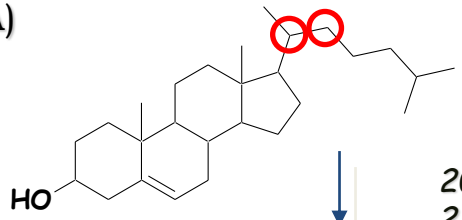
Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

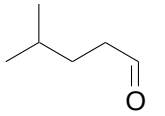
- Biogenesi estrogeni, androgeni, corticosteroidi, mineralcorticoidi.
- Classificazione, meccanismo d'azione, recettori.
- Estrogeni steroidei e non-steroidei; terapia antitumorale.
- Progestinici.
- Androgeni e ormoidi androgenici ed anabolizzanti.
- Antiestrogeni, antiandrogeni in terapia antitumorale.

colesterolo monossigenasi (CYP11A)

Corteccia surrenali, gonadi

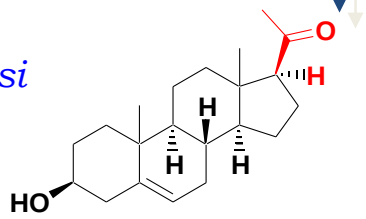


colesterolo



20α-idrossicolesterolo;
22β-idrossicolesterolo;
20α,22β-diidrossicolesterolo

17α-idrossilasi 17,20 liasi (CYP17)

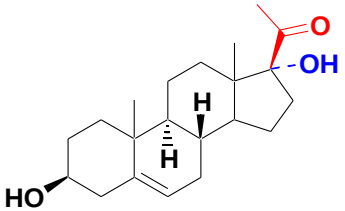


pregnenolone

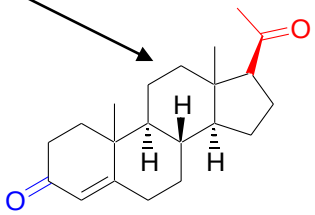
3β-idrossipregn-5-en-20-one

1. 5-ene-3β-idrossi steroidedeidrogenasi

2. 3-oxosteroide-4,5 -isomerasi



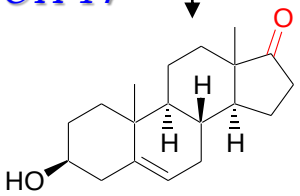
17α-idrossipregnenolone



progesterone

4-Pregnene-3,20-dione

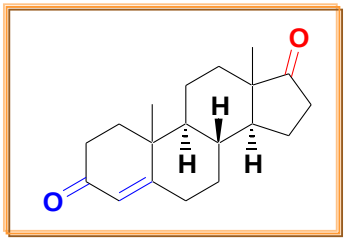
CYP17



deidroepiandrosterone

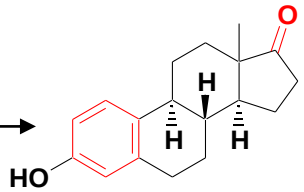
(3β-idrossiandrost-5-en-17-one/ DHEA)

5-ene-3β-idrossi steroidedeidrogenasi



androstendione

(androst-4-en-3,17-dione)



estrone

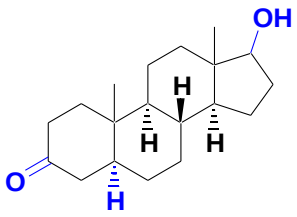
3-idrossi-1,3,5(10)-esatratrien-17-one

aromatasi

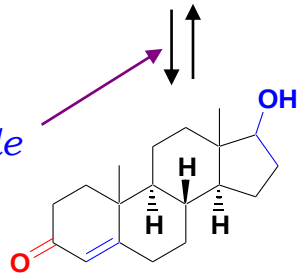
estradiolo deidrogenasi

17β-idrossisteroide deidrogenasi

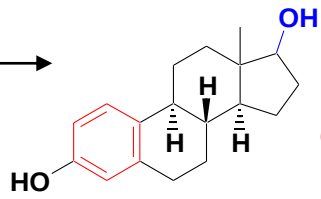
5α-reduttasi



5α-diidrotestosterone



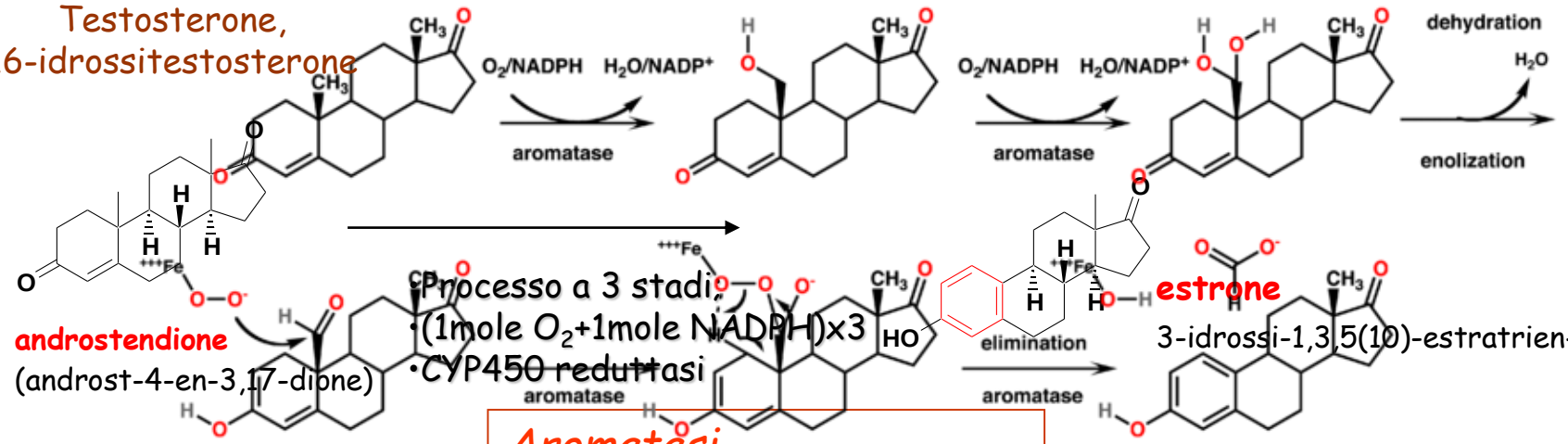
testosterone



estradiolo

http://www.genome.jp/kegg/pathway/map/map00140.html

Testosterone,
16-idrossitestosterone



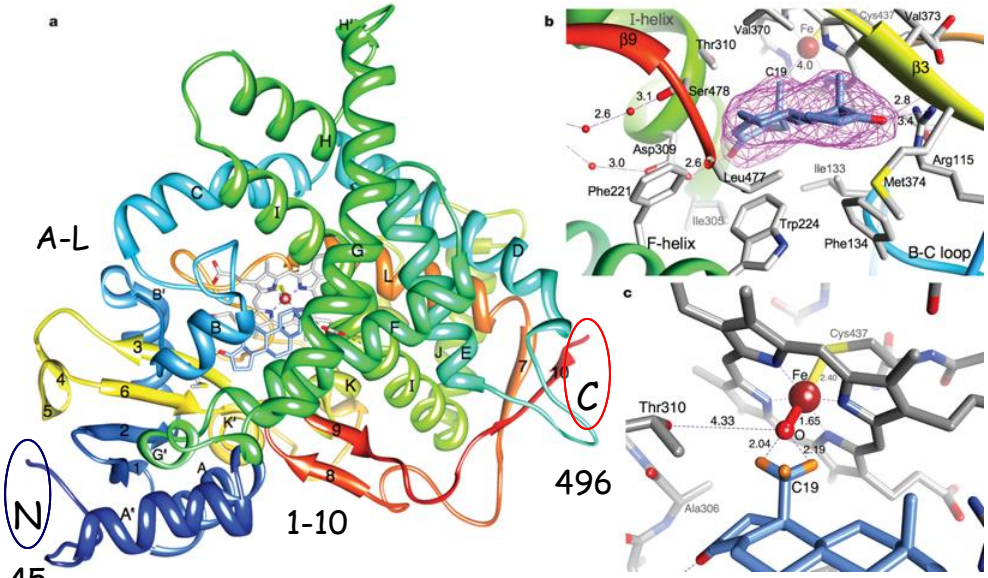
•Processo a 3 stadi;
•(1mole O_2+1mole NADPH)x3
•CYP450 reduttasi

Aromatasi
Grupo eme+polipeptide 503 AA

Crx→ Rx
(complesso con androst-4-ene-3,17-dione)

Purificazione da placenta umana e altri sistemi ricombinanti

•Enzima di membrana del RE;
•Struttura elusa per 35 anni;
•Gennaio 2009→ Rx aromatasi placentare umana



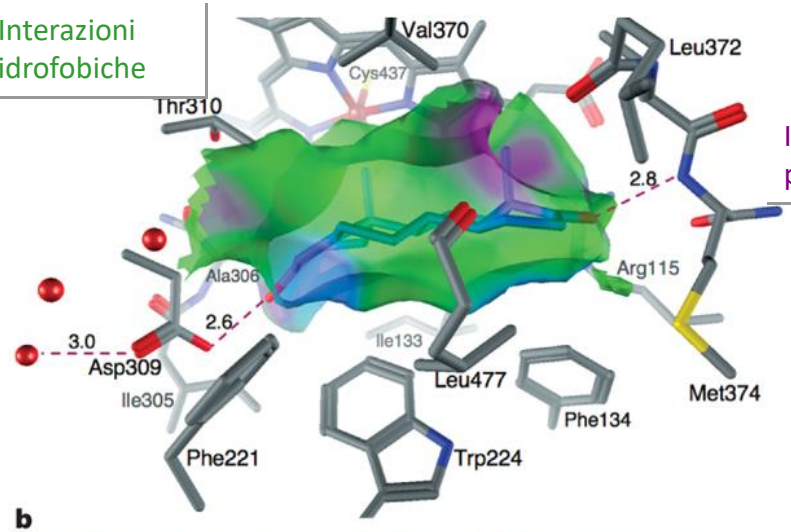
Gene CYP19A1
(cromosoma 15q21.1)

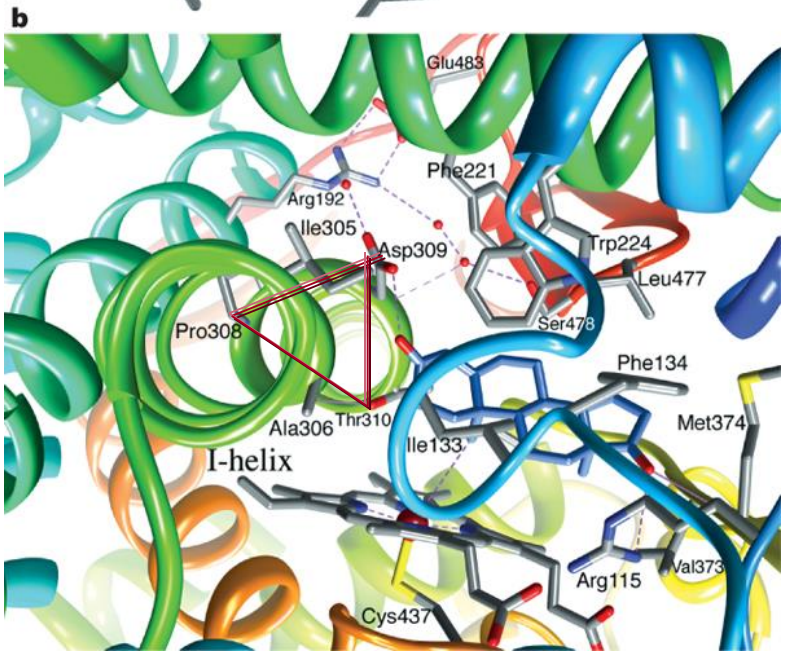
•Sito-specifico per androstendione;
•Residui polari ed idrofobici ad elevata complementarietà con substrato;

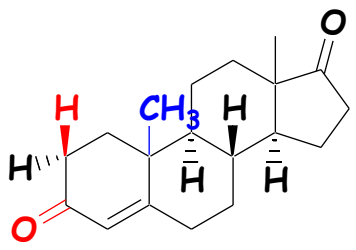
D Ghosh *et al. Nature* 457, 219-223 (2009)

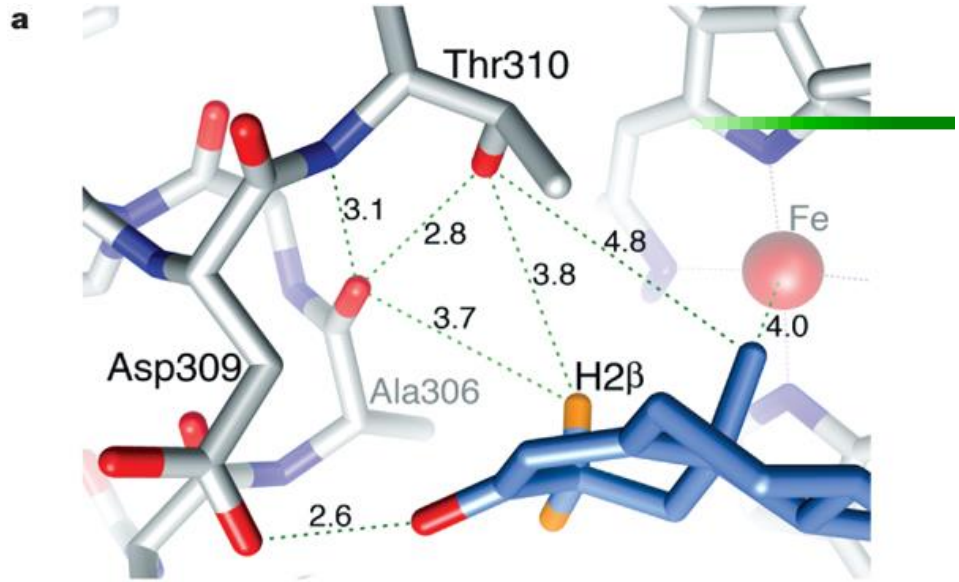
Interazioni idrofobiche

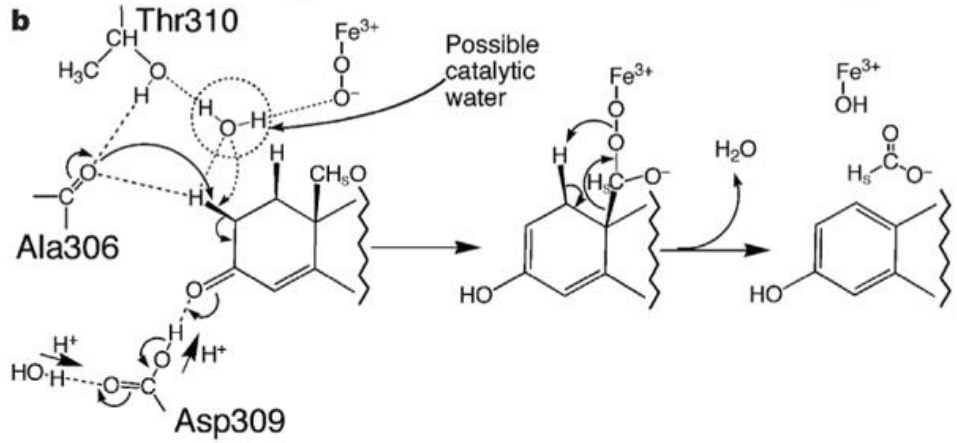
Interazioni polari



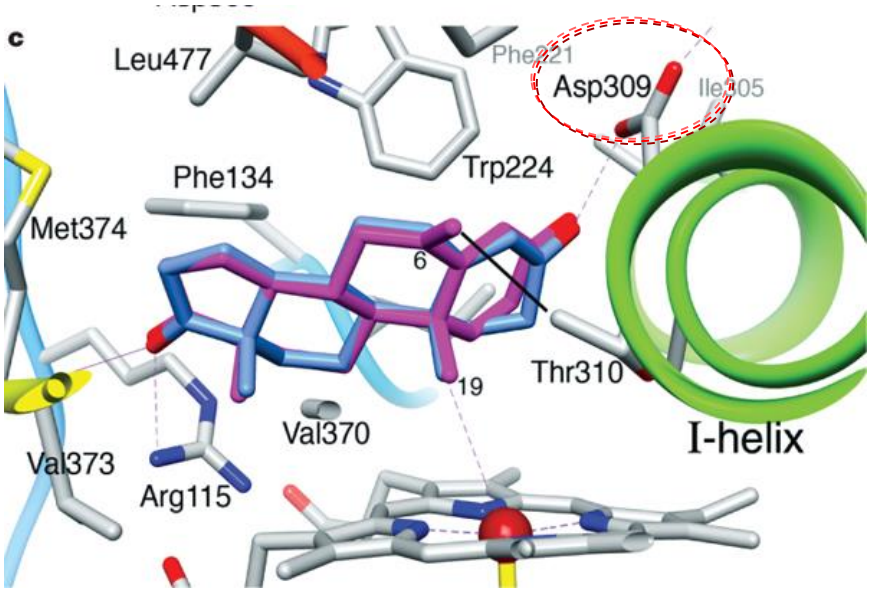








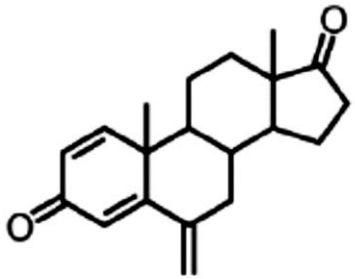
D Ghosh *et al. Nature* 457, 219-223 (2009)



Doppio legame esociclico in C6 (6-metileneandrost-1,4-diene-3,17-dione) - produce inattivazione dell'aromatasi in vitro e causa regressione del tumore mammario ormone dipendente.
-potente inibitore dell'aromatasi placentare umana. Ki =26 nM, $t_{1/2}$ of 13.9 min.

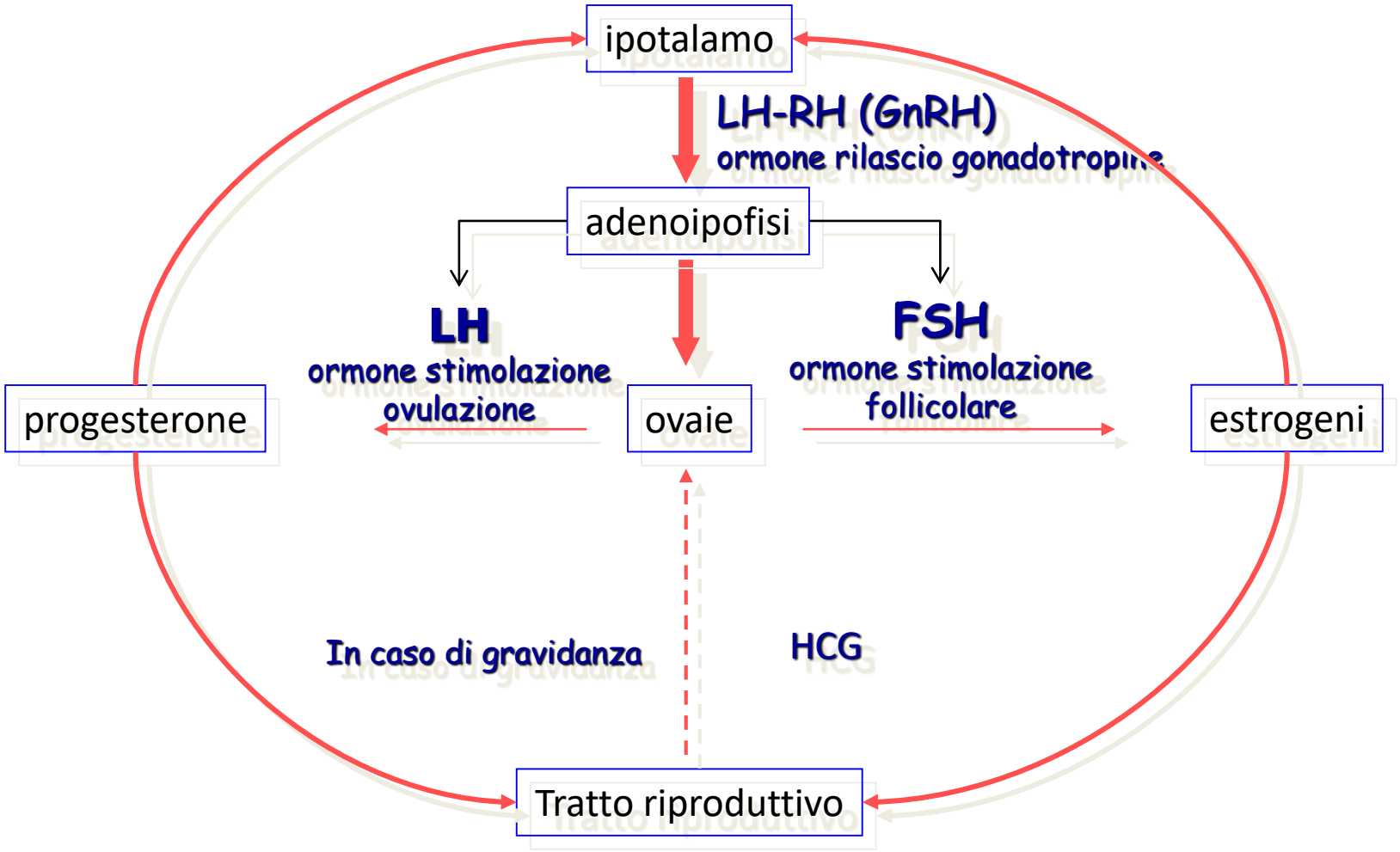
(*Endocrine Reviews* 26: 331–345, 2005)

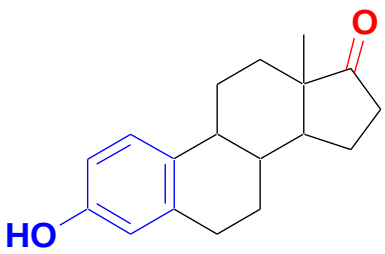
-Il gruppo metilidene in C6 è accomodato in una fessura superficiale circondata da Thr 310, Val 370 e Ser 478 in prossimità del sito di accesso al sito attivo.
-La distanza tra il gruppo metilidene e la Thr 310 è minore della somma dei raggi di van der Waals (distanza di contatto).
-Piccola perturbazione conformazionale e aggiustamento posizione relativa a.a.; guadagno entropico e diminuzione ΔG e costante di dissociazione.
-riduzione della mobilità della Thr 310→interazione con H_2O per la formazione del gruppo ossiferril.
-Exemestano si lega irreversibilmente (inibitore suicida)



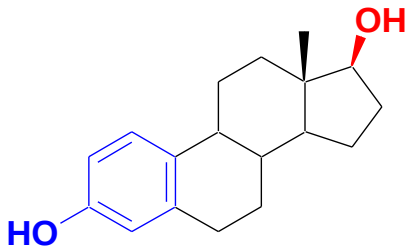
Exemestano
6-metileneandrost-1,4-diene-3,17-dione
Aromasin®

Ormoni Estrogenici e Progestinici

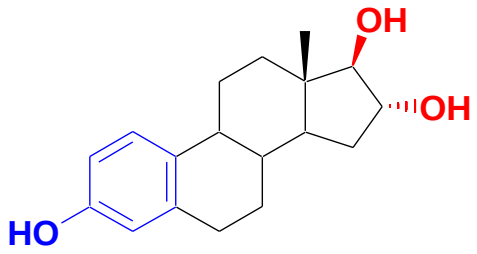




Estrone
(Follicolina)



Estradiolo
(Diidrofollicolina)



Estriolo
(Idrato di follicolina)

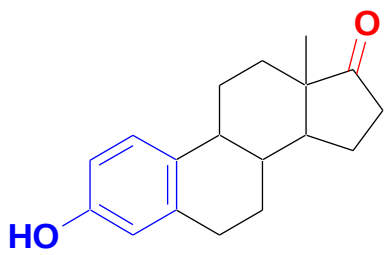
Biosintesi: ciclo ovarico, placenta, tessuto adiposo uomo e donne in menopausa

Isolamento: Estrone: orina di donna gravida, Doisy e Butenandt (1929): Estriolo: ib. ,Marrian (1929); Estradiolo: ovaie di scrofa, Doisy (1935)

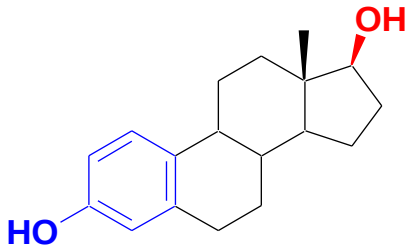
Funzioni biologiche:
- incremento sintesi epatica delle SHBG (globuline leganti gli ormoni sessuali), TBG (globulina legante ormoni tiroidei) e altre proteine seriche; sopprime la produzione di FSH (ormone follicolo stimolante) dall'adenoipofisi
- Azione femminilizzante: sviluppo organi sessuali (tube, utero, vagina); sviluppo caratteri secondari femminili; sviluppo ghiandole mammarie
- Regolazione ciclo mestruale: accelera la proliferazione delle cellule epiteliali provocando la rigenerazione dell'endometrio dopo la mestruazione e l'ipertrofia prima dell'ovulazione.

Usi terapeutici:
Ipovarismo; disfunzioni ciclo mestruale: amenorrea, dismenorrea, oligomenorrea, menopausa, emorragie funzionali uterine; inibizione lattazione; carcinoma prostatico (castr.); carcinoma mammario.
Anticoncezionali (in associazione con progestinici).

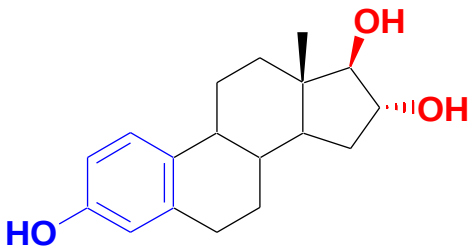
Effetti collaterali:
Edema dell'utero (vasodilatazione arteriole pre e post capillari)



Estrone
(Follicolina)



Estradiolo

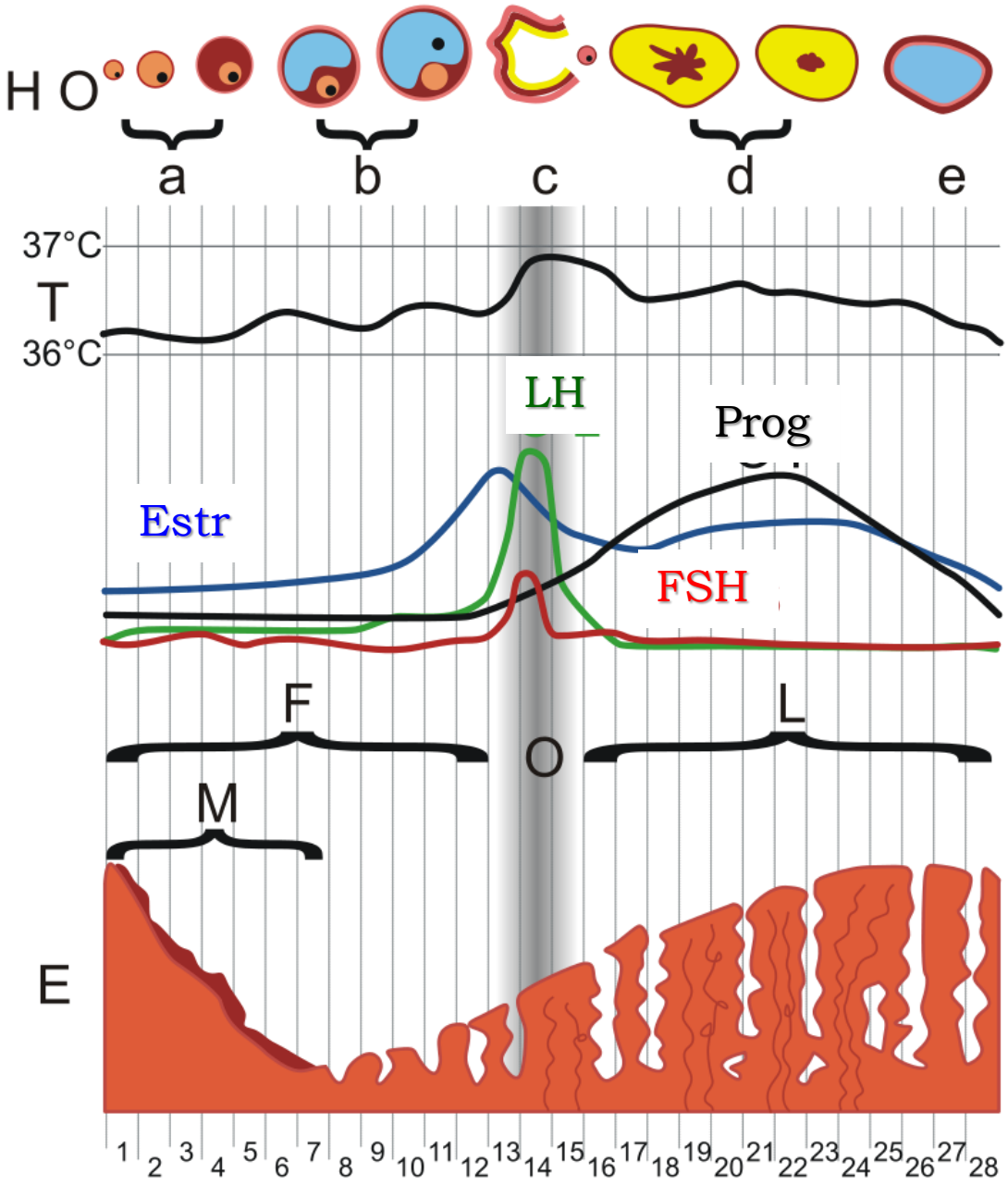


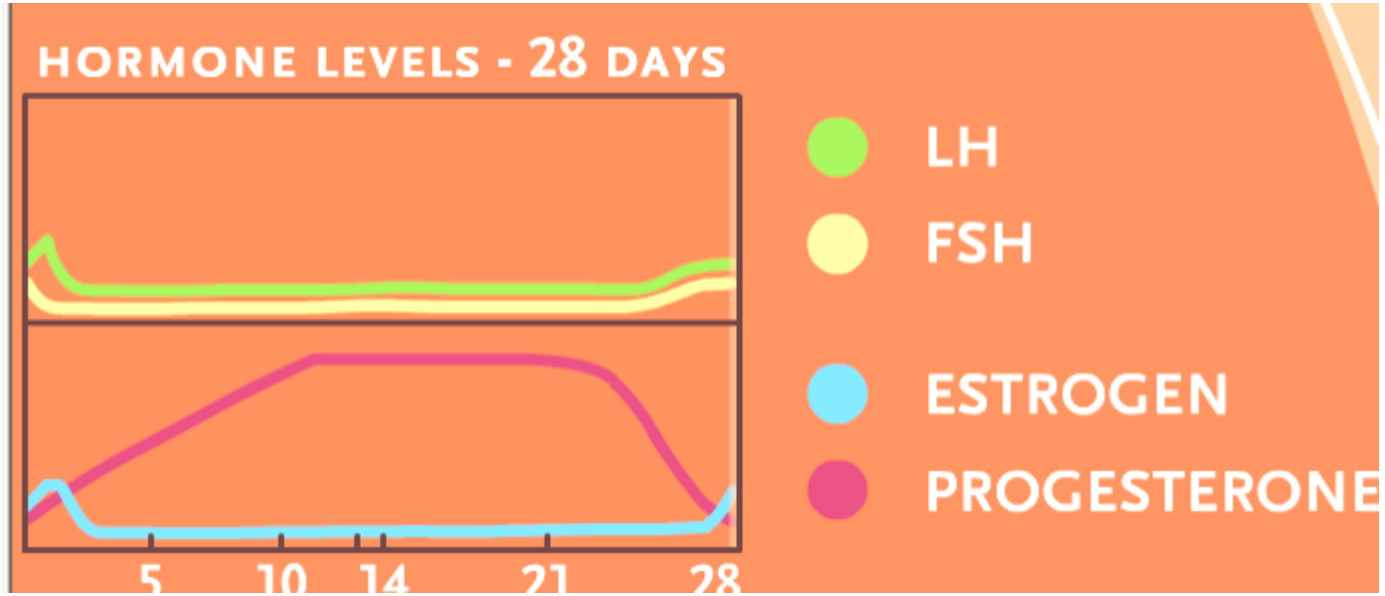
Estriolo

Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne in postmenopausa (*ESTRADERM-TTS, FEMSEVEN 50, DERMESTRIL SEPTEM, ARMONIL SEPTEM, SANDRENA*GEL..*)

Disturbi della menopausa e della post-menopausa. Fenomeni involutivi ed infiammatori dei genitali da carenza di estrogeni (vaginiti, vulvo-vaginiti senili, prurito vulvare ecc.) *(COLPOGYN CREMA, OVESTIN CPR, TROFOGIN CREMA, DONAFLOR CPR VAG..)*

1 Mestruazioni
‹Est,Pro→GnRH→FSH LH→ matur. follicolo; 1-5g
2 Est›ispess. Endometrio, Follicolo dominante→ovul, FB(-) FSH; 6-10g
3 Est → FB(-)FSH; 11-13g
4Est↑LH→follicolo dom scoppia → ovulazione→muco cervice sottile → permeb. sperm. 14g
5 trasform follicolo→corpo luteo→ Pro insp endometrio, imp ovulo→FSH-LH↓; 15-22g
6a No fec.→deter. corpo luteo →Pro↓;23-25
6b Fec.→Pro↑⇒placenta;23-25
7 Pro↓→mestruazioni





1[Est]→FB(-)FSH→No maturaz. follicolo;1-5g
2⊠FSH→[Est]↓→no ispess. endometrio , no foll. domin 6-10g
3 [Pro]↓cost→ ⊠LH 11-13g
4 No ovulazione→mucosa-cervice→impermeb. sperm. 14g
5[Pro]↓cost & [Est]↓cost→ ⊠FSH & LH 15-21g
6 placebo→22-28g
7 [Pro]↓→mestruazioni

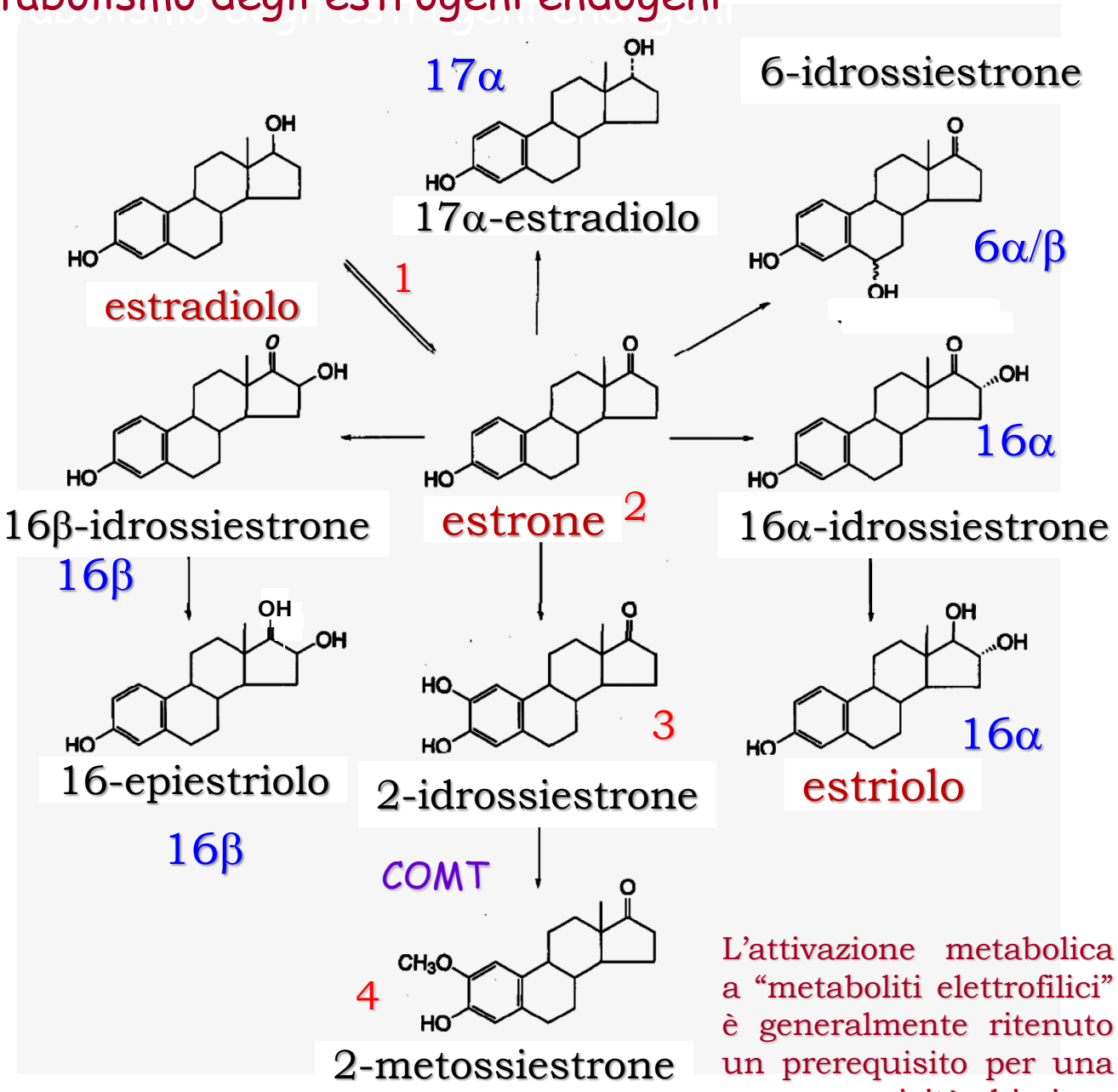
Metabolismo degli estrogeni endogeni

1. 17β-idrossidosteroide deidrogenasi

2. Estrone solfato è il più abbondante coniugato (donne, 1-2nM). Importante riserva di estrogeni attivi in malattie estrogeno-dipendenti (5)

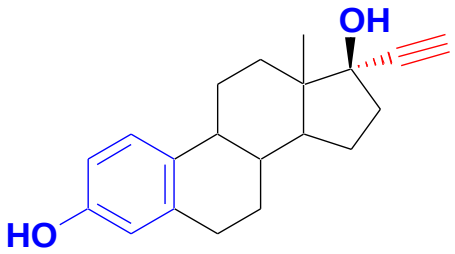
3. metabolita rilevante convertito in 4

5. L'estrone sulfatasi è particolarmente espressa in cellule tumorali (seno)

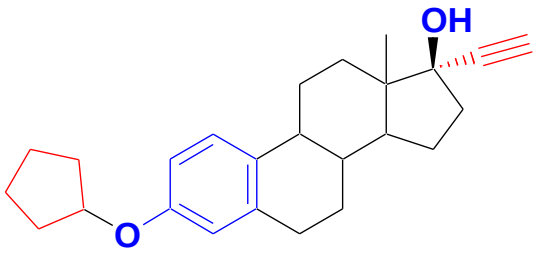


L'attivazione metabolica a "metaboliti elettrofilici" è generalmente ritenuto un prerequisito per una carcenogenicità chimica.

ORMONOIDI: (assoc. a progestinici) come contraccettivi

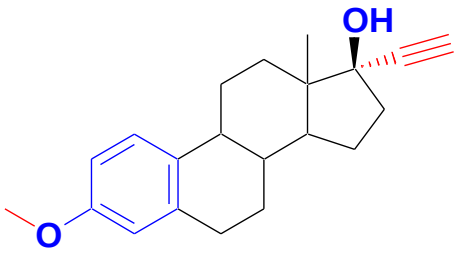


Etinilestradiolo
(emivita 26 ore)



Quinestrolo

tessuto adiposo→lento rilascio



Mestranolo
(contraccettivi orali di I^ gen.)

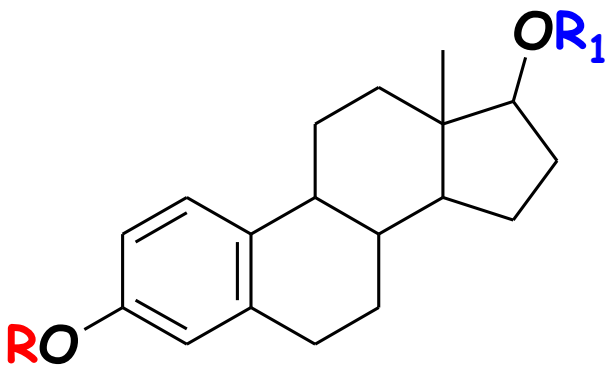
70% demetilazione nel fegato)

Target: tratto riproduttivo femminile, ghiandole mammarie, ipotalamo, adenoipofisi, > sintesi TBG (thyroid-binding globulin) e SHBG (sex hormone binding globulin), < FSH, < GnRH con prog.

Amenorrea di accertata natura non gravidica, ipomenorrea, oligomenorrea. Prevenzione della montata lattea. Disturbi prostatici. Terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da deficienza estrogenica in donne in postmenopausa (*ETINILESTRAD CPR, MICROGYNON CPR, DIANE CPR, PLANUM CPR, ..)*

http://www.drugbank.ca/

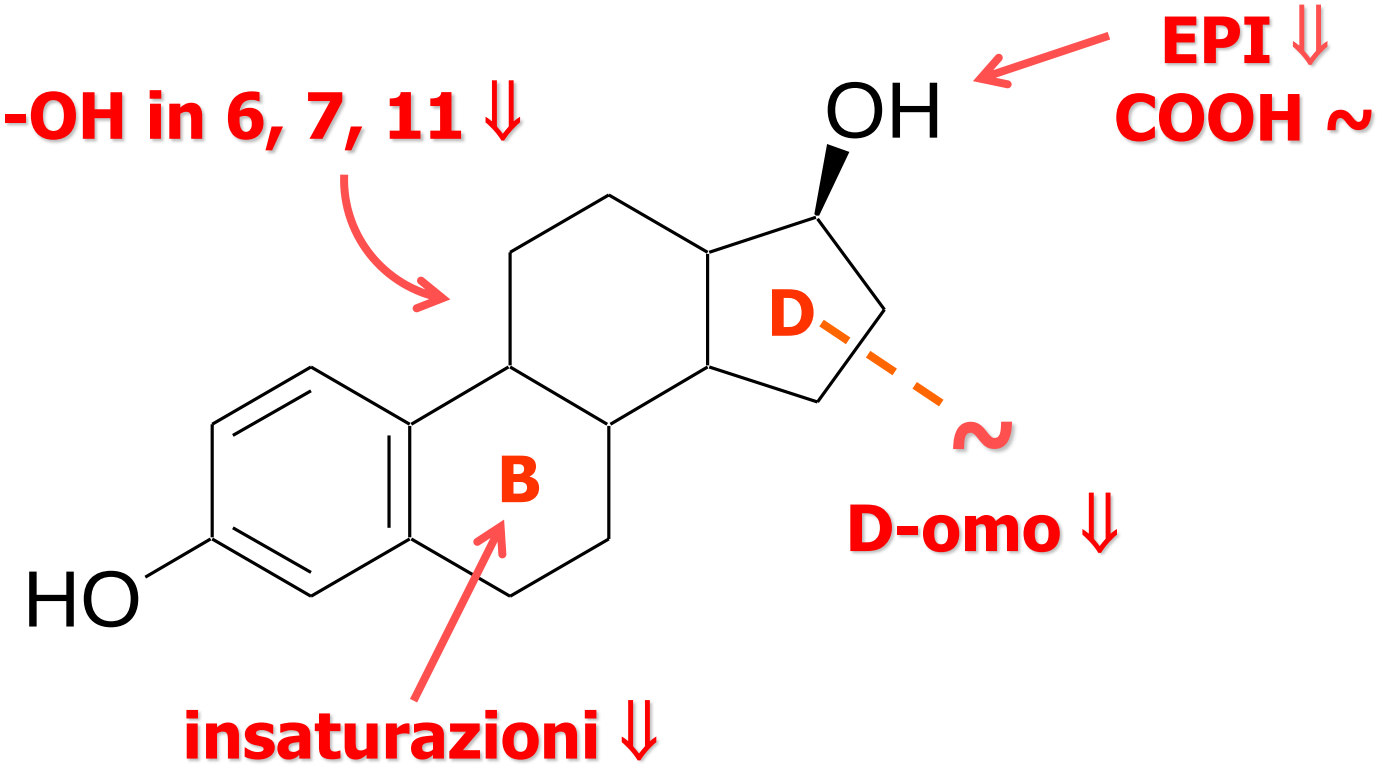
Esteri e Formulazioni 17β-estradiolo



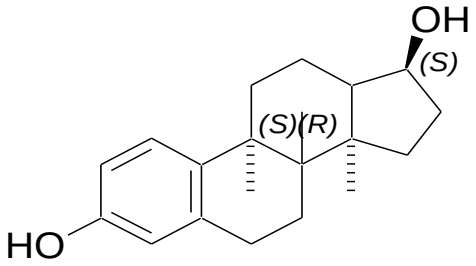
R	R_1	Estere	Specialità
C_6H_5CO	H	3-benzoato	*Menovis*[1)]
H	$C_8H_{14}CO$	17-ciclopentilpropanoate (cipionato)	
C_2H_5CO	C_2H_5CO	3,17-dipropionato	
H	$CH_3(CH_2)_3CO$	17-valerato	*Progynova*[2)]
1) estradiolo benzoato (5mG)+progesterone (50mG) 2) anche + ciproterone, dienogest, medrossiprogesterone			
Cerotto transdermico (estradiolo 6mG, 75mcG/die)			*Estraderm*

Relazioni struttura-attività

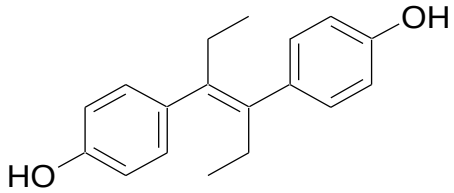
Sostituenti capaci di formare HB, come OH alcolici e fenolici e C=O, alla distanza di **8,5-11 Å**



DERIVATI DELLO STILBENE



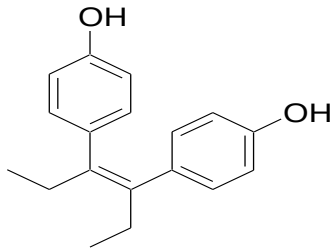
Estradiolo



trans-Dietilstilbestrolo

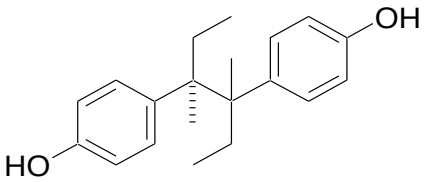
estrogeno

(Dimetil: antagonista)



cis-Dietilstilbestrolo

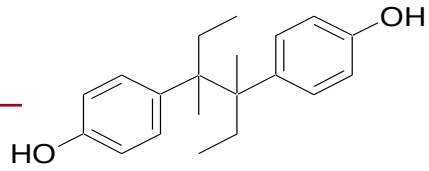
(10 volte < *trans*)



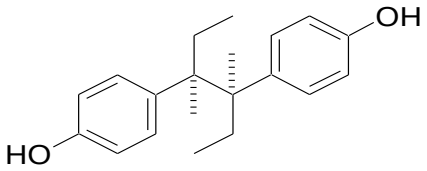
Esestrolo

R,S Meso

estrogeno

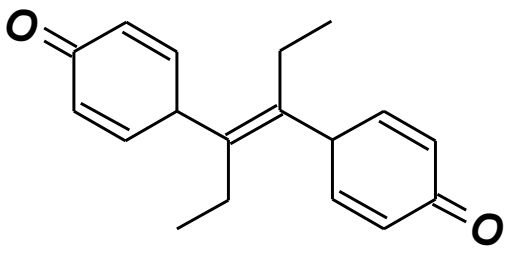


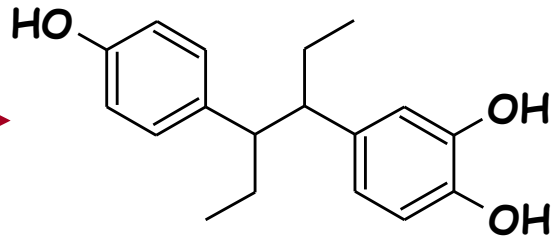
R,R

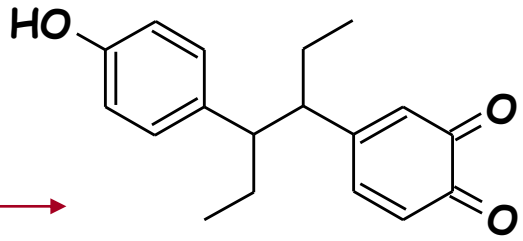


S,S

Poco attivi

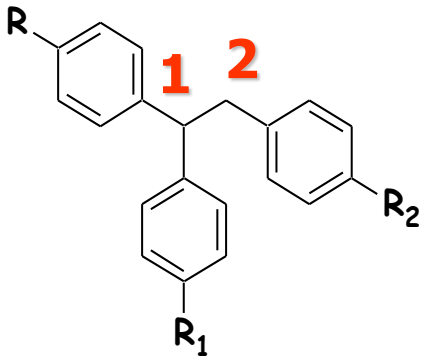






According to the Fourth Annual Report on Carcinogens (NTP 85-002, 1985), diethylstilbestrol has been listed as a known carcinogen. (Merck, 11th ed)

DERIVATI DI 1,1,2-TRIFENILETANO

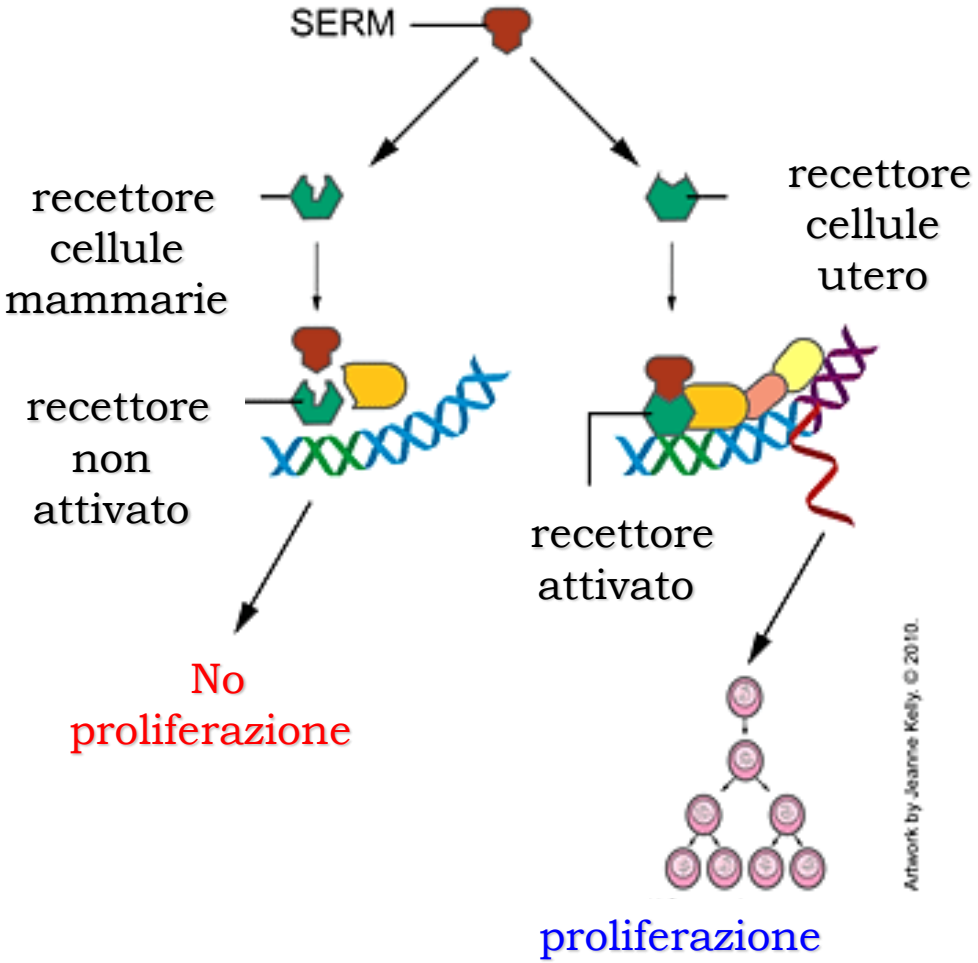


DEAEO (dietilaminoetossi)= $-OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2$

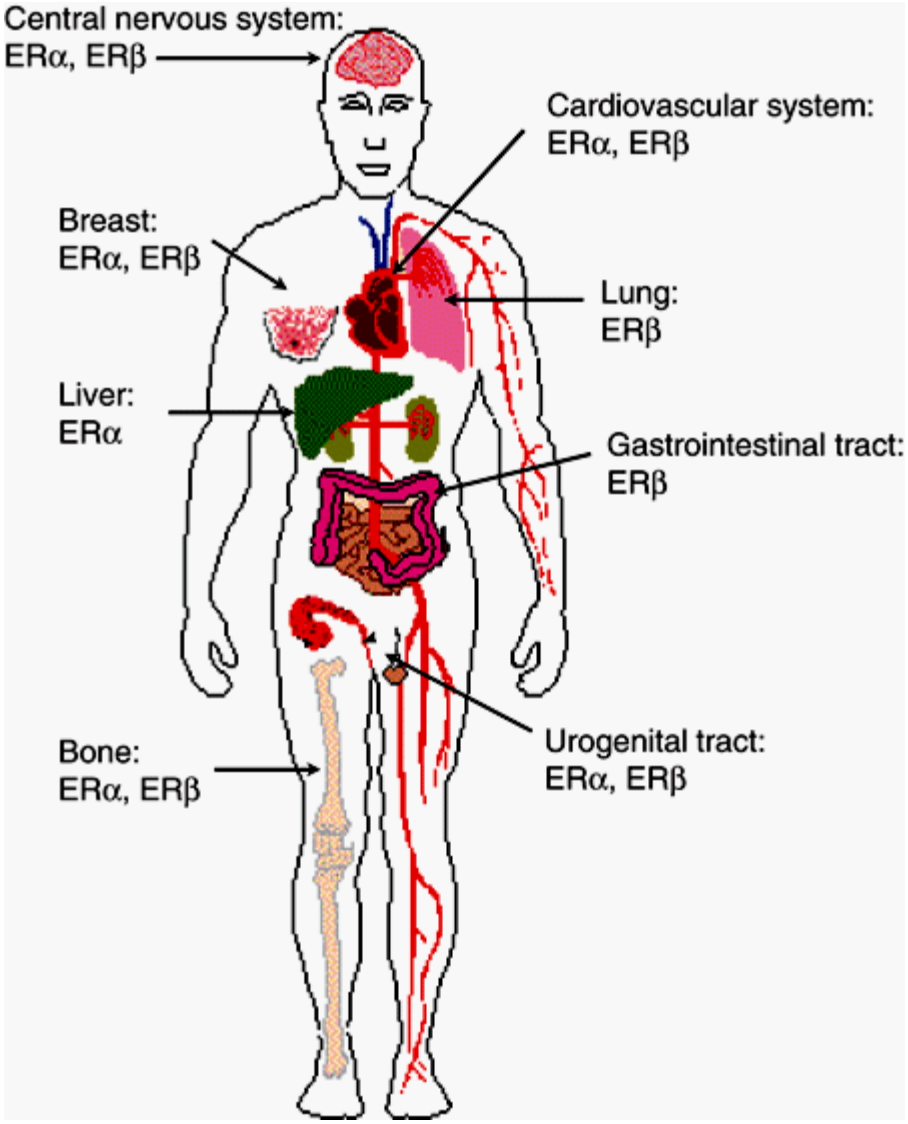
DMAEO (dimetilaminoetossi)= $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$

Nome	1	2	R	R_1	R_2	Azione e uso
Clortrianisene	Δ	Cl	OMe	OMe	OMe	Estrogeno
Clomifene *(Clomid cpr, Serofene cpr)*	Δ	Cl	DEAEO	H	H	modulatore selettivo recettore estrogeni (**SERM**) (anovularietà, brevità fase luteinica)
Tamoxifene *(Nolvadex cpr Kessar cpr, Nomafen cpr)*	Δ	Et	DMAEO	H	H	modulatore estrogenico (**SERM**) (Trattamento del carcinoma mammario metastatico ormone-dipendente)
Toremifene *(Fareston cpr)*	Δ	2-cloroetil	DMAEO	H	H	modulatore estrogenico (**SERM**) (Trattamento ormonale di prima linea del carcinoma mammario metastatico ormone-dipendente)

SERMs: Modulatori selettivi dei recettori estrogenici



http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors



Entrambi espressi in molti tessuti;

ERα > ghiandole mammarie, omeostasi scheletrica, metabolismo;

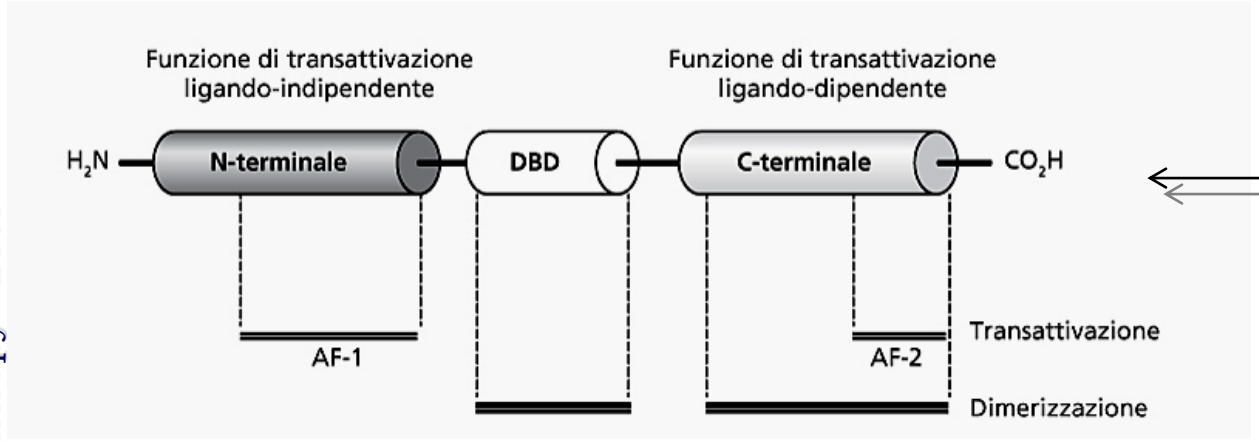
ERβ epitelio prostatico, vescica, ovaia (cellule granulose), colon, tessuto adiposo e sistema immunitario, SNC

Cancro: tumori seno (duttale) proliferazione stadio iniziale ERα (+)/Erβ (–) estrogeni-pos → (~?) antagonisti Erα / agonisti Erβ; stadio invasivo privo entrambi i recettori; tumore lobulare #.

Neuropatie: modulazione sintesi e degradazione serotonina (espressione recettori); attivazione ERα e Erβ → neuroprotezione (Aβ, AD).

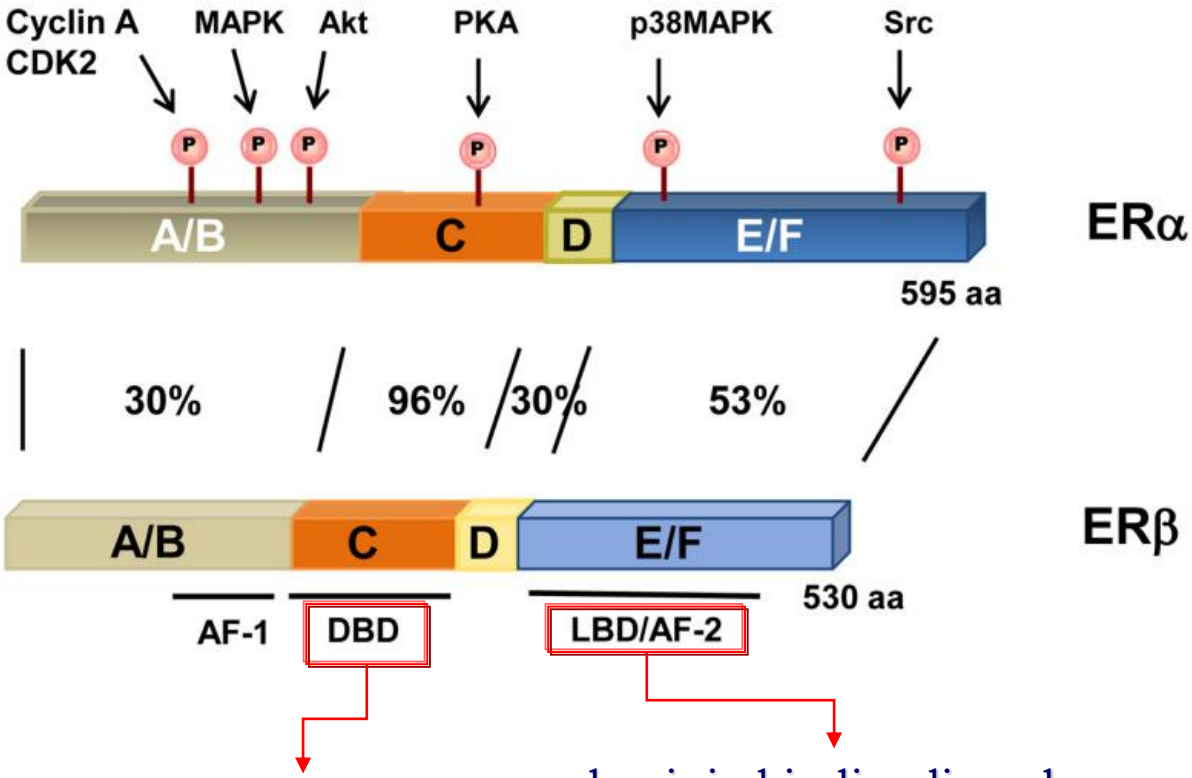
Patologie cardiovascolari: protezione in pre-menopausa

Estrogen receptors alpha (ERa) and beta (ERb): Subtype-selective ligands and clinical potential. Steroids 90 (2014) 13–29



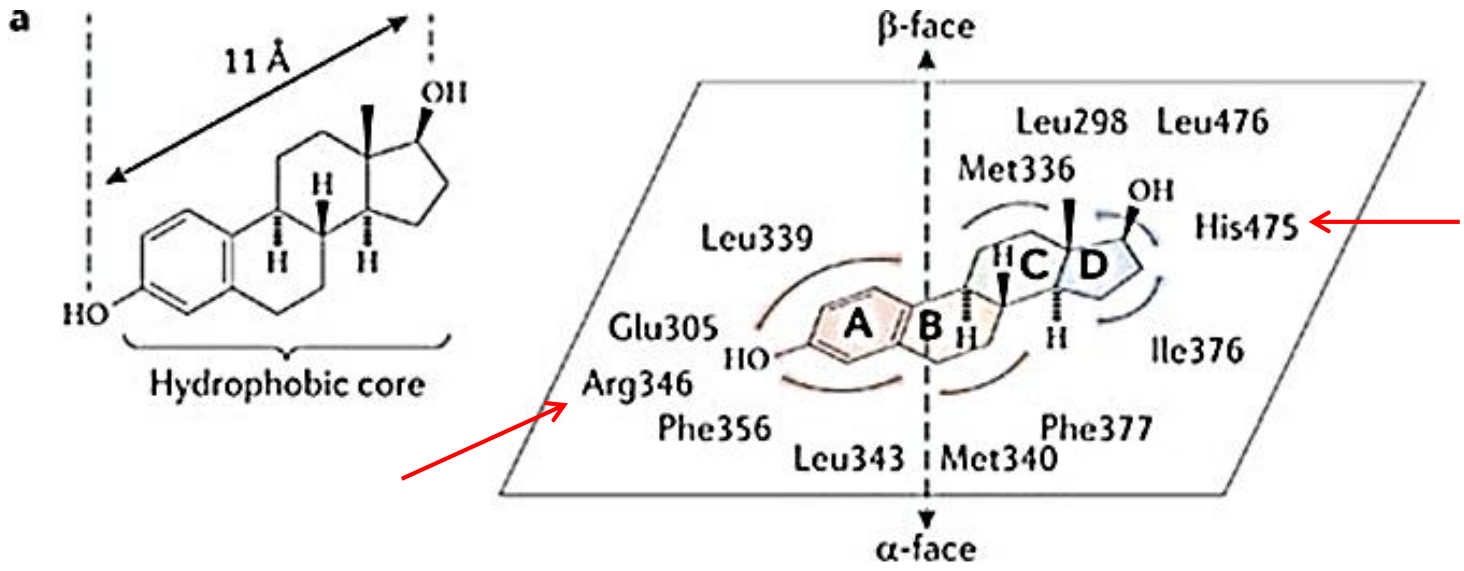
Struttura generale recettore nucleare

LBD: Leu384 e Met421 in ERα sono sostituiti da Met336 e Ile373 in ERβ



Cavità di binding ERβ più piccola e stretta di ERα

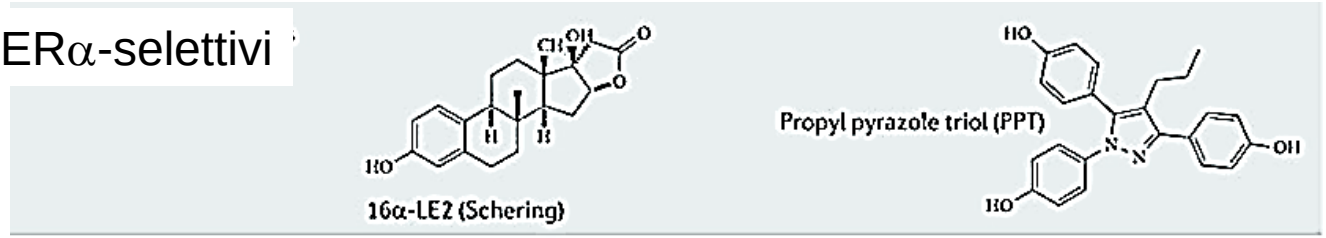
Roman-Blas et al. Arthritis Research & Therapy 2009 11:241



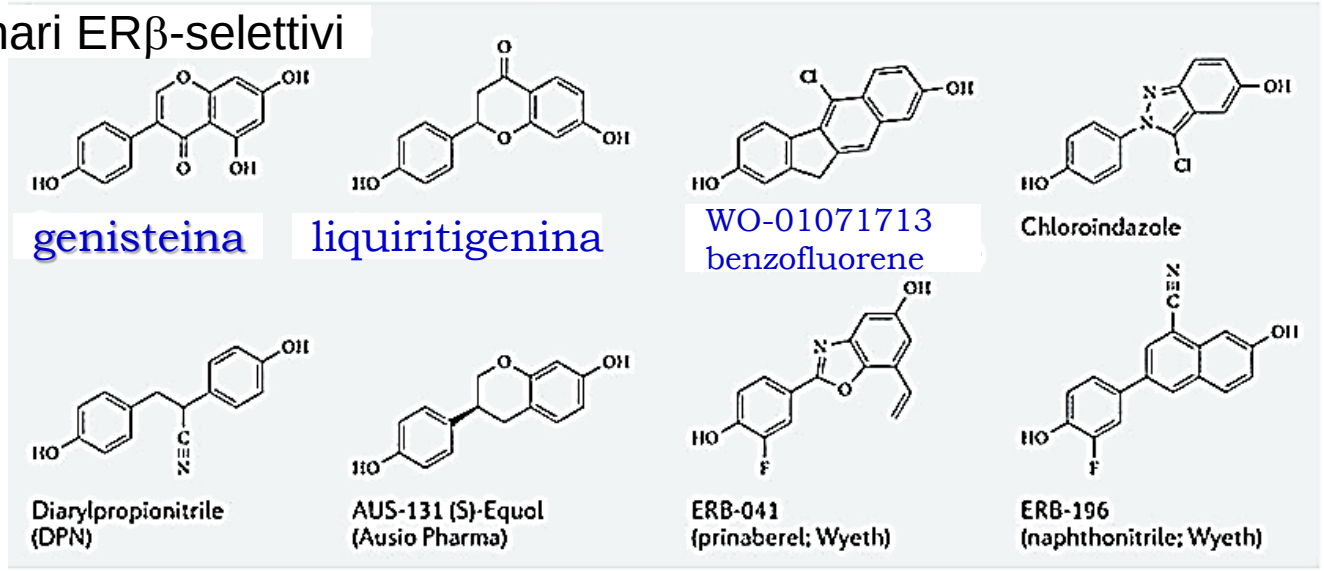
Feature	Binding site residues involved		Subtype-selective ligands	
	ERα	ERβ	ERα	ERβ
Cavity height	Leu384, Met421	Met336, Ile373	None known	Genistein[49] and other 'flat' ligands
β -face	Leu384	Met336	None known	8β-VE2 (REF. 57)
α-face	Met421	Ile373	PPT, 16α-LE2 (REF. 57)	Fluorenone[58]
B-ring cavity	Val392	Met344	None known	4-benzyl chromanol[60]

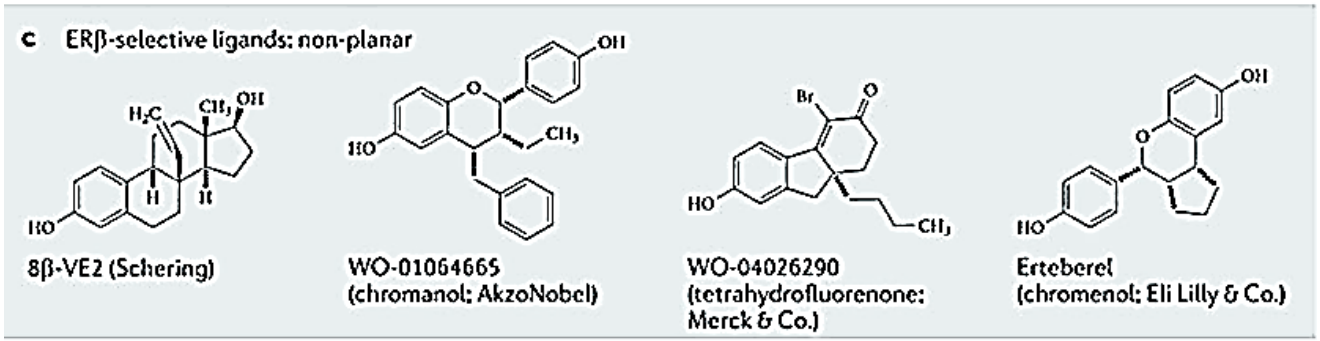
16α-LE2, 16α-lactone oestradiol; 8β-VE2, 8β-vinyl-oestradiol; ER, oestrogen receptor; PPT, propyl pyrazole triol.

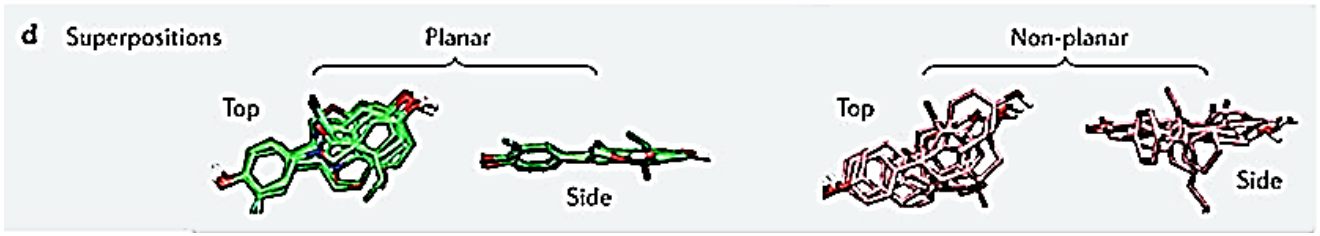
Ligandi ERα-selettivi



Ligandi planari ERβ-selettivi



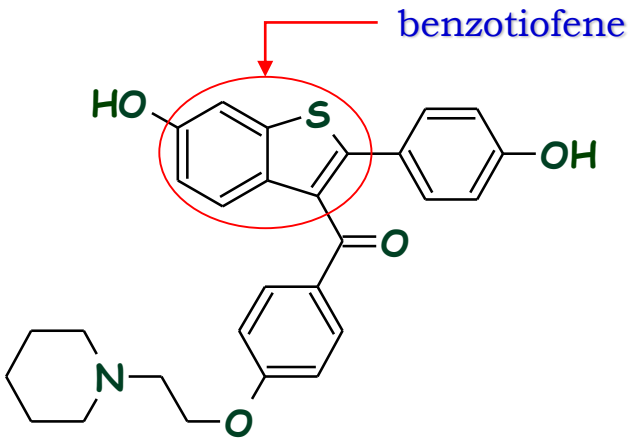


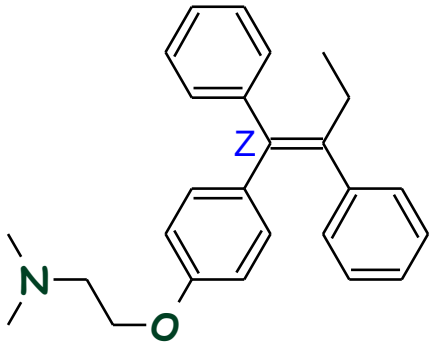


Raloxifene

2-(4-idrossifenil)-3-{4-[2-(piperidin-1-yl)ethoxy]benzoyl}-1-benzothiophen-6-ol

(*EVISTA CPR, OPTRUMA CPR*)





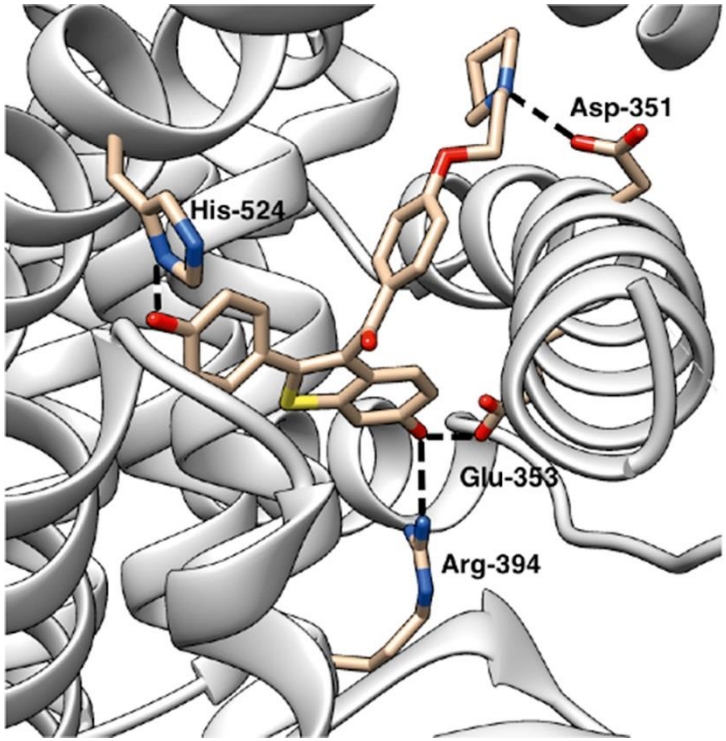
Tamoxifene (I generazione)

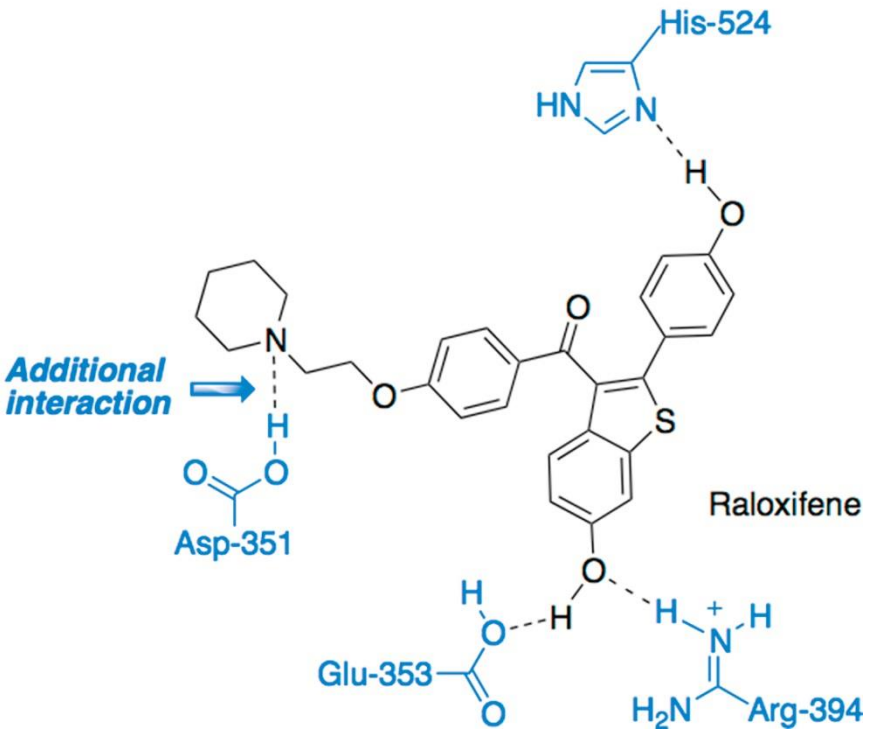
(*Z*)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenossi]-N,N-dimetiletanamine

(NOLVADEX CPR, KESSAR CPR, NOMAFEN CPR,)

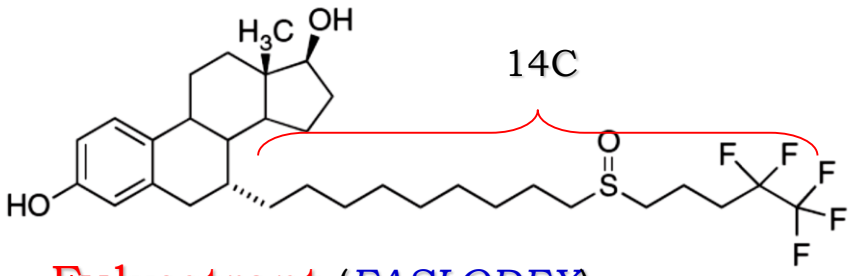
SERM (II generazione):

- Azione agonista metabolismo osseo e lipidico;
- Azione antagonista seno ed utero;
- Trattamento e prevenzione osteoporosi (post-menopausa)





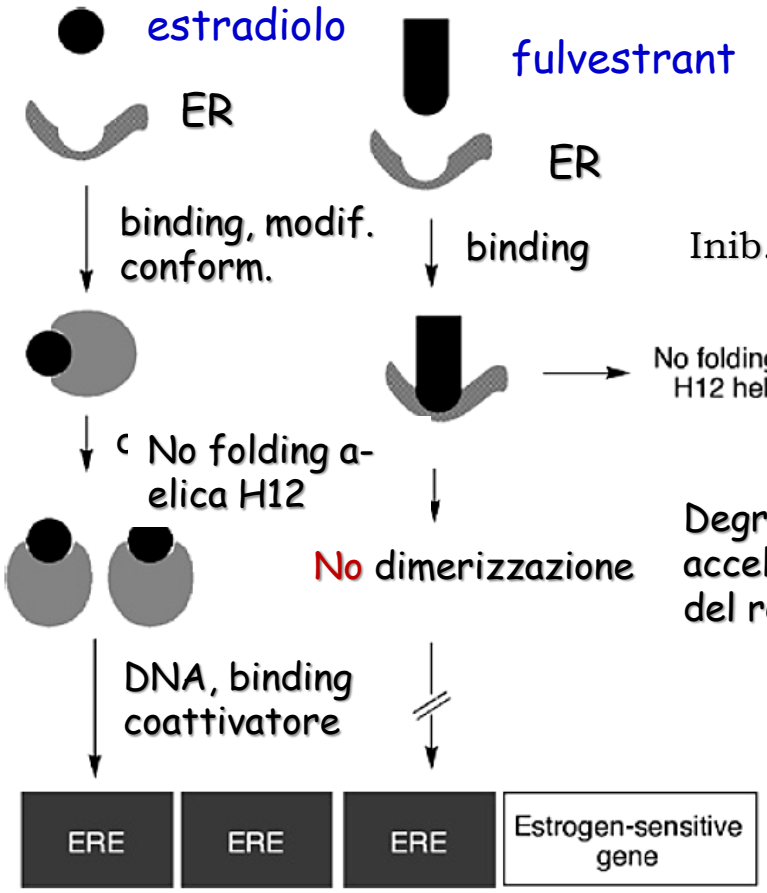
Antiestrogeni steroidei



Fulvestrant (*FASLODEX*)

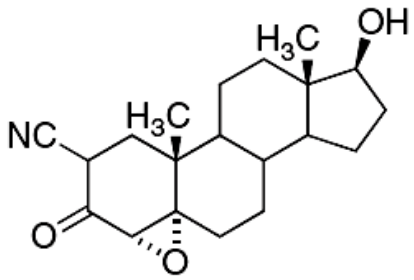
Steroide con lunga catena alchilica in C7
Antagonista puro privo di effetti agonisti noti
-inibitore competitivo, 90% estrad.
-impedisce dimerizzazione ER

Trattamento di donne in postmenopausa (carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico ER+, in ricaduta durante o dopo terapia antiestrogenica adiuvante, o progressione di malattia durante terapia con un antiestrogeno .



Inib.comp.(90%)

Degradazione accelerata del recettore

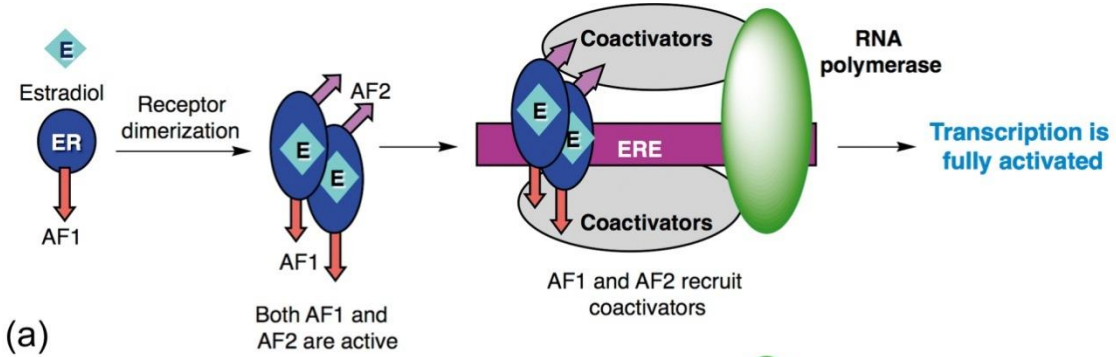


Trilostane

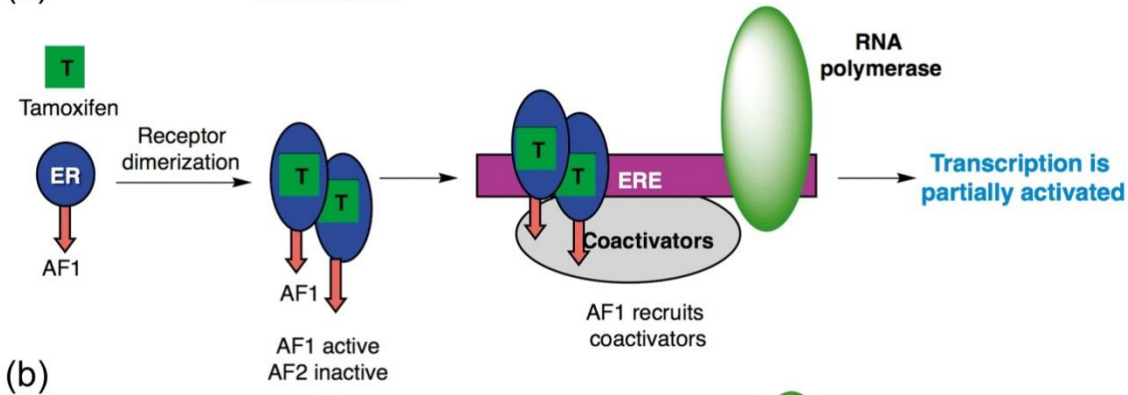
Inibitore della 3 beta-idrossisteroide deidrogenasi (pregnenolone → progesterone (sindrome di Cushing-alti livelli cortisolo). Ritirato nel 1994 negli USA, rivalutazione.

Estradiolo

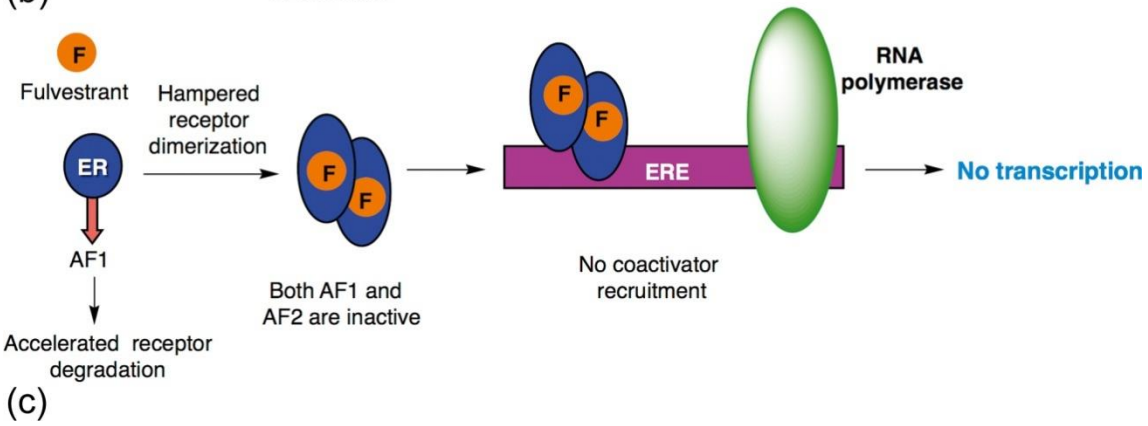
activating function
(dominio di attivazione)



Tamoxifene

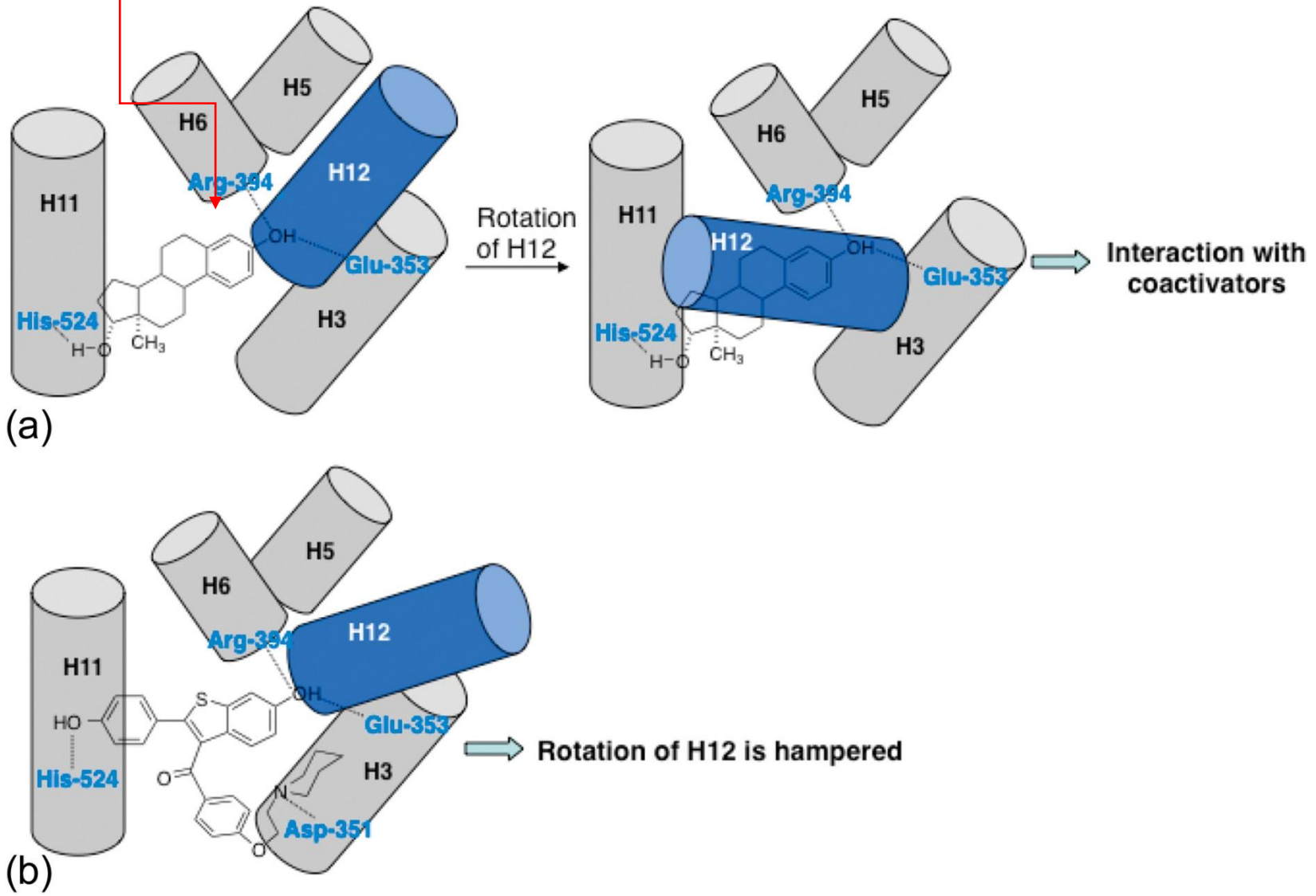


Fulvestrant

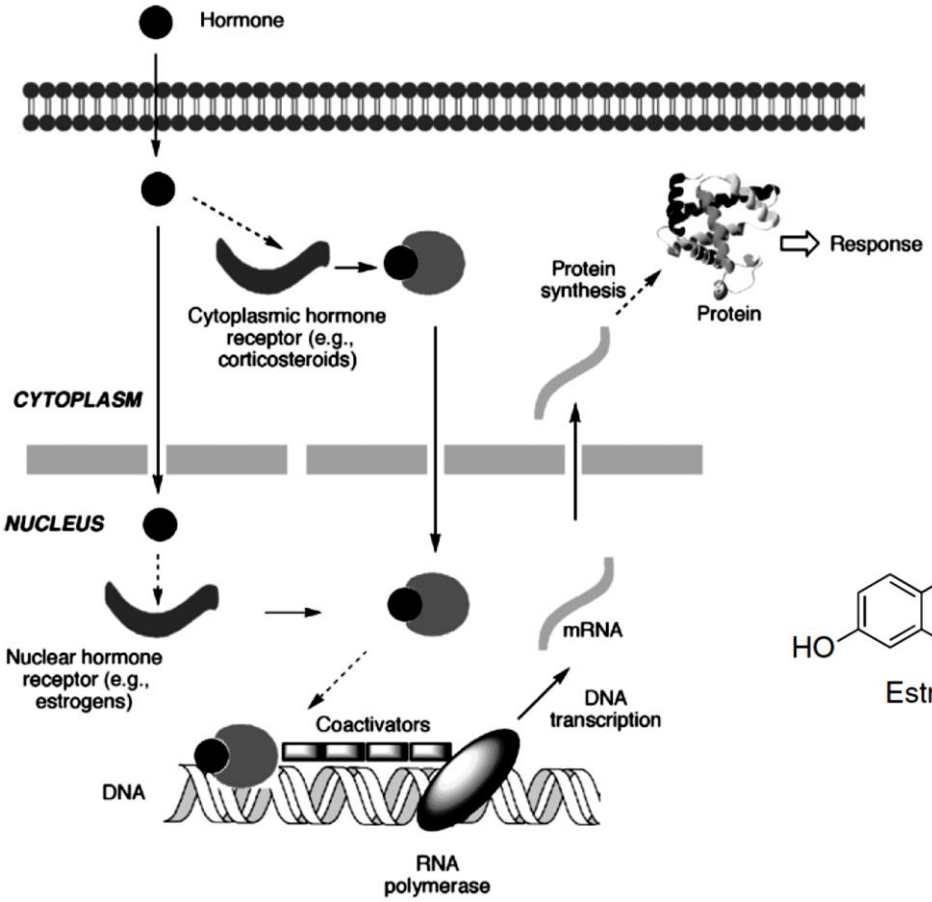


ERE= estrogen response element

Ala350, Leu387 e Phe404

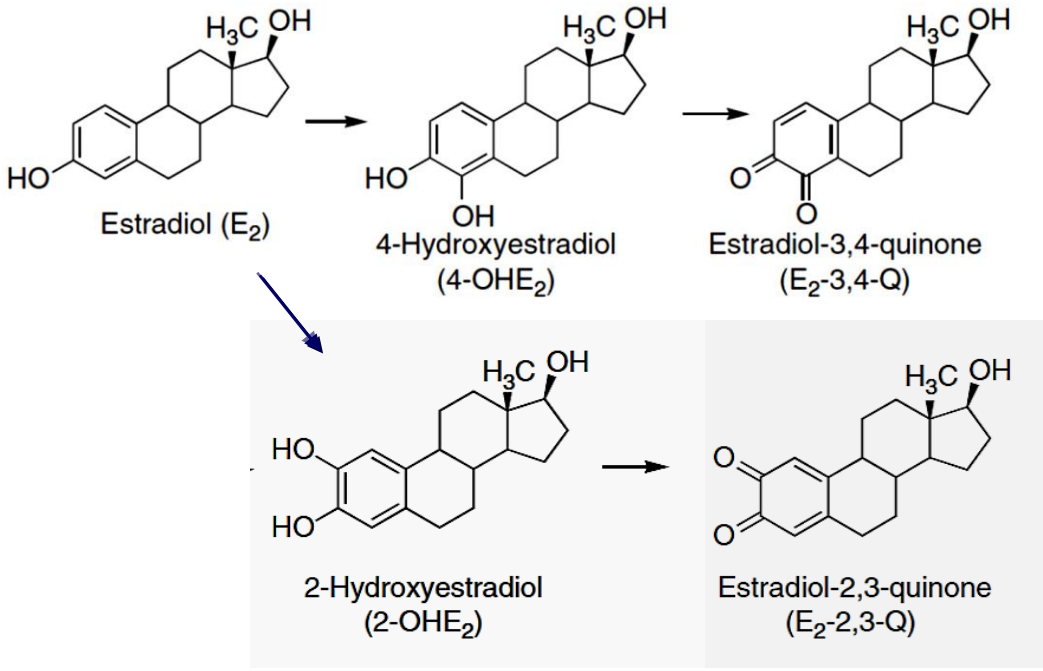


ESTROGENI e CARCINOGENESI



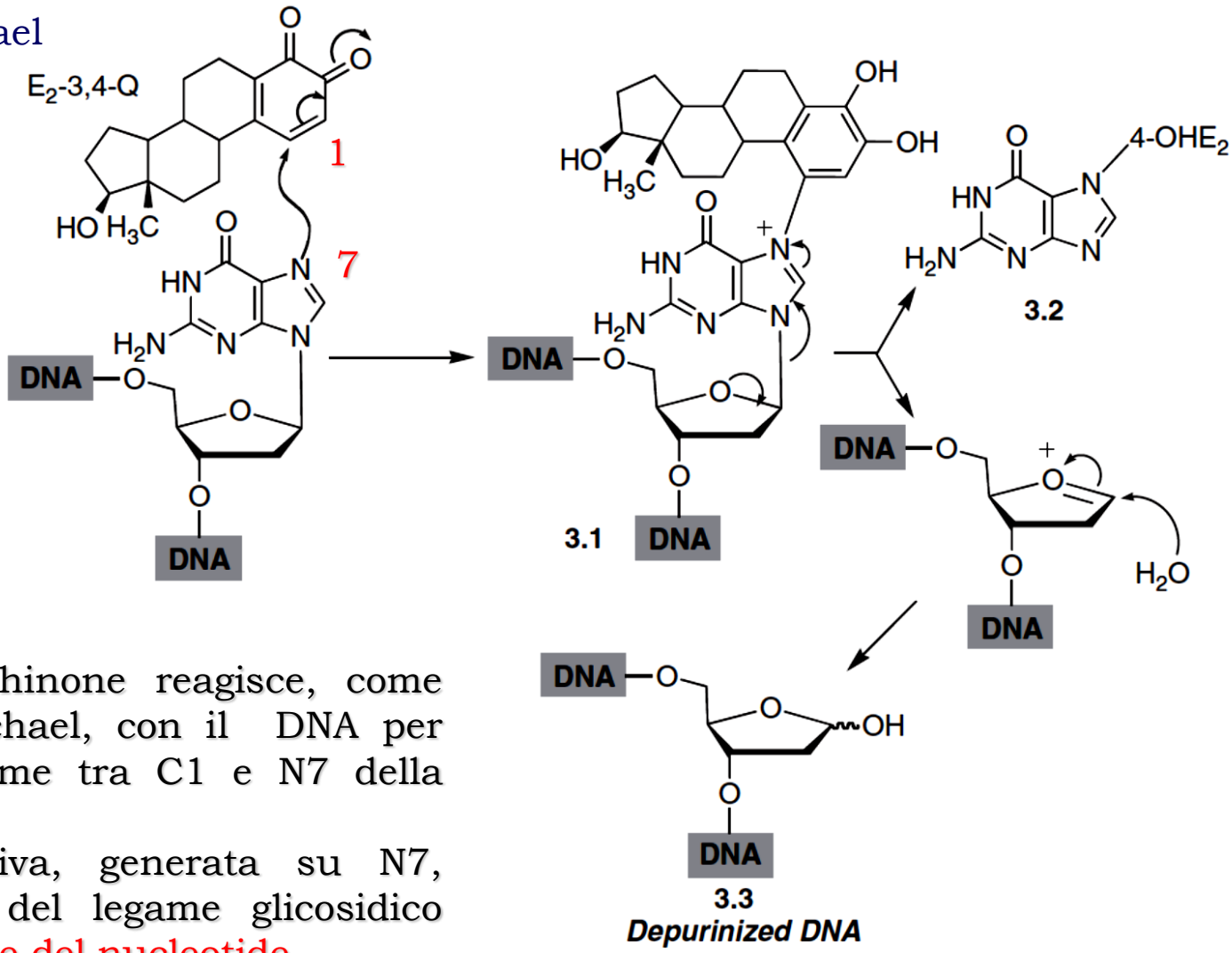
Gli estrogeni naturali inducono tumori in vari organi (animali) ed alti livelli di estrogeni aumentano il rischio di cancro al seno ed utero.

Intensa azione proliferativa: seno (ghiandole lattifere), endometrio (utero)

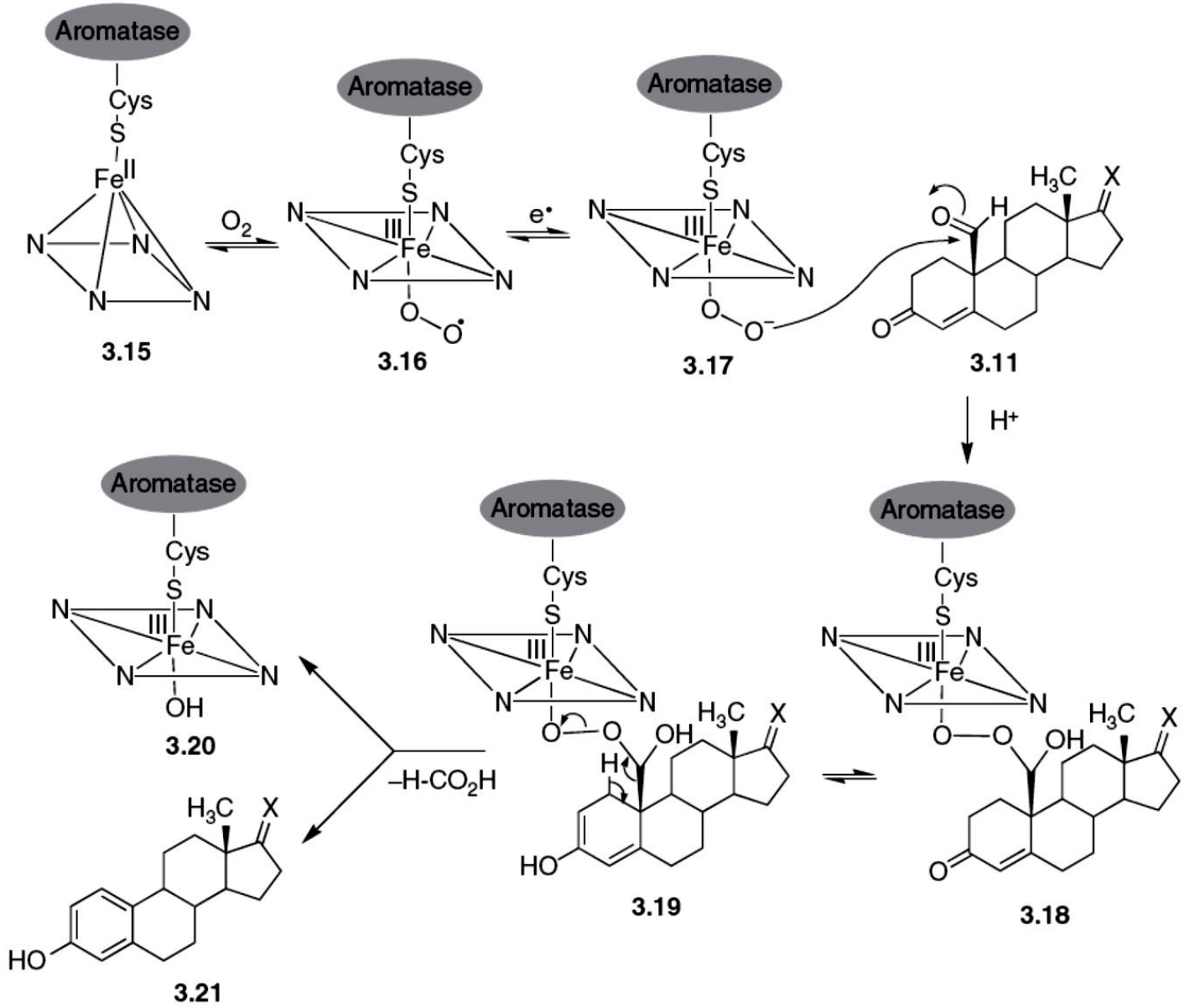


ESTROGENI e CARCINOGENESI

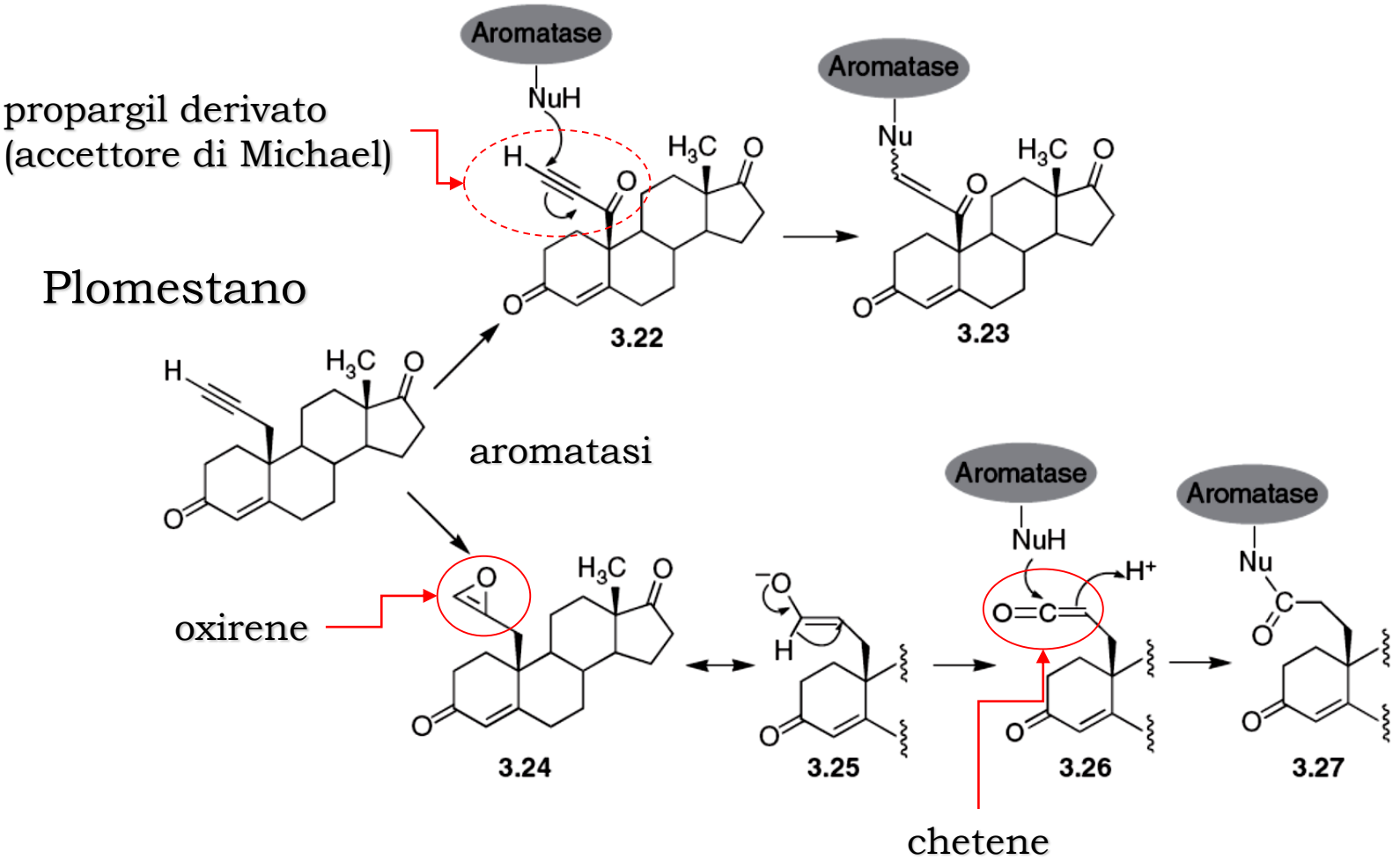
addizione di Michael



L'estradiolo-3,4-chinone reagisce, come substrato di Michael, con il DNA per formare un legame tra C1 e N7 della guanina.
La carica positiva, generata su N7, facilita l'idrolisi del legame glicosidico con depurinazione del nucleotide.


Aromatase
Cys
S
Fe II
N
N
N
N
3.15
O2
Aromatase
Cys
S
N
N
III
Fe
N
N
O
O
3.16
e•
Aromatase
Cys
S
N
N
III
Fe
N
N
O
O−
3.17
H3C
X
O
H
O
3.11
H+
Aromatase
Cys
S
N
N
III
Fe
N
N
OH
3.20
Aromatase
Cys
S
N
N
III
Fe
N
N
O
O
OH
H
H3C
X
HO
3.19
Aromatase
Cys
S
N
N
III
Fe
N
N
O
O
OH
H3C
X
O
3.18
–H-CO2H
H3C
X
HO
3.21

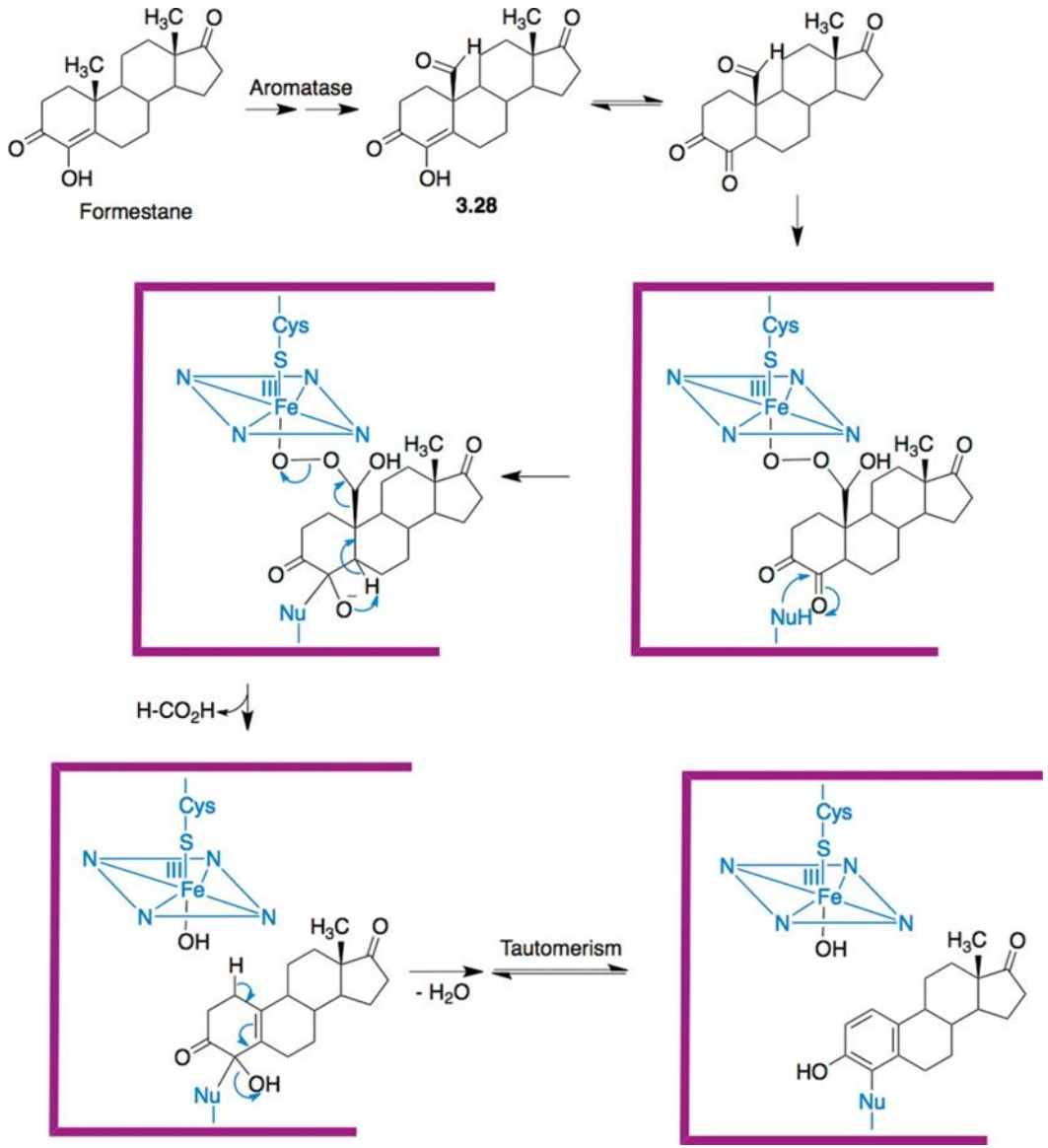
Inibitori steroidei dell'aromatasi (tipo I):
Analoghi di substrato modificati al C-19



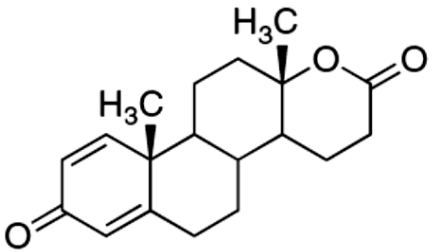
Inibitori steroidei dell'aromatasi (tipo I):

Formestano
(inibitore irreversibile)

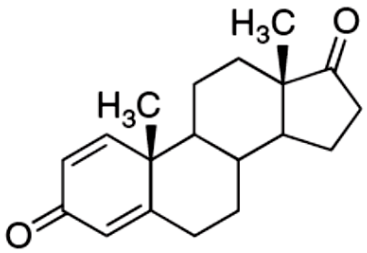
Derivati del
4-idrossiandrostendione



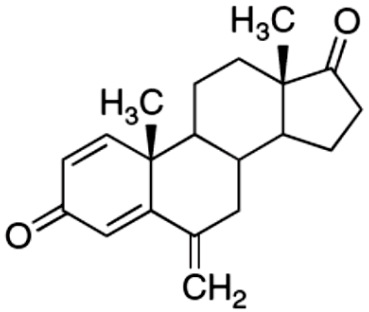
Inibitori steroidei dell'aromatasi (tipo I):
Derivati con insaturazioni negli anelli *A* e *B*



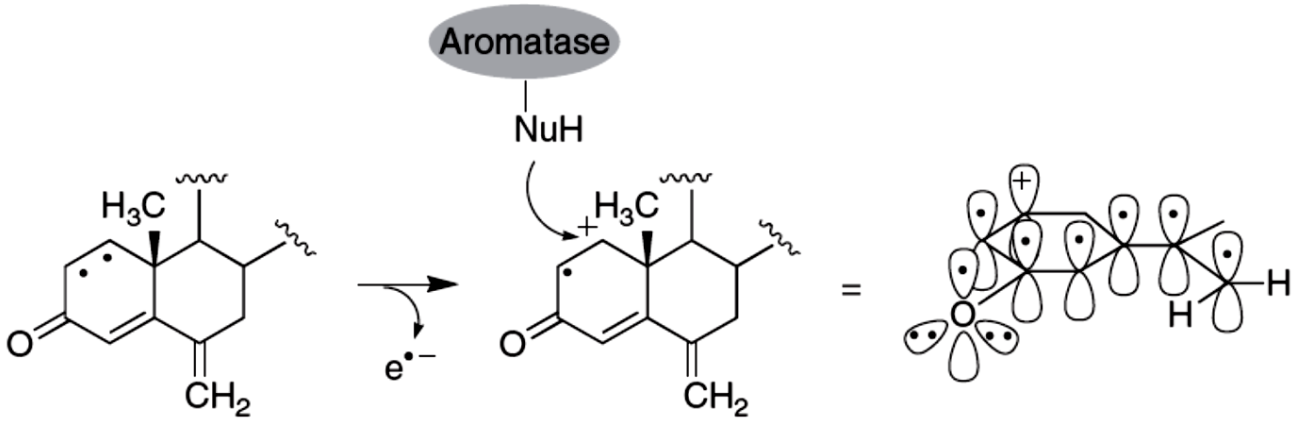
Testolactone



1,4-Androstadiene-3,17-dione



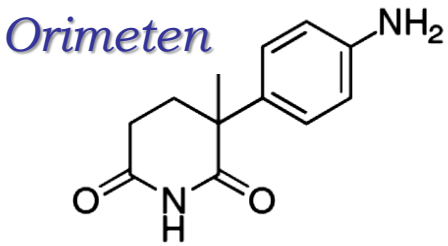
Exemestane → *AROMASIN CPR*



trattamento adiuvante delle donne in post-menopausa con carcinoma mammario invasivo in fase iniziale e con recettori estrogenici positivi, dopo iniziale terapia adiuvante con **tamoxifene** per 2-3 anni.

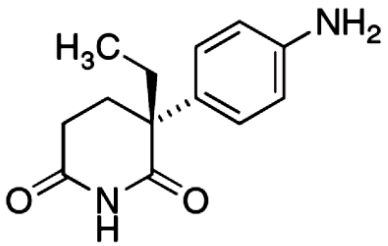
Inibitori non-steroidei dell'aromatasi (tipo II):

Anticonvulsivante, insufficienza adrenocorticale

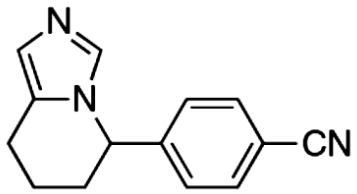


Aminoglutethimide

I



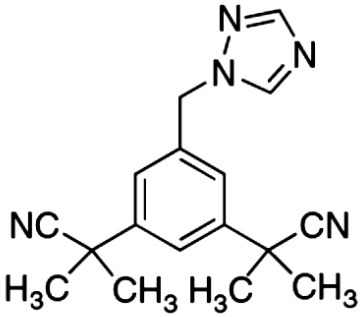
Dexaminoglutethimide



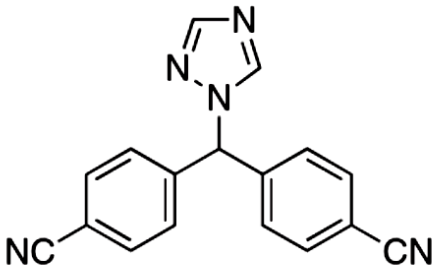
Fadrozole

II

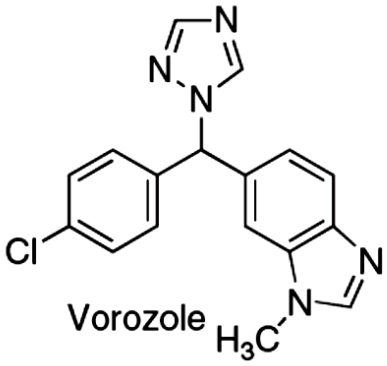
4-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,5-a]piridin-5-il} benzonitrile



Anastrozole



Letrozole



Vorozole

III

RIVIZOR: *6-[(4-chlorophenyl)(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1-methyl-1H-1,3-benzodiazole (efficacia comparabile megestrolo, ritirato)*

ARIMIDEX CPR

2,2'-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-fenilene]bis(2-metilpropanonitrile)

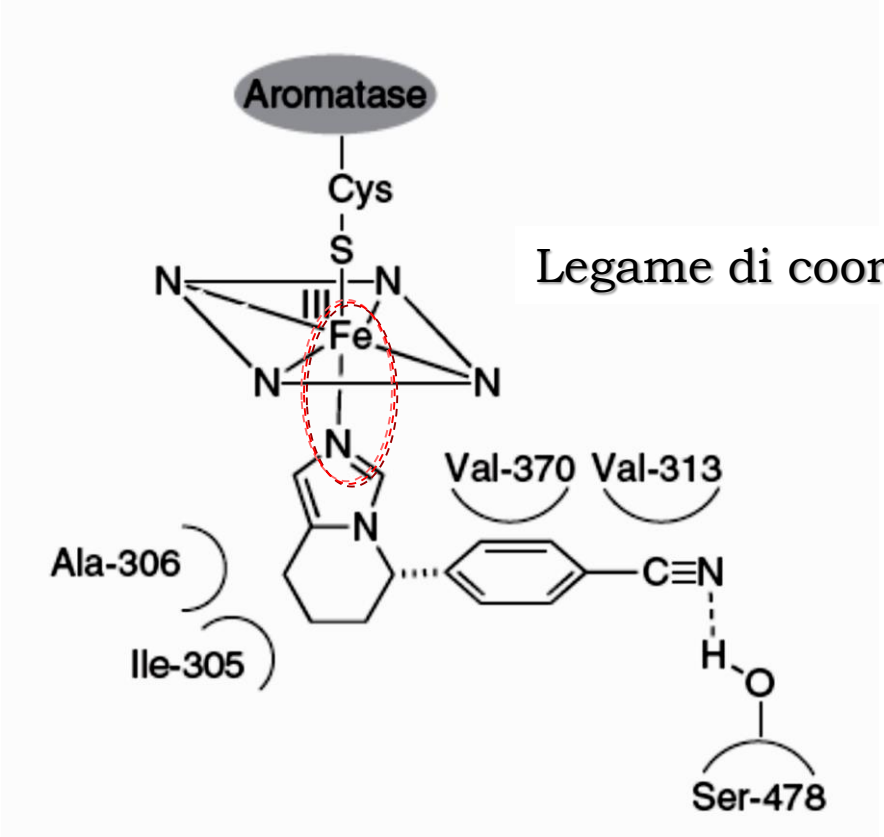
Trattamento adiuvante degli stadi precoci del carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi in donne in postmenopausa, dopo 2 o 3 anni di terapia adiuvante con tamoxifene.

FEMARA CPR, CALANTHA CPR, ZOLTRON CPR.

4,4'-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metilene)dibenzonitrile

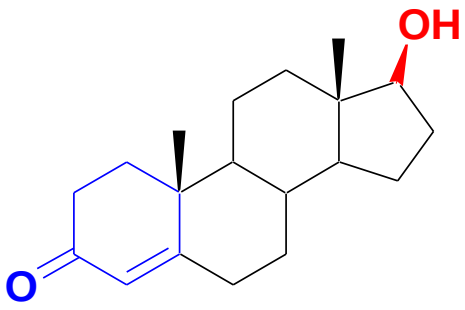
Trattamento adiuvante del carcinoma mammario ormonosensibile in fase precoce in donne in postmenopausa dopo trattamento adiuvante standard con tamoxifene della durata di 5 anni.

Inibitori non-steroidei dell'aromatasi (tipo II):

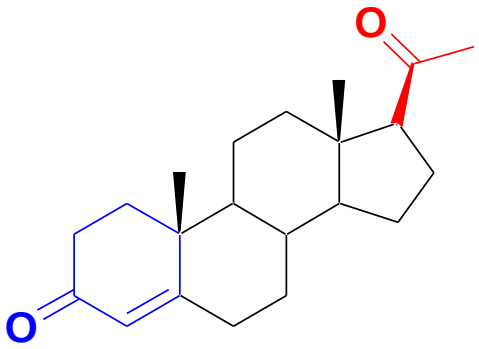


Legame di coordinazione

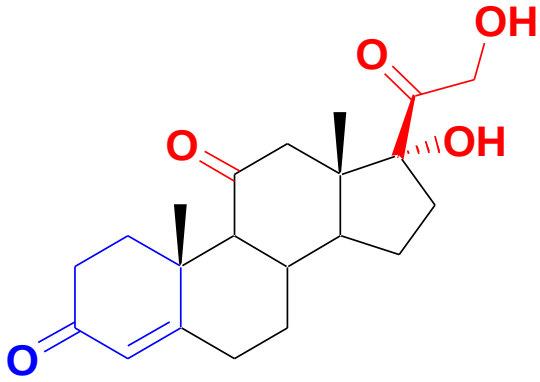
Fadrozolo



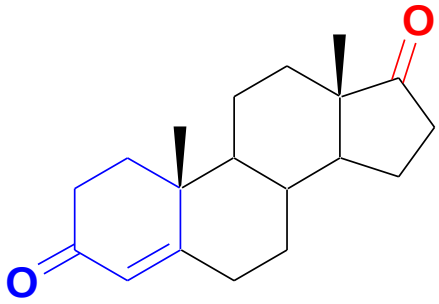
testosterone



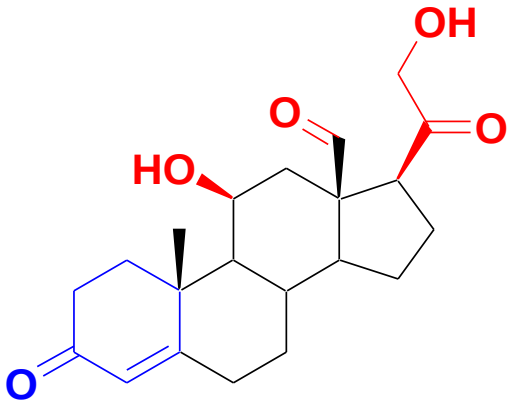
progesterone



corticosterone

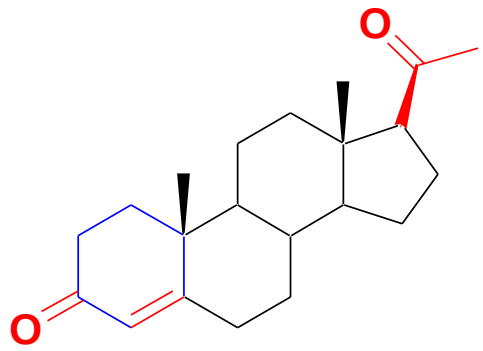


androsterone



aldosterone

Progestinici (ormoni progestativi)



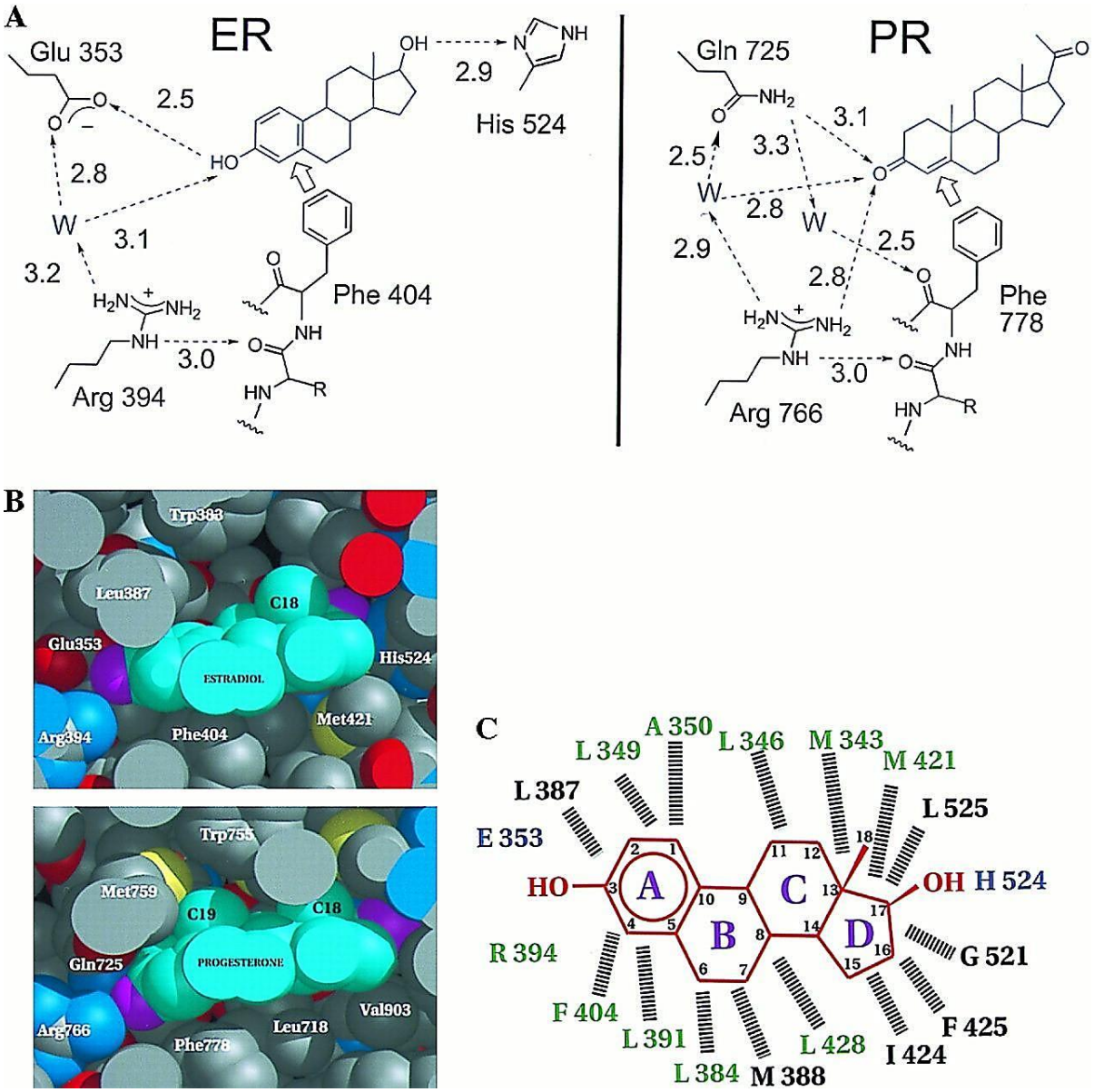
Progesterone (Luteina)
(4-Pregnen-3,20-dione)

Fonte: Corpo luteo, placenta, surreni
Isolato da Butenandt (1934) dalle ovaie di scrofa gravida

Targets e funzione biologica:
Corpo luteo, placenta, ghiandole mammarie, ipotalamo, ipofisi (FB GnRH, LH)
Modifica la mucosa uterina onde permettere l'annidamento dell'ovulo e mantenere la gravidanza.
Precursore dei corticosteroidi.

Uso terapeutico:
Emorragie uterine, aborto abituale o minaccia d'aborto, amenorrea secondaria, ART (Assisted Reproductive Technology)
Anticoncezionali (analoghi sintetici in associazione ad estrogeni).

Specificity determinants of the hormone-binding site specifies 3-hydroxy vs. 3-keto steroids.



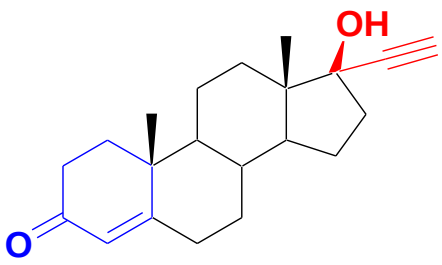
David M. Tanenbaum et al. PNAS 1998;95:5998-6003

ORMONOIDI PROGESTATIVI

Attività limitata a strutture steroidiche

- Derivati del **17α-idrossiprogesterone**
- Derivati del **17α-etinil-estran-17β-olo** (analoghi androgeni; es. norgestrel)

nor	(- 1C); bis-nor (- 2C); omo (+ 1C);
allo	prefisso che indica lo stereoisomero che presenta l'idrogeno in 5 alfa, rispetto all'isomero naturale o tipico
epi	prefisso che indica l'inversione configurazionale di un –OH in uno steroide, rispetto all'isomero naturale o tipico
iso	prefisso che indica l'inversione configurazionale di un centro chirale in un steroide, rispetto all'isomero naturale o tipico



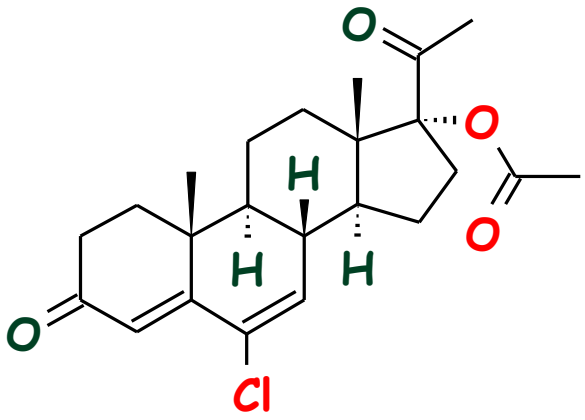
Etisterone

17α-etinil-17β-idrossi-4-androsten-3-one

Nome	Δ	10	3	6	Altri	Uso
Etisterone	4	CH_3	O	-	-	-
Dimetisterone	4	CH_3	O	α- CH_3	21- CH_3	Progest. (A.C.)
Noretisterone	4	-	O	-	-	Progest. (A.C.)
Levonorgestrel	4	-	O	-	18- CH_2CH_3	Progest. (A.C.)
Norgestrel	4	-	O	-	18- CH_2CH_3	Progest. (A.C.)
Gestodene	4,15	-	-	-	-	Progest. (A.C.)
Etinodiolo	4	-	OH	-	-	Progest. (A.C.)
Linestrenolo	4	-	-	-	–	Progest. (A.C.)
Desogestrel	4	-	-	-	18- CH_3 , 11=CH_2	Progest. (A.C.)
Noretinodrel	5 (10)	-	O	-	-	Progest. (A.C.)
Etinilestradiolo	1,3,5 (10)	-	OH	-	-	Estrogeno

Noretisterone (*Primolut nor, Estalis sequi*); Levonorgestrel (*Escapelle, Jaydess, Mirena, Norlevo, Stromalidan*); Gestodene (+estradiolo *Edesia, Enciela, Estinette, Fedra……, Yvette);* Desogestrel (*Mirzam, Nacrez, Azalia, Cerazette*);

Derivati del 17α-idrossiprogesterone

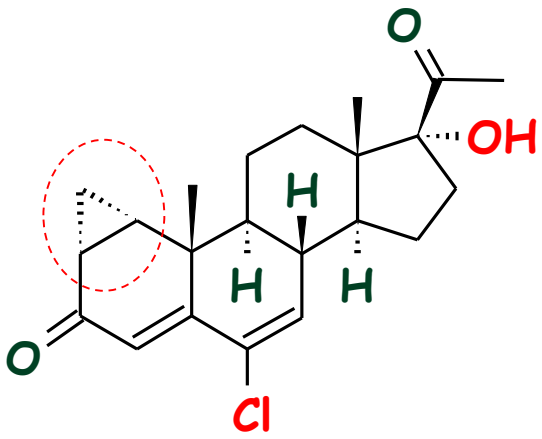


Clormadinone acetato

(+Etinilestradiolo)

17α-acetilossi-6-cloropregna-4,6-diene-3,20-dione

(BELARA cpr; LYBELLA cpr; EVE cpr; CLORETINYL cpr; NAVEEN cpr; TYARENA cpr)

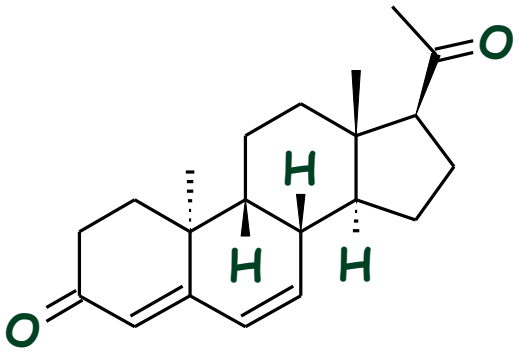


Ciproterone

(+Etinilestradiolo)

6-cloro-17-idrossi-1α,2α-metilenepregna-4,6-diene-3,20-dione

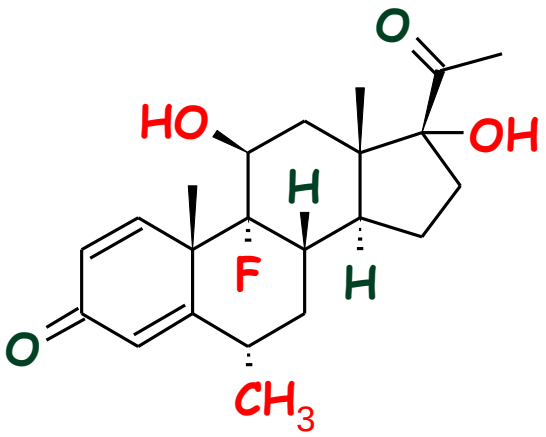
(DIANE cpr, CLIMEN cpr, PAUSENE cpr, VISOFID cpr)



Didrogesterone

(9β,10α)-pregna-4,6-diene-3,20-dione

(DUFASTON CPR, FEMOSTON CPR (+ estradiolo),

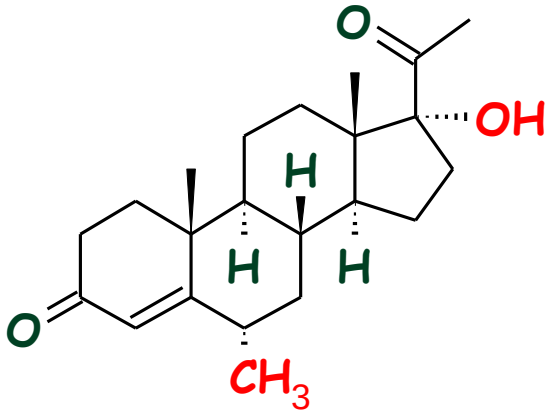


Fluorometolone

(6a,11β)-9-Fluoro-11,17-diidrossi-6-metilpregna-1,4-diene-3,20-dione

(FLUMETOL col, FLUATON col, EFEMOLINE col, FLAREX col, REDOFF col)

Forme infiammatorie del segmento anteriore dell'occhio e degli annessi, congiuntiviti, blefarocongiuntiviti, cheratiti e cheratocongiuntiviti, episcleriti e scleriti, calazio, pterigio, dacriocistiti. Reazioni post-operatorie.

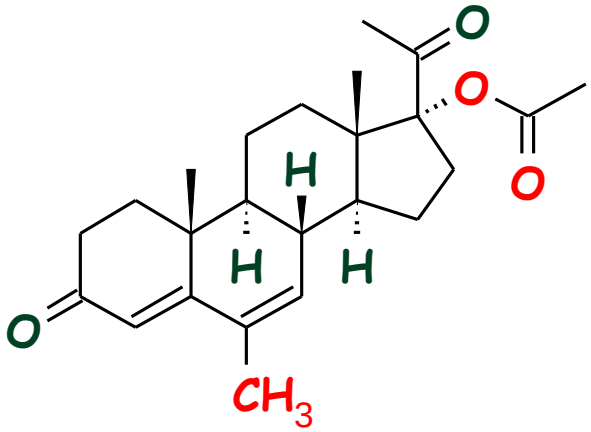


Medrossiprogesterone

(6α)-17-idrossi-6-metilpregn-4-ene-3,20-dione

(FARLUTAL cpr, PROVERA cpr, PREMIA cpr, FILENA cpr (+ estradiolo))

Amenorrea secondaria. Menometrorragie funzionali. Terapia additiva e/o palliativa nel trattamento del carcinoma endometriale o renale ricorrente e/o metastatizzato e nel trattamento del carcinoma mammario metastatizzato nelle donne in post-menopausa; nella sindrome anoressia-cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.



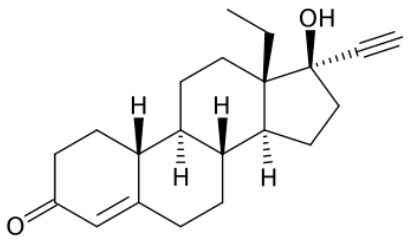
Megestrolo

17-idrossi-6-metilpregna-4,6-diene-3,20-dione Acetato

(MEGESTIL cpr, MEGACE cpr, LUTENYL cpr (nomegestrolo), MEGEXIA cpr, NAEMIS cpr (+ estradiolo), ZOELY cpr (+ estradiolo))

Il prodotto è indicato nel trattamento palliativo del carcinoma della mammella o dell'endometrio in fase avanzata, della sindrome anoressia cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.

Levonorgestrel
(Jaydess, Lonel, Mirena, Norlevo)



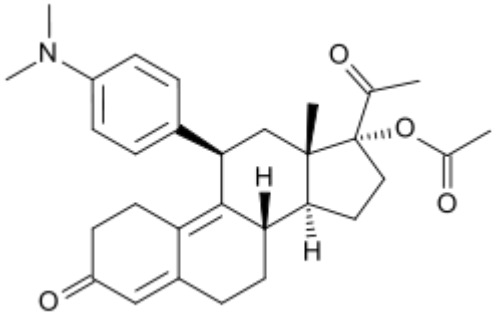
17α-etinil-13-etil-19-nortestosterone

Enantiomero levogiro della forma racemica norgestrel. Derivato del 19 nortestosterone (gonano).
Affinità relativa ai recettori steroidici:

r. Progestinico	→ 323% (progesterone)
r. Androgenico	→ 58% (testosterone)
r. Mineralcorticoide	→ 17% (aldosterone)
r. Glucocorticoide	→ 7.5% (cortisolo)
r. Estrogenico	→ <0.02%

1,5mG un'unica somministrazione al più presto possibile preferibilmente entro 12 ore dopo il rapporto non protetto, e non oltre le 72.

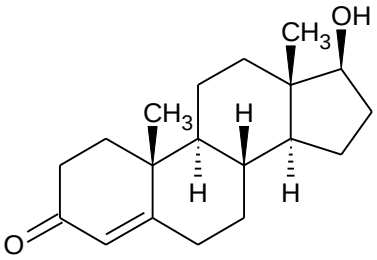
Ulipristal acetato
(EllaOne®)



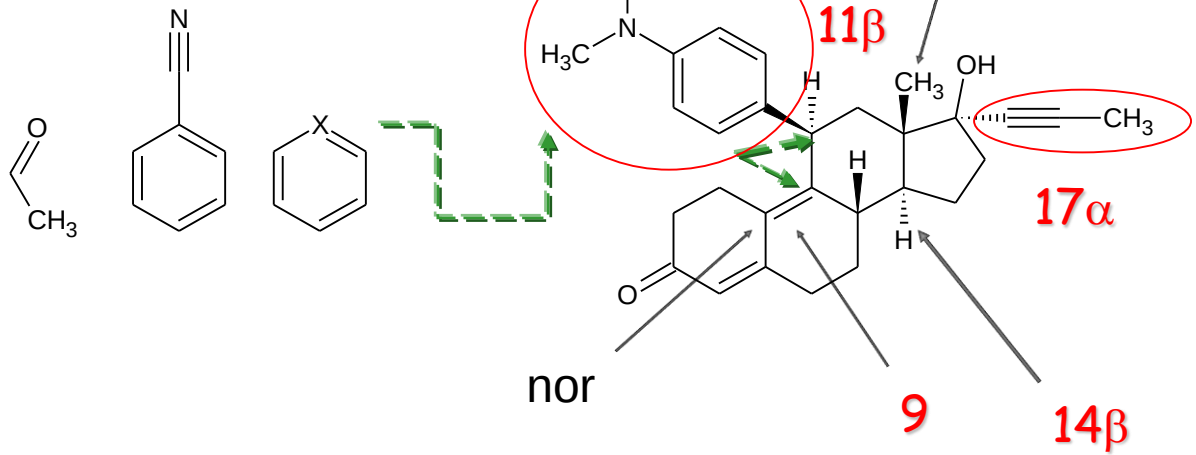
(8*S*,11*S*,13*S*,14*R*,17*R*)-17-Acetossi-11-[4(dimetilamino) fenil]-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

Modulatore selettivo del recettore del progesterone (Selective Progesterone Receptor Modulator o **SPRM**) derivato dal 19-norprogesterone che trova indicazione nella contraccezione d'emergenza.
Ulipristal acetato 30 mg in unica somministrazione entro 5 giorni da un rapporto non protetto, ha dimostrato di inibire o spostare l'ovulazione, mantenendo tale attività anche in periodo periovulatorio, laddove altri farmaci già approvati per la stessa indicazione non hanno più possibilità di agire

ANTIPROGESTATIVI



17α-Testosterone

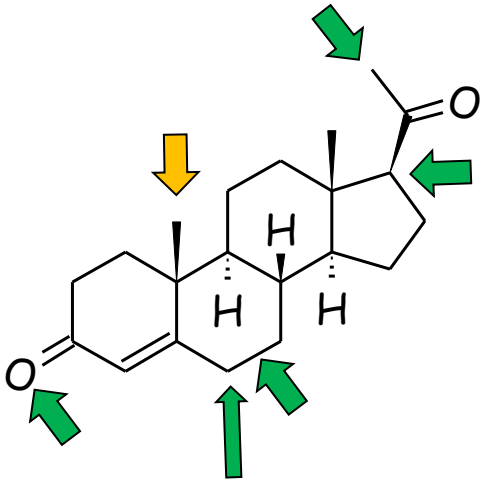


Mifepristone (Ru 486)
derivato del 19-nortestosterone

Antagonizza il progesterone competendo con esso a livello recettoriale (PR & GR) (K dissociazione < 10^{-9} M).
type I DNA-binding antagonists

Philibert, D.; Deraedt, R.; Teutsch, G. *RU 486: A Potent Antiglucocorticoid in vivo. VIIIth International Congress of Pharmacology*, Toronto, Canada, 1981; Abstract 1463.

Relazioni struttura-attività progestativi



Attività potenziata da:

- Insaturazione 6,7
- CH_3 o Alogeni (Cl) in pos. 6
- F in pos. 21 (oltre a prevenire idrossilazione, potenzia l'efficacia orale);

- 17α-etinile (ma anche metile) conferisce stabilità metabolica (impiego orale)
- CH_3-19 non essenziale per l'attività
- Eliminazione di CO in pos. 3 (Linestrenolo): conservazione dell'attività progestinica, eliminazione di effetti androgeni
- Acetilazione di 17α-OH prolunga la durata d'azione

Russel Marker (March 12, 1902 – March 23, 1995)
1924 M.S. in physical chemistry (University of Maryland), 1926, Naval Powder Factory in Indian Head, (Maryland), 1944 he formed Syntex, 1945 he formed Botanica-Mex.
Syntex-1944 Laboratorios Syntex SA (pharmaceutical company - Mexico City). Syntex chemists synthesized cortisone from diosgenin. Syntex was integrated into the Roche group in 1994.
Carl Djerassi (October 29, 1923), synthesis of norethindrone. 1959- Stanford University. www.djerassi.com.
Margaret Sanger (International Planned Parenthood)
1879-1966
(http://www.enciclopediadelledonne.it/index.php?azione=pagina&id=247)
Katherine McCormick (1875-1967)
Gregory Pincus (Woncester Foundation for Experimental Biology)
(1903 –1967)
John Rock (Harvard University) (1890-1984) obstetrician and gynecologist.

I bottoni di Napoleone.
Come 17 molecole hanno cambiato la storia

di Penny Le Couteur, Jay Burreson

THE "MARKER DEGRADATION" AND CREATION OF THE MEXICAN STEROID HORMONE INDUSTRY 1938–1945

AN INTERNATIONAL HISTORIC CHEMICAL LANDMARK

UNIVERSITY PARK, PENNSYLVANIA, OCTOBER 1, 1999

MEXICO CITY, DECEMBER 2, 1999

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY
1155 Sixteenth Street, NW
Washington, DC 20036, USA

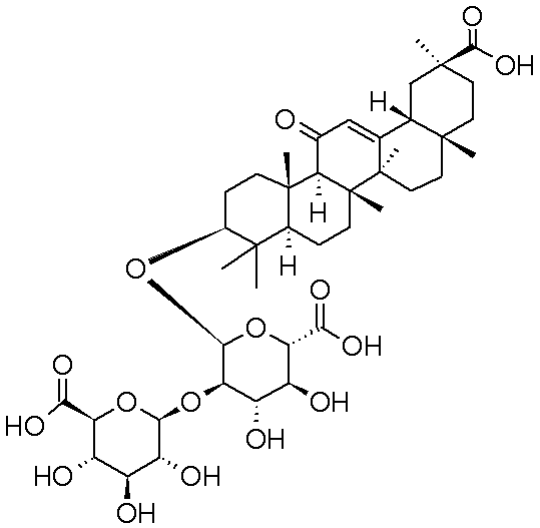
SOCIEDAD QUIMICA DE MEXICO
Mar del Norte Number 5
Col. San Alvaro, Delegacion Azcapotzalco
C.P. 02090 México, D.F.

Steroidi– principali fonti vegetali

10-30% in peso secco della pianta

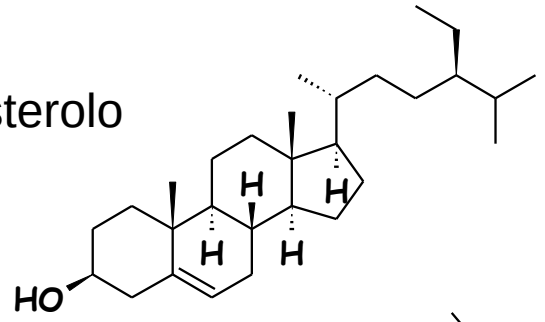
- GRUPPO1 sapogenine
- presenti come glicosidi (saponine);
- polari, solubili in alcol etilico e miscele idro-alcoliche
- foglie-> radici, rizomi;
- Triterpeniche (glicirrizina) e diterpeniche

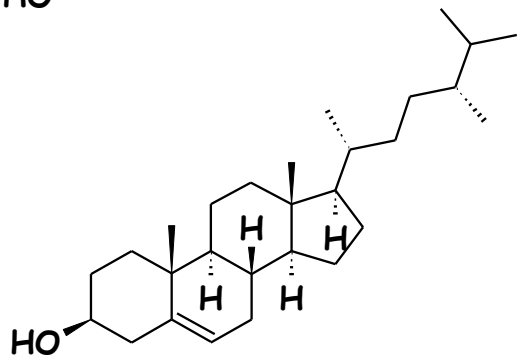
- GRUPPO 2 fitosteroli
- presenti liberi e come esteri di acidi grassi
- non-polari, solubili in esano and etere di petrolio
- frutti e semi



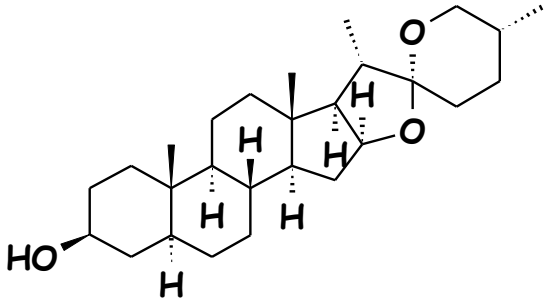
Glicirrizina *(liquirizia)*

Sitosterolo



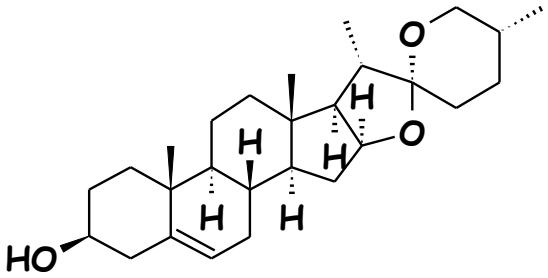


Campesterolo



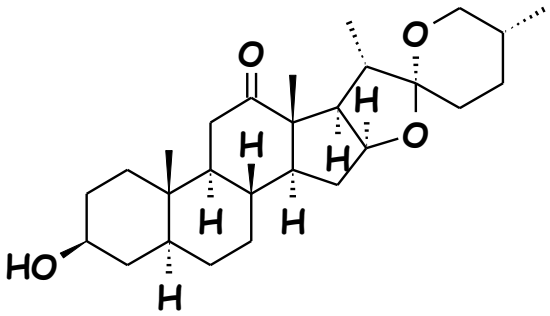
Tigogenina

-La più semplice sapogenina
-configurazione corretta per produrre steroidi
-Presente con l'isomero neotigogenina
-ampiamente distribuita nelle piante:
- Dioscoreaceae, semi digitale (semi fieno greco)



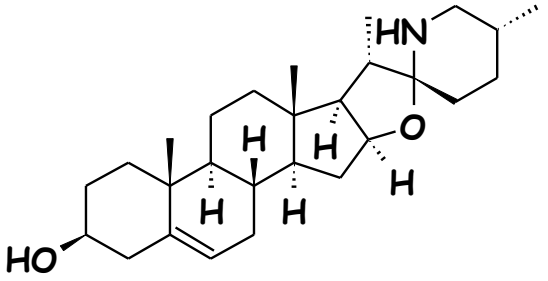
Diosgenina

-Precursore del pregnenolone e del progesterone
-Presente con l'isomero yamogenina
-ampiamente distribuita nelle piante con tigogenina:
- Dioscoreaceae, semi digitale (semi fieno greco);
- Coltivazione problematica



Ecogenina

-Importante funzione 12-cheto (cfr. corticosteroidi 11-cheto)
-Alogenazione in C11→ rimozione 12-cheto
-Presente nell' 'Agave sisalana'



Solasodina

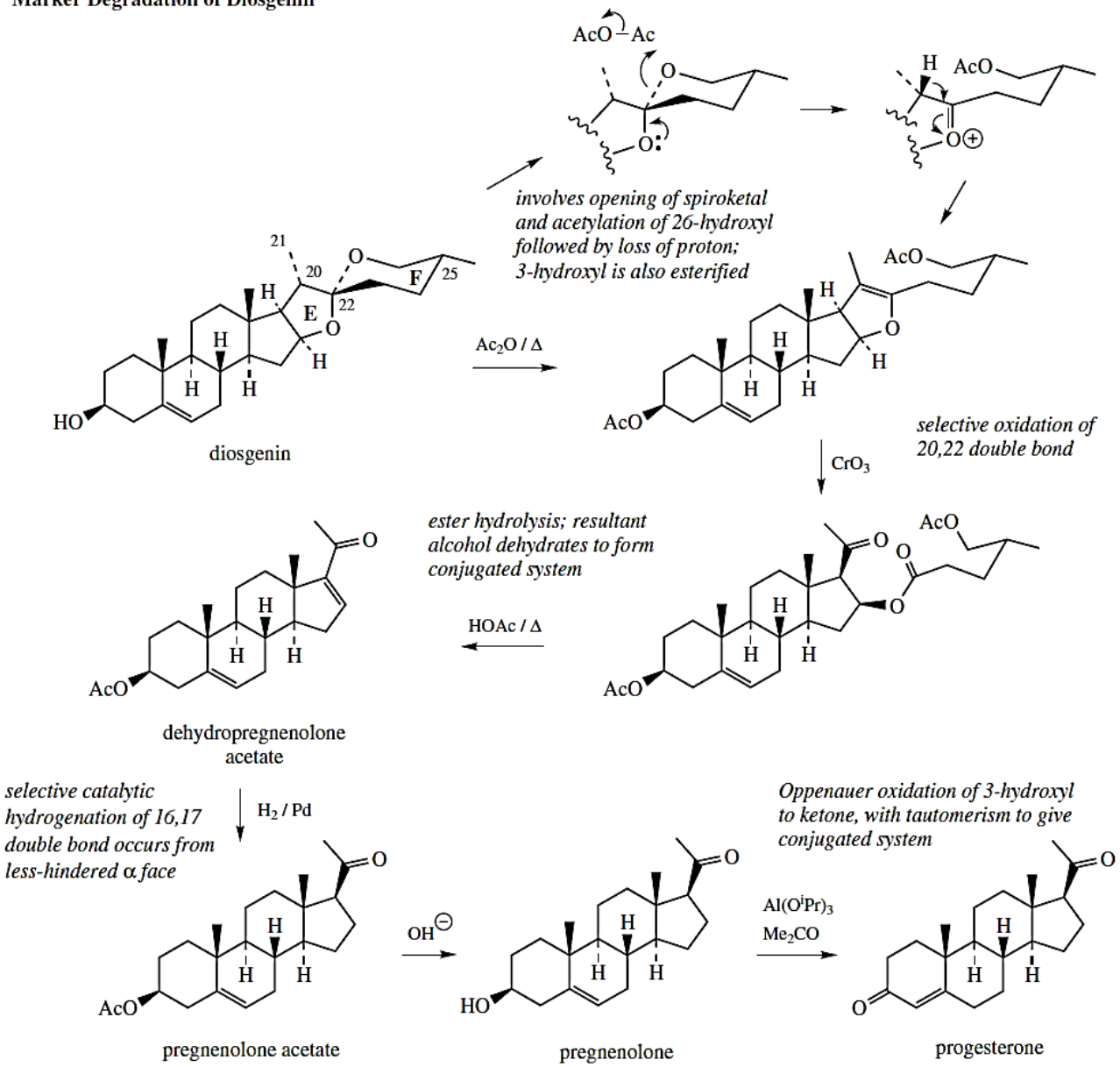
-Tossicità persa dopo apertura dell'anello oxazaspiranico
-Alogenazione in C11→ rimozione 12-cheto
-Ampiamente distribuita nelle solanacee

Tipici protocolli operativi

- Triturazione droghe
  - tuberi; semi; foglie
  - fermentazione (24-48 hr);
  - saponine sono covalentemente legate alla parete cellulare;
  - azione specifica degli enzimi sui polisaccaridi;
- Filtrazione;
- idrolisi acida per liberare sapogenine dalle saponine
- HCl, MeOH, H_2O (1/1/1)

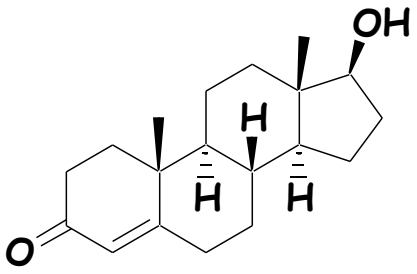
- Essiccazione in forno delle droghe;
- Estrazione in Soxhlet (etere di petrolio);
  - Rese elevate 10gr/100gr, crx diretta
- Produzione a basso costo esente da processo cromatografico;
- Ricristallizzazione necessaria per l'elevata purezza richiesta.

Marker Degradation of Diosgenin

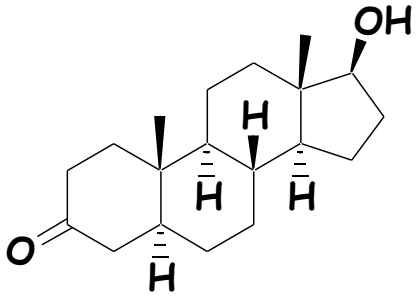


Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach Second Edition
Paul M Dewick. School of Pharmaceutical Sciences University of Nottingham, UK. John Wiley & Sons Ltd

ormoni androgeni



Testosterone



5α-didrotestosterone (5α-DHT)

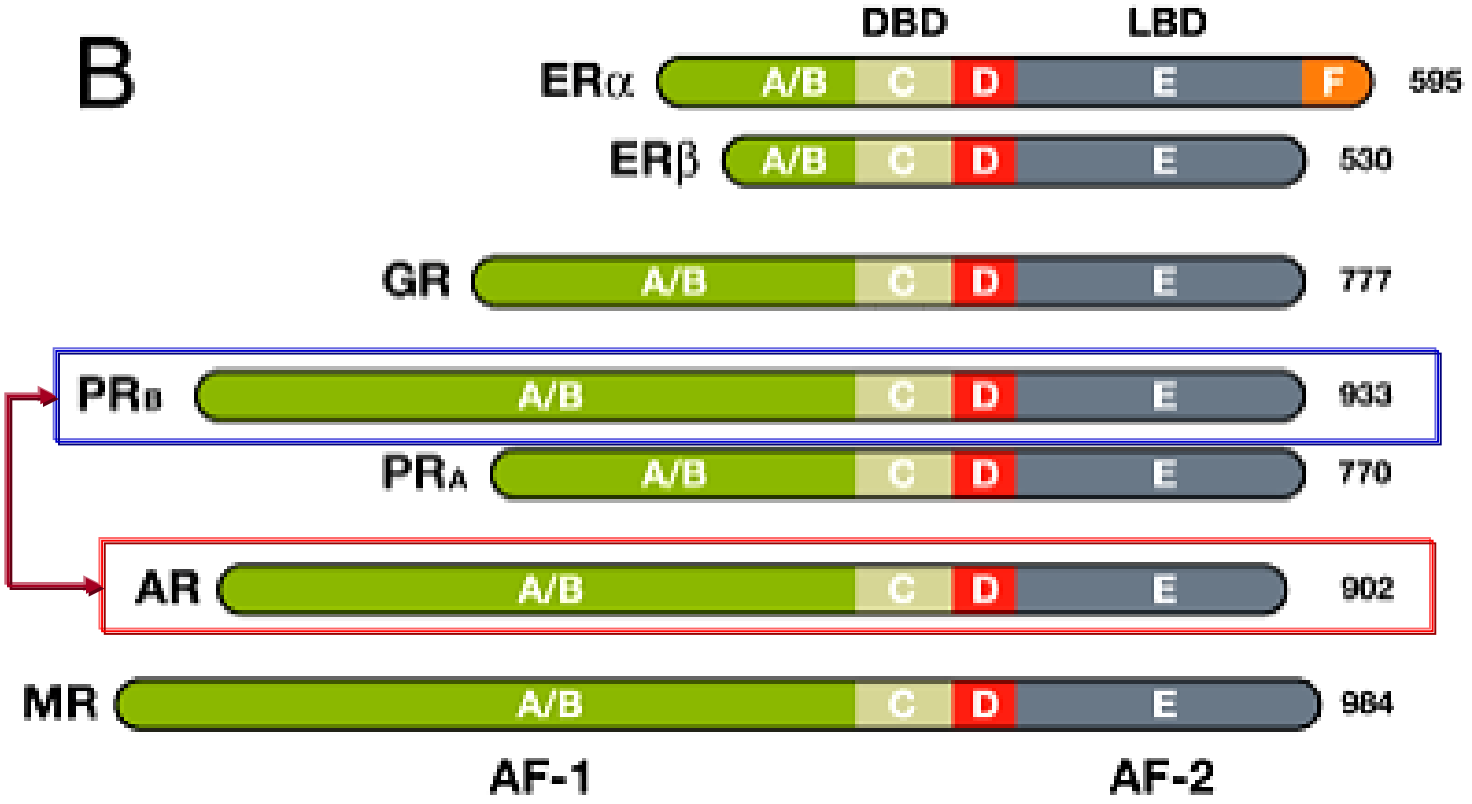
Testosterone: *ormone steroideo (androgeni); prostata, surreni, epididimo, ovaia >> muscoli scheletrici, fegato, CNS; FB → LH, FSH*

Funzione:

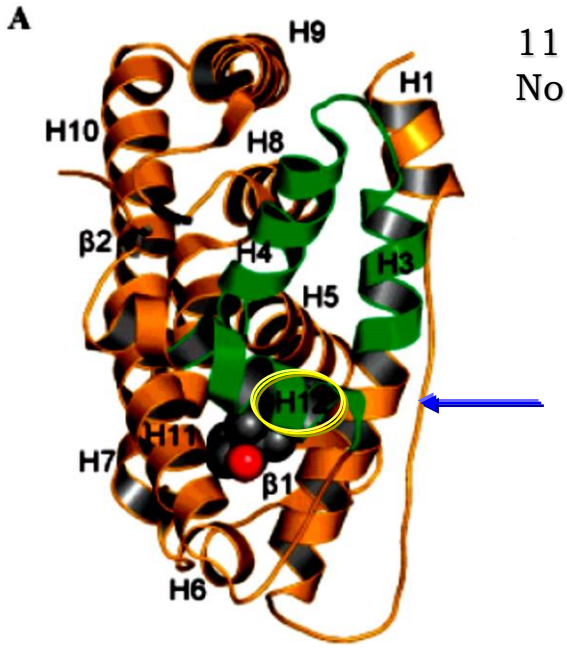
a) differenziazione sessuale maschile (utero); pubertà maschile; spermatogenesi, libido, massa-forza muscolare, densità ossea, eritropoiesi;
b) Effetti androgeni: prostata, vescicole seminali, testicoli;
c) Effetti anabolici: muscoli, ossa;
d) U. e D. > metabolismo, funz. Immun., < osteoporosi; produz. U./D. ~ 20;
e) 2 meccanismi: i) attivaz. AR (red.→5α-didrotestosterone, DHT), ii) ↳estradiolo→ER;
f) Affinità AR: 5α-DHT>Testosterone;
g) Patologie da mutazioni AR: *Androgen Insensitivity Syndrome*; cancro prostata (T877A e W741C→ antagonisti↳agonisti)

Uso terapeutico:

insufficienza testicolare (ipogonadismo), ginecomastia, syndrome Klinefelter's, anemia secondaria da disfunzione renale cronica, anemia aplastica, alterazione catabolica proteica (cancro), ustioni, traumi, cancro al seno (antiestrogeno), angioedema ereditario.

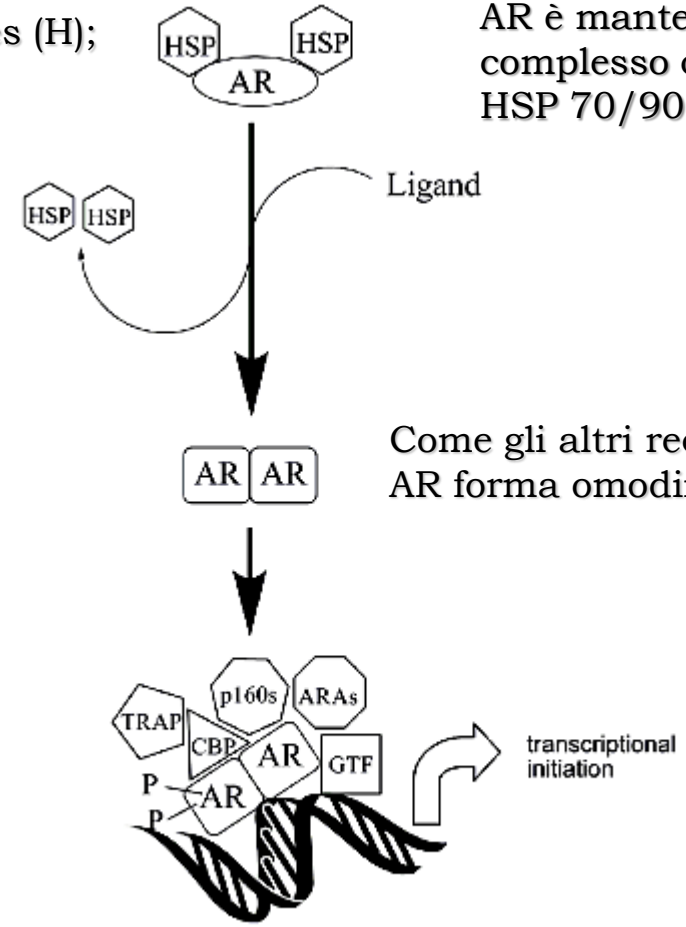


Nel 1981, Migeon et al localizzano il gene AR nel cromosoma umano X. Gene AR 90kb→codifica per una proteina di 919 aa con tre principali domini funzionali.
Sequenza hAR simile rAR (overall 85%, = domini binding DNA e ligando)
Il dominio del binding del ligando del AR umano ha elevata omologia con ER, PR (88%) e MR (50%) reattività crociata



11 α-helices (H);
No H2

Crystal structures of wild-type AR ligand binding domain bound with DHT.
J. Biol. Chem. 2000, *275*, 26164



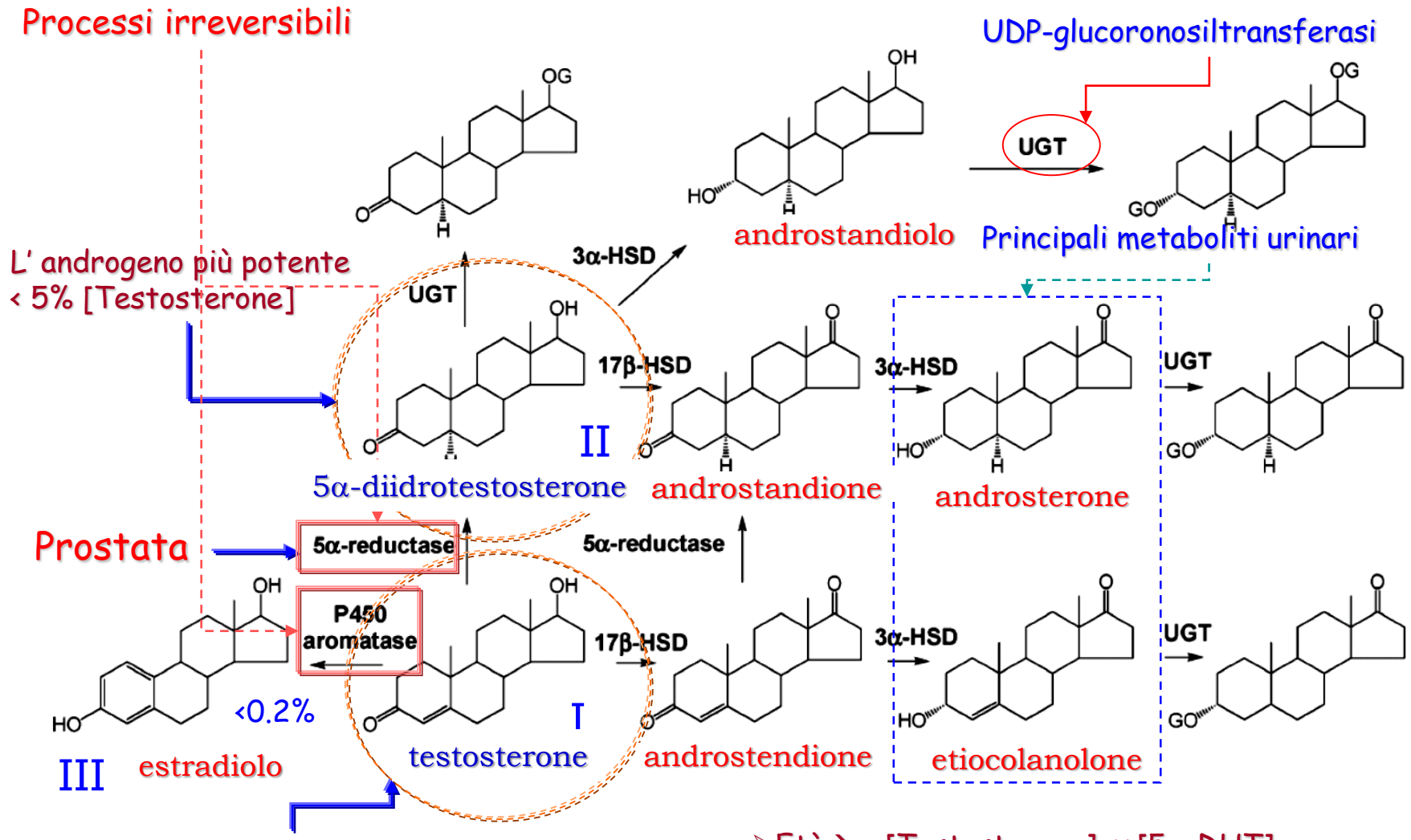
AR è mantenuto inattivo in un complesso con corepressori HSP 70/90 (CoR).

Come gli altri recettori steroidei AR forma omodimeri.

Rx solo per dominio binding DNA per molti recettori nucleari. H1 e H3(C-term) prima regione LBD; H4 e H5(N-term) beta turn; H8 e H9 regione centrale; H6 H7 H10 H11 seconda regione; H10 H11 regione idrofobica principale; H12 elemento stabilizzazione conformazionale modulato dagli agonisti

Chem. Res. Toxicol. 2003, 16, 1338-1358

Metabolismo del Testosterone



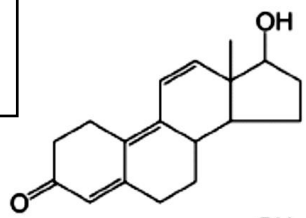
3-10 mg/die; 300/700 ng/dL(2% free)
Secrezione circandiana (GnRF)
>8.00, <20.00; $t_{\frac{1}{2}}$ <30min (formulazioni transdermiche-i.m.)

- Età→<< [Testosterone], >>[5α-DHT]
- Età → PC, benign prostate hyperplasia (BPH)
- Refrattarietà (PC) AR-dipendente

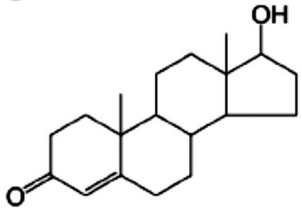
Agonisti AR

Ligando sintetico

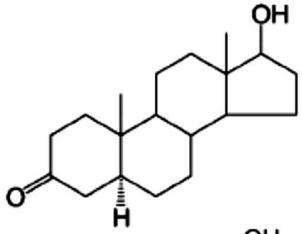
R1881



testosterone

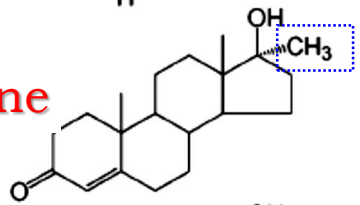


5α-DHT

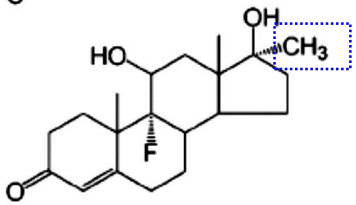


17α-metiltestosterone

Migliore biodisponibilità orale, maggiore stabilità metabolica



Fluoxymesterone



RBA%

relative binding affinity

100

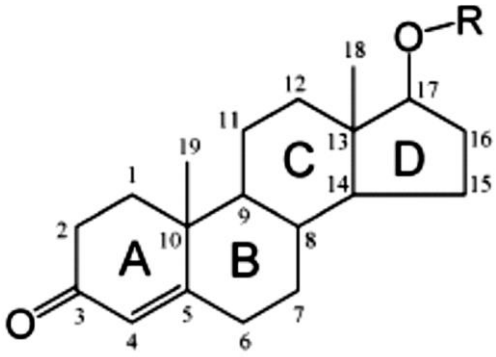
25

androgeno più attivo in tessuti "DHT-indipendenti" (forma biologicamente attiva) → muscoli scheletrici (no espr. 5α-reduttasi)

88

19

0.4



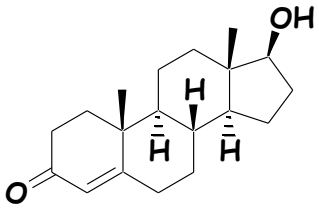
Propionate: R=CH_3CH_2CO

Enanthanate: R=$CH_3(CH_2)_5CO$

Anabolizzanti

(17α-androgeni→»» $t_{\frac{1}{2}}$)

relative binding affinity



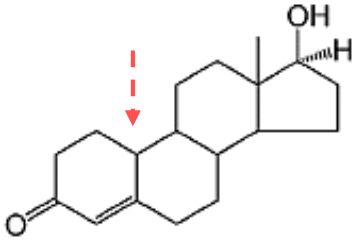
Testosterone

cfr→17α-metiltestosterone
(19-norandrogeno)

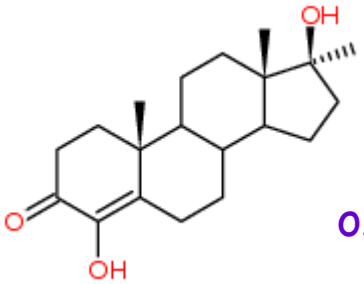
RBA%

Nandrolone

Esteri del Nandrolone:
Fenpropionato, decanoato



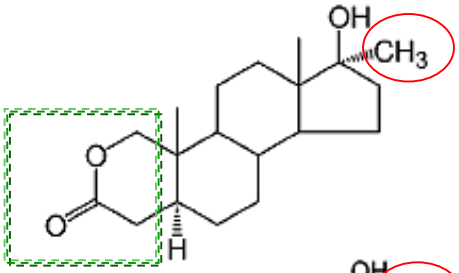
31



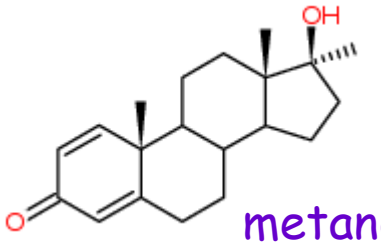
oxymesterone

Oxandrolone

$t_{\frac{1}{2}}$ 9hr: *2-oxasteroide*



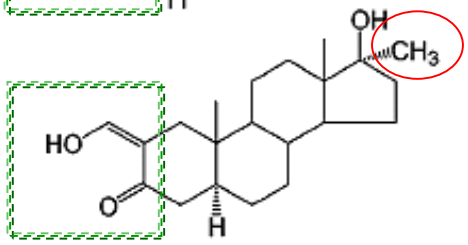
0.3



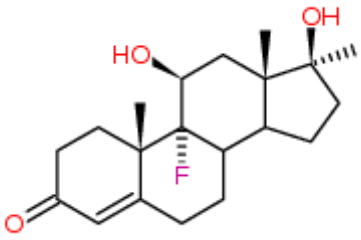
metandrostenolone

Oximetolone

2-Hydroxymethylene-
cyclohexanone *ciclo A*
$t_{\frac{1}{2}}$ 8hr:
Stimolazione
eritropoietina(anemia)



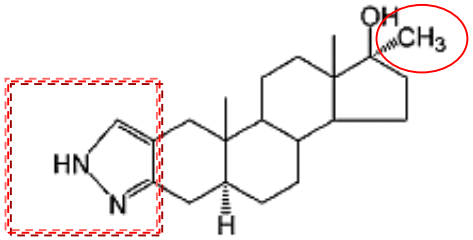
0.4



fluoxymesterone
$t_{\frac{1}{2}}$ 9hr: Ritenzione Na-acqua-edema
Reattività crociata glucocorticoidi

Stanozololo

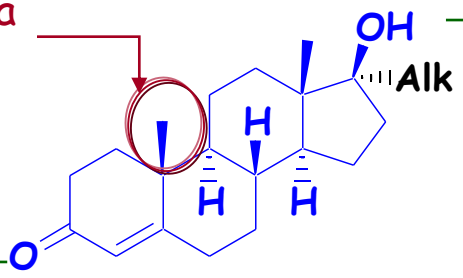
V ciclo pirazolico;



0.8

Anabolic steroids and their derivatives including
http://isomerdesign.com/Cdsa/index.php

19-nor→ > attività anabolica
< attività androgena



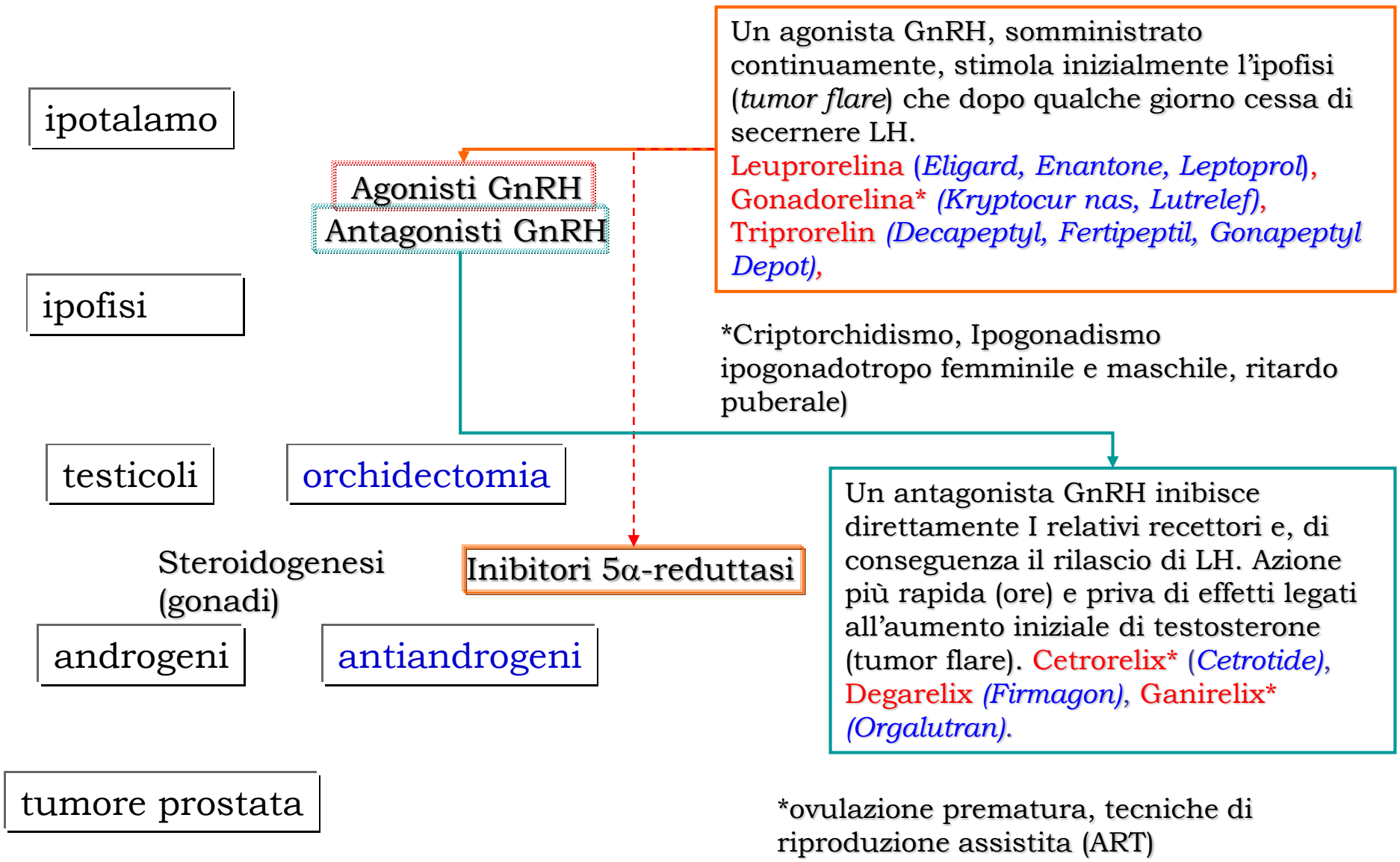
↑ ligando-recettore

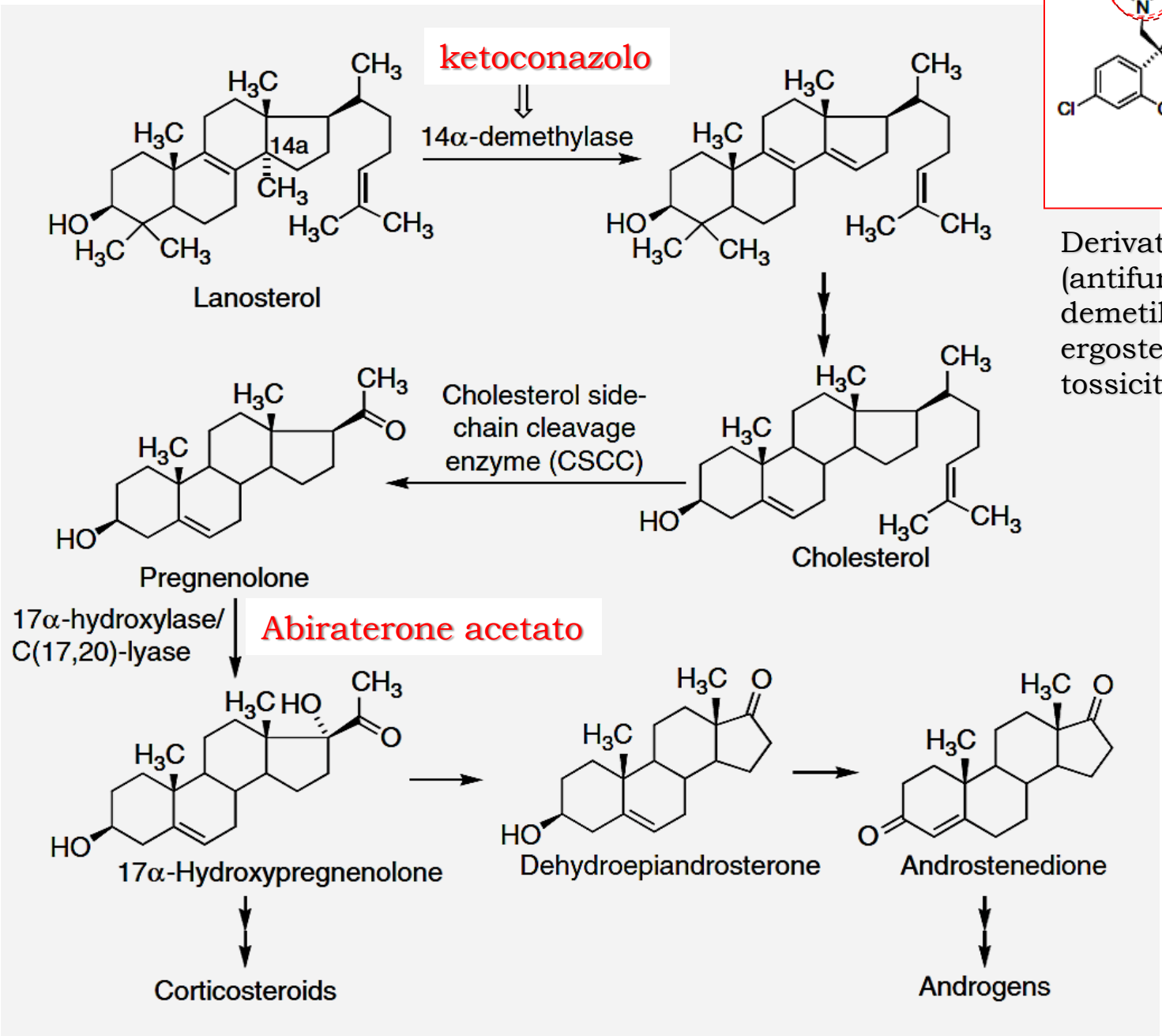
< metabolismo epatico, >$t_{\frac{1}{2}}$ (o.s.), epatotossicità

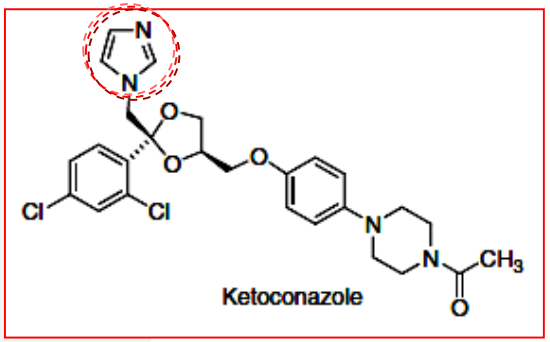
> Attività androgenica (3α-OH)

VARIAZIONE	ATTIVITA' ANDROGENA	ATTIVITA' ANABOLIZZANTE
19-nor	- -	~
17α-CH_3	-	~
Δ1	-	~
11β-OH	~	+ +
2α-F	- -	-
9α-F	+ + +	+ + +
4-OH	- -	+
[3,2-c]pirazolo	- -	+ + + + +

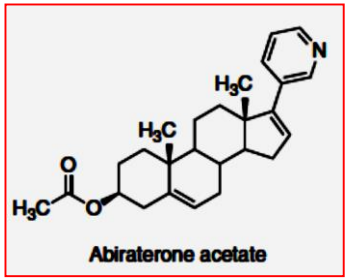
Antiandrogeni in terapia antitumorale







Derivato imidazolico (antifungino, inibitore 14α-demetilasi, sintesi ergosterolo). Dosi elevate, tossicità (assoc. corticoidi)



Zytiga

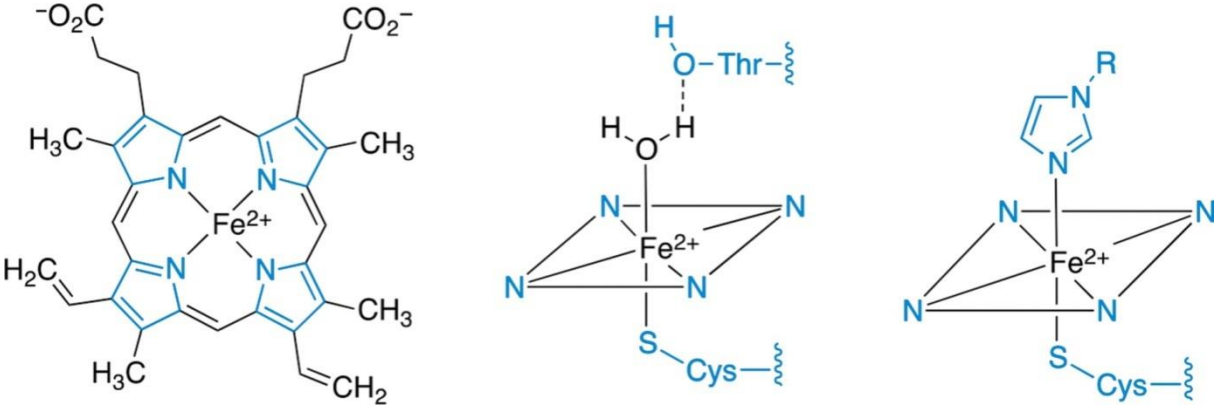


Figure 3.29

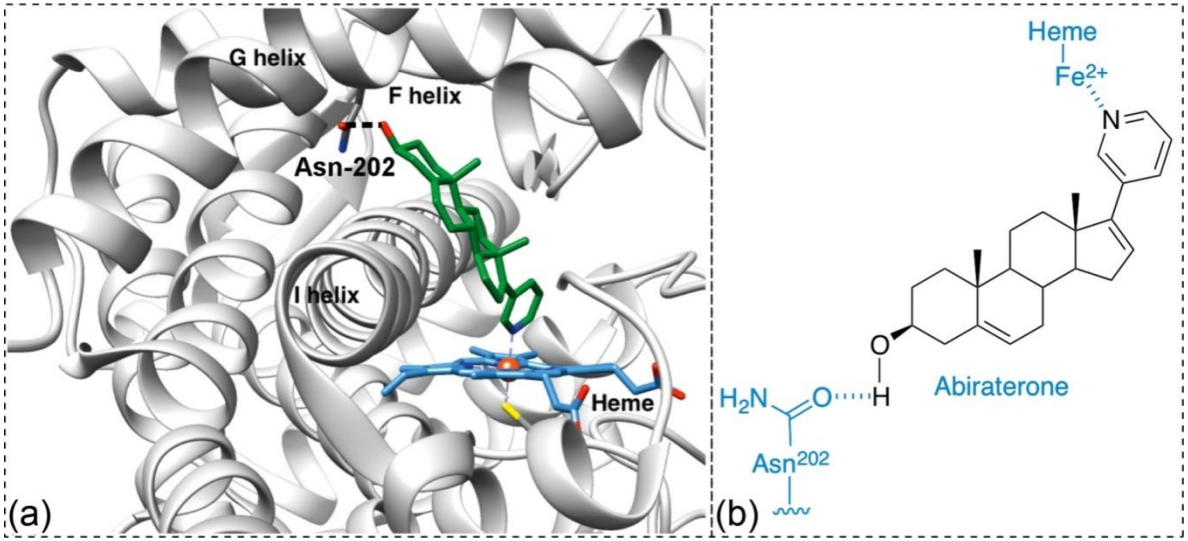


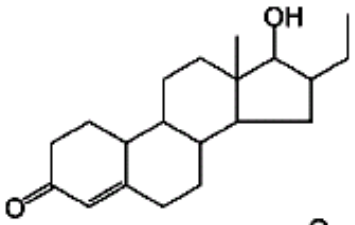
Figure 3.31

Antiandrogeni steroidei

RBA% relative binding affinity

Oxendolone

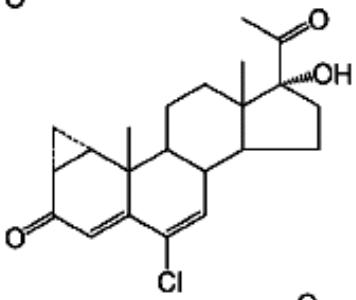
$t_{\frac{1}{2}}$ 5-6 gg



0.8

Trattamento cancro alla prostata, acne, virilizzazione femminile (irsutiamo), contraccezione maschile.
Biodisponibiltà orale modesta;
Cross-reaction con altri recettori steroidei;

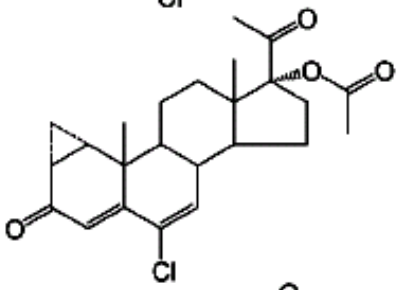
Ciproterone



0.1

Ciproterone acetato

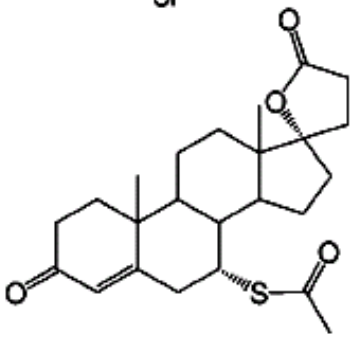
ANDROCUR



1.7

Spironolattone

mineral corticoide

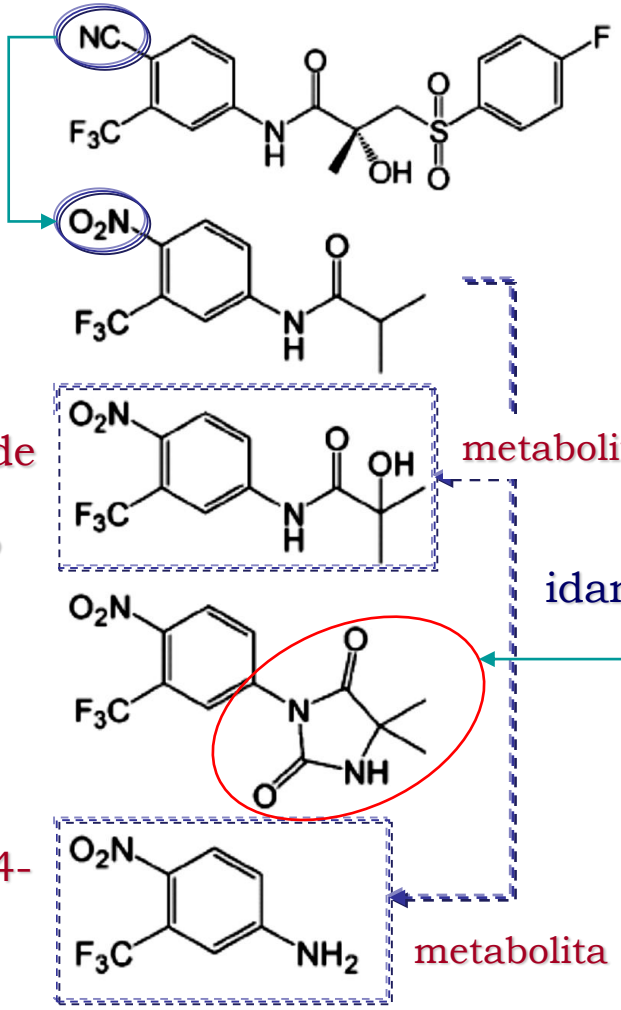


0.4

Diuretico (ginecomastia)

Antiandrogeni non-steroidei *(N-arilamidi)*

Antiandrogeni puri



Bicalutamide
Bicalutamide, Igredex

Flutamide
Flutamide

2-idrossiflutamide
t½ 8hr > attività antiandrogena vivo

Nilutamide

3-trifluorometil-4-nitroanilina
epatotossicità

RBA%

0.4

0.01

0.1

0.08

a

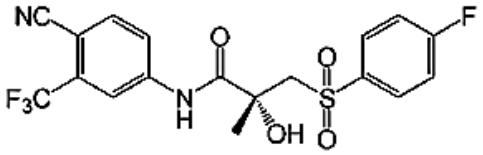
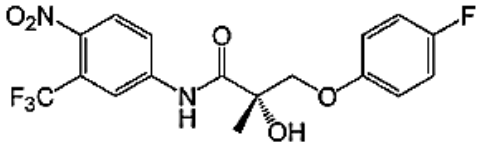
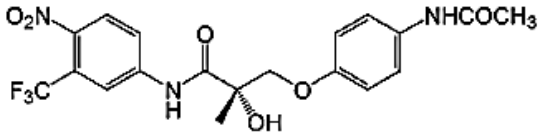
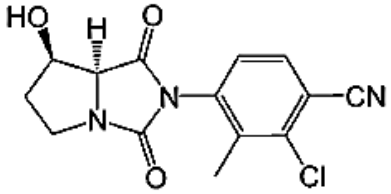
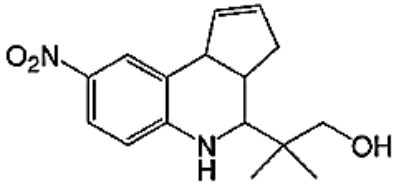
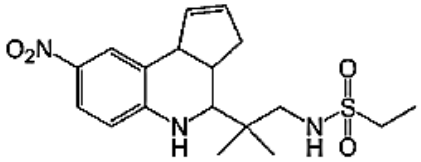
Trattamento cancro alla prostata (androgeno dipendenti), castrazione maschile (abolizione libido e attività anabolica).
Buona biodisponibiltà orale;
No Cross-reaction con altri recettori steroidei;
AR ipofisi→ LH → testosterone

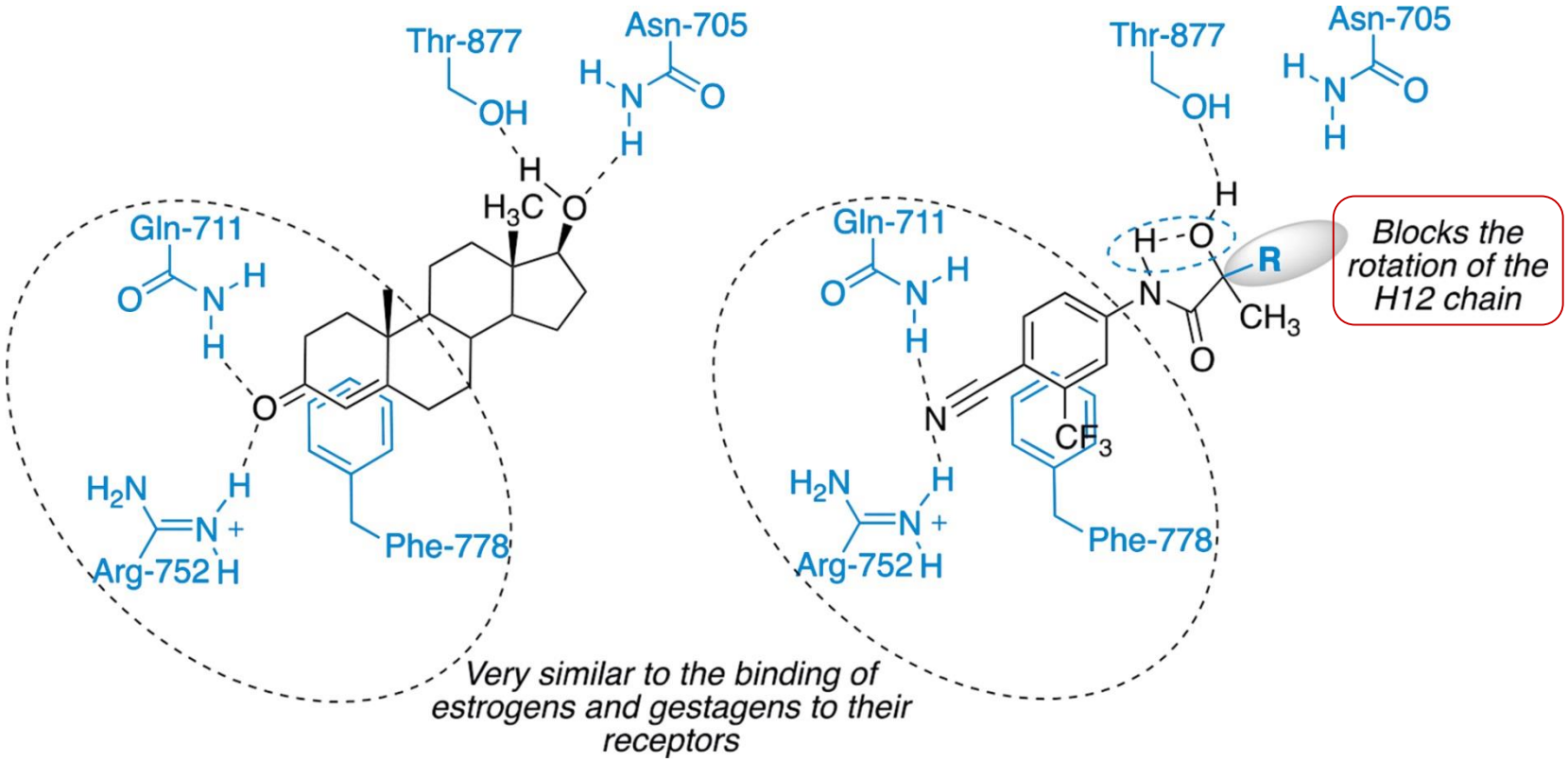
Flutamide:, 750mg/day (epatotossicità terapia lungo termine).
Nilutamide: t½ 2gg, 300mg/day.
Bicalutamide: t½ 6gg, 50mg/day.
R>>S (30volte)
Metab R/S, 1/100

androgen-sensitive prostate cancer (AS-PC), BHP, t½ 8-6gg (o.s.), ↳ LH, usati in associazione con analoghi (superagonisti) L-HRH→⊖testosterone testicolare ma non adrenergico→ castrazione chimica

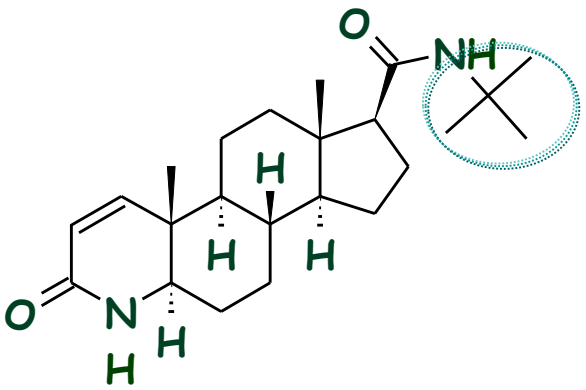
Selective Androgen Receptor Modulators (*SARMs*)

Antagonisti o deboli agonisti prostata/agonisti ipofisi-muscoli (o.s. <<epatotossicità)

R-Bicalutamide		0.4
S-1		4
S-4		6
BMS 564929		3
THQ-1		4.8
THQ-60		0.8


Thr-877
Asn-705
Gln-711
Arg-752
Phe-778
Blocks the rotation of the H12 chain
Very similar to the binding of estrogens and gestagens to their receptors

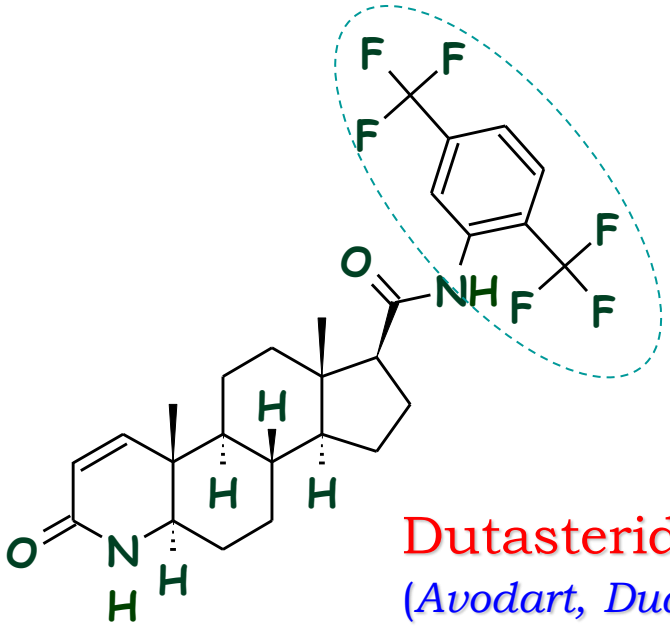
Inibitori 5α-reduttasi (Alopecia, iperplasia benigna prostatica (BPH))



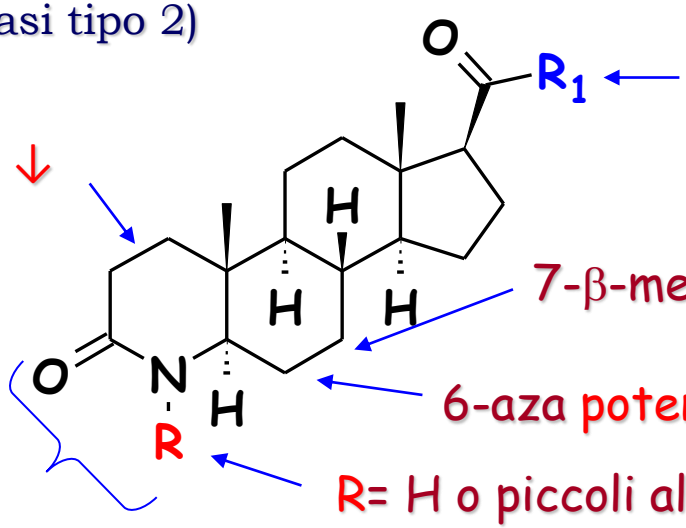
Finasteride (*Asterid, Finasteride, Finastid, Genaprost, Pilus…..)*

(5α,17β)-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide

IC_{50} 4.2nM (5α-reduttasi tipo 2)



Dutasteride (*Avodart, Duagen*)



Gruppi lipofilici preferiti

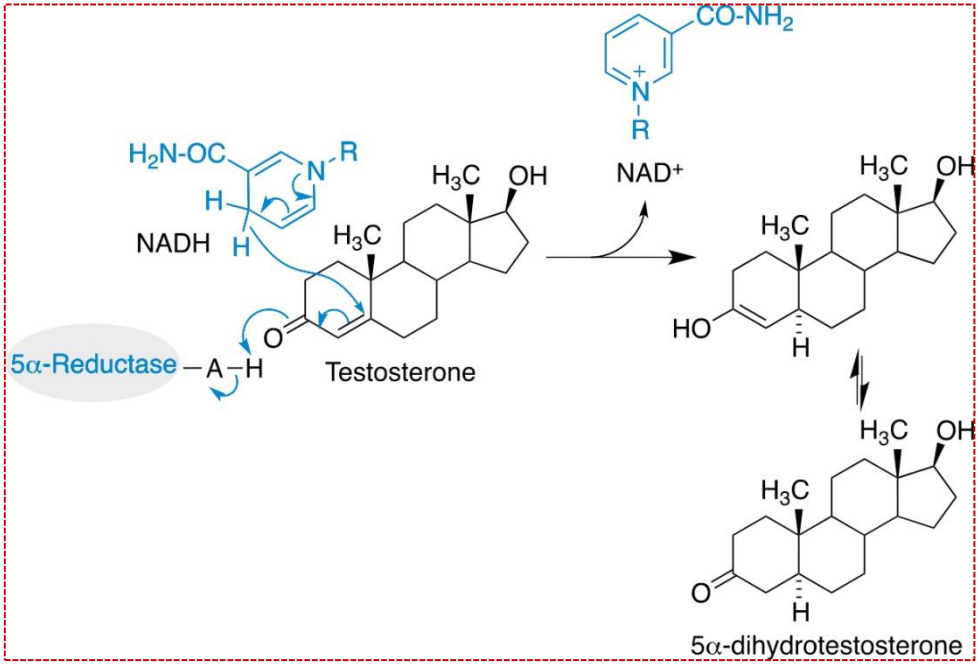
Δ-1 tollerato ↓

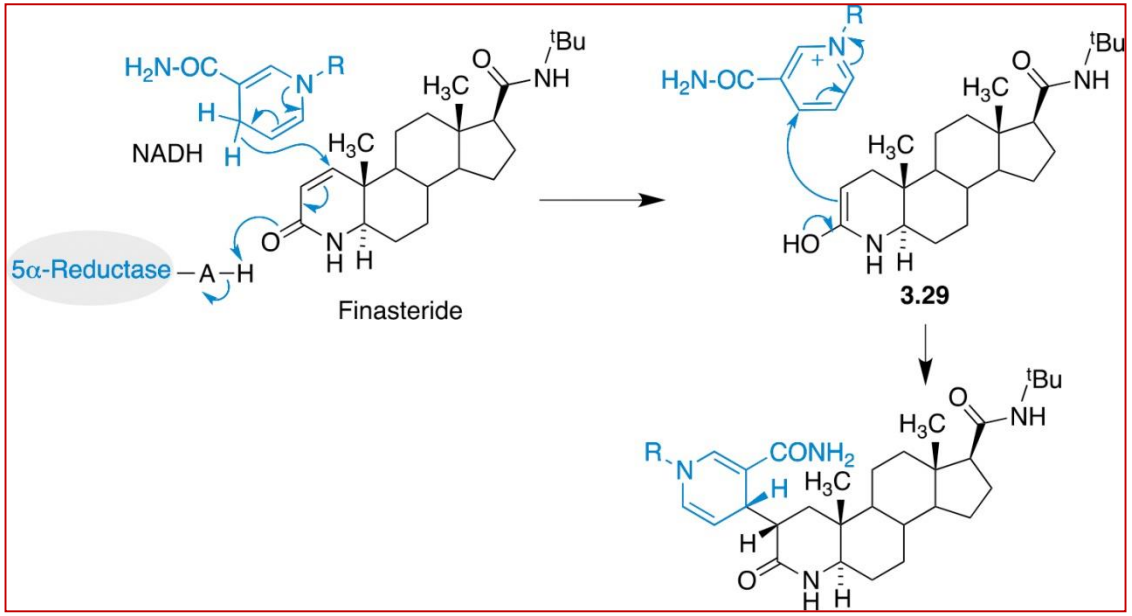
7-β-metil tollerato

6-aza potenti inibitori

3-cheto-4-aza (lattame) ↻ 3-ene-4-COOH

R= H o piccoli alchili





Inibitore suicida (*mechanism-based*)

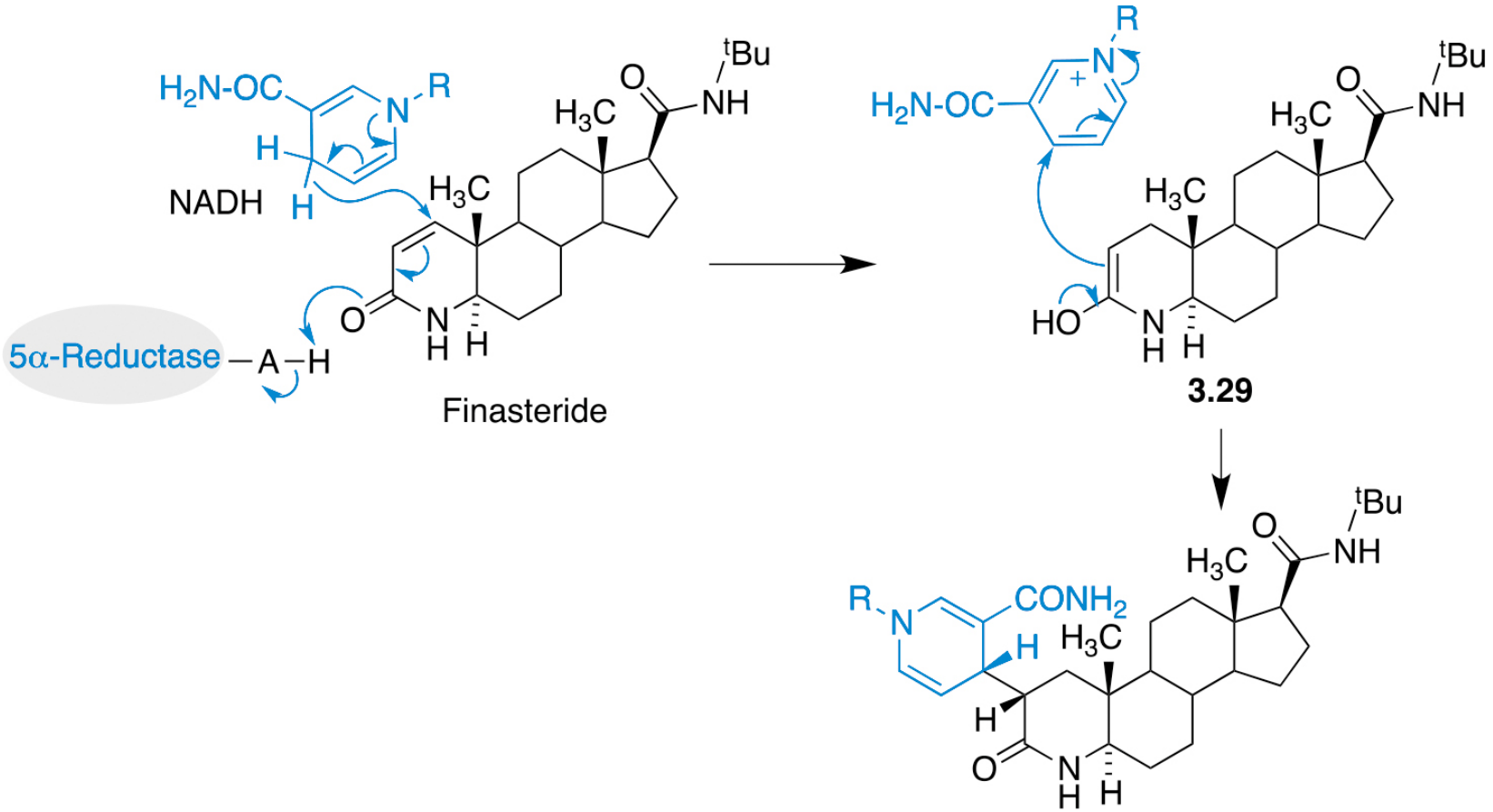

H2N-OC
R
N
H
NADH
H
H3C
O
tBu
NH
5α-Reductase
A
H
O
N
H
H
Finasteride
HO
3.29
CONH2

Figure 3.33