



تفريغ ميديسينال

Cardiovascular agents
Antianginal drugs and vasodilators: **محاضرة:**

الصيدلانية:



لجان الدفوعات



اللهم إني استودعك كل ما قرأته وكل ما
حفظته وتعلمته، فأسألك أن تردّه إليّ عند
الحاجة له، فأنت القادر على كل شيء.



Cardiovascular agents

Antianginal drugs and vasodilators

ادرسوا شأني الـ HPT قبل هاد الشأني بتهي الامور اسجل

+ الدكتور مشيت على كثير اشياء حاولت امطلكم عليها شرح يكون واضح

Introduction

کٹنا، سچا، درد

Angina Pectoris: strangulation in chest.

It is characterized by severe constricting pain in the chest, often radiating to left shoulder and down the arm.

Angina is considered the principal symptom of ischemic heart disease.

شو مسببات الـ Angina ؟

Etiology

① الصيدة
② جدول الفايصل



- **Insufficiency of the coronary blood flow (mainly due to atherosclerosis)**
- +
- **Inadequate blood supply to the tissue**

- **Cardiac discomfort (Angina)**



Goal of treatment

بالحج موهووعا ال O_2
بالحج استعماله
↓
بريح العضلة

بزيد ال Blood Supply

The main goal in the prevention & relief of angina is to limit the O_2 requirement of the heart, so that the amount of blood supplied by the incapable arteries is adequate.

كيف بدى احقق الموهووعا؟
يستعمل

Vasodilators are used to:

1. Reduce cardiac consumption of O_2 .
2. Reduce peripheral vascular resistant.
3. Useful in patients with C.H.F.

معلومات قد يمة

الذكورة ما حكتي

← وسعت ال Vines
شو بيري؟

هجرة القلب وملهها دم اقل ↓ preload
القلب راح يشتغل بمجهود اقل

← وسعت ال Coronary art...
شو بيري؟

عضلة القلب وملهها دم غني بال O_2

← وسعت ال Arteries
القلب ما يبنيطر رضع بقوة كيرة

Antianginal agents:

- 1. Nitrovasodilator. موسمين وراة
نريكن عليهم
- 2. Calcium antagonists.
- 3. Beta blockers and Miscellaneous vasodilators.

MOA of Nitric Oxide (NO):

الوظيفة الأساسية:

قوي - يعني يوسّع الأوعية الدموية Vasodilator هو NO

هاد الشرح من GPT
بعمل عليكم المخطط اي رحن

الخطوات بالتفصيل:

موجودة بالسلايد

1. إنتاج NO:

- **Nitric Oxide Synthase (NOS)** بواسطة إنزيم اسمه **L-arginine** يُنتج داخل الجسم من الحمض الأميني **NO**.
- يتم إنتاجه في:
 - خلايا البطانة الوعائية (endothelial cells).
 - أو يُعطى كدواء (مثل: nitroglycerin).

2. في جدار الوعاء الدموي (smooth muscle cells) يدخل إلى خلايا العضلات الملساء NO.

3. تنشيط إنزيم **Guanylyl Cyclase**:

- **soluble guanylyl cyclase (sGC)** يفعل إنزيم اسمه NO.

4. إنتاج cGMP:

- **sGC** يحول **GTP** → **cGMP (cyclic GMP)**.

5. **Protein Kinase G (PKG)** يفعل cGMP:

- **PKG** يعمل مجموعة تغييرات تؤدي إلى:

↓ الكالسيوم داخل الخلية ✓

✓ استرخاء العضلات الملساء

✓ توسيع الوعاء الدموي (Vasodilation)

النتيجة النهائية:

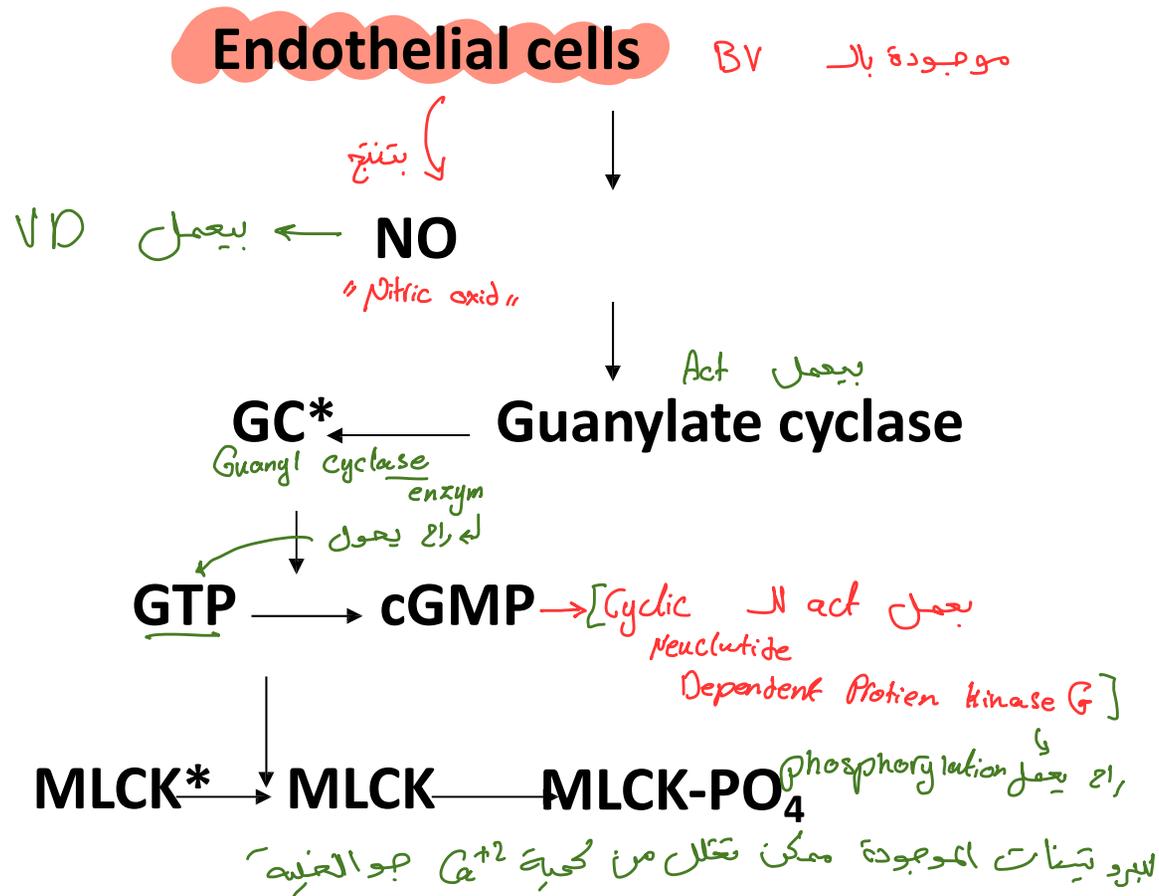
توسع الشرايين والأوردة → ↓ الضغط، ↓ الحمل على القلب، ↑ تدفق الدم

أدوية تشتغل عبر NO:

- **Nitroglycerin**
- **Isosorbide dinitrate**
- **Sodium nitroprusside**

BV = Blood vessels
V.D = Vaso dilation
act = activation

M.O.A of Nitrovasodilators:



? Q1:

What is the primary intracellular target of nitric oxide (NO) in smooth muscle cells?

- A. Adenylyl cyclase
- B. Guanylyl cyclase
- C. Phospholipase C
- D. Protein kinase A

✓ Answer: B. Guanylyl cyclase

Q4:

Q2:

Activation of guanylyl cyclase by NO leads to increased production of:

- A. cAMP
- B. GTP
- C. cGMP
- D. ATP

✓ Answer: C. cGMP

Q5:

Q3:

Which of the following second messengers is directly responsible for smooth muscle relaxation in NO signaling?

- A. cAMP
- B. DAG
- C. cGMP
- D. IP3

Done

لحد الآن؟؟

كلهم راح يكونوا Pro-Drugs

بالجسم راح يفرزنا NO

بيفرعوا بال pharmacokinetics

وكلهم يشتغلوا بنفس NOA

الاسم التجاري

Isosorbide dinitrate (Isoket)

عنده Nitrate

• Mechanism of action: **generating nitric oxide.**

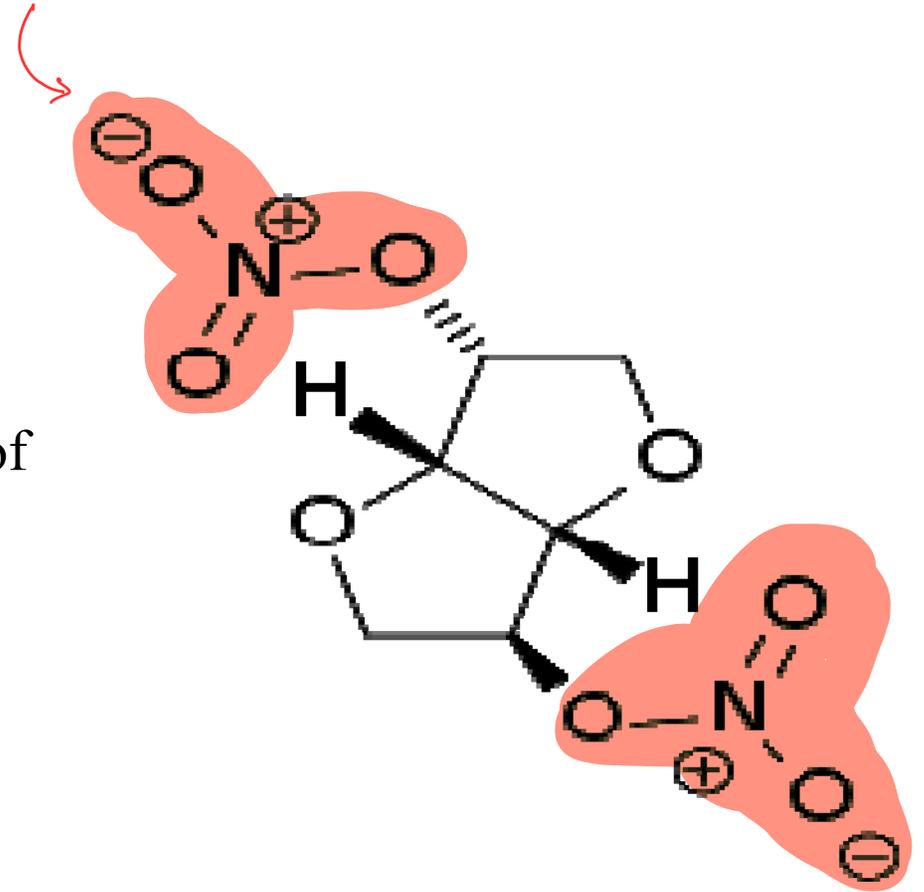
• Therapeutic uses: decreasing the spasm of coronary arteries. Relax vein so it decreases preload! (Sublingual and oral).

• Gas, quick onset, 5 min duration

• **Nitric oxide N₂O**

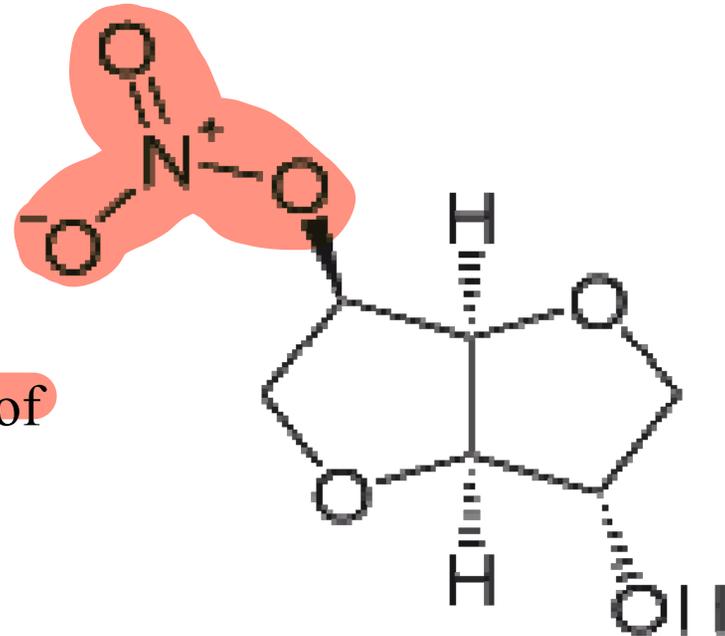
• **Nitrous Oxide 2ed msgner**

← راح يدخل بالمخاط الموجود فوق



Isosorbide mononitrate (Elantan)

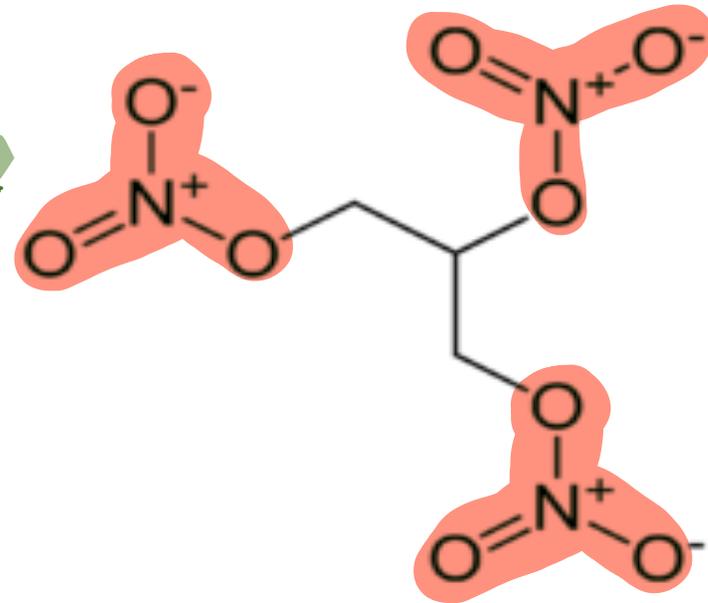
- Mechanism of action:
- Therapeutic uses: only oral route because of slow onset of action (1 hour)

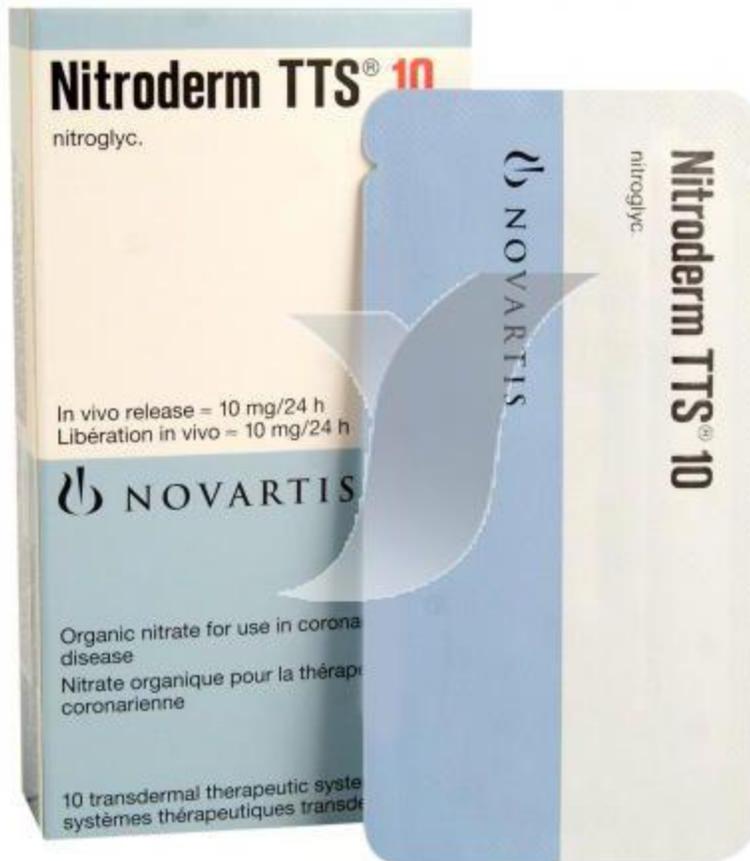


بلاقيه بالهيدليه
باسم

Nitroglycerin (Nitroderm TTS-10 Nitroderm TTS-5)

- Mechanism of action:
- Therapeutic uses: (Oral, sublingual (2 min) and transdermal!)
- Gas, rapid onset, short duration.





Nitroderm TTS® 10

nitroglyc.

In vivo release = 10 mg/24 h
Libération in vivo = 10 mg/24 h

NOVARTIS

Organic nitrate for use in corona
disease
Nitrate organique pour la thérapie
coronarienne

10 transdermal therapeutic syste
systèmes thérapeutiques transder

NOVARTIS

nitroglyc.

Nitroderm TTS® 10

Beta Blockers

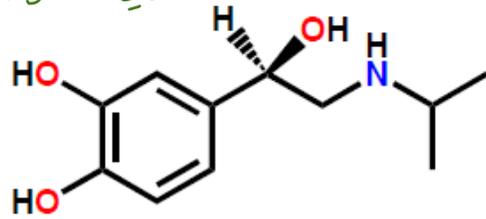
لہ انشرح باللفظ بيشا بى HPT



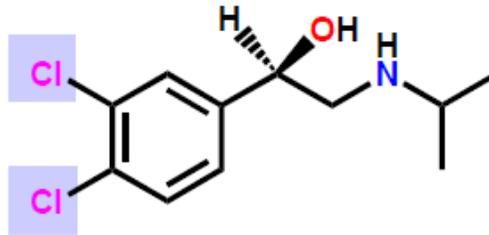
4. Converting an agonist to a partial agonist

الدكتورة مرت عليه

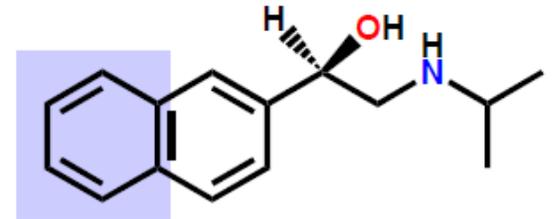
شرح شرح



Isoprenaline
(agonist)



Dichloroisoprenaline
(partial agonist)



Pronethalol
(partial agonist)

زيادة الـ lipophilicity



Notes

- Phenol groups are not required for antagonist activity
- Add extra binding groups to convert an agonist to an antagonist
- Hydrophobic groups form extra van der Waals interactions
- Structure binds but produces a different induced fit
- Act as partial agonists
 - weakly activate receptors
 - block natural messenger

شرح الـ اسلايد

👉 أول ملاحظة مهمة:

Phenol groups are NOT required for antagonist activity

يعني: وجود مجموعة الفينول (OH- على البنزين) مش ضروري عشان يكون الدواء **antagonist**.

← هذا يعني إنه إحنا ما بنحتاج نكوّن **hydrogen bonding** مع نفس الأماكن اللي **agonist** كان يشتغل فيها، لأنه هدفنا مش تفعيل الريسبيبتور، بل بس نربط ونسكر عليه.

+ Add extra binding groups to convert an agonist to an antagonist

بكل بساطة:

نضيف مجموعات إضافية ترتبط بأماكن مختلفة في ال **receptor**



Antagonist → هيك بنمنع التفعيل ✓

مثال: إضافة **ether group** زي ما شفنا في **Propranolol**، أو **chain extension**، أو **hydrophobic tail**.

● Hydrophobic groups form extra van der Waals interactions

يعني لما نضيف مجموعات غير قطبية (**hydrophobic**)، مثل: **alkyl chains** أو **aromatic rings**.



بتكوّن روابط ضعيفة مع الأجزاء المائية من الريسبيبتور → **van der Waals**

← هاي الروابط بتثبت الدواء أكثر بالريسبيبتور، بدون ما تفعّله.

🌿 Structure binds but produces a different induced fit

هاي نقطة مهمة جداً!

الدواء بيرتبط بالـ **receptor**.

بس بدل ما يخليه "يتغير شكله" بطريقة تفعّله (**induced fit like agonist**).



✓ بيخليه ياخذ شكل غير مفعّل → يعني **Antagonist** أو حتى **Partial agonist**.

◆ طيب شو هم **Partial Agonists**؟

هدول أدوية بترتبط وتشتغل شوي، بس مش بنفس القوة زي **agonist** الطبيعي:

- **Weak activation** ✓ (يعني يشتغل بس بنسبة قليلة).
- **Block natural messenger** ✓ (ببساطة) من إنه يرتبط → فبيشتغل كأنه **Antagonist** "نسبياً".

← بمعنى: بنفع بالاثنين حسب الحالة

1. استخدمنا **Chain Extension Strategy** 🛠️

→ يعني مدينا سلسلة كربونية (**Spacer**)، وخلينا المجموعة النشطة توصل لمنطقة ثانية بالريسبيبتور. ✓ هاد خلى الربط يصير أقوى، بس بدون تفعيل الريسبيبتور.

2. غيرنا مكان **Substituent** على الحلقة العطرية

→ يعني بدل ما تكون بنفس الموقع، حطيناها بمكان مختلف. ✓ هاد غير الـ **binding mode**، وخلي الدواء يرتبط بدون تفعيل → **Antagonist**.

3. أضفنا **Ether group (-O-)** 🧪

وهاد مهم!

الـ **ether** اشتغل كـ **Hydrogen bond acceptor** →

✓ ثبت الدواء داخل الـ **receptor** أكثر، ورفع الفعالية كمضاد.

🔥 النتيجة؟

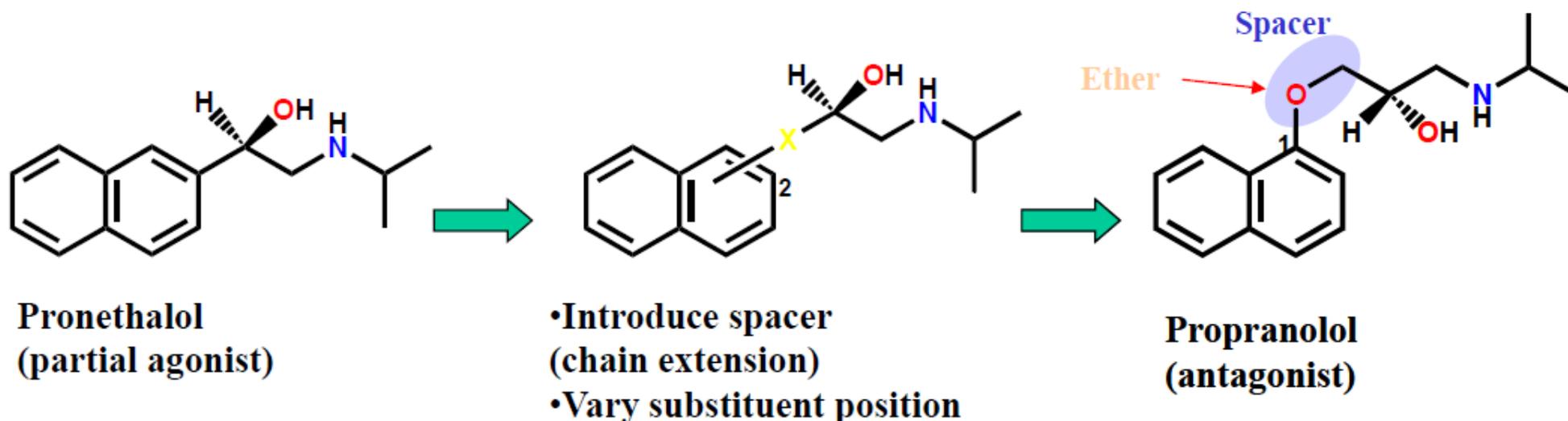
- النشاط كمضاد (**Antagonist Activity**) صار أقوى بـ **10-20** مرة.
- صار ما ينشّط الريسبيبتور أبداً، بس يسدّه على غيره → **Antagonist** حقيقي 🧤.

🧪 **Propranolol** – معلومات إضافية:

- يُستخدم كـ **racemate** (خليط من الإناثيومرات).
- بس الـ **S-enantiomer** هو اللي فعّال!
- هيكله العام اسمه: **Aryloxypropanolamine**.
- هو **non-selective beta blocker** → يسد β_1 و β_2 receptors.

← شرح السلايد

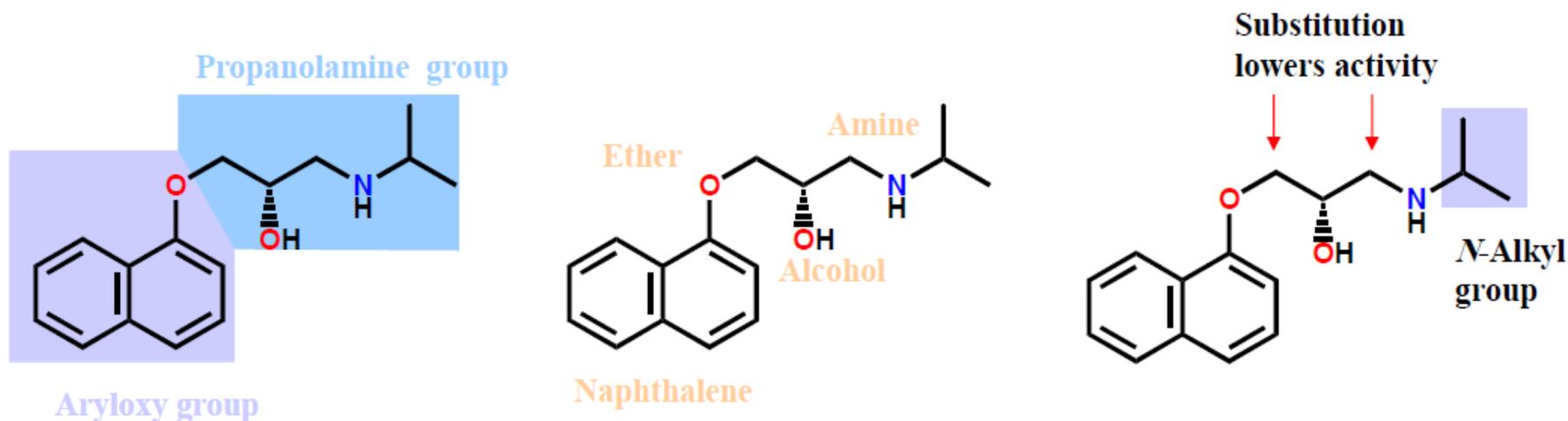
5. Converting a partial agonist to an antagonist



Notes on propranolol

- Spacer introduced - chain extension strategy
- Substituent is positioned at a different part of the ring
- Ether group acts as a hydrogen bond acceptor (extension strategy)
- 10-20 times greater antagonist activity
- Used clinically as a racemate
- S*-Enantiomer is the active enantiomer
- Aryloxypropanolamine structure
- Activates β_1 and β_2 adrenoceptors

7. SAR on aryloxypropanolamines



Notes

- Ether acts as a hydrogen bond acceptor
- Ether can be replaced with an alternative HBA (O or NH)
- Alcohol is essential as a hydrogen bonding group
- Amine is ionised and forms an ionic bond with the binding site
- Amine must be secondary
- Naphthalene is replacable with heteroaromatic rings
- Branched *N*-alkyl group fits a hydrophobic pocket
- Extension of *N*-alkyl group with *N*-arylethyl group is beneficial

↓ شرحهم نقطة نقطة وبالعربي كمان

☁ 1. Ether acts as a hydrogen bond acceptor

الـ ether group (-O-) يشغل ك حامل للهيدروجين (HBA)
 ← يعني: بياخذ رابطة هيدروجينية من جزء داخل الـ receptor.
 ✓ هذا يساعد في تثبيت الدواء داخل الـ binding site.

🔄 2. Ether can be replaced with an alternative HBA (O or NH)

مش شرط يكون "أوكسجين" بالضبط.
 يمكن نستبدله بـ NH أو أي مجموعة تقدر تأخذ رابطة هيدروجينية (H-bond acceptor)
 ↓
 ✓ مرونة أكثر في تصميم الدواء، بدون خسارة التفاعل المهم.

🍷 3. Alcohol is essential as a hydrogen bonding group

وجود مجموعة OH (الكحول) مهم جداً!
 ← لأنه بتكوّن رابطة هيدروجينية إضافية، غالباً مع سيرين أو ثيروسين داخل الـ ريسيبيتور.
 ✓ هاي بتعطي تثبيت أقوى → activity أعلى.

🌟 4. Amine is ionised and forms an ionic bond with the binding site

الـ amine group (-NH-) بيكون مشحون (ionized) عند pH الجسم،
 ← وبيعمل رابطة أيونية قوية مع جزء مشحون بالريسيبيتور (زي carboxylate).
 ✓ هاي من أقوى الروابط → مهمة جداً لتثبيت الدواء



🧩 5. Amine must be secondary

ليش مش primary أو tertiary؟
 • ممكن يعمل روابط زيادة مش مرغوية Primary amine
 • كبير ومعيق Tertiary.



✓ Secondary amine مناسب تماماً للتفاعل المطلوب بدون مشاكل إضافية

🌀 6. Naphthalene is replaceable with heteroaromatic rings

النفثالين (الجزء العطري في الهيكل) ممكن نستبدله بـ حلقات غير متجانسة (heteroaromatics)
 مثل:
 • Pyridine
 • Indole

← عشان نعدل خصائص الدواء (مثل الذوبان أو الانتقائية) بدون ما نخسر التفاعل العطري.

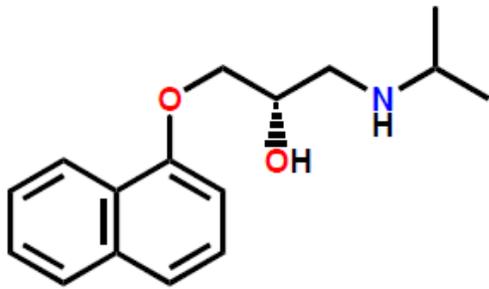
👉 7. Branched N-alkyl group fits a hydrophobic pocket

لو حطينا مجموعة جانبية متفرعة على النيتروجين (زي isopropyl)،
 ← هاي بتدخل بجيب hydrophobic داخل الـ ريسيبيتور
 ✓ وتكوّن Van der Waals interactions → ثبات أكثر.

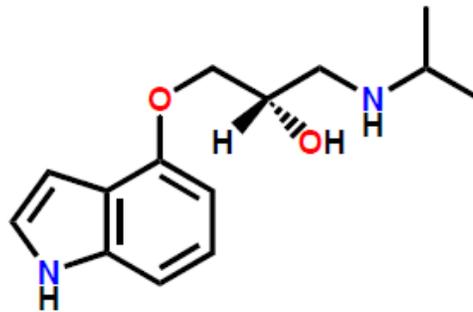
🧬 8. Extension of N-alkyl group with N-arylethyl is beneficial

لو مدينا السلسلة أكثر (مثلاً N-CH₂CH₂-Aryl)،
 ← نوصل لمناطق أعمق بالريسيبيتور →
 ✓ يمكن تزيد الانتقائية والقوة التثبيئية

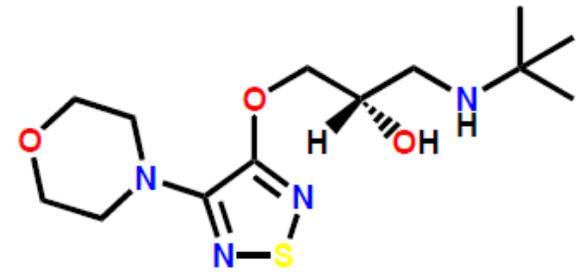
8. Variation of the naphthalene ring



Propranolol



Pindolol



Timolol

لحد هتون كانوا Non-Selective من زانف الاربو و COPD ما بقدرنا يا جدرهم



لے، راجو عملوا ← Second Gen ← کا نوا β_1 Selective ف safe عملی ہرول
المراہنی

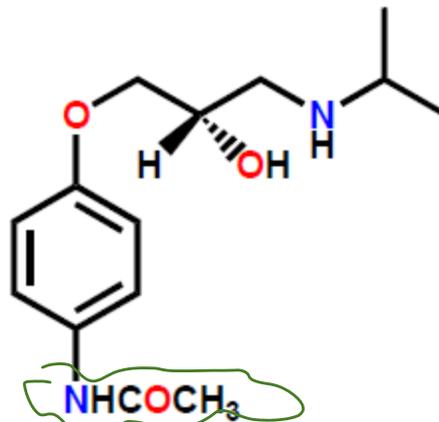
9. Second generation β -blockers

Notes

- Propranolol acts against both β_1 and β_2 -adrenoceptors
- Cannot be used with asthmatic patients
- Antagonism of β_2 -adrenoceptors constricts airways
- Second generation β -blockers are designed to be β_1 -selective

9. Second generation β -blockers

Practolol



β_1 Selectivity (para) \leftarrow

Notes

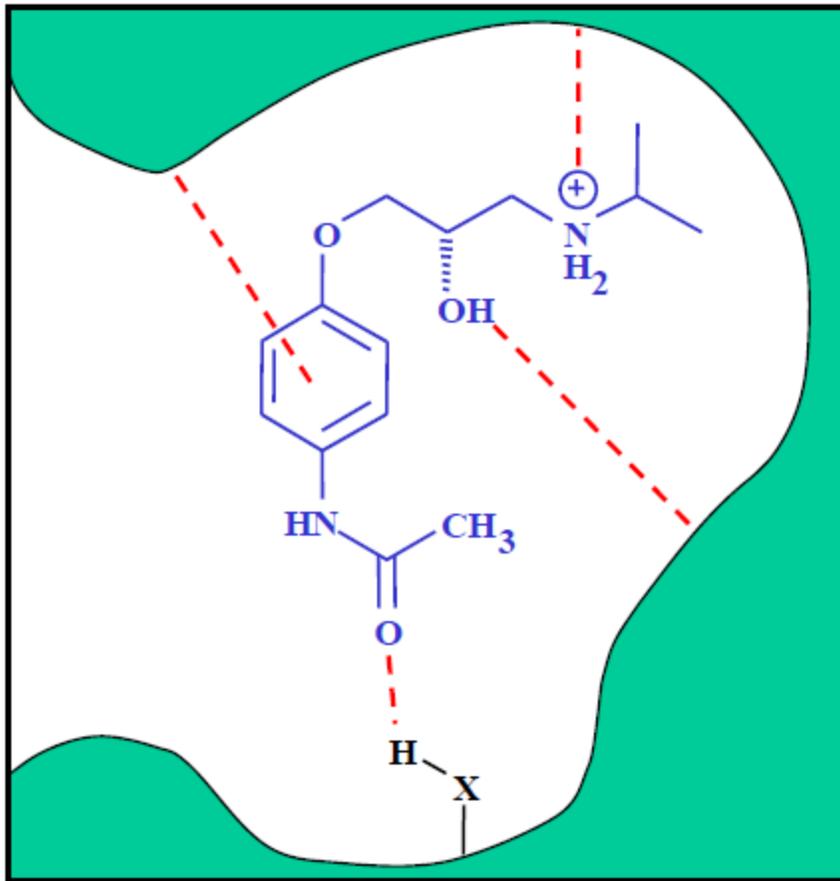
- Selective cardiac β_1 -antagonist
- More polar
- Less CNS side effects
- First cardioselective β_1 -blocker used for the treatment of angina and hypertension
- Withdrawn due to serious side effects in some patients

9. Second generation β -blockers

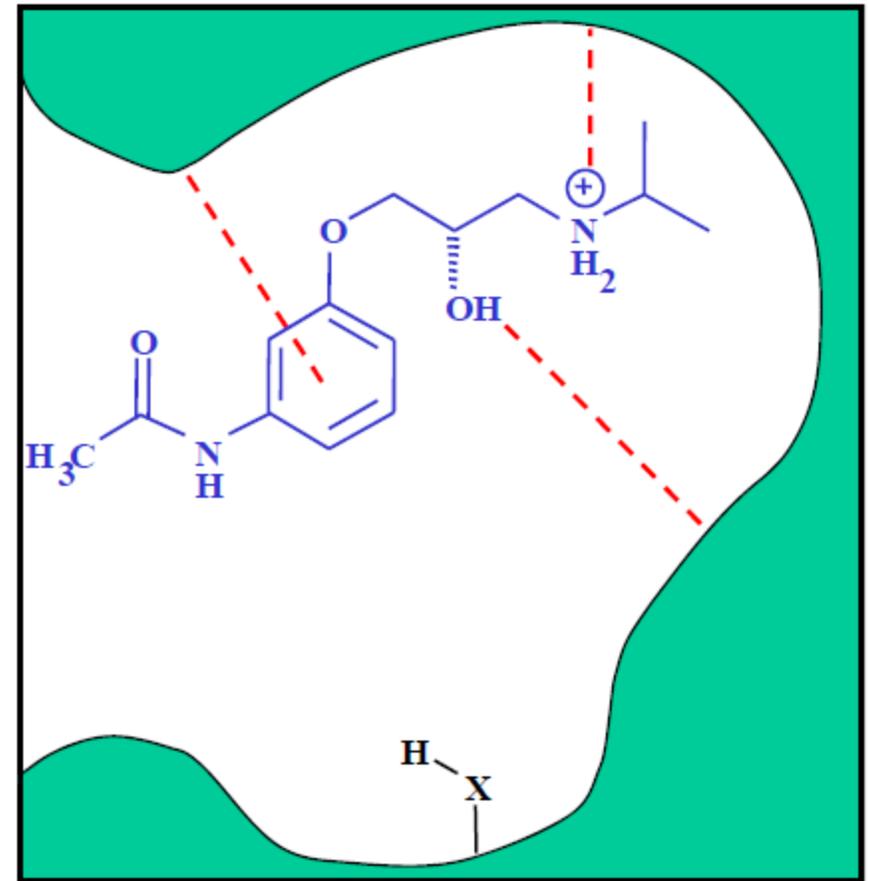
هون حڪت انه
م شروع من
قبل

Practolol - binding interactions

- Amido group must be *para* for β_1 -selectivity مشن يعطي β_1
- Extra hydrogen bonding interaction takes place بنيدال Affinity
- Not possible with β_2 -adrenoceptor ما پر بھاعا β_2



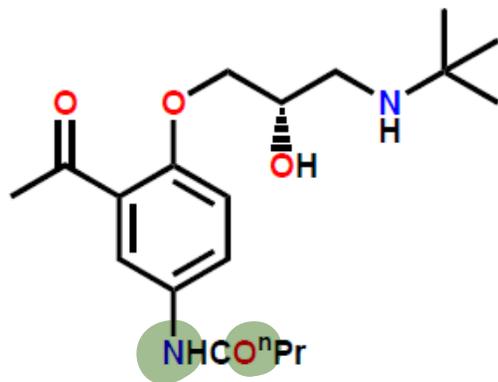
para substitution
Extra H-bonding interaction



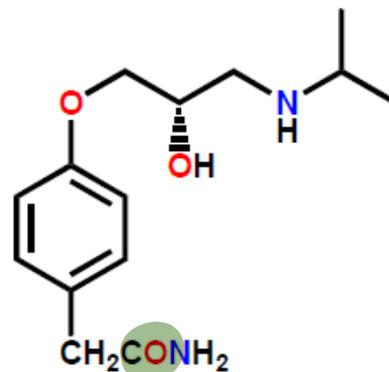
meta substitution

9. Second generation β -blockers

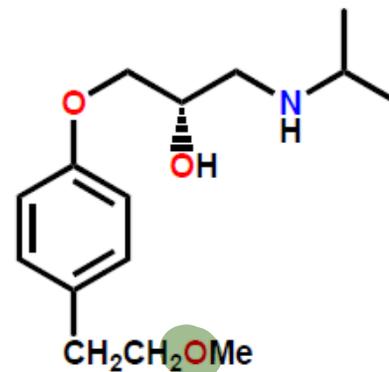
Other agents



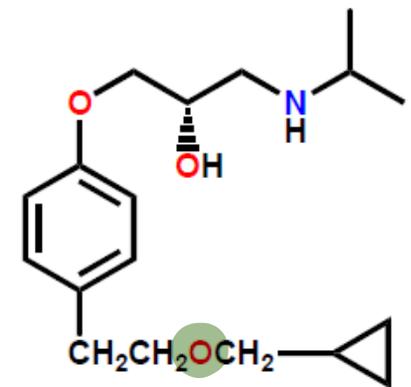
Acebutolol



Atenolol



Metoprolol



Betaxolol

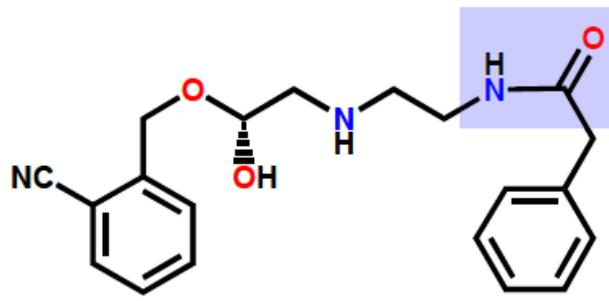
H-Bonding
acceptor

10. Third generation β -blockers

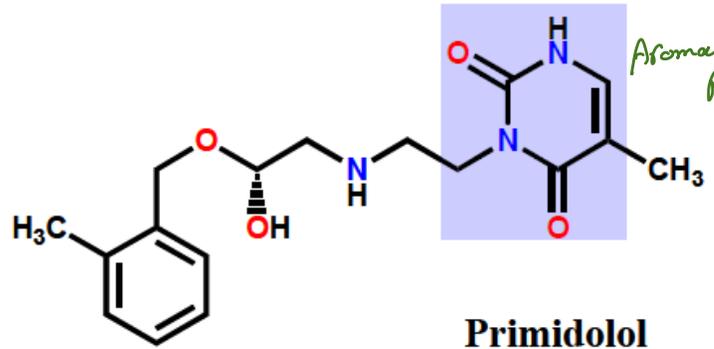
Notes

- Includes an *N*-arylalkyl group
- Additional hydrogen bonding interactions are possible
- Extension strategy

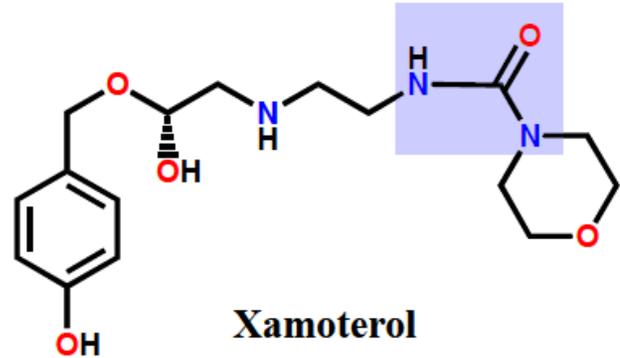
ہون گانتے علی
Chain part
مش علی ال
Aromatic part



Epanolol



Primidolol



Xamoterol

 Extra H-bonding interactions

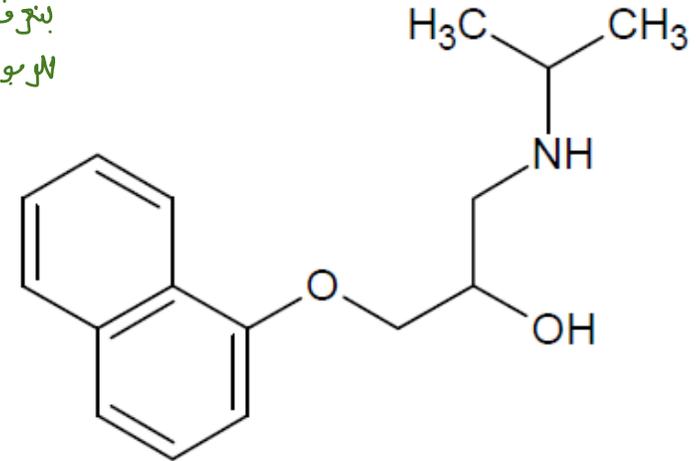
Propranolol(Inderal)

•Mechanism of action: non selective β
Blocker

•Therapeutic uses: effect on heart, eye
and lungs. Used for migraine,
hyperthyroidism

•Side effects: bronchoconstriction,
sexual impairment, increases sodium
retention, masking hypoglycemia, and
reduces glycogenolysis

عطول لما نشوفتي
بنتر فانه ممنوع
لاربو و COPD

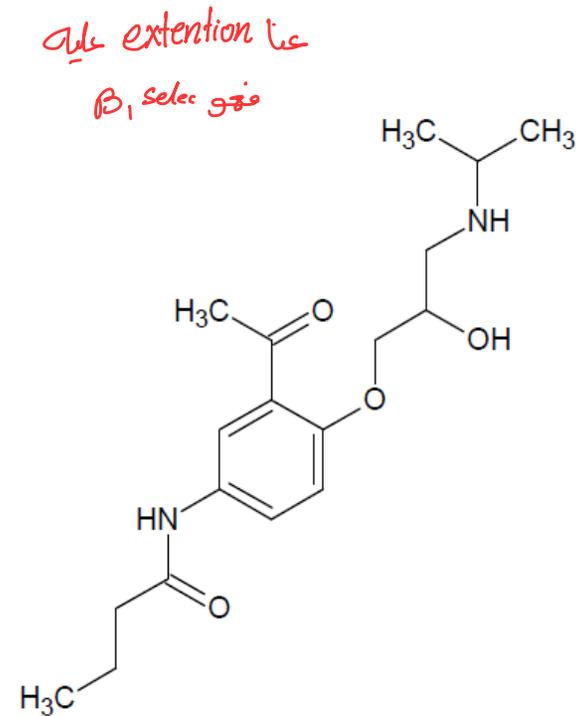


Acebutolol (Sectral)

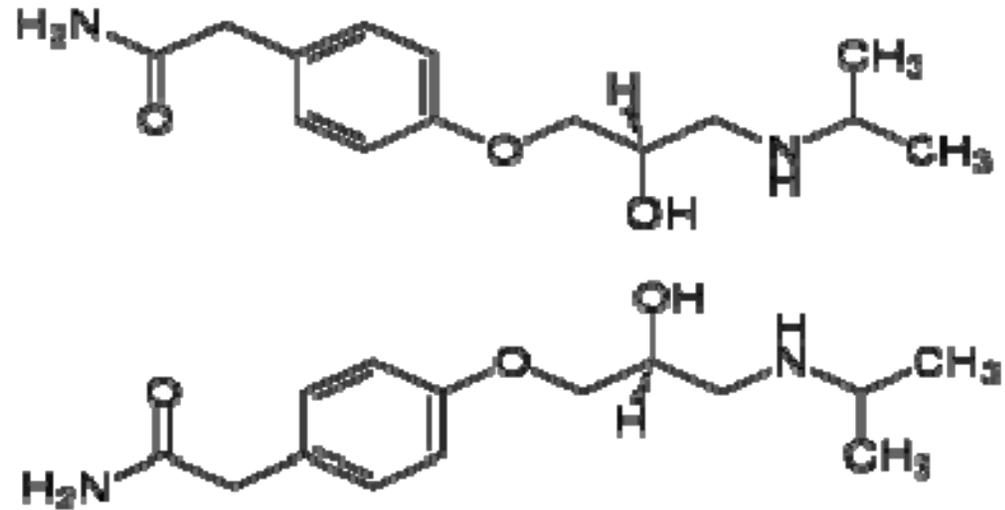
- Mechanism of action: selective B₁ antagonist with intrinsic agonist activity (High dose)

- Therapeutic uses: hypertension
It can be used for HT in diabetics. It cannot be used for Arrhythmia.

- Side effects: coldness of extremities (less common than non selective).



(Atenolol (BLOKIUM Tab.



- Mechanism of action:
selective B1 antagonist

Calcium channel blockers:

- Stimulation of cardiac cells initiates excitation through ion fluxes through the cell membrane.

- Depolarization mediates 2 ionic current:

1. Entrance of Na through ion channels rapid process (Phase 0) *بغوت Na*

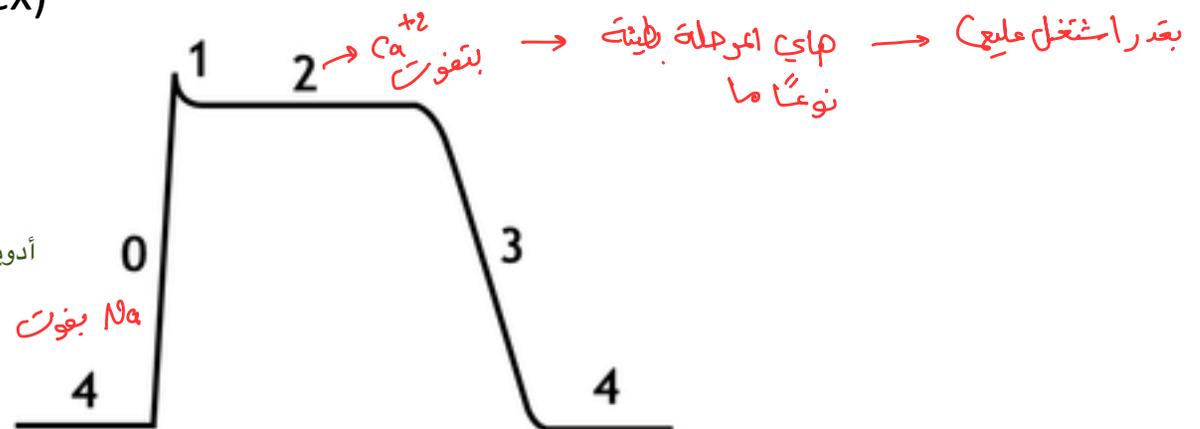
2. Slow activation of L-type Ca ion channels that allow the entrance of Ca (Phase 2))



SR: Storage Room : مخزن للـ Ca²⁺ →

initiate a second release of Ca from the sarcoplasmic reticulum

A complex protein (Troponin-C complex) → contraction.



⚡ Calcium Channel Blockers – ... (CCBs)

❤ أدوية بتشتغل على قنوات الكالسيوم عشان تخفف الضغط وتحمي القلب

أول إشي: شو هم بالضبط؟

أدوية تمنع دخول الكالسيوم لداخل خلايا العضلات (خاصة العضلات المساء بالأوعية وعضلة القلب) = CCBs



والكالسيوم ضروري للانقباض...

الاسم المفروض بالعربي ✓ فإذا منننا دخوله → العضلات ما تنقبض بنفس القوة → استرخاء → توسع الأوعية → ↓ الضغط

Types of Ca channels:

- 1) L-type in skeletal, cardiac & smooth muscles. → هَدَوْنَ يَلِيَّ بَعْمَوْنَا
- 2) T-type in pacemaker cells → هَدَوْنَ
- 3) N-type in neurons. تَار دَاغْلِ الْعَلْبِ بَعْمَلُوَا
- 4) P-type in Purkinje cells. مَع ؟

Note: L-type channel is composed of 5 subunits ($\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma, \delta$)

Ca channel blockers(prototype- drugs):

- 1) Phenylalkylamines:

- 1st generation(Verapamil).
- 2nd generation(Anipamil,bepriidil).

- 2) 1,4 Dihydropyridine:

- 1st generation(Nifedipine)
- 2nd generation(Amlodipine,Felodipine,Nicardipine, Isradipine,Nimodipine).

- 3) Benzothiazepine:

- 1st generation(Diltiazim).

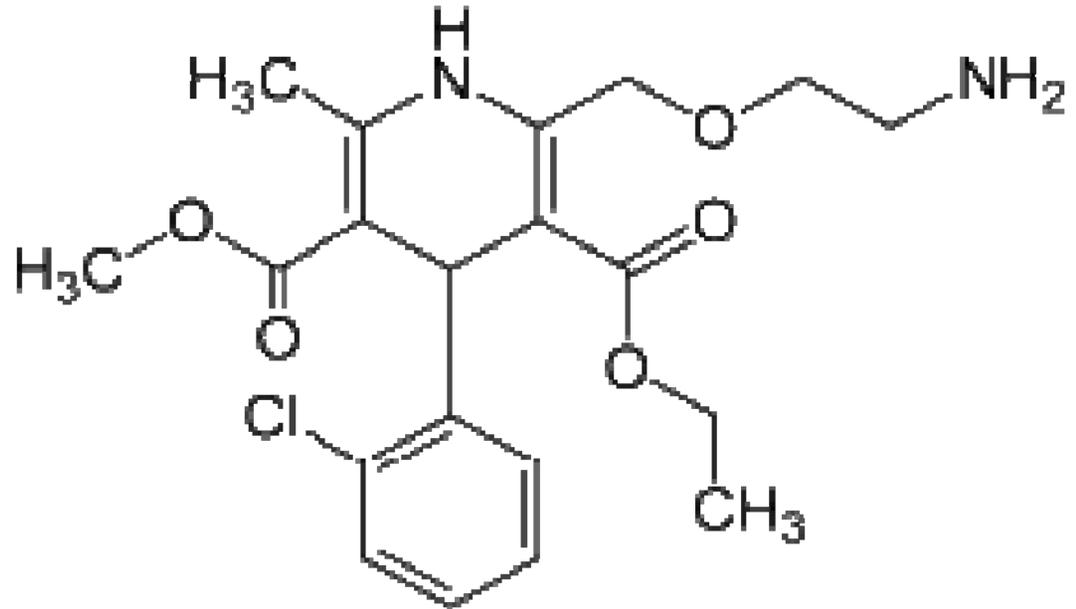
→ دوسرا کلاس ہے
Non Dihydropyridines

Generally CCB are used:

- 1) As vasodilators.
- 2) To ↓ artery muscle tone.
- 3) To ↓ peripheral arteriole resistance.
- 4) Have cardiac actions
 - depress the cardiac neuronal network decrease
 - myocardial contractility.
- 5) Reduce peripheral vascular resistance.

Amlodipine (Amlodar Cap)

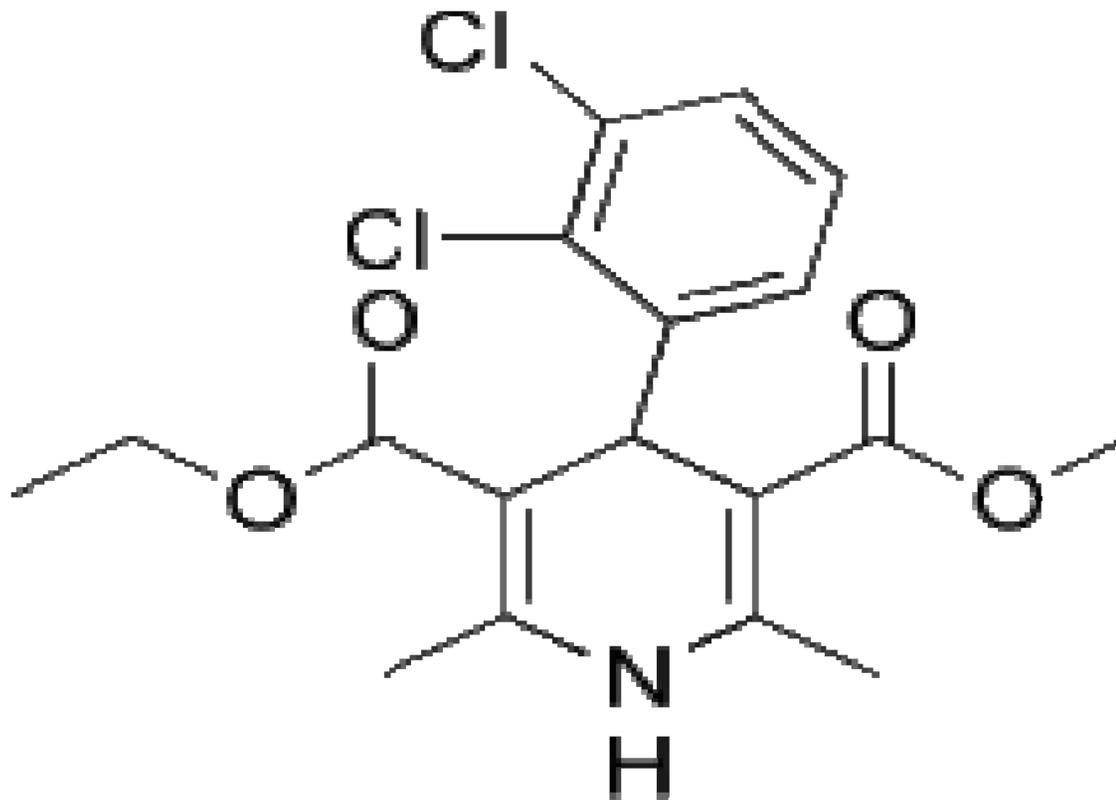
- Mechanism of action: **greater affinity for Ca channels of vascular system** than the heart's
- Therapeutic uses: used also **for hypertension, intrinsic natriuretic effect** (no need for diuretic)
- Side effects: **constipation, oedema and fatigue.**
- Prodrug? → *easter part عنده وهو essential*
- Why long duration?



[1,4 - Dihydropyridine]

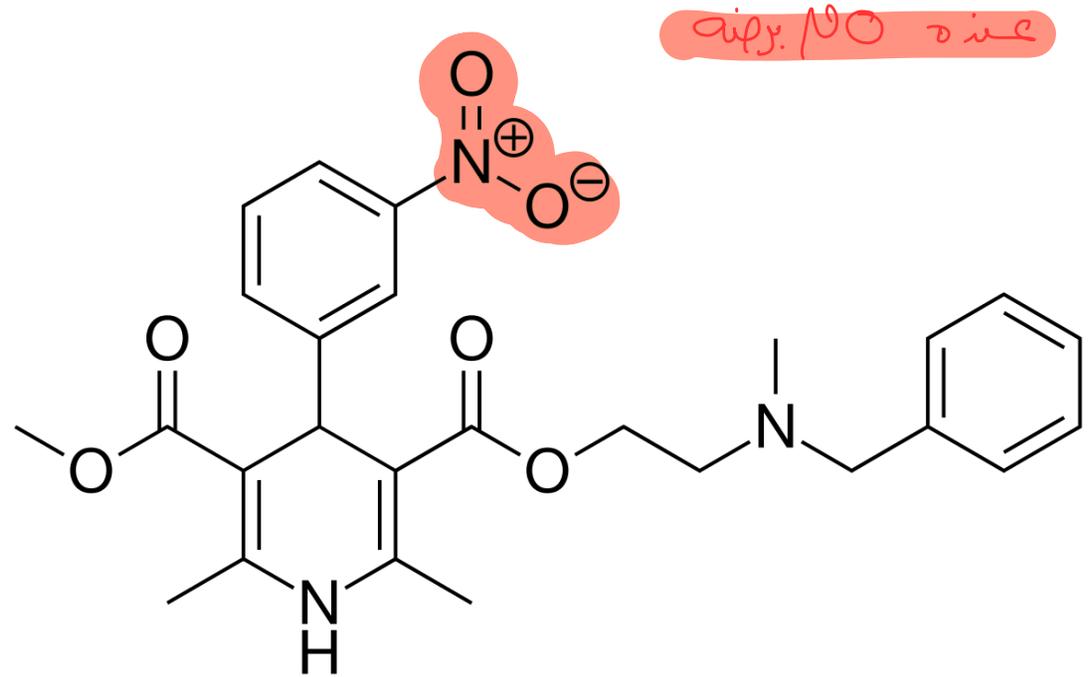
لو انكربت
الرابطة راج
يعطيني
Carboxylic acid
active راج

Felodipine (PLENDIL TAB)



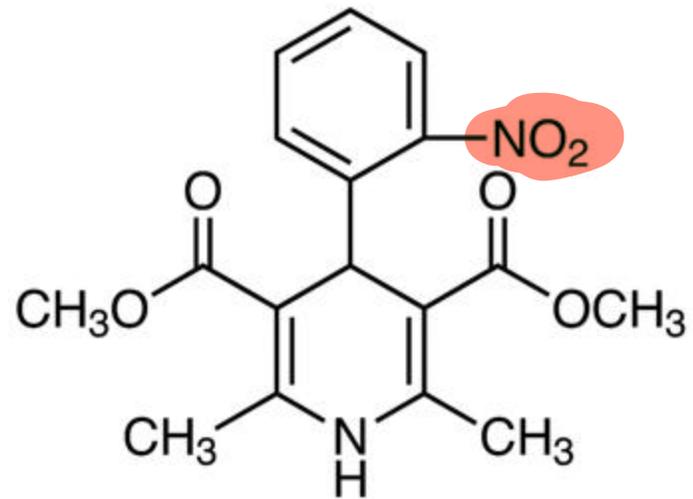
Nicardipine

Nitro group: Coronary artery vasodilatation



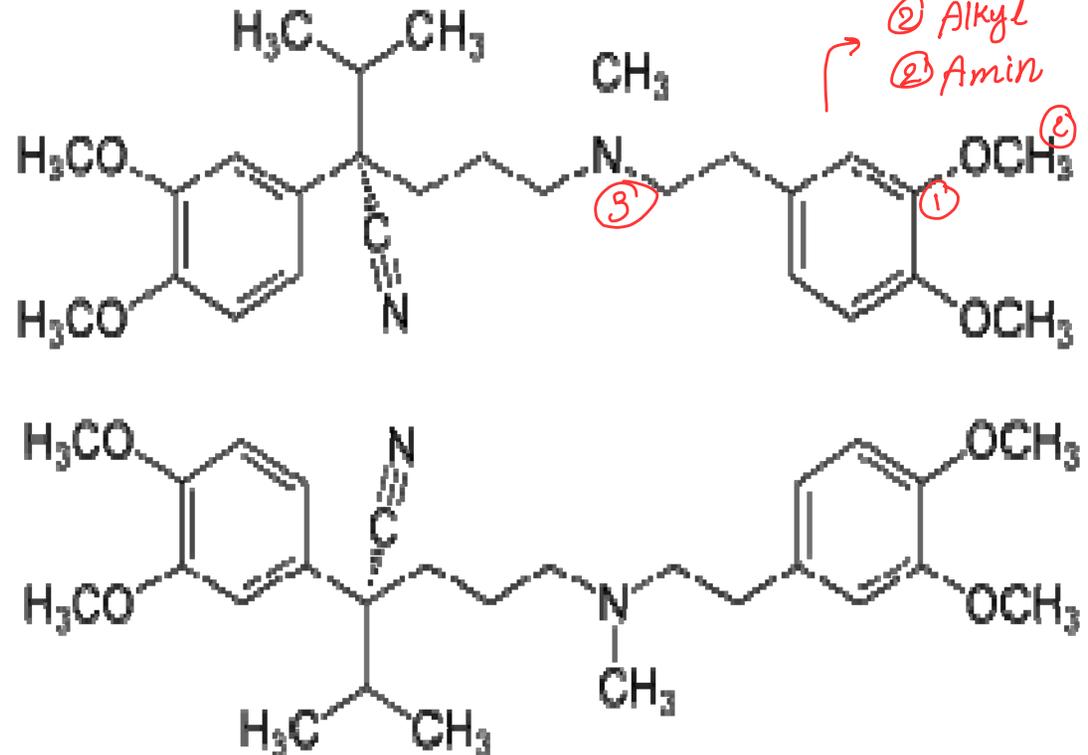
Nifedipine (Adalat)

Nitro group



Verapamil (ISOPTIN)

① phenyl
② Alkyl
③ Amin



- phenylalkylamine
- Mechanism of action: affect both vessels and heart.

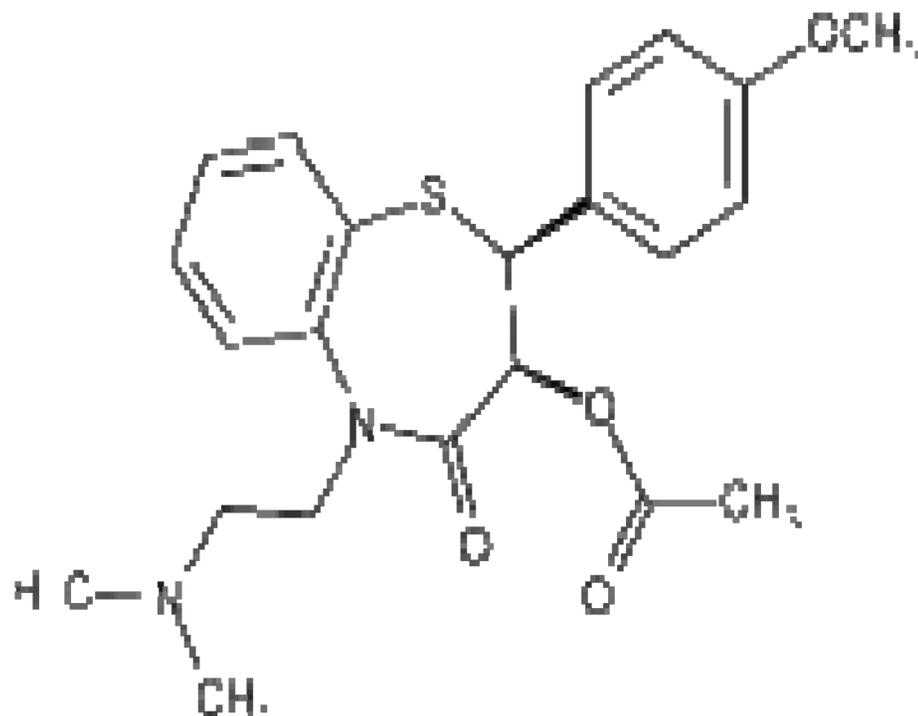
← نهى على القلب
ونفا على الشرايين

Diltiazem(Cardizebam)

•Mechanism of action: affect both
vessels and heart.

•Non-dihydropyridine
-benzothiazepine

وليس!



😊 أنا أطلب بتكثيف الدعاء