

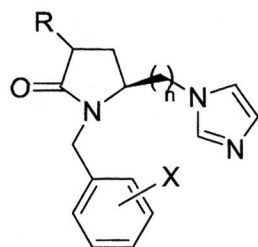
ΥΠΕΡΘΕΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΝΕΑΣ ΤΑΞΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΑΤ1 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗ LOSARTAN

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

¹Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας

²Εργαστήριο Οργανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστήμιο Αθηνών

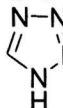
Η υπέρταση είναι ένας παράγοντας κινδύνου ο οποίος μπορεί να έχει σοβαρές βλαπτικές συνέπειες για την υγεία. Η ολοένα αυξανόμενη ραγδαία ανάπτυξη της είναι απόρροια του αγχώδους βίου και της διαιτητικής αγωγής του σύγχρονου ανθρώπου. Ένας τρόπος καταπολέμησης της υπέρτασης μέσω φαρμακευτικής αγωγής είναι η επέμβαση στην παραγωγή της αγγειοσυσταλτικής ορμόνης Αγγειοτασίνης II η οποία επιτυγχάνεται κύρια στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης. Η προσέγγιση αυτή οδήγησε στους αναστολείς του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου, μία επιτυχή φαρμακευτική τάξη προϊόντων. Οι παρενέργειες όμως που προκαλούν τα φάρμακα αυτά καθιστά αναγκαία τη σύνθεση καινοτόμων προϊόντων. Οι ΑΤ1 ανταγωνιστές είναι η πιο σύγχρονη τάξη φαρμακευτικών μορίων τα οποία ανταγωνίζονται τη δράση της πεπτιδορμόνης Αγγειοτασίνης II στον ΑΤ1 υποδοχέα. Τα μόρια αυτά με κύριο αντιπρόσωπο το LOSARTAN (COZAAR) μιμούνται το C-τελικό τμήμα της Αγγειοτασίνης II. Με βάση το LOSARTAN σχεδιάστηκε σειρά μορίων τα οποία δομικά διαφέρουν από αυτό, παρουσιάζουν όμως στερεοηλεκτρονιακές ομοιότητες με τα φαρμακοφόρα του τμήματα. Οι στερεοηλεκτρονιακές αυτές ομοιότητες ανιχνεύονται με υπερθετικές μελέτες ώστε να οδηγηθούμε μέσω ορθολογικού σχεδιασμού σε μόρια τα οποία να υπερέχουν σε φαρμακοκινητικές ιδιότητες συγκριτικά με το LOSARTAN. Στην παρούσα εργασία μελετώνται οι δομές που φαίνονται στο παρακάτω σχήμα.



(1) X=m-OCH₃, n=1, R=H

(2) X=H, n=3, R=H

(3) X=H, n=1, R=CH₂C₆H₅

(4) X=o- or m- or p- , n=1, R=H

SUPERIMPOSITION ANALYSIS OF A NEW CLASS OF ANTIHYPERTENSIVE MOLECULES WITH THE AT1 ANTAGONIST LOSARTAN

T. Mavromoustakos,¹ A. Politi,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

Hypertension is a risk factor which can cause serious health problems. Currently hypertension is growing significantly due to the stressful lifestyle and diet of modern human societies. An approach of treating hypertension is to apply pharmaceutical products that act by preventing the formation of Angiotensin II, a vasoconstrictive peptide hormone in the Renin System. This approach leads to beneficial drugs, the ACE inhibitors. However, due to their side effects, the research activity has been oriented to generate AT1 antagonists that directly block the action of Angiotensin II to AT1 receptor. In particular, this new class of molecules was designed to mimick the C-terminal part of Angiotensin II. Losartan (COZAAR) is the prototype of the new class of molecules. Based on the losartan structure, new molecules were designed which are characterized by different structures but similar stereoelectronic properties with its pharmacophoric segments. To confirm the stereoelectronic similarities of the new molecules with losartan superimposition studies are performed. These studies are aimed at the design of novel analogues possessing improved pharmacokinetic properties. In this work we study the structures depicted in the scheme above.