

ملاحظة \* ال neurotransmitters ما ينقل على الدم .

hormones ال يوجد فيها منه الانتقال عبر الدم  
وال neurotransmitters و hormones  
بأجزاء مناطق معينة من انتاجهم

\* هي عبارة عن مركبات كيميائية بسيطة التركيب كيميائياً لفرزها

# Hormones

عبر الدم ال عصبواً من أعضاء الجسم وتنتقل عبر الدم ال عصبواً من أعضاء الجسم وتنتقل

• Are chemical released by a cell or a gland in one part of the body that send out messages that affect cells in other parts of the organism.

Only a small amount of hormones is required to alter cell metabolism.

• In essence, they are chemical messenger that transport a signal from one cell to another.

1 - Secreted by endocrine gland

2 - Specific to target

3 - Activate cellular change

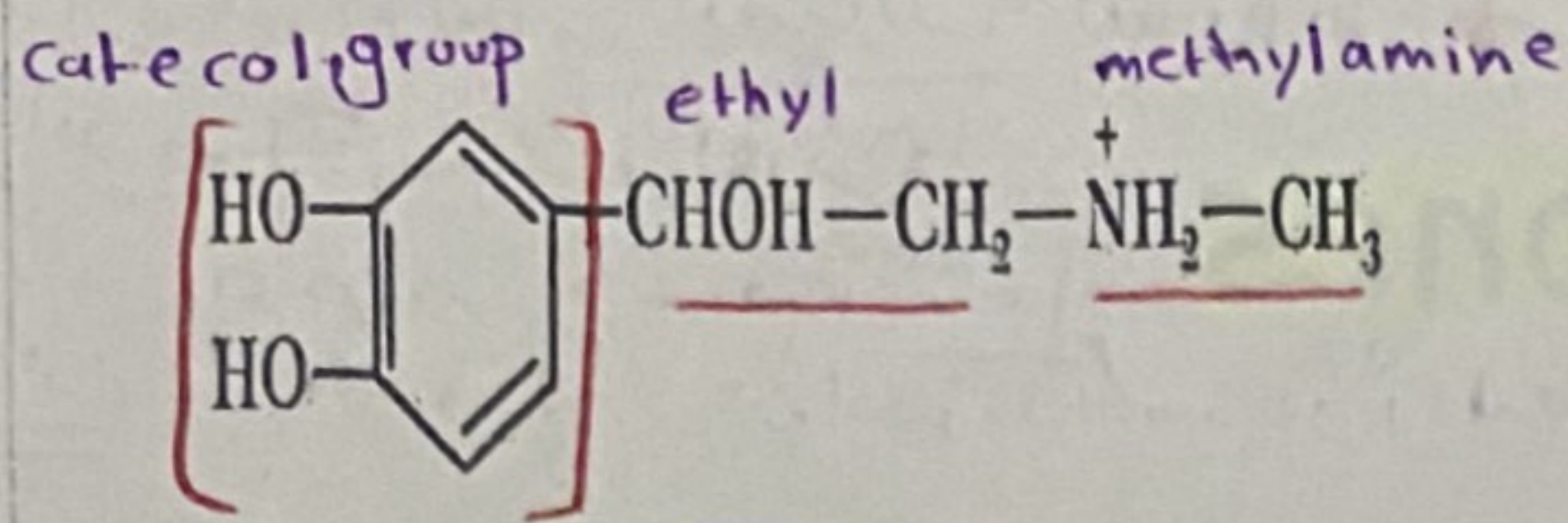
\* دائماً ال تتفاعلوا مع cell معينة لانهم يأتوا عليها receptor لها ال hormone

لا يعني ال كلة متأثرة بصير فيها اختلافات و مستوى ال cell ال مرتفعه

فهو عبارة عن رسائل كيميائية تنقل الإشارة من كليه الى اخرى

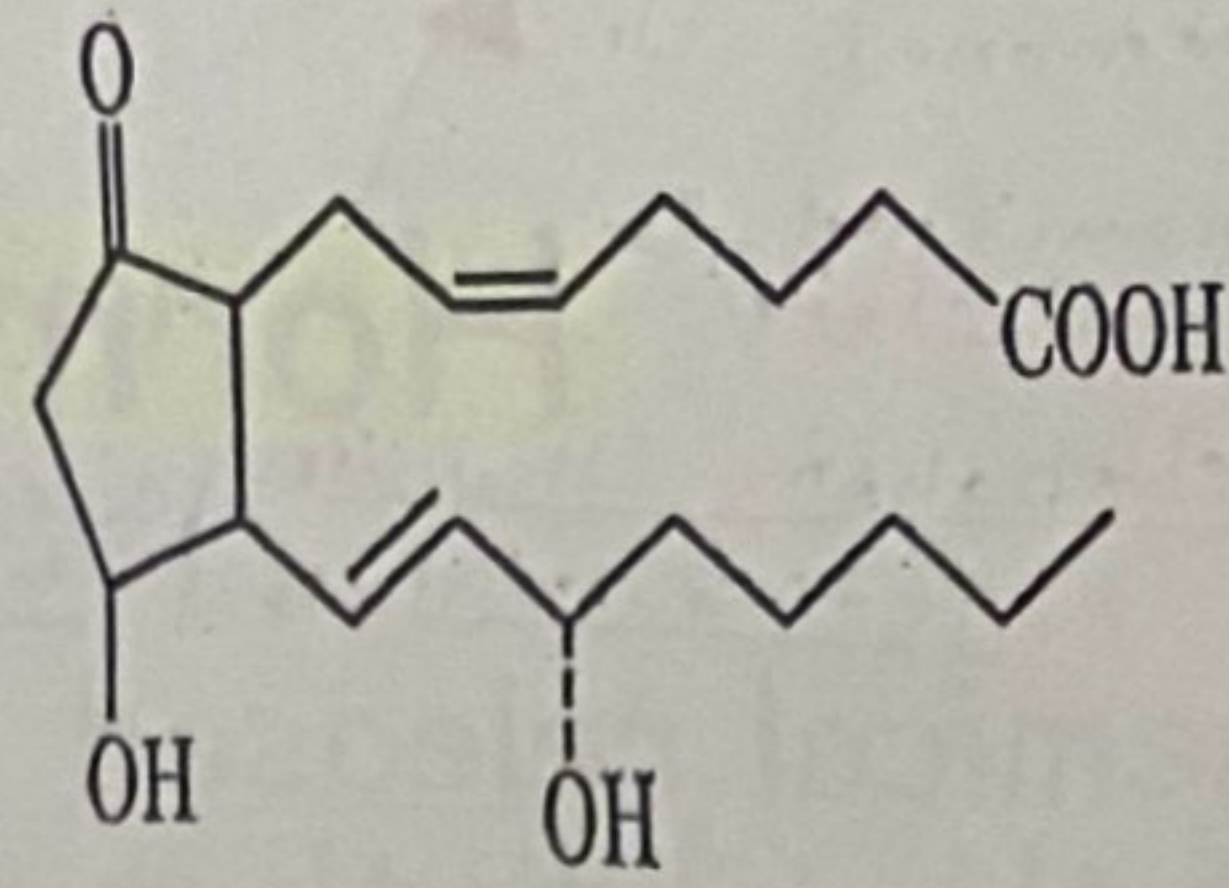
## → Chemical characteristics of hormones

- Amines (from tyrosine)
  - hydroxylation - catecholamines
  - iodination - thyroid hormones
- Peptides/proteins
- Steroids (from cholesterol)
  - adrenocorticoids
  - sex hormones
  - active metabolites of vitamin D
- Ecosanoid
  - Prostaglandins

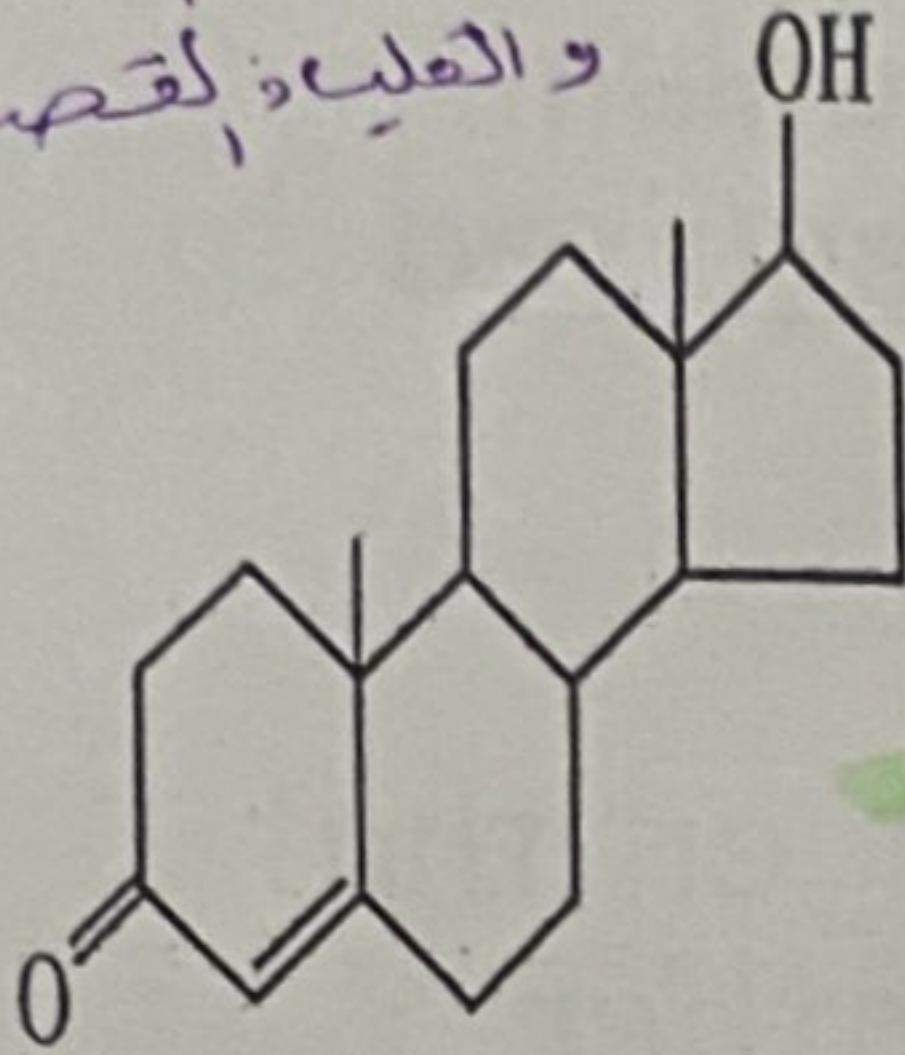


adrenal gland  
تفرزها  
Vessels  
تترك للدم وتنتشر في  
والعروق، لقصبات، الهوائية

Epinephrine  
(an amine)

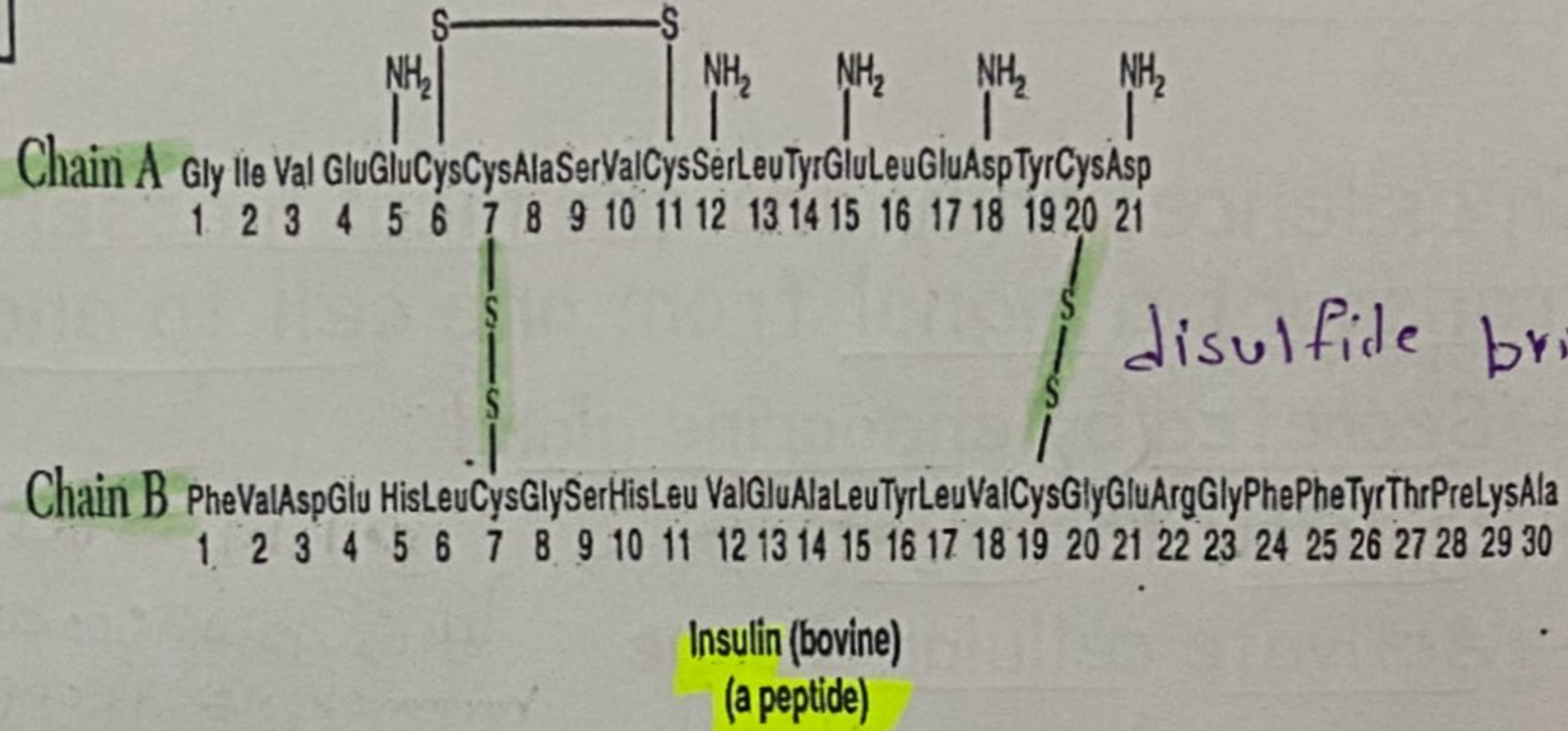


Prostaglandin PGE<sub>2</sub>  
(an eicosanoid)

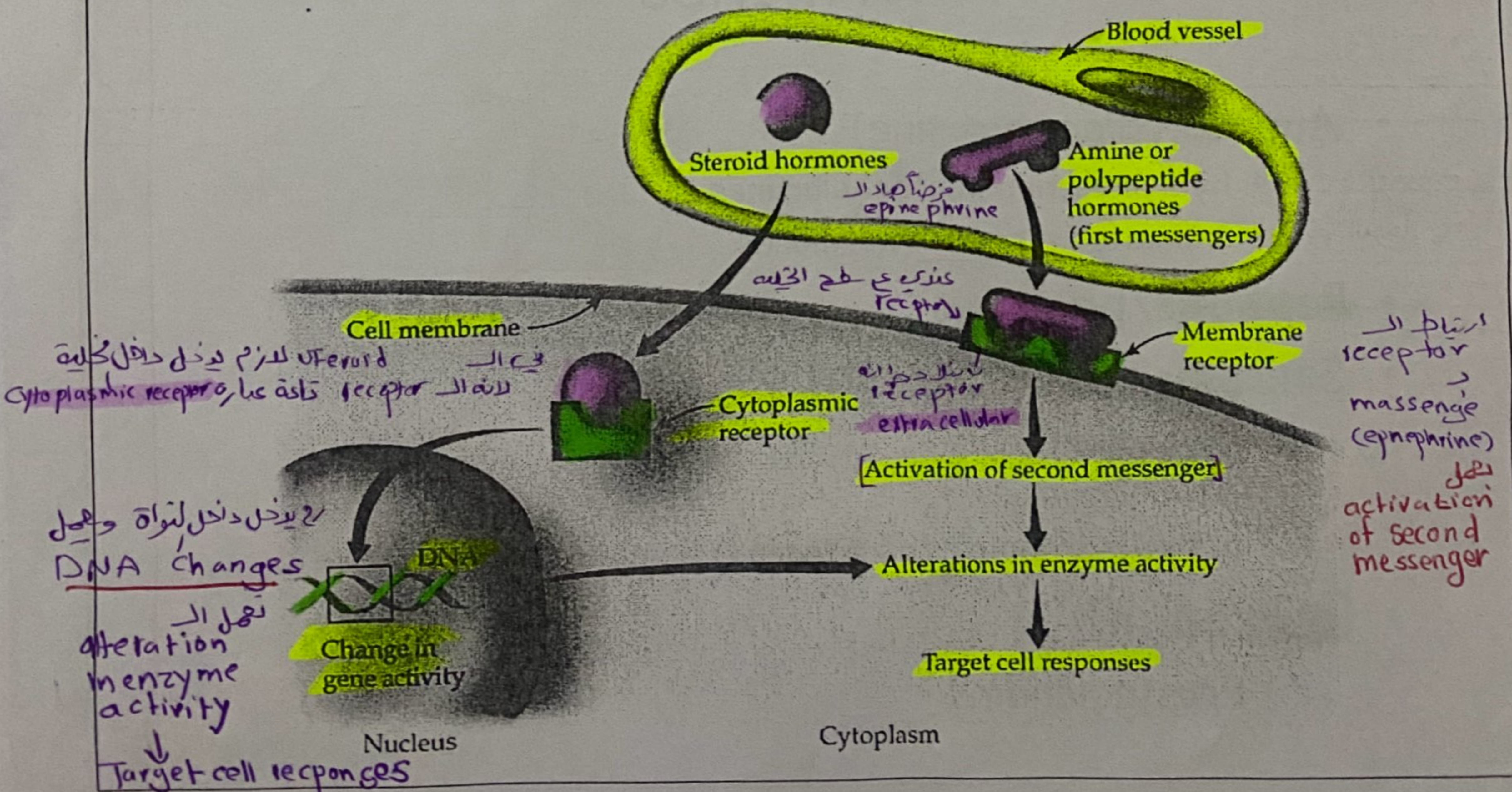


Testosterone  
(a steroid)

steroid  
Cholesterol



# Hormone + Receptor



# 1- Protein/Peptide Hormones

نزي ال insulin

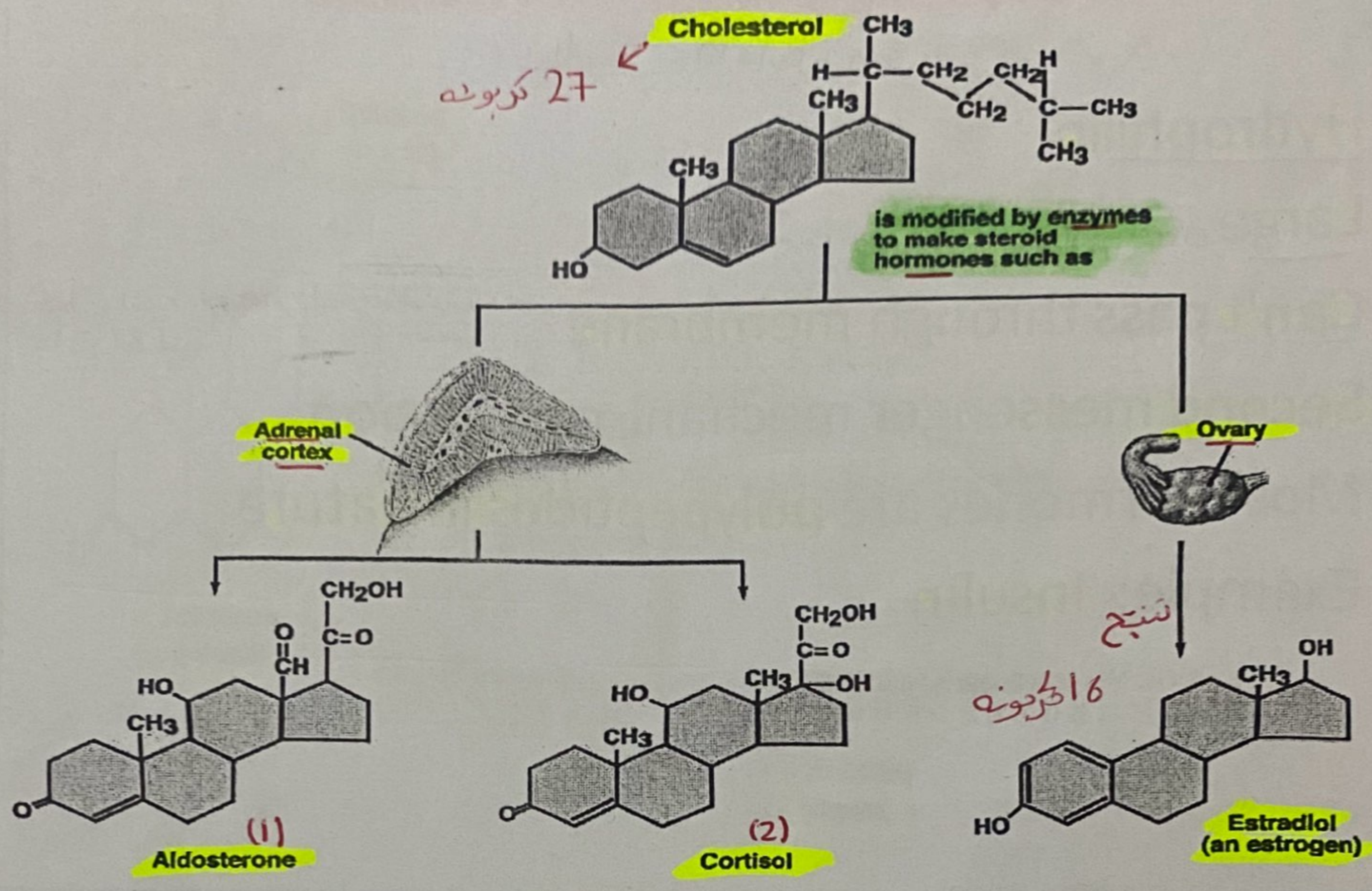
- **Hydrophilic**
- **Large** لانه صاكون من عدة amino acid
- **Can't pass through membrane** لهذا ال receptor تايه موجودين خارج الخلية.
- **Second messenger** mechanism of action
- Most hormones are **polypeptides in nature**
- Example: **Insulin**

# 2- Steroid Hormones

ياخدوها الشباب لزيادة الكتلة العضلية وخصوات الذكورية

- **Small**
- **Hydrophobic/Lipophilic**
- لانه صغير Travel in **blood w/carrier**
- Have **Cytoplasmic or nuclear receptors**
- **Affect protein synthesis**
- Example: **estradiol**

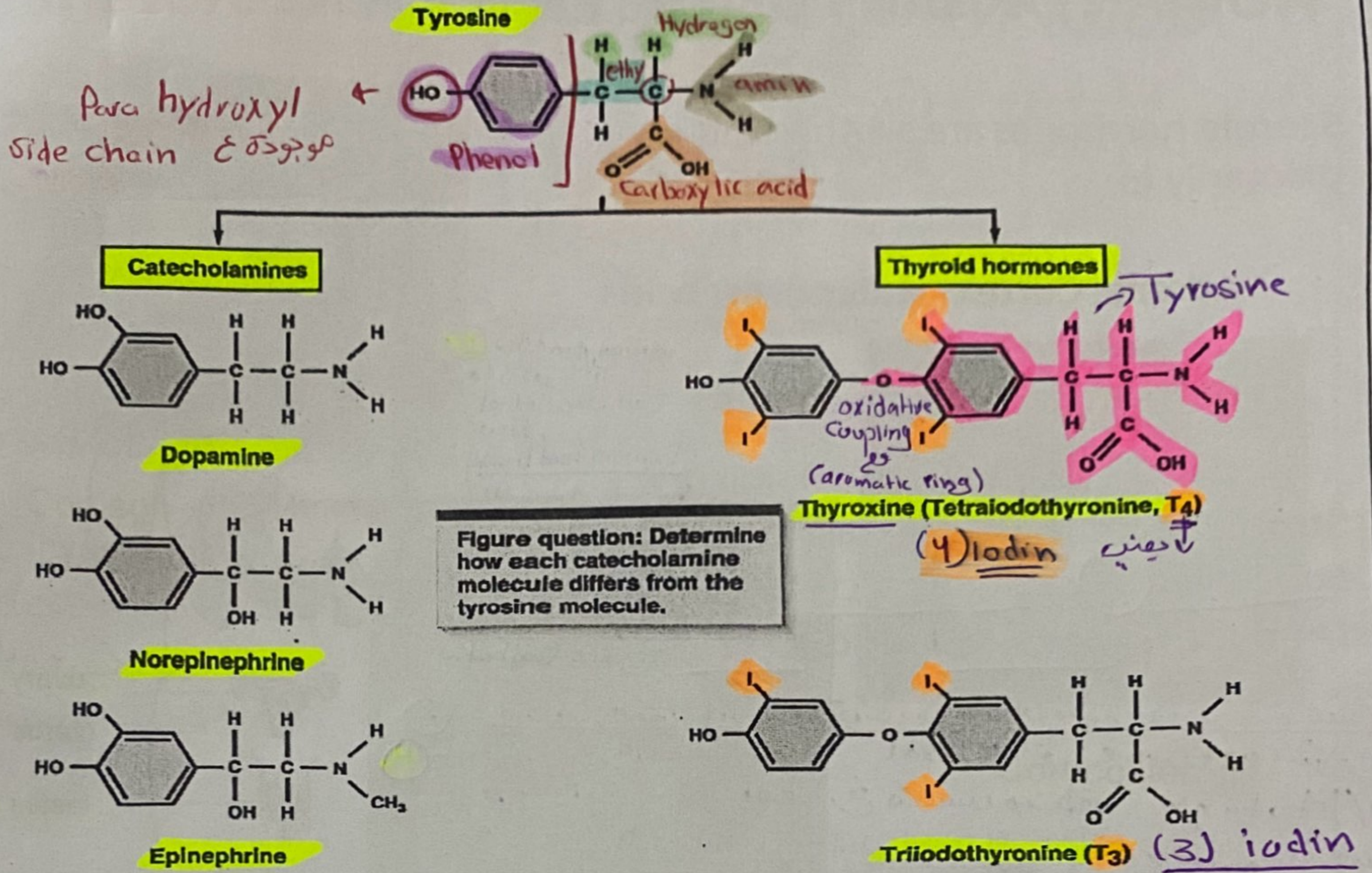
Cholesterol is steroid [Steroid Hormones]



### 3-Amines

- Synthesized from a single amino acid:
  - Melatonin from tryptophan
  - Thyroid hormone from tyrosine
  - Catecholamines (EPI, DA) from tyrosine

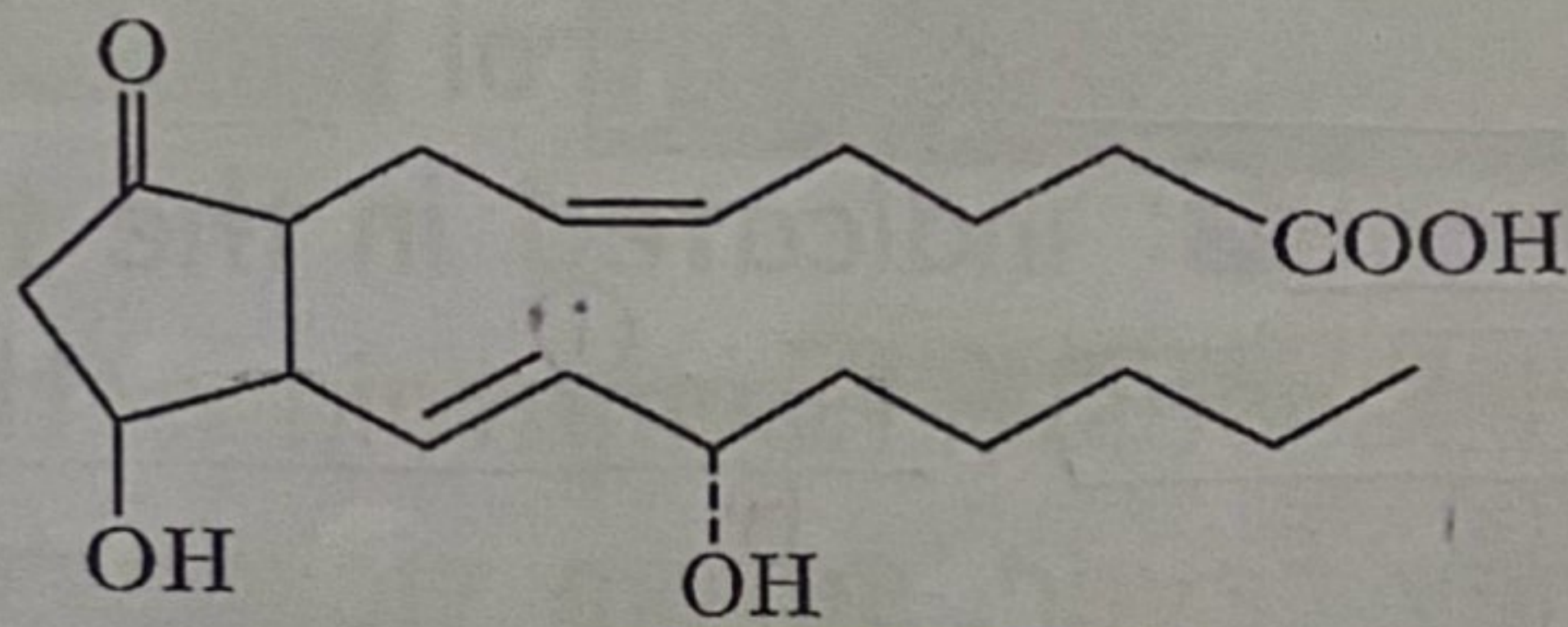
# Amine hormones



## 4- Eicosanoid

- Produced from 20-carbon fatty acid, arachidonic acid
- Produced in all cells except RBCs
- Act as 2nd messenger
- Prostaglandins and leukotrienes are among these hormones
- Play a major role in inflammation process

تعلم على حالة المعدة في حالة  
 تعمل على حالة المعدة في حالة  
 Prostaglandin



**Prostaglandin PGE<sub>2</sub>**  
(an eicosanoid)

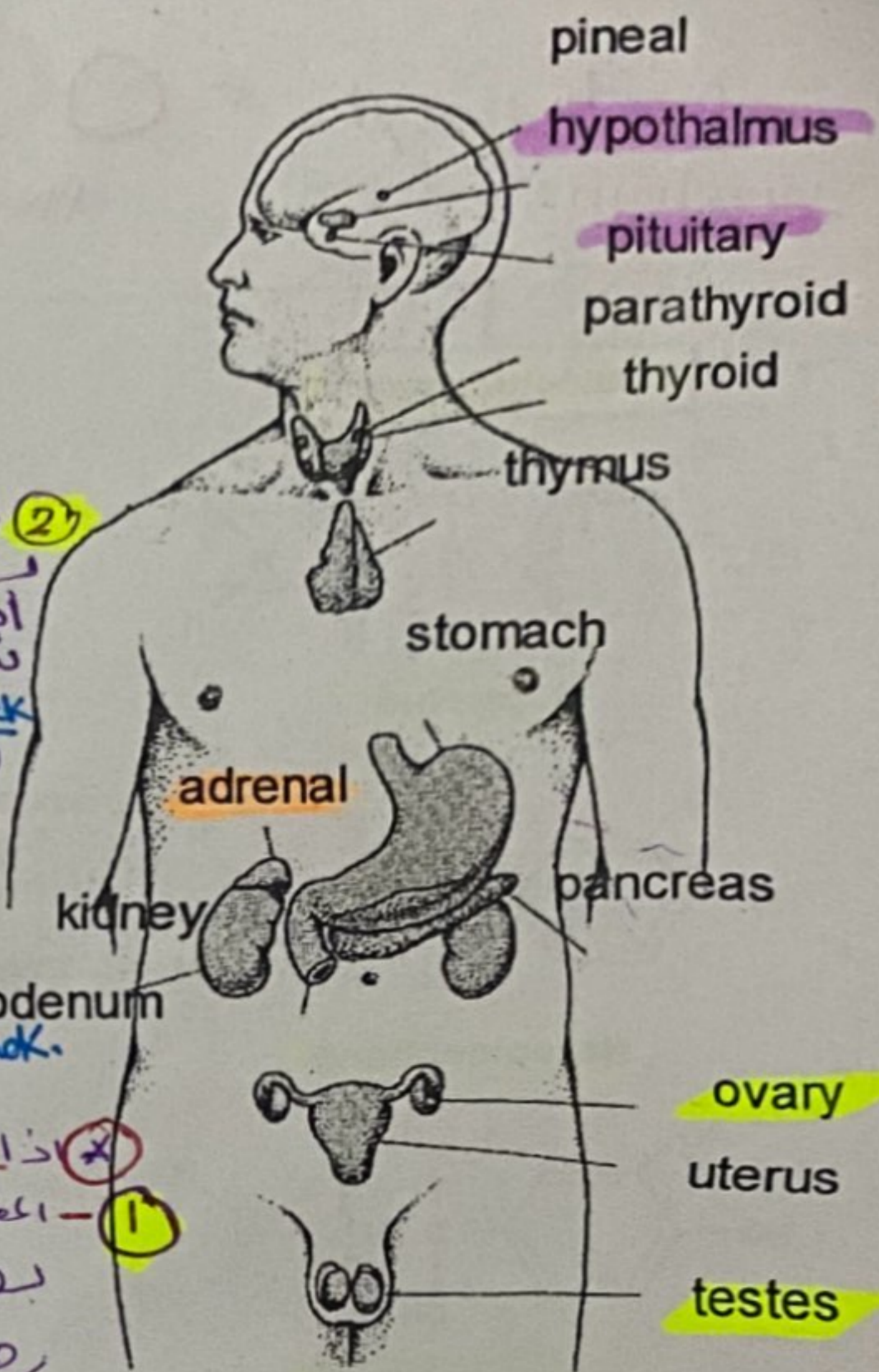
المسؤول  
 inhibition of Aspirin  
 لل Prostaglandin وهذا الإحادي  
 الى انه يفقد الفشار الى  
 فيها وهذا الإحادي القرية

# HUMAN ORGANS OF THE ENDOCRINE SYSTEM

Steroid hormones are synthesised primarily in:

- Adrenal Cortex - Adrenocorticoids
- Ovaries, testes - Sex steroids

Steroid secretion is generally controlled by peptides secreted from the Hypothalamus and pituitary



Handwritten notes in Arabic:

إذا أخذنا Cortisone خارج زيادة عن الزودم ربح يصير عدة مشاكل 8-  
 - المعروض في الدم ربح يصير ال Cortisone و Cortisol ينزلوا في الدم  
 يصير كليه ضلعهم بالدم ربح يتحسس منطقة Hypothalamus/Pituitary  
 ربح يتحسس ال Cortisol و ال Cortisone بالدم ربح يتحسس ما يصير افرز ال  
 عندهم بالدم ربح يتحسس ال Cortisol و ال Cortisone بالدم ربح يتحسس ما يصير افرز ال  
 ال adrenal gland انه دخل في كليه Cortisol و ال Cortisone صارت كافية بالدم.  
 Cortisol / cortisone  
 orally, 1m, 1v  
 ربح يتحسس ال الدم و يرتفع في الدم  
 ربح يتحسس ال Hypothalamus و Pituitary  
 ربح يتحسس ال الدم ربح يتحسس ال negative feedback  
 ربح يتحسس ال الدم ربح يتحسس ال negative feedback  
 ربح يتحسس ال الدم ربح يتحسس ال negative feedback  
 ربح يتحسس ال الدم ربح يتحسس ال negative feedback

## Steroidal hormones

These hormones are classified as:

1. Sex hormones produced by genital glands: estrogens, progestins & androgens.
2. Adrenocortical hormones:
  - a. Mineralocorticoids: control salts & water
  - b. Glucocorticoids: indicated in the treatment of collagen diseases (rheumatoid arthritis), asthma, hay fever, serum sickness & various skin & eye disorders.

Handwritten notes in Arabic:

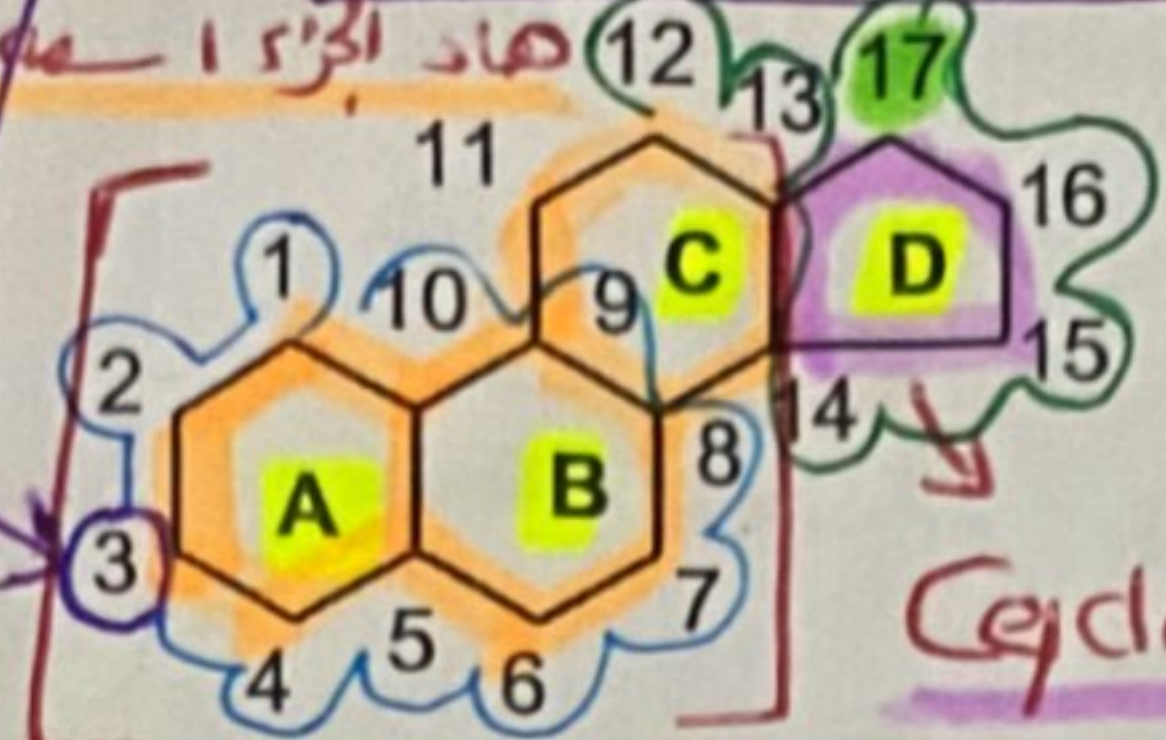
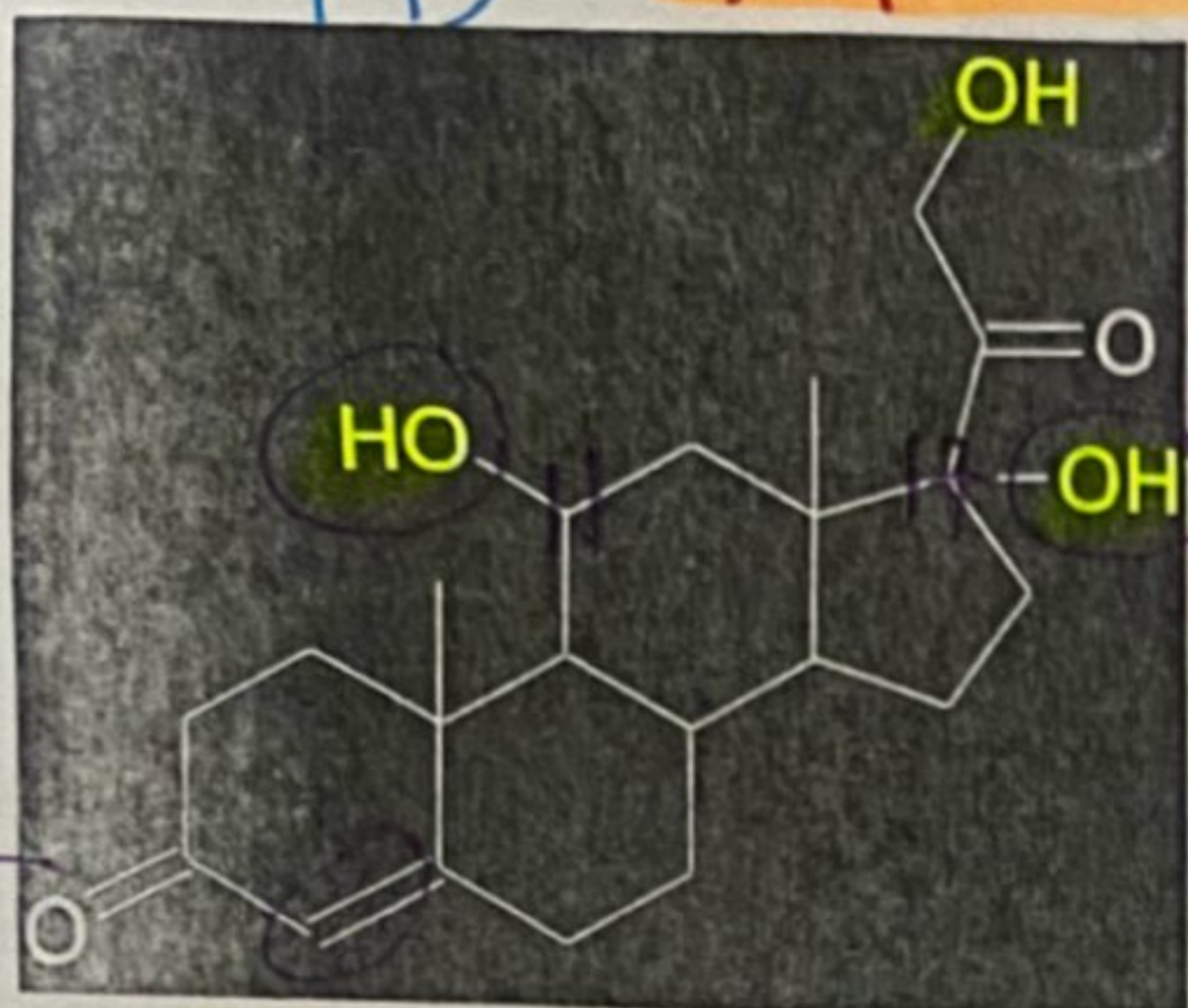
Cortison  
 العلاج الجوي  
 لكل الاضطراب  
 حتى السرطان  
 مزمنه علاج  
 Cortison  
 بنضاف فيه  
 12

Handwritten notes in Arabic:

بديلته ب  
 dose  
 عاليه لانه  
 يكون ال-اثيرات  
 عاليه

(Junction) مهم اعرف المكتوب هون :- داماكن ال  
 (17) صايب اهم Substitution وهي اسيه الكلفه  
 (13) اهم اشئ هون

# MAJOR NATURAL GLUCOCORTICOIDS

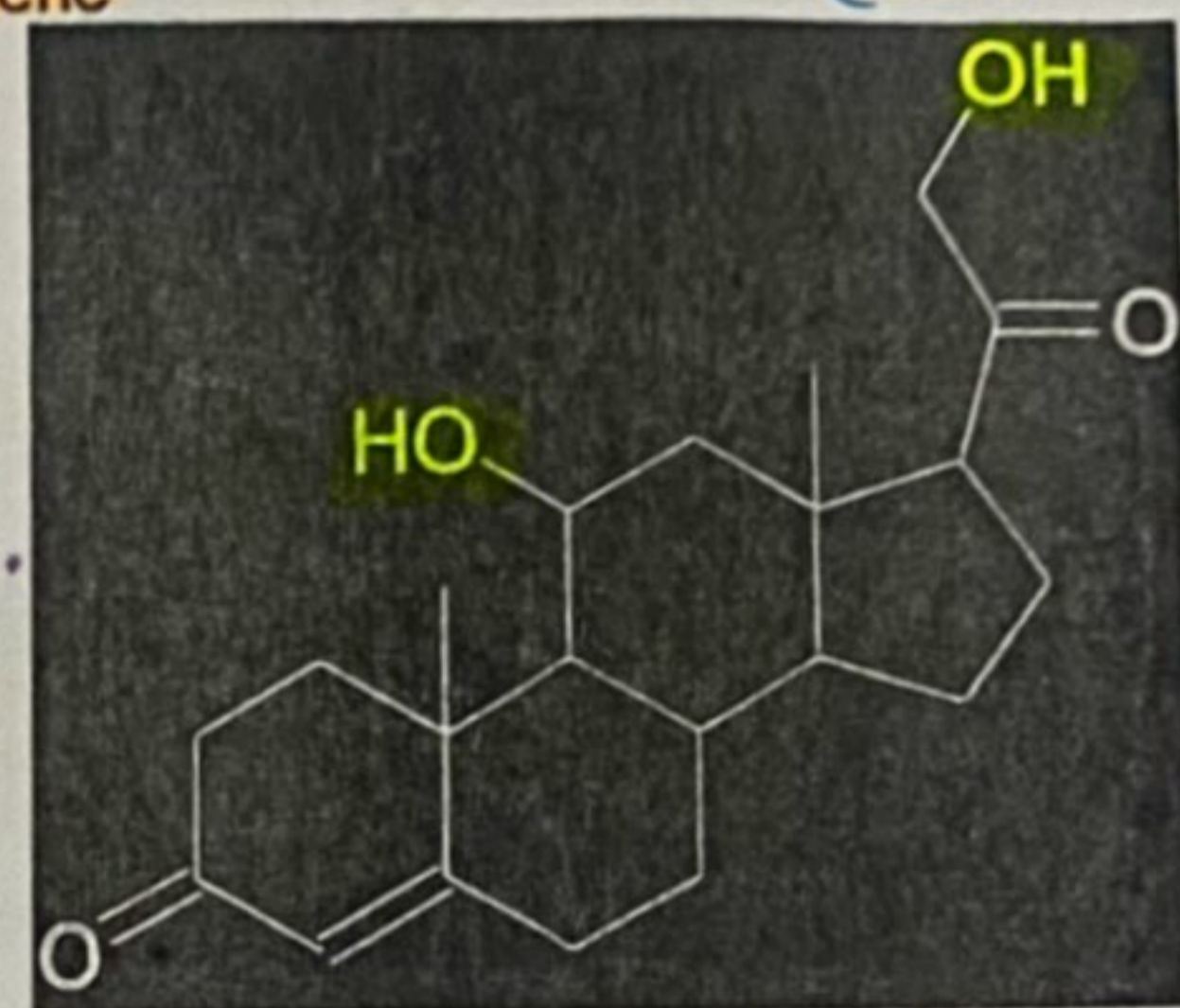


steroid ال  
 بشكل عام يكون  
 جزا ربع حلقات.

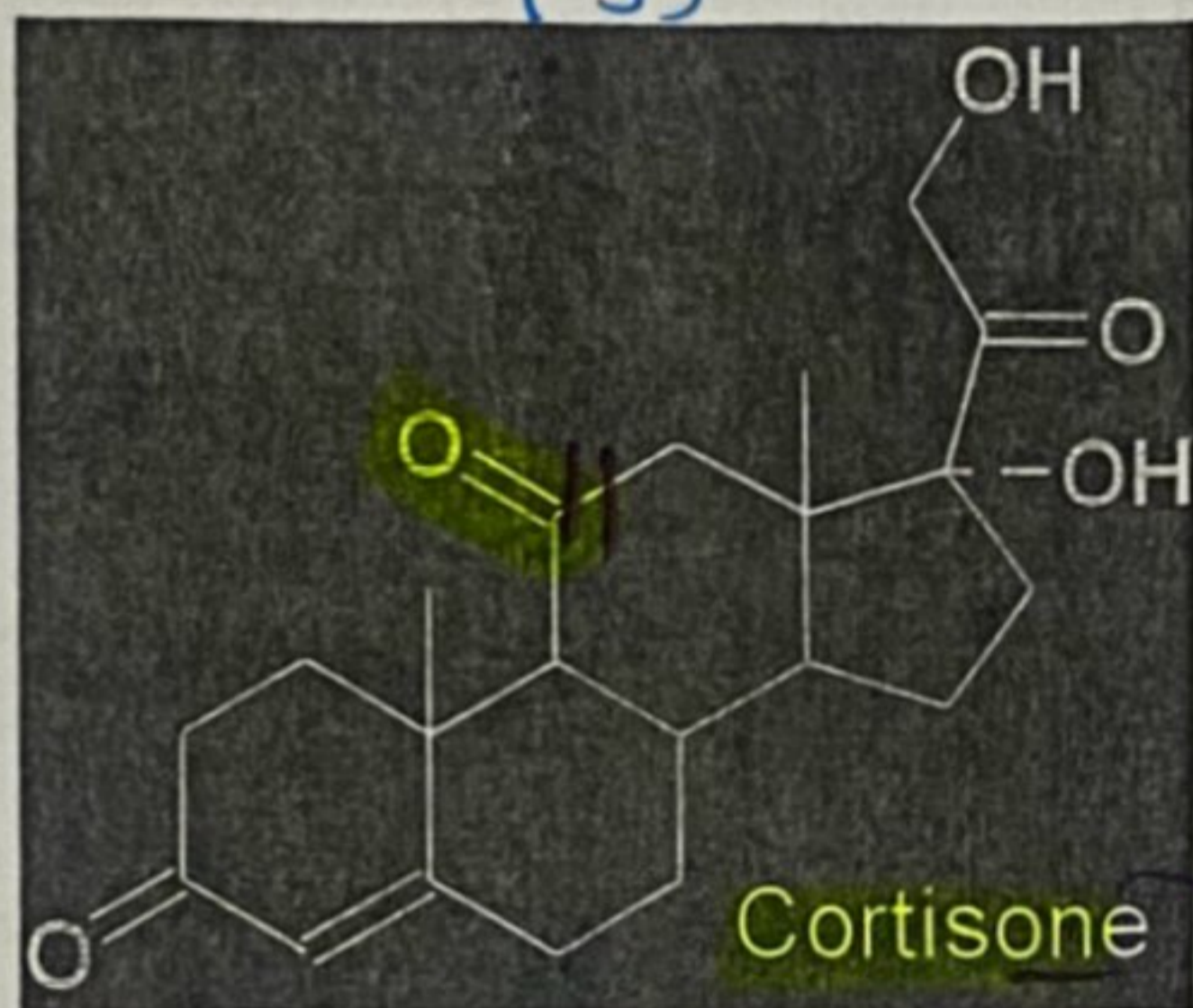
Cyclopentape

Cyclopentaperhydrophenanthrene

5-10 → Junction A-B  
 8-9 → Junction B-C  
 13-14 → Junction C-D



Corticosterone



Cortisone

→ Keton

Keton reduction up  
 على رقم 11

Cortisol → alcohol  
 (hydrocortisone)

(هاد البوار الحبي)

3 → OH

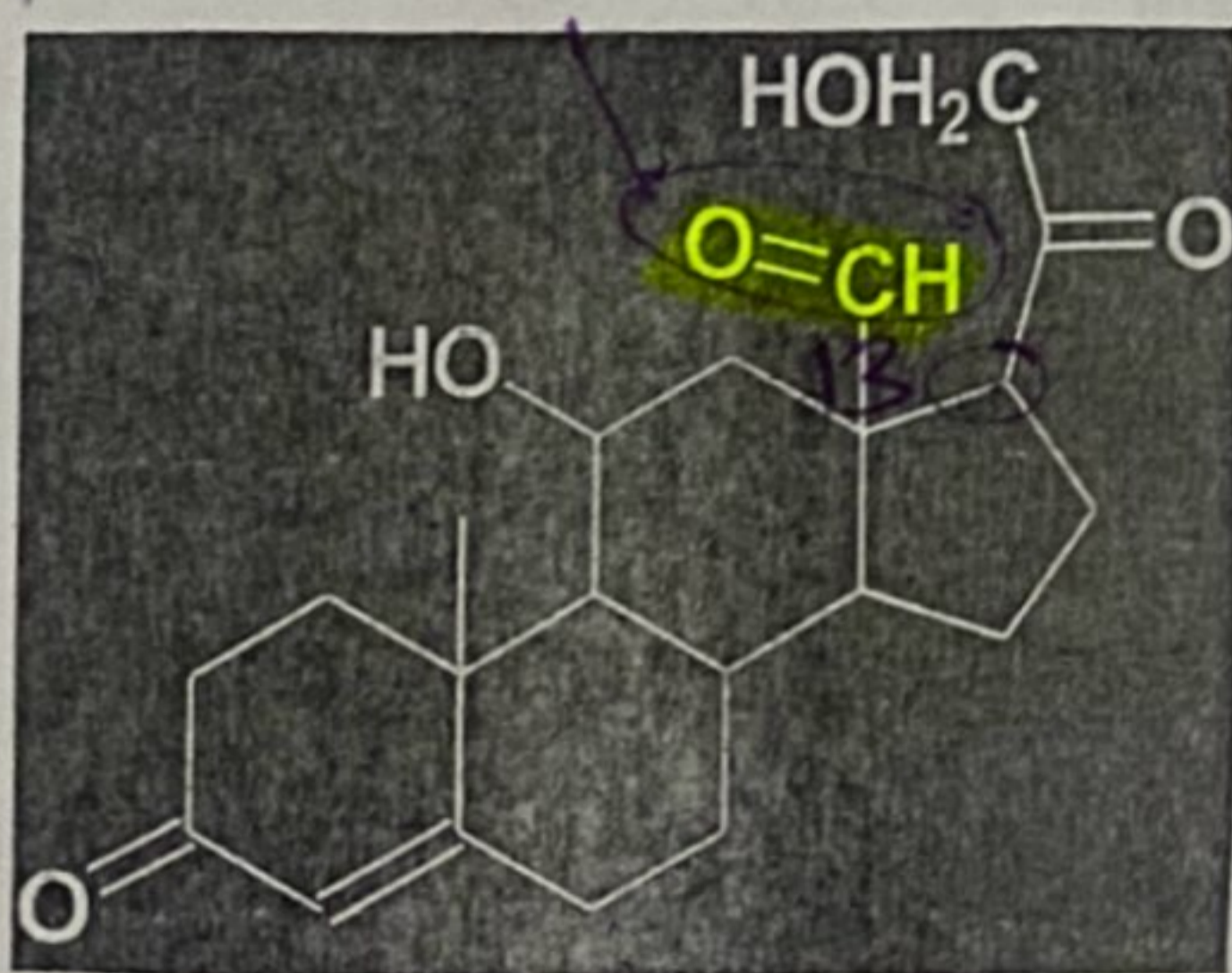
لهيك ايه بالكحول

عند  
 Keton  
 هون بين  
 صاله دخل  
 بالاص

فقط  
 وحدة  
 من ال  
 OH.  
 هاد لفقدان  
 في ال فقدان  
 antiinflam  
 effect  
 ناتج ال  
 282  
 هون اقصى  
 كتل

# MAJOR NATURAL MINERALOCORTICOIDS

وجود ال aldehyde

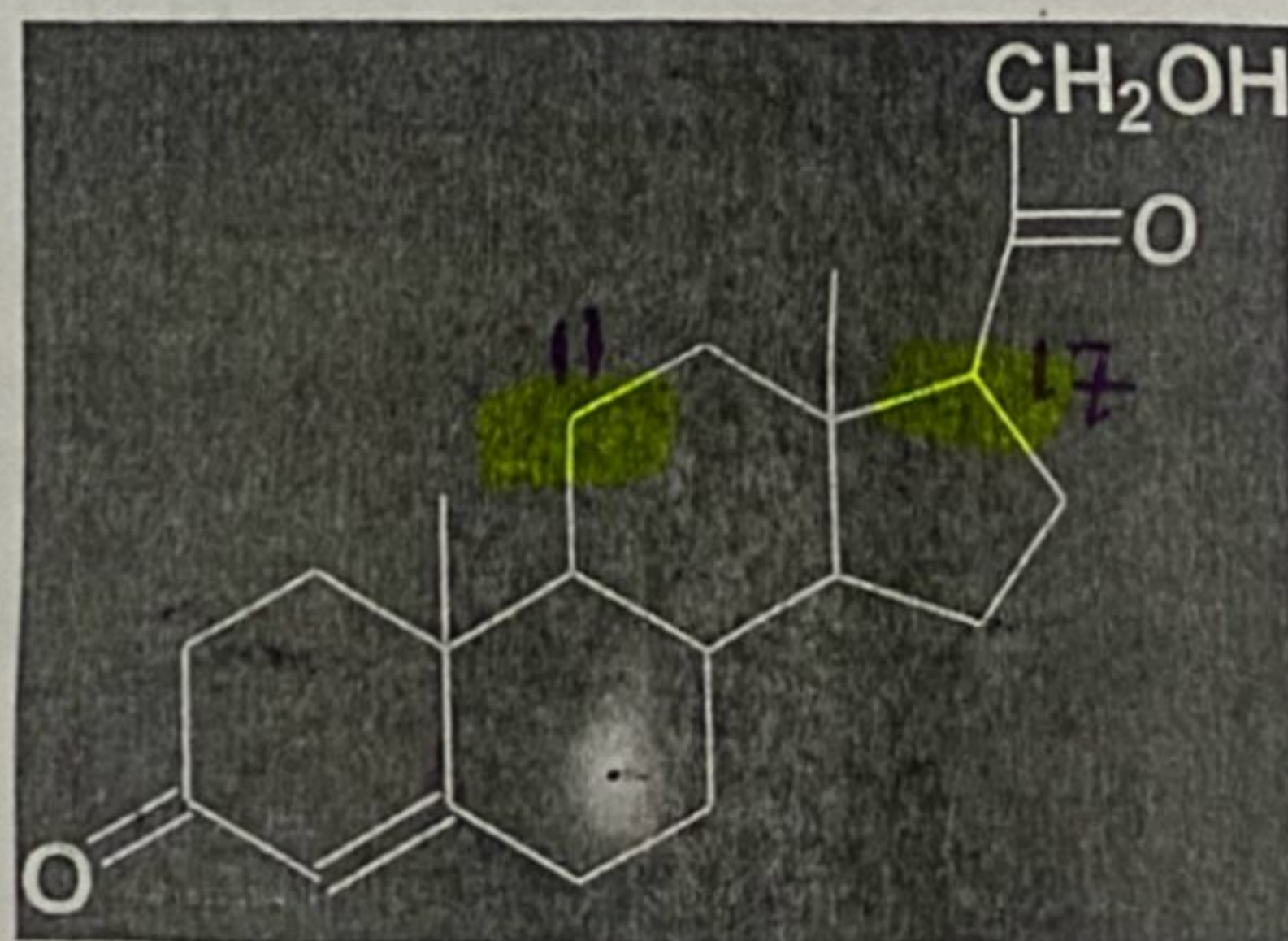


Aldosterone

وجود ال aldehyde group

على رقم 13

زيد antidiuretic هون



desoxycorticosterone

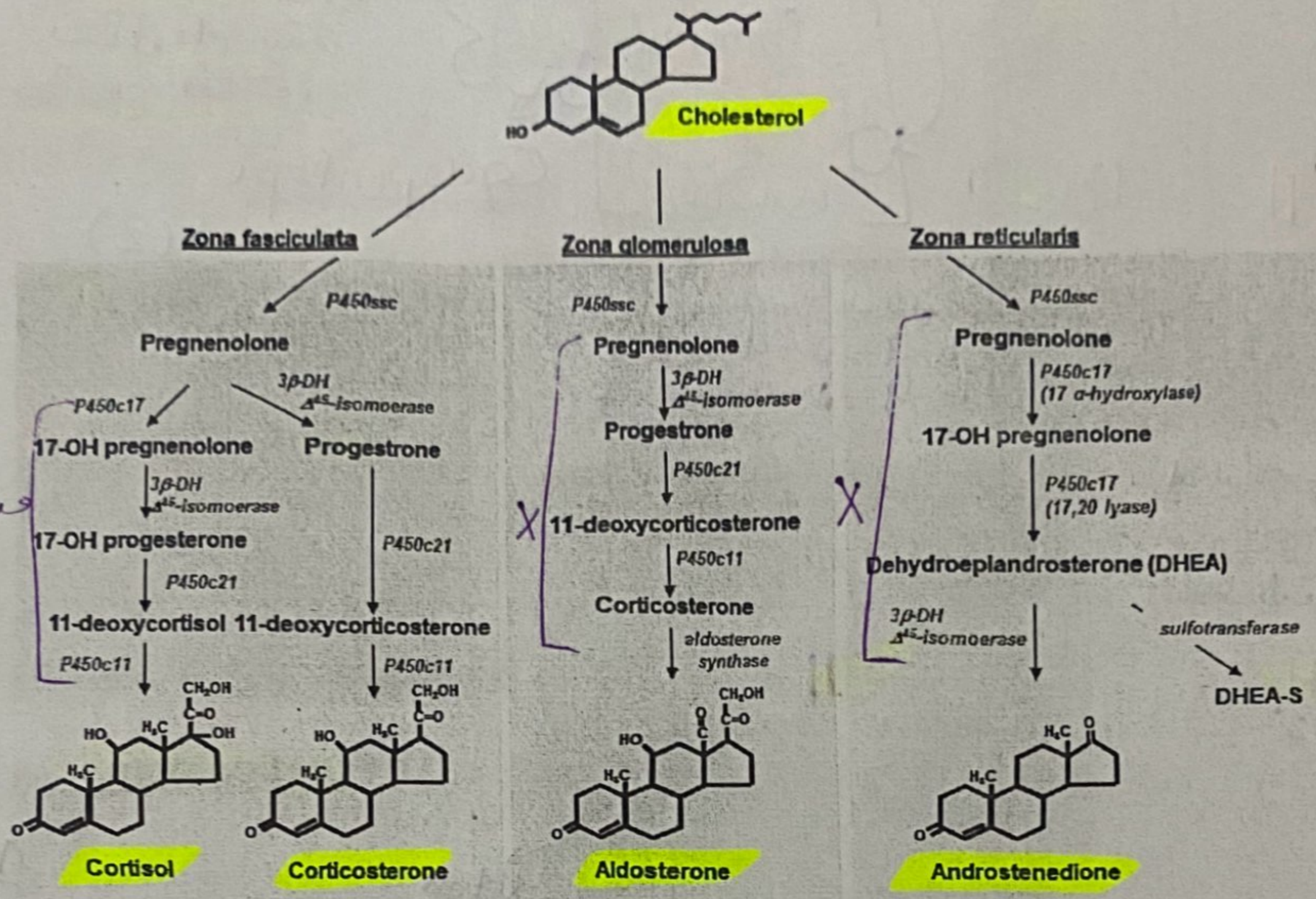
فقد ال OH على رقم ال 17

بعض هار عندنا بين واحد OH

وادي ابي انتوار عمل

انه يكون antiinflammatory  
 وزاد انخفاض الدم وارتفاع الكلى كبير

# Biosynthesis OF Mineralocorticoids and Glucocorticoids



عش مطول  
تفرغ انه  
ال cholesterol  
هو هورمون  
ال adrenal  
hormons  
ال الغدة الكظرية  
adrenal gland

## ANTIINFLAMMATORY EFFECTS OF GLUCOCORTICOIDS

Mrs. G كانت تعاني من التهاب المفاصل  
تزوج فقري اعزتها ولا يعمل Shopping  
لجئ الى امره ففانارها ~~فكانت~~ صغاري  
ال كورتيكونه → Cortison

April, 1948 1 Gram cortisone isolated by **Kendall**

September 21, 1948 Hench administers 100mg of cortisone by intra-muscular injection to patient Mrs. G. suffering chronic Rheumatoid Arthritis

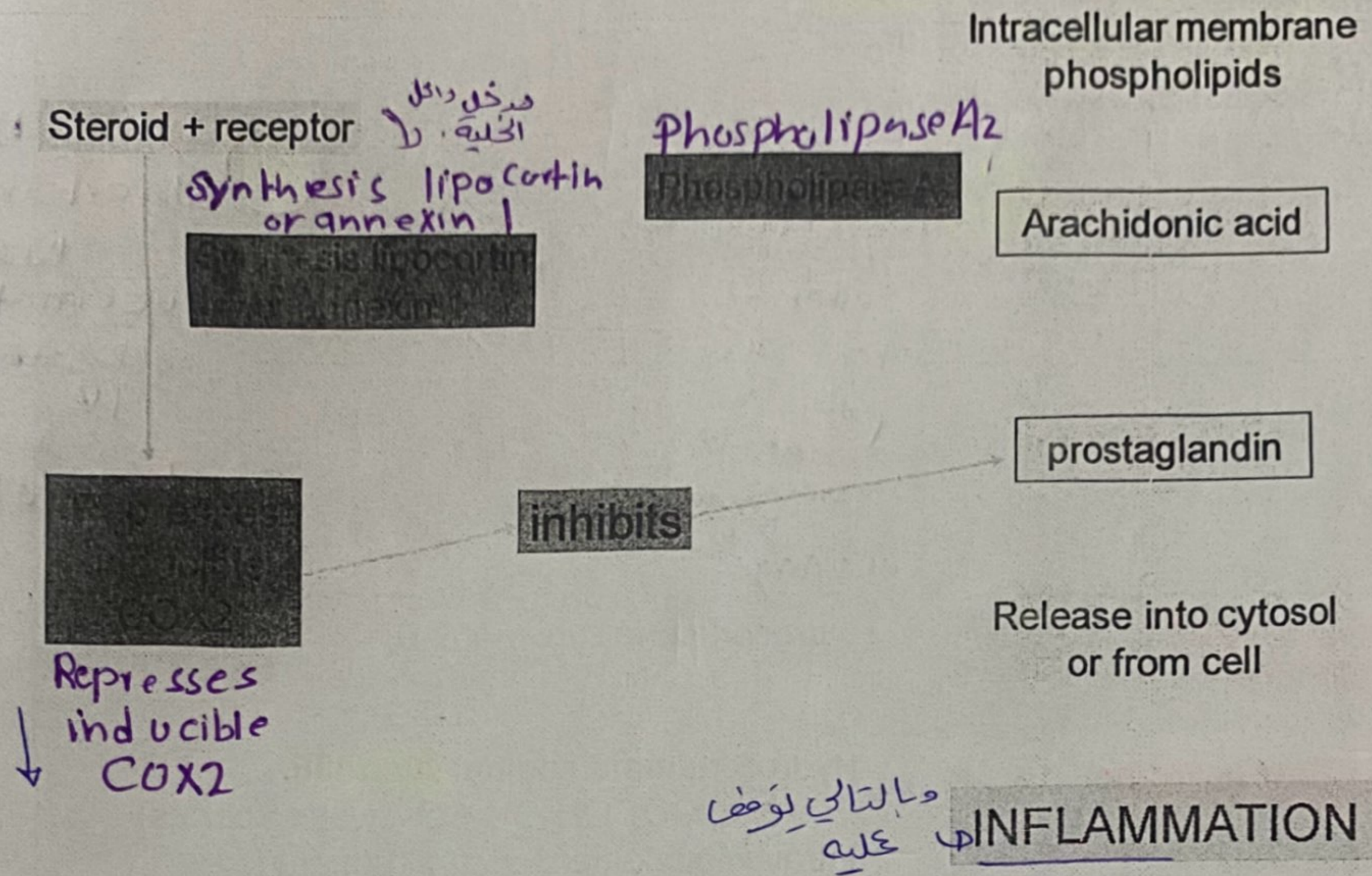
September 28, 1948 Mrs. G. first time in years walks downtown to go shopping.

**Cortison** → Extraction من الغدة الكظرية  
→ An a natural drug (o) adrenal gland

Represented a new approach to therapy with natural hormones by utilizing a dose much higher than that naturally produced by the body

i.e. pharmacological rather than physiological dose.

# MODE OF ACTION of GLUCOCORTICOIDS IN PREVENTING INFLAMMATION



# THERAPEUTIC APPLICATION ADRENOCORTICOIDS

**Glucocorticoids (GR)**

Agonists - adrenal insufficiency  
 - rheumatoid disease and allergic manifestations  
 (eg. severe asthma, rheumatoid arthritis, rheumatic fever)

Palliative therapy only not curative

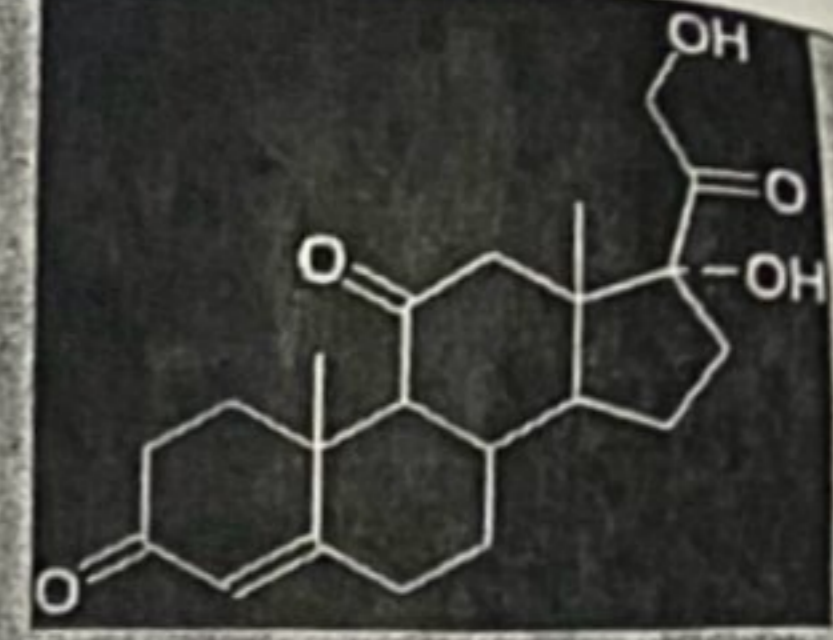
Antagonists - Cushing's Syndrome (hyperadrenocorticism or hypercorticism).

**Mineralocorticoids (MR)**

Agonists - adrenal insufficiency, generally glucocorticoids used in this application

Antagonists - Cushing's syndrome  
 - test functioning of hypothalamo-pituitary axis

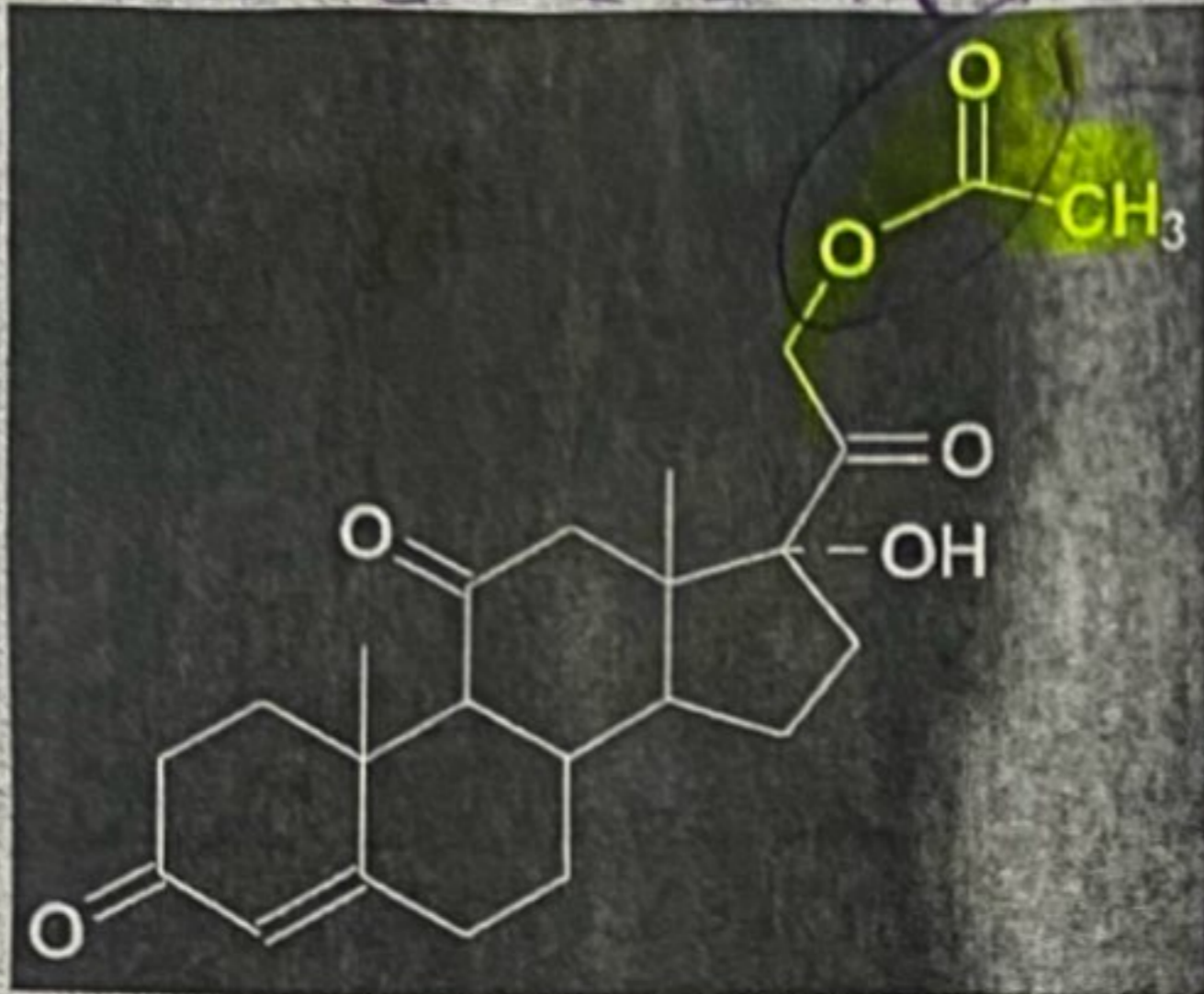
# CORTISONE PREPARATIONS



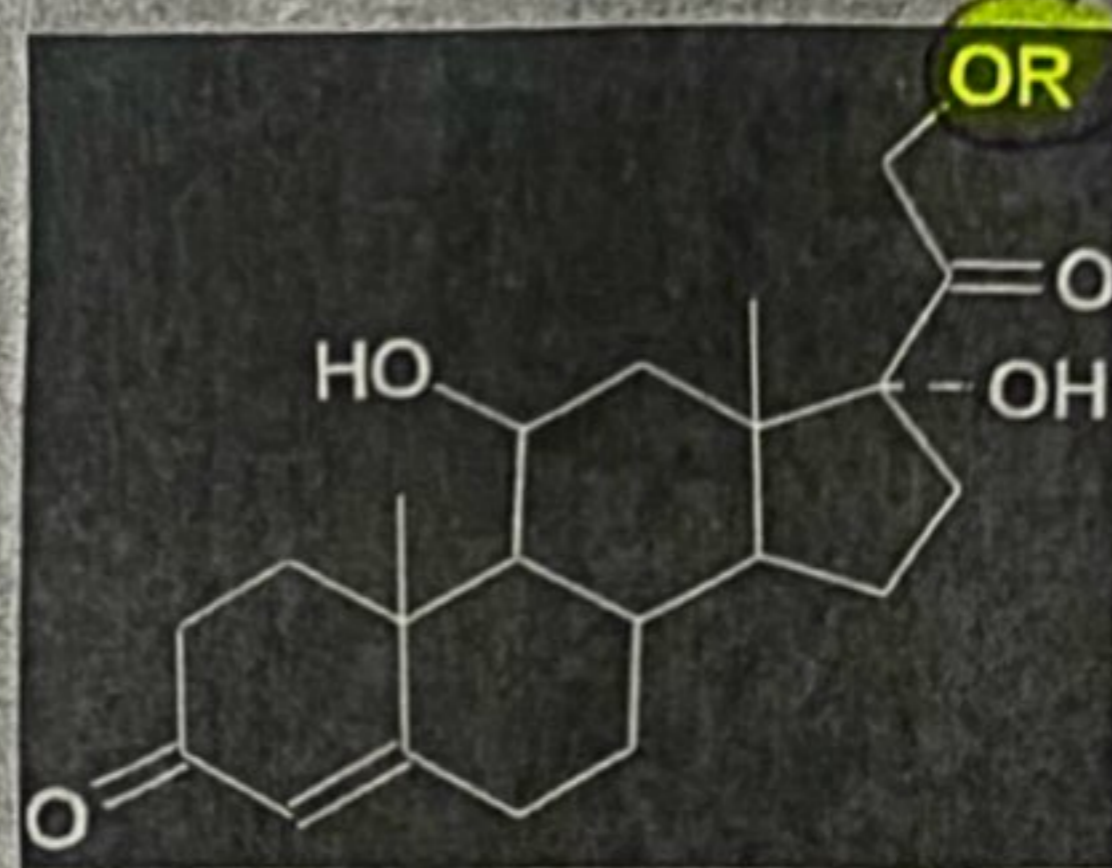
Cortisone is primarily used as its 21-acetate because of increased stability and longer duration of action

Other 21-ester derivatives available include:

prodrug, ester  
 hydroxy  
 glucuronidation  
 excretion  
 half life  
 stability



استقرار  
 زيادة  
 ester  
 stability



غير الستيرويد  
 Succinate  
 IV  
 Fast effect

Oral or intramuscular dose usually 25 mg 4 times daily

Hydrocortisone cypionate R =



Topically 1 to 2.5% lotion

Hydrocortamate sodium succinate

R = Na<sup>+</sup> OOCCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sup>-</sup> (water soluble)  
 Intravenous emergency treatment

الستيرويد الالتهابي (Corticosterone) ما يقرب من الـ 10% من الستيرويدات الالتهابية

الستيرويدات الالتهابية (anti-inflammatory effect) مقارنة بالـ (Cortisol = 1)

## RELATIVE POTENCIES OF CORTICOSTEROIDS

Compound	Na <sup>+</sup> retention	Hepatic glycogen deposition	Antiinflammatory effect
Cortisol	1	1	1
Cortisone	0.8	0.8	0.8
Corticosterone	15	0.35	0.3
11-desoxycorticosterone	100	0	0
Aldosterone	3000	0.3	?

anti-inflammatory  
 side effect  
 أفضل الستيرويد الالتهابي  
 MR  
 Na<sup>+</sup> retention

2-OH  
 2-OH  
 reduction  
 زيادة احتباس للماء والصوديوم [لأنه يفتقر إلى 11-OH]

قلة  
 زيادة احتباس للماء والصوديوم  
 تأثير أكبر effect

قلة  
 منخفضة قوة

قلة  
 ?

11-desoxycorticosterone  
 فقدان الستيرويد  
 Hydrogen  
 وفقدان الستيرويد  
 Anti-inflammatory  
 قلة

Most natural or synthetic compounds have some activity at both GR and MR receptors

aldosterone يفرز من الغدة الكظرية  
 aldosterone يفرز من الغدة الكظرية  
 aldosterone يفرز من الغدة الكظرية  
 282

مهم  
 نفهم  
 هادين

# STRUCTURE-ACTIVITY OF GLUCOCORTICOIDS

\* الى بنسختها من لمرارة الى عنفانها.

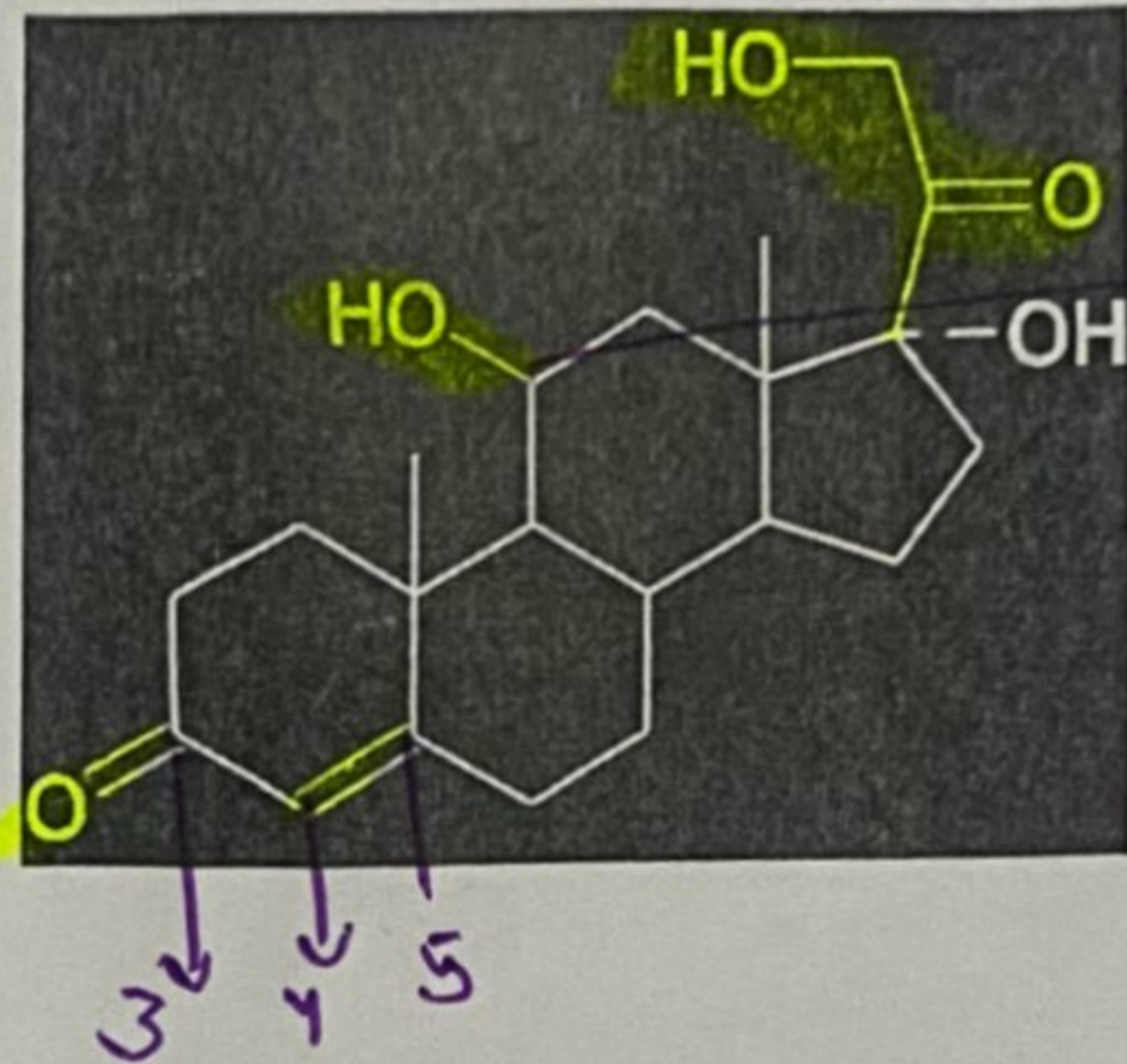
Intensive efforts for compounds with reduced mineralocorticoid activity

Structure-activity for **glucocorticoid activity**

\* تكون activity و شرط يكون: كبرونه رقم 3 يكون عليها Keton و (5/4) ← double bond

Required for activity :-

- 3-keto group
- 4,5-double bond
- 11- oxygen (keto or alcohol)
- 17-β ketol sidechain

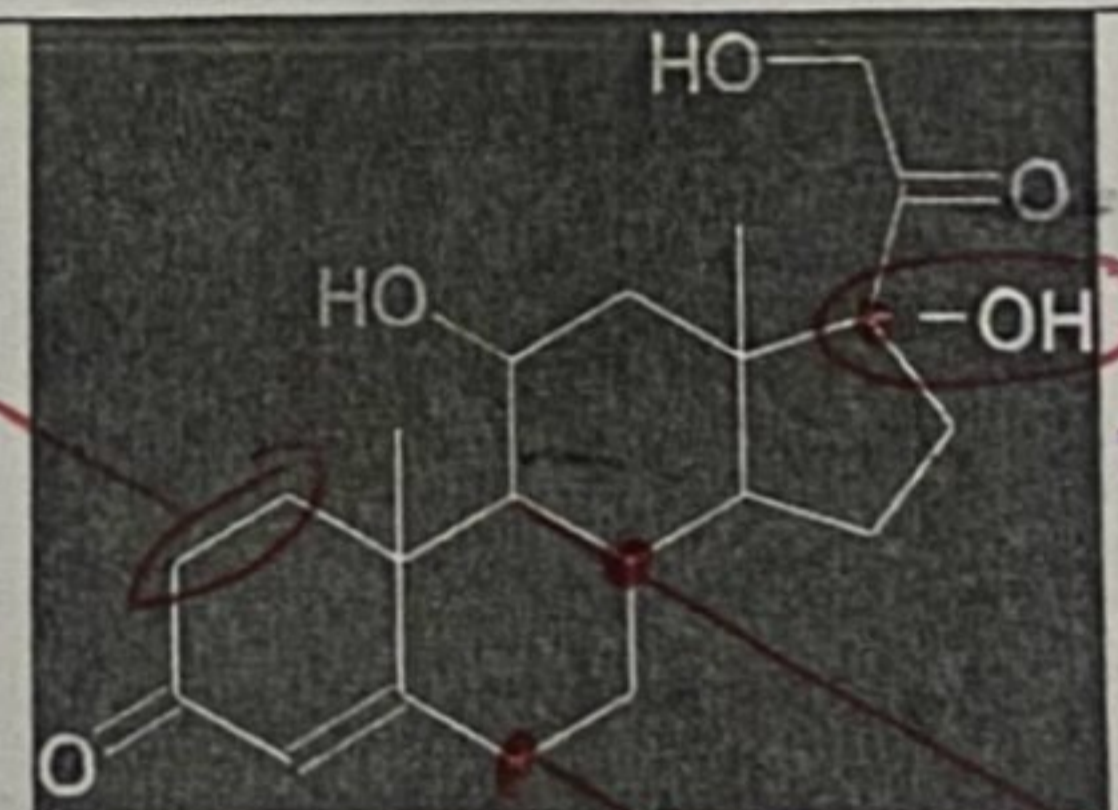


رقم 11 وجود oxygen  
وجود oxygen و ال Keton و alcohol

\* اعداد كثير هتمون اذا بدم (anti-inflammatory action) بدم بظفوا - اثير (mineralocorticoid action) **Cortisone** اثير اذا ما بدمي **SAR** وانصح ولا الخيس في السوكل عادل لعدا على تمليل اثير **Na<sup>+</sup> retention** بدم ال **Cortisone** افضل لو بدموا لواء التبرج درو **SAR**

## SAR

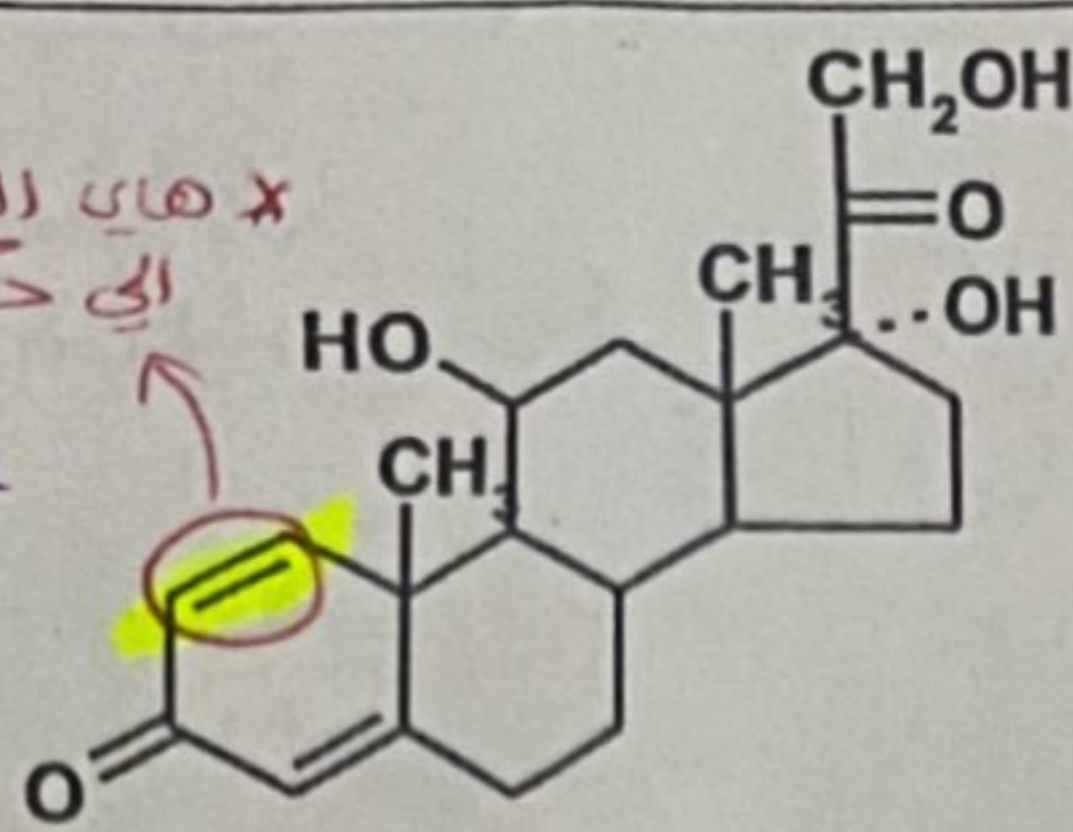
\* لو كان في double bond (2-1) بدم على بقل على  
↑ anti-inflammatory  
↓ mineralocorticoid.



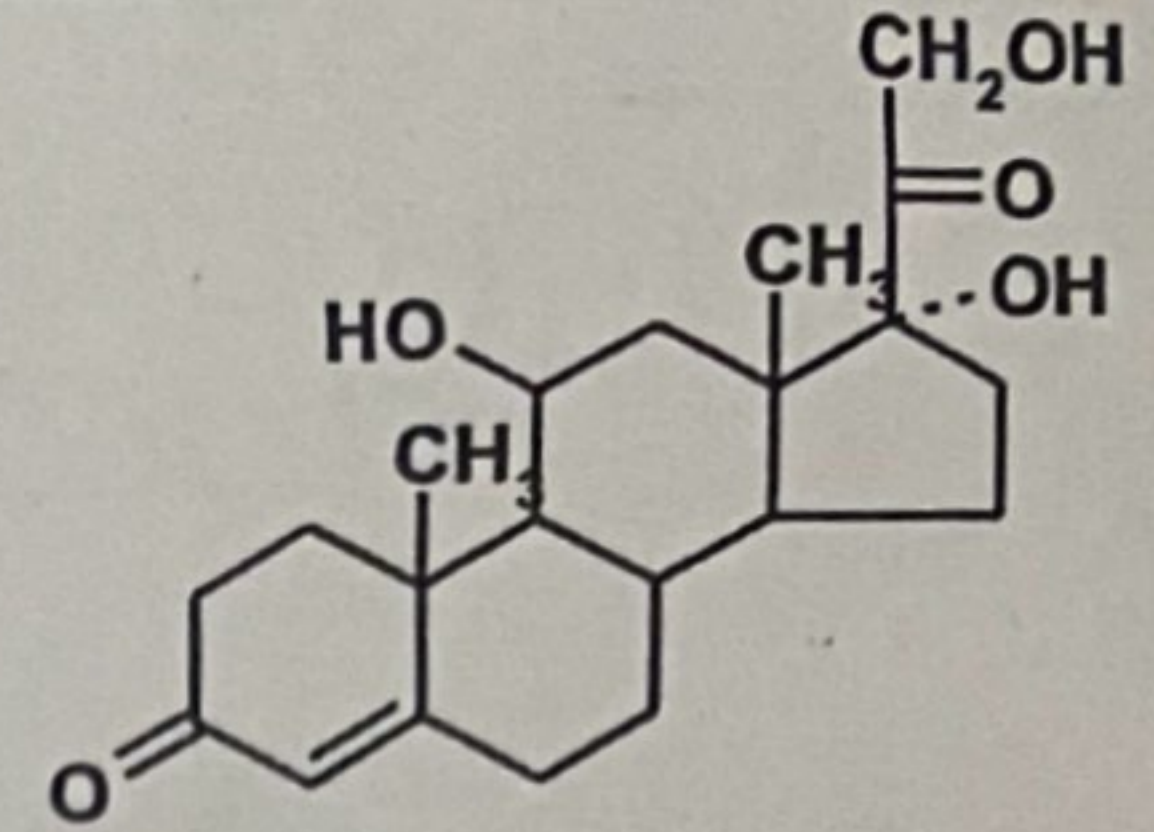
17 همة ذوية ما  
6  
8

1. The **steroid** is a **mineralocorticoid** if it contains no oxygen-function at C11. *mineralocorticoid بدم ال oxygen على كبرونه 11 بدم ال anti-inflammatory و بقل على اثير*
2. Oxygen at C11 is essential for **glucocorticoids** and **alcoholic** is superior than ketonic one. *ال anti-inflammatory بدم ال*
3. Introduction of **17-α-OH** increases **glucocorticoid activity**.
4. Introduction of **6-α-F** or **9-α-F** increases both **glucocorticoid & mineralocorticoid activity**. *ال anti-inflammatory بدم ال Side of ال*
5. Double bond at C1 increases **antiinflammatory activity** & **decreases minerlacorticoid effects**. *ال anti-inflammatory بدم ال*

extra double bond های الی کلینا عنها  
 \* ای حد ابروح و لیسیدیه  
 لو بطلب Cortisone  
 بظنوا ال Prednisolone



**Prednisolone**

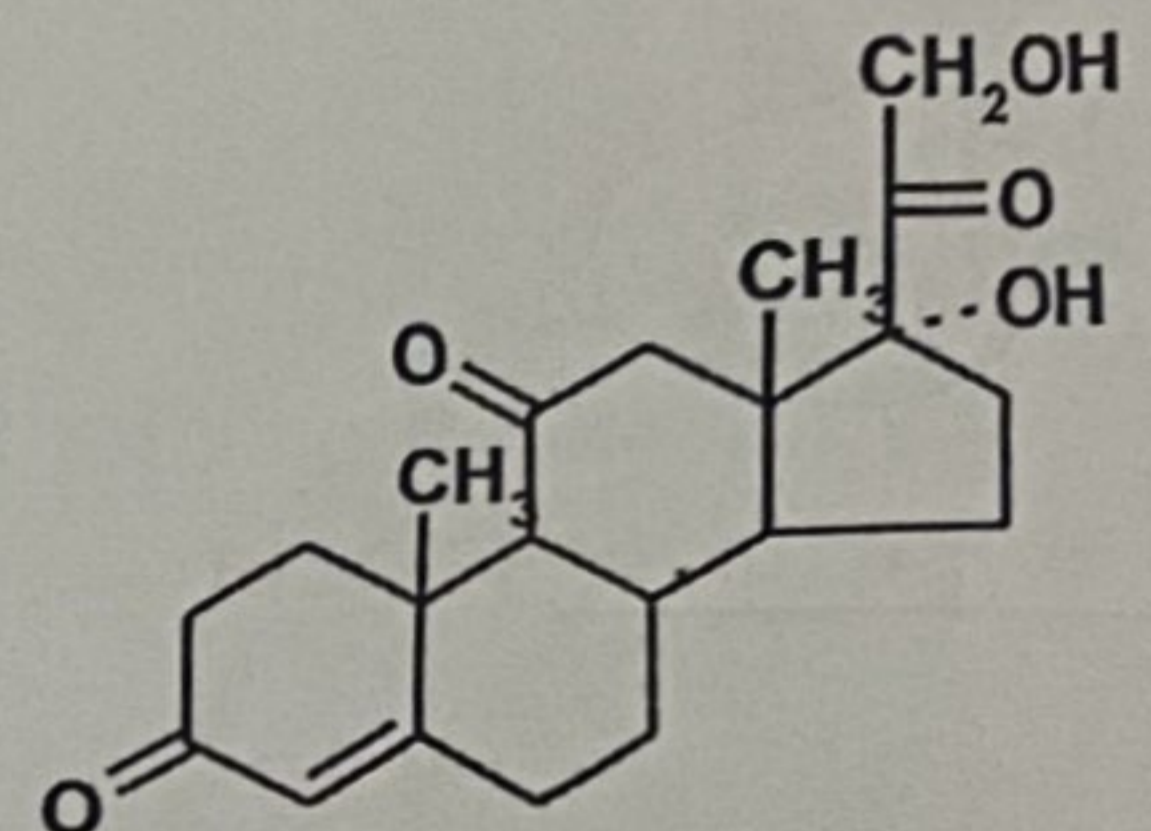


**Hydrocortisone**

Hydrocortisone: 11-β, 17-α, 21-trihydroxy-pregn-4-ene-3,20-dione.



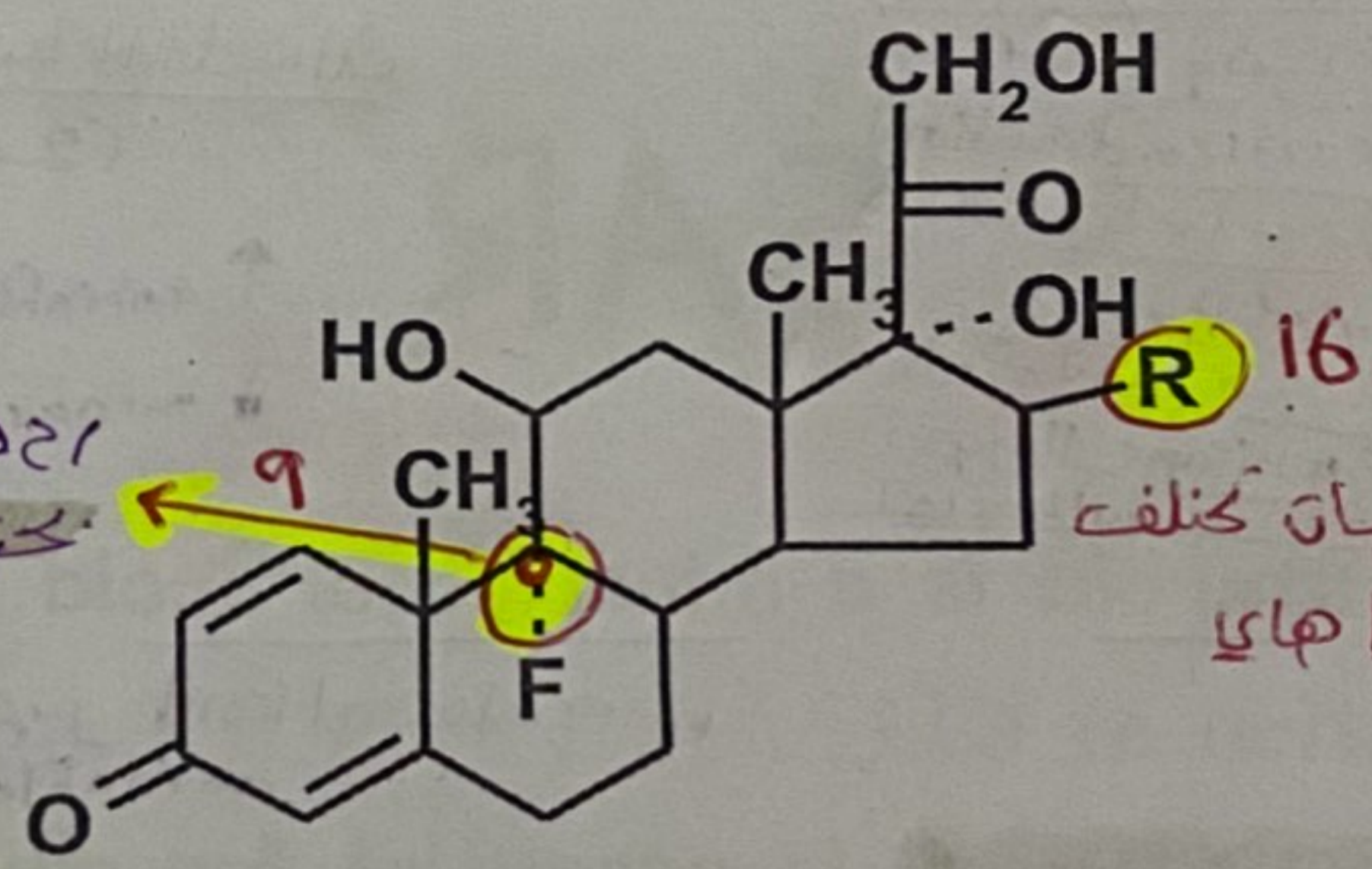
**Prednisone**



**cortisone**

**Synthetic Corticosteroids**

اختلاف در ترکیبات رخ نموده با طبیعی  
 محتوی علی F در ترکیبهم الکیمیایی  
 در حساسیت و حساسیت



های ترکیبات مختلف  
 الی R های

**Diprofose:** (R = 16-β-CH<sub>3</sub>) Betamethasone.

Beta methyl ← ع 16

**Decadron:** (R = 16-α-CH<sub>3</sub>) Dexamethasone.

alpha methyl ← ع 16

**Kenacort:** (R = 16-α-OH) Triamcinolone.

hydroxyl ← ع 16

تایید ال الی ع 17 و ال الی ع 16  
 ال Kenacort صحتش هو ال الی ع 17 و ال الی ع 16  
 و بطلب  
**Triamcinolone acetonide** is the acetone ketal with Both (OH)  
 at C-16 & C-17.

\* اذا قنا حليل ال (F) بـ (Br) ما رح نحافظ على activity

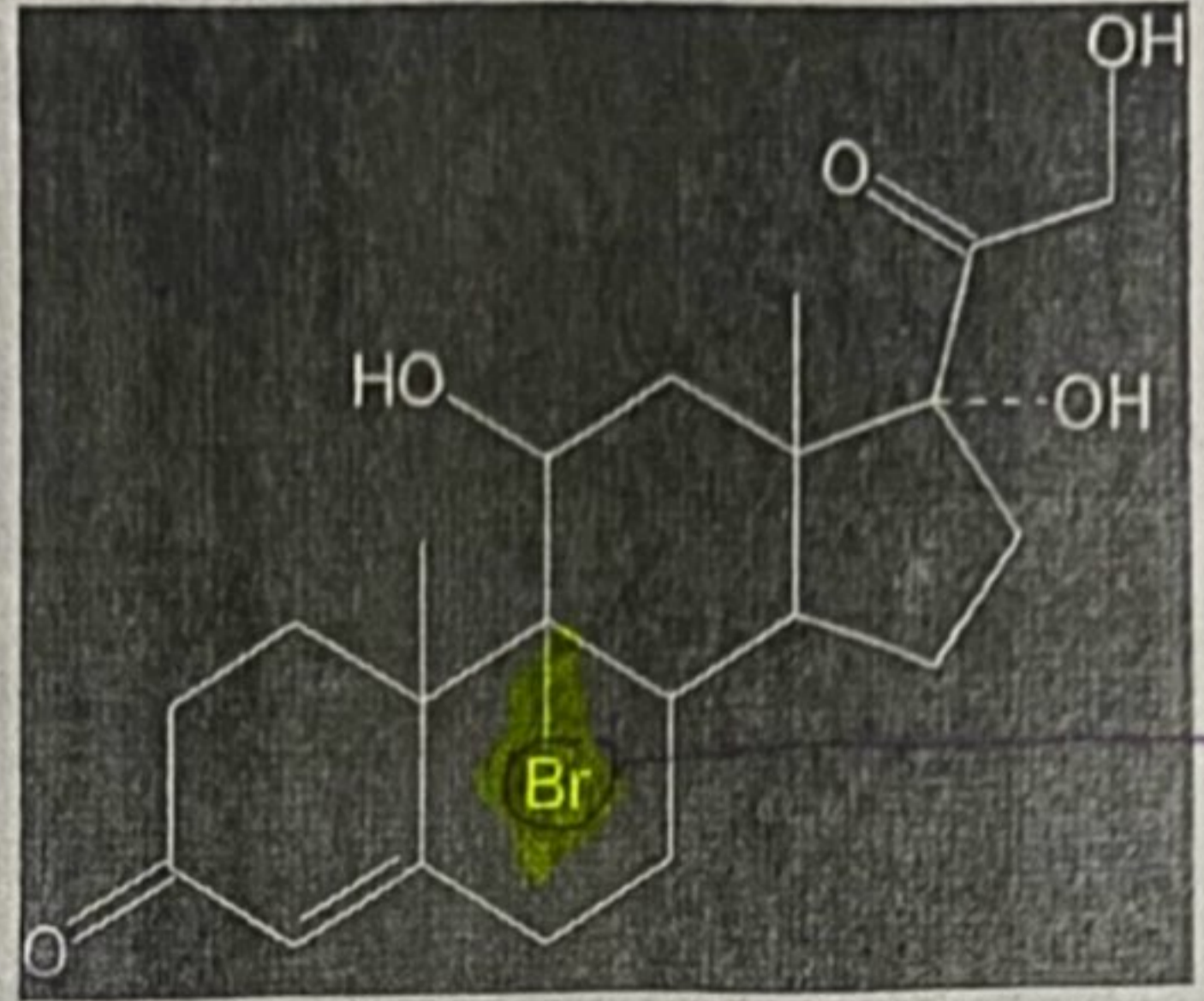
# Synthetic Corticosteroids

## 9 $\alpha$ -bromo analogue

1/3 activity of cortisone acetate

كل ما زاد حجم ال halogen كل ما كان ال activity اقل

Glucocorticoid activity inversely  
Proportional to size of 9 $\alpha$ -halogen

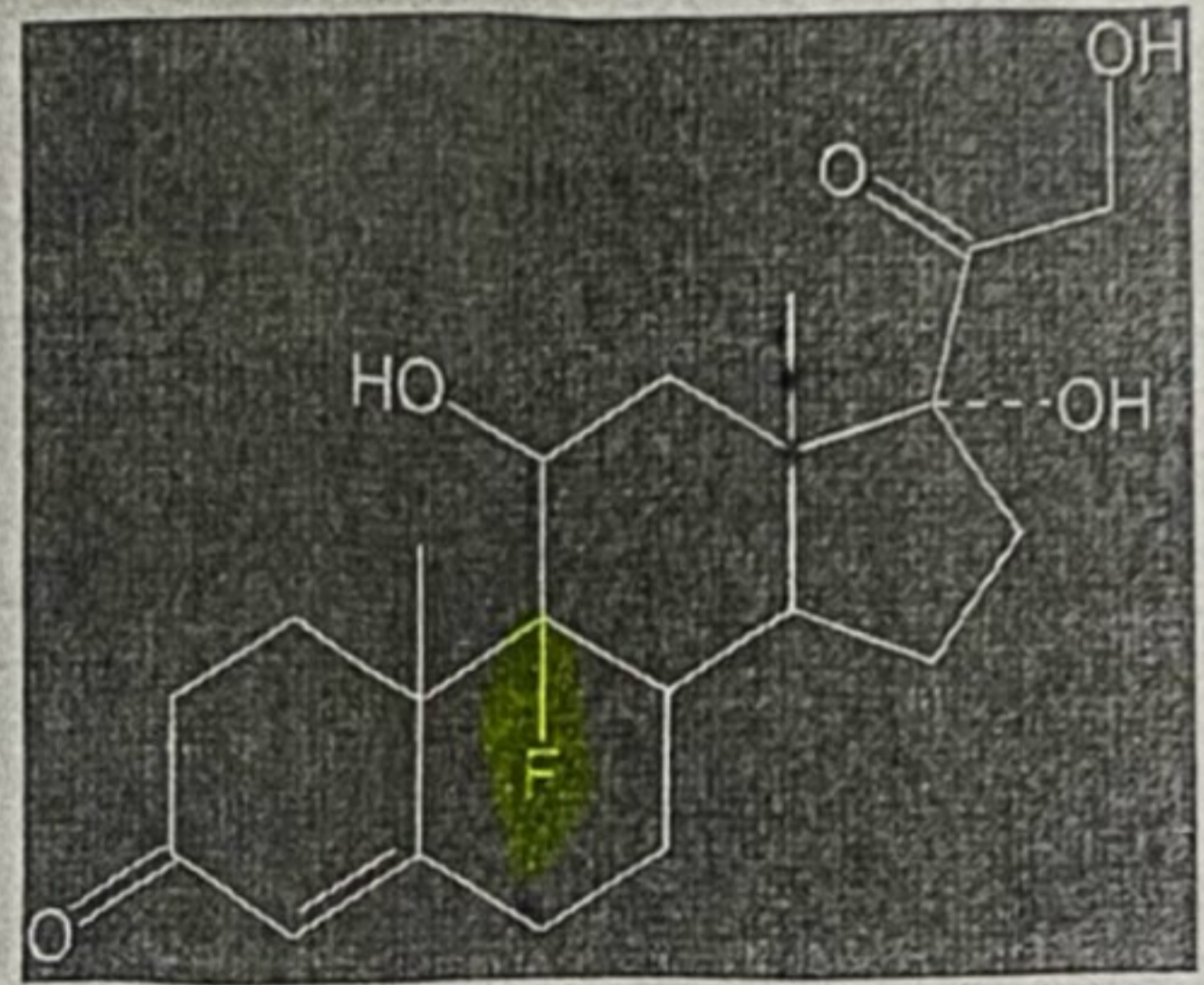


حجمه كبير

11 times activity of cortisone acetate

## Fludrocortisone

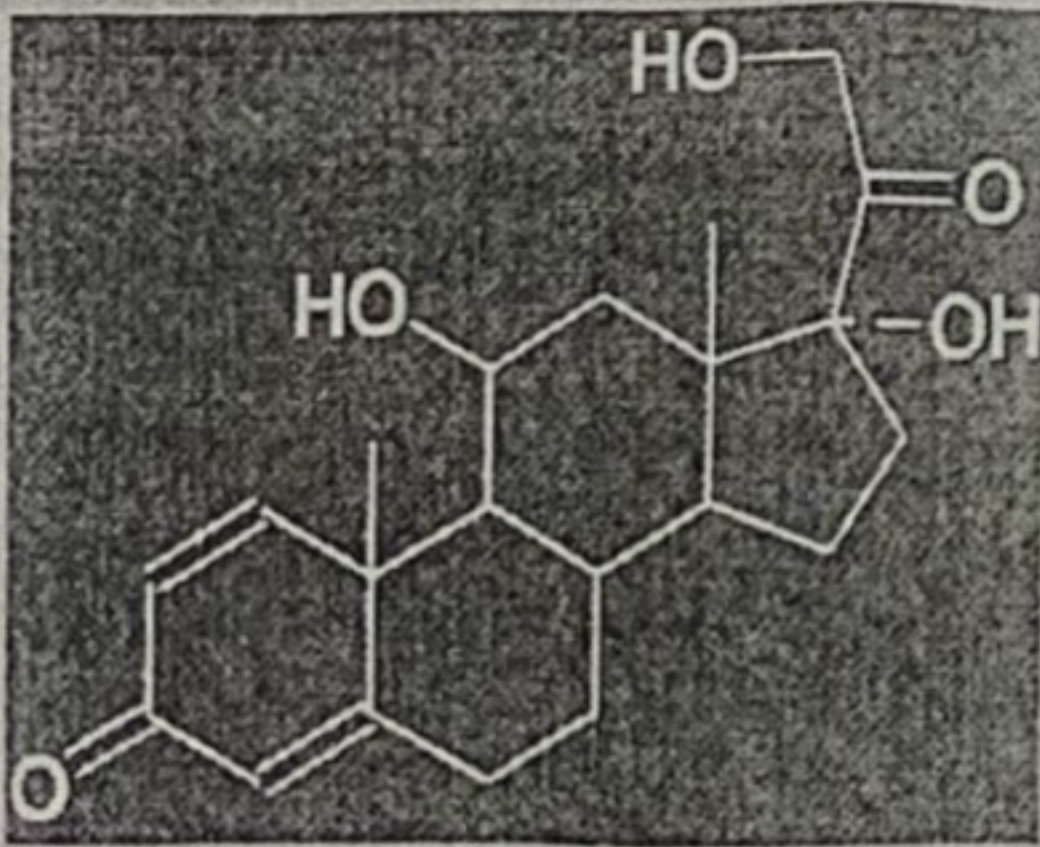
activity اقل ال (F) يعني ال activity اقل ال مرة



# SYNTHETIC GLUCOCORTICOIDS

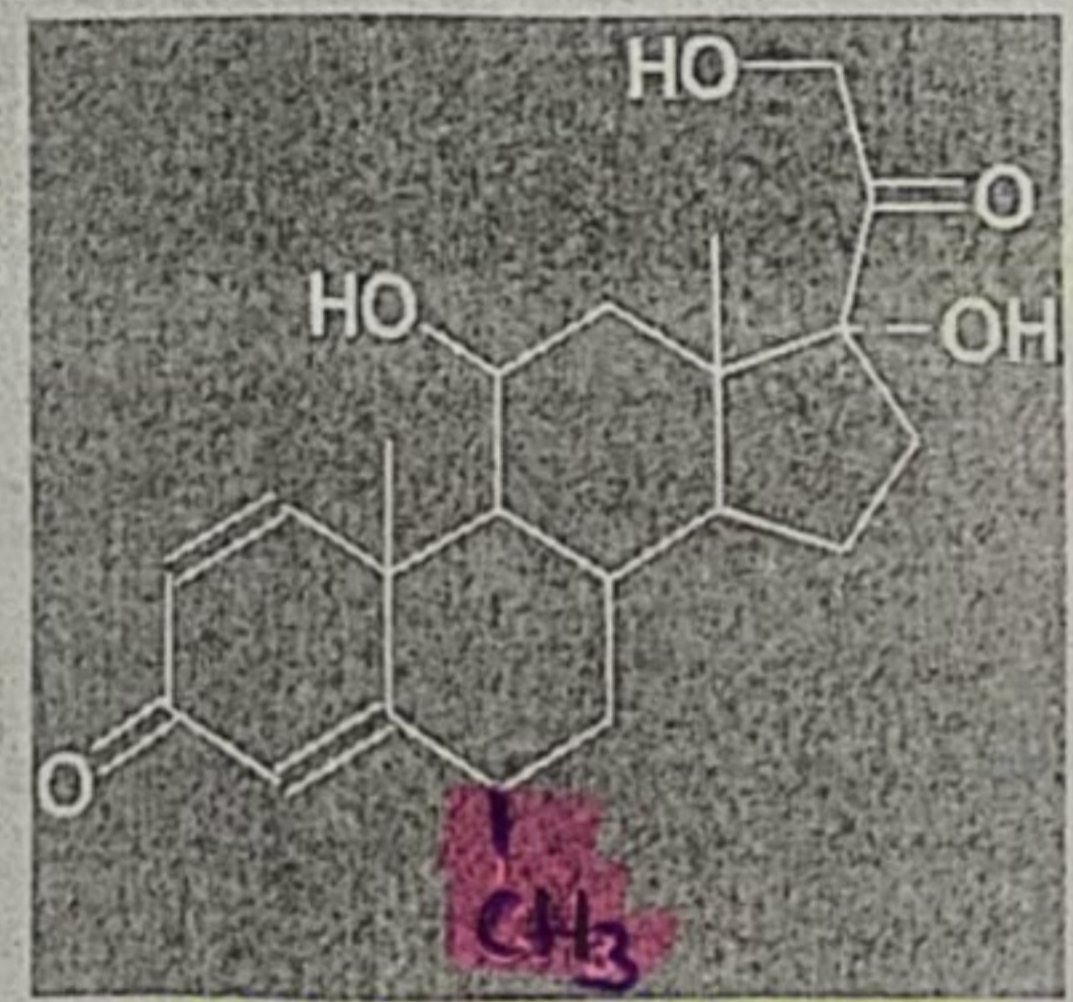
## Prednisolone

(GR 4 MR unchanged)



ال glucocorticoid ال فعاله اكثر بـ 4 مرات من MR

Rheumatoid arthritis 2-4 mg /day



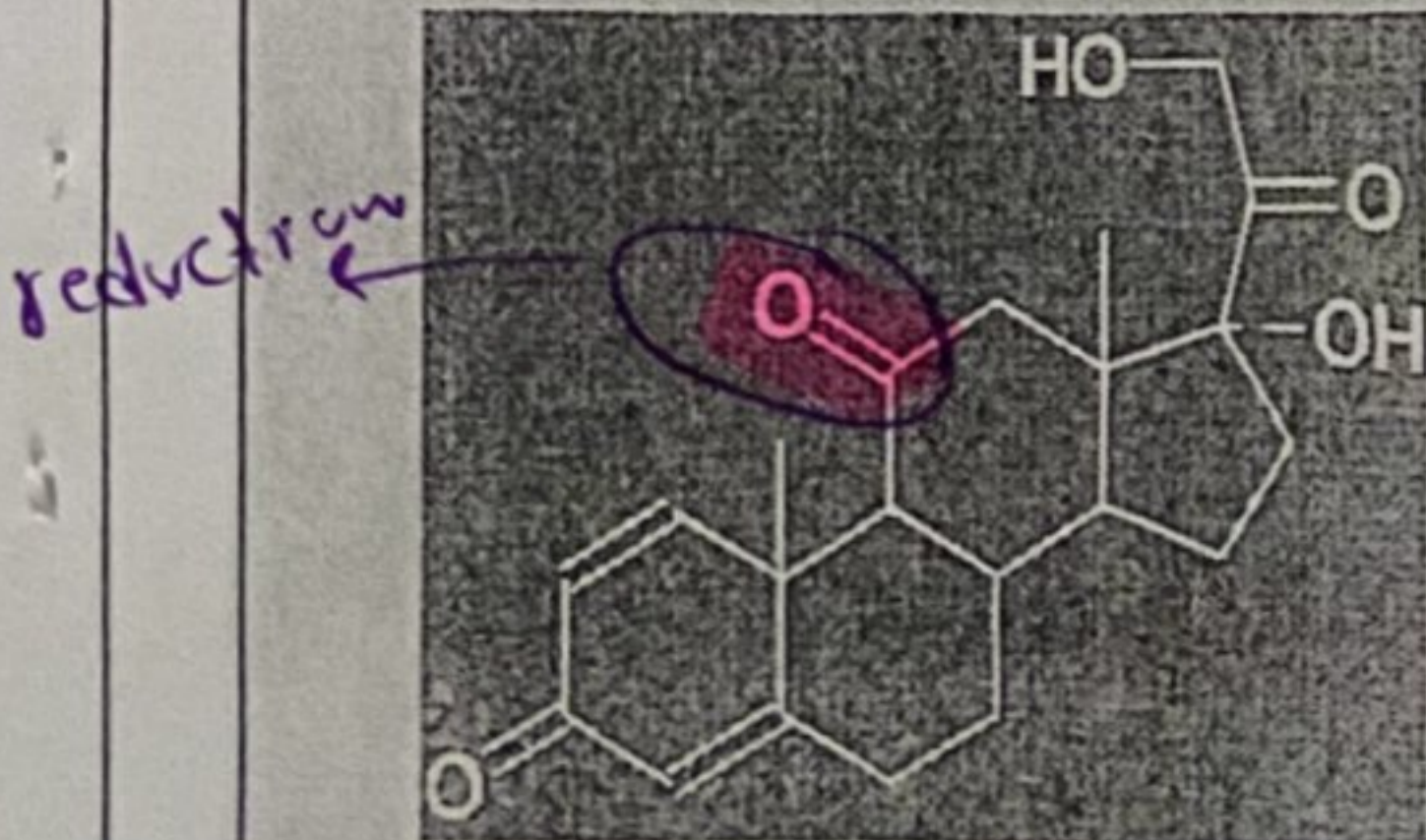
## Methylprednisolone

(GR 5 MR unchanged)

ال GR ال activity اقل ال ال بـ 4 مرات من MR

Greater activity allows smaller doses to be used reducing side effects

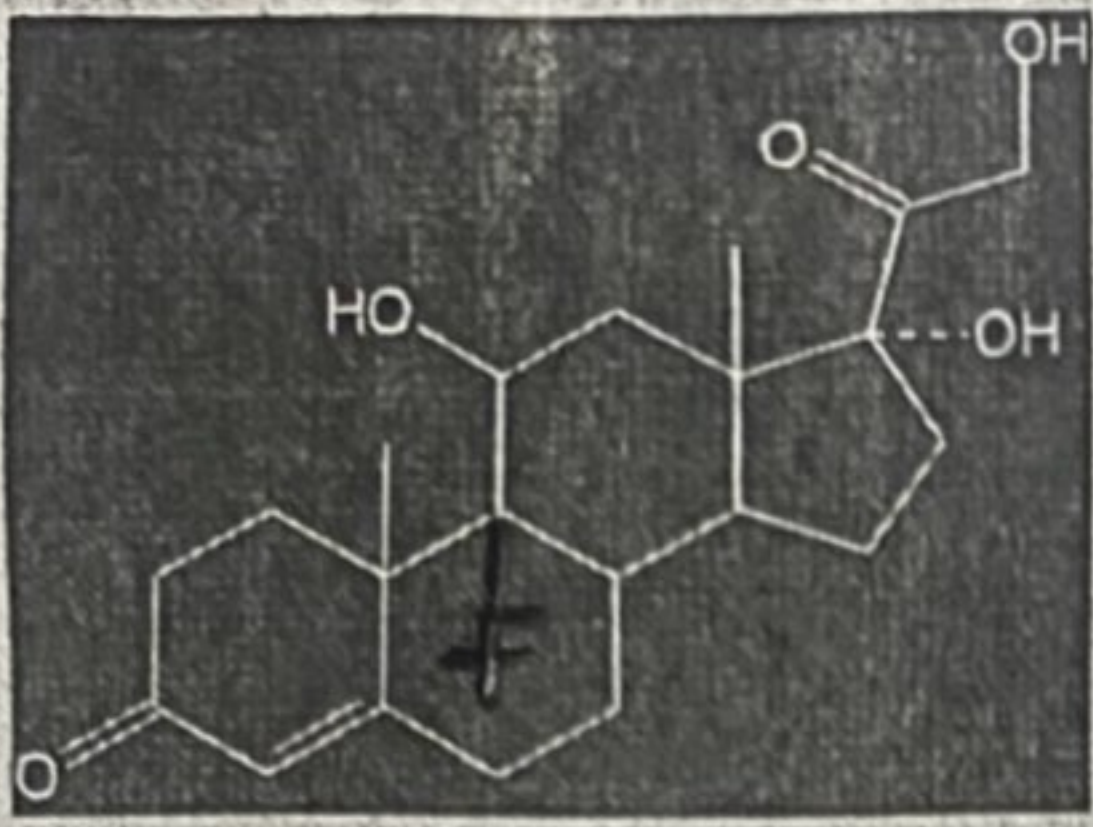
Prednisone and Prednisolone can be used interchangeably



## Prednisone

(GR 4 MR unchanged)

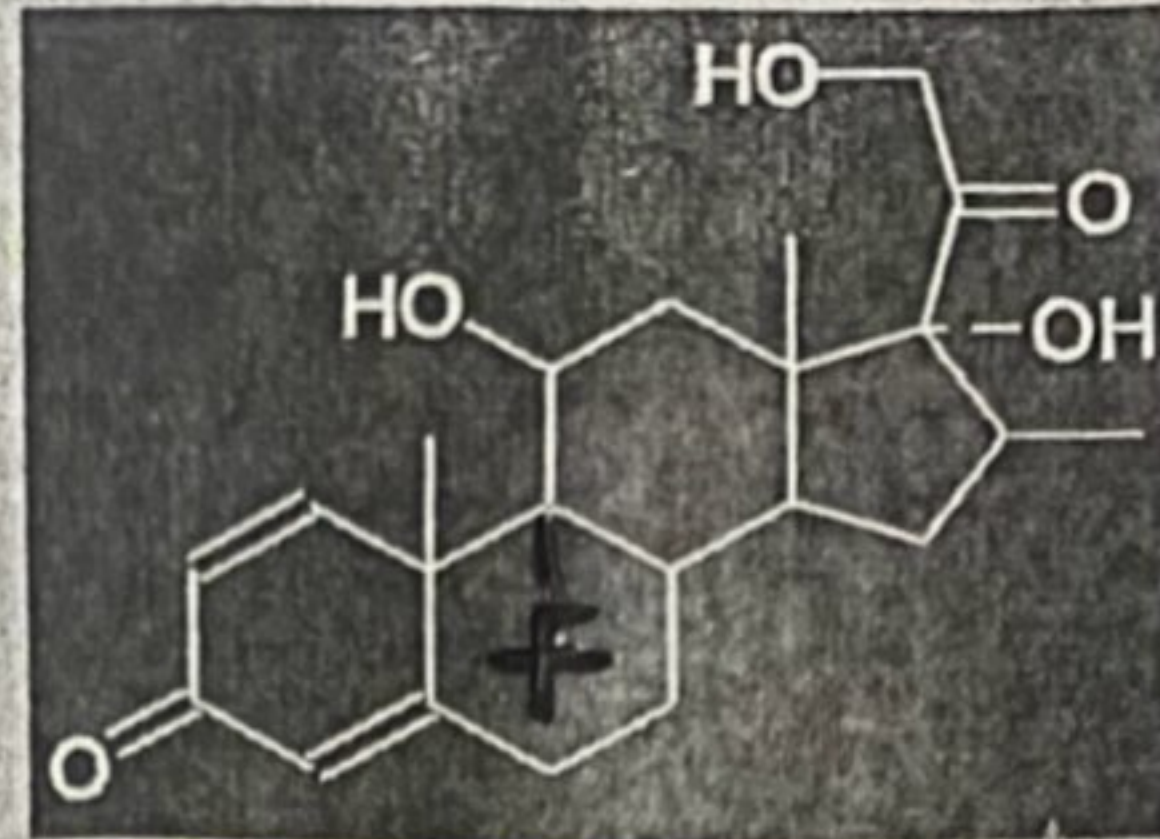
# SYNTHETIC GLUCOCORTICOIDS



**Fludrocortisone** (GR activity 11)

MR activity 300-800 fold

Not retention

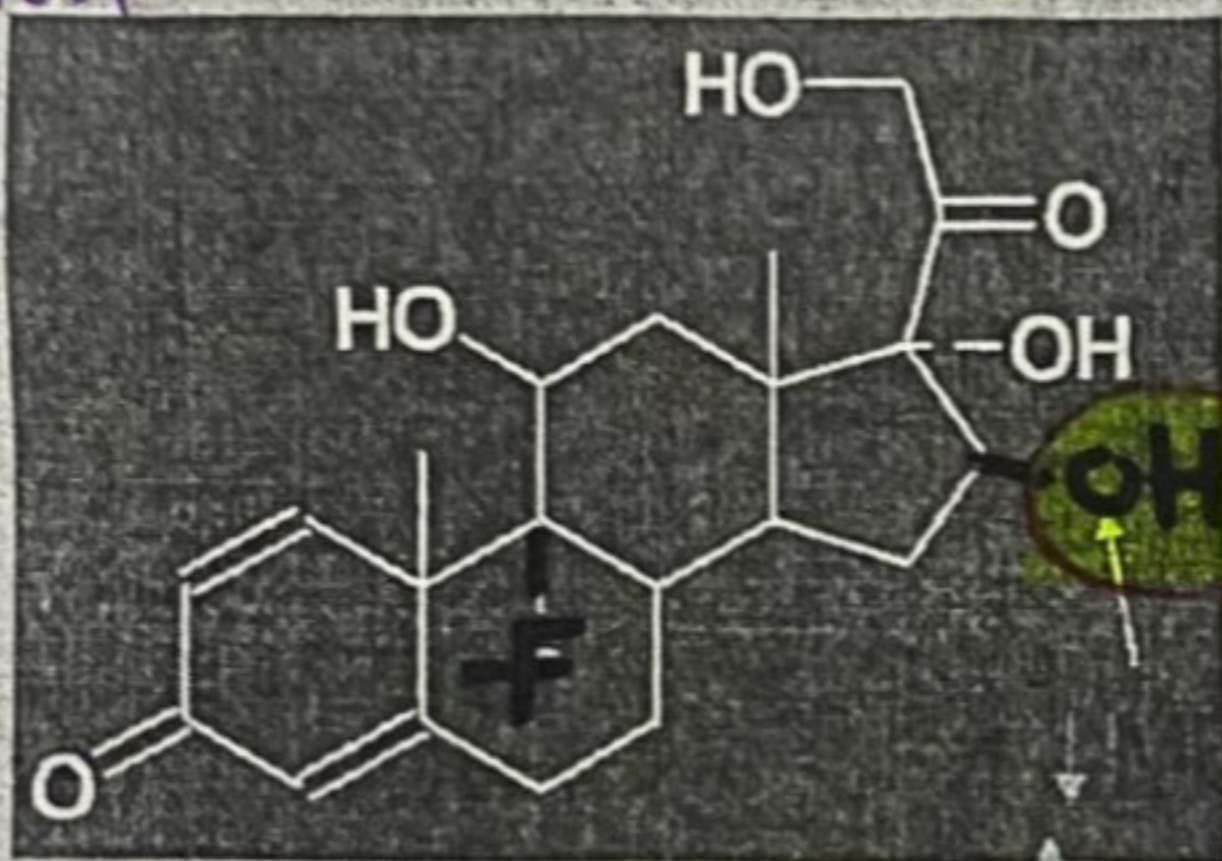


**betamethasone** GR 35 fold

Rheumatic and dermatologic disorders

Short period use only

ما نستعملوا لفترة طويلة لأنه يؤدي adrenal gland. الى هبوط الـ ولتدريج الى الوفاة

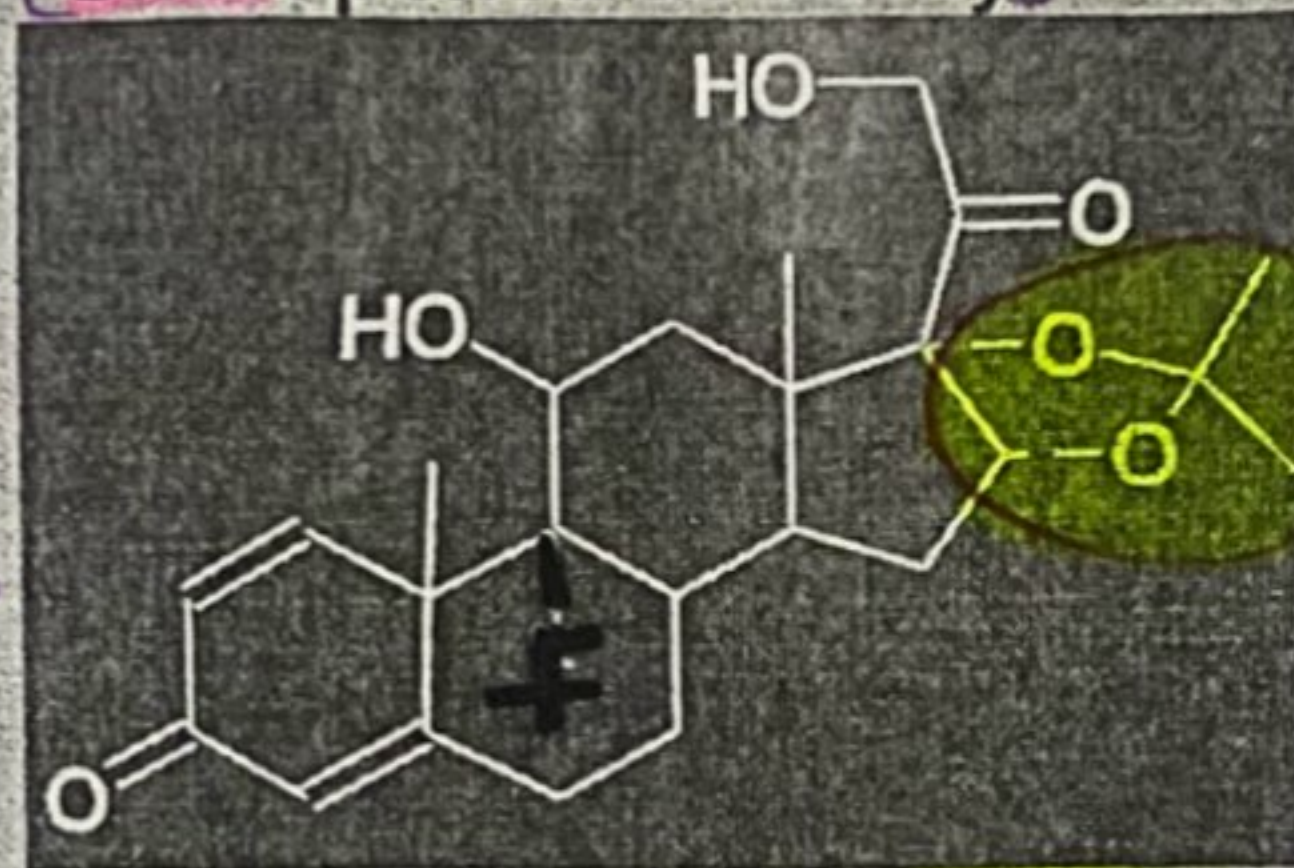


**triamcinolone** GR 5 fold

20% more effective than prednisolone  
Unusual toxic side effects

MR زائد

بعد ما ينظف الـ OH acetamide صراحتا على topical R activity



**triamcinolone acetonide**

Used topically for treatment of psoriasis and other skin conditions

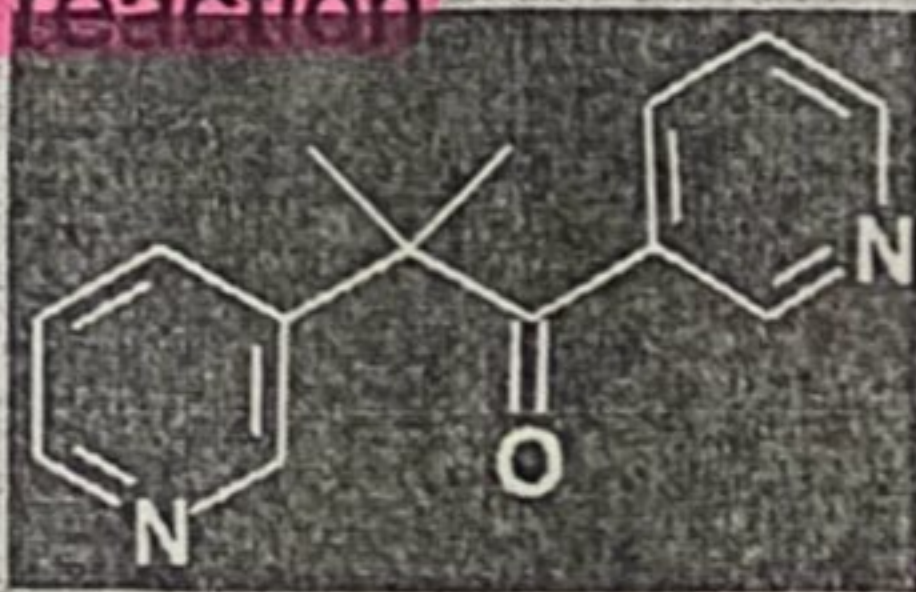
هذا acetamide

الصفوية (فقر الدم) ستهلك الـ triamcinolone acetonide

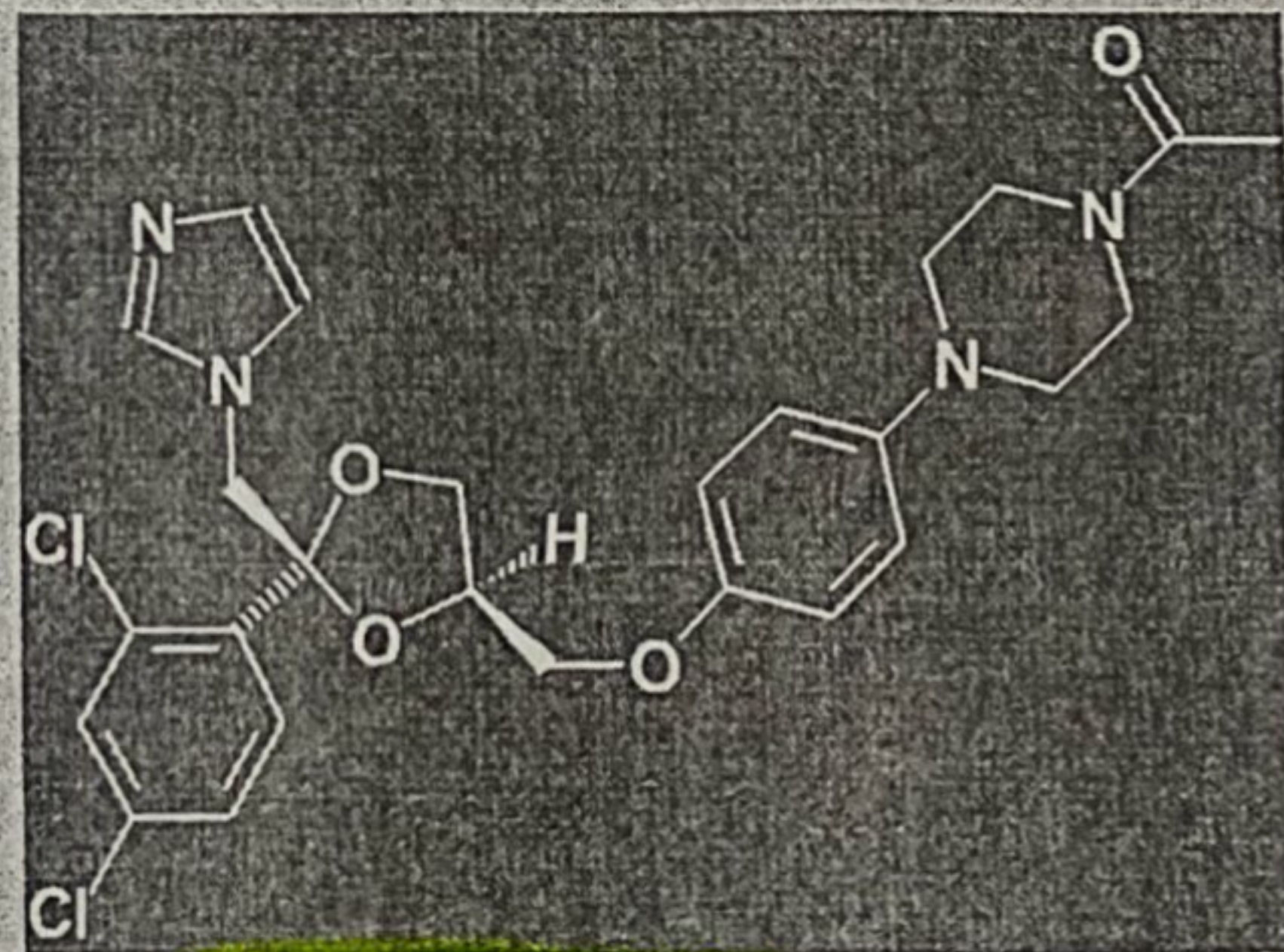
# INHIBITORS OF BIOSYNTHESIS OF CORTICOSTEROIDS

## Metyrapone

inhibits 11 $\beta$ -hydroxylation reaction



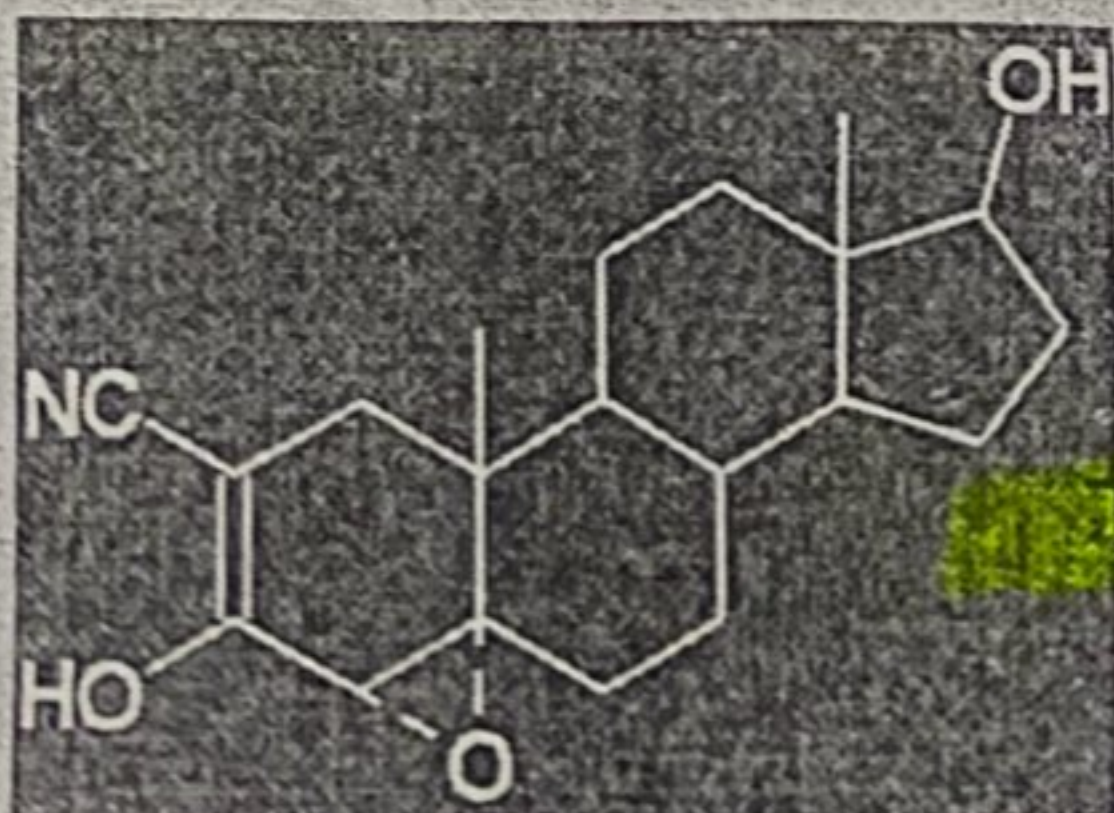
Used for diagnosis hypothalamus-pituitary malfunction



**Ketoconazole**

blocks cholesterol sidechain cleavage in the adrenal (Cushings Syndrome)

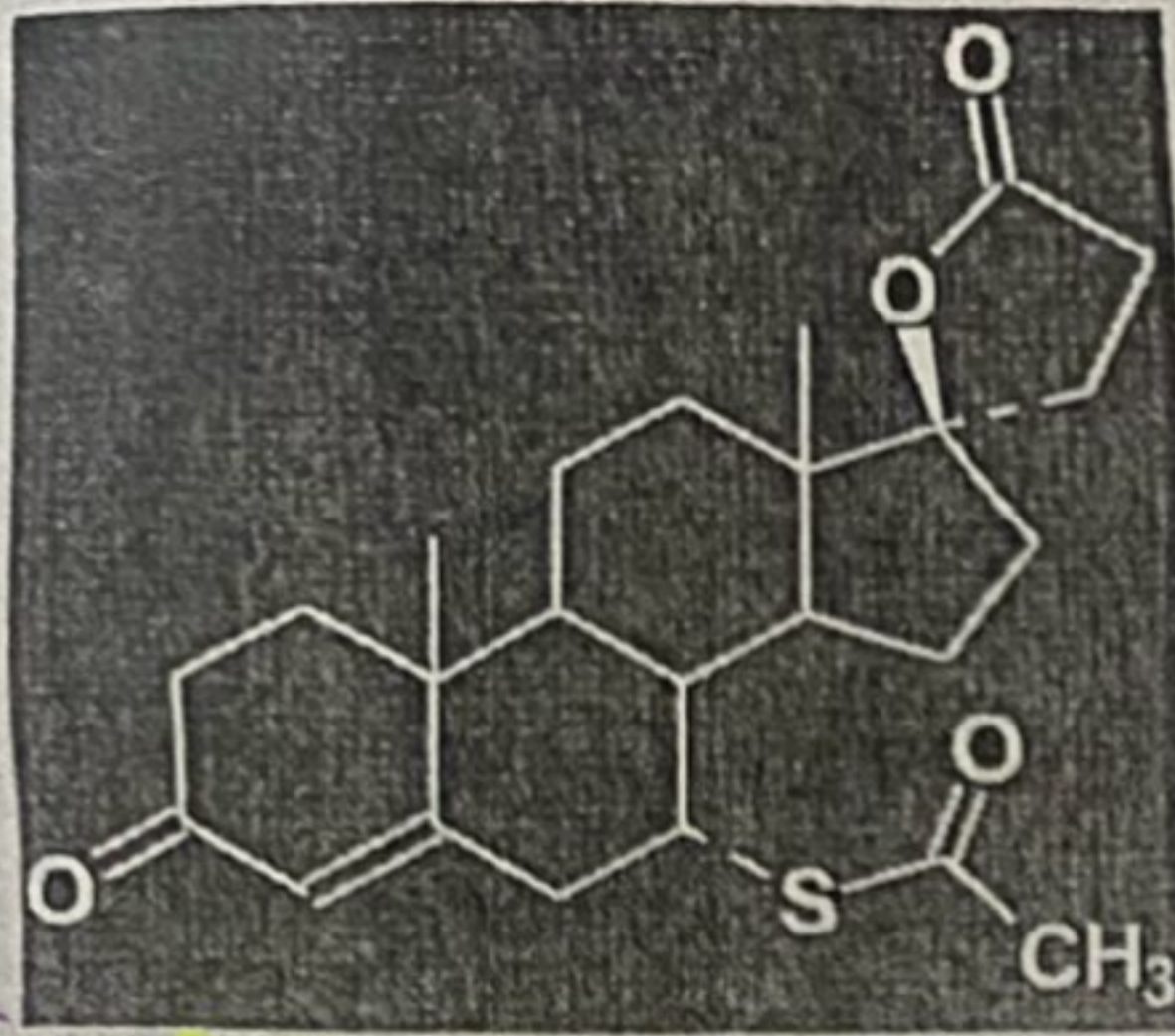
GR / MR



**Trilostane**

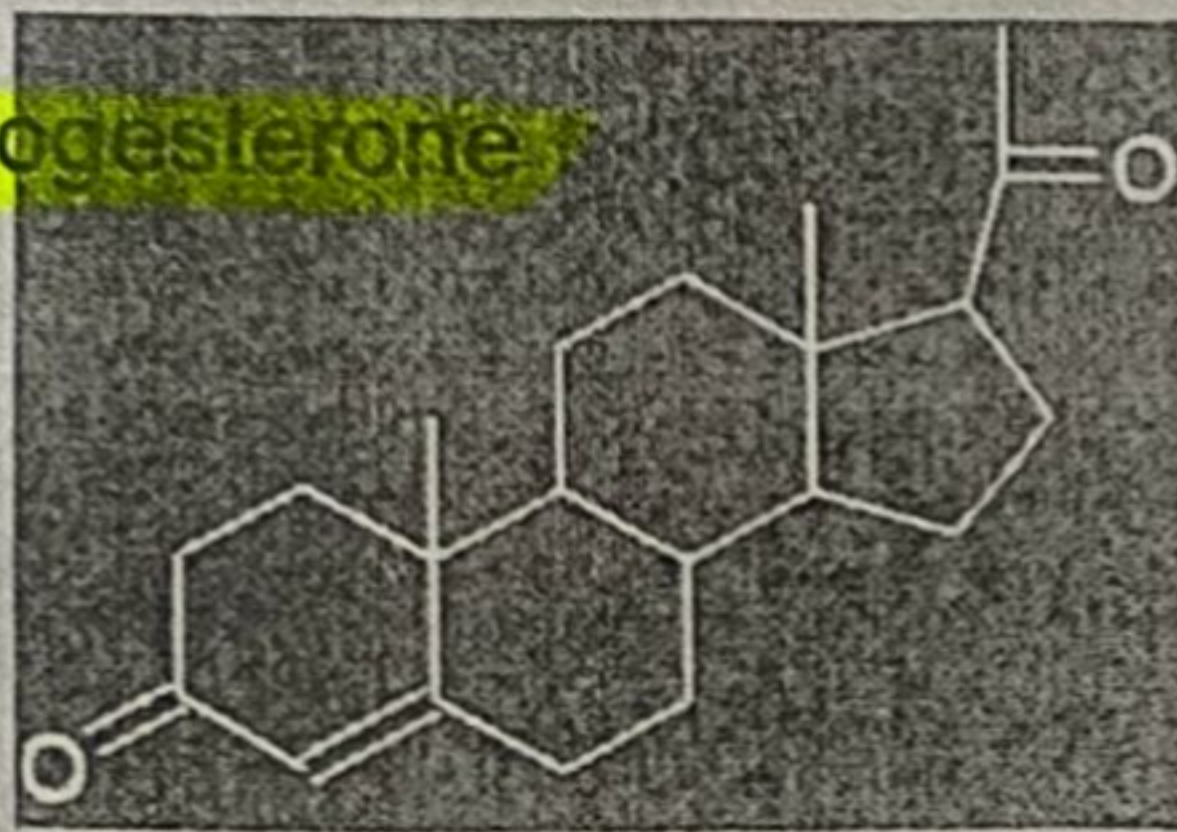
inhibits 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (Cushings Syndrome - currently not recommended)

# ADRENOCORTICOID ANTAGONISTS



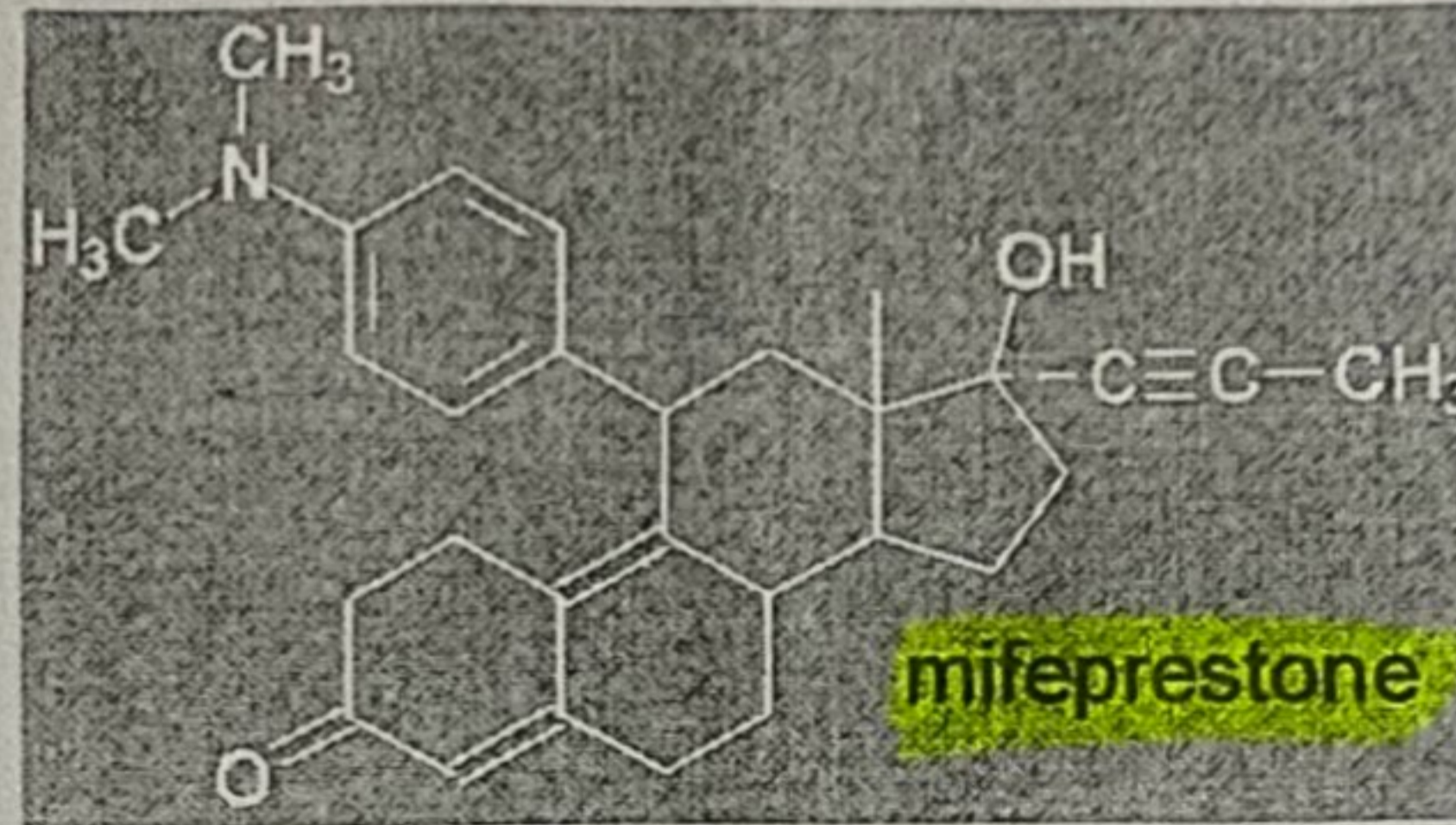
Diuretic response of increased  $\text{Na}^+$  excretion and  $\text{K}^+$  retention

Spironolactone  
aldosterone



progesterone

mineralocorticoid antagonist



mifepristone

glucocorticoid antagonist

ج  
ب  
ق  
د  
هـ  
الجنة

## Summary

1. Glucocorticoids modulate carbohydrate metabolism ie cortisol, cortisone
2. Mineralocorticoids modulate water balance and  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  transport ie aldosterone and desoxycorticosterone
3. Biosynthesis of corticosteroids starts with cholesterol the pregnenolone then progesterone and then final hormone
4. Antiinflammatory effects of glucocorticoids mediated by inhibition of phospholipase  $\text{A}_2$ , inducible COX2 and annexin I
5. 17-esterification facilitates administration
6. All corticosteroids contain both glucocorticoid and mineralocorticoid activity
7. SAR for glucocorticoid activity: 3-keto, 4,5-double bond, 11-oxy, 17- $\beta$  ketol all essential for activity