

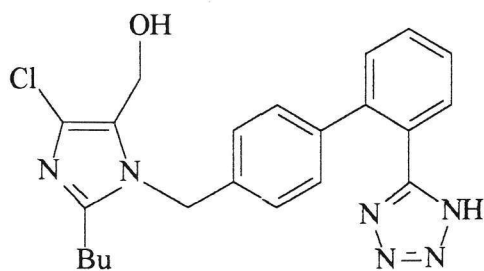
ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗΣ ΤΟΥ ΔΡΑΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΗ EXP-3174 ΤΟΥ ΑΝΤΙΠΕΡΤΑΣΙ_ΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ LOSARTAN

Μαρία Ζερβού¹, Α. Κολοκούρης¹, Θ. Μαυρομούστακος¹, Κ. Σκρέττας, και Ι. Μαιτσούκας²

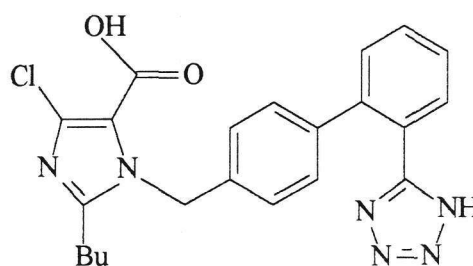
¹Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Β. Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα.

²Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίον 26500, Πάτρα.

Η Αγγειοτασίνη II (All) είναι ένα οκταπεπτίδιο που εμπλέκεται στην αύξηση της πίεσης στο αίμα. Για τη θεραπεία της υπέρτασης έχουν αναπτυχθεί συνθετικά μόρια που δρούν απευθείας στον υποδοχέα της All. Οι ερευνητικές προσπάθειες επιβραβεύθηκαν με τη σύνθεση του Losartan, ενός ισχυρού και εκλεκτικού ανταγωνιστή της All για τον υποδοχέα AT₁, που πρόσφατα κυκλοφόρησε ως νέο φάρμακο για τη θεραπεία της υπέρτασης. Πιστεύεται ότι το Losartan μεταβολίζεται στον οργανισμό στην ένωση EXP-3174.



LOSARTAN



EXP-3174

Το 1994 το εργαστήριο μας αφού πρότεινε ένα πρότυπο για τη διαμόρφωση της All, προχώρησε στη μελέτη της διαμόρφωσης του δραστικού μεταβολίτη του Losartan, EXP-3174 σε μια προσπάθεια προσαρμογής του με τη διαμόρφωση της All με σκοπό την αποκάλυψη στερεοηλεκτρονιακών ομοιοτήτων.

Η μελέτη της διαμόρφωσης έγινε με την εφαρμογή σύγχρονων NMR τεχνικών δύο διαστάσεων. Η χρήση αλγόριθμων προσαρμογής έδειξαν ότι οι χαμηλά ενεργειακά διαμορφώσεις του EXP-3174 είχαν καλή προσαρμογή με το πρότυπο της All.