

Farmaci Calcio-Antagonisti



Concentrazione di ioni calcio nel citosol relativa allo "status quo" del tessuto

10^{-7} M  Stato di riposo

10^{-6} M  Attivazione/Stimolazione

10^{-5} M  Danno Cellulare

10^{-4} M  Morte Cellulare

Canali del Ca^{2+} Voltaggio-Dipendenti

| TIPO DI CANALE | LOCALIZZAZIONE | FUNZIONE | |
|----------------|----------------|---|--|
| Tipo L | -10mV | Muscolo scheletrico, cardiaco e vascolare | Contrazione |
| Tipo T | -70mV | Tessuto pace maker, Neuroni | Ingresso di Ca^{2+} con potenziali di membrana negativi |
| Tipo N | -10mV | Neuroni | Rilascio di trasmettitori in sinaptosomi cerebrali |
| Tipo P | -50mV | Cellule del Purkinje del cervelletto | ? |

Distribuzione dei canali del Ca^{2+} di tipo L nel sistema cardiovascolare

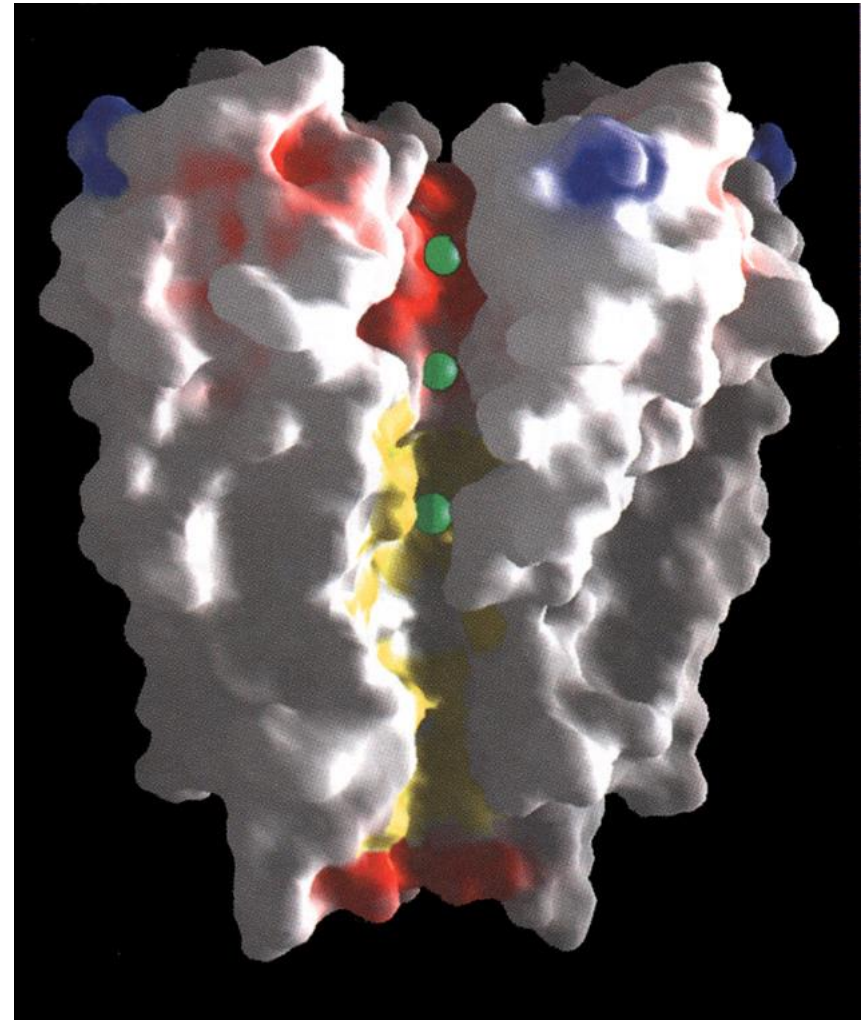
| Tipo di cellula | Presenza canali |
|-------------------------|------------------------|
| Miocardio | SI |
| Tessuto Nodale | SI |
| Cellule Muscolari Lisce | SI |
| Piastrine | NO |
| Cellule Endoteliali | NO |
| Neutrofili | NO |
| Macrofagi | NO |
| Linfociti | NO |

I Canali del Calcio

Doyle *et al.*, *Science* 1998

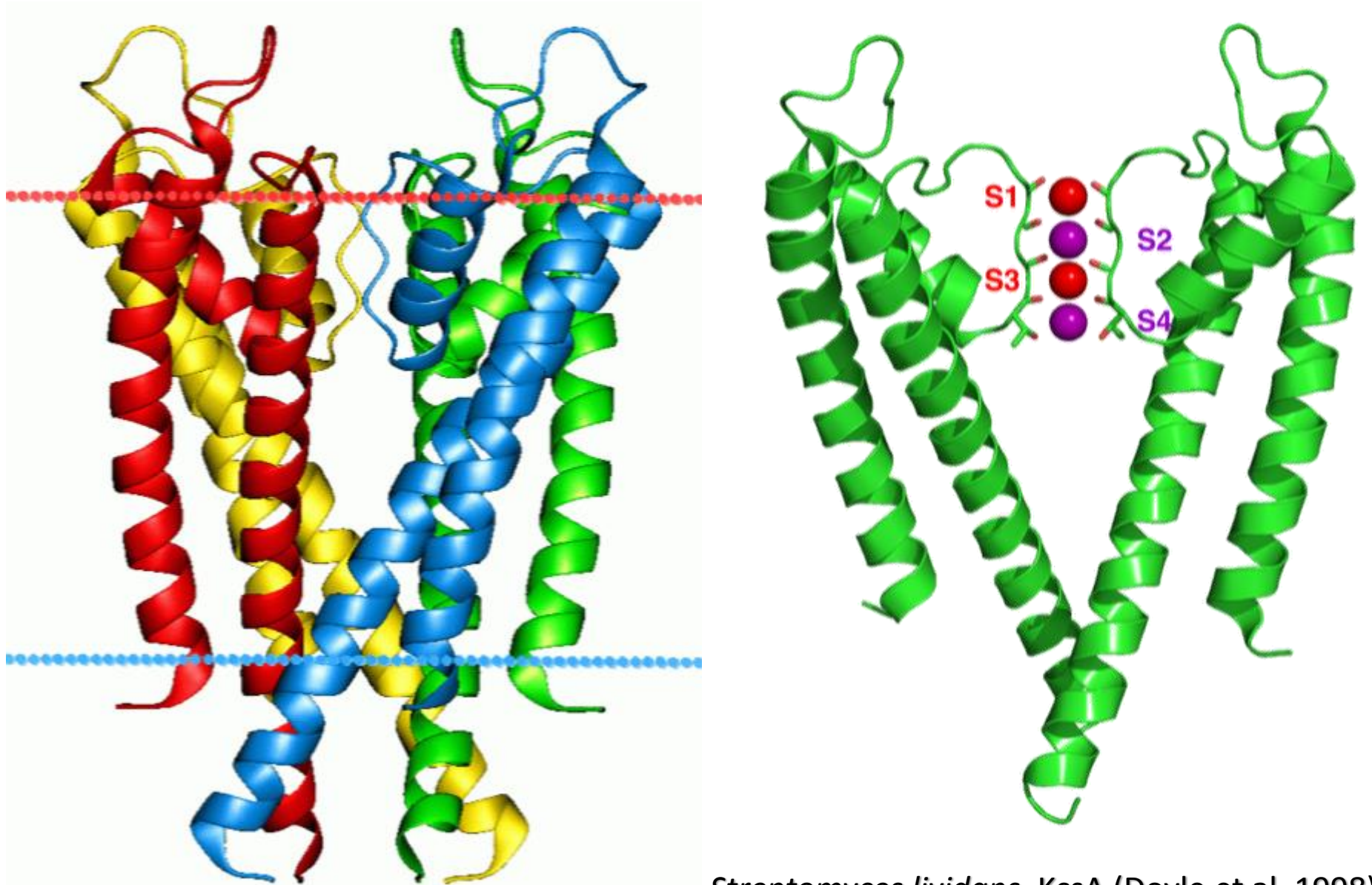
Rappresentazione 3D del canale
 Ca^{2+} (sezione trasversale)

Gli ioni (**sfere verdi**) occupano tre
siti all'interno del poro del canale:
due nel **filtro di selettività** ed uno
idratato al centro del canale



Rosso: carico - ; blu: carico +
Giallo: idrofobico

Struttura del canale del calcio



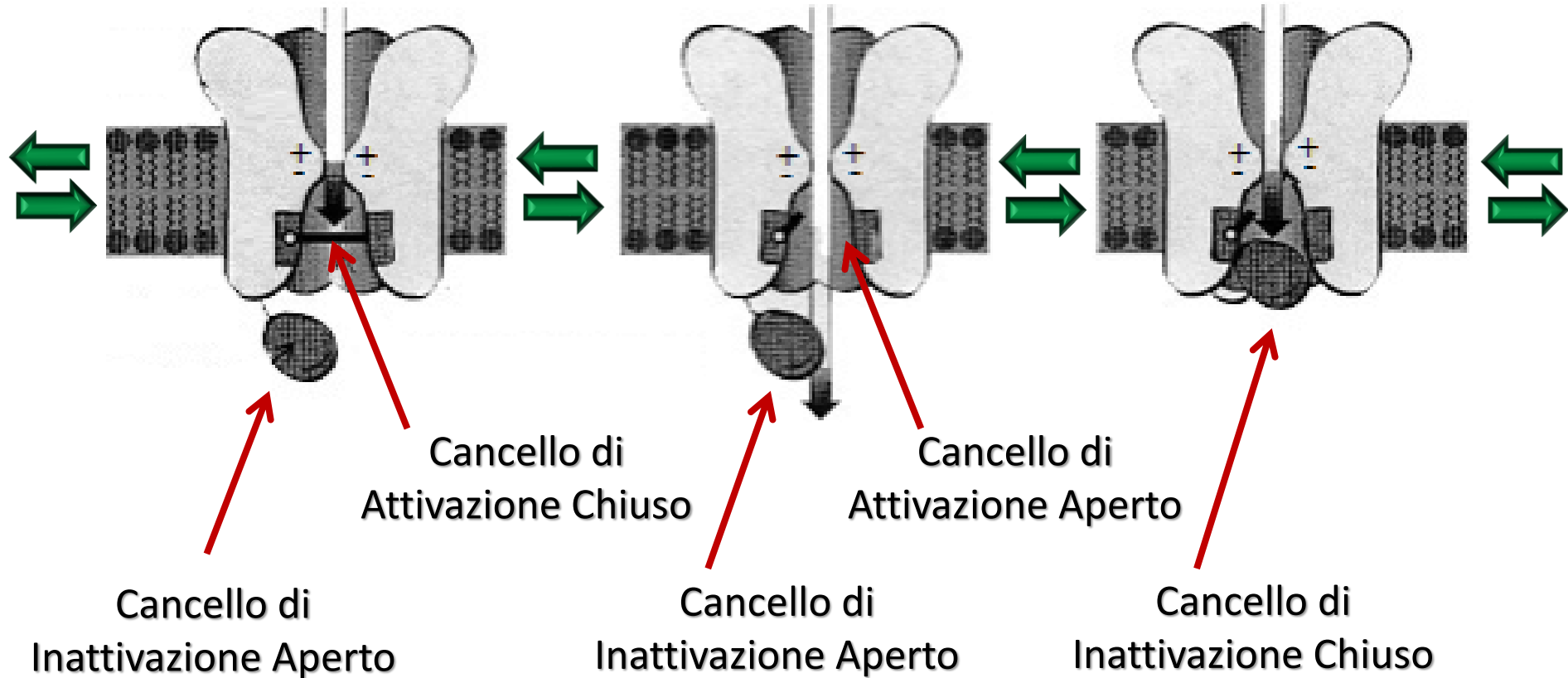
Streptomyces lividans, KcsA (Doyle et al. 1998)

Canali del Ca^{2+} Voltaggio-Dipendenti

Assenza Flusso Ca^{2+}

Presenza flusso Ca^{2+}

Assenza Flusso Ca^{2+}

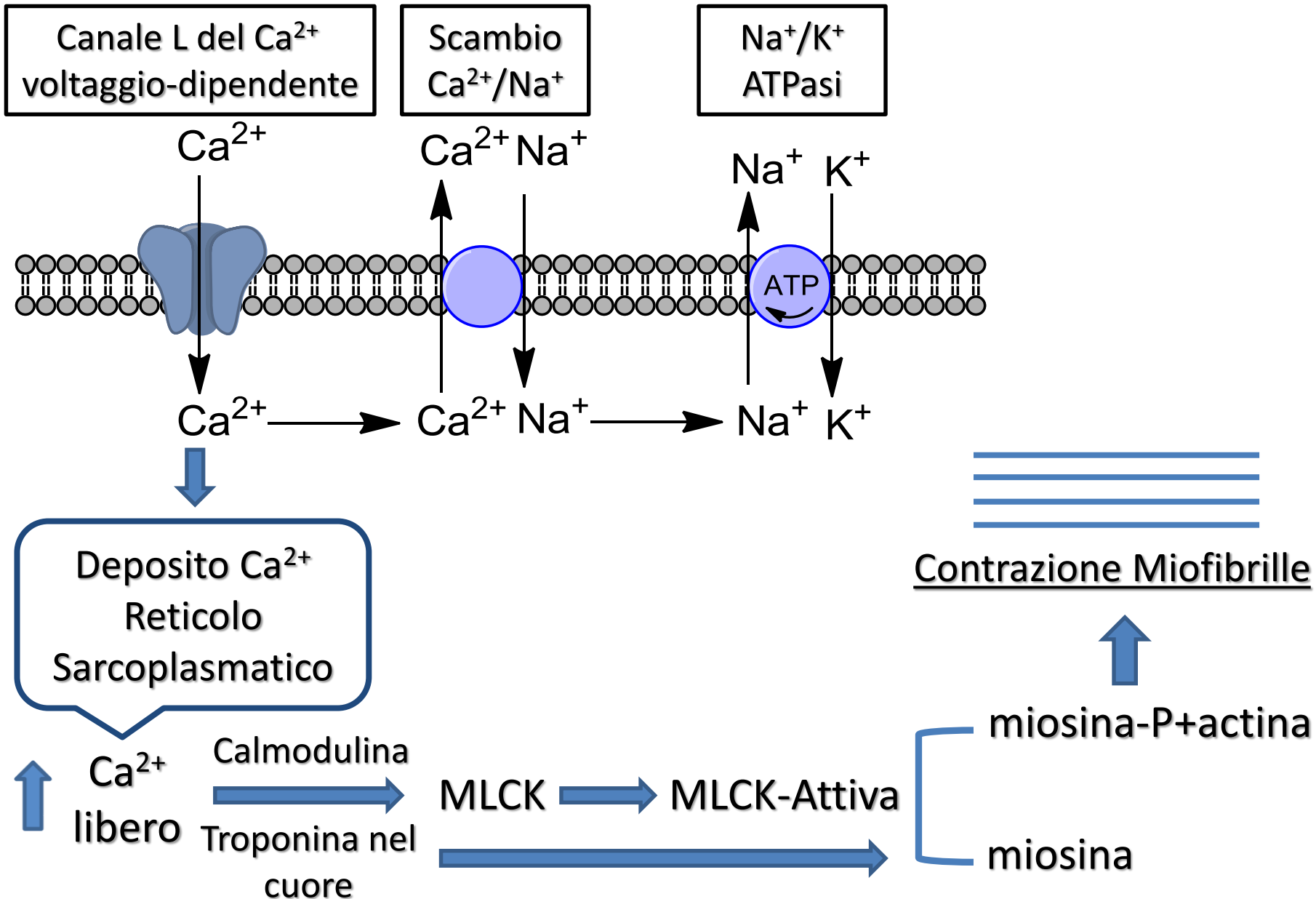


**Potenziale di Riposo:
Canale CHIUSO**

**Stato Attivo:
Canale APERTO**

**Stato Inattivo:
Canale CHIUSO**

Movimenti ionici nel tessuto muscolare



Farmaci Ca²⁺-Antagonisti

Antipertensivi

Antianginosi

Antiaritmici

Meccanismi Diretti



Aumento apporto di O₂

- Dilatazione Coronarica
- Aumento flusso coronarico
- Aumento della perfusione
- Aumento della fluidità del sangue

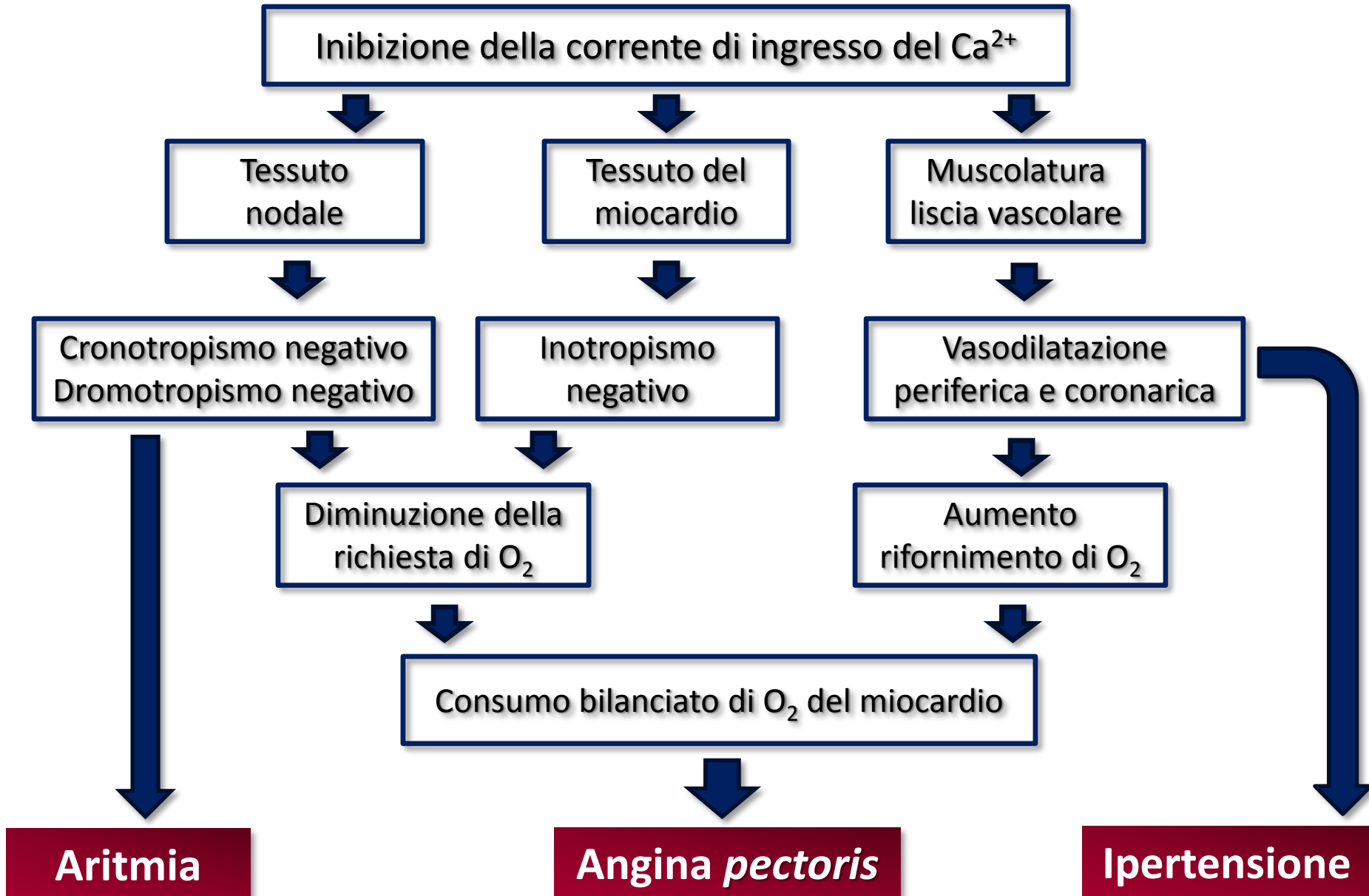
Meccanismi Indiretti



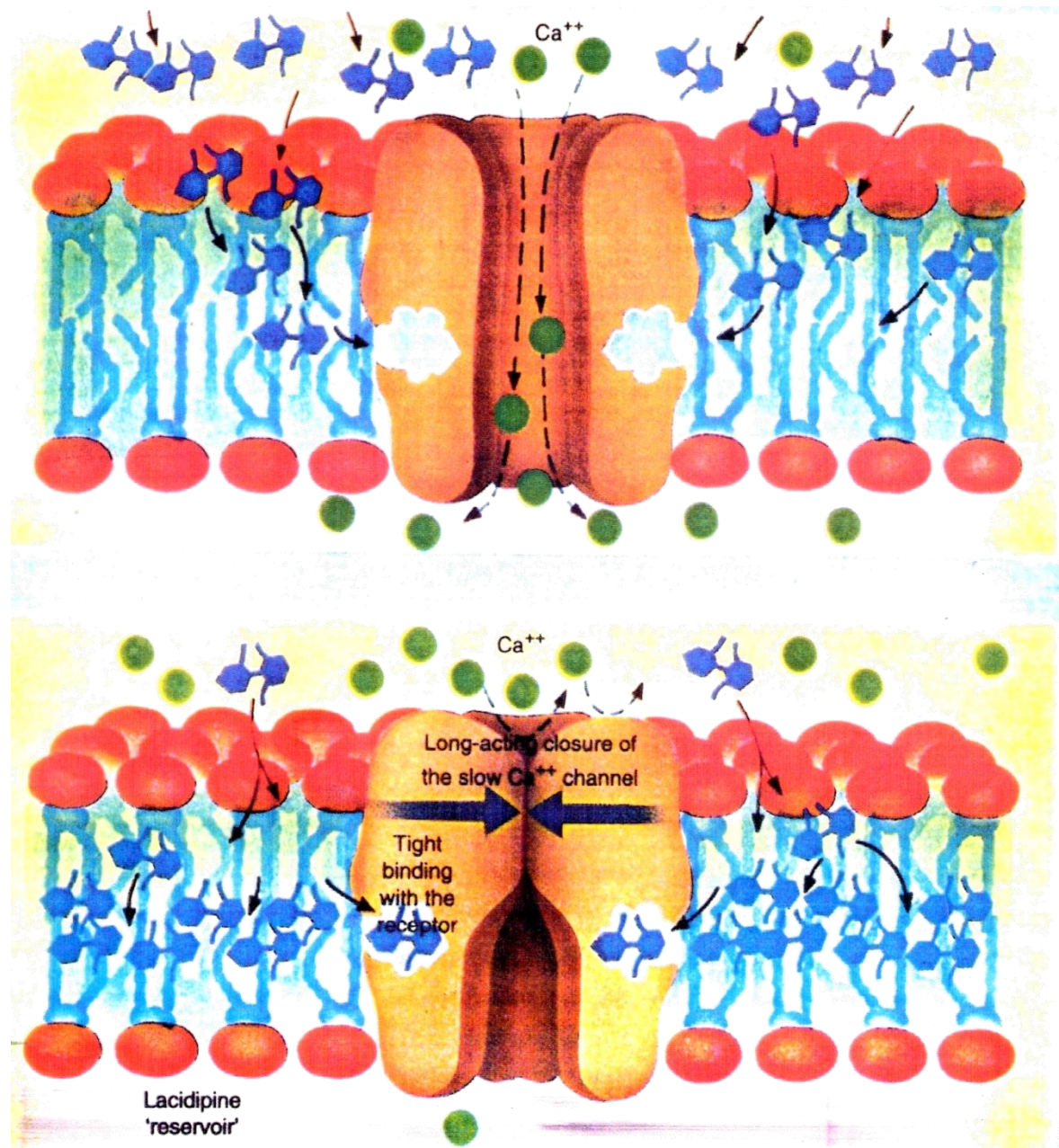
Riduzione domanda O₂

- Riduzione resistenze periferiche
- Riduzione della frequenza cardiaca
- Riduzione della forza contrazione
- Riduzione del metabolismo cellulare

Effetti Farmacologici e Usi Terapeutici

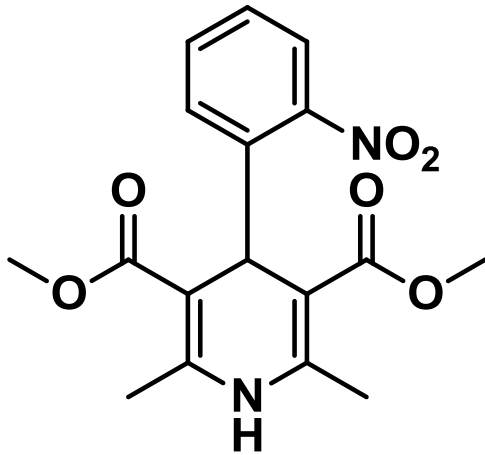


I Farmaci Ca^{2+} -Antagonisti



Farmaci Ca²⁺-Antagonisti

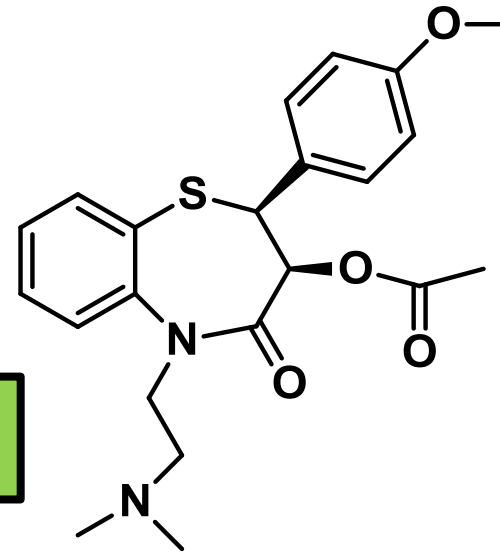
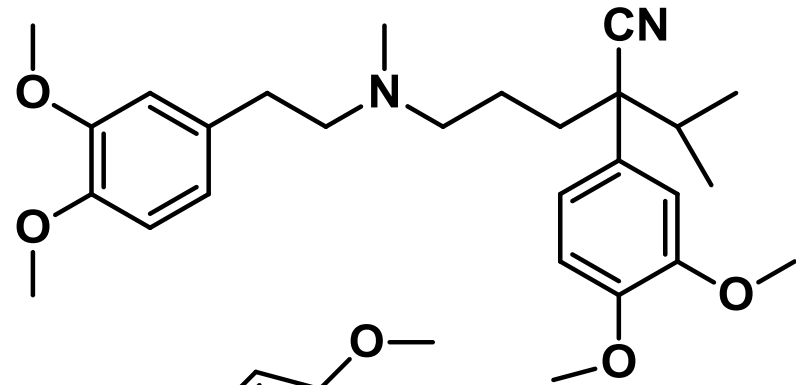
1,4-Diidropiridine



Nifedipina

Fenilalchilammine

Verapamil

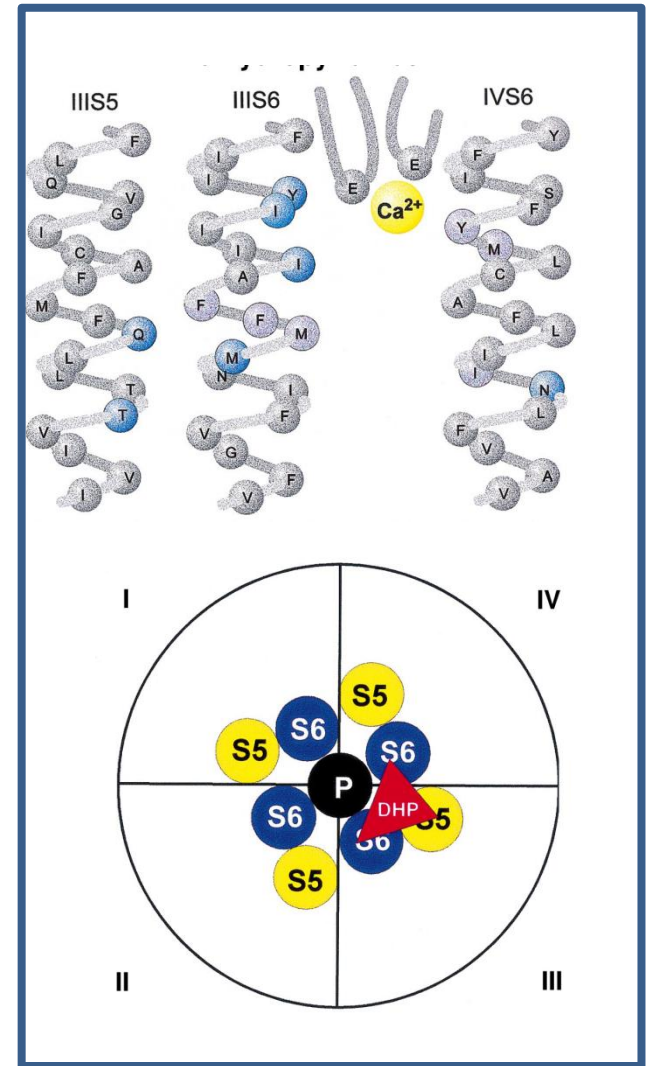
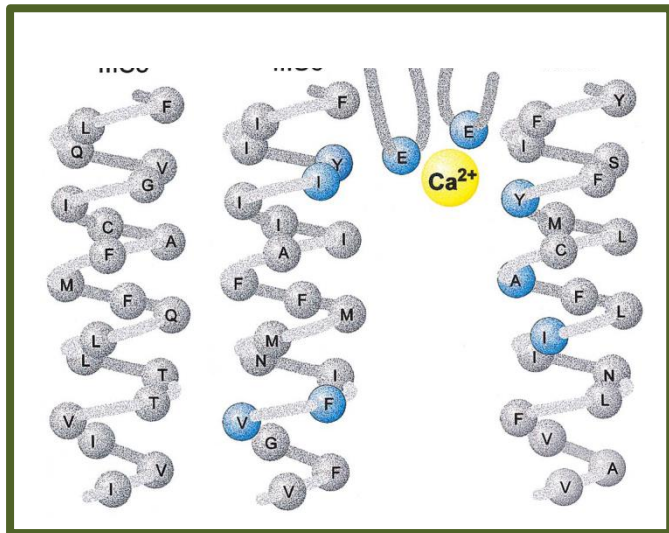
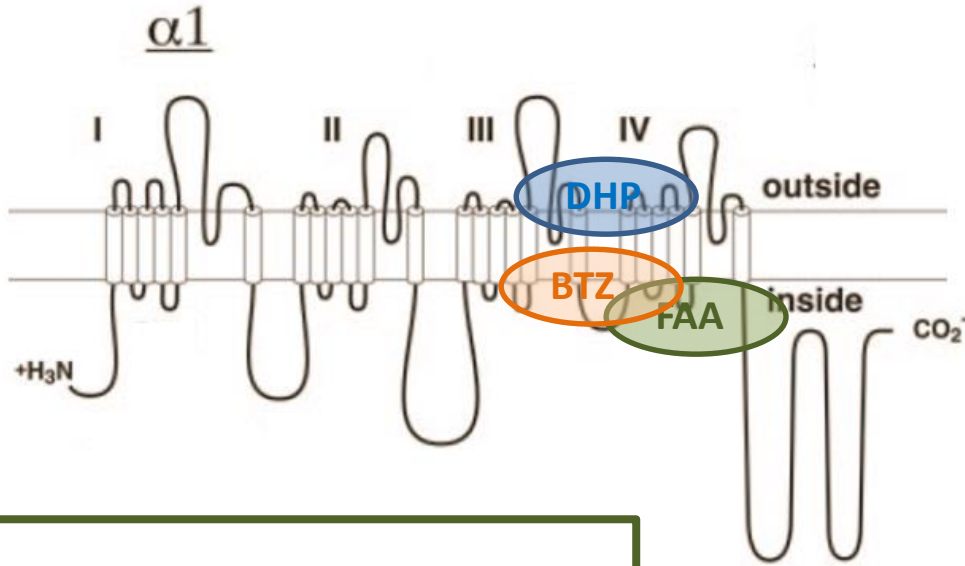


Diltiazem

Benzotiazepine

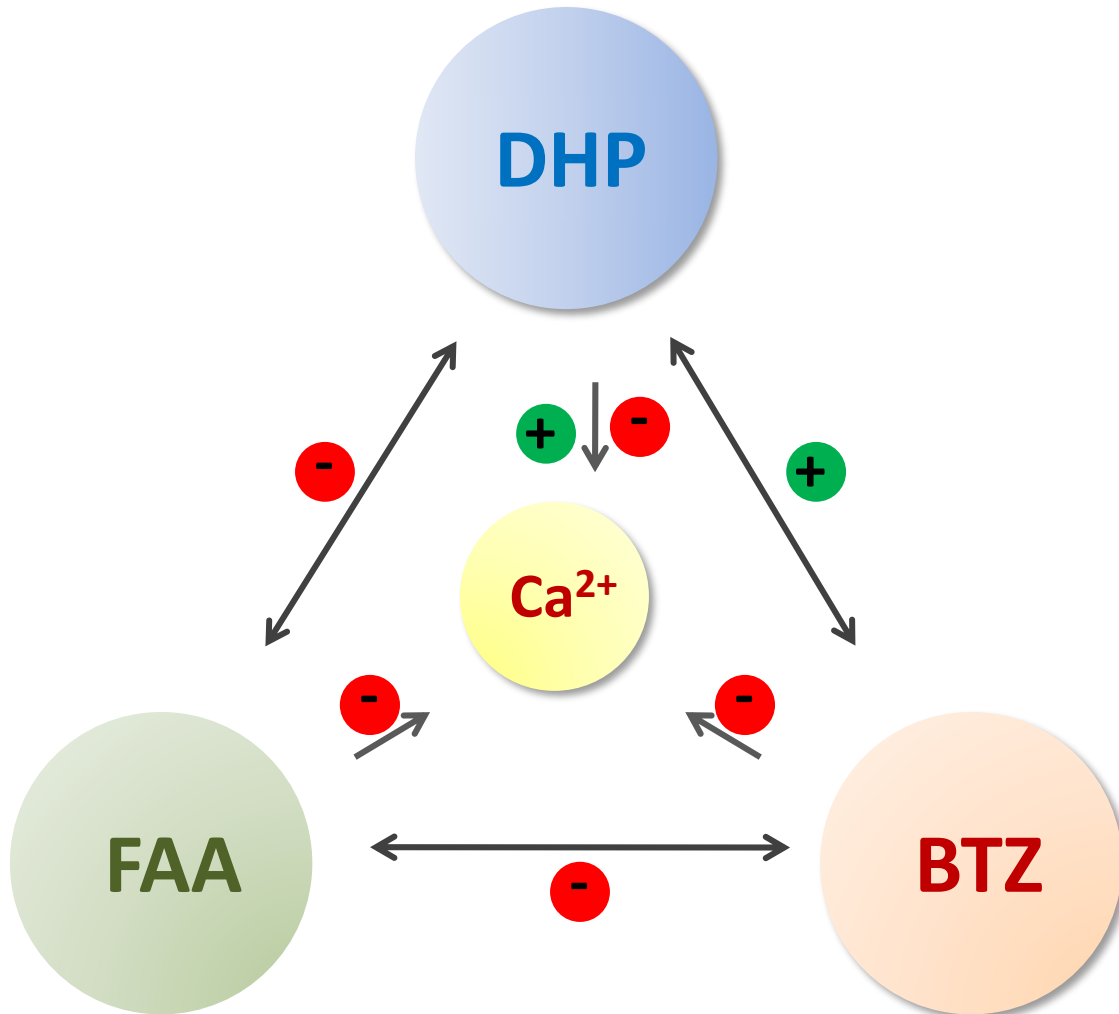
Bloccano i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo L, localizzati a livello dei vasi periferici e cardiaco con diverso grado di selettività

Farmaci Ca²⁺-Antagonisti: siti di legame

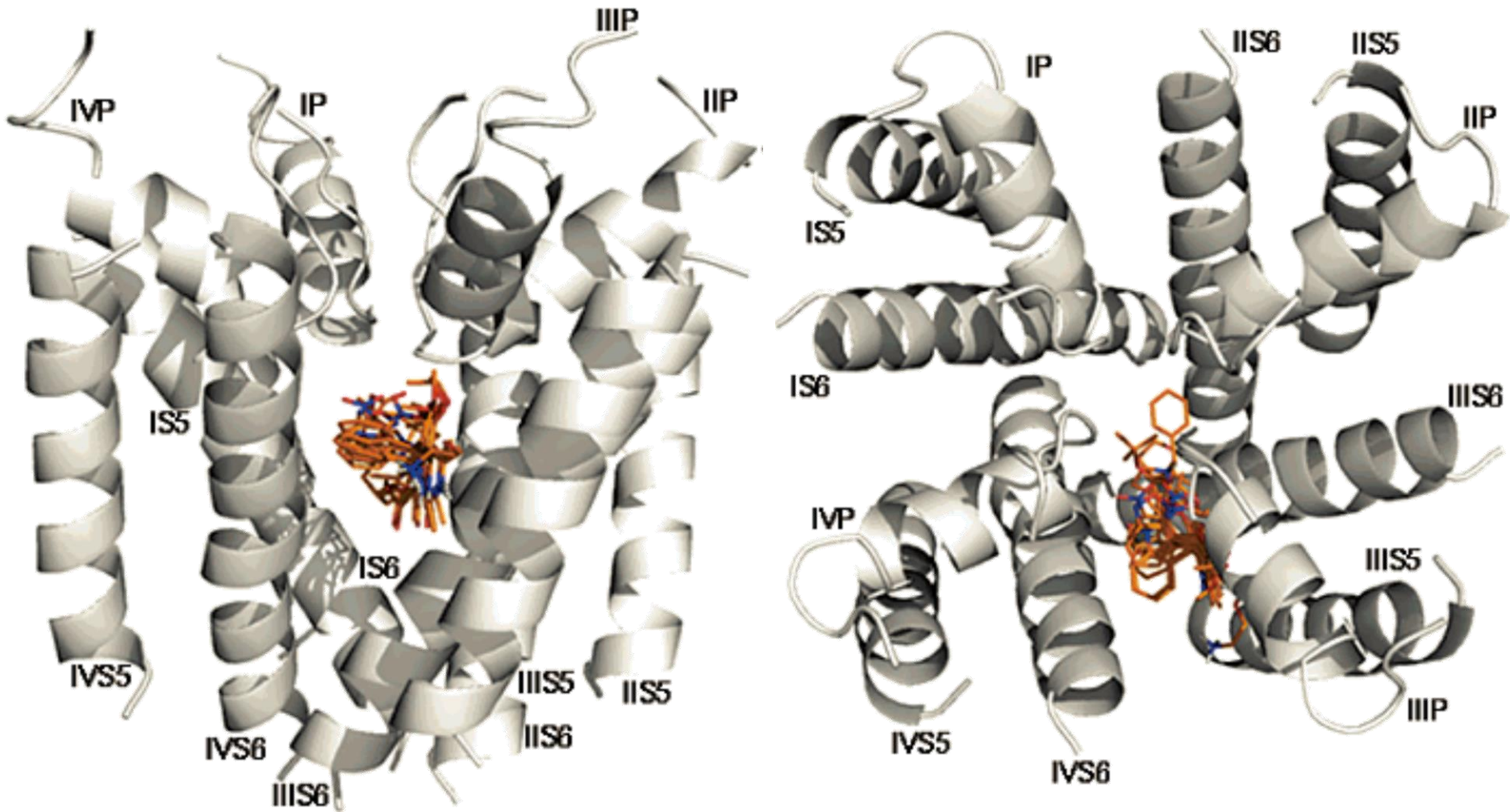


Farmaci Ca²⁺-Antagonisti: siti di legame

Interazioni Allosteriche



Farmaci Ca^{2+} -Antagonisti: siti di legame



Agiscono da ***zeppe molecolari***: non occludono il poro centrale del canale, ma si inseriscono tra i segmenti IIIIS5, IIIS6 e IVS6, impedendo il cambio conformazionale delle α -eliche che ne regolano l'apertura.

Farmaci Ca²⁺-Antagonisti

Selettività tissutale

| Ca ²⁺ Antagonista | Miocardio | Vasi | Tessuto di Conduzione | Muscolo Scheletrico |
|------------------------------|-----------|------|-----------------------|---------------------|
| Amlodipina | + | ++++ | - | - |
| Felodipina | + | ++++ | - | - |
| Nifedipina | + | ++ | - | - |
| Nimodipina | + | ++++ | - | - |
| Nisoldipina | + | ++++ | - | - |
| Nitrendipina | + | +++ | - | - |
| Diltiazem | + | + | + | - |
| Verapamil | + | + | + | - |
| Gallopamil | + | + | + | - |

Vasi Sanguigni: Istologia

TONACA INTIMA

Endotelio

Tessuto connettivo sottoendoteliale

TONACA MEDIA

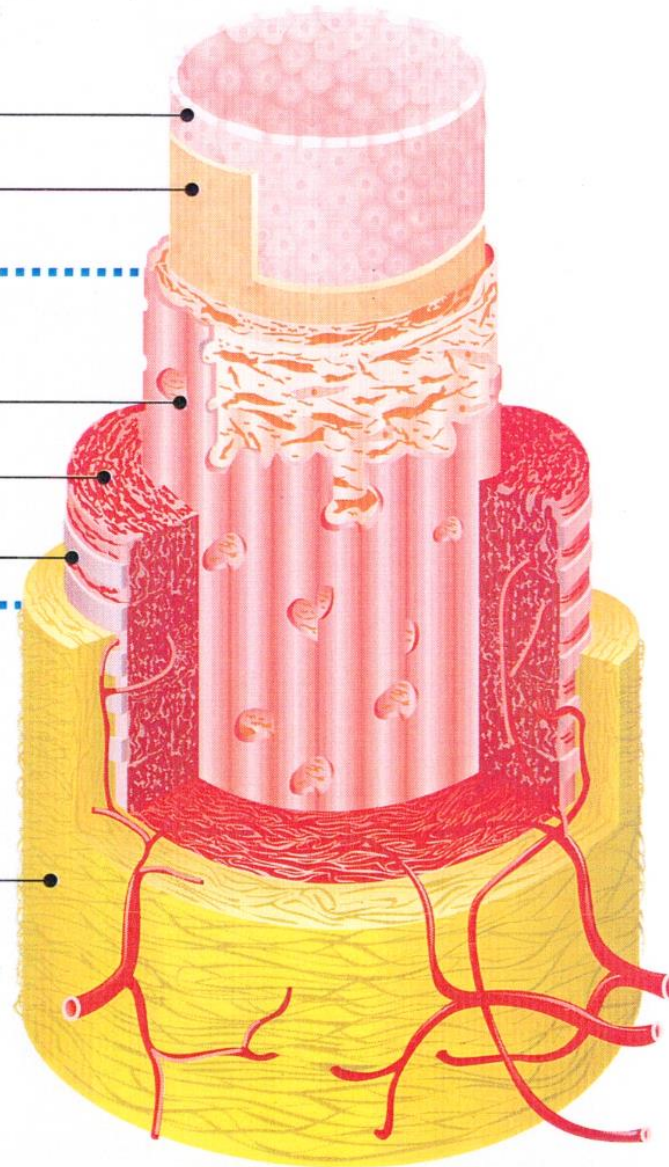
Membrana elastica interna

Cellule muscolari lisce

Fibre elastiche/collagene

TONACA AVVENTIZIA

Membrana elastica esterna



Ca²⁺-Antagonisti: Effetti Emodinamici

| | Verapamil | Nifedipina | Diltiazem |
|-----------------------------|-----------|------------|-----------|
| Flusso sangue coronarie | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑↑ |
| Vasodilatazione periferica | ↑↑ | ↑↑↑ | ↑ |
| Ritmo Cardiaco | ↑↓ | 0 | 0, ↓ |
| Contrazione | ↓ | 0, ↑ | 0, ↓ |
| Precarico | 0 | 0, ↓ | 0 |
| Conduzione nodo AV | ↓↓ | 0 | ↓ |
| Periodo Refrattario nodo AV | ↑↓ | 0 | ↑↓ |
| Intervallo PR | ↑ | 0 | ↑ |
| Intervallo AH | ↑ | 0 | ↓ |

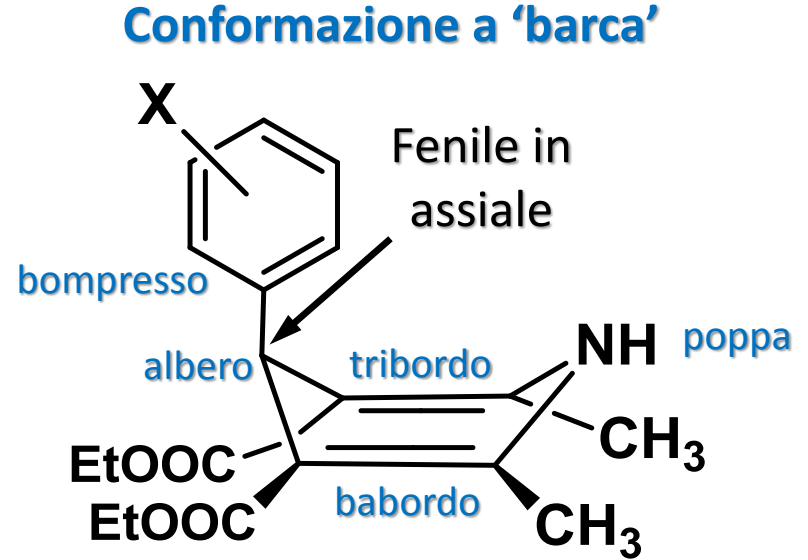
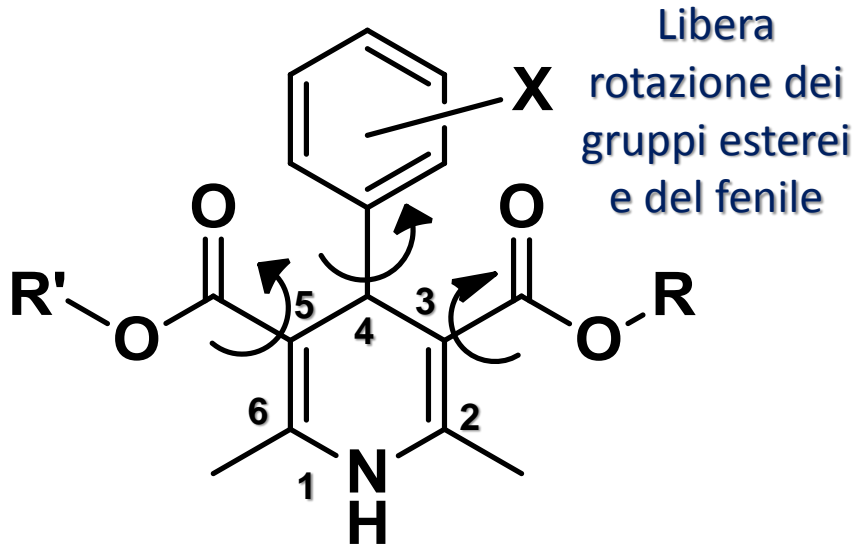
↑ = Aumento

↓ = Diminuzione

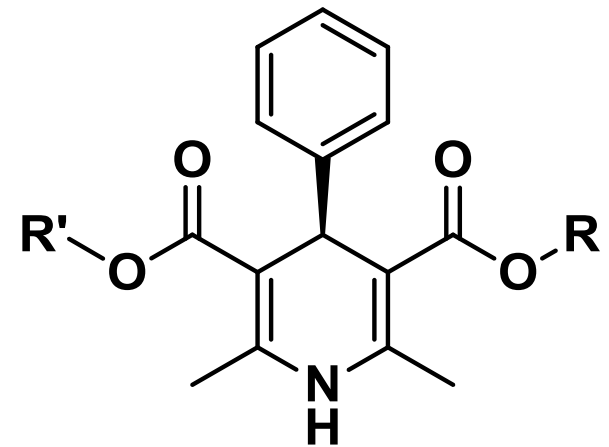
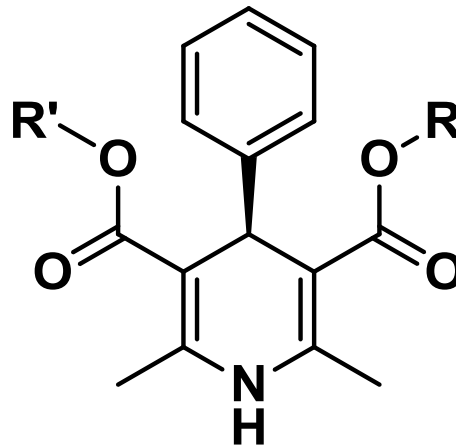
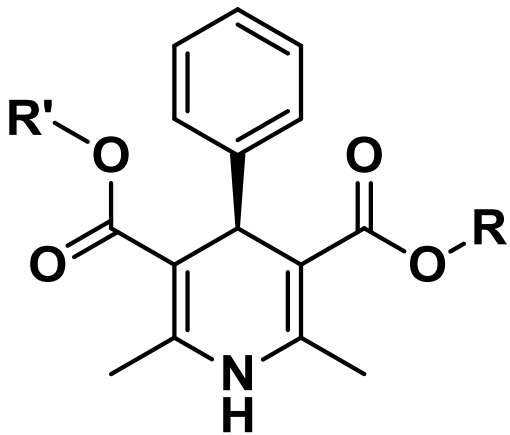
↑↓ = Effetto Variabile

0 = Nessun Effetto

1-4-Diidropiridina (DHPs)

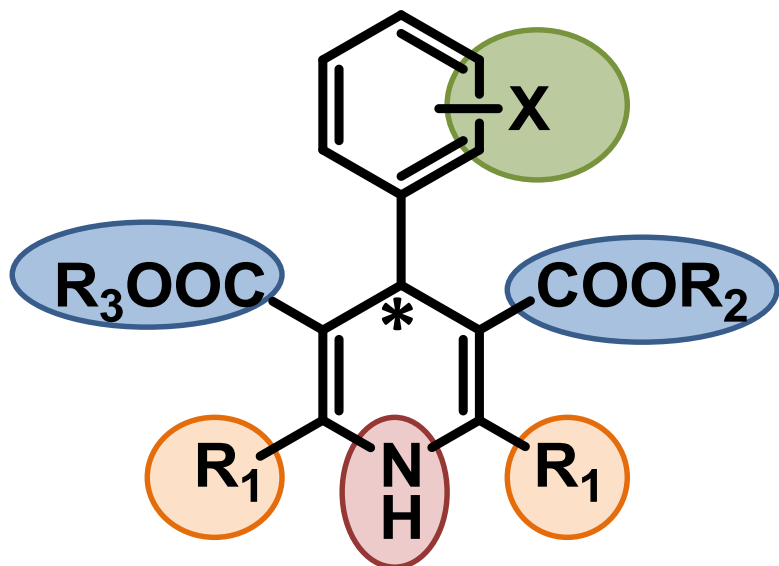


Arrangiamento conformazionale dei gruppi esterei in posizione 3 e 5



DHPs: Relazioni struttura-attività

o > m >>> p



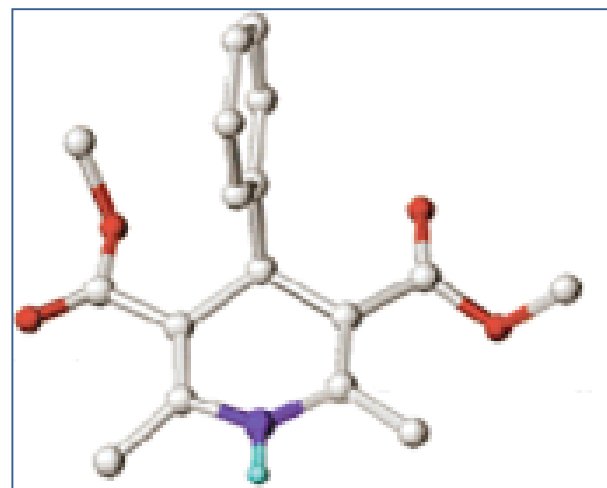
- L'estere è la funzione migliore (NO₂ può portare ad agonismo);
- Centro chirale in C4: l'interazione è stereoselettiva
- Le posizioni C3 e C5 non sono equivalenti: Una è periplanare al doppio legame, l'altra antiperiplanare

Piccoli gruppi alchilici, ammine, alchilammine

Essenziale:

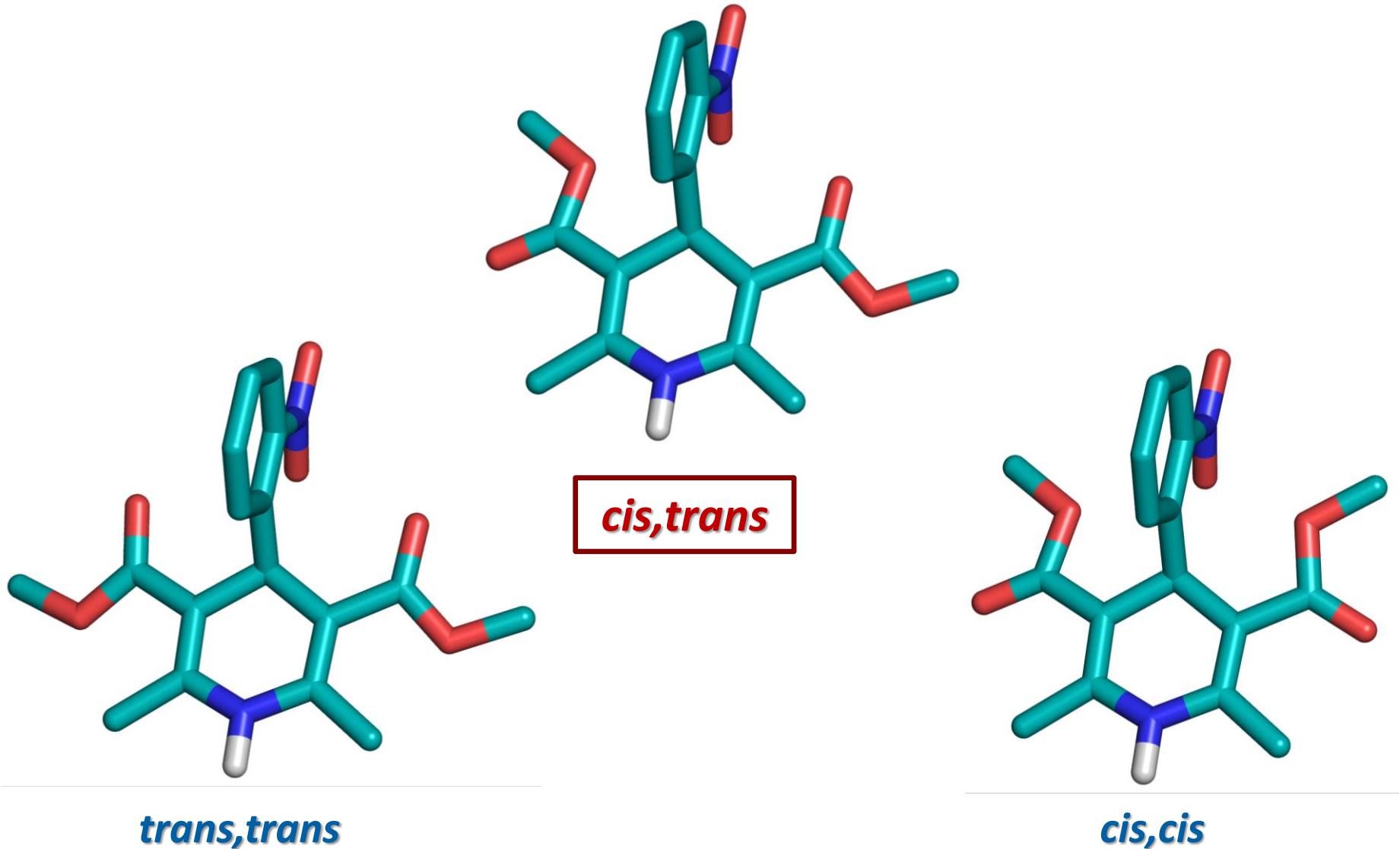
Non sono attive né le piridine né le piperidine

Non è tollerata la presenza di sostituenti sull'N

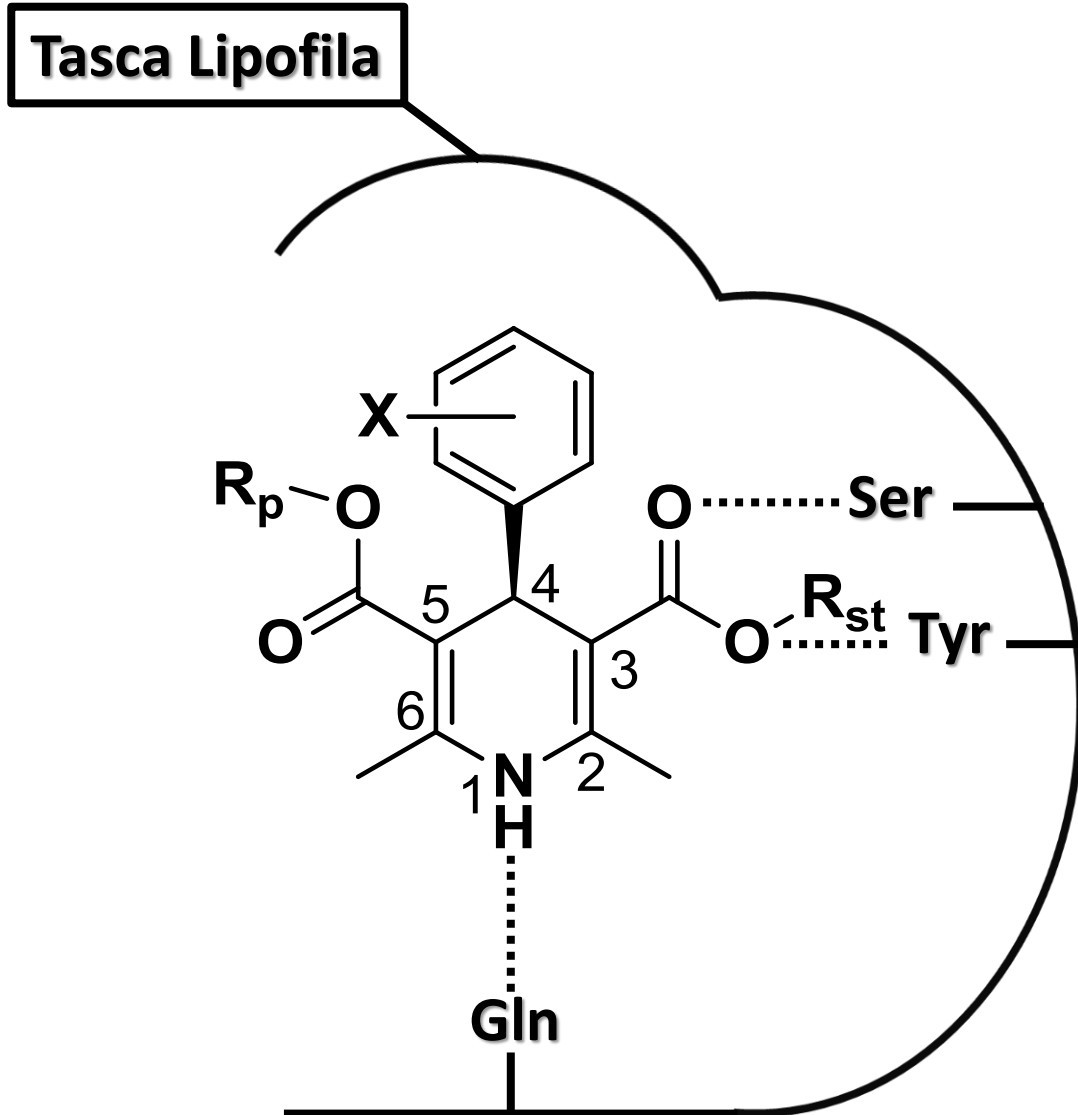


1-4-Diidropiridina (DHPs)

Arrangiamento conformazionale (3D) dei gruppi esterei in posizione 3 e 5



DHPs: modello di interazione

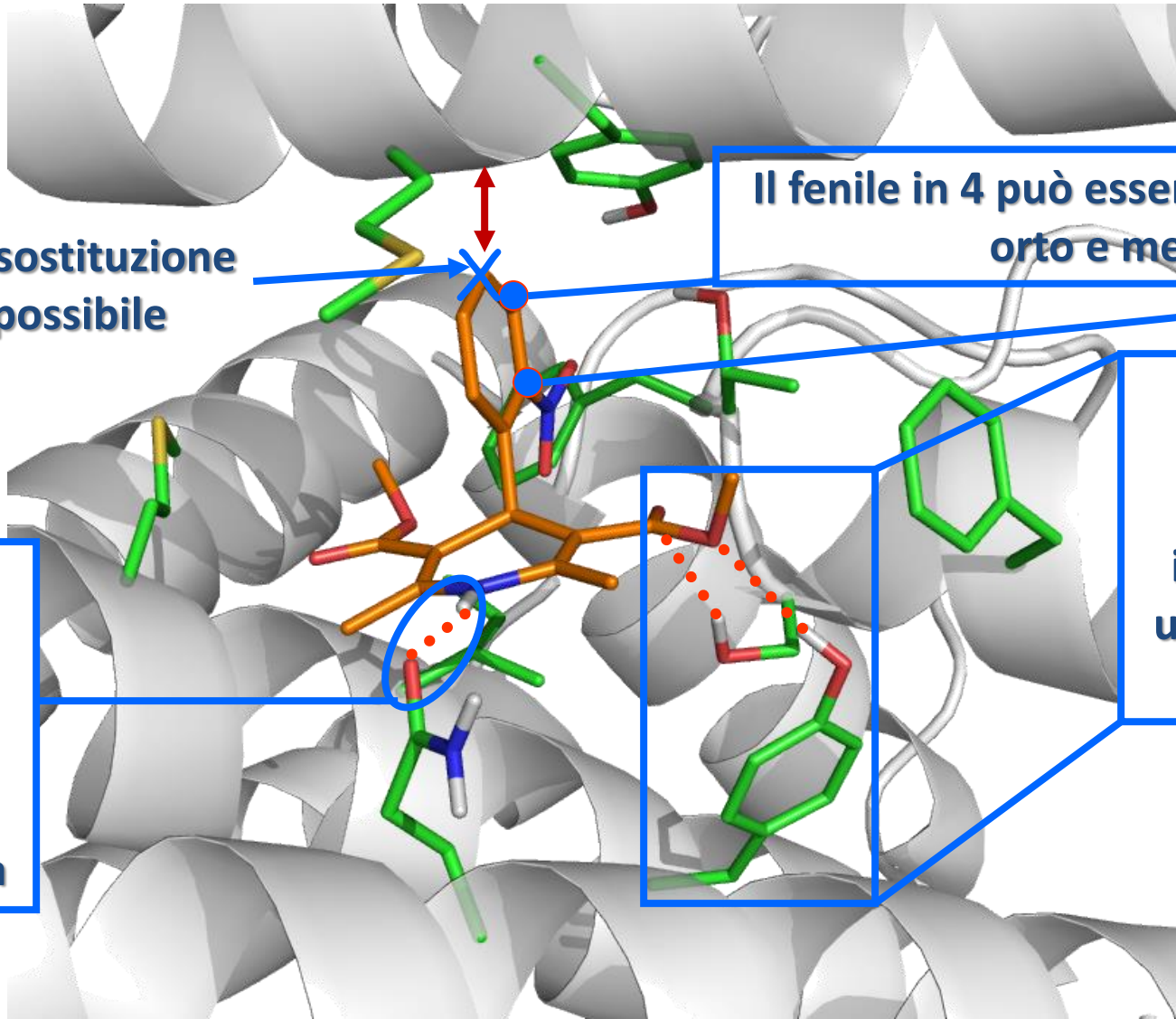


Le DHP sono riconosciute attraverso il gruppo fenilico che viene accolto in una tasca lipofila, e orienta il resto della molecola verso gli altri siti di interazione.

La formazione di legami a idrogeno con residui di Ser, Tyr e Gln stabilizza le DHPs nel loro sito recettoriale

p = port st = starboard

DHPs: Relazioni struttura-attività



In para la sostituzione non è possibile

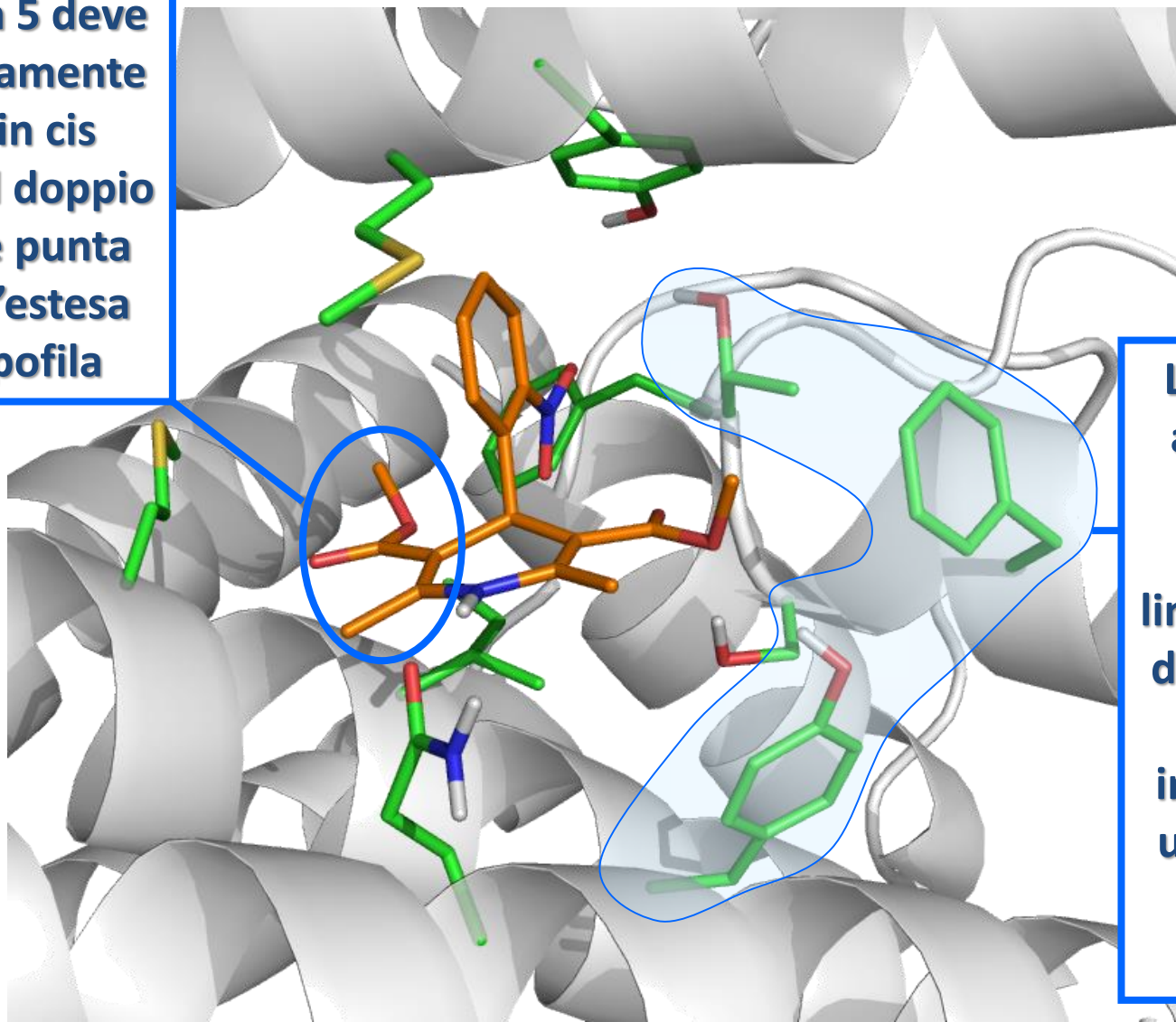
Il fenile in 4 può essere sostituito in orto e meta

L'estere in 3 forma due legami a idrogeno con una Tyr ed una Ser

L'NH in 1 forma un legame a idrogeno con una glutamina

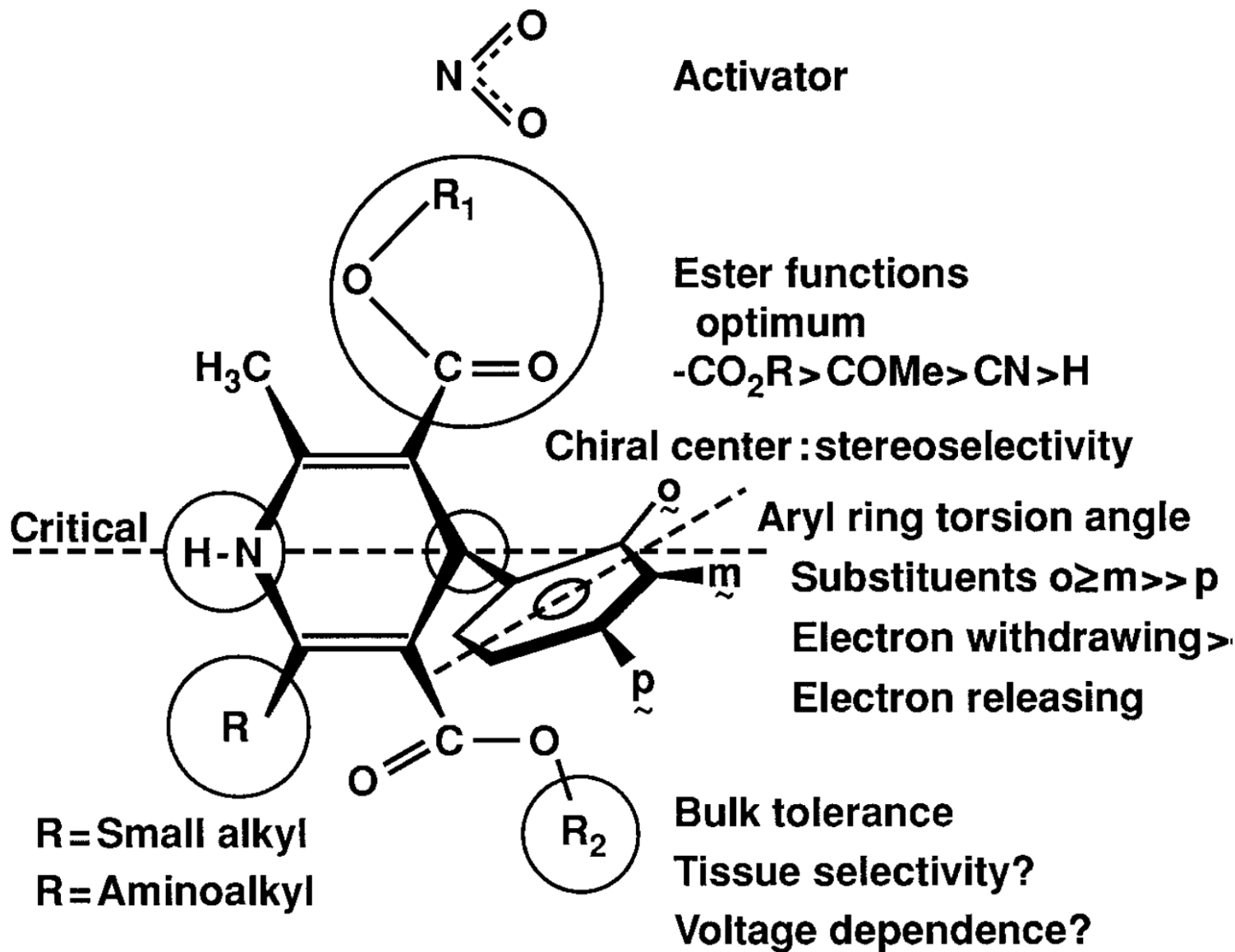
DHPs: Relazioni struttura-attività

L'estere in 5 deve necessariamente essere in cis rispetto al doppio legame e punta verso un'estesa tasca lipofila

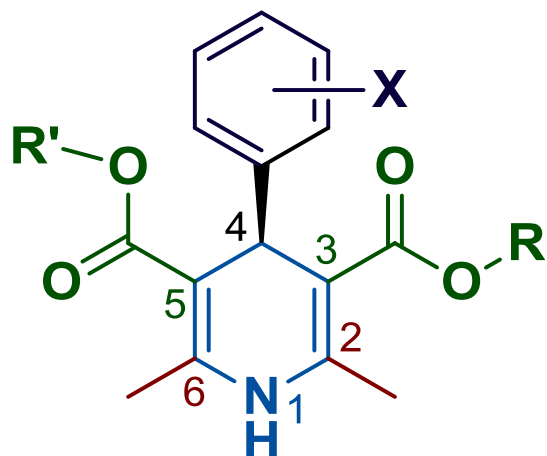


L'estere in 3 si adatta in una tasca di dimensioni limitate per cui i derivati recanti gruppi più ingombranti di un metile o un etile sono inattivi

DHPs: Relazioni struttura-attività

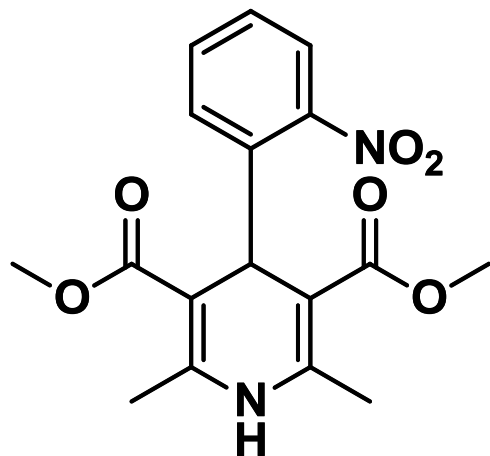


DHPs: Relazioni struttura-attività



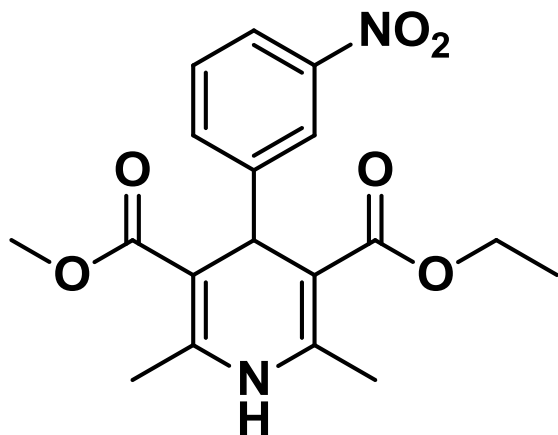
- L'effetto antagonista è dato da un unico isomero
- Struttura diidropiridinica è essenziale: la riduzione dell'anello provoca perdita di attività
- La funzione amminica secondaria (non protonata a pH fisiologico) in 1 è critica per l'attività
- L'estere in 5 deve essere in *cis* rispetto al doppio legame e punta verso un'estesa tasca lipofila: sono tollerati gruppi alchilici voluminosi.
- L'estere in 3 si adatta in una tasca di dimensioni limitate per cui i derivati recanti gruppi più ingombranti di un metile o un etile sono inattivi.
- In posizione 2 piccoli sostituenti alchilici e/o elettronattrattori (es. $-\text{CH}_2\text{-F}$) sono vantaggiosi
- In posizione 6 sono tollerati gruppi più voluminosi come gli amminoalchili.
- Il fenile in 4 può essere sostituito soltanto in *orto* e in *meta* (gruppi elettronattrattori > elettrondonatori); la massima attività si ha con $-\text{NO}_2$.

1-4-Diidropiridina



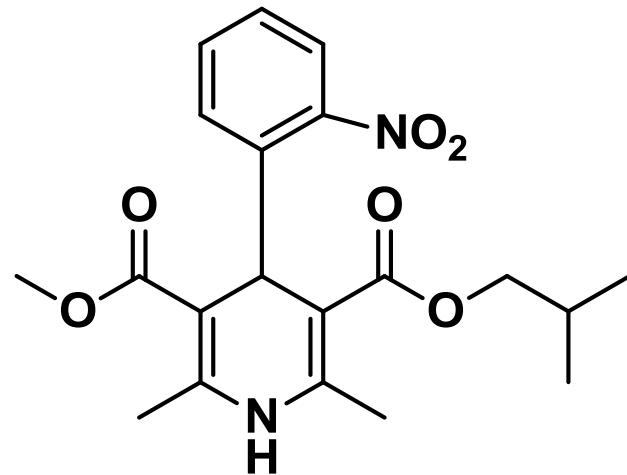
Nifedipina

Biodisponibilità 50-60%
Durata d'azione 4-8 h

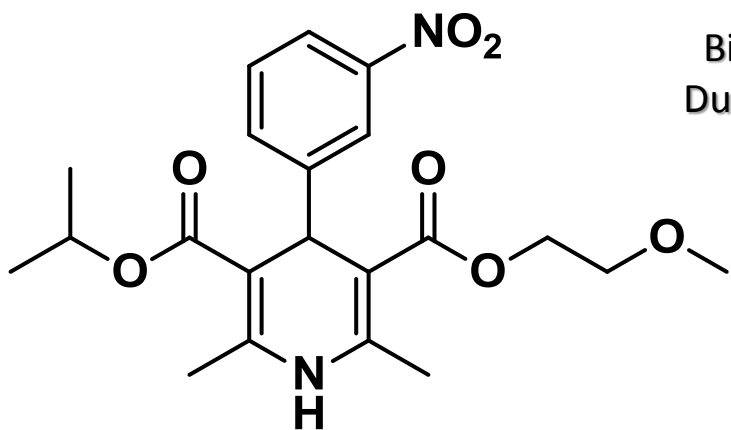


Nitrendipina

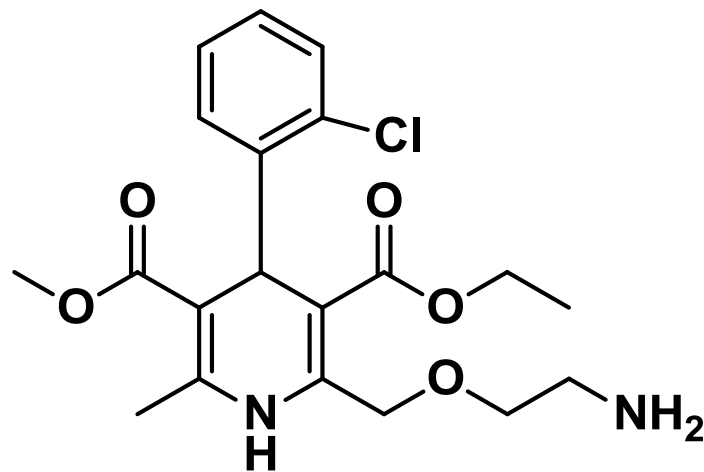
Biodisponibilità 15%
Durata d'azione 8-10 h



Nisoldipina



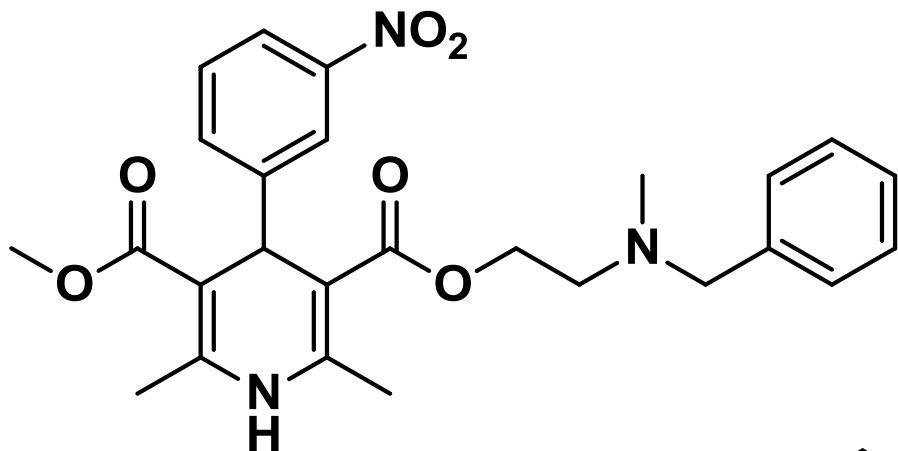
Nimodipina



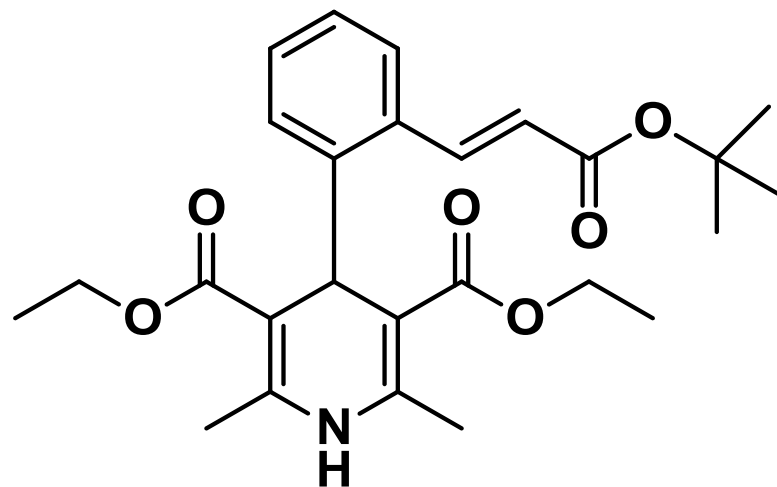
Amlodipina

Biodisponibilità 65%
Durata d'azione 34-58 h

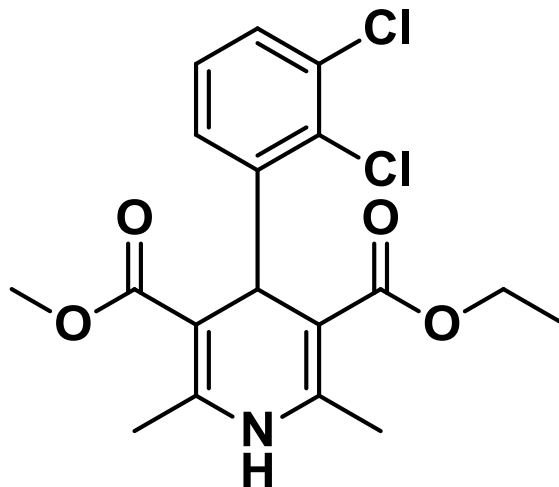
1-4-Diidropiridina



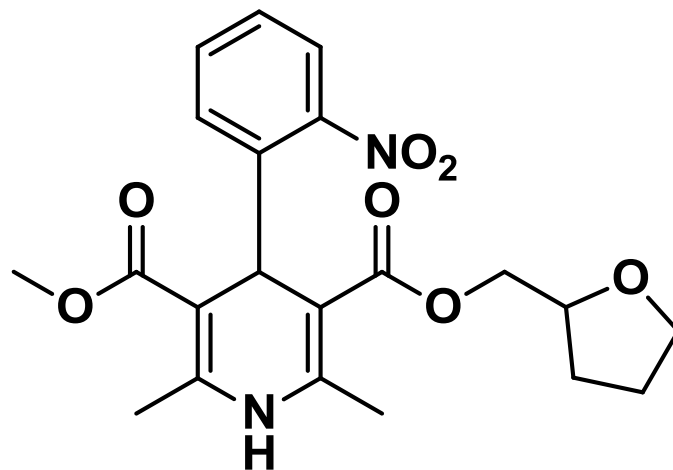
Nicardipina



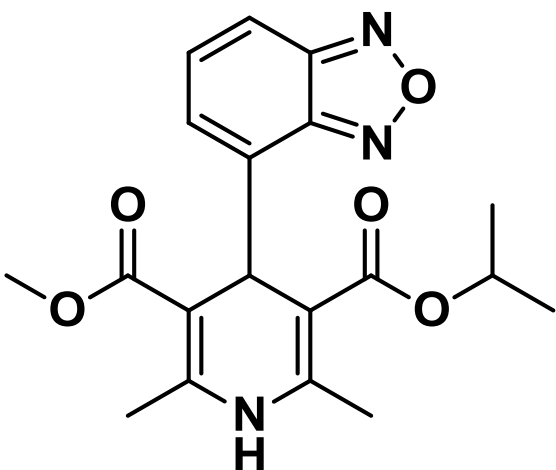
Lacidipina



Felodipina



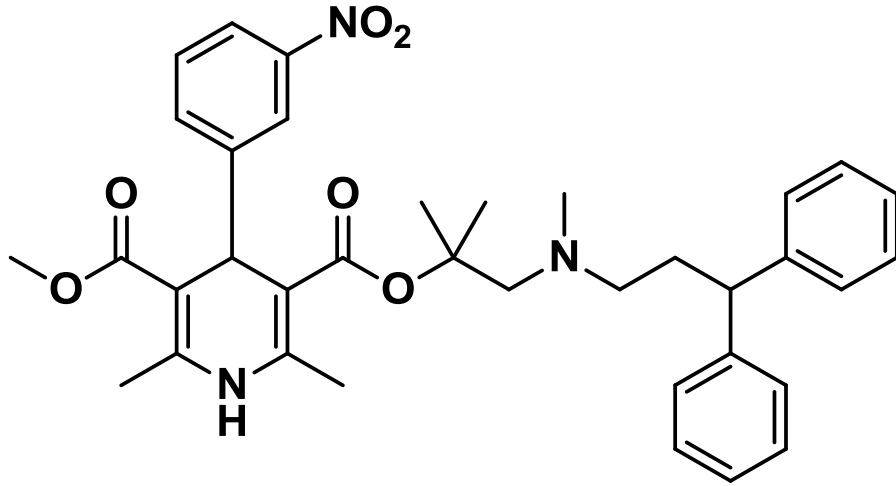
Furaldipina



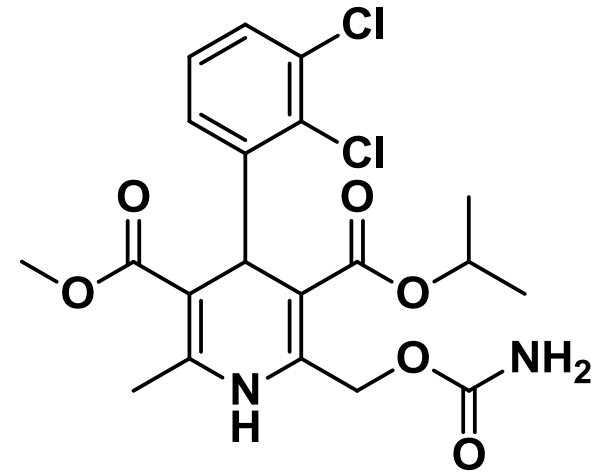
Isradipina

Biodisponibilità 19%
Durata d'azione 8 h

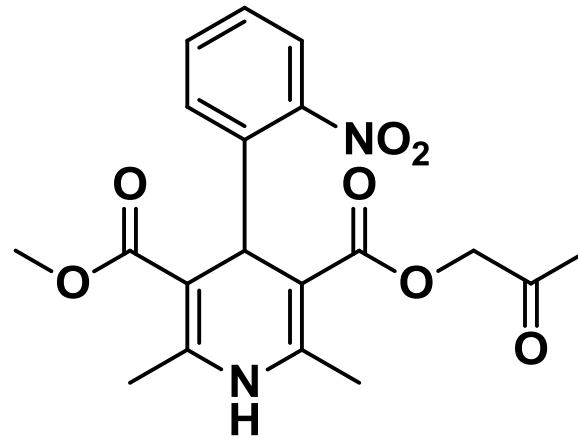
1-4-Diidropiridina



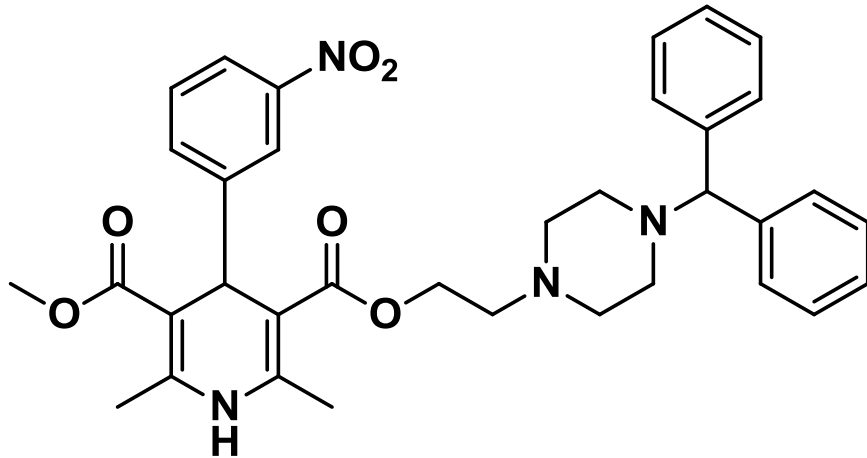
Lercanidipina



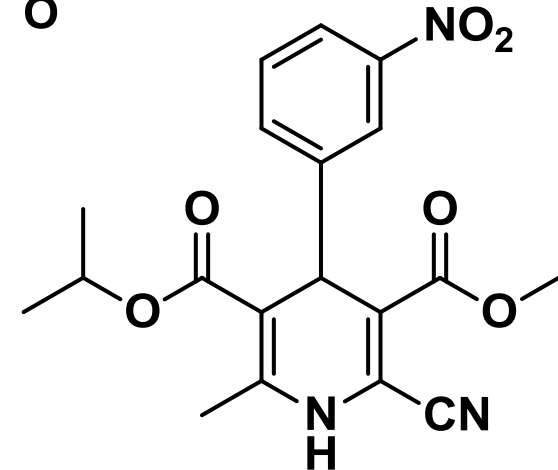
Lemildipina



Aranidipina

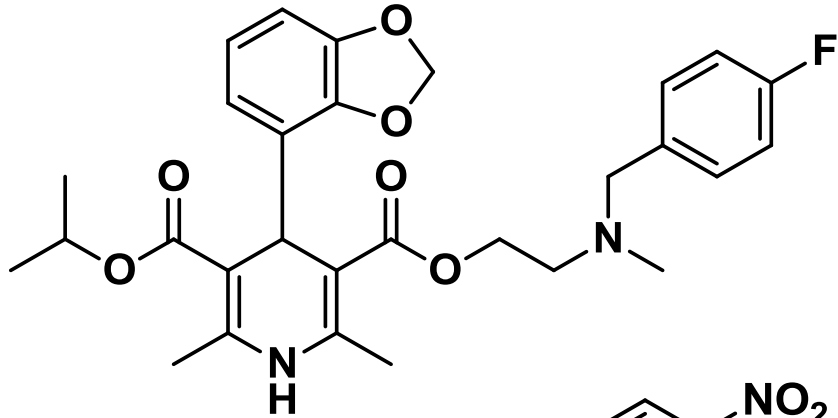


Manidipina

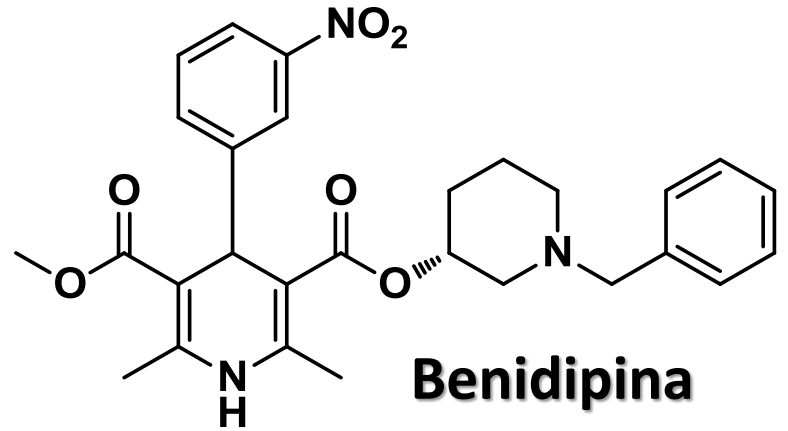


Nivaldipina

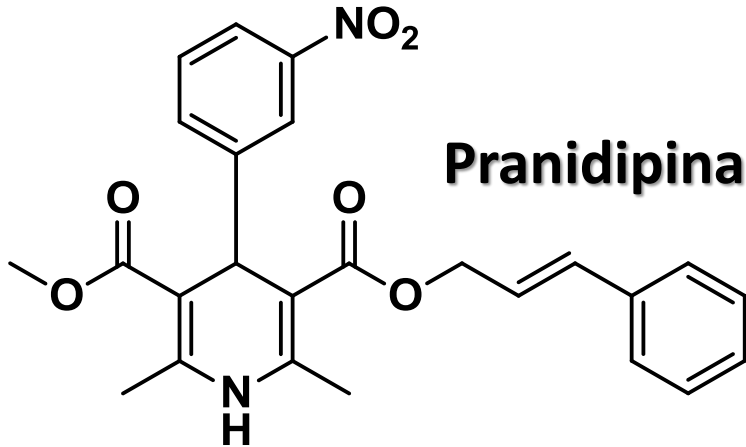
1-4-Diidropiridina



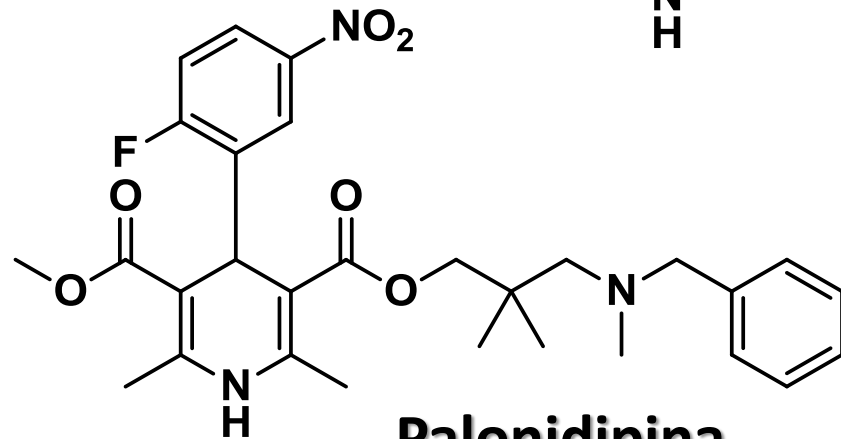
Elgodipina



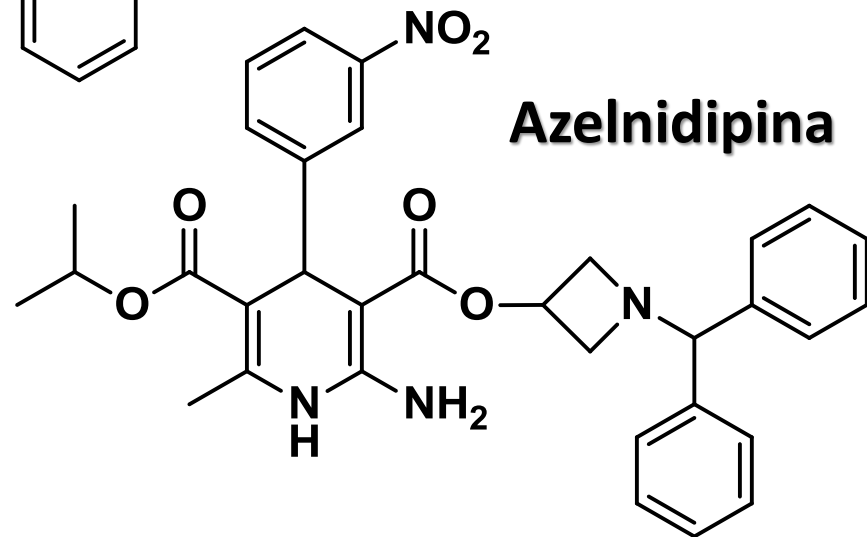
Benidipina



Pranidipina

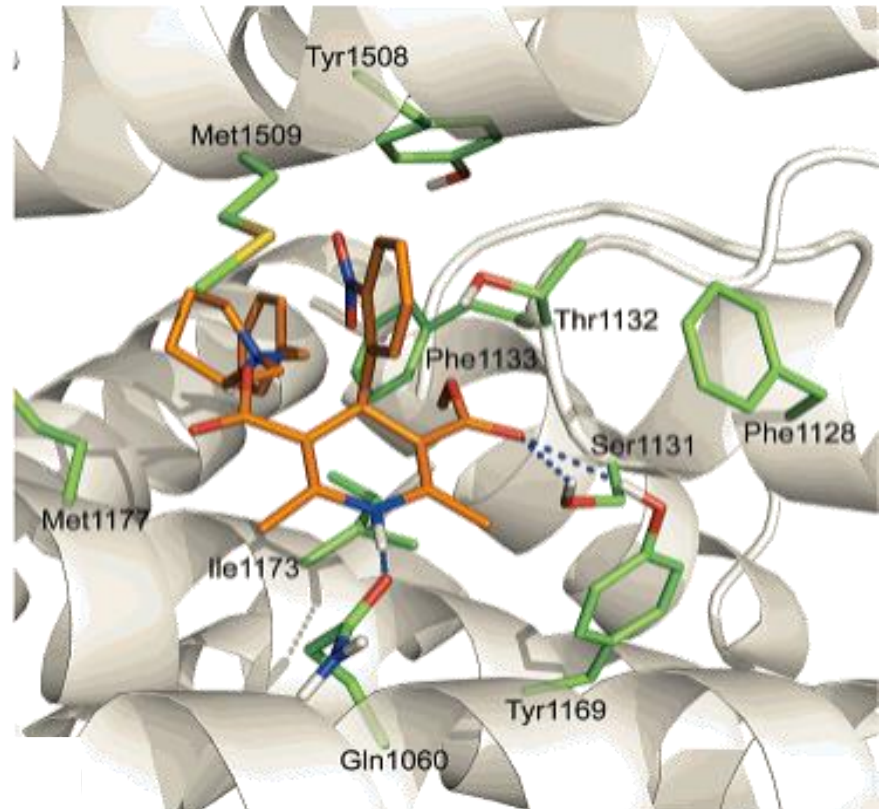
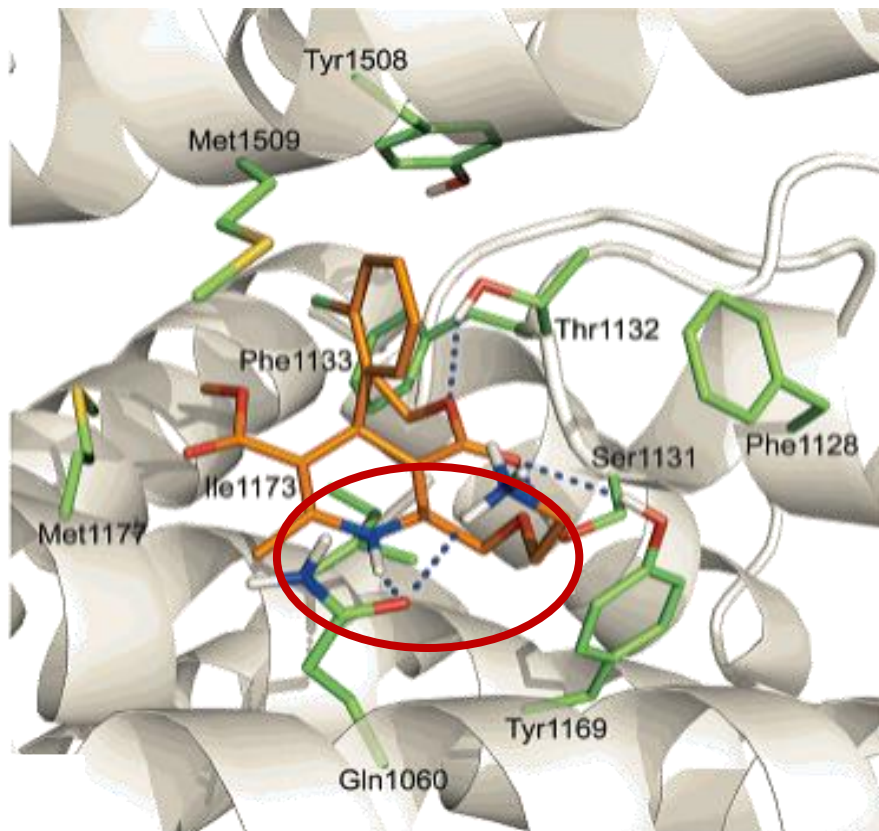
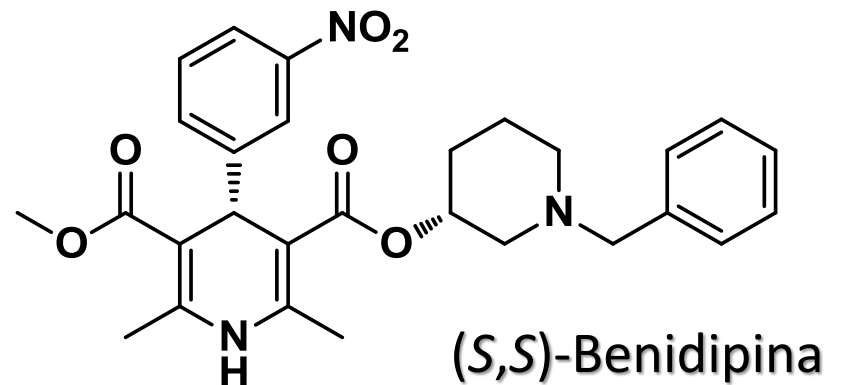
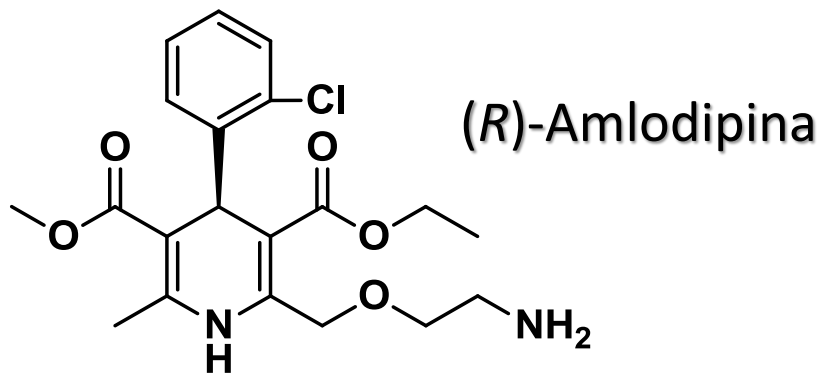


Palonidipina

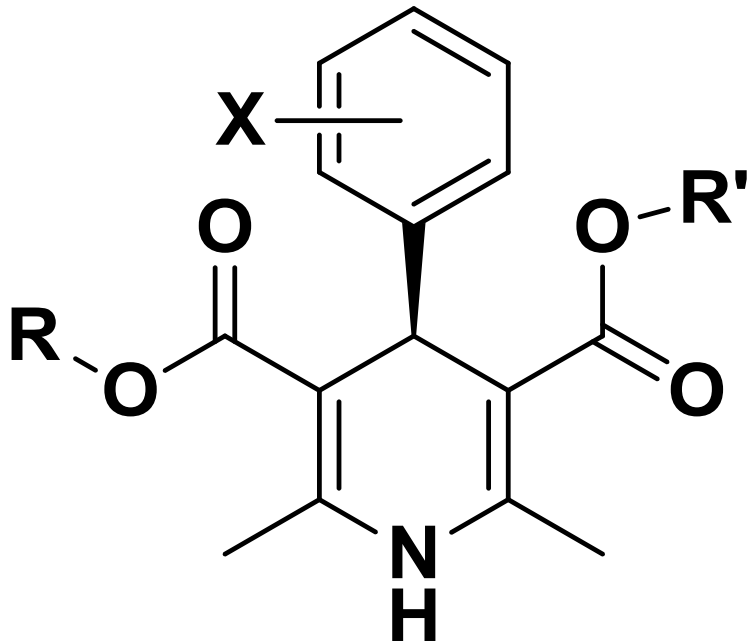


Azelnidipina

DHPs: modalità di legame



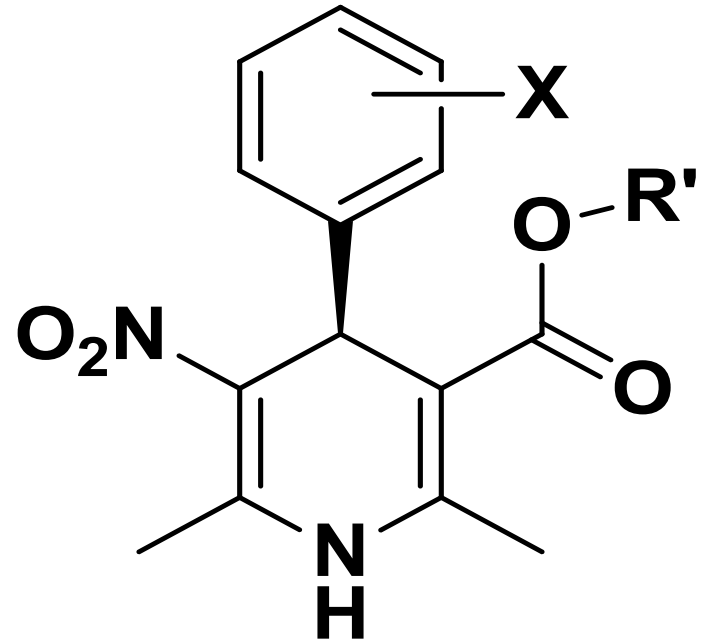
DHPs: Agonismo vs. Antagonismo



Calcio-Antagonista

Ipotensivo

Inotropo negativo

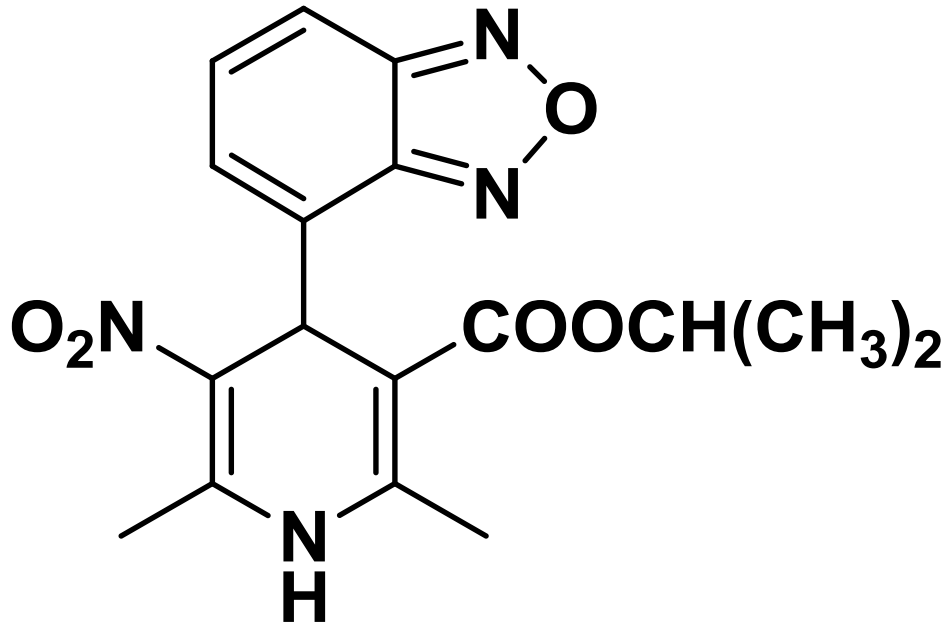


Calcio-Agonista

Ipertensivo

Inotropo positivo

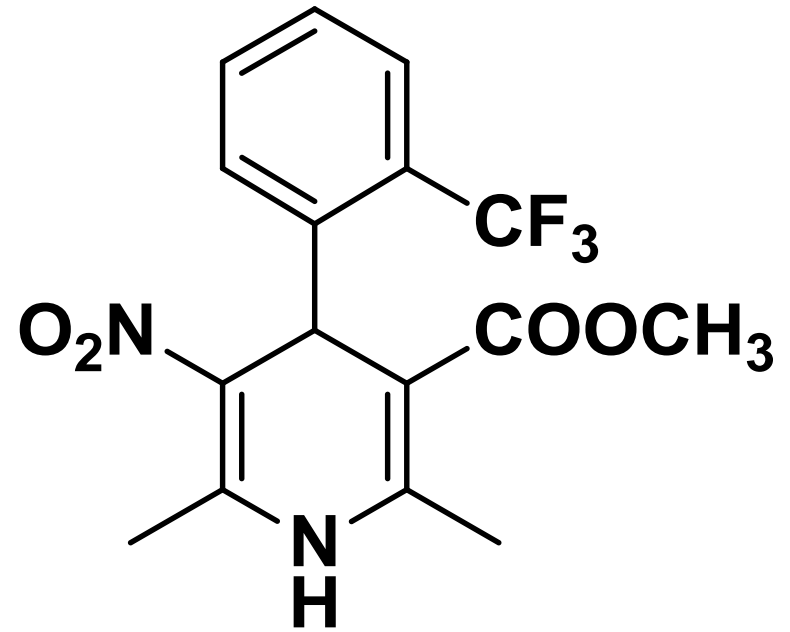
DHPs: Agonismo vs. Antagonismo



PN 202-791

(+)-S Agonista

(-)-R Antagonista

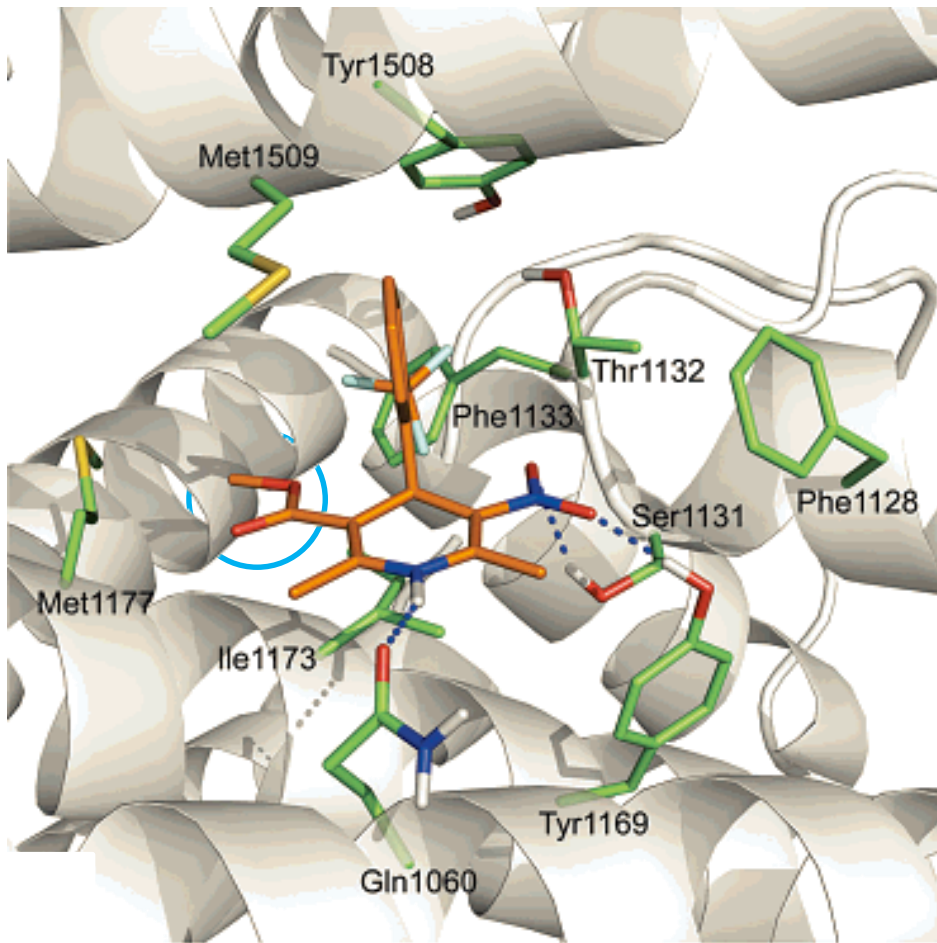


Bay K 8644

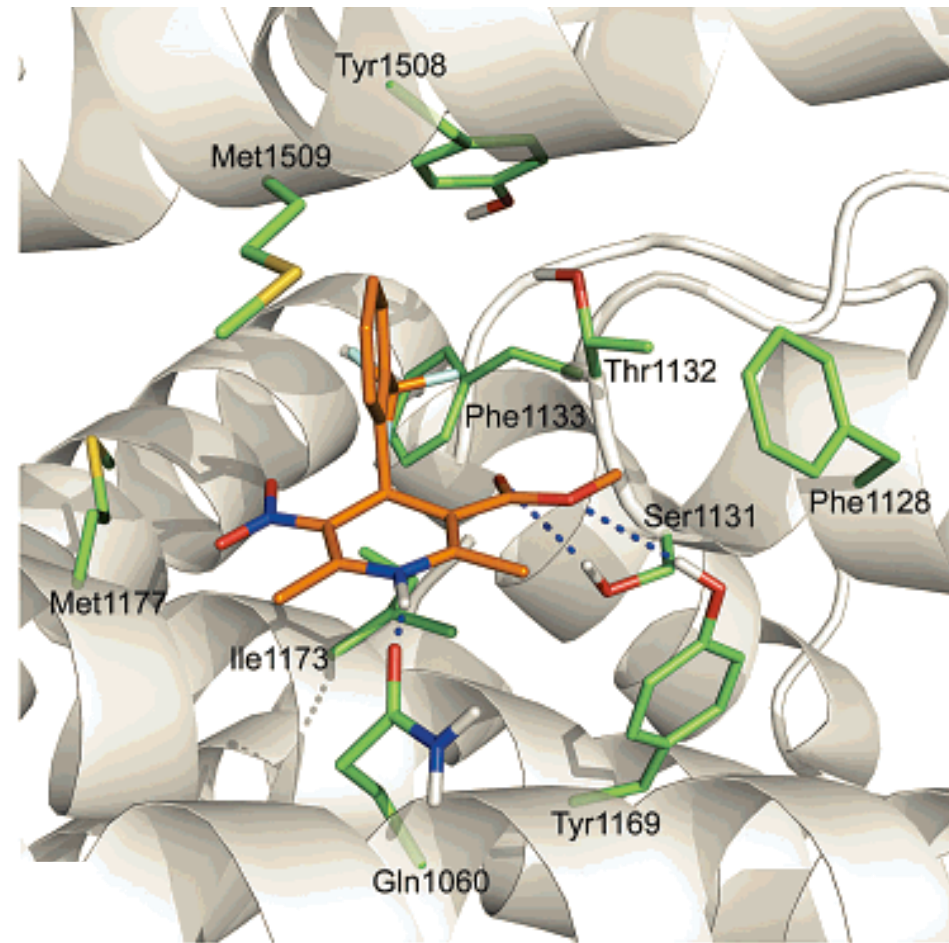
(-)-S Agonista

(+)-R Antagonista

DHPs: Agonismo vs. Antagonismo



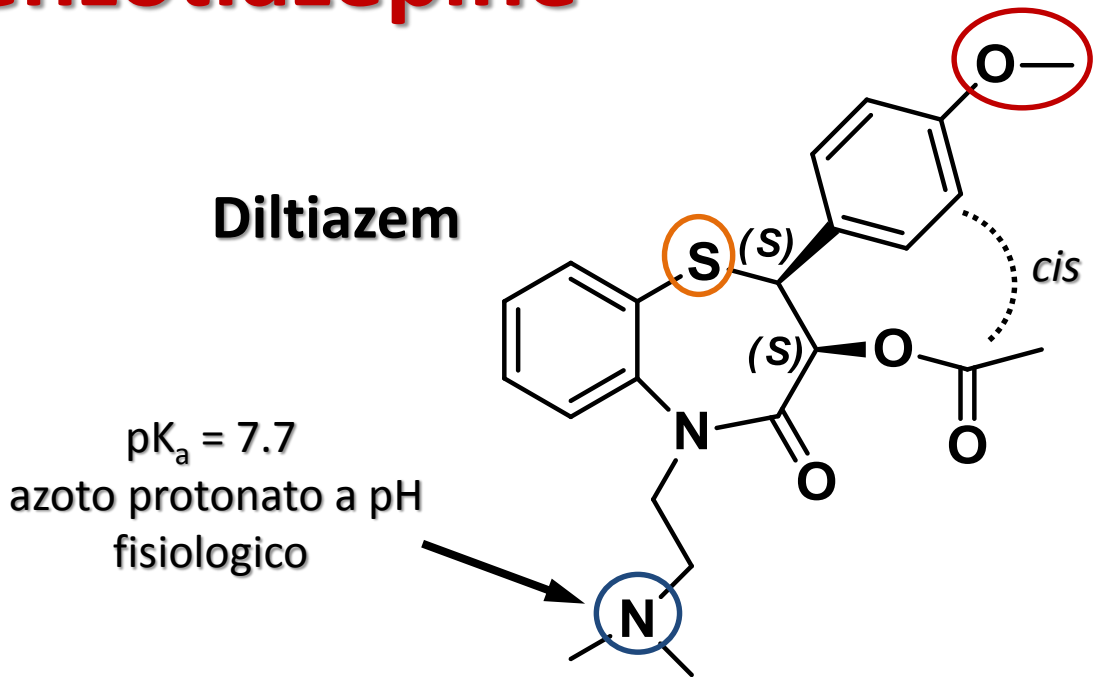
(R)-Bay K 8644
antagonista



(S)-Bay K 8644
agonista

Benzotiazepine

Relazioni Struttura-Attività

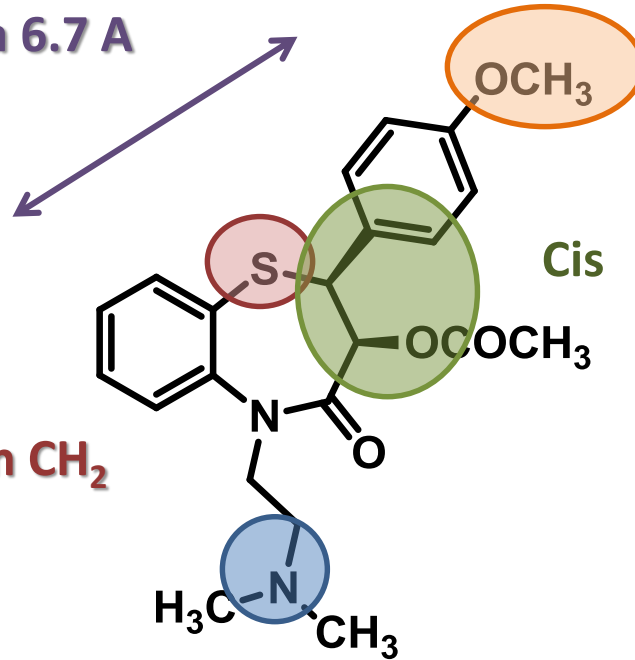


- La sostituzione di **S** con $-\text{CH}_2-$ non influenza l'attività
- È **necessario** il gruppo $-\text{OCH}_3$ nella posizione *para* dell'anello aromatico: probabilmente agisce da accettore di legami H
- È **indispensabile** la presenza di un **gruppo basico** con sostituenti poco ingombranti
- Un aumento della lipofilia dovuto a sostituenti quali $-\text{CF}_3$ e la ramificazione della catena laterale ha un'influenza positiva sull'attività

BTZ: Diltiazem (*Dilzene, Tildiem*): SAR

Gruppi aromatici a 6.7 A

Tollerata la
sostituzione con CH_2

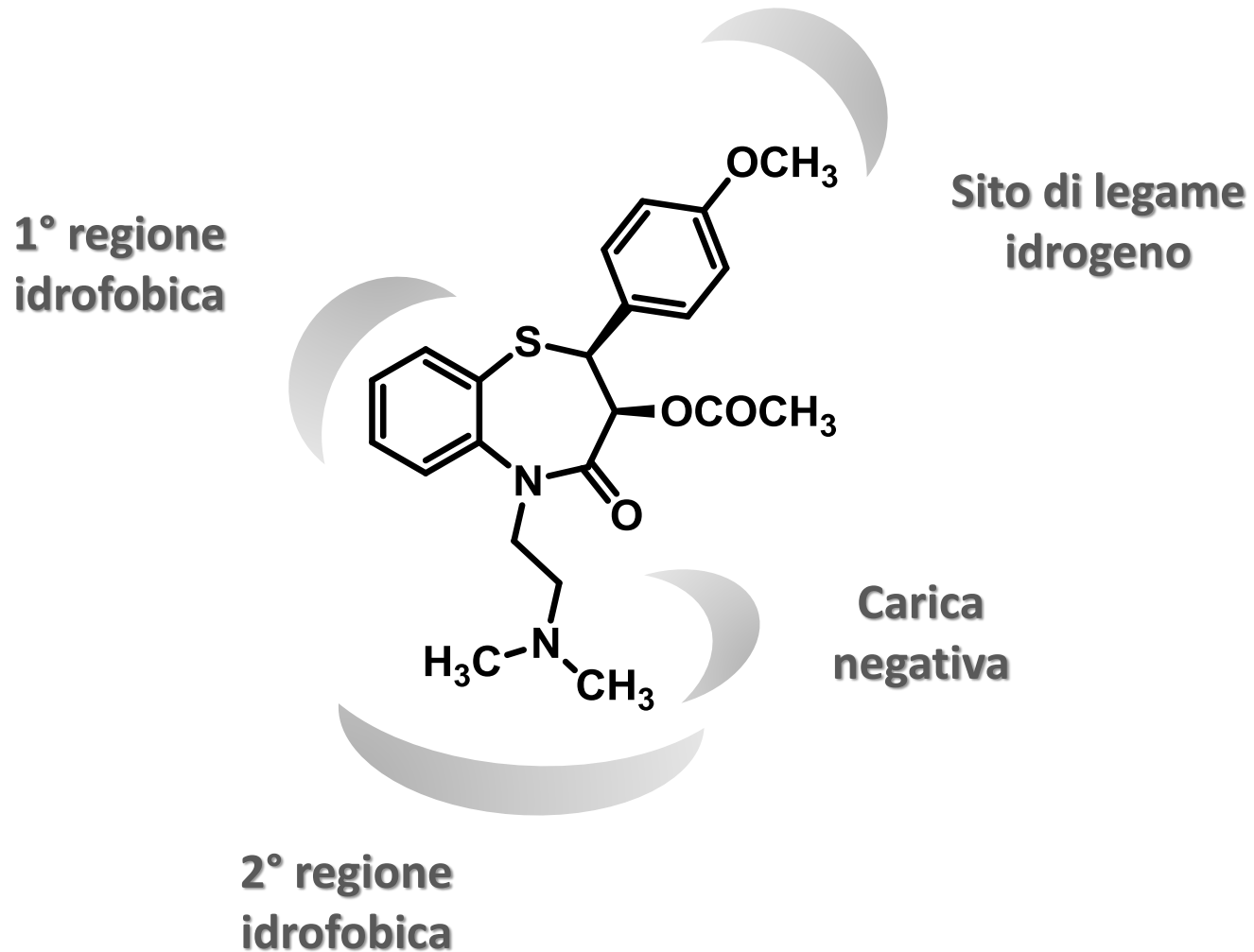


Indispensabile

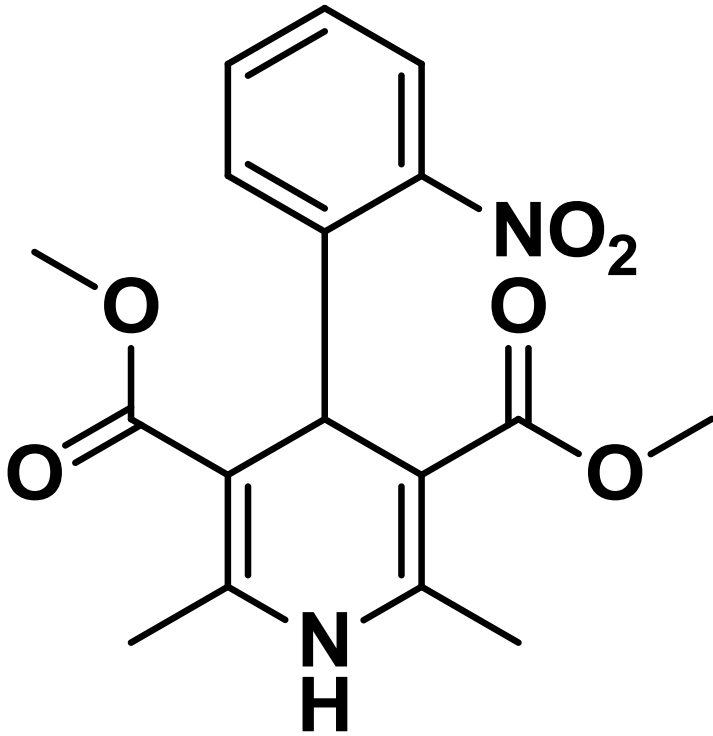
Cis

Fondamentale la presenza di un
gruppo basico: $\text{pK}_a = 7.8$

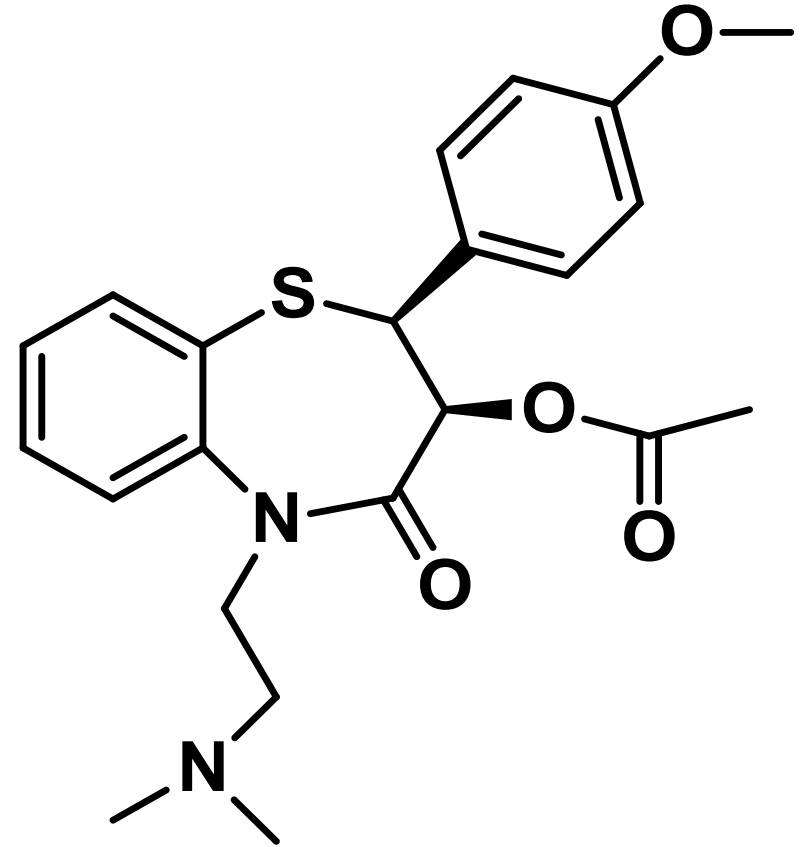
BTZ: Diltiazem: Modello Farmacoforico



DHPs & Benzothiazepine

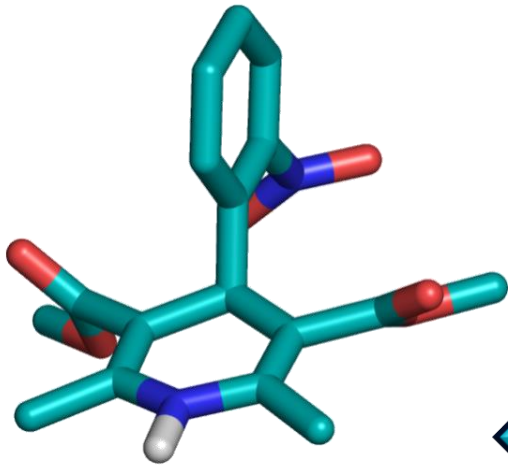


Nifedipina

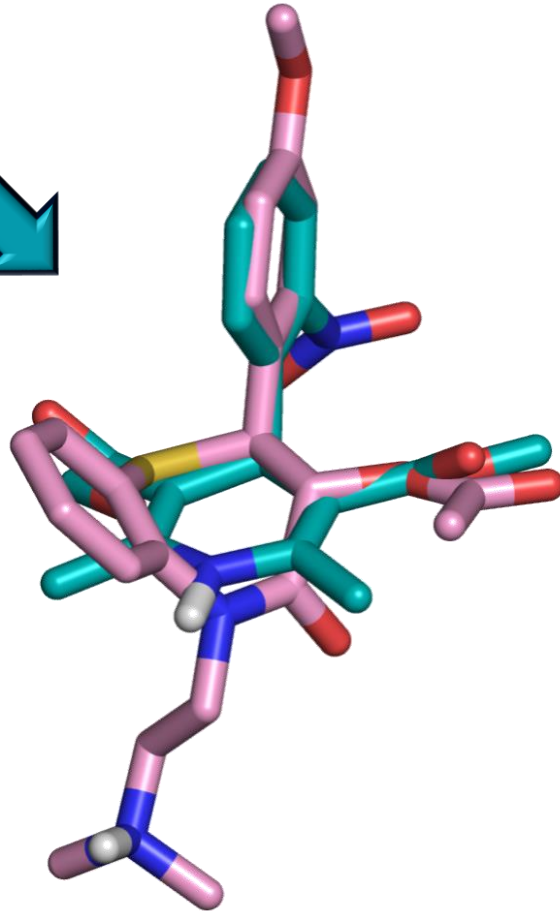


Diltiazem

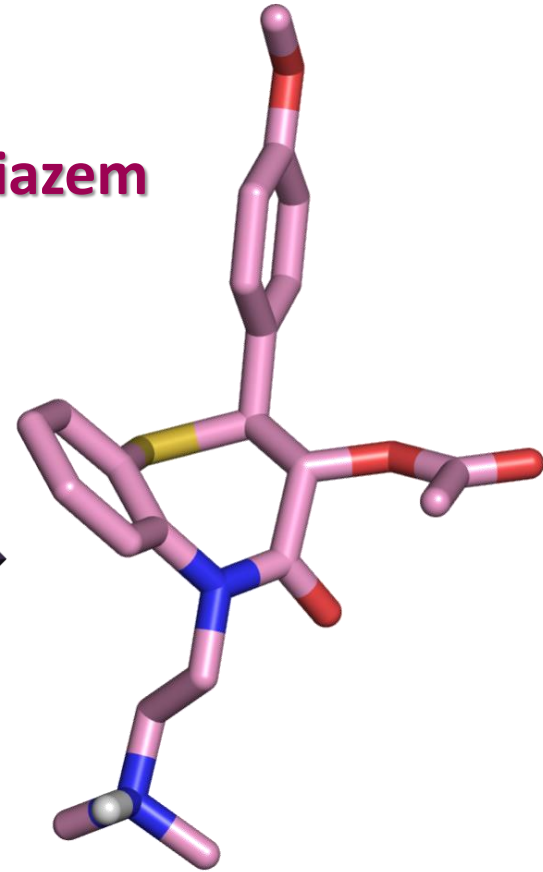
DHPs & Benzothiazepine



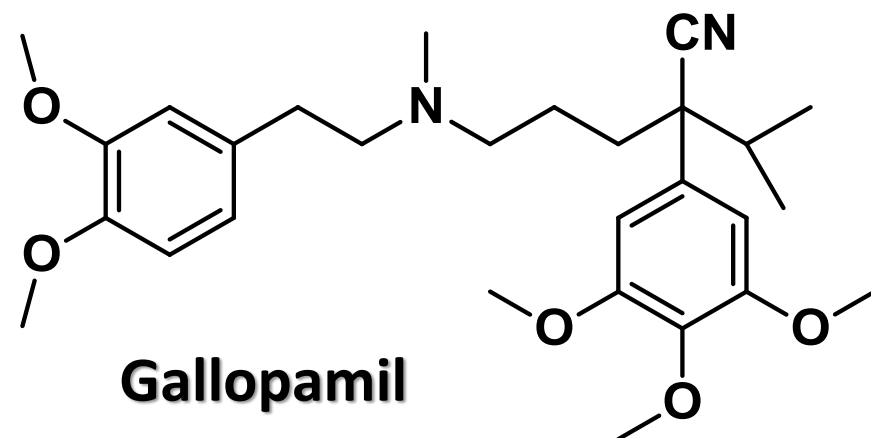
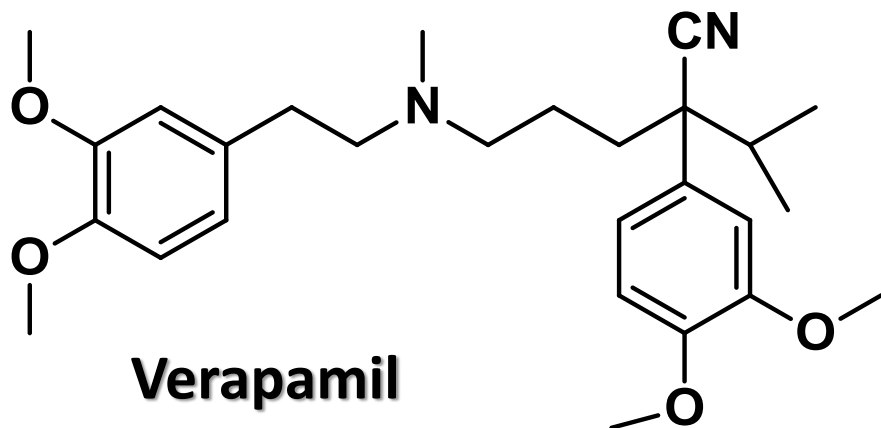
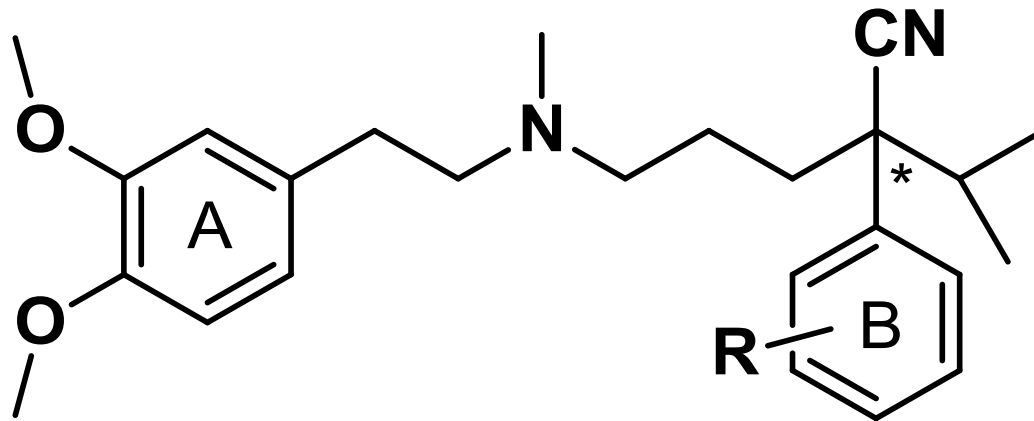
Nifedipina



Diltiazem

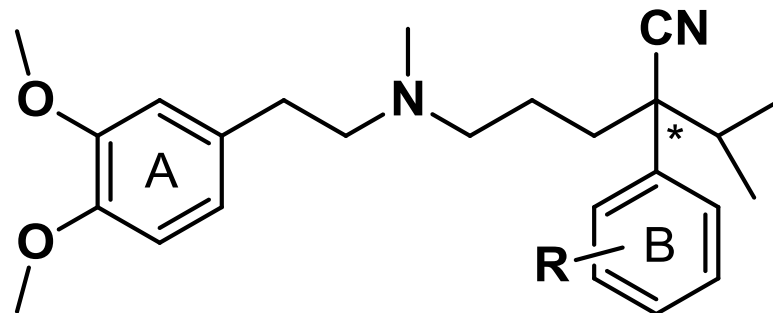


Fenilalchilamine



Fenilalchilammine

Relazioni Struttura-Attività



- L'eutomero ha configurazione S
- Essenziali per l'attività: due gruppi aromatici, il gruppo CN (o simili come CHO) e un gruppo amminico terziario
- Fondamentale la coplanarità tra il gruppo aromatico B e gruppo -CN
- La sostituzione -N-CH₃ è ottimale: gruppi più voluminosi riducono la potenza
- Variazioni della lunghezza o ramificazioni delle catene polimetileniche determina una diminuzione di attività
- Piccoli sostituenti elettron-attrattori sui fenili aumentano la potenza. Nell'anello A gruppi in *para* possono diminuire l'attività per ingombro sterico; nell'anello B lo stesso avviene per la posizione *orto*.