



Farmaceutska hemija III

- Antiaritmici, Antihipertenzivi,
Diuretici-

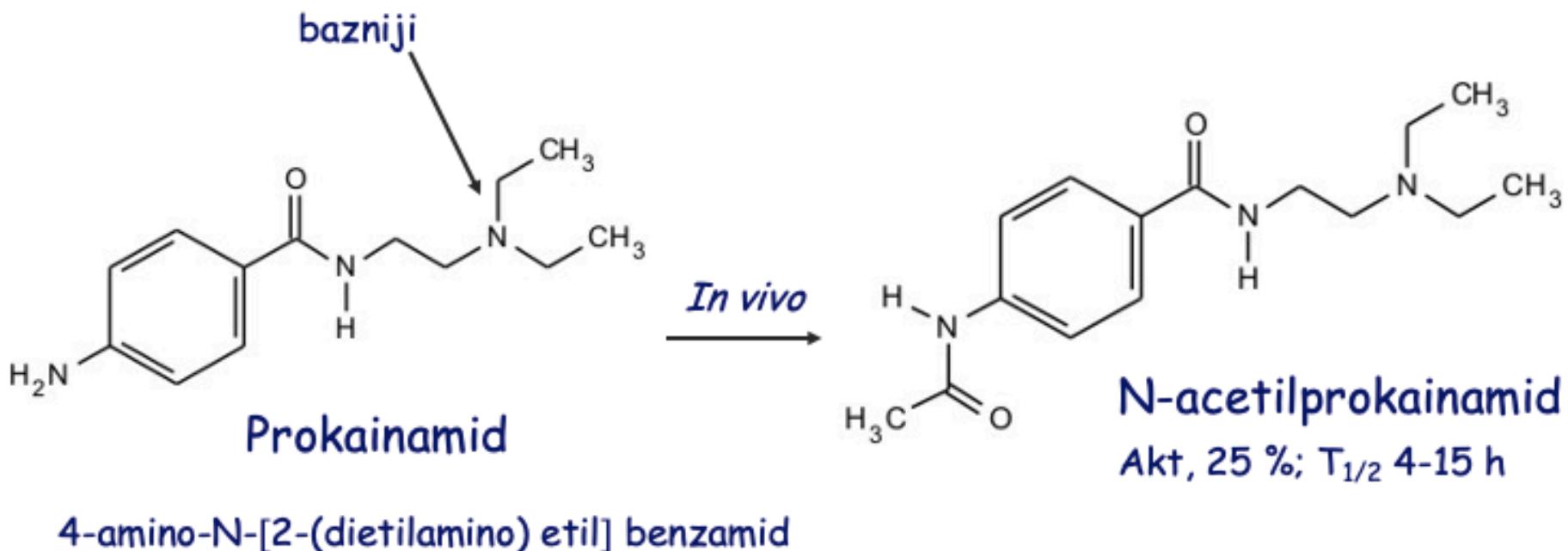
dr pharm. Sehija Dizdarević

Antiaritmici

Prema mehanizmu dejstva:

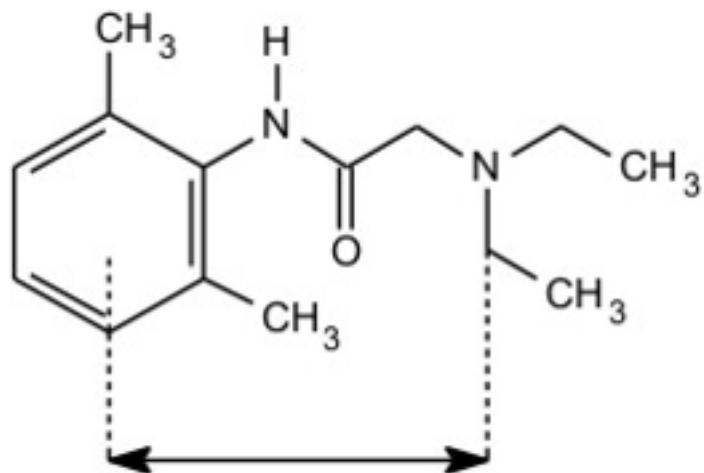
- I - Ljekovi stabilizatori membrane ili blokatori Na-kanala
- II – Blokatori β -receptora-ololi
- III – Blokatori K-kanala
- IV – Blokatori Ca-kanala

IA) usporavanje sprovodljivosti i produžavanje repolarizacije



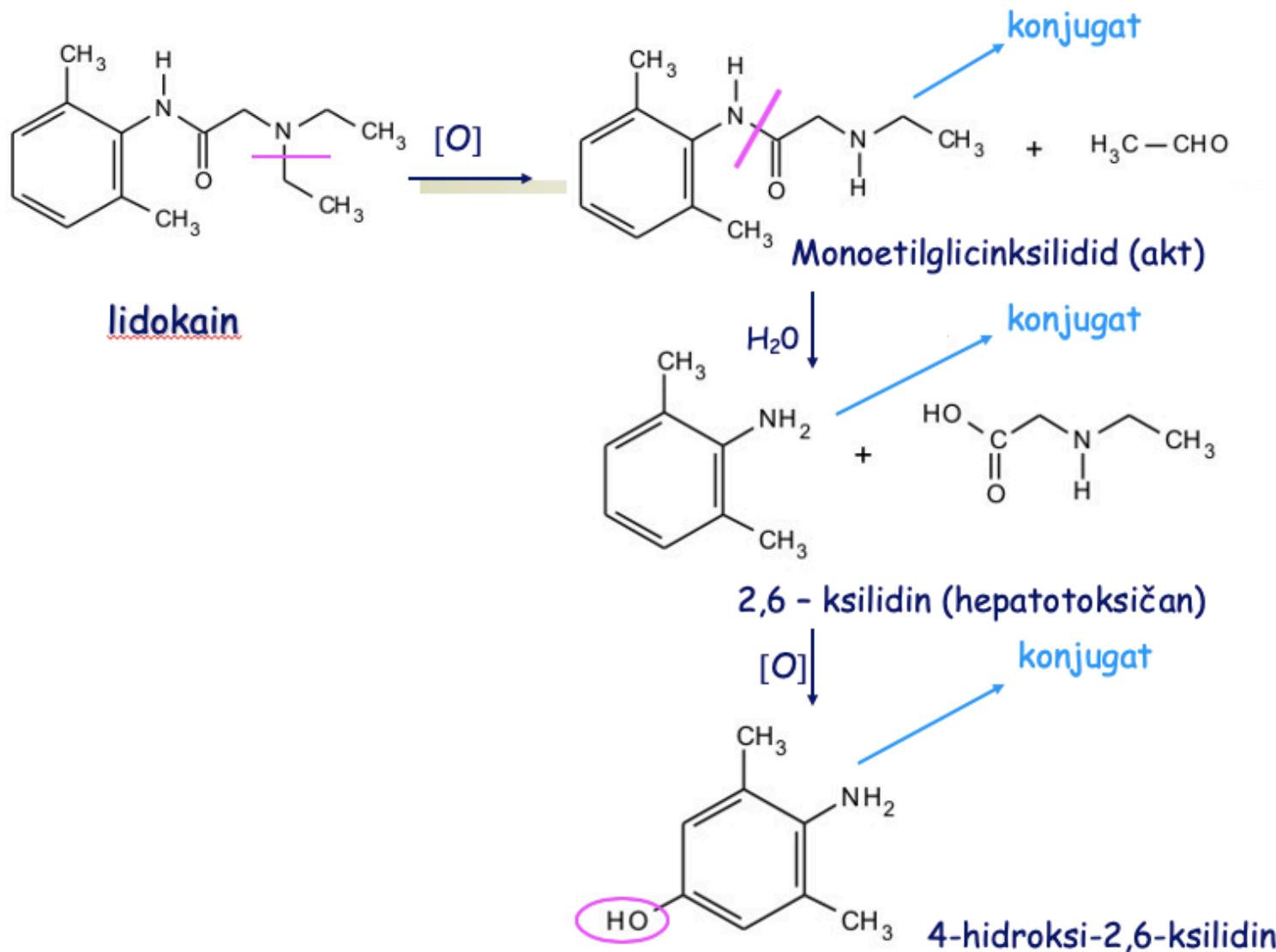
-sintetski-

IB) slabo dejstvo na sprovodljivost, skraćivanje procesa repolarizacije (najniži stepen blokade receptora)

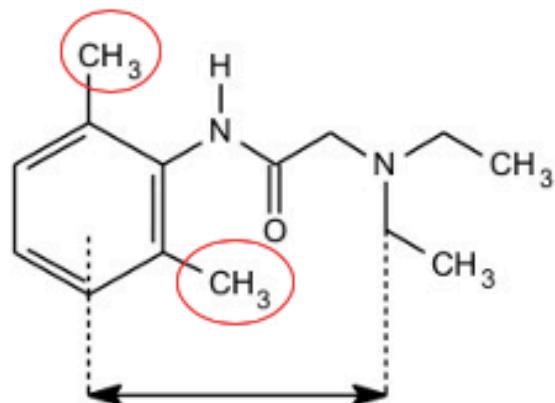


2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamide

Metabolizam prvog prolaza lidokaina

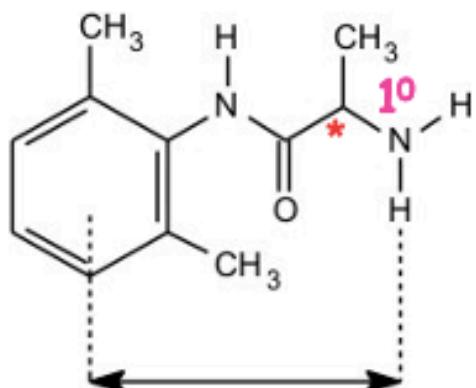


IB) slabo dejstvo na sprovodljivost, skraćivanje procesa repolarizacije



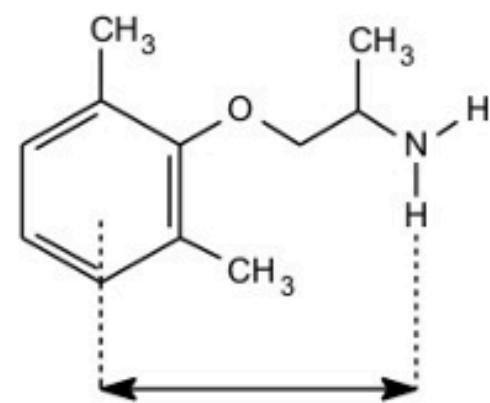
lidokain

2-(diethylamino)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamid



tokainid

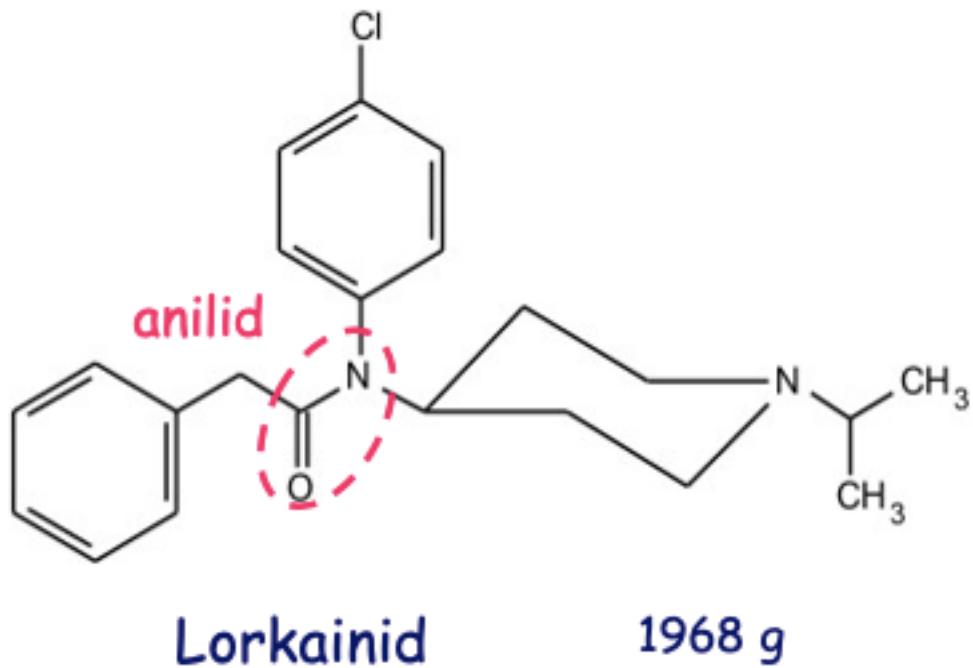
2-amino-N-(2,6-dimetilfenil)propanamid



meksiletin

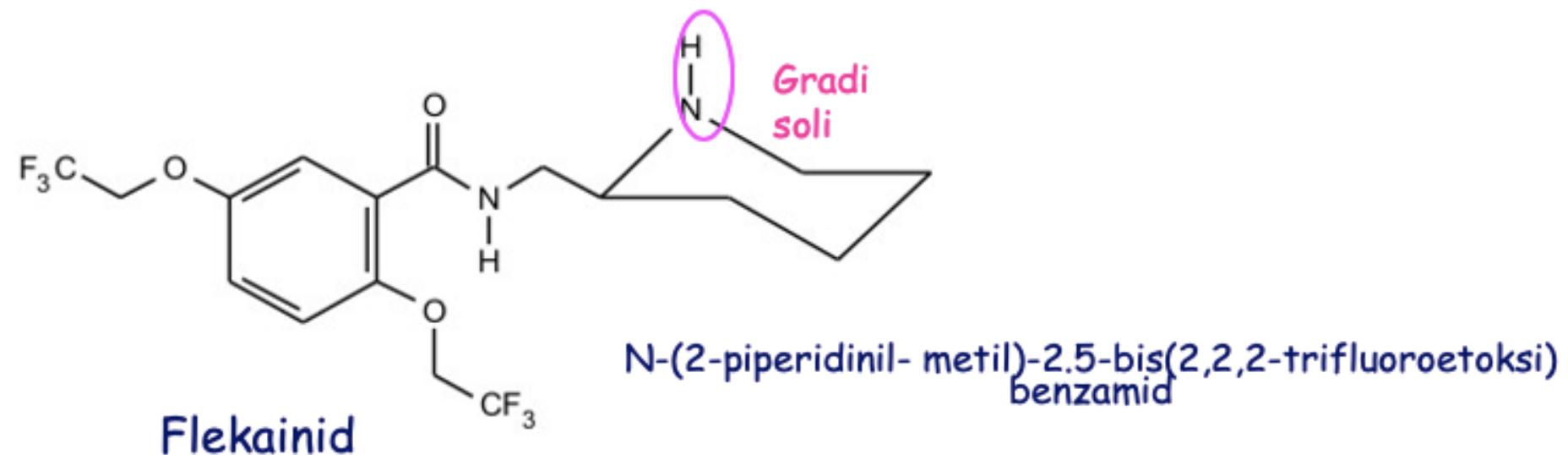
1-(2,6-dimetilfenoksi) 2-propanamin

IC) usporavanje sprovodljivosti nadražaja, vrlo
slabo dejstvo na repolarizaciju

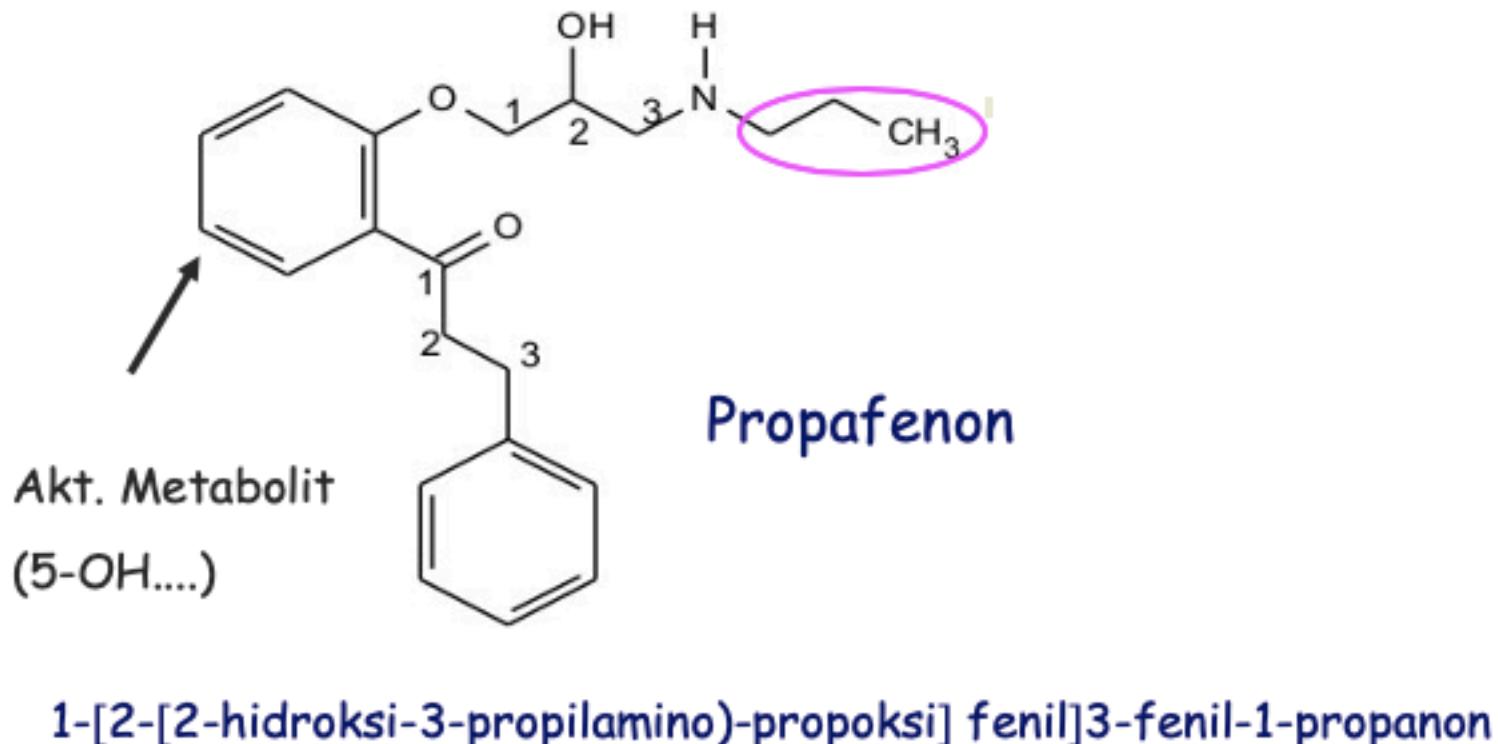


N-(4-hlorofenil)-N-[1-(1-metiletil)-4-piperidinil] benzenacetamid

IC) usporavanje sprovodljivosti nadražaja, vrlo
slabo dejstvo na repolarizaciju

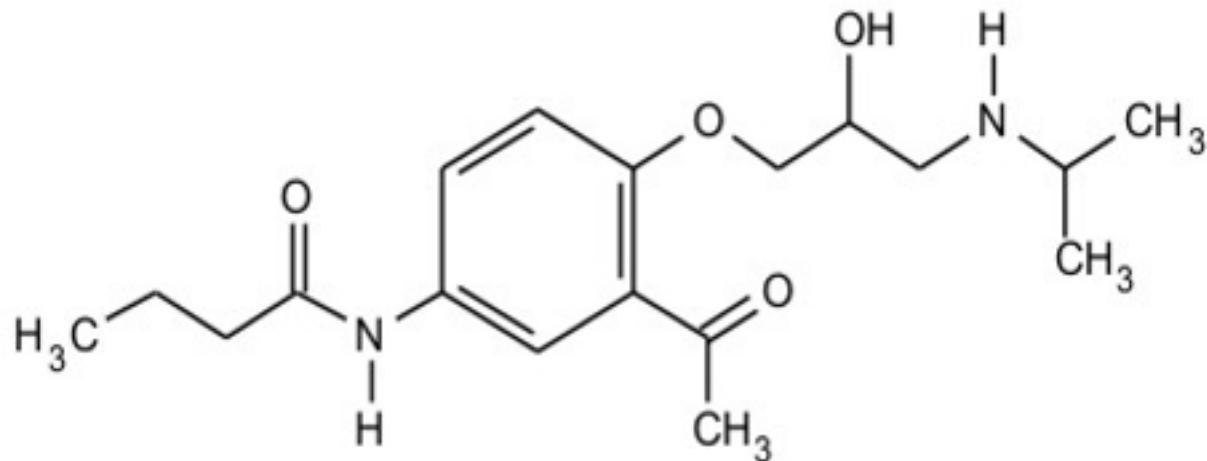


IC) usporavanje sprovodljivosti nadražaja, vrlo
slabo dejstvo na repolarizaciju



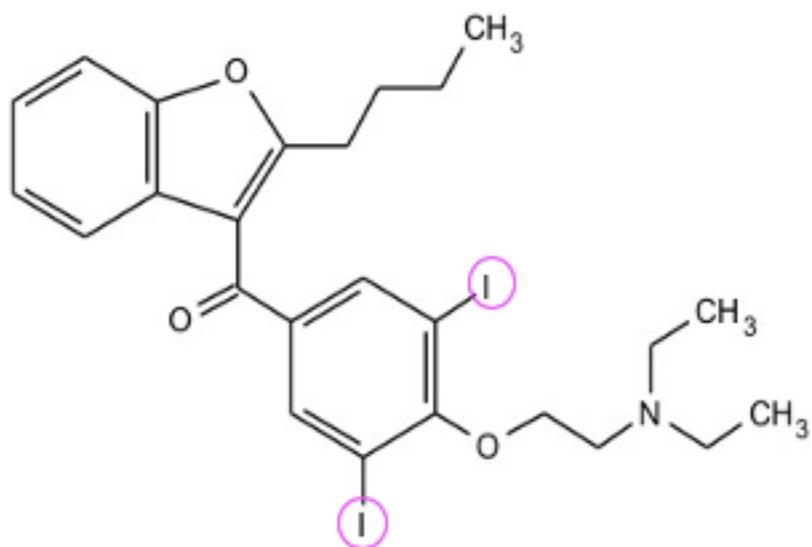
II – Blokatori β -receptora- ololi

- Propranolol
- Atenolol
- Esmolol
- Acebutolol



Acebutolol

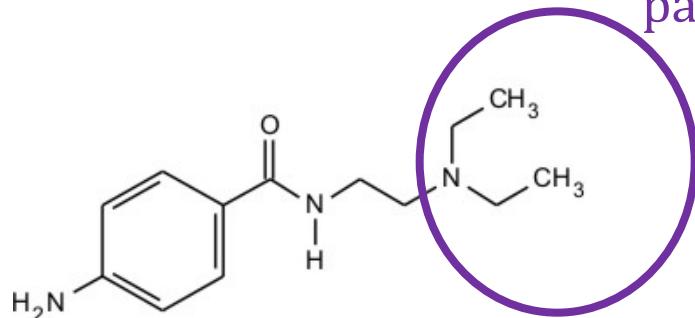
III – Ijekovi koji produžavaju akcioni potencijal



Amjodaron

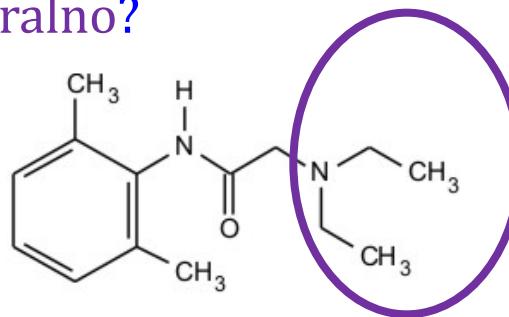
(2-butil-3-benzofuranil) [4-[2- (diethylamino)etoksi] -3,5 dijodfenil] metanon

Koji od navedenih antiaritmika se primjenjuje *per os*, a koji parenteralno?



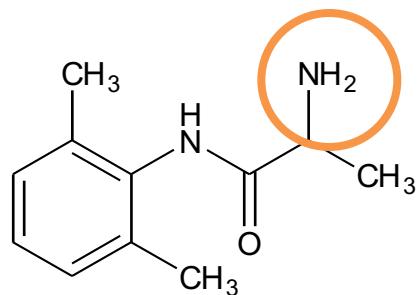
PROKAINAMID

4-amino-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamid



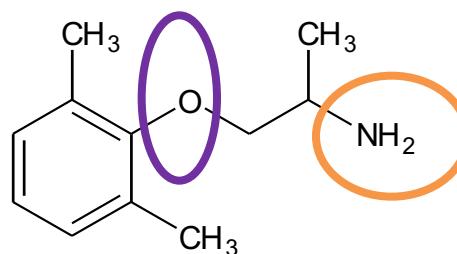
LIDOKAIN

2-(diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamid



TOKAINID

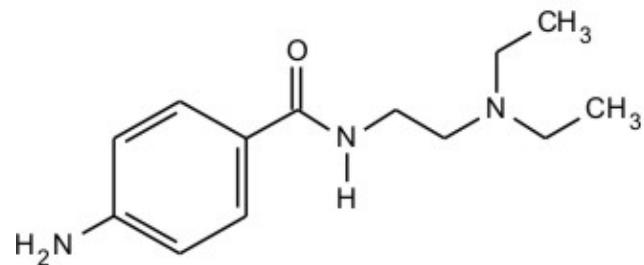
2-amino-N-(2,6-dimethyl- fenil) propanamid



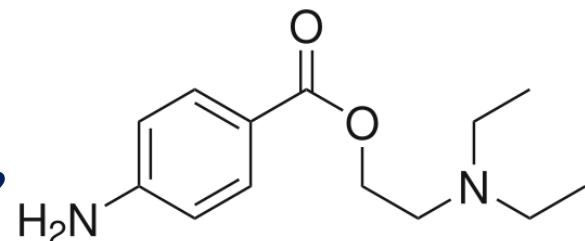
MEKSILETIN

1-(2,6-dimetylfenoksi)2-propanamin

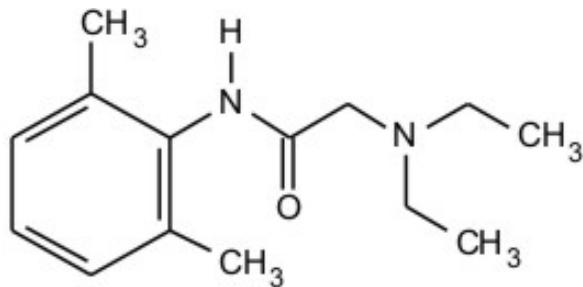
Predložiti metabolizam prokainamida. Koji je metabolit aktivan?



Da li je metabolički stabilniji prokainamid ili prokain?

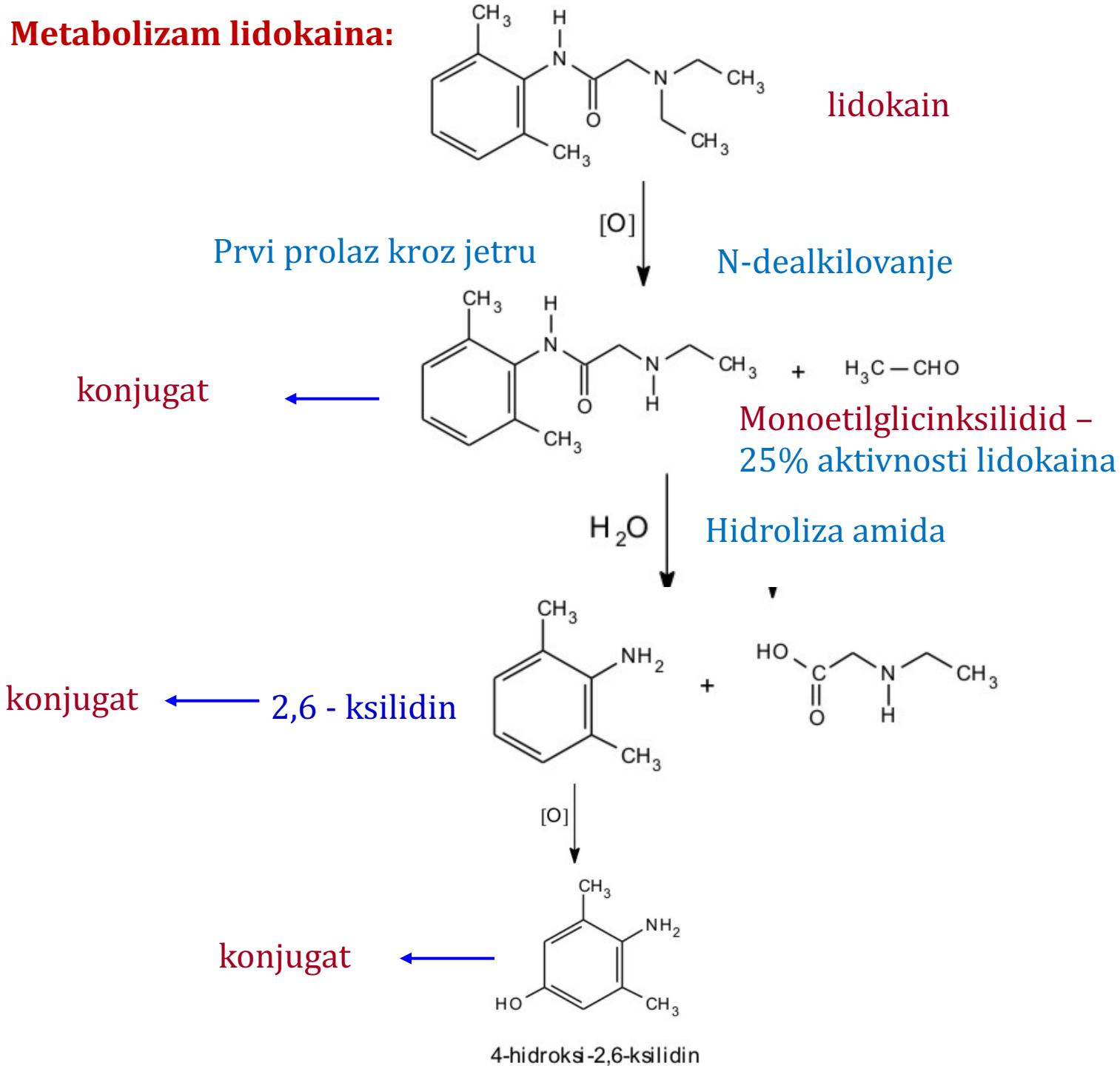


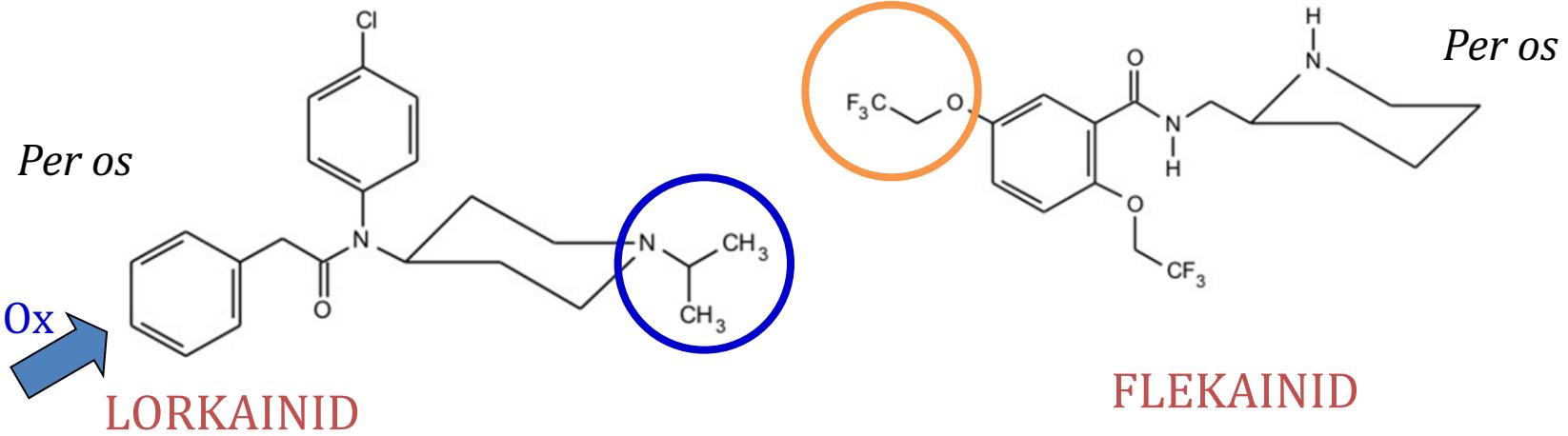
Predložiti metabolizam lidokaina. Koji je metabolit aktivan?



U kom obliku se koristi prokainamid u farmaceutskim preparatima?

Metabolizam lidokaina:



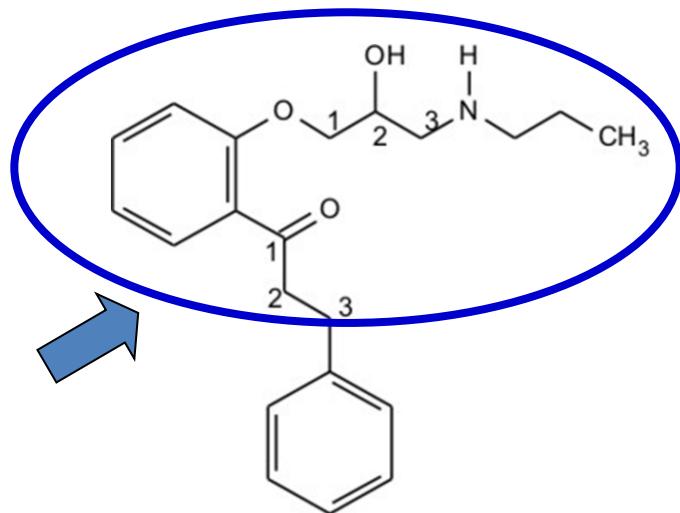


N-(4-hlorofenil)-N-[1-(1-metiletil)-
-4-piperidinil] **benzenacetamid**

N-(2-piperidinil-metil)-2,5-bis
(2,2,2-trifluoroetoksi)**benzamid**

1. Napisati norlorkainid. Da li je ovaj metabolit lorkainida aktivan?
2. Zbog čega je uveden cikličan amin?
3. Napisati flekainid acetat.
4. Koja trifluoroetoksi grupa će se O-dealkilovati?

Na koju grupu ljekova propafenon podsjeća po strukturi?



PROPAFENON

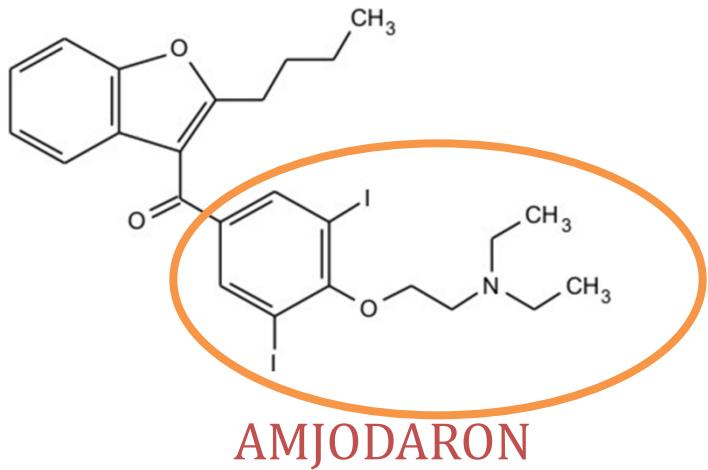
1-{2-[2-hidroksi-3-(propilamino)-propoksi]fenil}-
-3-fenil-1-propanon

Koje su metaboličke promjene propafenona?

Koji enantiomer propafenona će ispoljiti efekat β -blokatora?

Kojoj grupi antiaritmika pripada?

Objasniti metabolizam i dugo poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}=25\text{-}30$ d.) ovog antiaritmika.



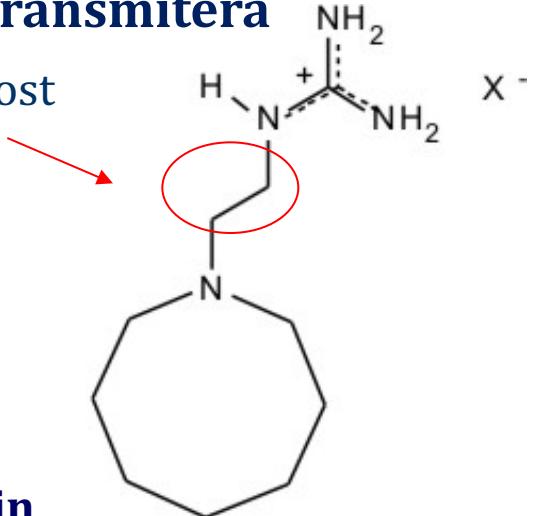
(2-butil-3-benzofuranyl) [4-[2-(dietilamino)etoksi]-3,5-dijodfenil]metanon

Koji je njegov najznačajniji neželjeni efekat?

ANTIHIPERTENZIVI

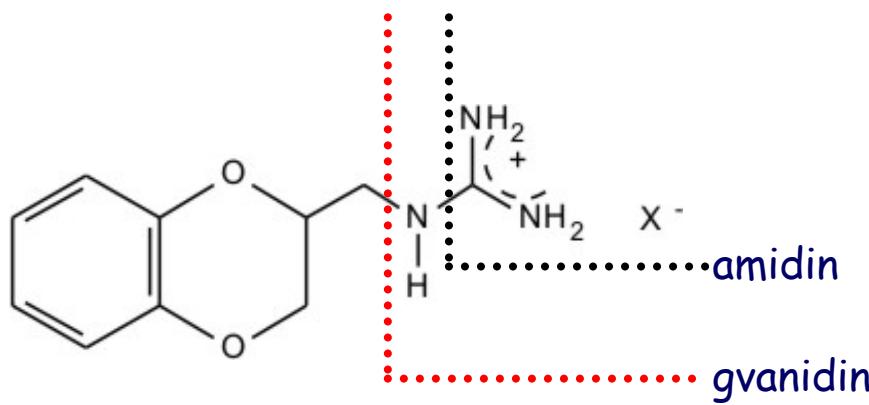
1) blokatori neurona adrenergičkog sistema koji sprečavaju oslobađanje neurotransmitera

↓ pKa vrednost



Gvanetidin

2-[(oktahidro-1-azocinil)etil] gvanidin sulfat

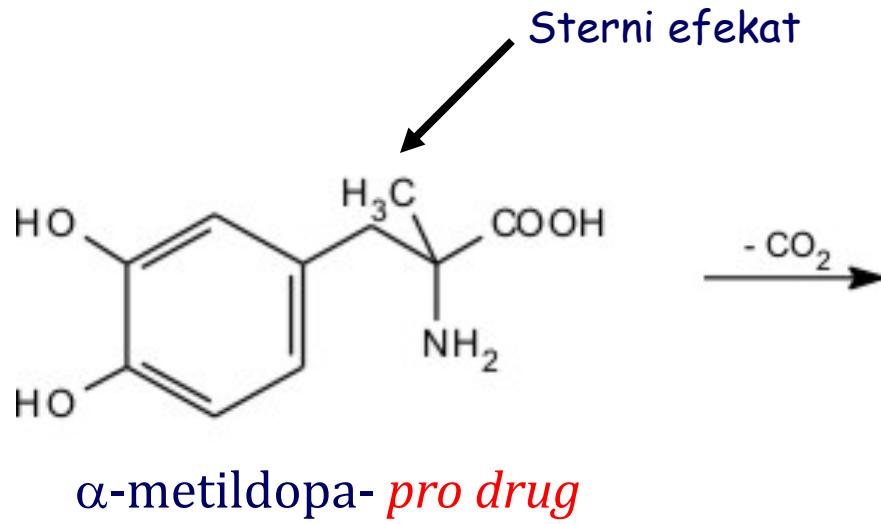


Gvanoksan

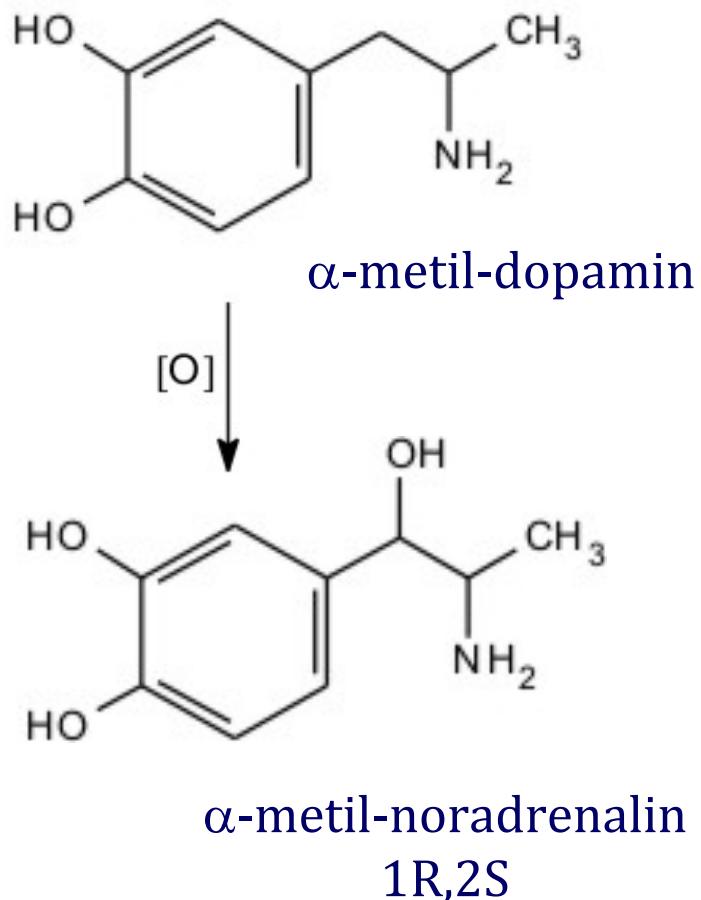
1-(1,4-benzodioksan-2-il-metil)-gvanidin sulfat

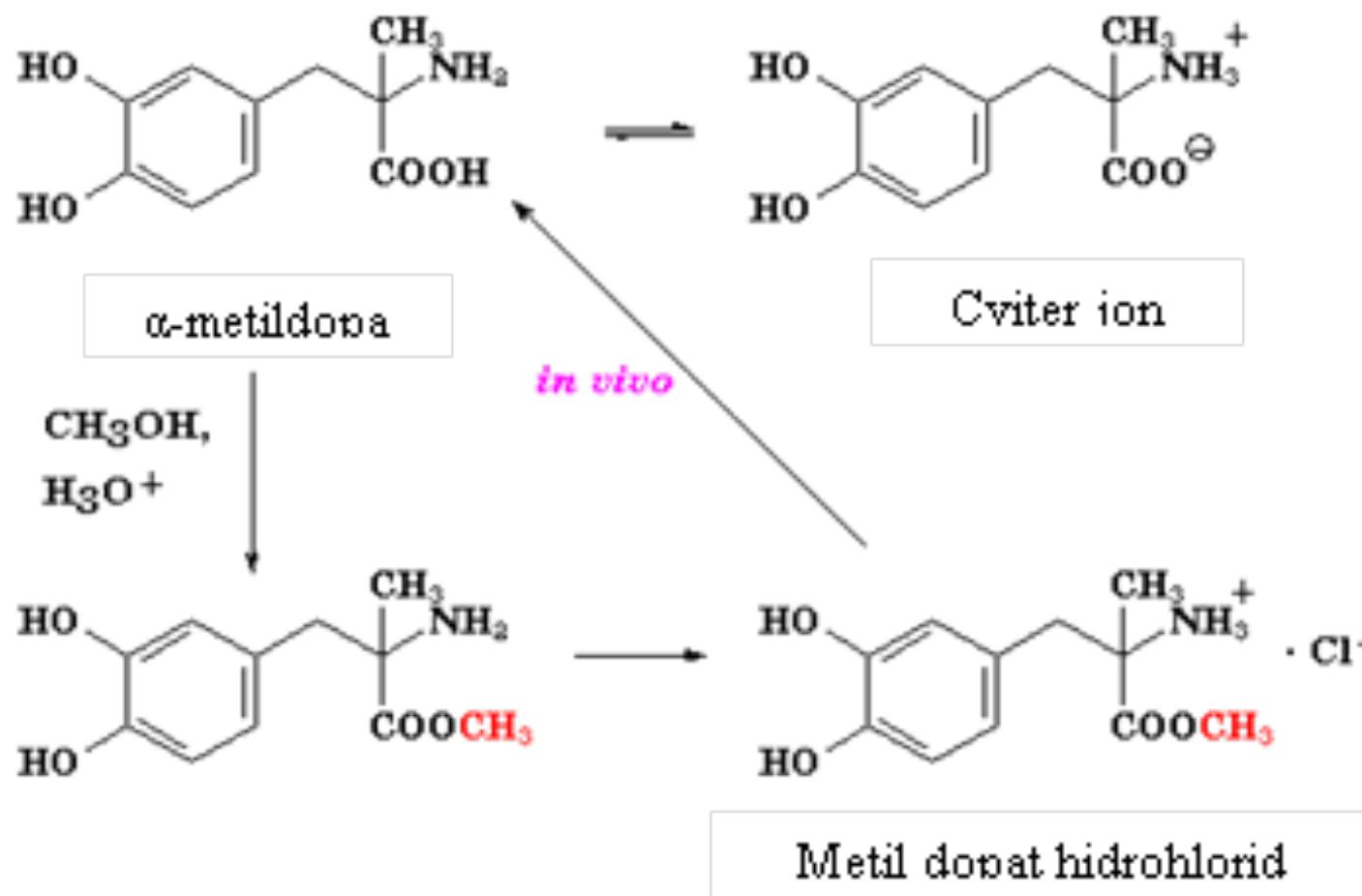
2) Dejstvo preko CNS-a (agonisti α_2 -receptora)

derivati feniletilamina i derivati 2-aminoimidazolina



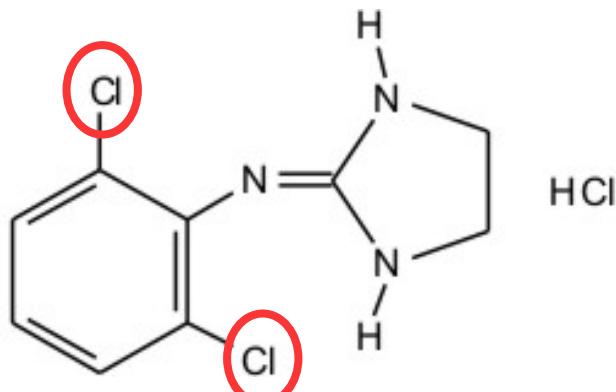
derivati ariletanolamina





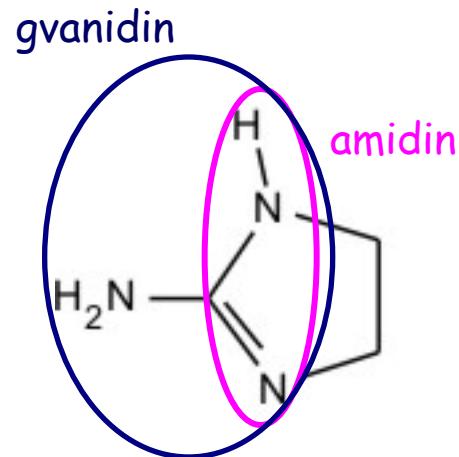
derivati 2-aminoimidazolina

Agonisti α_2 receptora (centralno dejstvo)

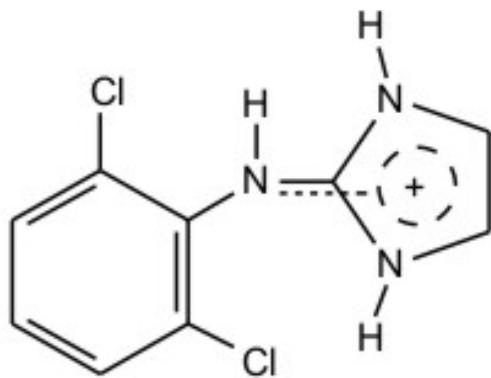


Klonidin

Povećava lipofilnost

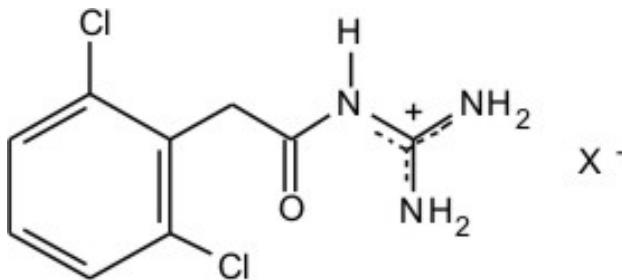


2-[(2,6-dihloranilino) imidazolidin hlorid

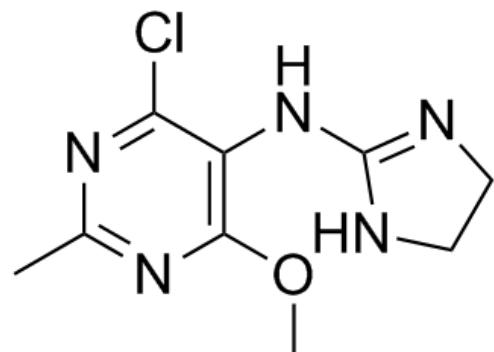


X⁻ Protonovani oblik
(biološki aktivan)

Rezonantna stabilizacija gvanidino grupe smanjuje pKa vrednost

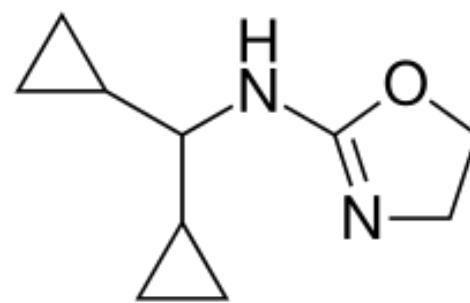


Gvanfacin



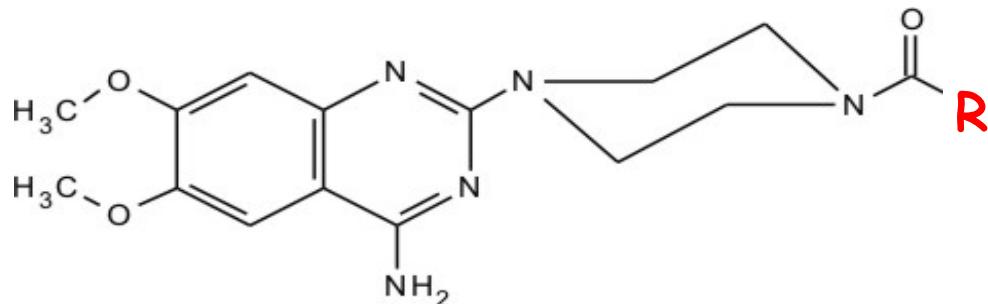
Moxonidin

N-amidino-2-(2,6-dihlorfenil) acetamid



Rilmenidin
metabolički stabilan

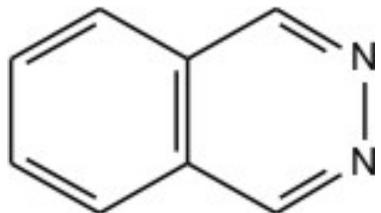
3) blokatori alfa 1 adrenergičkih receptora



R GRUPA	NAZIV LEKA
	PRAZOSIN HIDROHLORID 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-2-(furanilkarbonil) piperazin
	TERAZOSIN HIDROHLORID 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-[(tetrahidro-2-furanil) karbonil] piperazin
	DOKSAZOSIN HIDROHLORID 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksan-2-il) karbonil] piperazin

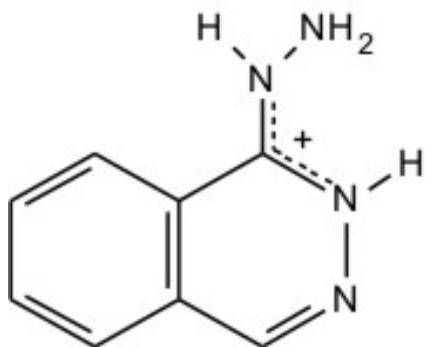
5) vazodilatacija arterija u glatkim mišićima

derivati ftalazina, benzotiadiazina, piperidino-pirimidina

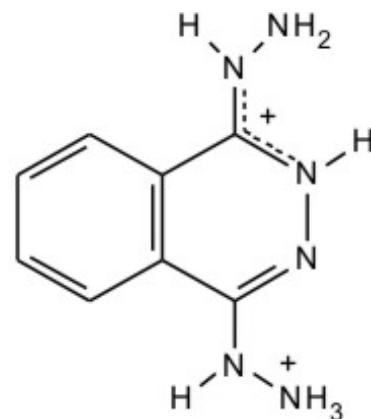


- derivati ftalazina -

benzo[d]piridazin = ftalazin

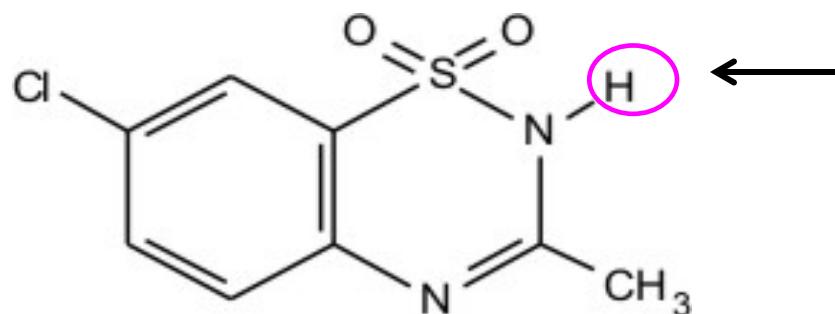


Hidralazin

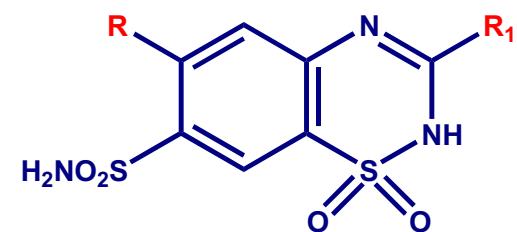


Dihidralazin

-derivati benzotiadiazina-



Kiseo sulfonamidski N

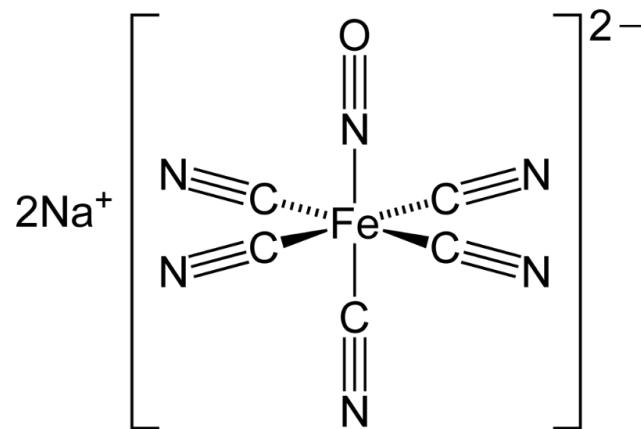


Diazoksid

7-hlor-3-metil-2H-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioksid

diuretik

6) vazodilatacija arterija i vena



Natrijum-nitroprusid = dinatrijum-pentacijanonitrozilferat (II)

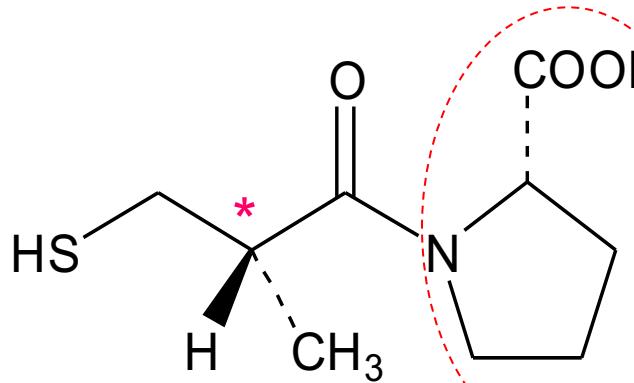
7. Blokatori kalcijumskih kanala

- Ca^{2+} – biohemski regulator sinaptičkih transmisija i mišićnih kontrakcija
- Blokatori Ca-kanala smanjuju koncentraciju slobodnog Ca^{2+} u citozolu ćelije regulisanjem transporta jona kroz kanale
- Djeluju na kanale koji su u otvorenom (kratkotrajna depolarizacija) ili inaktivisanom stanju (stanje neosetljivosti na dalju depolarizaciju)

8) ACE – inhibitori

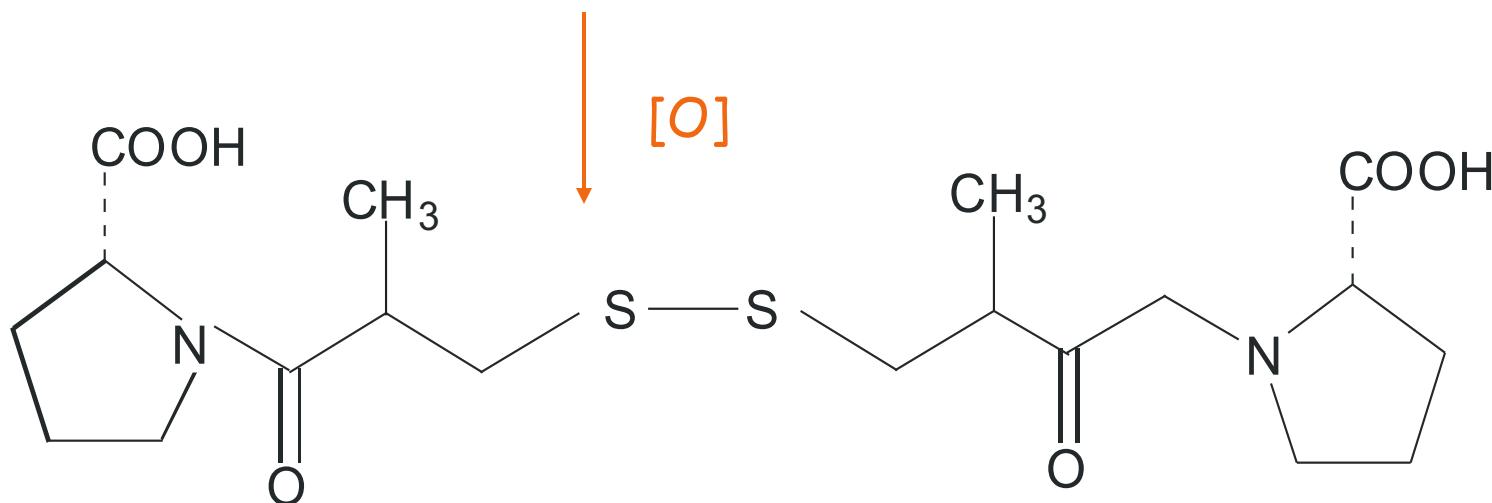
"prili"

1) Inhibitori koji sadrže sulfhidrilnu grupu



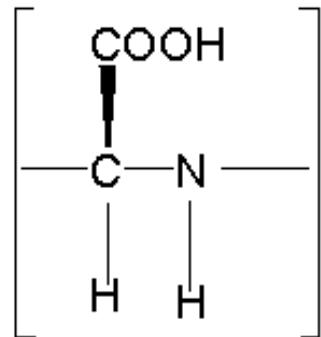
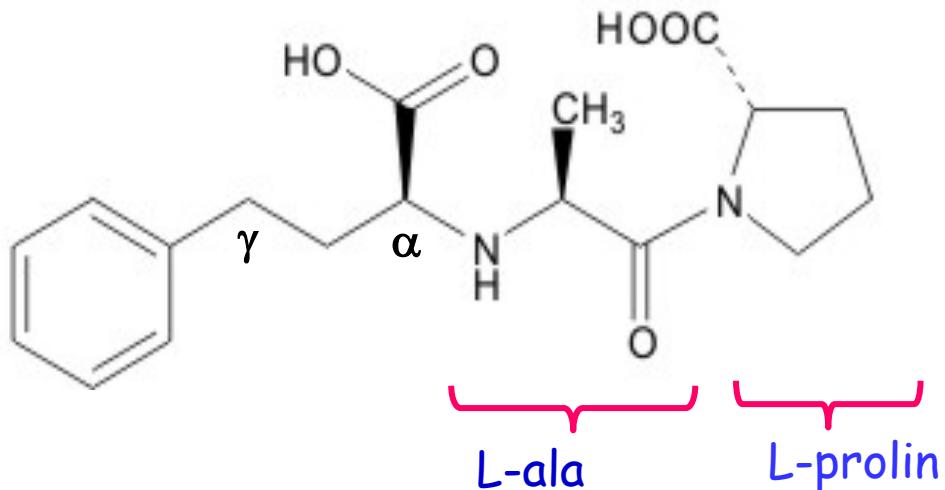
Phe-Ala-Pro

(S)-1-(3-merkapto-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin



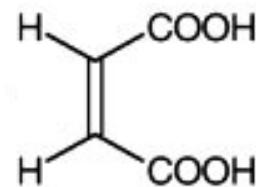
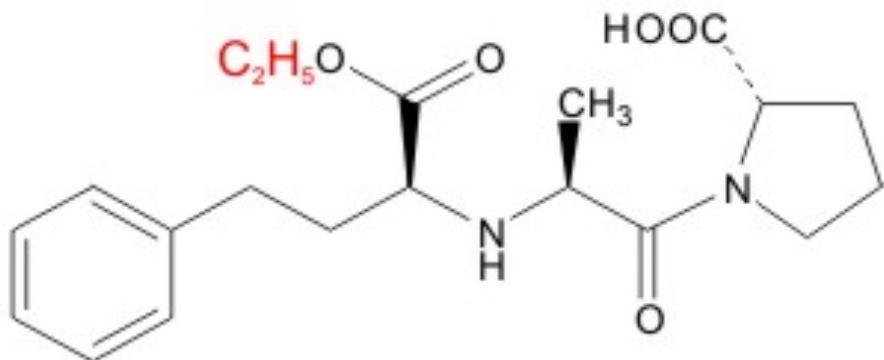
Dimer – inaktiviran metabolit

2) Dikarboksilati (uklonjena SH grupa)



2-amino-4-fenil
buterna kiselina

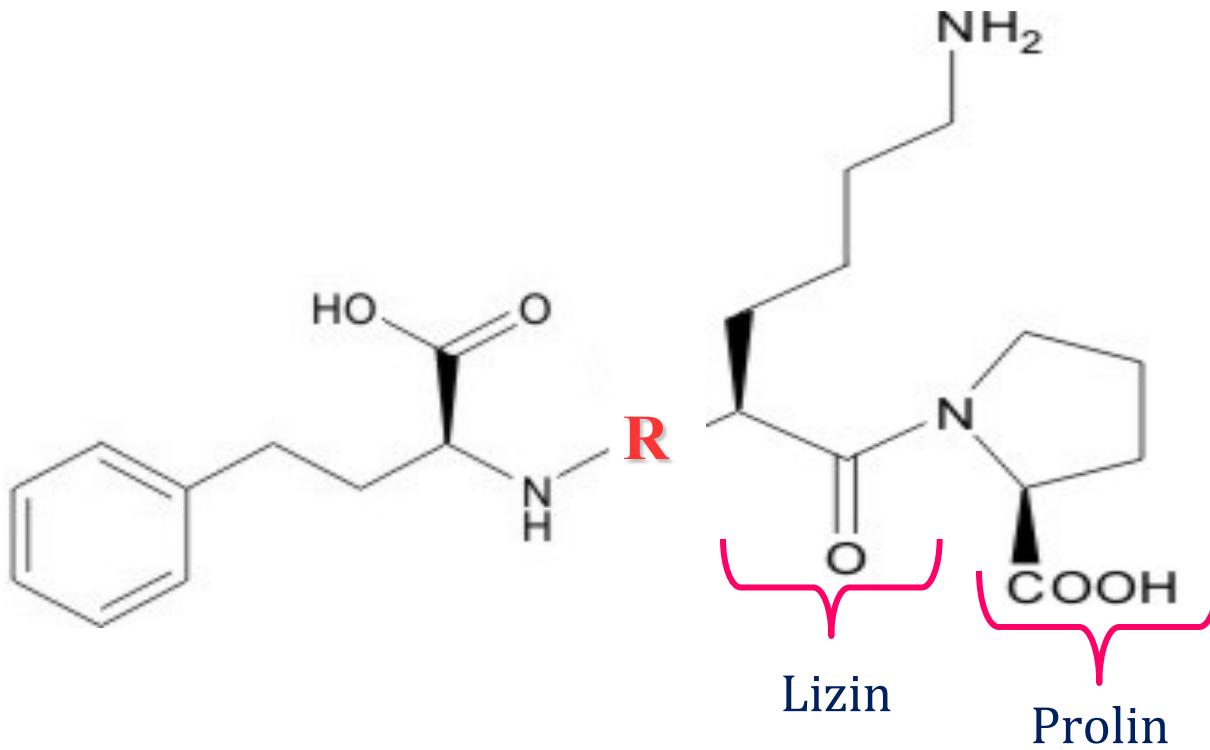
Enalaprilat – aktivni oblik, iv (jedini); Nije aktivan per os !



maleat

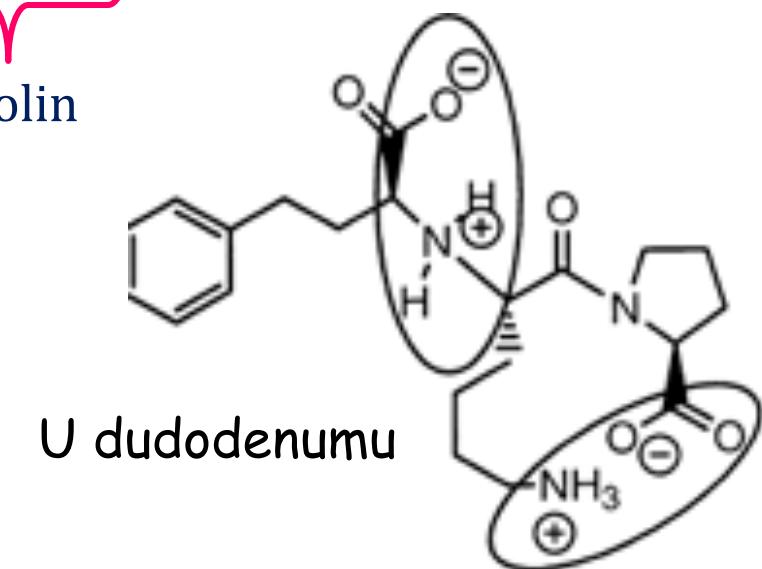
Enalapril – pro drug

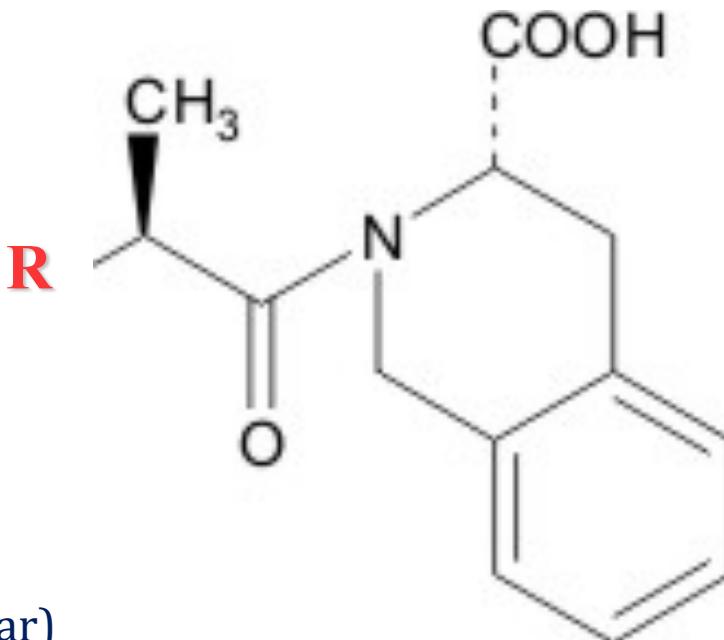
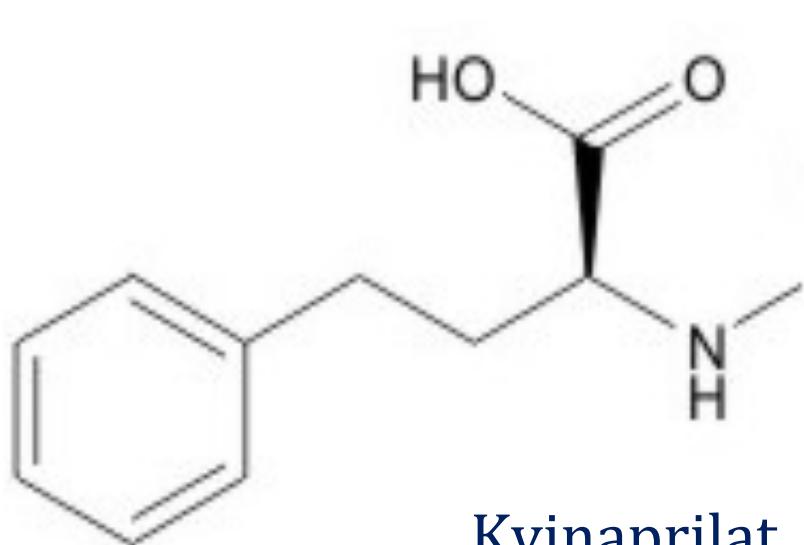
(2S)-1-[(2S)-2-{[(2S)-1-etoksi-1-okso-4-fenilbutan-2-il]amino}propanoil]pirolidin-2-karboksilna kiselina



Lisinopril
(lisin derivat enalaprilata)

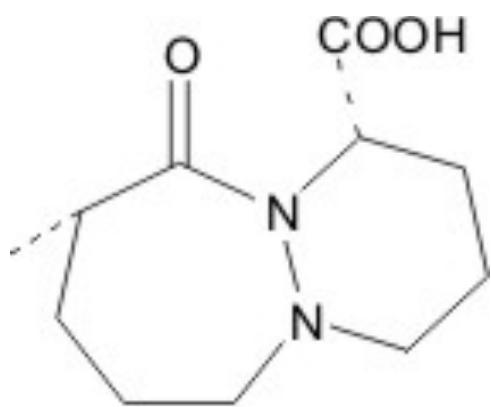
N2-[$(1S)$ -1-karbokksi-3-fenilpropil]-L-lizil-L-prolin





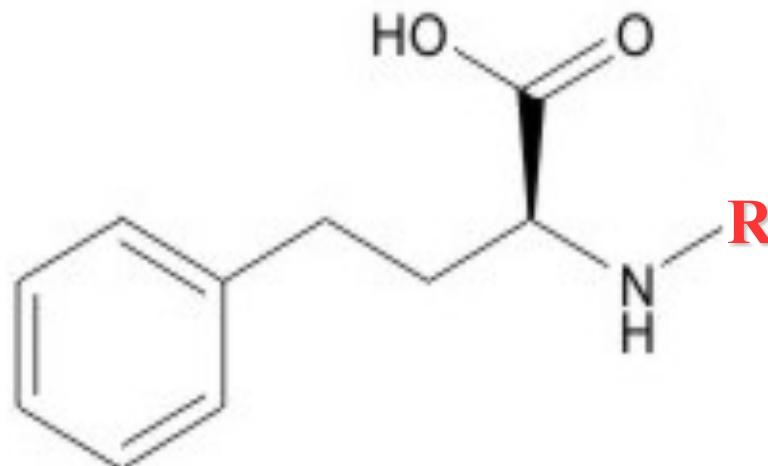
Kvinaprilat
(kvinapril-etilestar)

(3S)-2-[{(2S)-2-{[(2S)-1-etoksi-1-okso-4-fenilbutan-2-il]amino} propanoil] - 1,2,3,4-tetrahidroizohinolin-3-karboksilna kis.

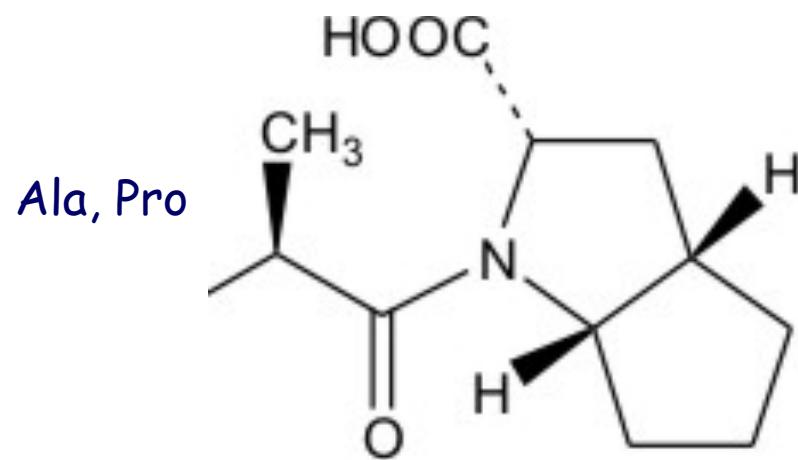


Cilazaprilat

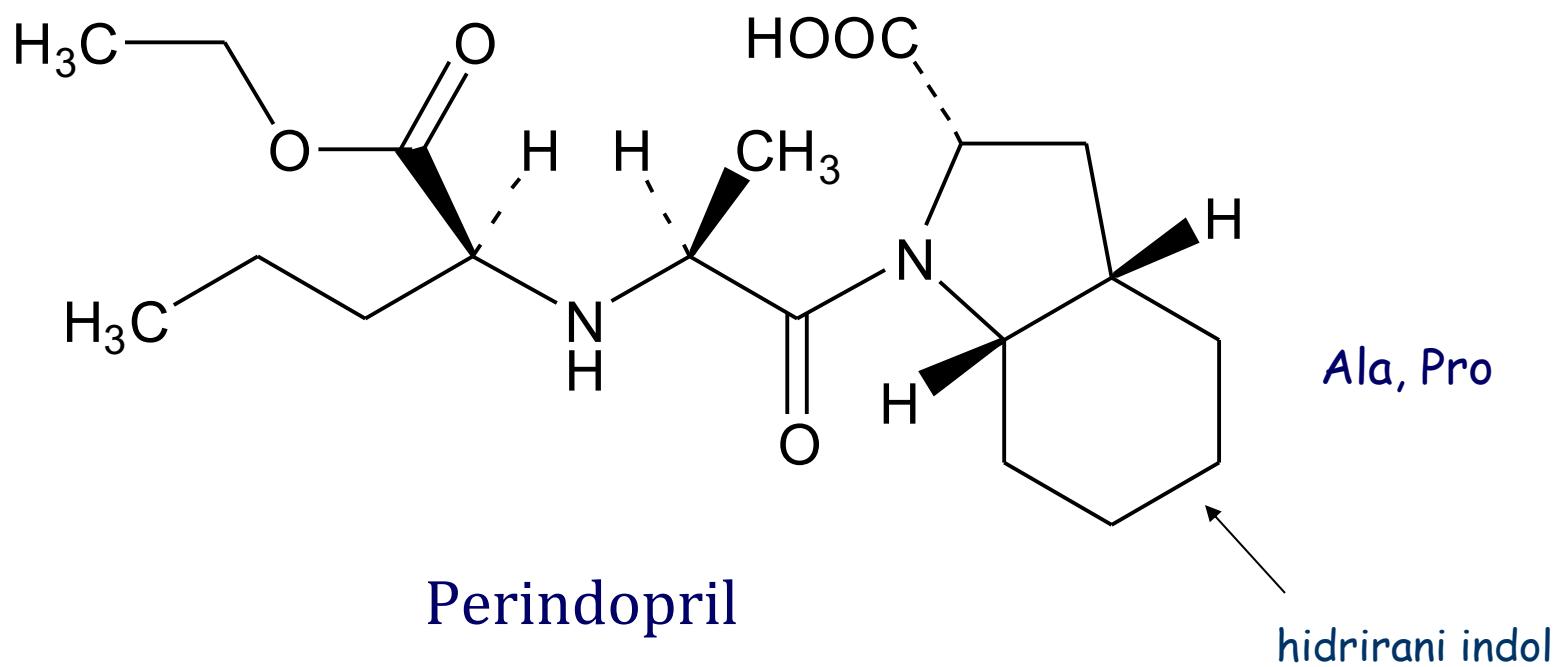
oktahidro-1*H*-piridazino[1,2-*a*][1,2]diazepin-1-karboksilna kis



Ala



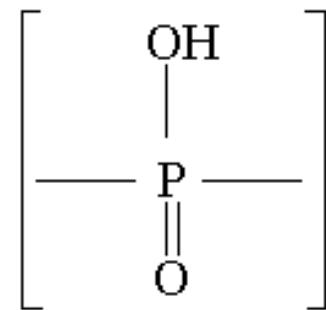
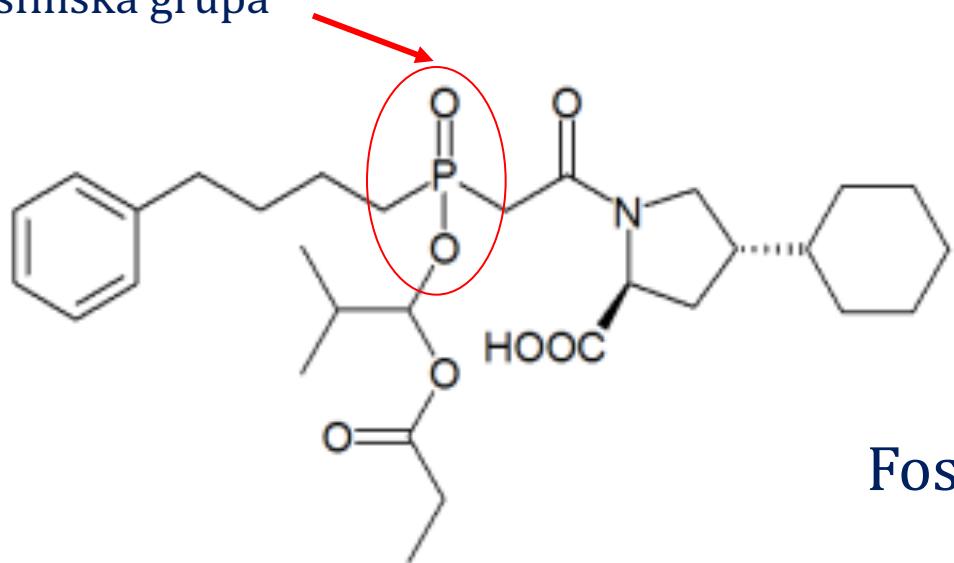
Ramiprilat



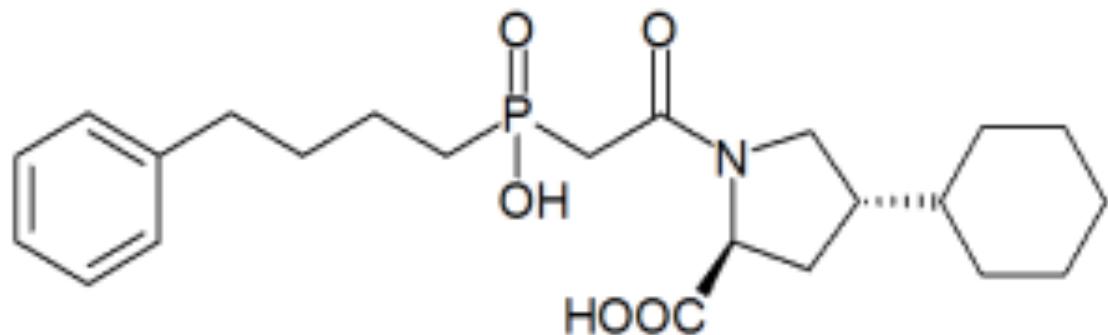
Nema fenil grupe, etil estar alfa-amino pentanske kis.

3) Inhibitori koji sadrže fosfonatnu grupu

fosfinska grupa



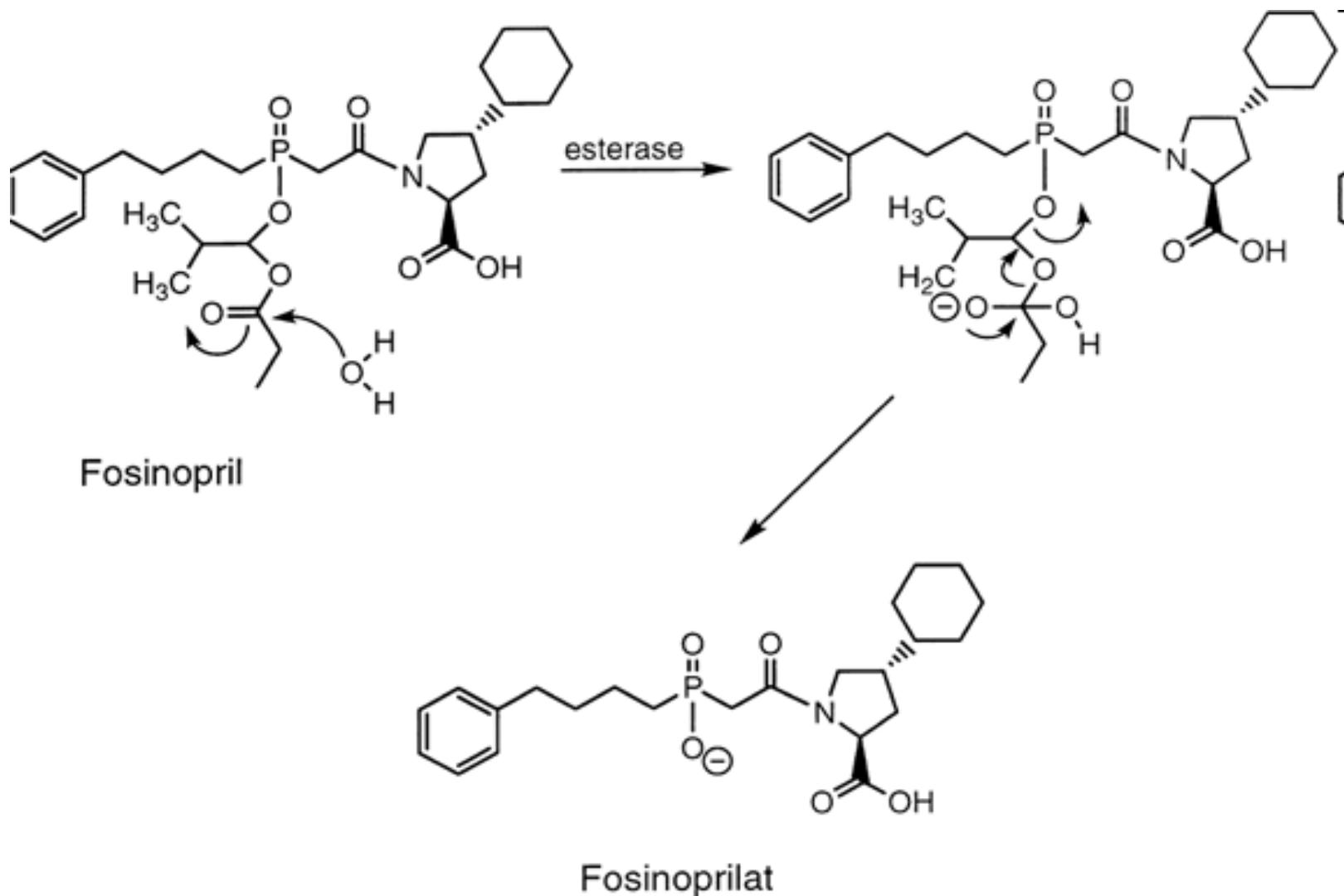
Fosinopril, pro drug



Fosinoprilat

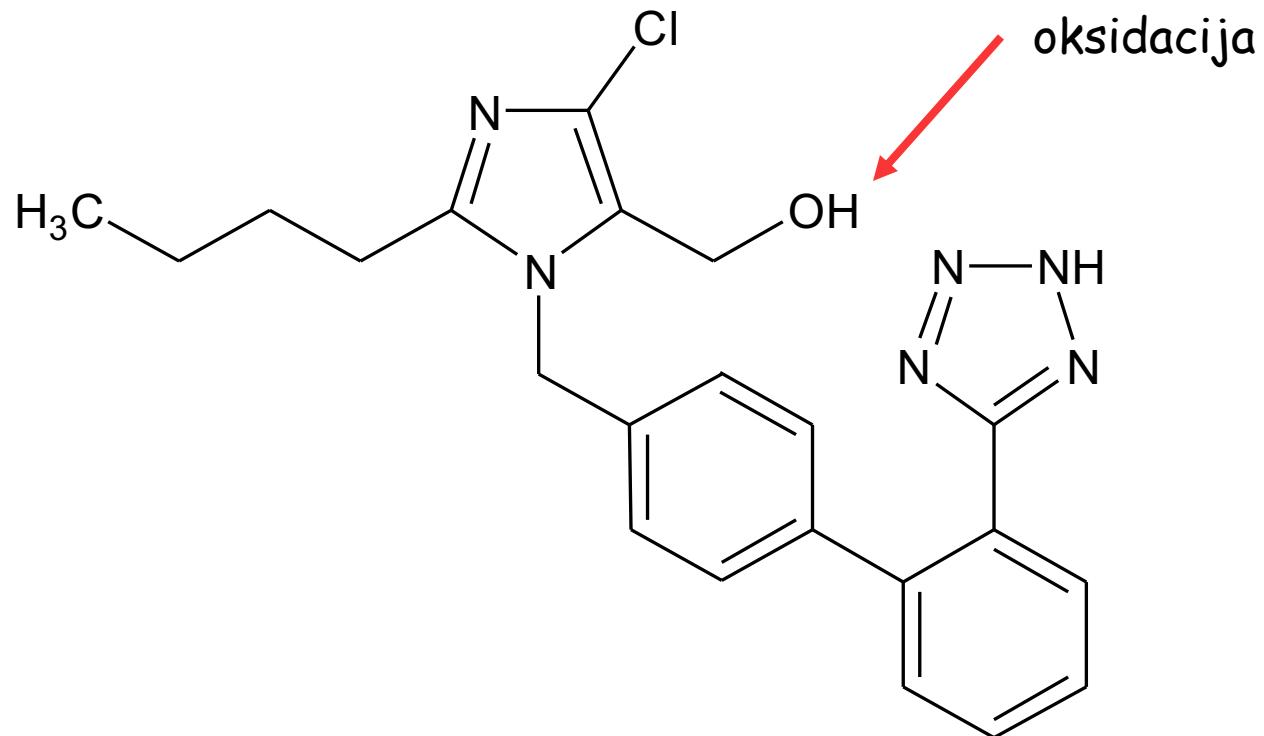
Moguće nuspojave ACE inhibitora jesu hipotenzija, kašalj.

Bioaktivacija fosinoprla



9) Antagonisti AT₁-receptora

“sartani”

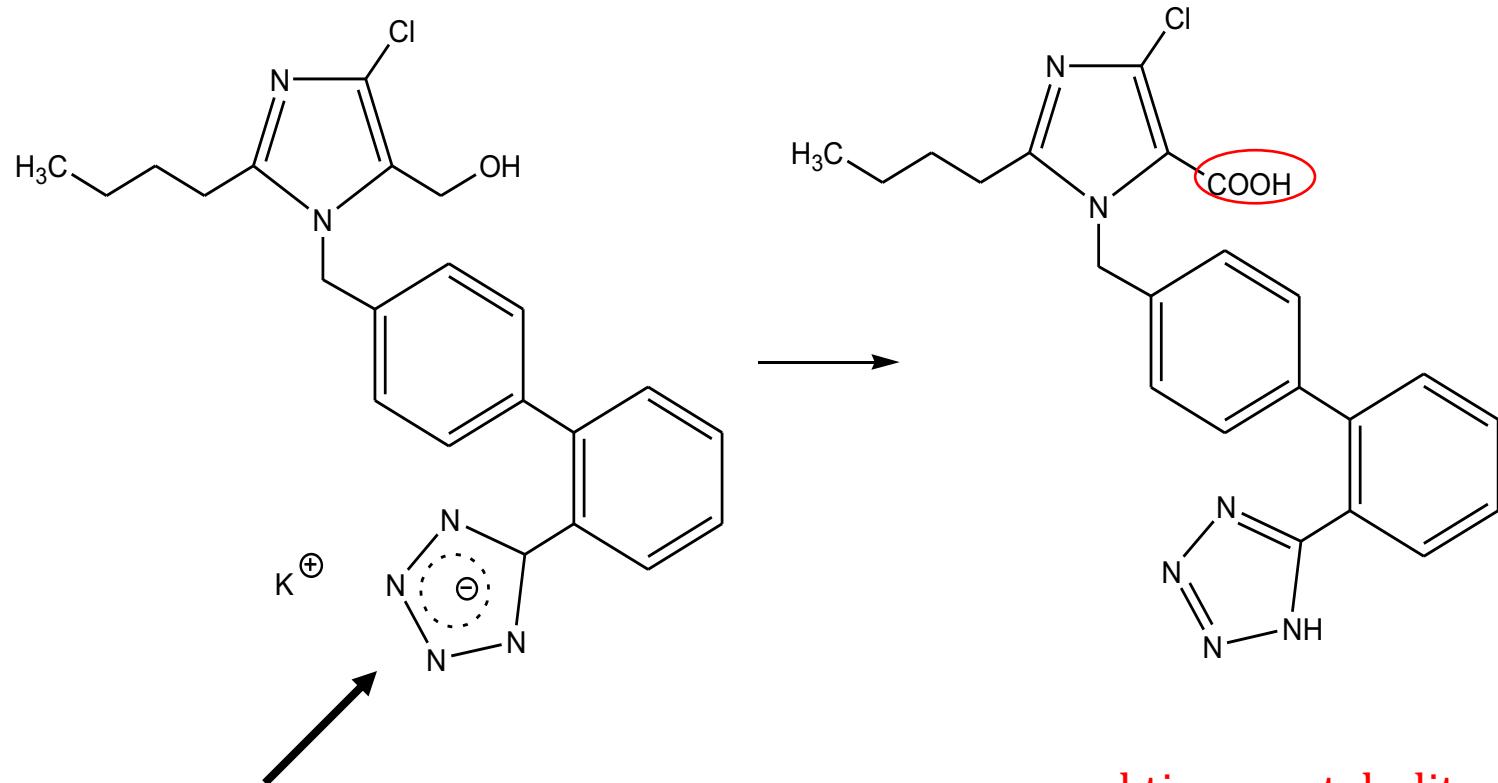


Losartan

blokira sva djelovanja angiotenzina II

2-butyl-4-hloro-1-[p-(o- $1H$ -tetrazol-5il-fenil)benzil]imidazol-5-metanol

METABOLIZAM PRVOG PROLAZA

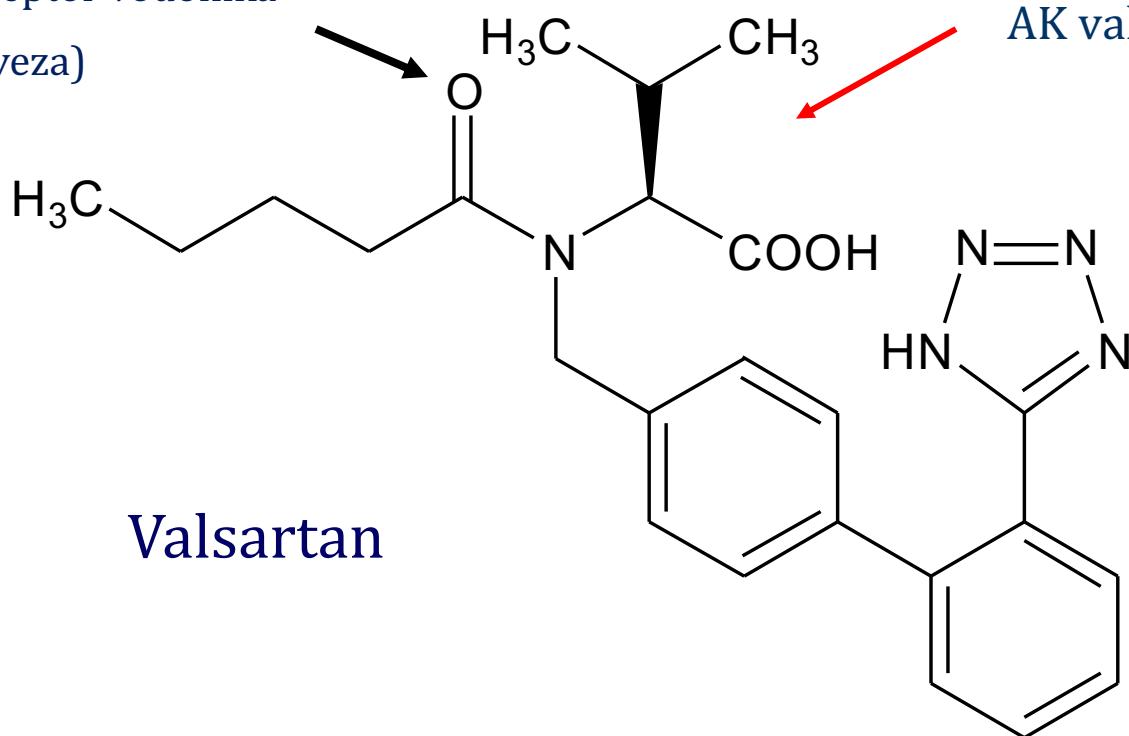


Kiseo proton tetrazola

aktivni metabolit

Kisele osobine potiču od protona tetrazola koji gradi stabilne soli kalijuma.

Akceptor vodonika
(H veza)

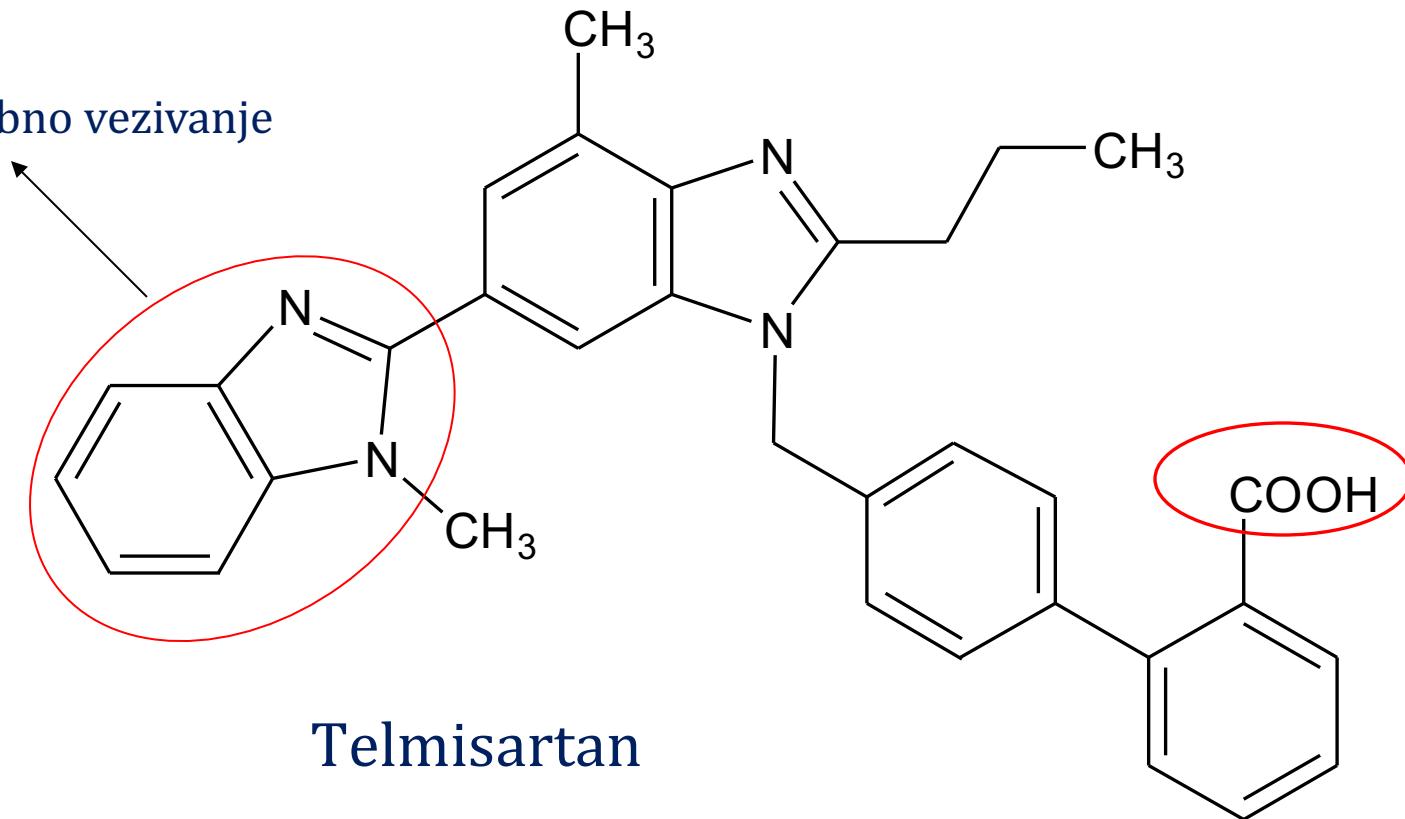


AK valin umesto imidazola

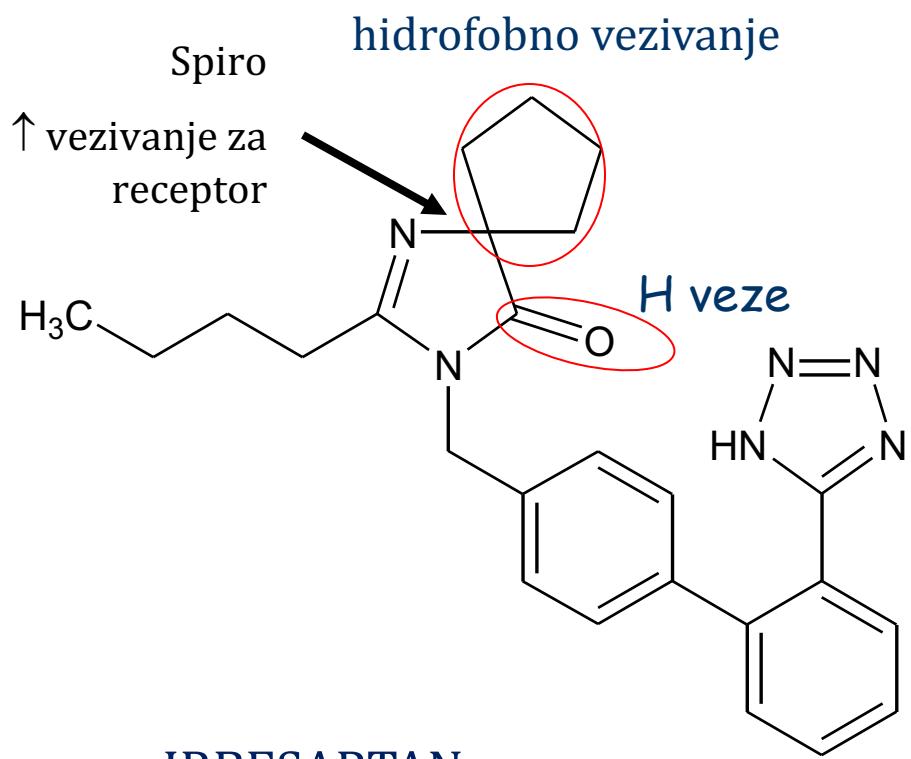
valeril-L-valin

Valsartan

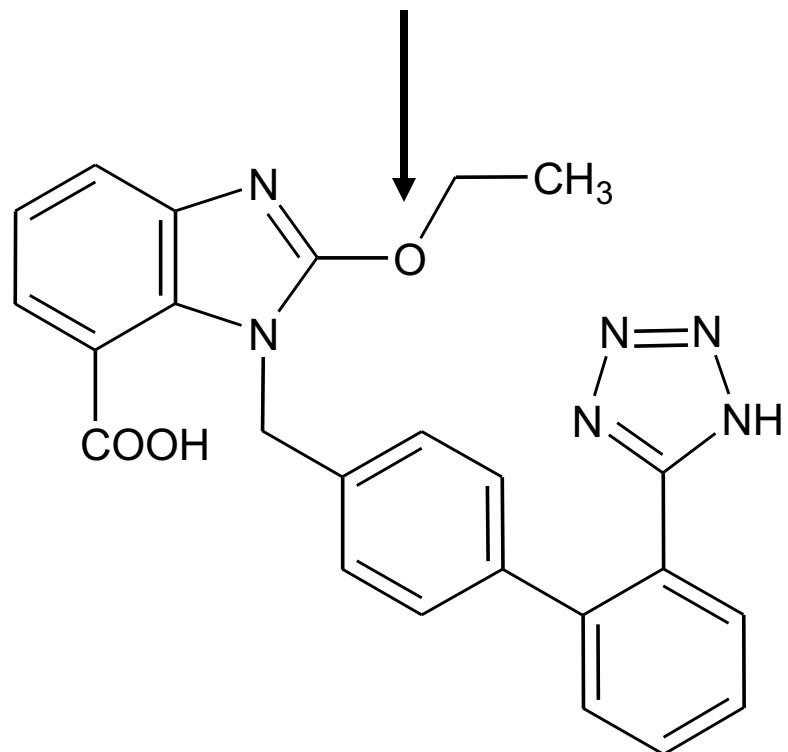
hidrofobno vezivanje



-{(4-{[4-metil-6-(1-metil-1*H*-1,3-benzimidazol-2-il)-2-propil-1*H*-1,3-benzimidazol-1-il]metil} fenil)
benzoeva kis.



IRBESARTAN



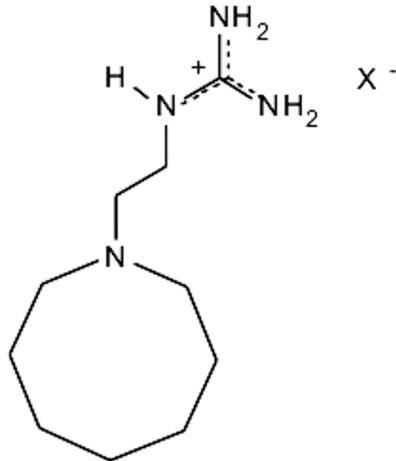
KANDESARTAN

GVANETIDIN

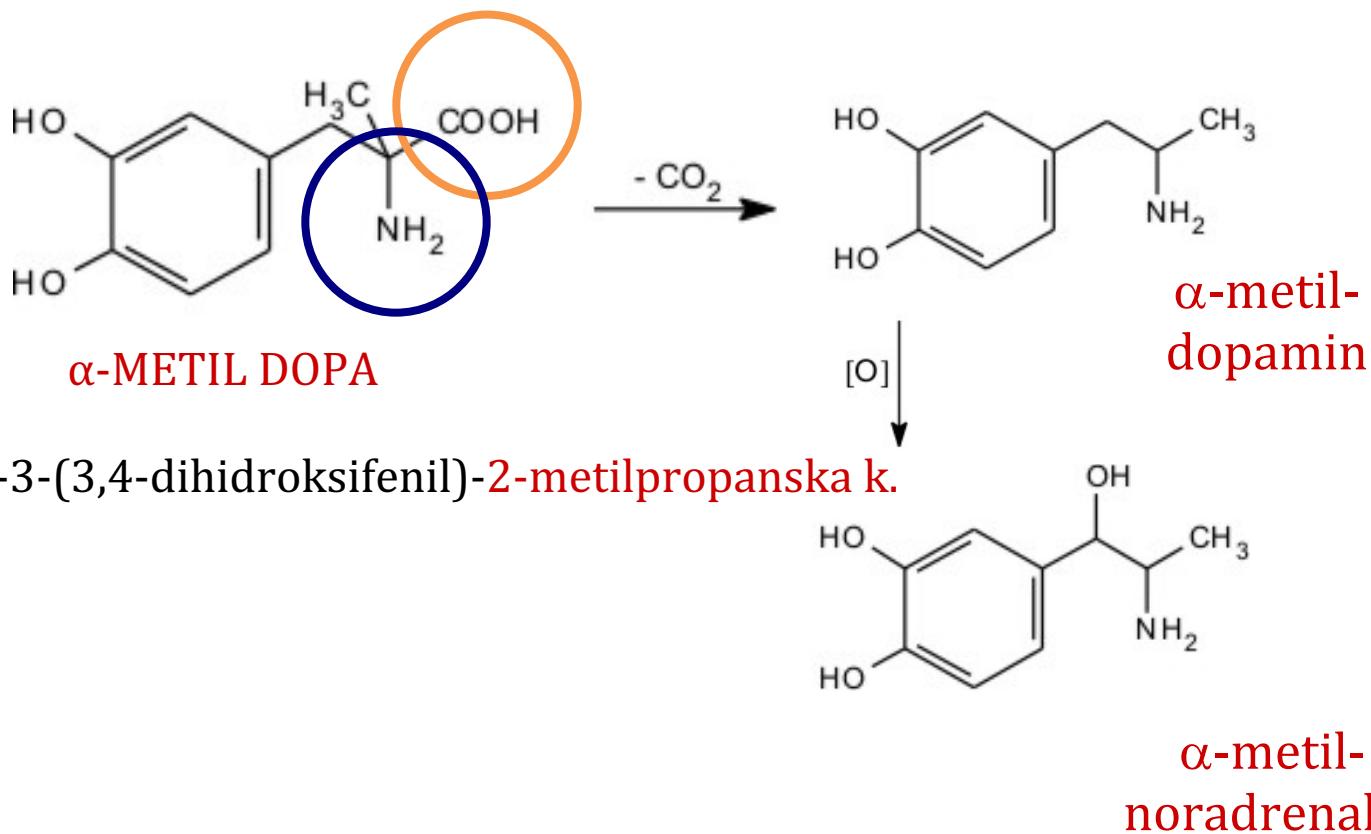
Nomenklatura:

2-(2-(oktahidro-1-azocinil)etil)gvanidin

N-(2-(perhidro-azocin-1-il)etil) gvanidin



1. Koji je mehanizam djelovanja gvanetidina?
2. Da li ovo jedinjenje ima neželjene CNS efekte?
3. Napisati oficinalan gvanetidin monosulfat.



Obasniti mehanizam djelovanja α-metil DOPA-e?

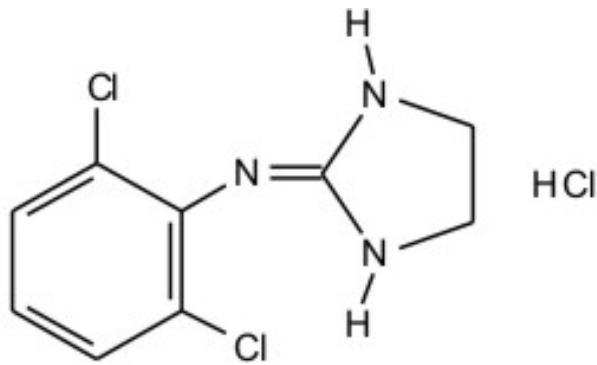
Da li je α-metil dopa *pro drug*?

Koji neželjeni efekti nastaju?

U kom obliku postoji lijek na fiziološkoj pH?

Kako MD prolazi KMB?

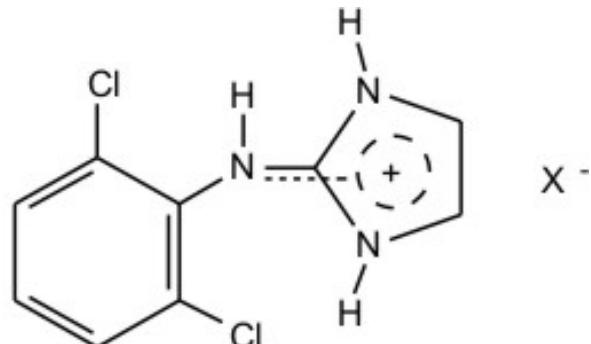
Da li je lijek stabilan na MAO i COMT?



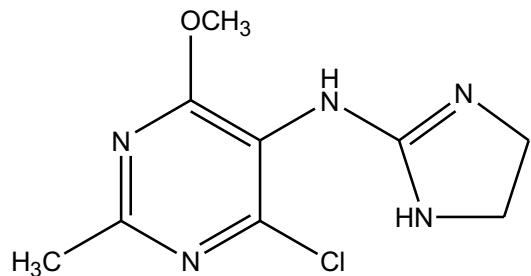
Nomenklatura:

KLONIDIN

N-(2,6-dihlorofenil)imidazolidin-2-imin

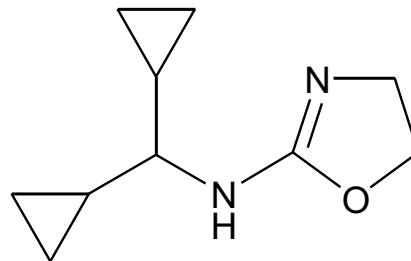


1. Koji je mehanizam djelovanja ovog jedinjenja?
2. U kom obliku se lijek nalazi u fiziološkim uslovima? Nacrtati strukturu.
3. Koji je glavni metabolit? Da li je on aktivan?



MOKSONIDIN

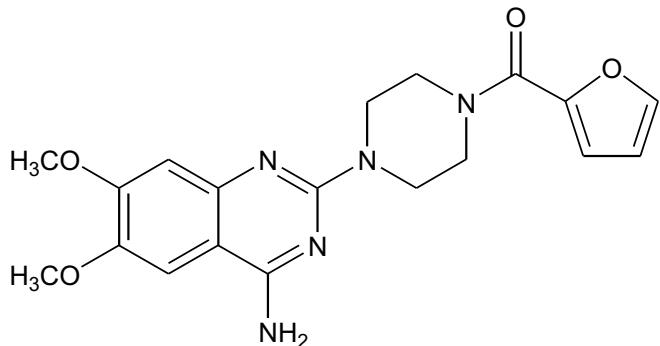
4-hloro-6-metoksi-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)aminopirimidin



RILMENIDIN

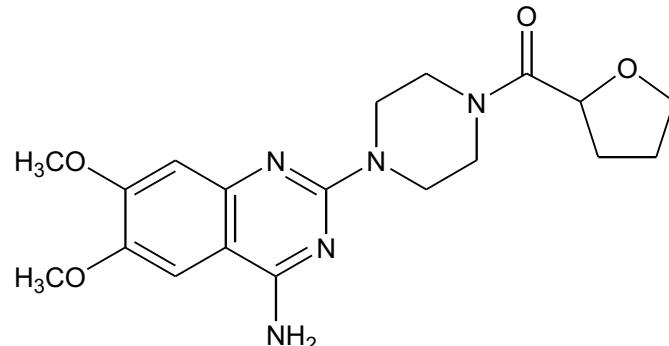
N-(diciklopropilmetil)-4,5-dihidro-2-oksazolamin

Za koje receptore se vezuju prikazana jedinjenja?
Koja je terapijska indikacija?



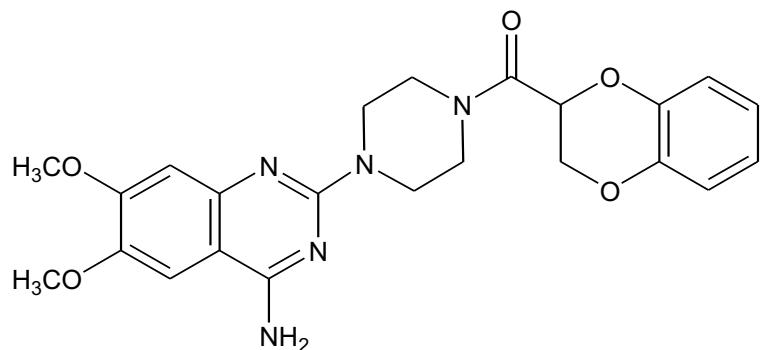
PRAZOSIN

1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-2-(furanilkarbonil)piperazin



TERAZOSIN

1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-[(tetrahidro-2-furanil) karbonil] piperazin

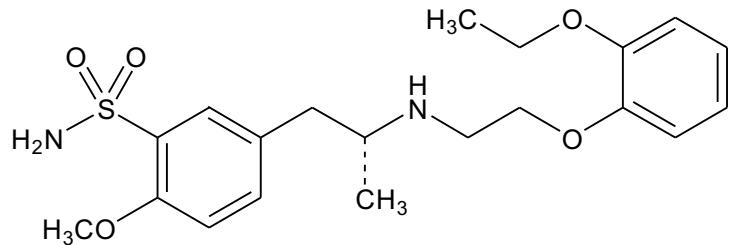


DOKSAZOSIN

1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-hinazolinil)-4-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioksin-2-il)karbonil] piperazin

Imenovati heterocikluse u navedenim strukturama.

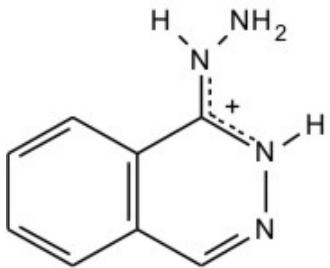
- o U koju grupu po mehanizmu djelovanja se svrstavaju?
- o U koju terapijsku grupu se svrstavaju?
- o U koju hemijsku grupu se svrstavaju?



TAMSULOZIN

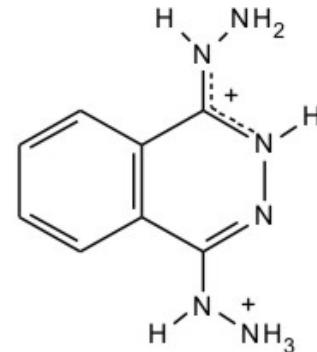
(R)-5-[2-[[2-(2-etoksifenoksi)etil]amino]propil]-2-metoksibenzen-sulfonamid

Koja je terapijska indikacija ovog lijeka?



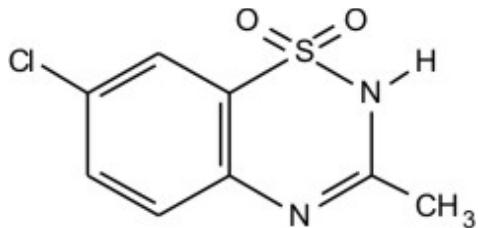
HIDRALAZIN

1-hidrazinilftalazin



DIHIDRALAZIN

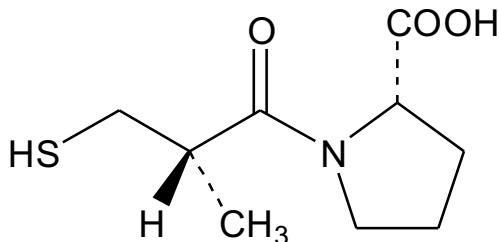
1,4-dihidrazinilftalazin



DAZOKSID

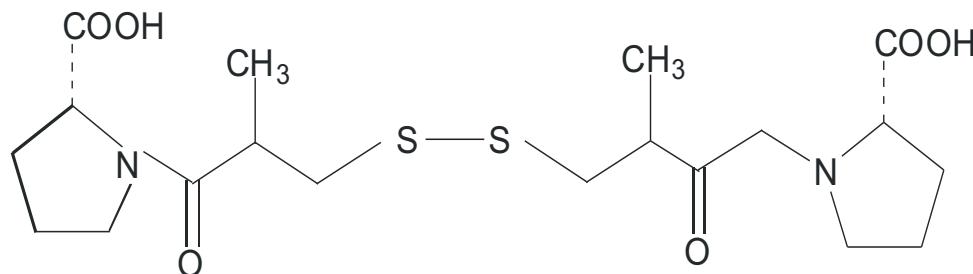
7-hlor-3-metil-2H-1,2,4-benzotiadiadin-1,1-dioksid

Koji heterociklus je u osnovi?



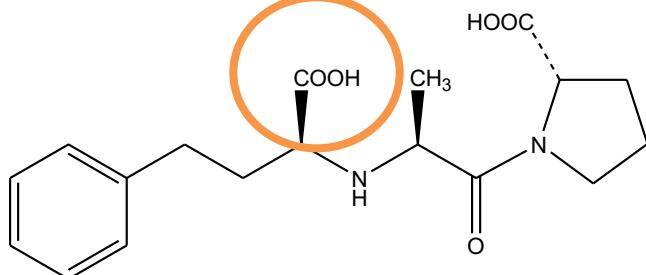
KAPTOPRIL

Napisati oksidacioni proizvod kaptoprila koji nastaje u *in vitro* i u *in vivo* uslovima:

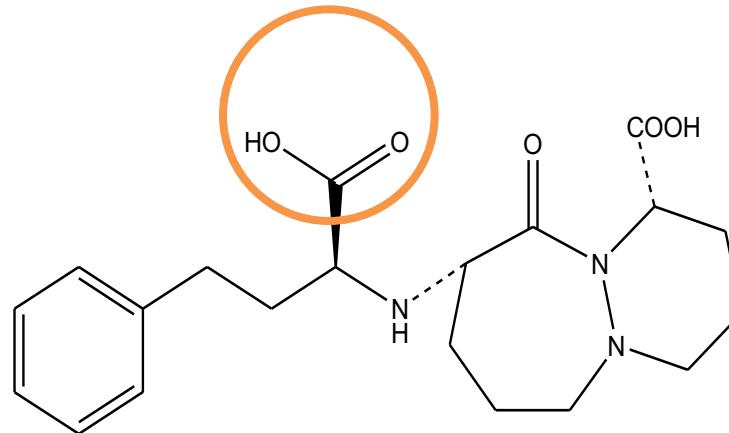


Do kojih neželjenih efekata može dovesti prisustvo -SH grupe?

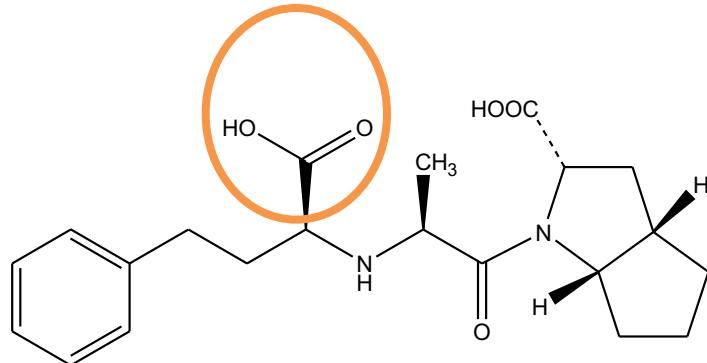
Da li su prikazana jedinjenja polarna?
Koja karboksilna grupa se esterifikuje pri građenju *pro drug* formi?



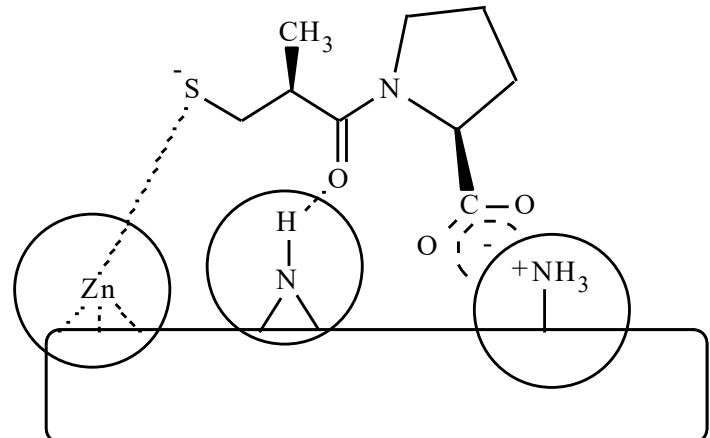
ENALAPRILAT



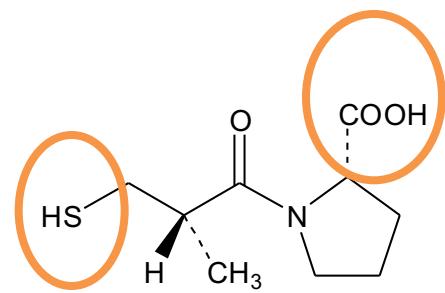
CILAZAPRILAT



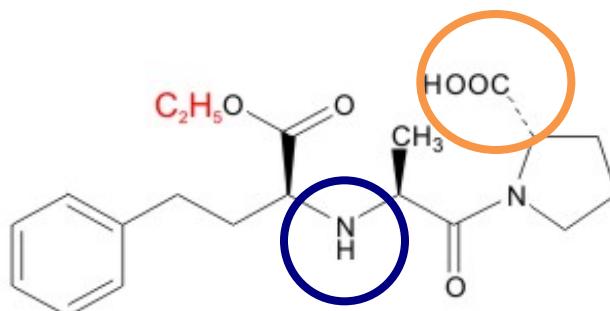
RAMIPRILAT



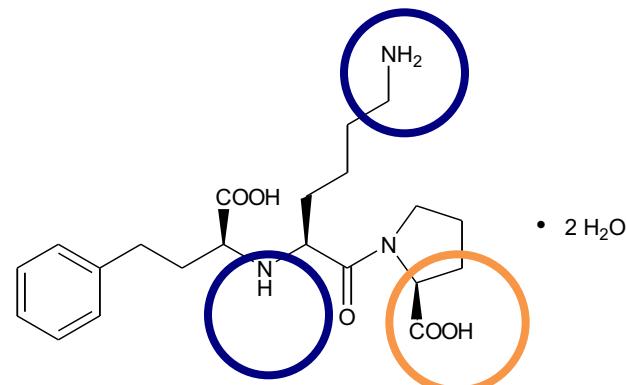
Koji od navedenih ljekova su *pro drug*?



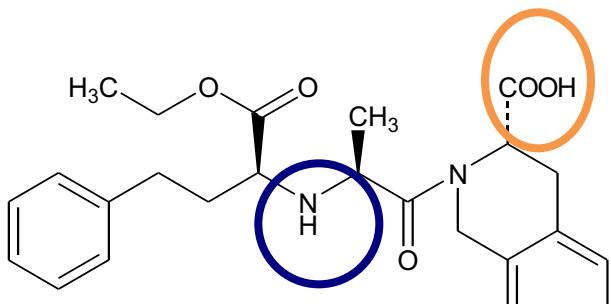
Kaptopril



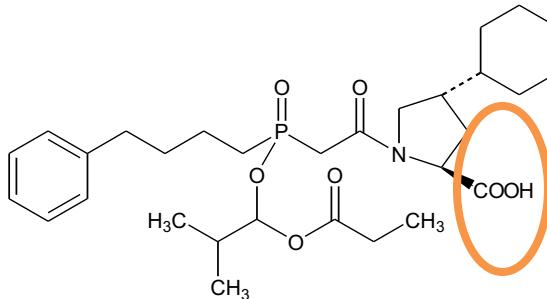
Enalapril



Lisinopril



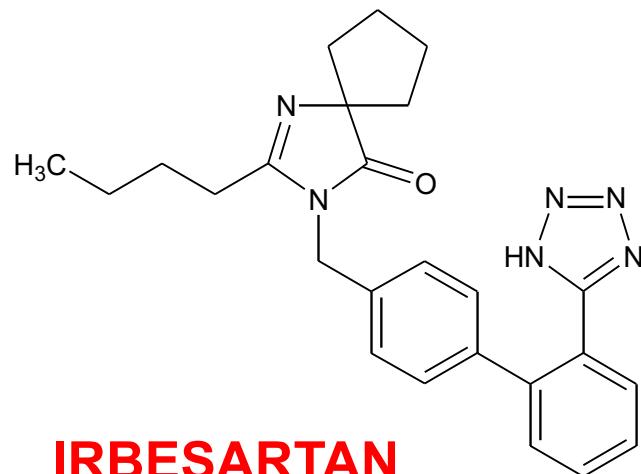
Kvinapril



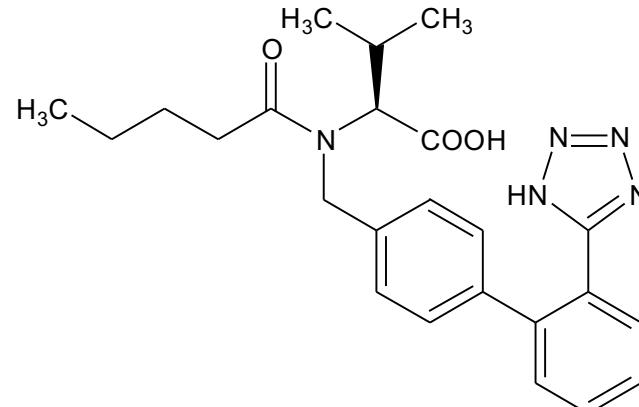
Fosinopril

Razvrstati prikazana jedinjenja prema **kiselim/baznim/amfoternim osobinama**.

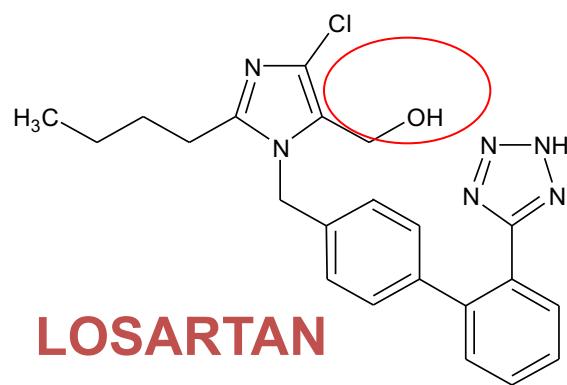
Koji je mehanizam dejstva prikazanih jedinjenja?



IRBESARTAN

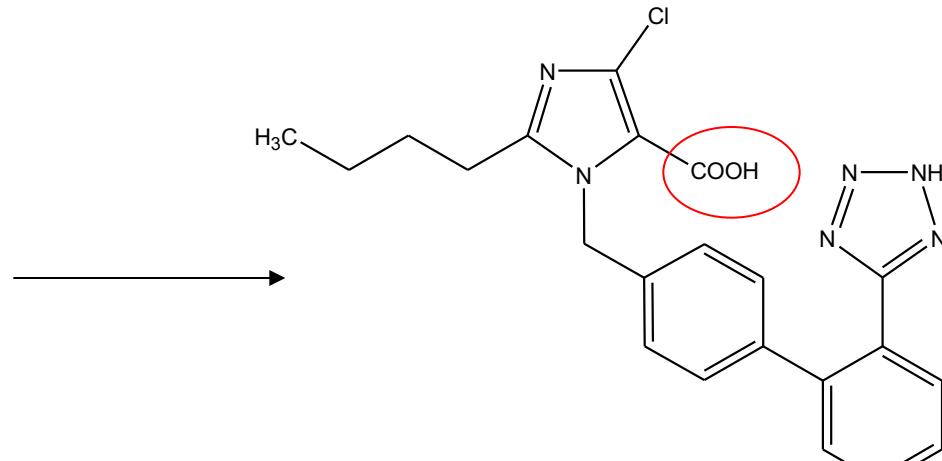


VALSARTAN



LOSARTAN

A

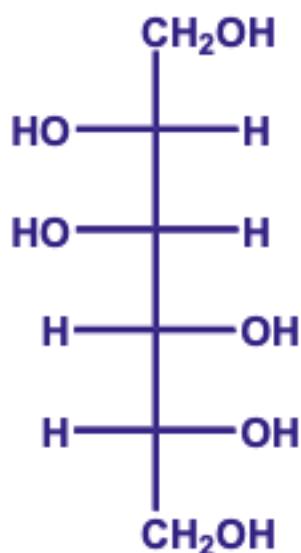


A

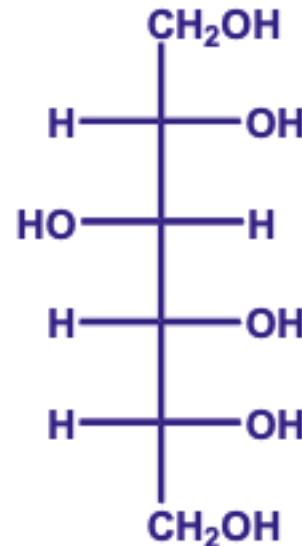
Nacrtati aktivni metabolit losartana

DIURETICI

1. Osmotski diuretici (Henleova petlja, proksimalni tubul)



Manitol



Sorbitol

Soli: CH_3COOK , Na_2SO_4 , PO_4^{3-} , HCO_3^- , CH_3COO^-

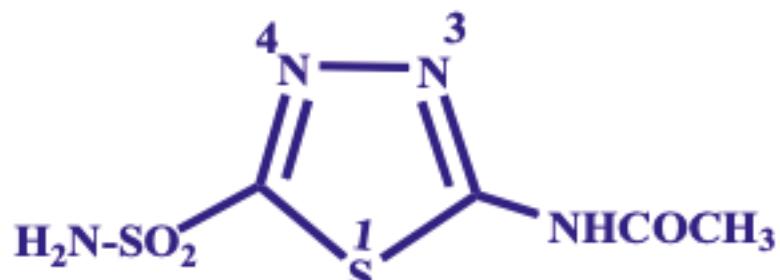
Urea (karbamid) $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$

Kiseli diuretik-so NH_4Cl

2. Inhibitori karboanhidraze (proksimalni tubul)

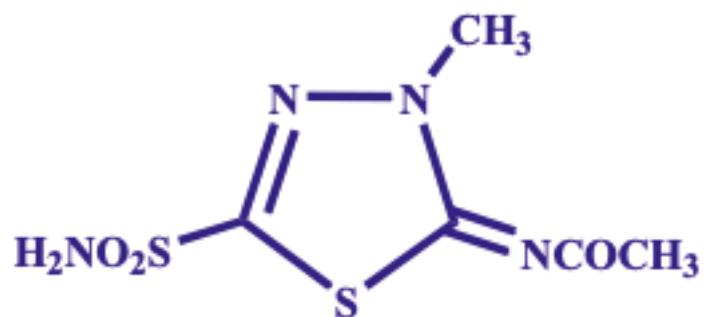
1. Monosulfonamidi- inhibitori CA
2. m-Disulfonamidi

Monosulfonamidi: Inhibitori CA



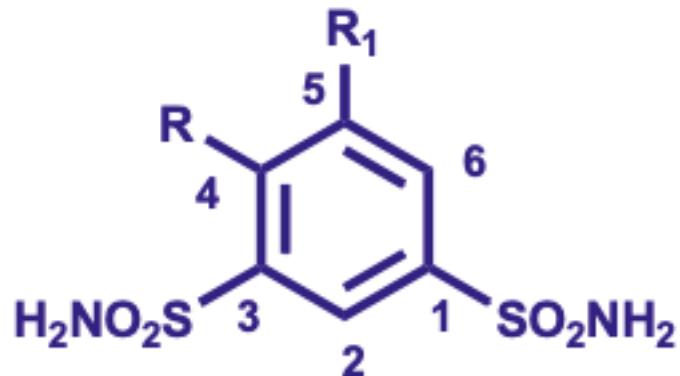
Acetazolamid

N-[(5 aminosulfonyl)-1,3,4-
tiadiazol-2 il)]-acetamid

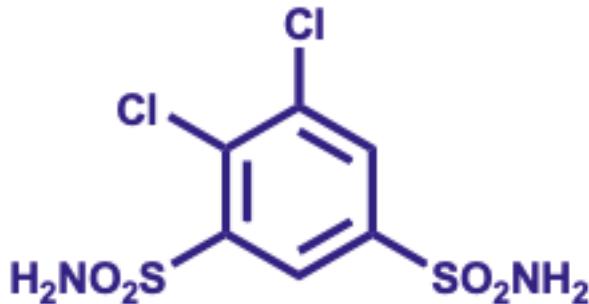


Metazolamid

m-Disulfonamidi

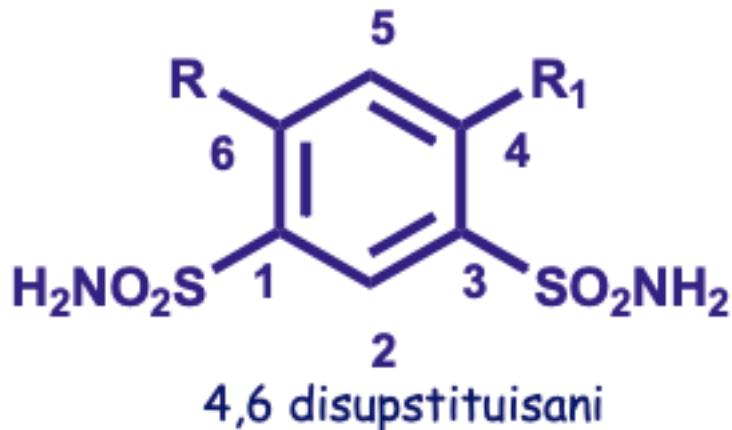


4,5 disupstituisani



Dihlorfenamid (glaukom)

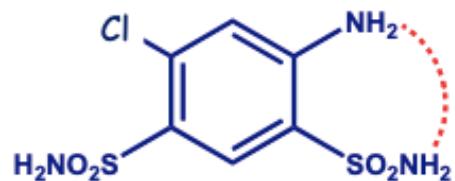
4,5-dihlor-1,3-benzendisulfonamid



4,6 disupstituisani

$\text{R}, \text{R}_1 = \text{Cl}, \text{Br}, \text{NO}_2, \text{CF}_3$

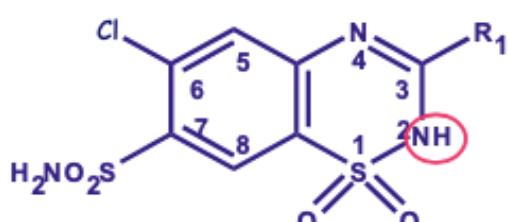
3. Tiazidi i hidrotiazidi (originalno sintetisani kao inhibitori CA).



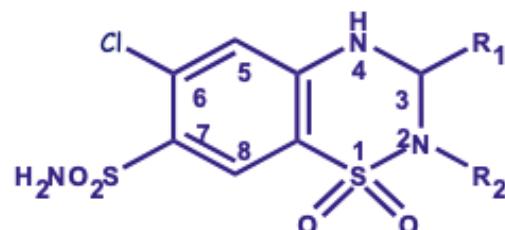
Hloraminofenamid

R-COCH₃

R-CO-H; R-CO-R^I

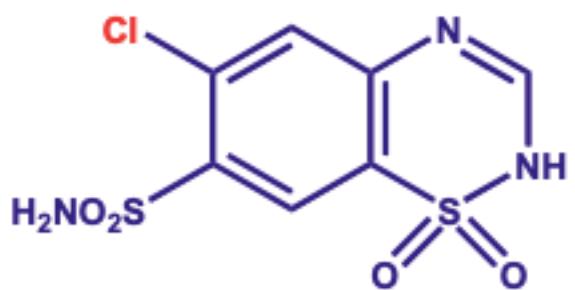


Tiazidi

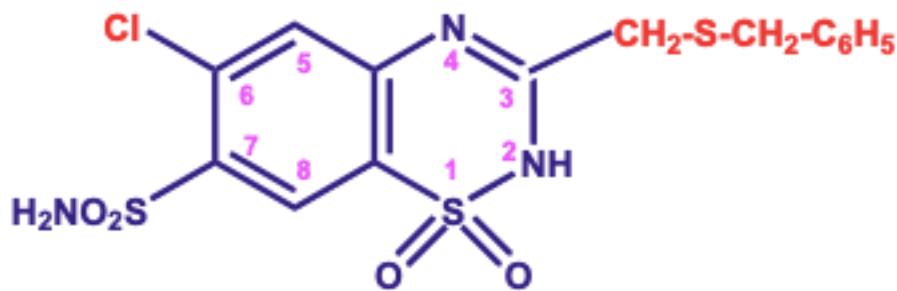


Hidrotiazidi

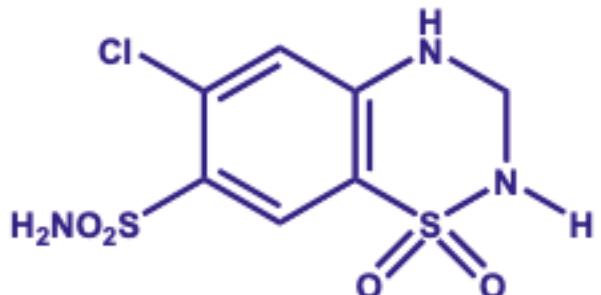
2H-1,2,4-benzotiadiazin-1,1-dioksid



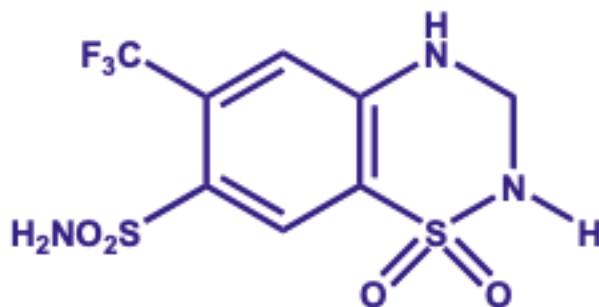
Benztiazid (12-18h)



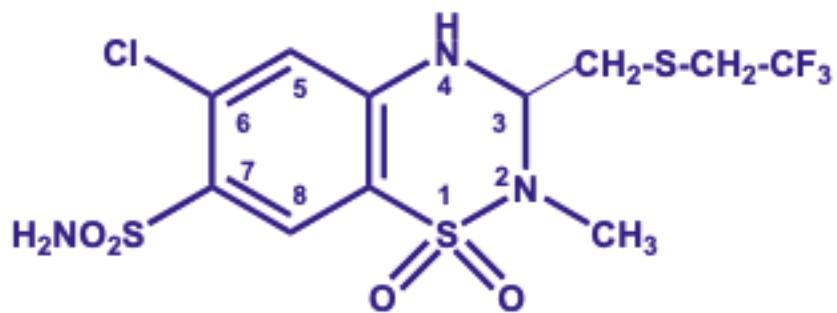
Hlortiazid (6-12 h)



Hidrochlortiazid



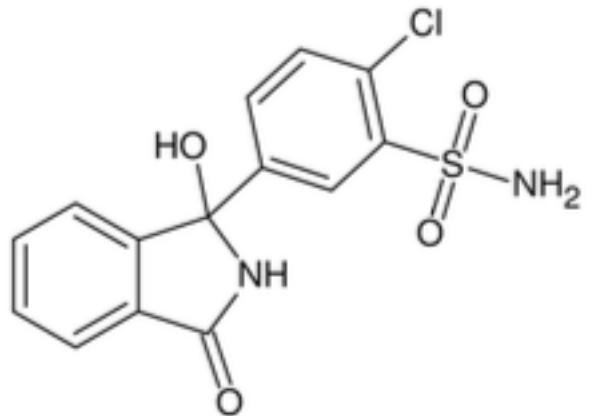
Triflumetazid



Politiazid (24 h)

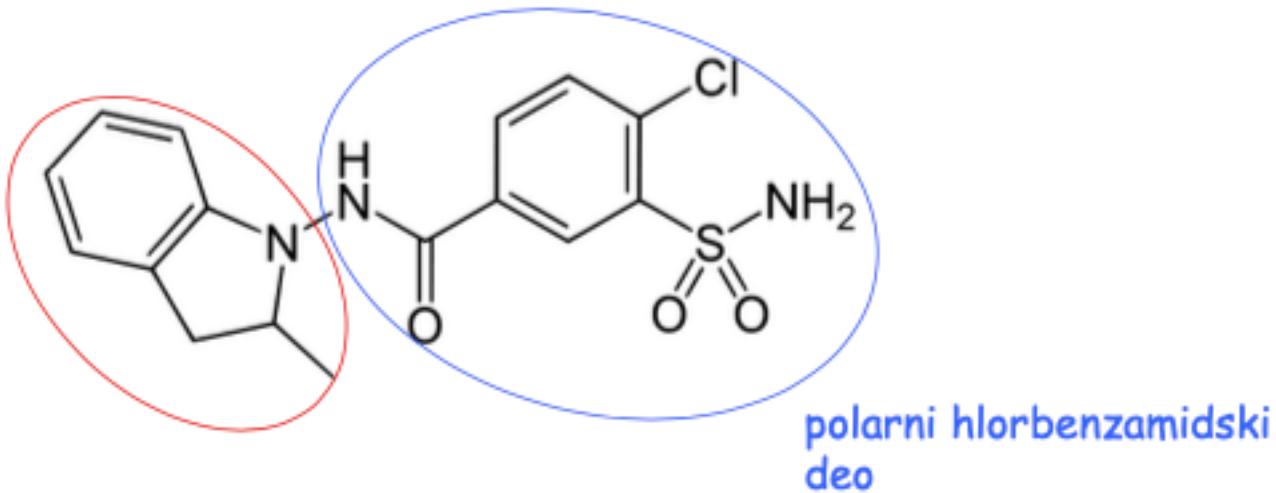
6-hlor-3,4-dihidro-2-metil-3[[$(2,2,2$ -trifluoroetil)tio]metil]-2-H-1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioksid

Tiazidima slični diuretici: hlortalidon i indapamid



- Hlortalidon (48-72 h)
- 2-hloro-5-(1-hidroksi-3-okso-1-izoindolinil)-benzensulfonamid

Indapamid – “Arifon”



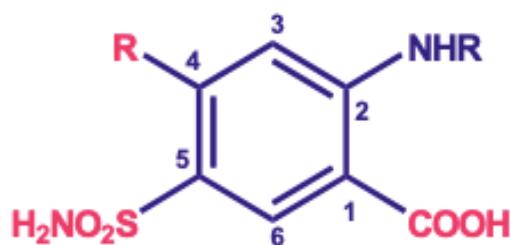
3-(aminosulfonil)-4-hlor- N-(2,3-dihidro-2-metil-1 H- indol-1-il) benzamid

4. Diuretici Henleove petlje

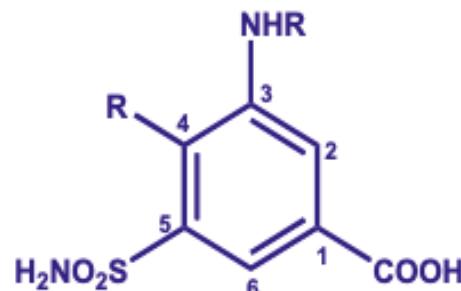
- Podjela prema hemijskoj strukturi:
 1. Sulfonamidski diuretici
 2. α, β -nezasićeni ketoni fenoksisirćetne kiseline

Sulfonamidski diuretici

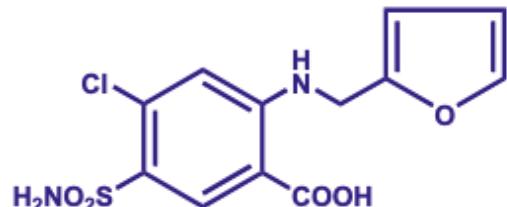
(Derivati 5-sulfamoil-2 ili 3- aminobenzoeve kiseline)



R= Cl, CF₃, -OR



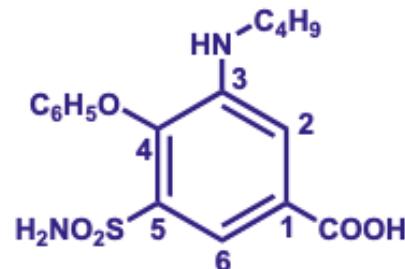
5-sulfamoil-2-aminobenzoeva kiselina



Furosemid (Lasix)

5-(Aminosulfonil)-4-hlor-2-[(2-furanilmetyl) amino] benzoeva kiselina

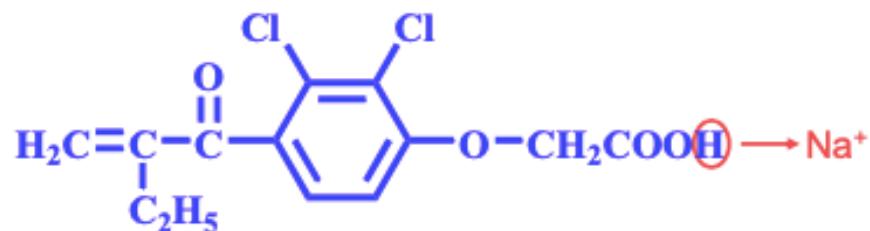
5-sulfamoil-3-aminobenzoeva kiselina



Bumetanid

3-(butilamino)-4-fenoksi-5-sulfamoil benzojeva kiselina

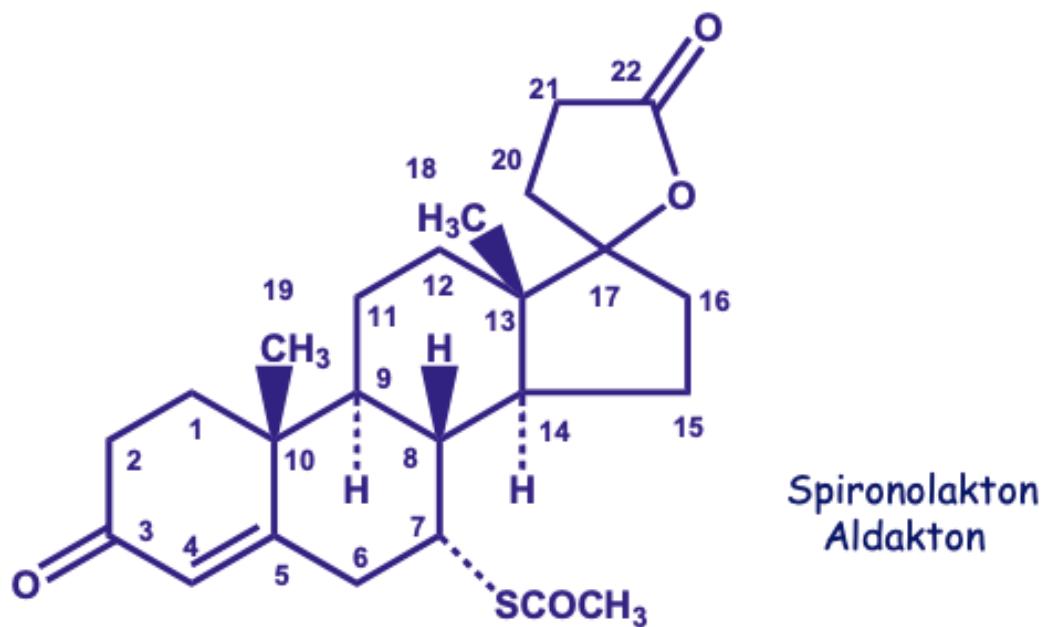
α , β - nezasićeni ketoni-nije sulfonamid !



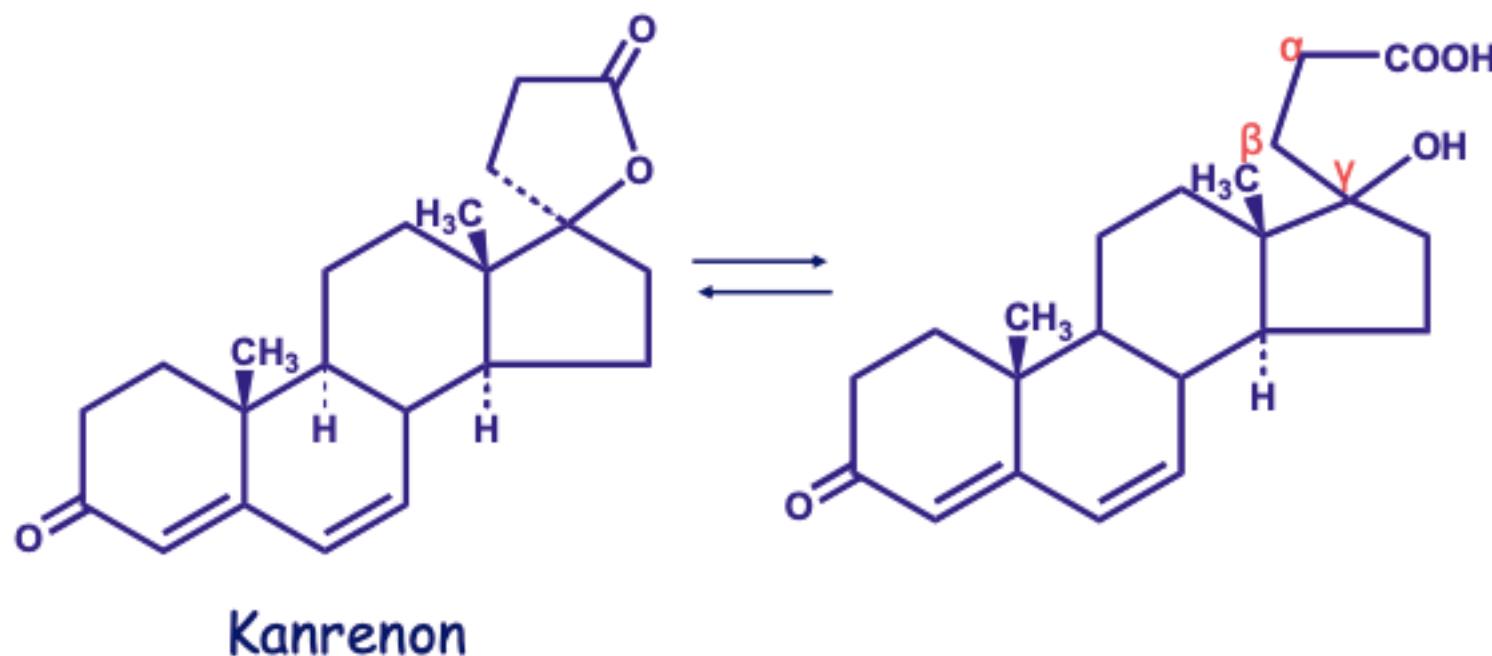
[2,3-dihloro-4-(2-methylen-1-oxo-butyl) fenoksi]-sirćetna kiselina

5. Diuretici koji štede kalijum (sabirni kanalić)

- Antagonisti aldosterona



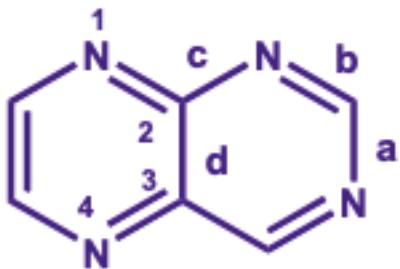
7 α -(acetiltio)-17 β -hidroksi-3-okso-pregna-4en-21-karboksilne kiseline- γ -lakton



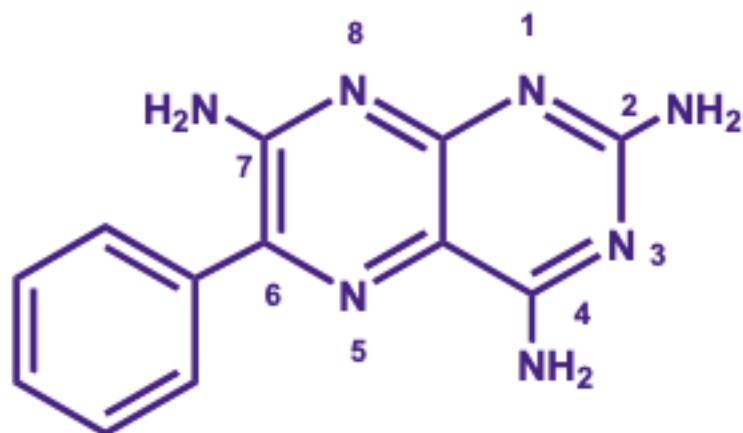
Kanrenon

Glavni aktivni metabolit

Derivati pteridina



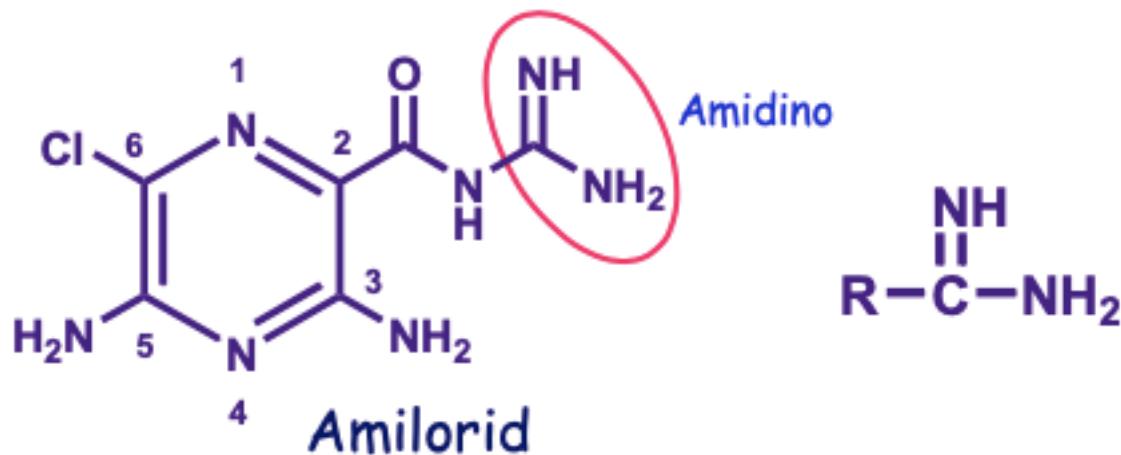
Pteridin = pirazino [2,3-d] pirimidin



Triamteren

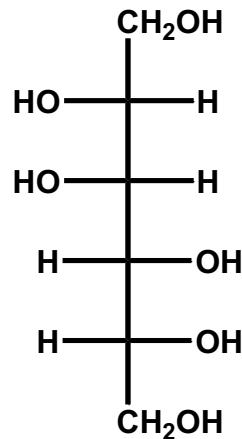
2,4,7-triamino-6-fenil pteridin

Aminopirazin



N-amidino-3,5-diamino-6-hlor-pirazinkarboksamid

DIURETICI

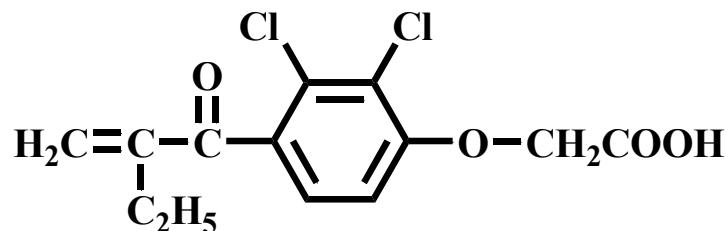


MANITOL

Kojoj hemijskoj grupi pripada?

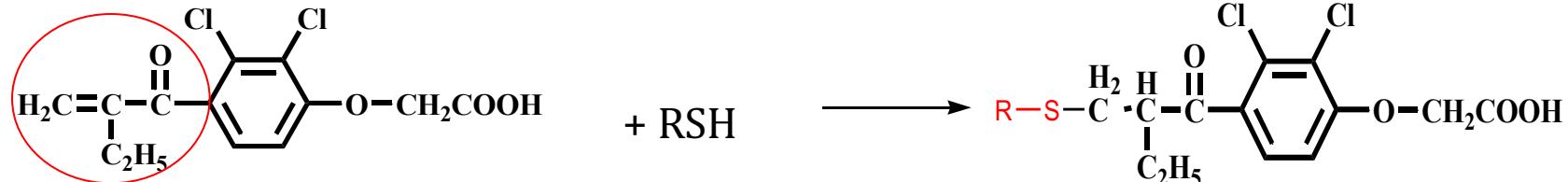
Kojoj grupi po mehanizmu djelovanja pripada?

Da li može da se primjeni *per os*?



ETAKRINSKA KISELINA

[2,3-dihlor-4-(2-meten-1-okso-butil) fenoksi]-sirćetna kiselina

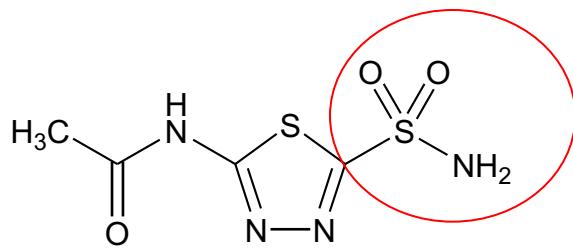


Koji je mehanizam djelovanja? Prikazati reakcijom.

Koji dio strukture je važan za dejstvo?

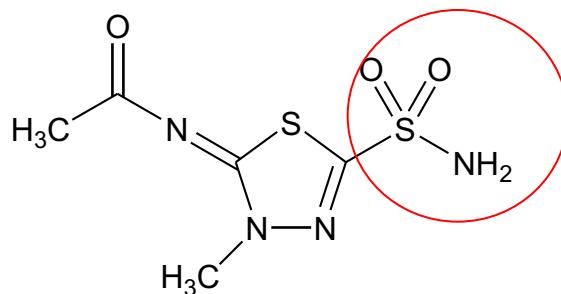
Koji su neželjeni efekti?

Koji su mogući putevi primjene?



ACETAZOLAMID

N-[(5 aminosulfonil)-1,3,4-tiadiazol-2 il])-acetamid

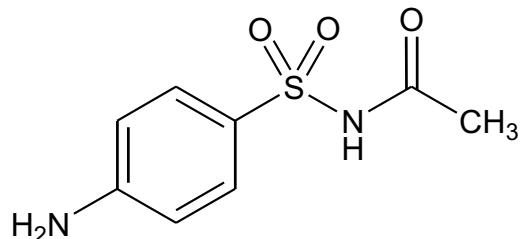


METAZOLAMID

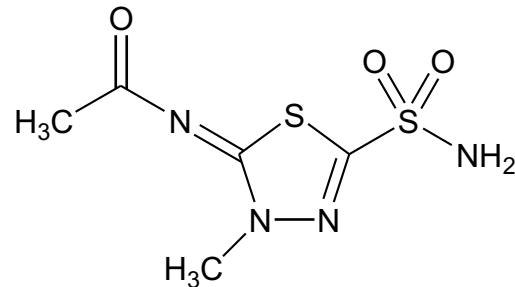
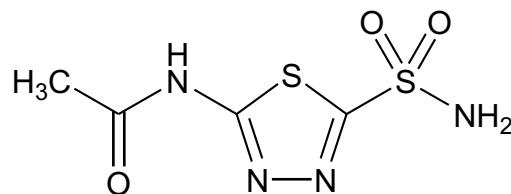
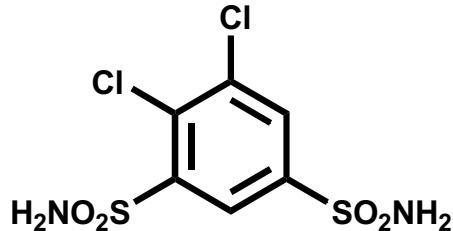
Koji je mehanizam djelovanja?

Koja grupa je neophodna za dejstvo?

Da li sulfacetamid ima diuretička svojstva?



Koja su neželjena dejstva inhibitora karboanhidraze?
Koja je terapijska indikacija za primjenu ovih ljekova?
Da li se koriste kao diuretici?



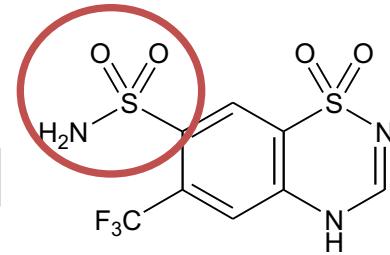
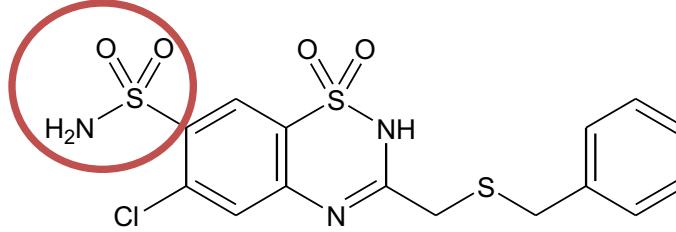
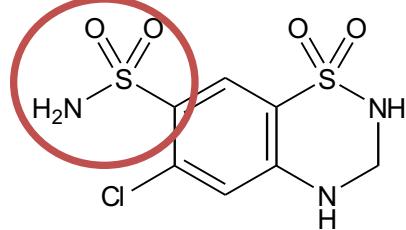
Povezati pojmove iz kolone A sa kolonom B

KOLONA A

Terapijska grupa
Hemijska grupa
Terapijska indikacija
Terapijska kontraindikacija
Grupa po mehanizmu djelovanja

KOLONA B

Inhibitori karboanhidraze
Acidoza
Sulfonamidi
Glaukom
Diuretici, snižavaju intraokularni pritisak



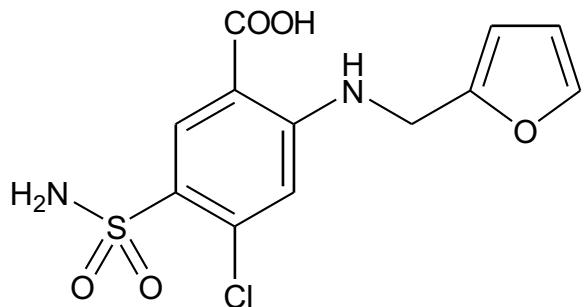
prikazana jedinjenja

1. su tiazidni diuretici
2. štede kalijum
3. se razlikuju po trajanju dejstva
4. se koriste kod hipertenzije
5. mogu da izazovu urtikariju (crvenilo kože)

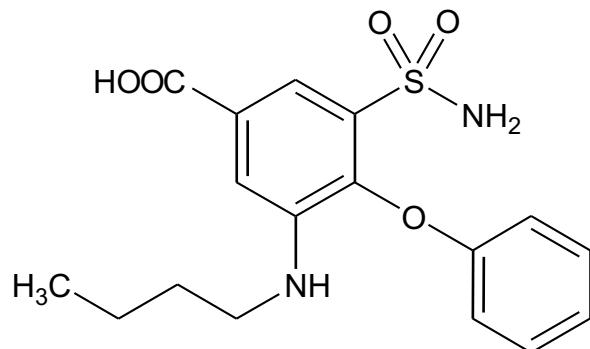
Zaokružiti strukturu zbog koje može da se javi urtikarija

da	ne

Koji je mehanizam djelovanja ovih diuretika?



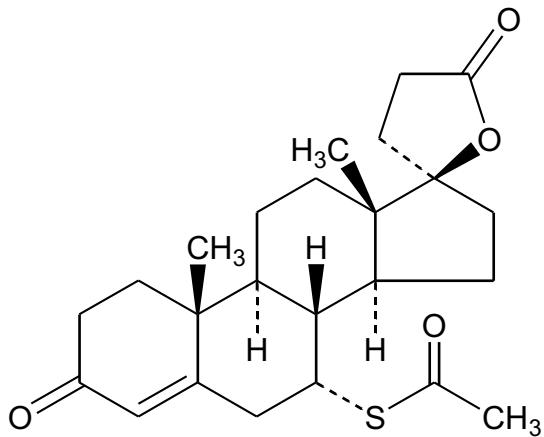
FUROSEMID



BUMETANID

Zaokružiti tačne odgovore:

1. Bumetanid je aktivniji od furosemida
2. Ne mogu da se primene per os
3. Vjezuju se u velikom procentu za proteine plazme
4. Jedinjenja su bazna
5. Diuretici su Henleove petlje
6. Štede kalijum
7. Ne mogu da izazovu urtikariju



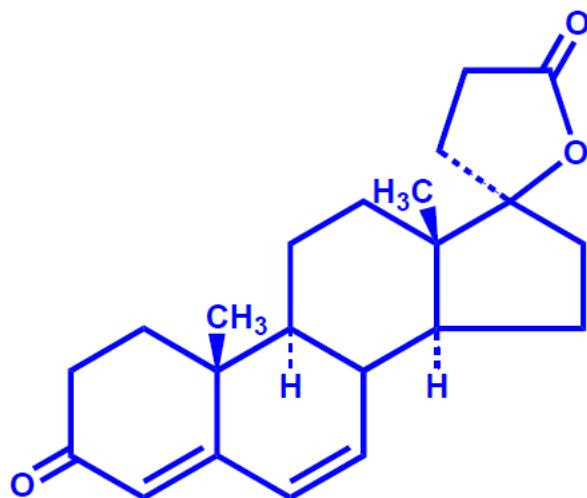
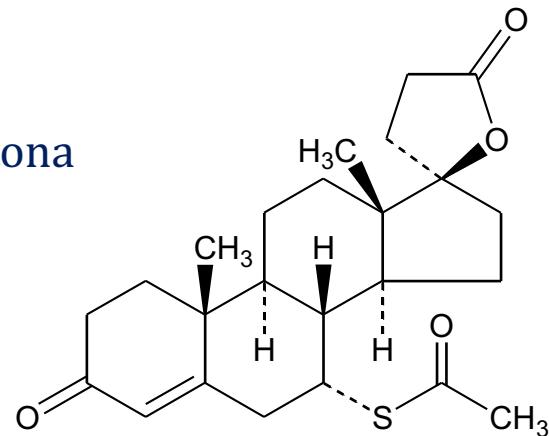
SPIRONOLAKTON

Zaokružiti tačne odgovore:

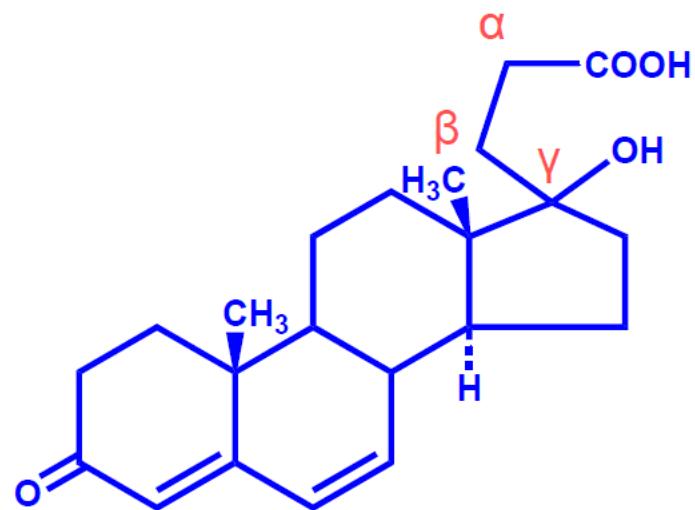
1. Spironolakton ima steroidnu strukturu
2. Loše se apsorbuje posle per os primene
3. Kod žena može da izazove menstrualne poremećaje
4. Kontraindikovan je sa suplementima kalijuma
5. Neželjeni efekat je ginekomastija kod muškaraca
6. Diuretik je Henleove petlje
7. Ima aktivan metabolit
8. Obično se primjenjuje u terapiji sa tiazidima
9. Spironolakton je pro drug

- Napisati aktivni metabolit spironolaktona

Da li je spironolakton *pro drug*?



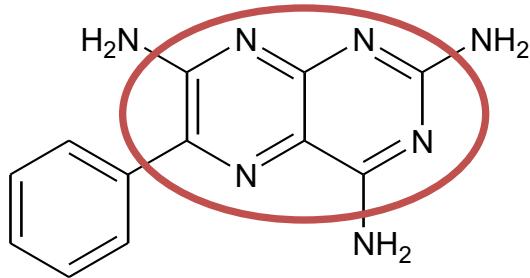
Kanrenon



Aktivna forma

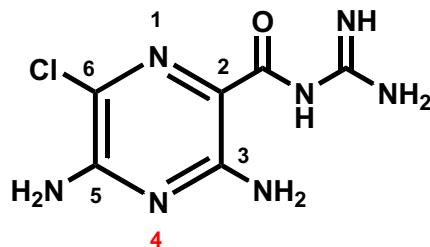
Glavni aktivni metabolit spironolaktona

Antagonista aldosterona



TRIAMTEREN

Imenovati zaokruženi heterociklus



AMILORID

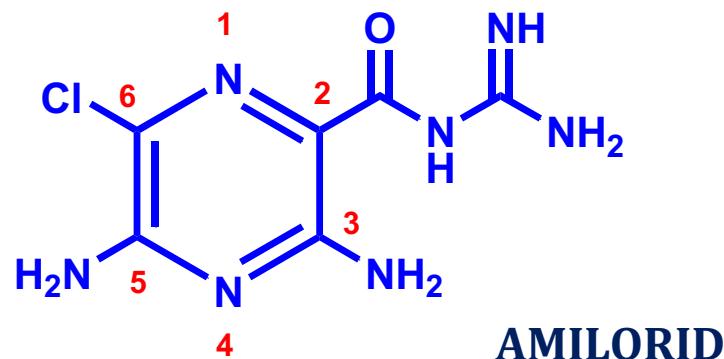
Da li se amilorid dobro apsorbuje pri *per os* primjeni?

Da li su ovi diuretici kontraindikovani kod hipokalijemije?

Na osnovu datih nomenklatura nacrtati strukture jedinjenja.
Koji im je mehanizam dejstva?

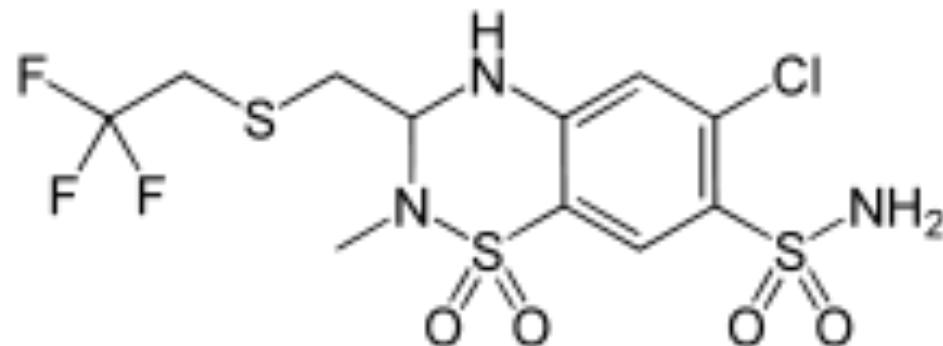
N-amidino-3,5-diamino-6-hlor-pirazinkarboksamid

1-(3,5-diamino-6-hloropirazinkarbonil)gvanidin



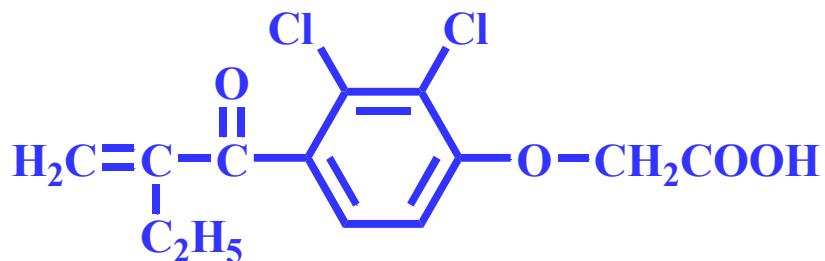
6-hloro-3,4-dihidro-2-metil-3-[[[2,2,2-trifluoroetil)tio]metil]-2 H- 1,2,4-benzotiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioksid

POLITIAZID



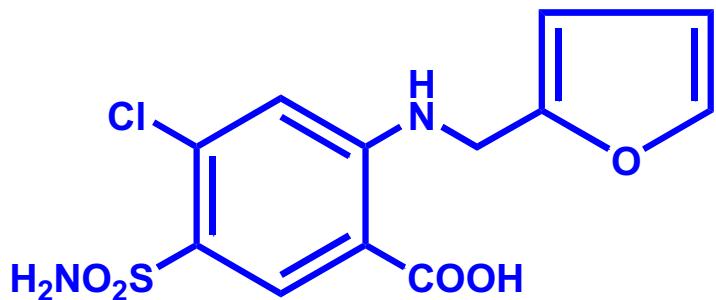
Na osnovu datih nomenklatura nacrtati strukture jedinjenja.
Koji im je mehanizam dejstva?

[2,3-dihlor-4-(2-meten-1-oxo-butil) fenoksi]-sirćetna kiselina



ETAKRINSKA KISELINA

5-(Aminosulfonil)-4-hlor-2-[(2-furanilmetil)amino] benzojeva kiselina



FUROSEMID



Thank you