

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

Антагонисти калцијума

Проф. др Слободан Новокмет

Седма недеља наставе

Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

## Антагонисти калцијумских канала

Антагонисти калцијумских канала се користе за лечење хипертензије (осим нимодипина), ангине пекторис, хеморагије, као и у терапији појединих типова аритмија.

Своје дејство остварују везујући се за специфично место лоцирано на  $\alpha_1$  подјединици L-типа калцијумских канала. Делују тако што изазивају вазодилатацију.

Начејшћи нежељени ефекте који настају су:

- едем, хипотензија, назална конгестија, главобоља и вртоглавица;
- бол у грудима, тахикардија (1,4-дихидропиридински деривати);
- брадикардија и AV блок (верапамил, дилтиазем).

# Антагонисти калцијумских канала

На основу хемијске класификације, разликујемо:

## 1. **Фенилалкиламине**

I генерација – верапамил

II генерација – анипамил, \*бепридил

## 2. **Бензотиазепине**

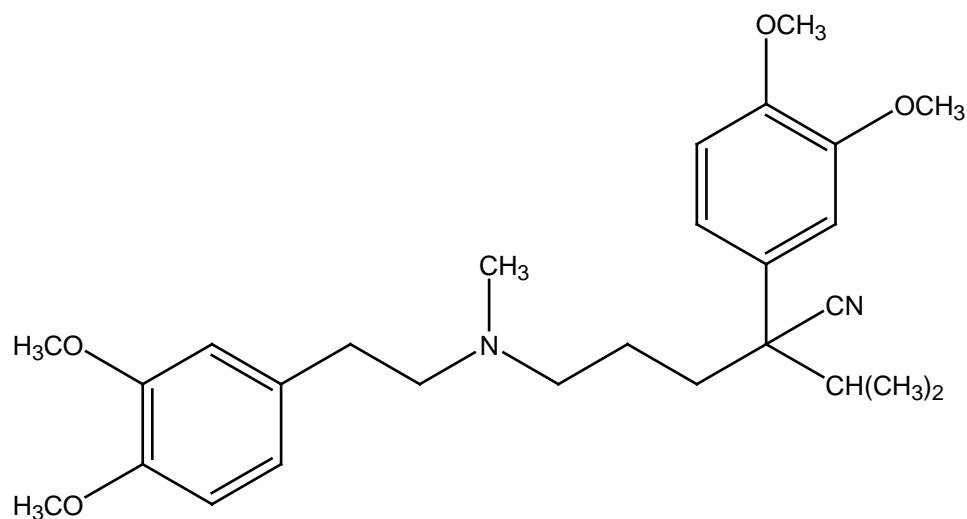
I генерација – дилтиазем

## 3. **1,4-дихидропиридинске деривате**

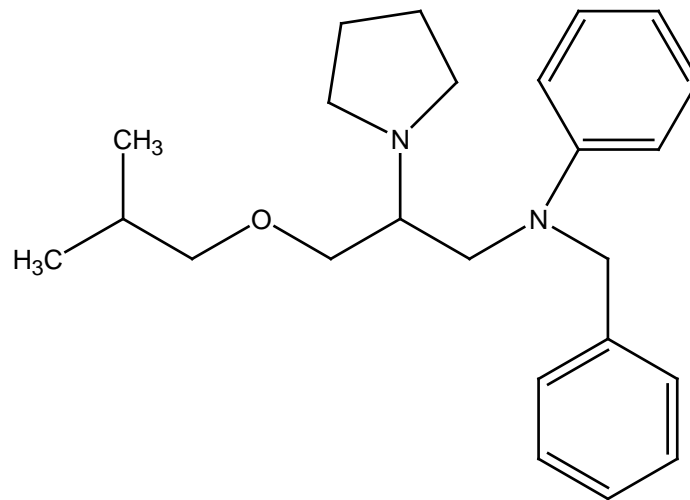
I генерација – нифедипин

II генерација – амлодипин, клеvidипин, фелодипин, исрадипин, никардипин, нимодипин, низолдипин

# Прва генерација антагониста калцијумских канала



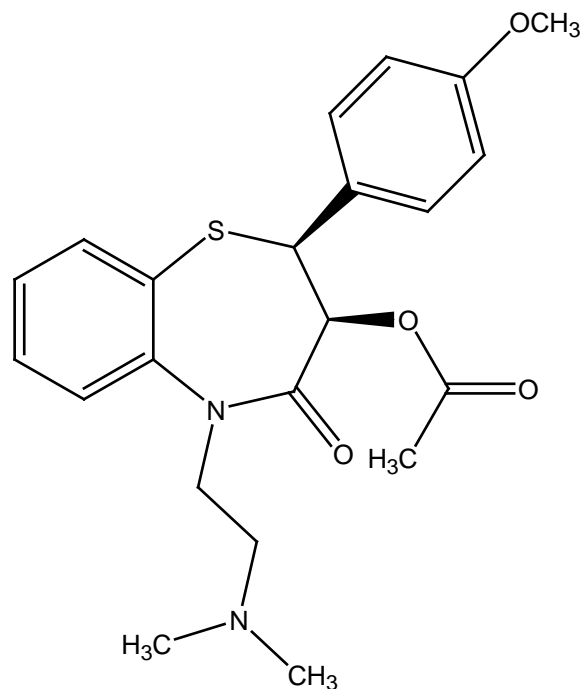
**Верапамил**  
(фенилалкиламин)



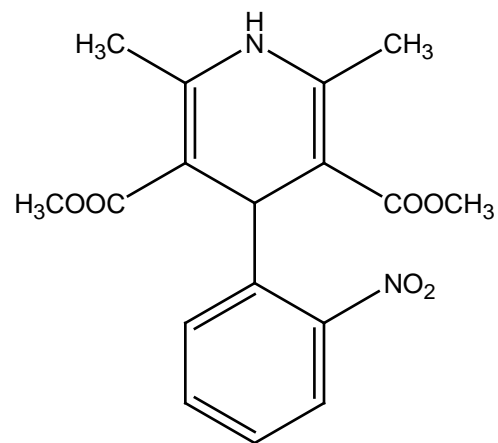
**\*Бепридил**  
(диаминопропанол етар)

\*бепридил се често сврстава у прву генерацију диаминопропанол етара.

# Прва генерација антагониста калцијумских канала



**Дилтиазем**  
(бензотиазепин)



**Нифедипин**  
(1,4-дихидропиридински дериват)

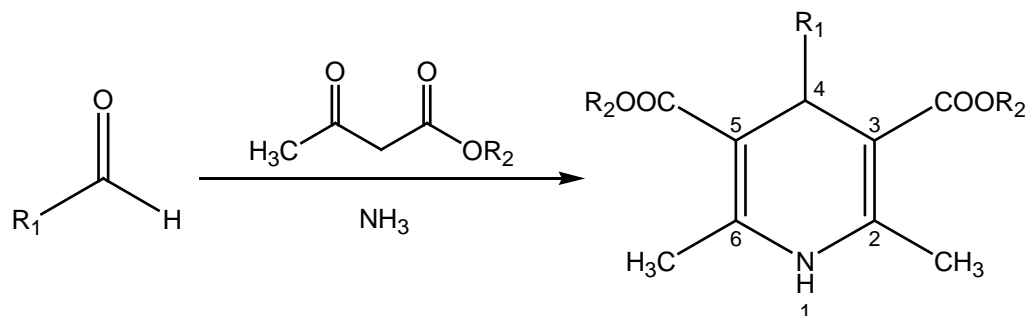
## 1,4-Дихидропиридински деривати антагониста калцијумских канала

Први пут су описани 1882. године у раду *Hantzsch*-а и сарадника који су користили дихидропиридине за синтезу супституисаних пиридина. Зато се називају и *Hantzsch*-ова једињења.

Педесет година касније, интересовање за ову групу хемијских једињења је порасло због открића да је прстен 1,4-дихидропиридина одговоран за „трансфер водоника“, који обавља коензим NADH.

70их година прошлог века испитане су фармаколошке особине 1,4-дихидропиридина (*Hantzsch*-ових једињења).

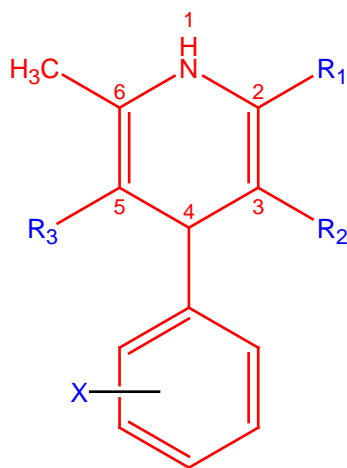
# 1,4-Дихидропиридински деривати антагониста калцијумских канала



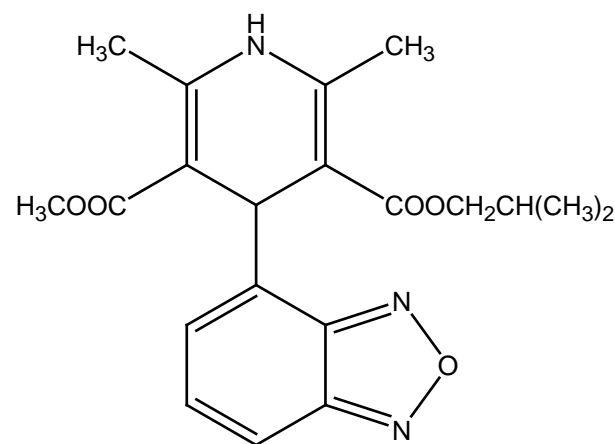
*Hantzsch*-ова синтеза 1,4-дихидропиридина

*Hantzsch*-овом реакцијом настају симетрична једињења у којима су оба естра и супституенти у позицији C2 и C6 идентичне структуре. Променом супституције у позицији C4, C3 и C5, C2 и C6 и N1 потврђене су структуре које поседују одговарајућу активност.

# 1,4-Дихидропиридински деривати антагониста калцијумских канала



Општа структура

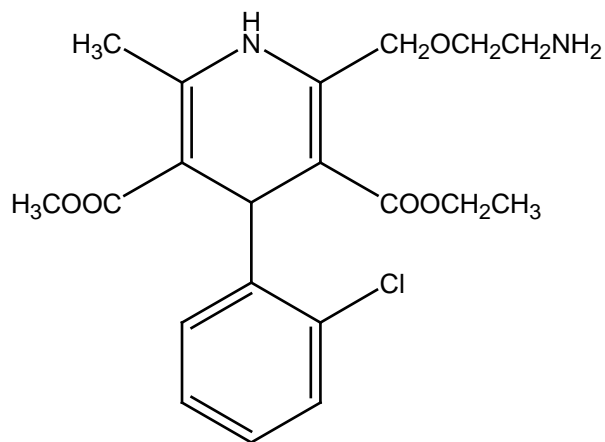


исрадипин

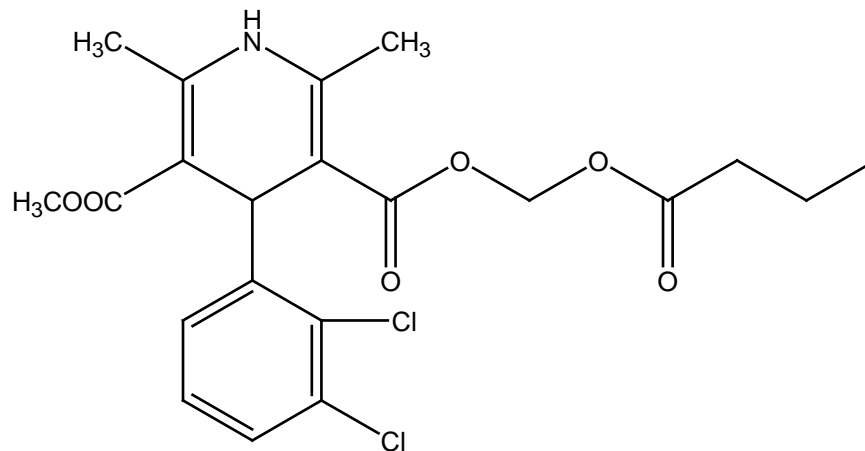
Једињење	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X
Амлодипин	CH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl
Клевидипин	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> COO-nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl <sub>2</sub>
Фелодипин	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>3</sub>	2,3-Cl <sub>2</sub>
Никардипин	CH <sub>3</sub>	COO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	COOCH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>
Нимодипин	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	COOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub>
Низолдипин	CH <sub>3</sub>	COOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	COOCH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>



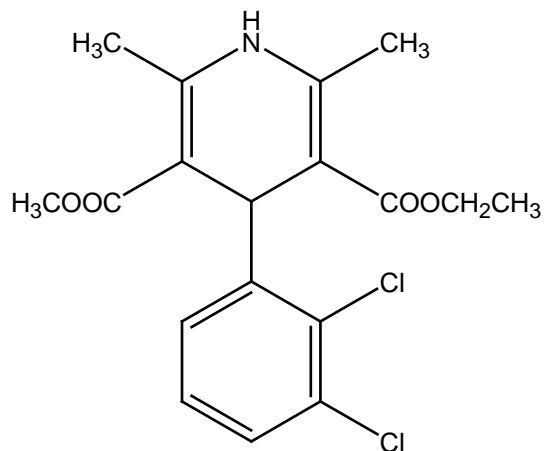
# 1,4-Дигидропиридински деривати антагониста калцијумских канала



**амлодипин**



**клевидипин**

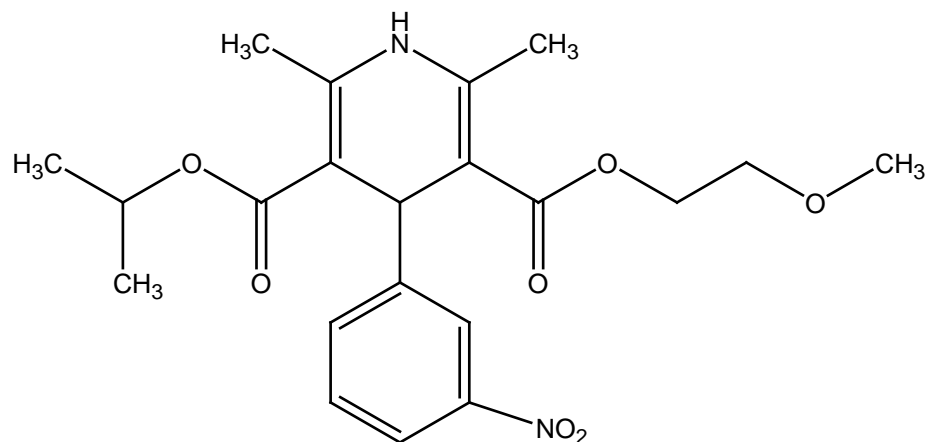


**фелодипин**

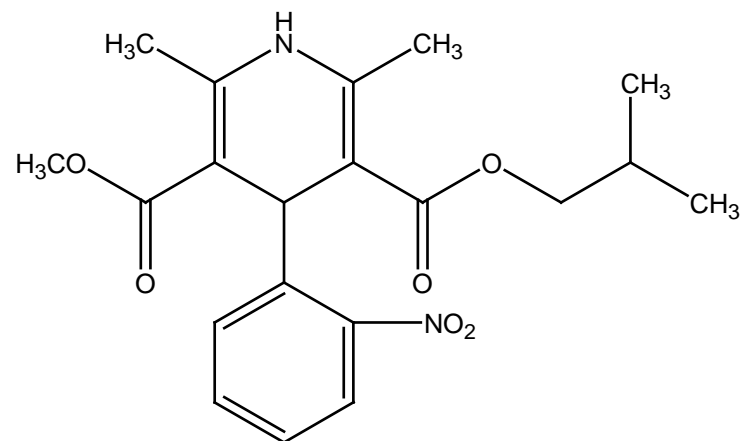


**никардипин**

# 1,4-Дихидропиридински деривати антагониста калцијумских канала



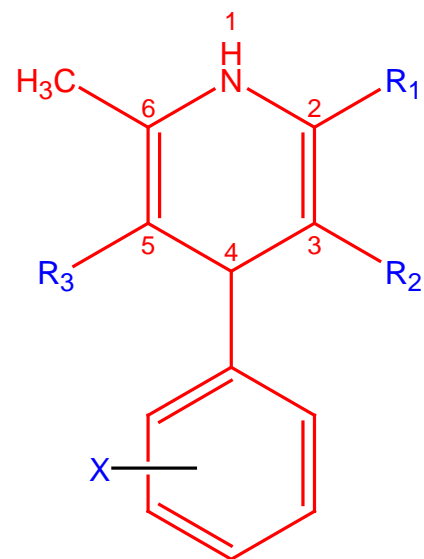
**нимодипин**



**низолдипин**

# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

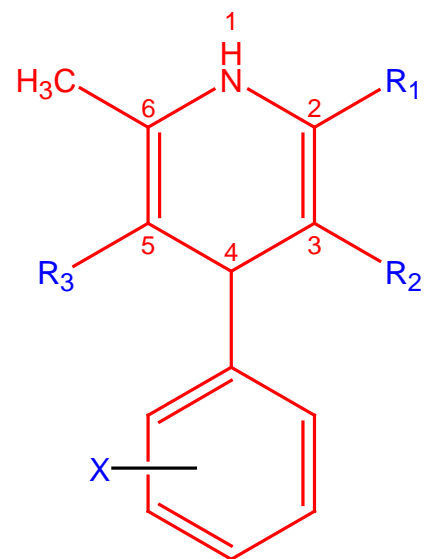
- Супституцијом ароматичног прстена у позицији C4 фаворизује се активност.
- Хетероароматични прстенови (пиридини) индукују сличан терапијски ефекат али се не користе због токсичности која је утврђена на експерименталном анималном моделу.
- Такође, супституција хетероароматичног система у позицији C4 малим, непланарним алилним или циклоалкилним групама смањује активност.



Општа структура

# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

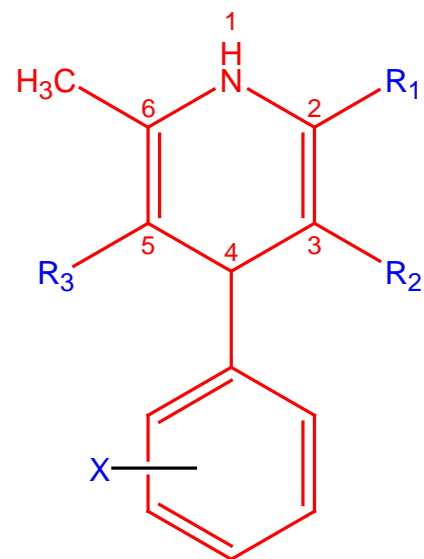
- Супституција ароматичног прстена (X) има значај у погледу величине и позиције, а мање је значајна за електронске особине молекула лека.
- *Орто*- или *мета*- супституисани деривати показују оптималну активност у односу на деривате који су несупституисани или садрже супституент у *пара*- позицији код којих је активност смањена.
- И поред чињенице да сви терапијски значајни 1,4-дихидропиридини садрже *орто*- и/или *мета*- електрон-привлачеће супституенте ова чињеница није обавезан захтев у SAR принципу.



Општа структура

# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

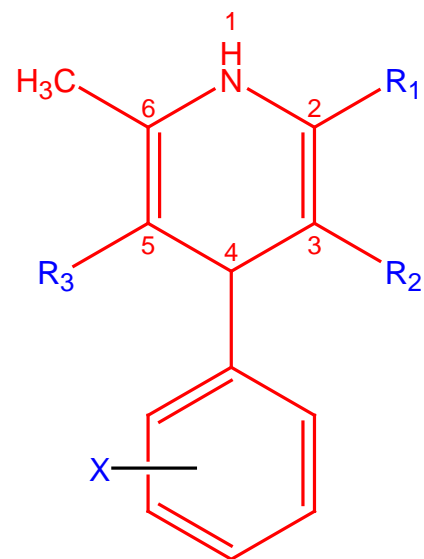
- Деривати са електрон-донорским супституентима такође поседују одговарајућу активност.
- Значај *орто*- и *мета*-супституената је у волуминозности која треба да обезбеди конформацију 1,4-дихидропиридина такву да је ароматични прстен супституисан у C4 положају перпендикуларан са 1,4-дихидропиридинским прстеном.
- Ова перпендикуларна конформација представља основу конформацију за активност 1,4-дихидропиридинских деривата.



Општа структура

# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

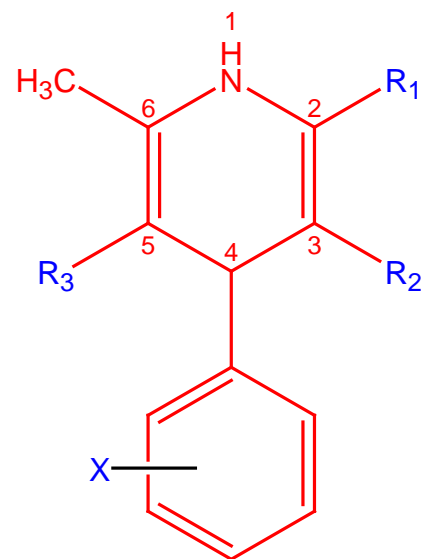
- 1,4-дихидропиридински прстен је неопходан за активност лекова из ове групе.
- Супституција у N1 позицији прстена или употреба оксидованог цикличног система (пиперидин) или редукованог цикличног система (пиридин) драстично смањује или елиминише активност.
- Када естарски супституенти у C3 и C5 позицији нису идентични, C4 угљеник постаје асиметричан (хиралан).



Општа структура

# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

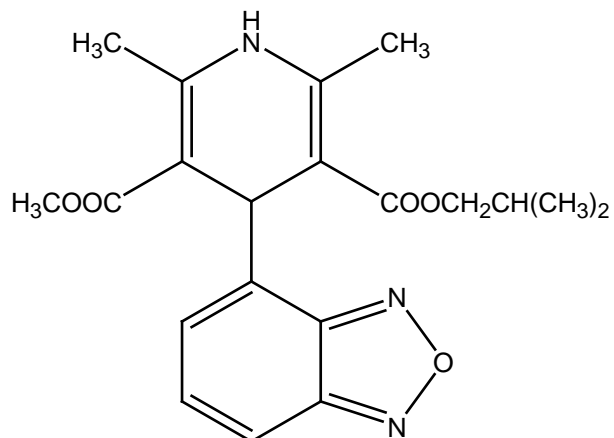
- Естарски супституенти у позицији C3 и C5 обезбеђују оптималну активност.
- Остали електрон-привлачећи супституенти умањују антагонистичку активност и индукују агонистичку активност.



Општа структура

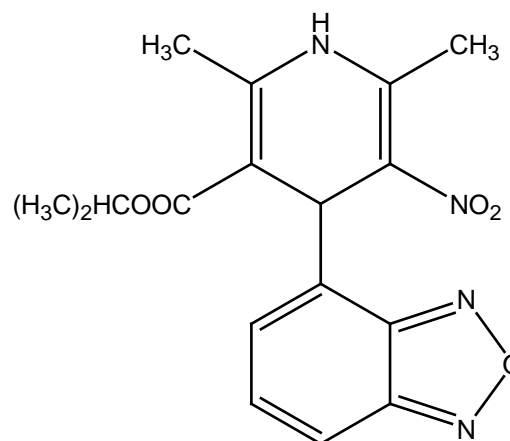
# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

- Заменом C3 естарског супституента у структури исрадипина нитро групом добија се агониста калцијумских канала.
- Из наведеног разлога, термин „модулатори калцијумских канала“ је прикладнији за деривате 1,4-дихидропиридина.



исрадипин

(антагониста калцијумских канала)



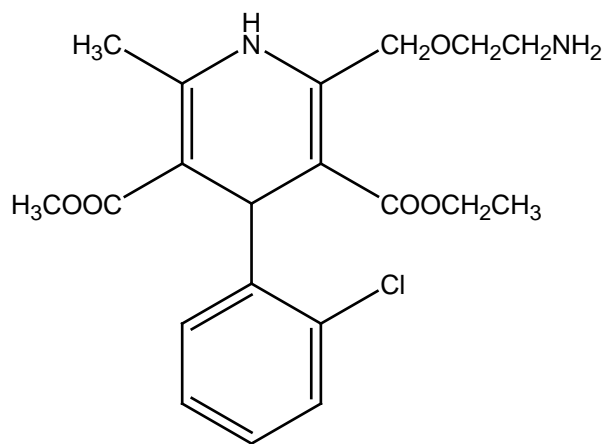
PN 202.791

(агониста калцијумских канала)



# SAR приступ за деривате 1,4-дихидропиридина

- Осим амлодипина сви деривати 1,4-дихидропиридина садрже метил групе у позицији C2 и C6.
- Већа потентност амлодипина у односу на нифедипин указује да рецептори за 1,4-дихидропиридинске деривате могу прихватити и веће супституенте на овим позицијама, као и да је појачана активност резултат промене супституенаната у овим позицијама.



амлодипин

## Физичко-хемијске особине антагониста калцијумских канала

Верапамил, дилтиазем и деривати 1,4-дихидропиридина спадају у органске слабе базе.

Верапамил ( $pK_a$  8,9) и дилтиазем ( $pK_a$  7,7) садрже терцијарну амино групу у својим структурама и зато се при физиолошкој  $pH$  вредности налазе у јонизованом облику.

Деривати 1,4-дихидропиридина се при физиолошким  $pH$  вредностима налазе у нејонизованом облику због резонантног ефекта пиридинског прстена. 1,4-дихидропиридински прстен амлодипина и никардипина се налази у нејонизованом облику, али је амино група бочног низа јонизована при физиолошким  $pH$  вредностима.

## Физичко-хемијске особине антагониста калцијумских канала

Антагонисти калцијума су липосолубилни и добро се апсорбују након *per os* примене. Деривати 1,4-дихидропиридина су липосолубилни без обзира да ли се ради о онима који садрже волуминозније естарске групе или дисупституисане ароматичне циклусе (нифедипин и низолдипин).

Сви антагонисти калцијума осим нифедипина у структури садрже барем један хирални С-атом и у терапији се користе као рацемске модификације (смеше). S-(-)-енантиомери верапамила и других фенилалкил амина су потентнији него R-(+)-енантиомери.

Активност дилтиазема је условљена геометријском изомеријом ацетил естра и супституисаног фенилног прстена у *cis*-положају.

Лек	<i>per os</i> БР (%)	Активни метаболити	$t_{1/2}$ (h)	Главни пут елиминације
<b>Фенилалкиламини</b>				
<b>Верапамил</b>	20-30	норверапамил	3-7 (IR); 12 (SR)	Преко урина (70%) Преко фецеса (16%)
<b>Бензотиазепини</b>				
<b>Дилтиазем</b>	40-60	деацетилдилтиазем	3-4,5 (IR); 4-9,5 (SR); 3,4 (IV)	Преко урина (35%) Преко фецеса (60-65%)
<b>1,4-дихидропиридински деривати</b>				
<b>Амлодипин</b>	64-90	/	35-50	Преко урина (60%) Преко фецеса (20-25%)
<b>Клевидипин</b>	/	/	0,15	Преко урина (63-74%) Преко фецеса (7-22%)
<b>Фелодипин</b>	10-25	/	11-16	Преко урина (70%) Преко фецеса (10%)
<b>Исрадипин</b>	15-24	/	8	Преко урина (60-65%) Преко фецеса (25-30%)
<b>Никардипин</b>	35	/	2-4	Преко урина (60%) Преко фецеса (35%)
<b>Нифедипин</b>	45-75 (86)	/	2-5(IR); 7(SR)	Преко урина (60-80%) Преко фецеса (15%)
<b>Нимодипин</b>	13	/	8-9	Преко урина
<b>Низолдипин</b>	5	Хидроксиловани аналог	7-12	Преко урина (70-75%) Преко фецеса (6-12%)

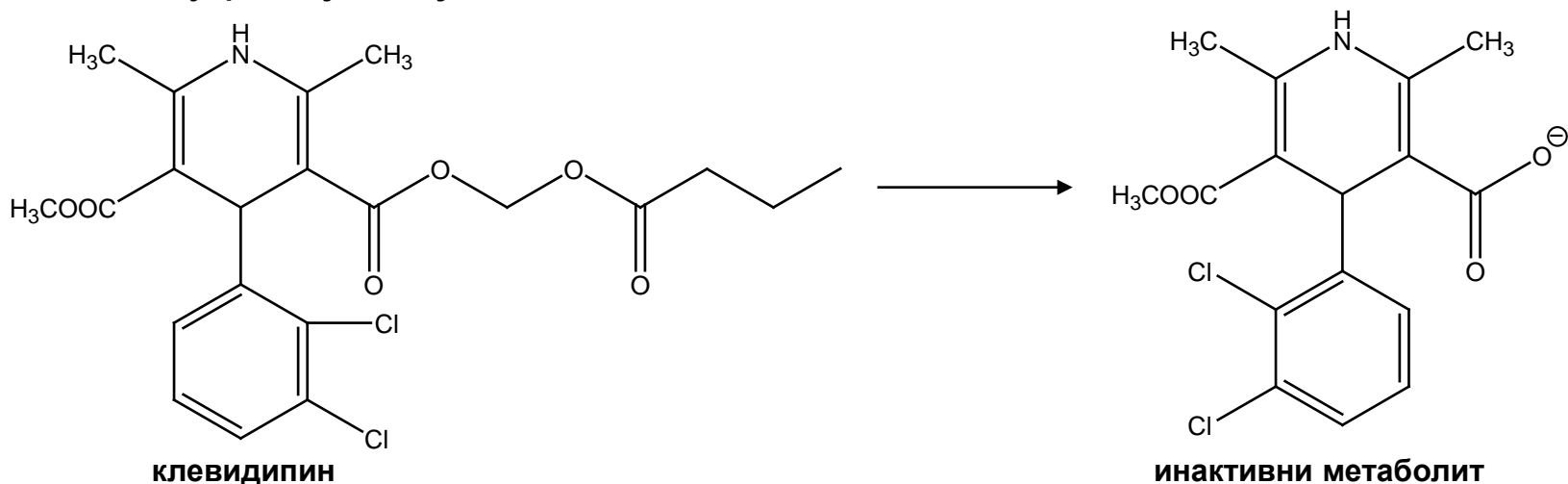
БР - биорасположивост; IR - ослобађање одмах након примене;  
SR - одложено ослобађање; IV - интравенска примена.

## Метаболизам антагониста калцијумских канала

- ☑ Сви антагонисти калцијумских канала подлежу метаболизму приликом првог проласка кроз јетру.
- ☑ Овај метаболизам је катализован изоензимом цитохром Р450 3А4.
- ☑ Од значаја је и чињеница да неки антагонисти калцијума могу да инхибирају CYP3A4.

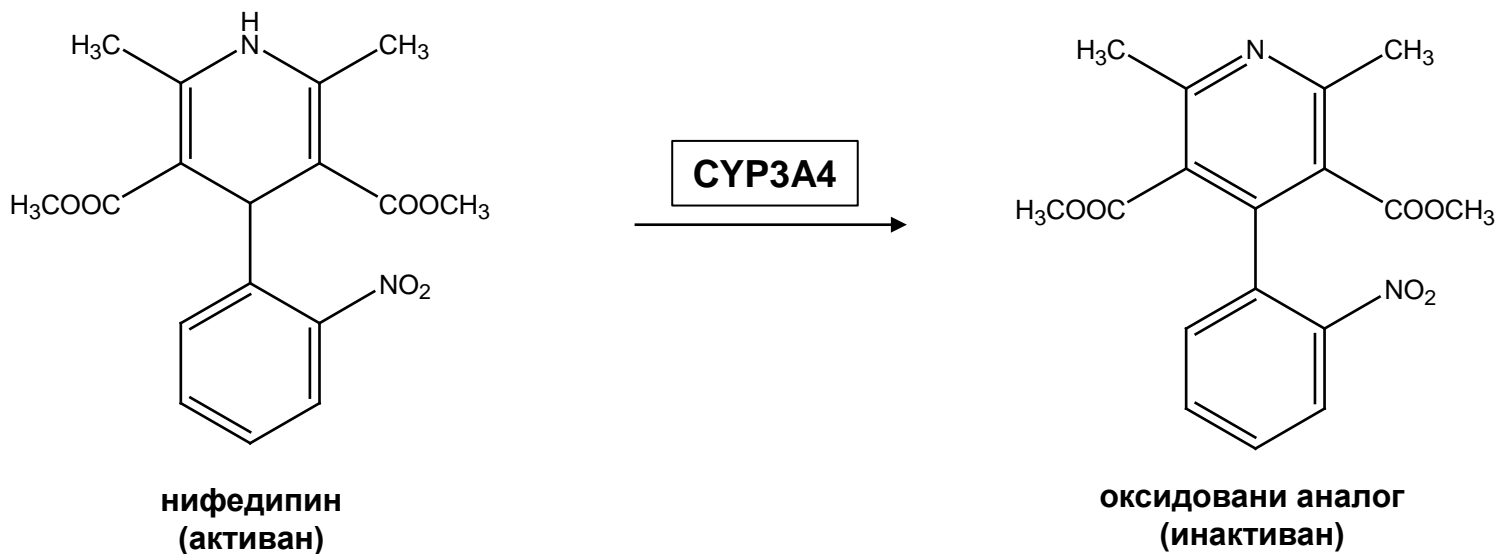
# Метаболизам антагониста калцијумских канала

- Клевидипин је првенствено дизајниран да поседује ултракратко време дејства.
- У току интравенске инфузије, клевидипин испољава антихипертензивно дејство у року од 2 до 4 минута.
- Брза естарска хидролиза инаktivира клевидипин што му омогућава да се користи код пацијената са реналном и/или хепатичком инсуфицијенцијом, без подешавања дозе.



# Метаболизам антагониста калцијумских канала

- Остали деривати 1,4-дихидропиридина подлежу оксидативном метаболизму.
- Код већине, дихидропиридински прстен се почетно оксидује до инактивних пиридинских аналога, који се даље трансформишу хидролизом, коњугацијом и додатном оксидацијом.



# Метаболизам антагониста калцијумских канала

- Низолдипин осим наведених биотрансформација подлеже и хидроксилацији изобутилестарске групе, при чему настаје активан метаболит (10% од активности низолдипина).
- Верапамил се метаболише до N-деметилованог производа норверапамила који задржава 20% активности верапамила и може да достигне или пређе концентрацију верапамила у плазми.
- S-(-)-верапамил у већој мери подлеже метаболизму првог пролаза у јетри у односу на његов мање активан R-(+)-изомер. Ова чињеница је значајна зато што када се верапамил примени интравенски продужава PR интервал на електрокардиограму у много већем обиму него након *per os* примене. То је због тога што се поменути фаворизовани метаболизам активнијег енантиомера не одвија након парентералне примене.



# Метаболизам антагониста калцијумских канала

- Дилтиазем се хидролизује до деацетилдилтиазема.
- Метаболит (деацетилдилтиазем) поседује 25-50% вазодилататорног ефекта дилтиазема и присутан је у плазми у концентрацији од 10-45% у односу на дилтиазем.