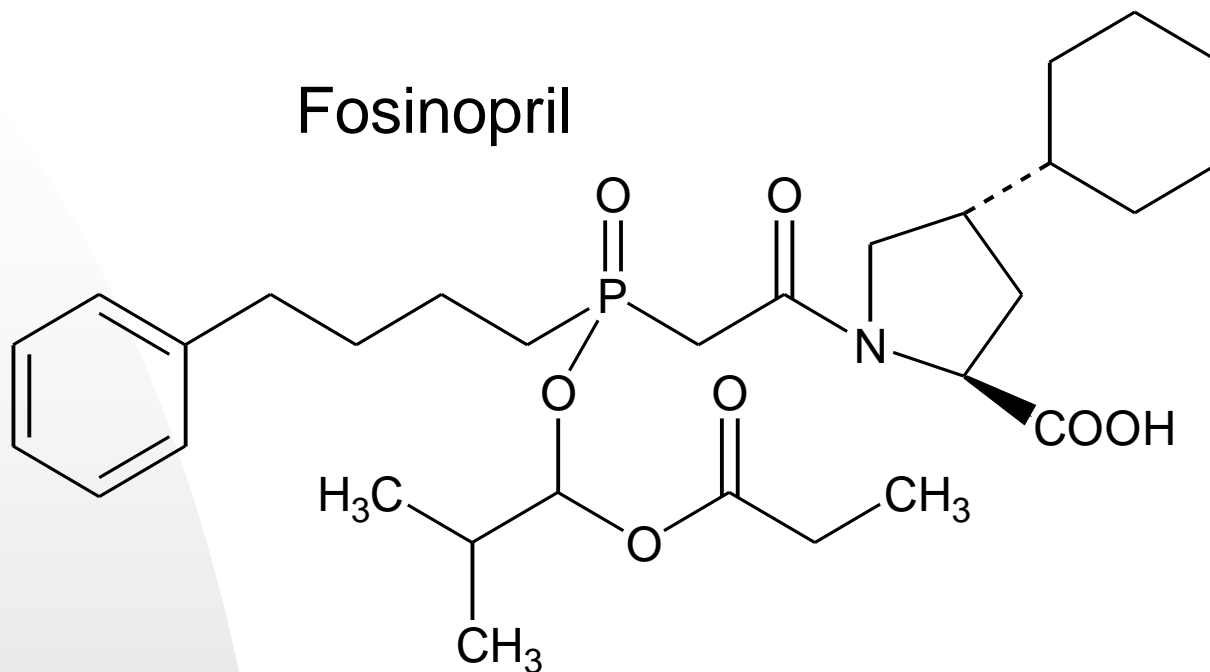
- Enalapril -----→ Enalaprilat
- Perindopril ---→ Perindoprilat
- Trandolapril ---→ Trandolaprilat
- Cilazapril ----→ Cilazaprilat
 - Quinapril -→ Quinaprilat
 - Moexiptil----→ Moexiprilat
 - Spirapril --→ Spiraprilat
 - Fosinopril--→ Fosinoprilat



VASOTEC * I.V.(Enalaprilat): стерилен, воден р-р **само** за интравенозно прилагане.

Enalaprilat е бял до почти бял кристален прах, умерено р-рим в метанол и слабо р-рим във вода.

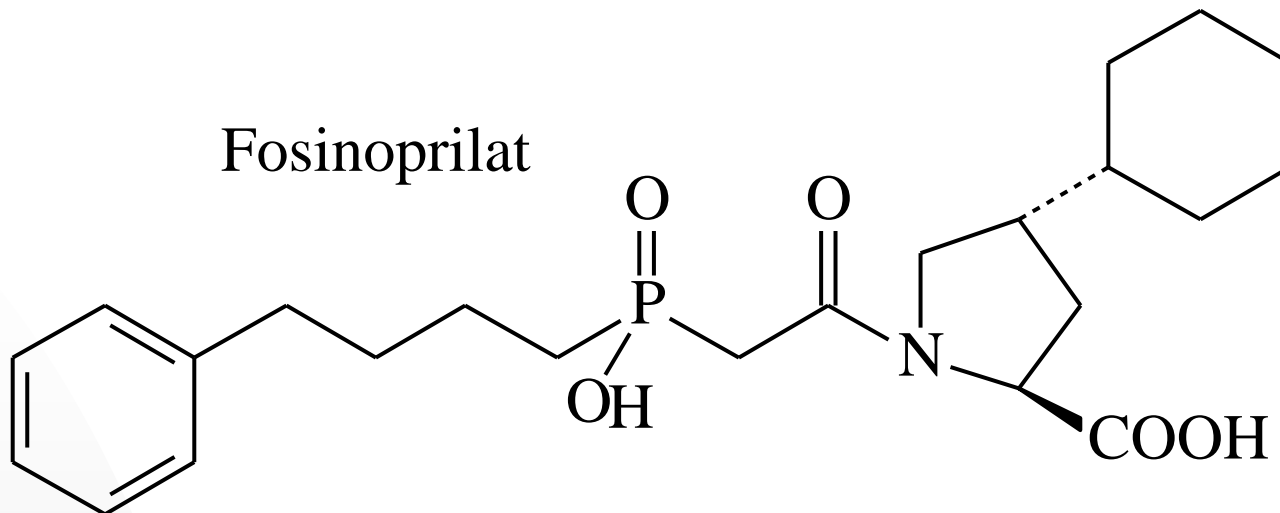
Представители



4-циклохексил-1-[[[2-метил-1-(1-оксопропокси) пропокси](4-фенилбутил) фосфинил]ацетил]-L-пролин натриева сол, trans-

4-циклохесил-1-[2-[(2-метил-1-пропаноилокси-пропокси)- (4-фенилбутил)фосфорил]ацетил]-пирролидин-2-карбоксилова киселина

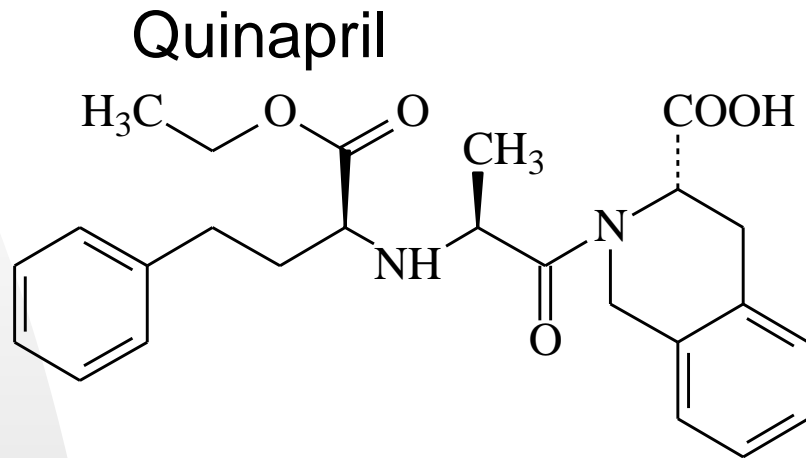
(2*S*,4*S*)-4-cyclohexyl-1-(2-{[2-methyl-1-(propanoyloxy)propoxy](4-phenylbutyl) phosphoryl}acetyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid



Защо prodrugs? Малка орална бионаличност.

Решение - добавяне на хидрофобни групи в страничната верига, модулиращи йонизационните характеристики на молекулата. Fosinopril се прилага като изходно вещество и се превръща *in vivo* в активната fosinoprilat форма.

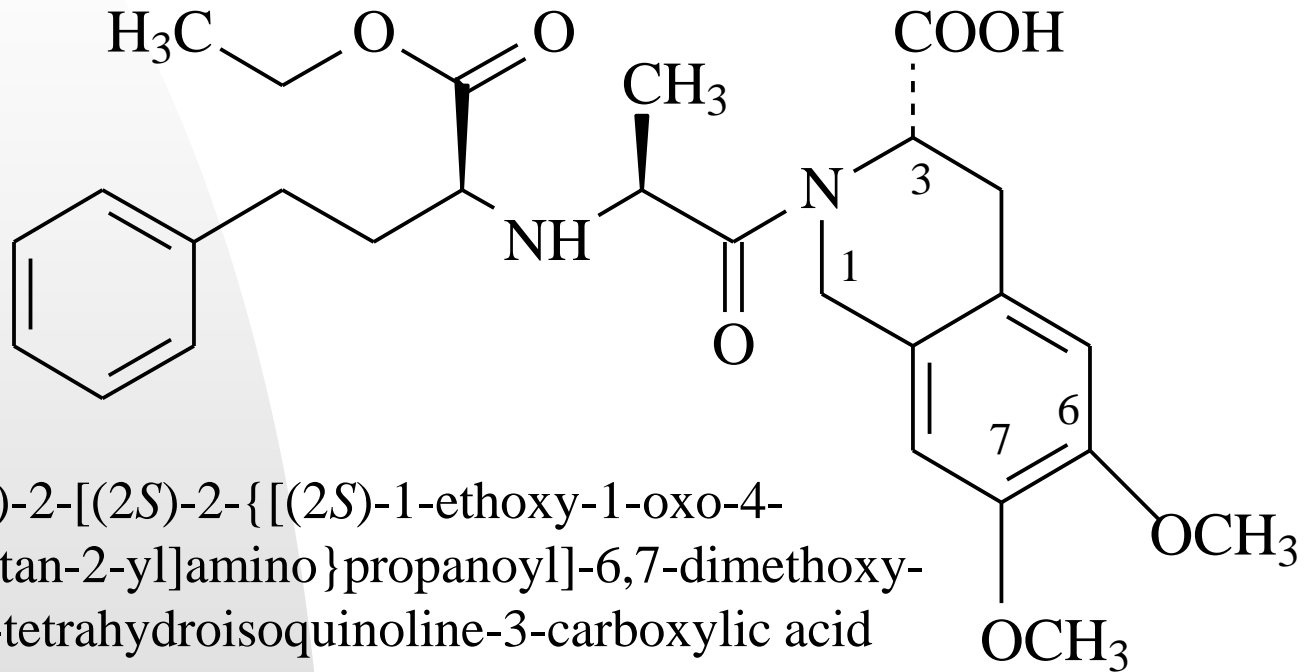
Представители



(3*S*)-2-[(2*S*)-2-{[(2*S*)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl]amino}propanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride

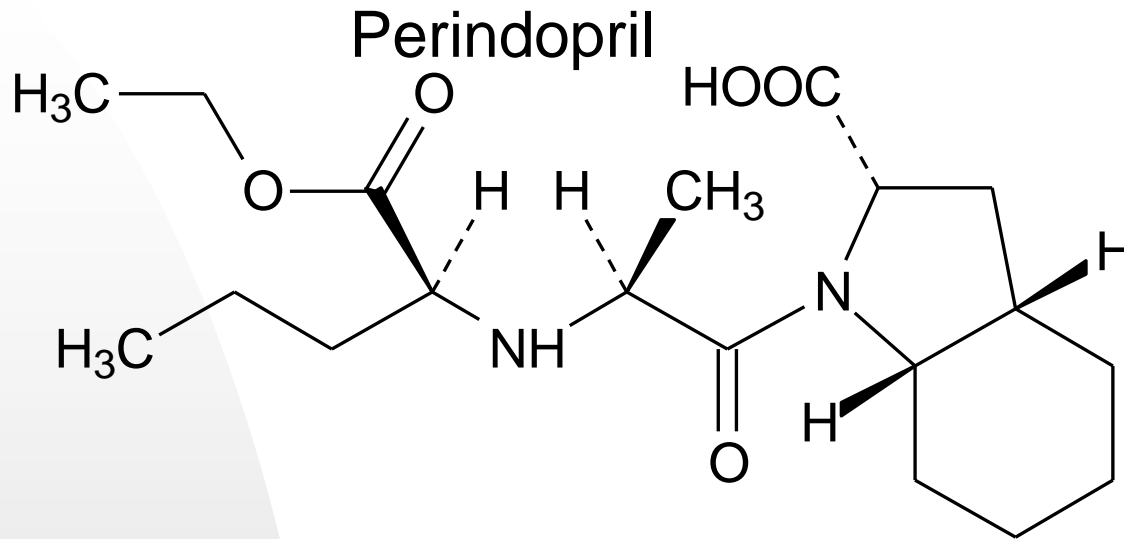
Представители

Моexipril



3S-2-[(*2S*)-2-[(*2S*)-1-ethoxy-1-oxo-4-phenylbutan-2-yl]amino]propanoyl]-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid hydrochloride

Представители

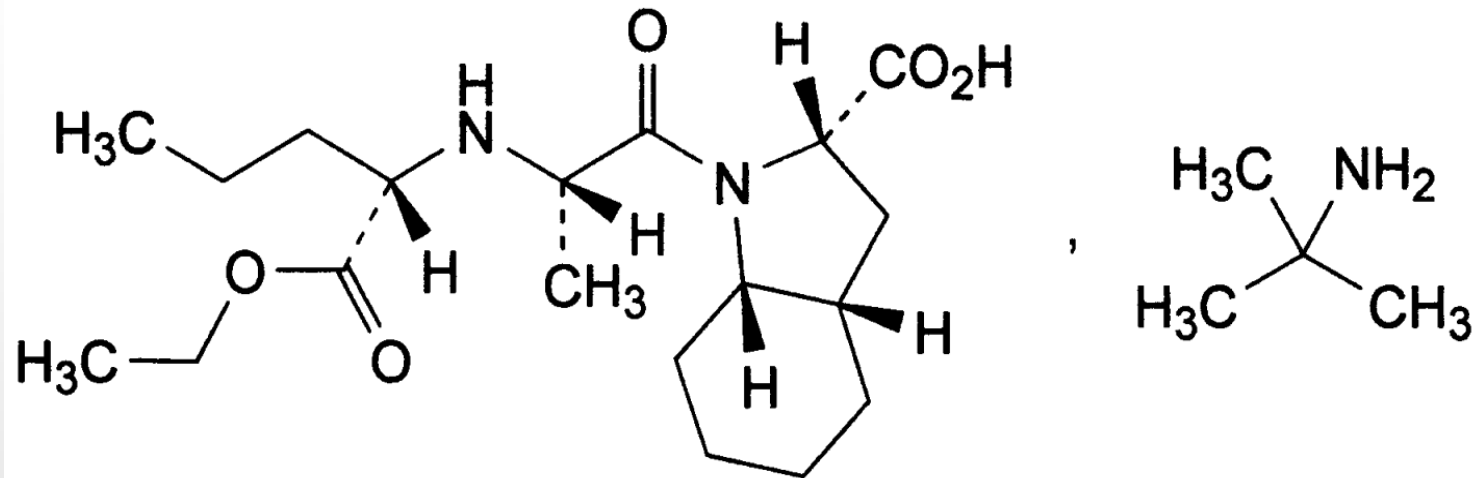


(2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-
[[*(1S)*]-1-(етоксикарбонил)бутил]амино]пропаноил]октагидро-
1*H*-индол-2-карбоксилат

(2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-
1-oxopropyl]octahydro-1*H*-indole-2-carboxylic acid

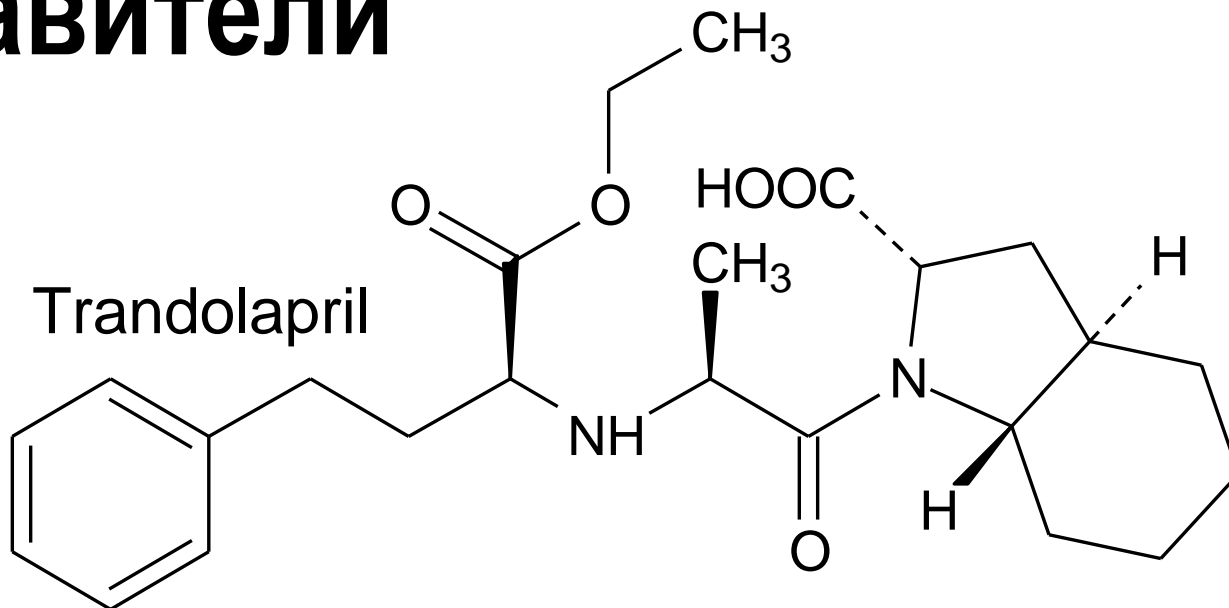
Perindopril Erbumine

Ph Eur



2-methylpropan-2-amine (2*S*,3*aS*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-
[[[(1*S*)-1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]propanoyl]octahydro-
1*H*-indole-2-carboxylate

Представители



(2*S*,3*aR*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(
етоксикарбонил)-3-
фенилпропил]амино]пропаноил]октахи
дро-1*H*-индол-2-карбоксилова киселина

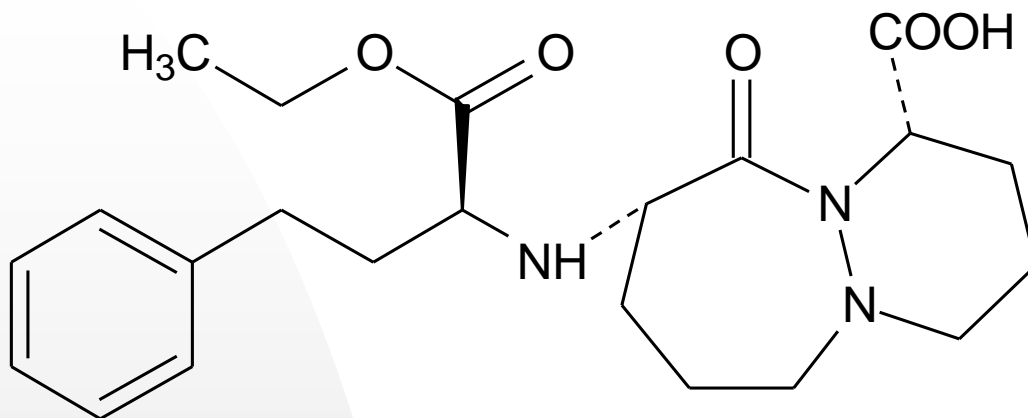
Ph Eur

Trandolapril

(2*S*,3*aR*,7*aS*)-1-[(2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(ethoxycarbonyl)-3-
phenylpropyl]amino]propanoyl]octahydro-1*H*-indole-2- carboxylic acid

Cilazapril

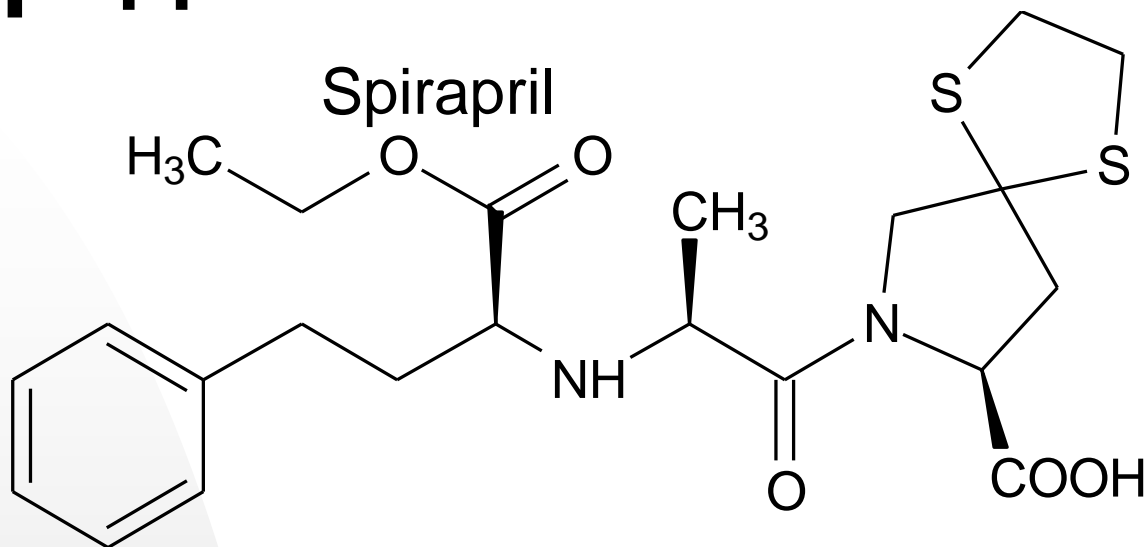
Представители



(1*S*,9*S*)-9-[[*(1S)*]-1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]-10-оксооктагидро-6*H*-пиридазино[1,2-*a*] [1,2]дiazепин-1-карбоксилова киселина

(1*S*,9*S*)-9-[[*(1S)*]-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]-10-oxooctahydro-6*H*-pyridazino[1,2-*a*] [1,2]diazepine-1-carboxylic acid

Представители

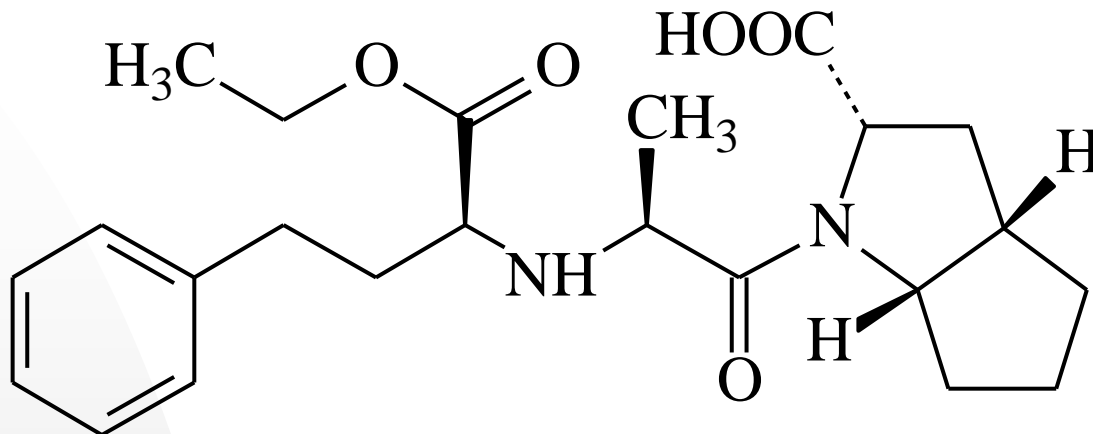


(8*S*)-7-[(2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]-1,4-дитиа-7-азаспиро[4.4]нонан-8-карбоксилова киселина

Spirapril Hydrochloride Monohydrate *Ph Eur*

(8*S*)-7-[(2*S*)-2-[[*(1S)*]-1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]amino]propanoyl]-1,4-dithia-7-azaspiro[4.4]nonane-8-carboxylic acid hydrochloride monohydrate

Представители **Ramipril**



(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(етоксикарбонил)-3-фенилпропил]амино]пропаноил]октахидроциклопента[*b*]пирол-2-карбоксилова киселина

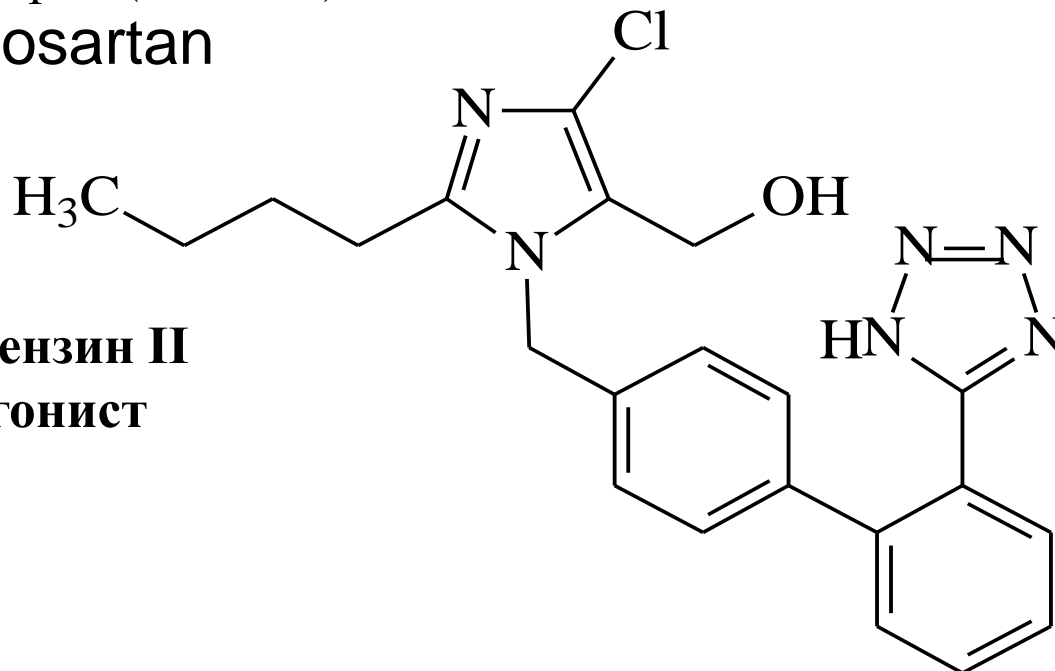
Ph Eur

(2*S*,3*aS*,6*aS*)-1-[(*S*)-2-[[(*S*)-1-(ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]амино]propanoyl]octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-2-carboxylic acid

Представители

ангеотензин II рецепторен (тип AT1) антагонист

Losartan



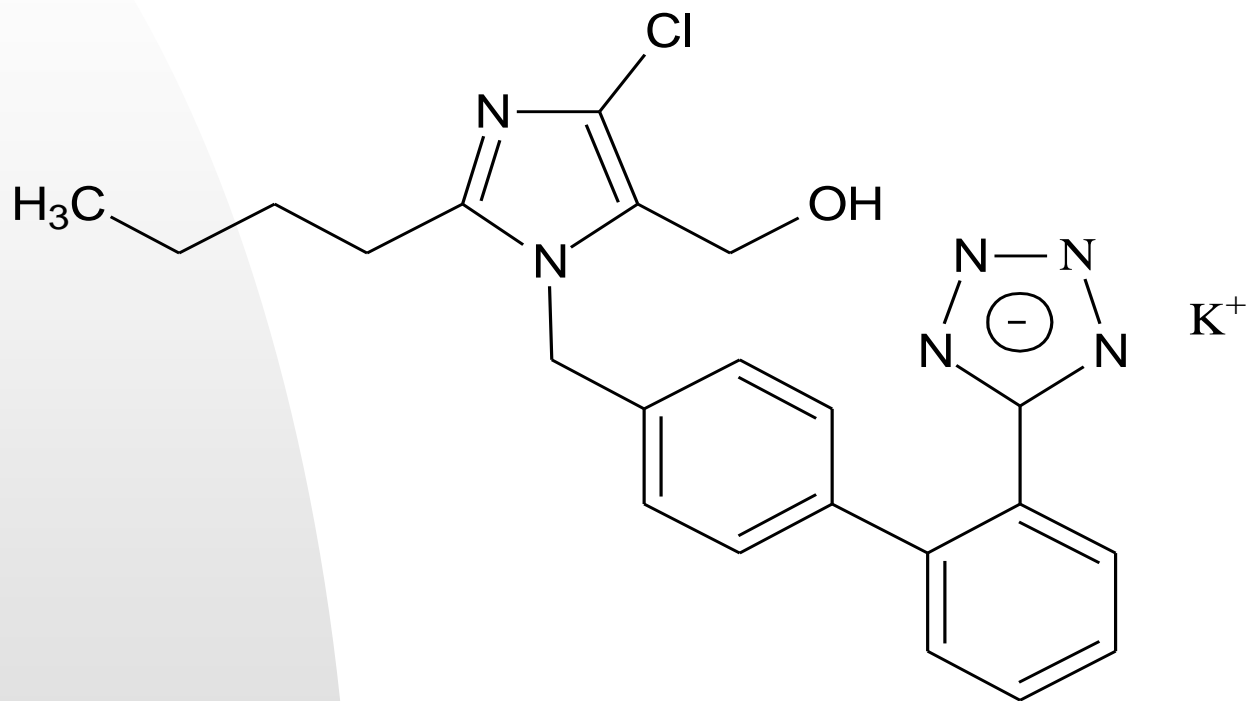
**не-пептиден ангеотензин II
рецепторен антагонист**

2-бутил-4-хлоро-1-[[2'-(1H-тетразол-5-ил)[1,1'-бифенил]-4-ил]

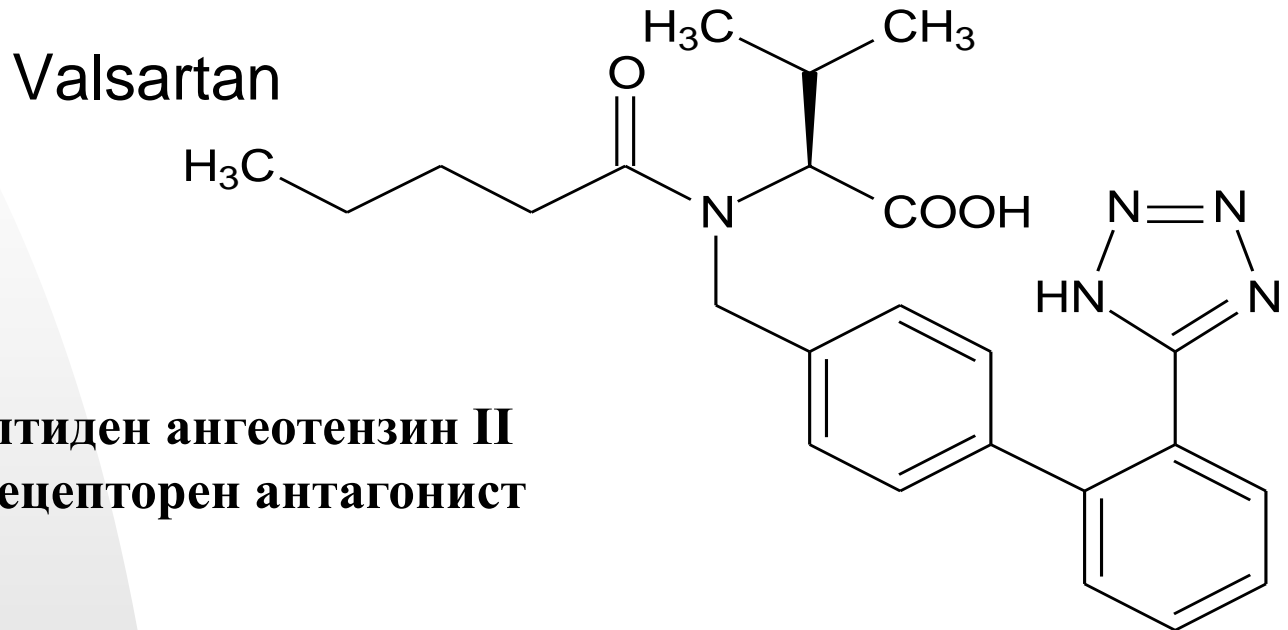
метил]-1H-имидазол-5-метанол

(2-butyl-4-chloro-1-{[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-
1*H*-imidazol-5-yl)methanol

Losartan potassium



Представители



**не-пептиден ангиотензин II
AT1 рецепторен антагонист**

N-(1-оксопентил)-N-[[2`-(1H-тетразол-5-ил)[1,1`-бифенил]-
4-ил]метил]-L-валин

(S)-3-methyl-2-[N-({4-[2-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl}methyl)pentanamido]butanoic acid

Eprosartan

не-тетразолов ангиотензин II рецепторен (AT1) антагонист

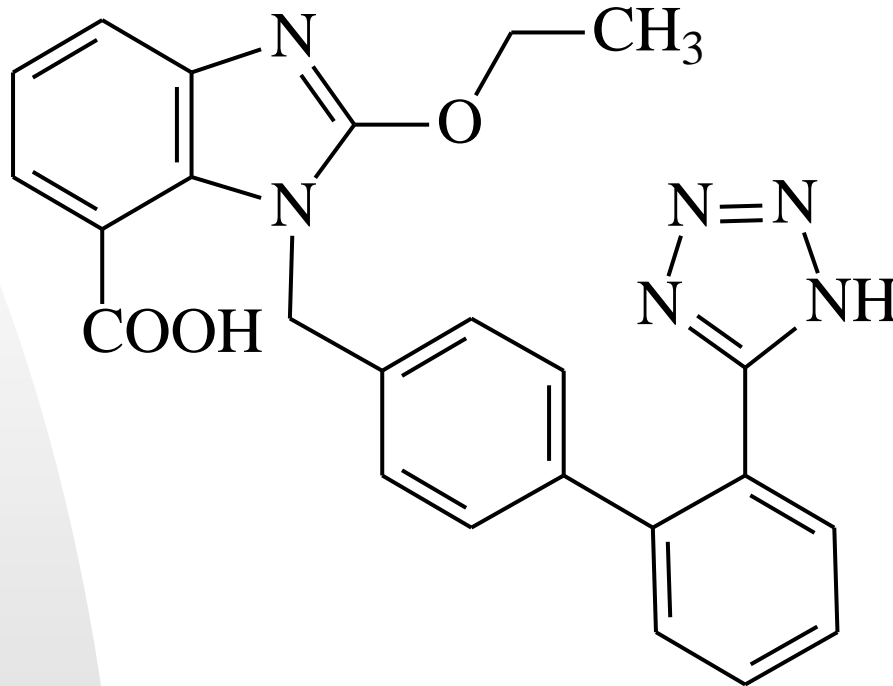
производно на имидазолакриловата киселина



(*E*)-2-бутил-1-(*p*-карбоксибензил)- α -2-тиенилметилимидазол
-5-акрилова киселина метансулфонат

4-({2-butyl-5-[2-carboxy-2-(thiophen-2-ylmethyl)eth-1-en-1-yl]-
1*H*-imidazol-1-yl}methyl)benzoic acid

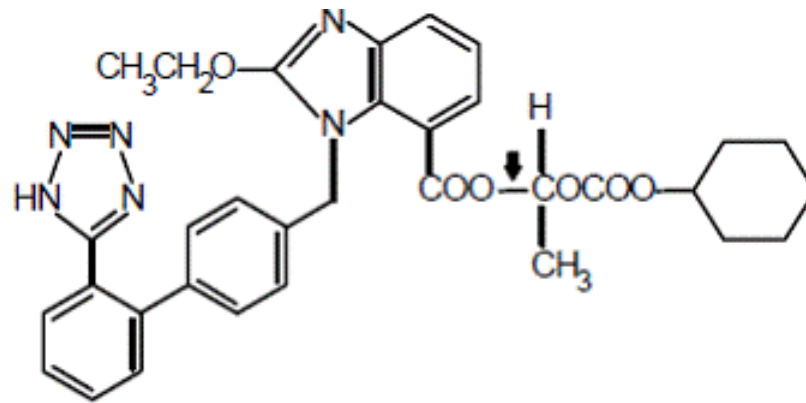
Candesartan



2-ethoxy-1-({4-[2-(2*H*-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl}methyl)
-1*H*-1,3-benzodiazole-7-carboxylic acid

Ester prodrug; hydrolyzed in vivo to the active carboxylic acid.

Candesartan cilexetil



↓ site of ester hydrolysis.

**candesartan (Atacand),
eprosartan (Teveten),
irbesartan (Avapro),
losartan (Cozaar),
olmesartan (Benicar),
telmisartan (Micardis) and,
valsartan (Diovan).**

**ARBs combined with hydrochlorothiazide or
other antihypertensives are also available, for example:
amlodipine and valsartan (Exforge),
irbesartan-hydrochlorothiazide (Avalide),
losartan potassium-hydrochlorothiazide (Hyzaar), and
valsartan and hydrochlorothiazide (Diovan HCT).**

Ренинови инхибитори (Ренинови блокери, *Renin-inhibitors*)

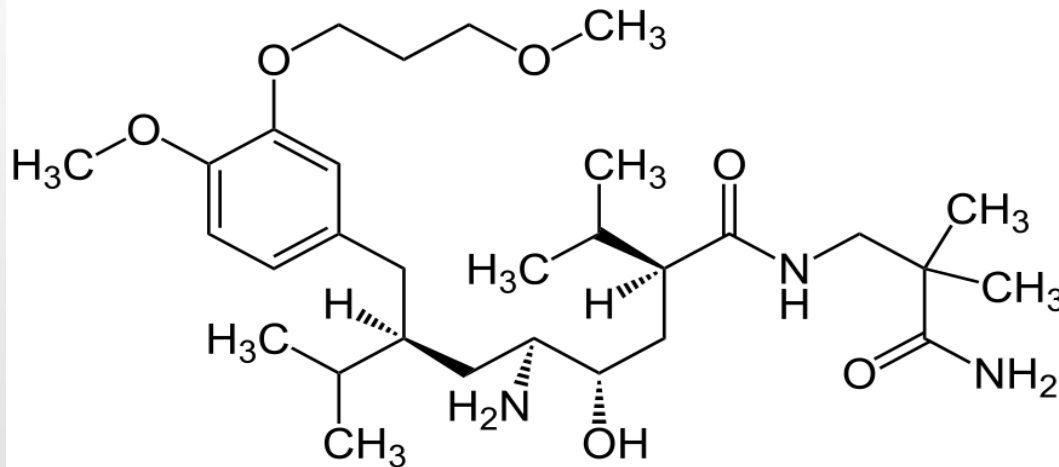
Рениновите инхибитори блокират ренина и по веригата на ренин–ангиотензин- алдостероновата система се предотвратява биосинтеза на ангиотензин II и предизвикват вазодилатация на кръвоносните съдове.

Ренинови блокери

Aliskiren

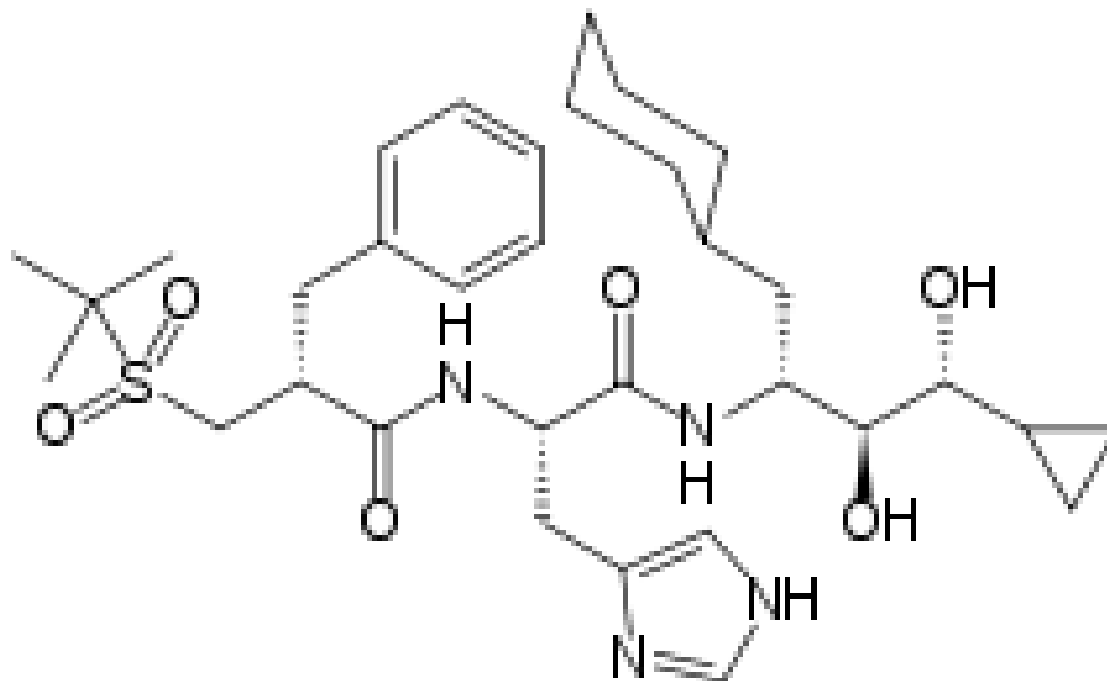
Директен ренинов блокер

(2S,4S,5S,7S)-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl)-5-amino-4-hydroxy-2,7-diisopropyl-8-[4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy)phenyl]-octanamide hemifumarate



Aliskiren, is a first-in-class oral renin inhibitor

Remikiren



(2*S*)-2-[(2*R*)-2-benzyl-3-(2-methylpropane-2-sulfonyl)propanamido]-
N-[(2*R*,3*S*,4*R*)-1-cyclohexyl-4-cyclopropyl-3,4-dihydroxybutan-2-yl]-
3-(1*H*-imidazol-4-yl)propanamide