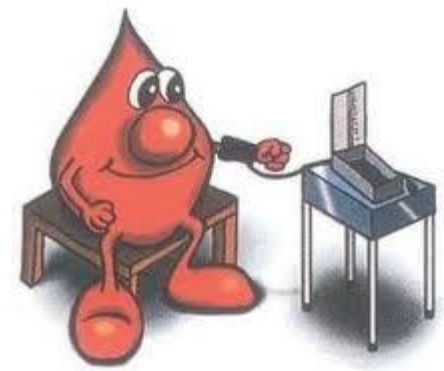


Farmaci Antipertensivi



Ipertensione



Patologia caratterizzata da un aumento costante e non occasionale della pressione arteriosa, che talvolta non dà segnali della sua presenza fino alla comparsa di complicanze



Primaria o Essenziale

(90% dei casi, non evidenti cause mediche di base, fattori genetici)

Secondaria o Sintomatica

(patologie renali, endocrine, malattie vascolari, obesità, ecc.)

- Valori pressori normali ~**80-130 mmHg**
- Ipertensione >**90-140 mmHg**

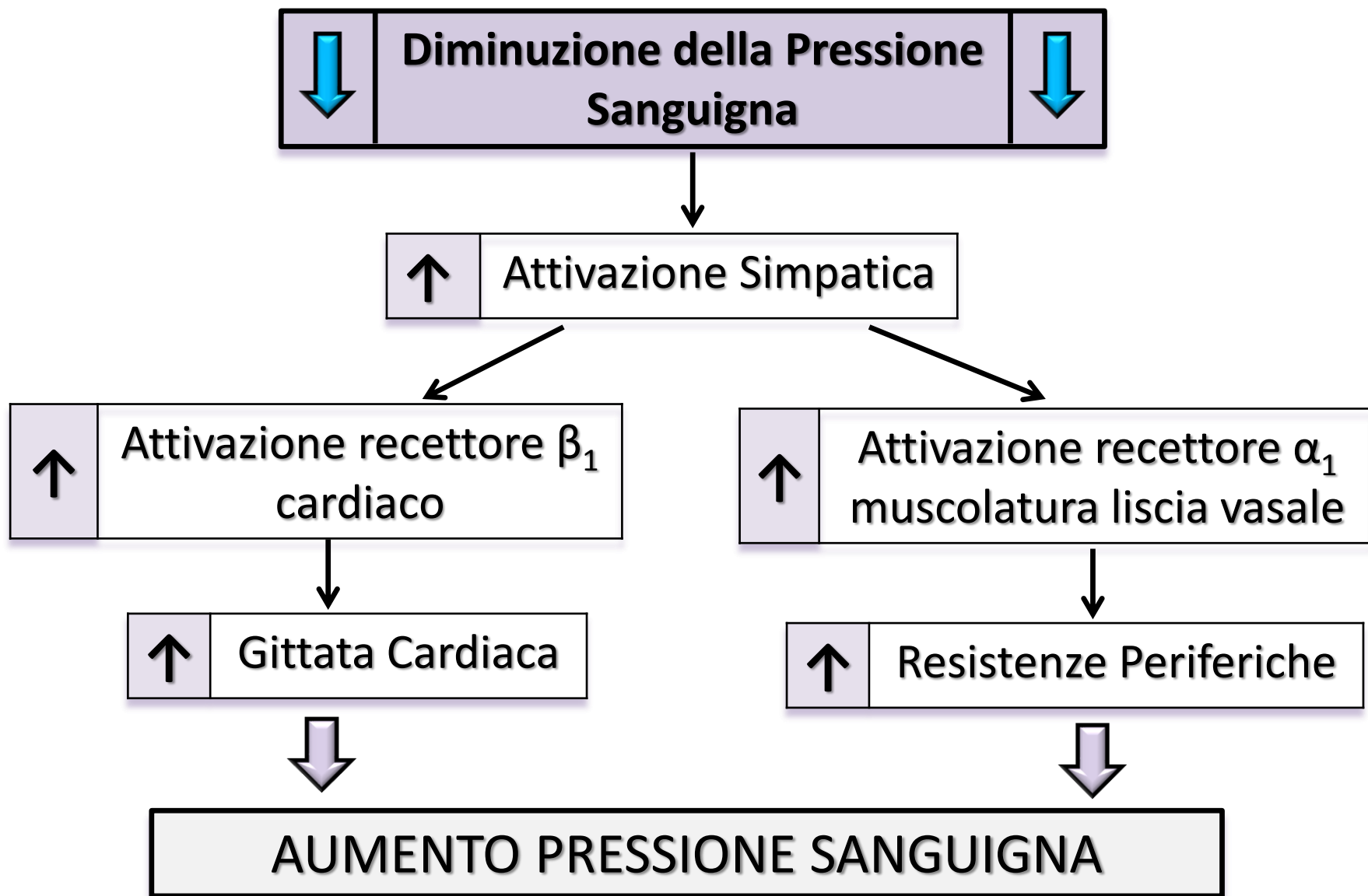
Rischi associati all'Iipertensione

- **Cervello:** infarto cerebrale, ischemia cerebrale transitoria
- **Cuore:** infarto del miocardio, angina *pectoris*, aritmie, danno cardiaco congestizio, cardiopatie
- **Reni:** indebolimento della funzionalità renale
- **Vasi Sanguigni:** ostruzioni e stenosi aterotrombotiche, danno al fondo oculare, disturbi vascolari periferici



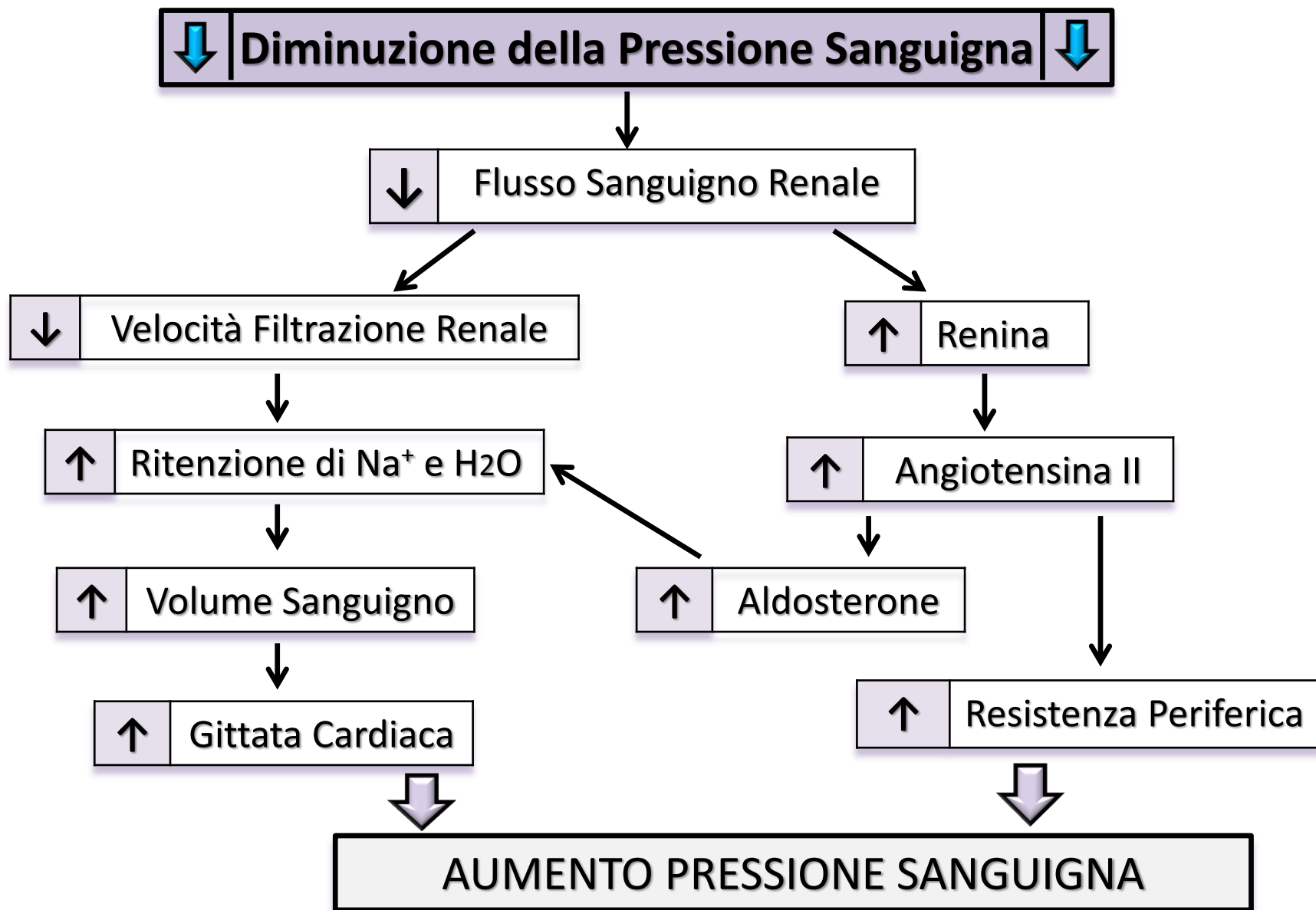
Il rischio di sviluppare patologie associate all'ipertensione è molto alto perché l'iperteso non si sente un ammalato e fatica a seguire una terapia, a sottoporsi regolarmente a controlli, a modificare le sue abitudini alimentari e di vita

Pressione Sanguigna: Regolazione



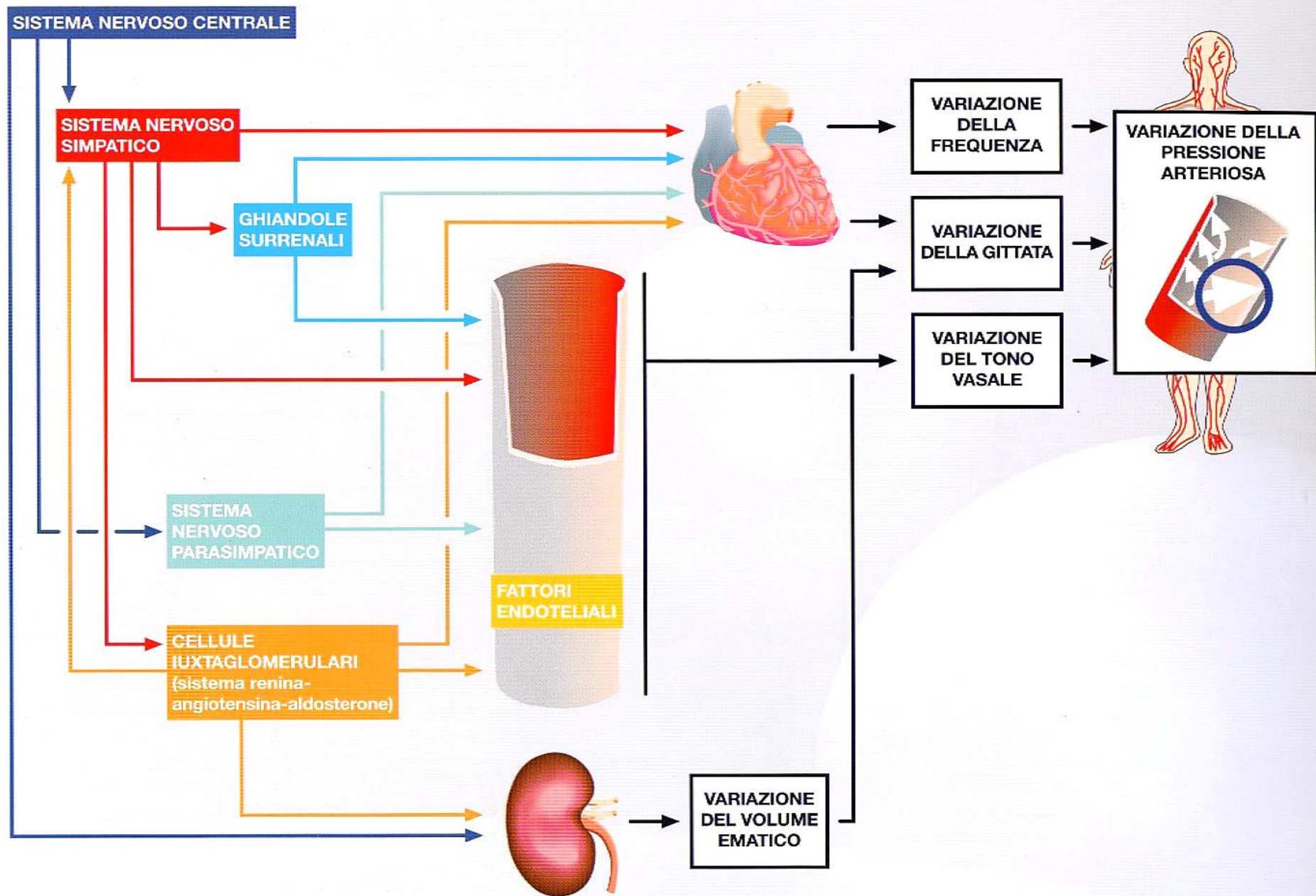
Risposta del sistema nervoso autonomo

Pressione Sanguigna: Regolazione

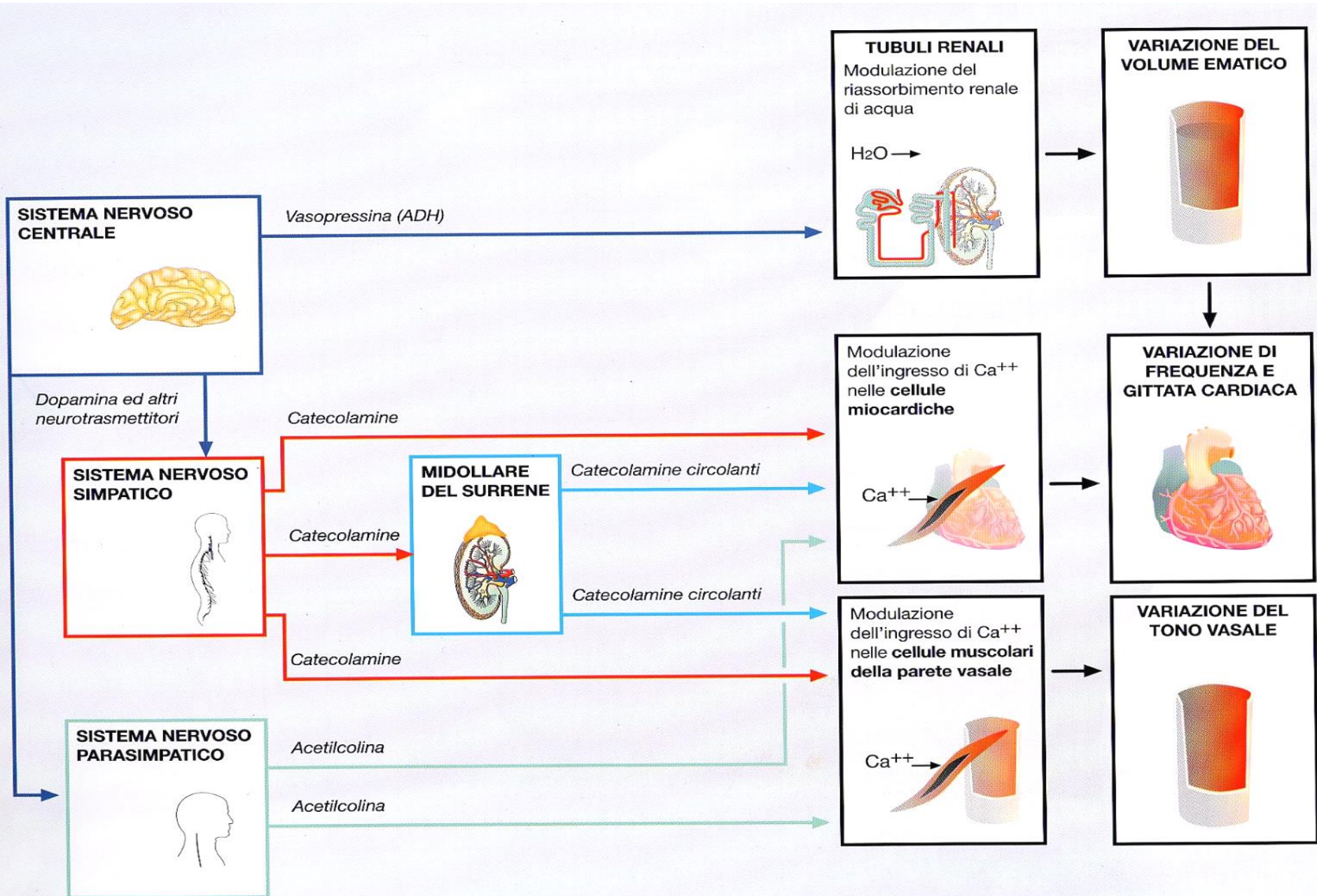


Risposta del Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterone

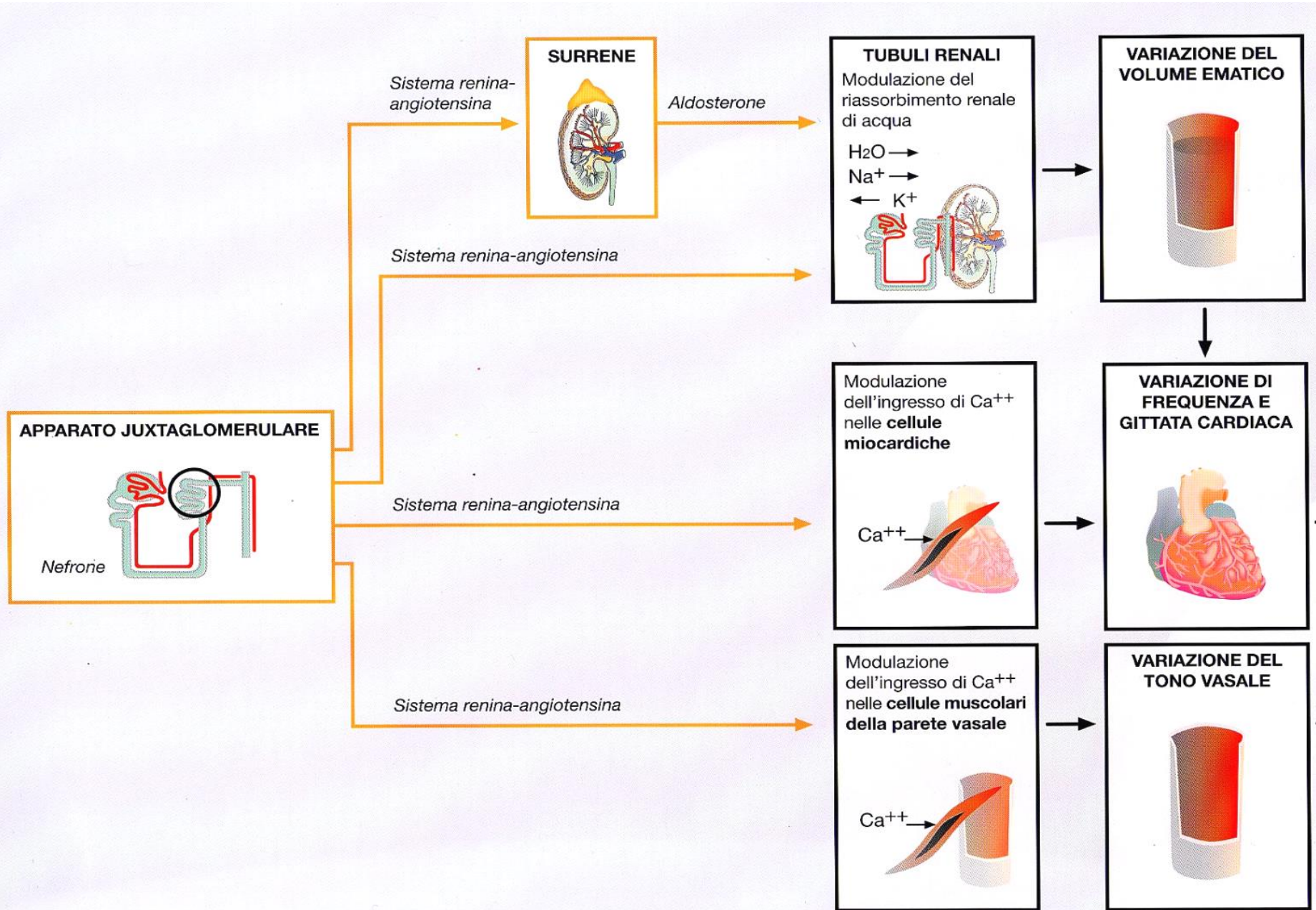
Pressione Sanguigna: Regolazione



Pressione Sanguigna: Regolazione



Pressione Sanguigna: Regolazione



Farmaci Antipertensivi

- **Adrenergici**

- ✓ β -Bloccanti
- ✓ α_1 -Antagonisti
- ✓ α_2 -Agonisti

- **Calcio Antagonisti**

- **Attivatori dei Canali del Potassio**

- **Vasodilatatori Diretti**

- **Diuretici**

- **RAS inibitori**

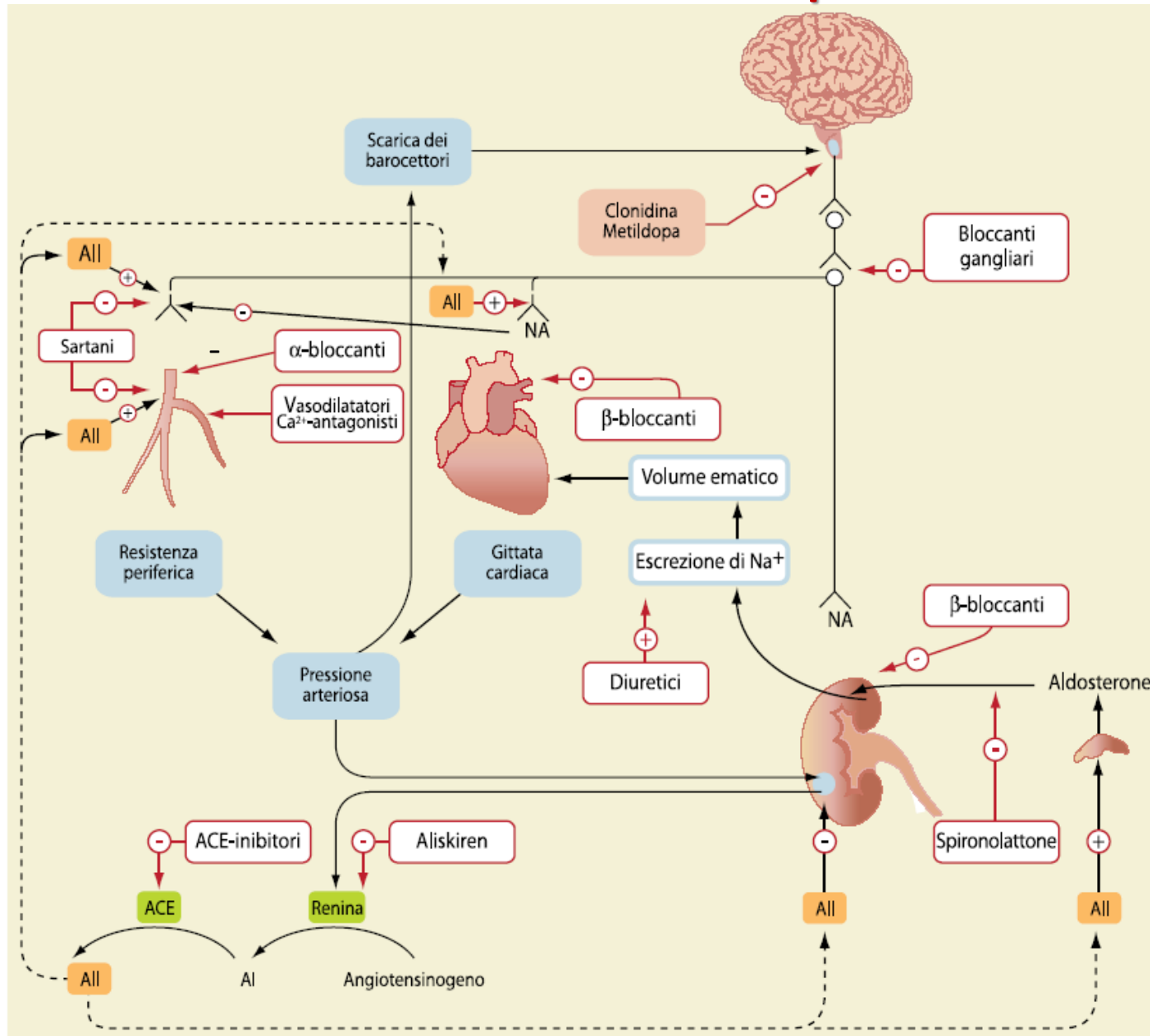
- ✓ ACE-Inibitori
- ✓ Antagonisti recettoriali Angiotensina II (Sartani)
- ✓ Inibitori della Renina

- **Antagonisti recettoriali dell'Endotelina**

- **NEP-Inibitori**

- **Terapia Genica**

Meccanismi coinvolti nella regolazione della pressione arteriosa e siti d'azione dei farmaci antipertensivi



Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone



Angiotensinogeno

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-¹⁰Leu-¹¹Val-Ile-His-R

Renina



Angiotensina I

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-⁸Phe-⁹His-Leu-COOH

ACE

Bradichinina

Angiotensina II

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

Frammenti inattivi

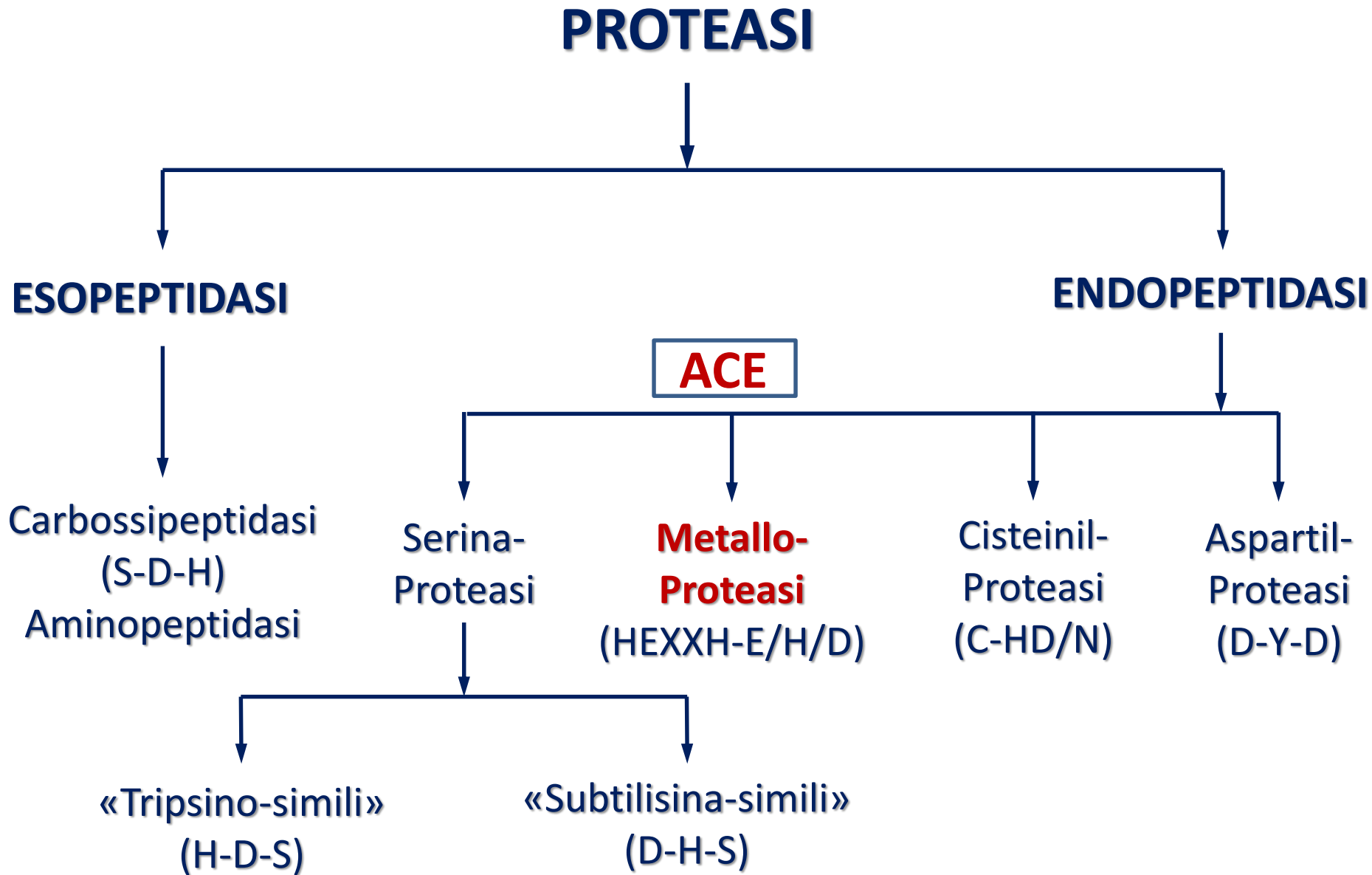
Recettore AT-1

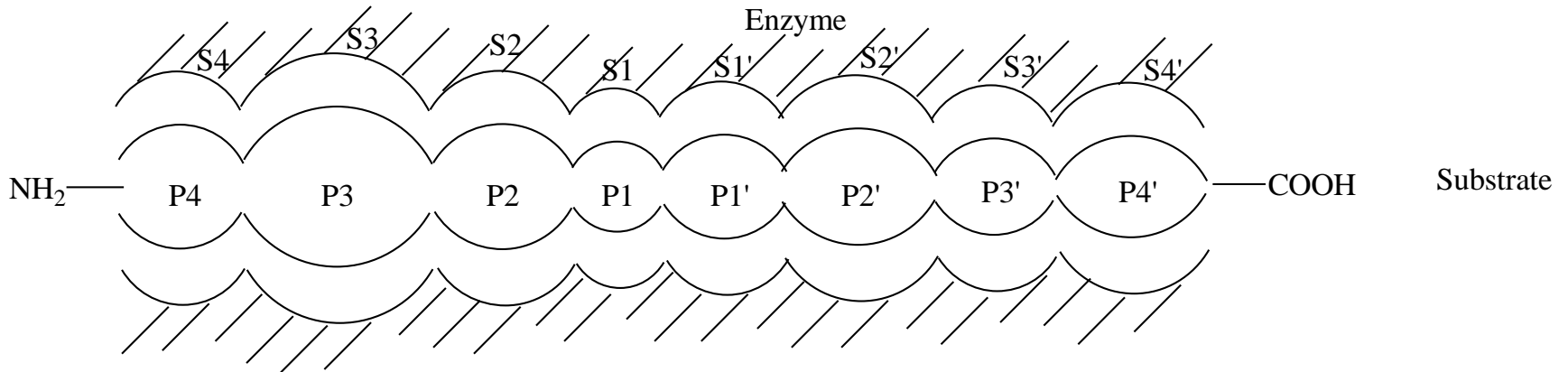
Vasocostrizione

Rilascio Aldosterone

Aumento della Pressione Sanguigna

Classificazione Proteasi

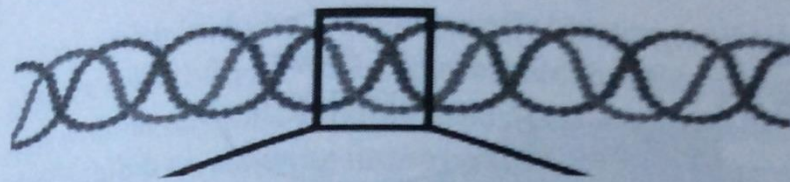




Standard nomenclature for substrate binding sub-sites (S_n ... S_n') and inhibitor binding pockets in proteases (P_n – P_n'). The substrate will be hydrolyzed between amino acid residue P1 and P1'

Schechter, Berger, *Biochem Biophys Res Commun.* 1968;32(5):898-902

On the active site of proteases. 3. Mapping the active site of papain; specific peptide inhibitors of papain.

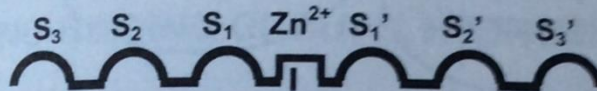


Collagenase cleavage site

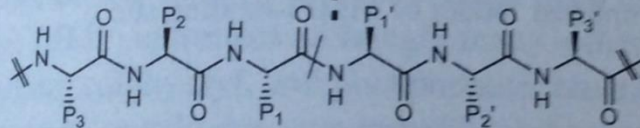
Pro - Gln - Gly : Ile - Ala - Gly

Sequence around the cleavage site

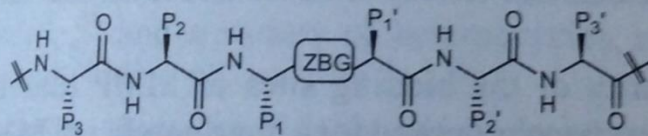
Pro - Gln - Gly : Leu - Leu - Ala



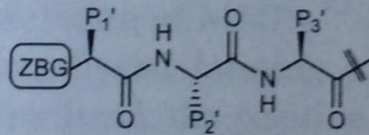
Enzyme subsites



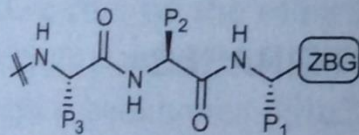
Natural substrate



Combined inhibitor



RHS inhibitor

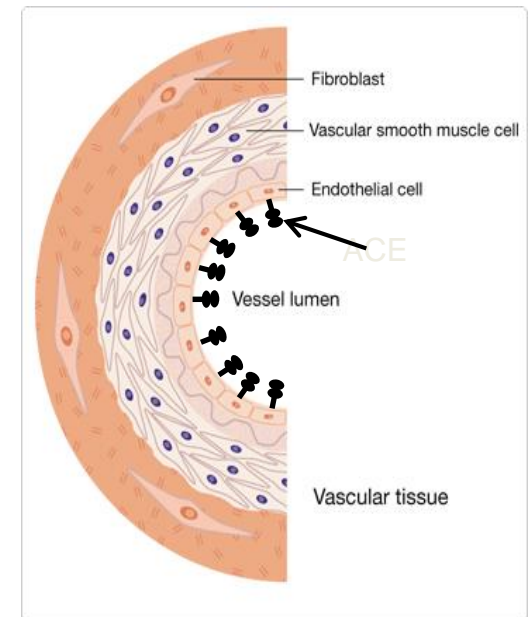
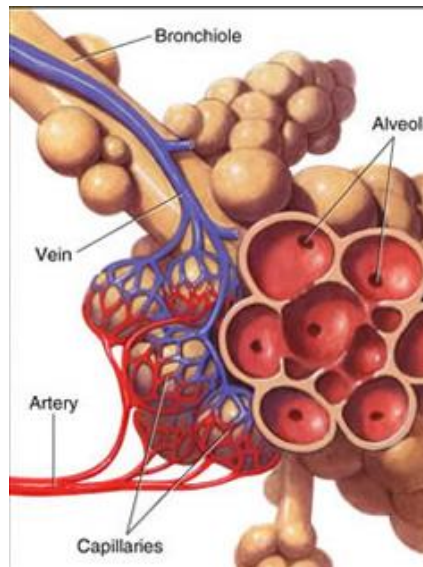
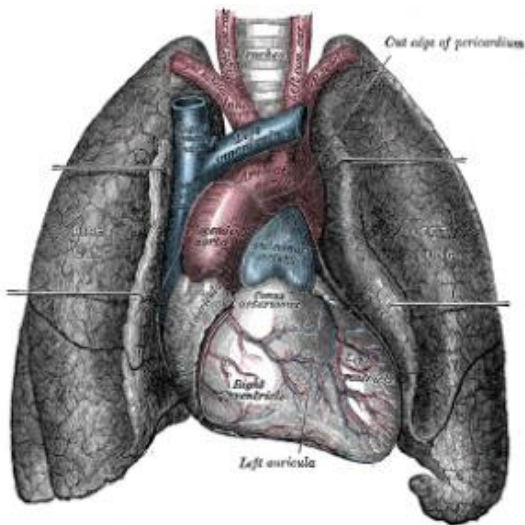


LHS inhibitor

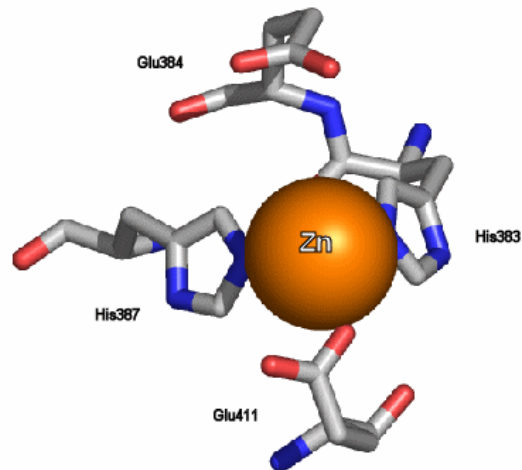
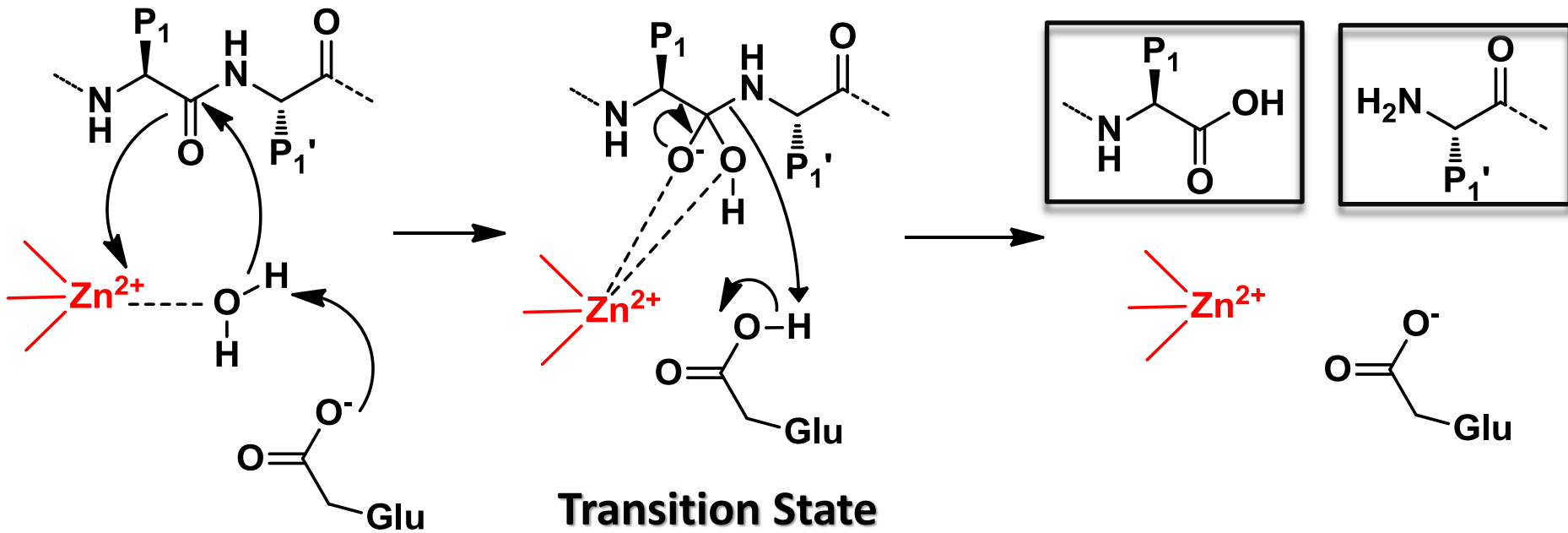
FIGURE 24.2 Representation of the design of matrix metalloproteinase inhibitors based on the peptide sequence around the cleavage site of collagen. ZBG, zinc-binding group; RHS, right-hand side; LHS, left-hand side. (Adapted from Ref. 12)

Enzima ACE

- **Metallo-proteasi** di membrana, localizzata soprattutto sull'endotelio dei capillari **polmonari e del tubulo renale**
- Catalizza la conversione del decapeptide Angiotensina I in Angiotensina II, mediante il taglio di due amminoacidi C-terminali (His-Leu)
- Responsabile anche del catabolismo della bradichinina

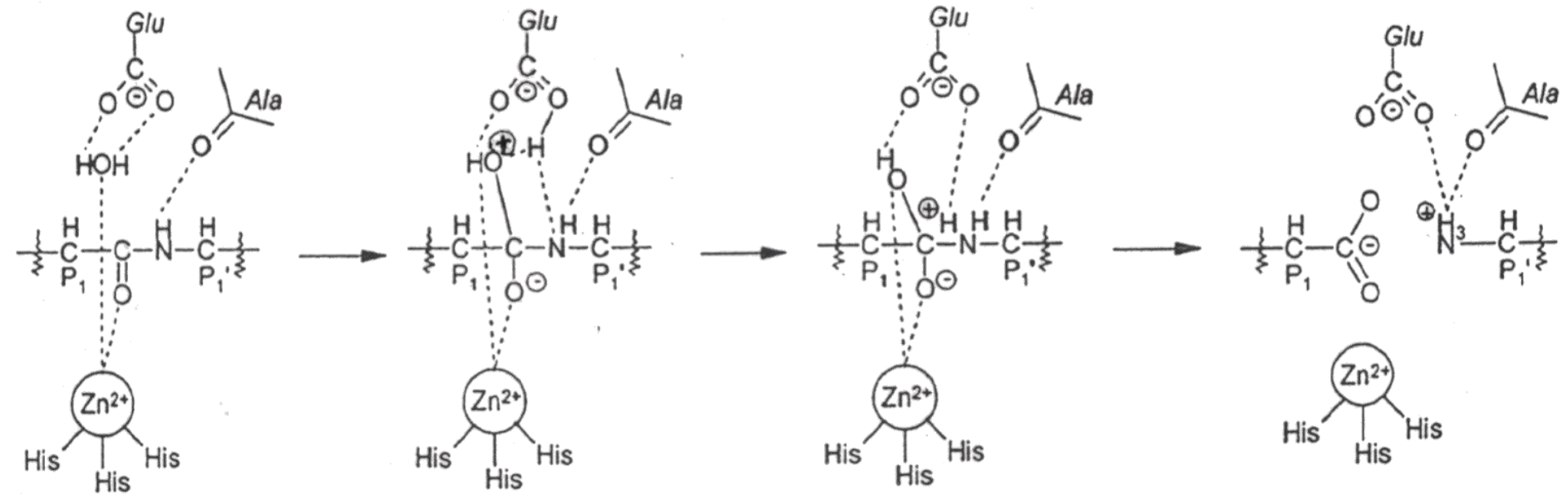


Meccanismo di azione



Enzima ACE

Meccanismo proteolitico



Angiotensina II: effetti sistemici

Angiotensina II



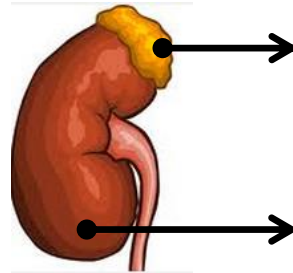
**Recettore AT-1
(sottende una G_q)**



- Inotropismo
- Vasocostrizione coronarica
- Ipertrofia ventricolo sinistro



- Vasocostrizione
- Ipertrofia Parete



- Liberazione ALDOSTERONE
- Liberazione CATECOLAMINE
- Riassorbimento nei tubuli prossimali di Na⁺/H₂O



- Attivazione ORTOSIMAPTICA
- Liberazione VASOPRESSINA

**TERMINALI
ORTOSIMPATICI**

- Liberazione NORADRENALINA

Farmaci ACE - Inibitori

Inibiscono l'**ACE** (Angiotensin Converting Enzyme) responsabile della conversione dell'Angiotensina I in Angiotensina II



- Riduzione della quota ematica di Angiotensina II
- Riduzione dei livelli plasmatici e urinari di Aldosterone
- Riduzione della Noradrenalina plasmatica
- Riduzione dei livelli plasmatici e urinari di Vasopressina
- Aumento dell'attività reninica plasmatica
- Aumento della Bradichinina →

| | | |
|---|---|--|
| [| - | comparsa tosse secca, irritante entro 2 mesi dall'inizio terapia |
| | - | più frequente nelle femmine |
| | - | scompare entro 1-2 settimane dalla sospensione del farmaco |

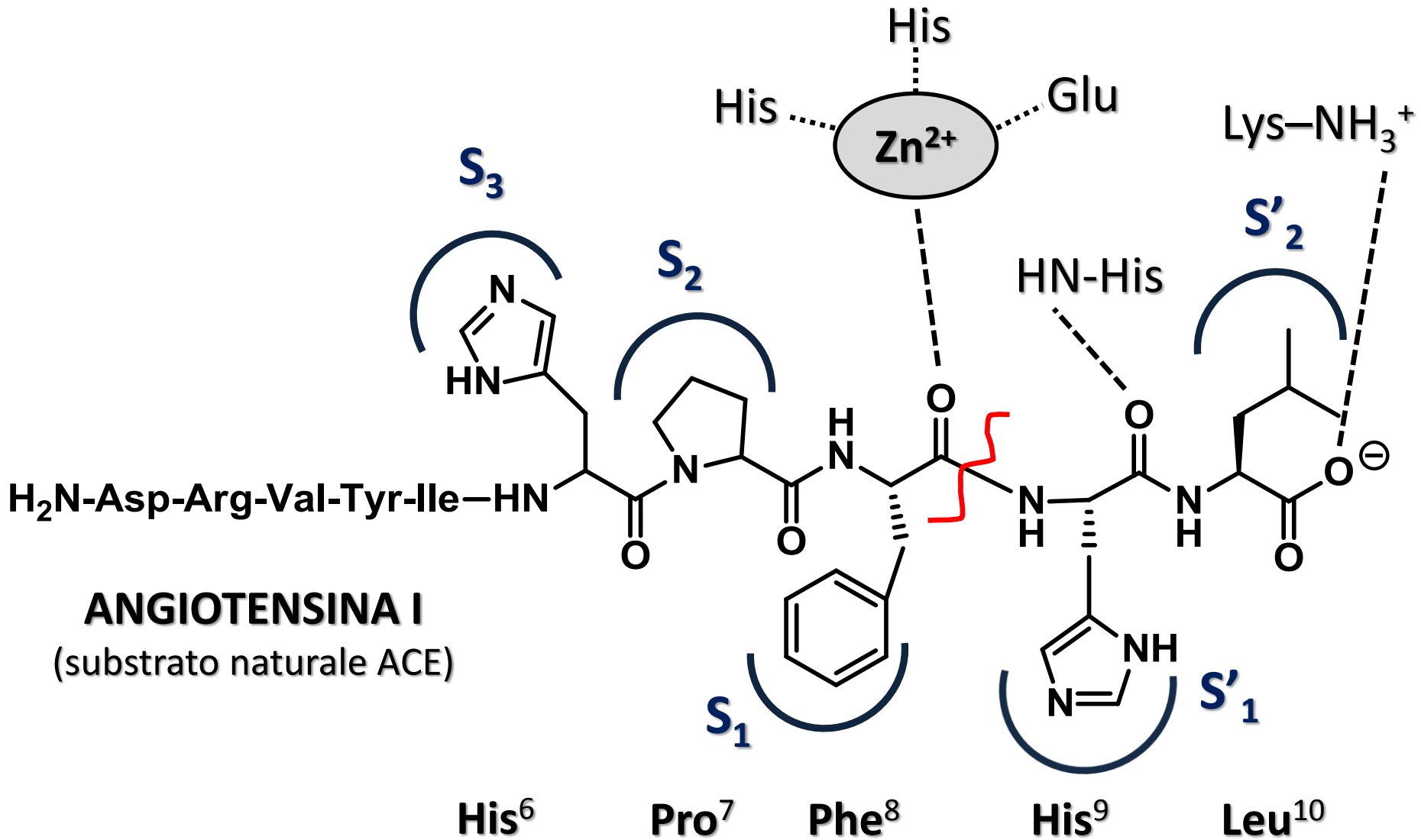
ACE – Inibitori: classificazione

- **Derivati Sulfidrilici**
- **Derivati Fosfinici**
- **Derivati Carbossilici**
- **Derivati Fosfonici**

Differiscono per tre proprietà

- ✓ **Efficacia**
- ✓ **Inibizione dell'ACE**
- ✓ **Farmacocinetica** →
 - Estensione dell'assorbimento
 - Emivita plasmatica
 - Distribuzione ai tessuti
 - Effetto del cibo sull'assorbimento

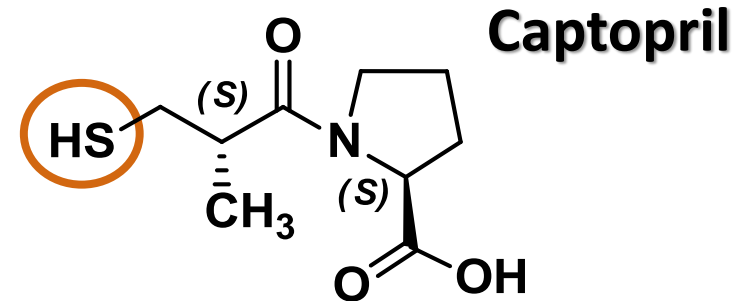
Interazioni ACE-Angiotensina I



ACE-Inibitori: Derivati Sulfidrilici

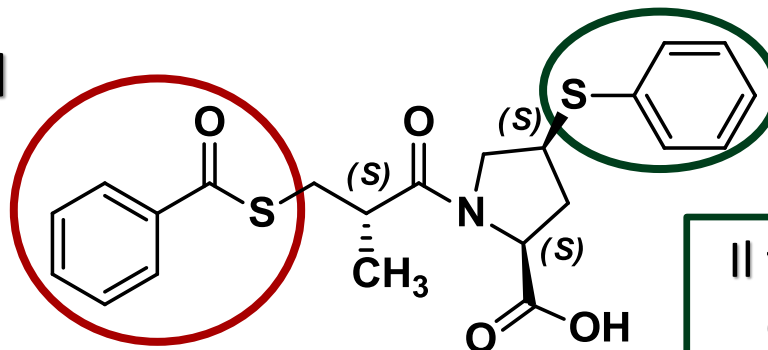
- 1970 → Dal veleno della vipera brasiliana *Bothropos jararaca* vengono estratti alcuni peptidi ACE-inibitori
- Il più attivo è la **teprotide**: **H₂N-Glu-Trp-Pro-Arg-Gln-Ile-Pro-Pro-COOH**
- L'effetto farmacologico è in larga parte ascrivibile alla Pro C-terminale
- L'introduzione del gruppo metil-mercaptopropanoil sulla L-Pro porta allo sviluppo del *captopril*

- Il gruppo tiolico è un chelante migliore del **carbossilato**
- Dimerizza (formazione di ponti disolfuro) producendo derivati inattivi → **breve emivita**



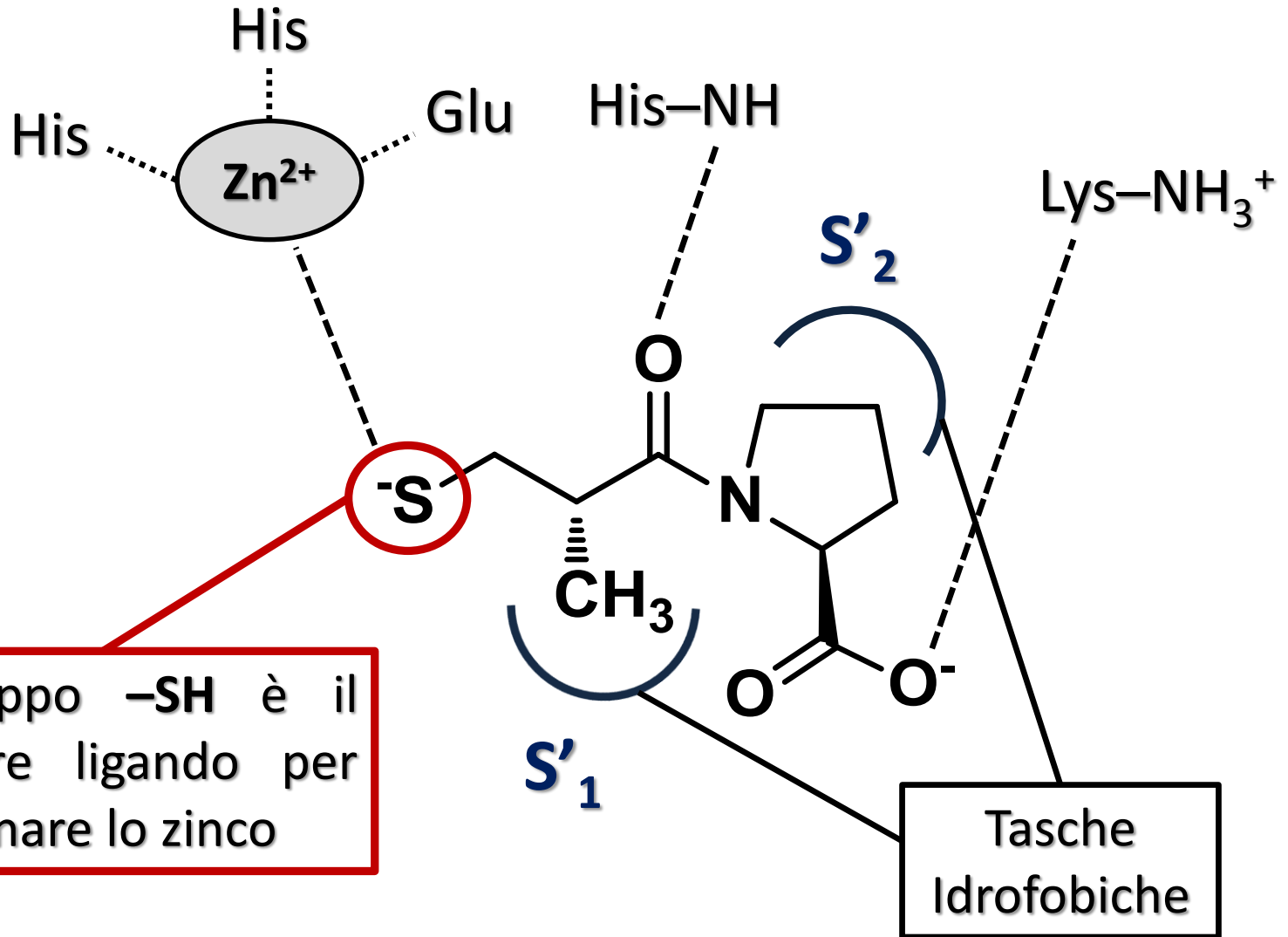
Zofenopril

Profarmaco: Porzione
sulfidrilica liberata in vivo



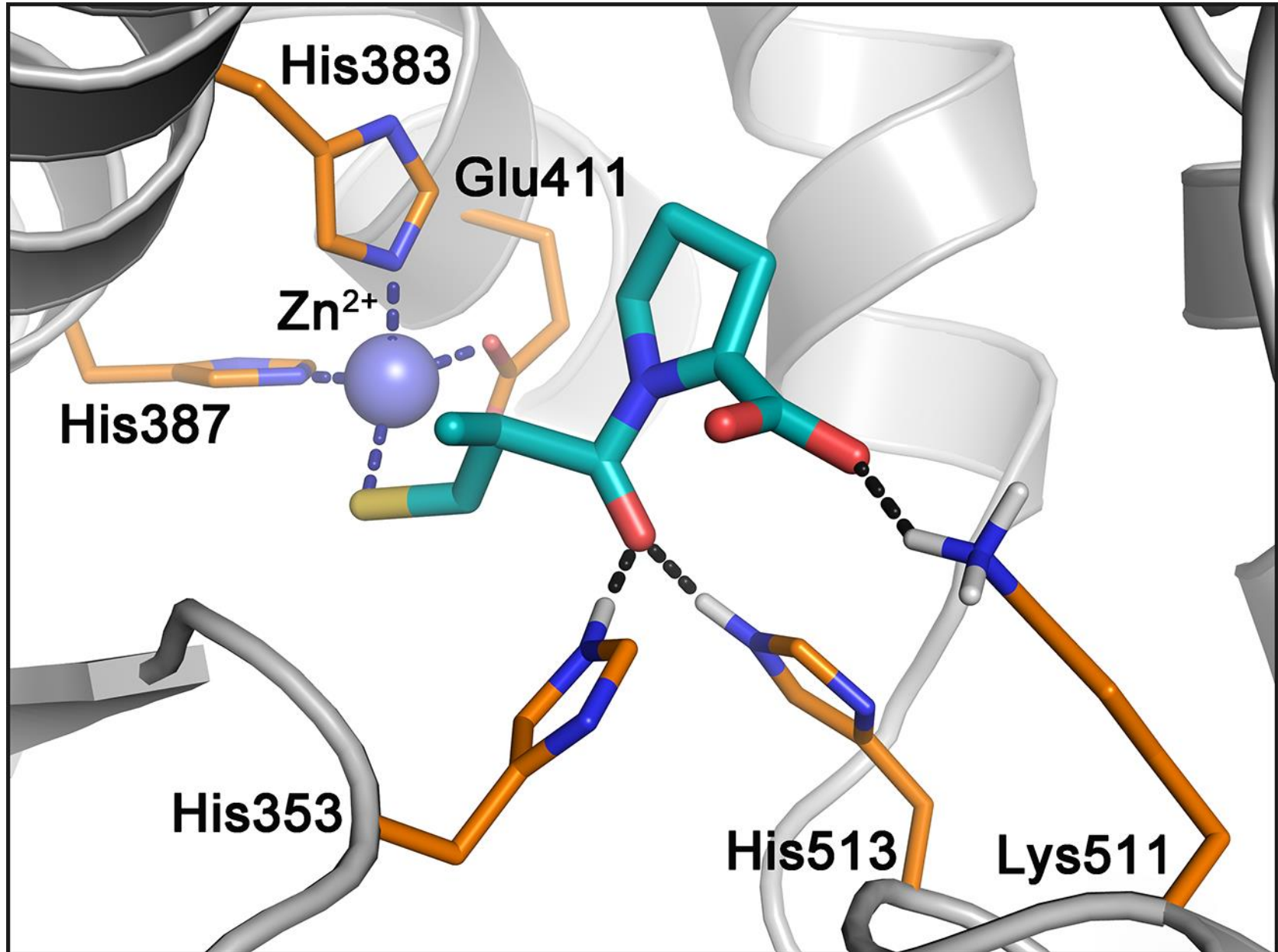
Il fenile mima la Leu¹⁰
dell'Angiotensina I

Captopril/ACE: Interazioni di binding



Il gruppo -SH è il migliore ligando per coordinare lo zinco

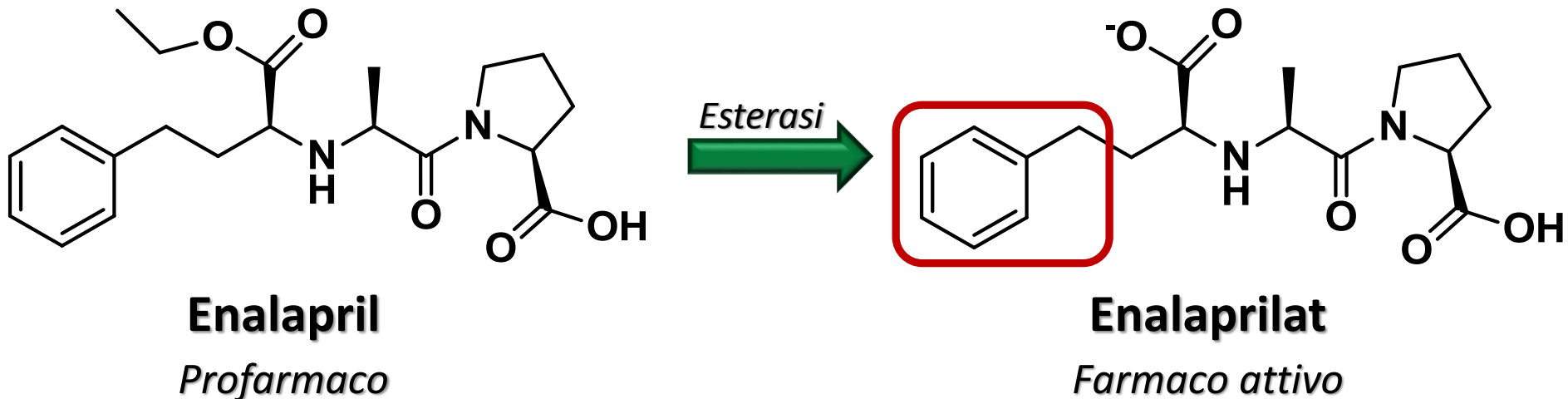
Captopril/ACE: Interazioni di binding



ACE-Inibitori: Derivati Carbossilici

Progettati per evitare i problemi farmacocinetici dei derivati sulfidrilici

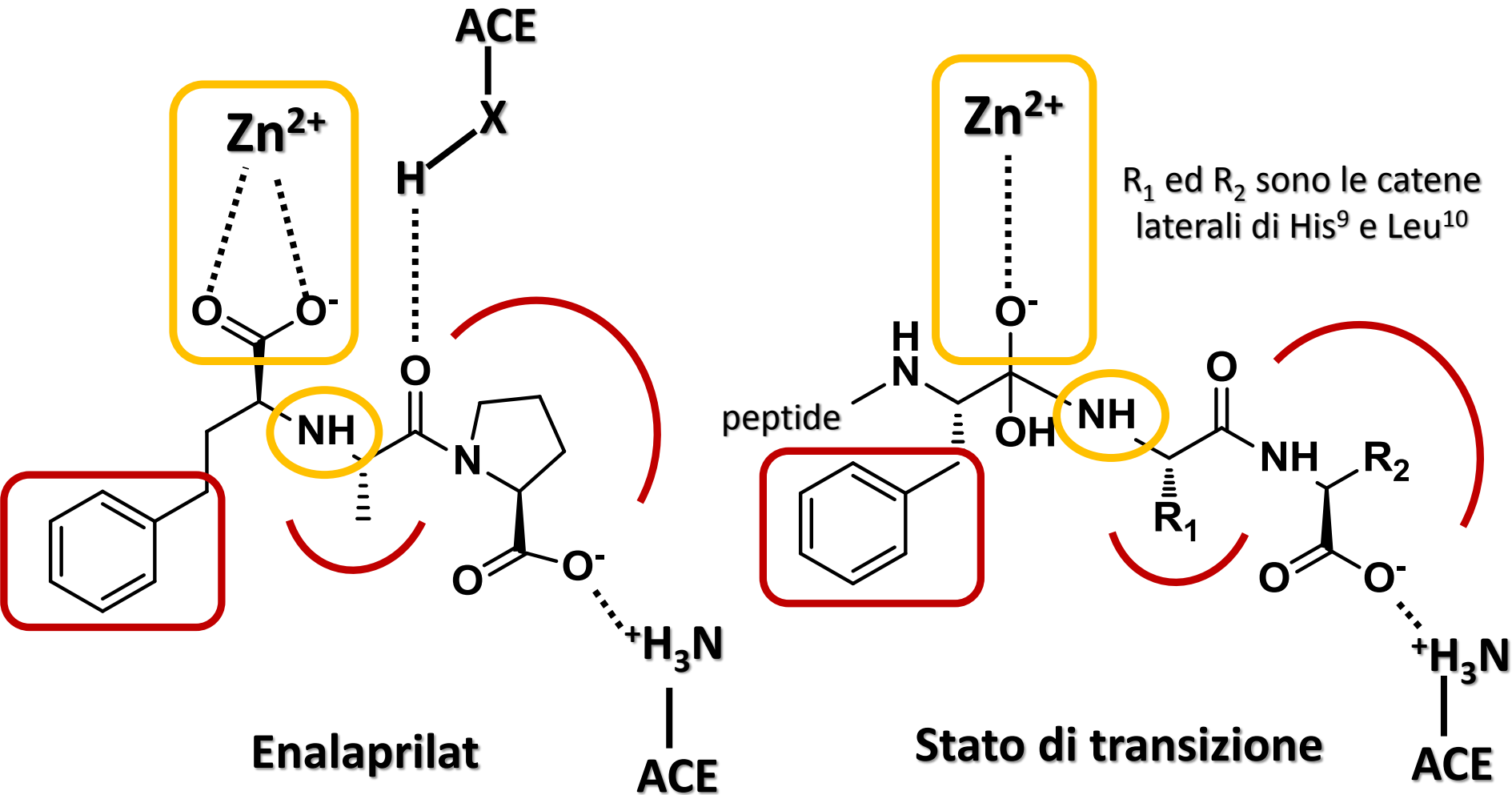
Spesso somministrati in forma di profarmaci esterei per migliorare la scarsa biodisponibilità orale dovuta alla presenza di 2 gruppi carbossilici



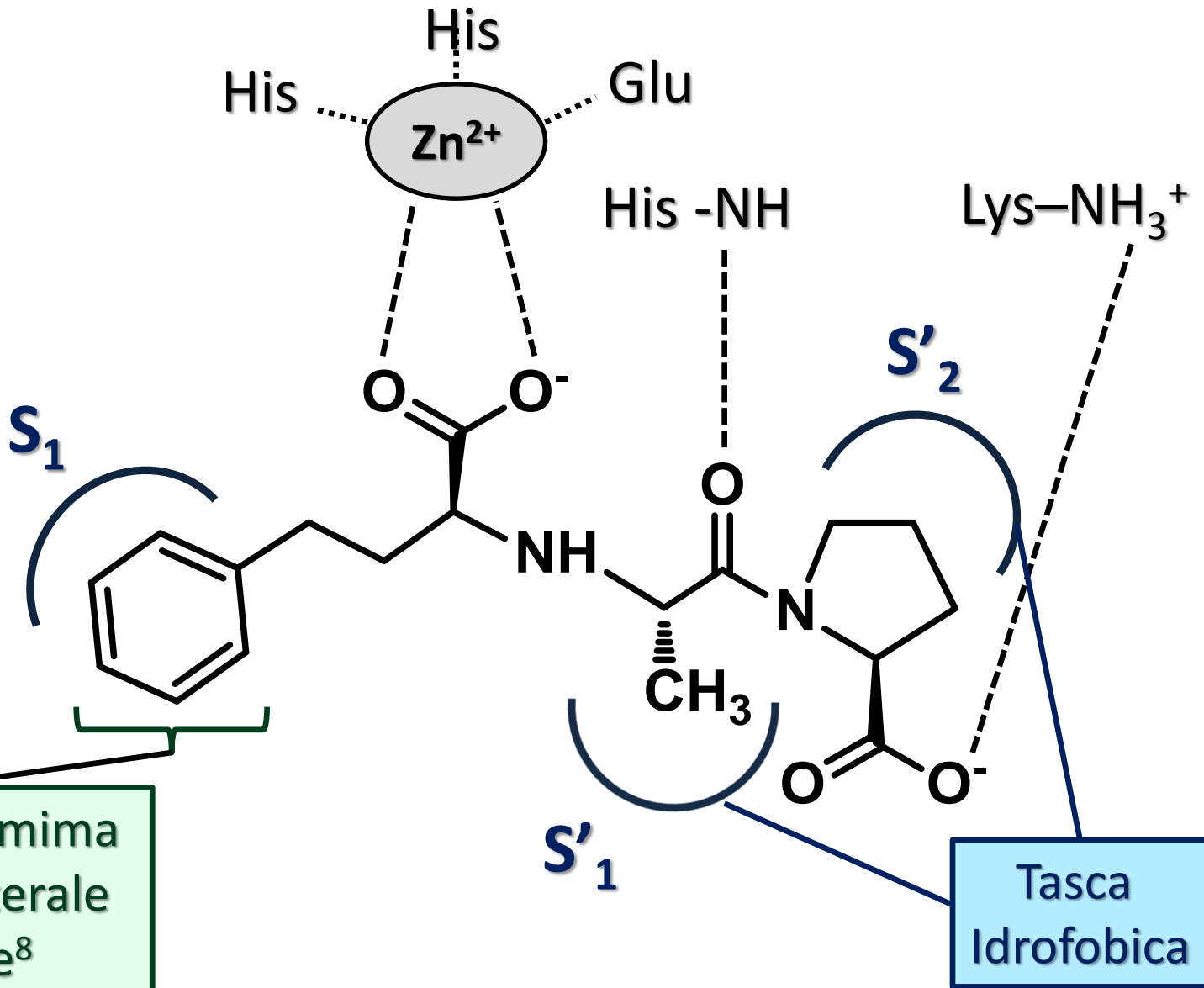
- L'enalaprilat è 10 volte più attivo del captopril
- Il sostituente fenil-etilico mima la catena laterale della Phe⁸

ACE-Inibitori: Derivati Carbossilici

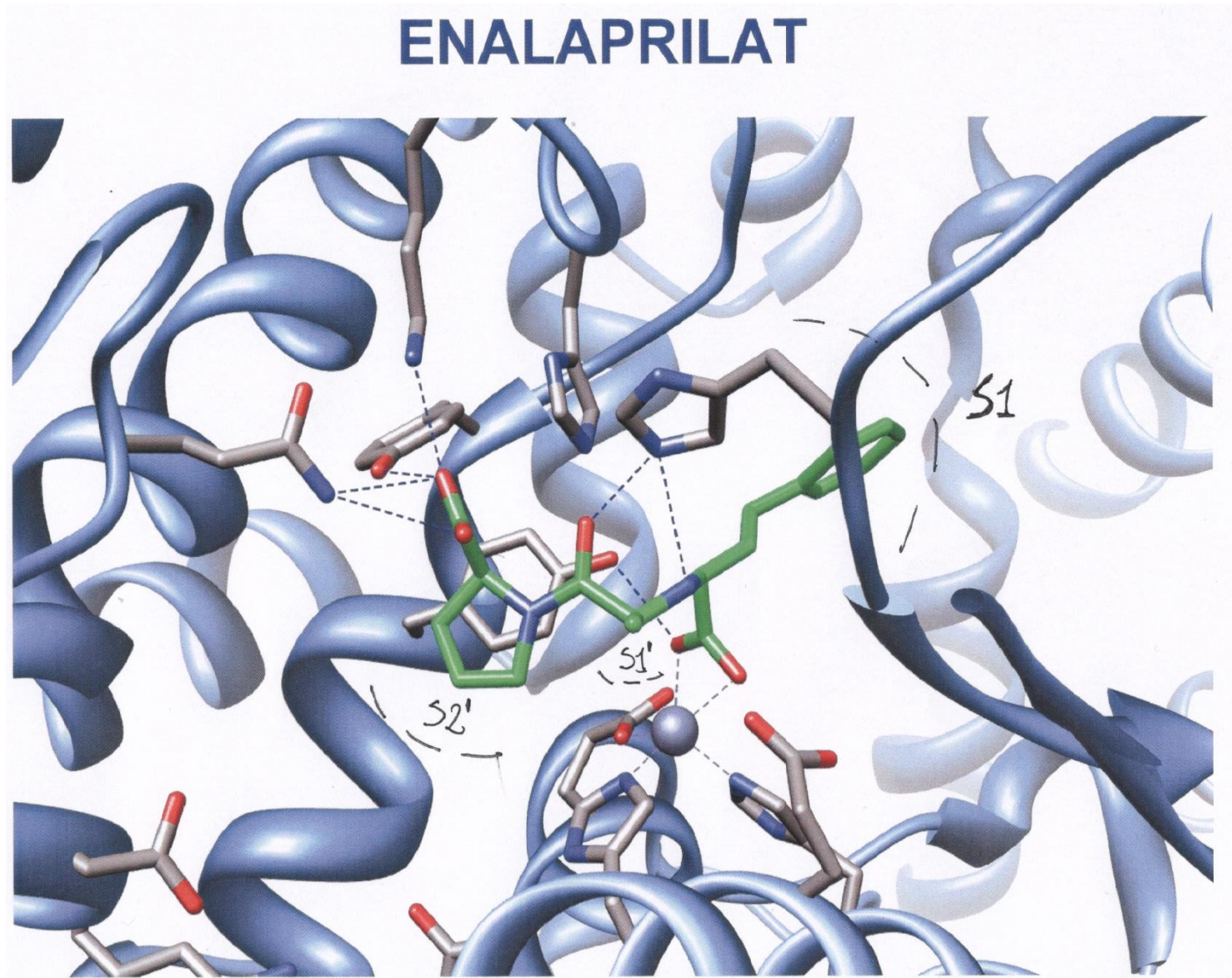
L'enalaprilat agisce mimando lo stato di transizione della reazione di idrolisi dell'angiotensina I da parte dell'ACE



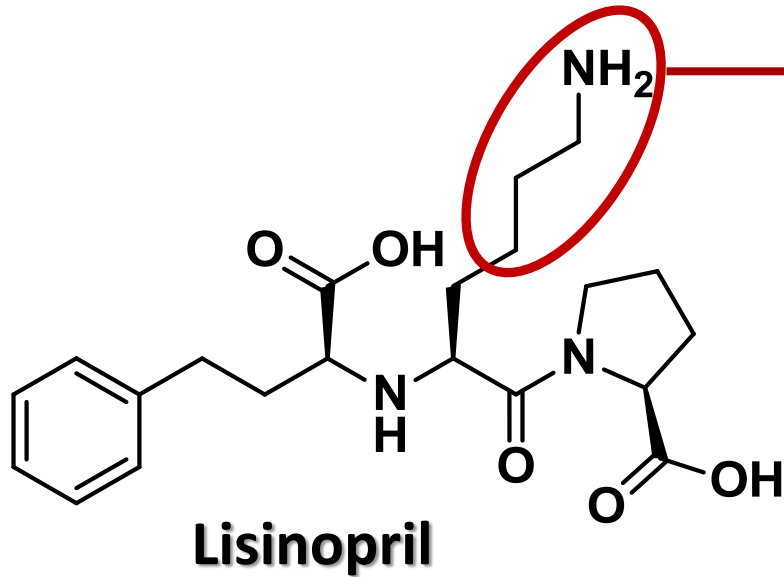
Enalaprilat/ACE: Interazioni di binding



Enalaprilat/ACE: Interazioni di binding

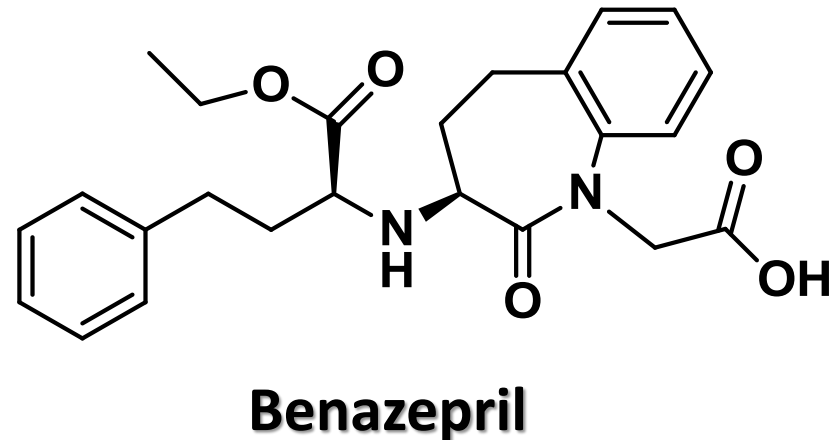
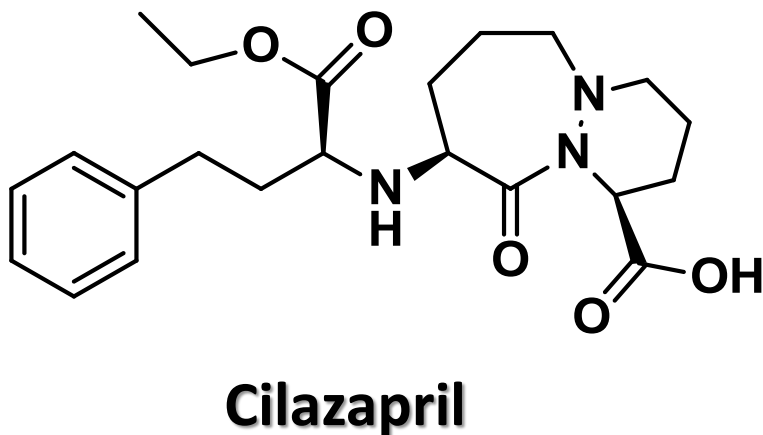


ACE-Inibitori: Derivati Carbossilici

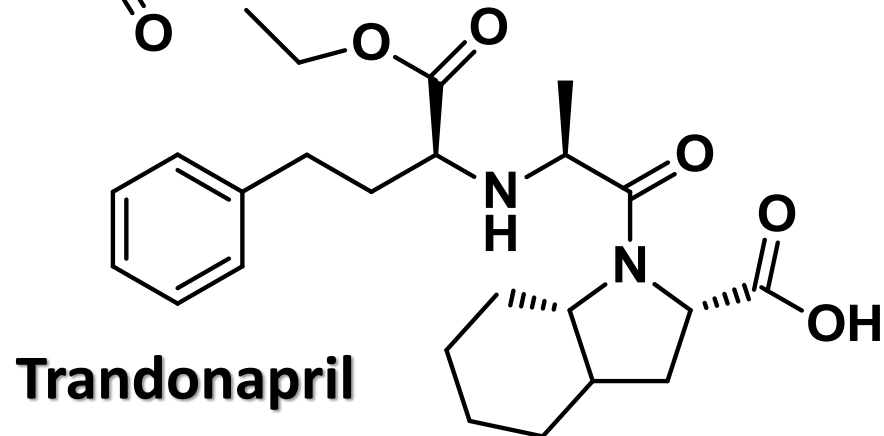
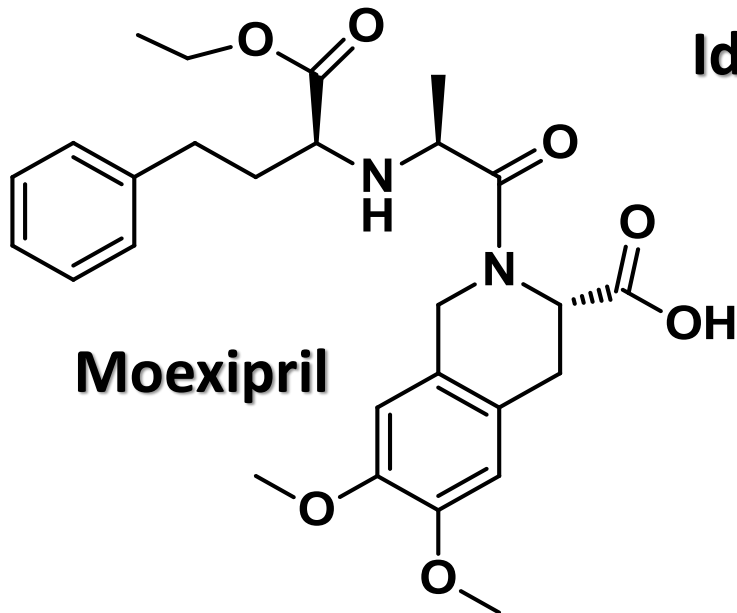
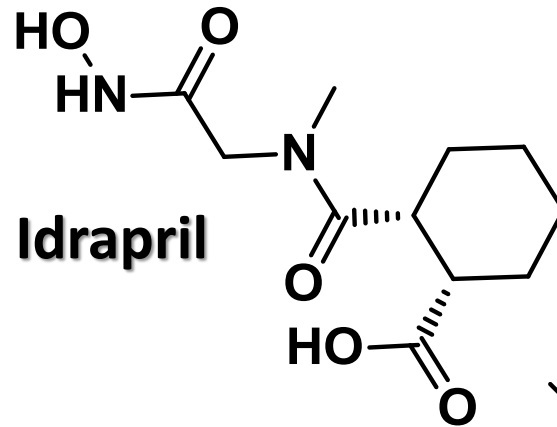
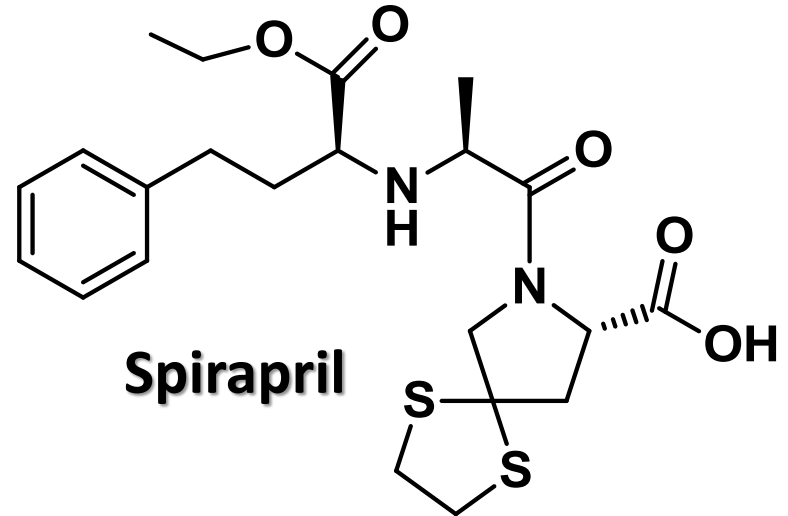
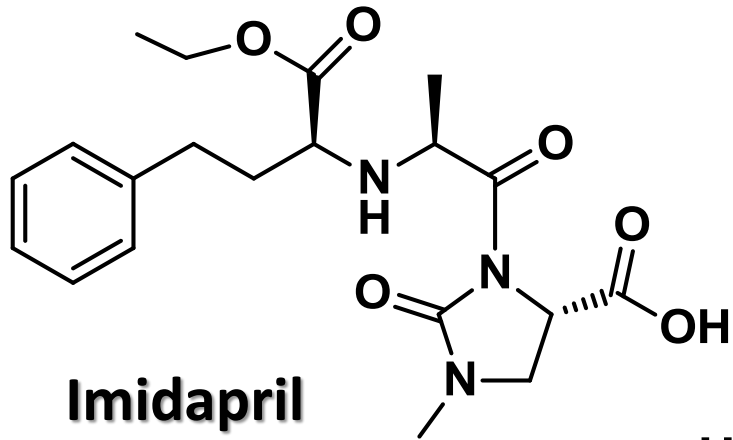


Catena flessibile con possibilità di ripiegamento, con il gruppo -NH₂ protonato a pH fisiologico:

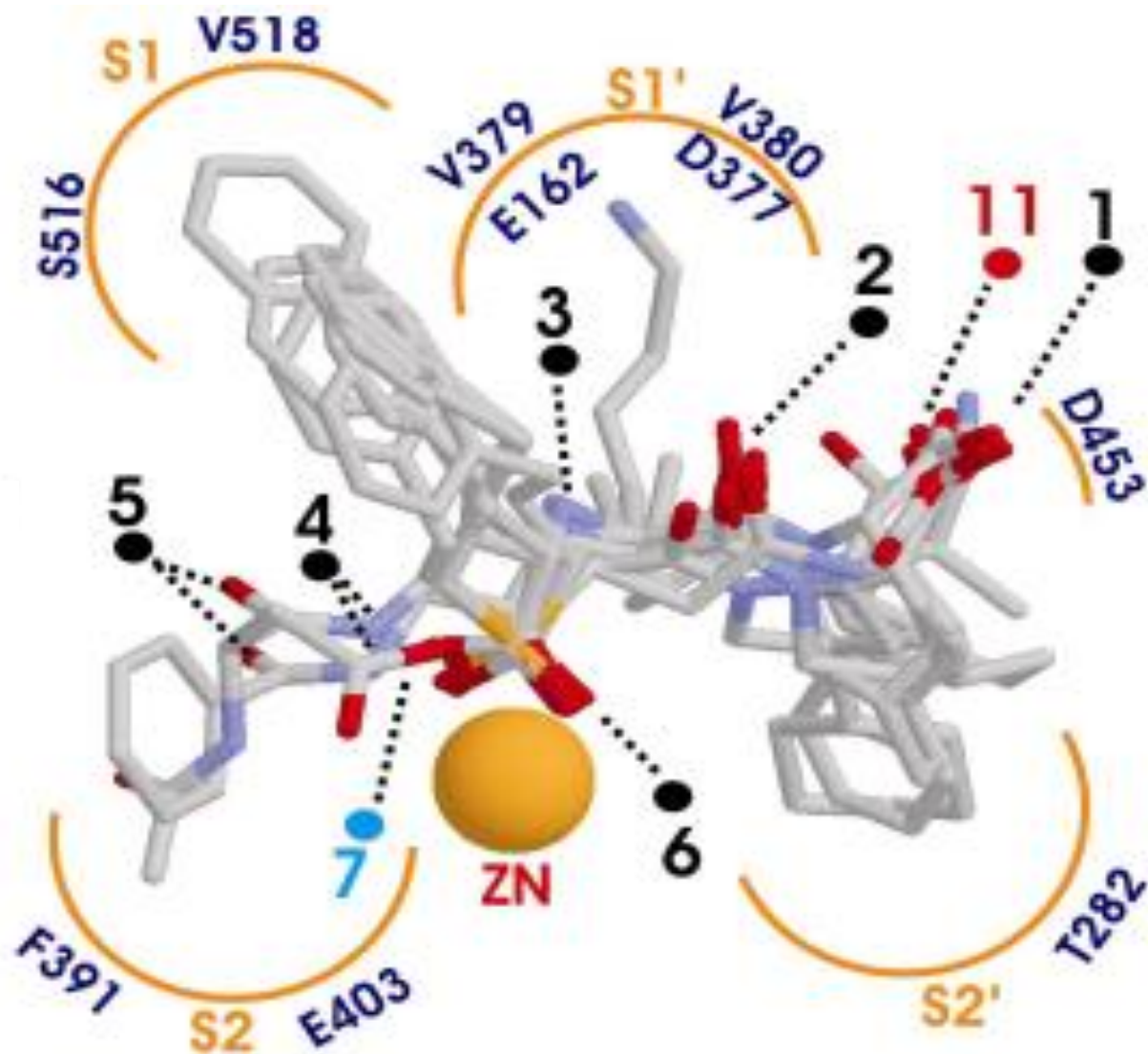
- instaurazione di interazioni favorevoli in una tasca anionica accessoria: potenza ↑
- il farmaco ha natura zwitterionica (carica netta zero) e viene assorbito come tale.
- lega fortemente le proteine plasmatiche allungando l'emivita del farmaco.



ACE-Inibitori: Derivati Carbossilici



ACE-Inibitori: Farmacoforo



ACE-Inibitori: Derivati Fosfinici

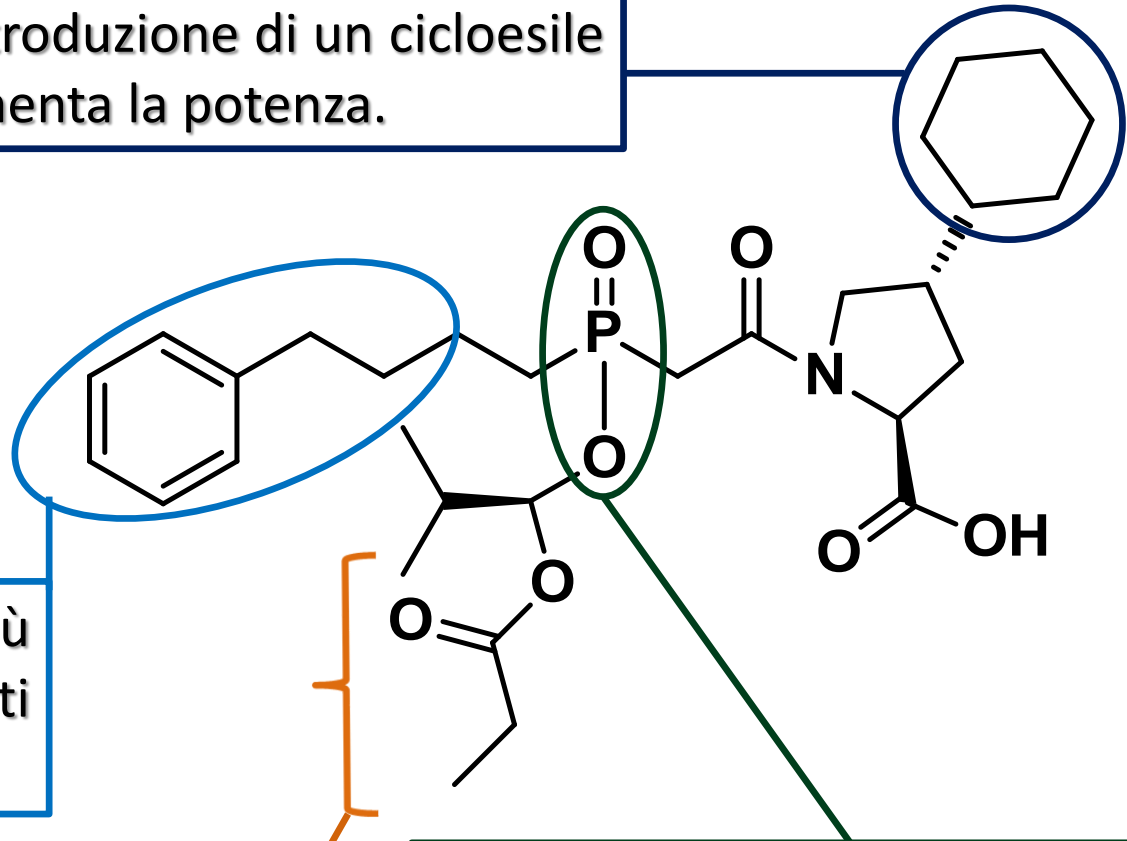
L'introduzione di un cicloesile aumenta la potenza.

Fosinopril
Profarmaco

Catena fenil-alchilica più lunga rispetto ai derivati carbossilici.

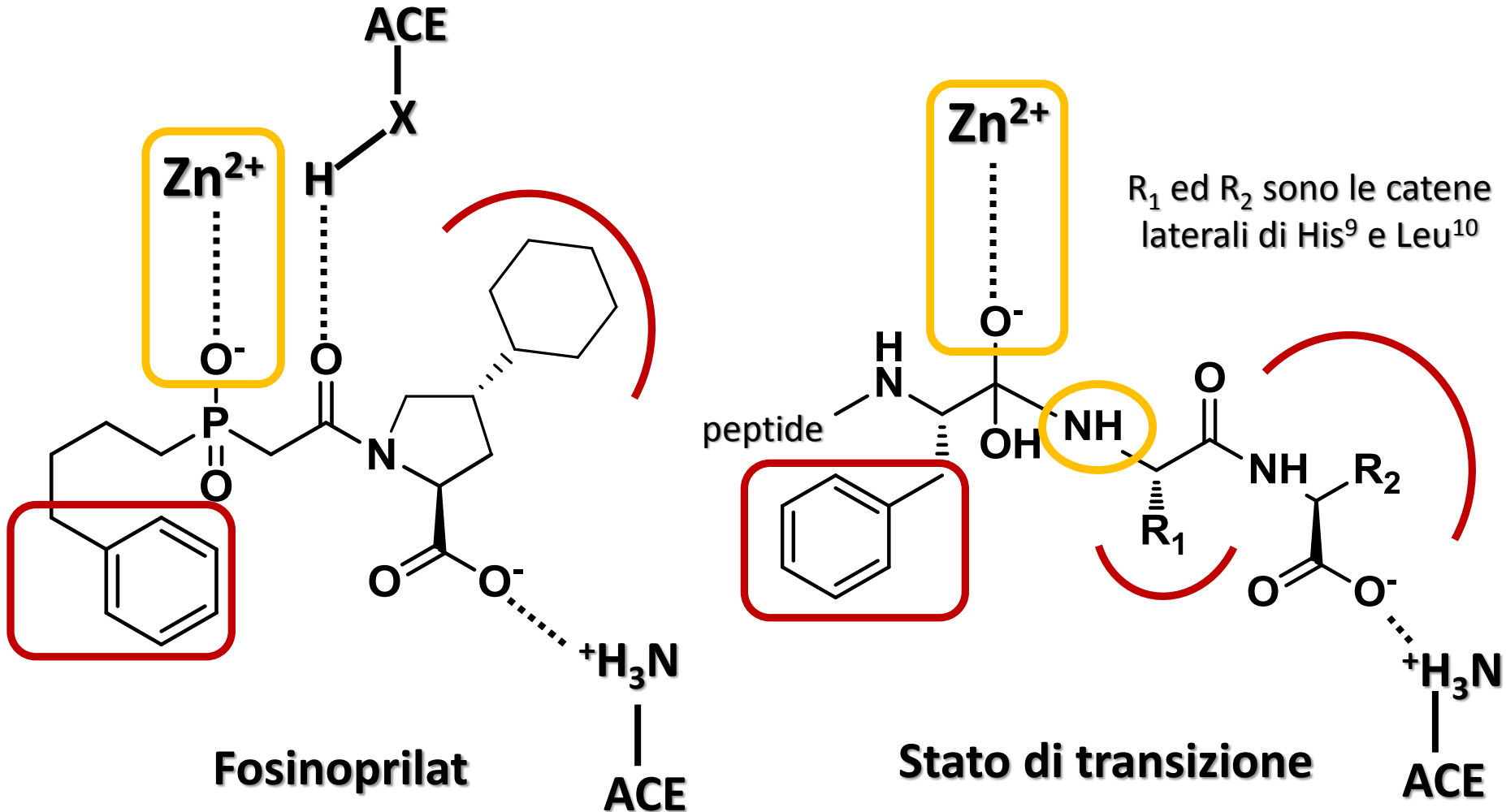
Porzione liberata *in vivo* dalle esterasi.

Il gruppo fosfinico mima in modo più rispondente lo stato di transizione dell'idrolisi dell'Angiotensina I da parte dell'ACE.

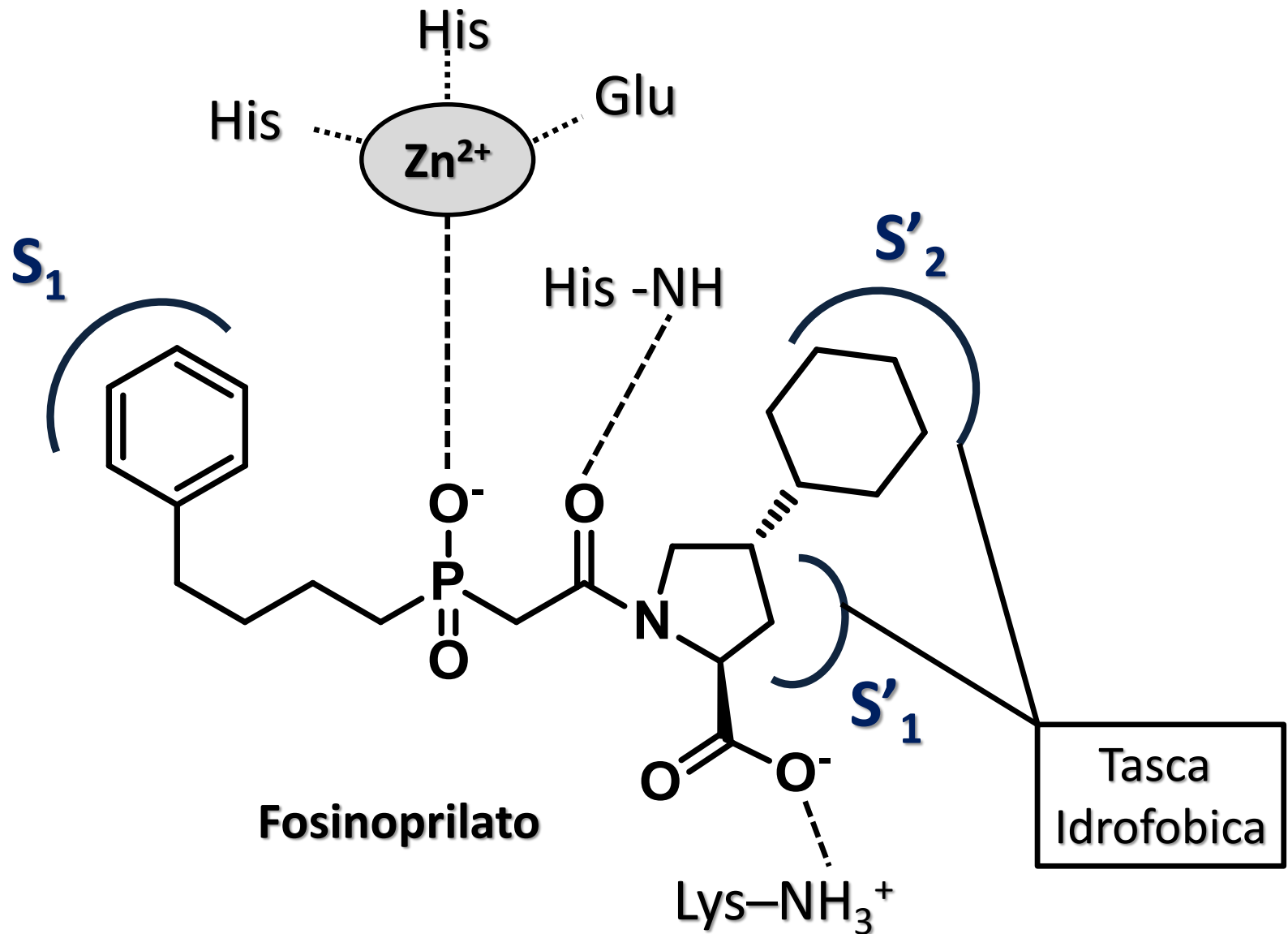


ACE-Inibitori: Derivati Fosfinici

Il fosinoprilat agisce mimando lo stato di transizione della reazione di idrolisi dell'angiotensina I da parte dell'ACE

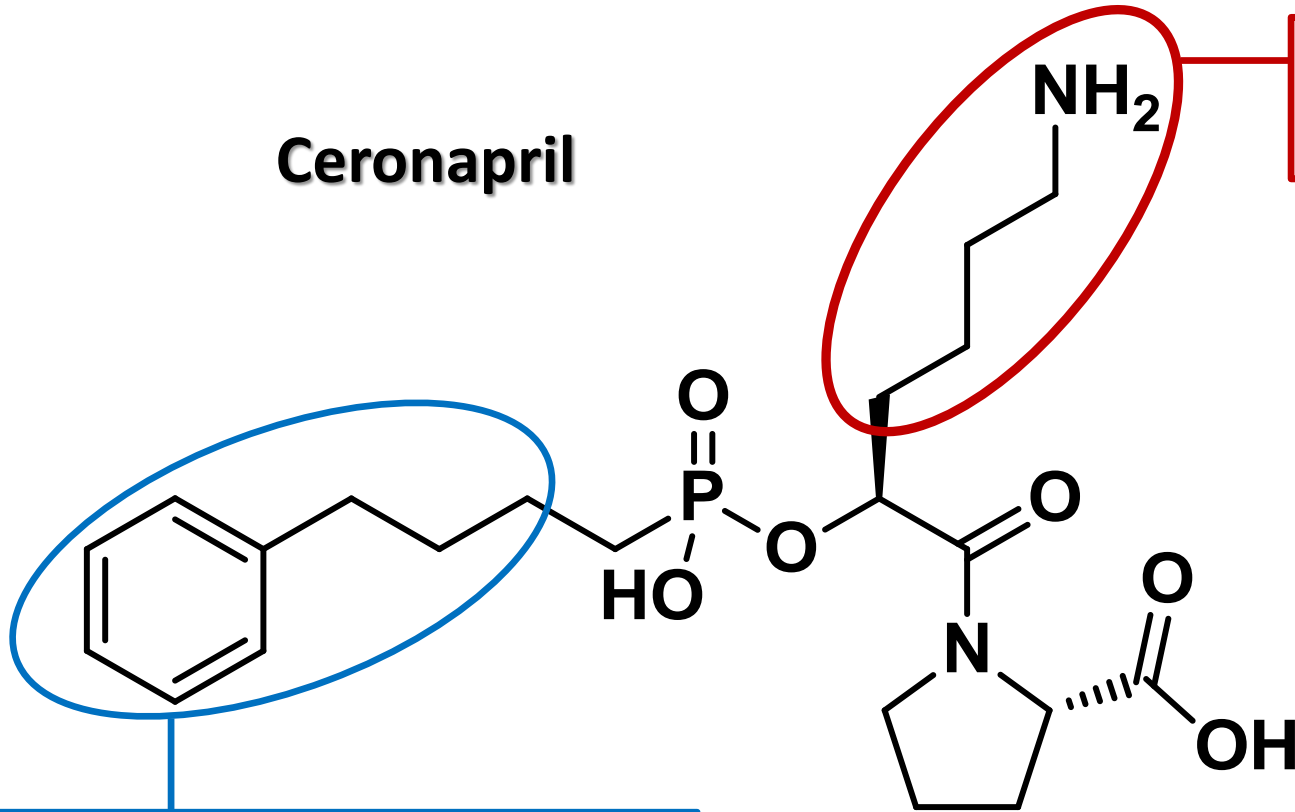


Fosinoprilat/ACE: Interazioni di binding



ACE-Inibitori: Derivati Fosfonici

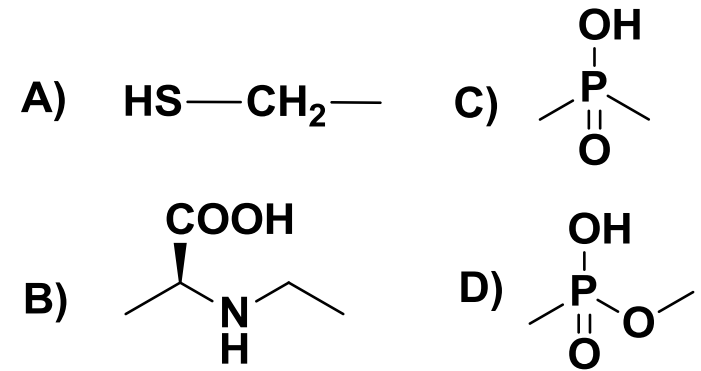
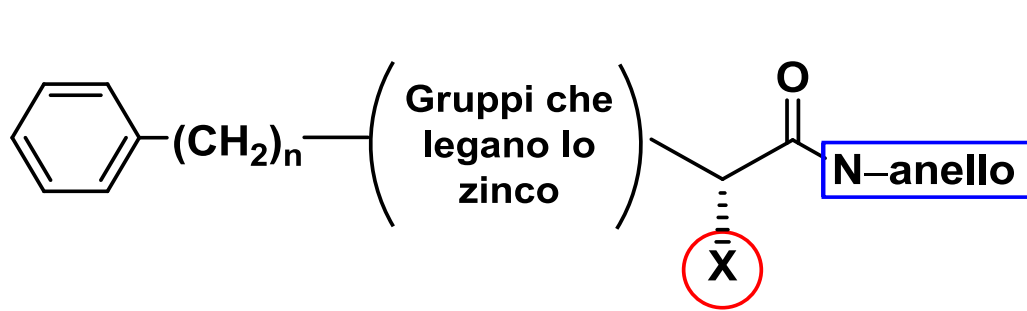
Ceronapril



Catena laterale
del lisinopril

Catena fenil-alchilica più lunga
rispetto ai derivati carbossilici
(come nel fosinopril).

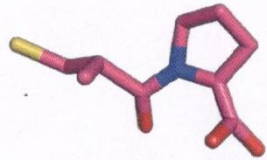
ACE-Inibitori: Relazioni Struttura Attività



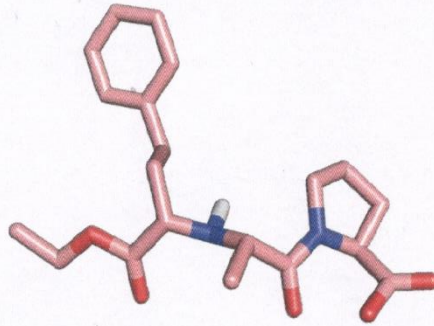
Gruppi che legano lo zinco

- L'anello azotato deve contenere un **-COOH** che mimi il C-terminale del substrato
- Anelli eterociclici idrofobici di grandi dimensioni sull'anello azotato incrementano la potenza e modificano i parametri farmacocinetici
- Tra i gruppi chelanti, l'**-SH** è il migliore; le catene laterali fenil-alchiliche nei derivati carbossilici, fosfinici e fosfonici ne compensano l'azione
- I derivati sulfidrilici formano disolfuri che abbreviano la durata d'azione.
- Carbossilati, fosfinati e fosfonati mimano lo stato di transizione
- L'esterificazione di carbossilati e fosfinati dà profarmaci biodisponibili per os
- L'**X** di norma è un metile

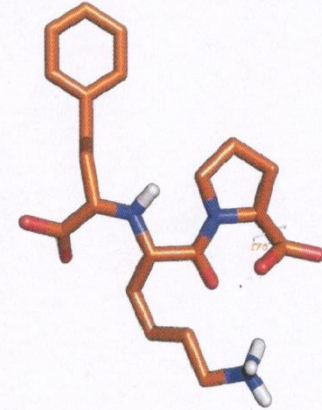
ACE Inibitori: Strutture 3D



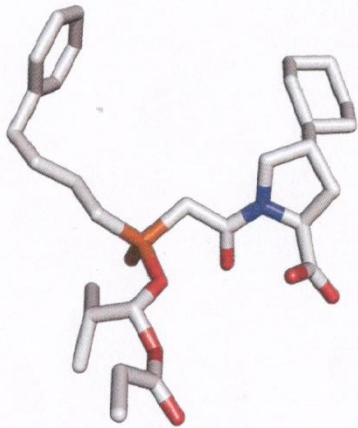
CAPTOPRIL



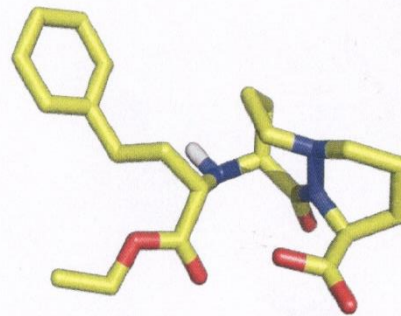
ENALAPRIL



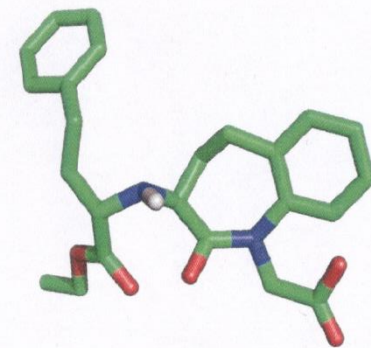
LISINOPRIL



FOSINOPRIL

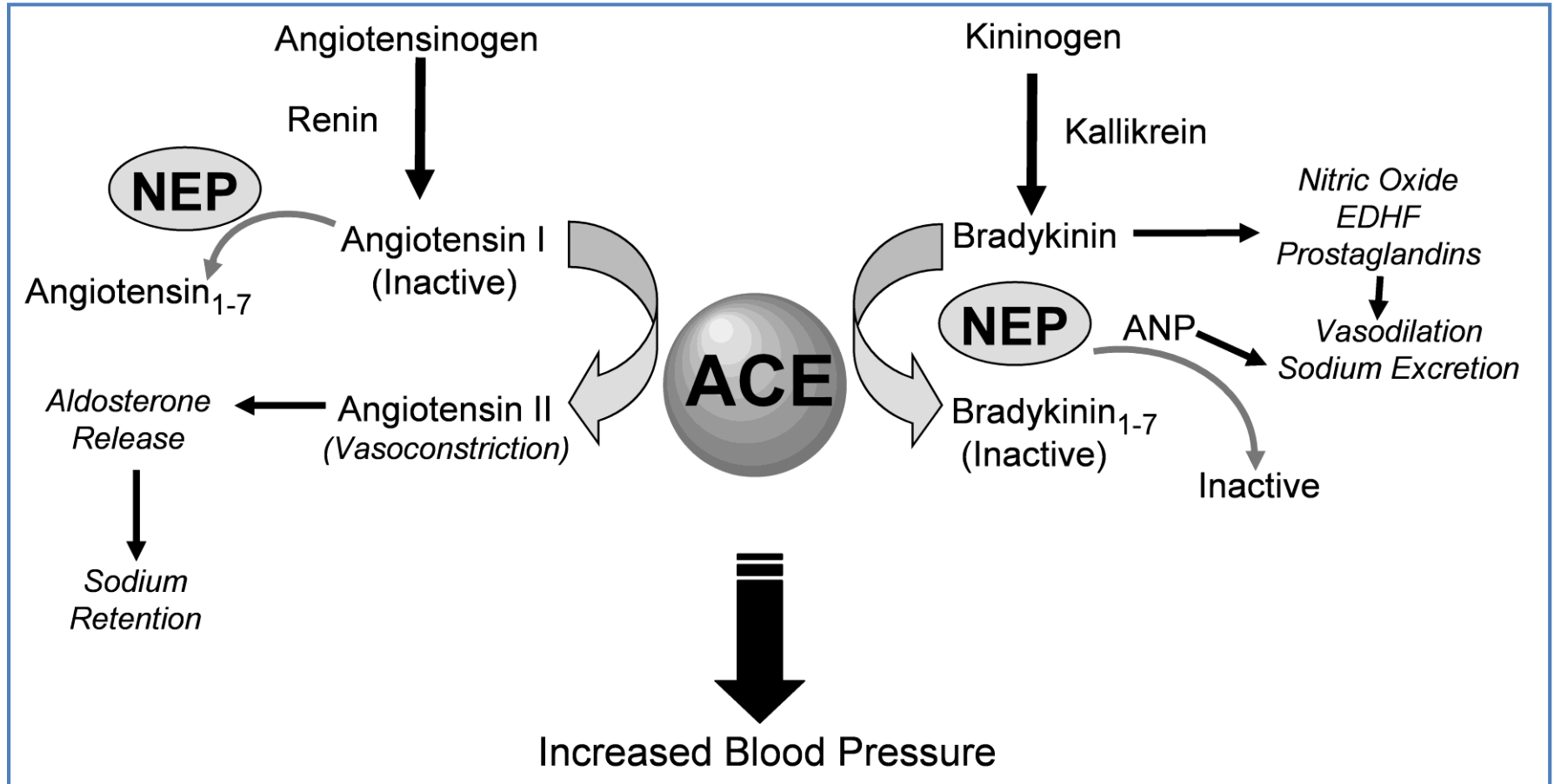


CILAZAPRIL



BENAZEPRIL

ACE-Inibitori: Effetti Collaterali



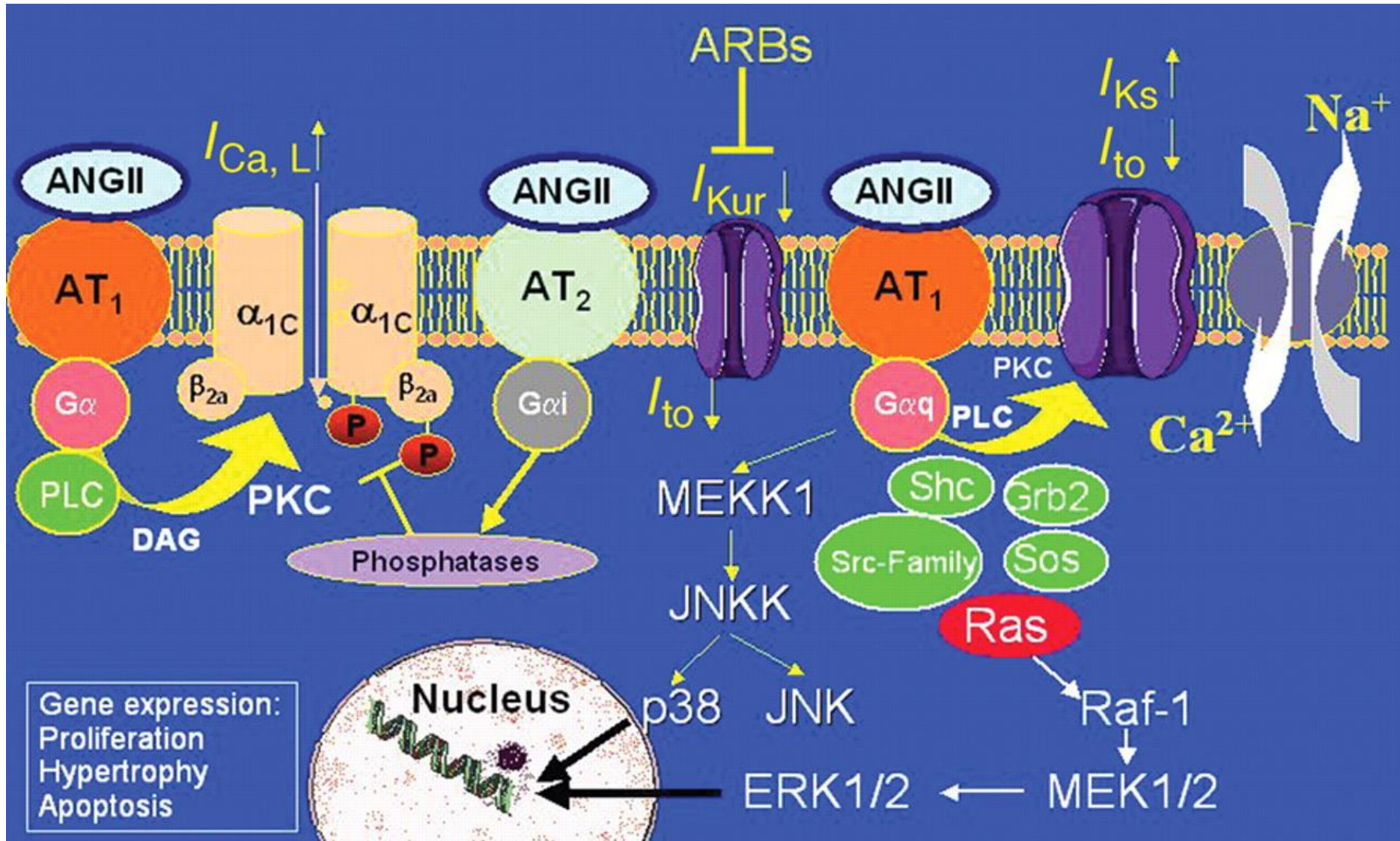
Antagonisti Recettoriali Angiotensina II (Sartani)

Antagonizzando il legame dell'Angiotensina II al recettore **AT-1**,
inibiscono le risposte mediate dall'attivazione dello stesso



**Possiedono i requisiti Farmacoforici responsabili dell'affinità
dell'octapeptide Angiotensina II per il proprio recettore, ma
non quelli a cui è dovuta l'attività intrinseca**

Recettori dell'Angiotensina II



Angiotensina II: effetti sistemici

Angiotensina II



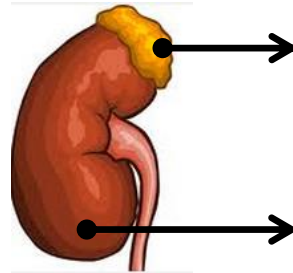
**Recettore AT-1
(sottende una G_q)**



- Inotropismo
- Vasocostrizione coronarica
- Ipertrofia ventricolo sinistro



- Vasocostrizione
- Ipertrofia Parete



- Liberazione ALDOSTERONE
- Liberazione CATECOLAMINE
- Riassorbimento nei tubuli prossimali di Na⁺/H₂O



- Attivazione ORTOSIMPATICA
- Liberazione VASOPRESSINA

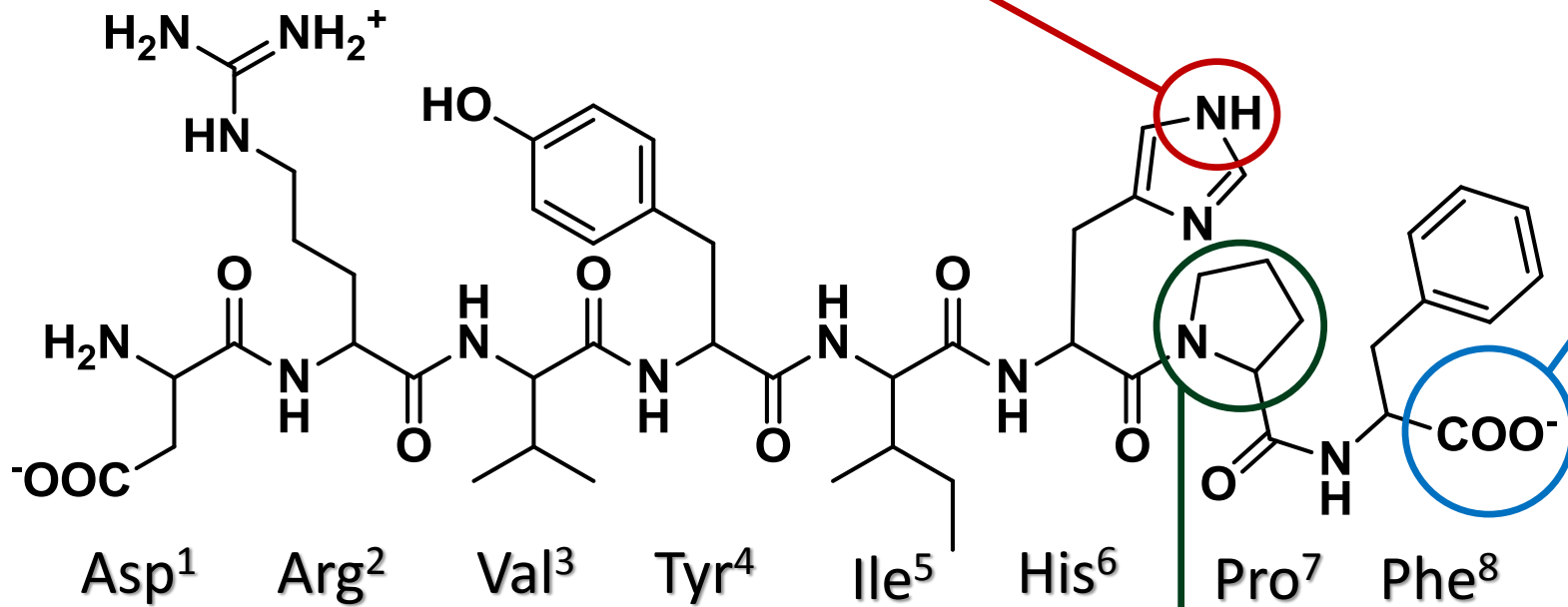
**TERMINALI
ORTOSIMPATICI**

- Liberazione NORADRENALINA

Angiotensina II: Punti Farmacoforici

-NH- imidazolico donatore di legame a idrogeno responsabile dell'attivazione recettoriale

Carbossilato forma un ponte salino con la controparte recettoriale, permettendo l'aggancio dell'Angiotensina II al recettore



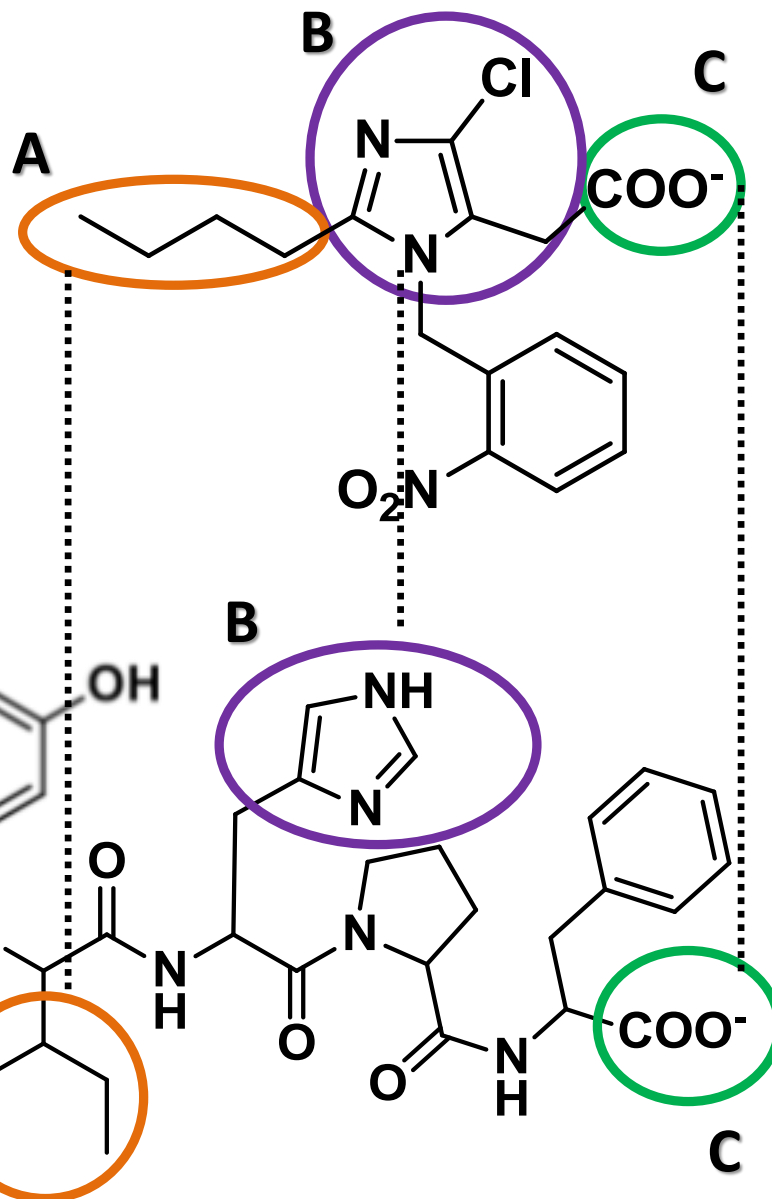
Angiotensina II

Prolina consente la corretta geometria d'interazione

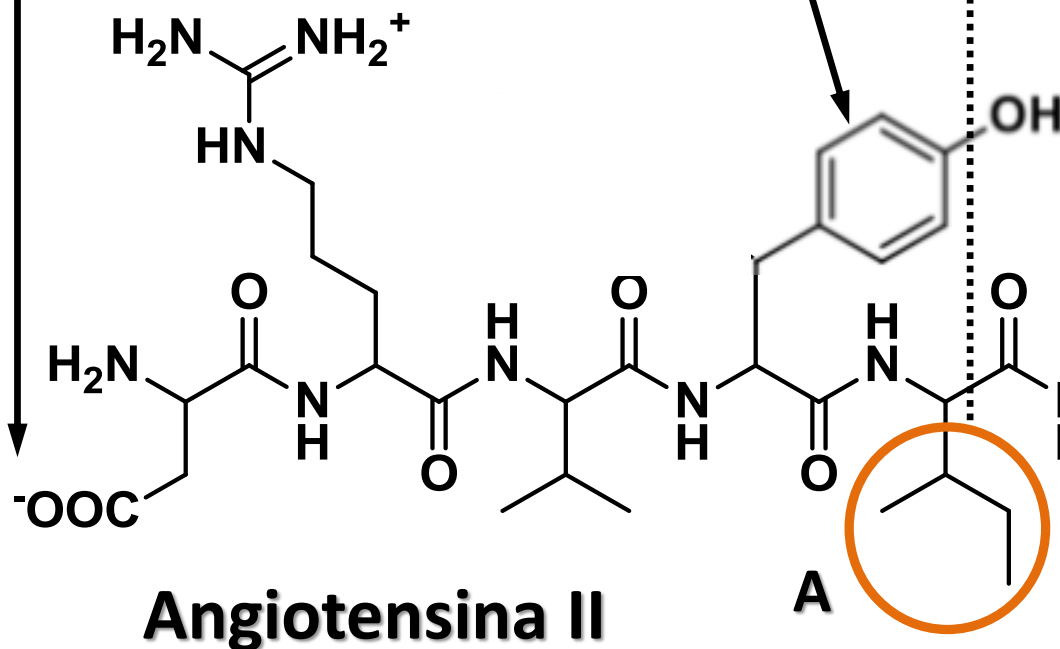
Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1

S-8308

$IC_{50} = 15 \mu M$



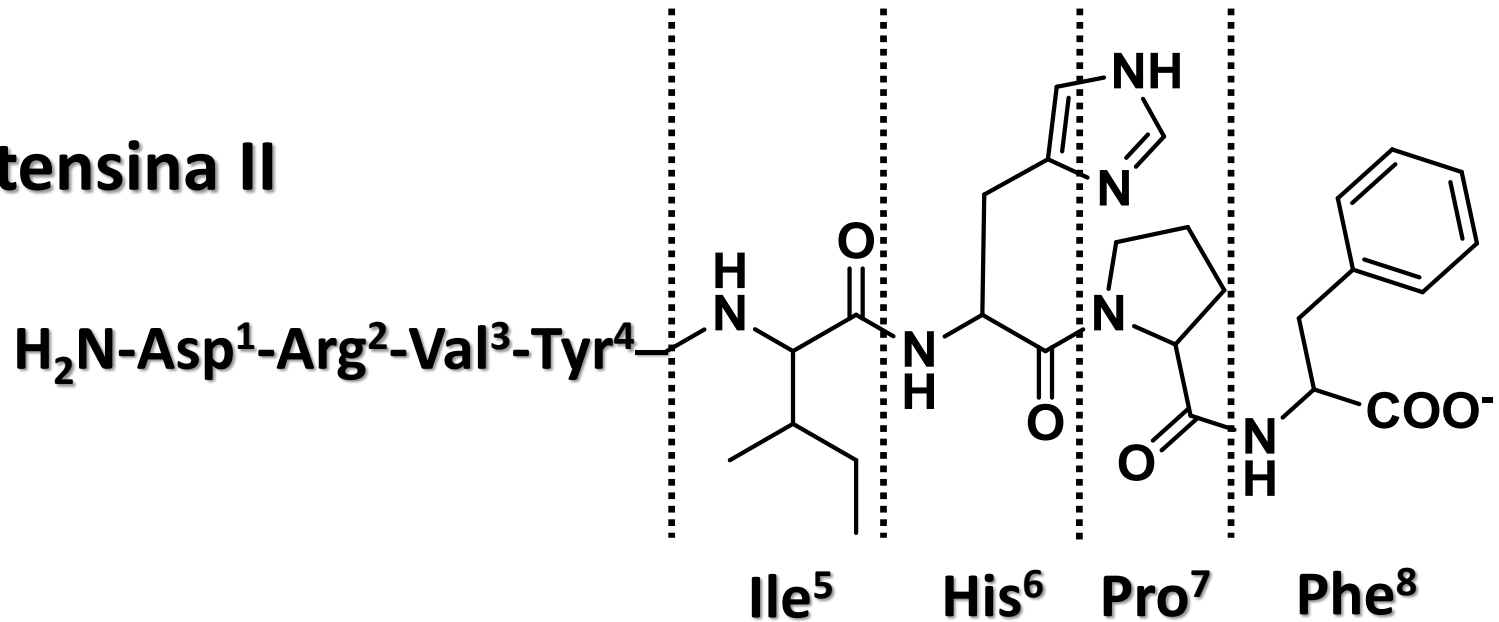
Residui acidi non mimati da S-8308



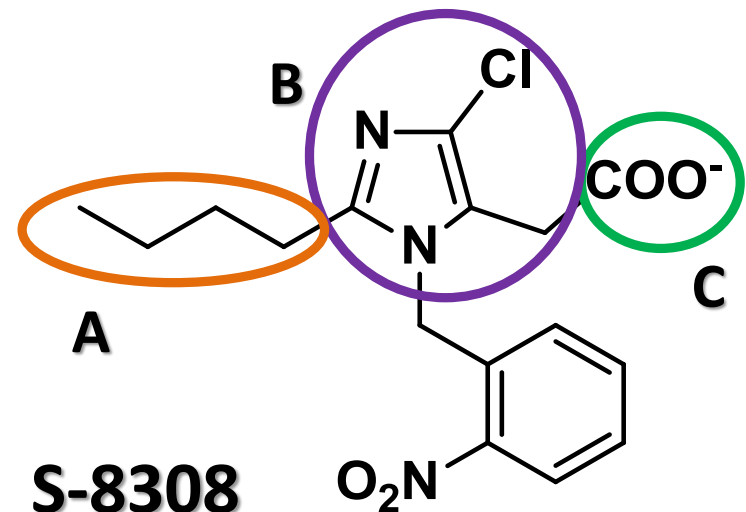
Angiotensina II

Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1

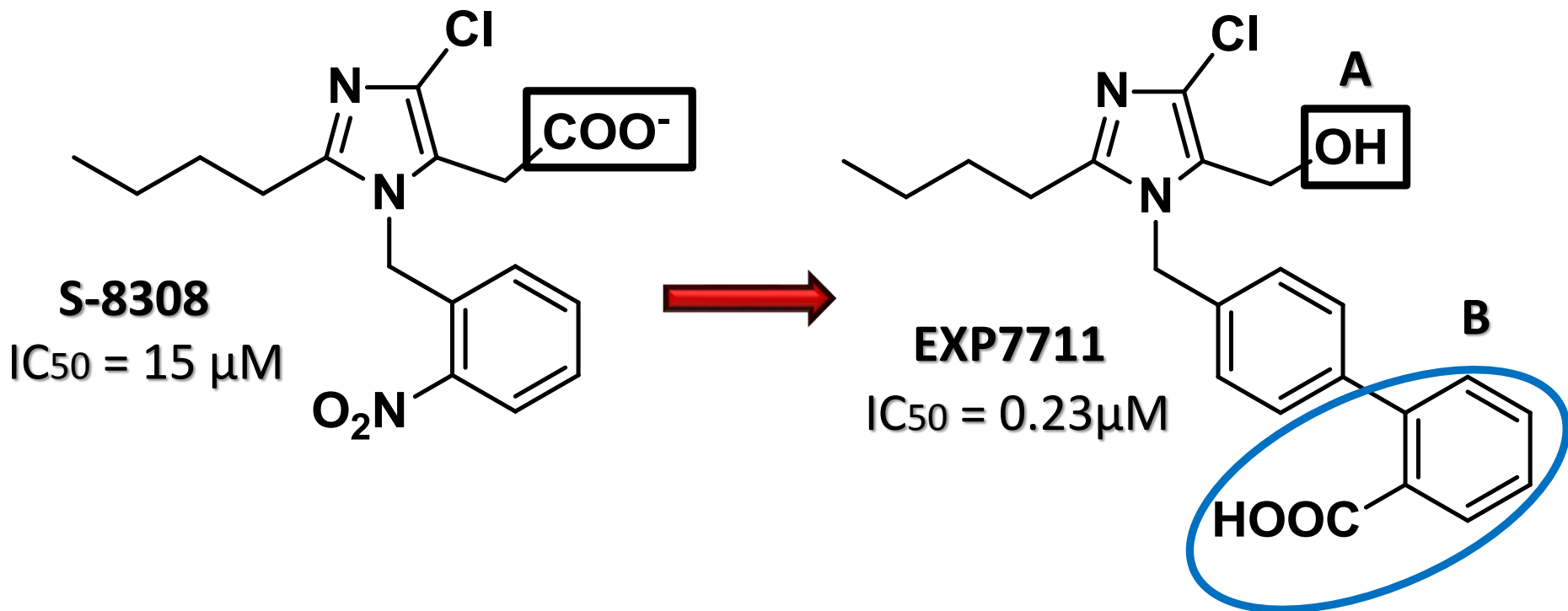
Angiotensina II



- A. Il gruppo n-butilico mima il gruppo sec-butilico dell'Ile⁵
- B. L'anello Imidazolico mima quello di His⁶, ma non potendo donare legami H, non attiva il recettore
- C. Il gruppo carbossilico mima quello della Phe⁸

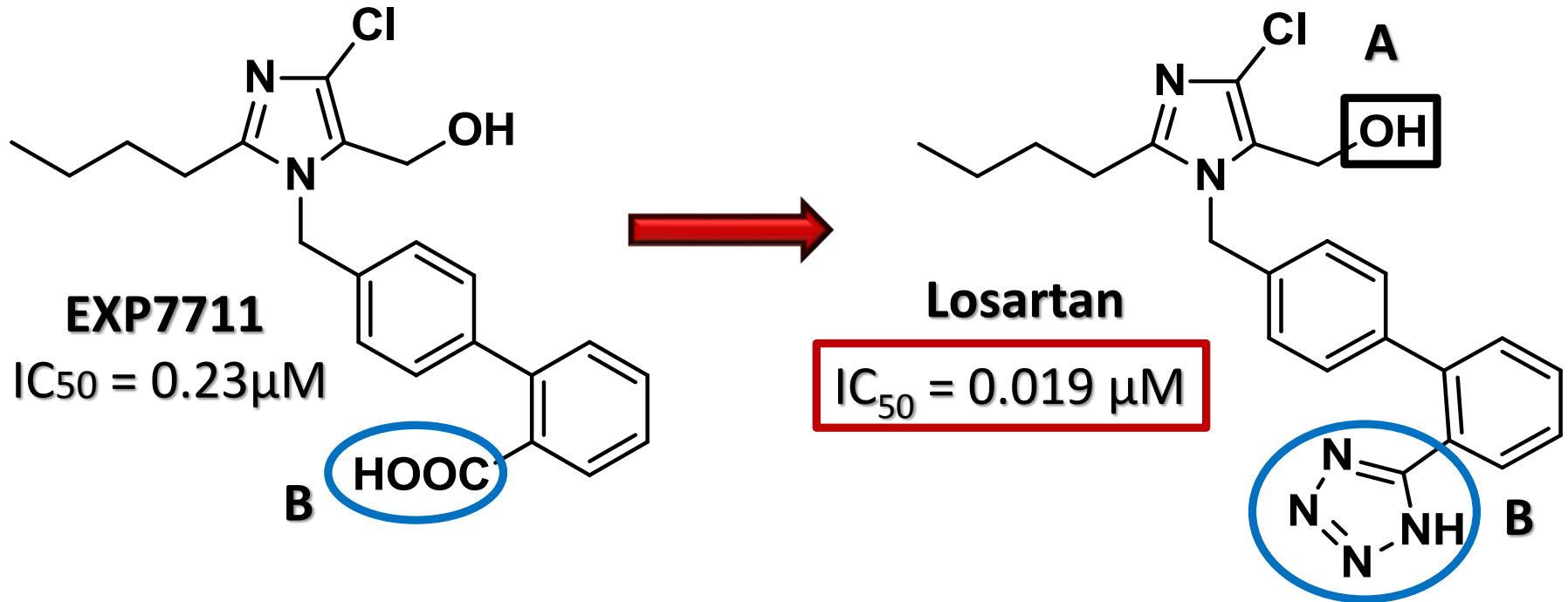


Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1



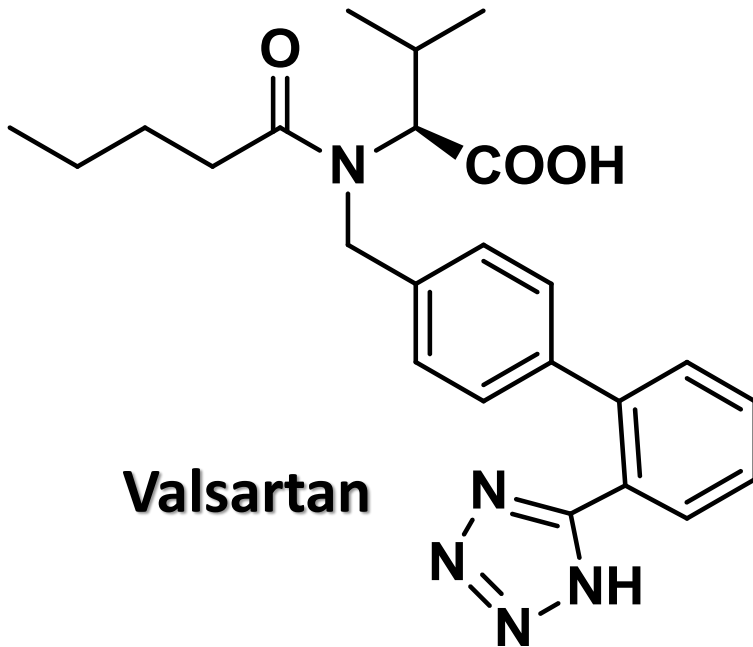
- Profarmaco: il gruppo $-OH$ ossidato a gruppo carbossilico da parte del CYP3A4
- Aggiunta di un anello aromatico: mima la Tyr⁴; consente di ottenere anche un miglioramento della farmacocinetica per aumento del legame con le proteine plasmatiche

Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1



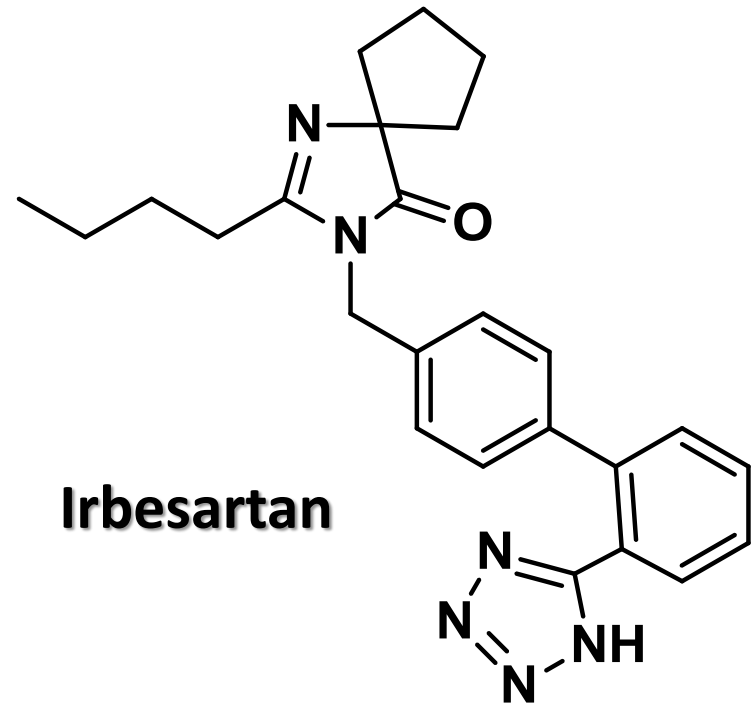
- A. Profarmaco: il gruppo **-OH** è ossidato a gruppo carbossilico da parte del CYP3A4
- B. Sostituzione bioisosterica del gruppo carbossilico con un **anello tetrazolico** meno acido

Sartani: derivati bifenilici



Valsartan

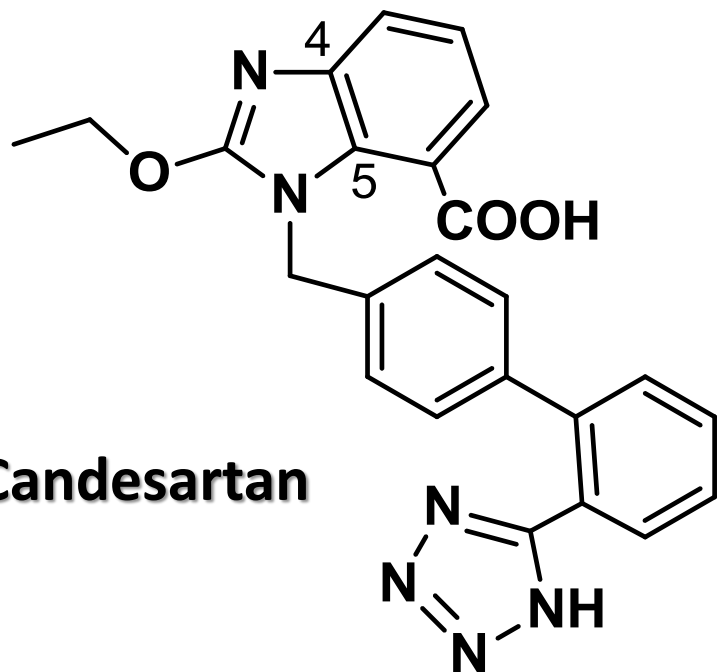
- Non possiede il nucleo imidazolico: il gruppo C=O della funzione ammidica è isostero del N= imidazolico
- Più potente del Losartan



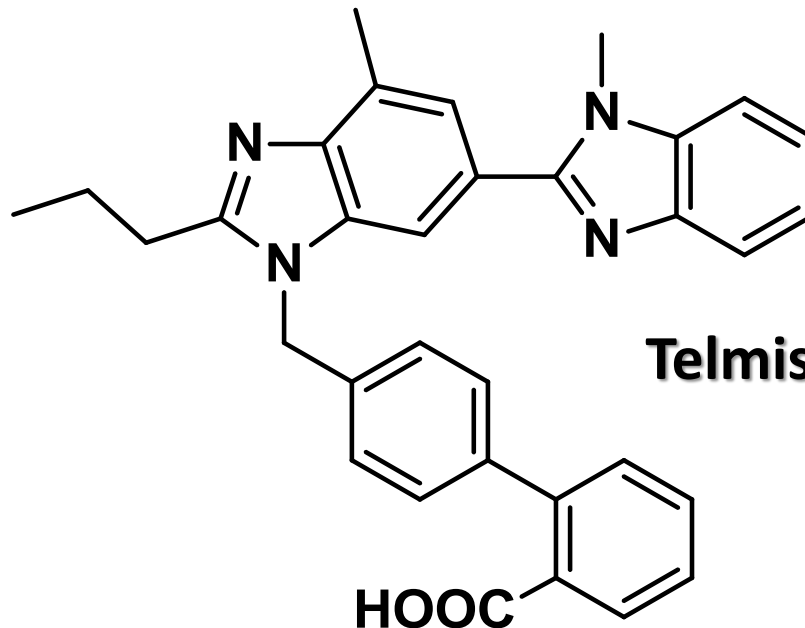
Irbesartan

- Lo spirociclopentano aumenta le interazioni idrofobiche: 10 volte più potente del Losartan
- L'ossigeno carbonilico svolge lo stesso ruolo del gruppo alcolico del Losartan

Sartani: Derivati Benzimidazolici



Candesartan

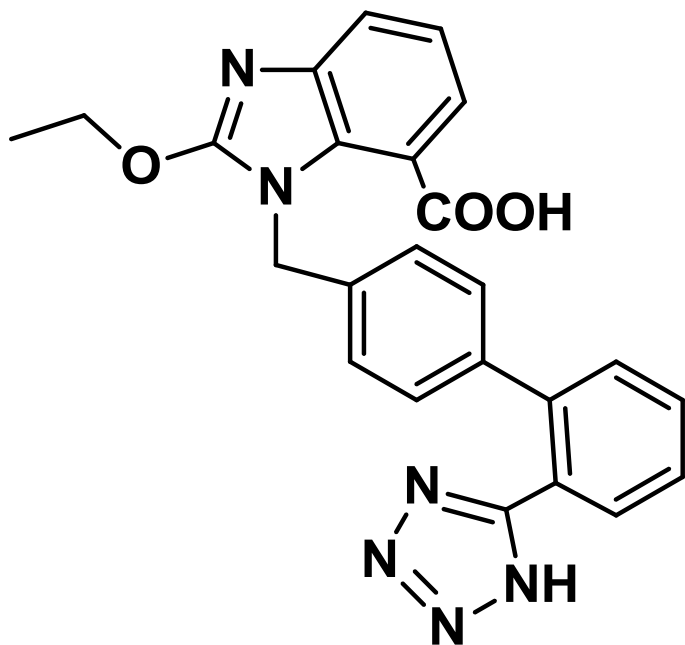


Telmisartan

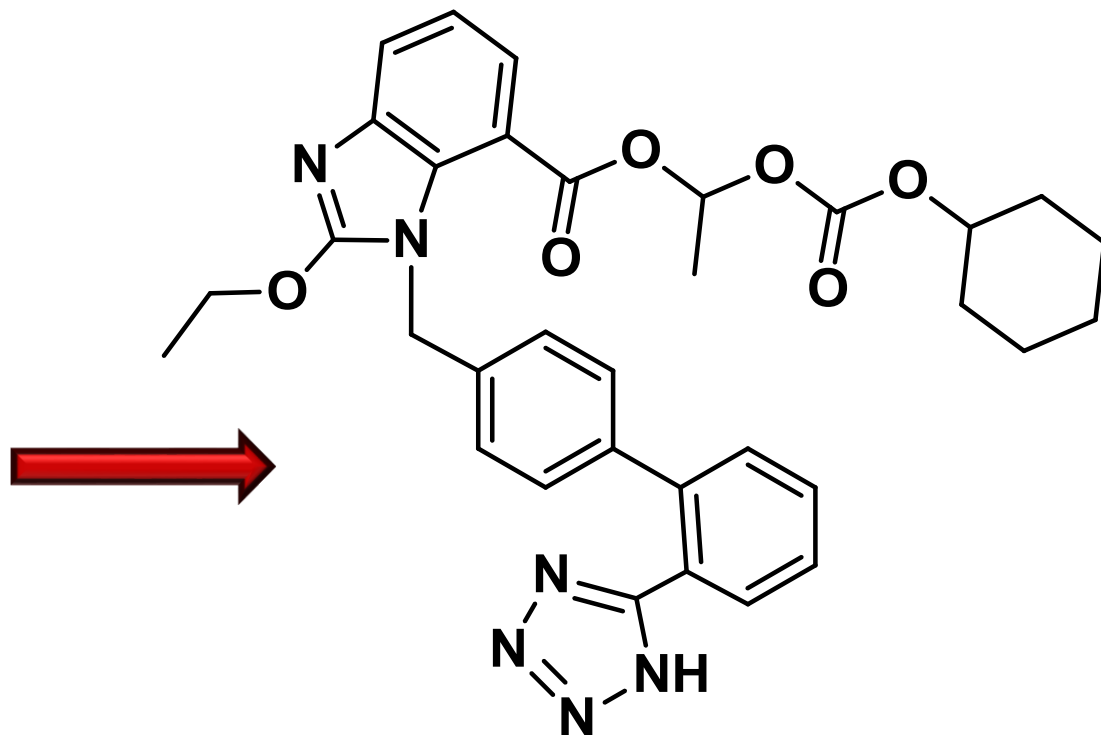
- Le posizioni 4 e 5 dell'imidazolo possono far parte di un sistema benzimidazolico che porta sostituenti in grado di funzionare da accettori di legami a H:
 - **-COOH** nel Candesartan
 - l'**N** di un ulteriore benzimidazolo nel Telmisartan

Sartani: Derivati Benzimidazolici

- Il Candesartan non è sufficientemente lipofilo
- Viene somministrato sottoforma di profarmaco estereo

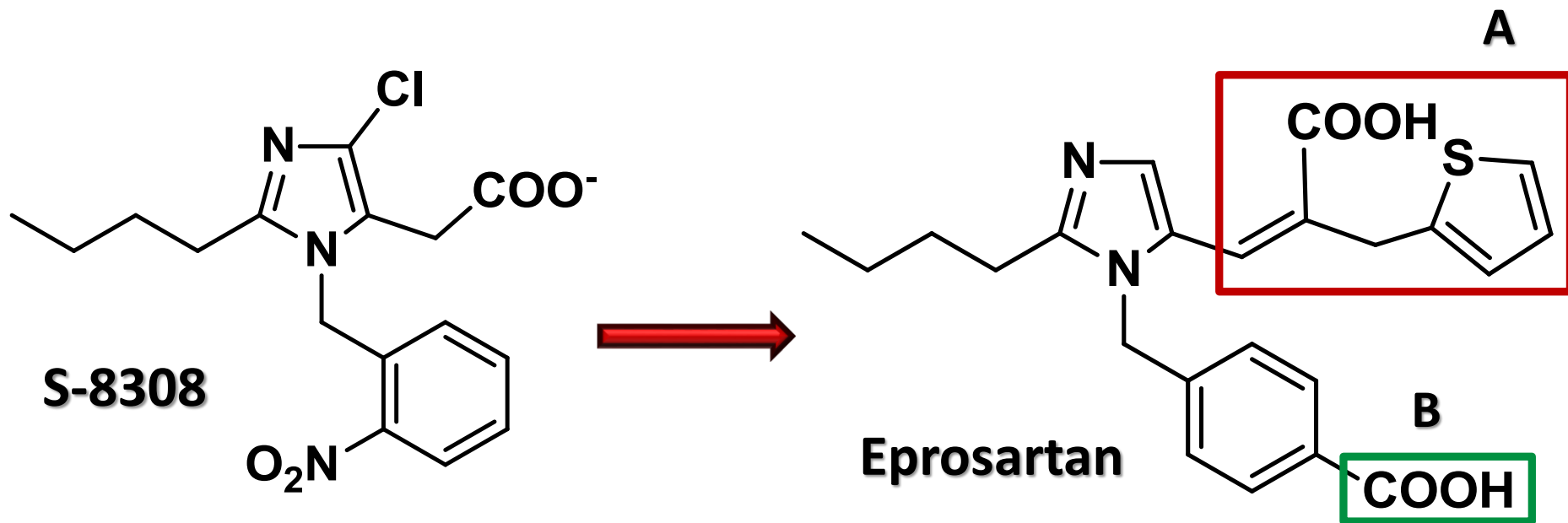


Candesartan



Candesartan Cilexetil

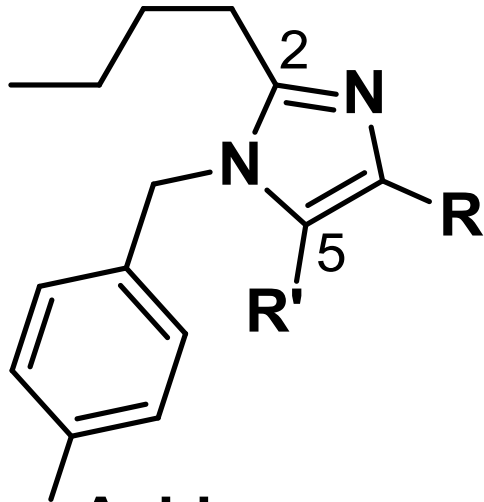
Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1



- Il gruppo **A** ha una maggiore somiglianza con la catena laterale Phe⁸ dell'Angiotensina II
- L'insieme dei due gruppi **A** e **B** è responsabile dell'eccellente potenza



Sartani: Relazioni Struttura-Attività

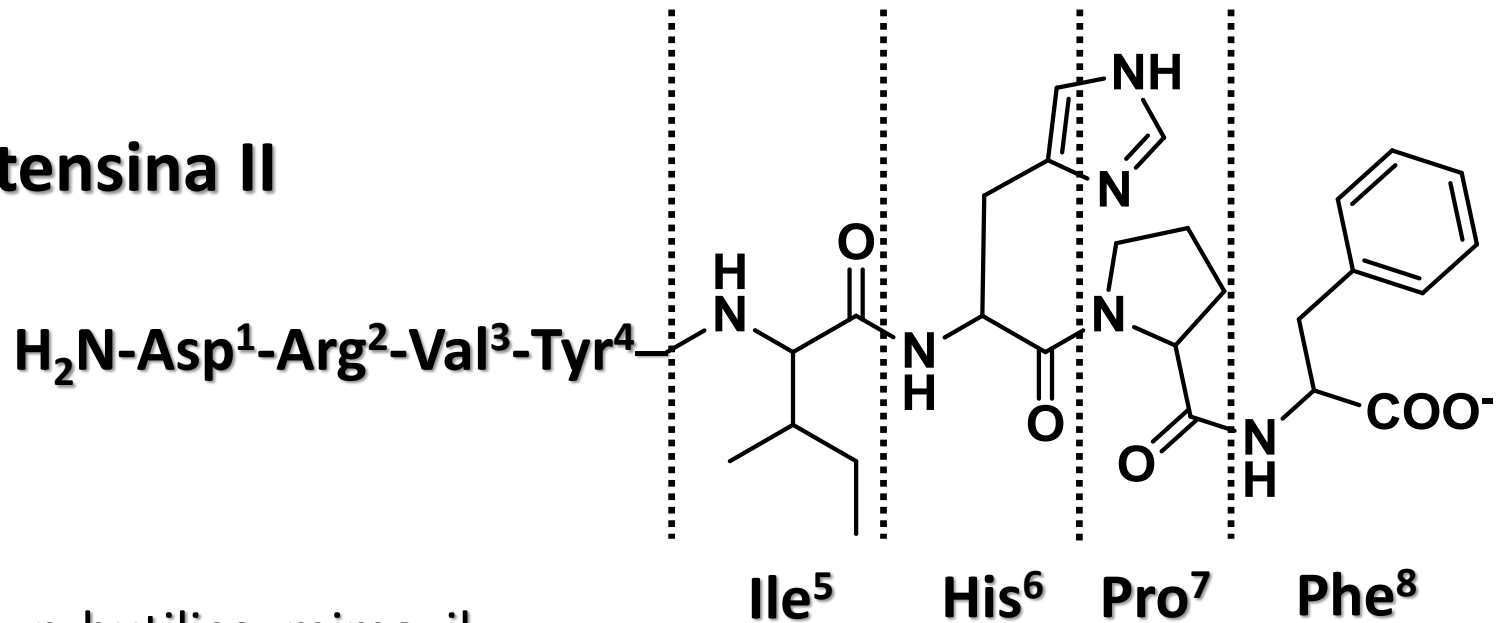


Gruppo Acido

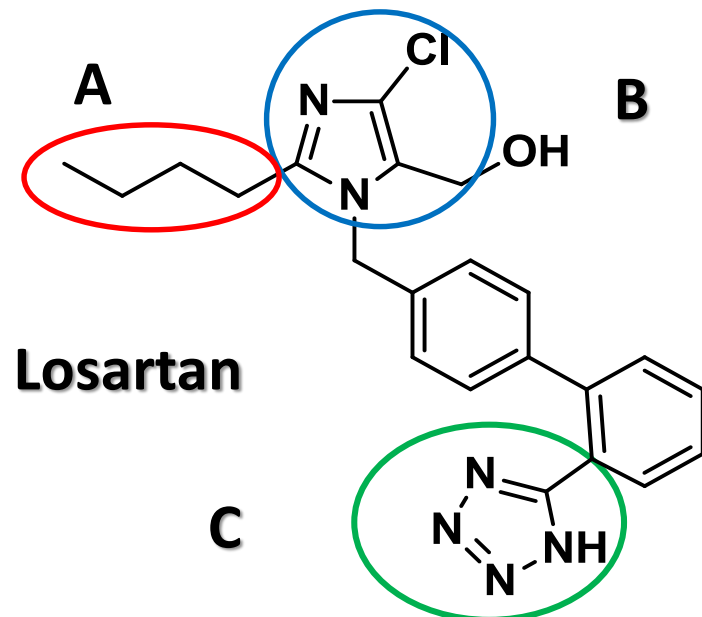
- Il **gruppo acido** mima il **residuo fenolico** della **Tyr⁴** o il **COOH** terminale della **Phe⁸**
- Nella serie bifenile, il tetrazolo o il COOH devono essere in orto
- L'anello imidazolico, o un suo bioisostero, mima il residuo di **His⁶**
- Il gruppo in 2, che mima la catena laterale di **Ile⁵**, può essere un **n-butile**, un **propile** o un **etere** (candesartan)
- L'attività aumenta quando **R** è un **gruppo lipofilo**, Cl, alchile o cicloalchile
- **R'** in 5: **gruppo polare accettore di legame H** per mimare il COOH terminale della **Phe⁸** (COOH, CH₂OH, CO, N benzimidiazolico, etc.)

Sviluppo di Antagonisti Recettore AT-1

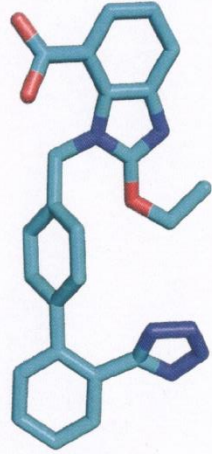
Angiotensina II



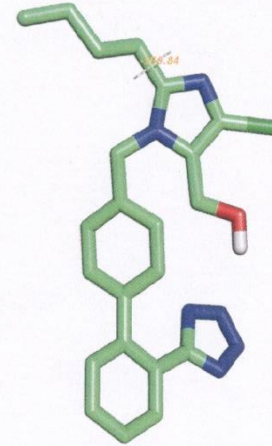
- A. Il gruppo n-butilico mima il gruppo sec-butilico dell'Ile⁵
- B. L'anello Imidazolico mima quello di His⁶, ma non potendo donare legami H, non attiva il recettore
- C. Il gruppo tetrazolico mima quello della Phe⁸



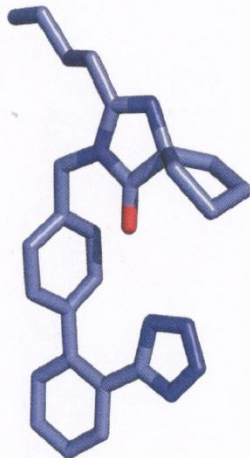
Sartani: Strutture 3D



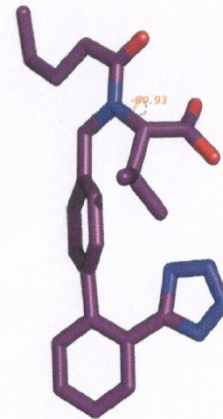
CANDESARTAN



LOSARTAN



IRBESARTAN



VALSARTAN

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone



Angiotensinogeno



Renina

Angiotensina I



ACE

Bradichinina

Angiotensina II



Frammenti inattivi

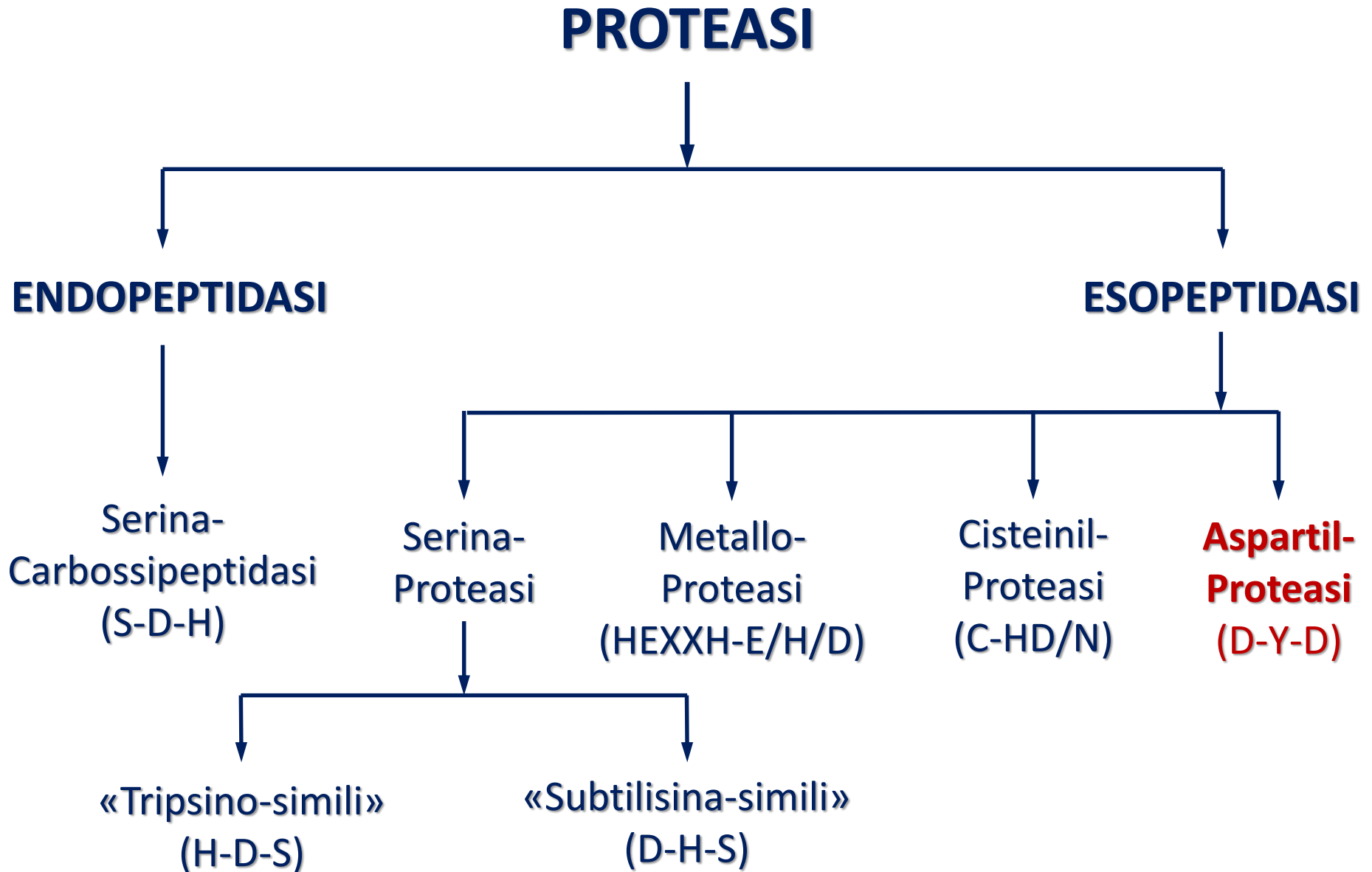
Recettore AT-1

Vasocostrizione

Rilascio Aldosterone

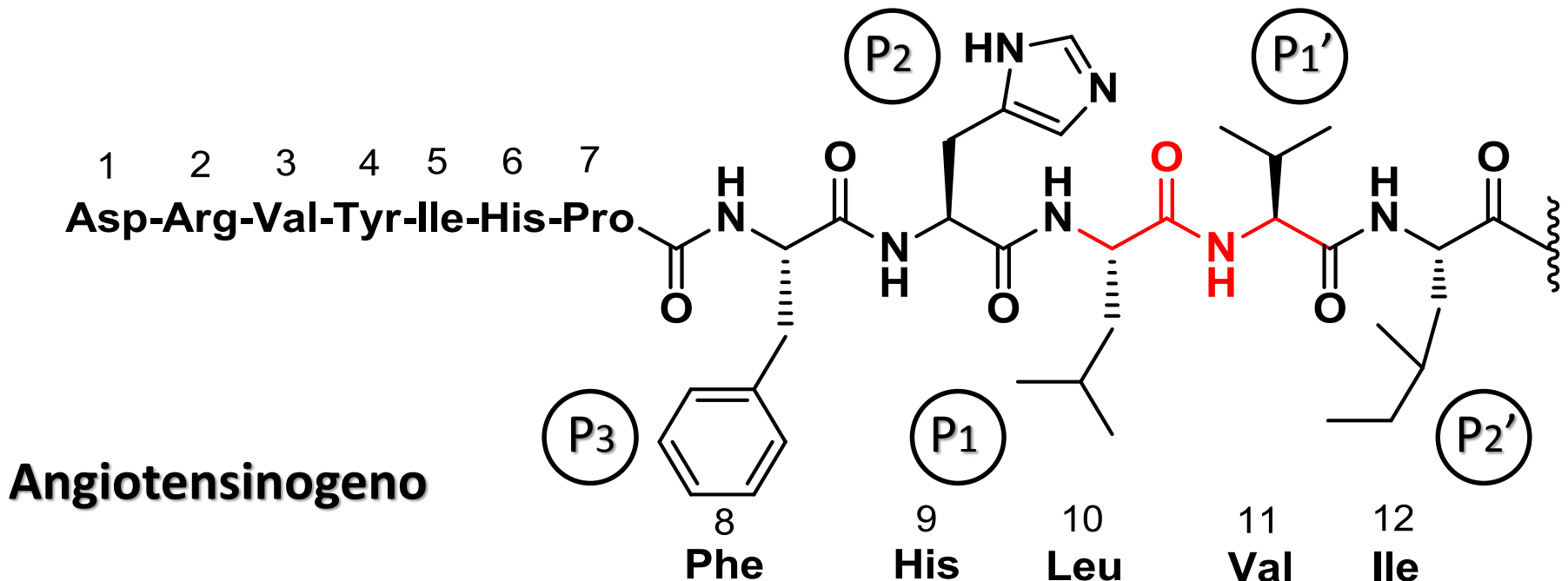
Aumento della Pressione Sanguigna

Classificazione Proteasi



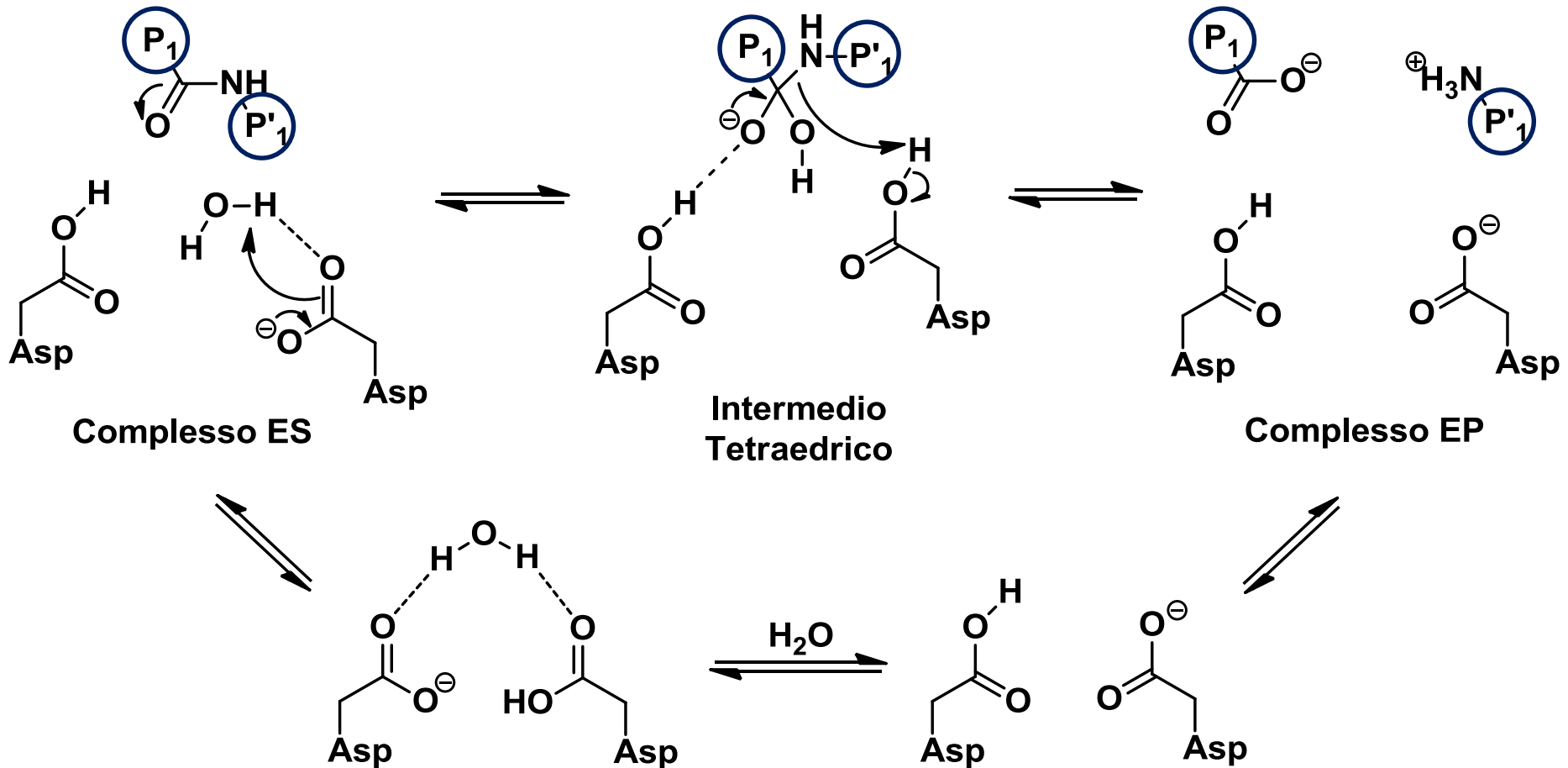
Inibitori della Renina

- La **renina** è un'**aspartil proteasi** secreta dalle cellule iuxtaglomerulari del rene in caso di diminuzione della pressione sanguigna
- È responsabile della **conversione** dell'**angiotensinogeno** (prodotto dal fegato) nel decapeptide **angiotensina I**, tramite il taglio proteolitico del legame peptidico $\text{Leu}^{10}\text{-Val}^{11}$

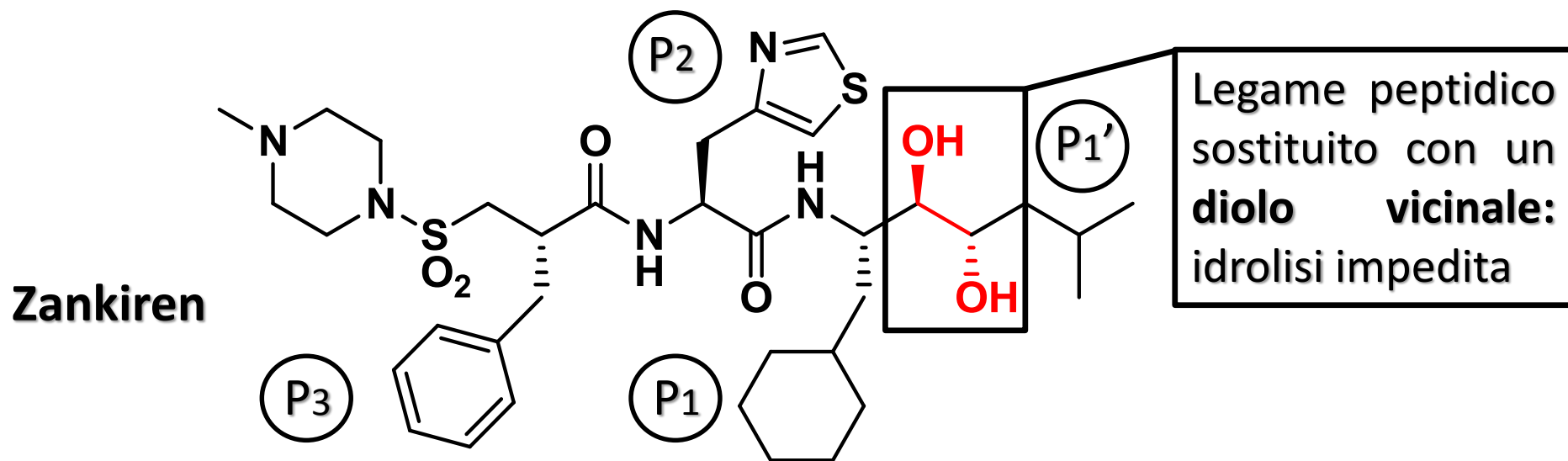
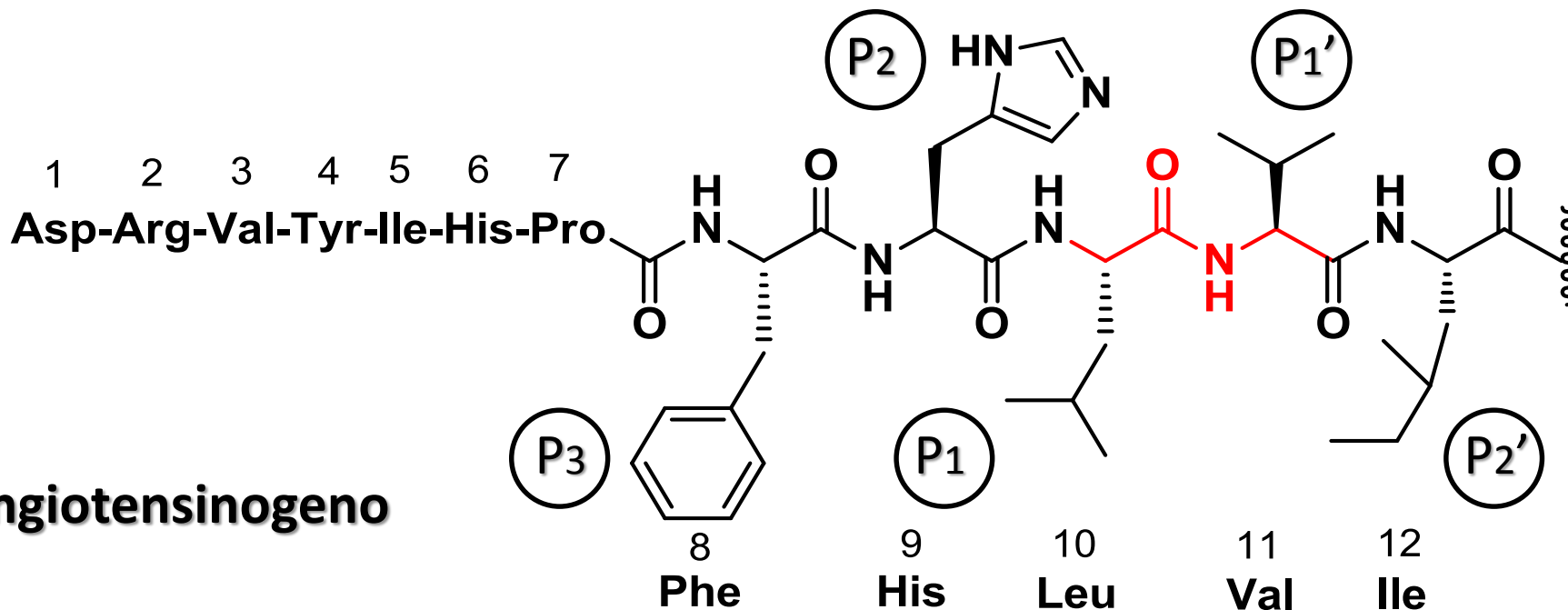


Renina

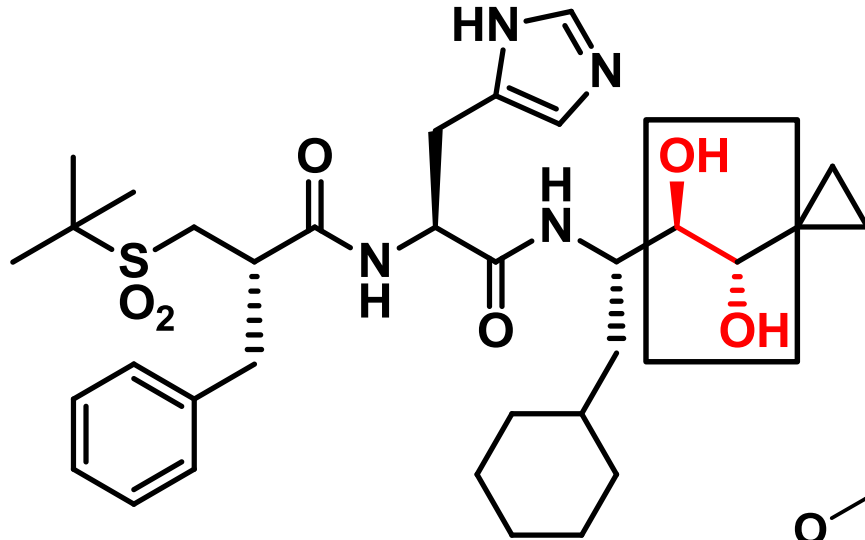
Meccanismo catalitico Aspartil-Proteasi



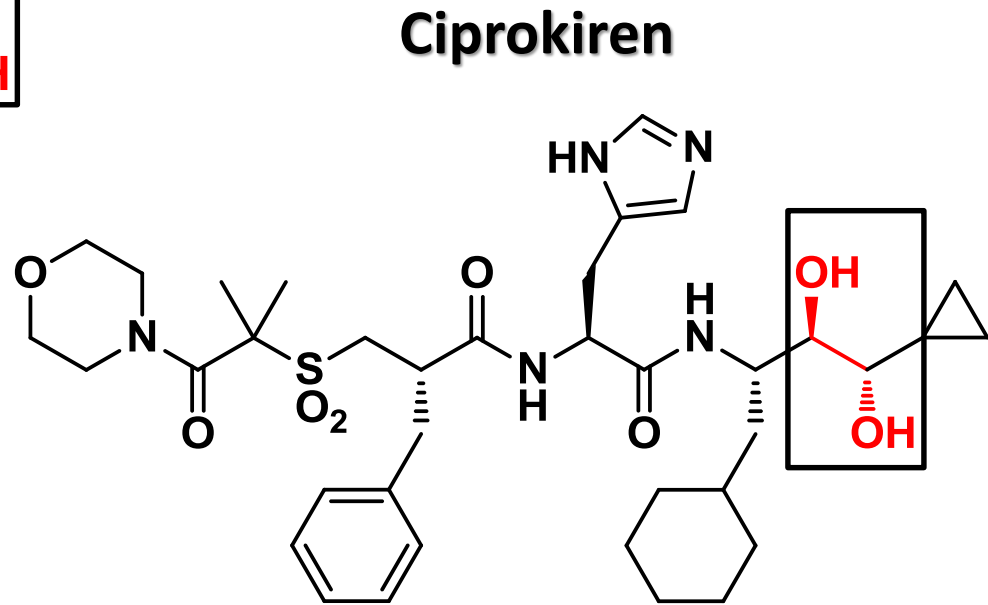
Inibitori della Renina



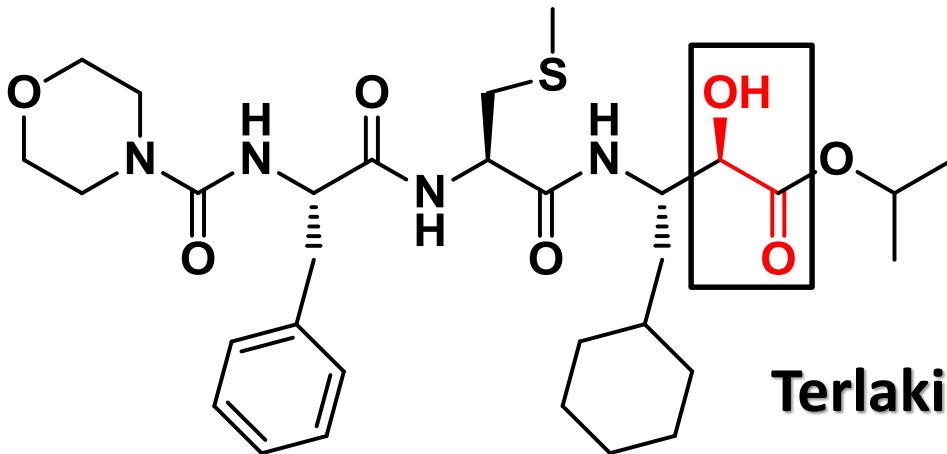
Inibitori della Renina



Remikiren



Ciprokiren



Terlakiren

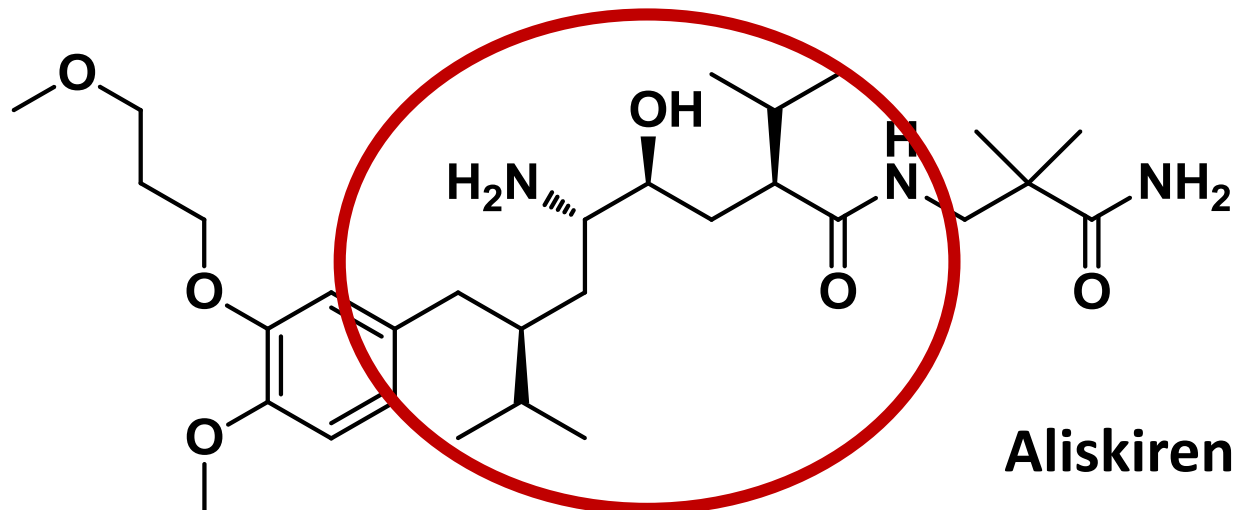
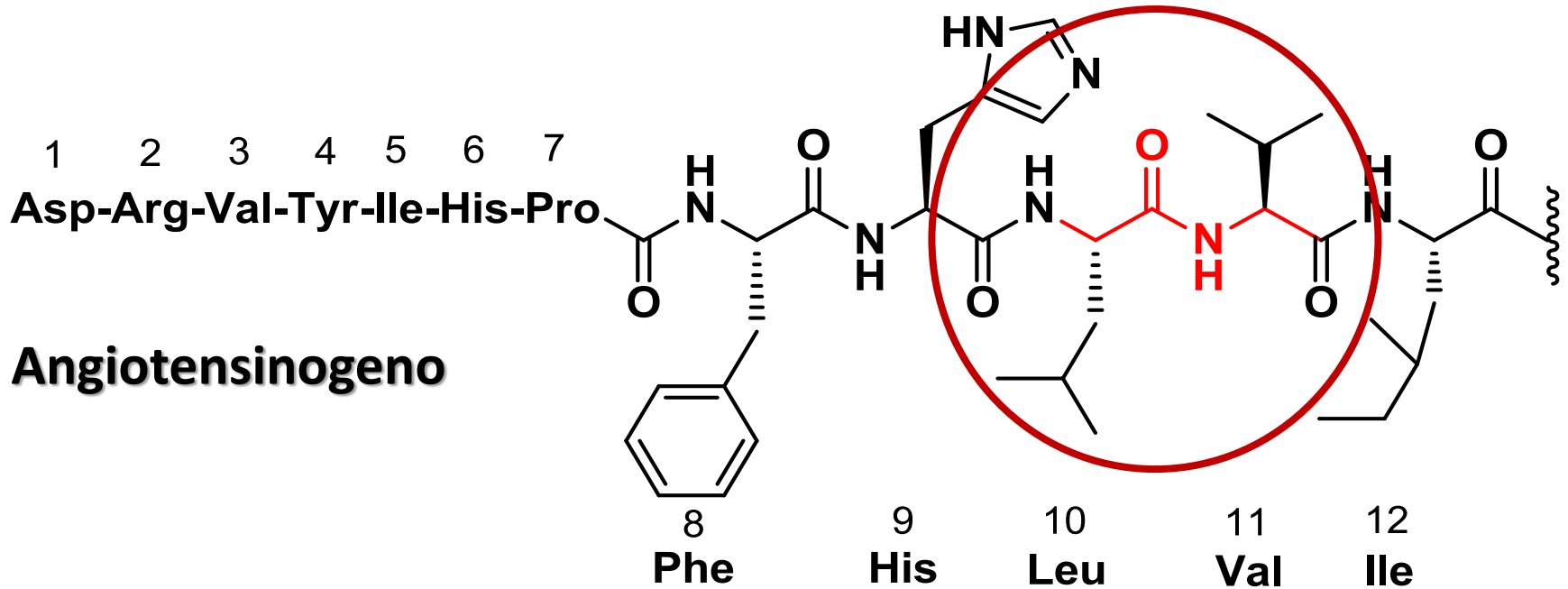
Inibitori Renina: Limitazioni

- Elevate dimensioni delle molecole riducono l'assorbimento a livello intestinale → **scarsa biodisponibilità orale**
- **Alto tasso di metabolizzazione** per effetto di primo passaggio
- Elevato tasso di legame con le proteine plasmatiche
- Complessità nella sintesi dei prodotti

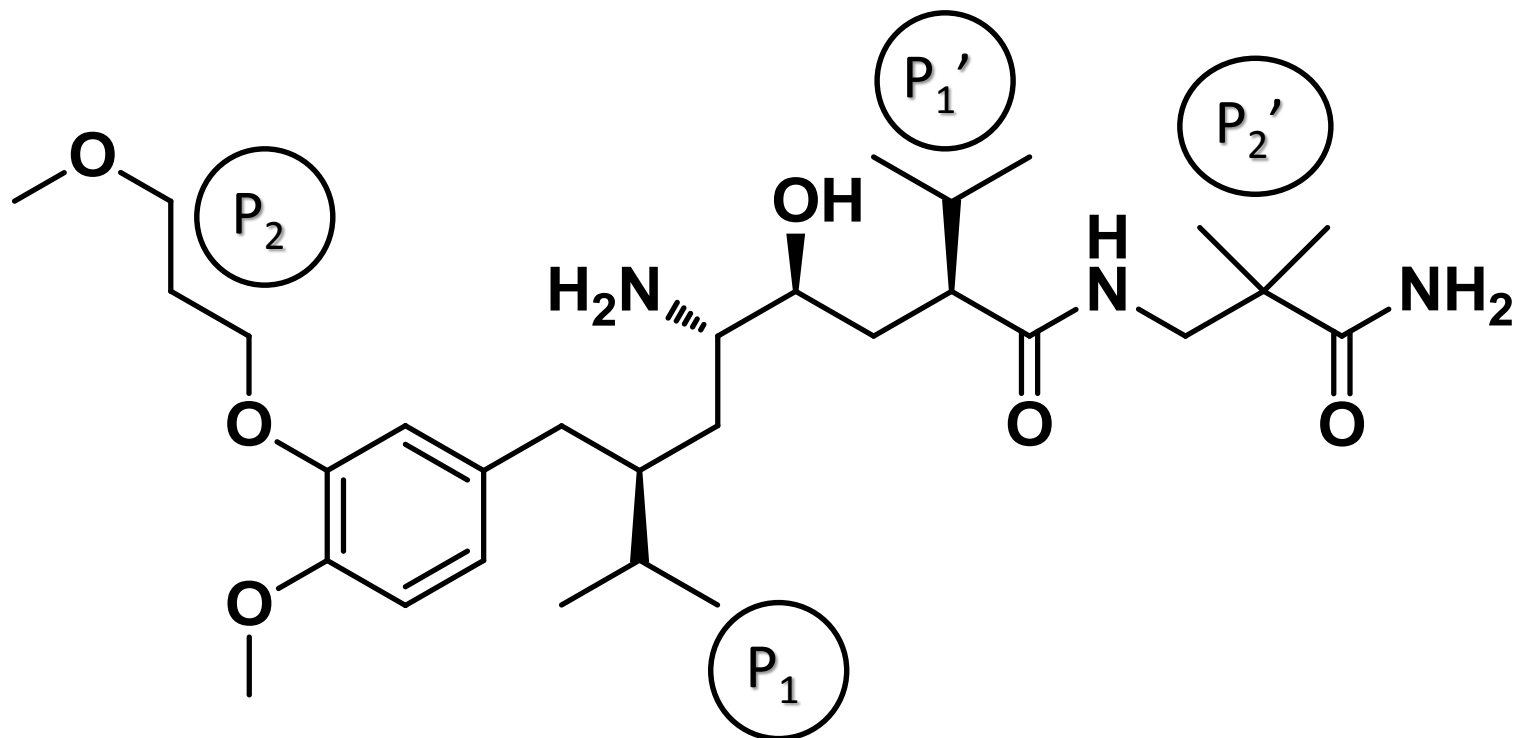


Sviluppi per migliorare sia la potenza che la biodisponibilità orale si sono avuti con l'**inserimento** di un **isopropile** in **P₁'** per mimare la parte fissile Leu-Val e **modifiche** della **porzione P₂'**

Inibitori Renina: Aliskiren

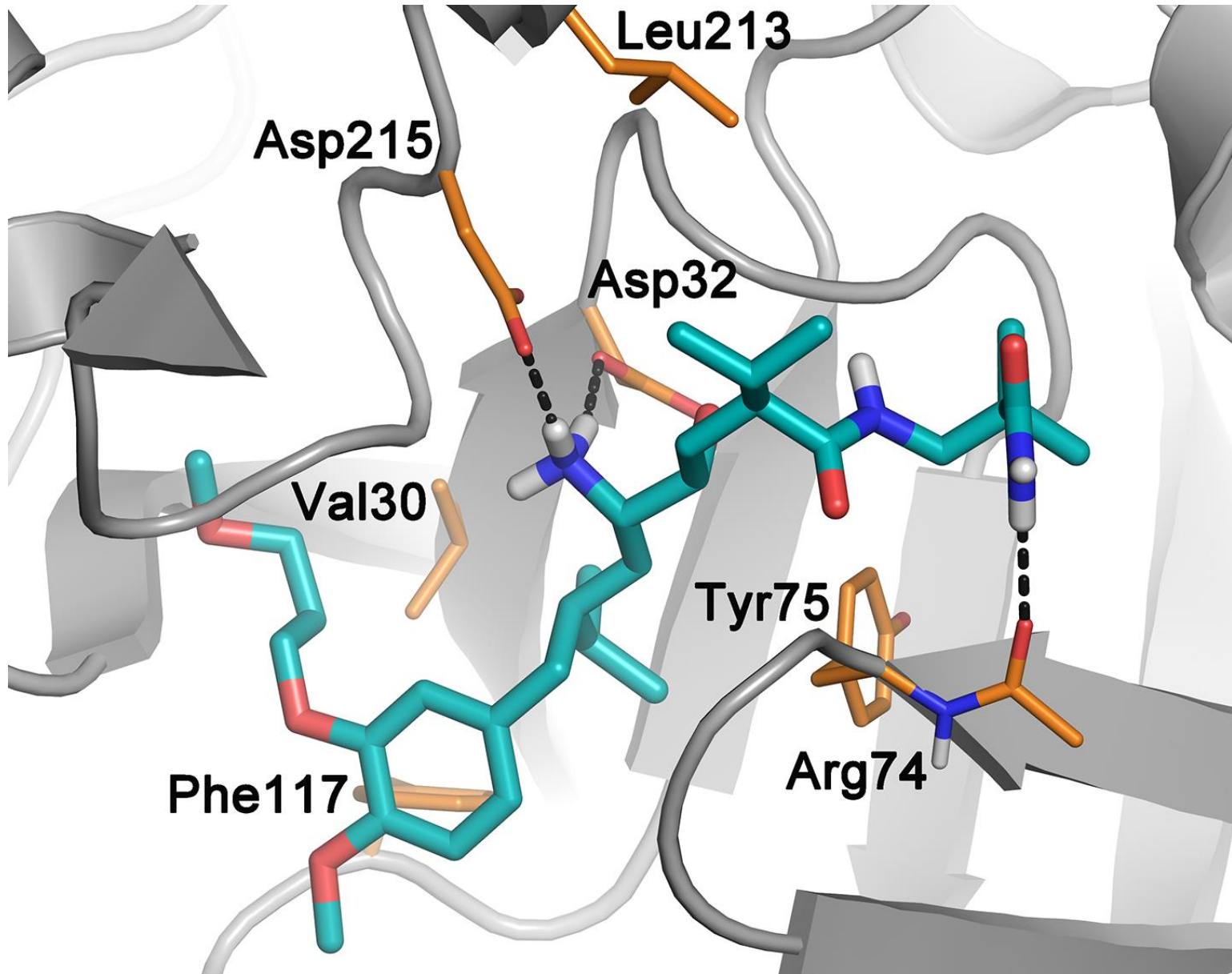


Inibitori Renina: Aliskiren



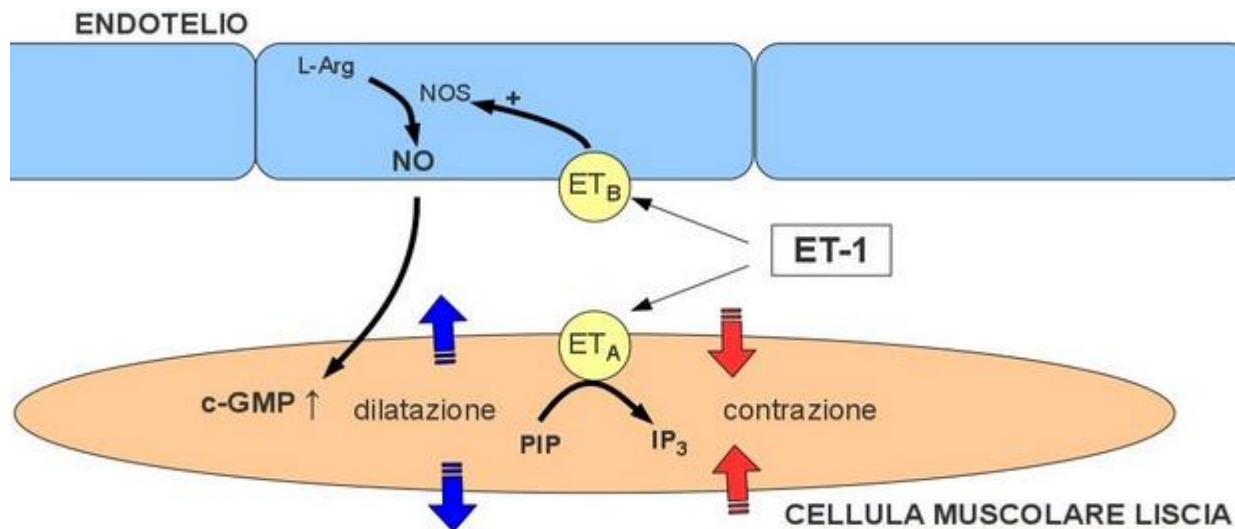
- La presenza di catene alifatiche e di un fenile con catene eteree rende la molecola difficilmente metabolizzabile a livello epatico (fenile è già ossidrilato)
- I gruppi isopropilici rappresentano substrati poco affini al sistema del citocromo P-450
- Molecola maggiormente assorbibile a livello intestinale

Renina & Aliskiren: modalità di legame



Antagonisti Recettore dell'Endotelina

- **ENDOTELINE**: peptidi rigidi ed idrofobici di 21 a.a. presenti in tre isoforme **ET-1**, **ET-2**, **ET-3**
- Sintetizzati nelle cellule endoteliali, nel rivestimento muscolare della parete arteriosa, nel cuore, nei reni e nel SNC
- Interagiscono con due sottotipi recettoriali **ET-A** ed **ET-B**
 - Attivazione **ET-A** → **VASOCOSTRIZIONE**
 - Attivazione **ET-B** → **VASODILATAZIONE**



Antagonisti Recettore dell'Endotelina

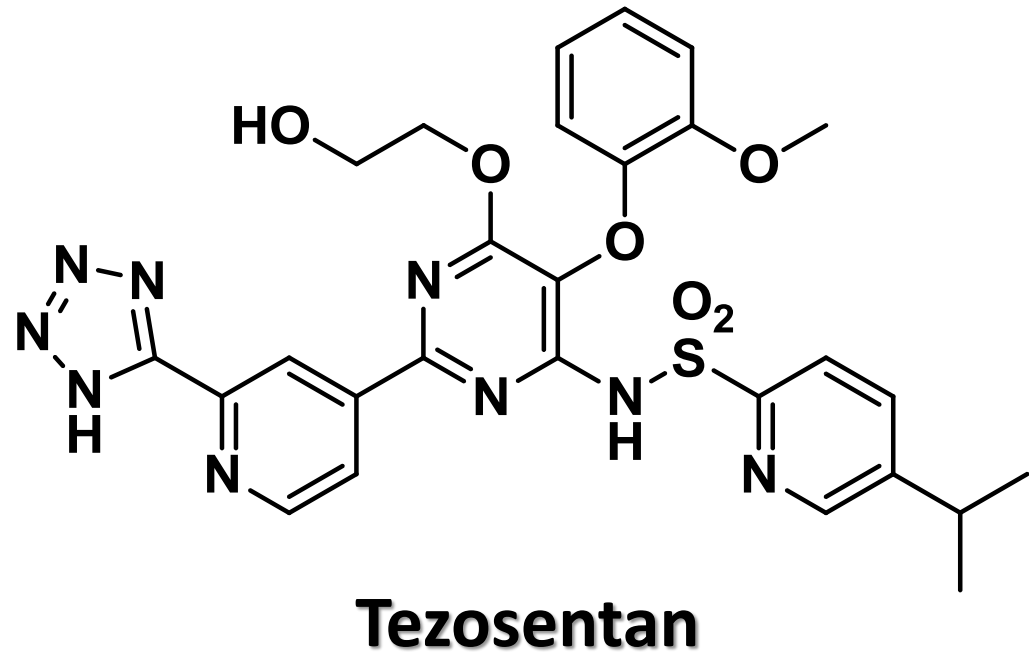
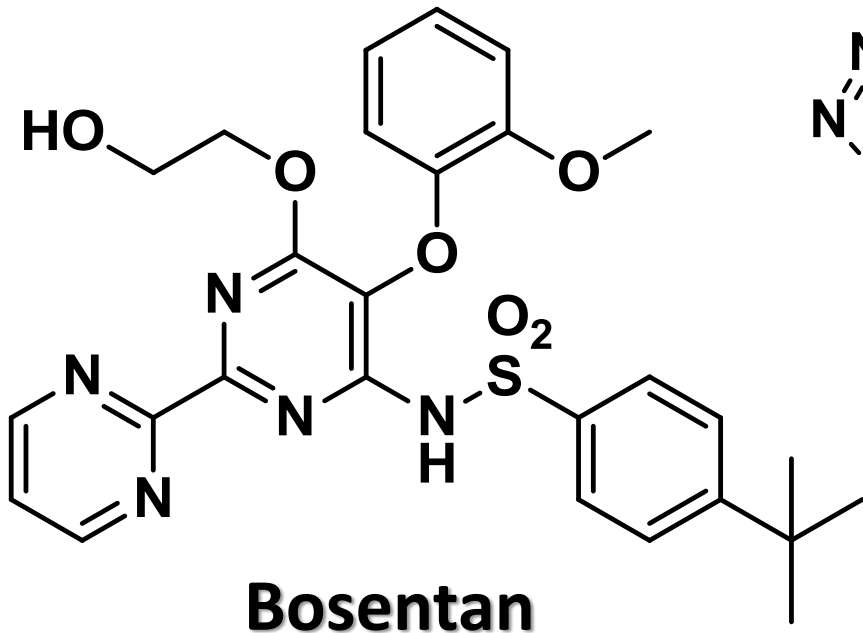
- L'**ET-1** (riconosce ET-A) possiede potenti attività **VASOCOSTRITTRICI**, circa 10 volte più potenti dell'Angiotensina II
- **Azione inotropica positiva** sul cuore
- Stimolano la proliferazione mediante attività co-mitogena
- Interagisce con il sistema nervoso simpatico ed il sistema Renina-Angiotensina



Gli Antagonisti selettivi del Recettore delle endoteline **ET-A** costituiscono un'ulteriore classe di farmaci antipertensivi

Antagonisti Recettore dell'Endotelina

Antagonisti non selettivi



Utilizzati in caso di ipertensione polmonare e bronchiale

NEP-Inibitori

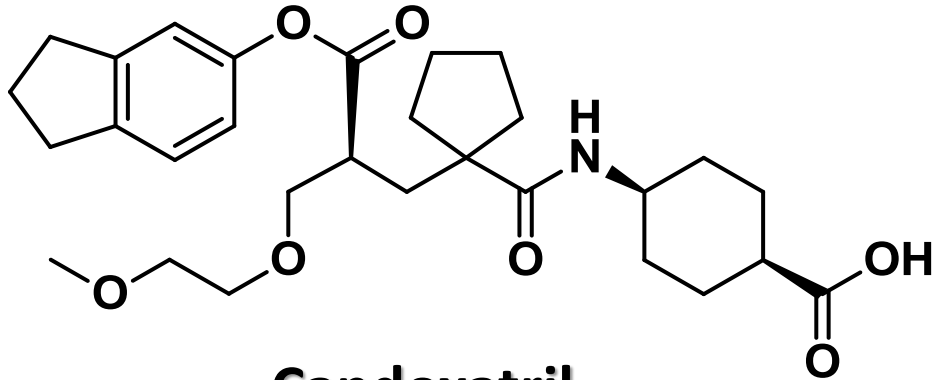
PEPTIDE NATRIURETICO ATRIALE (ANP): peptide costituito da 28 aa, liberato nel circolo sanguigno in seguito alla distensione delle pareti dell'atrio destro del cuore

- Azione **VASODILATRICE** → rilassa la parete dell'arco aortico per ridurre la resistenza al flusso del sangue e facilitare la contrazione del ventricolo
- Azione **NATRIURETICA** e **DIURETICA** (ipotensiva)
- Riduce livelli di Renina ed Aldosterone
- Emivita di soli 60 secondi: degradato da un enzima denominato **Endopeptidasi Neutra**, una **zinco metallo-peptidasi** che scinde un legame peptidico tra due a.a. idrofobici

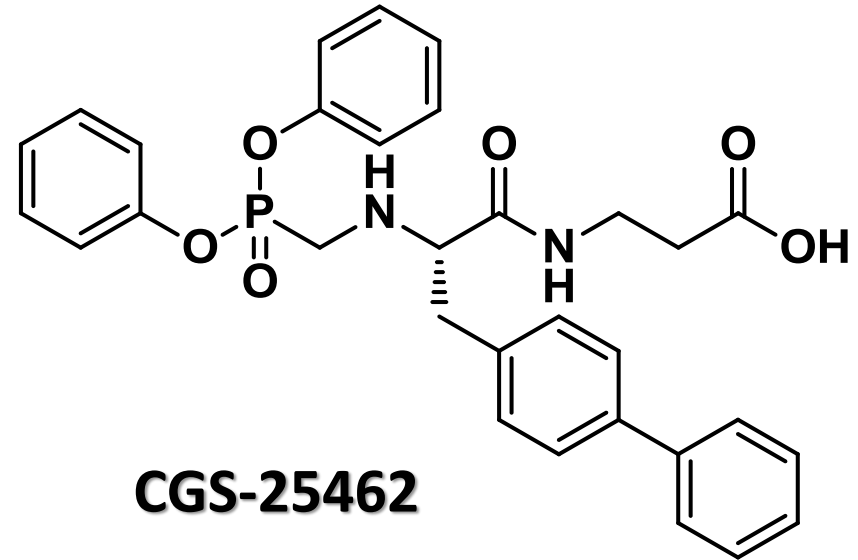
Inibendo l'Endopeptidasi Neutra si aumenta l'emivita del peptide natriuretico atriale → effetto ipotensivo

NEP-Inibitori

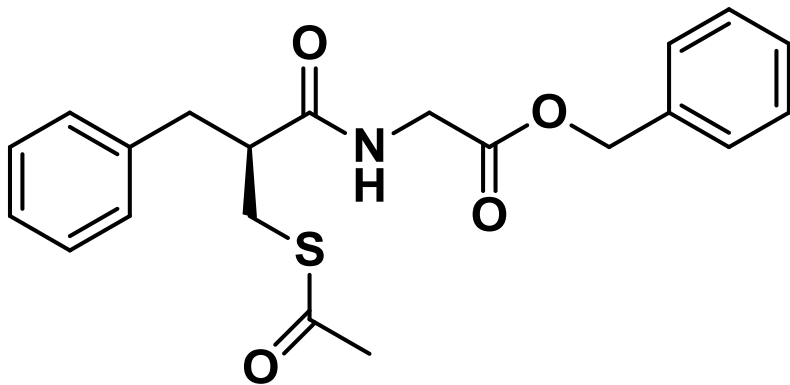
NEP = zinco metallo-peptidasi



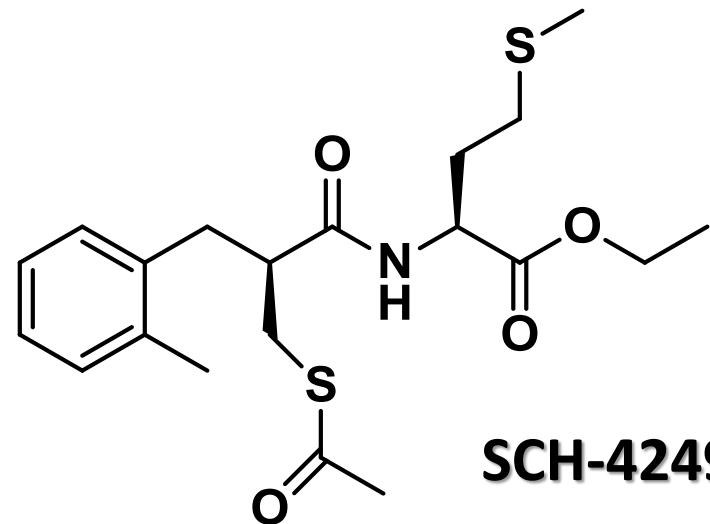
Candoxatril



CGS-25462

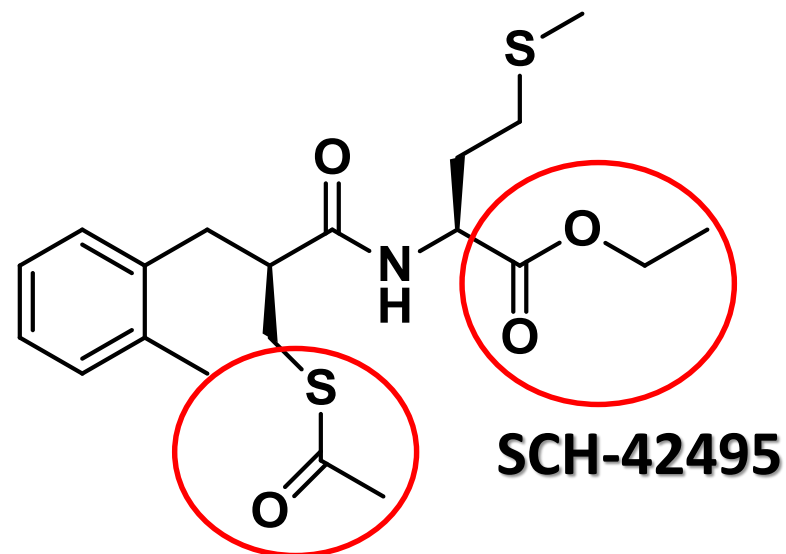
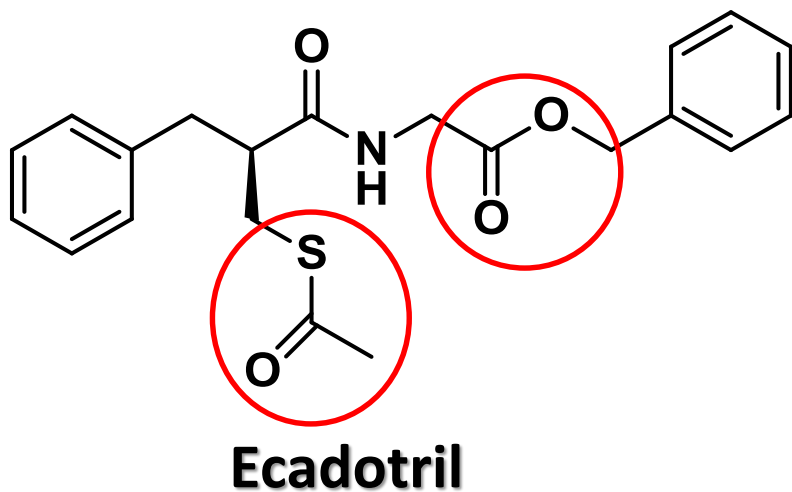
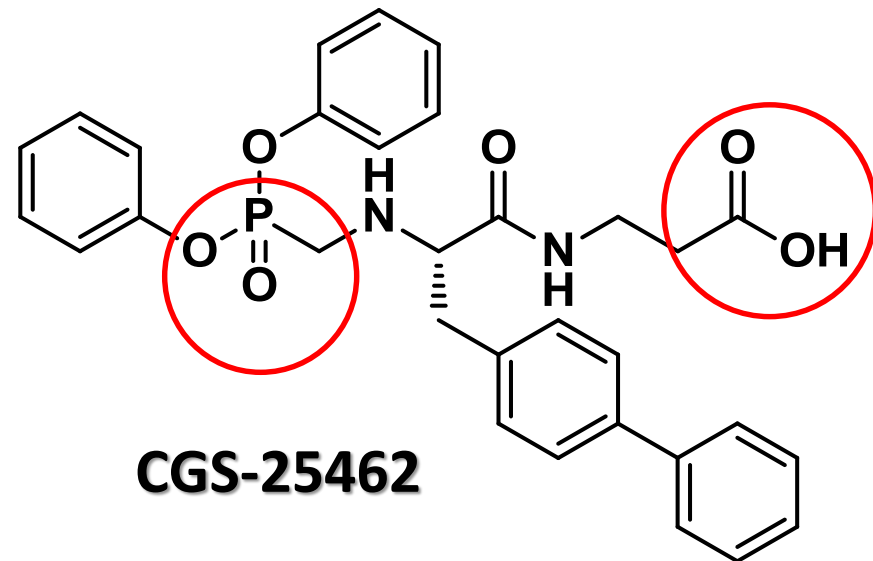
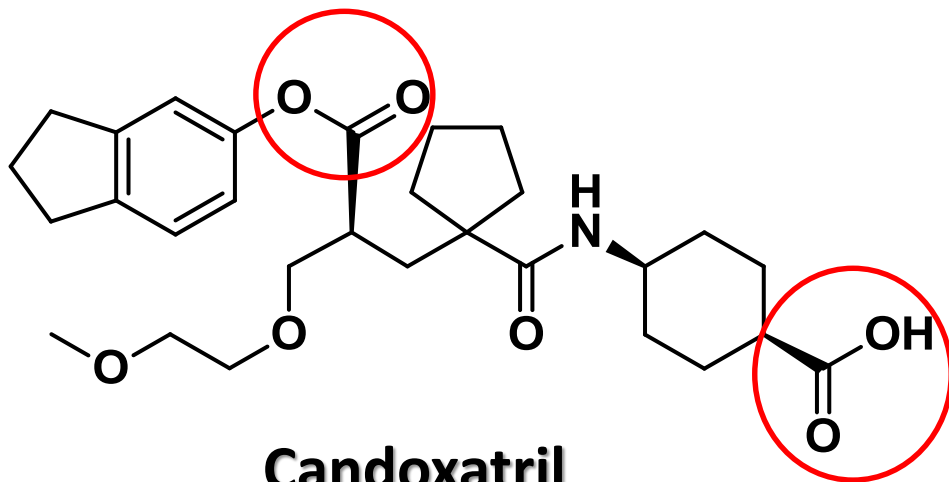


Ecadotril



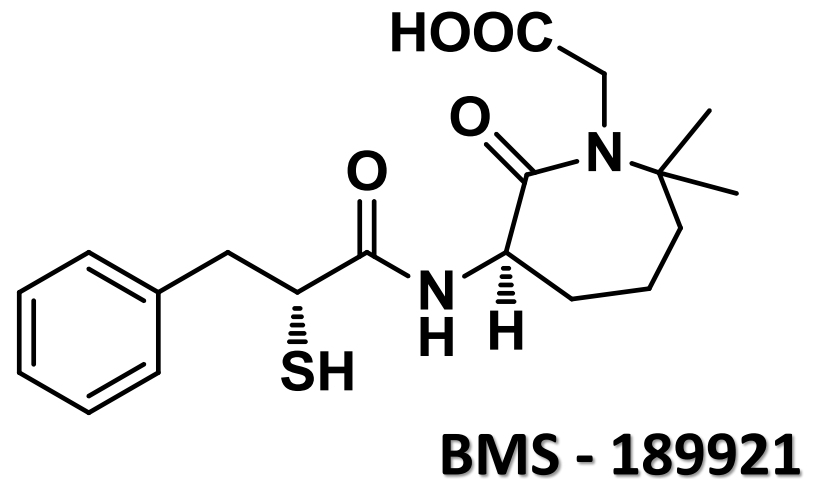
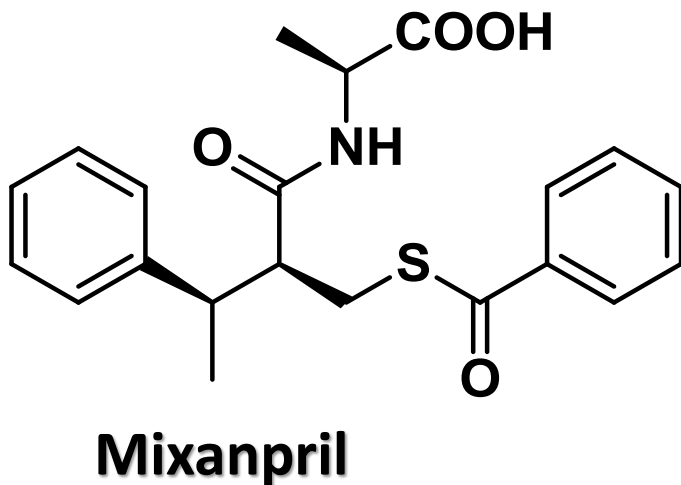
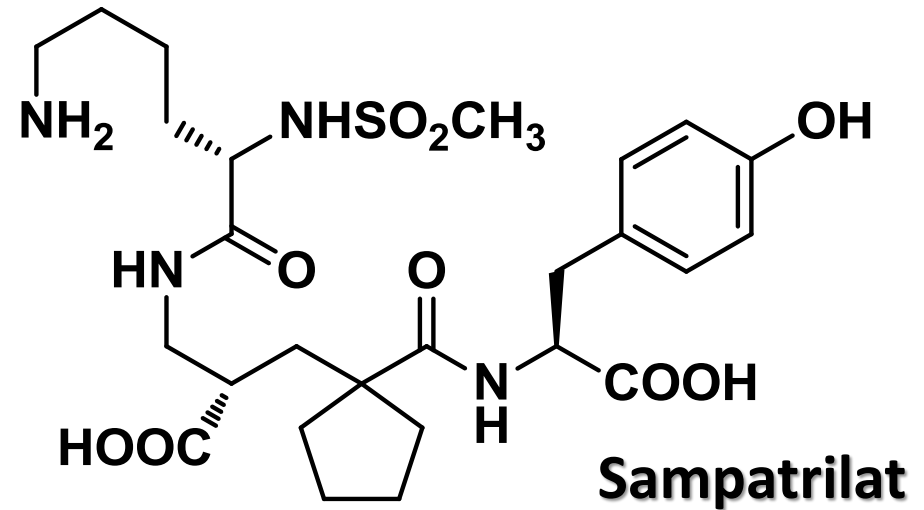
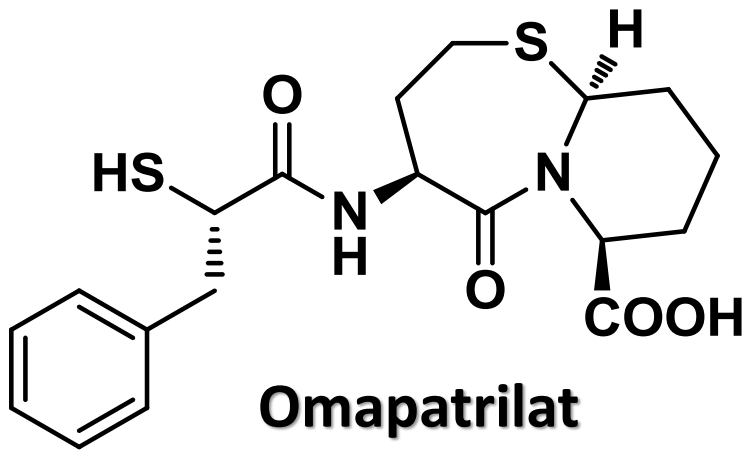
SCH-42495

NEP: Endopeptidasi Neutra

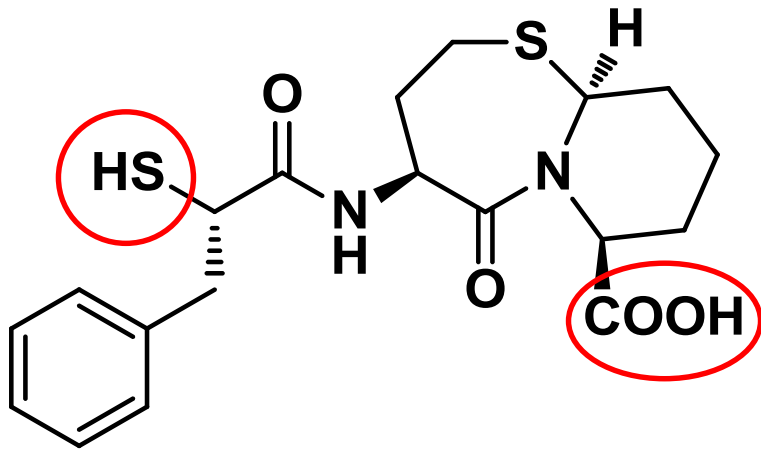


ACE/NEP - Inibitori

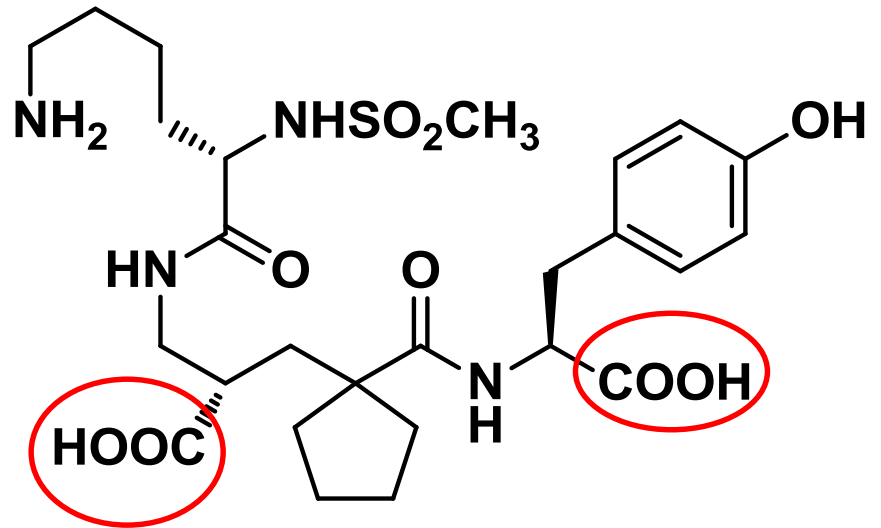
Sono farmaci in grado di inibire contemporaneamente **ACE** e **NEP**, data la similarità strutturale tra i due metallo-enzimi



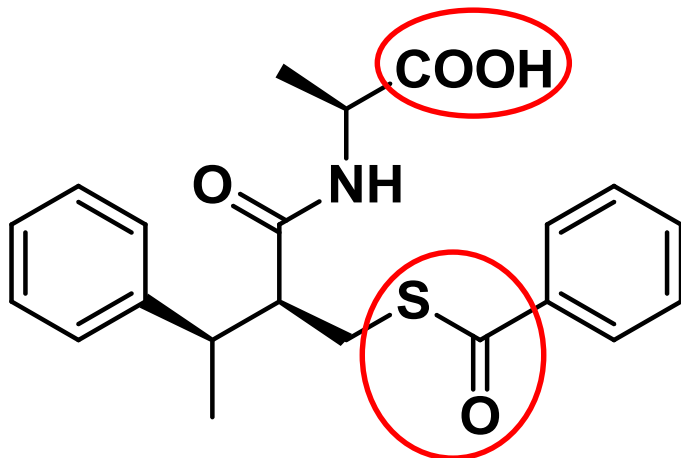
ACE/NEP - Inibitori



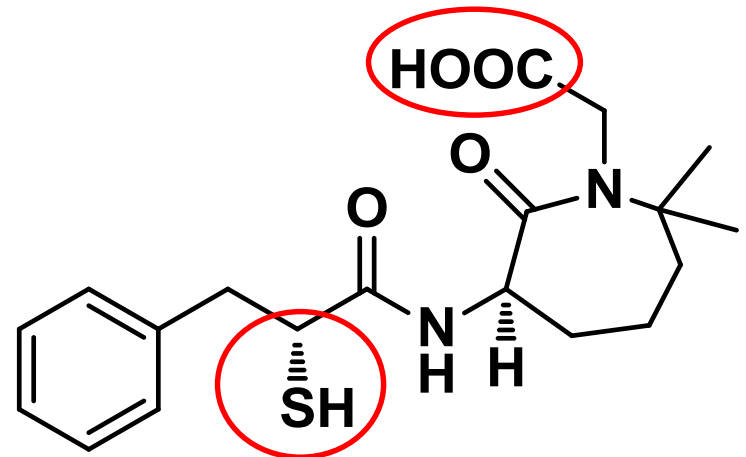
Omapatrilat



Sampatrilat



Mixanpril

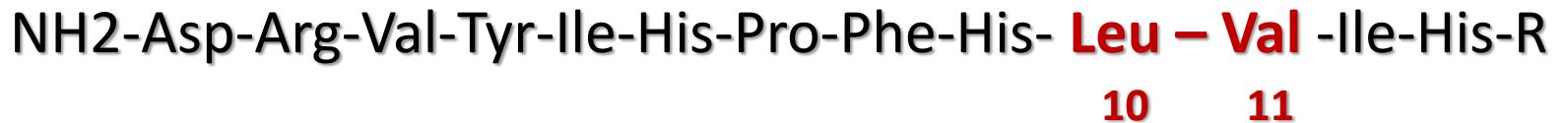


BMS - 189921

Terapia Genica

Un approccio speculativo, ma non irrealizzabile, finalizzato a contrastare gli effetti del sistema Renina – Angiotensina è costituito dalla terapia genica, attraverso due possibili vie:

- 1) Ottenimento di un gene mutante per l'angiotensinogeno



- 2) Produzione e rilascio dell'antisense dell'ACE attraverso un vettore virale