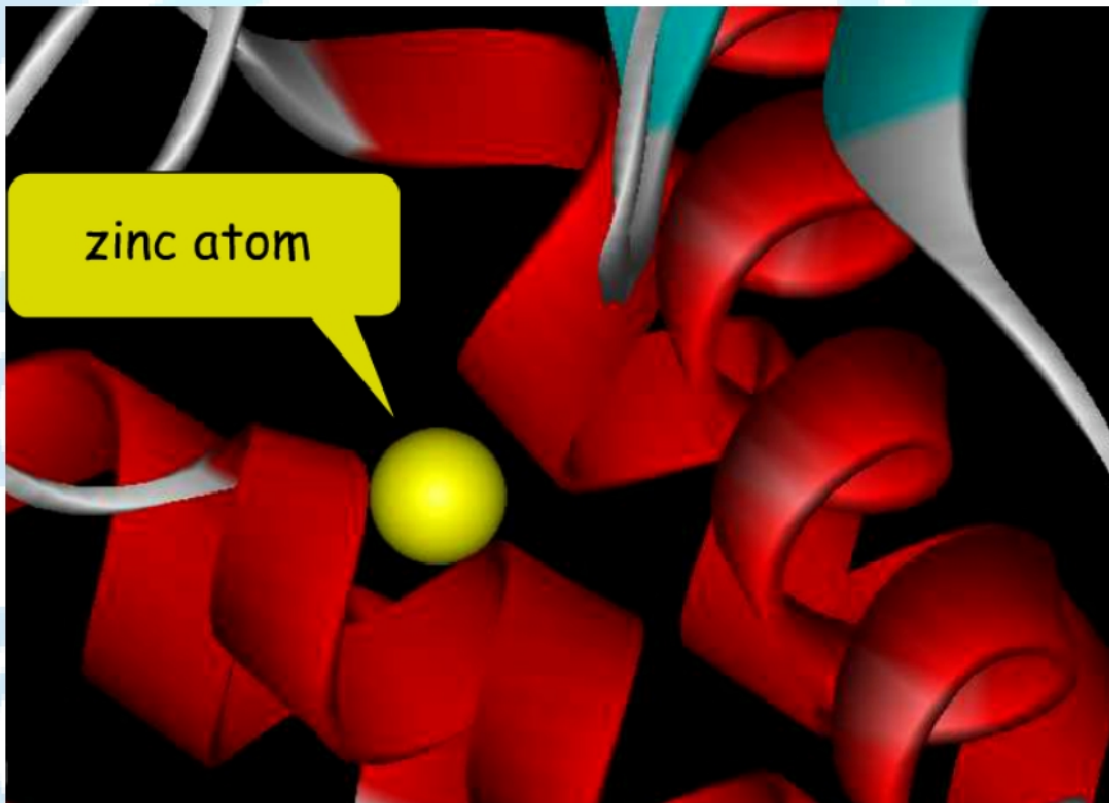


الأدوية التي تعمل على نظام الرينين- أنجيوتنسين

Agents Affecting the Renin-Angiotensin Pathway

كيمياء صيدلانية (2)

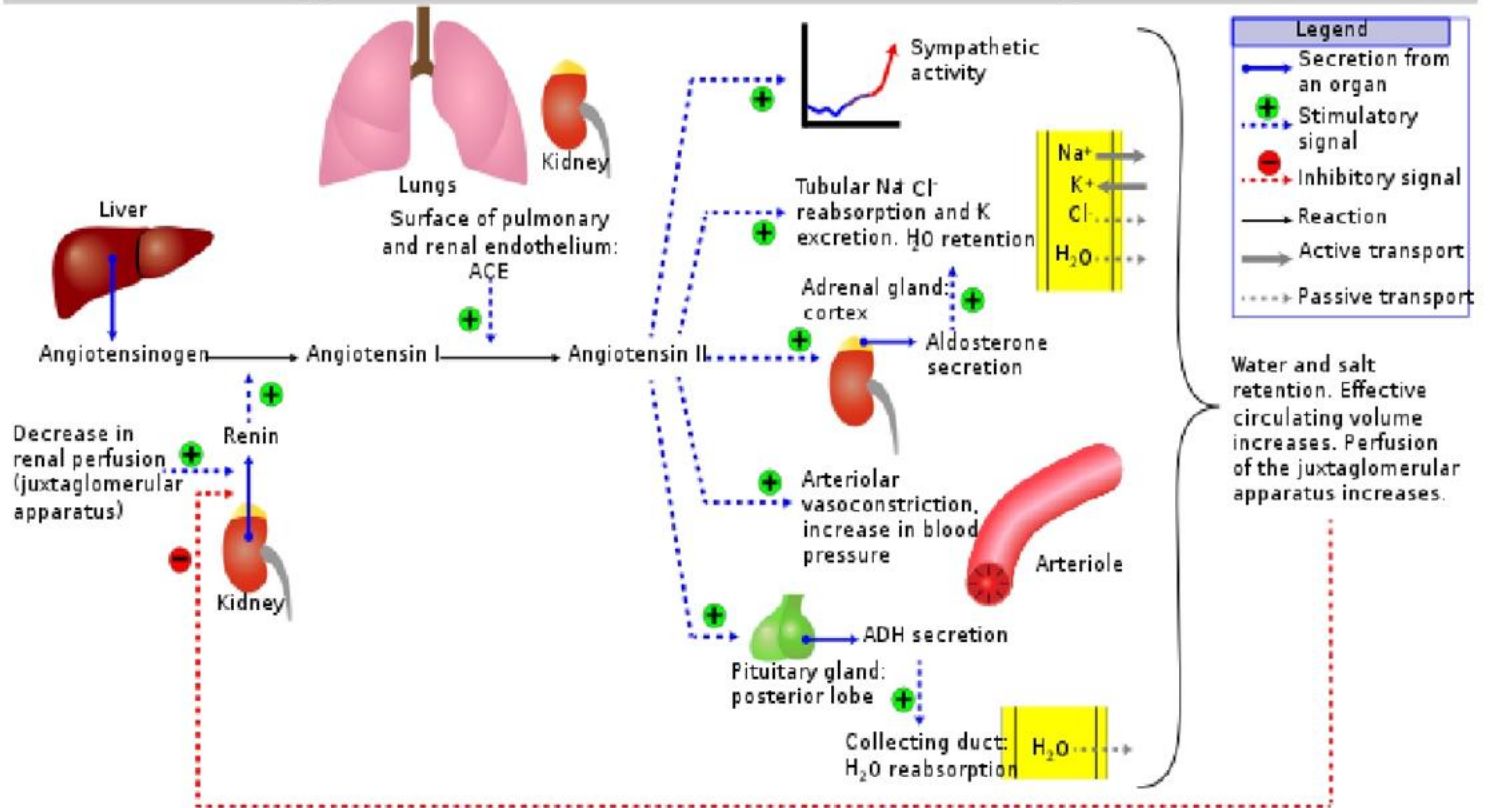


مقدمة:

نظام الرينين-أنجيوتنسين هو مسار معقد ومنظم بشكل كبير، يعتبر أساسياً في تنظيم حجم الدم وتوازن الكهرليات وضغط الدم الشرياني. ويتألف من إنزيمين رئيسيين هما الرينين Renin والإنزيم المحول للأنجيوتنسين Angiotensin converting enzyme (ACE) والغرض الرئيسي منهما هو إطلاق الأنجيوتنسين II من الأنجيوتنسينوجين. يعتبر الأنجيوتنسين II مقبضاً وعائياً قوياً يؤثر على المقاومة الطرفية والوظيفة الكلوية والبنية القلبية الوعائية.

يعد نظام رينين-أنجيوتنسين نظاماً هرمونياً يلعب دوراً مركزياً في التحكم بإطراح الصوديوم وحجم السوائل في الجسم. يتفاعل بشكل وثيق مع النظام العصبي الودي وإفراز الألدوستيرون في تنظيم ضغط الدم

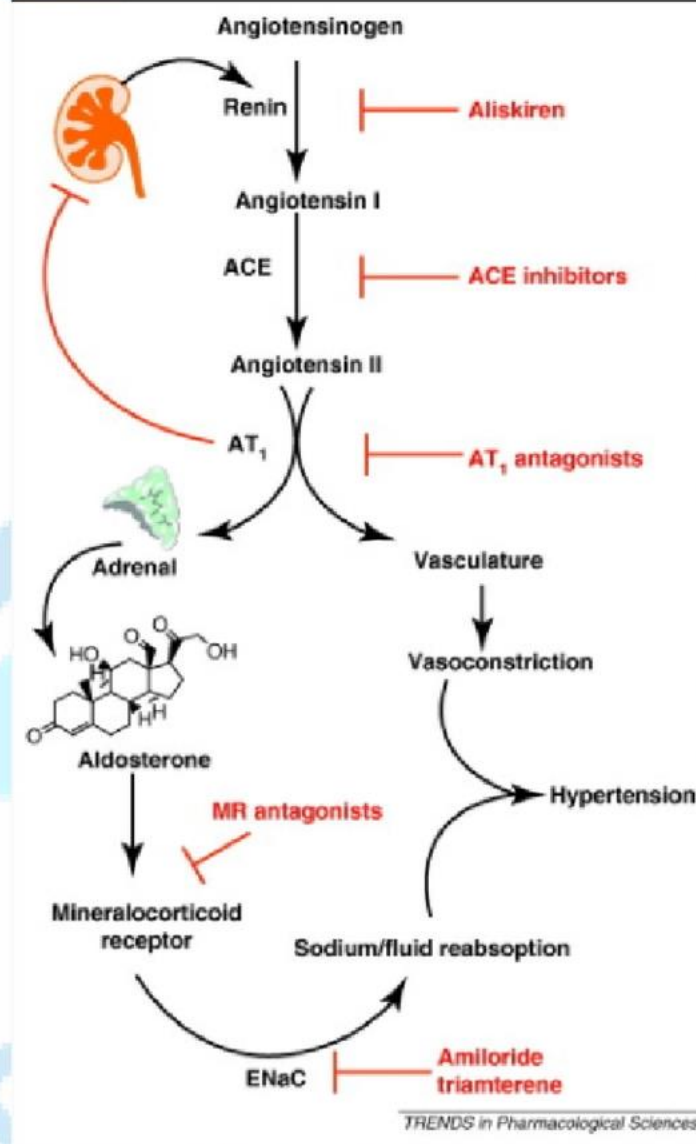
Renin-angiotensin-aldosterone system



هناك 3 مجموعات رئيسية من الأدوية تؤثر على التخليق البيولوجي أو على أفعال مركب أنجيوتنسين II وهي: مثبطات الرينين Renin inhibitors ، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitors ، مناهضات مستقبلات الأنجيوتنسين II Angiotensin II receptor antagonists .



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



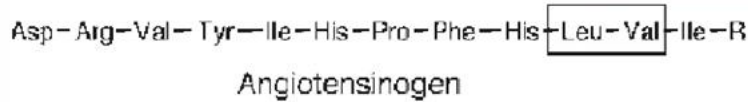
الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE

الإنزيم المحول للأنجيوتنسين هو إنزيم zinc metalloprotease يوجد أيون زنك في داخله. هو إنزيم مرتبط بالغشاء مما يجعل عزله ودراسته غاية في الصعوبة. أنجيوتنسينوجين هو α 2-globulin يحتوي على 452 حمض أميني، وفير في البلازما، ويتم تصنيعه وإفرازه من الكبد. يتحفر تصنيعه بعدد من الهرمونات بما في ذلك الجلوكوكورتيكويد وهرمون الغدة الدرقية و أنجيوتنسين II.

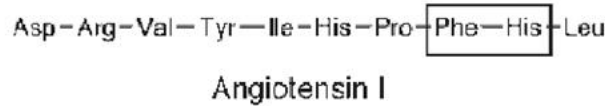
Dr. Nathalie Moussa

Manara University- Faculty of Pharmacy

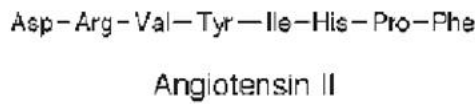
أهم جزء من هذا المركب هو N-terminus خاصة Leu10-Val11 التي يتم قسمها ب
الرينين لنحصل على decapeptide angiotensin I، ثم يقوم الإنزيم المحول
للأنجيوتنسين بشق الرابطة Phe8-His9 لإعطاء octapeptide angiotensin II، ثم
يقوم Aminopeptidase بتحويل angiotensin II إلى angiotensin III إلى angiotensin III فعال
يتحول بالنهاية إلى بيتيد غير فعال.



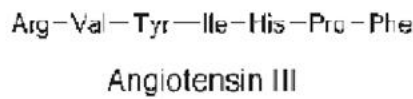
↓
Renin



↓
Angiotensin
Converting
Enzyme

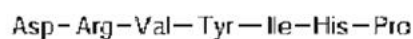


↓
Aminopeptidase



↓
Endo- and Exopeptidase

Inactive Peptides



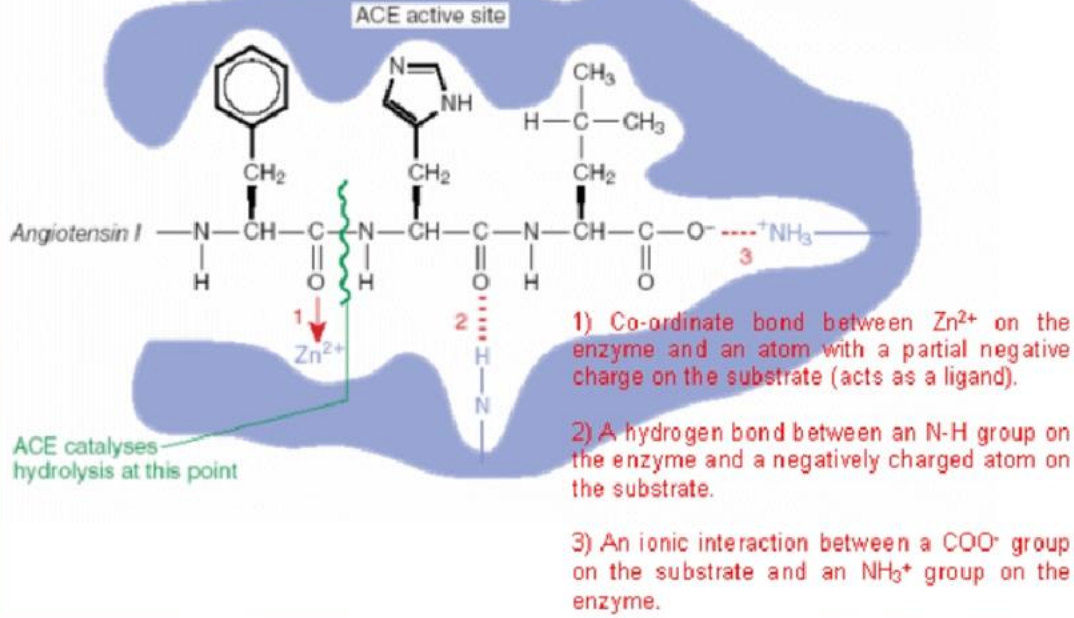
Angiotensin 1-7

Prolyl-endopeptidase

ارتباط الأنجيوتنسين I بالموقع الفعال للإنزيم ACE



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



ارتباطات الموقع الفعال للإنزيم ACE

- شاردة زنك: تنشط حلمة الرابطة الببتيدية في الأنجيوتنسين I. (ماهي الرابطة المتشكلة هنا)
- رابطة هيدروجينية بين كربونيل الرابطة الببتيدية في الأنجيوتنسين I و مجموعة أمينية في الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.
- رابطة أيونية بين المجموعة الكربوكسيلية الطرفية المشحونة سلباً من الأنجيوتنسين I والمجموعة الأمينية المشحونة إيجاباً في الإنزيم.
- روابط كارهة للماء بين المراكز الكارهة للماء في الإنزيم والسلاسل الجانبية لثمالات الأحماض الأمينية في الأنجيوتنسين I.

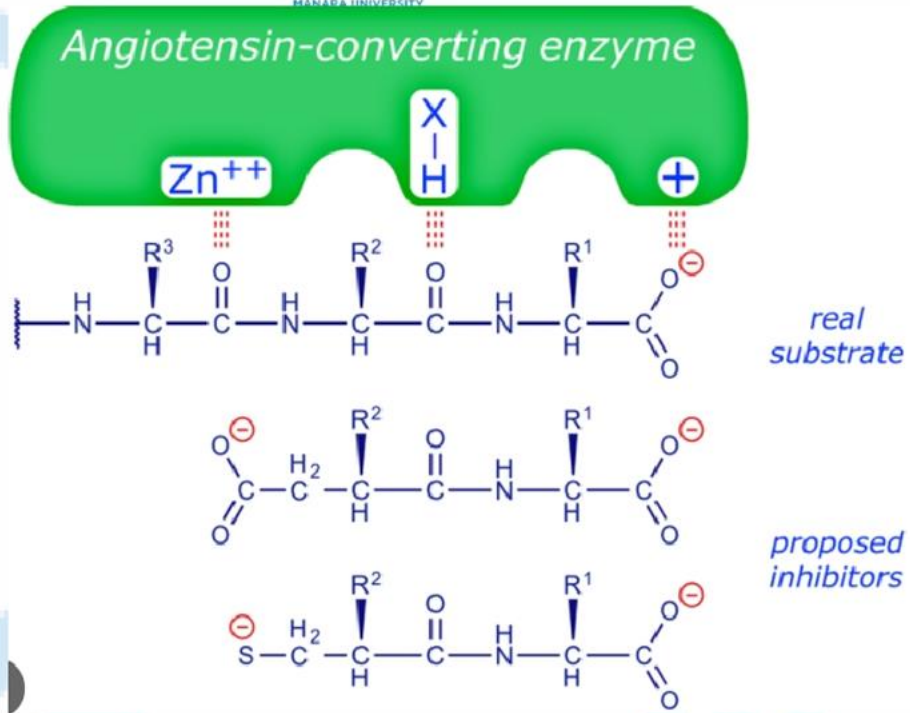
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEIs)

تصنف بناء على بنيتها الكيميائية إلى:

1. sulfhydryl-containing inhibitors ممثلة بـ Captopril
2. dicarboxylate-containing inhibitors ممثلة بـ enalapril
3. phosphonate-containing inhibitors ممثلة بـ fosinopril



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



1. مثبطات تحوي على مجموعة تيول

كيف تم تطوير Captopril

في عام 1970 ، نجحوا في عزل وتنقية ستة من الببتيدات السامة التي تسببت في تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، من بينها الببتيد الذي حقق أفضل مدة تأثير وهو Tiprotide وهو ببتيدي مؤلف من 9 أحماض أمينية.

جامعة
المنارة

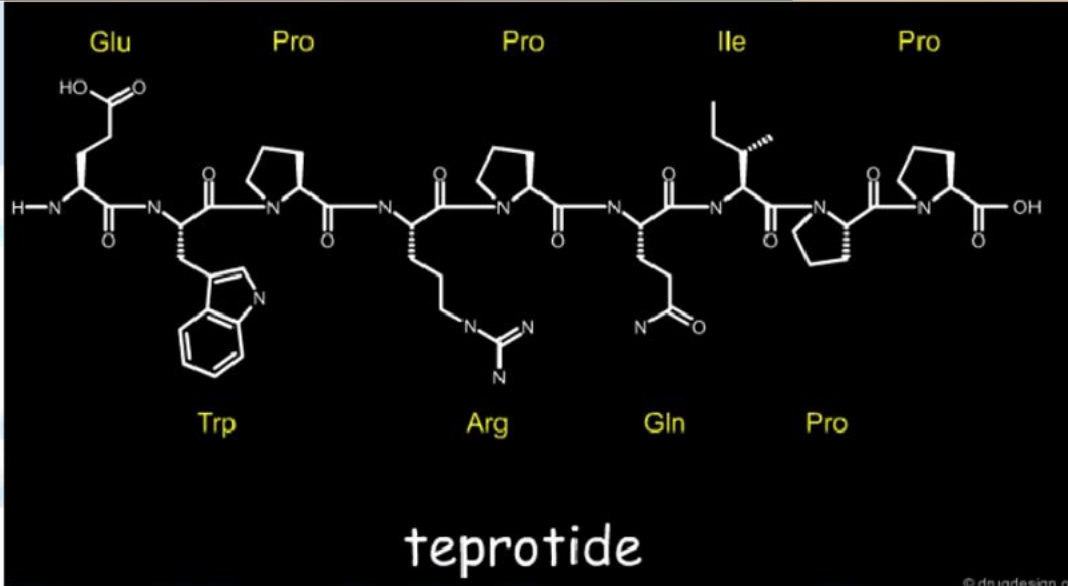


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

Discovery of Captopril



من أوائل خافضات الضغط المسوقة. تم إيجاده عن طريق دراسة سم أفعى سامة *Bothrops jararaca* هو ببتييد مضاهي لسم الأفعى ومثبط ل ACE تم تطويره في شركة أمريكية وهو من أولى النجاحات في ثورة مفهوم التصميم الدوائي المعتمد على الربطة Ligand-based drug design. مجموعة السلفيدريل مسؤولة عن بعض التأثيرات التي لانجدها في المركبات الأخرى المنبطة ل ACE.

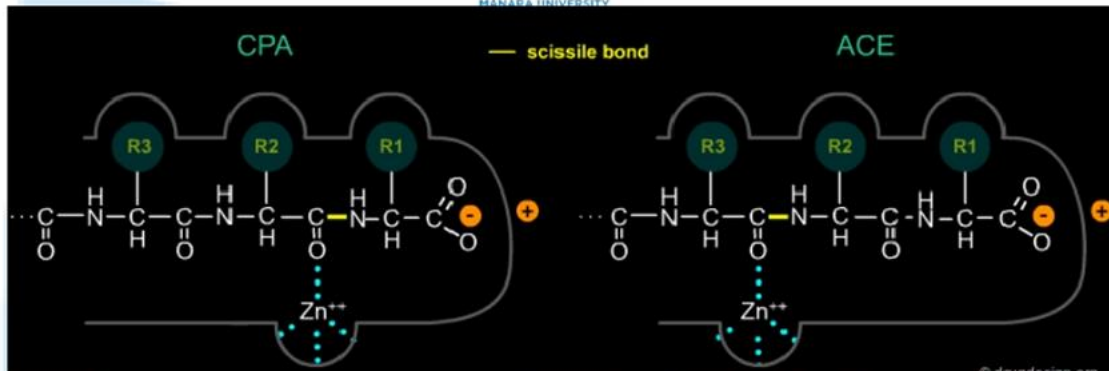


بالرغم من هذا الاكتشاف الذي فتح باب تصميم مركبات خافضة للضغط ببتييد ACE إلا أن تيبروتايد كبير الحجم وذو توافر حيوي فموي ضعيف ومن غير المناسب استخدامه كدواء لمرض مزمن. توقف العمل على هذا المشروع وتوقف البحث عن مضاهيات لهذا الببتييد. إلا أن تم اكتشاف benzylsuccinic acid كمنشط فعال لإنزيم Carboxypeptidase-A (CPA) والذي هو أيضاً أنزيم zinc metalloprotease فعاد العمل على مثبطات ACE مع التركيز هذه المرة على الموقع الفعال للإنزيم

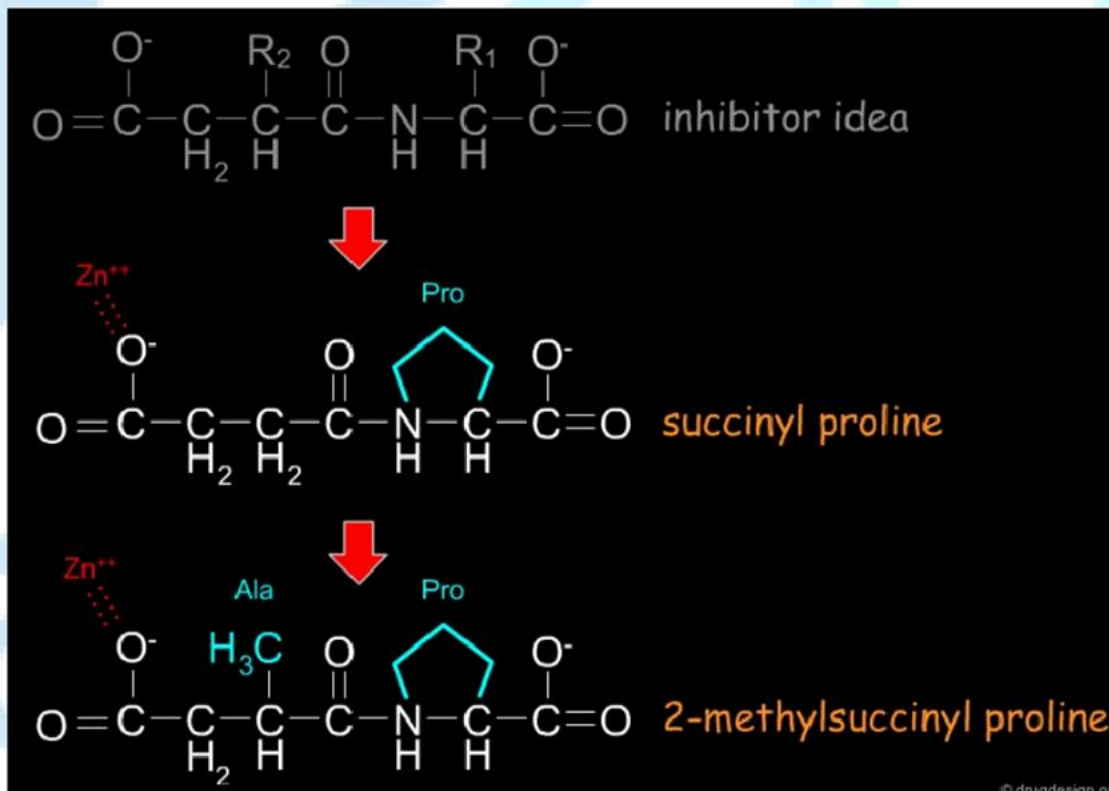


جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY



تم العمل على مثبطات ACE جديدة بالاعتماد على كل المعلومات السابقة، وإلى كون مثبطات ACE تملك النهاية PHE-ALA-PRO



تم تصنيع آلاف المضاهئات حتى تم التوصل إلى الكابتوبريل

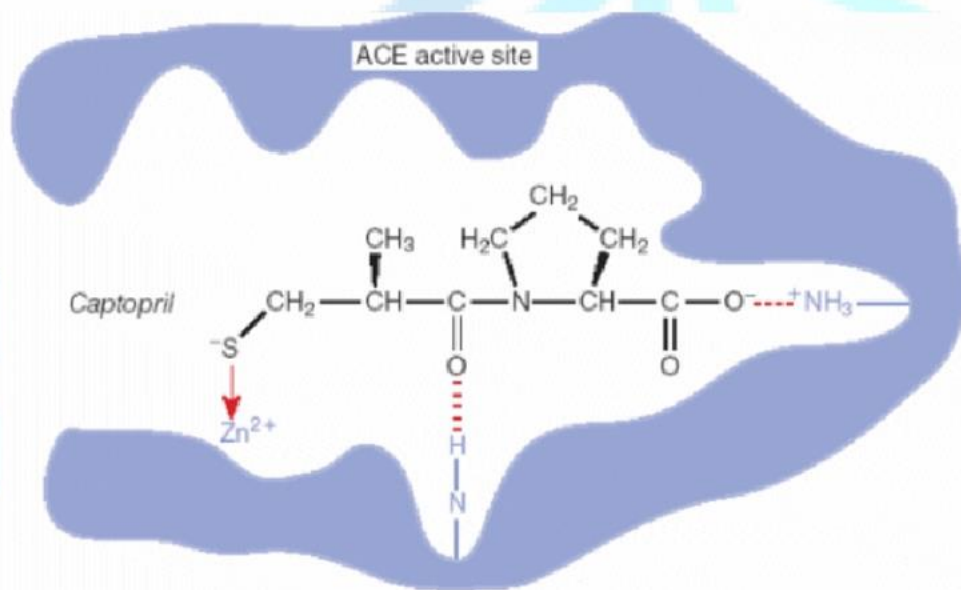
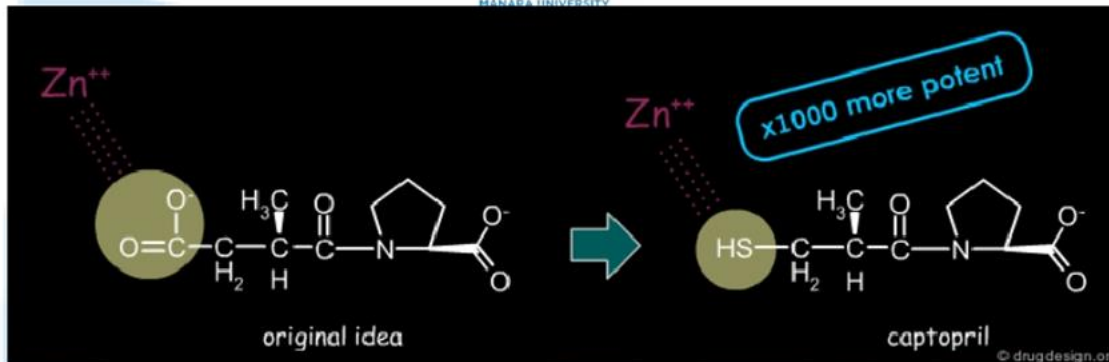
المنارة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy

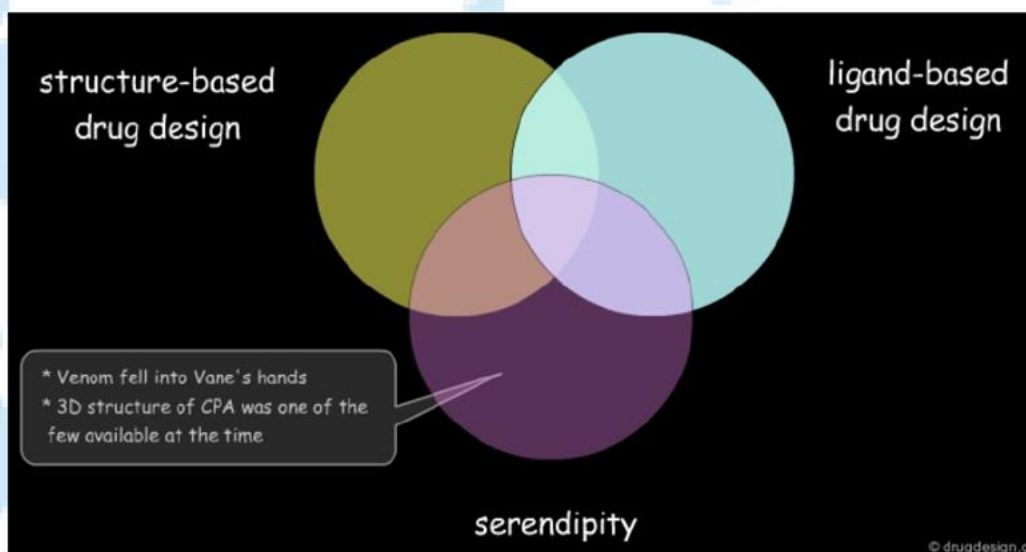


جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY



مالذي أدى إلى نجاح اكتشاف الكابتوبريل؟





جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

- يستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني، في حالات قصور القلب و في الوقاية بعد احتشاء العضلة القلبية.
- يستخدم فموياً (25 – 100 مغ)، توافر حيوي جيد (70- 75%)، يستقلب بالكبد لي طرح بالبول.
- عمره النصفى قصير 2 H، قصر مدة فعاليته دفعت للبحث عن مشتقات له.
- مجموعة التبول في الكابتوبريل مسؤولة عن الفعالية المثبطة للمركب و أيضاً عن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً، الطفح الجلدي واضطرابات في حاسة التذوق (الطعم المعدني وفقدان التذوق). عادة تؤدي هذه التأثيرات الجانبية الى تقليل الجرعة أو وقف الكابتوبريل. من التأثيرات الجانبية أيضاً فرط بوتاسيوم الدم بسبب تأثيره على الألدوستيرون لذلك لا يعطى مع مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم (سبيرينولاكتون)، ويمكن استعمال الكابتوبريل مع مدرات البول الثيازيدية.
- أدى نجاح الكابتوبريل إلى توجه الشركات الدوائية إلى تطوير مثبطات ACE خافضات ضغط أخرى.

2- مثبطات تحوي مجموعتي كربوكسيل-Dicarboxylate Containing Inhibitors

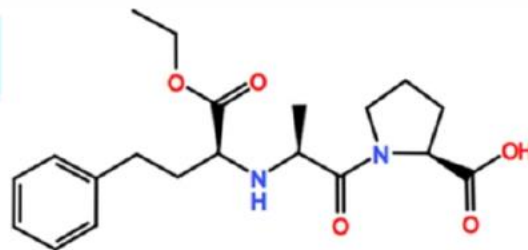
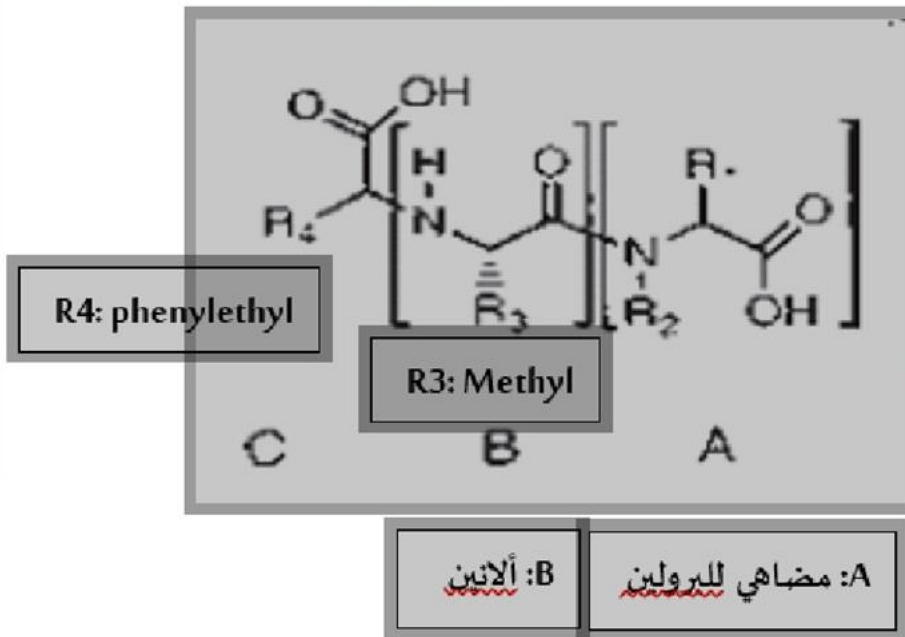
• إنالابريل Enalapril

إنالابريل هو مثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE). يتم استخدامه لعلاج ارتفاع ضغط الدم ، وفشل القلب الاحتقاني ، وبعداحتشاء عضلة القلب. إنالابريل نفسه هو مثبط ضعيف للإنزيم المحول للأنجيوتنسين يتحول بشكل استقلابي إلى مستقلب نشط ، إنالابريلات Enalaprilat ، في الكبد. وهو أقوى 10-20 مرة من إنالابريل كمثبط لـ ACE . فعال بشكل عام لأكثر من 24 ساعة بعد إعطاء جرعة واحدة. الصيغة العامة:

جامعة
المنارة

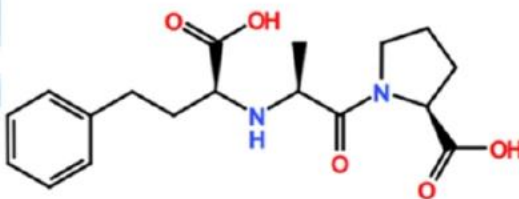


جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



Enalapril (Ester Prodrug)

↓ CES1



low lipophilicity and poor oral bioavailability

وريديا (IV) بفعالية

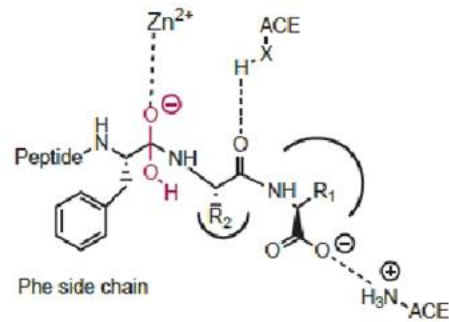
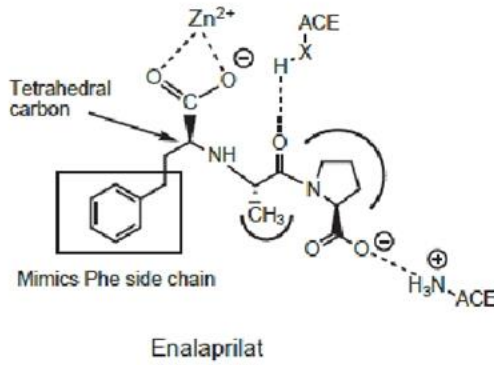
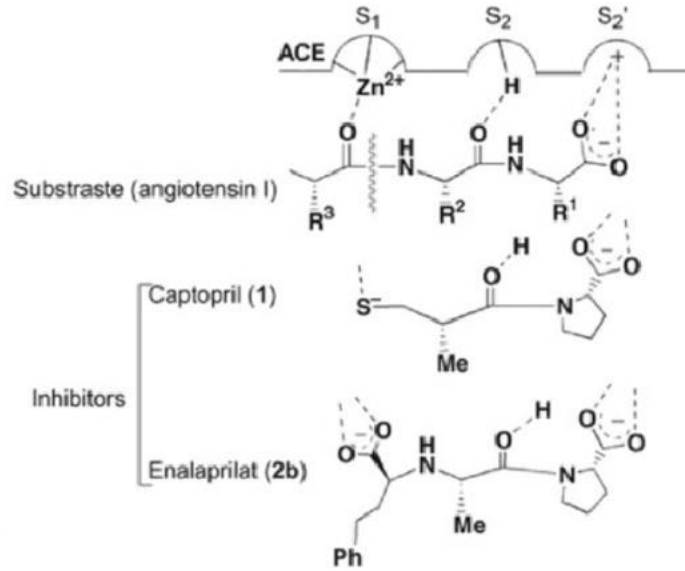
Enalaprilat (Active Metabolite)

يعطي اينالابريلات

ممتازة، ولكن توافره الحيوي منخفض جداً فمويًا بسبب:

1- الخصائص البنيوية حيث يملك مجموعتي كربوكسيلات ومجموعة أمين ثانوي (مجموعات قطبية) بأسترة الاينالابريلات نحصل على الاينالابريل ذو توافر حيوي أفضل عند تناوله فمويًا.

2- تشكل zwitterion



Transition state (in red) of angiotensin I hydrolysis by ACE (R_1 and R_2 = side chains of Lys and His, respectively).

يمتلك إينالابريلات كربون tetrahedral بدلاً من الرابطة الببتيدية التي يتم عندها الحلمة و يوجد الأمين الثانوي في مكان الأميد للرابطة الببتيدية التي يتم عندها الحلمة بينما ترتبط مجموعة الكربوكسيل المتأينة برابطة أيونية مع الزنك.

تحاكي مجموعة الفينيل إيتيل السلسلة الكارهة للماء للحمض الأميني Phe والموجود في الأنجيوتنسين I.

• ليزينوبريل Lisinopril

مشابه لـ إينالابريلات لكن مع إطالة متبادل الميتيل ليصبح أمينوبوتيل يمثل السلسلة الجانبية للحمض الأميني الليزين. كما أن مجموعة الكربوكسيل حرة وليست مؤسترة بالتالي ليس طليعة دواء. الليزينوبريل أكثر فعالية بقليل من إينالابريلات وامتصاصه الفموي أعلى.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

إن المركبين الوحيدين من مثبطات ACE الذين لا يستخدموا كطليعة دواء هما ليزينوبريل وكابتوبريل.

من المثبطات الحاوية على مجموعتي كربوكسيل: Benazepril, Perindopril, Ramipril, Trandolapril, Quinapril, Moexipril : طلائع أدوية تتحلله وتتحول إلى الشكل الفعال في الكبد.

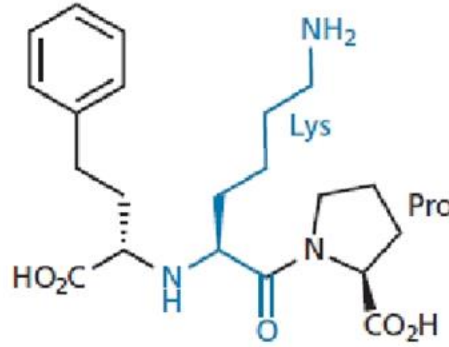


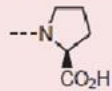

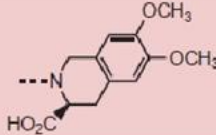

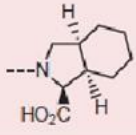
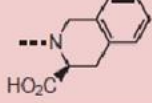

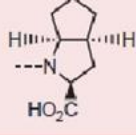

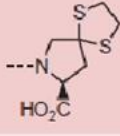

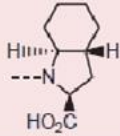

FIGURE CS2.11 Lisinopril.

تم تحديد البنية البلورية ثلاثية الأبعاد للإنزيم المحول للأنجيوتنسين مع الليزينوبريل وتم معرفة طريقة ارتباطه في المقر الفعال للإنزيم ليتبين أن هناك اختلاف بينه وبين إنزيم كربوكسي بيتيداز وتبين أن التأثير الأيوني مع الحمض الأميني ليزين وليس أرجنين كما كان يعتقد. ويمكن الآن تصميم مثبطات جديدة اعتماداً على تقنية تصميم الدواء المعتمد على البنية-structure based drug design

فتم العمل على تصميم مركبات رباعية السطوح مثل اينالابريلات وليزينوبريل كون هذه الحالة تحاكي الحالة الانتقالية لحممة الببتيد وبالتالي يتحسن الارتباط بارتباط الكربوكسيلات أو الفوسفات بالزنك.

تختلف مثبطات ACE عن بعضها بنيوياً بشكل رئيسي في حلقة النهاية الكربوكسيلية للحمض الأميني. يحتوي كل من ليزينوبريل وكابتوبريل وإينالابريل على حلقة بيروليدين بينما تكون المركبات الأخرى ثنائية الحلقة.

TABLE 23.1 Additional Dicarboxylate-Containing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Compounds	Ring	R ₁	R ₂	R ₃
Lisinopril		(CH ₂) ₄ NH ₂	H	
Moexipril		CH ₃	CH ₂ CH ₃	
Perindopril		CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
Quinapril		CH ₃	CH ₂ CH ₃	
Ramipril		CH ₃	CH ₂ CH ₃	
Spirapril		CH ₃	CH ₂ CH ₃	
Trandolapril		CH ₃	CH ₂ CH ₃	

3- مثبطات تحوي مجموعة فوسفات Phosphonate- Containing Inhibitors

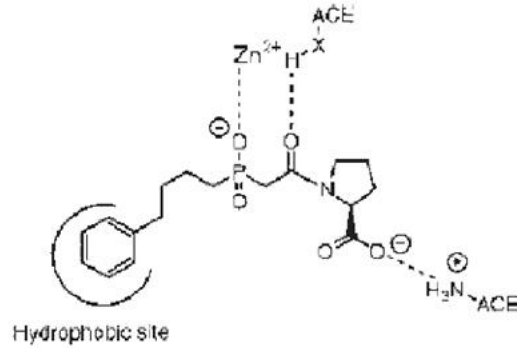


FIGURE 23.10 The binding of phosphinate analogs to ACE.

تتشكل رابطة أيونية بين الفوسفات والزنك، رابطة أيونية بين الكربوكسيلات وأمين الليزين المبرتن، روابط هيدروجينية وروابط كارهة للماء أيضاً. فوسينوبريل طليعة دواء يحوي مجموعة acyloxy تزيد من توافره الحيوي الفموي. يتحول فوسينوبريل إلى فوسينوبريلات المحب للماء عن طريق انزيم الاستراز.

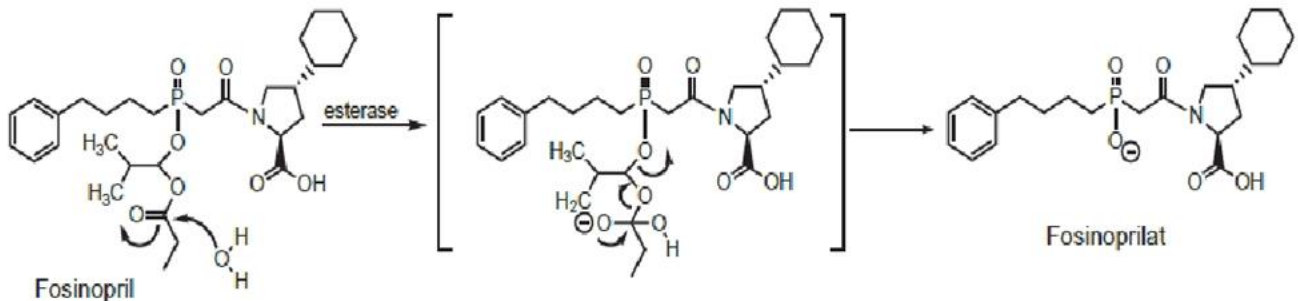
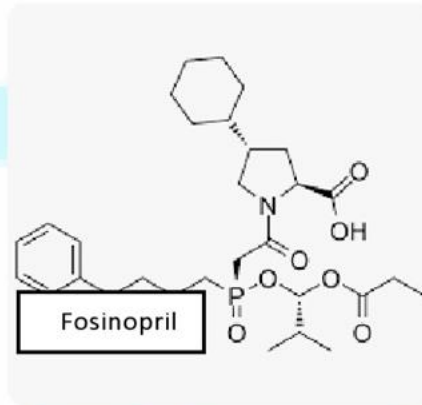
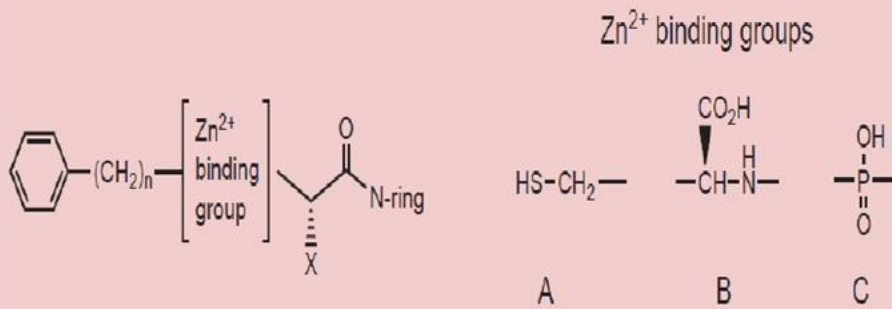


FIGURE 23.11 Bioactivation of fosinopril.

الخلاصة:

TABLE 23.2 Structure–Activity Relationship of ACE Inhibitors



- a. The N-ring must contain a carboxylic acid to mimic the C-terminal carboxylate of ACE substrates.
- b. Large hydrophobic heterocyclic rings (i.e., the N-ring) increase potency and alter pharmacokinetic parameters.
- c. The zinc binding groups can be either sulfhydryl (A), a carboxylic acid (B), or a phosphinic acid (C).
- d. The sulfhydryl group shows superior binding to zinc (the side chain mimicking the Phe in carboxylate and phosphinic acid compounds partially compensates for the lack of a sulfhydryl group).
- e. Sulfhydryl-containing compounds produce high incidence of skin rash and taste disturbances.
- f. Sulfhydryl-containing compounds can form dimers and disulfides, which may shorten duration of action.
- g. Compounds that bind to zinc through either a carboxylate or phosphinate mimic the peptide hydrolysis transition state and enhance binding.
- h. Esterification of the carboxylate or phosphinate produces an orally bioavailable prodrug.
- i. X is usually methyl to mimic the side chain of alanine. Within the dicarboxylate series, when X equals n-butylamine (lysine side chain), this produces a compound that does not require prodrug for oral activity.
- j. Optimum activity occurs when stereochemistry of inhibitor is consistent with L-amino acid stereochemistry present in normal substrates.

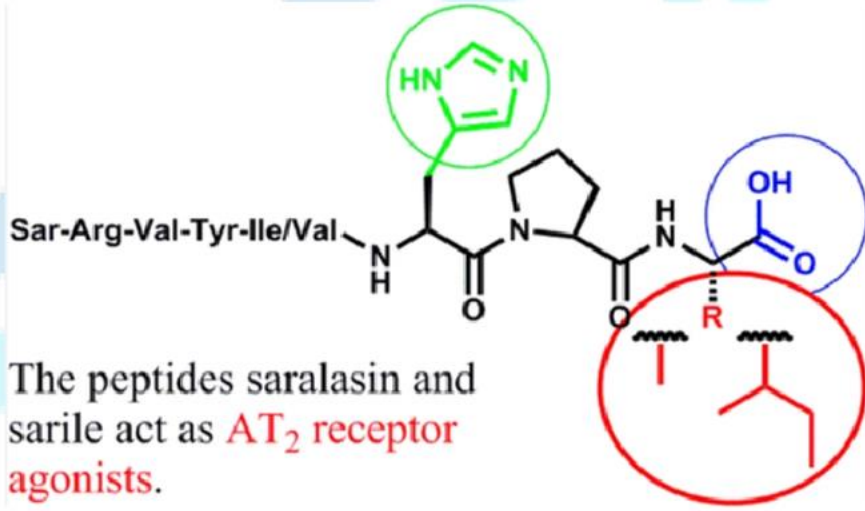
Angiotensin II Receptor II حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II Blockers



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

تم تطوير مضاهنات ببتيدية للشاد الطبيعي لهذه المستقبلات وهو الأنجيوتنسين II. فكان المركب النموذجي الأولي هو Saralasin ولكن توافره الحيوي كان قليلاً كما أن فعاليته الشادة كانت جزئية ليتم العمل بعدها على حاصرات غير ببتيدية وكان اللوزارتان Losartan.

Angiotensin II



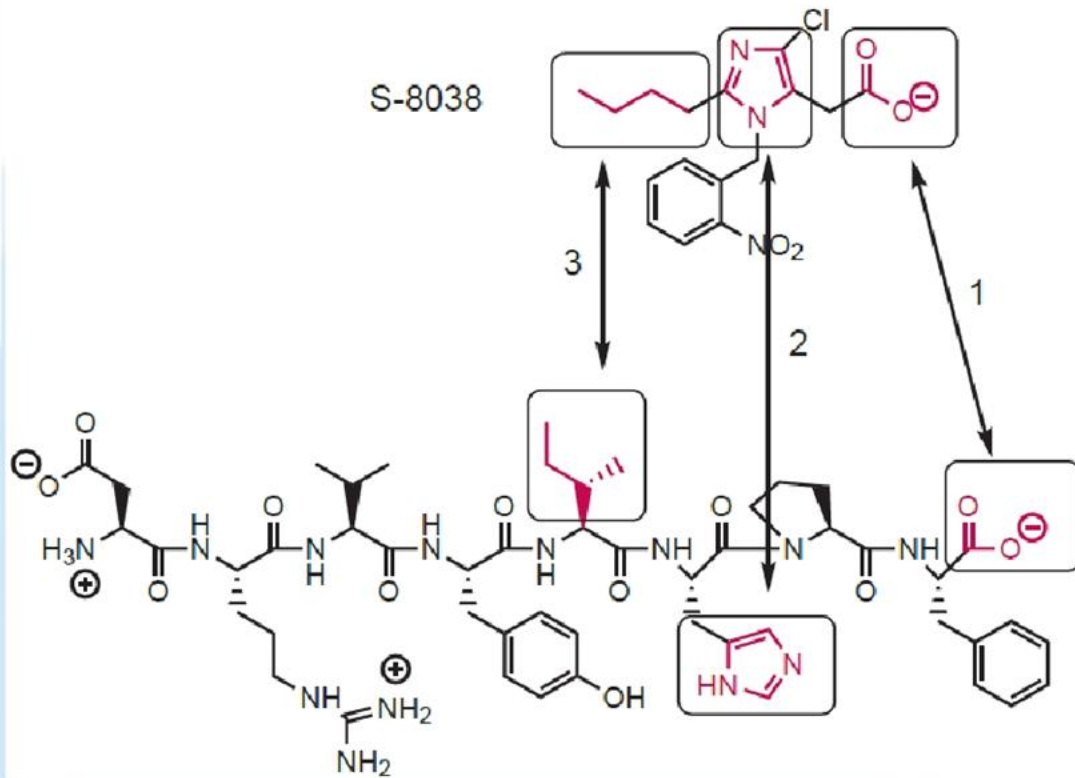
• تطوير حاصرات مستقبلات الانجيوتنسين 2

تم تطوير اللوزارتان من مجموعة من المركبات تدعى imidazole-5-acetic acid analogs والمثلة بالمركب S-8308 والتي وجد أن لها فعالية حاصرة لمستقبلات الأنجيوتنسين II انتقائياً وإن كانت هذه الفعالية منخفضة.

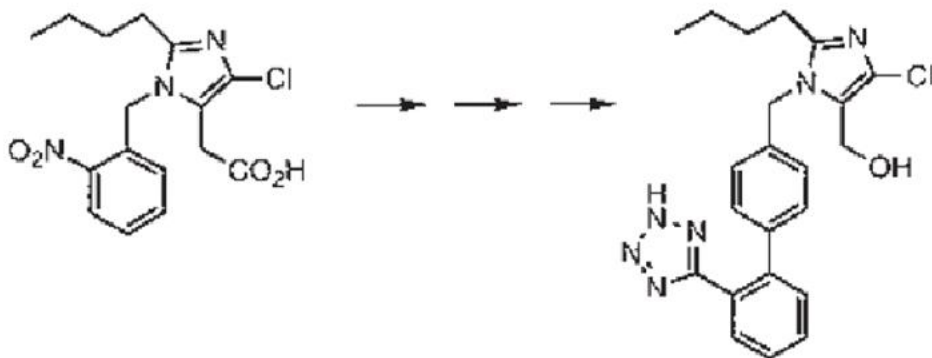
حيث مجموعة الكربوكسيل المتأينة تحاكي مجموعة الكربوكسيل الطرفية في الانجيوتنسين 2 كما تحاكي حلقة الايميدازول السلسلي الجانبية لثمالة الهيستيدين وتحاكي مجموعة n-butyl السلسلة الهيدروكربونية لثمالة الحمض الأميني Ile.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



تم تطوير كل من Losartan و Valsartan بإجراء تعديلات على البنية:



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

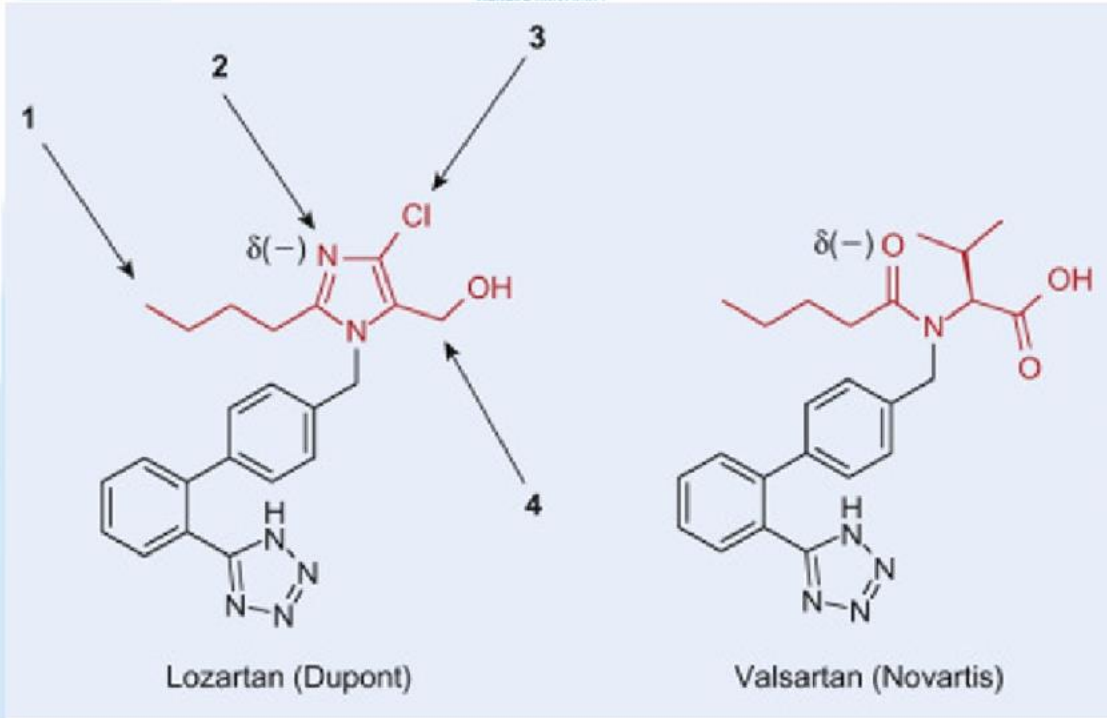
Losartan ($IC_{50} = 0.019 \mu M$)

المنارة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy



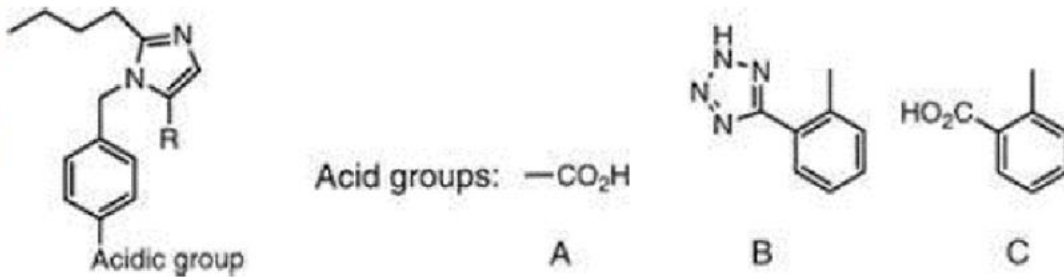
جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



Valsartan: سمي الجزء الأول من المركب Val نسبة الى ثمالة الحمض الأميني Val، وهو أول ARB لا يحتوي على imidazole وهو أكثر فعالية قليلاً من اللوسارتان • ينتمي لهذه المجموعة المركبات التالية:

Azilsartan, Candesartan, Eprosartan, Irbesartan , Losartan , Olmesartan, Telmisartan

والتي تملك البنية العامة التالية:



(a) يُعتقد أن "المجموعة الحمضية" تحاكي إما مجموعة الفينول Tyr4 أو مجموعة كربوكسيل Asp1 من الأنجيوتنسين II. تشمل المجموعات القادرة على هذا القيام بهذا الدور:

- مجموعة كربوكسيلية acid carboxylic
- فينيل تيترازول أو أيزوستير phenyl tetrazole or isostere
- فينيل كربوكسيلات phenyl carboxylate .



جامعة
المنارة

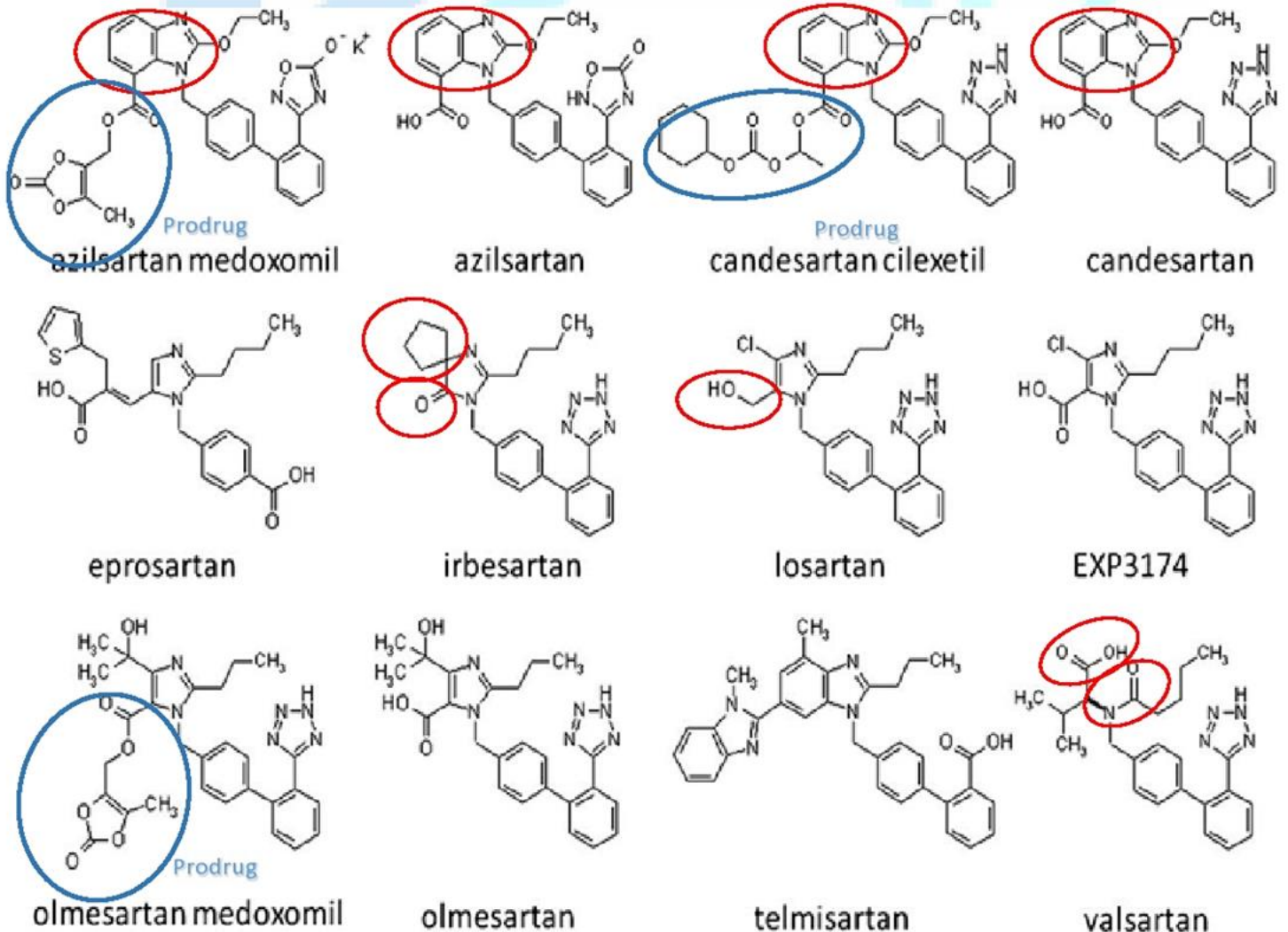
MANARA UNIVERSITY

(b) في سلسلة biphenyl : يجب أن تكون مجموعات tetrazole و carboxylate في وضع ortho للفعالية المثلى (مجموعة tetrazole متفوقة من حيث الثباتية تجاه الاستقلاب، الخواص المحبة للدسم والتوافر الحيوي الفموي).

(c) توفر مجموعة n-butyl من المركب النموذجي رابطاً كارهاً للماء، وتحاكي السلسلة الجانبية لـ Ile5 من الأنجيوتنسين II . يمكن استبدال مجموعة n-butyl إما بإيثيل الايتر أو مجموعة n-propyl . في telmisartan ، candesartan ، azilsartan ، و olmesartan

(d) حلقة إيميدازول أو أيزوستير لمحاكاة السلسلة الجانبية His6 من أنجيوتنسين II .
(e) يمكن أن تكون "R" متبادلات مختلفة: بما في ذلك مجموعة كربوكسيلية carboxylic acid أو مجموعة هيدروكسي ميثيل hydroxymethyl ، أو كيتون ketone ، أو حلقة بنزيميدازول benzimidazole . ويعتقد أنها تشكل مع مستقبلات AT1 روابط إما أيونية ، أو روابط أيون-ثنائي القطب، أو روابط ثنائية القطب

يوضح الشكل التالي أهم هذه المركبات:



• الخصائص الفيزيائية والكيميائية

✓ جميع ARBs هي حمضية.:

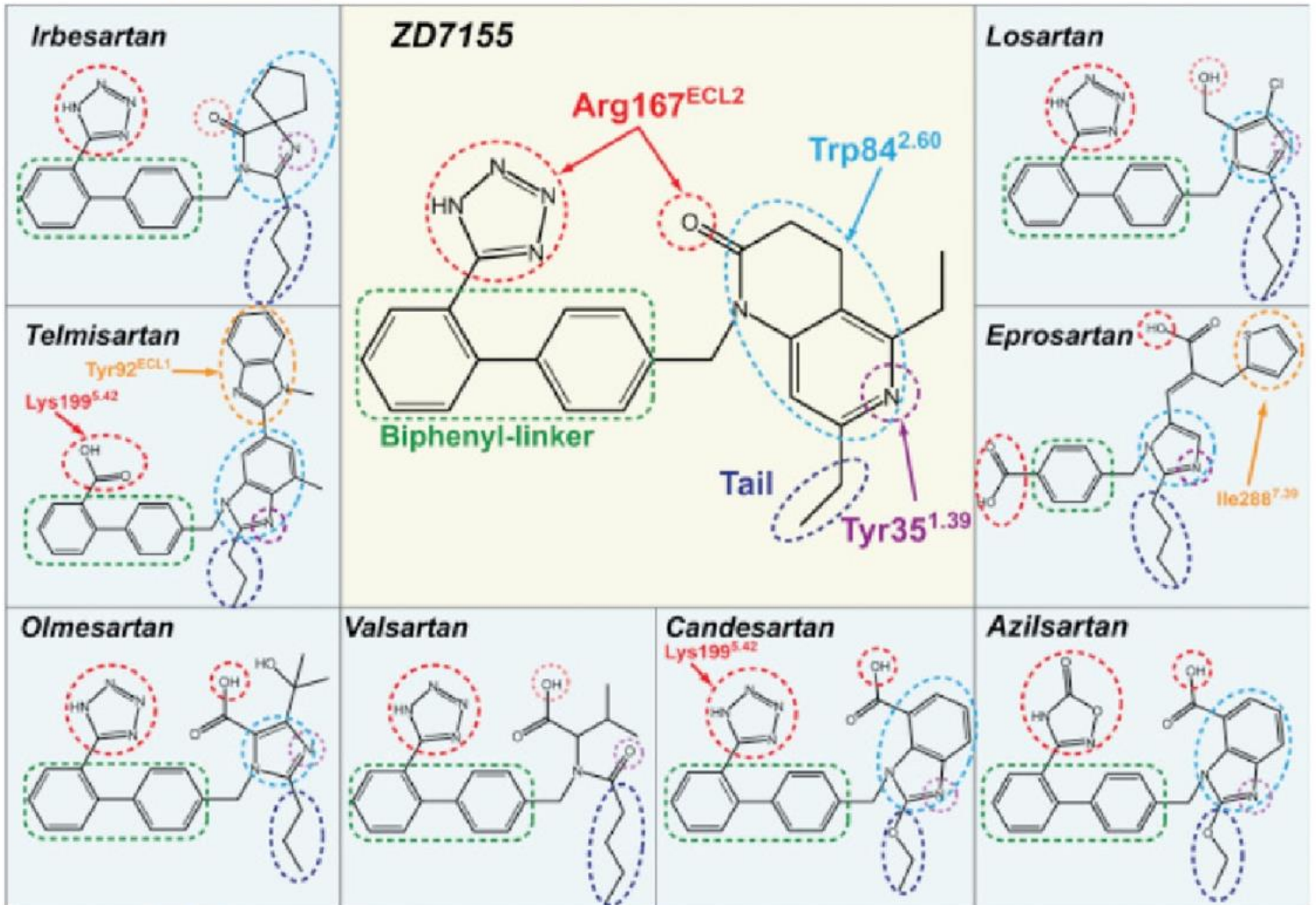
- تحتوي حلقة التترازول الموجودة في اللوسارتان وفالسارتان وإربسارتان والكانيسارتان وأولميسارتان مع pKa تقريباً 6. سيتم تأينها بنسبة 90% على الأقل في pH الفزيولوجي.
- تحتوي مجموعة كربوكسيلية موجودة في فالسارتان كانديسارتان والأولميسارتان والتيليسمارتان والإبروسارتان مع قيم pKa من 3 إلى 4 وبالتالي ستكون متأينة في pH الفزيولوجي.
- ✓ تمتلك ARBs خواص كارهة للماء لكنها ليست عالية. إن مجموعة التترازول تكون محبة للدسم أكثر من المجموعة الكربوكسيل. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لذرات النيتروجين الأربعة الموجودة في حلقة التترازول أن تنشئ توزيع أكبر للشحن مقارنة مع المجموعة الكربوكسيلية. قد تم اقتراح هذه الخصائص لتكون مسؤولة عن الارتباط الأقوى والتوافر الحيوي للمركبات التي تحتوي على التترازول.

• الاستجابات والتأثيرات الجانبية:

- ✓ حاصرات أكثر انتقائية لتأثيرات الأنجيوتنسين من مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين لا تؤثر على استقلاب البراديكينين
- ✓ تقوم بتنشيط أكثر اكتمالاً لتأثير الأنجيوتنسين مقارنة مع مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين لأن هناك أنزيمات أخرى غير الأنزيم القالب للأنجيوتنسين تكون قادرة على توليد الأنجيوتنسين II.
- ✓ توفر حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين فوائد مماثلة لتلك الموجودة في مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين في المرضى الذين يعانون من القصور القلبي ومرضى الكلية المزمن .
- ✓ التأثيرات الضائرة مماثلة لتلك الموصوفة لمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، بما في ذلك خطر الاستخدام أثناء الحمل .
- ✓ السعال والوذمة الوعائية يمكن أن تحدث ولكن أقل شيوعاً مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين من مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين.



جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY



جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY
Dr. Nathalie Moussa
Manara University- Faculty of Pharmacy