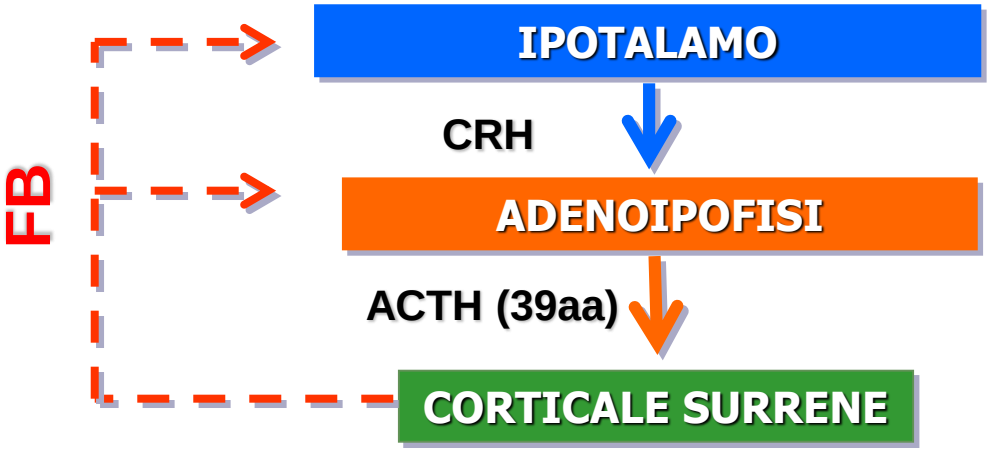
Chimica Farmaceutica e Tossicologica 2

- Elementi di fisiopatologia degli ormoni corticosurrenalici;
- Glucocorticoidi;
- Mineralcorticoidi;
- Diuretici.

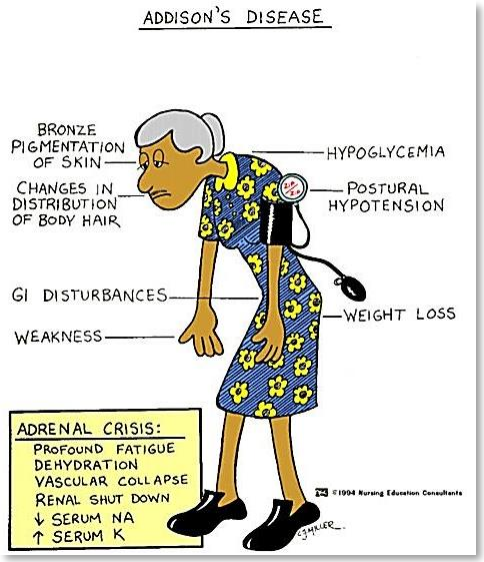


Corticosteroidi

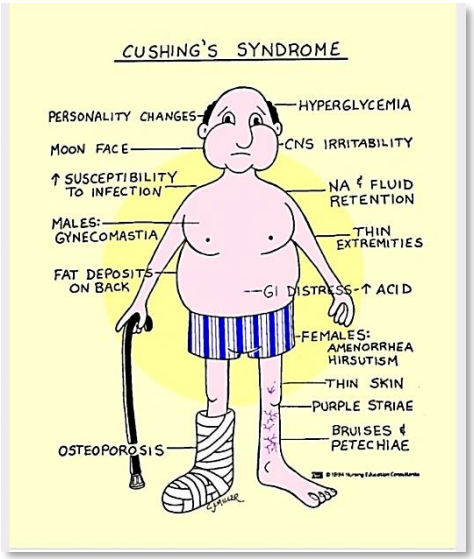
GC Metabolismo glicidi, lipidi, proteine

MC Bilancio elettrolitico (ritenzione Na^+)

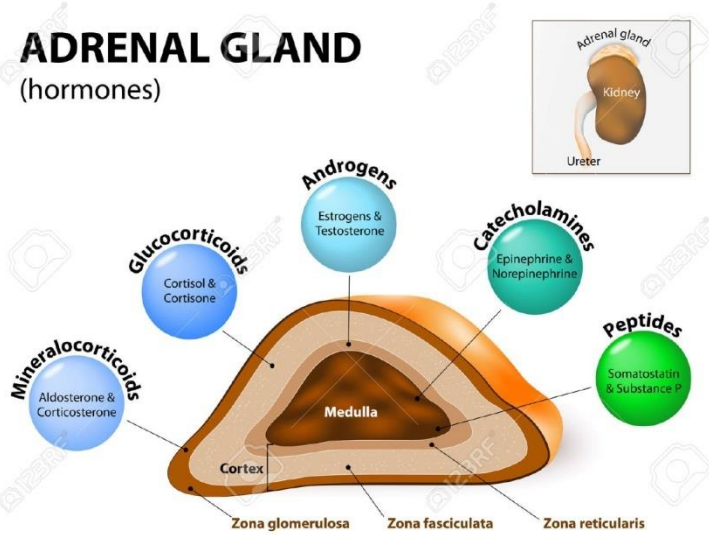
Le ghiandole surrenali sono piccoli organi appiattiti disposti sul polo superiore del rene costituite di due porzioni una midollare (interna) che secerne catecolamine ed una corticale (esterna) che produce un gruppo di ormoni steroidei detti appunto corticosteroidi suddivisi in base al loro meccanismo biochimico d'azione in glucocorticoidi (idrocortisone) e mineralcorticoidi (aldosterone).

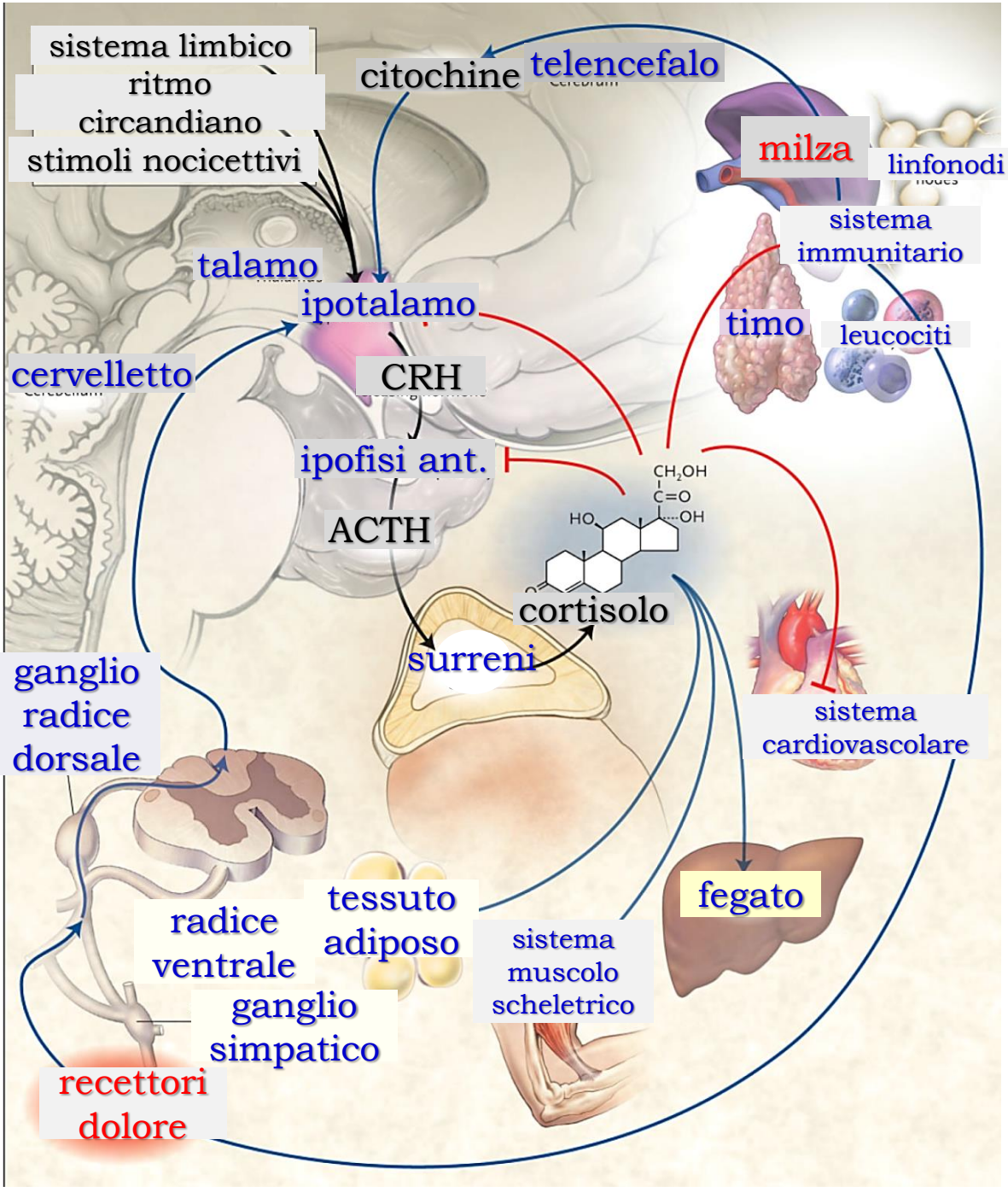


-



+





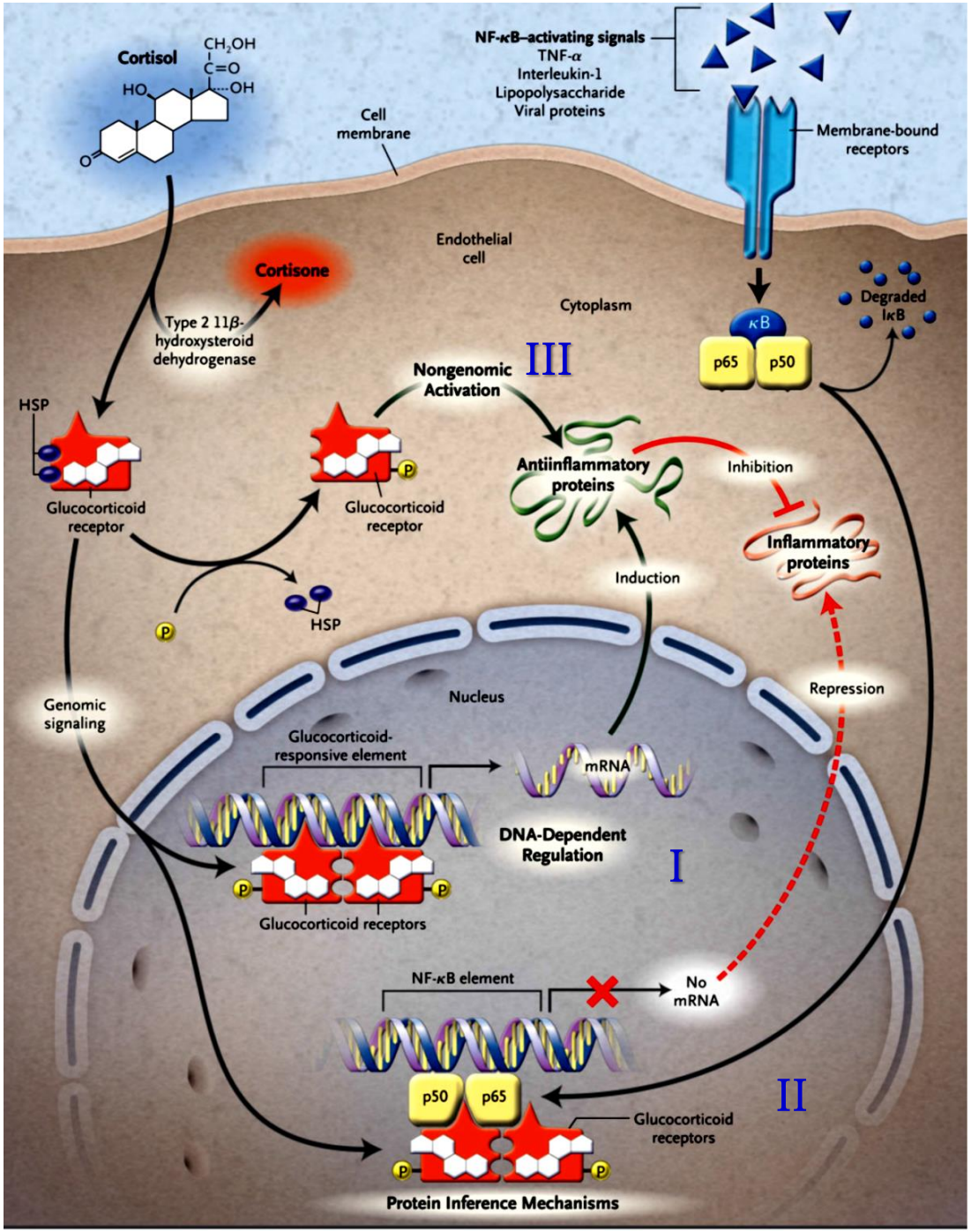
Infiammazione: risposta riflessa ad una infezione, reazione antigene-anticorpo, irritazione meccanica, ferita.

calor, dolor, rubor, tumor, functio laesa.

allergie, asma (235 milioni-WHO-> bambini), patologie autoimmuni 23-50 milioni USA (artrite reumatoide, malattia di Basedow-Graves, glomerulonefriti, diabete mellito I, sclerosi multipla, tiroidite, anemia perniciosa sistemica, lupus eritematoso, psoriasi, vitiligine, e sepsi (fatale 30% di 700.000 casi USA).

GC: effetti pleiotropici, su recettori attivi in diversi processi.

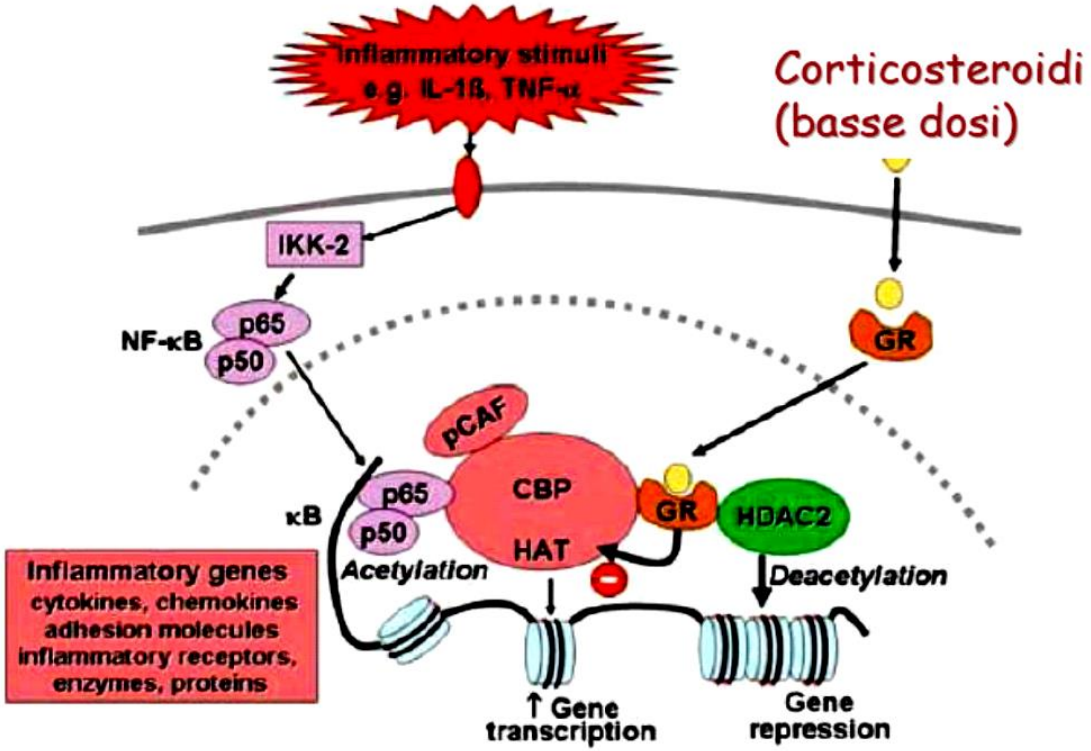
N Engl J Med 2005;353:1711-23.



Il complesso cortisolo–GCR entra nel nucleo e lega (omodimero) GRE (DNA). Complesso/ Coattivatori e corepressori modifica la struttura della cromatina facilitando/inibendo il processo dinamico di trascrizione (RNS polimerasi II)

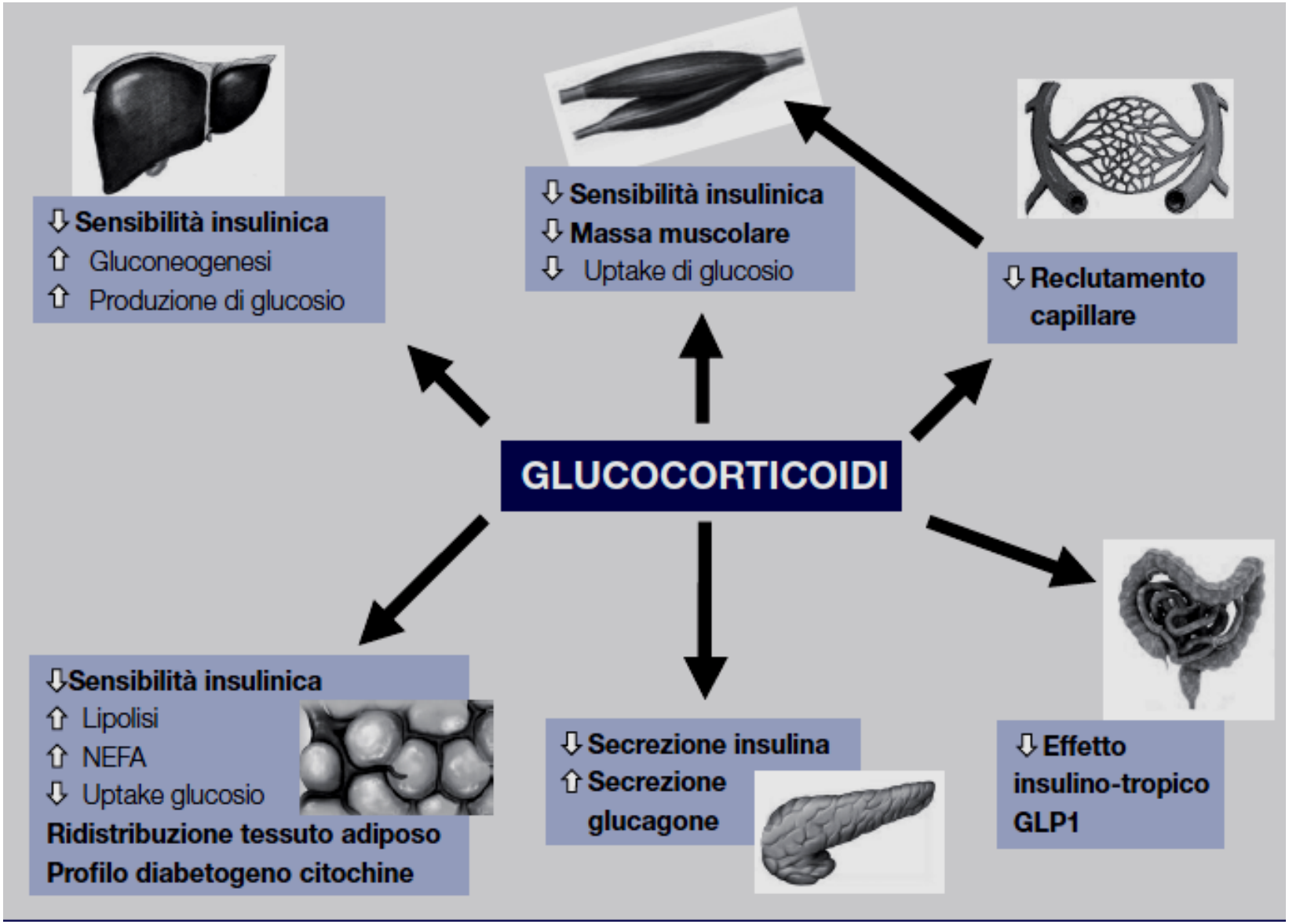
Interazione cortisolo/complesso GCR e altri fattori di trascrizione (fattore nucleare B, NF-kB (meccanismo prevalente a basse concentrazioni di cortisolo).

Meccanismo associato a recettori di membrana e secondo messaggero (processo non-genomico)



I corticosteroidi producono i loro effetti antiinfiammatori influenzando le molteplici relazioni tra segnali di trasduzione tra cui;

- disattivazione di più geni infiammatori mediante l'inibizione di HAT e attivazione di HDAC2.
- attivazione di molti geni antiinfiammatori;
- Incremento della degradazione di mRNA che codifica alcune proteine infiammatorie



M. Bonomo. G It Diabetol Metab 2015;35:8-15

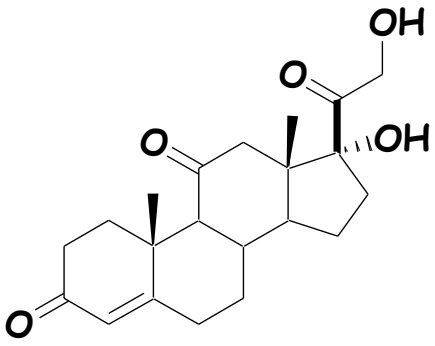
Comuni utilizzazioni terapeutiche dei corticosteroidi

- trattamento dell'asma;
- antiinfiammatori;
- artrite reumatoride
- insufficienza surrenalica.

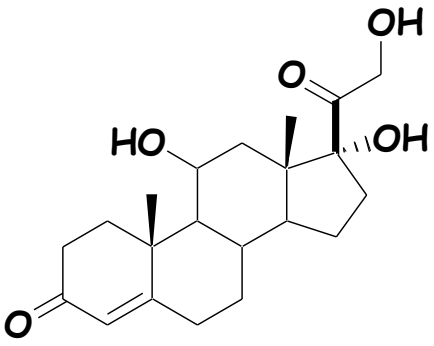
Profilo farmacologico (genomico, non genomico)

- silenziare l'attività di geni infiammatori che codificano citochine, chemochine, molecole di adesione, enzimi infiammatori, recettori e proteine antiinfiammatori;
- sintesi di proteine antiinfiammatorie ed effetti postgenomici (ad alte dosi);

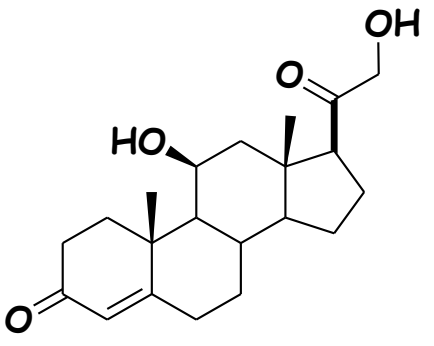
ORMONI CORTICOSTEROIDEI



Cortisone
17,21-Diidrossipregn-4-ene-3,11,20-trione

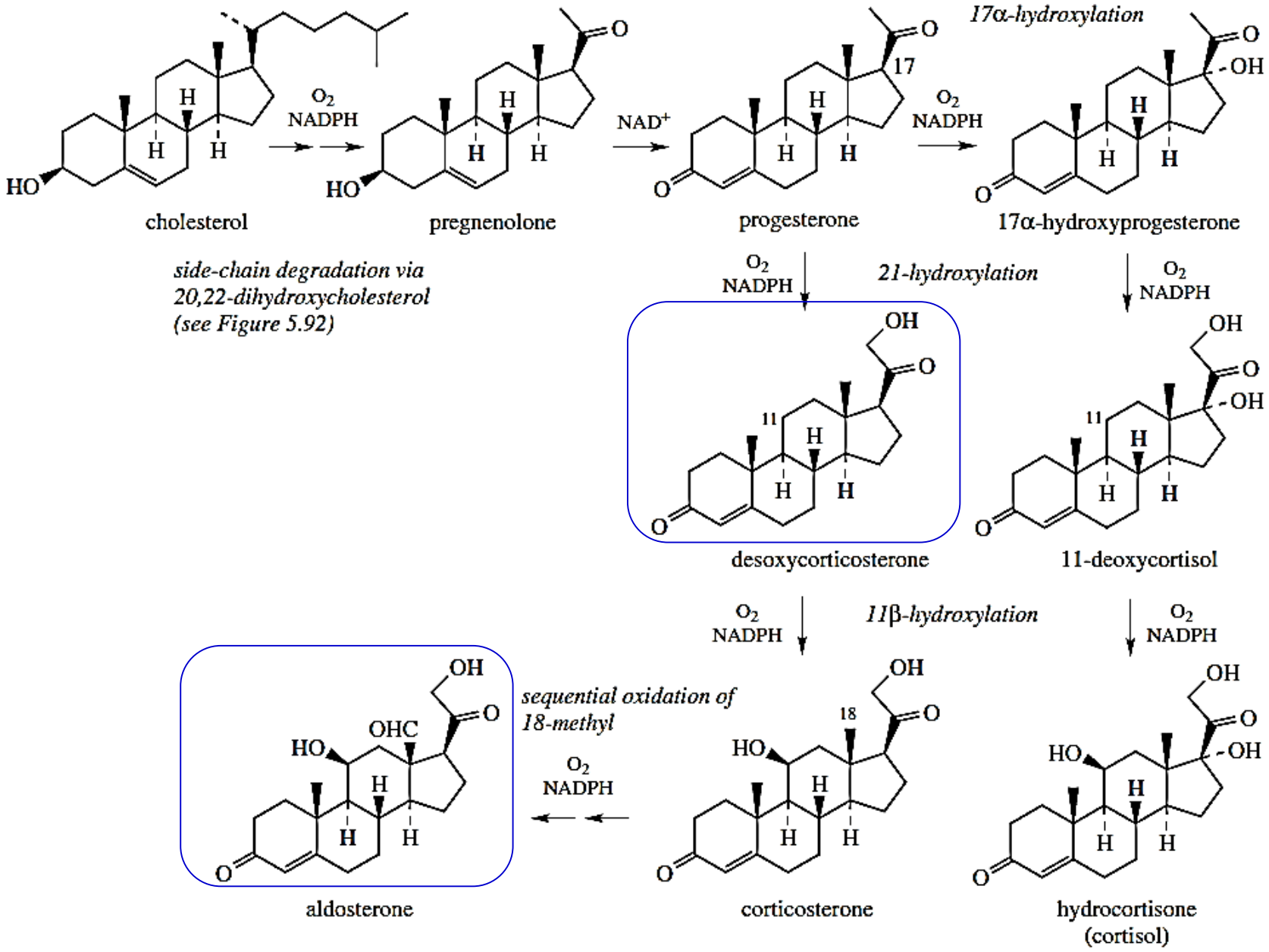


Cortisolo (Idrocortisone)
11β,17,21-Triidrossipregn-4-ene-3,20-dione



Corticosterone
11β-11,21-didrossipregn-4-en-3,20-one

- 1949 proprietà antiartritiche del cortisone osservate da P.S. Hench e coll.
- 1950 Nobel conferito a Hench, Reichstein e Kendall.
- 1953 sintesi del 9α-fluorocortisolo (J. Fried and E. F. Sabo, J. Am. Chem. Soc., 75, 2273-2274)


cholesterol
O_2 NADPH
pregnenolone
NAD^+
progesterone
17α-hydroxylation
O_2 NADPH
17α-hydroxyprogesterone
side-chain degradation via 20,22-dihydroxycholesterol (see Figure 5.92)
O_2 NADPH
21-hydroxylation
O_2 NADPH
desoxycorticosterone
11-deoxycortisol
O_2 NADPH
11β-hydroxylation
O_2 NADPH
sequential oxidation of 18-methyl
O_2 NADPH
aldosterone
corticosterone
hydrocortisone (cortisol)

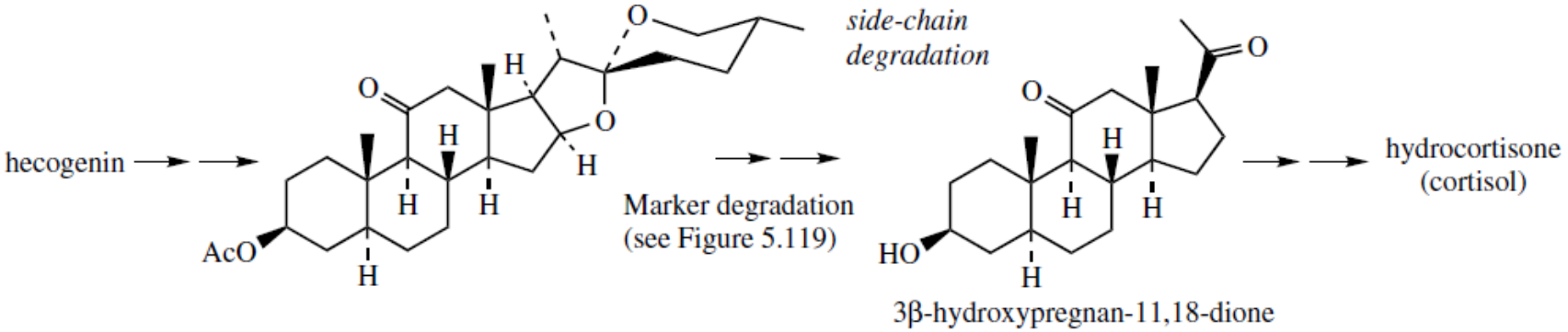
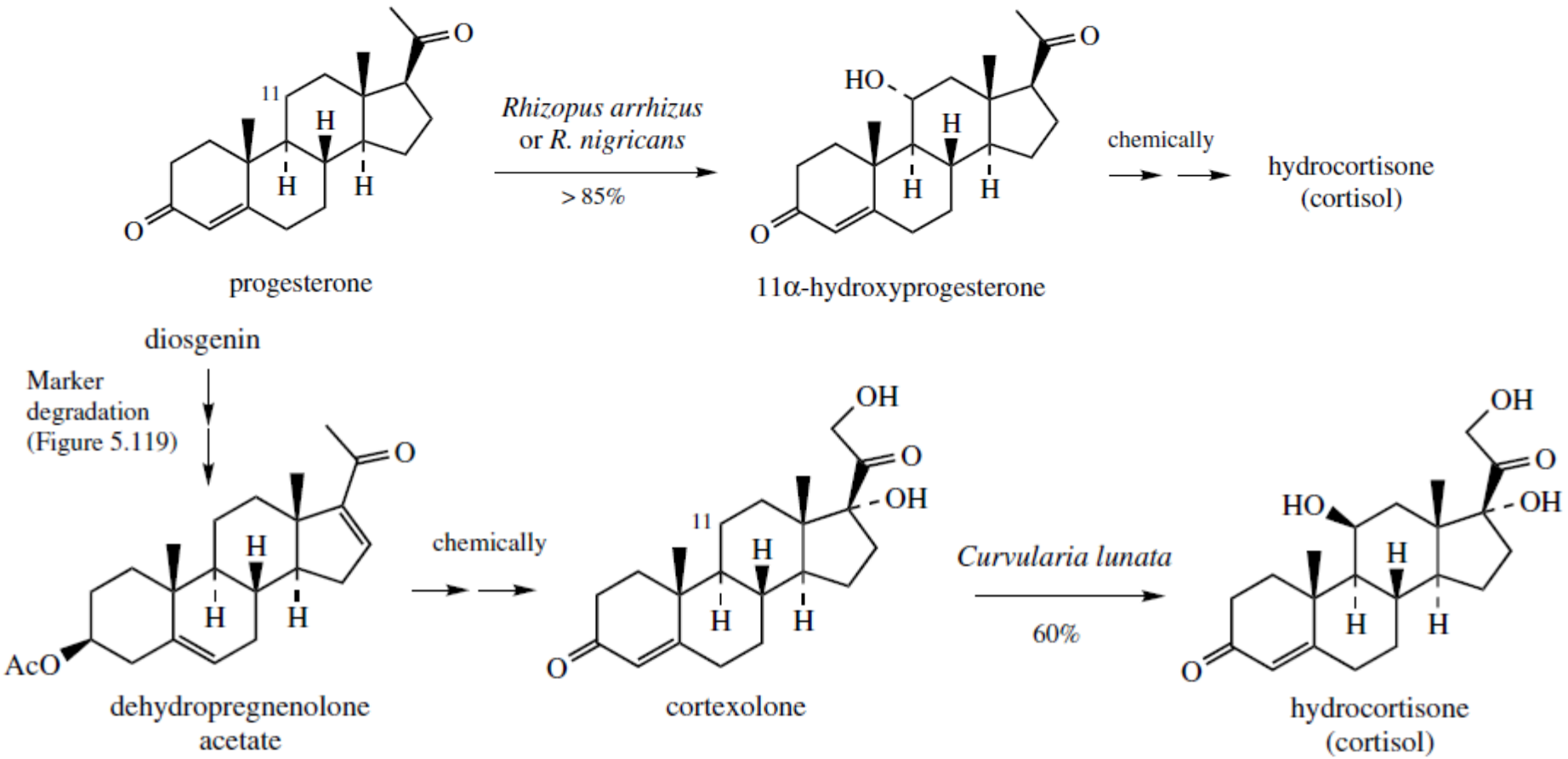
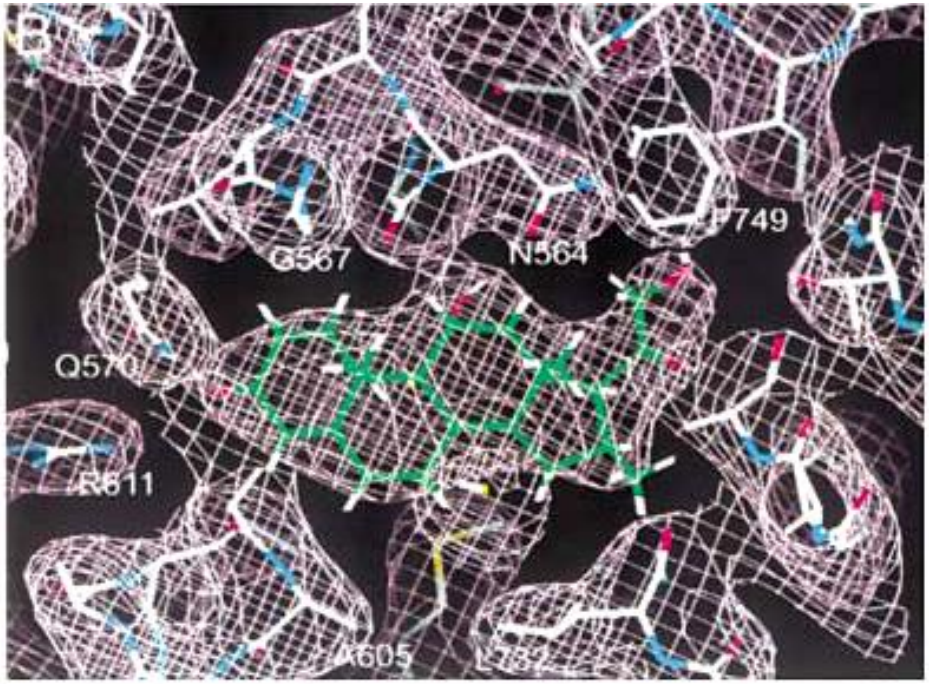
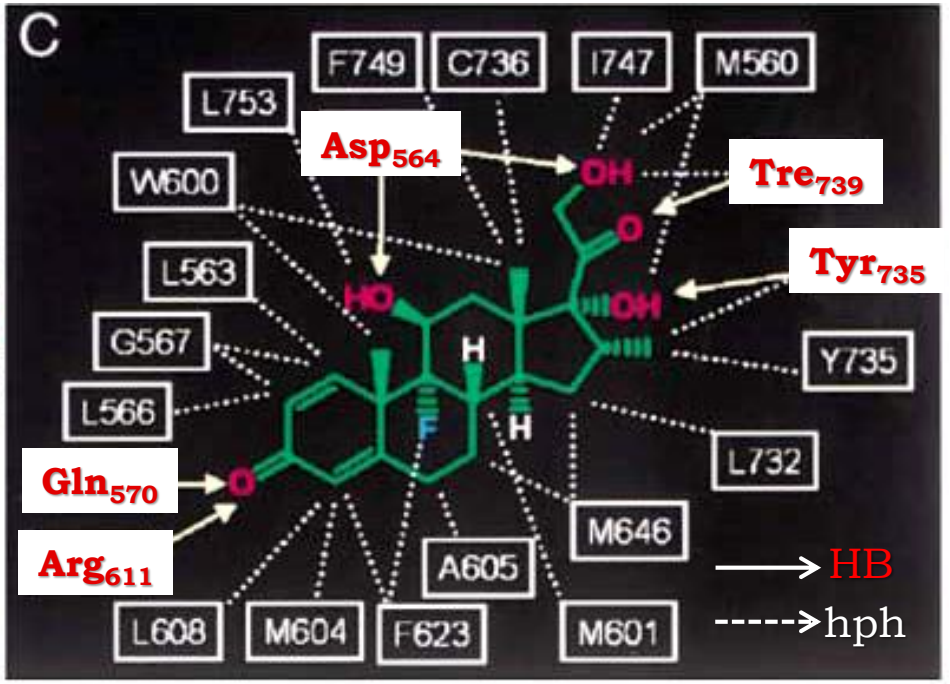

hecogenin
AcO
side-chain
degradation
Marker degradation
(see Figure 5.119)
HO
3β-hydroxypregnan-11,18-dione
hydrocortisone
(cortisol)

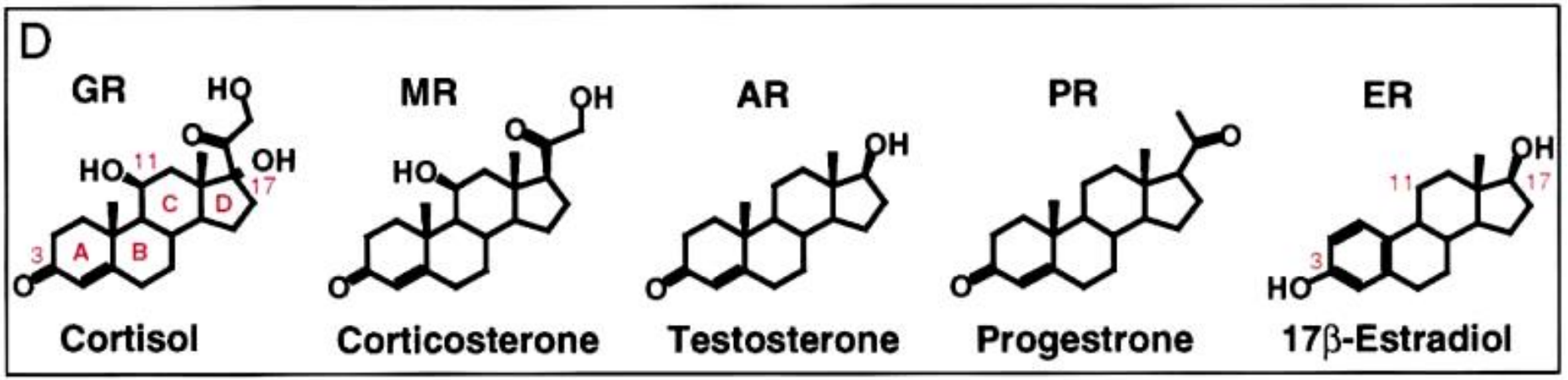
Figure 5.117


progesterone
Rhizopus arrhizus
or R. nigricans
> 85%
11α-hydroxyprogesterone
chemically
hydrocortisone
(cortisol)
diosgenin
Marker
degradation
(Figure 5.119)
AcO
dehydropregnenolone
acetate
chemically
cortexolone
Curvularia lunata
60%
hydrocortisone
(cortisol)

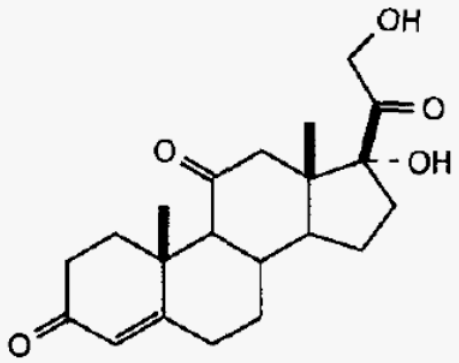
GR/dexamethasone interactions



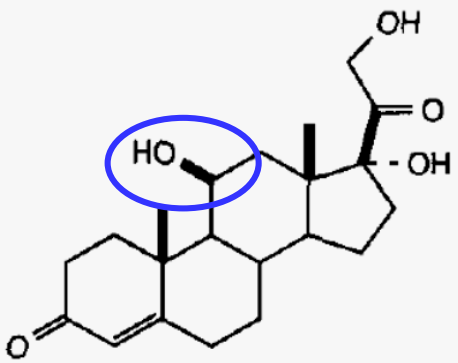




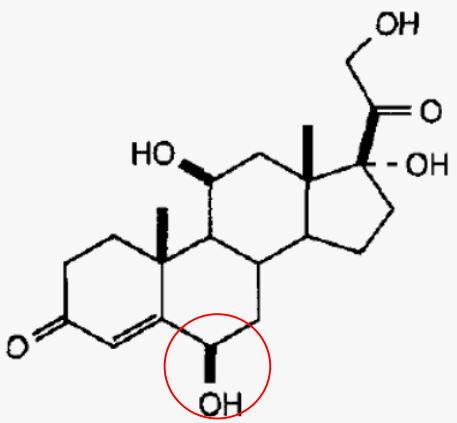
Cell, Vol. 110, 93–105, July 12, 2002,



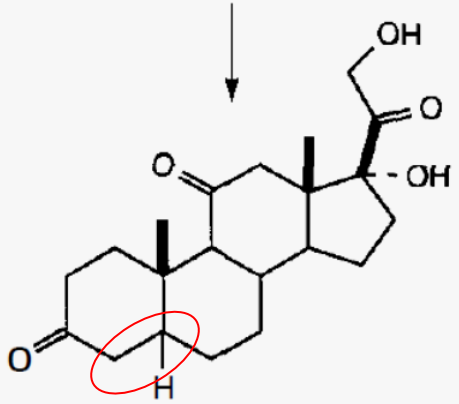
Cortisone



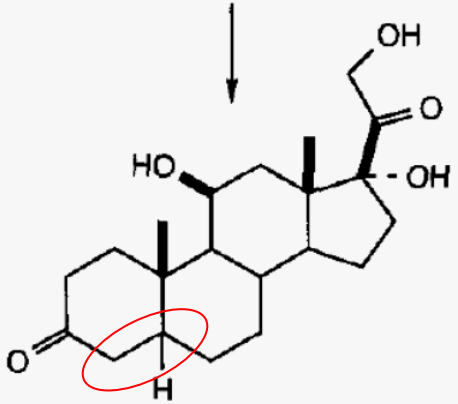
Cortisolo



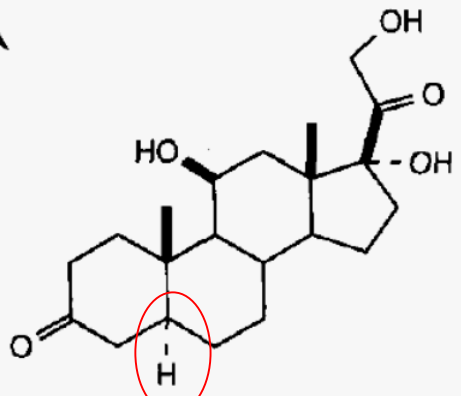
6β-idrossicortisolo



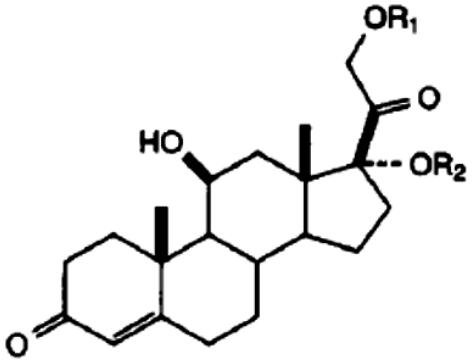
Diidrocortisone



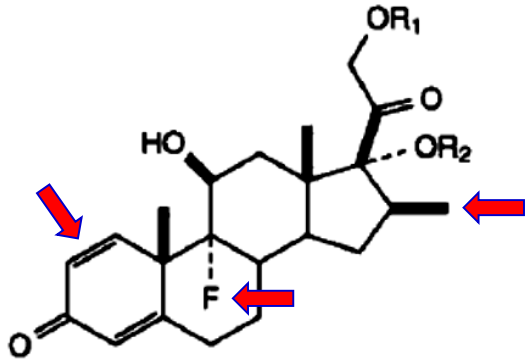
Diidrocortisolo



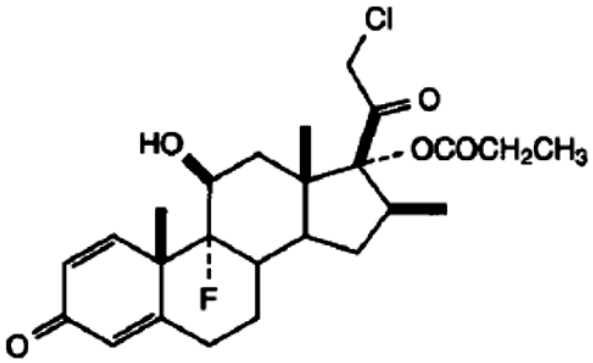
Allodiidrocortisolo



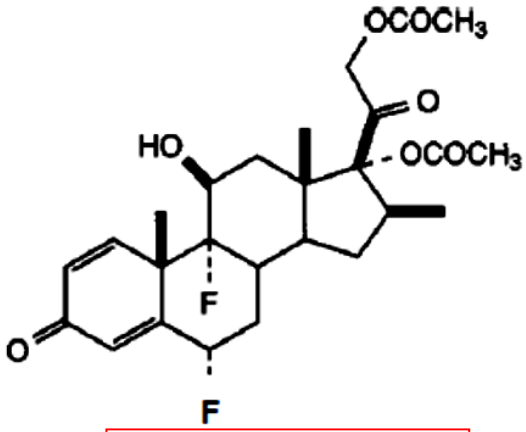
(2) Hydrocortisone
$R_1 = R_2 = H$
(2a) Hydrocortisone butyrate
$R_1 = H$, $R_2 = COC_3H_7$
(2b) Hydrocortisone valerate
$R_1 = H$, $R_2 = COC_4H_9$
(2c) Hydrocortisone acetate
$R_1 = COCH_3$, $R_2 = H$
(2d) Hydrocortisone cypionate
$R_1 = COcyclopentyl$, $R_2 = H$
(2e) Hydrocortisone sodium phosphate
$R_1 = PO_3Na$, $R_2 = H$
(2f) Hydrocortisone sodium succinate
$R1 = COCH_2CH_2CO_2Na$, $R_2 = H$



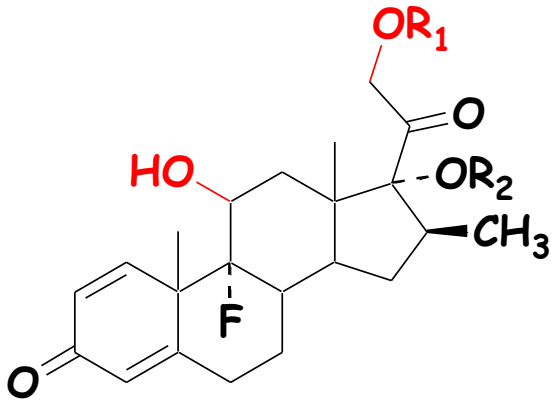
(5a) Betamethasone
$R_1 = R_2 = H$
(5b) Betamethasone dipropionate
$R_1 = R_2 = COCH_2CH_3$
(5c) Betamethasone valerate
$R_1 = H$, $R_2 = COC_4H_9$
(5d) Betamethasone benzoate
$R_1 = H$, $R_2 = COC_6H_5$
(5e) Betamethasone sodium phosphate
$R_1 = PO_3Na$, $R_2 = H$
(5e) Betamethasone acetate
$R_1 = COCH_3$, $R_2 = H$



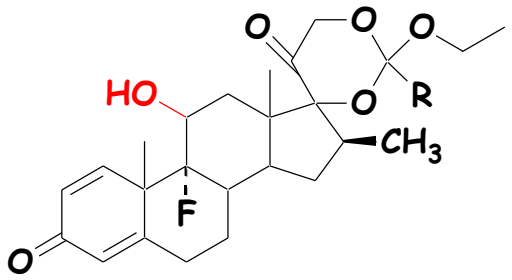
(6) Ciobetasol propionate



(7) Diflorasone diacetate



Betametasone



Dipendenza parabolica da logP

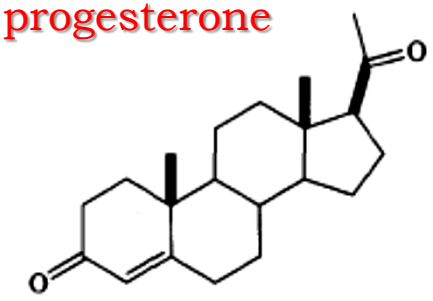
Betametasone	R_1=R_2=H	0.8
Betametasone 21-sodio fosfato	R_1=$PO(ONa)_2$, R_2=H	0.9
Betametasone 21-acetato	R_1=Ac, R_2=H	18
Betametasone 21-butirrato	R_1=COC_3H_7, R_2=H	85
Betametasone 21-valerato	R_1=COC_4H_9, R_2=H	26
Betametasone 21-esanoato	R_1=COC_5H_{11}, R_2=H	123
Betametasone 21-palmitato	R_1=$COC_{15}H_{31}$, R_2=H	0.1
Betametasone 17-acetato	R_1=H, R_2=Ac	114
Betametasone 17-butirrato	R_1=COC_3H_7, R_2=H	168
Betametasone 17-valerato *	R_1=COC_4H_9, R_2=H	360
Betametasone 17,21-etilortoformiate	R=H	1
Betametasone 17,21-etilortopropionato	R=C_2H_5	402
Betametasone 17,21-etilortovalerate	R=C_4H_9	150
Betametasone 17-benzoato		
Betametasone 21-acetato,17-valerato		

**Betesil, Bettamousse, Cortiflam, Ecoval*

Assorbimento intestinale

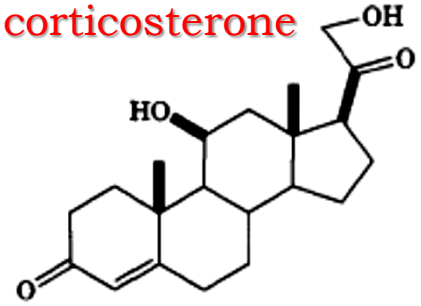
Table 15.5 Steroid Absorption by Perfused Rat Small Intestine[a]

progesterone

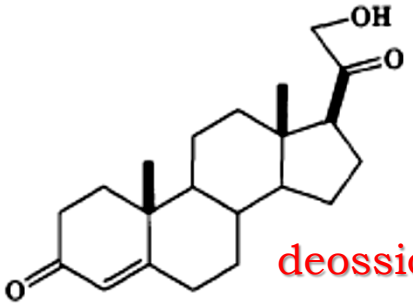


(41)

corticosterone



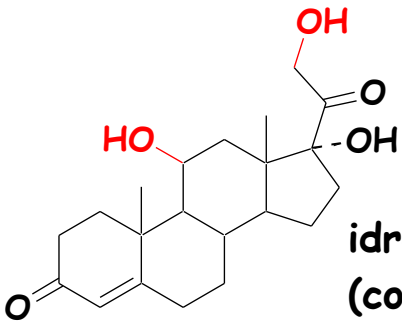
(31)



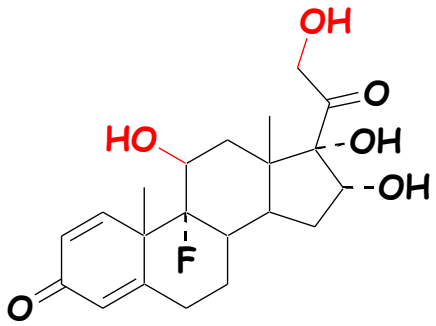
deossicorticosterone

(33)

Steroid	% Absorbed	Acetate Derivative
progesterone	94	—
deossicorticosterone	84	—
corticosterone	46	—
cortisolo	21	30
triamcinolone	11	—



idrocortisone
(cortisolo)



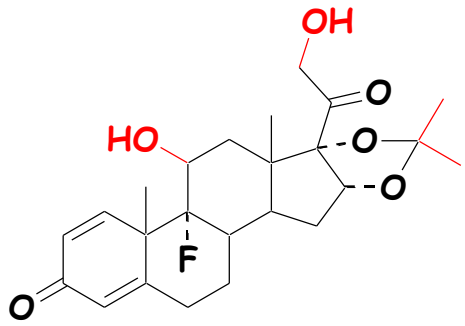
triamcinolone

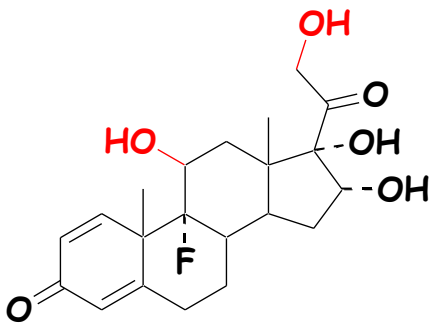
Assorbimento (perfusione intestino tenue ratto) correlato con la polarità. Il composto meno polare (progesterone) è quasi completamente assorbito mentre l'introduzione di gruppi polari (idrossili) riduce la frazione assorbita. Acetilazione-microbioma-glicosidi

Assorbimento percutaneo

16α,17α-chetali:

16α,17α-diidrossi steroidi + chetoni (aldeidi), cat. acida stabili; diossolani attivi *di per se* (non profarmaci); 21-esteri (+ lipofili)





triamcinolone

triamcinolone acetonide (dimetilchetale)

9-fluoro-11β,16α,17,21-tetraidrossipregna-1,4-diene-3,20-dione-16,17-acetale (acetone)

Nasacort[1], Aftab[2], Kenacort[3], Triamvirgi[4]

Uso topico*: triamcinolone acetonide/triamcinolone → 10/1

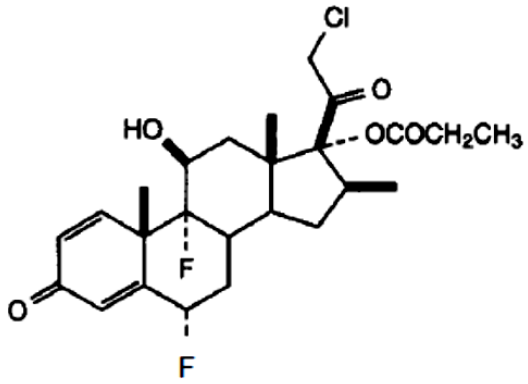
Uso sistemico: triamcinolone acetonide/triamcinolone → 1/1

Penetrazione strato cheratina → cellule squamose

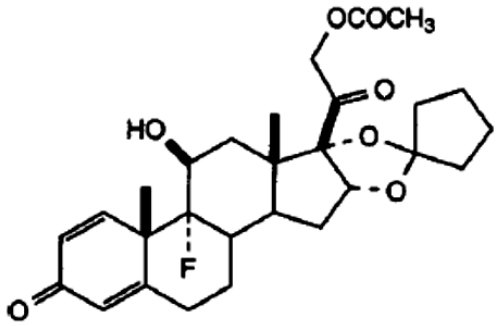
1) riniti allergiche stagionali e perenni (C).

2) ulcere aftose, stomatiti, gengiviti, erosioni e irritazioni del cavo orale (C).

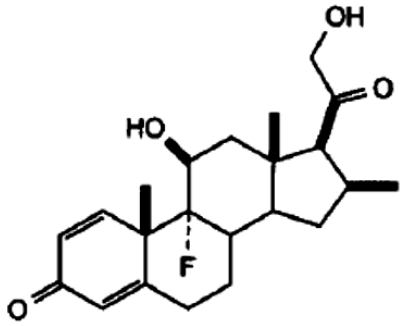
3,4) Sindromi allergiche (per controllare condizioni gravi o debilitanti non trattabili in maniera convenzionale), dermatosi, artrite reumatoide generalizzata ed altre affezioni del tessuto connettivo (i.m. A).



Alobetamesone propionato

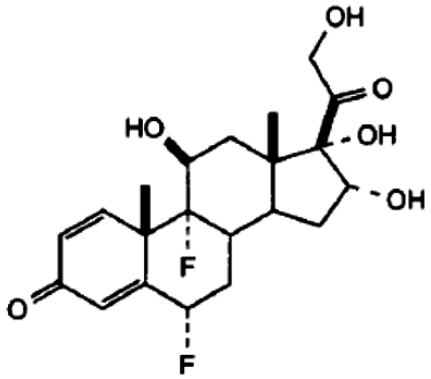


Amcinonide

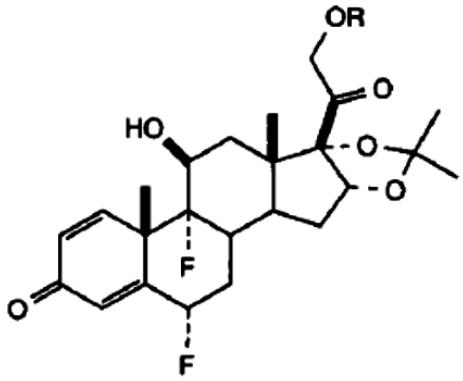


Desossimetasone

Flubason

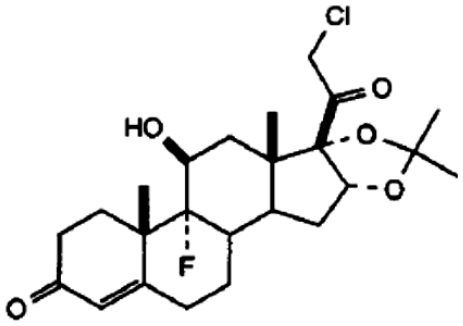


Flucinolone



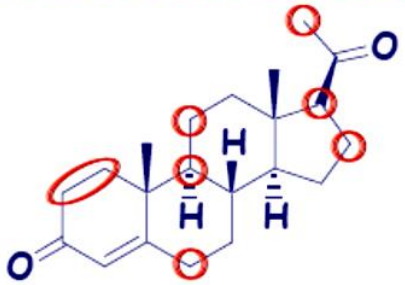
Flucinolone acetonide R=H

Fluocinolide R=$COCH_3$



Alcinonide

ORMONOIDI CORTICOSURRENALICI (glicocorticoidi-antiflogistici)



Scheletro comune:
4-pregnen-3,20-dione (progesterone)

H, F, Cl (9α)

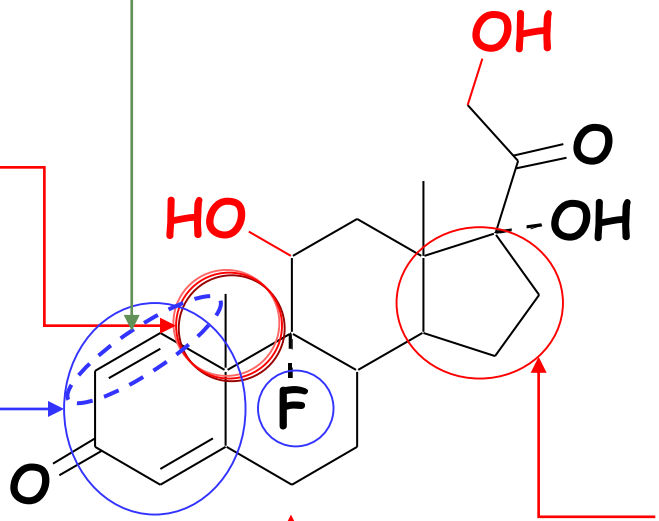
Nome	R (21)	11 (β)	17 (α)	1	6α	9α	16	Uso sistemico	Uso topico
Prednisone	OH	OH	OH	Δ	H	H	H	+	
Mepredinsone	OH	OH	OH	Δ	H	H	β-CH_3	+	
Fludrocortisone	OH	OH	OH	–	H	F	H	(Addison)	+
Prednisolone	OH	OH	OH	Δ	H	H	H	+	
Prednilidene	OH	OH	OH	Δ	H	H	=CH_2	+	
Prednacinolone	OH	OH	OH	Δ	H	H	α-OH		
9a-fluoroprednisolone	OH	OH	OH	Δ	H	F	H		
Desametasone	OH	OH	OH	Δ	H	F	α-CH_3	+	
Betametasone	OH	OH	OH	Δ	H	F	β-CH_3	+	+
Fluprednidene	OH	OH	OH	Δ	H	F	=CH_2	-	+
Triamcinolone	OH	OH	OH	Δ	H	F	α-OH	+	+
Beclometasone	OH	OH	OH	Δ	H	Cl	β-CH_3	-	+
Metilprednisolone	OH	OH	OH	Δ	CH_3	H	H	+	+
Fluprednisolone	OH	OH	OH	Δ	F	H	H	+	
Parametasone	OH	OH	OH	Δ	F	H	α-CH_3	+	
Flumetasone	OH	OH	OH	Δ	F	F	α-CH_3	-	+
Fluocinolone	OH	OH	OH	Δ	F	F	α-OH	-	+
Fluocortolone	OH	OH	H	Δ	F	H	α-CH_3	+	+
Diclorisone	OH	Cl	OH	Δ	H	Cl	H	-	+
Fluclorolone	OH	Cl	OH	Δ	F	Cl	α-OH	-	+
Flurogestone	H	OH	OH	-	H	F	H	Progestativo	
Fluorometolone	H	OH	OH	Δ	CH_3	F	H	-	+
Medrisone	H	OH	H	-	CH_3	H	H	-	+

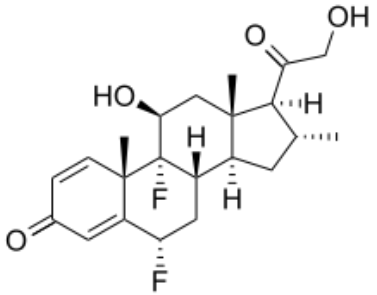
H, CH_3, F (6α) — **α/β-CH_3, H, OH** (16)

Doppio legame C1 >.
OH in C1→ inattivo

19-Norcortisolo ~1/3 attività del cortisolo

2α-Metile > ritenz. Na^+
3-C=O



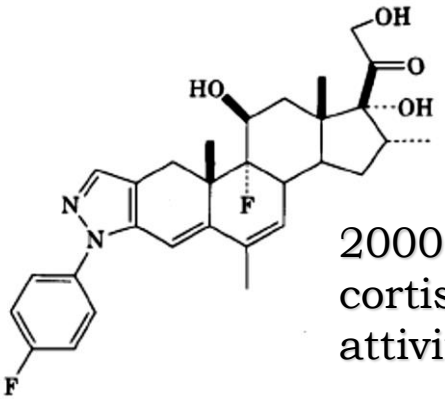


*Difluorocortolone (21-valerato) *Flucortanest, Nerisona, Temetex, Dermaval, Dervin*

D-omocortisone (anello D 6 termini) acetato < cortisolo. Esterificazione 16 (domoprendato ~ betametasone)

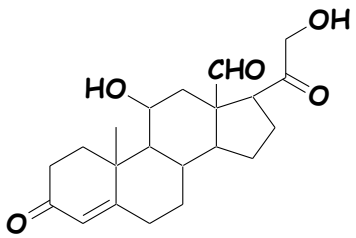
6α-F* >>> 6β-F; (+Cl in C2);
6α-OH, 6-C=O <<

anello A arom = attivo.
A-norcortisolo (anello A 5 termini) inattivo.
Eterocicli (pirazolo) meno attivi cortisolo.
Ma →

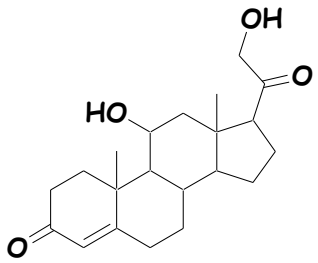


2000 volte> cortisolo; no attività MC

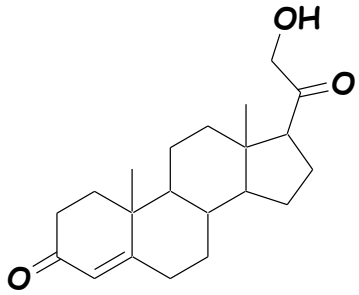
SOVRAPPOSIZIONE DI ATTIVITÀ IN CORTICOSTEROIDI



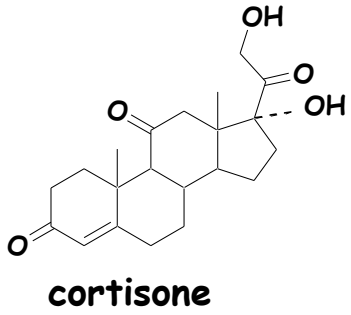
aldosterone



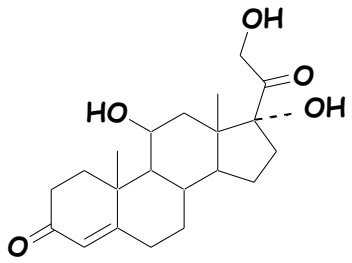
corticosterone



21-idrossiprogesterone
(desossicorticosterone, DOC)



cortisone

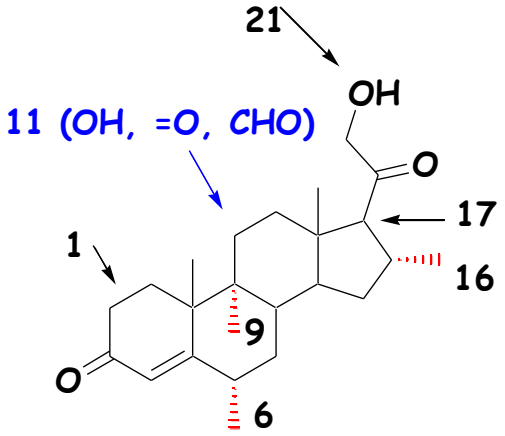


idrocortisone
(cortisolo)

	Att. Mineralcorticoide	Att. Glicocorticoide
Aldosterone	10.000	50
DOC	100	1
Corticosterone	15	50
Cortisone	5	100
Idrocortisone	10	150

EFFETTO DI VARIAZIONI STRUTTURALI SUL DOC

	Att. Mineral.	Att. antiflog.
11β-OH	--	+ + +
17α-OH	-	+
Δ1	-	+
6α-CH_3	- - -	+
9α-F	+ + +	+ +
9α-Cl	+ +	+
16α,β-CH_3	- - - -	+
16α-OH	- - - - -	-



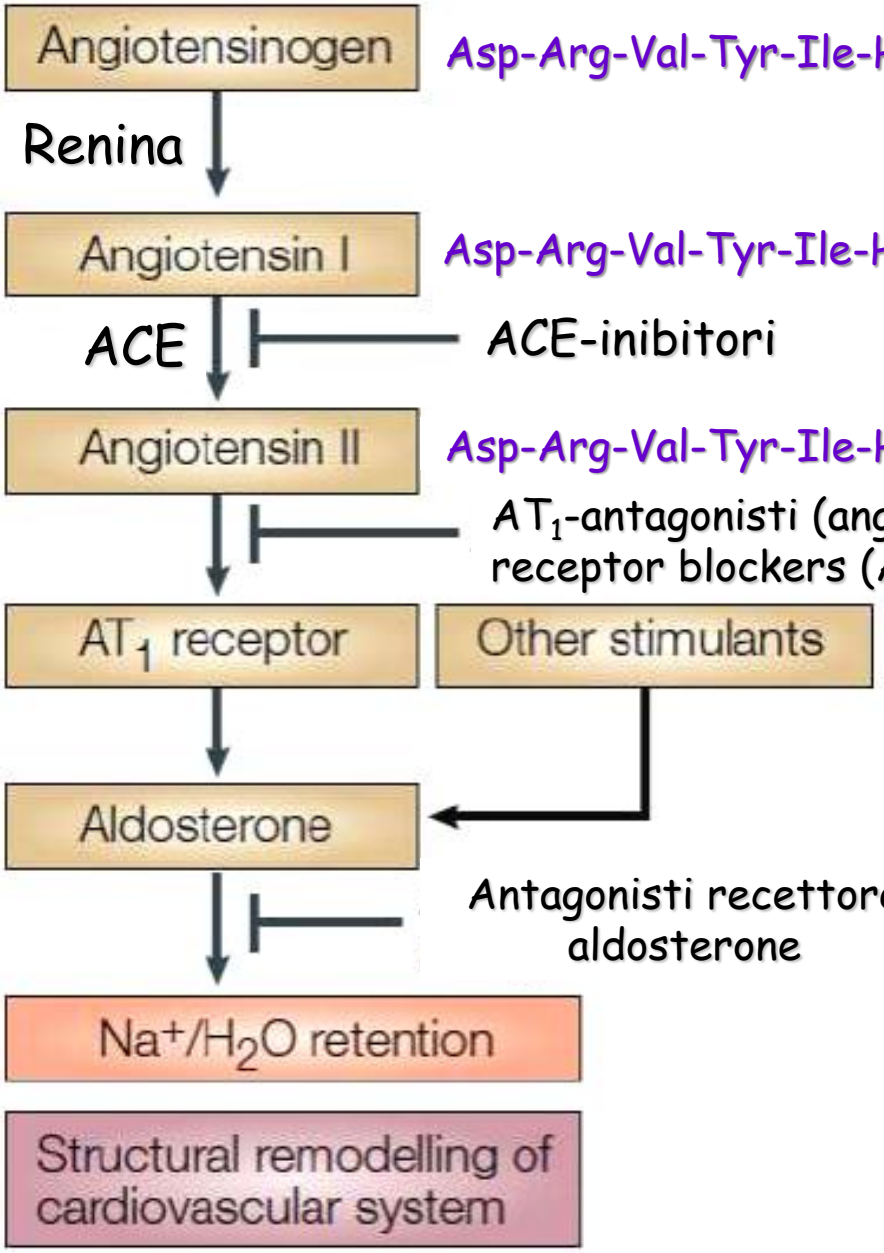
21-idrossiprogesterone
(desossicorticosterone)

RAPPORTO DI ATTIVITÀ IN ORMONI E ORMONOIDI

		Att. Mineral.	Att. glico-antiflog.	Rapporto G/M
Aldosterone		10.000	50	0,005
DOC		100	1	0,01
Idrocortisone		10	150	15
Fludrocortisone	9α-F	6.000	1.500	0,25
Prednisolone	Δ1	6	600	100
Triamcinolone	Δ1, 9α-F, 16α-OH	~ 0	800	∞
Desametasone	Δ1, 9α-F, 16α-CH_3	~ 0	4.000	∞
Betametasone	Δ1, 9α-F, 16β-CH_3	~ 0	5.000	∞

Diuretici ed uricosurici

- Elementi di fisiologia e farmacologia della diuresi;
- Rif. ACE inibitori e sartani.
- Diuretici osmotici;
- Inibitori Anidrasi carbonica;
- Diuretici *High Ceiling*;
- Antagonisti steoridei dell'Aldosterone;
- Composti poliazotati;
- Diuretici risparmiatori di K^+;
- Inibitori renina;
- Uricosurici;

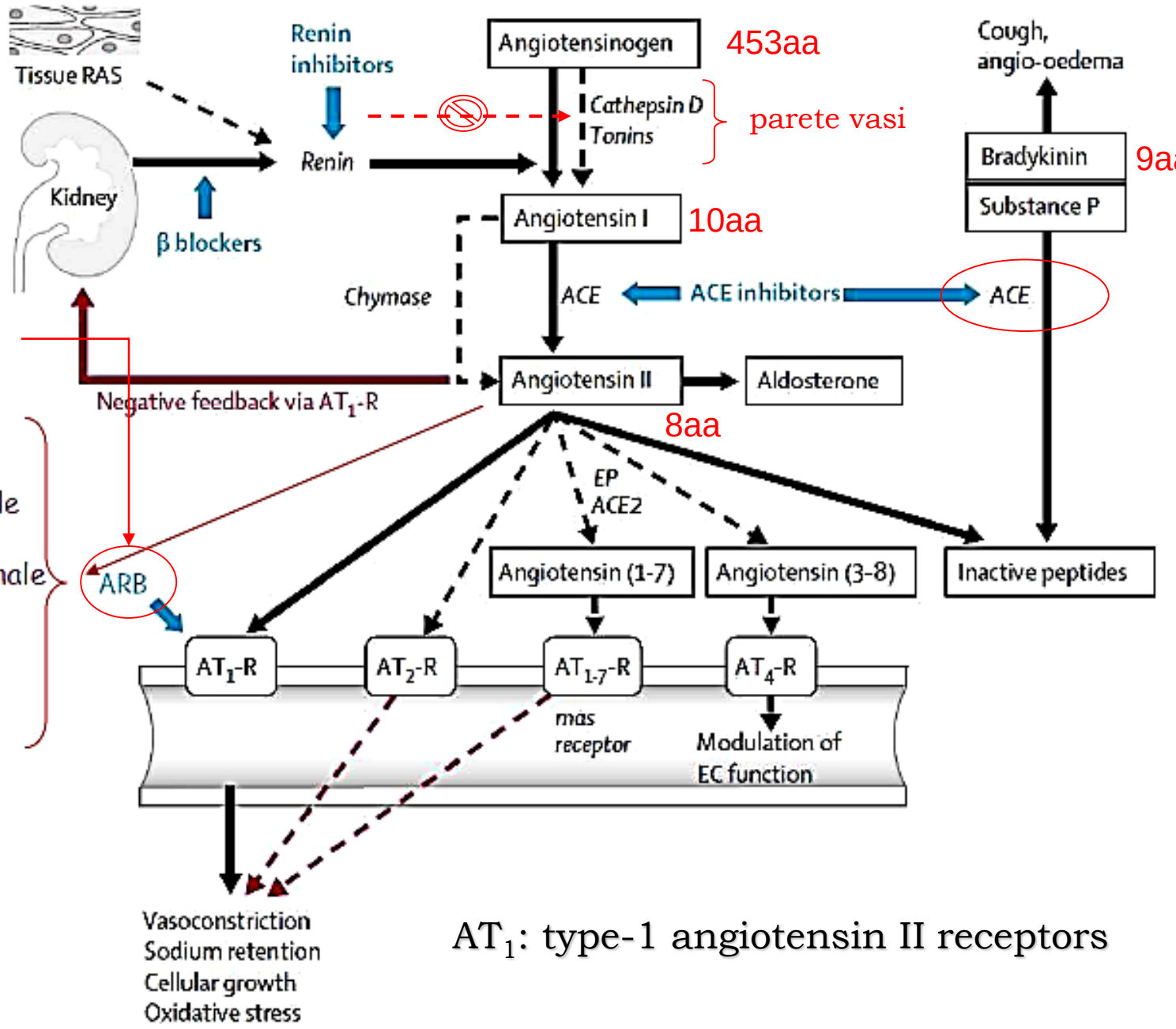


RAAS

Effetti collaterali dell'aldosterone

- ritenzione Na^+/H_2O
- deplezione K^+/Mg^{++}
- effetti ipertensivi centrali
- infiammazione vascolare
- fibrosi miocardica
- aritmia venricolare
- potenziamento catecolamine

first rate-limiting step



- Tono arterie:
- secrezione adrenale aldosterone;
- riassorbimento renale sodio;
- neurotrasmissione simpatica;
- crescita cellulare.

AT_1: type-1 angiotensin II receptors

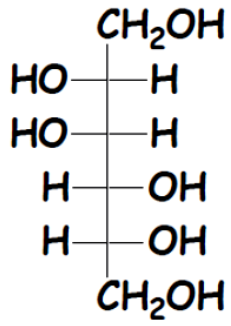
www.lancet.com Vol 368 October 21, 2006

Classi farmaci Diuretici

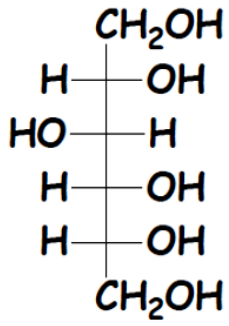
Osmotici	Tubo prossimale	Diminuzione riassorbimento Na e H_2O	Glicerina, Isosorbide, Mannitolo, Urea
	Ansa di Henle	Aumento flusso sanguigno (medulla), riduzione ipertonicità, riduzione riassorbimento Na e H2O	
	Tubo collettore	Riduzione riassorbimento Na e H2O per diminuzione ipertonicità medullare e aumento flusso urinario	
Inibitori CA	Tubulo convoluto prossimale	Riduzione riassorbimento NaHCO3	Acetazolamide, tiazidi e congeneri
	Porzione corticale tratto ascendente ansa di Henle e tubulo distale		
D. dell'ansa (drastici o high-ceiling)	Tratto ascendente ansa di Henle e tubulo distale	Inibizione sistema luminale co-trasporto Na/K/Cl	Fuosemide (Lasix); Bumetamide (Burnex); Acido etacrinico (Edecrin); Torsemide (Demadex)
Risparmiatori K	Tubulo distale e collettore	Inibizione riassorbimento Na e H2O per 1. Inibiz. Competitiva Aldosterone; 2. Blocco assorbimento Na membrana lumen	1. Spironolattone (Aldactone), Canrenone; 2. Triamterene (Midamor) e Amiloride (Dyrenium)

organomercuriali, polioli, carboidrati, tiazidi, acidi fenossiacetici, aminometilfenoli, xantine, sulfonamidi aromatiche, pteridine, pirazine, e steroidi.

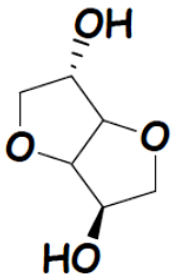
Osmotici	Tubo prossimale	Diminuzione riassorbimento Na e H_2O	Glicerina, Isosorbide, Mannitolo, Sorbitolo, Urea
	Ansa di Henle	Aumento flusso sanguigno (medulla), riduzione ipertonicità, riduzione riassorbimento Na e H_2O	
	Tubo collettore	Riduzione riassorbimento Na e H_2O per diminuzione ipertonicità medullare e aumento flusso urinario	



Mannitolo,



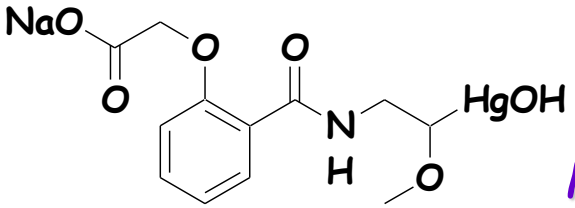
Sorbitolo



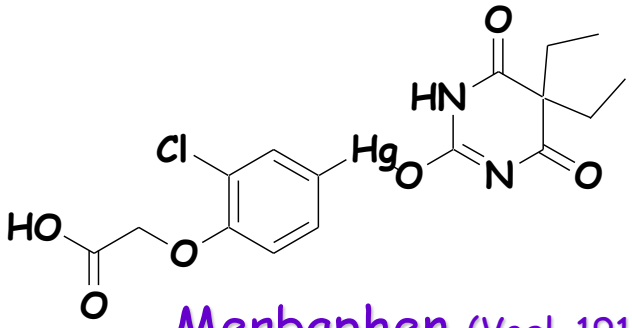
Isosorbide

- **filtrati passivamente dai glomeruli (effetto osmotico);**
- **limitato riassorbimento nei tubuli renali;**
- **metabolicamente e farmacologicamente inerti;**
- **molto solubili in acqua (dose diuretica 50-100G, 25%)**
- insufficienza renale acuta, ipertensione endocranica, spinale e delle masse cerebrali, riduzione pressione all'interno dell'occhio.

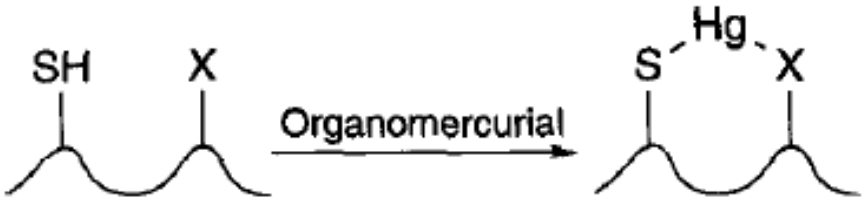
Diuretici Mercuriali



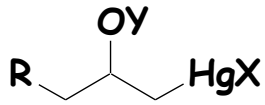
Mersalyl



Merbaphen (Vogl, 1919)



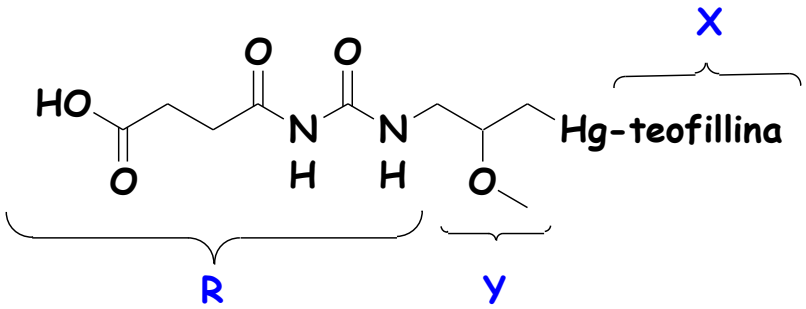
X = OH, SH, NH_2, COOH, imidazolo

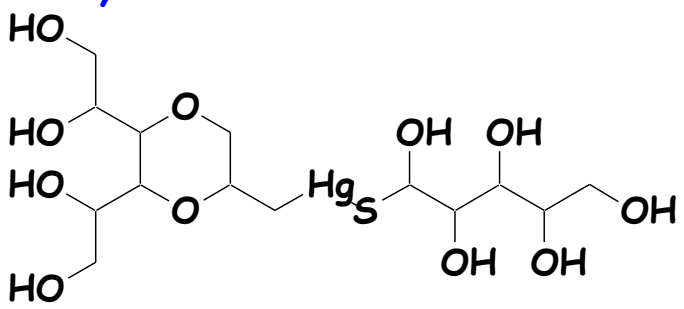


struttura generale

Y=CH_3, R=gruppo anche complesso con ammide o urea

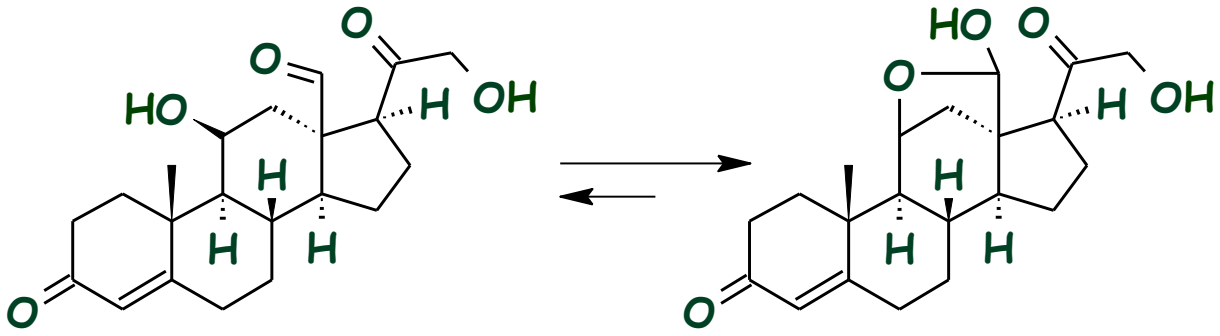
stabile in ambiente acido e privi di attività diuretica

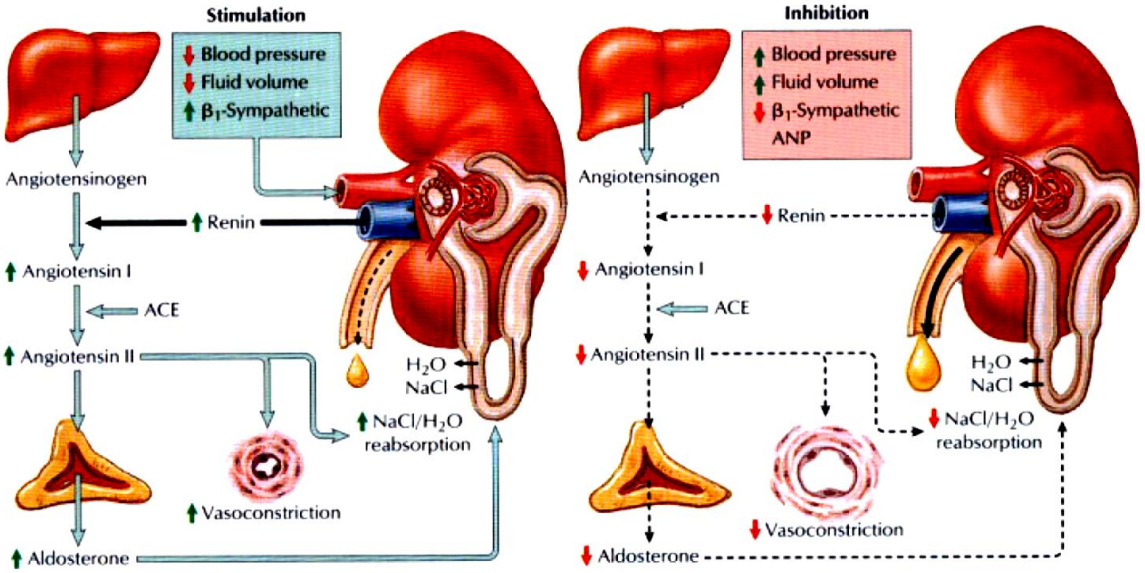




Aldosterone

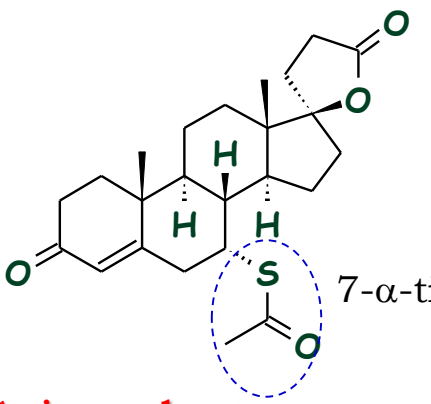
18-formil-11β,21-diidrossi
-4-pregnen-3,20-dione





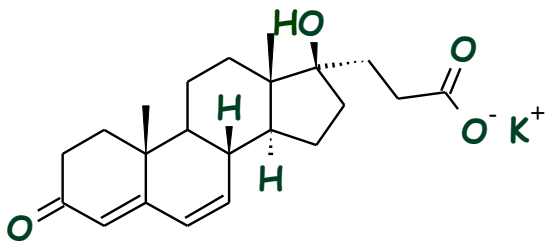
- attiva i recettori MR (cellule tubulo distale dei nefroni);
- incrementa la permeabilità a K^+ e Na^+ della membrana apicale (luminale);
- stimola fosforilazione pompe Na^+ (bassa affinità)→ riassorbimento ematico (Na^+ H_2O) → secrezione K^+ urine;
- stimola secrezione H^+ nel dotto collettore (cellule intercalari)→ HCO_3^-→ equilibrio acido-base;
- stimola (ipofisi posteriore) rilascio vasopressina (ADH) → riassorbimento H_2O

Antagonisti dell'aldosterone

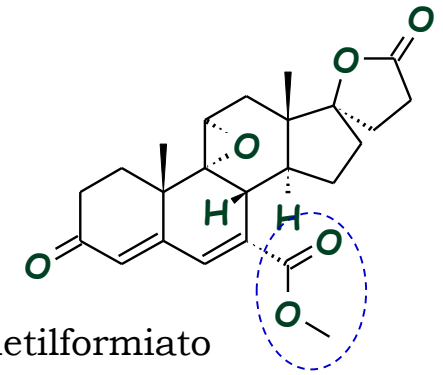


7-α-tioacetile

Spironolactone
(Aldactone, Spirolang, Uractone)



Potassio Canrenoato
(Kanrenol)

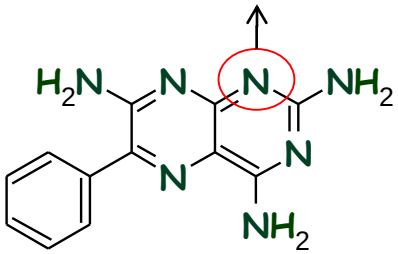


7-α-metilformiato

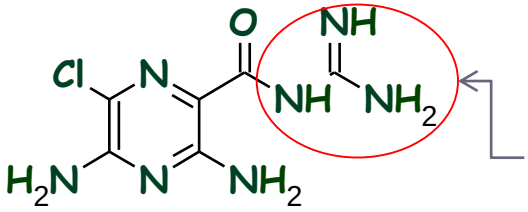
Eplerenone
(Inspra)

Spironolattone: antagonista competitivo aldosterone ai recettori di scambio Na^+/K^+ tubulo distale; aumento volume acqua e concentrazione Na+ (diuretico antiipertensivo); iperaldosteronismo primario o secondario e della ipertensione arteriosa essenziale

pKa 6,3



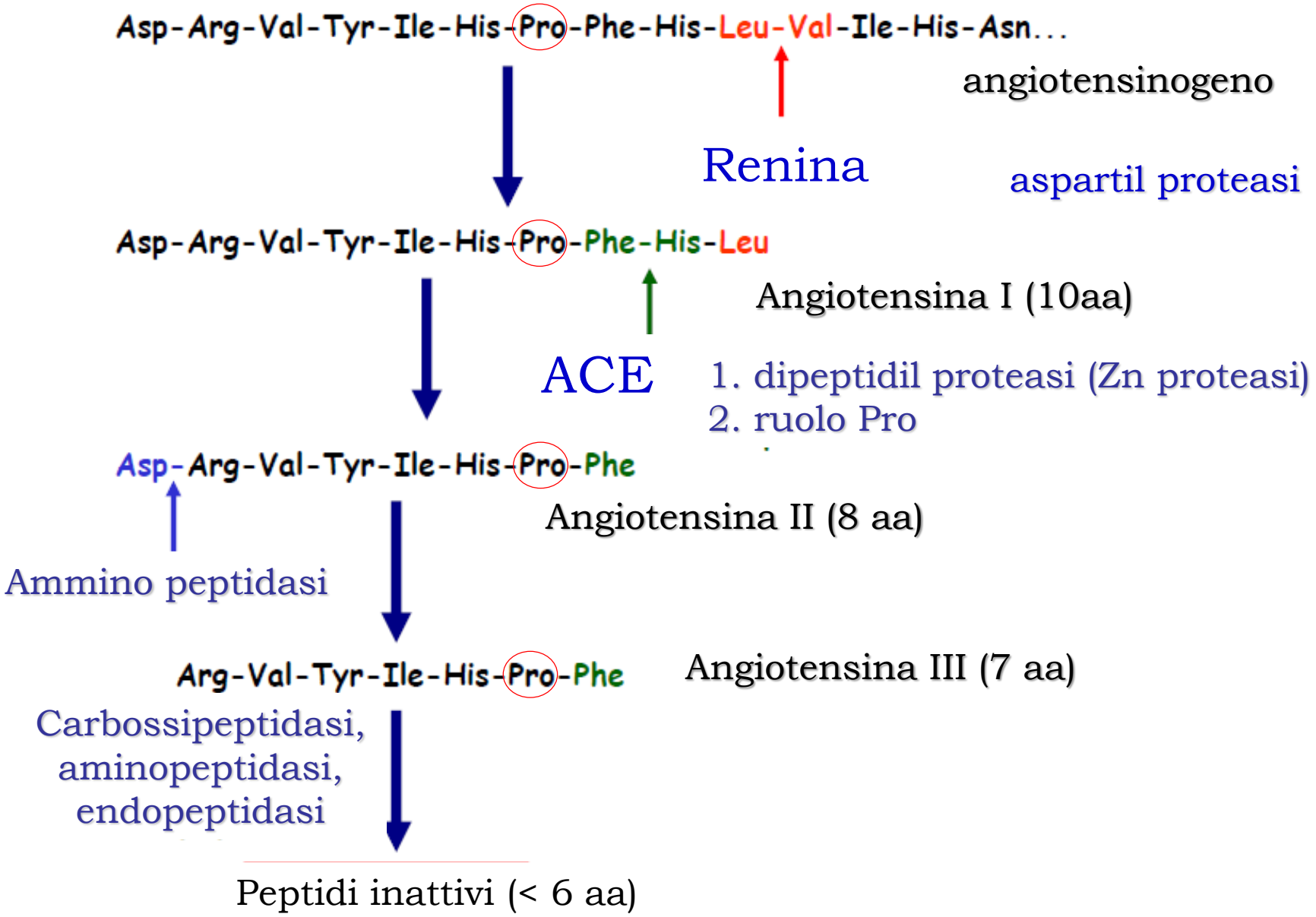
Aromatici policiclici pteridine pirimido(4,5-b)pirazine.



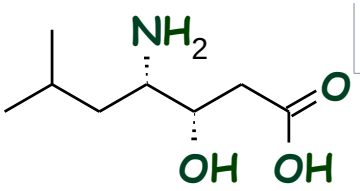
pKa 8,3

Triamterene
[6-fenilpteridina-2,4,7-triammina]
Inibitore canali Na^+ cellule epiteliali tubulo distale
(Edemi da insufficienza cardiocircolatoria)
(Fluss + furosemide)

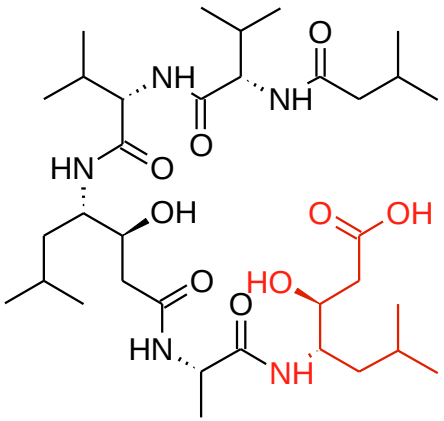
Amiloride
[3,5-diammino-6-choro-N-(diamminometilene) pirazina-2-carboxamide]
Inibitore riassorbimento Na^+ binding amiloride-sensitive Na-channels
(Edemi da insufficienza cardiocircolatoria)
(Moduretic + idroclorotiazide))


Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn...
angiotensinogeno
Renina
aspartil proteasi
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
Angiotensina I (10aa)
ACE
1. dipeptidil proteasi (Zn proteasi)
2. ruolo Pro
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensina II (8 aa)
Ammino peptidasi
Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
Angiotensina III (7 aa)
Carbossipeptidasi,
aminopeptidasi,
endopeptidasi
Peptidi inattivi (< 6 aa)

Sviluppo inibitori della renina

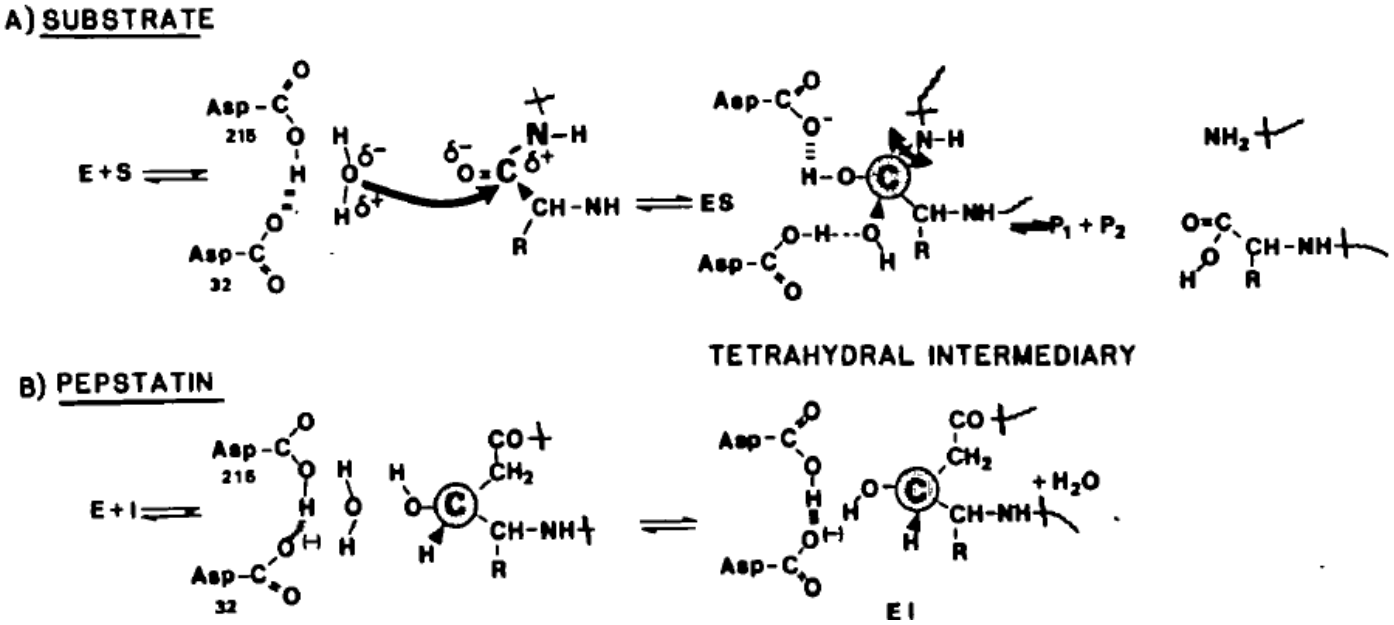


Sta | Statina: acido (3S,4S)-4-amino-3-idrossi-6-metileptanoico



Pepstatina (6 a.a).
potente inibitore pepsina da Actinomyces
(aspartil proteasi)

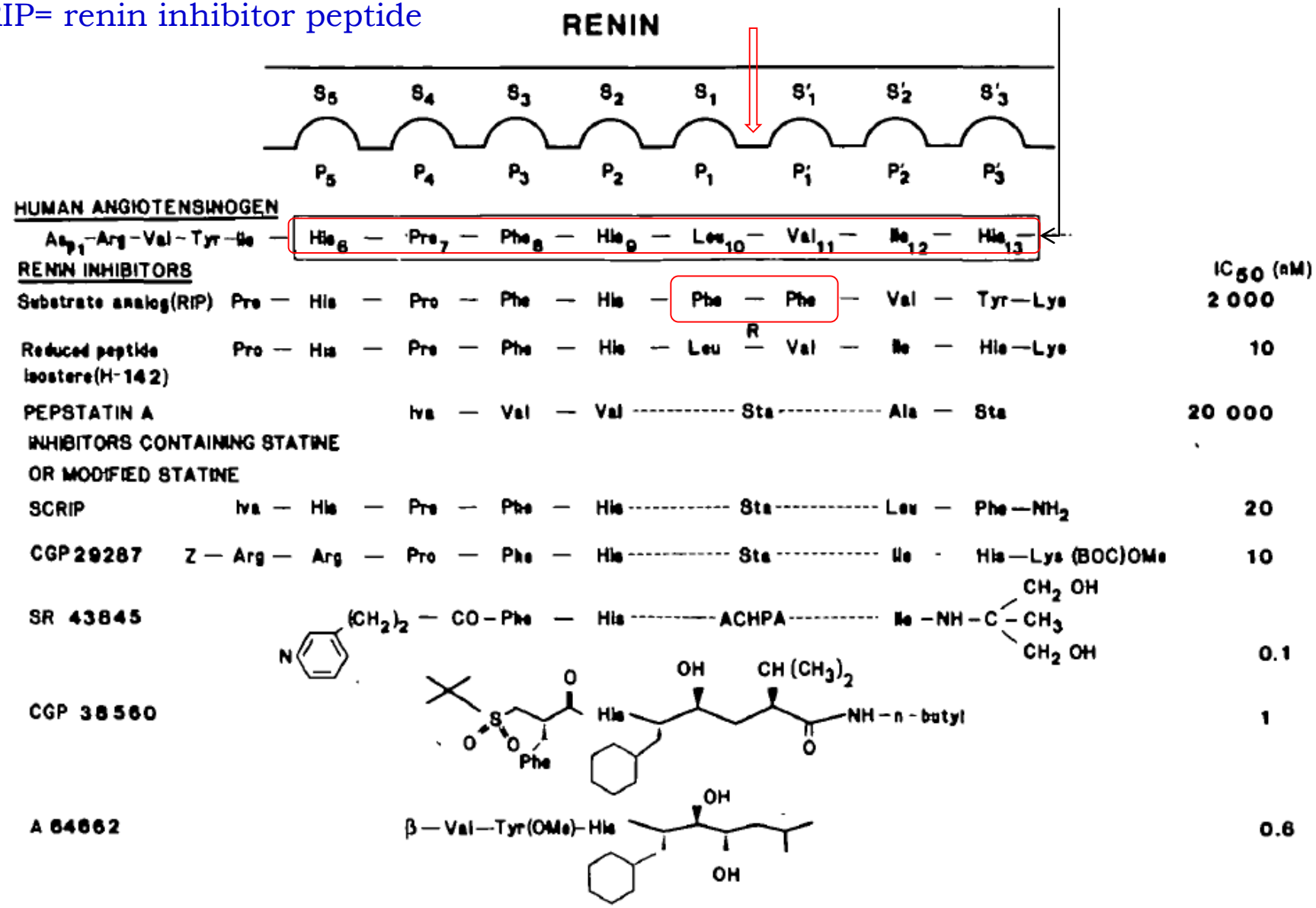
Hypertension Vol 16, No 1, July 1990



R=CH_2NH_2/CH(OH)-CH

RIP= renin inhibitor peptide

Octapeptide (sequenza minima)



Hypertension Vol 16, No 1, July 1990

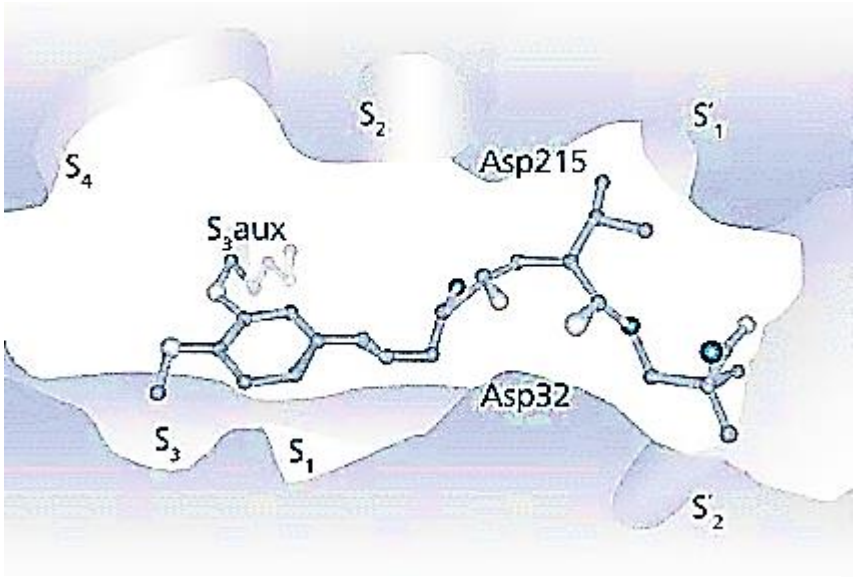
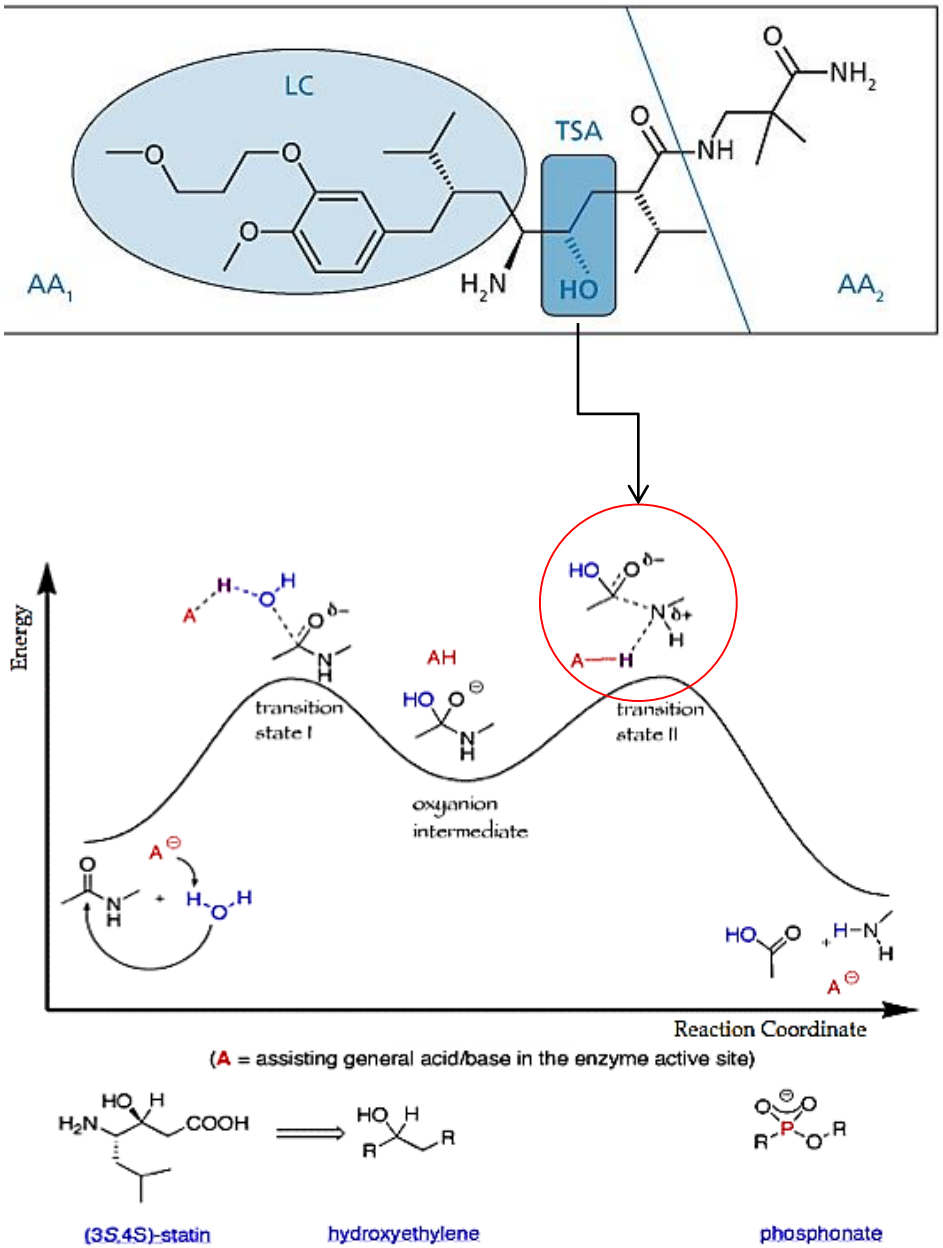
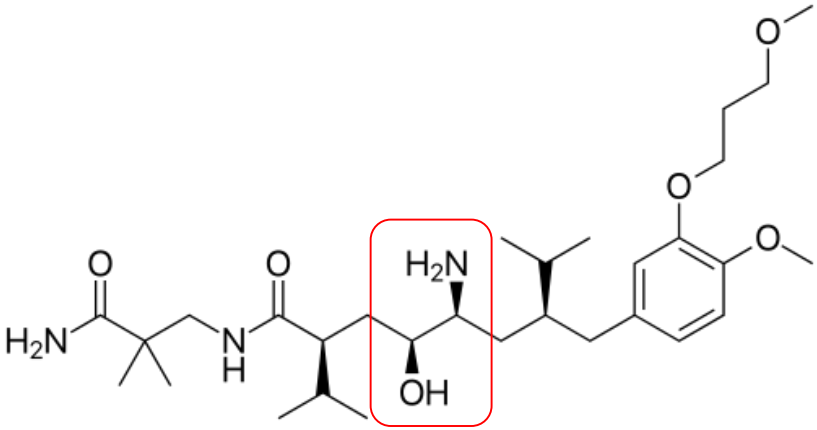


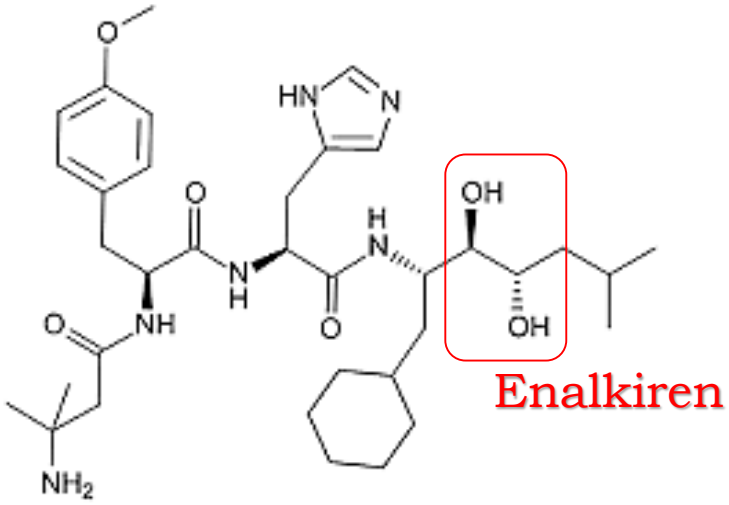
FIGURA 35.14 Complesso renina-aliskiren; il sito di legame è stato schematizzato a partire dalle coordinate cristallografiche del complesso renina-CGP-38560 (PDB ID: 1rne; Riquadro 35.6) e del complesso renina-aliskiren (PDB ID: 2v0z).



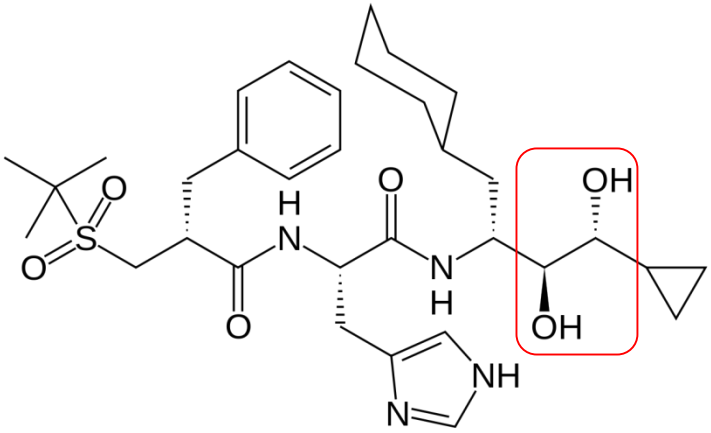
Inibitori renina (o.s.)



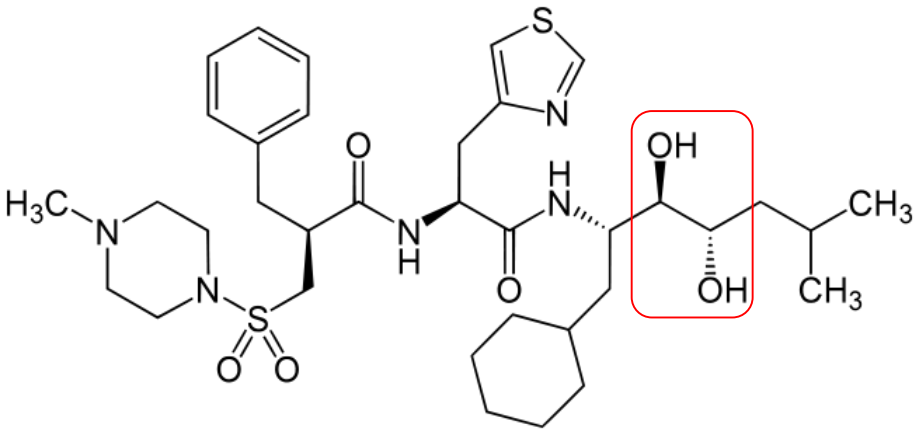
Aliskiren *(Rasilez)*



Enalkiren

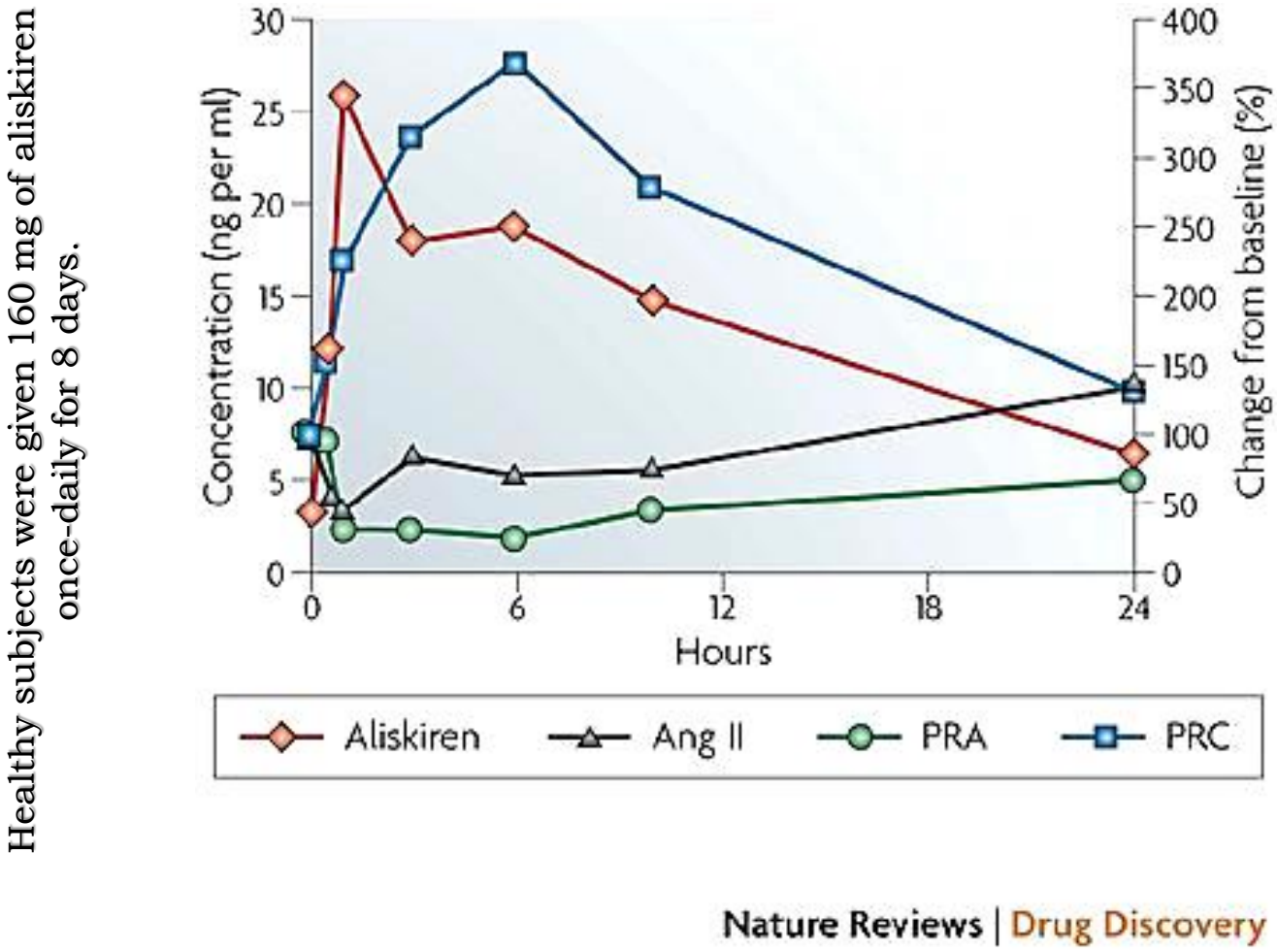


Ramikiren



Zankiren

- Emivita→20-45hr
- tossicità ed effetti collaterali da discontinuità di assunzione comparabili con placebo; inibisce dal 40 all'80% dell'attività della renina;
- riduzione significativa della biosintesi di angiotensina I, angiotensina II ed aldosterone.

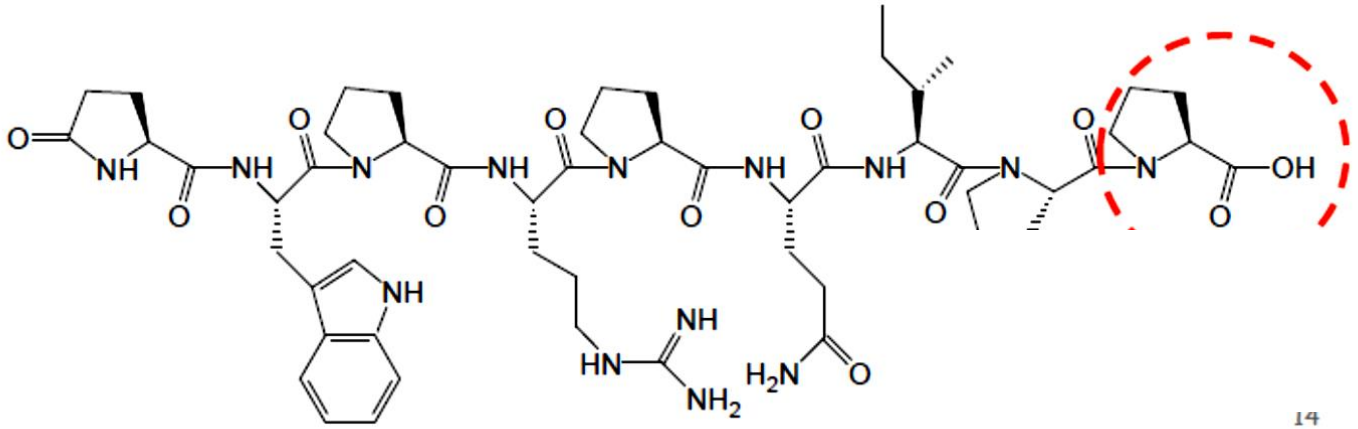


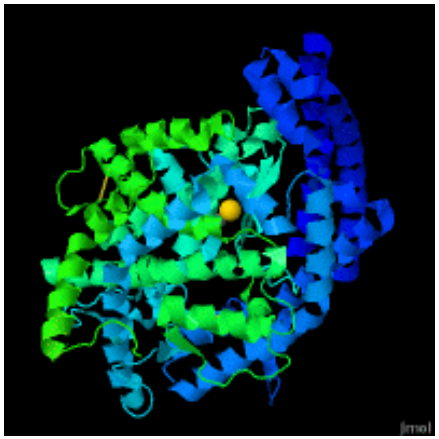
Aliskiren: studio di farmacologia clinica

Relazione tra [Aliskiren]plasma e [renina]plasma (PCR), attività plasmatica della renina (PRA) e [AngII]plasma.

ACE inibitori

- 1956: scoperta dell' angiotensin converting enzyme (ACE) da paarte di Leonard T. Skeggs
- 1965 Ferreira e coll. → veleno vipera Sud America potenziava l'azione della bradichinina;
- Fattore di potenziamento isolato → mix peptidi 5-13 a.a. capaci di inibire la degradazione proteolitica della bradichinina;
- Bakhle col → dimostrano che i medesimi peptidi inibiscono la conversione angiotensina I→II;
- *lead compounds* per lo sviluppo di ACE inibitori.
- Pyr-Trp-Pro-Arg-Gln-Ile-Pro-Pro (SQ20881) > attività; primi trial clinici ipertensione, scompenso cardiaco;
- SQ20881 (teprotide): peptide, breve emivita, no o.s.;





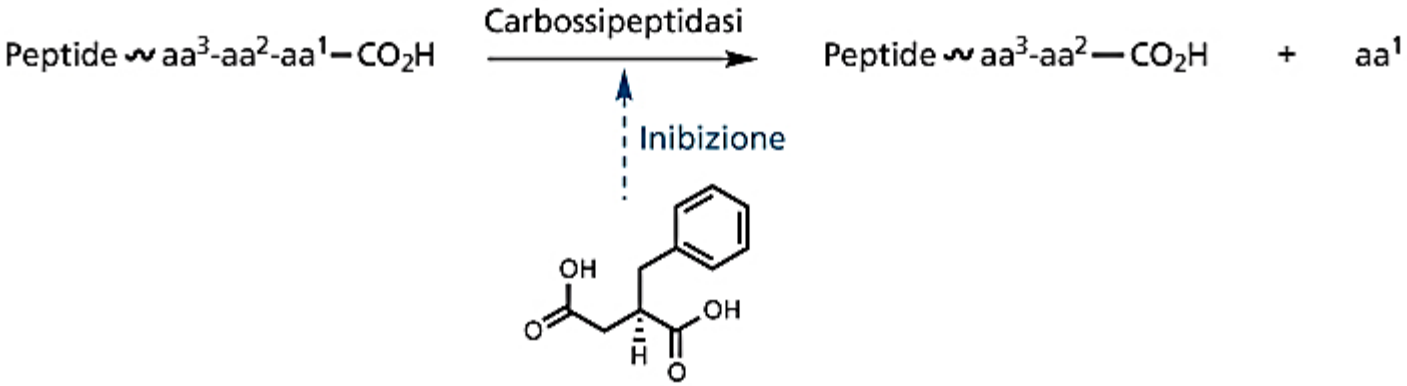
Two metalloproteinase domains (N- and C-terminal domains), each containing the canonical Zn binding motif, HEXXH. Despite their similar structures and protease activity, only the C-terminal domain is critical for blood pressure regulation.

http://www.proteopedia.org/wiki/index.php/ACE

10 a.a Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu —ACE→ Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe + His-Leu 8 a.a

Angiotensina I — Angiotensina II

FIGURA EA2.2 Reazione catalizzata dall'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).



Acido L-benzilsuccinico

FIGURA EA2.3 Idrolisi di un amminoacido terminale da una catena peptidica mediante l'enzima carbossipeptidasi. Il centro asimmetrico dell'acido L-benzilsuccinico ha configurazione *R*.

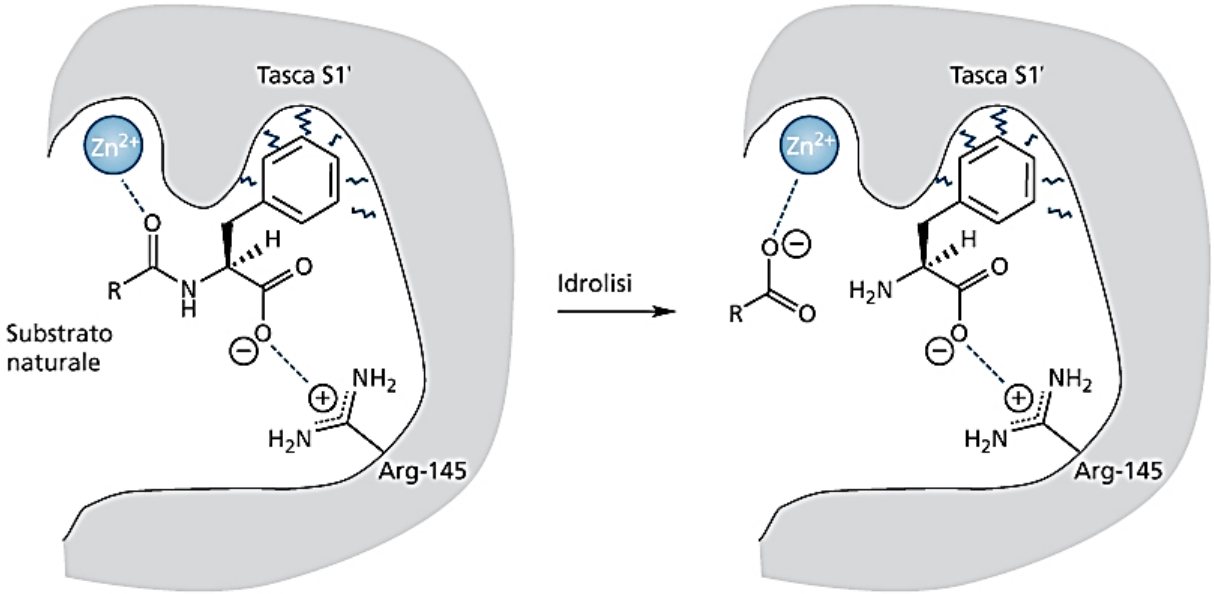
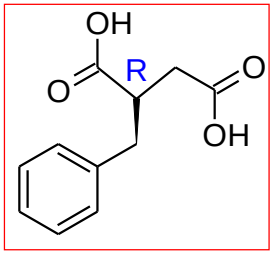


FIGURA EA2.4 Siti di interazione di legame per un substrato legato al sito attivo della carbossipeptidasi.

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu
(angiotensina I)

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe
(angiotensina II)



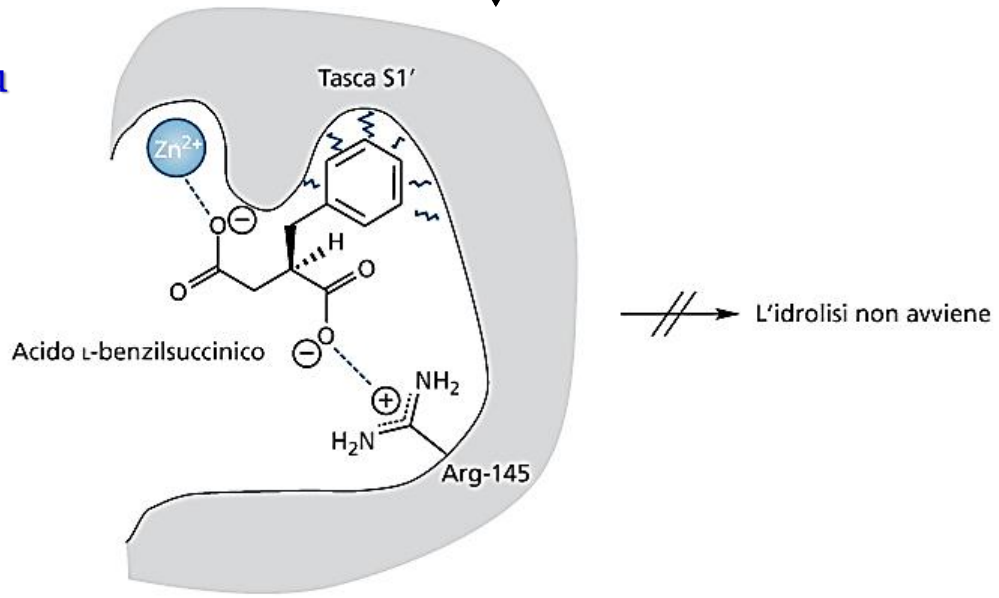


FIGURA EA2.5 Inibizione mediante l'acido L-benzilsuccinico (enantiomero *R*).

K. Kawai, 272 N. Nagata / European Journal of Medicinal Chemistry 51 (2012) 271e276

carbossilato

sulfonamide

idrossamato

fosfonato

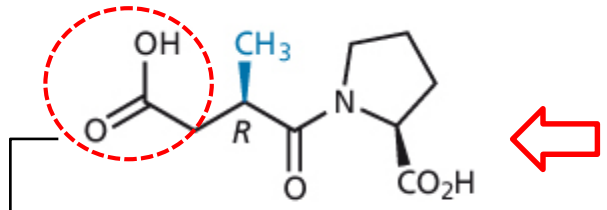
imidazolo

tiolo

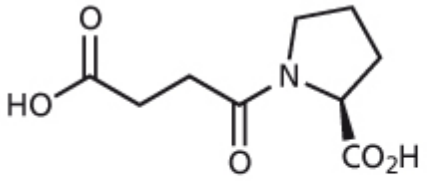
diolo

carbammato

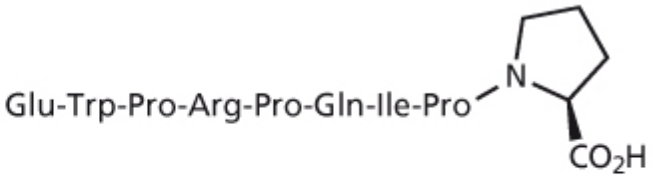
J. Am. Chem. Soc., 2004, 126 (27), pp 8388–8389



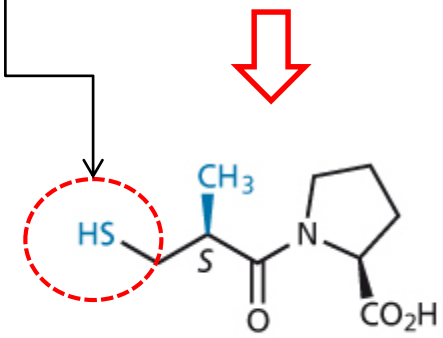
SQ13 297; IC_{50} 52 μM



Succinilprolina; IC_{50} 628 μM



Teprotide; IC_{50} 0,9 μM



Captopril; IC_{50} 23 nM

S/R~ 100

FIGURA EA2.6 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

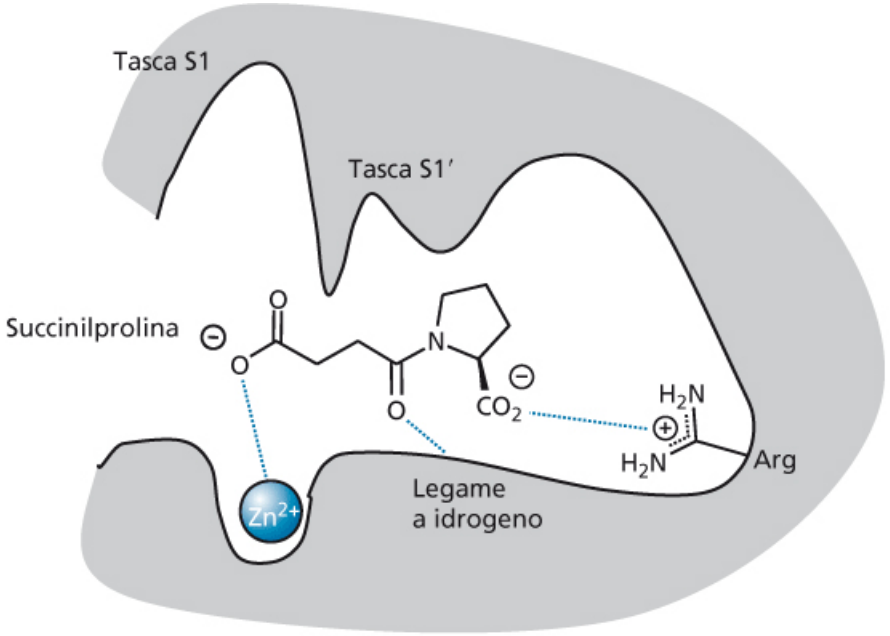


FIGURA EA2.7 Interazione di legame della succinilprolina nel sito attivo dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE).

Rispetto ai gruppi dicarbossilato e fosfato, il sulfidrile ha una > capacità di binding a Zn^{++}; Tuttavia, > incidenza effetti rash cutanei ed alterazioni del gusto

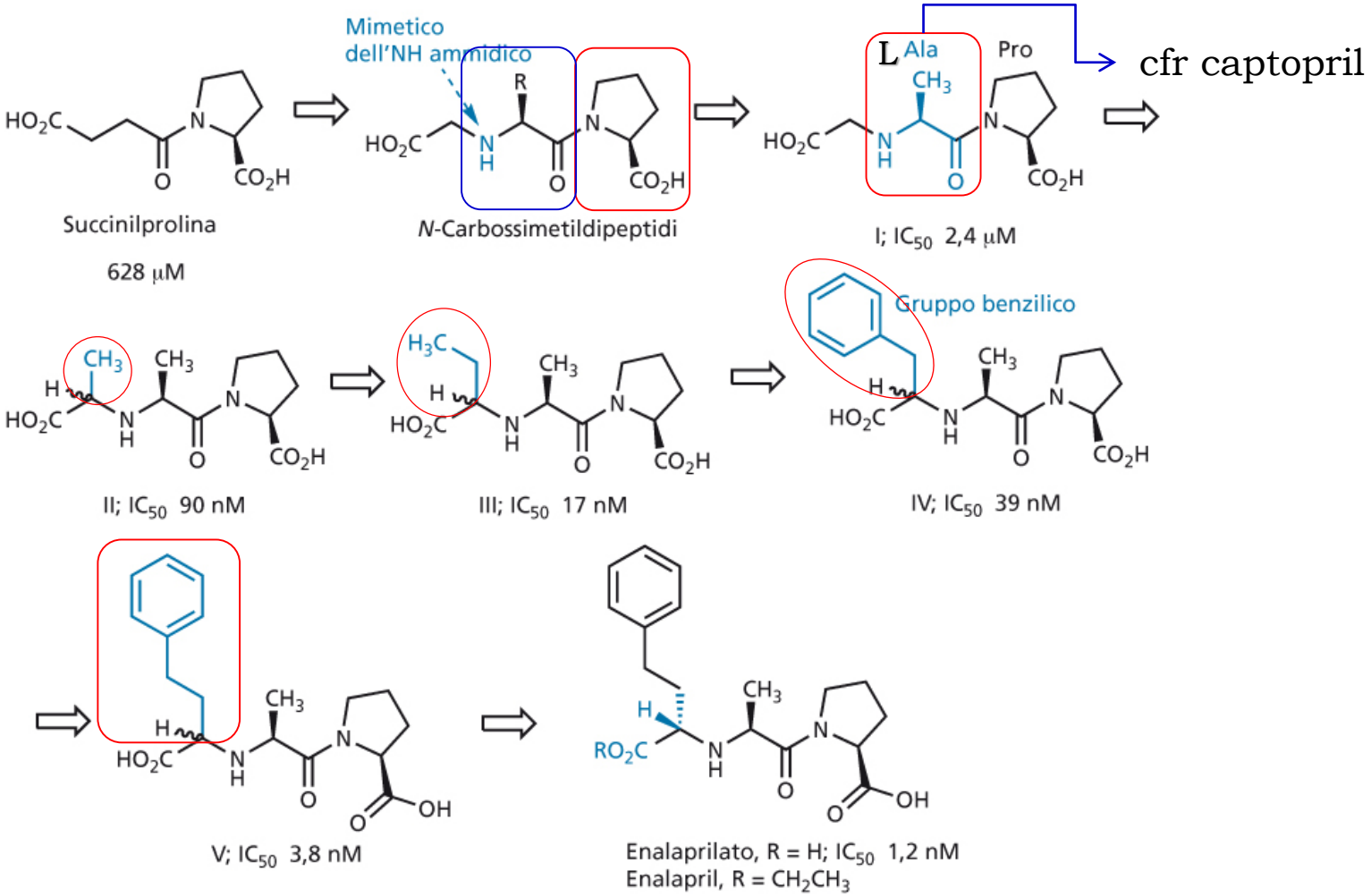
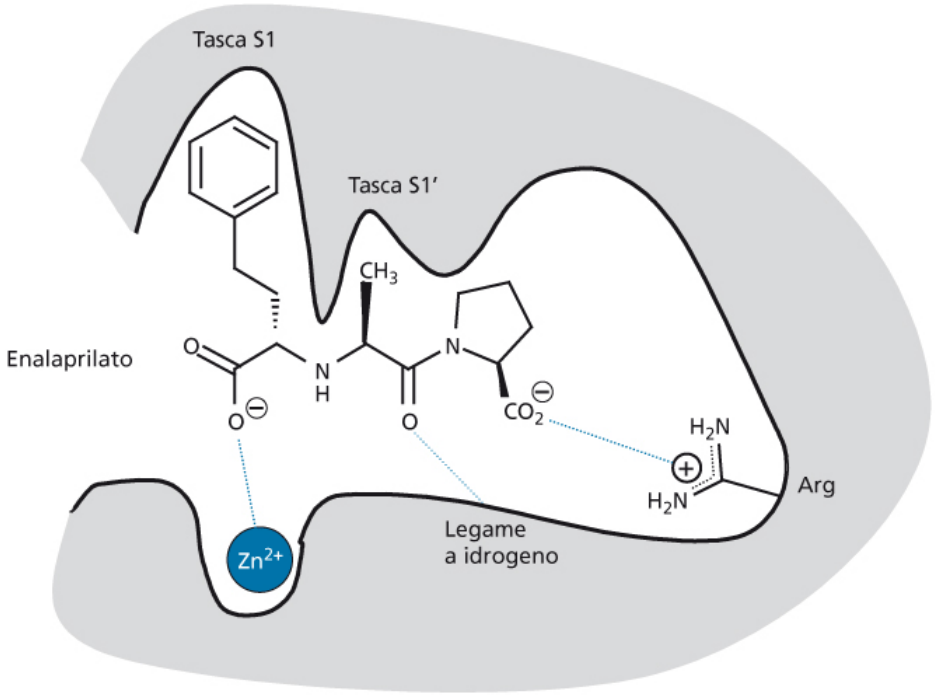


FIGURA EA2.9 Sviluppo dell'enalaprilato.

Strategia di estensione



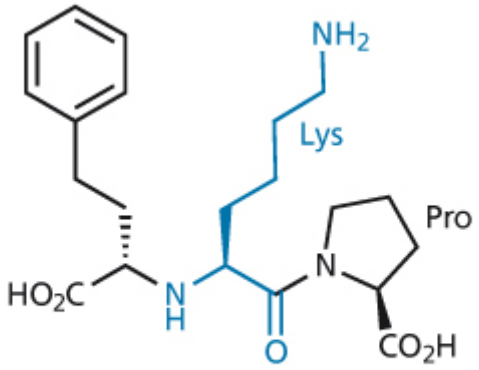


FIGURA EA2.11 Lisinopril.

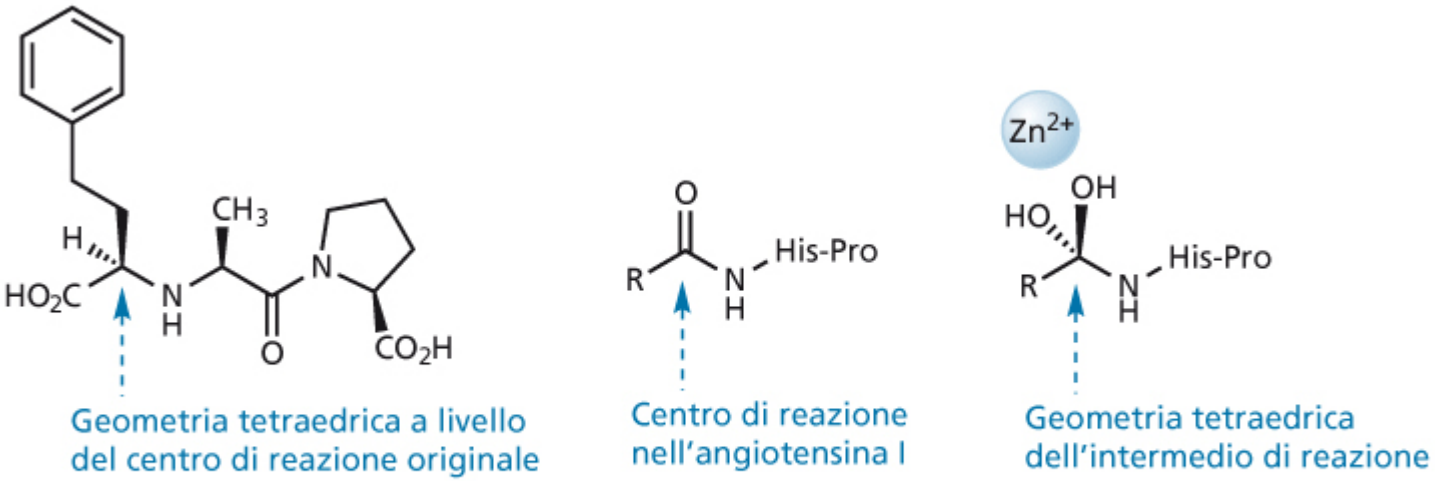
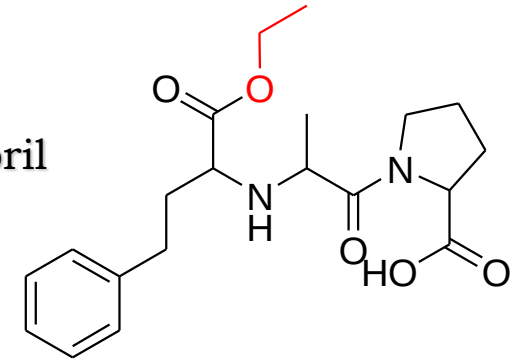
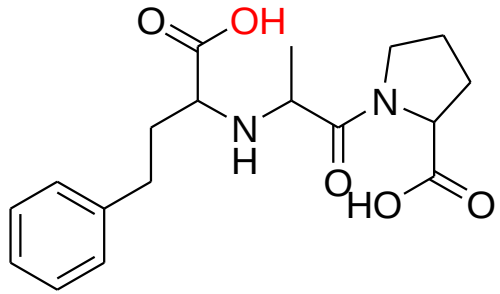


FIGURA EA2.12 Confronto tra l'enalaprilato, l'angiotensina I e l'intermedio di reazione che si forma durante l' idrolisi enzima-catalizzata.

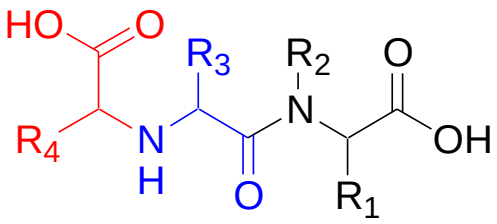
enalapril

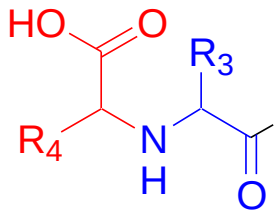


Esterasi

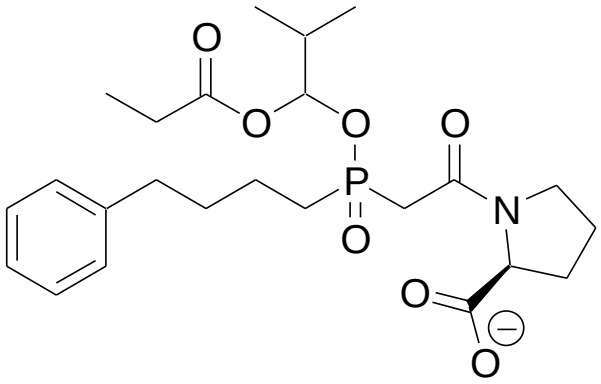


enalaprilato

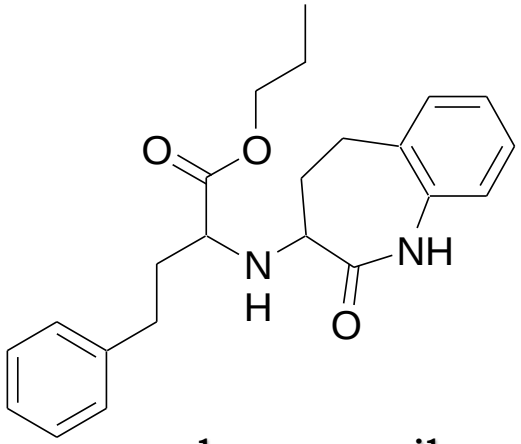




Anello



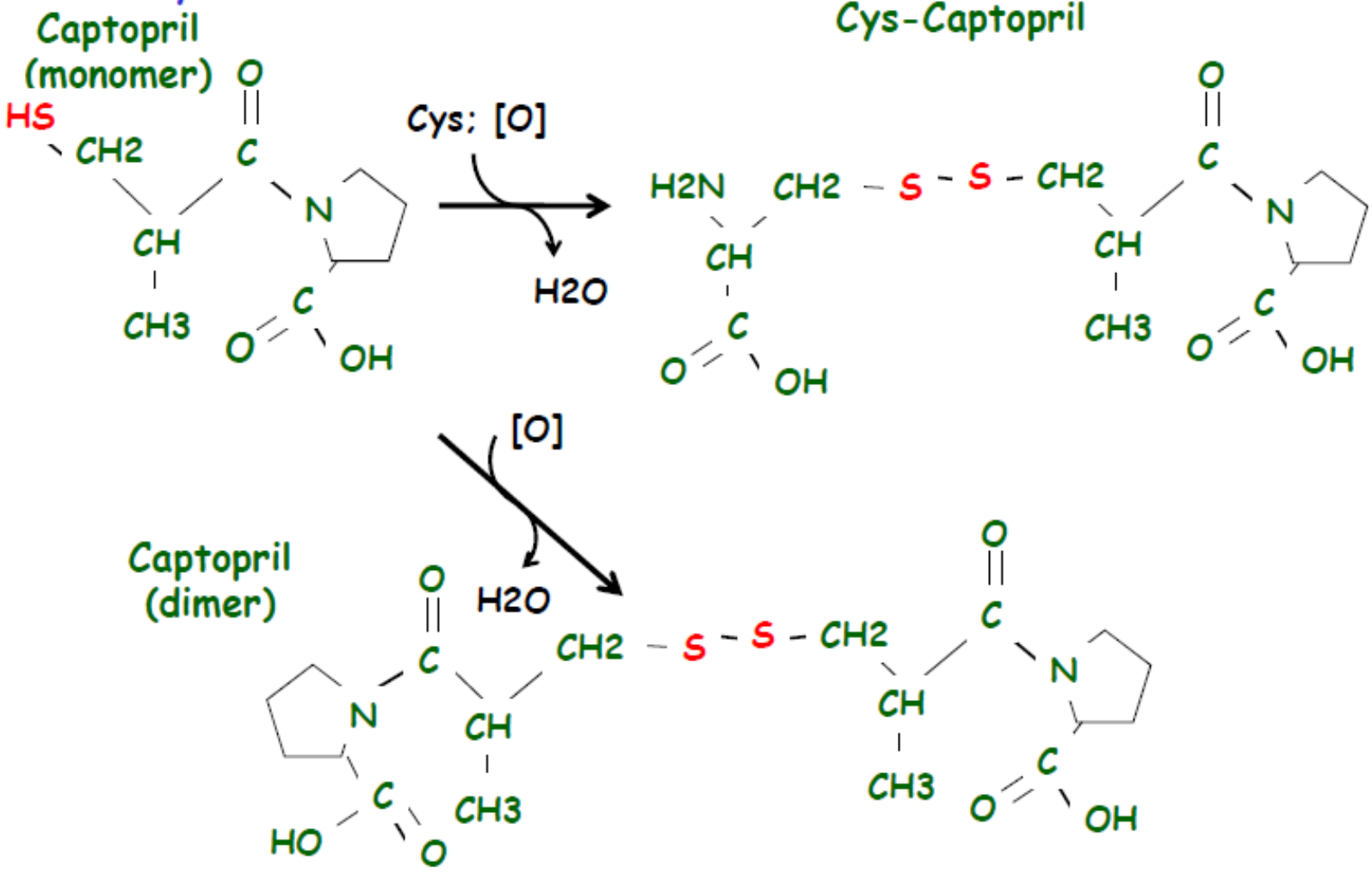
fosinopril



benazepril

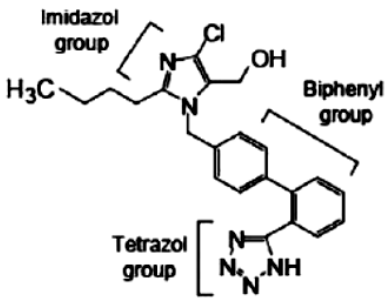
Slide #45

Captopril is able to form dimeric structures by formation of disulfide which may shorten duration of action

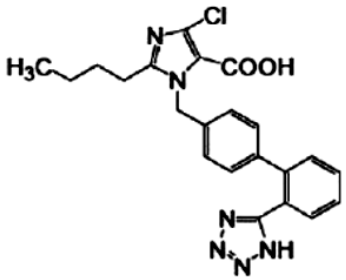


Bloccanti recettore Angiotensina II (tipo 1) *AT1 receptor blockers (ARBs)*

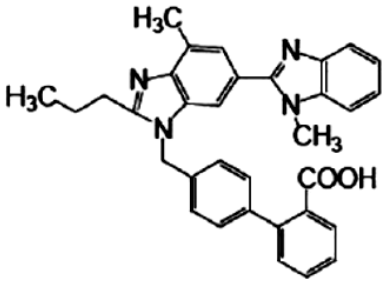
losartan



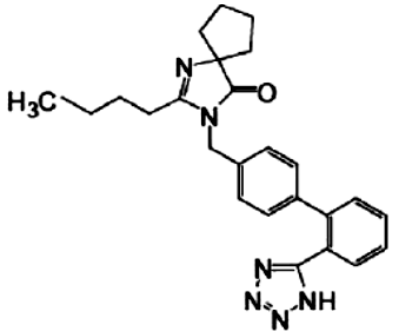
Exp 3174



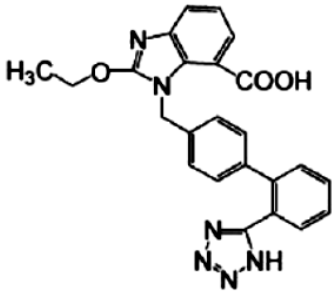
telmisartan



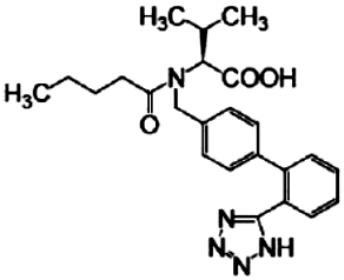
irbesartan



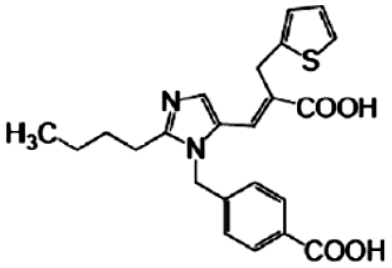
candesartan



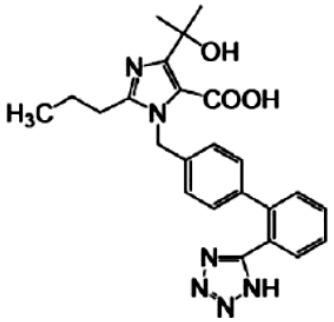
valsartan



eprosartan

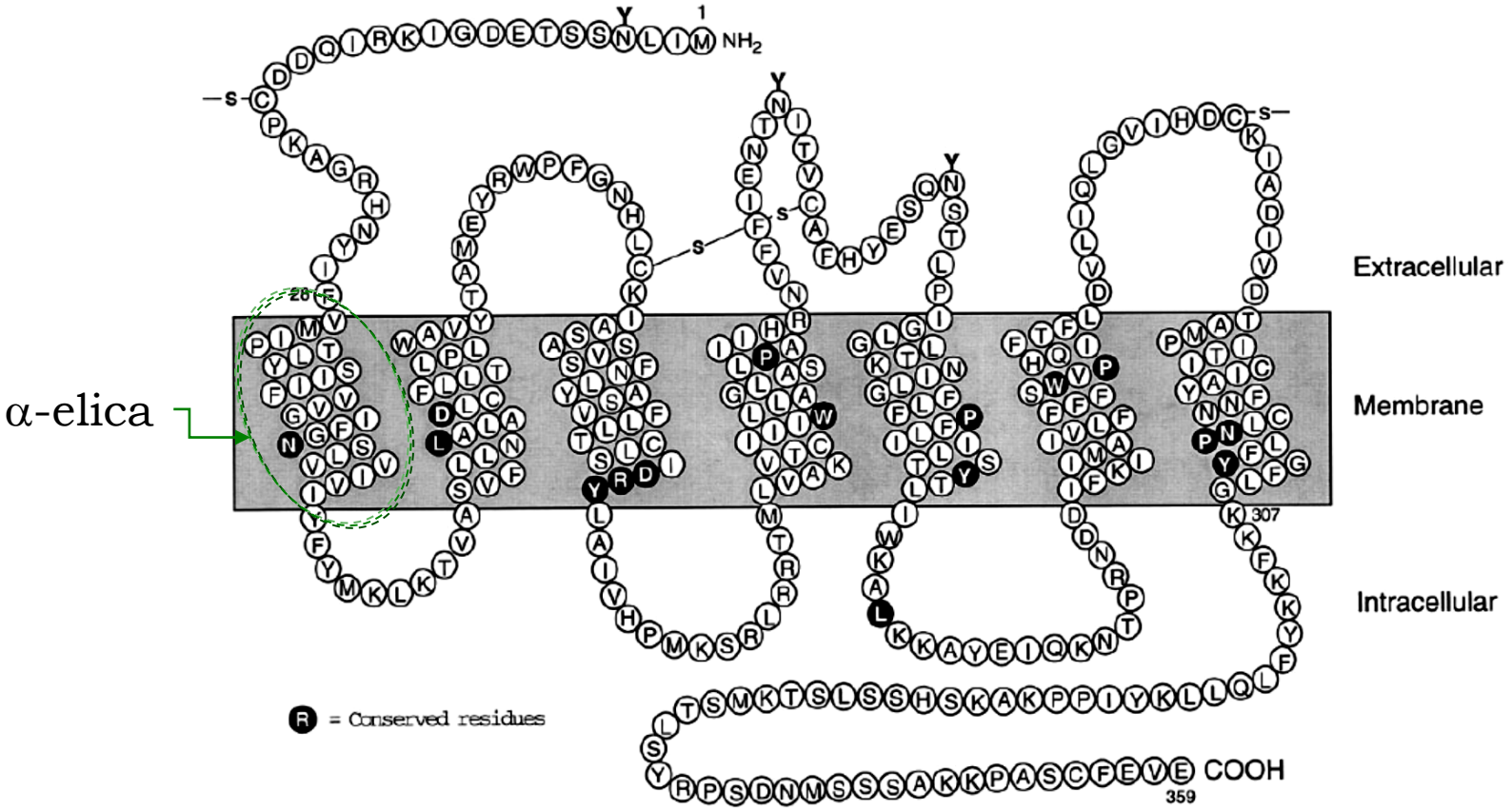


olmesartan



Angiotensina II lega due sottotipi recettoriali (AT1 and AT2), membri della superfamiglia GPCRs. Antagonisti dei recettori AT1 sono altamente selettivi e bloccano gli effetti dell'angiotensina II come vasocostrizione, rilascio aldosterone, ritenzione Na^+ e acqua, attivazione nervi simpatico e proliferazione cellulare.

Recettore AT1: recettori accoppiati alla proteina G (GPCR); 359 a.a. (4kD); 7 domini TM (a-eliche); gene *AGTR1* (cromosoma 3q); 2 isoforme (omologia 97%).
AT2 363 a.a. (gene *AGTR2* su cromosoma X, omologia 34%)

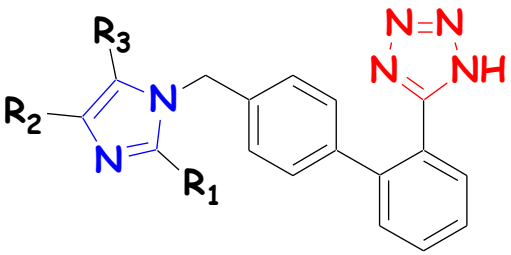


Sequenza e struttura secondaria del recettore AT1 359 aa. La sequenza è derivata da quelle di cinque recettori clonati (mammifero). **O** residuo conservato; **Y** carboidrato; -S legame solfuro

TABELLA 35.4 Antagonisti dei recettori dell'angiotensina II nel prontuario italiano (C09C)

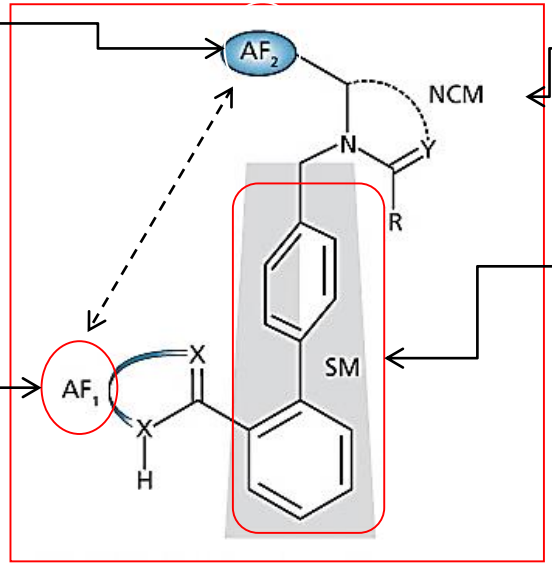
Principio attivo[a]	Specialità
Losartan	Lastan, Lortaan, Losahyp, Losaprex, Neo Lotan, Precten; generici
Eprosartan	Tevetenz
Valsartan	Biorax, Kerval, Pressloval, Revalsan, Rixil, Sartarex, Saval, Tareg, Valpression, Valprex, Valsacor, Valsoten; generici
Irbesartan	Aprovel, Ifirmasta, Karvea, Rabesat; generici
Candersartan[b]	Blopress, Ratacand; generici
Telmisartan	Micardis, Pritor
Olmesartan[c,d]	Olmetec, Olpress, Plaunac

[a] Anche in associazione con idroclorotiazide (diuretico tiazidico).
[b] Cilexetil.
[c] Medoxomil.
[d] Anche in associazione con amlodipina (calcioantagonista).



funzione acida non essenziale

funzione acida



Elemento di raccordo (eterociclo)

struttura di supporto bifenilica

Isosteri acidi carbossilici: derivati diretti

TABLE 15.11 Carboxylic Acid Isosteres: Direct Derivatives

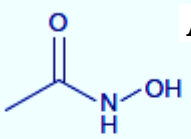
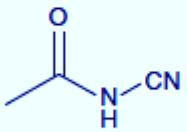
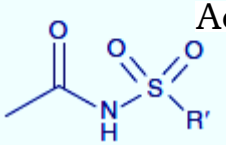
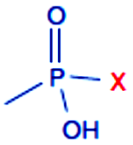
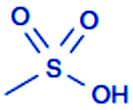
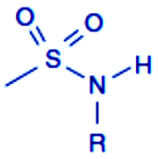
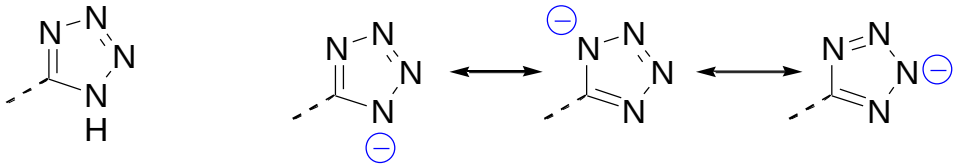
 Acidi idrossamici	High chelating power Histone deacetylase inhibitors Matrix metalloproteinases inhibitors Tumor necrosis factor α converting enzyme	Almquist *et al.*[58] Massa *et al.*,[59] Lu *et al.*[60] Remiszewski *et al.*,[61] Plumb *et al.*,[62] Kelly *et al.*,[63] Buggy *et al.*[64] Hanessian *et al.*[65] Aranapakam *et al.*[66,67] Noe *et al.*[68] Duan *et al.*[69]
 Acil cianammidi	Mainly academic interest	von Kohler *et al.*[70] Kwon *et al.*[71]
 Acil sulfonammidi	Glycine, GABA, and β-alanine analogs Antiatherosclerotics pK_a # 4,5 β_3 Adrenergic receptor agonist hepatitis C virus	Drummond and Johnson[72] Albright *et al.*[73] Uehling *et al.*[74] Johansson *et al.*[75]

TABLE 15.13 Carboxylic Acid Isosteres: Non Planar Sulfur- or Phosporus-Derived Acidic Functions

 X = H X = OH X = NH_2 X = $CH(OR)_2$	fosfinati fosfonati fosfonammidi	Many examples in glutamate and in $GABA_B$ antagonist series	Froestl *et al.*[112]
	solfonati	Sulphonic analogs of GABA and glutamic acid	Rosowski *et al.*[113]
	solfoammidi	Weak acids, used rather as equivalents of phenolic hydroxyls in the design of catecholamine analogs	von Kohler *et al.*[70]

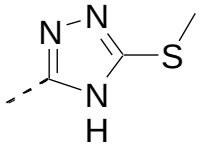
Isosteri acidi carbossilici: eterocicli acidi planari

Tetrazoli



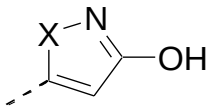
pKa 6.6-7.2

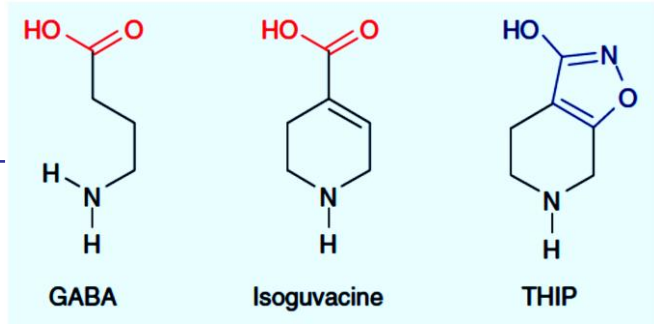
Mercaptoazoli
+sulfinilazoli
+sulfonilazoli



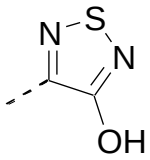
pKa mercapto 8.2-11.5
pKa sulfinyl 5.2-9.8
pKa sulfonyl 4.8-8.7

Isosazoli
Isotiazoli



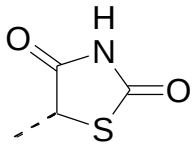


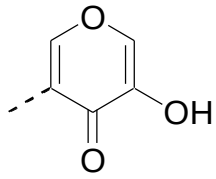
Idrossi-
tiadiazoli



pKa ~ 5

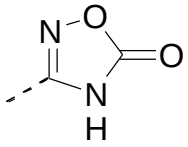
Tiazolidinoni

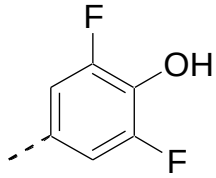




idrossicromoni

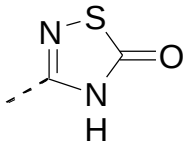
1,2,4-oxadiazoli
-5(4H)-oni

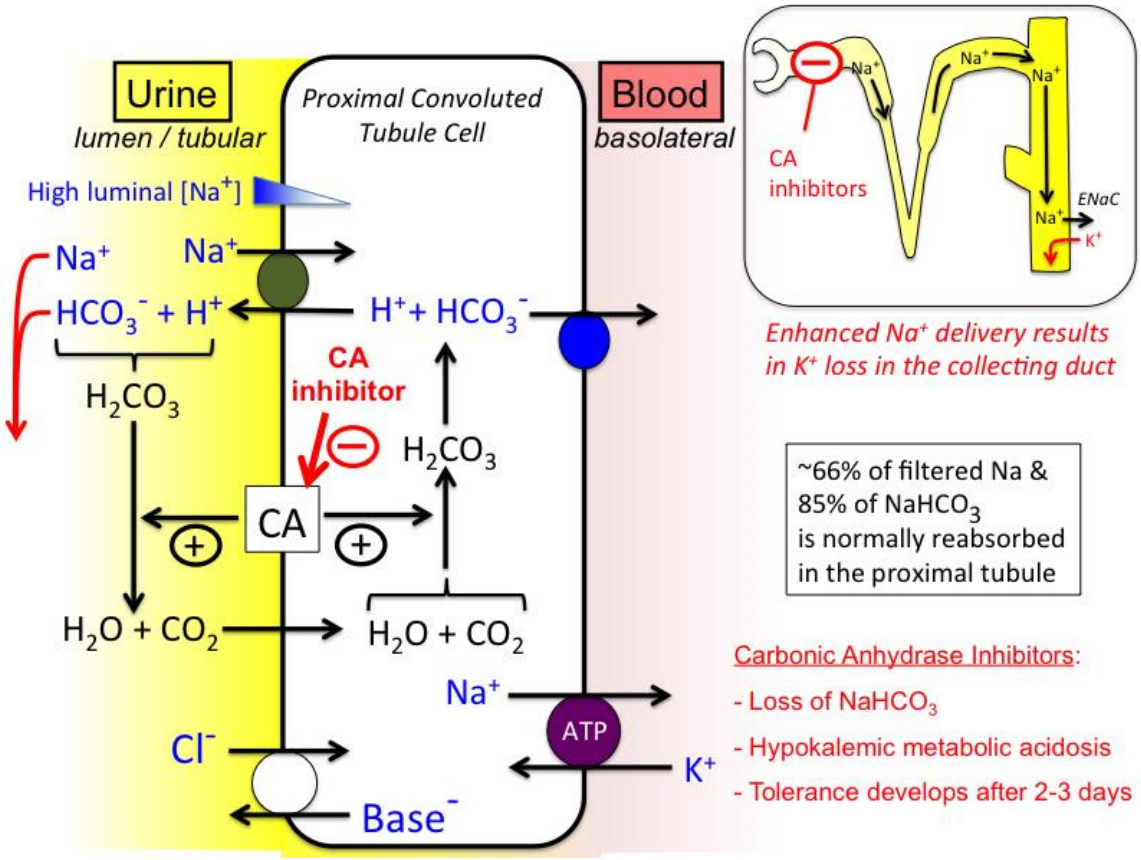




3,5-difluoro-
4-idrossifenil

1,2,4-tiadiazoli
-5(4H)-oni





- 1945 Pitts e Alexander propongono che la normale acidificazione delle urine sia il risultato della secrezione di H^+ (cellule tubulari);
- Ipotesi confermata dalla alcalinizzazione delle urine (cane) in seguito a somministrazione di sulfanilamide per inibizione dell'enzima AC.;
- 1950s Schwartz intuisce la potenziale attività diuretica delle sulfanilamidi registrando l'incremento di Na^+ and $HC0_3^-$.

- **Anidrasi Carbonica:**
- Zn-enzima scoperto negli eritrociti da Roughton nei primi anni '30.
- Prodotto in molti tessuti (corteccia renale, mucosa gastrica, pancreas, occhi e SNC].
- Catalizza reversibilmente l'idratazione della CO_2 e la deidratazione di H_2CO_3;
- Presente in elevate quantità nei reni.

Anidrasi Carboniche
(CAs; carbonato deidratasi EC 4.2.1.1; quattro famiglie)

α-CAs: 16 isoenzimi (vertebrati, batteri, alghe e citoplasma di piante verdi);

- CA I, CA II, CA III, CA VII e CA XIII (citosoliche)
- CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV e CA XV (membranali)
- CA VA e CA VB (mitocondriali)
- CA VI (secreta)

β-CAs (predominanti in batteri, alghe e cloroplasti di mono e dicotiledoni)

γ-CAs (archei ed alcuni batteri);

δ-CAs (presenti in alcune diatomee marine).

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrows HCO_3^- + H^+$$

260 a.a.; Sito attivo contenente Zn^{++} (essenziale per la catalisi);
Attiva in molti processi fisiopatologici;
Respirazione, trasporto CO_2 e bicarbonato tra tessuti e polmoni;
Omeostasi acido-base e del Ca^{++}, secrezione elettroliti, reazioni biosintetiche (gluconogenesi, lipogenesi, ureagenesi, tumorigenenicità)

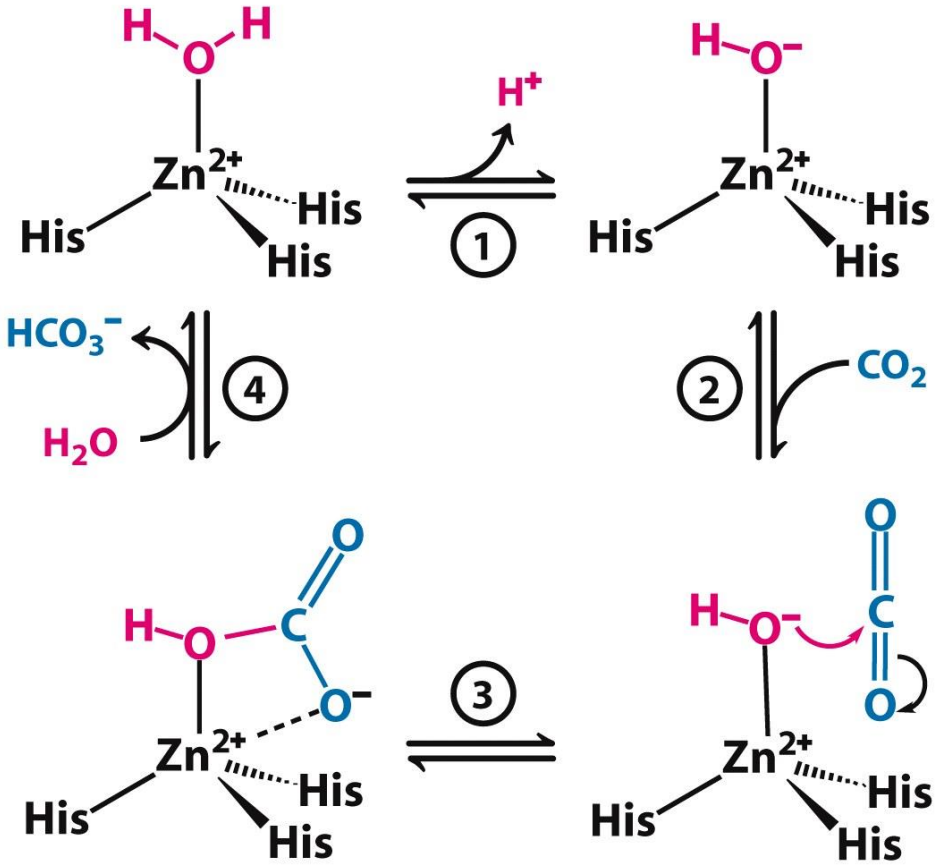
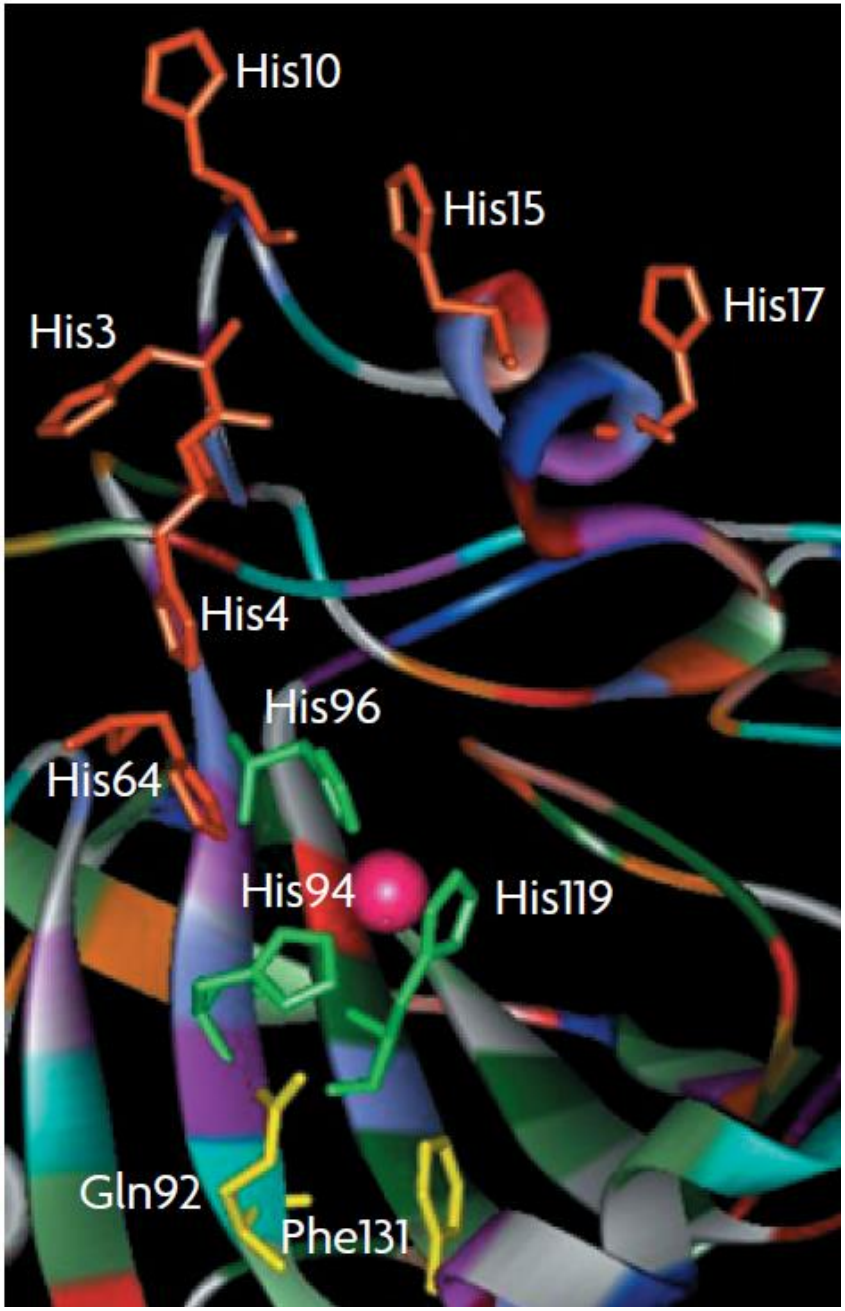


Figure 9.25
***Biochemistry*, Seventh Edition**

- Zn^{++} coordinato con tre istidine e una molecola d'acqua (OH^-); Co^{++} (*Y*)/Ni^{++} (*M*)
- incremento nucleofilia in contesto stereo-ordinato;
- CO_2 presente in una tasca idrofobica (Val, Val, Leu) adiacente (hCA II);
- Bicarbonato neoformato complessato allo Zn^{++} e successivamente spiazzato da H_2O.

$$E\text{–}Zn^{2+}\text{–}OH^- \rightleftharpoons E\text{–}Zn^{2+}\text{–}HCO_3^- \xrightleftharpoons{H_2O} E\text{–}Zn^{2+}\text{–}OH_2 + HCO_3^-$$

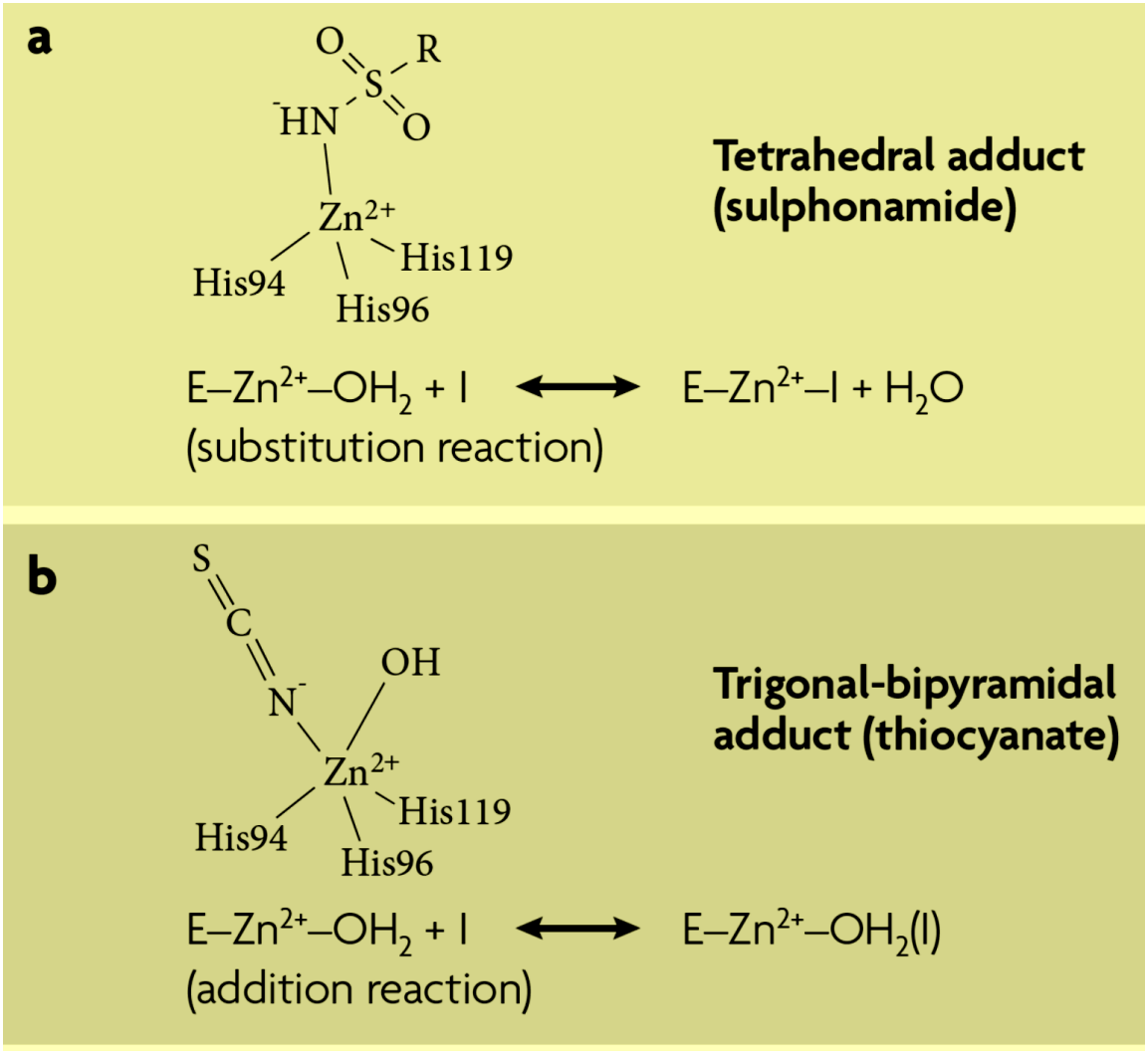
$$E\text{–}Zn^{2+}\text{–}OH_2 \rightleftharpoons E\text{–}Zn^{2+}\text{–}HO^- + H^+$$



- Zn^{2+} è essenziale per la catalisi in tutte le α-CAs;
- X-ray rivelano che lo ione è nel fondo di una cavità profonda 15 Å;
- Zn^{2+} è coordinato da tre istidine (His94, His96 e His119;
- altre istidine sono coinvolte nel trasferimento di protoni tra sito attivo ed ambiente esterno;
- Gln92 e Phe131 sono convolte nel binding di molti inibitori sulfonamidici;

Lo stadio limitante nella catalisi è il trasferimento di H^+ che rigenera lo $Zn\text{-}OH^-$.
In tutti gli isoenzimi molto attivi (CA II, IV, VI, VII, IX, XII, XIII e XIV) il processo è assistito da una istidina collocata all'ingresso del sito attivo o da un cluster di istidine che regolano la distribuzione di H+ tra sito catalitico e superficie enzimatica. La CA II è l'isoforma più attiva ad oggi nota (kcat/Km of 1.5×10^8 M^{-1} s^{-1}).

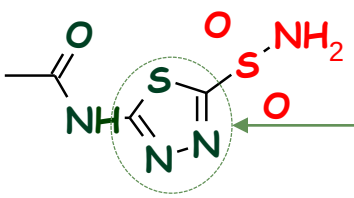
Meccanismo molecolare di inibizione dell'anidrasi carbonica.



a) solfonamidi non-sostituite e loro bioisosteri legano lo ione Zn^{2+} sostituendo il ligando non-proteico per generare un addotto tetraedrico.

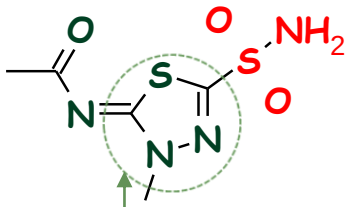
b) inibitori anionici si legano alla sfera di coordinazione del metallo generando specie trigonali bipiramidali

Diuretici



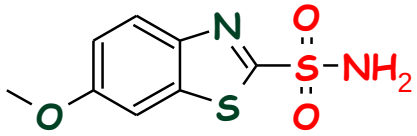
Acetazolamide
(DIAMOX,)

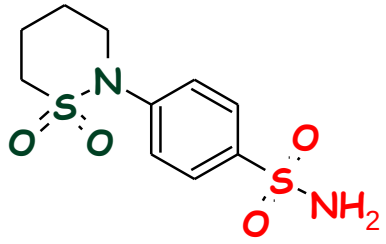
Metazolamide



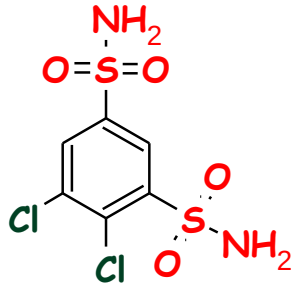
tiadiazolo

Ethoxzolamide
6-Ethoxy-1,3-benzothiazole-2-sulfonamide





Sultiame
4-(1,1-dioxothiazinan-2-yl) benzenesulfonamide
(antiepilettico)

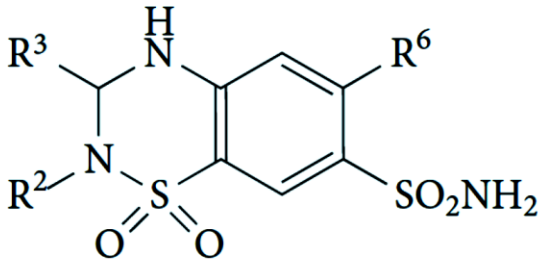


Diclofenamide
(FENAMIDE)

Acetazolamide (1956):

- primo diuretico non-mercuriale ad uso clinico; prototipo di una classe farmacologica che ha permesso la comprensione della fisiologia renale e del meccanismo di diuretici tiazidici e high-ceiling (loop);
- dopo la somministrazione le urine aumentano di volume, pH>, HCO_3^- >, Na^+ e K^+ >, Cl^-: inibizione CA (CA II citosolica e CA IV, XII, CA XIV membranali) tubulo prossimale, <H^+.
- Acetazolamide, metazolamide, etoxzolamide e diclorofenamide sono usati nel trattamento di edema congestizio da insufficienza cardiaca;

Diuretici.



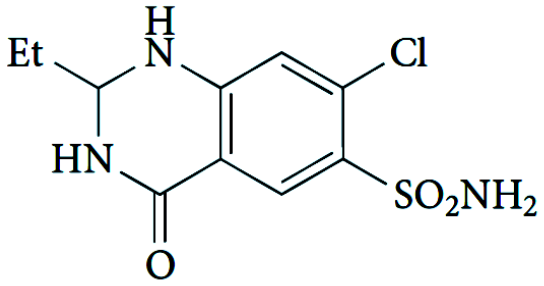
19

a $R^2 = R^3 = H$, $R^6 = Cl$, Hydrochlorothiazide
b $R^2 = R^3 = H$, $R^6 = CF_3$, Hydroflumethiazide
c $R^2 = H$, $R^3 = PhCH_2$, $R^6 = CF_3$, Bendroflumethiazide
d $R^2 = H$, $R^3 = CHCl_2$, $R^6 = Cl$, Trichloromethiazide
e $R^2 = Me$, $R^3 = CH_2SCH_2CF_3$, $R^6 = Cl$, Polythiazide

Idroclorotiazide

(Esidrex, Acediur, Aceplus, Accuretic…+inib. ACE, inib. renina, sartani)

6-cloro-1,1-dioxo-3,4-diidro-2H-1,2,4-benzo tiadiazino-7-sulfonamide



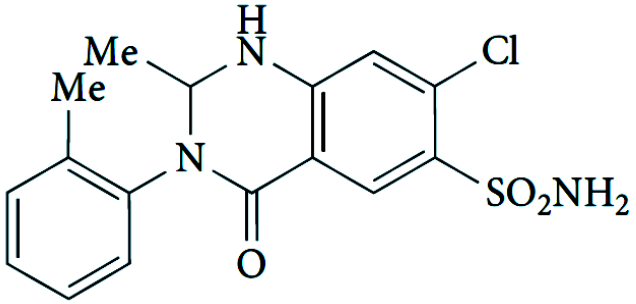
Quinetazone

7-chloro-2-ethyl-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro quinazoline-6-sulfonamide

Metolazone

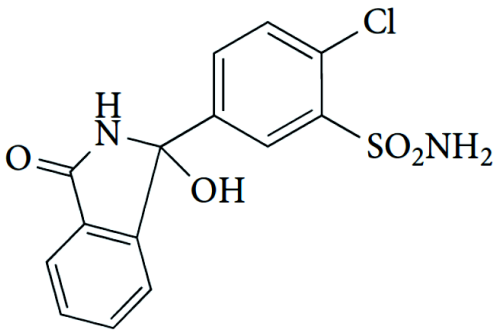
7-cloro-2-metil-4-oxo-3-o-tolil-1,2,3,4-tetraidroquinazolino-6-solfonamide

(Zaroxolyn)

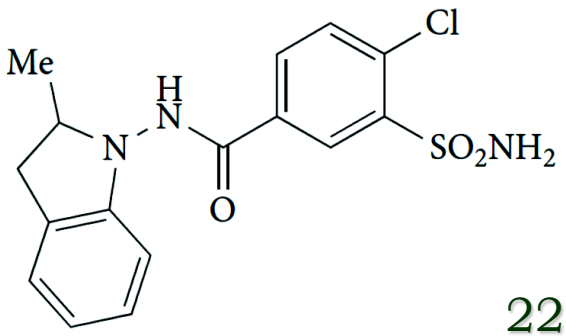


Ipertensione, edema da cardiopatie

Diuretici



22



23

22-Clortalidone

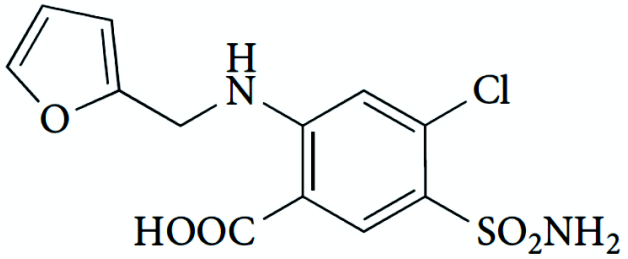
2-Chloro-5-(1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-yl)-benzene sulfonamide

(Igroton, Tenoretic (+ β bloccante)….)

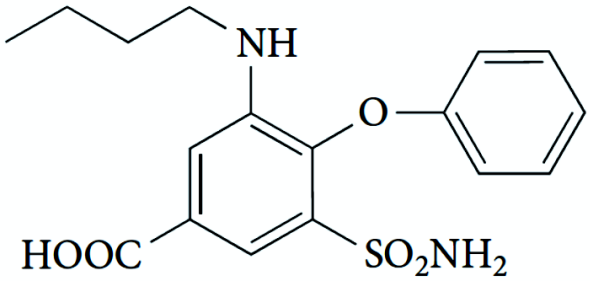
22-Indapamide

4-Chloro-N-(2-methyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-3-sulfamoyl-benzamide

(Indamol, Millibar, Natrilix, Normopress (+ β-bloccante)….)



24



25

24-Furosemide

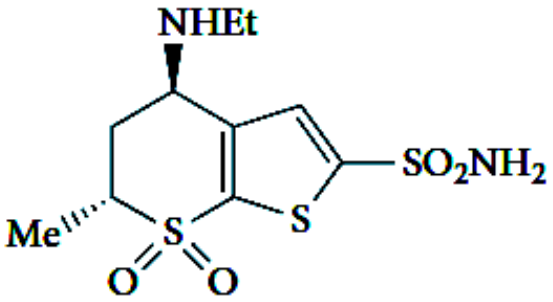
4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)-amino]-5-sulfamoyl-benzoic acid

(Lasix…..)

25-Bumetanide

Ipertensione, edema da cardiopatie

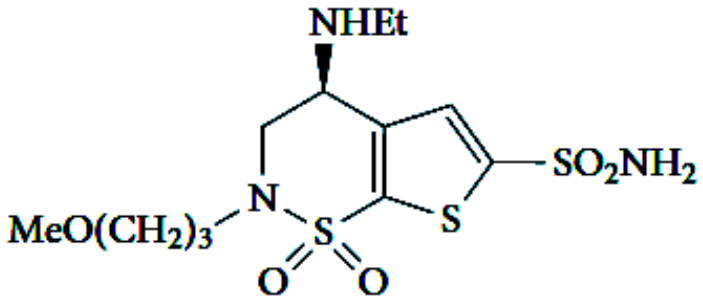
Solfonamidi solubili in acqua per il trattamento del glaucoma (anni '90).



Dorzolamide HCl

(4S,6S)-4-(ethylamino)-6-methyl-7,7-dioxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]thiopyran-2-sulfonamide

(Dorzostill, equiv.)



Brinzolamide HCl

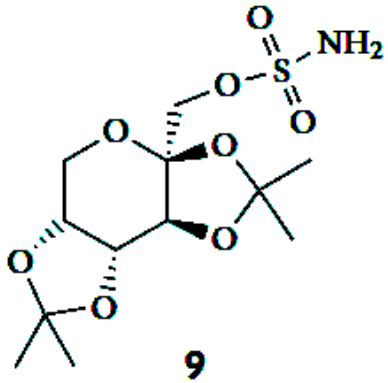
(5R)-5-ethylamino-3-(3-methoxypropyl)-2,2-dioxo-2λ6,9-dithia-3-azabicyclo [4.3.0]nona-7,10-diene-8-sulfonamide

(Azopt)

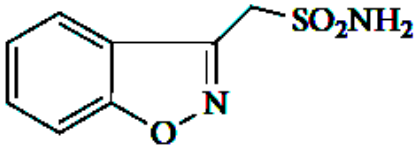
Glaucoma: patologia degli occhi cronica, degenerativa (nervo ottico) elevata pressione intraoculare (IOP), progressiva riduzione visus, cecità.

- Studi chimica e dinamica umor acqueo (> $NaHCO_3$);
- Identificazione CAs nell'uvea anteriore;
- inibitori CA II: principale trattamento, < HCO_3^- in IOP (25-30%);
- acetazolamide (effetti collaterali ubiquitarietà CA);
- Dorzolamide e Brinzolamide: migliore efficacia, minori effetti collaterali (bruciore, arrossamento, visione offuscata, prurito);

Inibitori CA come potenziali farmaci anti-obesità



9



10

Antiepilettici: meccanismo azione multifattoriale, blocco canali Na e recettori kainato/ampa, inibizione CA isoenzimi cerebrali, agonisti GABA.
Effetto collaterale: riduzione peso corporeo.

Topiramato
(Sincronil, Topamax, generici)

Zonisamide
(Zonegran)

CA VA e VB presenti nei mitocondri e regolano molti processi biosintetici come gluconeogenesi, ureagenesi e lipogenesi. Isoenzimi CA sono critici per l'intero processo di biosintesi di acidi grassi: CA VA e/o VB mitocondriali favoriscono la produzione di sufficiente substrato per la **piruvato carbossilasi** mitocondriale mentre la CA II citosolica rifornisce substrato sufficiente per acetyl-CoA carbossilasi.