

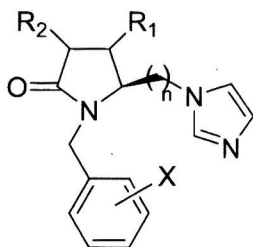
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΣΥΝΘΕΣΗ, ΔΙΑΜΟΡΦΩΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗ ΚΑΙΝΟΤΟΜΩΝ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Θ. Μαυρομούστακος,¹ Π. Μουτεβελή-Μηνακάκη,² Γ. Κόκοτος²

¹Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας

²Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Αθηνών

Σχεδιάστηκε με βάση ορθολογικό σχεδιασμό μία νέα τάξη μορίων η οποία ομοιάζει με το C-τελικό τμήμα της Σαρμεσίνης η οποία αποτελεί συναγωνιστικό ανταγωνιστή της αγγειοσυσταλτικής ορμόνης Αγγειοτασίνης II. Η λοσαρτάνη, όπως και άλλες παράγωγες ενώσεις που είναι ήδη στην φαρμακευτική αγορά για μερικά χρόνια, σχεδιάστηκαν να μιμούνται πλευρικές αλυσίδες του C-τελικού τμήματος της Αγγειοτασίνης II. Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα της νέας τάξης μορίων, των οποίων οι τύποι δίνονται παρακάτω, έχουν συντεθεί. Προκαταρκτικές βιολογικές δοκιμές ικανότητας πρόσδεσης στους AT1 και AT2 υποδοχείς έδειξαν εκλεκτική πρόσδεση στον AT1 υποδοχέα. Σε βιολογικά πειράματα σε κόνικλους, τα οποία απέκτησαν υπέρταση με χορήγηση Αγγειοτασίνης II, η εισδοχή των μορίων επανέφερε την πίεση σε φυσιολογικά επίπεδα. Συγκριτικά με το μόριο αναφοράς της λοσαρτάνης, η ελάττωση της πίεσης που προκαλούσαν τα νεοσυντεθέντα αντιυπερτασικά μόρια ήταν κατά 70-80 % αυτής που προκαλούσε η λοσαρτάνη.




(1) X=H, n=1, R₁=R₂=H

(2) X=m-OCH₃, n=1, R₁=R₂=H

(3) X=o-CN, n=1, R₁=R₂=H

(4) X=H, n=3, R₁=R₂=H

(5) X=H, n=1, R₁=H, R₂=CH₂-

DESIGN, SYNTHESIS, CONFORMATIONAL ANALYSIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL ANTIHYPERTENSIVE MOLECULES

T. Mavromoustakos,¹ P. Moutevelis-Minakakis,² G. Kokotos²

¹ National Hellenic Research Foundation, Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry

² Laboratory of Organic Chemistry, Department of Chemistry, University of Athens

A new class of molecules, that resemble C-terminal segment of Sarmesin, a competitive antagonist of vasoconstrictive hormone Angiotensin II, has been rationally designed based on NMR and molecular modelling. Losartan and other SARTANs are AT1 antagonists already in the market for quite a few years and are designed using the same rationale. Representative examples of this new class of molecules, whose structures are shown above, have been synthesized. Preliminary binding studies on AT1 and AT2 receptors show that these molecules are specific for only AT1 receptor. *In vivo* experiments with rabbits have shown a decrease of hypertension generated by Ang II (70-80 % compared to the reference drug losartan).