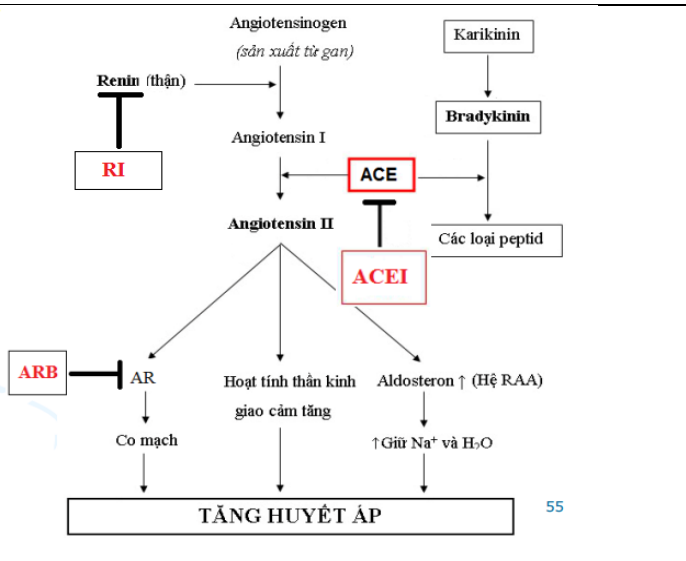
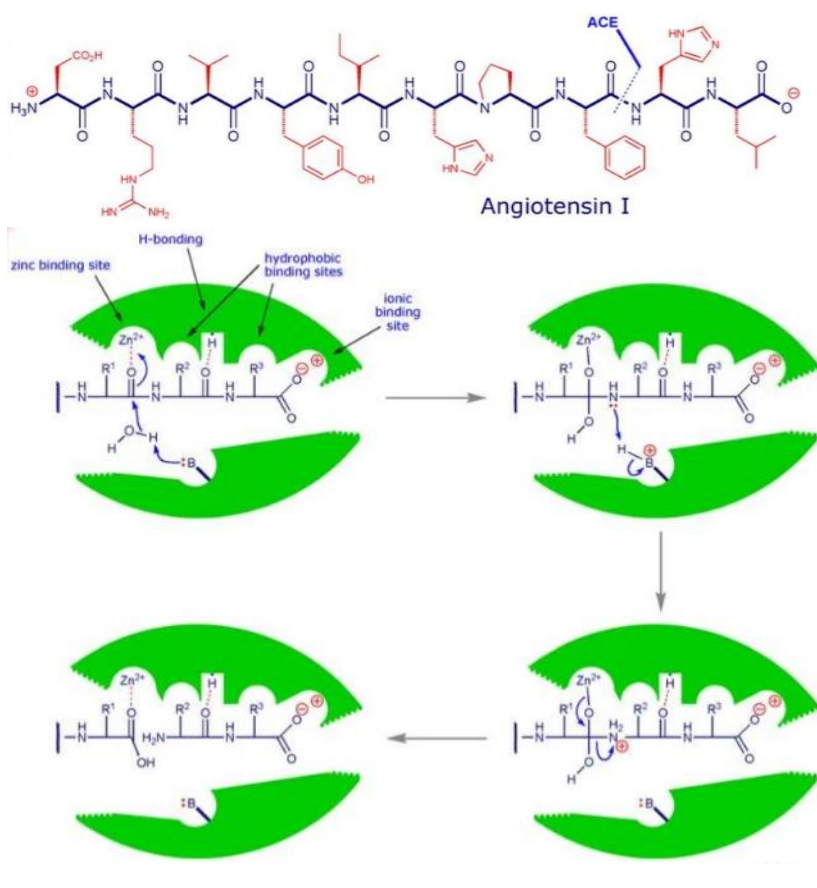


# Liên quan cấu trúc tác dụng nhóm thuốc ức chế men chuyển (ACEI)

Cơ chế tác dụng của các thuốc tác động lên hệ RAA

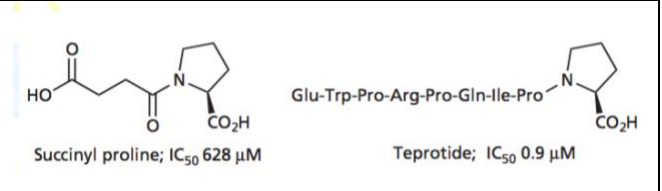


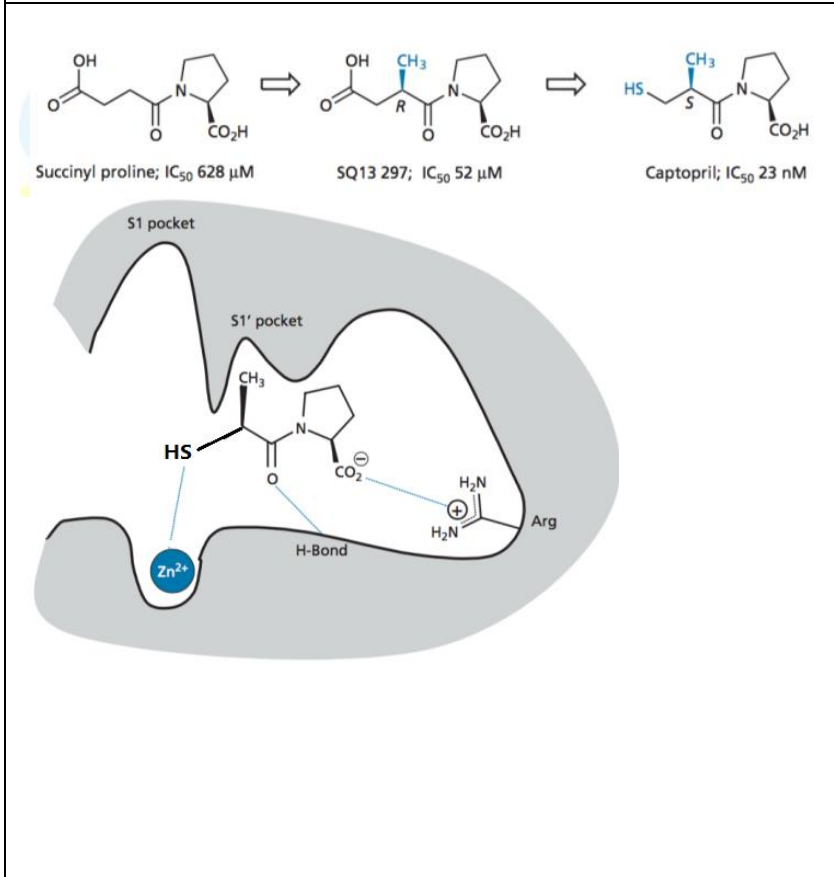
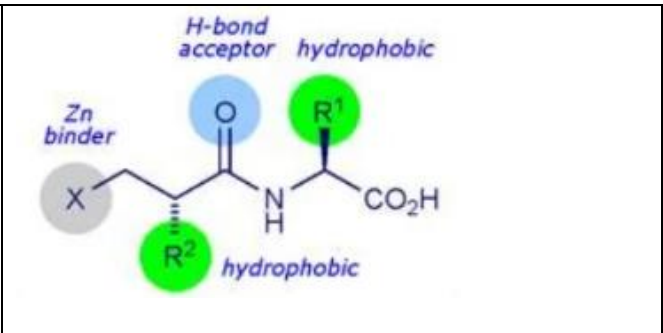
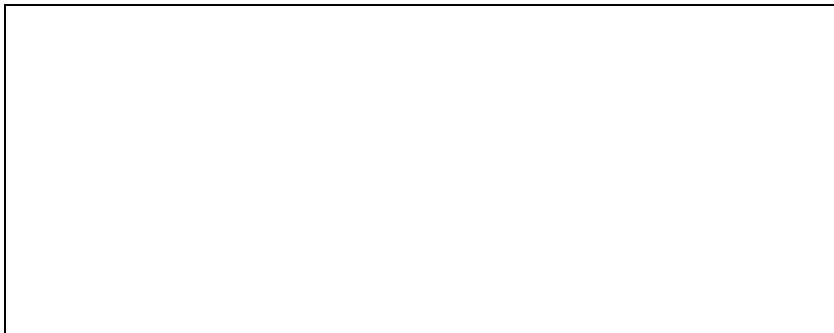
-Angiotensin I là một peptit gồm mười axit amin được tạo ra do sự phân cắt renin từ angiotensinogen. Angiotensin I không có chức năng sinh học trực tiếp ở mức nồng độ cao có thể kích thích sản xuất catecholamine. Nó được chuyển hóa thành angiotensin II có hoạt tính sinh học, một chất co mạch mạnh, bởi enzyme chuyển đổi angiotensin (ACE) thông qua sự phân cắt của hai axit amin cuối chuỗi. Nó có vai trò như một chất dẫn truyền thần kinh và một chất trao đổi chất của con người.  
 Cơ chế tác dụng: Nhóm thuốc này sẽ ức chế enzyme chuyển hóa Angioten I thành angiotensin II. Từ đó ngăn cản sự hoạt hóa hệ RAA => tác dụng hạ huyết áp.



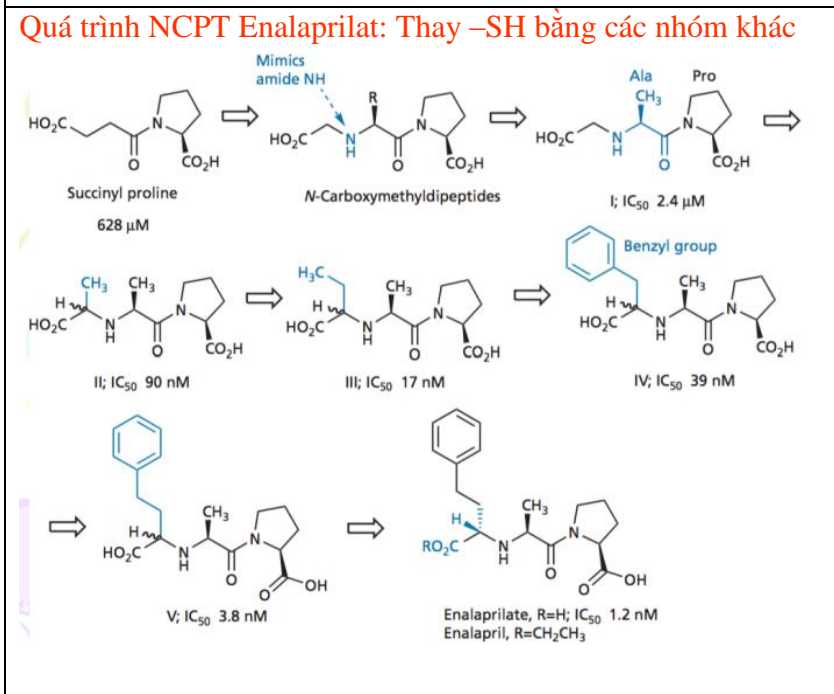
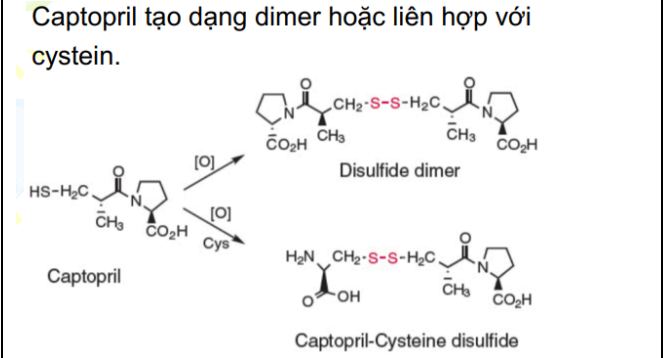
Cơ chế phân tử:  
 Cơ chế thủy phân Angiotensin I trong cơ thể: Angiotensin I liên kết với trung tâm hoạt động của enzyme nhờ liên kết Hydro (nhóm CO peptid), liên kết ion (của nhóm COO-) và đặc biệt cầu nối carbonyl- Zn<sup>2+</sup>. Một nhóm ái nhân B: (mang cặp điện tử tự do) tấn công vào H linh động của H<sub>2</sub>O giúp phân cắt liên kết O-H trong phân tử nước. Lúc này cặp e dùng chung giữa O và H sẽ được O chiếm giữ (độ âm điện O lớn hơn). O dùng cặp e này tấn công vào nguyên tử C<sup>δ+</sup> của nhóm Carbonyl => phá vỡ liên π giữa C và O. cặp electron π được giải phóng sẽ phối trí vào AO còn trống của Zn<sup>2+</sup>. Đồng thời khi liên kết π giữa C và O bị phá vỡ cặp e trên nguyên tử N của nhóm NH sẽ không còn tham gia vào hệ liên hợp p-π. Lúc này nguyên tử N sẽ dùng cặp e tự do đó để tấn công vào proton của nhóm BH<sup>+</sup>. Kết quả proton được chuyển sang nhóm NH (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) tạo điều kiện cho bước phân cắt đồng thời 2 Liên kết Zn-O và C-N để tạo thành sản phẩm là Angiotensin II và loại bỏ 2 aa cuối chuỗi của Angiotensin I.

Cấu trúc của các thuốc ức chế men chuyển được thiết kế dựa trên cơ sở tạo cơ chất giả để cạnh tranh liên kết với Angiotensin I. Xuất phát từ cấu trúc của 2 aa tận cùng của Angiotensin I làm chất dẫn đường ta tìm được các ứng viên có khả năng cạnh tranh liên kết với enzyme chuyển có khung cấu trúc như hình bên: mang các nhóm chức có khả năng tạo liên kết với Zn<sup>2+</sup>, liên kết ion (mang nhóm COOH/SH), liên kết hydro (mang nhóm chức amid). Ngoài ra ra các nhóm R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> nhằm khai thác liên kết với các túi thân dầu của enzym

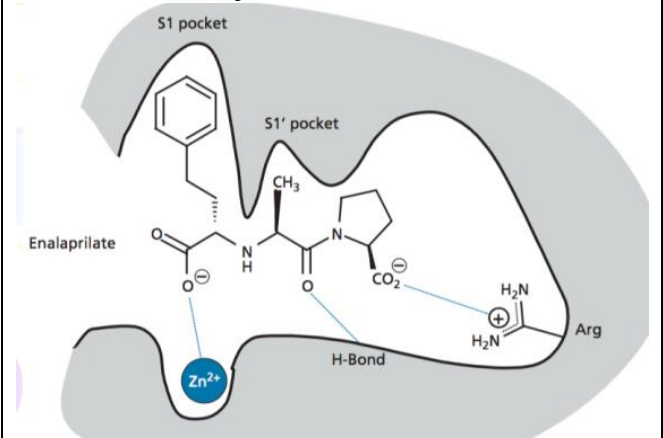




Thuốc đầu tiên được nghiên cứu thành công dựa trên ý tưởng này là captoprin. Với nhóm -SH đảm nhiệm vai trò tạo liên kết với Zn<sup>2+</sup>. Tuy nhiên khi docking phân tử ta thấy cấu trúc của captopril chưa khai thác được vùng liên kết trong túi thân dầu S<sub>1</sub>, dị vòng pyrrolidin có kích thước nhỏ so với túi thân dầu tương ứng nên chưa tối ưu được liên kết với thụ thể. Mặt khác nhóm -SH nên sẽ xảy ra phản ứng dimer hóa làm mất tác dụng và gặp một số tác dụng phụ như ban da, thay đổi vị giác (vị kim loại hoặc mất vị giác). Từ những nhược điểm này đặt ra yêu cầu phải tối ưu hóa cấu trúc của Captopril.



Ý tưởng: Thay nhóm -SH bằng -COOH vừa giữ được LK với ion Zn<sup>2+</sup> nhưng hạn chế được tác dụng phụ cũng như phản ứng dimer hóa -Gắn thêm gốc R công kênh để khai thác liên kết túi thân dầu S<sub>1</sub>.

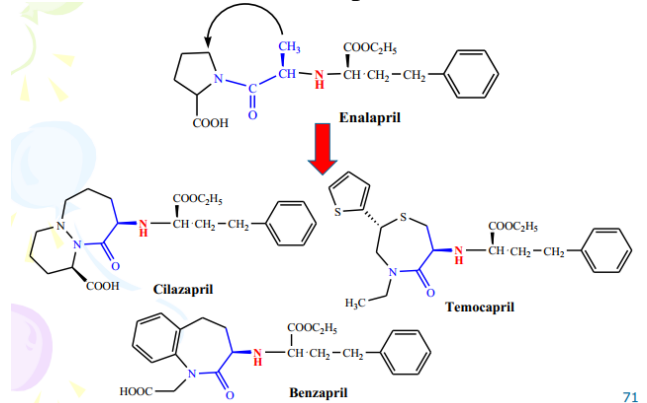


Tuy nhiên do cấu trúc mang nhiều nhóm tạo LK

hydro, ion hóa nên khó hấp thu qua đường uống do đó người ta tạo dạng tiền thuốc Enalapril (ester hóa nhóm COOH) tạo điều kiện hấp thu qua đường uống tốt hơn.

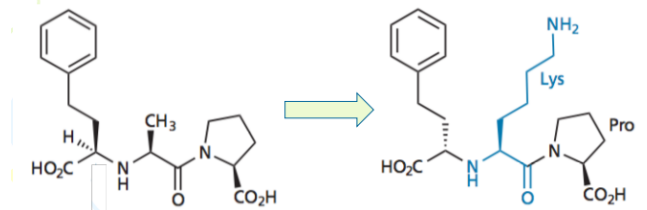
Người ta tiếp tục tối ưu hóa Enalapril bằng cách tạo những vòng ngưng tụ với pyrrolidin nhằm tăng kích thước hệ vòng để khai thác nốt túi thân dầu còn lại. Kết quả ta thu được một số dẫn chất như hình bên.

Một hướng phát triển nữa: tạo vòng ngưng tụ với nhóm -CH<sub>3</sub> của Enalapril



71

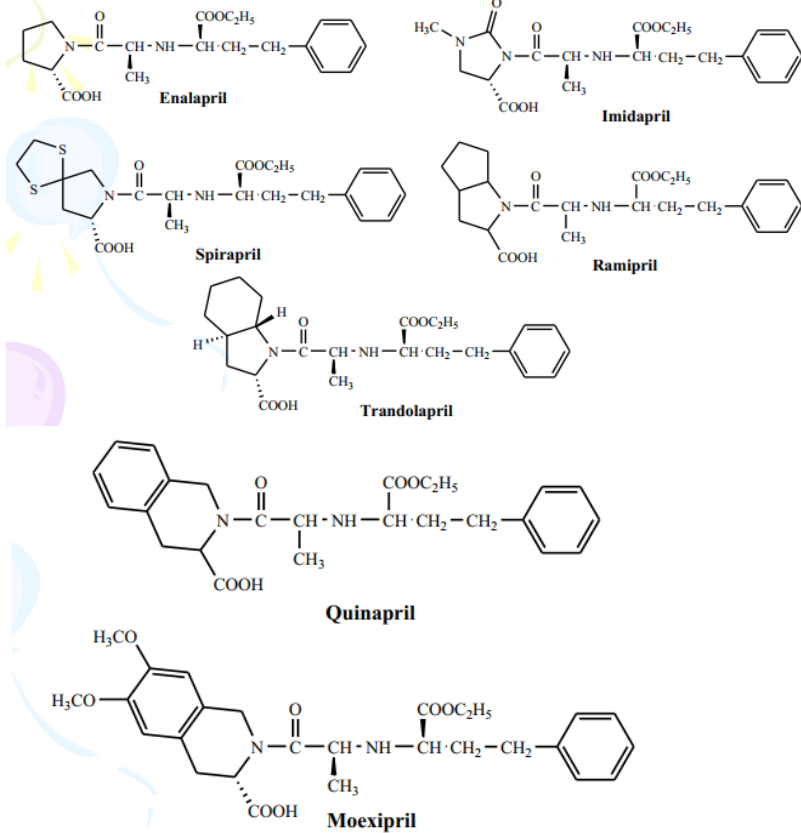
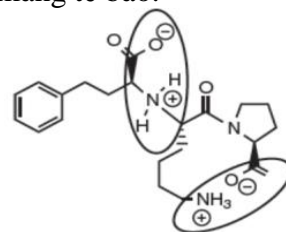
Một hướng cải thiện khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa mà không tạo tiền thuốc là tìm cách tạo cặp ion nội phân tử với 2 nhóm -COOH người ta cụ thể hóa ý tưởng này qua ví dụ về Lisinopril. khi thay nhóm -CH<sub>3</sub> của Enalapril bằng lysine.



**Enalaprilat**

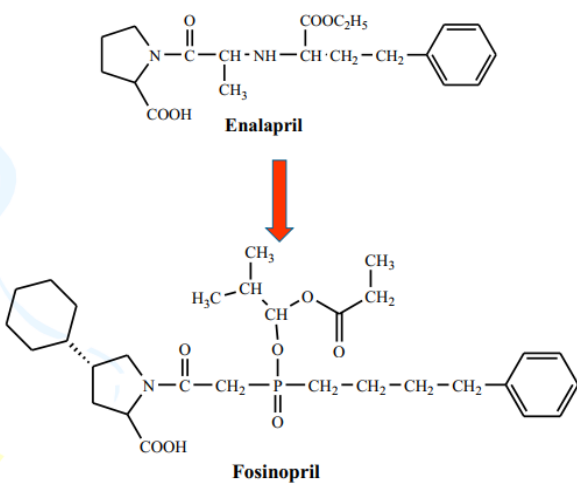
**Lisinopril**

Lisinopril hấp thu tốt qua đường uống mặc dù rất thân nước, do ở tá tràng dưới ảnh hưởng của pH hai nhóm amin của lisinopril tồn tại dưới dạng hai nhóm mang điện tích dương trong khi đó hai nhóm acid tồn tại dưới dạng ion âm. Các nhóm tích điện trái dấu này tạo thành hai cặp ion làm cho phân tử Lisinopril mang tính chất giống như những phân tử trung hòa điện và dễ dàng đi qua màng tế bào.



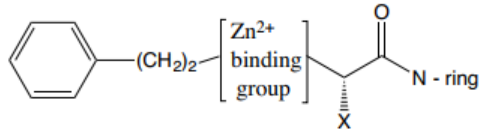
Một hướng phát triển khác: Thay nhóm -COOH bằng gốc photphat và tạo tiền thuốc dạng ester để tăng khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa.

## Fosinopril

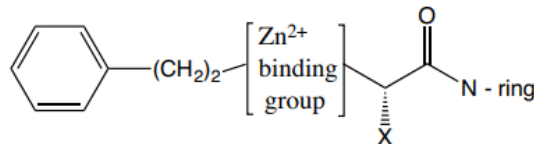
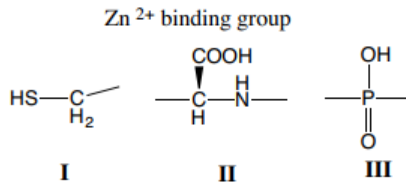


Cấu trúc ester hóa nhiều lần nhằm đảm bảo khi bị thủy phân ở ruột sẽ cắt đứt từ từ các gốc ester để sản phẩm thủy phân vẫn còn đủ tính thân dầu thuận lợi cho quá trình hấp thu.

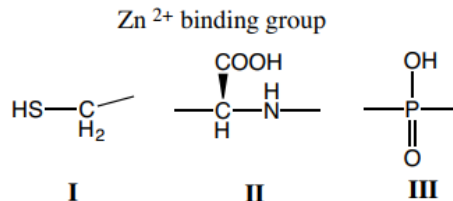
## SAR của các ACEI



1. Vị trí vòng chứa N phải gắn nhóm  $-\text{COOH}$
2. Vị trí vòng lớn thân dầu tăng tác dụng và thay đổi thông số ĐDH
3. Nhóm gắn kẽm có thể là **I** (sulfhydryl), **II** (carboxylat) hoặc **III** (phosphinat), trong đó **I** gắn với kẽm tốt nhất
4. Hợp chất chứa  $-\text{SH}$  làm tăng tác dụng phụ: ban đỏ da, rối loạn vị giác
5. Hợp chất chứa  $-\text{SH}$  có thể tạo dimer và dạng disulfid làm tác dụng ngắn hơn.



## SAR của các ACEI



6. Ester hoá carboxylat hoặc phosphinat tạo ra tiền thuốc, uống được
7. X thường là  $-\text{CH}_3$ , giống alanin, Với nhóm dicarboxylat, khi X = n-butylamin (giống lysin) thì chất này không cần dùng dạng tiền thuốc để uống.
8. Hoá lập thể của các ACEI ở dạng L-acid amin thì cho hoạt tính tốt nhất

77

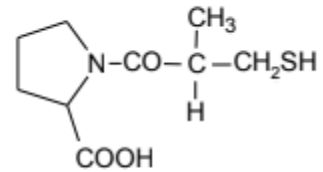
Câu hỏi vận dụng:

Câu 1: Giải thích: Enalapril được sử dụng đường uống còn Enalaprilat chỉ dùng đường tiêm? Từ đó cho biết hoạt chất nào dùng trong điều trị huyết áp cấp ?

**Câu 2:**

Cho công thức cấu tạo của thuốc A như hình bên:

a) Hãy cho biết tên của thuốc A và thuốc A thuộc nhóm thuốc có cơ chế, tác dụng gì? Phân loại nhóm thuốc đó theo cấu trúc hóa học.

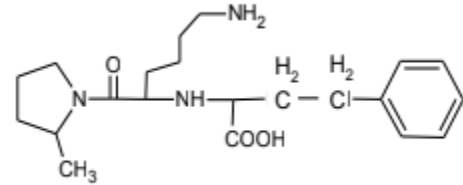


b) Dựa vào công thức cấu tạo, hãy trình bày tính chất lý, hóa học và ứng dụng các tính chất đó trong kiểm nghiệm, bảo quản thuốc A. Nêu tác dụng không mong muốn thường gặp của thuốc A và đề xuất thuốc thay thế khi cần.

**Câu 3:**

Cho công thức cấu tạo của lisinopril như hình bên:

a) Hãy cho biết lisinopril thuộc nhóm thuốc có cơ chế tác dụng gì? Phân loại nhóm thuốc đó theo cấu trúc hóa học.



b) Dựa vào công thức cấu tạo, hãy trình bày tính chất lý, hóa học và ứng dụng các tính chất đó trong định tính, định lượng lisinopril. Nêu chỉ định chính của lisinopril.

c) Lisinopril có phải là tiền thuốc và có dùng được đường uống không? Giải thích.

a) Dựa vào cấu trúc hay nêu sự khác nhau về tác dụng, dược động học và tác dụng phụ của i) Benzopril so với captopril; ii) Enalapril so với captopril.

