

# Sinteza antagonista neuropeptida Y

---

Kulušić, Bruna

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:931410>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Bruna Kulušić**

# **Sinteza antagonista neuropeptida Y**

## **DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmaceutska kemija 1 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Zrinke Rajić.

Zahvaljujem se djelatnicima Zavoda za Farmaceutsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta u Zagrebu, posebice Zrinki Rajić i Maji Beus, na pomoći tijekom provođenja i pisanja ovog diplomskog rada, na ukazanom povjerenju i nesebičnim savjetima.

Hvala mojim roditeljima, sestri, ostaloj obitelji i Lovri na podršci tijekom studiranja.

Hvala svim prijateljima i kolegama koji su uljepšali iskustvo studiranja i obogatili ga brojnim uspomenama.

## KRATICE

$^{13}\text{C}$ NMR	$^{13}\text{C}$ nuklearna magnetska rezonancija
$^1\text{H}$ NMR	$^1\text{H}$ nuklearna magnetska rezonancija
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim
AKS	akutni koronarni sindrom
AKT	protein kinaza B
ARB	blokatori receptora za angiotenzin
AT <sub>1</sub>	angiotenzin II receptor tip 1
ATP	adenozin trifosfat
BKK	blokatori kalcijevih kanala
BNP	moždani natriuretski peptid ( <i>eng.</i> Brain natriuretic peptide)
cGMP	ciklički gvanozin-monofosfat
CoA	koenzim A
DMSO	dimetilsulfoksid
ISH	Međunarodno društvo za hipertenziju( <i>engl.</i> International Society of Hypertension)
KVB	kardiovaskularne bolesti
MAPK	mitogenom aktivirana proteinska kinaza
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
NYP	neuropeptid Y
ROS	reaktivni oblici kisika ( <i>engl.</i> Reactive Oxygen Species)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TLC	tankoslojna kromatografija
TMS	tetrametilsilan

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Kardiovaskularne bolesti .....	2
1.1.1. Hipertenzija.....	2
1.1.2. Ishemijska (koronarna) bolest srca.....	3
1.1.3. Srčano zatajenje .....	4
1.1.4. Cerebrovaskularna bolest.....	6
1.2. Lijekovi u liječenju kardiovaskularnih bolesti.....	7
1.2.1. Diuretici .....	7
1.2.2. Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) .....	10
1.2.3. Simpatolitici .....	13
1.2.4. Vazodilatatori.....	16
1.2.5. Nitrati i nitriti .....	18
1.2.6. Ostali antihipertenzivni lijekovi.....	20
1.2.7. Ostali lijekovi u liječenju ishemijske bolesti srca- antistenokardici ili antianginalgici .....	22
1.2.8. Ostali lijekovi u liječenju zatajenja srca .....	23
1.3. Estrogeni u kardiovaskularnim bolestima .....	25
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	27
3. MATERIJALI I METODE .....	29
3.1. Sintaza <i>o</i> -nitrofenolnog estera $N^{\alpha}$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^{\delta}$ -(benziloksikarbonil)-ornitina (1) .....	31
3.2. Sintaza amida ( $R$ )- $N^2$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^5$ -(benziloksikarbonil)- $N$ -[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (2) .....	31
3.3. Sintaza hidroklorida amida ( $R$ )- $N^5$ -(benziloksikarbonil)- $N$ -[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (3).....	32

3.4. Sinteza amida (R)-N <sup>5</sup> -benziloksikarbonil-(R)-N <sup>2</sup> -(difenilacetil-9-(R)-N-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitin (4).....	32
3.5. Sinteza amida (R)-N <sup>2</sup> -(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (5).....	33
3.6. Sinteza amida (R)-N <sup>ω</sup> -,N <sup>ω1</sup> -bis(benziloksikarbonil)-N <sup>2</sup> -(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroksifenil)etil]arginina (6).....	34
3.7. Sinteza hidroklorida amida (R)-N <sup>2</sup> -(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-metoksifenil)etil]arginina (7).....	34
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	36
5. ZAKLJUČCI .....	43
6. LITERATURA .....	45
7. SAŽETAK.....	51
8. SUMMARY .....	53
9. PRILOZI .....	55
10. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD	

## **1. UVOD**

## **1.1. Kardiovaskularne bolesti**

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su bolesti srca i krvnih žila najčešće uzrokovane aterosklerozom, odnosno promjenama, oštećenjima i naslagama na stijenci arterija. Najčešće srčane bolesti uključuju koronarnu srčanu bolest i cerebrovaskularnu bolest ([https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/)).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) navodi kardiovaskularne bolesti kao vodeći uzrok smrti u svijetu. Godišnje u svijetu od kardiovaskularnih bolesti umire oko 17 milijuna ljudi, što je približno trećina od ukupnog broja umrlih, što je izraženije u slabo i srednje razvijenim zemljama (Franjčić Panjković, 2013)

### **1.1.1. Hipertenzija**

Po kriterijima SZO, arterijsku hipertenziju definiramo kao trajno povišenje sistoličkog ili dijastoličkog krvnog tlaka u vrijednostima većima od 140/90 mmHg (<https://www.who.int/>). U pojedinim slučajevima, arterijska hipertenzija je bolest, ali može biti i simptom izazvan različitim čimbenicima.

Prema porijeklu dijeli se na esencijalnu, čija je etiologija tek djelomice poznata i čini 90% svih hipertenzija, te sekundarnu koja je posljedica određenog patološkog poremećaja. Povišeni krvni tlak obično je uzrokovan kombinacijom višestrukih poremećaja. U patofiziologiju esencijalne hipertenzije uključeni su okolišni čimbenici kao što su alkoholizam, pretjerano uzimanje soli (povećan unos natrija, smanjen unos kalija i kalcija), nedostatak fizičke aktivnosti, te nasljedni čimbenici, što dokazuje činjenica da 70-80% bolesnika ima hipertenziju u obiteljskoj anamnezi. Sekundarna hipertenzija može biti posljedica bolesti bubrežnog parenhima (renalna hipertenzija), poremećaja bubrežnog krvotoka (renovaskularna hipertenzija), bolesti endokrinog ili kardiovaskularnog sustava, može biti neurogeno uvjetovana ili se pojaviti kao posljedica lijekova (ijatrogena hipertenzija) (Gamulin i ostali, 2005).



Razvoj komplikacija, koje uključuju bolesti srca, krvožilnog sustava, središnjeg živčanog sustava i bubrega, razmjeran je visini krvnog tlaka i trajanju hipertenzije. U hipertenziji su krvne žile stalno izložene povišenoj sili kojom krv djeluje na stijenku žile. Dugotrajna arterijska hipertenzija oštećuje krvne žile u bubrezima, srcu i mozgu. Srčana kompenzacija sistoličkog preopterećenja postiže se, u početku, koncentričnom hipertrofijom lijeve klijetke (jačanje srčanih mišićnih vlakana), koja se manifestira zadebljanjem stijenke. Funkcija takve klijetke ipak postupno slabi, šupljina se proširuje i javljaju se znaci zatajivanja srca. Od simptoma se javljaju: otežano disanje (42 %); nervoza i razdražljivost (35 %); palpitacije (osjećaj lupanja srca) (32 %); omaglice i vrtoglavice (30 %); glavobolja i šumovi u ušima (23 %); epistaksa (krvarenje iz nosa) i stenokardija (bol u prsištu) (Gamulin i ostali, 2005).

Prema procjenama 18 % svih smrti u svijetu posljedica je hipertenzije. Oko 40 % osoba starijih od 25 godina u svijetu ima povišeni arterijski tlak, što je oko milijardu ljudi (Rahimi i ostali, 2017).

### **1.1.2. Ishemijska (koronarna) bolest srca**

Ishemija označava stanje nedovoljnog protoka krvi, pri čemu osim nedovoljne opskrbe tkiva kisikom, dolazi i do nepotpunog lučenja metabolita (Gamulin i ostali, 2005). Ishemijska bolest srca (IBS) je stanje uzrokovano različitom etiologijom, a zajednička joj je neravnoteža između potrebe miokarda za kisikom i dotoka krvi. Ona je skup kliničkih simptoma koji nastaje kao posljedica ishemije miokarda.

Najčešći uzrok ishemije miokarda je ateroskleroza koronarnih arterija, kronična, imunoupalna i fibrinoproliferativna bolest srednje velikih i velikih arterija (Libby, 2002). Razlikujemo totalnu ili opskrbnu ishemiju i zahtjevnu ishemiju. U prvom slučaju je koronarna arterija sasvim ili gotovo sasvim začepljena pa je nedostatna opskrba miokarda krvlju. U drugom slučaju je koronarna arterija sužena, ali protočna, a važan čimbenik za nastanak ishemije je povećana potreba miokarda za kisikom, primjerice tijekom fizičke aktivnosti (Chaudhry i Wong). Ishemija miokarda može se javiti i tijekom ekstremnog povećanja mase miokarda kao što se događa uslijed dugotrajne arterijske hipertenzije što za posljedicu ima hipertrofiju lijevog ventrikula.

Koronarna cirkulacija tad nije dostatna da bi mogla adekvatno opskrbiti krvlju hipertrofični miokard (Gamulin i ostali, 2005).

Ishemija miokarda očituje se kao stabilna i nestabilna angina pectoris te infarkt miokarda. Angina pectoris je klinički izraz za bol uzrokovanu ishemijom miokarda pri čemu se podrazumijeva reverzibilnost promjena što znači da su epizode anginoznih bolova posljedica prolazne ishemije miokarda, i to obično u stanju tjelesnog ili emocionalnog napora, a prolaze u mirovanju ili nakon uzimanja nitroglicerina . Bol je žareća, javlja se u prsima i može se širiti na lijevo rame.

O stabilnoj angini govorimo kada se napadaji bolova ne mijenjaju po jakosti, učestalosti i trajanju u posljednja dva mjeseca. Akutna (nagla) manifestacija ishemijske bolesti srca je akutni koronarni sindrom (AKS) koji se dijeli na nestabilnu anginu pectoris, infarkt miokarda bez elevacije ST segmenta (engl. non ST- elevation myocardial infarction - NSTEMI) , te infarkt miokarda sa ST elevacijom (engl. ST- elevation myocardial infarction – STEMI) (<https://www.kardio.hr/2009/10/28/milii-d-akutni-koronarni-sindrom-13/>). Uzrokovan je naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda. U većini slučajeva, mehanizam smanjenja protoka je stvaranje nestabilnog, neokluzivnog tromba na mjestu oštećenja ili ulceriranog plaka. Nestabilnu anginu pectoris karakteriziraju učestali i produljeni nastupi angine pectoris sa pogoršanjem u odnosu na prethodno stanje i nerijetko manjom stenozom miokarda. Infarkt miokarda podrazumijeva nekrozu srčanog tkiva uslijed nagle hipoksije. Uzrok je drastična stenoza koronarne arterije trombom ili embolusom. Infarkt najčešće zahvaća lijevu klijetku čije su potrebe za energijom i kisikom veće. Stenokardija je najčešći i vodeći znak akutnog koronarnog sindroma. Javlja se iza prsne kosti u vidu žarenja, nelagode, pritiska ili muklog bola. Ona se obično širi u lijevo rame i lijevu ruku, ali može sezati u vilicu, u desnu stranu ili prema leđima. Mogu se javiti i opća slabost, mučnina, povraćanje, nevoljkost i sl (Gamulin i ostali, 2005).

### **1.1.3. Srčano zatajenje**

Zatajenje srca nastaje kada srčani minutni volumen postane nedostatan za opskrbu tijela kisikom. Najčešći uzrok zatajenja srca je bolest koronarnih arterija uz hipertenziju kao važan čimbenik. U

rizičnu se skupinu ubrajaju i ljudi koji boluju od šećerne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti te ljudi u čijoj se obiteljskoj anamnezi pojavljuje srčano zatajenje (Tanai i Frantz, 2015). Ono je simptomatski sindrom čija se težina simptoma procjenjuje prema funkcionalnoj klasifikaciji NYHA-e. (engl. *New York Heart Association*) (Ružić i ostali, 2016.). Prema podacima o podnošenju napora, težina zatajenja srca se dijeli u 4 razreda klasifikacije NYHA (Zaputović i ostali, 2014).

**Tablica 1.** NYHA-klasifikacija zatajenja srca (prilagođeno prema: Zaputović i ostali, 2014)

Razred I	Bez ograničenja tjelesne aktivnosti.
Razred II	Blago ograničenje tjelesne aktivnosti. Uobičajena tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor.
Razred III	Ozbiljno ograničenje tjelesne aktivnosti. Mala tjelesna aktivnost izaziva dispneju i zamor.
Razred IV	Nemogućnost bilo kakve tjelesne aktivnosti. Simptomi i osjećaj umora u mirovanju.

Insuficijencija srca može biti prekrivena ili izražena. U prekrivenoj insuficijenciji srce zadovoljava metaboličke potrebe organizma u mirovanju, ali ne može dovoljno povisiti minutni volumen pri opterećenju. Minutni volumen izraženo insuficijentnog srca već ni u mirovanju ne zadovoljava potrebe organizma (Gamulin i ostali, 2005). Razlikuju se dva osnovna oblika zatajenja. Kod sistoličkog zatajenja, smanjena je djelotvornost srca kao pumpe (kontraktilnost) i ejekcijska frakcija (postotak krvi koji se iz istisne iz srca svakom kontrakcijom). Dijastoličko zatajenje karakterizirano je rigidnošću i gubitkom odgovarajuće relaksacije koje imaju glavnu ulogu u posljedičnom smanjenju punjenja srca i minutnog volumena, dok je, barem ispočetka, kontraktilnost normalna (Little i Applegate, 1993).

Pri razvoju srčane insuficijencije u srcu i organizmu se u cjelini pokreću brojni kompenzacijski mehanizmi koji omogućuju da srce izbacuje zadovoljavajući ili gotovo zadovoljavajući minutni

volumen, ali uz povišene unutarsrčane tlakove i volumene te povišeni venski tlak i preraspodjelu krvi u perifernom krvotoku (Gamulin i ostali, 2005).

Srčano zatajenje možemo podijeliti i na kronično i akutno. Kroničnim zatajenjem smatra se ono stanje koje traje već neko vrijeme, iako to vremenski nije precizno definirano. Ukoliko se simptomi i znaci u posljednjih mjesec dana ne mijenjaju, bolesnici se smatraju stabilnima, a pri nastupu pogoršanja govori se o dekompenzaciji. Akutno zatajenje definira se kao brza pojava simptoma i znakova zatajenja ili pogoršanje (postupno ili brzo) već postojećih simptoma i znakova koje zahtijeva hitno liječenje. Može se, dakle, raditi o novonastalom zatajenju ili pogoršanju (dekompenzaciji) kroničnog zatajenja srca (Zaputović i ostali, 2014).

Osnovni znakovi i simptomi zatajenja srca uključuju tahikardiju, smanjenu podnošljivost fizičkog napora, nedostatak zraka (dispneja), paroksizmalnu noćnu dispneju (gušenje koje probudi čovjeka iz sna), nedostatak zraka u ležećem položaju (ortopneja), periferne edeme, plućni edem te kardiomegaliju (Inamdar i Inamdar, 2016).

#### **1.1.4. Cerebrovaskularna bolest**

Cerebrovaskularna bolest je, uz ishemijsku bolest srca, vodeći uzrok smrtnosti u svijetu (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>).

Uzrokovana je jednim od nekoliko patoloških procesa, poput ateroskleroze moždanih krvnih žila, upale, razvojnih malformacija krvnih žila, prsnuća krvnih žila uslijed visokih vrijednosti krvnog tlaka ili može imati udaljeno podrijetlo, kao kada embolus (ugrušak) iz srca zastane u moždanoj cirkulaciji. Moždani udar označava heterogenu grupu poremećaja koji su definirani kao iznenadni, lokalizirani poremećaj moždane cirkulacije koji izaziva neurološki ispad. Moždani udar može biti ishemični (80%) koji u pravilu nastaje uslijed tromboze ili embolije, te hemoragični (20%) koji nastaje uslijed puknuća krvne žile (subarahnoidalno ili intracerebralno krvarenje).

Najbolja terapija moždanog udara je njegova prevencija koja se postiže djelovanjem na rizične čimbenike ateroskleroze, osobito hipertenziju (Good, 1990).

## **1.2. Lijekovi u liječenju kardiovaskularnih bolesti**

Farmakološko liječenje kardiovaskularnih bolesti uključuje razne skupine lijekova koji se najčešće primjenjuju zajedno u smislu reguliranja rizičnih faktora te kao primarna i sekundarna prevencija (<https://www.hzjz.hr/>).

Najznačajnije skupine lijekova su diuretici, inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, simpatolitici, vazodilatatori te nitrati i nitriti.

### **1.2.1. Diuretici**

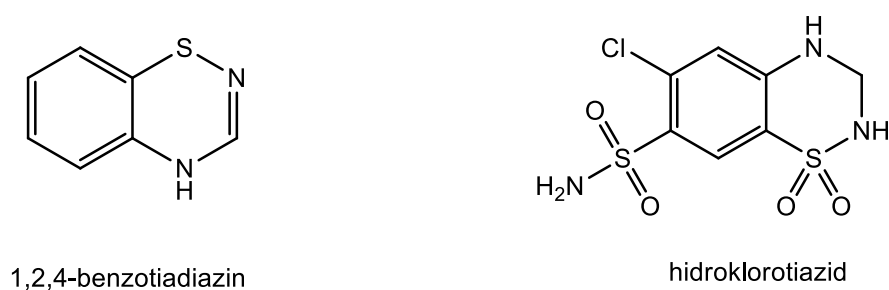
Diuretici su skupina lijekova koja se koristi u liječenju hipertenzije i prva su linija liječenja zatajenja srca.

Oni snižavaju krvni tlak smanjujući razinu natrija, volumen krvi i minutni volumen, pri čemu periferni otpor može narasti. U kasnijoj fazi dolazi do smanjenja perifernoga vaskularnog otpora zbog smanjene osjetljivosti krvnih žila na endogene vazokonstriktore (noradrenalin i angiotenzin II) te zbog povećane sinteze vazodilatacijskih prostaglandina (Mavrić i ostali, 2019). Diuretici djelotvorno snižavaju krvni tlak za oko 10 mmHg i često su i sami dovoljni za uspješno liječenje blage do umjerene hipertenzije. U slučajevima teške hipertenzije rabe se u kombinaciji s vazodilatatorima i simpatolicima kako bi antagonizirali zadržavanje natrija kojem ovi lijekovi pogoduju (Shah i ostali, 2004). Diuretici također dovode do smanjenja plućnog i perifernog edema, što je značajno u liječenju zatajenja srca (Faris i ostali, 2016).

Najčešći neželjeni učinci diuretika su pretjeran gubitak kalija (izuzev diuretika koji štede kalij), pretjeran gubitak magnezija, netolerancija glukoze, hiperlipidemija, povećanje plazmatske koncentracije mokraćne kiseline, a posljedično i napadaji gihta (Shah i ostali, 2004).

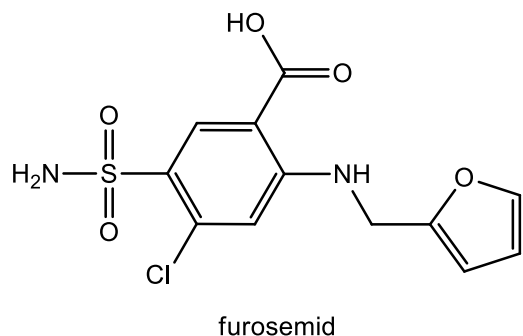
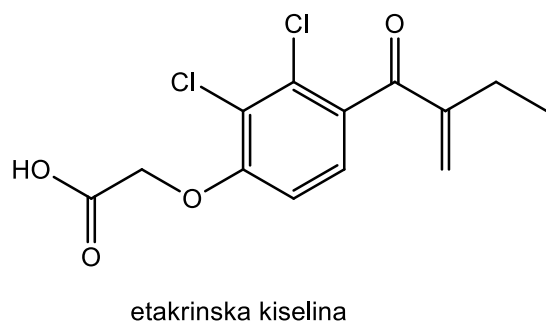
U liječenju hipertenzije i zatajenja srca koriste se tiazidni diuretici, koji su prikladni za bolesnike s blagom do umjerenom hipertenzijom, diuretici Henleove petlje, vrlo učinkoviti diuretici, koji se koriste kod pacijenata sa srčanim i bubrežnim zatajenjem, diuretici koji štede kalij, koji su korisni u svrhu izbjegavanja hipokalijemije i radi pojačanja natriuretskog učinka te antagonisti aldosteronskog receptora, koji imaju povoljan učinak na funkciju srca u ljudi sa zatajenjem srca (Shah i ostali, 2004).

Tiazidni diuretici su derivati benzotiadiazina, koji sadrže slobodnu sulfonamidnu skupinu. Prema SZO i smjernicama ISH (*International Society of Hypertension*), tiazidi su diuretici izbora u liječenju hipertenzije (Tamargo i ostali, 2014). Inhibiraju transport NaCl u distalnom tubulu blokirajući  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  superprijenosnik. Sniženje unutarstanične koncentracije natrija rezultira pojačanom izmjenom natrija i kalcija na bazolateralnoj membrani te se na taj način pojačava cjelokupna reapsorpcija kalcija. Također, tiazidi u proksimalnom tubulu uzrokuju gubitak volumena čime se pojačava reapsorpcija natrija i pasivna reapsorpcija kalcija. Predstavnik ove skupine je hidroklorotiazid. Ostali pripadnici skupine su indapamid i metolazon (Wright i ostali, 2018).



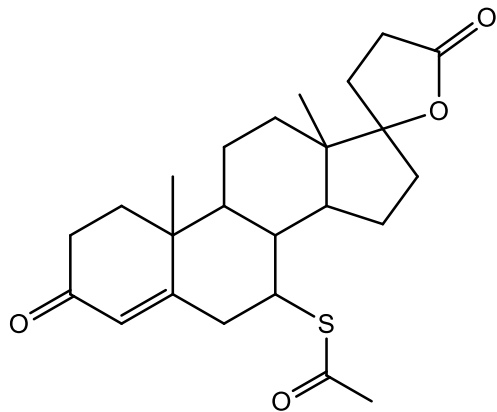
**Slika 1.** Struktura 1,2,4-benzotiadiazina i hidroklorotiazida

Diuretici Henleove petlje selektivno inhibiraju reapsorpciju NaCl u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje inhibirajući  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  superprijenosnik. Budući da je ovaj superprijenosnik elektroneutralan, njegova aktivnost pridonosi nakupljanju  $\text{K}^+$  u stanici, što olakšava reapsorpciju dvovalentnih kationa. Stoga, njegovom inhibicijom dolazi do povećanog izlučivanja  $\text{Mg}^{2+}$  i  $\text{Ca}^{2+}$ . Ovaj tip diuretika manje je učinkovit od tiazida, a jači odgovor postignut je kod starijih osoba crne rase (Tamargo i ostali, 2014). Predstavnici ove skupine su furosemid i etakrinska kiselina. Furosemid, zajedno sa torasemidom i bumetanidom, spada u sulfonamidne diuretike koji inhibiraju enzim karboanhidrazu. Taj enzim prevodi vodu i ugljikov dioksid u hidrogenkarbonat i vodikov ion, što znači da njegovom inhibicijom nema dovoljno iona vodika za izmjenu s natrijem čime se pojačava lučenje natrija i vode (Cui i ostali, 2006).

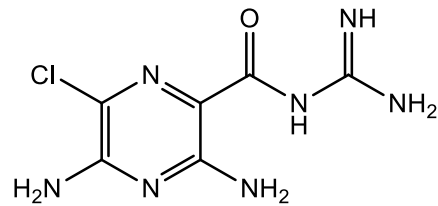


**Slika 2.** Struktura etakrinske kiseline i furosemida

Diuretici koji štede kalij smanjuju apsorpciju natrija u sabirnim kanalima i tubulima. U ovu skupinu ubrajamo spironolakton i eplernon, koji spadaju u steroidne diuretike i antagonisti su aldosterona, te amilorid i triamteren, koji su derivati pirazina i pteridina. Antagonisti aldosterona se vežu na mineralokortikoidne receptore i smanjuju učinak aldosterona koji djeluje tako da pojačava reapsorpciju natrija i vode u krvotok te uzrokuje pojačano lučenje kalija u urin (Scott i Dunn, 2019). Amilorid i triamteren izravno interferiraju s prolaskom  $\text{Na}^+$  kroz epitelne natrijeve kanale na apikalnoj membrani sabirnih tubula. Budući da je u tom segmentu ulazak natrija u stanicu praćen sekrecijom kalija, ove tvari učinkovito štede kalij (Mavrić i ostali, 2019). Spironolakton i eplernon imaju dodatnu korist jer smanjuju morbiditet i mortalitet bolesnika s teškim zatajenjem srca koji također primaju ACE inhibitore. Ovaj pozitivni učinak temelji se na činjenici da aldosteron, osim učinaka na bubreg, može uzrokovati miokardijalnu i vaskularnu fibrozu i disfunkciju baroreceptora (Brown, 2013).



spironolakton



amilorid

**Slika 3.** Struktura spironolaktona i amilorida

### 1.2.2. Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava dijele se u tri skupine: inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE), blokatori receptora za angiotenzin II (ARB) te inhibitori renina.

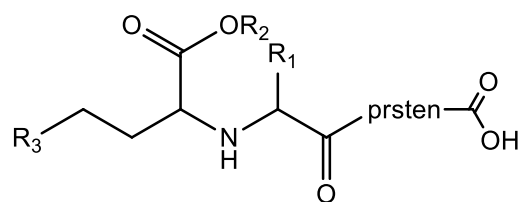
Sustav renin-angiotenzin-aldosteron je kaskada proteolitičkih enzima, koji imaju ulogu u regulaciji krvnog tlaka i patogenezi hipertenzije. Renin je proteaza koju izlučuju krvne žile bubrega, a kontrolira glomerularnu filtraciju kroz bubrege. On odcjepljuje inaktivni decapeptid, angiotenzin I, od angiotenzinogena, a angiotenzin-konvertirajući enzim, ponajprije onaj endotelnog porijekla, je Zn proteaza koja, cijepajući C-terminalni dipeptid angiotenzina I, pretvara angiotenzin I u aktivni oktapeptid angiotenzin II koji je snažan vazokonstriktor. ACE također cijepa C-terminalni dipeptid bradikina, koji je jak vazodilatator, i na taj ga način inaktivira što znači da inhibicijom ovog enzima dolazi do nakupljanja bradikina (Patel i ostali, 2017).

ACE inhibitori utječu na dilataciju arteriola i vena, smanjenu sekreciju aldosterona, povećanje minutnog volumena, sniženje perifernog otpora, smanjenje remodeliranja srca te smanjenjem zadržavanja vode i soli dovode do smanjenja volumnog opterećenja. (Dzau, 1990).

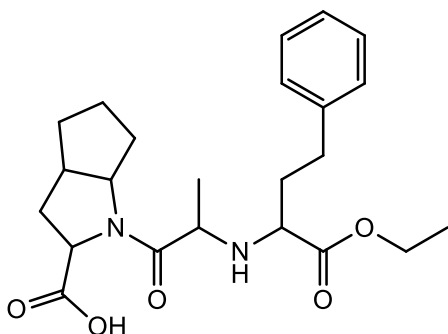


U strukturi ACE inhibitora mora biti prisutna karboksilna skupina na prstenu. Tiolna (SH), karboksilna (COOH) ili fosfinska (HO-P=O) skupina su važne za vezanje iona cinka. Esterifikacijom karboksilne skupine i fosfinata nastaju peroralno djelotvorni lijekovi. SH skupina je odgovorna za kožni osip i poremećaj okusa te spojevi s tom skupinom mogu tvoriti disulfide što dovodi do kraćeg djelovanja. Veliki hidrofobni heterociklički prstenovi omogućuju jače djelovanje (Alsharif, 2007).

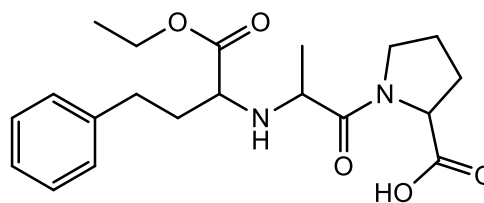
Kaptopril je prvi ACE inhibitor koji se razvio iz teprotida, otrova brazilske zmijske *Bothrops jararaca* (Cushman i Ondetti, 2019.). Od ostalih ACE inhibitora na hrvatskom tržištu registrirani su cilazapril, enalapril, fosinopril, lizinopril, perindopril, kvinalapril, ramipril, zofenopril te trandolapril. Od nuspojava se ističe kašalj koji nastaje kao posljedica nakupljanja bradikina (http://www.kardio.hr/2010/04/14/ace-inhibitori-i-arterijska-hipertenzija/).



opća formula ACE inhibitora



ramipril



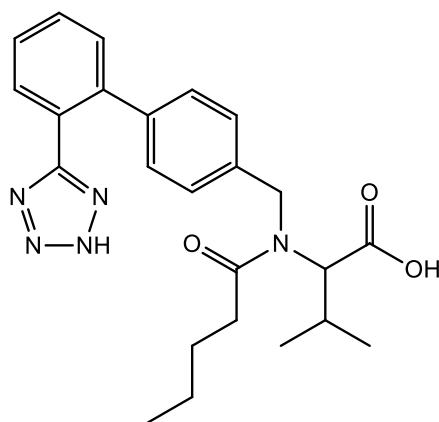
enalapril

**Slika 4.** Opća formula ACE inhibitora i predstavnici, ramipril i enalapril.

Antagonisti receptora za angiotenzin II antagoniziraju učinke angiotenzina II na AT<sub>1</sub> receptorima, a korisni su u liječenju hipertenzije i srčanog zatajenja.

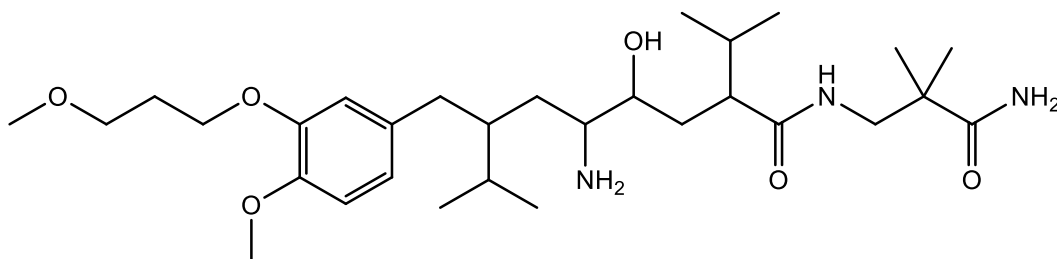
Oni sprječavaju vazokonstrikciju, oslobađanje aldosterona i zadržavanje  $\text{Na}^+$  što dovodi do pada krvnog tlaka, smanjuju kontraktilnost miokarda i mogućnost nastajanja srčanih aritmija te smanjuju strukturne promjene krvnih žila i miokarda. Pomalo potiskuju ACE inhibitore jer nemaju učinak na metabolizam bradikinina pa selektivnije antagoniziraju učinke angiotenzina I te potpunije blokiraju učinke angiotenzina II, jer postoje i drugi enzimi osim ACE koji mogu dovesti do stvaranja angiotenzina II. Koriste se sami ili u kombinaciji s diureticima i/ili blokatorima kalcijevih kanala. Od nuspojava se mogu javiti i kašalj i angioedem, ali znatno rjeđe nego u ACE inhibitora (Knežević, 2010).

Lijekovi registrirani u Hrvatskoj iz ove skupine su ibresartan, valsartan, telmisartan, losartan, kandesartan te eprosartan (<https://www.hzzo.hr/en/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>).



**Slika 5.** Struktura valsartana

Najvažniji predstavnik antagonista renina je aliskiren koji snižuje razinu angiotenzina I i II i aldosterona vežući se za renin visokim afinitetom (Wal i ostali, 2011).



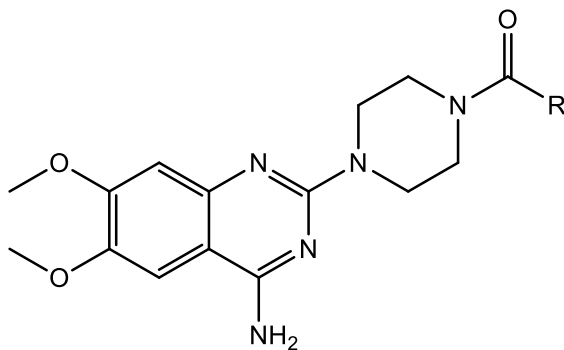
**Slika 6.** Struktura aliskirena

### 1.2.3. Simpatolitici

Simpatolitici snižavaju krvni tlak tako što smanjuju periferni otpor, inhibiraju srčanu akciju i povećavaju volumen kapacitativnih žila, čime smanjuju minutni volumen. Najdjelotvorniji su lijekovi za bolesnike s umjerenom do teškom hipertenzijom (Katzung i ostali, 2011). Njihov učinak, ukoliko se rabe sami, može biti ograničen pojačanom retencijom natrija u bubrezima i povećanjem volumena krvi, radi čega se kombiniraju s diureticima.

Simpatolitici se dijele na izravne simpatolitike, koji inhibiraju adrenergičke receptore, te na neizravne simpatolitike ili antisimpatetike, koji inhibiraju simpatikus drugim mehanizmima (aktivacijom  $\alpha$ -receptora, inhibicijom receptora u sinapsama-gangioblokatori, blokiranjem aktivnog transporta noradrenalina iz aksoplazme u vezikule, inhibicijom izlučivanja noradrenalina) (Zorc, 2001). Izravne simpatolitike dijelimo na  $\alpha$  i  $\beta$  blokatore, koji inhibiraju  $\alpha$ - i  $\beta$ - adrenergične receptore. Djeluju prvenstveno na krvne žile tako što se smanjuje periferni otpor, a time i krvni tlak. Ne smanjuju srčani minutni volumen, ne izazivaju zadržavanje tekućine i ne utječu na aktivnost renina u plazmi (Franjčić Panjković, 2013).

U liječenju hipertenzije koriste se kinazolinski derivati terazosin, prazosin i doksazosin, koji su selektivni inhibitori  $\alpha_1$ -receptora u arteriolama i venulama. Selektivna  $\alpha_1$ -blokada omogućuje da noradrenalin, djelujući putem presinaptičkih  $\alpha_2$ -receptora, inhibira vlastito otpuštanje. Od nuspojava mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju (Sica, 2005).

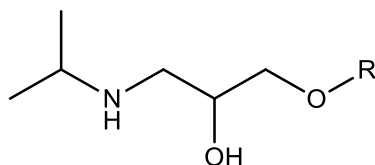


**Slika 7.** Opća formula kinazolinskih simpatolitika

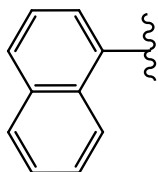
$\beta$ -Simpatolitici su kompetitivni antagonisti  $\beta$ -adrenergičkih receptora. Smanjuju frekvenciju srca, snagu kontrakcije miokarda, minutni volumen srca, ukupni rad srca i potrošnju kisika, dovode do blagog i postupnog sniženja krvnog tlaka, sprječavaju lipolizu i glikogenolizu inhibirajući učinke kateholamina na metabolizam. (Zorc, 2001). Korisni su za liječenje blage do umjerene hipertenzije te se koriste za prevenciju refleksne tahikardije uzrokovane vazodilatatorima. Posebno su pogodni u liječenju hipertenzije kod ljudi koji istovremeno pate od akutnog infarkta miokarda i kroničnog zatajenja srca. Od nuspojava se javljaju vrtoglavice, nesanica, depresija, smetnje u GIT-u, hladnoća u ekstremitetima, bradikardija i bronhospazam (Knežević, 2010).

Dijele se, prema afinitetu za  $\beta_1$  i  $\beta_2$  receptore, na neselektivne i selektivne. Budući da nijedan klinički dostupni antagonist  $\beta$ -receptora nije u potpunosti specifičan za  $\beta_1$ -receptore, selektivnost je ovisna o dozi i to tako da se pri višim dozama gubi. Od neselektivnih  $\beta$ -blokatora najčešće se upotrebljavaju pindolol, nadolol i propranolol, a od selektivnih bisoprolol, metoprolol, atenolol, esmolol, nebivolol i betaksolol. Propranolol je bio prvi beta-blokator dokazane djelotvornosti u hipertenziji. On početno snizuje krvni tlak zbog smanjenja minutnog volumena, a dugoročno zbog smanjenog perifernog otpora. Putem  $\beta_1$ -receptora inhibira produkciju renina stimuliranu kateholaminima. Dio njegovog terapijskog učinka je i inhibicija renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Pindolol, acebutolol i penbutolol su parcijalni agonisti. Oni se vežu i aktiviraju receptore na isti način kao i puni agonisti, no ne dovode do tako velikog odgovora ni pri visokim koncentracijama. Njihova intrinzična aktivnost je slaba. Ukoliko je razina kateholamina visoka, parcijalni agonisti inhibiraju aktivnost  $\beta$ -receptora, a ukoliko je razina kateholamina niska, umjereno aktiviraju receptore. Pindolol djeluje kao agonist ako puni agonist nije prisutan, a u slučaju njegove prisutnosti djeluje kao antagonist  $\beta$ -receptora. Betoksolol i metoprolol su inverzni agonisti što znači da smanjuju konstitutivnu aktivnost  $\beta$ -receptora u nekim tkivima. Labetolol, karvedilol i nebivolol imaju i vazodilatacijski učinak. Karvedilol i labetalol su antagonisti i  $\alpha$ - i  $\beta$ - receptora, a atenolol je najčešće korišteni  $\beta_1$ -selektivni inhibitor jer ima najmanje izražene središnje učinke. Metoprolol i bisoprolol su selektivni  $\beta$ -blokatori koji smanjuju smrtnost od srčanog zatajenja (Ogrodowczyk i ostali, 2016).

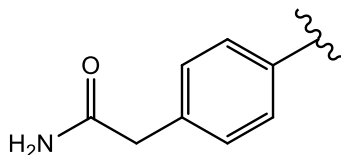
Zbog slabije podnošljivosti, ovi se lijekovi manje upotrebljavaju u odnosu na ostale skupine u liječenju srčanog zatajenja (Knežević, 2000).



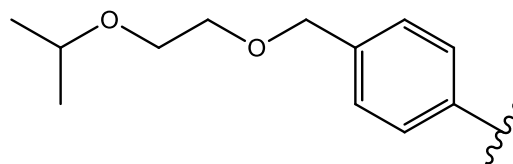
R:



propranolol



atenolol



bisoprolol

**Slika 8.** Struktura propranolola, atenolola i bisoprolola

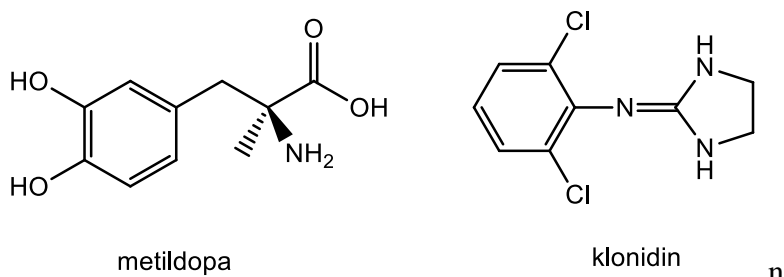
U neizravne simpatolitike ubrajamo klonidin koji smanjuje tonus simpatikusa preko postsinaptičkih  $\alpha_2$ -adrenoreceptora u središnjem živčanom sustavu i vazomotoričkog centra u moždanom deblu. On stimulira i presinaptičke  $\alpha_2$ -receptore u perifernom živčanom sustavu i tako mehanizmom negativne povratne sprege smanjuje izlučivanje noradrenalina. Najvažniji učinak mu je smanjenje krvnog tlaka te frekvencije i minutnog volumena srca (Zorc, 2001). On snizuje krvni tlak tako što smanjuje simpatički, a pojačava parasimpatički tonus, a osim na  $\alpha_2$ -adrenoreceptore, veže se i na imidazolinske receptore (Yasaei i Saadabadi, 2019).

Metildopa je analog L-dope. Supstrat je za enzime koji sudjeluju u biosintezi noradrenalina. Dekarboksilacijom i hidroksilacijom metildope nastaje  $\alpha$ -metilnoradrenalin koji je lažni neurotransmiter i djeluje agonistički na  $\alpha$ -adrenergičke receptore u središnjem i perifernom živčanom sustavu, ali slabije od noradrenalina (Zorc, 2001). Metildopa je lijek izbora kod trudnica jer se pokazao sigurnim za fetus (Franjčić Panjković).

Reserpin je alkaloid izoliran iz korijena indijske biljke *Rauwolfia serpentina*. Djeluje tako da smanjuje količinu noradrenalina u živčanim završecima i tako smanjuje tonus simpatikusa. Inhibira  $Mg^{2+}$ -ovisnu ATP-azu, enzim koji djeluje kao protonska crpka i osigurava kiseli pH u

vezikulama. Uslijed njegove inhibicije povisuje se pH pa noradrenalin i dopamin ne mogu biti protonirani ni skladišteni.

Gvanetidin i gvanoksan su derivati gvanidina. Oni također smanjuju skladišni kapacitet vezikula, a usto sprječavaju depolarizaciju aksoplazmatske membrane i smanjuju izlučivanje noradrenalina (Zorc, 2001).



**Slika 9.** Struktura metildope i klonidina

#### 1.2.4. Vazodilatatori

Vazodilatatori se mogu podijeliti u selektivne dilatatore arteriola, vena i lijekove s neselektivnim vazodilacijskim učincima (<https://www.cvpharmacology.com/vasodilator/vasodilators>).

Hidralazin je arterijski dilatator i povećava sintezu NO u endotelu. Smanjuje krvni tlak i volumno opterećenje, a rezultira povećanim minutnim volumenom. Izosorbid dinitrat je venodilatator. Otpušta dušikov oksid i aktivira gvanilat-ciklazu. Smanjuje volumno opterećenje i ventrikularno rastezanje. Nitroprusid je kombinirani arteriolarni i venski dilatator. Spontano otpušta dušikov oksid i aktivira gvanilat-ciklazu. Smanjuje volumno i tlačno opterećenje i dovodi do značajne vazodilatacije (<https://www.drugbank.ca>).

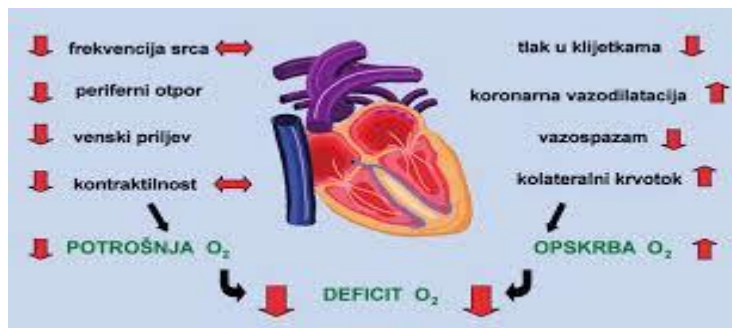
U vazodilatatore ubrajamo i blokatore kalcijevih kanala koji djeluju na L-kanale vežući se na  $\alpha_1$ -podjedinicu i na taj način inhibiraju ulazak kalcijevih iona u stanicu i dovode do relaksacije krvnih žila, smanjenja aktivnosti miozinske ATPaze, čime je smanjen metabolizam energijom

bogatih fosfata i potrošnja kisika. Imaju višestruke povoljne učinke na ishemično srce te se koriste i u liječenju hipertenzije.

Kemijski i farmakološki nisu jedinstvena skupina. Razlikuju se selektivni blokatori kalcijevih kanala s primarno vaskularnim učinkom (derivati dihidropiridina), koji se dijele na kratkodjelujuće (nifedipin) koji izazivaju refleksnu tahikardiju i na dugodjelujuće (amlodipin, felodipin i dr.), te neselektivni blokatori kalcijevih kanala, koji se dijele na derivate fenilalkilamina (verapamil) i derivate benzotiazepina (diltiazem).

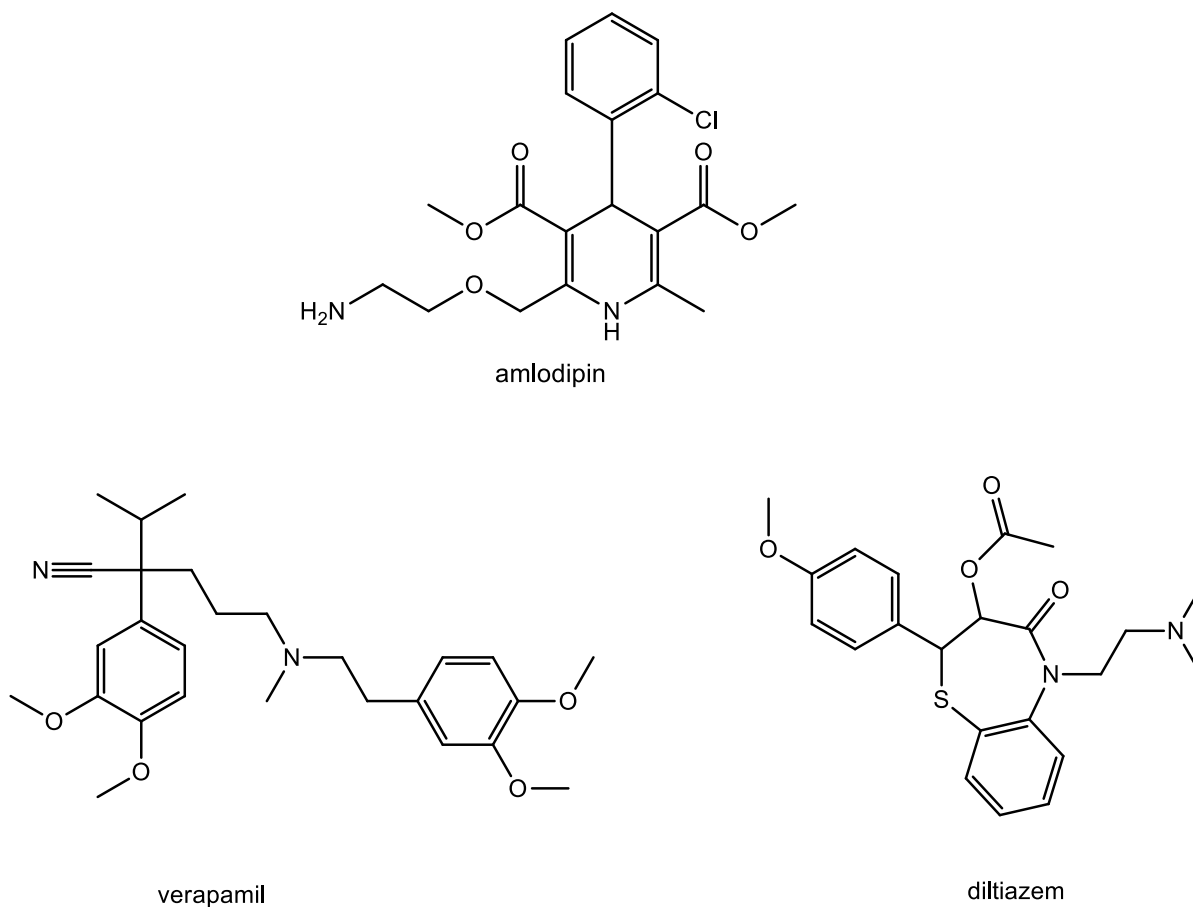
Nedihidropiridini smanjuju frekvenciju srca, periferni vaskularni otpor, venski priljev i kontraktilnost miokarda, smanjujući potrošnju kisika. Istodobno snižavaju tlak u klijetkama i povećavaju koronarni protok, čime se povećava opskrba kisikom i smanjuje deficit, prisutan u ishemijskoj bolesti srca. Dihidropiridini treće generacije (amlodipin, lekarnidipin, lacidipin) su znatno jači periferni i koronarni vazodilatatori, ali za razliku od nedihidropiridina ne utječu značajno na frekvenciju srca i kontraktilnost miokarda (Zaputović i ostali, 2000). Interakcije verapamila i diltiazema s veznim mjestima u kalcijevim kanalima razlikuju se od interakcija dihidropiridina. Verapamil i diltiazem selektivnije djeluju na stanice izrazito ovisne o kalciju, poput stanica atrioventrikularnog čvora, dok dihidropiridini blokiraju kalcijevske kanale glatkih mišića krvnih žila u koncentracijama nižim od onih potrebnih za značajne učinke za srce. Stoga dihidropiridini suprimiraju aktivnost srca u manjoj mjeri nego verapamil i diltiazem (Katzung i ostali, 2011).

U bolesnika s akutnim infarktom miokarda blokatori kalcijevih kanala su kontraindicirani, pogotovo nedihidropiridini zbog negativnog inotropnog djelovanja (Zaputović i ostali, 2000).



**Slika 10.** Učinci blokatora kalcijevih kanala na ishemično srce (prilagođeno prema Zaputović i ostali, 2000)

Refleksna simpatička aktivnost dihidropiridina uz blagu tahikardiju održava ili umjereno povisuje minutni volumen. Verapamil ima najizraženiji depresivni učinak na srce pa može usporiti frekvenciju te smanjiti udarni i minutni volumen. Učinak diltiazema je intermedijerni. Najčešće nuspojave su glavobolja, vrtoglavica, mučnina, proljev, periferni edem, hipotenzija, a kod verapamila konstipacija (Francetić, 2010).



**Slika 11.** Struktura amlodipina, verapamila i diltiazema

### 1.2.5. Nitrati i nitriti

Nitrati i nitriti su esteri dušične (nitratne) i dušičaste (nitritne) kiseline i polialkohola, koji se koriste u liječenju ishemijske bolesti srca. Svi terapijski pripravci iz skupine nitrata imaju istovjetne mehanizme djelovanja i slične štetne učinke stoga odabir pripravka određuju

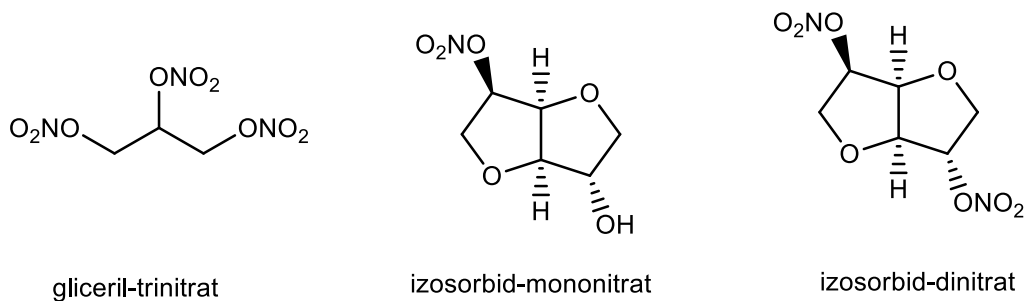


farmakokinetički čimbenici. Tipični predstavnik skupine je nitroglicerin (gliceriltrinitrat ili nitroglicerin).

Nitroglicerin se pomoću mitohondrijske aldehid dehidrogenaze pretvara u nitritni ion koji se zatim, uz ksantin oksidoreduktazu, reducira u dušikov oksid (Nossaman i ostali, 2010). On djeluje tako da aktivira gvanilat-ciklazu s posljedičnim porastom cGMP-a. U krvnim žilama uzrokuje opuštanje glatkih mišićnih stanica što dovodi do vazodilatacije (Vitezić i ostali, 2000). Nitroglicerin relaksira sve tipove glatkih mišića bez obzira na uzrok postojećeg mišićnog tonusa. Dušikov oksid stimulira i gvanilat-ciklazu u trombocitima što rezultira smanjenom agregacijom trombocita (Nossaman i ostali, 2010). U jetri se nalaze reduktaze organskih nitrata velikog kapaciteta koje u nekoliko koraka uklanjaju nitratne skupine i potpuno inaktiviraju lijek. Stoga je oralna bioraspoloživost organskih nitrata vrlo niska radi čega se preferira sublingvalna primjena kojom se izbjegava fenomen prvog prolaska kroz jetru.

U skupinu nitrata ubrajamo i izosorbid dinitrat, koji je sličan nitroglicerinu, ali za razliku od njega djeluje malo duže, te izosorbid mononitrat, koji je aktivni oblik dinitrata i rabi se oralno za profilaksu. Akutni neželjeni štetni učinci ove skupine lijekova su ortostatska hipotenzija, sijejavajuća glavobolja, mučnina i tahikardija (<https://www.drugs.com/monograph/isosorbide-dinitrate-monomononitrate.html>). Može doći do razvoja tolerancije čiji mehanizam nastajanja nije u potpunosti razjašnjen, ali se smatra da nastaje zbog nedovoljne aktivnosti mitohondrijske aldehid dehidrogenaze, posljedično gubitku tkivnih tiolnih tvari, čime dolazi do smanjenog otpuštanja dušikova oksida. Dolazi do nakupljanja toksičnih aldehida u mitohondriju, oksidativnog stresa i apoptoze kardiomiocita.

Predstavnik nitrita je amilnitrit, visoko hlapljiva tekućina (Nossaman i ostali, 2010).



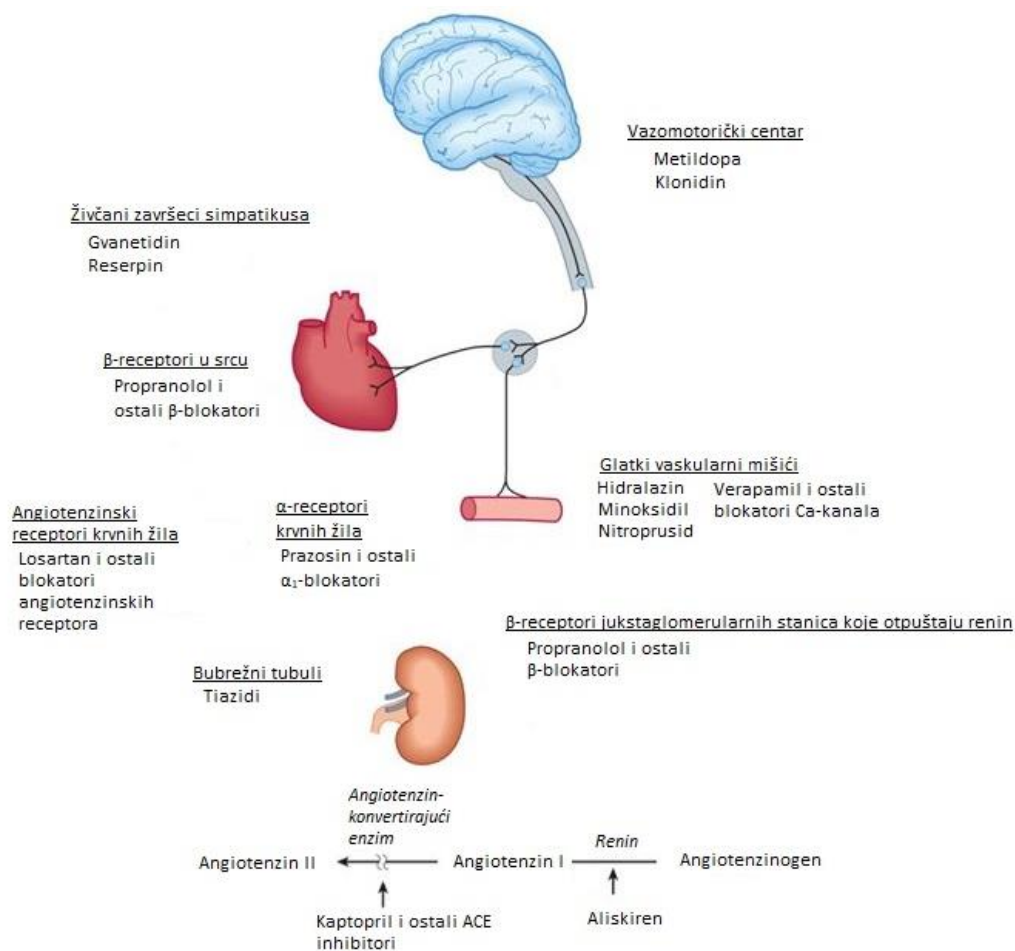
**Slika 12.** Struktura gliceril-trinitrata, izosorbid mononitrata i izosorbid dinitrata

### 1.2.6. Ostali antihipertenzivni lijekovi

Promjena životnih navika važna je za prevenciju i liječenje hipertenzije. Nefarmakološka terapija uključuje smanjenje unosa kuhinjske soli, smanjenje alkohola, druge dijetetske promjene, kao što su smanjenje tjelesne mase, redovna fizička aktivnost te prestanak pušenja.

Farmakoterapijski priručnik navodi da, neovisno o riziku, vrijedi pravilo da svi bolesnici s tlakom  $\geq 160/100$  mmHg trebaju početi s antihipertenzivnom terapijom (Europsko društvo za hipertenziju; i Europsko kardiološko društvo, 2007.). Svi antihipertenzivni lijekovi djeluju na jedno ili više od četiriju kontrolnih mjesta: arteriole, postkapilarne vene, srce i bubrezi. Skupine lijekova koje se koriste u liječenju hipertenzije su: diuretici, simpatolitici, vazodilatatori, RAAS inhibitori, agonisti receptora za imidazolin te antagonisti receptora za endotelin (Katzung i ostali, 2011).

Prema ESH/ESC smjernicama, ciljne vrijednosti tlaka u svih hipertoničara su ispod 140/90 mmHg te na niže vrijednosti, ako su podnošljive. Ciljni arterijski tlak bi trebao biti ispod 130/80 mmHg u dijabetičara i bolesnika visokog illi vrlo visokog rizika, kao što su oni s pridruženim kliničkim stanjima (moždani udar, infarkt miokarda, oštećena funkcija bubrega) (Europsko društvo za hipertenziju; i Europsko kardiološko društvo, 2007).



**Slika 13.** Mjesta djelovanja antihipertenzivnih lijekova (prilagođeno prema Katzung i ostali, 2011)

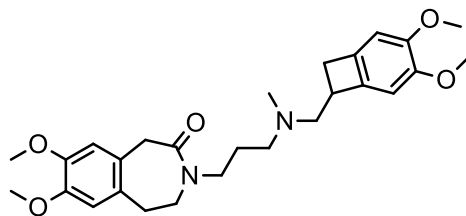
Agonisti receptora za imidazolin su nova generacija antihipertenziva. Predstavnicima su moksonidin i rilmenidin. Agonisti su receptora za imidazolin tip I u meduli oblongi, a također imaju i slabiji afinitet za  $\alpha_2$ -adrenergičke receptore. Njihova je prednost što ne uzrokuju sedaciju niti depresiju (Palkhiwala i ostali, 2019).

Antagonisti receptora za endotelin blokiraju učinke endotelina, polipeptida kojeg proizvode vaskularne endotelne stanice. Endotelin izaziva konstrikciju glatkih mišića krvnih žila i tako povisuje krvni tlak. Predstavnik je bosentan. Koristi se u terapiji plućne arterijske hipertenzije (Correale i ostali, 2018).

### 1.2.7. Ostali lijekovi u liječenju ishemijske bolesti srca - antistenokardici ili antianginalgici

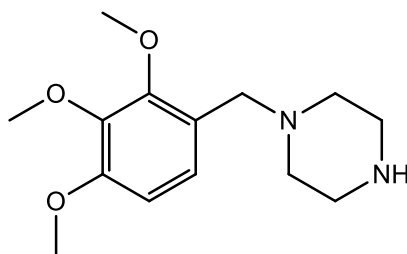
U liječenju angine pectoris tradicionalno se koriste tri skupine lijekova koje smanjuju potrebu miokarda za kisikom smanjenjem čimbenika koji određuju potrebu za kisikom (srčana frekvencija, volumen klijetke, krvni tlak i kontraktilnost), a to su organski nitrati, blokatori kalcijevih kanala i  $\beta$ -blokatori. Od lijekova novije generacije ističu se ivabrandin, trimetazidin i ranolazin. Ciljevi ove terapije su brza kompenzacija kod napada, profilaksa ili ublažavanje novog napada angine te smanjenje opasnosti od infarkta (Katzung i ostali, 2011).

Ivabrandin djeluje na posebnu skupinu  $I_f$  natrijskih kanala stanične membrane u srčanom predvodniku (sinusatrijskom čvoru) selektivno inhibirajući  $Na^+/K^+$  struju i na taj način usporava srčanu frekvenciju. On se veže za otvoren ionski kanal s intracelularne strane. Smanjuje srčanu aktivnost, produljuje vrijeme opskrbe miokarda kisikom i povećava dotok krvi u ishemični miokard (Koruth i ostali, 2017).



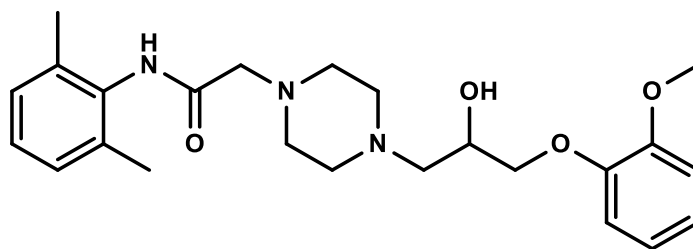
**Slika 14.** Struktura ivabrandina

Trimetazidin inhibira dugolančanu 3-ketoacil-CoA tiolazu što dovodi do sekundarne parcijalne inhibicije oksidacije masnih kiselina. Ovo uzrokuje povećanu oksidaciju glukoze. Istovremeno, trimetazidin povećava izmjenu fosfolipida membrane i njihovu ugradnju u staničnu membranu, što pridonosi zaštiti membrane od oštećenja. Smanjuje oksidativni stres, srčanu fibrozu i upalu. Sprječava staničnu apoptozu preko MAPK/Akt puta. Preusmjeravanje energetskeg metabolizma od oksidacije masnih kiselina do oksidacije glukoze može objasniti antianginalna svojstva trimetazidina. Čuvanjem energetskeg metabolizma unutar stanica izloženih hipoksiji ili ishemiji, trimetazidin sprječava smanjenje unutarstanične koncentracije ATP-a. Na taj način osigurava pravilno funkcioniranje ionskih pumpi i transmembranski protok natrija i kalija, održavajući staničnu homeostazu. Antiishemični učinak se ostvaruje bez istovremenog hemodinamičnog učinka. Značajno povećava mehaničku funkciju miokarda nakon ishemije (<http://halmed.hr/>).



**Slika 15.** Struktura trimetazidina

Ranolazin je derivat piperazina. Blokira NaV1.7 i NaV1.8 natrijeve kanale i kasnu struju natrija, čime ometa funkciju  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  izmjenjivača. Smanjen je ulazak kalcija u stanicu, smanjena je kontraktilnost miokarda i potreba za kisikom u ishemičnom miokardu. Ranolazin ne utječe na srčani ritam niti na krvni tlak. Od neželjenih učinaka mogu se javiti vrtoglavica, konstipacija, mučnina, produženje QT intervala (Hasenfuss i Maier, 2008).



**Slika 16.** Struktura ranolazina

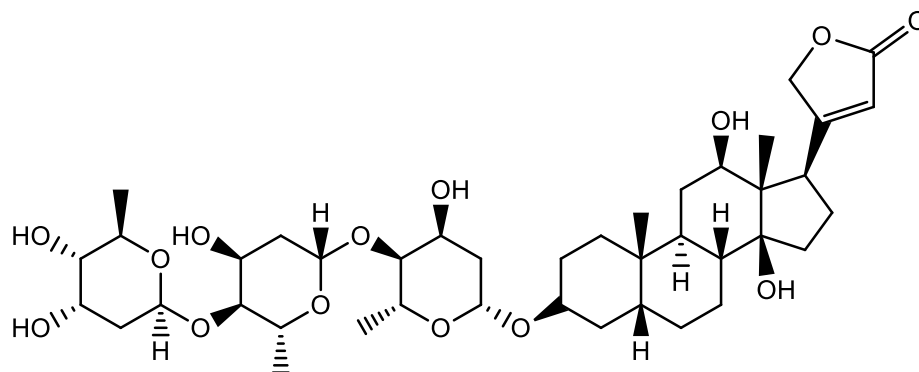
### 1.2.8. Ostali lijekovi u liječenju zatajenja srca

Neseritid je sintetski oblik moždanog natriuretskog peptida (engl. *brain natriuretic peptide*, BNP). Ovaj rekombinantni peptid povećava cGMP u stanicama glatkih mišića i smanjuje venski i arterijski tonus. Također uzrokuje vazodilataciju i diurezu (Keating i Goa, 2003).

Neseritid, diuretici, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, blokatori beta-receptora i vazodilatatori su lijekovi bez pozitivnog inotropnog djelovanja i prvi su izbor u liječenju srčanog zatajenja.

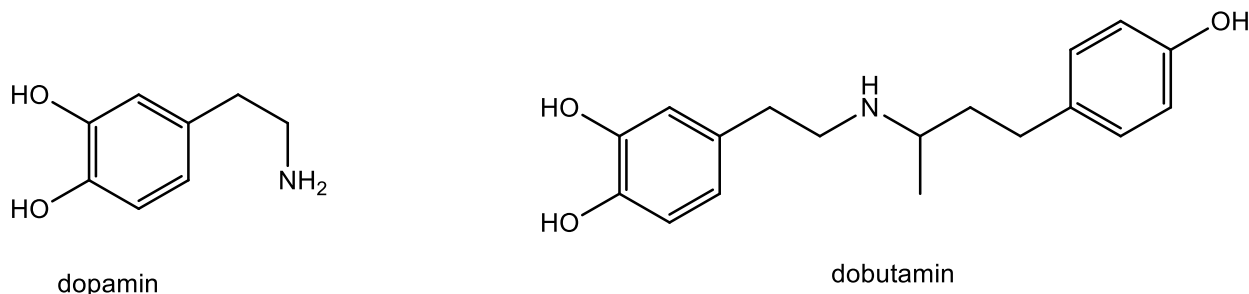
Kardioaktivni glikozidi sadrže steroidnu jezgru povezanu s laktonskim prstenom na mjestu 17 i sa serijom šećera na 3. ugljiku jezgre. Tipični predstavnik je digoksin. On inhibira  $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATP-azu što dovodi do povećanja koncentracije unutarstaničnog natrija. Time se smanjuje izbacivanje

kalcija i povećava unutarstanična koncentracija kalcija pohranjenog u sarkoplazmatskom retikulumu. Digoksin povećava kontraktilnost srca te na srce djeluje parasimpatomimetički (usporava frekvenciju sinusnog čvora, usporava AV provođenje) (<https://www.cvpharmacology.com/cardiostimulatory/digitalis>).



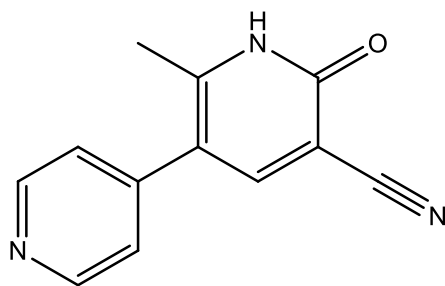
**Slika 17.** Struktura digoksina

Agonisti beta-adrenoreceptora su dobutamin i dopamin. Dobutamin je selektivni  $\beta_1$ -agonist koji povećava sintezu cAMP-a. On povećava srčanu kontraktilnost i minutni volumen. Dopamin je agonist dopaminskih receptora koji u većim dozama aktivira i  $\alpha$  i  $\beta$  receptore. Povećava bubrežni protok krvi, a veće doze povećavaju snagu srca i krvni tlak (Talan i ostali, 2011).



**Slika 18.** Struktura dopamina i dobutamina

Biperidini inhibiraju fosfodiesterazu tipa 3, što rezultira povećanjem cAMP-a te povećanjem kontraktilnosti i vazodilatacije. Oni također smanjuju periferni otpor. Predstavnicima su inamrinon i milrinon (Hilleman i Forbes, 1989).



**Slika 19.** Struktura milrinona

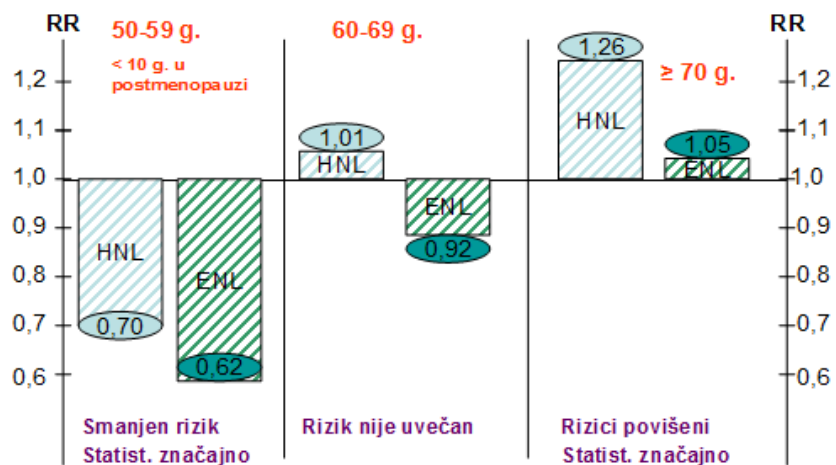
### 1.3. Uloga estrogena u kardiovaskularnim bolestima

Kardiovaskularne bolesti su vodeći uzrok smrtnosti u svijetu i studije pokazuju da se bolest kod žena javlja 10 do 15 godina kasnije nego kod muškaraca te da se rizik može povećati nakon menopauze. Iz tog razloga je velika pažnja posvećena estrogenu koji ima potencijal kao kardioprotektivno sredstvo i kao imunomodulator upalnog odgovora (Baker i ostali, 2003).

Smatra se da je zaštita od kardiovaskularnih bolesti u žena u reproduktivnoj dobi povezana barem djelomično s estrogenom jer se endogene razine estrogena i ekspresija estrogenih receptora značajno razlikuju između spolova. Estrogen djeluje kardioprotektivno povećavajući angiogenezu i vazodilataciju i smanjujući produkciju reaktivnih kisikovih specija (ROS), oksidativni stres i fibrozu. Kroz te mehanizme, estrogen ograničava progresiju zatajivanja srca smanjujući remodeliranje srca, kojim srce postaje manje ovalno, a više kuglasto, te dolazi do dilatacije i hipertrofije (Gouva i Tsatsoulis, 2019.). Kod žena u kasnoj postmenopauzi hormoni jajnika imaju ili nikakav ili čak štetan učinak zbog prevladavanja prokoagulantnog ili destabilizirajućeg učinka plaka u odnosu na vazoprotektivne učinke. Stoga, estrogen ima pozitivne kardiovaskularne učinke kod mlađih žena, dok može imati štetan učinak na koagulacijsku ravnotežu i vaskularnu upalu i ima mali učinak na kardiovaskularne funkcije u starijih žena (Rosano i ostali, 2006).

Moguće objašnjenje ovih kontradiktornih nalaza je da estrogeni imaju različit učinak ovisno o funkciji endotela. Predloženo je da estrogeni mogu spriječiti razvoj i rano napredovanje ateroskleroze doprinoseći održavanju zdravlja endotela, ali mogu imati neutralan ili negativan učinak na disfunkcionalni endotel ili na napredne ateromatozne lezije. Nadalje, moguće je da

estrogeni imaju štetne učinke na druge kardiovaskularne faktore rizika kao što su tromboza i upala, povećavajući razine C-reaktivnog proteina. Također je moguće da smanjenje ekspresije estrogenskih receptora u endotelu krvnih žila sa starijom dobi, preko metilacije promotora estrogenskog receptora, sprječava kardioprotektivne učinke estrogena kod postmenopauzalnih žena (Iorga i ostali, 2017).

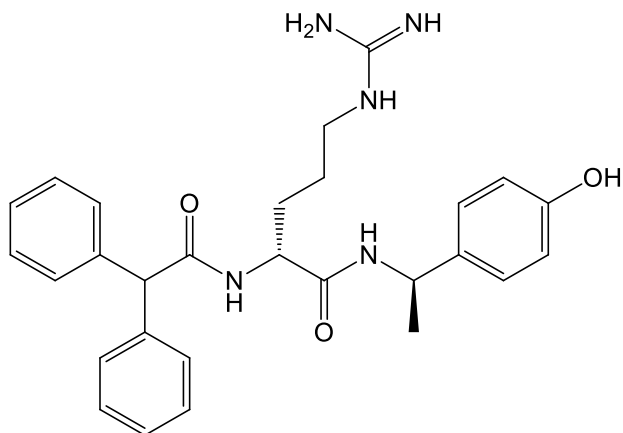


**Slika 20.** Relativni rizik (RR) razvoja kardiovaskularnih bolesti uz primjenu hormonske nadomjesne terapije (prilagođeno prema <https://ivf.hr/smjernice-u-primjeni-hormonskoga-nadomjesnog-lijecenja/>)



## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Cilj ovog diplomskog rada bio je sintetizirati i okarakterizirati spoj **7** koji djeluje kao antagonist neuropeptida Y. Spoj je sintetiziran u svrhu ispitivanja potencijalnog učinka u liječenju kardiovaskularnih bolesti, osobito ishemijske bolesti srca i hipertenzije.



**Slika 21.** Kemijska struktura spoja **7**

### **3. MATERIJALI I METODE**

Tališta ( $t_r$ ) su određena na Stuart SMP3 instrumentu za određivanje tališta (Barloworld Scientific, UK) u otvorenim kapilarama i nisu korigirana. Tijek reakcija i čistoća produkata praćeni su tankoslojnom kromatografijom (TLC). Za TLC su upotrijebljene silikagel ploče 60 F<sub>254</sub> (Merck, Njemačka), te cikloheksan/etil-acetat/metanol (3:1:0,5), diklormetan/metanol (95:5), cikloheksan/etil-acetat/metanol (1:1:0,5), diklormetan/metanol (8:2) i diklormetan/metanol (9:1) kao pokretne faze. Za kromatografiju na koloni kao nepokretna faza korišten je silikagel veličine čestica 0,063–0,200 mm (Sigma Aldrich, SAD) uz pokretne faze diklormetan/metanol (8:2) te diklormetan/metanol (95:5). Analizirani spojevi detektirani su UV zračenjem ( $\lambda = 254$  nm).

<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektri snimljeni su na Bruker AV-600 (Bruker, SAD) kod 300,13, odnosno 600,13 MHz za <sup>1</sup>H i kod 75,47, odnosno 150,90 MHz za <sup>13</sup>C jezgru. Uzorci su mjereni u DMSO-*d*<sub>6</sub> otopinama na 20 °C u NMR cjevčicama promjera 5 mm. Kemijski pomaci izraženi su u ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS) kao unutarnji standard u <sup>1</sup>H, odnosno signal dimetilsulfoksida (DMSO) u <sup>13</sup>C spektru.

*N,N*-bis(benziloksikarbonil)-*S*-metiltiourea i aktivni ugljen nabavljeni su od tvrtke Sigma-Aldrich (SAD), (*R*)-4-hidroksi- $\alpha$ -metilbenzilamini od tvrtke Alfa Aesar (Njemačka), a *N* <sup>$\alpha$</sup> -(tertbutoksikarbonil)-*N* <sup>$\delta$</sup> -(benziloksikarbonil)-ornitin, *o*-nitrofenol, *N,N*-dicikloheksilkarbodiimid, *N,N*-diizopropiletilamin i, difenilacetilklorid nabavljeni su od tvrtke TCI Europe (Japan).

Bezvodni diklormetan dobiven je na sljedeći način: diklormetan je predestiliran i čuvan nad aktiviranim molekulskim sitima. Sve kemikalije bile su *p. a.* čistoće.

### 3.1. Sinteza *o*-nitrofenolnog estera $N^{\alpha}$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^{\delta}$ -(benziloksikarbonil)-ornitina (1)

Otopina  $N^{\alpha}$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^{\delta}$ -(benziloksikarbonil)-ornitina (1,0 g, 0,0027 mol) i *o*-nitrofenola (0,759 g, 0,0055 mol) u suhom piridinu (10 mL) miješana je na 0 °C 1 h, nakon čega je dodan *N,N*-dicikloheksilkarbodiimid (0,535 g, 0,0026 mol). Reakcijska smjesa je miješana 3 sata na 0 °C, na sobnoj temperaturi tijekom noći (20 sati), a potom je dodan etilacetat (10 mL). Nastali bijeli talog je odsisan, a matičnica uparena. Produkt nakon uparavanja otopljen je u etilacetatu (10 mL), uz nekoliko kapi izopropanola. Bijeli talog, koji nastaje nakon stajanja na 4 °C, je odsisan, a matičnica je uparena, otopljena u etil-acetatu, filtrirana i uparena.

Iskorištenje: 0,924 g (69,5%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,16 (dd, 1H, 3,  $J = 8,2, 1,4$ ), 7,89–7,82 (m, 1H, 12,  $J = 8,1, 1,4$ ), 7,66–7,51 (m 2H, 23, 25), 7,43 – 7,24 (m, 7H, 16-20, 22, 24), 5,02 (s, 2H, 12), 4,30–4,16 (m, 1H, 2), 3,06 (dd, 2H, 11,  $J = 12,2, 6,3$ ), 2,02–1,83, 1,82–1,67, 1,66–1,49 (3m, 4H, 9, 10), 1,42 (s, 9H, 6-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170,46 (1), 156,13 (13), 155,62 (15), 142,86 (26), 141,73(21), 137,26 (15), 135,53 (25), 128,32 (16, 20), 127,70 (17-19), 127,43 (24), 125,65 (22), 124,85 (23), 78,58 (5), 65,14 (14), 53,53 (11), 28,14 (6-8), 27,23 (10), 25,91 (9).

### 3.2. Sinteza amida (*R*)- $N^2$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^5$ -(benziloksikarbonil)-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (2)

Otopina spoja **1** (0,924 g, 0,0019 mol) i (*R*)-4-hidroksi- $\alpha$ -metilbenzilamina (0,265 g, 0,0019 mol) u suhom diklormetanu (10 mL) miješana je na sobnoj temperaturi 4 sata. Otapalo je uklonjeno uparavanjem pod sniženim tlakom, a ostatak nakon uparavanja otopljen u etil-acetatu. Dobivena otopina ekstrahirana je 4 puta 5 M otopinom natrijevog hidroksida, 2 puta zasićenom otopinom kalijevog hidrogensulfata i 2 puta zasićenom otopinom natrijevog klorida. Organski sloj je sušen nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtriran i uparen pod sniženim tlakom.

Iskorištenje: 0,858 g (93%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,23 (s, 1H, 10'), 8,03 (d, 1H, 1',  $J = 8,1$ ), 7,44–7,26 (m, 5H, 14–18), 7,24 (t, 1H, 3,  $J = 5,6$ ), 7,10 (d, 2H, 6', 8',  $J = 8,5$ ), 6,75 (d, 1H, 12,  $J = 8,4$ ), 6,73–6,64 (m,

2H, 5', 9'  $J = 8,43$ ), 5,01 (s, 2H, 14), 4,84–4,76 (m, 1H, 2'), 3,91 (dd, 1H, 2,  $J = 13,7, 8,2$ ), 2,98 (dd, 2H, 11,  $J = 12,4, 6,0$ ), 1,65–1,16 (m, 16H, 6–10, 3').

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170,95 (1), 156,08 (8), 156,02 (13), 155,24 (2"), 137,26 (13'), 134,34 (4'), 128,34 (16, 20), 127,71 (17-19), 127,10 (6', 8'), 114,80 (5', 9'), 77,95 (3"), 65,11 (14), 53,93 (2), 47,08 (2'), 29,44 (9), 28,17 (4"-6"), 26,06 (10), 22,37 (3').

### 3.3. Sinteza hidroklorida amida (*R*)-*N*<sup>5</sup>-(benziloksikarbonil)-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (3)

Otopini amida **2** (0,858 g, 0,0018 mol) u etil-acetatu (8 mL) dodana je 1 M otopina klorovodične kiseline u etil-acetatu (5,44 mL). Reakcijska smjesa je miješana 48 sati, uparena i sušena pod visokom vakuumom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na koloni uz razvijач diklormetan/metanol (8:2). Dobiveno ulje rastrijano je u eteru, a nastali talog odsisan.

Iskorištenje: 0,598 g (86,17%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,26 (s, 1H, 10'), 8,04 (d, 2H, 1',  $J = 8,2$ ), 7,41–7,30 (m, 5H, 15–19), 7,26 (t, 1H, 11,  $J = 5,6$ ), 7,10 (d, 2H, 6', 8',  $J = 8,5$ ), 6,73 – 6,66 (d, 2H, 5', 9',  $J = 8, 54$ ), 5,00 (s, 2H, 13), 4,82 (m, 2H, 2), 2,97 (q, 2H, 10,  $J = 6,4$ ), 1,62–1,24 (m, 7H, 8, 9, 3').

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  173,82 (1), 156,07 (12, 7'), 137,30 (14), 134,56 (4'), 128,34 (15, 19), 127,70 (16-18), 127,11 (6', 8'), 114,90 (5', 9'), 65,08 (13), 54,31 (2), 46,92 (2'), 40,84 (10), 32,53 (8), 26,03 (9), 22,39 (3').

### 3.4. Sinteza amida (*R*)-*N*<sup>5</sup>-benziloksikarbonil-(*R*)-*N*<sup>2</sup>-(difenilacetil-9-(*R*))-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (4)

Suspenzija hidroklorida **3** (0,598 g, 0,0014 mol) i natrijevog hidrogenkarbonata (0,470 g, 0,0056 mol) u suhom tetrahidrofuranu (2 mL) miješana je 10 minuta na sobnoj temperaturi. Potom je dokapana otopina difenilacetilklorida (0,323 g, 0,0014 mol) u suhom tetrahidrofuranu (1 mL). Reakcijska smjesa miješana je na sobnoj temperaturi 1 h, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Ostatak nakon uparavanja otopljen je u smjesi etil-acetat/tetrahidrofuran/metanol (30/1/1 mL) te je ekstrahiran 3 puta zasićenom otopinom natrijevog hidrogenkarbonata (3 x 30 mL),

destiliranom vodom (3 x 30 mL), zasićenom otopinom kalijevog hidrogensulfata (3 x 30 mL) i zasićenom otopinom natrijevog klorida (3 x 30 mL). Organski sloj sušen je nad bezvodnim natrijevim sulfatom, filtriran i uparen.

Iskorištenje: 0,704 g (86,8%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,25 (s, 1H, 10'), 8,38 (d, 1H, 1",  $J = 8,1$ ), 8,17 (s, 1H, 1'), 7,47–7,17 (m, 16H, 15-19, 5"-9", 11"-15", 11), 7,06 (d, 2H, 6', 8',  $J = 8,5$ ), 6,67 (d, 2H, 5', 9',  $J = 8,5$ ), 5,11 (s, 1H, 3"), 5,02 (s, 2H, 13), 4,85–4,75 (m, 1H, 2), 4,32 (dd, 1H, 2",  $J = 14,3, 7,9$ ), 2,97 (dd, 2H, 10,  $J = 12,6, 6,4$ ), 1,68–1,56, 1,55–1,46, 1,45–1,38 (3m, 4H, 8, 9), 1,27 (d, 3H, 3',  $J = 6,9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170,81 (2"), 170,22 (1), 156,04 (11, 7'), 140,52 (4"), 140,33 (10"), 137,26 (14), 134,12 (4'), 128,50 (6', 8'), 128,34 (5', 9'), 128,15 (15, 19), 127,70 (5", 9", 11", 15"), 127,05 (16-18), 126,52 (6"-8", 12"-14"), 114,84 (5', 9'), 65,11 (13), 55,89 (2), 52,38 (3"), 47,09 (2'), 40,14 (10), 29,75 (8), 25,96 (9), 22,28 (3').

### 3.5. Sinteza amida (R)-N<sup>2</sup>-(difenilacetil)-(R)-N-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (5)

Suspenzija amida **4** (0,704 g , 0,0012 mol) i 10% Pd/C (0,020 g) u octenoj kiselini (5 mL) miješana je pod atmosferskim tlakom vodika 3 h. Katalizator je uklonjen filtracijom, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Dobiveni produkt otopljen je u vodi, a dobivena otopina ekstrahirana dietil eterom. Potom je vodeni sloj zaluzen do pH = 12 i ekstrahiran etil-acetatom. Organski slojevi su spojeni, isprani zasićenom otopinom natrijevog klorida, sušeni nad bezvodnim natrijevim sulfatom. Smjesa je filtrirana i uparena.

Iskorištenje: 0,417 g (78%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8,42 (d, 1H, 1",  $J = 8,1$ ), 8,19 (d, 1H, 1',  $J = 8,1$ ), 7,36–7,17 (m, 11H, 11, 5"-9", 11"-15"), 7,06 (d, 2H, 6', 8',  $J = 8,5$ ), 6,67 (d, 2H, 5', 9',  $J = 8,5$ ), 5,11 (s, 1H, 3"), 4,86–4,74 (m, 1H, 2), 4,31 (d, 1H, 2',  $J = 6,5$ ), 1,75–1,58 1,57–1,44, 1,41–1,17 (3m, 9H, 8-10, 3').

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170,77 (2"), 170,39 (1), 156,06 (7"), 140,55 (4"), 140,38 (10"), 134,16 (4'), 128,52 (6', 8'), 128,15 (5", 9", 11", 15"), 127,06 (6", 8", 12", 14"), 126,54 (7", 13"), 114,84 (5', 9'), 55,90 (2), 52,48 (3"), 47,07 (2'), 41,00 (10), 29,74 (8), 29,03(9), 22,29 (3').

### 3.6. Sinteza amida (*R*)-*N*<sup>ω</sup>-,*N*<sup>ω</sup>*L*-bis(benziloksikarbonil)-*N*<sup>2</sup>-(difenilacetil)-(*R*)-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]arginina (6)

Otopina spoja **5** (0,417 g, 0,0009 mol) i *N,N*-diizopropiletilamina (0,232 g, 0,0018 mol) u DMF-u (2 mL) miješana je 10 minuta na sobnoj temperaturi, nakon čega je dodana *N,N*-bis(benziloksikarbonil)-*S*-metiltiourea (0,501 g, 0,0014 mol). Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi nakon čega je otapalo upareno pod sniženim tlakom. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na koloni uz razvijlač dikhlorometan/metanol (95:5). Dobiveni sirovi produkt rasrtljan je eterom, a dobiveni talog odsisan.

Iskorištenje: 0,442 g (64,94%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,61 (s, 1H, 22), 9,25 (s, 1H, 10'), 8,39 (t, 2H, 1', 1'', 2H, *J* = 7,1), 8,19 (d, 1H, 11, *J* = 8,1), 7,50–7,11 (m, 20H, 17–21, 26–30, 5''–9'', 11''–15''), 7,04 (d, 2H, 6', 8', *J* = 8,5), 6,66 (d, 2H, *J* = 8,5), 5,22 (s, 2H, 15), 5,10 (s, 1H, 3''), 5,03 (s, 2H, 24), 4,85 – 4,69 (m, 1H, 2), 4,34 (dd, 1H, 2', *J* = 14,1, 7,6), 3,30 – 3,16 (m, 2H, 10), 1,68–1,57, 1,54–1,35 (2m, 4H, 8, 9), 1,24 (d, 3H, 3', *J* = 6,9).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO) δ 170,83 (2''), 170,12 (1), 163,07 (12), 156,06 (7'), 155,05 (14), 152,63 (23), 140,51 (4''), 140,30 (10''), 136,87 (16), 135,18 (25), 134,11 (4'), 128,50 (6', 8''), 128,35 (5'', 9'', 11'', 15''), 128,13 (17, 21, 26, 30), 127,82 (6'', 8'', 12'', 14''), 127,06 (18-20, 27, 29), 126,52 (7'', 13''), 114,85 (5', 9'), 67,59 (15), 66,36 (24), 55,90 (2), 52,27 (3''), 47,12 (2'), 40,15 (10), 29,69 (8), 24,98 (9), 22,24 (3').

### 3.7. Sinteza hidroklorida amida (*R*)-*N*<sup>2</sup>-(difenilacetil)-(*R*)-*N*-[1-(4-metoksifenil)etil]arginina (7)

Suspencija spoja **6** (0,442 g, 0,00059 mol) i 10% Pd/C (0,030 g) u octenoj kiselini (10 mL) miješana je pod atmosferskim tlakom vodika 4 h. Katalizator je uklonjen filtracijom, a otapalo upareno pod sniženim tlakom. Dobiveni produkt otopljen je u 3% klorovodičnoj kiselini u metanolu. Nakon dodatka aktivnog ugljena, smjesa je profiltrirana kroz filter papir i vatu te uparena.

Iskorištenje: 0,282 g (98,94%).



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  9,32 (s, 1H, 10'), 8,56 (d, 1H, 1",  $J = 8,1$ ), 8,28 (d, 1H, 1',  $J = 8,1$ ), 7,81 (t, 1H, 13,  $J = 5,5$ ), 7,40–7,15 (m, 12H, 11, 14, 5''–9'', 11''–15''), 7,06 (d, 2H, 6', 8',  $J = 8,5$ ), 6,68 (d, 2H, 5', 9',  $J = 8,5$ ), 5,17 (s, 1H, 3''), 4,90–4,72 (m, 1H, 2), 4,33 (dd, 1H, 2',  $J = 14,3, 7,8$ ), 3,08 (dd, 2H, 10,  $J = 12,6, 6,5$ ), 1,79–1,61, 1,60–1,48, 1,51–1,34 (3m, 4H, 8, 9), 1,27 (d, 3H, 3',  $J = 6,9$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO)  $\delta$  170,97 (2''), 170,08 (1), 156,91 (12), 156,09 (7''), 140,47 (4''), 140,32 (10''), 134,14 (4'), 128,53 (6', 8'), 128,20 (5'', 9'', 11'', 15''), 127,04 (6'', 8'', 12'', 14''), 126,57 (7'', 13''), 114,87 (5', 9'), 55,82 (2), 52,31 (3''), 47,21 (2'), 40,14 (10), 29,32 (8), 25,10 (9), 22,38 (3').

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

Neuropeptid Y (NPY) je peptid koji se sastoji od 36 aminokiselina. U posljednjih nekoliko godina ustanovljeno je da je NPY važan ko-transmitter u perifernom živčanom sustavu. Nakon otpuštanja izaziva konstrikciju koronarnih arterija u srcu te krvnih žila u većini perifernih organa. Smatra se da je taj vazokonstriktivni učinak posredovan subtipom receptora  $Y_1$ . Otpušteni NPY također djeluje na autonomne živčane završetke tako što inhibira otpuštanje neurotransmitora, a posljedično, kao rezultat smanjenog otpuštanja acetilkolina, smanjuje srčani tonus. Ovaj učinak posredovan je subtipom receptora  $Y_2$ . Smatra se da povišena plazmatska koncentracija NPY ima ulogu u patogenezi ishemijske bolesti srca, infarkta miokarda, angine pectoris i hipertenzije i zato se očekuje da će NPY antagonisti biti korisni u terapiji kardiovaskularnih bolesti.

Sinteza NPY antagonista, hidroklorida amida ((*R*)- $N^2$ -(difenilacetil)-(*R*)-*N*-[1-(4-metoksifenil)etil]arginina (**7**)) odvija se u 7 koraka prema Shemi 1.



U prvom koraku iz  $N^\alpha$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^\delta$ -(benziloksikarbonil)-ornitina i *o*-nitrofenola reakcijom *couplinga*, uz *N,N*-dicikloheksilkarbodiimid u bazičnim uvjetima, pripremljen je odgovarajući ester (**1**).

U drugom koraku supstitucijom *o*-nitrofenola s (*R*)-4-hidroksi- $\alpha$ -metilbenzilaminom pripremljen je amid (*R*)- $N^2$ -(tertbutoksikarbonil)- $N^5$ -(benziloksikarbonil)-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (**2**).

U trećem koraku sa spoja **2** uklonjena je zaštitna *t*-butiloksikarbonilna zaštitna skupina u kiselom mediju (HCl), pri čemu je nastao odgovarajući hidroklorid.

U četvrtom koraku pripremljen je amid (*R*)- $N^5$ -benziloksikarbonil-(*R*)- $N^2$ -(difenilacetil-9-(*R*)-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]-ornitina (**4**), iz amida **3** i difenilacetilklorida.

U idućem koraku reakcijom katalitičkog hidrogeniranja uklonjena je benzilna skupina, te posljedično dolazi dekarboksilacije. Reakcija se zbivala u octenoj kiselini, zbog čega je dobiven odgovarajući acetat, koji je preveden u neutralni amin zaluživanjem do pH = 12 uz amonijev hidroksid.

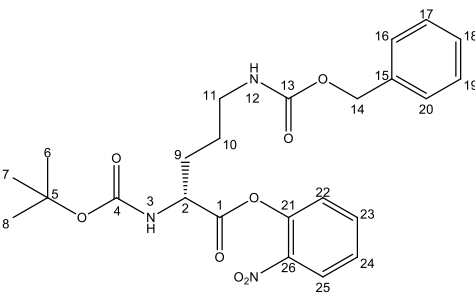
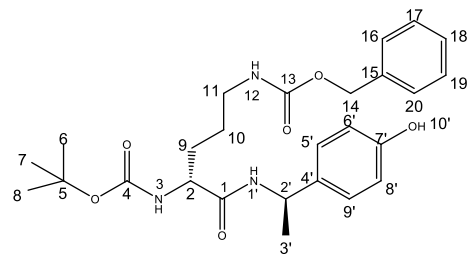
U preposljednjem reakcijskom koraku iz spoja **5** i *N,N*-bis(benziloksikarbonil)-*S*-metiltioureje u bazičnim uvjetima (*N,N*-diizopropiletilamin), pripremljen je amid (*R*)- $N^\omega$ -, $N^{\omega 1}$ -bis(benziloksikarbonil)- $N^2$ -(difenilacetil)-(R)-*N*-[1-(4-hidroksifenil)etil]arginin (**6**). Slobodni elektronski par dušikovog atoma primarne amino skupine spoja **5** napada C atom *N,N*-bis(benziloksikarbonil)-*S*-metiltioureje na kojem je vezan sumpor, jer sumpor induktivno, a dvostruka veza rezonantno odvlače elektrone s tog ugljikovog atoma, zbog čega je on parcijalno pozitivno nabijen i elektrofilan. Dolazi do nastanka kationskog međuprodukta čiji proton veže *N,N*-diizopropiletilamin, prilikom čega dolazi do stvaranja konačnog spoja (spoj **6**). Kao izlazna skupina te reakcije oslobađa se bezbojni plin metantiol.

U posljednjem reakcijskom koraku reakcijom hidrogeniranja uklonjene su dvije benziloksikarbonilne zaštitne skupine. Konačni produkt preveden je u oblik hidroklorida, što je dokazano putem  $^1\text{H}$  NMR-a.

**Tablica 2.** Analitički podaci spojeva 1–7

Spoj	Molekulska formula (Mr)	Iskorištenje	$t_f(^{\circ}\text{C})$
<b>1</b>	$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$ (487,20)	69,5	96-98
<b>2</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6$ (485,57)	93,0	64-105
<b>3</b>	$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ (385,20)	86,17	160-161
<b>4</b>	$\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$ (579,27)	86,8	144-148
<b>5</b>	$\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ (445,24)	78,0	171-175
<b>6</b>	$\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_7$ (755,33)	64,94	141-143
<b>7</b>	$\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$ (487,26)	98,94	173-176

**Tablica 3.**  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopski podaci za spojeve 1–7 sa pripadajućim strukturama

Spoj	Struktura	$^1\text{H}$ NMR (DMSO- $d_6$ , $\delta$ ppm, J/Hz)	$^{13}\text{C}$ NMR (DMSO- $d_6$ , $\delta$ ppm)
<b>1</b>		8,16 (dd, 1H, 3, $J = 8,2, 1,4$ ), 7,89–7,82 (m, 1H, 12, $J = 8,1, 1,4$ ), 7,66–7,51 (m 2H, 23, 25), 7,43 – 7,24 (m, 7H, 16-20, 22, 24), 5,02 (s, 2H, 12), 4,30–4,16 (m, 1H, 2), 3,06 (dd, 2H, 11, $J = 12,2, 6,3$ ), 2,02–1,83, 1,82–1,67, 1,66–1,49 (3m,4H, 9, 10), 1,42 (s, 9H, 6-8)	170,46 (1), 156,13 (13), 155,62 (15), 142,86 (26), 141,73(21), 137,26 (15), 135,53 (25), 128,32 (16, 20), 127,70 (17-19), 127,43 (24), 125,65 (22), 124,85 (23), 78,58 (5), 65,14 (14), 53,53 (11), 28,14 (6-8), 27,23 (10), 25,91 (9)
<b>2</b>		9,23 (s, 1H, 10'), 8,03 (d, 1H, 1', $J = 8,1$ ), 7,44–7,26 (m, 5H, 14–18), 7,24 (t, 1H, 3, $J = 5,6$ ), 7,10 (d, 2H, 6', 8', $J = 8,5$ ), 6,75 (d, 1H, 12, $J = 8,4$ ), 6,73–6,64 (m, 2H, 5', 9' $J = 8,43$ ), 5,01 (s, 2H, 14), 4,84–4,76 (m, 1H, 2'), 3,91 (dd, 1H, 2, $J = 13,7, 8,2$ ), 2,98 (dd, 2H, 11, $J = 12,4, 6,0$ ), 1,65–1,16 (m, 16H, 6–10, 3')	170,95 (1), 156,08 (8), 156,02 (13), 155,24 (2''), 137,26 (13'), 134,34 (4'), 128,34 (16, 20), 127,71 (17-19), 127,10 (6', 8'), 114,80 (5', 9'), 77,95 (3''), 65,11 (14), 53,93 (2), 47,08 (2'), 29,44 (9), 28,17 (4''-6''), 26,06 (10), 22,37 (3')

<p><b>3</b></p>		<p>9,26 (s, 1H, 10'), 8,04 (d, 2H, 1', <math>J = 8,2</math>), 7,41–7,30 (m, 5H, 15–19), 7,26 (t, 1H, 11, <math>J = 5,6</math>), 7,10 (d, 2H, 6', 8', <math>J = 8,5</math>), 6,73 – 6,66 (d, 2H, 5', 9', <math>J = 8,54</math>), 5,00 (s, 2H, 13), 4,82 (m, 2H, 2), 2,97 (q, 2H, 10, <math>J = 6,4</math>), 1,62–1,24 (m, 7H, 8, 9, 3')</p>	<p>173,82 (1), 156,07 (12, 7'), 137,30 (14), 134,56 (4'), 128,34 (15, 19), 127,70 (16-18), 127,11 (6', 8'), 114,90 (5', 9'), 65,08 (13), 54,31 (2), 46,92 (2'), 40,84 (10), 32,53 (8), 26,03 (9), 22,39 (3')</p>
<p><b>4</b></p>		<p>9,25 (s, 1H, 10'), 8,38 (d, 1H, 1', <math>J = 8,1</math>), 8,17 (s, 1H, 1'), 7,47–7,17 (m, 16H, 15-19, 5''–9'', 11''–15'', 11), 7,06 (d, 2H, 6', 8', <math>J = 8,5</math>), 6,67 (d, 2H, 5', 9', <math>J = 8,5</math>), 5,11 (s, 1H, 3''), 5,02 (s, 2H, 13), 4,85–4,75 (m, 1H, 2), 4,32 (dd, 1H, 2'', <math>J = 14,3, 7,9</math>), 2,97 (dd, 2H, 10, <math>J = 12,6, 6,4</math>), 1,68–1,56, 1,55–1,46, 1,45–1,38 (3m, 4H, 8, 9), 1,27 (d, 3H, 3', <math>J = 6,9</math>)</p>	<p>170,81 (2''), 170,22 (1), 156,04 (11, 7'), 140,52 (4''), 140,33 (10''), 137,26 (14), 134,12 (4'), 128,50 (6', 8'), 128,34 (5', 9'), 128,15 (15, 19), 127,70 (5'', 9'', 11'', 15''), 127,05 (16-18), 126,52 (6''-8'', 12''-14''), 114,84 (5', 9'), 65,11 (13), 55,89 (2), 52,38 (3''), 47,09 (2'), 40,14 (10), 29,75 (8), 25,96 (9), 22,28 (3')</p>
<p><b>5</b></p>		<p>8,42 (d, 1H, 1'', <math>J = 8,1</math>), 8,19 (d, 1H, 1', <math>J = 8,1</math>), 7,36–7,17 (m, 11H, 11, 5''–9'', 11''–15''), 7,06 (d, 2H, 6', 8', <math>J = 8,5</math>), 6,67 (d, 2H, 5', 9', <math>J = 8,5</math>), 5,11 (s, 1H, 3''), 4,86–4,74 (m, 1H, 2), 4,31 (d, 1H, 2'', <math>J = 6,5</math>), 1,75–1,58, 1,57–1,44, 1,41–1,17 (3m, 9H, 8-10, 3')</p>	<p>170,77 (2''), 170,39 (1), 156,06 (7'), 140,55 (4''), 140,38 (10''), 134,16 (4'), 128,52 (6', 8'), 128,15 (5'', 9'', 11'', 15''), 127,06 (6'', 8'', 12'', 14''), 126,54 (7'', 13''), 114,84 (5', 9'), 55,90 (2), 52,48 (3''), 47,07 (2'), 41,00 (10), 29,74 (8), 29,03(9), 22,29 (3')</p>
<p><b>6</b></p>		<p>11,61 (s, 1H, 22), 9,25 (s, 1H, 10'), 8,39 (t, 2H, 1', 1'', 2H, <math>J = 7,1</math>), 8,19 (d, 1H, 11, <math>J = 8,1</math>), 7,50–7,11 (m, 20H, 17–21, 26–30, 5''–9'', 11''–15''), 7,04 (d, 2H, 6', 8', <math>J = 8,5</math>), 6,66 (d, 2H, <math>J = 8,5</math>), 5,22 (s, 2H, 15), 5,10 (s, 1H, 3''), 5,03 (s, 2H, 24), 4,85 – 4,69 (m, 1H, 2), 4,34 (dd, 1H, 2'', <math>J = 14,1, 7,6</math>), 3,30 – 3,16 (m, 2H, 10), 1,68–1,57, 1,54–1,35 (2m, 4H, 8, 9), 1,24 (d, 3H, 3', <math>J = 6,9</math>)</p>	<p>170,83 (2''), 170,12 (1), 163,07 (12), 156,06 (7'), 155,05 (14), 152,63 (23), 140,51 (4''), 140,30 (10''), 136,87 (16), 135,18 (25), 134,11 (4'), 128,50 (6', 8'), 128,35 (5'', 9'', 11'', 15''), 128,13 (17, 21, 26, 30), 127,82 (6'', 8'', 12'', 14''), 127,06 (18-20, 27, 29), 126,52 (7'', 13''), 114,85 (5', 9'), 67,59 (15), 66,36 (24), 55,90 (2), 52,27 (3''), 47,12 (2'), 40,15 (10), 29,69 (8), 24,98 (9), 22,24 (3')</p>

7		<p>9,32 (s, 1H, 10'), 8,56 (d, 1H, 1'', <math>J = 8,1</math>), 8,28 (d, 1H, 1', <math>J = 8,1</math>), 7,81 (t, 1H, 13, <math>J = 5,5</math>), 7,40–7,15 (m, 12H, 11, 14, 5''–9'', 11''–15''), 7,06 (d, 2H, 6', 8', <math>J = 8,5</math>), 6,68 (d, 2H, 5', 9', <math>J = 8,5</math>), 5,17 (s, 1H, 3''), 4,90–4,72 (m, 1H, 2), 4,33 (dd, 1H, 2', <math>J = 14,3, 7,8</math>), 3,08 (dd, 2H, 10, <math>J = 12,6, 6,5</math>), 1,79–1,61, 1,60–1,48, 1,51–1,34 (3m, 4H, 8, 9), 1,27 (d, 3H, 3', <math>J = 6,9</math>)</p>	<p>170,97 (2''), 170,08 (1), 156,91 (12), 156,09 (7'), 140,47 (4''), 140,32 (10''), 134,14 (4'), 128,53 (6', 8'), 128,20 (5'', 9'', 11'', 15''), 127,04 (6'', 8'', 12'', 14''), 126,57 (7'', 13''), 114,87 (5', 9'), 55,82 (2), 52,31 (3''), 47,21 (2'), 40,14 (10), 29,32 (8), 25,10 (9), 22,38 (3')</p>
---	--	--	---



## **5. ZAKLJUČCI**

U ovom radu opisana je sinteza NPY antagonista, hidroklorida amida (*R*)-*N*<sup>2</sup>-(difenilacetil)-(*R*)-*N*-[1-(4-metoksifenil)etil]arginina (**7**). Struktura novog spoja potvrđena je spektroskopskim metodama (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR), te mu je određeno talište. U daljnjim istraživanjima, koja prelaze okvire ovog rada, bit će ispitano njegovo djelovanje u liječenju kardiovaskularnih bolesti.

## **6. LITERATURA**

10 najčešćih uzroka smrti u svijetu, 2016., <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, pristupljeno 28. 5. 2019.

ACE inhibitori i arterijska hipertenzija, 2010., <http://www.kardio.hr/2010/04/14/ace-inhibitori-i-arterijska-hipertenzija/>, pristupljeno 27. 6. 2019.

Akutni koronarni sindrom, 2009., <https://www.kardio.hr/2009/10/28/milii-d-akutni-koronarni-sindrom-13/>, pristupljeno 8. 4. 2019.

Alsharif NZ. Medicinal chemistry and therapeutic relevance of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Pharm Educ*, 2007, 71, 123.

Arterijska hipertenzija, 2019., <https://www.who.int/>, pristupljeno 1. 4. 2019.

Baker L, Meldrum KK, Wang M, Sankula R, Vanam R, Raiesdana A, Tsai B, Hile K, Brown JW, Meldrum DR. The role of estrogen in cardiovascular disease. *J Surg Res*, 2003, 115, 325–344.

Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9, 459–469.

Chaudhry S, Wong E. Ishemijska bolest srca, 2019., <http://www.pathophys.org/acs/>, pristupljeno 20. 6. 2019.

Correale M, Ferraretti A, Monaco I, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti ND. Endothelin-receptor antagonists in the management of pulmonary arterial hypertension: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*, 2018, 14, 253–264.

Cui J, Zhao T, Jiang Y, Zhou H. Inhibitory Effect of Furosemide on Carbonic Anhydrase. *Tsinghua Sci Technol*, 2006, 11, 391–394.

Cushman DW, Ondetti MA. Personal and Historical Perspectives History of the Design of Captopril and Related Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme. 2019, 589-592.

Dzau VJ. Mechanism of Action of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors in Hypertension and Heart Failure. *Drugs*, 1990, 39, 11–16.

Europsko društvo za hipertenziju;, Europsko kardiološko društvo. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. 2007, 23-43.

Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. WITHDRAWN: Diuretics for heart failure. *Cochrane database Syst Rev*, 2016, 184-201.

Francetić I. Farmakoterapijski priručnik. Medicinska naklada Zagreb, 2010, str. 234-240.

Franjčić Panjković L. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije Prevođenje dijela smjernica napravljeno je u suglasnosti s Hrvatskim društvom za hipertenziju. 2013, 25-56.

Franjčić Panjković L. Uloga ljekarnika u liječenju hipertenzije, 2013., [http://www.hljk.hr/Portals/0/Finalno\\_uloga\\_ljekarnika\\_u\\_lijecenju\\_hipertenz\\_26\\_11.pdf](http://www.hljk.hr/Portals/0/Finalno_uloga_ljekarnika_u_lijecenju_hipertenz_26_11.pdf), pristupljeno 6. 4. 2019.

Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, Suradnici. Patofiziologija. Medicinska naklada Zagreb, 2005, str. 813-903.

Good DC. Cerebrovascular Disease, Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Butterworths, 1990, str. 31-49.

Gouva L, Tsatsoulis A. The role of estrogens in cardiovascular disease in the aftermath of clinical trials. *Hormones (Athens)*, 2019, 3, 171–183.

Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol*, 2008, 97, 222–226.

Hidralazin, izosorbid dinitrat, nitroprusid, 2019., <https://www.drugbank.ca>, pristupljeno 20. 6. 2019.

Hilleman DE, Forbes WP. Role of milrinone in the management of congestive heart failure. *DICP*, 1989, 23, 357–362.

Inamdar AA, Inamdar AC. Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J Clin Med*, 2016, 5.

Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*, 2017, 8-33.

Izosorbid dinitrat/mononitrat, 2019., <https://www.drugs.com/monograph/isosorbide-dinitrate-mononitrate.html>, pristupljeno 27. 6. 2019.

Kardioaktivni glikozidi, 2019., <https://www.cvpharmacology.com/cardiostimulatory/digitalis>, pristupljeno 18. 6. 2019.

Kardiovaskularne bolesti, 2019., [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/), pristupljeno 20. 3. 2019.

Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Temeljna i klinička farmakologija. Medicinska naklada Zagreb, 2011, str. 167-271

Keating GM, Goa KL. Nesiritide. *Drugs*, 2003, 63, 47–70.

Knežević A. Antagonisti angiotenzinskih receptora. *Kardio List*, 2010, 270–275.

Knežević A. Beta blokatori i njihova klinička primjena, 2010., <http://www.kardio.hr/2010/11/04/beta-blokatori-i-njihova-klinika-primjena-1dio/>, pristupljeno 30. 6. 2019.

Knežević A. Beta-blokatori i njihova klinička primjena, Medicus. Pliva Croatia, 2000, str. 123-129.

Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkipati SR. The Clinical Use of Ivabradine. 2017, str. 1778-1783.

Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420, 868–874.

Lijekovi u liječenju kardiovaskularnih bolesti, 2019., <https://www.hzjz.hr/>, pristupljeno 18. 6. 2019.

Little WC, Applegate RJ. Congestive heart failure: systolic and diastolic function. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1993, 7, 2–5.

Mavrić Ž, Zaputović L, Vitezić D. Diuretici. *Medicus*, 2019, 117–122.

Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease. *Cardiol Rev*, 2010, 18, 190–197.

Ogrodowczyk M, Dettlaff K, Jelinska A. Beta-Blockers: Current State of Knowledge and Perspectives. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16, 40–54.

Palkhiwala SA, Yu A, Frishman WH. Imidazoline receptor agonist drugs for treatment of

systemic hypertension and congestive heart failure. *Heart Dis*, 2019., 2, 83–92.

Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94, 317–325.

Rahimi K, Emdin CA, Macmahon S. The Epidemiology of Blood Pressure and Its Worldwide Management. *Circulation*, 2017, 12, 441–450.

Registrirani lijekovi iz skupine antagonisti receptora za angiotenzin II, 2019., <https://www.hzzo.hr/en/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/>, pristupljeno 15. 5. 2019.

Rosano GMC, Vitale C, Fini M. Hormone Replacement Therapy and Cardioprotection: What Is Good and What Is Bad for the Cardiovascular System? *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1092, 341–348.

Ružić A, Dalmatin R, Zaputović L. Europske smjernice za zatajivanje srca 2016. *Kardiolog danas-odabrane teme*, 2016, 199–206.

Scott JH, Dunn RJ. Physiology, Aldosterone, 2019, str. 105-121.

Shah SU, Anjum S, Littler WA. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. *Postgrad Med J*, 2004, 80, 271–276.

Sica DA. Alpha 1 Adrenergic Blockers: Current Usage Considerations. *J Clin Hypertens*, 2005, 7, 757–762.

Smjernice u primjeni hormonskoga nadomjesnog liječenja, 2019., <https://ivf.hr/smjernice-u-primjeni-hormonskoga-nadomjesnog-lijecenja/>, pristupljeno 18. 5. 2019.

Talan MI, Ahmet I, Xiao R-P, Lakatta EG.  $\beta_2$  AR agonists in treatment of chronic heart failure: long path to translation. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51, 529–533.

Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15, 527–547.

Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15, 605–621.

Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. U: *Comprehensive Physiology*. Hoboken,

NJ, USA, John Wiley & Sons, Inc., 2015, str. 187–214.

Trimetazidin, 2019., <http://halmed.hr/>, pristupljeno 28. 5. 2019.

Vazodilatatori, 2019., <https://www.cvpharmacology.com/vasodilator/vasodilators>, pristupljeno 25. 6. 2019.

Vitezić D, Mavrić Ž, Zaputović L. Nitrati danas, *Medicus*. Pliva Croatia, 2000, str. 175-179.

Wal P, Wal A, Rai AK, Dixit A. Aliskiren: An orally active renin inhibitor. *J Pharm Bioallied Sci*, 2011, 3, 189–193.

Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane database Syst Rev*, 2018, 116-124.

Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. 2019, str. 106-115.

Zaputović L, Jurjević TZ, Ružić A. *Medix* rujan 2014., pregledni članak Klinička slika zatajivanja srca. 2014, 102-105.

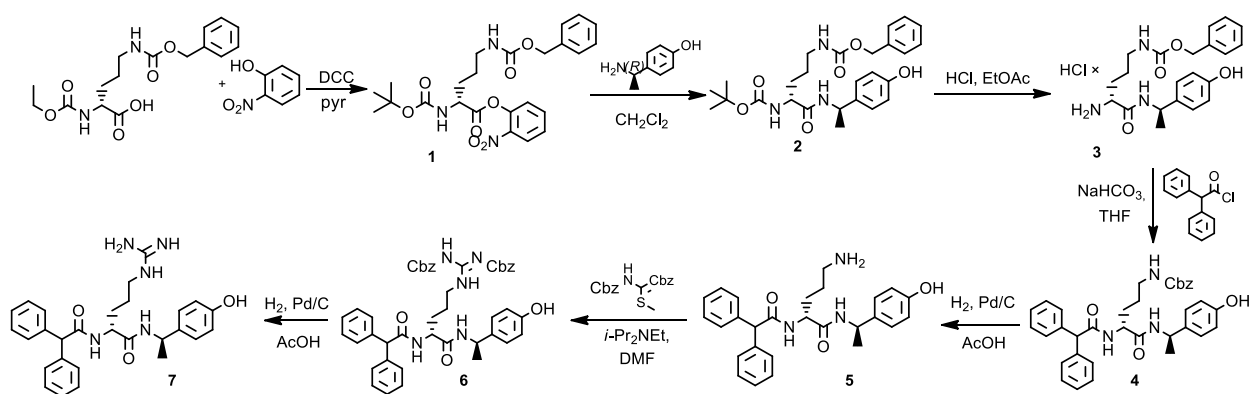
Zaputović L, Mavrić Ž, Vitezić D. Blokatori kalcijevih kanala, *Medicus*. Pliva Croatia, 2000, str. 131-137.

Zorc B. Simpatolitici. *Farm Glas*, 2001, 351–358.



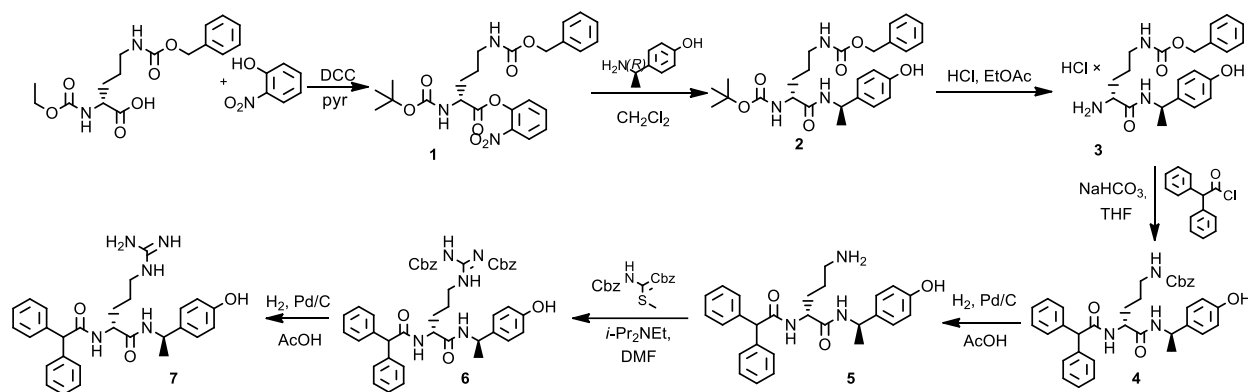
## **7. SAŽETAK**

Neuropeptid Y (NPY) je peptid koji se sastoji od 36 aminokiselina. U posljednjih nekoliko godina ustanovljeno je da je NPY važan ko-transmitter u perifernom živčanom sustavu. U ovom radu dan je pregled literaturnih podataka o kardiovaskularnim bolestima, lijekovima koji se koriste u njihovom liječenju i ulozi estrogena. Detaljnije su opisane ishemijska bolest srca i hipertenzija jer se smatra da će NPY antagonisti biti korisni u njihovom liječenju, budući da otpušteni NPY uzrokuje konstrikciju krvnih žila i smanjenje srčanog tonusa. U svrhu daljnjeg istraživanja potencijalnog učinka na kardiovaskularne bolesti sintetiziran je hidroklorid amida (*R*)-*N*<sup>2</sup>-(difenilacetil)-(*R*)-*N*-[1-(4-metoksifenil)etil]arginin (**7**), a njegova struktura je dokazana spektroskopskim metodama (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR). U daljnjim istraživanjima, koja prelaze okvire ovoga diplomskog rada, bit će ispitano njegovo djelovanje na kardiovaskularni sustav.

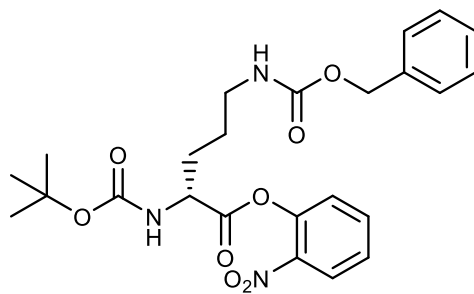


## **8. SUMMARY**

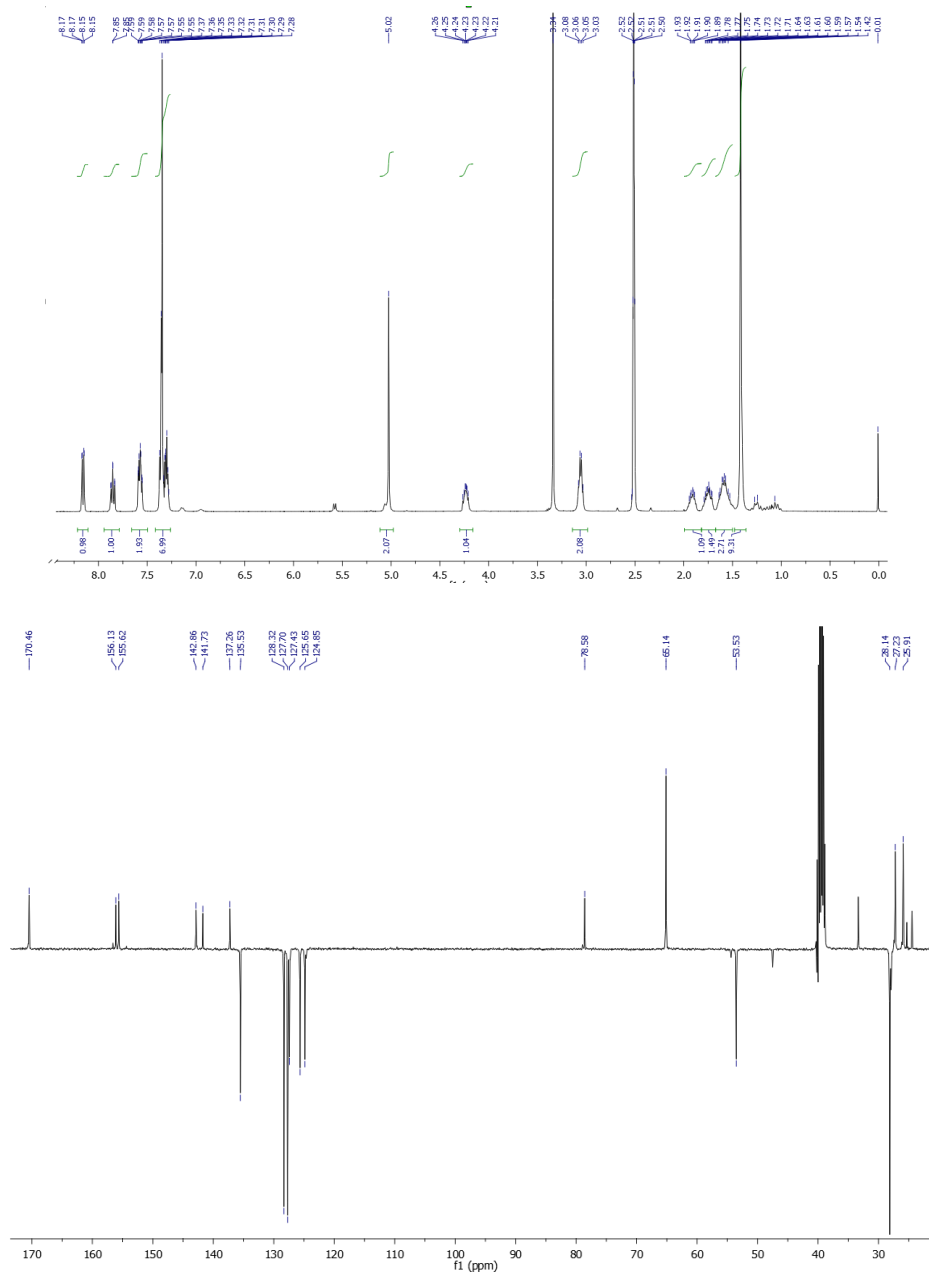
Neuropeptide Y (NPY) is a peptide consisting of 36 aminoacids. Recently, it has been established that NPY is an important co-transmitter in peripheral nervous system. This thesis gives an overview of the current literature regarding cardiovascular diseases, drugs used in cardiovascular medicine and the role of estrogen. Myocardial ischemic heart disease and hypertension are described in more detail since NPY antagonists might be useful in the treatment of these cardiovascular diseases because NPY causes constriction of blood vessels in both the heart and it reduces the cardiac vagal tone. In this work we have prepared (*R*)-*N*<sup>2</sup>-(diphenylacetyl)-(*R*)-*N*-[1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]arginine amide hydrochloride (**7**), NPY antagonist, which was characterized by standard spectroscopic methods (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR). Future investigations will focus on the evaluation of its role in cardiovascular diseases.

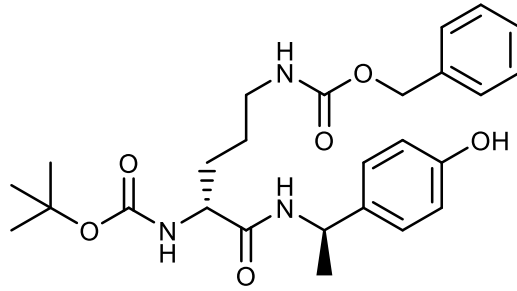


## **9. PRILOZI**

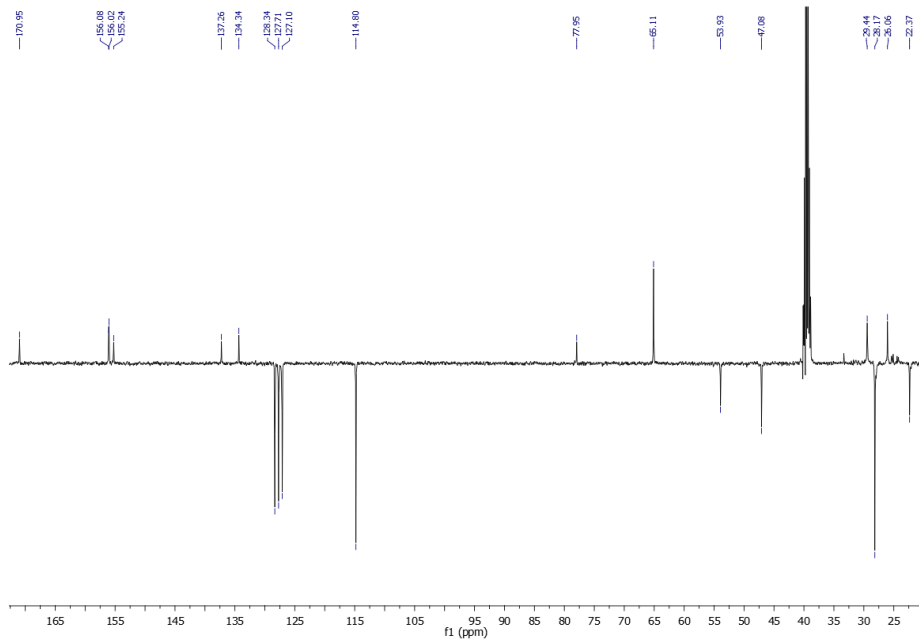
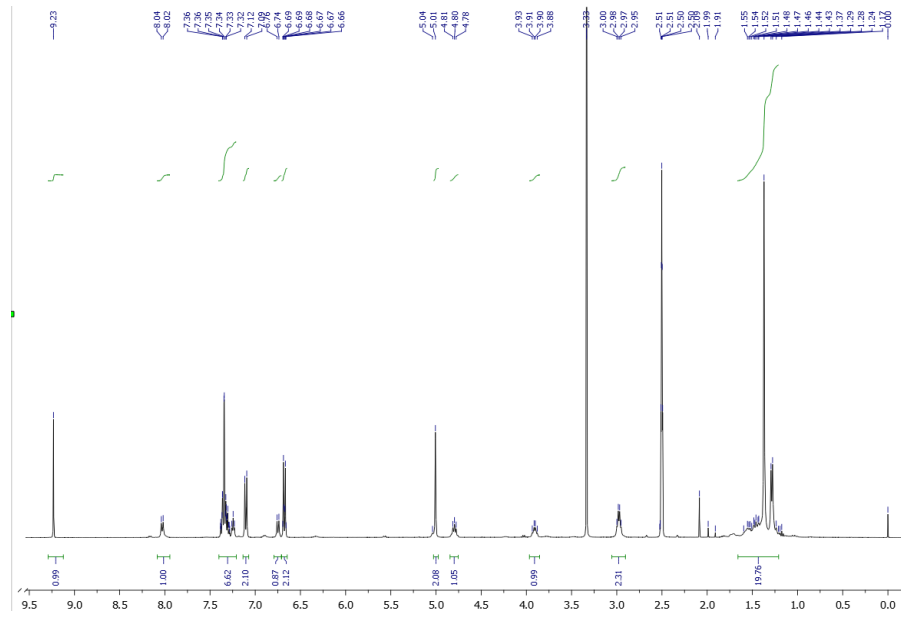


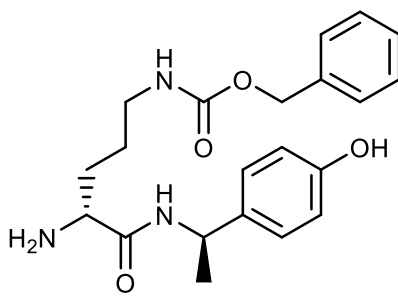
1



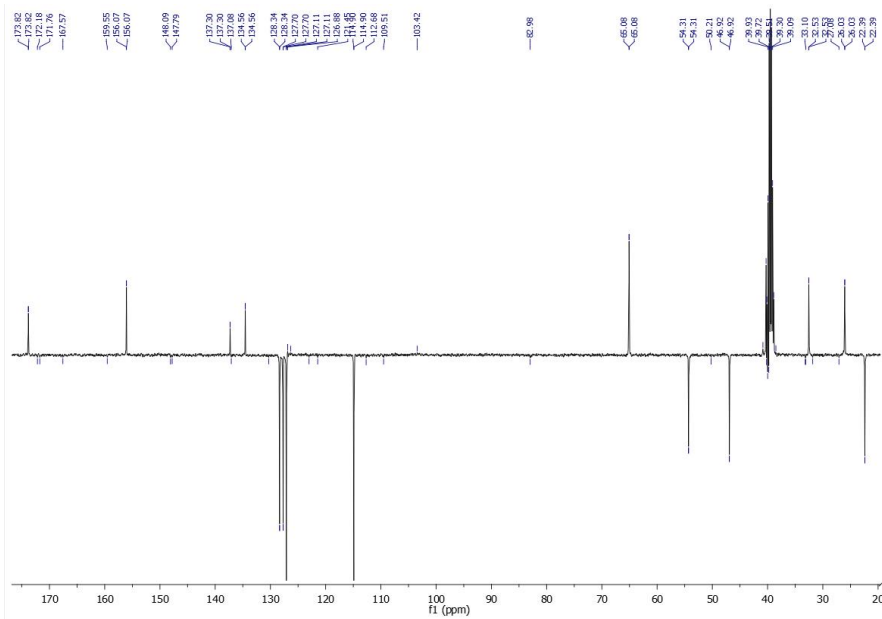
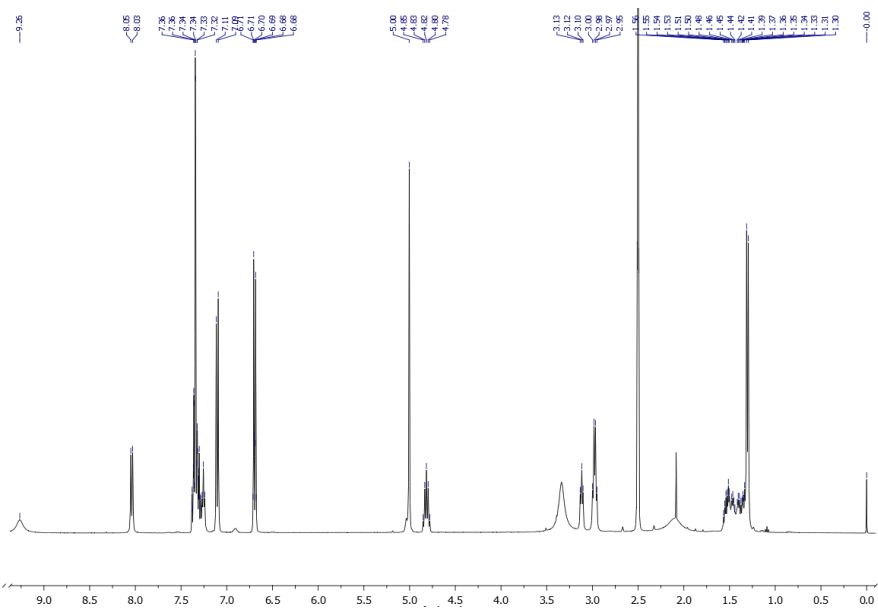


2

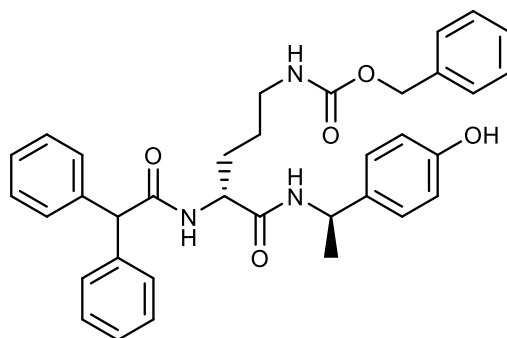




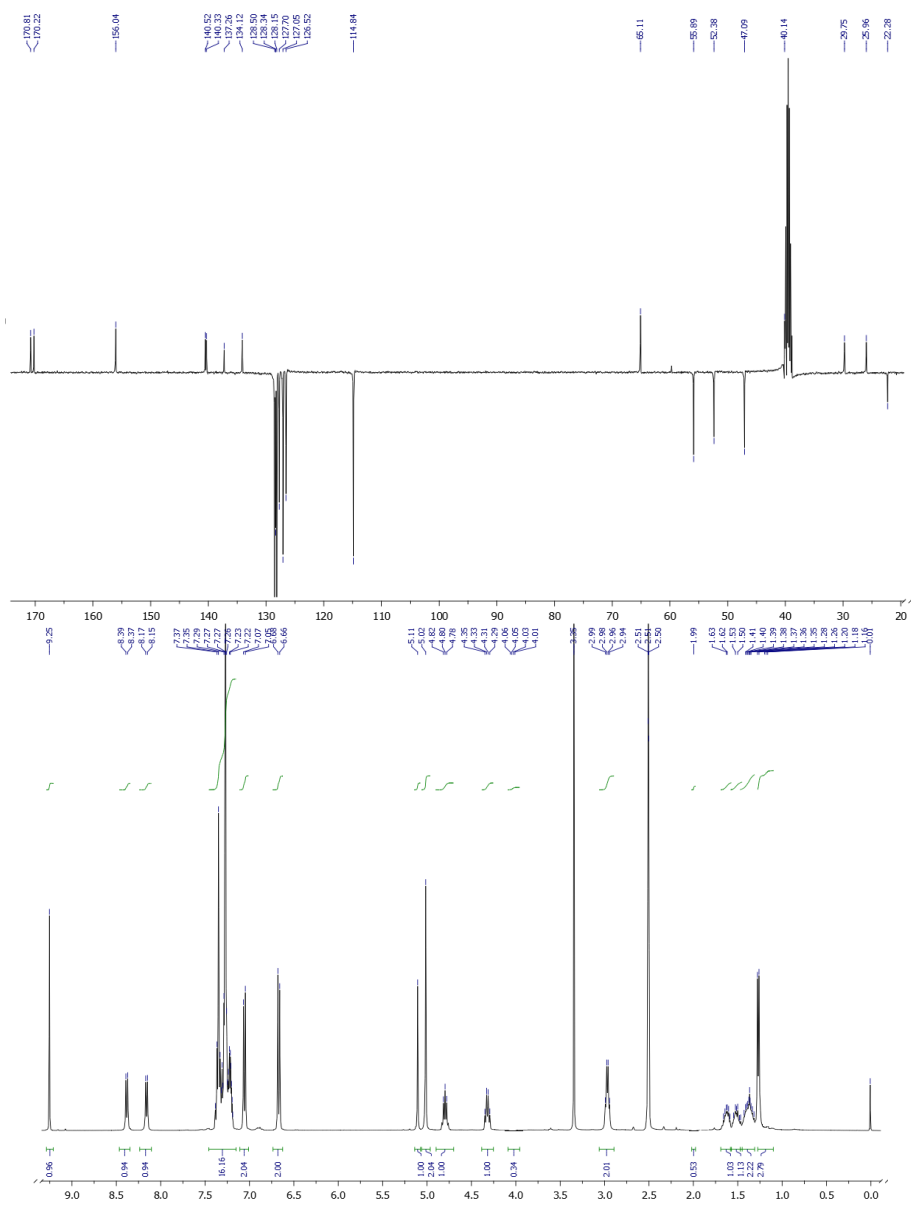
3

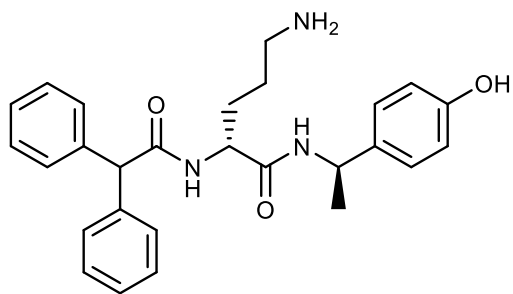




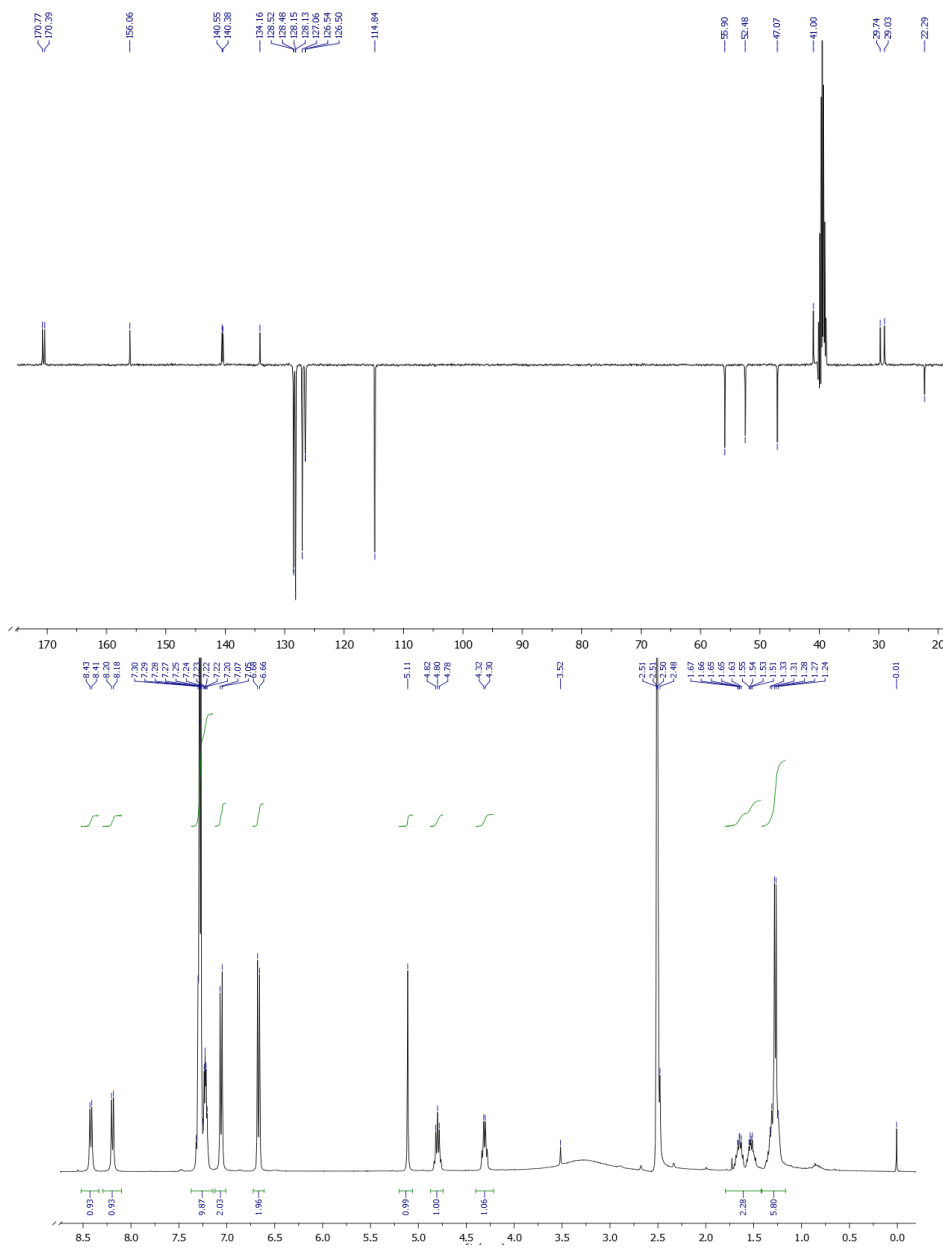


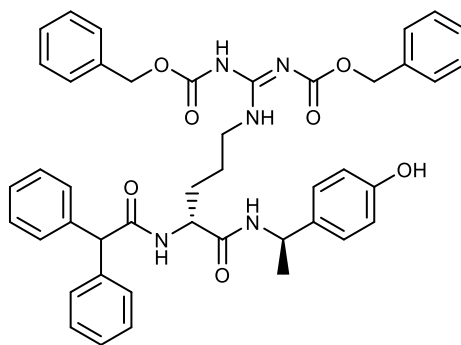
4



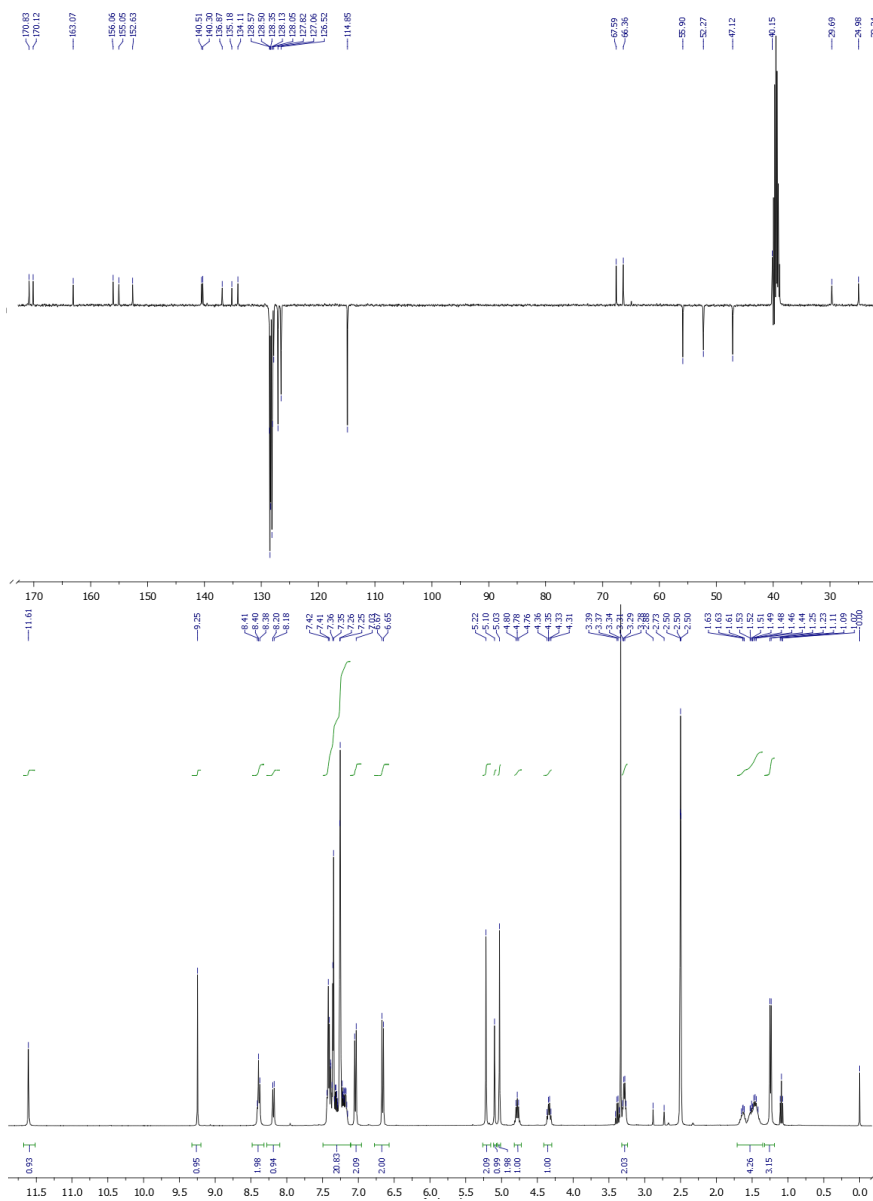


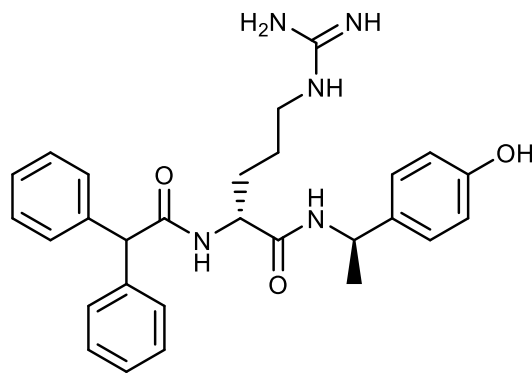
5



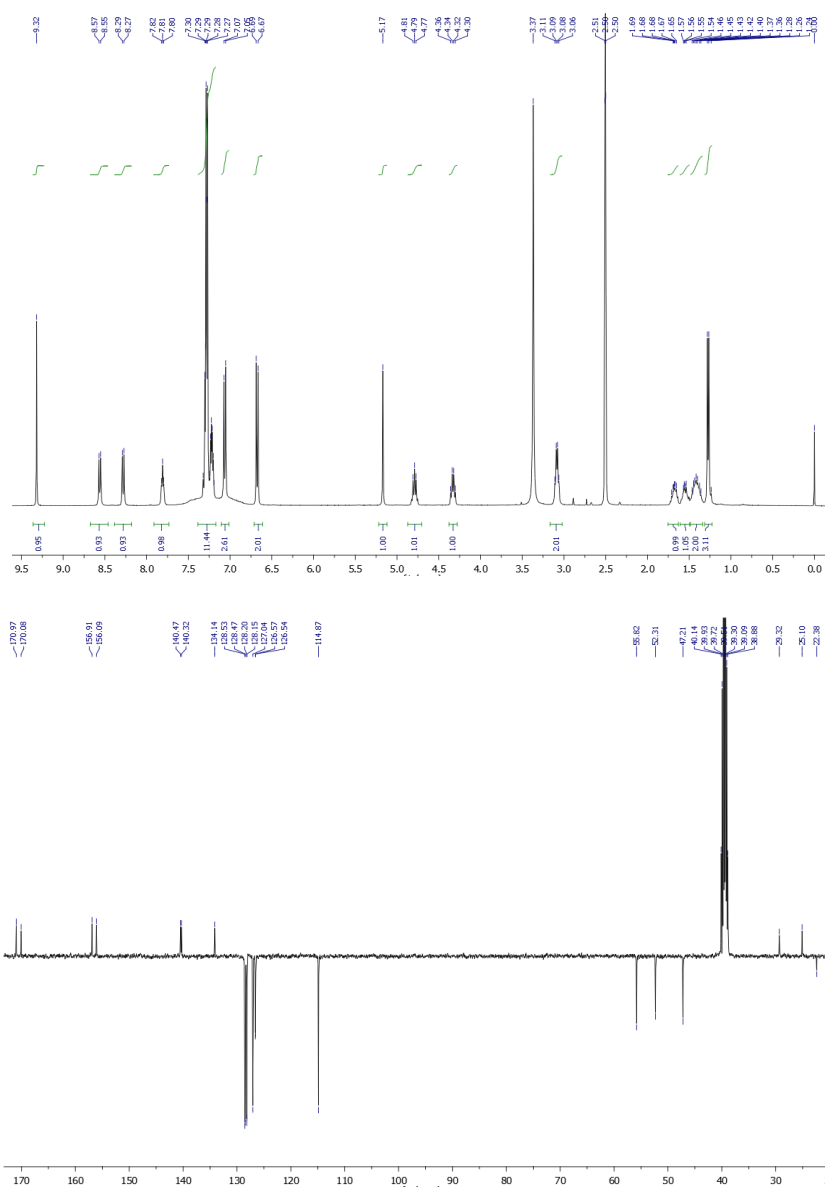


6





7



# **TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmaceutsku kemiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

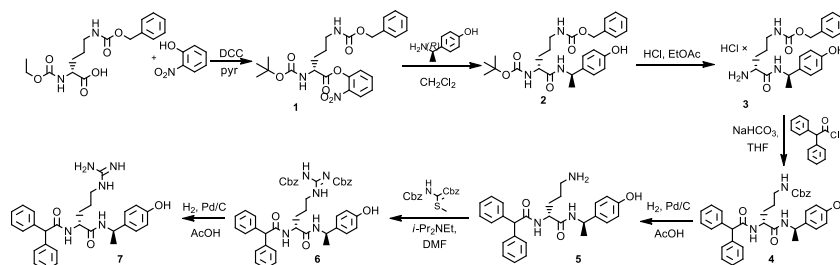
Diplomski rad

## SINTEZA ANTAGONISTA NEUROPEPTIDA Y

Bruna Kulušić

### SAŽETAK

Neuropeptid Y (NPY) je peptid koji se sastoji od 36 aminokiselina. U posljednjih nekoliko godina ustanovljeno je da je NPY važan ko-transmitter u perifernom živčanom sustavu. U ovom radu dan je pregled literaturnih podataka o kardiovaskularnim bolestima, lijekovima koji se koriste u njihovom liječenju i ulozi estrogena. Detaljnije su opisane ishemijska bolest srca i hipertenzija jer se smatra da će NPY antagonisti biti korisni u njihovom liječenju, budući da otpušteni NPY uzrokuje konstrikciju krvnih žila i smanjenje srčanog tonusa. U svrhu daljnjeg istraživanja potencijalnog učinka na kardiovaskularne bolesti sintetiziran je hidroklorid amida (*R*)-*N*<sup>2</sup>-(difenilacetil)-(*R*)-*N*-[1-(4-metoksifenil)etil]arginin (**7**), a njegova struktura je dokazana spektroskopskim metodama (<sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR). U daljnjim istraživanjima, koja prelaze okvire ovoga diplomskog rada, bit će ispitano njegovo djelovanje na kardiovaskularni sustav.



Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 62 stranice, 22 grafička prikaza, 3 tablice i 63 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kardiovaskularne bolesti, neuropeptid Y, antagonist, sinteza

Mentor: **Dr. sc. Zrinka Rajić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Zrinka Rajić**, izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Hrvoje Rimac**, viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta  
**Dr. sc. Jasna Jablan**, docentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: srpanj 2019.

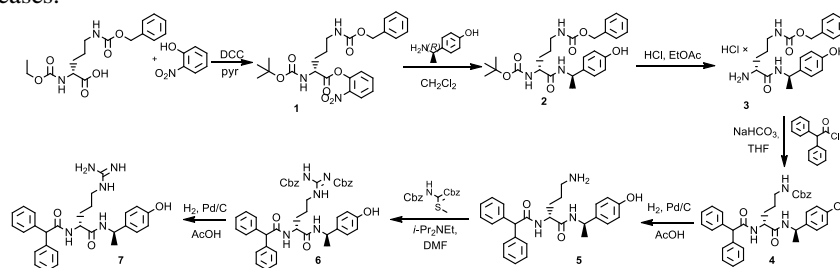
## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

## SYNTHESIS AND CHARACTERISATION OF NPY ANTAGONIST

Bruna Kulušić

### SUMMARY

Neuropeptide Y (NPY) is a peptide consisting of 36 aminoacids. Recently, it has been established that NPY is an important co-transmitter in peripheral nervous system. This thesis gives an overview of the current literature regarding cardiovascular diseases, drugs used in cardiovascular medicine and the role of estrogen. Myocardial ischemic heart disease and hypertension are described in more detail since NPY antagonists might be useful in the treatment of these cardiovascular diseases because NPY causes constriction of blood vessels in both the heart and it reduces the cardiac vagal tone. In this work we have prepared (*R*)-*N*<sup>2</sup>-(diphenylacetyl)-(*R*)-*N*-[1-(4-hydroxyphenyl)ethyl]arginine amide hydrochloride (**7**), NPY antagonist, which was characterized by standard spectroscopic methods (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR). Future investigations will focus on the evaluation of its role in cardiovascular diseases.



The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 62 pages, 22 figures, 3 tables and 63 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Cardiovascular diseases, neuropeptide Y, antagonist, synthesis

Mentor: **Zrinka Rajić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Zrinka Rajić, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Hrvoje Rimac, Ph.D.**, Senior Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Jasna Jablan, Ph.D.**, Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2019.