

Ово дело је заштићено лиценцом Креативне заједнице Ауторство – некомерцијално – без прерада¹.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



¹ Опис лиценци Креативне заједнице доступан је на адреси creativecommons.org.rs/?page_id=74.

"Сва права задржава издавач. Забрањена је свака употреба или трансформација електронског документа осим оних који су експлицитно дозвољени Creative Commons лиценцом која је наведена на почетку публикације."


"Sva prava zadržava izdavač. Zabranjena je svaka upotreba ili transformacija elektronskog dokumenta osim onih koji su eksplicitno dozvoljeni Creative Commons licencom koja je navedena na početku publikacije."



Универзитет у Новом Саду
Природно-математички факултет
Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине



Др Јована Ајдуковић



Одабране синтезе фармаколошки активних једињења

Нови Сад, 2023



Универзитет у Новом Саду
Природно-математички факултет
Департман за хемију, биохемију и заштиту животне средине



Др Јована Ајдуковић

Одабране синтезе фармаколошки активних једињења

Нови Сад, 2023

Назив уџбеника: Одабране синтезе фармаколошки активних једињења

Аутор: др Јована Ајдуковић, ванредни професор
Природно-математички факултет Универзитет у Новом Саду

Рецензенти: др Марија Сакач, редовни професор
Природно-математички факултет Универзитет у Новом Саду

др Бојана Срећо Зеленовић, ванредни професор
Природно-математички факултет Универзитет у Новом Саду

др Ана Пилиповић, ванредни професор
Медицински факултет Универзитет у Новом Саду

Издавач: Природно-математички факултет, Универзитет у Новом Саду

Главни и одговорни уредник: др Милица Павков Хрвојевић, редовни професор, декан
Природно-математички факултета у Новом Саду

Коректор: Анадол Гегич

Уџбеник Одабране синтезе фармаколошки активних једињења (електронско издање) је одобрен за употребу одлуком Наставно-научног већа Природно-математичког факултета у Новом Саду на редовној седници одржаној 14.09.2023. године (решење број 0602-07-278/23-7 од 14. 09.2023.)

CIP - Каталогизација у публикацији
Библиотеке Матице српске, Нови Сад

54:61(075.8)
615.012(075.8)
661.12.091.3(075.8)

АЈДУКОВИЋ, Јована, 1979-

Одабране синтезе фармаколошки активних једињења [Електронски извор] / Јована Ајдуковић. - Нови Сад : Природно-математички факултет, 2023

Начин приступа (URL):

https://www.pmf.uns.ac.rs/studije/epublikacije/hemija/ajdukovic_odabrane_sinteze_farmakološki_aktivnih_jedinjenja.pdf. - Опис заснован на стању на дан 13.10.2023. - Насл. са насловног екрана. - Библиографија.

ISBN 978-86-7031-645-4

а) Медицинска хемија б) Лекови -- Синтеза

COBISS.SR-ID 127273993

Предговор

Универзитетски уџбеник *Одабране синтезе фармаколошки активних једињења* је пре свега намењен студентима мастер и основних академских студија свих студијских група на Департману за хемију, биохемију и заштиту животне средине, Природно-математичког факултета у Новом Саду, који у наставном програму имају *Синтезу биолошки активних молекула*. Овај уџбеник је настао као резултат вишегодишњег искуства аутора у извођењу наставе из различитих предмета који се баве органском синтезом, са акцентом на фармаколошки активне супстанце, али и као потреба за материјалом на српском језику који ће објединити хемијске синтезе неких од најпознатијих и најчешће коришћених лекова који се примењују у терапији различитих болести и стања.

У првом делу уџбеника је сажето описана основна улога медицинске хемије у открићу нових лекова, шта су лекови и које су то основне фазе у развоју и открићу нових лекова. Други део обухвата преглед синтеза одабраних лекова у терапији болести респираторног система. У трећем делу су представљене синтезе неких од најзначајнијих и најчешће коришћених опоидних и неопоидних аналгетика, док четврто поглавље обухвата синтезе одабраних антихистаминских лекова у терапији алергијских реакција. Пето поглавље је посвећено великом броју различитих антитуморских лекова – цитостатика, где су приказане синтезе одабраних представника из сваке групе ових лекова. На крају, у шестом делу су дате синтезе одабраних антидепресива.

Најискреније се захваљујем рецензентима уџбеника, чији су корисни савети и сугестије значајно допринели квалитету рукописа.

Надам се да ће уџбеник *Одабране синтезе фармаколошки активних једињења* бити од користи не само студентима са Природно-математичког факултета Универзитета у Новом Саду, него и студентима са других факултета и универзитета у земљи и да ће овим проширити своја сазнања у области медицинске хемије као и синтетске органске хемије.

Нови Сад, Октобар 2023.

Јована Ајдуковић

Садржај

1. Улога медицинске хемије у открићу лекова.....	1
1.1 Дефиниција и класификација лекова.....	4
1.2 Откриће новог лека.....	7
1.3 АДМЕ/Т моделовање за оптимални дизајн лекова (фармакокинетичка испитивања).....	9
1.3.1 Физичко-хемијски параметри.....	9
1.3.2 Правило Липинског (<i>Lipinski's rule of five</i>).....	9
2. Одабрани лекови у терапији обољења респираторног система.....	11
2.1 Бронходилататори (бронхолитици).....	12
2.1.1 β_2 -Адренергички агонисти.....	13
2.1.1.1 Албутерол (<i>салбутамол</i>).....	13
2.1.1.2 Фенотерол.....	15
2.1.1.3 Тербуталин.....	15
2.1.2 Метилксантини.....	16
2.1.2.1 Теофилин.....	16
2.1.3 Антихолинергици (антагонисти мускаринских рецептора).....	17
2.1.3.1 Ипратропијум бромид.....	18
2.1.4 Антагонисти рецептора за цистеинил-леукотриене.....	19
2.1.4.1 Монтелукаст.....	19
2.2 Антиинфламаторни лекови.....	22
2.2.1 Глукокортикоиди (кортикостероиди).....	22
2.2.1.1 Хидрокортизон.....	23
2.2.1.2 Преднизон.....	23
2.2.1.3 Флутиказон пропионат.....	25
3. Синтезе одабраних аналгетика.....	27
3.1 Опоидни аналгетици.....	27
3.1.1 Опоидни агонисти.....	27
3.1.1.1 Метадон.....	28
3.1.1.2 Промедол.....	29
3.1.2 Мешани агонисти – антагонисти.....	30
3.1.2.1 Налорфин.....	30
3.1.3 Опоидни антагонисти.....	31
3.1.3.1 Налоксон.....	31

3.1.3.2 Налтрексон.....	31
3.2 Нестероидни антиинфламаторни лекови и антипиретици.....	32
3.2.1 Деривати салицилне киселине.....	33
3.2.1.1 Дифлунисал.....	33
3.2.2 Пиразолони.....	33
3.2.2.1 Фенилбутазон.....	33
3.2.2.2 Пропифеназон.....	34
3.2.3 <i>p</i> -Аминофенолни деривати.....	35
3.2.3.1 Ацетаминофен (Парацетамол).....	35
3.2.4 Деривати антранилне киселине.....	36
3.2.4.1 Флуфенаминска киселина.....	36
3.2.5 Деривати арилпропионске киселине.....	36
3.2.5.1 Ибупрофен.....	36
3.2.5.2 Кетопрофен.....	37
3.2.6 Деривати арилсирћетне киселине.....	38
3.2.6.1 Диклофенак.....	38
3.2.7 Деривати индолил/инденсирћетне киселине.....	39
3.2.7.1 Индометацин.....	39
3.2.7.2 Сулиндак.....	40
3.2.8 Оксиками.....	41
3.2.8.1 Пироксикам.....	41
4. Синтезе одабраних антихистаминика.....	43
4.1 Прва генерација H1 антихистаминика.....	44
4.1.1 Етаноламини.....	44
4.1.1.1 Клемастин.....	44
4.1.2 Етилендиамини.....	45
4.1.2.1 Хлорпирамин.....	45
4.1.3 Алкиламини.....	46
4.1.3.1 Хлорфенирамин.....	46
4.1.4 Пиперазини.....	47
4.1.4.1 Меклизин.....	47
4.1.4.2 Хидроксизин.....	47
4.1.5 Трициклични деривати - фенотиазини и пиперидини.....	48
4.1.5.1 Прометазин.....	48
4.1.5.2 Ципрохептадин.....	48

4.1.5.3 Терфенадин.....	49
4.2 Друга генерација H1 антихистаминика.....	50
5. Синтезе одабраних антинеопластика.....	52
5.1 Антиметаболити.....	53
5.1.1 Антагонисти фолне киселине.....	54
5.1.1.1 Метотрексат.....	54
5.1.2 Антагонисти пурина.....	56
5.1.2.1 Меркаптопурин.....	56
5.1.3 Антагонисти пиримидина.....	57
5.1.3.1 Флуороурацил.....	57
5.2 ДНК алкилујући агенси.....	58
5.2.1 Деривати азотних иперита.....	59
5.2.1.1 Хлорамбуцил.....	59
5.2.1.2 Мелфалан.....	59
5.2.2 Етиленимински деривати.....	60
5.2.2.1 Тиотепа.....	61
5.2.3 Деривати нитрозоурее.....	61
5.2.3.1 Ломустин.....	61
5.2.4 Алкилсулфонати.....	62
5.2.4.1 Бусулфан.....	62
5.2.5 Деривати платине.....	62
5.2.5.1 Цисплатин.....	62
5.3 Антитуморски антибиотици.....	63
5.4 Једињења изолована из биљака и њихови синтетски деривати.....	64
5.4.1 Винка алкалоиди	64
5.4.2 Подофилотоксин	64
5.4.3 Таксол.....	65
5.4.3 Камптотецин.....	66
5.5 Хормонски лекови у терапији естроген зависног карцинома дојке.....	67
5.5.1 Антиестрогени лекови.....	68
5.5.1.1 Нестероидни антиестрогени.....	68
5.5.1.2 Стероидни антиестрогени.....	71
5.5.2 Инхибитори ензима ароматазе.....	75
5.5.2.1 Прва генерација инхибитора ароматазе.....	76
5.5.2.2 Друга генерација инхибитора ароматазе.....	78

5.5.2.3	Трећа генерација инхибитора ароматазе.....	80
5.6	Хормонски лекови у терапији андроген зависног карцинома простате.....	83
5.6.1	Антиандрогени лекови.....	83
5.6.1.1	Нестероидни антиандрогени (НСАА).....	83
5.6.1.2	Стероидни антиандрогени (САА).....	87
5.6.2	Инхибитори СYP17 ензима у лечењу канцера простате.....	92
5.6.2.1	Стероидни инхибитори СYP17 ензима.....	93
5.6.2.2	Нестероидни инхибитори СYP17 ензима.....	95
5.7	Остали антинеопластични лекови.....	97
5.7.1	Митоксантрон.....	97
5.7.2	Прокарбазин.....	97
5.7.3	Амсакрин.....	98
5.7.4	Сунитиниб.....	99
6.	Синтезе одабраних антидепресива.....	100
6.1	Трициклични антидепресиви.....	101
6.1.1	Терцијерни амини.....	101
6.1.1.1	Имипрамин.....	101
6.1.1.2	Амитриптилин.....	102
6.1.2	Секундарни амини.....	102
6.1.2.1	Десипрамин.....	102
6.1.2.2	Протриптилин.....	103
6.2	Инхибитори моноаминоксидазе.....	104
6.2.1	Изокарбоксазид.....	104
6.2.2	Транилципромин.....	105
6.3	Антидепресиви друге генерације (атипични антидепресиви).....	105
6.3.1	Бупропион.....	105
6.3.2	Тразодон.....	106
6.3.3	Венлафаксин.....	106
6.4	Амфетамини и остали стимулатори ЦНС.....	107
6.4.1	Декстроамфетамин.....	107
6.4.2	Метилфенидат.....	108
	Литература.....	109
	Скраћенице.....	111

1. Улога медицинске хемије у открићу лекова

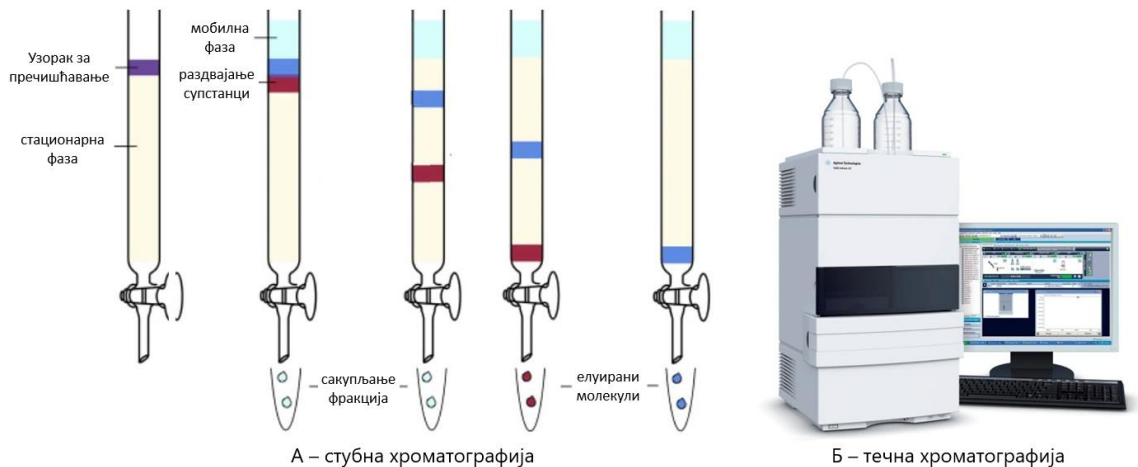
Медицинска хемија, као и синтетска хемија, подразумевају прикупљање и обраду велике количине података, хемијских и биолошких, како би се успешно дошло до стратегије која води до једињења са пожељном активношћу, селективношћу и фармакокинетичким својствима. Пре свега су неопходни креативност и стрпљење, мултидисциплинарни приступ, али и значајна средства како би се постигао тешко достижни циљ – успешно пласиран лек.

Медицинска хемија се састоји од дизајнирања и синтезе нових једињења, праћених проценом резултата биолошких испитивања и постављањем нових хипотеза као основе за даљи дизајн и синтезу једињења. Средства медицинске хемије су се веома мењала током последњих неколико деценија, а мењају се и данас. Синтетска и медицинска хемија имају кључну улогу у процесу откривања лекова, док се фармацевтска индустрија труди да пронађе успешну стратегију да испуни висока очекивања за испоруку нових лекова. У овом поглављу ће бити речи о улози синтетске и медицинске хемије у процесу откривања лекова, док ће наредна поглавља у овом уџбенику показати одабране синтезе лекова који су нашли начин до медицинске примене.

Током неколико хиљада година, људи су користили биљке и гљиве у медицини и тек се средином деветнаестог века озбиљније кренуло са изолацијом и пречишћавањем активних принципа (супстанце са биолошком активношћу) из природних извора. Од тада је изоловано много биолошки активних молекула, чије структуре су у потпуности утврђене. Ови природни производи су постали **водеће компоненте** (*lead compounds*) за већину будућих синтетских поступака, у којима су хемичари направили на хиљаде аналога, у настојању да унапреде и побољшају оно што је природа већ обезбедила.

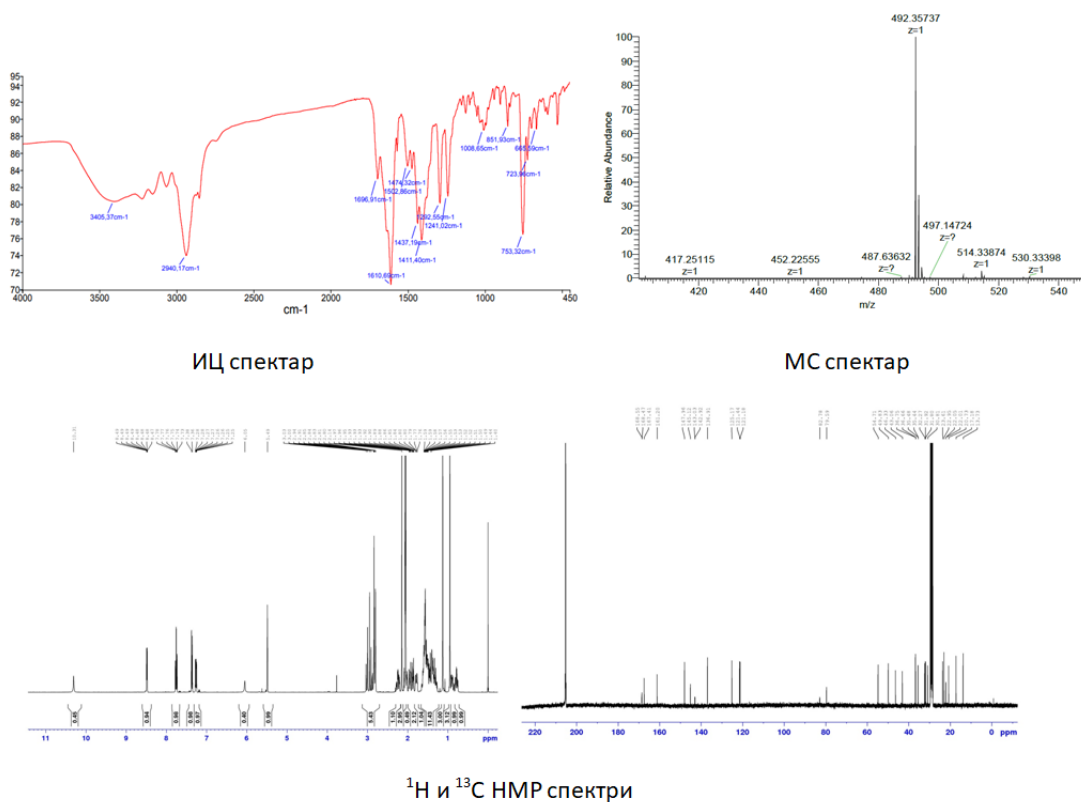
Етапе у развоју нових лекова из природних извора би се могле поделити на:

1. *'Screening'* природних једињења на биолошку активност – постао је врло популаран након открића пеницилина из буђи и све до данас представља бесконачну потрагу за новим водећим једињењима. Биљке, гљивице и разне бактерије су сакупљане из свих крајева света, како би се пронашли разни други метаболити са корисном биолошком активношћу.
2. Изолација и пречишћавање активних принципа – лакоћа изолације и пречишћавања активних принципа углавном зависи од структуре, стабилности и количине супстанце (пеницилин се нпр. показао као врло тежак за изолацију и пречишћавање због велике нестабилности). Данас су технике изолације много напредније и једноставније, при чему највећи значај имају бројне хроматографске методе које олакшавају изолацију и пречишћавање природних производа (Слика 1.1).



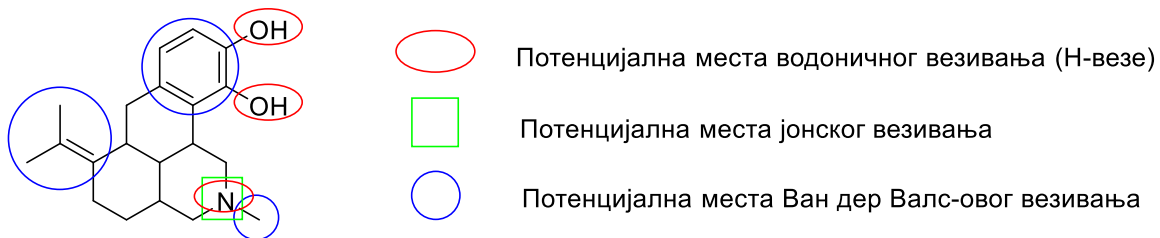
Слика 1.1 Хроматографске методе за изолацију и пречишћавање природних производа.

3. Одређивање структуре – некада је, у одсуству инструменталних техника, одређивање структуре нових једињења било једно од главних препрека. Међутим, данас је за потпуно одређивање структуре једињења потребно свега неколико дана, а од највећег значаја су НМР и ИЦ спектроскопија, масена спектрометрија (Слика 1.2), рендгеноструктурна анализа, елементална микроанализа и др.



Слика 1.2 Примери спектра у одређивању структуре једињења.

4. Утврђивање узајамног односа структура–биолошка активност (*Structure-activity relationships, SARs*) – циљ оваквих испитивања је да се утврди који делови молекула су значајни и одговорни за биолошку активност, а који нису. Хемичари праве одређени број једињења који се по структури веома мало разликују од оригиналног молекула, а затим испитују какав ефекат то има на биолошку активност. Главни ‘кривци’ за биолошку активност су различите функционалне групе присутне у структури молекула, а које се везују за рецепторе или ензиме, па је зато од највећег интереса препознати оне групе које су значајне (Слика 1.3).



Слика 1.3 Функционалне групе у структури молекула које се везују за рецепторе или ензиме.

Минимална је вероватноћа да ће доћи до свих претпостављених интеракција, па је потребно установити до којих заиста долази. Синтетизовањем једињења, код којег је једна одређена група уклоњена или модификована, могуће је установити које групе су есенцијалне за испољавање биолошке активности. Функционалне групе са хетероатомима (N, O, S) као и хетероциклични системи, нарочито су значајне везујуће групе у медицинској хемији.

5. Синтеза аналога – без обзира на биолошку активност, врло мало природних лекова је идеално, с обзиром на озбиљне споредне ефекте које могу имати. Из тих разлога, медицински хемичари у сарадњи са хемичарима синтетичарима, развијају нове синтетске лекове са циљем да повећају активност, смање споредне ефекте и омогуће лаку и ефикасну апликацију пацијентима. Синтетске стратегије којима се то постиже најчешће обухватају:

- варијације супституената
- проширење структуре
- продужење/скраћење ланца
- проширење/контракцију прстена
- варијације прстена
- изостере
- поједностављење структуре
- повећање крутости структуре.

6. Теорија рецептора – синтеза великог броја аналога не само што даје једињења са побољшаном активношћу и смањеним споредним ефектима, већ такође пружа и информације о протеину са којим тај лек ступа у интеракцију. Уколико лек поседује важну везујућу групу, мора постојати и комплементарна везујућа група у везивном месту рецептора или ензима. Данас постоје бројне савремене, пре свега компјутерске 3Д технике, попут молекулског моделирања (*'docking'*) и различитих *online* алата, помоћу којих се са доста великом прецизношћу може предвидети да ли ће се и у којој мери неки дизајнирани молекула (лек) везивати за ензим или рецептор. При томе је рендгенска структура рецептора или протеина од велике користи за цео процес моделирања, пошто се рендгенски подаци могу унети у рачунар како би се направио 3Д модел макромолекула. Овим се ипак не открива где је активно место или место везивања, па је зато боље, уколико је могуће, добити рендгенску структуру макромолекула са антагонистом који је неповратно везан за место везивања. Антагонист тада делује као ознака за место везивања.
7. Дизајн и синтеза нових лекова – Потрага медицинских хемичара за водећим једињењем (*lead compound*), које показује корисна фармацеутска својства, може се слободно упоредити са потрагом за скупоченим дијамантом. Ова водећа компонента се често може наћи у природним изворима и биљкама, али је далеко већи број једињења која су настала у лабораторијама органских хемичара-синтетичара.

Методe оптималног дизајна лекова могу се поделити у две класе:

1. методе за откривање и оптимизацију, које често играју значајну улогу у раној фази истраживања и развоја и помажу научницима да идентификују агенсе са већим потенцијалом и селективношћу за жељени циљ, и
2. методе предвиђања терапијских својстава агенаса на основу њихових структурних карактеристика.

Фармацеутске компаније рутински испитују велики број различитих нових једињења, синтетизованих у индустријским или академским лабораторијама. Нека од ових једињења су само интермедијери у сложеним синтетским студијама, мада увек постоји шанса да испоље и извесну биолошку активност. ***У истраживачком послу никако не треба потценити ни факторе среће и инспирације!***

1.1 Дефиниција и класификација лекова

Широка дефиниција би лекове могла описати као „све хемикалије које, осим хране, утичу на животни процес.“ Међутим, једна иста хемикалија може бити и лек, али и отров, зависно од услова примене и особе која га користи. Уопштено, **лекови** (*pharmacum, lat.*) су чисте супстанце или смесе супстанци које, када се аплицирају у адекватним дозама и под одређеним условима служе за: превенцију, уклањање, ублажавање и исцељење болести или симптома болести, као и штетних појава у организму. Идеалан лек би требало да:

- је ефикасан и безбедан за употребу, хемијски и метаболички стабилан и оригиналан,

- показује високу специфичност деловања, без споредних ефеката и токсичности,
- поседује одређена физичко-хемијска својства као што су растворљивост, како би могао да се апсорбује у гастроинтестиналном тракту, затим липофилност, да би могао да прође кроз биолошке мембране и дође до циљног места деловања,
- да има пријатан мирис и укус (нарочито ако се примењује орално) и да буде једноставан за апликацију.

Лекови се могу класификовати према различитим критеријумима:

1. Према пореклу — извору лека

а) Синтетски. Ови лекови су хемијски чисте супстанце које су данас највише у употреби због своје велике терапијске ефикасности, могућности индустријске производње, контроле квалитета и одрживости континуитета снабдевања (нпр. аспирин, парацетамол...)

б) Природни. Најважнији природни извори лекова су:

- *Биљке*. Многбројни лекови који су изоловани из биљака, као што су винкрестин, паклитаксел, дигоксин, кинин, ресерпин, ефедрин и други и даље су део стандардне терапије. Неке од ових супстанци још увек немају своју синтетску замену.
- *Животиње*. Неки од лекова попут гонадотропина, хепарина, инсулина, екстракта тироидне жлезде и ензими се и даље изолују из животињских извора (ткива, органа) будући да је синтеза ових једињења веома сложен и скуп процес.
- *Микроорганизми*. Након случајног открића *пеницилина* из буђи 1928. године и његове успешне примене у хемиотерапији 1940. године, велики број антибиотика је откривен из различитих сојева гљивица и бактерија. Ови лекови представљају најзначајнију групу хемотерапеутских агенаса који се користе у лечењу инфективних болести (пеницилин, стрептомицин, тетрациклин и многи други).
- *Минерали*. Минерали и минерални извори се у медицини користе одавно. Минерали од медицинског значаја су гвожђе, цинк, калцијум, магнезијум, алуминијум, натријум, калијум итд.

в) Семисинтетски (полусинтетски). Некада, нарочито код комплексних молекула, тотална синтеза лека може бити веома сложена и неекономична. Док, супстанце изоловане из природних извора могу садржати нечистоће. У таквим случајевима се примењује семи-синтетски процес. На пример, 6-аминопеницилинска киселина која се користи у производњи различитих пеницилинских антибиотика, добијена је из гљивице *Penicillium chrysogenum*.

г) Биосинтетски. Поједине лекове чине комплексни полипептиди, који се врло тешко добијају у чистој форми из природних извора, а врло су скупи за лабораторијску синтезу. Ови агенси се

добијају биотрансформацијама у присуству микроба, ензима (биосинтетски хумани инсулин, интерферон, вакцина против хепатитиса).

2. Према терапеутској употреби

Лекови се у зависности од фармаколошког ефекта могу класификовати као:

- (i) Антиаритмици
- (ii) Антиангинални лекови
- (iii) Вазодилататори
- (iv) Антихипертензивни лекови
- (v) Кардиотоници
- (vi) Хипохолестеролемијски агенси (лекови за снижење холестерола)
- (vii) Антиалергијски агенси
- (viii) Лекови који утичу на гастро-интестинални тракт
- (ix) Лекови који утичу на функцију бубрега
- (x) Лекови који утичу на централни нервни систем
- (xi) Лекови који утичу на периферни нервни систем
- (xii) Лекови који утичу на респираторни систем
- (xiii) Аналгетски лекови
- (xiv) Антихипергликемијски агенси
- (xv) Хемиотерапеутски агенси и други.

3. Према месту деловања лека

а) *Ензимска инхибиција* (може бити реверзибилна и иреверзибилна; конкуритивна или некокуритивна). Користе се антимераболити који имитирају природне метаболите.

б) *Интеракција лек-рецептор*. Рецептори су специфични хемијски конститuentи ћелије са којима лек ступа у интеракцију како би изазвао фармаколошки ефекат (нпр. андрогени и естрогени рецептори, ACE2, итд.). Поједина места на рецепторима су препозната по специфичним деловима протеина и нуклеинских киселина.

в) *Неспецифичне интеракције*. Лекови делују искључиво у физичком смислу изван ћелије, попут спољне површине коже и гастроинтестиналног тракта (нпр. неутрализација киселине у стомаку).

4. Према хемијској структури

Према карактеристичним деловима хемијске структуре или функционалним групама, лекови се могу класификовати као:

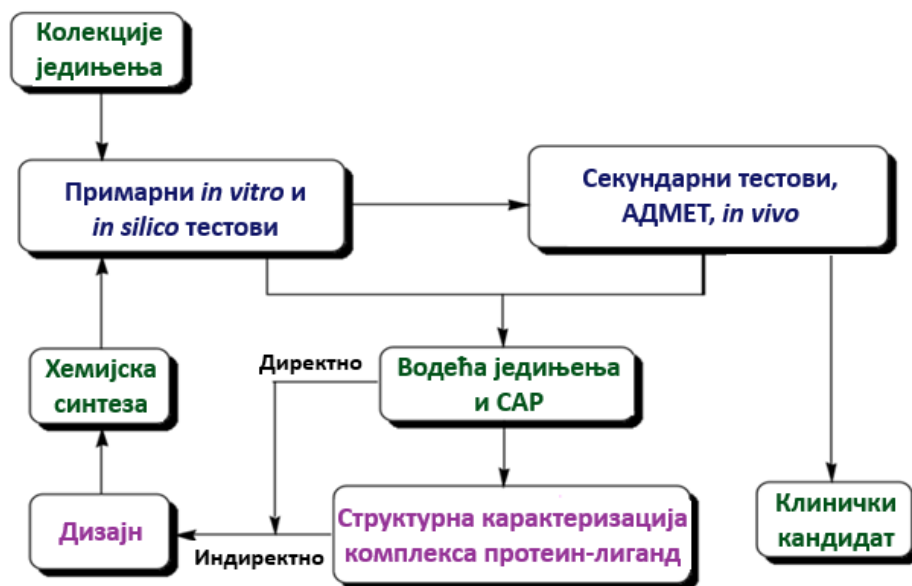
- (i) Угљоводоници
- (ii) Халогенована једињења
- (iii) Алкохоли

- (iv) Карбоксилне киселине
- (v) Феноли
- (vi) Нитро једињења
- (vii) Амиди
- (viii) Амини
- (ix) Сулфонамиди, сулфони, тиоурее итд.

1.2 Откриће новог лека

Најновија фармацеутска истраживања представљају високоризична улагања са веома великим трошковима. Успостављање равнотеже између уложеног и добијеног, повећање продуктивности са циљем добијања високопотентних агенаса, одувек је био главни задатак фармацеутске индустрије. Да би се овај задатак успешно решио потребан је мултидисциплинаран приступ у процесу развоја лекова. Овај метод подразумева удружено дејство више научних дисциплина укључујући структуралну биологију, компјутерску хемију као и информационе технологије.

In vitro биолошки тестови употпуњени рачунским (*in silico*) методама све се више користе у раним открићима лекова за одабир једињења са повољнијим **АДМЕ** (апсорпција, дистрибуција, метаболизам и излучивање) и **токсиколошким** профилима. **Оптимални дизајн лекова** је поступак проналаска нових фармацеутских агенаса, при чему полазну тачку представља жељено биолошко дејство (Слика 1.4). Дизајн лекова се често стапа на *in silico* технике рачунарског моделирања, тако да се ова методологија понекад назива и **рачунарски потпомогнут дизајн лекова**, а агенси дизајнирани на овај начин могу да се посматрају као “компјутерски обликовани лекови”. Сматра се да овакав приступ смањује трошкове развоја лекова и до 50% у односу на конвенционалне методе. Такође, дизајн лекова који је заснован на знању о тродимензионалној структури неке биомолекуларне мете (рецептори, ензими) познат је као дизајн лекова заснован на структури (*structure-based drug design*).



Слика 1.4 Циклус открића лекова.

Пут до успешног лека који ће се пласирати на тржиште и наћи клиничку примену је обично мукотрпан, дуг и скуп. Процене су да од 10 хиљада синтетисаних једињења, само једно има изгледа да постане лек.

Главне фазе у открићу новог лека су:

- ✓ дизајн лека (молекулско моделирање)
- ✓ синтеза
- ✓ претклиничка испитивања: *in vitro* тестови (*screening*), *in vivo* тестови, АДМЕ фармакокинетичка и токсиколошка испитивања
- ✓ патентирање новог лека
- ✓ оптимизација процеса производње (велика скала)
- ✓ клиничке студије:
 - фаза I* – тестирање на здравим волонтерима, тестирање безбедности лека за људе, фармакокинетика, лек-лек и лек-храна интеракције;
 - фаза II* – тестирање на мањем броју пацијената оболелих од одређене болести, фармакодинамика и безбедност лека;
 - фаза III* – траје током 2-3 године, тестирање на већем броју пацијената (1-2 хиљаде), доказује се ефикасност лека пре него што буде одобрен и регистрован.
- ✓ развој погодне дозе и тестови стабилности (рок трајања и начин чувања)
- ✓ одобрење за употребу (здравствене организације)
- ✓ маркетинг.

1.3 АДМЕ/Т моделовање за оптимални дизајн лекова (фармакокинетичка испитивања)

Фармакокинетика је истраживање о томе шта тело (организам) ради са леком. То је заправо студија о Апсорпцији, Дистрибуцији, Метаболизму и Екскрецији (**АДМЕ**) лека од стране организма, као и његовој токсичности на различите системе у организму (**Т**).

Последњу деценију, *in silico* моделовање са аспекта АДМЕ/Т профила једињења, као један од метода за оптимални дизајн лекова, све чешће се користи у научним истраживањима. С обзиром на то да је непрактично изводити сложене и скупе АДМЕ/Т експерименте за многобројна једињења, селекција се врши у раним фазама истраживања. У случају дизајна агенаса са сложенијим механизмима деловања, методе *in silico* моделовања треба додатно побољшати.

1.3.1 Физичко-хемијски параметри

Физичко-хемијска својства једињења значајно утичу на АДМЕ/Т профил једињења, њихову моћ и селективност у односу на биолошке циљеве. Фармаколошки најзначајнија физичко-хемијска својства органских агенаса су:

- Растворљивост у води је један од најважнијих чинилаца који утиче на биорасположивост лека. Да би лек могао да се апсорбује мора првенствено да буде растворљив у води, а потом и да има способност проласка кроз биолошке мембране;
- Подеони (партициони) коефицијент ($\log P$) је мерило липофилности неког молекула. Липофилност доприноси растворљивости, пропустљивости кроз ћелијску мембрану, потенцији и селективности једињења. У случају органских једињења изражава се као $\log P_{o/w}$, при чему је P однос концентрације једињења у смеси октанола и водене фазе у равнотежи;
- Молекулска маса;
- Константа дисоцијације (pK_a);
- Водонично везивање;
- Моларна рефракција (MR);
- Јонизација;
- Облик молекула;
- Грађење комплекса;
- Површинска активност;
- Везивање за протеине;
- Биоизостеризам (замена једне функционалне групе другом, која има сличне физичко-хемијске особине, чиме се постиже сличан биолошки ефекат).

1.3.2 Правило Липинског (*Lipinski's rule of five*)

Једна од најранијих примена физичко-хемијских параметара у откривању и развоју лекова је процена сличности лекова. Познато „**правило броја 5**“ које су 1997. објавили Кристофер Липински и сарадници, темељи се на проматрању и поређењу физичко-хемијских својстава већине орално применљивих лекова. Све вредности су умношци броја 5, одакле и потиче назив правила.

Ово правило, које се користи за избор једињења која ће вероватно бити орално биорасположива, темељи се на неколико једноставних параметара који су повезани са молекулским својствима. По правилу Липинског, орално активан лек нема више од једног одступања од следећих критеријума:

1. нема више од 5 донора водоничних веза (укупан број азот-водоник и кисеоник-водоник веза)
2. нема више од 10 акцептора водоничних веза (сви атоми азота и кисеоника)
3. има молекулску масу мању од 500 далтона (500 g/mol)
4. има подеони коефицијент $\log P$ октанол-вода (липофилност) који је мањи од 5.

Међутим, као и код многих других правила постоје и изузеци. На пример, познати анксиолитик бромазепам има молекулску масу од 316.15 g/mol, један дозор и три акцептора водоничних веза, што га по свим критеријумима сврстава у орално биорасположив лек. Са друге стране, антибиотик еритромицин има знатно већу молекулску масу од 734 g/mol, пет дозора и девет акцептора водоничних веза, али се и он примењује орално без обзира на извесна одступања од правила Липинског.

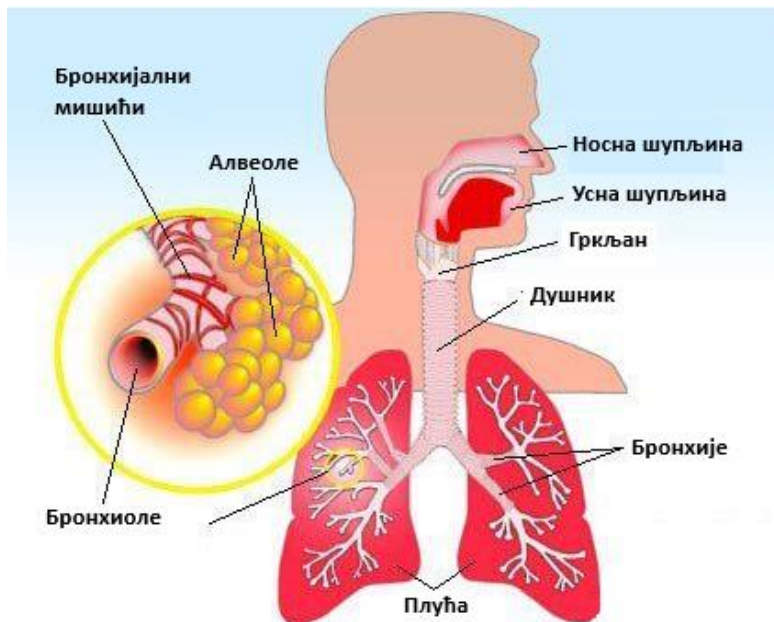
2. Одабрани лекови у терапији обољења респираторног система

Респираторним обољењем се сматра сваки поремећај који утиче на носну шупљину, грло, трахеју, бронхије и бронхиоле, или плућа, изазивајући кратак дах, кашаљ или производњу секрета. Сваки патолошки проблем у плућима који их спречава да правилно функционишу сматра се плућном болешћу. Болести респираторног система се генерално могу класификовати као:

- Болести дисајних путева, као што су астма, бронхитис и емфизем, које су резултат сужења или блокаде дисајних путева;
- Болести плућне циркулације, које су узроковане згрушавањем, ожиљцима или запаљењем крвних судова, плућна емболија, плућни едем или хронична тромбоемболија;
- Болести плућног ткива као што су фиброза и карцином плућа, које су болести које карактерише неконтролисани раст ћелија у ткивима плућа.

Главни симптоми болести плућа су кашаљ, отежано дисање и бол у грудима.

Бронхијална астма је болест коју карактерише хронична инфламација (упала) дисајних путева удружена са прекомерном реактивношћу трахеобронхијалног (респираторног) стабла (Слика 2.1), која има за последицу поновну, реверзбилну опструкцију дисајних путева у одговору на различите стимулансе. Данас у свету од астме болује око 300 милиона људи (10-12% одраслих и 15% деце), што је уједно и најчешћа хронична болест код деце. У Србији око 8% становништва има астму. Већином је алергијска астма, мада може бити и неалергијска.



Слика 2.1 Респираторно стабло.

Астму карактерише напад астме, који се манифестује у виду јако отежаног издисаја, губитка даха, гушење, "визинг" или "звиждање" у плућима, кашаљ и тескоба у грудима. Често се јавља ноћу или рано ујутру. Симптоми напада нестају спонтано или као резултат терапије. **Окидачи** за напад астме могу бити: респираторни вируси, инхалаторни алергени (полен трава и дрвећа, животињска длака, перје или епител, буђ, гриње), хладан ваздух, SO₂, загађујуће честице из ваздуха (PM₁₀, PM_{2.5}). Код пацијената који пате од астме могу се развити знаци хроничног бронхитиса или плућног емфизема.

Хронична опструктивна плућна болест (ХОБП) је врста опструктивне болести плућа коју карактерише хронично слаб проток ваздуха, прекомерна секреција, губитак телесне масе и кардиоваскуларни проблеми. С временом се погоршава; главни симптоми укључују кратак дах, кашаљ и производњу секрета. Емфизем и хронични бронхитис су најчешћи облици ХОБП. Иако је ХОБП велики медицински проблем широм света, нажалост још увек нема адекватног лека за сузбијање ове озбиљне болести. Међутим, постоје лекови који могу да ублаже симптоме, као што су бронходилататори и глукокортикоиди, који су најефикаснија терапија за контролу астме и који се могу користити као монотерапија или у комбинацији.

Лекови који се користе у лечењу пре свега астме, бронхитиса, ХОБП се могу поделити у две велике групе:

1. Бронходилататори

- а) β₂-адренергички агонисти
- б) теофин
- в) антихолинергици (антагонисти мускаринских рецептора)
- г) антагонисти рецептора за цистеинил-леукотриене.

2. Антиинфламаторни лекови

- а) глукокортикоиди (ГК)
- б) anti-IgE антитела (омализумаб)
- в) На-кромогликат и недокромил (стабилизатори мастоцита – алергијска астма, али се све ређе користе, нема регистрованих инхалационих препарата).

2.1 Бронходилататори (бронхолитици)

Бронходилататори су главни ослонац тренутног симптоматског лечења астме и ХОБП и делују кроз директни ефекат опуштања глатких мишића дисајних путева. Тренутно је најједноставнија и најефикаснија њихова примена инхалацијом.

2.1.1 β_2 -Адренергички агонисти

β_2 -Адренергички агонисти су најчешће преписивана класа лекова у терапији астме. Погодни су како због брзог ублажавања симптома, тако и због степена бронходилатације који се постиже код пацијената са бронхијалном астмом. Бронходилататори не умањују значајно прогрессију болести, али олакшавају симптоме кроз ширење дисајних путева. Епинефрин (адреналин) је био први неселективни агонист α - и β -адреноцептора који је уведен у клиничку праксу за лечење астме и ХОБП у 20. веку. Обично се примењују инхалационо, мада постоје и препарати за системску примену. Могу бити:

- *Краткоделујући* – салбутамол (албутерол), фенотерол, тербуталин; дејство почиње за < 5 минута, максимално након 30-60 минута, траје 3-6 сати. Користе се за брзо отклањање симптома (у нападу астме), за превенцију напада астме изазване напором. Честа примена ових лекова је знак слабе контроле астме.
- *Дугоделујући* – салметерол (дејство почиње за 10-20 минута) и формотерол (дејство почиње за 2-3 минута). Дејство оба лека траје око 12 сати. Служе у хроничној примени, али уз инхалационе глукокортикоиде (јер не могу да контролишу хроничну инфламацију у астми). Смањују дозу глукокортикоида (синергизам).

Нежељени ефекти услед примене ових лекова су ретки након инхалационе примене, а и ако се јаве, на њих се брзо развије толеранција (нервоза, главобоља, грчеви у мишићима, блага хипокалијемија, тремор руку).

2.1.1.1 Албутерол (салбутамол)

Албутерол је β_2 -адренергички симпатомиметички¹ амин, фармаколошки сличан тербуталину. Испољава бронхолитички ефекат – спречава или ублажава спазам бронхија и повећава витални капацитет плућа. Често се користи код тешке и хроничне бронхијалне астме и других болести респираторног тракта. Представља терапију прве линије јер омогућава брзу бронходилатацију, ублажавајући бронхоспазам обично за неколико минута. Албутерол се већином добро подноси и сви уочени нежељени ефекти, као што су немир, раздражљивост или нервоза, не представљају велики проблем пацијентима.

Овде ће бити приказана два начина синтезе албутерола.

Према првом начину, добија се хлорметилацијом 4-хидроксиацетофенона у раствору формалдехида и HCl, при чему настаје 4-хидрокси-3-хлорметилацетофенон (2.1). Даље се ацетилује помоћу Na-ацетата и ацетанхидрида у сирћетној киселини до диацетил деривата (2.2), који се затим бромје до 2-ацетокси-5-(2-бромацетил)бензил-ацетата (2.3). Његовом реакцијом са *N*-бензил-*N*-терц-бутиламином настаје дериват аминокетофенона (2.4), који затим подлеже

¹Симпатомиметици имитирају дејство неуротрансмитера симпатичког нервнег система као што су катехоламини, епинефрин (адреналин), норепинефрин (норадреналин), допамин, итд. Такви лекови се користе за третирање срчаног застоја и за низак крвни притисак. Имају утицаја и на превремени порођај, као и на низ других ефеката.

хидролизе ацетил група помоћу HCl. Резултујући (хидроксиметил)фенолни дериват (**2.5**) се подвргава редукцији – најпре помоћу NaBH₄ до деривата **2.6**, а затим хидрогенолизе помоћу Pd/C у циљу уклањања бензилне заштитне групе, при чему настаје **албутерол (2.7, Схема 2.1)**.

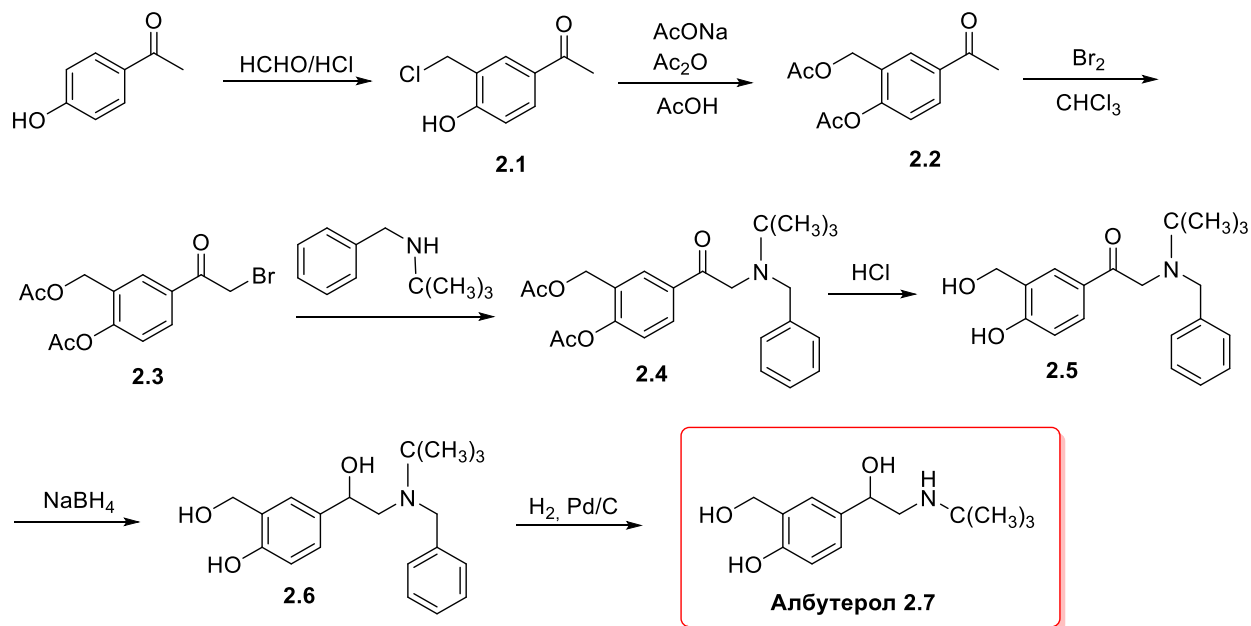


Схема 2.1 Синтеза албутерола (први начин).

Други начин се донекле разликује од претходног и састоји се у иницијалном формирању 3-метоксикарбонил-4-хидроксибромацетофенона (**2.8**), Фридл–Крафтсовим ациловањем метил салицилата помоћу бромацетил-хлорида. Овај интермедијер такође реагује са *N*-бензил-*N*-терц-бутиламинем, а добијени производ **2.9** се затим редукује помоћу LiAlH₄ до *N*-бензил супституисаног албутерола (**2.6**). Као што је већ описано, бензил група се уклања хидрогенолизом помоћу Pd/C, дајући жељени **албутерол (2.7, Схема 2.2)**.

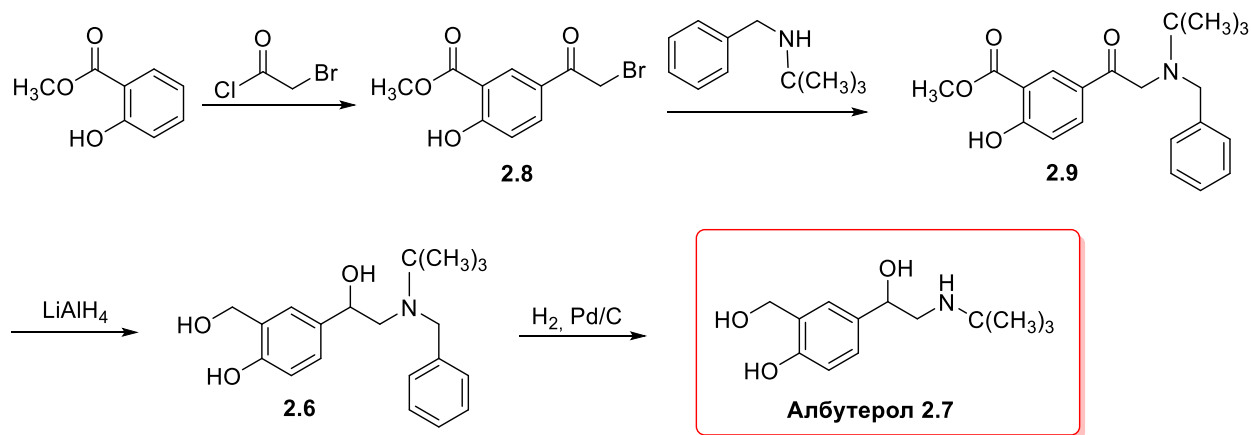


Схема 2.2 Синтеза албутерола (други начин).

2.1.1.2 Фенотерол

Фенотерол је селективни стимулатор β_2 -адренорецептора. Шири бронхије и крвне судове, има изражено токолитичко деловање – опушта, инхибира контракције материце код трудница (активна је компонента лека Партусистен). Користи се за спречавање превременог порођаја.

Фенотерол се синтетише из 3,5-диацетоксиацетофенона, који се најпре бромује до 3,5-диацетоксибромацетофенона (**2.10**). Овај дериват затим реагује са 2-бензиламино-1-(4-метоксифенил)пропаном (**2.11**), при чему настаје одговарајући терцијерни амин **2.12**. Хидролизом ацетил група овог једињења и уклањањем заштитне бензилне групе каталитичком хидрогенолизом помоћу Pd/C настаје секундарни амин **2.13**. У реакцији са HBr долази до раскидања етарске везе и грађења фенол деривата **2.14**. Коначно, редукцијом кето групе настаје жељени **фенотерол (2.15, Схема 2.3)**.

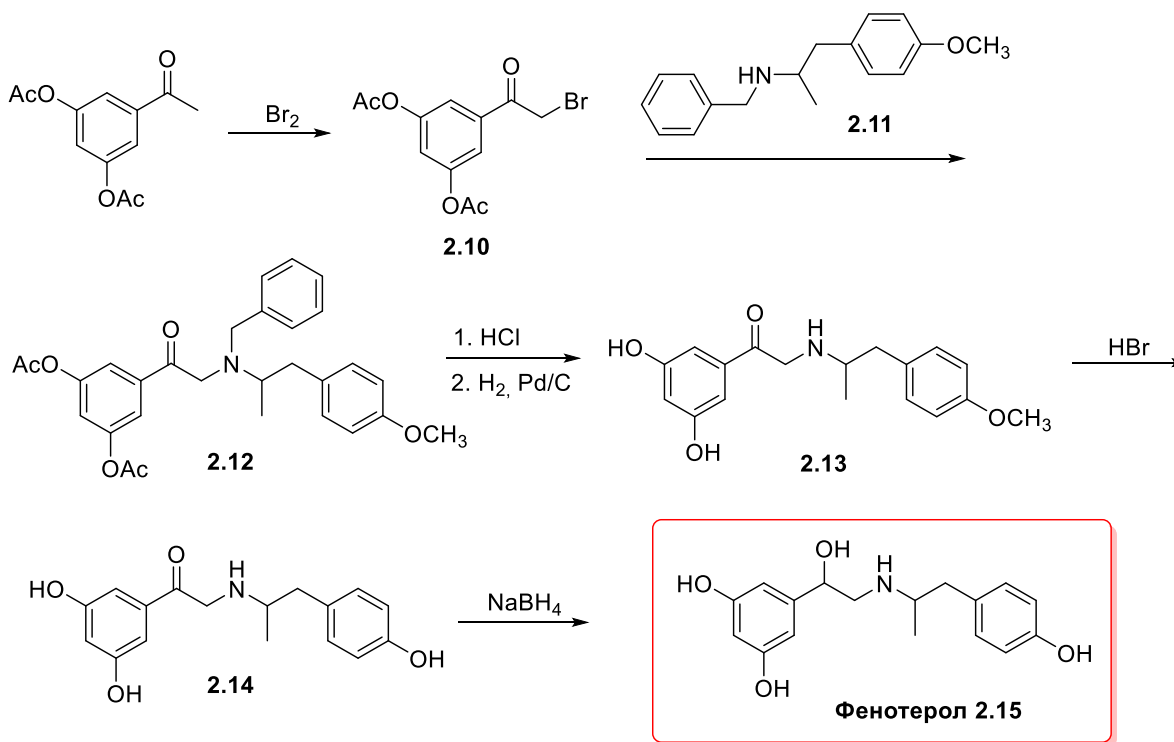


Схема 2.3 Синтеза фенотерола.

2.1.1.3 Тербуталин

Тербуталин је синтетички симпатомиметички амин. Један је од најселективнијих, директно делујућих стимулатора β_2 -адренорецептора. Стимулише глатке мишиће β_2 -адренорецептора у бронхијама, релаксира их и у року од неколико минута делује на β_1 -рецепторе срца. Користи се за

превенцију и ублажавање бронхоспазма код бронхијалне астме, хроничног бронхитиса, и осталих бронхо-пулмолошких болести.

Синтеза тербуталина почиње бромавањем 3,5-добензилоксиацетофенона до одговарајућег 3,5-добензилоксибромацетофенона (**2.16**), који затим у реакцији нуклеофилне супституције са *N*-бензил-*N*-терц-бутиламином даје аминокетон **2.17**. Каталитичком хидрогенолизом овог производа долази до уклањања бензилних заштитних група, након чега се редукцијом кето групе добија **тербуталин (2.18, Схема 2.4)**.

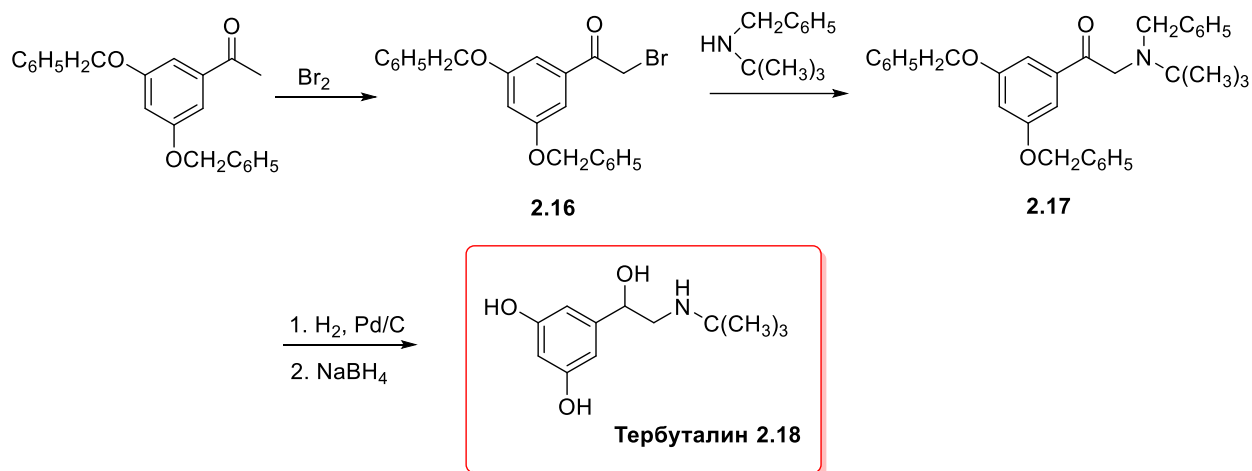


Схема 2.4 Синтеза тербуталина.

2.1.2 Метилксантини

Ксантини припадају групи једињења који садрже пурински систем, један од најважнијих хетероцикличних система који се налази у природи и који се може синтетизовати комбиновањем пиримидинског и имидазолског прстена. Три најпознатија метилксантина су теофинин, теобромин и кофеин. Главни извори ових једињења су чај, какао и кафа. Поред тога што су познати и као психостимуланси и диуретици, само теофинин има примену као бронхолитик у терапији респираторних болести.

2.1.2.1 Теофинин

Значај теофилина у терапији астме је данас знатно мањи него раније, услед постојања ефикаснијих и безбеднијих инхалационих бронходилататора. Међутим, изазива неке ефекте који су корисни за пацијенте са ХОБП и астмом, попут смањења замора мишића дијафрагме, повећања

мукоцилијарног клиренса² и неких других. Механизам деловања теофилина као бронхолитика још није у потпуности разјашњен.

Теофин и остали метилксантини такође испољавају фармаколошки ефекат и на многе друге органе. Најизраженији ефекат јесте релаксација глатке мускулатуре респираторног тракта, међутим, теофин је и стимуланс за ЦНС (изазива анксиозност, тремор, немир, несаницу), смањује артеријски крвни притисак, повећава диурезу (избацивање течности), испољава кардиотоничну активност, а има и специфичан утицај на гастроинтестинални тракт (стимулише секрецију желудачног сока и дигестивних ензима). Сви ови ефекти су најчешће и наведени као споредни ефекти приликом узимања теофилина као бронхолитика. Доста комбинованих лекова је базирано на теофину.

Синтетише се применом Траубеове методе, што представља генерални метод у синтези пуринских база. Према синтетској схеми 2.5, *N,N'*-диметилуреа реагује са етил-цијаноацетатом у присуству ацетанхидрида, при чему настаје цијаноацетилметилуреа (**2.19**), која у базној средини циклизује у 6-амино-1,3-диметилурацил (**2.20**). Овај дериват се у реакцији са азотастом киселином трансформише у 6-амино-1,3-диметил-5-нитрозоурацил (**2.21**), који редукцијом нитрозо групе даје 5,6-диамино-1,3-диметилурацил (**2.22**). У финалној фази овај интермеђијер реагује са формамидом, дајући **теофин** (**2.23**).

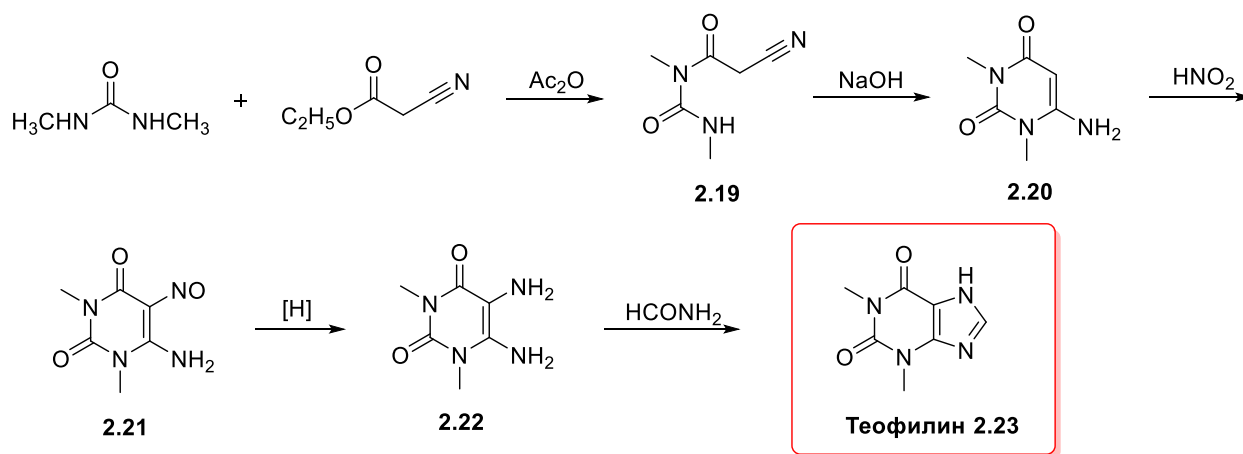


Схема 2.5 Синтеза теофилина.

2.1.3 Антихолинергици (антагонисти мускаринских рецептора)

Антихолинергички лекови спречавају бронхоспазам (грчење бронхија) кроз инхибицију деловања ацетилхолина на глатким мишићима респираторног система, мада су мање ефикасни у односу на β_2 -адренергичке агонисте. Делују и на друга ткива и системе у организму, па тиме испољавају

² Природни механизам којим се избацује секрет из дисајних путева, пре свега плућа.

бројне споредне ефекте. Ипак, кватернерна со атропина, ипратропијум-бромид, често је коришћен за хронични бронхитис, плућни емфизем и астму, и то најчешће у комбинацији са β_2 -агонистом фенотеролом (лек Беродуал).

2.1.3.1 Ипратропијум-бромид

Синтеза ипратропијум-бромида почиње Робинсоновом кондензацијом сукциндиалдехида (**2.24**), изопропиламина (**2.25**), и ацетондикарбоксилне киселине (**2.26**), при чему настаје *N*-изопропилнортропинон (**2.27**), који се затим каталитички хидрогенује до првог интермеђера, *N*-изопропилнортропина (**2.28**). Други интермеђер, етил-2-фенил-2-формацетат (**2.30**), се добија формиловањем етил-2-фенилацетата (**2.29**), у присуству натријум-метоксида (Схема 2.6).

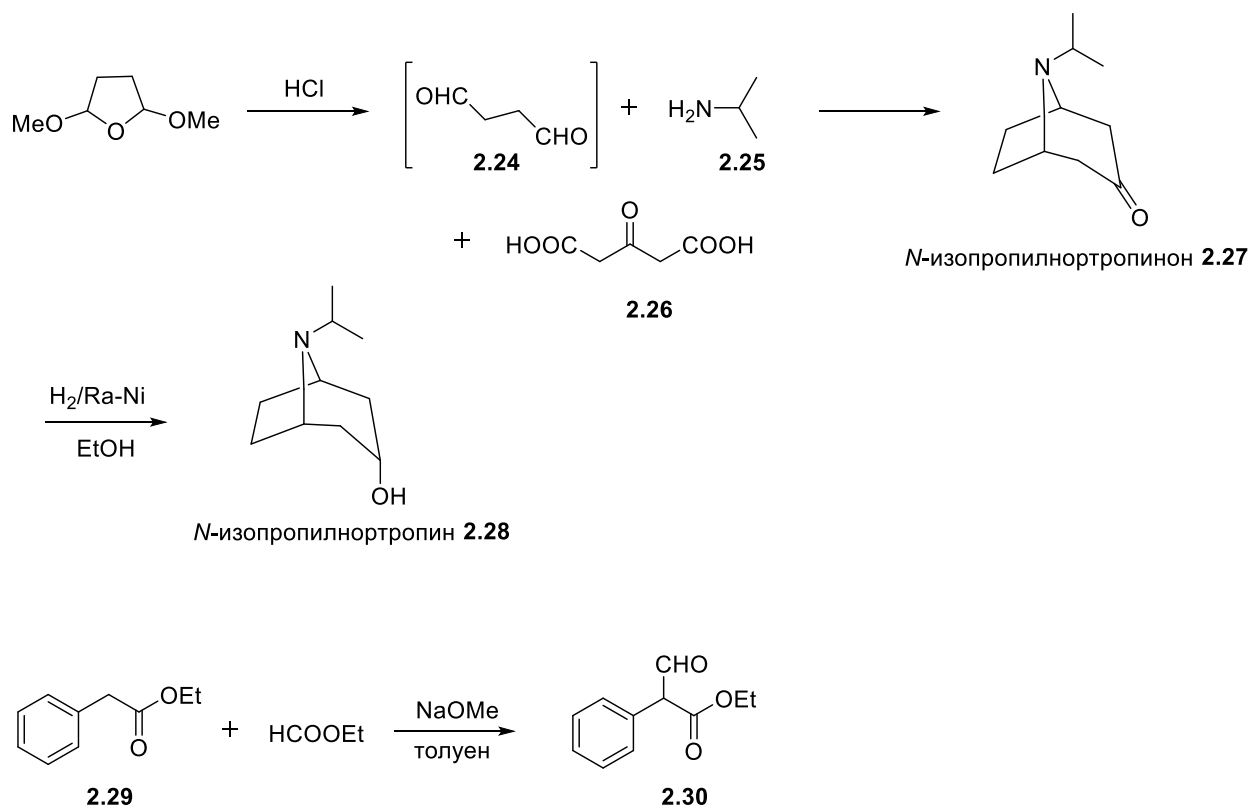


Схема 2.6 Синтеза кључних интермеђера у добијању ипратропијум-бромида.

У наредној фази, трансестерификацијом алкохола **2.28** са естром **2.30**, која је праћена редукцијом помоћу NaBH_4 , настаје *N*-изопропилнортропин (**2.32**). Коначно, *N*-алкиловањем са бромметаном настаје жељени ипратропијум-бромид (**2.33**, Схема 2.7).

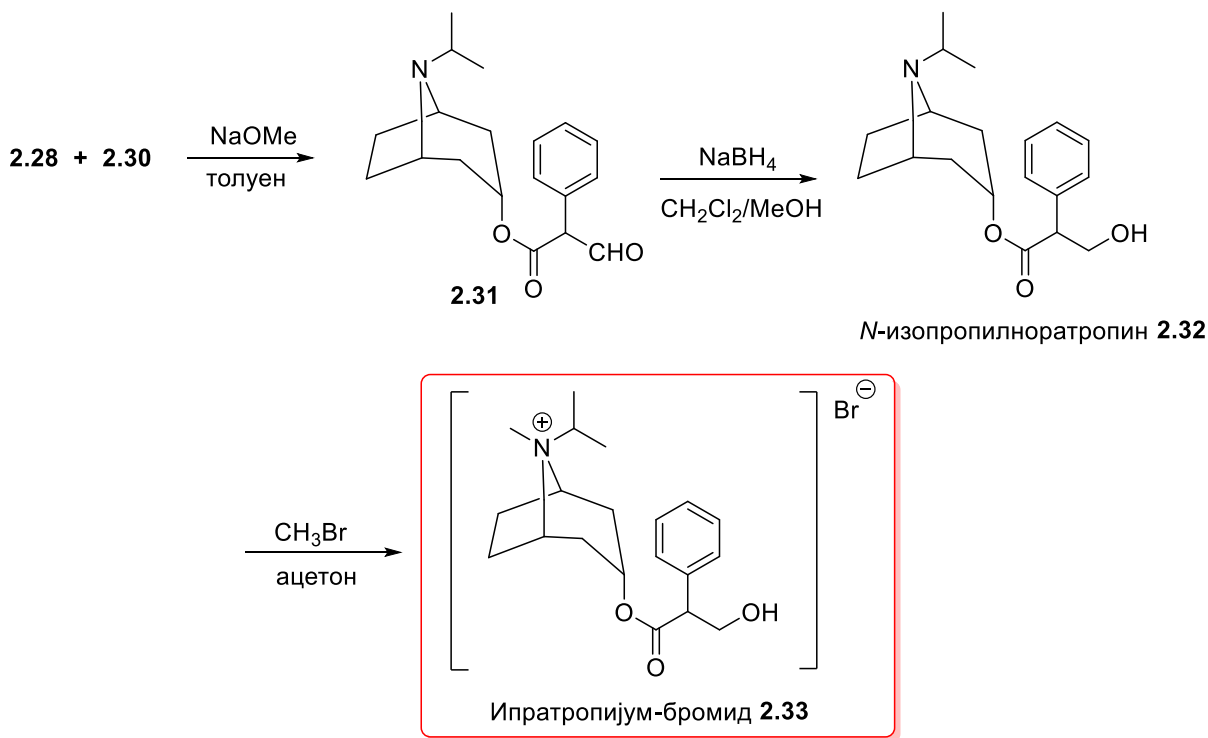


Схема 2.7 Синтеза ипратропијум-бромида.

2.1.4 Антагонисти рецептора за цистеинил-леукотриене

Орални антилеукотриенски лекови се препоручују за примену код благе до умерене упорне астме и мање су ефикасни од инхалационих кортикостероида. Немају директне бронходилататорне ефекте и не спречавају напад астме због стимулације дисајних путева. Антилеукотриенски лекови који су уведени у клиничку праксу бронхијалне астме и алергијског ринитиса укључују специфичне антагонисте леукотриенских рецептора (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) и инхибиторе биосинтезе леукотриена (зилеутон). Инхалациони глукокортикостероиди свакако и даље остају прва линија лечења хроничне астме.

Према актуелним смерницама, антилеукотриенски лекови се препоручују као вид превентивне терапије за контролу болести и алтернативни третман малим дозама инхалационих глукокортикостероида у другом степену тежине астме. Потврђена је клиничка ефикасност ових лекова у лечењу изолованог алергијског ринитиса, хроничног кашља у току астме и као терапија за епизоде визинга изазваних вирусним инфекцијама.

2.1.4.1 Монтелукаст

У литератури је описано неколико поступака за добијање монтелукаста, који подразумевају линеарну синтетску методологију. Овде је приказана новија метода која примењује конвергентни

синтетски приступ, према којој се најпре синтетишу кључни интермедијери **2.40** и **2.43**, који се затим подвргавају финалном купловању.

Грињаревом реакцијом комерцијално доступног 3-бромбензалдехида са винилмагнезијум-бромидом у толуену настаје алкохол **2.34**. Паладијум-катализовано Хеково купловање једињења **2.34** са метил-2-јодбензоатом у присуству паладијум(II)-ацетата, трифенилфосфина и триетиламина (TEA) је ефикасна метода за једнофазну синтезу кето естра **2.35**. Енантиоселективна редукција кето естра **2.35** до жељеног (*S*)-хидрокси естра **2.36** је постигнута квантитативно применом (-)-DIP-хлорида ((-)-диизопинокамфенил-хлорборан), у дихлорметану као растварачу. За постизање оптималног завршетка реакције и високе енантиоселективности употребљен је 1,3 еквивалент реагенса (>98,7% ee). Хидрокси естар **2.36** даље реагује са метилмагнезијум-хлоридом дајући интермедијер **2.37**. Активација секундарне хидрокси групе једињења **2.37**, за каснију реакцију нуклеofilне супституције са меркаптаном **2.39**, постигнута је помоћу метансулфонил-хлорида и *N,N*-диизопропилетиламина (DIPEA). Литијумова со једињења **2.39** се показала као најефикаснија при супституцији мезилата **2.38**, па је стога припремљена додатком *n*-BuLi у раствор меркаптана **2.39** у тетрахидрофурану (THF). Због нестабилне природе једињења **2.38**, његов раствор је додат у раствор литијумове соли меркаптана **2.39** на -15 °C, а затим је смеша остављена на 5 °C током 5 сати. Нитрил **2.40** је успешно добијен у укупном приносу од 20,3% (кроз свих 6 корака, Схема 2.8).

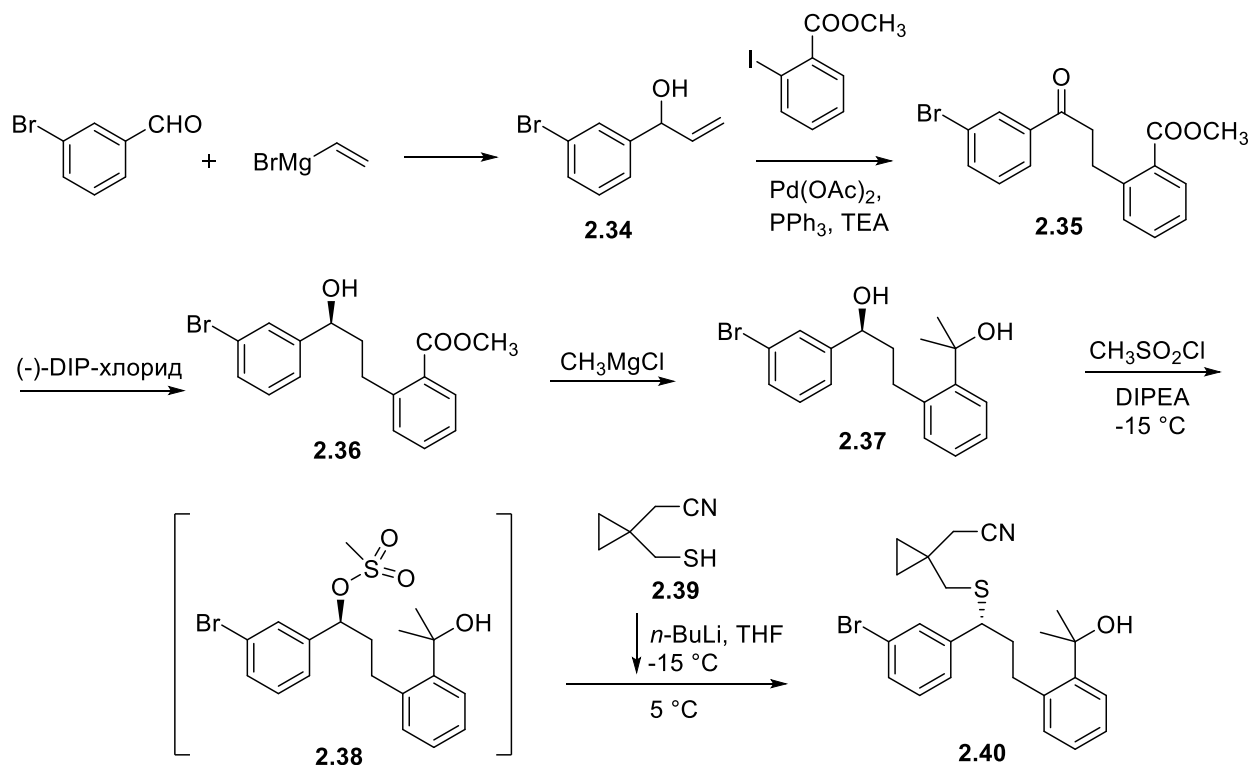


Схема 2.8 Синтеза нитрилног деривата **2.40**, интермедијера у добијању монтелукаста.

Синтеза другог интермедијера, 2-винил-7-хлорхинолина (**2.43**), изведена је у два корака. Оксидацијом 7-хлор-2-метилхинолина (**2.41**) са SeO_2 у тетрахидрофурану настаје 2-формилхинолин **2.42**. Витиговом реакцијом деривата **2.42** са метилтрифенилфосонијум-бромидом у тетрахидрофурану и дихлорметану на 0-15 °C, добијен је винилхинолин **2.43** (Схема 2.9).

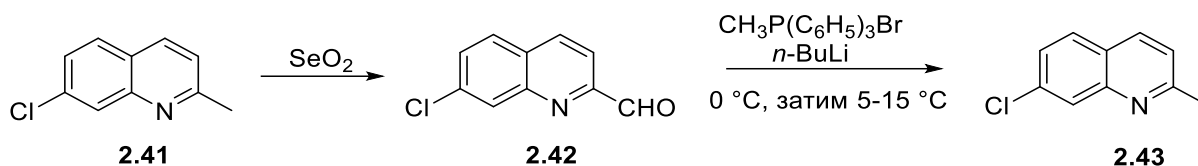


Схема 2.9 Синтеза винилхинолина **2.43**, интермедијера у добијању монтелукаста.

Синтеза жељеног монтелукаста **2.45** захтева формирање C–C везе између интермедијера **2.40** и **2.43**. Из тог разлога је примењено паладијум-катализовано Хеково купловање деривата **2.43** са **2.40**, у дихлорметану на 110 °C, помоћу паладијум(II)-ацетата и трифенилфосфина, у присуству триетиламина као базе. Алкалном хидролизом нитрилне групе једињења **2.44** на повишеној температури добија се **монтелукаст (2.45)**, (Схема 2.10).

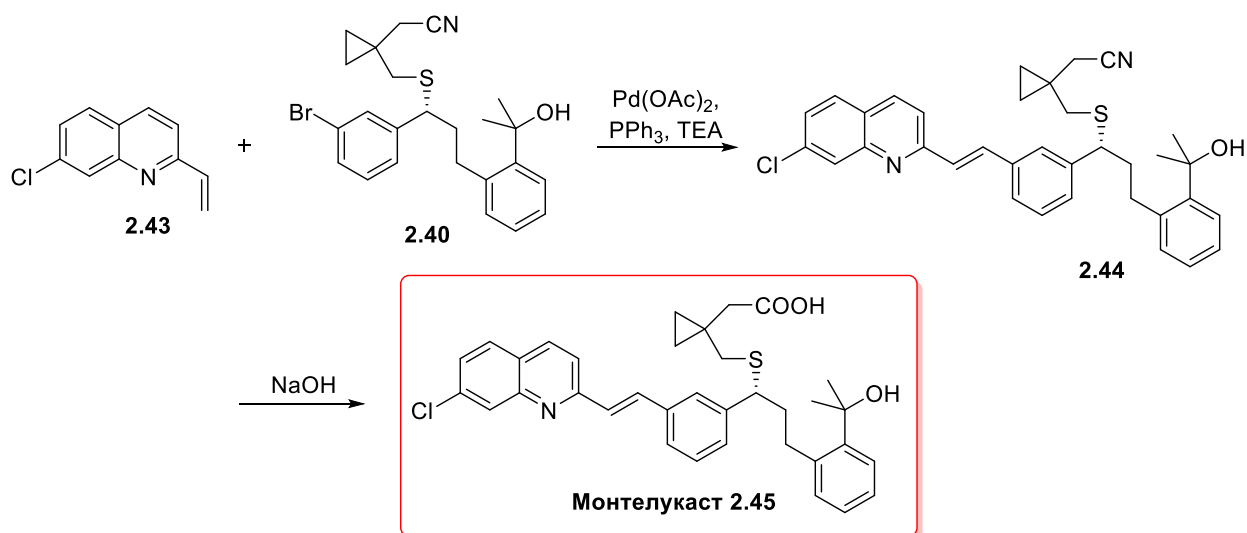


Схема 2.10 Синтеза монтелукаста.

2.2 Антиинфламаторни лекови

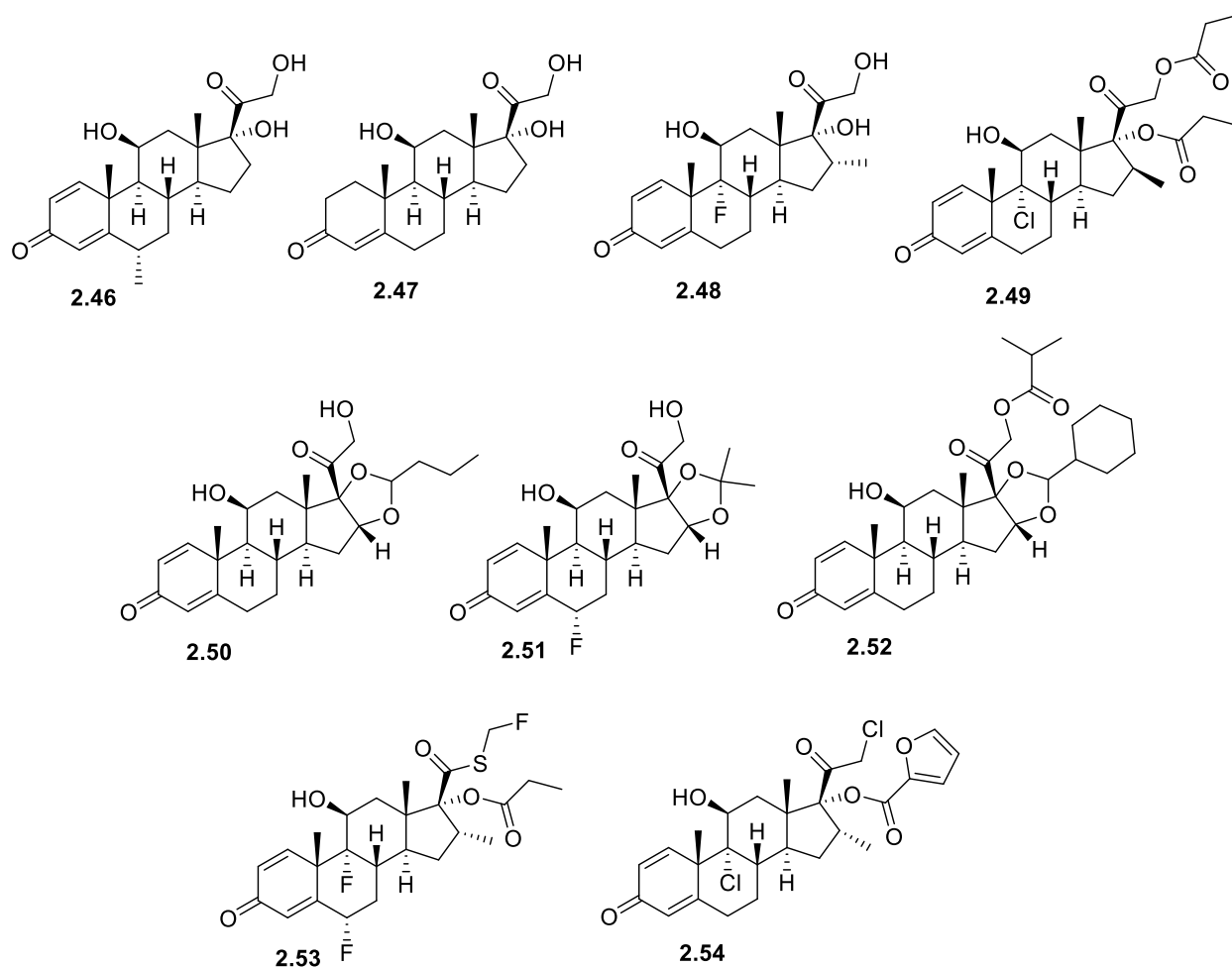
2.2.1 Глукокортикоиди (кортикостероиди)

Иако су бронходилататори, превасходно β_2 -агонисти, примарна терапија у лечењу респираторних обољења, многи кортикостероиди се интензивно користе као инхалациони лекови за бронхијалну астму и ХОБП. Због свог широког антиинфламаторног и имуносупресивног дејства, често се препоручују и примењују у лечењу болести које карактерише упала дисајних путева. Кортикостероиди су ефикасни у терапији упорне астме, побољшавају функцију плућа и смањују бронхијалну хиперреактивност, али не утичу на природни ток болести.

Бројни нежељени ефекти, узроковани њиховом систематском употребом, у извесној мери ограничавају њихову примену у лечењу бронхијалне астме. Међутим, при краткотрајној примени (5-10 дана) и када се правилно користе, кортикостероиди имају мало нежељених ефеката у малим и средњим дозама. Нарочито, приликом примене инхалационих глукокортикоида, озбиљнији нежељени ефекти су веома ретки и своде се на појаву оралне кандидијазе и промуклости (услед коришћења инхалационог спрејера³). Потенцијални системски нежељени ефекти који се могу јавити услед дуготрајне примене укључују Кушингов синдром, остеопорозу, катаракту, хипертензију, инсуфицијенцију надбубрежне жлезде, депресију, дијабетес, као и привремену супресију раста код деце.

Неки од тренутно доступних глукокортикоида су метилпреднизолон (2.46), хидрокортизон (2.47), дексаметазон (2.48), беклометазон дипропионат (2.49), будесонид (2.50), флунисолид (2.51), циклесонид (2.52), флутиказон-пропионат (2.53) и мометазон (2.54, Слика 2.2).

³ Комора за удисање лекова код астме.



Слика 2.2 Глюкокортикоиди коришћени у терапији респираторних болести.

2.2.1.1 Хидрокортизон

Хидрокортизон се може синтетизовати на различите начине и из различитих полазних стероидних деривата, као што је нпр. прогестерон. У првој фази синтезе, прогестерон (**2.55**) подлеже микробиолошкој оксидацији до 11 α -хидроксипрогестерона (**2.56**). Уведена хидроксилна група се оксидује помоћу хром(VI)-оксида у сирћетној киселини, дајући 11-кетопрогестерон (**2.57**), који даље реагује са диетилксалатом у присуству натријум етоксида, при чему настаје одговарајући α -кетоестар у облику натријум енолата **2.58**. Енолат **2.58** се даље, у реакцији бромовања са два еквивалента брома, преводи у дибромкетон **2.59**, који затим подлеже премештању по Фаворском (премештање α -хало кетона до деривата карбоксилне киселине у присуству базе) и хидролизи до незасићене киселине **2.60**. Након тога је потребно заштитити кето групу у положају C-3 превођењем у кетал, помоћу етиленгликола и у присуству *p*-толуенсулфонске киселине, током чега долази и до миграције двоструке везе из положаја Δ^4 у положај Δ^5 и формирања кетала **2.61**. Једињење **2.61** се даље редукује помоћу LiAlH₄, где се карбоксилна и кето група на C-11 редукују до алкохола, градећи диол **2.62**. Кетал са C-3 се затим уклања у киселој средини, при чему се

двострука веза поново премешта у положај између С-4 и С-5. Примарна хидроксилна група се ацетилује формирајући дериват **2.63**. Двострука веза у С-17 положају се оксидује помоћу H_2O_2 у присуству осмијум-тетроксида и *N*-метилморфолина, при чему се добија хидрокортизон ацетат (**2.64**). Хидролизом ацетокси групе у базној средини настаје **хидрокортизон (2.47)**, *Схема 2.11*).

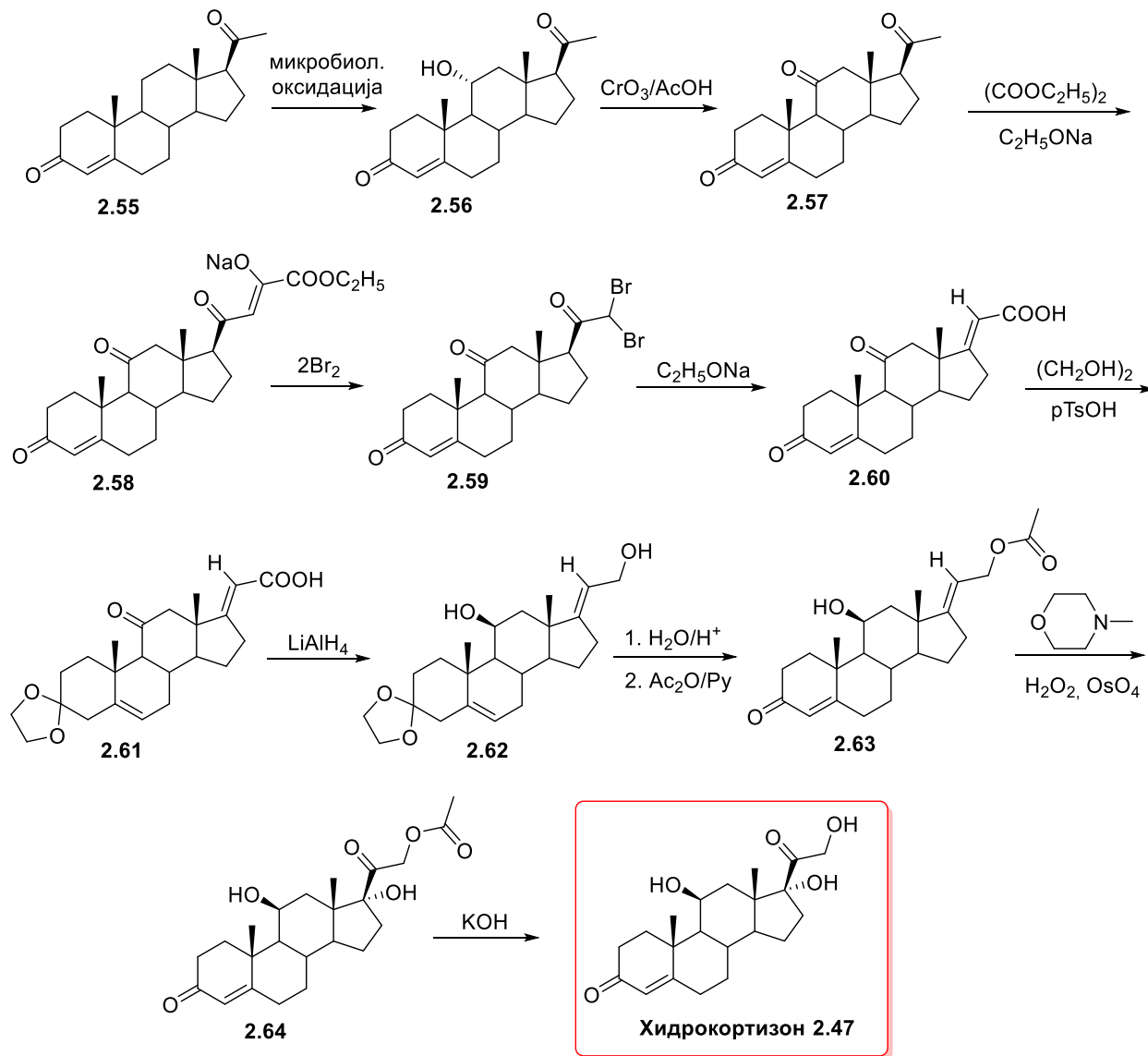


Схема 2.11 Синтеза хидрокортизона.

2.2.1.2 Преднизон

Преднизон и кортизон се примењују у третману инфламаторних процеса и алергија, при чему је преднизон делимично активнији од кортизона. Преднизон се од кортизона разликује само по присуству додатне двоструке везе између С-1 и С-2 атома. Постоје различити начини за синтезу преднизона. У датом примеру, синтеза креће од дихидрокортизон-ацетата (**2.65**). Ово једињење подлеже дибромовању помоћу молекулског брома, дајући 2,4-дибромо дериват

дихидрокортизона **2.66**. Дехидробромовањем помоћу 3,5-лутидина, праћено накнадном хидролизом естарске групе применом калијум-бикарбоната добија се жељени **преднизон (2.67)**, Схема 2.12). Преднизон се може добити и из кортизона микробиолошком дехидрогенацијом.

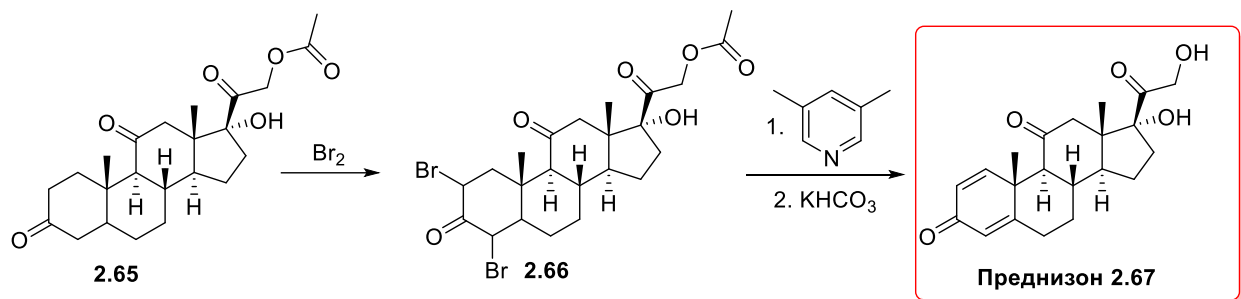


Схема 2.12 Синтеза преднизона.

2.2.1.3 Флутиказон пропионат

Први инхалациони глукостероид, беклометазон дипропионат (**2.49**), направио је револуцију у терапији астме, када је откривено да локална примена на плућа доводи до смањених системских нежељених ефеката, који се обично уочавају код оралних кортикостероида. Даље смањење системске изложености постигнуто је увођењем флутиказон пропионата (**2.53**), где се показало да су ова једињења активнија локално када су естерификована, у поређењу са слободним хидроксилним групама.

Синтеза флутиказон пропионата (**2.53**) креће из комерцијално доступног флуметазона (**2.68**). Оксидацијом једињења **2.68** са перјодном киселином настаје киселина **2.69**, која када се третира водоник-сулфидом у присуству реагенса за активацију карбоксилне групе, карбонилдиимидазола (CDI), даје тиокарбо дериват **2.70**. Даљом реакцијом са вишком пропионил-хлорида праћено аминолизом мешаног анхидрида са диетиламином добија се естар **2.71**. Алкилацијом са бромхлорметаном настаје хлорметилкарботио естар **2.72**, који је затим конвертован у јодметил естар **2.73** третманом са натријум-јодидом. Финална конверзија у флутиказон-пропионат (**2.53**) је постигнута третманом са сребро-флуоридом у ацетонитрилу. Алтернативно, флутиказон (**2.53**) је такође могуће добити директно из калијумове соли карботио киселине **2.71** коришћењем бромфлуорметана (Схема 2.13).

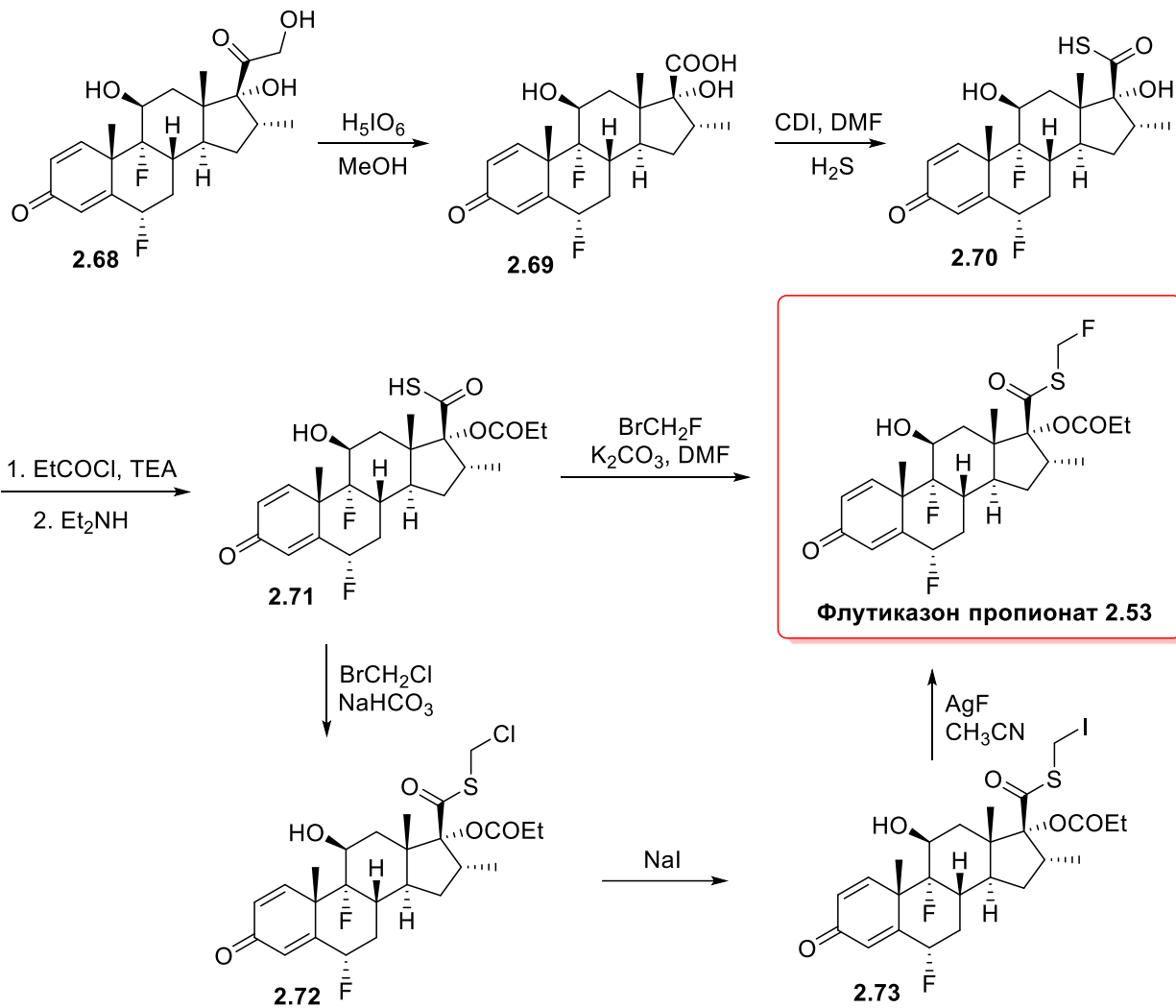


Схема 2.13 Синтеза флутиказон пропионата.

3. Синтезе одабраних аналгетика

Аналгетици су лекови који елиминишу или ублажавају осећај бола који може бити повезан са бројним патолошким стањима. Бол је иначе веома важан заштитни феномен, који сигнализира на неку патолошку промену у организму. Међутим, иако представља неку врсту аларма, уколико је интензиван и дуготрајан, може довести до погоршања тока примарне болести, а у случајевима тешке трауме (озбиљне повреде) може довести и до појаве шока. Ситуације у којима је неопходно користити аналгетике су бројне:

- за акутни бол у мишићима и главобоље, где не постоји могућност развијања зависности, најчешће се користе аналгетици попут аспирина и кафетина;
- интензиван бол који се јавља за време и након хируршке интервенције се ублажава применом опоидних аналгетика, као што су морфин, трамадол и меперидин. Нажалост, чак и врло кратак период примене ових опоида може развити зависност од употребе лека и толеранцију;
- за дуготрајан бол повезан са хроничним инфламаторним процесима (реуматоидни артритис), најчешће се дужи низ година користе нестероидни антиинфламаторни аналгетици, иако се њихови ефекти на бол разликују у великој мери.

Аналгетици се могу поделити у две групе:

1. **Опоидни аналгетици** (супстанце сличне морфину), који превасходно утичу на централни нервни систем (ЦНС) и
2. **Неопоидни аналгетици** (нестероидни антиинфламаторни лекови и антипиретици), који претежно делују на периферни нервни систем.

Упркос чињеници да обе групе лекова ублажавају бол, њихова фармаколошка активност је различита.

3.1 Опоидни аналгетици

Опоидни аналгетици су подељени у три велике подгрупе, у зависности од деловања на опоидне рецепторе (μ , κ и δ), на опоидне агонисте, мешане агонисте – антагонисте и опоидне антагонисте.

3.1.1 Опоидни агонисти

Опоидни агонисти имају афинитет према опоидним рецепторима, имитирајући активност ендогених опоидних аналгетика (нпр. ендорфина). Ту спадају природни алкалоиди опијума (морфин, кодеин, пантопон, омнопон), њихови аналози (хидрокодон и хидроморфон, оксикодон и оксиморфон), деривати морфинана (леворфанол) и бројна синтетска једињења: деривати

фенилпиперидина (меперидин, промедол), 4-анилидопиперидини (фентанил, суфентанил, алфентанил) и деривати дифенилхептана (метадон, пропоксифен).

3.1.1.1 Метадон

Метадон је синтетски опоид који делује на μ -рецепторе, и квалитативни је, и квантитативни аналог морфина. Основна разлика је што је активнији када се узима орално, као и дуготрајнији ефекат. Осим што се користи као јак аналгетик, примењује се и у третману зависности од лекова и хероина, будући да мења остале агонисте рецептора.

Синтеза метадона почиње алкиловањем дифенилацетонитрила са 1-диметиламино-2-хлорпропаном у присуству натријум-амида. У овој реакцији се добија смеша два изомерна нитрила у приближно једнаким количинама, један са вишом тачком топљења (91-92 °C), 2,2-дифенил-4-диметиламиновалеронитрил (**3.1a**) и са нижом тачком топљења (69-70 °C), 2,2-дифенил-3-метил-4-диметиламинобутиронитрил (**3.1b**). Добијање ова два изомерна нитрила је последица циклизације 1-диметиламино-2-хлорпропана у азиридицијумову со, при датим реакционим условима, па у зависности од тога са које стране анјон дифенилацетонитрила врши отварање прстена, формирају се различити нитрили. Ови изомери се могу раздвојити кристализацијом из хексана.

Издвојени 2,2-дифенил-4-диметиламиновалеронитрил (**3.1a**) затим реагује са етилмагнезијум-бромидом након чега се хидролизује до **метадона (3.2)**, (Схема 3.1). Из нитрила **3.1b** се може добити изометадон који је такође активни опоид, али је ефекат много слабији у односу на метадон.

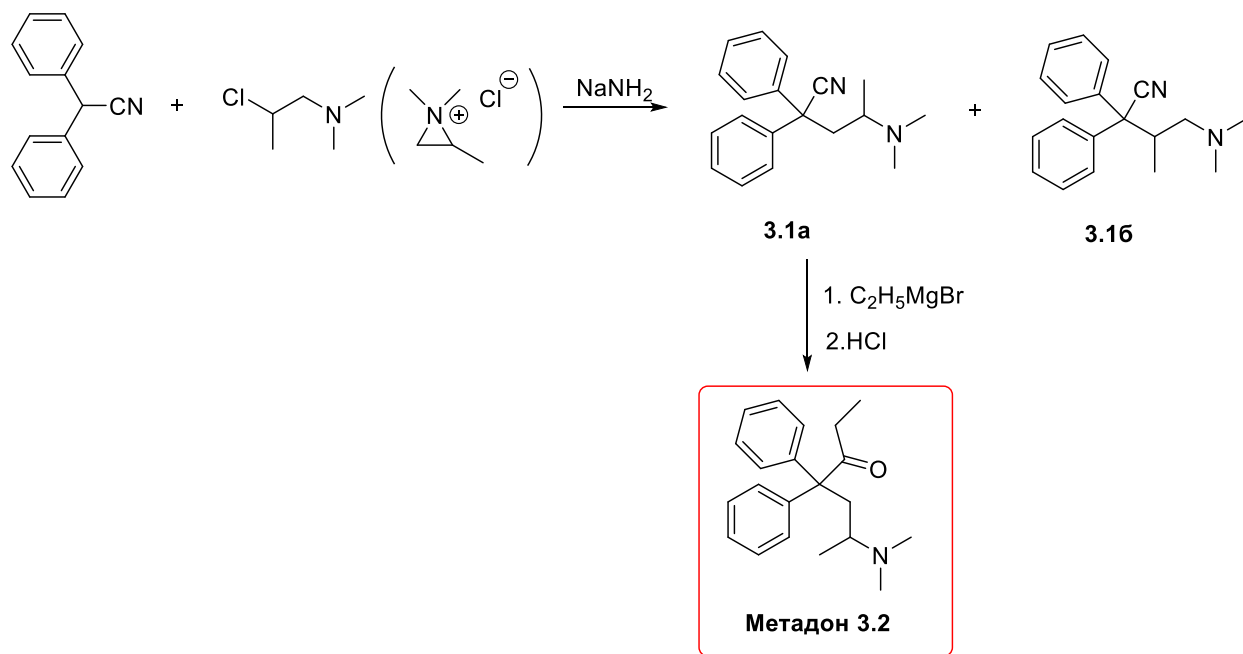
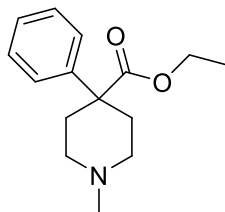


Схема 3.1 Синтеза метадона.

3.1.1.2 Промедол

Промедол се брзо апсорбује и испољава снажно аналгетичко дејство. Такође има и антиспазмолитички ефекат на глатке мишиће. Користи се за ублажавање бола током хируршких интервенција, траума и болести које су здружене са јаким осећајем бола. Припада фенилпиперидинској серији и представља “обрнути” меперидин; разликује се од меперидина (**3.3**, Слика 3.1) по томе што је естарска група везана за положај 4 пиперидинског прстена преко кисеоника, уместо преко карбонилног угљениковог атома.



Слика 3.1 Меперидин (**3.3**)

Синтеза промедола (**3.9**) је заснована на употреби 1,2,5-триметилпиперидин-4-она (**3.7**). Овај интермеђер се добија полазећи из диметилвинилетинилкарбинола (**3.4**), који се лако добија кондензацијом винилацетилена са ацетоном у реакцији по Фаворском и који затим подлеже дехидратацији до винилизопрпенилацетилена (**3.5**). Трострука веза једињења **3.5** се хидратише у разблаженој сумпорној киселини у метанолу и у присуству жива(II)-сулфата (Кучерова реакција). Резултујући пропенилизопрпенилкетон (**3.6**) даље подлеже реакцији хетероциклизације са метиламином и гради 1,2,5-триметилпиперидин-4-он (**3.7**), који се подвргава реакцији адиције са фениллитијумом и гради 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ол (**3.8**). Финалном естерфикацијом једињења **3.8** са пропионил-хлоридом настаје **промедол** (**3.9**, Схема 3.2).

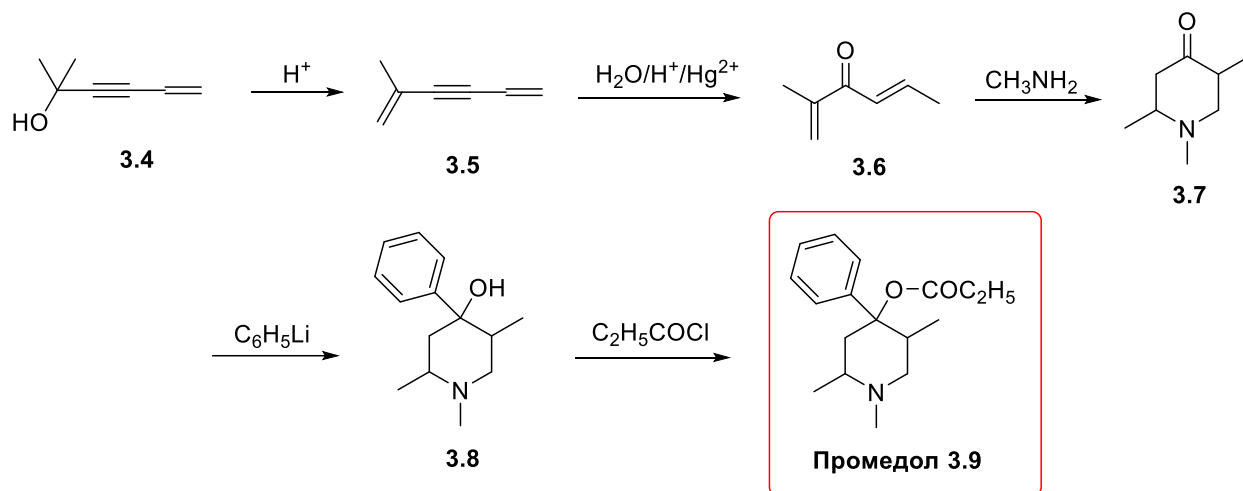


Схема 3.2 Синтеза промедола.

3.1.2 Мешани агонисти – антагонисти

Могу бити семисинтетски деривати морфина или пептидни аналози ендогених опиоида (ендорфини, енкефалини и динорфини), који имају агонистички ефекат на неке опиоидне рецепторе, а антагонистички на друге. Мешани агонисти–антагонисти обухватају деривате морфинана (налорфин, буторфанол), фенантрена (налбуфин), деривате бензоморфана (пентазоцин, дезоцин) и деривате опиоидна (бупренорфин).

3.1.2.1 Налорфин

Налорфин има слабији аналгетички ефекат од морфина, и не користи се као независни аналгетик. Користи се као антагонист опиоидним аналгетичима јер елиминише супресију респираторног центра, брадикардију (успорен рад срца), и повраћање изазвано агонистима опиоидних рецептора. Налорфин је био прво једињење које је примењивано у терапији приликом предозирања наркотицима (пре свега хероином). Међутим, има и бројне споредне ефекте као што су халуцинације, па је таква употреба забрањена у неким земљама.

Налорфин или *N*-алилнорморфин (**3.14**), се добија из морфина (**3.10**) који се најпре ацетиљује до хероина (**3.11**), како би се привремено заштитиле хидроксилне групе које се касније ослобађају хидролизом. Хероин (**3.11**) даље реагује са бромнитрилом. Награђени *N*-нитрилни дериват (**3.12**) подлеже најпре киселој хидролизи, а после и декарбоксилацији помоћу разблажене HCl, уз настајање *N*-деметилованог морфина, норморфина (**3.13**), чија се секундарна амино група затим подвргава алкиловању са алил-бромидом, дајући жељени **налорфин (3.14)**, *S*-хема 3.3).

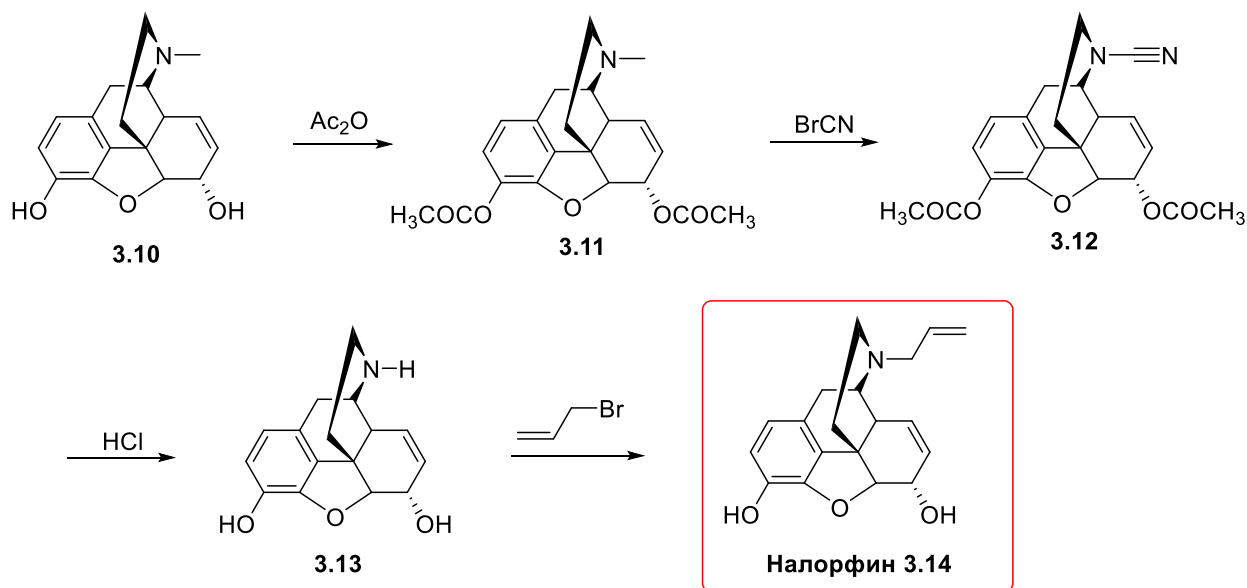


Схема 3.3 Синтеза налорфина.

3.1.3 Опоидни антагонисти

Опоидни антагонисти се везују за опоидне рецепторе али их не активирају. Ова једињења се не користе за ублажавање бола, њихова терапеутска вредност је у олакшавању нежељених ефеката који су резултат предозирања наркотицима или нетолеранције лекова пацијената, а такође и у лечењу болести зависности од опоида. Ту спадају налоксон и налтрексон.

3.1.3.1 Налоксон

Налоксон је неколико пута јачи од налорфина. Блокира опоидне рецепторе и елиминише централно и периферно дејство опоида, укључујући и депресију респираторног система. Налоксон се користи у случају предозирања наркотичким аналгетичима.

Налоксон (**3.16**) се једноставно синтетише алкиловањем секундарне амино-групе 14-хидроксидихидронорморфинана (**3.15**) алил-бромидом (Схема 3.4).

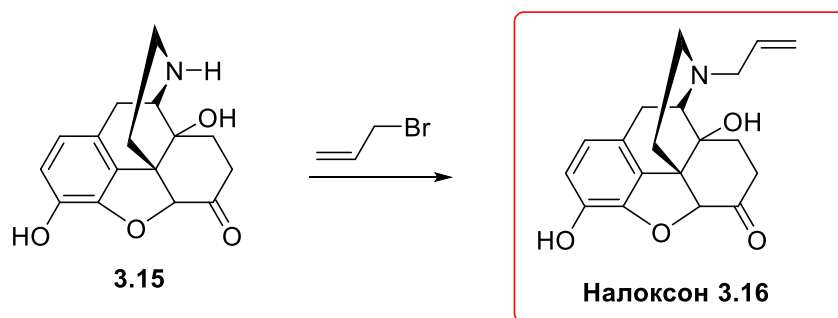


Схема 3.4 Синтеза налоксона.

3.1.3.2 Налтрексон

Овај лек је сличан налоксону у погледу фармаколошких особина, међутим се двоструко разликује : има дуготрајно дејство и његов метаболит 6 β -налтрексол је такође снажан антагонист. Користи се за блокирање фармаколошког ефекта опоида услед предозирања. Потенцијално је хепатотоксичан.

Налтрексон (3.17) је *N*-циклопропилметил дериват 14-хидроксидихидронорморфинана (**3.15**). Једна од метода за његову синтезу је аналогна синтези налоксона и заснива се на примени циклопропилметил-бромида уместо алил-бромида (Схема 3.5).

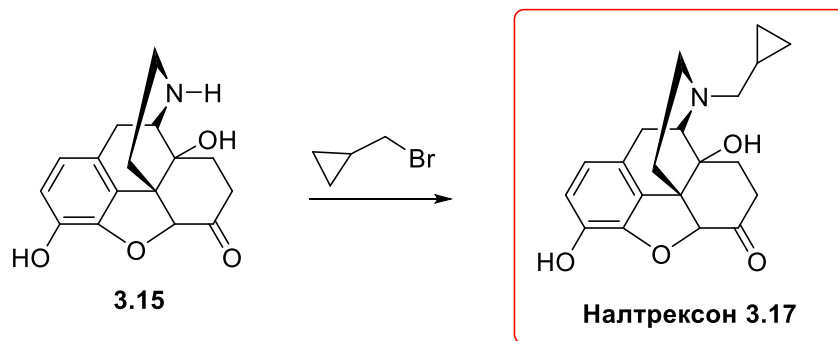


Схема 3.5 Синтеза налтрексона.

3.2 Нестероидни антиинфламаторни лекови и антипиретици

Означавају се као ненаркотички (неопиодни) и нестероидни аналгетици, како би се ови антиинфламаторни лекови и антипиретички аналгетици разликовали од опиодних аналгетика и глукокортикоида. Осим тога, немају многе нежељене ефекте попут опиодних аналгетика (депресија дисања, зависност, халуцинације). Неопиодни аналгетици могу испољити три типа деловања:

- аналгетичко дејство (ублажавају бол),
- антиинфламаторно дејство (ублажавају или санирају упалне процесе) и
- антипиретичко дејство (смањују повишену телесну температуру).

Због наведених својстава, ови лекови се најчешће користе за ублажавање главобоље, бола и упала у мишићима и зглобовима, а опет немају седативно и успављујуће дејство, не изазивају еуфорију и зависност.

Нестероидни антиинфламаторни лекови и антипиретички аналгетици се према структури деле на:

- а) деривате салицилне киселине (аспирин, дифлусинал),
- б) пиразолоне (фенилбутазон, метамизол),
- в) *p*-аминофенолне деривате (ацетоминофен),
- г) деривате антранилне киселине (флуфенаминска киселина, мефенаминска и меклофенаминска киселина),
- д) деривате арилпропионске киселине (ибупрофен, кетопрофен, напроксен, фенпрофен и др.),
- ђ) деривате арилсирћетне киселине (диклофенак, фенклофенак),
- е) деривате индолил/инденсирћетне киселине (индометацин, сулиндак и др.) и
- ж) оксикаме (пироксикам, изоксикам).

3.2.1 Деривати салицилне киселине

У медицинској пракси, деривати салицилне киселине се углавном користе у облику соли, који су мање ефикасни у односу на аспирин али се код пацијената боље толеришу. Холин магнезијум трисалицилат представља смесу холин-салицилата и магнезијум-салицилата, који има исти ефекат као аспирин, али не изазива гастроинтестиналне тегобе које су карактеристичне код употребе аспирина.

3.2.1.1 Дифлунисал

Дифлунисал испољава аналгетичко, антипиретичко и антиинфламаторно дејство. Користи се за ублажавање дуготрајног или краткотрајног симптоматског, слабог до умереног бола код остеоартритиса и реуматоидног артритиса.

Дифлунисал је синтетизован из диазонијумове соли, која је добијена из 2,4-дифлуоранилина, изоамил-нитрита и анизолу у присуству бакар(I) соли, што представља класичну реакцију за формирање биарила. Добијени 4-(2,4-дифлуорфенил)анизол (**3.18**) је деметилован помоћу јодоводоничне киселине до 4-(2,4-дифлуорфенил)фенола (**3.19**), који даље реагује са угљеник(IV)-оксидом у присуству базе, према Колбе-Шмитовој методи карбоксилације фенола, при чему настаје **дифлунисал (3.20)**, *Схема 3.6*.

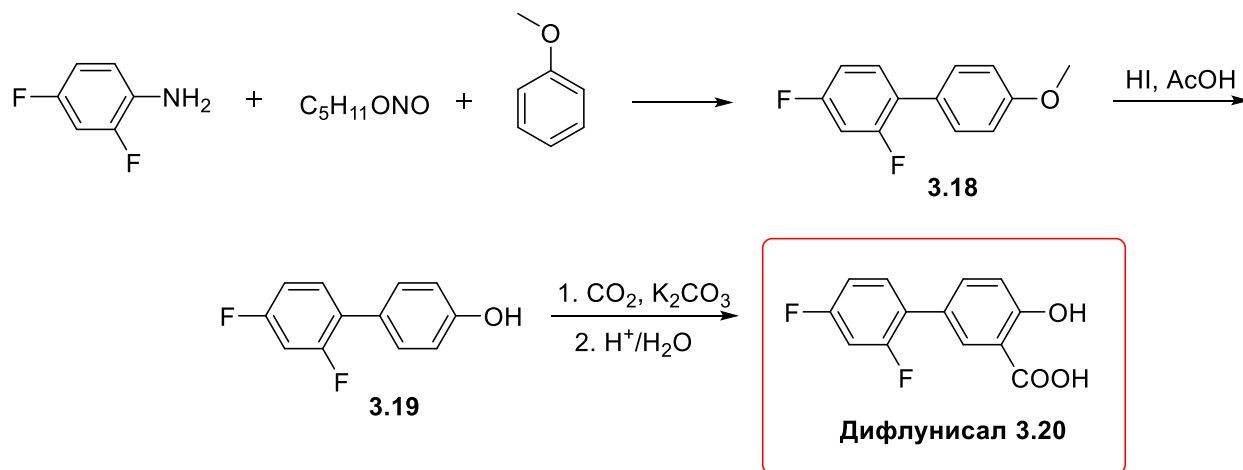


Схема 3.6 Синтеза дифлунисала.

3.2.2 Пиразолони

3.2.2.1 Фенилбутазон

Фенилбутазон (3.21) се користи за ублажавање благог до умереног бола код главобоља, реуматоидног артритиса и остеоартритиса. Његова синтеза се састоји у најпростијем мешању дифенилхидразина са 2-бутилмалонатним естром у киселој средини (*Схема 3.7*).

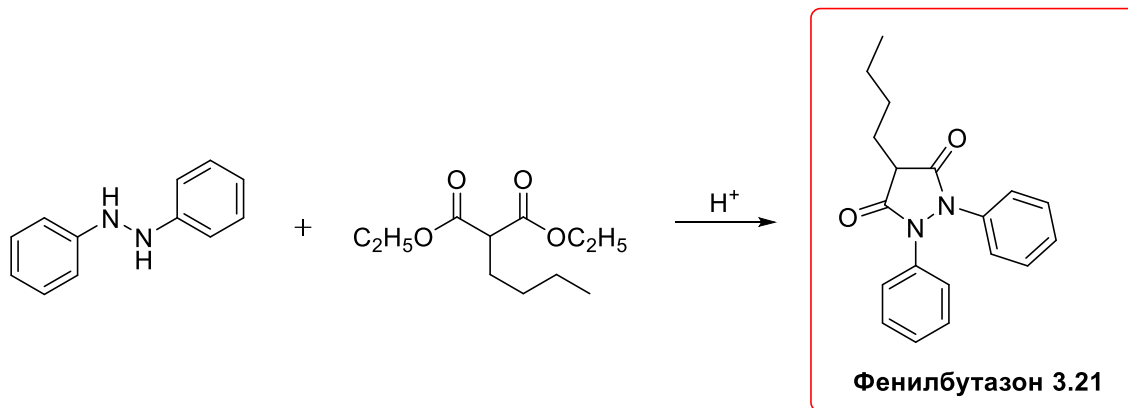


Схема 3.7 Синтеза фенилбутазона.

3.2.2.2 Пропифеназон

Пропифеназон (4-изопропилантипирин) је дериват пиразолонa са антиинфламаторним, аналгетичким и антипиретичким дејством, који је 1951. године почео да се користи у терапији реуматоидних болести. Структурно је сличан аминофеназону, аналгетику који се раније користио за лечење акутних напада мигрене, али је данас забрањен за употребу због озбиљних нежељених ефеката. Пропифеназон се за разлику од њега не трансформише у потенцијални карциноген нитрозамин па се зато широко користи као заменски лек. На тржишту је обично у комбинацији парацетамол–кофеин–пропифеназон у виду таблета и веома је ефикасан у третману главобоља.

Синтеза пропифеназона почиње кондензацијом између фенилхидразина и етил-ацетоацетата, при чему се формира пиразолонски прстен. Добијени интермедијер **3.22** се затим подвргава редуктивном алкиловању C-4 положаја помоћу ацетона, у присуству водоника и Ra-Ni као катализатора, при чему настаје 4-изопропил дериват **3.23**. Следи финално метиловање N-1 положаја помоћу диметил-сулфата, чиме се добија жељени **пропифеназон (3.24, Схема 3.8)**.

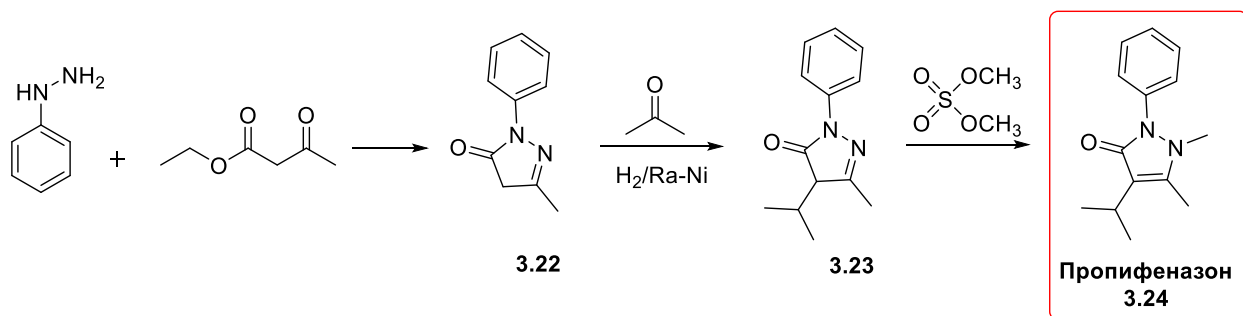


Схема 3.8 Синтеза пропифеназона.

3.2.3 *p*-Аминофенолни деривати

3.2.3.1 Ацетаминофен (Парацетамол)

Најпознатији представник ове групе аналгетика, ацетаминофен или парацетамол, разликује се од осталих нестероидних антиинфламаторних средстава по томе што нема антиинфламаторна и антиреуматска својства. Недавно је показано да, попут аспирина, инхибира деловање циклооксигеназе у мозгу и чак је јачи од аспирина. Ацетаминофен се широко користи као средство за снижење температуре и аналгетик код главобоље (од слабог до умереног бола), мијалгије, артралгије, хроничних болова, код онколошких и постоперативних болова итд.

Ацетаминофен, парацетамол или ***p*-ацетаминофенол (3.27)** се синтетише на класичан начин који подразумева најпре нитровање фенола до *p*-нитрофенола (**3.25**), затим редукцију нитро групе у amino функцију и коначно хемоселективно ацетиловање *p*-аминофенола (**3.26**, Схема 3.9).

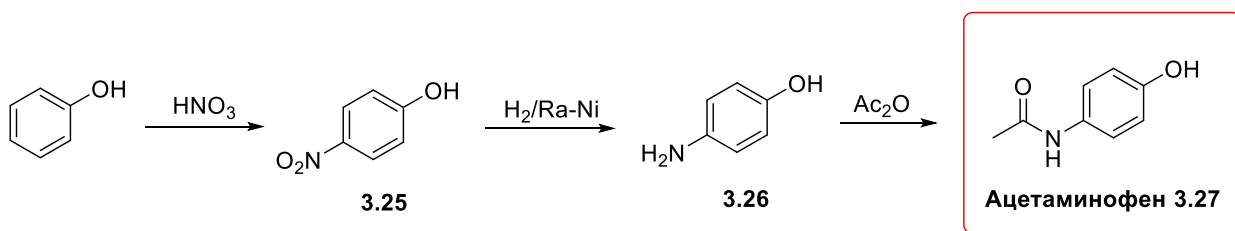


Схема 3.9 Класична синтеза ацетаминофена.

Алтернативна индустријска “зелена” синтеза, тзв. Хохст-Целанезеов поступак подразумева директно ациловање фенола анхидридом сирћетне киселине, катализовано флуороводоничном киселином, до кетона **3.28**, и његову конверзију у кетоксим **3.29** помоћу хидроксиламина. Кисело-катализованим Бекмановим премештањем 4-хидроксиацетофенон оксима **3.29** у присуству тионил-хлорида добија се **парацетамол (3.27)**, (Схема 3.10).

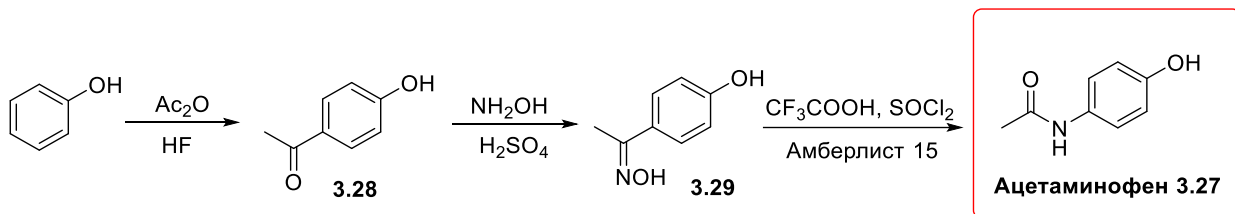


Схема 3.10 Хохст-Целанезеова синтеза ацетаминофена.

3.2.4 Деривати антранилне киселине

3.2.4.1 Флуфенаминска киселина

Флуфенаминска киселина се користи за умерени бол и дисменореју (болне менструације), мада овај лек не би требало користити дуже од једне недеље због могуће нефротоксичности, гастроинтестиналне токсичности и анемије. Често се користи у комбинацији са антикоагулантом варфарином, чији је ефекат ојачан у комбинацији са флуфенаминском киселином.

Флуфенаминска киселина (3.30) се синтетише применом Cu-катализоване аминације, полазећи из 2-хлорбензојеве киселине и 3-(трифлуорметил)анилина, у присуству базе калијум-карбоната (Схема 3.11).

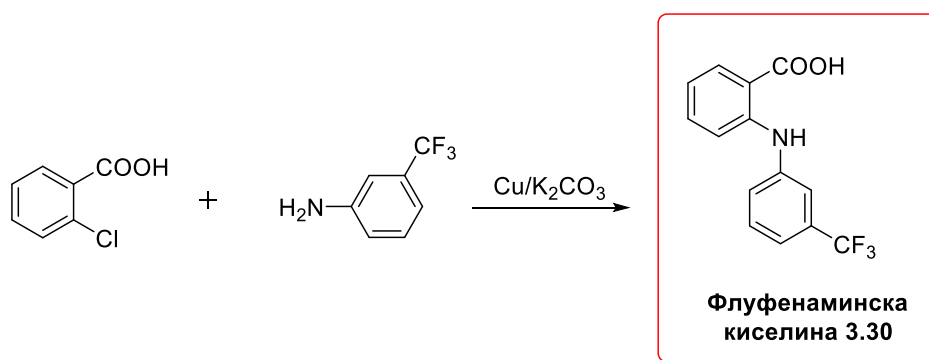


Схема 3.11 Синтеза флуфенаминске киселине.

3.2.5 Деривати арилпропионске киселине

3.2.5.1 Ибупрофен

Ибупрофен је први лек из групе деривата пропионске киселине који је одобрен за клиничку употребу. Испољава аналгетичко, антипиретичко и антиинфламаторно дејство и дејством превазилази и аспирин, и ацетаминофен. Подноси се боље од аспирина, а нежељени ефекти су ретки. Користи се у лечењу реуматоидног артритиса, у разним облицима зглобних и реуматоидних болести, као и код болова који су последица упале периферног нервног система, погоршања гихта, неуралгије, мијалгије, спондилозе, запаљења меког ткива и бола у мишићно-коштаном систему. Користи се као помоћни лек код инфекција, запаљенских болести уха, грла и носа, болне менструације, као и код главобоље и зубобоље. Не препоручује се пацијентима са чиром на желуцу.

Ибупрофен се може синтетисати различитим методима. Најједноставнији начин за добијање ибупрофена је Фридл-Крафтсово ациловање изобутилбензена (**3.31**) ацетил-хлоридом. Добијени изобутилацетофенон (**3.32**) реагује са натријум-цијанидом градећи оксинитрил (**3.33**), који у

реакцији са јодоводоничном киселином, у присуству фосфора, подлеже реакцијама дехидратације и хидролизе, дајући **ибупрофен (3.34)**, *Схема 3.12*).

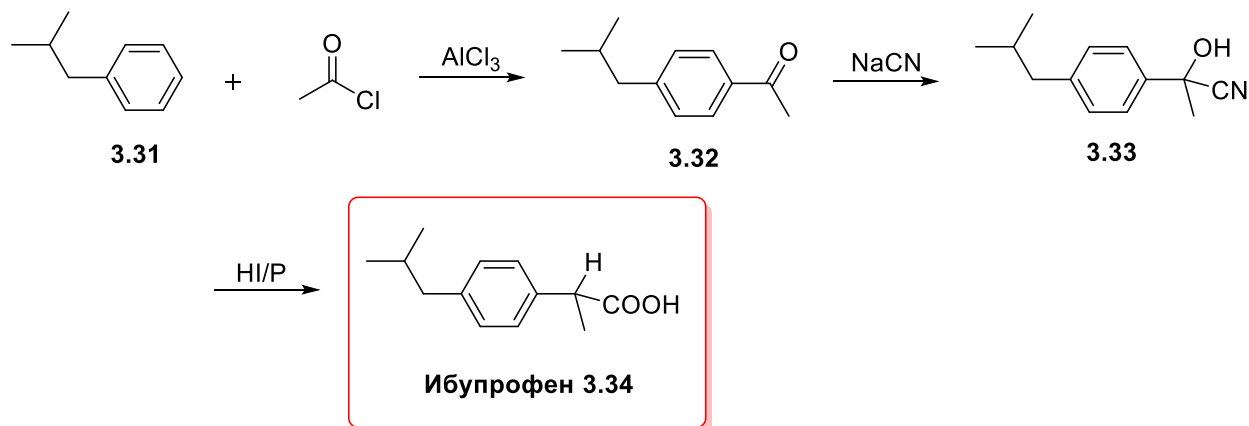


Схема 3.12 Синтеза ибупрофена.

Други начин за синтезу ибупрофена се заснива на хлорметиловању изобутилбензена, дајући 4-изобутилбензил-хлорид (**3.35**). Овај производ реагује са NaCN у реакцији нуклеофилне супституције, при чему се добија 4-изобутилбензил-цијанид (**3.36**), који се даље алкилује метил-јодидом, у присуству натријум-амида као базе. Добијени 2-(4-изобутилфенил)пропионитрил (**3.37**) је на крају подвргнут базној хидролизи до **ибупрофена (3.34)**, *Схема 3.13*).

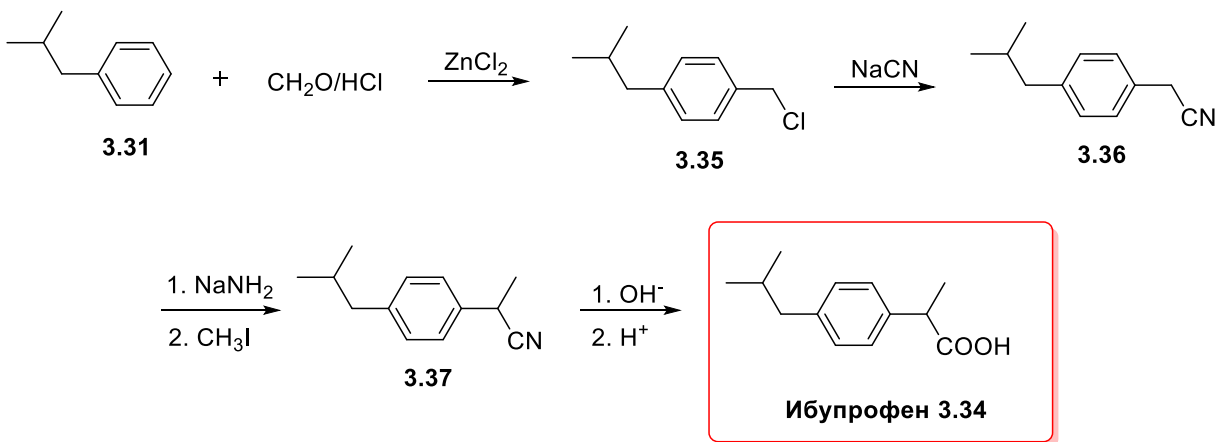


Схема 3.13 Синтеза ибупрофена.

3.2.5.2 Кетопрофен

Кетопрофен се користи за ублажавање слабих до умерених болова код реуматоидног артритиса, остеоартритиса, спондилозе, гихта, болова у леђима, неуралгије и мијалгије. Такође се користи за благе трауме, посебно код спортских повреда попут уганућа или пуцања лигамената и мишића.

Испољава бројне нежељене ефекте на функцију јетре и бубрега, као и на гастроинтестинални тракт.

Кетопрофен се може синтетизовати из 3-метилбензофенона (**3.38**), који подлеже бромовању и даје 3-бромметилбензофенон (**3.39**). Реакцијом овог једињења са NaCN добија се 3-цијанометилбензофенон (**3.40**), који даље реагује са диетил естром угљене киселине у присуству натријум-етоксида. Резултујући дериват естра цијаносирћетне киселине (**3.41**) се алкилује метил-јодидом, а настали производ (**3.42**) подлеже киселој хидролизи, дајући жељени **кетопрофен** (**3.43**, Схема 3.14).

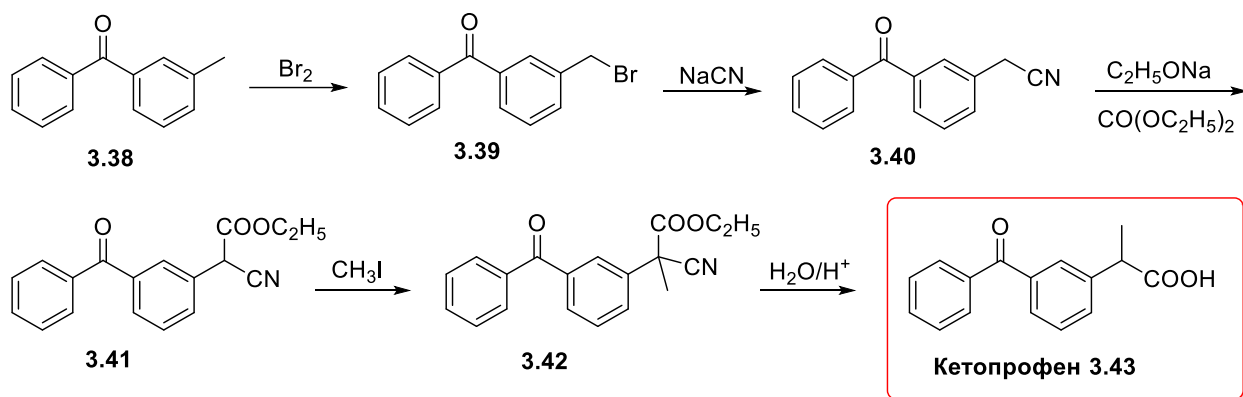


Схема 3.14 Синтеза кетопрофена.

3.2.6 Деривати арилсирћетне киселине

3.2.6.1 Диклофенак

Диклофенак поседује сва својства која су карактеристична за деривате пропионске киселине, али у антиинфламаторном и аналгетичком дејству је јачи и од аспирина, аналгина и ибупрофена. Користи се код акутног реуматизма, реуматоидног артритиса, остеоартритиса, спондилозе, артрозе, болова у леђима, неуралгије и мијалгије. Ретко изазива нежељене ефекте.

Диклофенак се синтетише из 2-хлорбензојеве киселине и 2,6-дихлоранилина. У присуству базе и бакра врши се Улманова Cu-катализована кондензација, при чему настаје *N*-(2,6-дихлорфенил)антранилна киселина (**3.44**). Карбоксилна група се затим редукује литијум-алуминијум-хидридом, а добијени 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензил-алкохол (**3.45**) подлеже даљем хлоровању тионил-хлоридом до 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]бензил-хлорида (**3.46**). У наредној фази врши се супституција хлора цијано групом, а њена хидролиза води грађењу **диклофенака** (**3.48**, Схема 3.15).

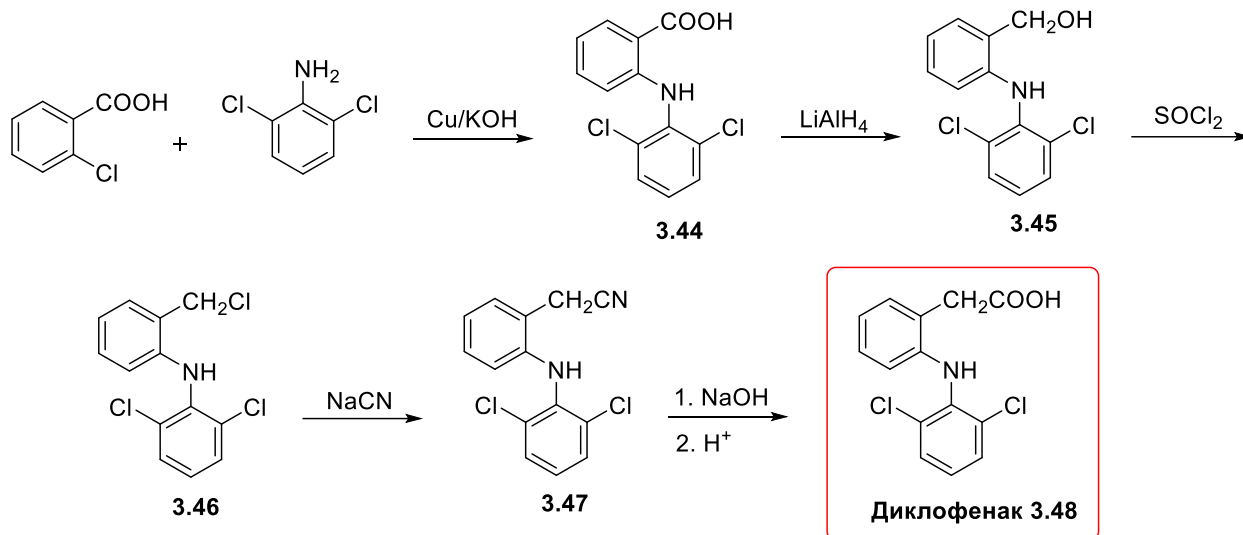


Схема 3.15 Синтеза диклофенака.

3.2.7 Деривати индолил/инденсирћетне киселине

Лекови из ове групе, индометацин, толметин, сулиндак и остали су веома ефикасни нестероидни антиинфламаторни агенси, са јако израженим аналгетичким дејством.

3.2.7.1 Индометацин

Индометацин се користи код реуматоидног артритиса, гихта, артрозе, спондилозе, болова у леђима, неуралгије, мијалгије и других болести праћених упалом.

Индометацин се може синтетизовати на различите начине. Приказан је један на схеми 3.16, где су као полазна једињења употребљени 4-метоксифенилхидразин (3.49) и метил естар левулинске киселине као карбонилне компоненте. Награђени фенилхидразон (3.50) подлеже циклизацији у присуству *p*-хлоробензоил-хлорида (Фишера синтеза индола), при чему се симултано ради ациловање хидразона и његова циклизација у метил естар 5-метокси-2-метил-1-(*p*-хлорбензоил)-3-индолилсирћетне киселине (3.51). У финалној фази се врши хидролиза естарске групе, при чему настаје **индометацин** (3.52, Схема 3.16).

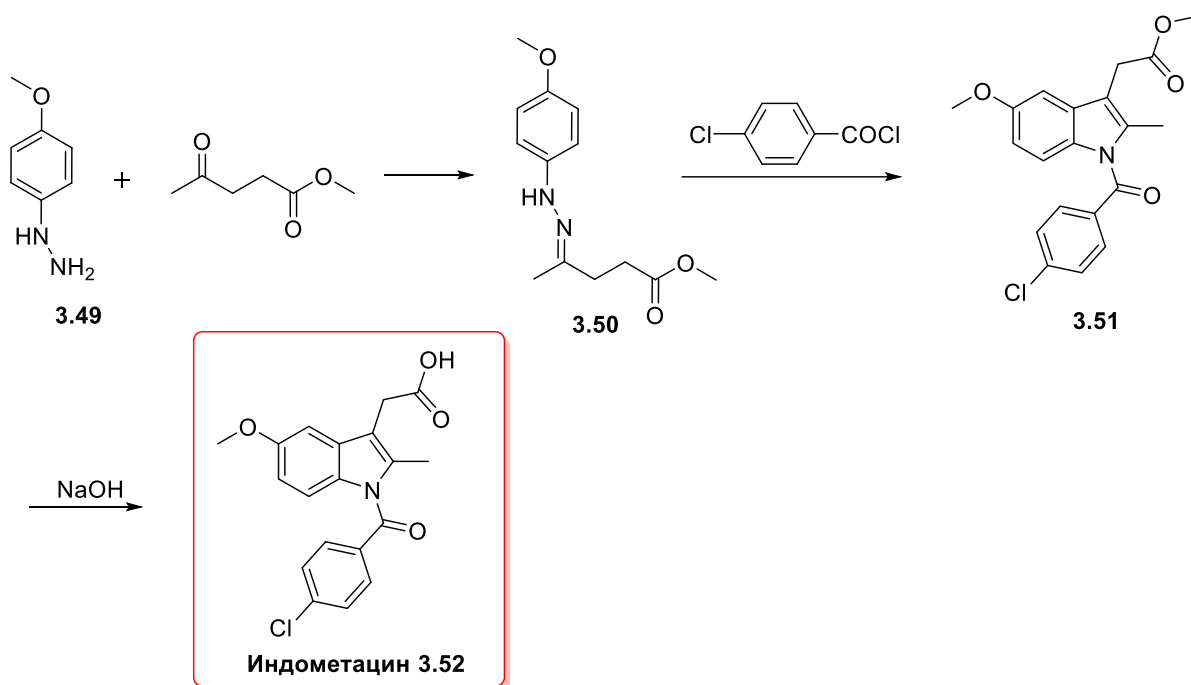


Схема 3.16 Синтеза индометацина.

3.2.7.2 Сулиндак

Сулиндак је лек који се користи за лечење благог до умереног бола и помаже у ублажавању симптома артритиса (нпр. остеоартритис и реуматоидни артритис) или акутног гихта, као и код запаљења, отока, укочености и бола у зглобовима. Сулиндак се такође користи за лечење спондилитиса и болног рамена. Овај лек је доступан у облику таблета.

Синтеза сулиндака започиње кондензацијом *p*-флуорбензалдехида и анхидрида пропионске киселине, у присуству натријум-пропионата, при чему се добија 4-флуор- α -метилциметна киселина (**3.53**). Хидрогенизација двоструке везе је извршена преко паладијума на угљенику као катализатору, уз настајање 4-флуор- α -метилдихидроциметне киселине (**3.54**). У наредној фази, једињење **3.54** подлеже циклизацији у присуству полифосфорне киселине, при чему се формира инданонски прстен. Кето-група добијеног једињења **3.55** затим реагује са цијаносирћетном киселином у Кновенагеловој реакцији кондензације, која праћена декарбоксилацијом даје 5-флуор-2-метилinden-3-сирћетну киселину (**3.56**). Кондензацијом награђеног једињења **3.56** са *p*-меркаптобензалдехидом, у присуству натријум-метоксида као базе, добија се 5-флуор-2-метил-1-(4-метилтиобензилиден)-3-инденсирћетна киселина (**3.57**), која у финалној фази подлеже оксидацији сумпора помоћу натријум-перјодата, чиме се добија **сулиндак (3.58)**, (Схема 3.17).

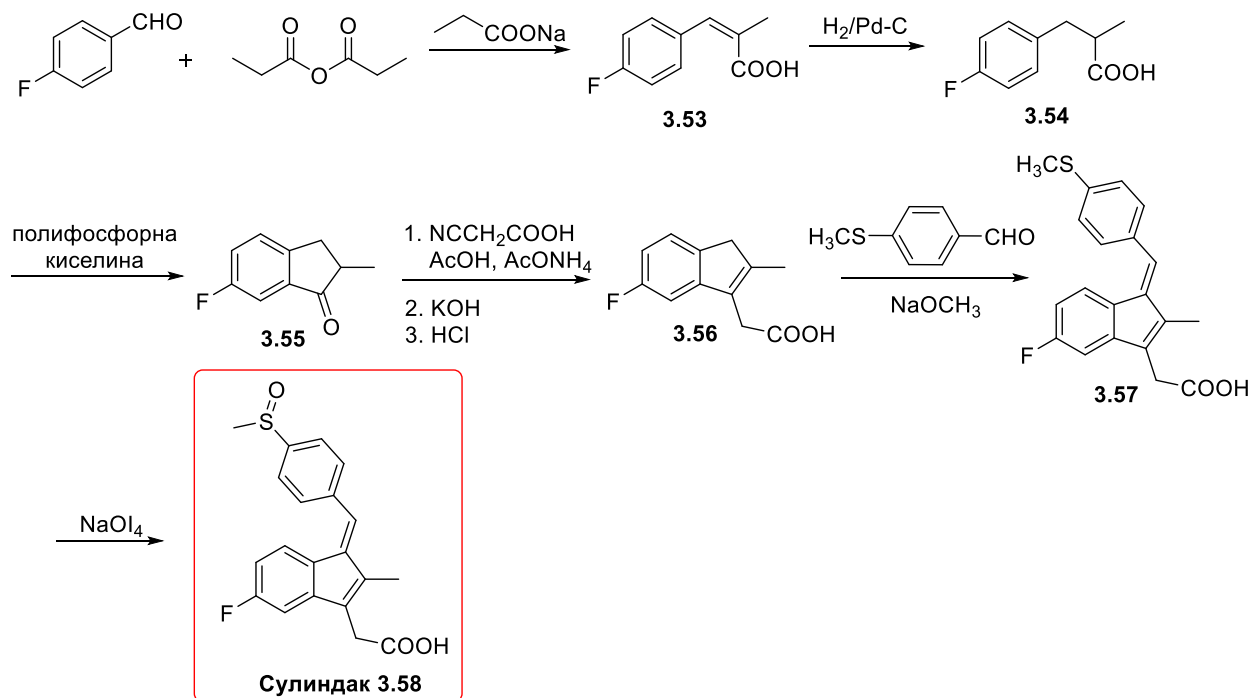


Схема 3.17 Синтеза сулиндака.

3.2.8 Оксиками

Оксиками су такође серија антиинфламаторних, аналгетичких и антипиретичких једињења чији механизам деловања се највероватније своди на супресију синтезе простагландина.

3.2.8.1 Пироксикам

Пироксикам се користи код инфламаторних и дегенеративних болести мишићно-скелетног система које прате болни симптоми. Користи се за реуматске болести срца, гихт, реуматоидни артритис, остеоартритис, спондилозу, артрозу, болове у леђима, неуралгију, мијалгију и друге болести повезане са упалом.

Пироксикам се синтетише из сахарина (**3.61**), који се добија сулфовањем толуена хлорсулфонском киселином, формирајући изомерне 4- и 2-толуенесулфонил-хлориде, који се раздвајају мржњењем. Течни део који садржи 2-толуенесулфонил-хлорид (**3.59**) се одвоји од кристалног 4-толуенесулфонил-хлорида и третира са амонијаком, дајући 2-толуенесулфониламид (**3.60**). Оксидацијом овог амида са калијум-перманганатом или хром(VI)-оксидом у сумпорној киселини настаје сахарин, тј. имид *o*-сулфобензојеве киселине (**3.61**). Реакција сахарина са натријум-хидроксидом резултује у супституцији имидног водоника натријумом, при чему настаје натријумова со (**3.62**). Ова со затим реагује са метил-хлорацетатом, дајући сахарин који је *N*-супституисан метил естром сирћетне киселине (**3.63**). Реакцијом са натријум-метоксидом у

диметил-сулфоксиду (DMSO), производ **3.63** подлеже премештању у 1,1-диоксид-1,2-бензотиазинон (**3.64**), који се даље подвргава *N*-метиловању помоћу метил-јодида, правећи једињење **3.65**. Коначно, реакцијом једињења **3.65** са 2-аминопиридином настаје **пироксикам** (**3.66**, Схема 3.18).

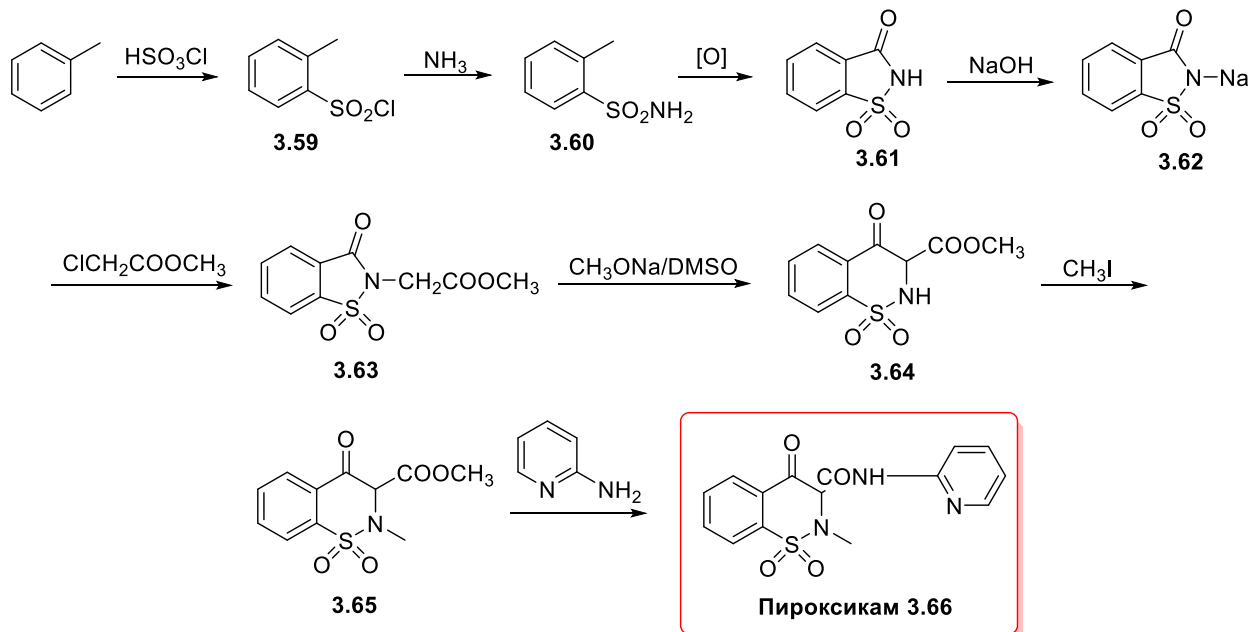


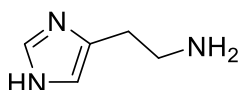
Схема 3.18 Синтеза пироксикама.

4. Синтезе одабраних антихистаминика

Алергијска реакција представља претерану, несврсисходну и неспецифичну реакцију организма на неки стимуланс или супстанцу (алерген), која иначе не би требало да буде штетна по организм. Примарна улога имуног система је да штити организм, стварањем антитела који се боре са свим штетним материјама. Међутим, у алергијској реакцији, та антитела реагују на супстанце које иначе не би требало да су штетне по организм (нпр. полен, прашина, метали или лекови).

Алергијска реакција се развија кроз две фазе. Прва фаза је фаза **сензибилизације** тј. први контакт са алергеном. У току првог контакта, имуни систем се тек упознаје са алергеном. Зато обично не долази до алергијске реакције већ при првом контакту са алергеном. Тада долази до стварања антитела имуноглобулина Е (IgE), специфичних за алерген. Након фазе сензибилизације имуни систем је спреман за следећи контакт са алергеном. Када поново дође до контакта са истим алергеном, имуни систем активира унапред припремљени одговор и изазива алергијску реакцију. Претходно створена IgE антитела препознају алерген што резултира низом биохемијских процеса који доводе до ослобађања и повећања концентрације **хистамина** у организму.

Хистамин или (2-(1*H*-имидазол-4-ил)етанамин) (**4.1**, Слика 4.1) је супстанца неопходна за нормално функционисање бројних система у организму. Учествује у имунолошком одговору организма, као и у регулисању физиолошких функција, а делује и као неуротрансмисер за мозак, кичмену мождину и материцу. Међутим, истовремено има централну улогу у различитим патолошким процесима повезаним са тешким и хроничним алергијским реакцијама и реакцијама преосетљивости.



Слика 4.1 Хистамин (**4.1**).

Хистамин је део механизма телесног одговора у упалним процесима. Доводи до контракције (скупљања, грчења) глатких мишића па тиме и до сужења дисајних путева. Такође, хистамин узрокује вазодилатацију (ширење крвних судова) и повећану пропустљивост крвних судова, што олакшава накупљање течности у ткивима и стварања отока, свраба и црвенила коже. Такође, долази до повећане осетљивости рецептора за бол.

Лекови који компетитивно блокирају деловање хистамина на одговарајућим деловима рецептора и тако ублажавају симптоме алергије називају се **антихистамински лекови** или **антихистаминици**. Антихистаминици се деле на антагонисте H1 и H2 рецептора, при чему су H1 антагонисти доминантнији. Поред свега, термин 'антихистамински лекови' је више везан за H1 него за H2 антагонисте, који се у клиничкој пракси користе у третману гастроинтестиналних тегоба као што су чир на желуцу, гастрички рефлукс и др. (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин), те стога неће бити ни обухваћени овим поглављем.

H1 антихистаминици се клинички користе у терапији алергијског ринитиса, алергијског коњуктивитиса, алергијских дерматолошких стања (контактни дерматитис), свраб коже (атопијски дерматитис, уједи инсеката), анафилактичке реакције. Антихистаминици се могу применити локално (преко коже, носа, очију) или системски (нпр. орално, инјекцијама), у зависности од природе и интензитета алергијске реакције.

Треба напоменути да се осим антихистаминика у терапији алергија користе још и кортикостероиди, који смањују имунолошки одговор и тиме знатно ублажавају симптоме, као и адреналин који се примењује када дође до развоја тешких симптома или анафилактичког шока.

4.1 Прва генерација H1 антихистаминика

Прва генерација H1 антихистаминика су најстарији антихистамински лекови који су релативно јефтине и шире доступни. Представници прве генерације H1 антихистаминика су:

- Етаноламини (дифенхидрамин, клемастин)
- Етилендиамини (хлорпирамин, пириламин)
- Алкиламини (фенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, бромфенирамин)
- Пиперазини (хидроксизин, меклизин, циклизин)
- Трициклични деривати - фенотиазини и пиперидини (прометазин, тримепразин, ципрохептадин, азатадин)

4.1.1 Етаноламини

4.1.1.1 Клемастин

Клемастин се користи за симптоме алергије, ринитис, Квинкеов едем (ангиоедем, укључује отицање лица, посебно отицање слузнице очију и уста, али може настати и гушење), анафилактички шок, поленску грозницу, алергијски дерматитис и хронични екцем.

Клемастин (4.4) се синтетише у реакцији нуклеофилне супституције 1-(4-хлорфенил)-1-фенилетанола (**4.2**) са 2-(2-хлоретил)-N-метилпиролидином (**4.3**), у присуству NaNH_2 као базе. Полазни алкохол **4.2** се добија Грињаревом реакцијом или 4-хлорбензофенона са метилмагнезијум-хлоридом или реакцијом 4-хлороацетофенона са фенилмагнезијум-бромидом (Схема 4.1).

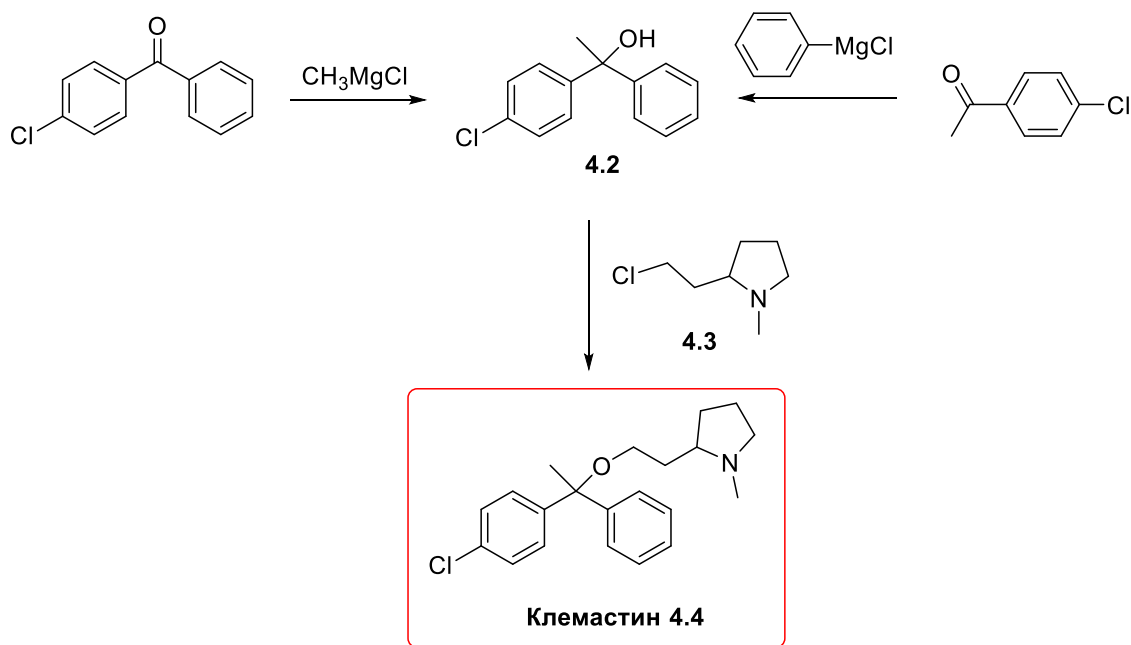


Схема 4.1 Синтеза клемастина.

4.1.2 Етилендиамини

Етилендиамини су били прва група клинички ефикасних H1 антихистаминика.

4.1.2.1 Хлорпирамин

Хлорпирамин се користи за алергијску дерматозу, убоде инсеката, алергијски ринитис и коњунктивитис, за алергије изазване лековима, у почетним фазама бронхијалне астме, екцеме, неуродерматитис, контактни дерматитис. Такође показује седативни ефекат.

Синтеза хлорпирамина започиње кондензацијом 4-хлорбензалдехида са *N,N*-диметилетилендиамином, која је праћена сукцесивном редукцијом имино-групе (Леукарт-Валахова редуктивна аминација). Настали *N*-(4-хлорбензил)-*N',N'*-диметилетилендиамин (**4.5**) реагује са 2-бромпиридином, при чему се Н атом са азота супституише 2-пиридил-групом и настаје **хлорпирамин (4.6)**, Схема 4.2).

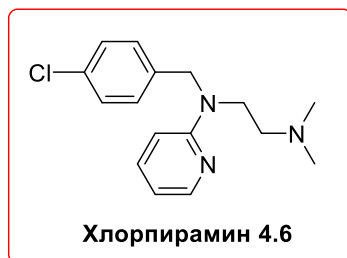
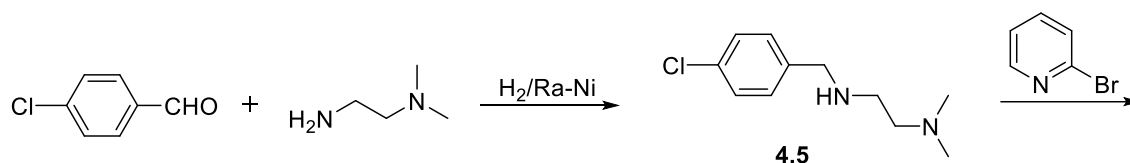


Схема 4.2 Синтеза хлорпирамина.

4.1.3 Алкиламини

4.1.3.1 Хлорфенирамин

Хлорфенирамин се користи за уобичајене симптоме алергије, ринитис, а такође и као састојак бројних лекова са ефедрином и псеудоефедрином, који се препоручују код прехладе, инфекција горњих дисајних путева и алергијског ринитиса.

Хлорфенирамин се може синтетисати на више начина, а један је синтеза из 4-хлорбензилцијанида (**4.7**), који реагује са 2-хлорпиридином у присуству натријум-амида, при чему настаје 4-хлорфенил-(2-пиридил)ацетонитрил (**4.8**). Његовим алкиловањем са 2-хлор-*N,N*-диметилетанамином (**4.9**), поново у присуству натријум-амида, настаје γ -(4-хлорфенил)- γ -цијано-*N,N*-диметил-2-пиридинпропанамин (**4.10**). У наредној фази подлеже киселој хидролизи цијано-групе до карбоксилне и даљој декарбоксилацији до **хлорфенирамина (4.11)**, (Схема 4.3).

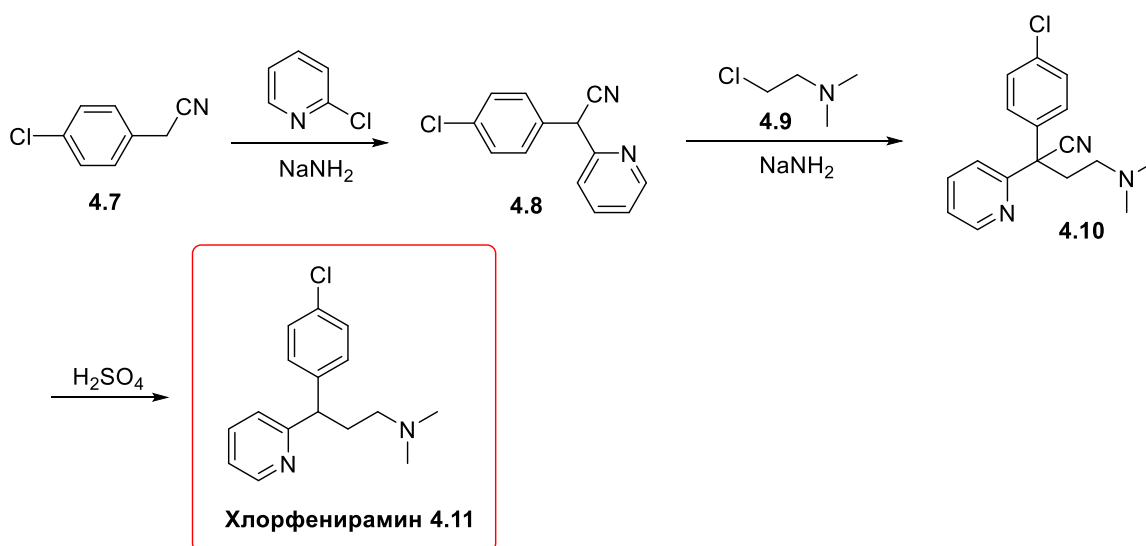


Схема 4.3 Синтеза хлорфенирамина.

4.1.4 Пиперазини

Пиперазини су једињења која су структурно слична етилендиаминима и етаноламинима.

4.1.4.1 Меклизин

Меклизин активно делује на центар за повраћање и користи се код повраћања и дијареје.

Синтетише се редуктивним аминавањем (Леукартова реакција) полазећи од пиперазина и 4-хлорбензофенона. Награђени 1-(4-хлорбензхидрил)пиперазин (**4.12**) затим у истој реакцији реагује са 3-метилбензалдехидом, у условима хидрогенизације преко Ra-Ni као катализатора, дајући меклизин (**4.13**, Схема 4.4).

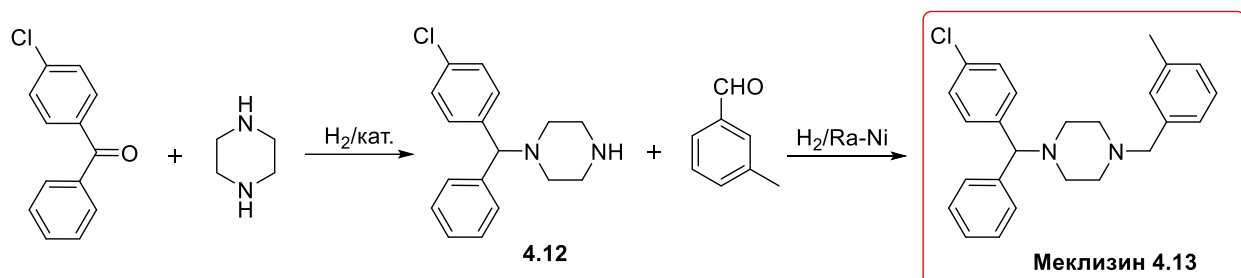


Схема 4.4 Синтеза меклизина.

4.1.4.2 Хидроксизин

Хидроксизин је антихистамински лек са израженим деловањем на ЦНС. Појачава дејство наркотичних аналгетика и испољава седативни ефекат. Користи се као седатив пре и после хируршких интервенција, као симптоматски лек за атопијски дерматитис, за спречавање повраћања и дијареје и за ублажавање узнемирености и емоционалних поремећаја.

Хидроксизин (4.15, Схема 4.5) се једноставно синтетише алкиловањем претходно описаног 1-(4-хлорбензхидрил)пиперазина (**4.12**) са 2-(2-хидроксиетокси)етил-хлоридом (**4.14**).

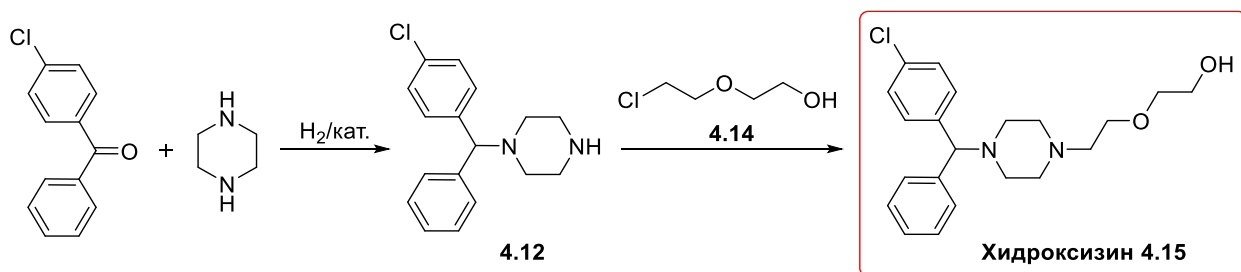


Схема 4.5 Синтеза хидроксизина.

4.1.5 Трициклични деривати - фенотиазини и пиперидини

Разликују се од фенотиазинских антипсихотика по супституцији на прстену и особинама ланца.

4.1.5.1 Прометазин

Показује снажну антихистаминску активност као и изражено деловање на ЦНС. Појачава дејство седативних и аналгетичких лекова. Прометазин се користи за лечење алергијских болести као што је копривњача, поленска грозница, дерматоза, а такође и за реуматизам са израженим алергијским компонентама, за алергијске компликације изазване антибиотицима и другим лековима, као и за јачање дејства аналгетика и локалних анестетика.

Синтеза прометазина почиње кондензацијом дифениламина (**4.16**) са сумпором у присуству јода или алуминијум-хлорида, на температури 180-200 °С, при чему се добија фенотиазин (**4.17**), који се затим подвргава алкиловању са 1-диметиламино-2-хлорпропаном, у присуству натријум-амида као базе, чиме се добија жељени **прометазин (4.18)**, (Схема 4.6).

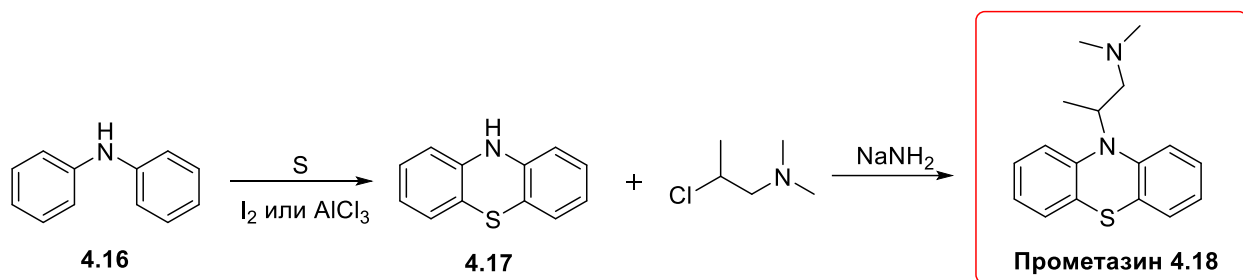
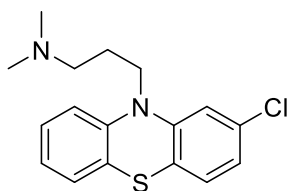


Схема 4.6 Синтеза прометазина.

Прометазин је иначе структурно и фармаколошки сличан антипсихотику хлорпромазину (**4.19**, Слика 4.2).



Слика 4.2 Хлорпромазин (**4.19**).

4.1.5.2 Ципрохептадин

Ципрохептадин има антианафилактичку активност која је повезана са његовом способношћу да успорава ослобађање хистамина и других медијатора из масних ћелија. Углавном се користи за лечење напада бронхијалне астме, алергијског бронхитиса, ринитиса и алергијских кожных реакција и као помоћна терапија за анафилактичке реакције.

Ципрохептадин се добија у Грињаревој реакцији (1-метилпиперидин-4-ил)магнезијум-хлорида (4.21) са 5*H*-добензо[*a,d*]циклохептен-5-оном (добензосуберенон, 4.20), при чему се формира терцијерни алкохол (4.22) чија дехидратација у киселој средини води настајању **ципрохептадина** (4.23, Схема 4.7).

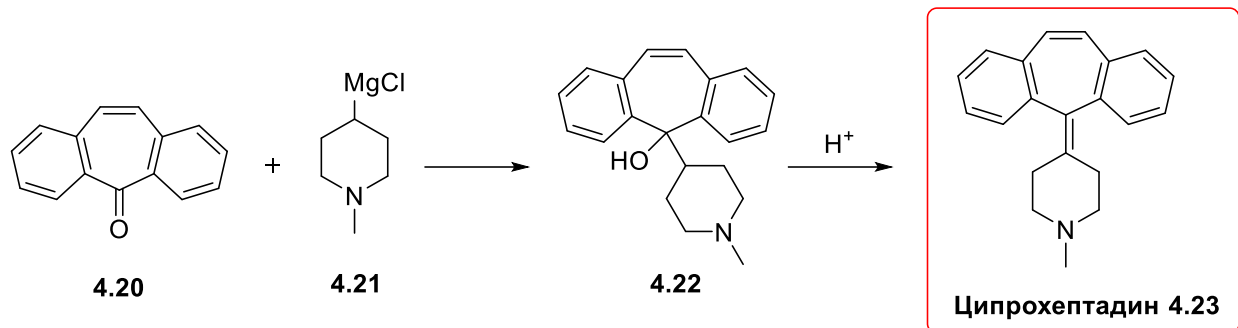


Схема 4.7 Синтеза ципрохептадина.

4.1.5.3 Терфенадин

Терфенадин се од осталих антихистаминских лекова не разликује само по хемијској структури, већ и по томе што његово деловање започиње у року 1-2 сата и траје приближно 12 сати, док најјаче дејство достиже за 3-4 сата. Користи се за ублажавање симптома повезаних са сезонским алергијским ринитисом и коњунктивитисом, за алергијске кожне реакције, а такође и као састојак комплексне терапије код бронхијалне астме.

Синтеза започиње реакцијом (1-бензилпиперидин-4-ил)магнезијум-хлорида (4.24) са бензофеноном, при чему се добија (1-бензилпиперидин-4-ил)дифенилкарбинол (4.25), који затим подлеже редуктивном дебензиловању у условима каталитичке хидрогенолизе преко паладијума на угљенику. Тада настаје (4-пиперидил)дифенилкарбинол (4.26), који се даље алкилује 1-(4-терц-бутилфенил)-4-хлорбутанолом (4.27) дајући **терфенадин** (4.28, Схема 4.8).

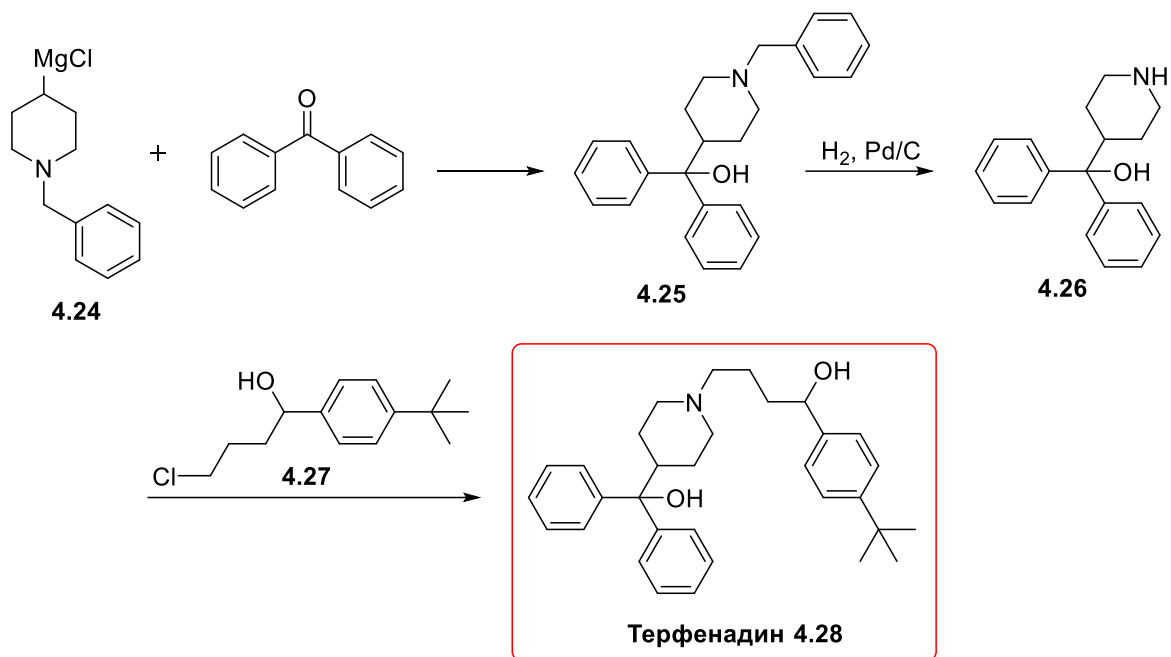
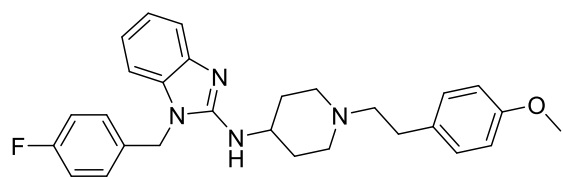


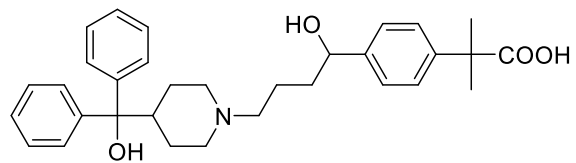
Схема 4.8 Синтеза терфенадина.

4.2 Друга генерација Н1 антихистаминика

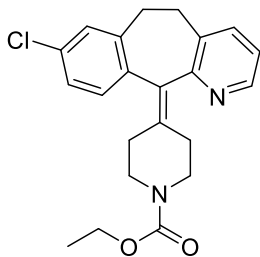
Друга генерација Н1-рецептор антагониста су новији лекови развијени током 80-их година прошлог века, који су много селективнији према периферним Н1 рецепторима. Мање изазивају поспаност од прве генерације антихистаминика и имају мање нежељених ефеката, па су стога и ефикаснији у лечењу симптома алергије. Користе се најчешће у терапији алергијског ринитиса (поленска грозница) и свих пратећих симптома као што су сузење очију, цурење носа, кијање, копривњача и свраб. Најчешће се узимају орално, назално или као капи за очи, а дејство обично траје до 24 сата. Нежељени ефекти антихистаминика друге генерације су главобоља, кашаљ, умор, упаљено грло, бол у стомаку, мучнина и повраћање. На слици 4.3 су приказани неки од представника друге генерације Н1 антихистаминика као што су астемизол (4.29), фексофенадин (4.30), лоратадин (4.31), деслоратадин (4.32), левоцетиризин (4.33), мизолостин (4.34) и азеластин (4.35). Како ови антихистаминици спадају у лекове новије генерације, њихове детаљне синтезе су још увек под заштитом патената, те овде неће бити приказане.



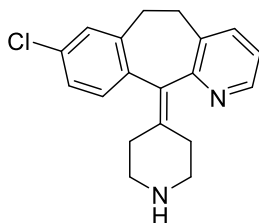
4.29



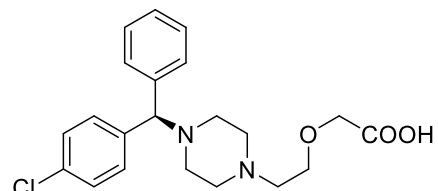
4.30



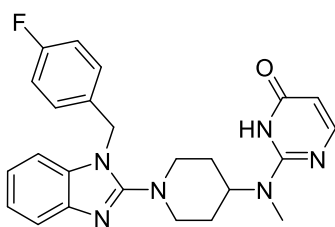
4.31



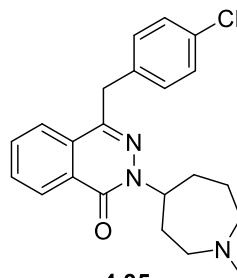
4.32



4.33



4.34



4.35

Слика 4.3 Представници друге генерације Н1 антихистаминика.

5. Синтезе одабраних антинеопластика

Канцер (карцином, рак) је термин који се користи за групу болести које карактерише губитак контроле раста, деобе и ширења групе ћелија, што доводи до примарног тумора који напада и уништава околна ткива. Наиме, ћелије почињу неконтролисано да се деле јер су поремећени механизми који контролишу раст, почињу да показују инвазивност и стичу способност **метастазирања**, тј. појаве у ткивима одвојеним од места почетне локализације. Почињу интензивно да синтетишу макромолекуле из нуклеозида и аминокиселина. Такве промењене ћелије се називају **туморске** или **неопластичне ћелије**, при чему је раст туморских ћелија много интензивнији од ћелија ткива од којег су настале. Тачна етиологија већине врста карцинома није позната. Међутим, познато је да инфекције, фактори из спољашње средине (хемијске супстанце, стране честице, зрачење) и генетски фактори могу изазвати трансформацију нормалних ћелија у неопластичне, тј. оне које се множе и функционишу абнормално.

Канцер и даље остаје једна од најтежих болести за лечење и одговоран је за око 13% свих смртних случајева широм света. Према Светској здравственој организацији (World Health Organisation, WHO) карцином је данас, после кардиоваскуларних болести, водећи узрок смрти како у развијеним тако и у земљама у развоју. Лечење карцинома укључује хируршку интервенцију, зрачење, имунотерапију и хемотерапију коришћењем антинеопластичних лекова (цитостатика). **Хемотерапија** се највише користи, поред хируршке интервенције, како би се уклониле могуће метастатске ћелије које често остају и дуге година након операције. Неке врсте тумора прво лече хемотерапијским средствима, па после осталим методима.

Циљ већине хемотерапеутских лекова против рака, који су тренутно у клиничкој употреби је да униште малигне ћелије инхибирањем неких од механизма који се подразумевају у ћелијској деоби. Сходно томе, антитуморска једињења развијена овим приступом су *цитостатска* или *цитотоксична*. Међутим, хемотерапија канцера је углавном неспецифична, што значи да лекови не убијају само канцерогене ћелије, него и нормалне ћелије. Један од приступа који омогућава да се побољша селективност цитотоксичних једињења је употреба пролекова који се селективно активирају у туморским ткивима, користећи предности неких јединствених аспеката физиологије тумора, као што су селективна експресија ензима, хипоксија и ниска екстрацелуларна рН вредност.

Упркос доступности великог броја хемотерапеутских, антинеопластичних средстава, клиничке терапије за већину карцинома и даље су углавном неадекватне. Главни разлози за смањен успех хемотерапије су већ поменути недостатак селективности конвенционалних лекова, затим метастатско ширење почетних тумора, хетерогеност карцинома и развијање резистенције на више доступних лекова. Ови недостаци тренутних антинеопластика који су присутни на тржишту, подстакли су медицинске хемичаре да дизајнирају и развијају безбедније, селективније и ефикасније лекове против рака.

Лекови који се користе за лечење карцинома подељени су у шест група:

- **антиметаболити,**
- **ДНК алкилујући агенси,**
- **антитуморски антибиотици,**
- **лекови изоловани из биљака,**
- **хормонски/антихормонски лекови и**
- **група супстанци које нису укључене у наведене класификације.**

У табели 5.1 су дати неки представници из сваке групе лекова који се користе за лечење карцинома.

Табела 5.1 Одабрани представници појединих група лекова који се користе у лечењу карцинома.

Антиметаболити	Алкилујући агенси	Антитуморски антибиотици	Биљни алкалоиди/ Инхибитори микротубула	Хормони/ Антихормони	Остали антинеопластици
Аспарагиназа	Бендамустин	Дактиномицин	Етопозид	Анастрозол	Хидроксиуреа
Капецитабин	Бусулфан	Блеомицин	Доцетаксел	Абиратерон	Митоксантрон
Цитарабин	Кармустин	Даунорубицин	Иринотекан	Ципротерон	Прокарбазин
5-Флуороурацил	Хлорамбуцил	Доксорубицин	Паклитаксел	Ексеместан	Аспарагиназа
Флударабин	Циклофосфамид	Епирубицин	Топотекан	Флутамид	Дакарбазин
Гемцитабин	Дакарбазин	Идарубицин	Винбластин	Бикалутамид	Амсакрин
Метотрексат	Ифосфамид	Митомицин	Винкристин	Тамохифен	
Пеметрексед	Мелфалан	Митоксантрон	Винорелбин	Фулвестрант	
Ралтитрексед	Прокарбазин			Летрозол	
	Стрептозоцин			Мегестрол	
	Темозоломид			Стилбестрол	
	Цисплатин			Аминоглутетимид	
	Карбоплатин			Госерелин	

5.1 Антиметаболити

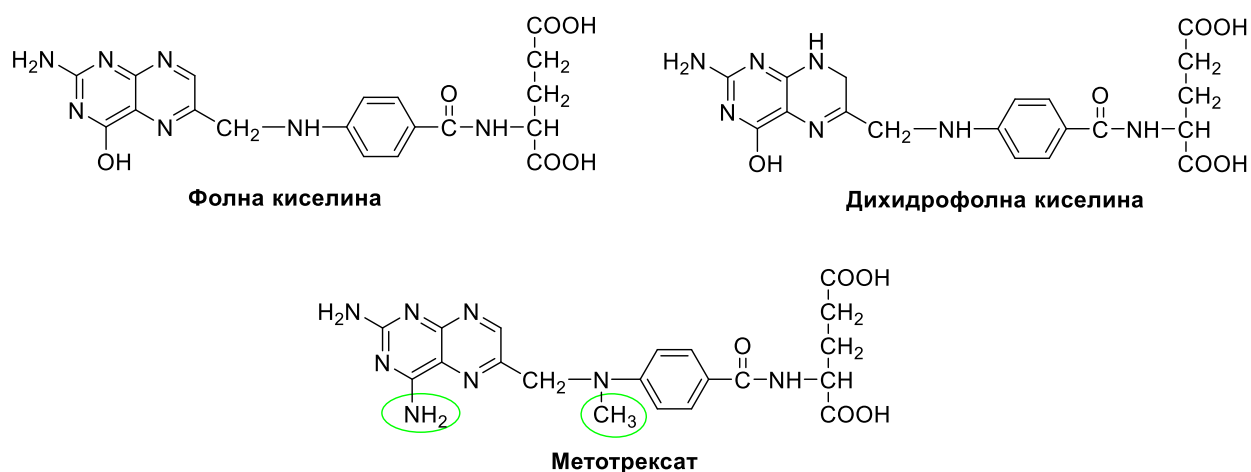
Антиметаболити су структурни аналози обичних ћелијских метаболита као што је фолна киселина, пиримидини и пурини, који након уношења у организам, почињу да имитирају структуру обичних метаболита. Они компетитују са метаболитима у блокирању важних реакција које воде формирању ДНК /РНК.

Антиметаболити су подељени у три групе:

- антагонисти фолне киселине (метотрексат),
- антагонисти пурина (меркаптопурин, тиогуанидин) и
- антагонисти пиримидина (флуороурацил, флоксуридин, цитарабин).

5.1.1 Антагонисти фолне киселине

Фолна киселина или витамин Б9, коју тело претвара у фолат, користи се као додаток исхрани. Фолат представља есенцијалну хранљиву материју која је у нормалним околностима неопходна да тело производи ДНК и РНК и метаболише аминокиселине неопходне за деобу ћелија. Међутим, у случају појаве карцинома, како би се умањило умножавање малигнућих ћелија, овај природни процес је потребно спречити применом антагониста фолне киселине.



Слика 5.1 Сличност у структури фолне киселине и антагонисте метотрексата.

Антагонисти фолне киселине, нарочито метотрексат (Слика 5.1), делују компетитивним везивањем за ензим *дихидрофолат редуктазу* уместо фолне киселине. Дихидрофолат редуктаза катализује конверзију дихидрофолата у активни тетраhydrofolat који је потребан за синтезу пуринских база. Тако, инхибицијом овог ензима спречава се биосинтеза свих пурина, а тиме и нуклеинских киселина и протеина.

5.1.1.1 Метотрексат

Афинитет метотрексата за дихидрофолат редуктазу је око хиљаду пута већи од фолата. Метотрексат се користи у терапији тешког облика леукемије, нон-Хочкиновог лимфома (малигна болест лимфоног система), карцинома костију, главе, врата, дојки и плућа.

Метотрексат се добија реакцијом *N*-(4-(метиламино)бензоил)глутаминске киселине (5.3) са 2,4-диамино-6-бромметилптеридином (5.7). Једињење 5.3 се синтетише из 4-нитробензоил-хлорида који реагује са L-глутаминском киселином и даје *N*-(4-нитробензоил)глутаминску киселину (5.1), а даље се нитро група редукује до амино хидрогенизацијом преко Ra-Ni, при чему настаје *N*-(4-

аминобензоил)глутаминска киселина (**5.2**). Ово једињење даље подлеже редуктивном метиловању (Леукартова реакција) помоћу формалдехида и водоника, при чему се добија *N*-(4-(метиламино)бензоил)глутаминска киселина (**5.3**), као први кључни интермедијер (Схема 5.1).

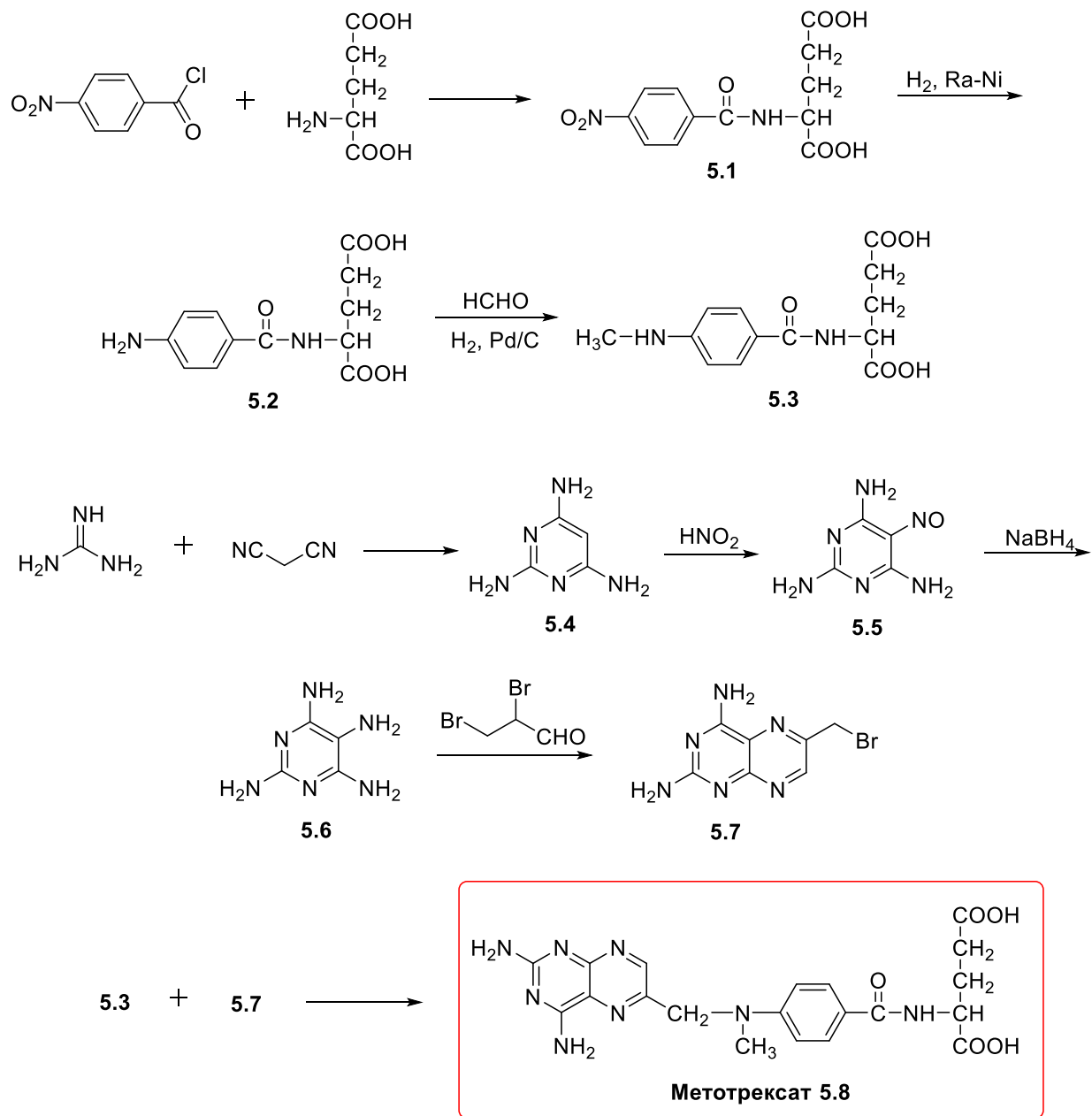


Схема 5.1 Синтеза метотрексата.

Други део молекула метотрексата, 2,4-диамино-6-бромметилптеридин (**5.7**) се добија полазећи из 2,4,6-триаминопиримидина (**5.4**), који се лако синтетише реакцијом динитрила малонске киселине са гванидином. Једињење **5.4** је затим нитрозовано анхидроvanом азотастом киселином до 5-нитрозопиримидинског деривата **5.5**, а после је извршена редукција нитрозо групе до amino помоћу NaBH_4 . Добијени 2,4,5,6-тетрааминопиримидин (**5.6**) даље подлеже кондензацији са 2,3-

дибромпропаналом (који је добијен бромовањем акролеина), при чему се гради птеридински дериват **5.7**, као други кључни интермедијер.

На крају, алкиловањем амино групе једињења **5.3** помоћу бромида **5.7** у реакцији нуклеофилне супституције, у присуству базе, добија се жељени **метотрексат (5.8, Схема 5.1)**.

5.1.2 Антагонисти пурина

Од многих синтетичких аналога пурина, показало се да су меркаптопурин и тиогуанин најефикаснији у хемиотерапији карцинома. Ова једињења инхибирају синтезу пуринских нуклеотида.

5.1.2.1 Меркаптопурин

Меркаптопурин или 6-пуринтиол се користи у терапији лимфобластома, мијелобластома и за лечење неуролеукемије.

Добија се из мокраћне киселине (**5.13**), која се синтетише полазећи из барбитурне киселине (**5.9**). Барбитурна киселина (1,3-пиримидин-2,4,6-трион, **5.9**) се лако добија кондензацијом урее са естром малонске киселине, а затим се врши нитрозовање. 5-Нитрозо дериват **5.10** подлеже редукцији (применом реагенса који се припрема *in situ* помоћу калаја и HCl) до амина (урамила) (**5.11**), који затим реагује са изоцијанском киселином и гради псеудомокраћну киселину (**5.12**). Када се загрева у присуству HCl, подлеже циклизацији до мокраћне киселине (**5.13**). Даљом реакцијом мокраћне киселине са фосфор-пентахлоридом се добија 2,6,8-трихлорпурин (**5.14**). Хлорови атоми код трихлорпурина се значајно разликују у погледу реактивности у реакцијама нуклеофилне супституције. Хлор на С-6 положају је много реактивнији од хлора на С-2 атому, а овај је реактивнији од хлора на С-8, што пружа могућност да се са њима сукцесивно манипулише. Тако реакцијом трихлорпурина (**5.14**) са NaOH долази до супституције хлоровог атома на С-6 положају, дајући 6-хидрокси-2,8-дихлор дериват **5.15**, који се затим редукује помоћу јодоводоника до хипоксантина (**5.16**). У финалној фази, у реакцији са фосфор-пентасулфидом, хипоксантин се трансформише у **меркаптопурин (5.17, Схема 5.2)**.

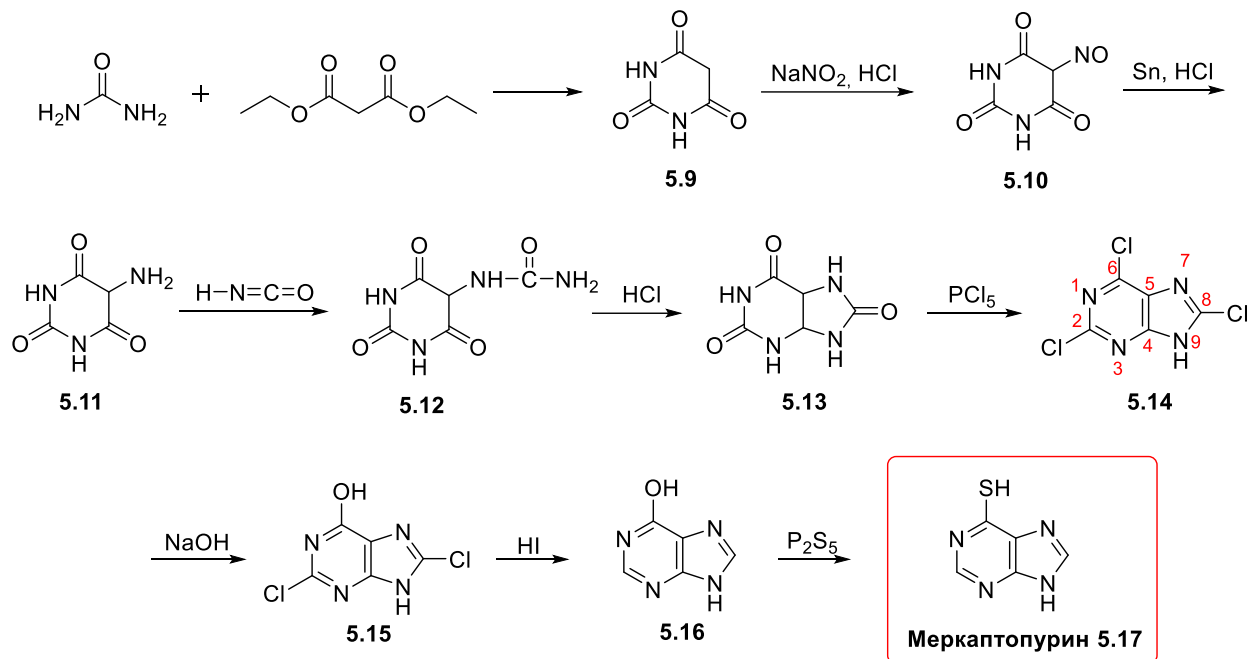


Схема 5.2 Синтеза меркаптопурина.

5.1.3 Антагонисти пиримидина

Велики број флуоро аналога пиримидина су синтетисани као потенцијални антиканцер лекови. Флуороурацил и флуоксуридин су највише проучавани.

5.1.3.1 Флуороурацил

Флуороурацил или 5-флуороурацил делује тако што инхибира синтезу пиримидина, а тиме и стварање ДНК. Користи се за лечење карцинома главе, врата, дебелог црева, ректума, дојке, желуца, бешике, панкреаса.

Синтетише се кондензовањем етил-естра флуорсирћетне киселине са етил-формијатом, у присуству калијум-етоксида или неке друге јаке базе (попут NaN , NaNH_2 , BuLi), при чему настаје интермедијер **5.18**, који у наредној фази у реакцији са *S*-метил-изотиоуреом циклизује у 2-метилтио-4-хидрокси-5-флуорпиримидин (**5.19**), који се накнадно хидролизује помоћу HCl до **флуороурацила** (**5.20**, Схема 5.3).

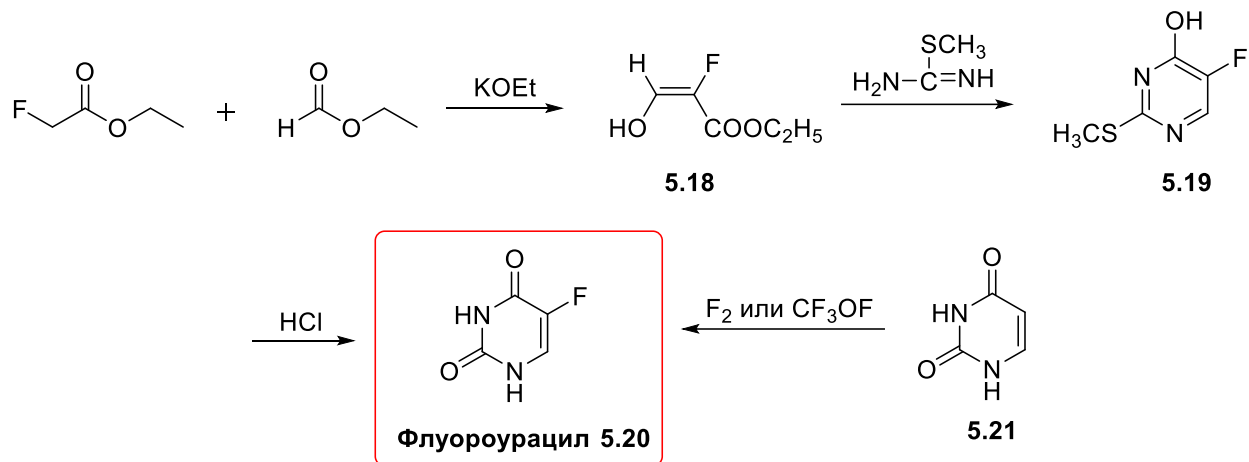


Схема 5.3 Синтеза флуороурацила.

Алтернативна метода синтезе 5-флуороурацила (**5.20**) је директно флуоровање урацила (**5.21**), флуором или трифлуорметил хипофлуоридом.

5.2 ДНК алкилујући агенси

ДНК алкилујући агенси су високореактивна једињења која су способна да формирају ковалентне везе са нуклеофилним деловима интрацелуларних макромолекула, који садрже аминоксиселине, хидрокси, сулфхидрил и карбокси групе, као и хетероцикле са азотом, као што су нуклеинске киселине, аминоксиселине и протеини. По правилу, ДНК алкилујући лекови који се користе у хемиотерапији алкилују N-7 положај гуанина. Током овог процеса, многи делови ћелија, укључујући ДНК, РНК, протеине, компоненте мембране итд, су такође алкиловани. Међутим, главни цитотоксични ефекат ових једињења може се објаснити њиховом способношћу да се вежу са нуклеотидима ДНК, што узрокује не само алкилацију, већ и цепање ланца и абнормално упаривање базе. То доводи до погрешног читавања информација из ДНК, а ћелије по правилу умиру.

Могу се поделити на:

- деривате азотних иперита (мехлоретамин, хлорамбуцил, мелфалан, циклофосфамид, ифосфамид),
- деривате етиленimina (тиотепа),
- деривате нитрозоуреа (кармустин, ломустин, стрептозоцин),
- деривате алкилсулфоната (бусулфан) и
- деривате платине (цисплатин, карбоплатин).

5.2.1 Деривати азотних иперита

Ову класу лекова чине агенси који формирају интер- и интраланчане умрежене везе у ланцима ДНК, узрокујући блокаду ћелијског циклуса и ћелијску смрт. Неки од најпознатијих представника су мехлоретамин, хлорамбуцил, мелфалан, бендамустин, циклофосфамид и ифосфамид.

5.2.1.1 Хлорамбуцил

Хлорамбуцил се добро адсорбује када се даје орално. Користи се за хроничну лимфну леукемију и за вишеструке мијеломе.

У првој фази синтезе хлорамбуцила, врши се Фридл-Крафтсово ациловање ацетанилида анхидридом ћилибарне киселине, дајући 4-(*p*-ацетаминифенил)-4-кетобутерну киселину (**5.22**). Кето група у овом једињењу се редукује водоником у присуству паладијума као катализатора, у МеОН као растварачу (може и Клеменсеновом редукацијом), при чему настаје метил-естар 4-(*p*-ацетаминифенил)бутерне киселине (**5.23**). Даље, базном хидролизом амидне и естарске функције настаје 4-(*p*-аминофенил)бутерна киселина (**5.24**), која у реакцији са етилен-оксидом даје бис(2-хидроксиетил)аминофенил дериват бутерне киселине **5.25**. Супституцијом хидроксилних група помоћу фосфорил-хлорида, а затим хидролизом интермедијерног ацил-хлорида до слободне киселине, ствара се **хлорамбуцил (5.26, Схема 5.4)**.

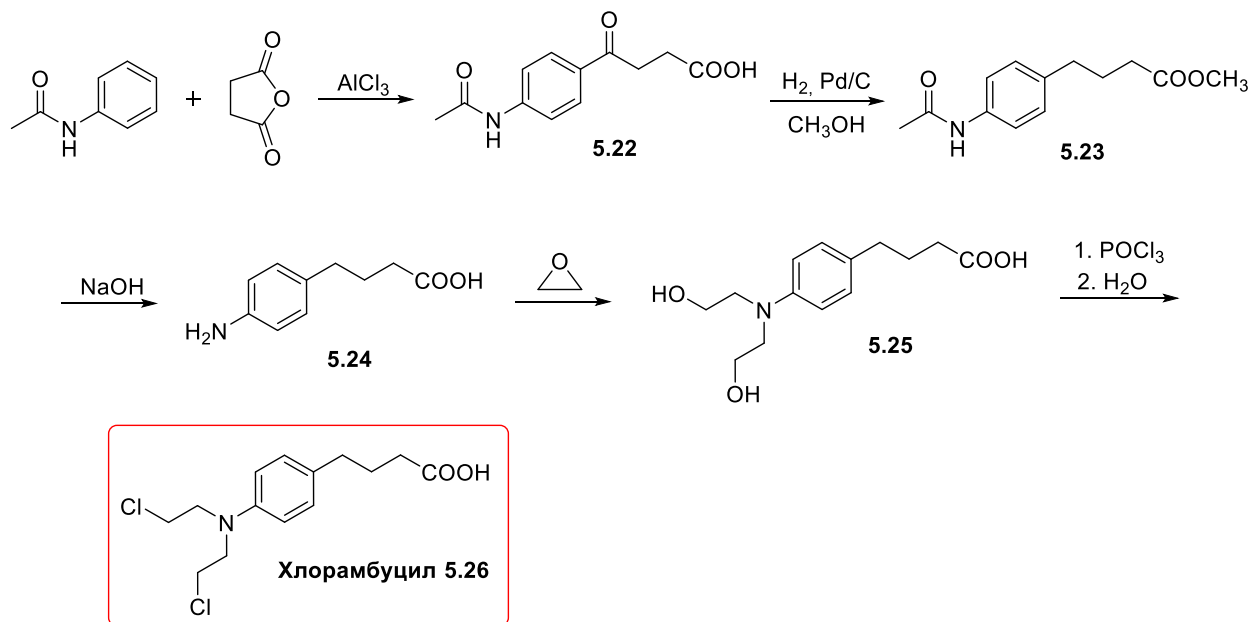


Схема 5.4 Синтеза хлорамбуцила.

5.2.1.2 Мелфалан

Мелфалан је структурни аналог хлорамбуцила код ког је бутерна киселина замењена аминокиселинским фрагментом, аланином. Користи се интравенозно и орално за лечење мултиплог мијелома и карцинома дојке, врата и јајника. Синоним овог лека је алкеран. Рацемски

облик овог лека, D,L-3-[*p*-[бис-(2-хлоретил)амино]фенил]аланин, такође се често користи под именом сарколизин или рацемелфалан.

Овај лек се добија полазећи из L-фенилаланина, нитровањем бензеновог прстена, при чему се добија 4-нитро-L-фенилаланин (**5.27**). Естерификацијом карбоксилне групе етанолом, у присуству HCl настаје хидрохлорид L-фенилаланин етил естра (**5.28**), који затим реагује са фталанхидридом и гради *N*-фталимидни дериват L-фенилаланин етил естра **5.29**. Превођење амино групе у фталимидну је рађено из разлога како не би учествовала у каснијој фази синтезе са етилен-оксидом. У наредној фази се нитро група редукује до амино, каталитичком хидрогенацијом помоћу палладијума на калцијум-карбонату као катализатору. Добијени ароматични амин (**5.30**) затим реагује са етилен-оксидом и настаје бис-(2-хидроксиетил)амино дериват **5.31**. Хидроксилне групе се супституишу хлоровим атомима у реакцији са тионил-хлоридом, а након киселе обраде реакционе смеше уклања се фталимидна заштита, при чему се добија **мелфалан (5.32)**, *Схема 5.5*.

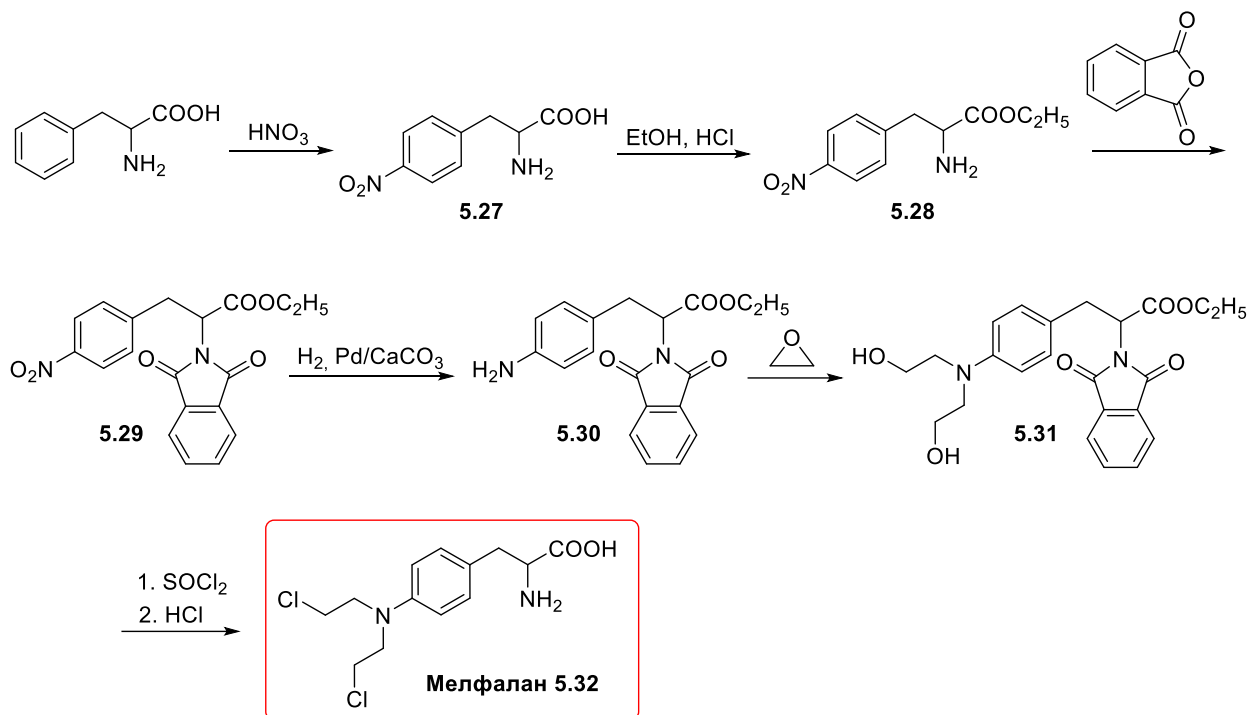


Схема 5.5 Синтеза мелфалана.

5.2.2 Етиленимински деривати

Етиленимини су високореактивни алкилујући агенси. Алкилују ДНК у положају N-7 гуанина. Показују цитостатско деловање и сузбијају развој туморских као и малигнух ткива. Делују тако што ремете метаболизам нуклеинских киселина и блокирају митотску деобу ћелија. Користе се за рак дојке и јајника, неоперабилне туморе и метастазе. У медицинској пракси се обично користи триетилентиофосфорамид или тиотепа.

5.2.2.1 Тиотепе

Примењује се интравенозно у раним фазама карцинома јетре, материце и дојке, за хроничну лимфну леукемију и др. Користи се за смањење броја поновних појава и метастаза, као и у сложеном лечењу различитих облика карцинома.

Тиотепе (5.33) се добија једноставном реакцијом три мола етиленimina са фосфор сулфо-хлоридом (Схема 5.6).

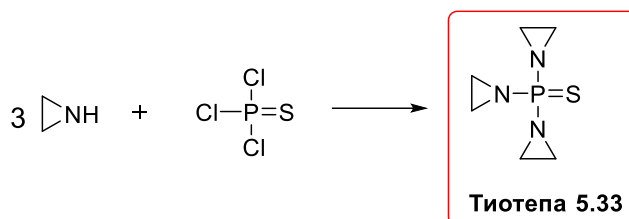


Схема 5.6 Синтеза тиотепе.

5.2.3 Деривати нитрозоурее

Најпознатији деривати нитрозоурее су ломустин, кармустин и стрептозоцин, мада постоје и други лекови ове групе (нимустин, семустин) који се разликују само по различитој алкил групи. Верује се да се нитрозоуреа у организму распада на 2-хлоретанол и алкил-изоцијанат (Схема 5.7). Добијени β-хлоретанол је високо реактиван алкилујући агенс.

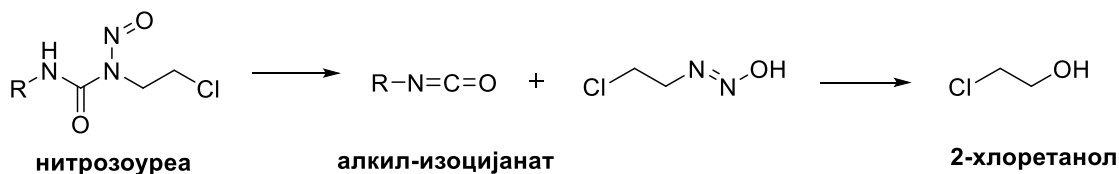


Схема 5.7 Разлагање нитрозоурее у телу.

5.2.3.1 Ломустин

Као и друге нитрозоурее, и ломустин делује као ДНК-алкилујући агенс, а такође инхибира различите кључне ензимске реакције карбамоиловањем протеина. Ломустин се користи само орално, за туморе централног нервног система, туморе мозга, грла и ларинкса, нон-Хочкинов лимфом, као и рак плућа и гастроинтестиналног тракта.

Добија се у реакцији етаноламина са циклохексил-изоцијанатом, при чему настаје 1-(2-хидроксиетил)-3-циклохексилуреа (**5.34**). У наредној фази се хидроксилна група супституише хлором помоћу тионил-хлорида и добија се 2-хлороетил-3-циклохексилуреа (**5.35**). Након тога се уводи нитрозо-група на N1 атом урее, у неводеним условима помоћу мравље киселине и Na-нитрита, при чему се добија **ломустин (5.36)**, (Схема 5.8).

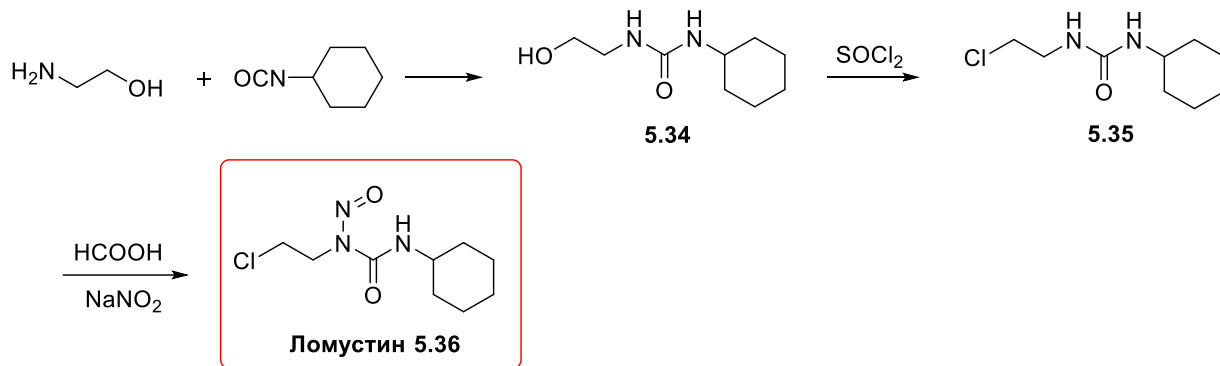


Схема 5.8 Синтеза ломустина.

5.2.4 Алкилсулфонати

Бусулфан је једини лек из групе алкилсулфоната који се користи у медицини.

5.2.4.1 Бусулфан

То је бифункционално алкилирајуће средство које се слабо везује за ДНК, међутим има способност ДНК умрежавања. Има снажна цитотоксична својства и способност да убија матичне ћелије. Може се узимати орално. Генерално се користи за хроничну мијелогену леукемију и полицитемију.

Бусулфан (5.37), Схема 5.9) се добија реакцијом бутан-1,4-диола са метансулфонил-хлоридом (MsCl).

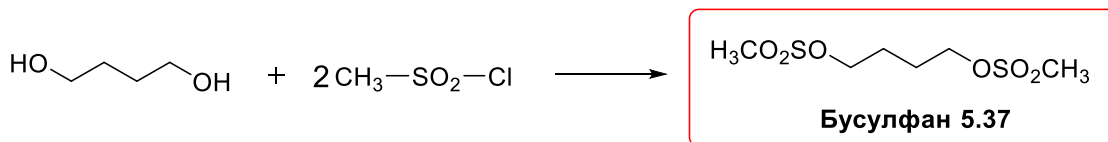


Схема 5.9 Синтеза бусулфана.

5.2.5 Деривати платине

Најзначајнији лек из ове групе цитостатика је цисплатин.

5.2.5.1 Цисплатин

Цисплатин је неоргански лек на бази платине, који изазива умрежавање ДНК и РНК ланаца. Користи се само интравенозно. Веома је реактиван према карциномима тестиса, јајника, главе, врата, слезине, плућа итд.

Цисплатин је добијен редукцијом калијум-хексахлорплатината хидразином до калијум-тетрахлорплатината, који реагује са амонијаком дајући **цисплатин (5.38)**, *Схема 5.10*).

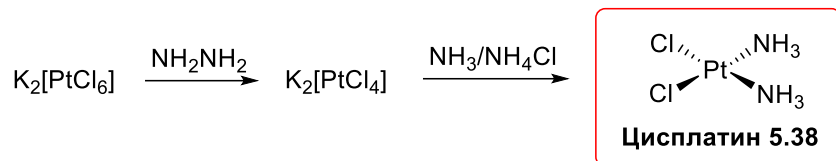


Схема 5.10 Синтеза цисплатина.

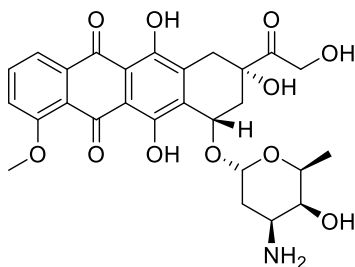
5.3 Антитуморски антибиотици

Бројни антибиотици поседују изражена цитостатска својства и изузетно су ефикасни у лечењу одређених тумора. У ову групу спадају дактиномицин, антрациклини (даунорубицин и доксорубицин), блеомицин и други. Нека једињења се добијају микробиолошки, док су друга развијена као синтетски лекови.

Дактиномицин је један од првих антибиотика изолованих из течне културе микроорганизама из породице *Streptomyces parvulus*. Може се користити интравенозно за лечење Вилмсових тумора, Капосијевих и Едвинових саркома, лимфома итд.

Блеомицин је комплекс од најмање 16 гликопептидних антибиотика добијених из породице *Streptomyces verticillus*, који имају различите алкил-групе. Блеомицини показују антитуморско, антивирусно и антибактеријско деловање. Примењује се и интравенозно и интрамускуларно. Користи се за лимфому, карциноме и саркоме.

Доксорубицин (5.39), Адриаамин, *Слика 5.2*) је изолован из култивисане течности *S. peucetius var. caesus*, а касније је и синтетизован. Доксорубицин је један од најефикаснијих неопластичних лекова и углавном се користи у комбинацији са другим агенсима за лечење тумора. Користи се за леукемију, разне саркоме, практично за сваку врсту карцинома, неуробластома, леукозе и лимфому.

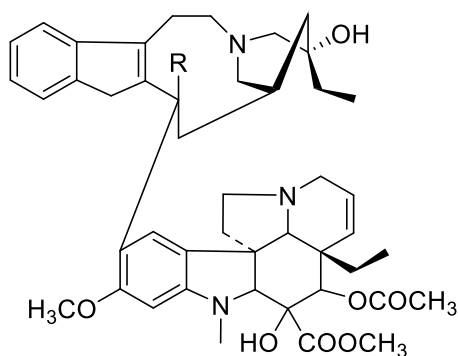


Слика 5.2 Доксорубицин (**5.39**).

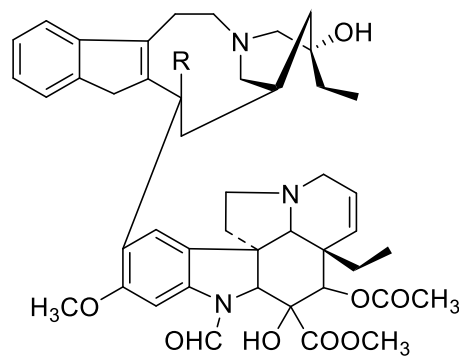
5.4 Једињења изолована из биљака и њихови синтетски деривати

5.4.1 Винка алкалоиди

Винбластин (5.40, Слика 5.3) и винкристин (5.41, Слика 5.3) су алкалоиди изоловани из биљке *Catharanthus roseus* (ранија класификација *Vinca rosea*). Разликују се само у супституенту на азотовом атому индолског фрагмента и користе се у комбинацији са другим хемотерапеутским агенсима. Углавном се користе за лечење тежег облика лимфобластне леукемије, Хочкинове болести, нон-Хочкиновог лимфома, неуробластома, мијелома, саркома, као и карцинома различитих органа.



Винбластин 5.40



Винкристин 5.41

Слика 5.3 Винбластин и винкристин.

Од полусинтетских деривата, виндезин се користи за третирање меланома и тумора плућа, док је винорелбин тренутно у фази II клиничких истраживања за третирање тумора дебелог црева и акутне лимфоцитне леукемије. За сада делује да винорелбин показује широки спектар антитуморске активности у односу на друге винка алкалоиде.

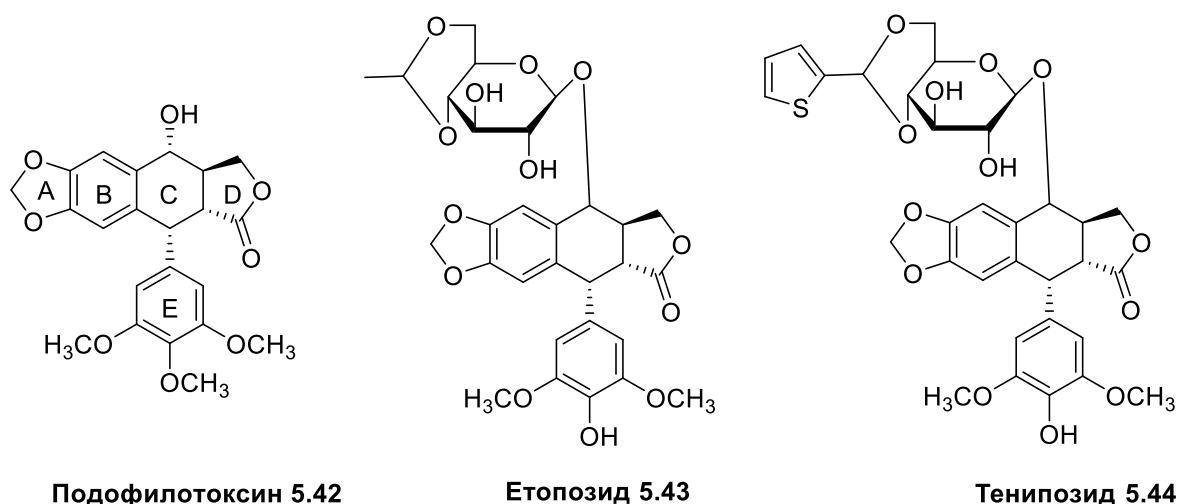
5.4.2 Подофилотоксин

Podophyllum peltatum Linnaeus је зељаста вишегодишња биљка из породице Berberidaceae. Уобичајени називи су мајска јабука, америчка мандрагора, дивља мандрагора. Распрострањена је у већини источних Сједињених Држава и Југоисточне Канаде. Сви делови биљке су отровни, укључујући и зелени плод, али када плод пожути може се безбедно јести. Садржи подофилотоксин или подофилин који се користе као цитостатици. *Podophyllum* врсте имају дугу традицију медицинске употребе укључујући третирање кожных тумора.

Подофилотоксин (5.42, Слика 5.4) је добро познати природни лигнан који је прво изолован из *Podophyllum peltatum* Linnaeus, а касније и из других врста попут *P. emodi* Wall и *P. pleianthum*. Ефикасан је у третману различитих хормон-зависних тумора, нон-Хочкиновог тумора, других лимфома, рака плућа и др. Због пропратних ефеката као што су оштећење здравих ћелија, подофилотоксин се као такав не користи као лек, већ се изводе његове структурне модификације

како би се добила потентнија и мање токсична антиканцерогена једињења. Садржи пет прстенова А-Е, при чему су прстенови А и Е, као и D-прстен у лактонском облику, основни за биолошку активност.

Два полусинтетска деривата подофилотоксина, **етопозид (5.43, Слика 5.4)** и **тенипозид (5.44, Слика 5.4)** се користе у хемотерапији различитих тумора. Гликозиди су подофилотоксина са D-глукозом. Механизам њиховог деловања није у потпуности објашњен, али се цитотоксично деловање на нормалне ћелије примећује само у врло високим дозама. Ови лекови показују значајну активност у лимфомима, леукемији, Капосијевом саркому и у карциному тестиса. Етопозид се користи за карциноме јајника, желуца и плућа, Хочкинову болест и нон-Хочкинов лимфом, како за монотерапију тако и за комбиновану терапију, док се тенипозид користи за исте индикације као и етопозид, међутим, 5-10 пута је моћнији од етопозид.



Слика 5.4 Подофилотоксин, етопозид и тенипозид.

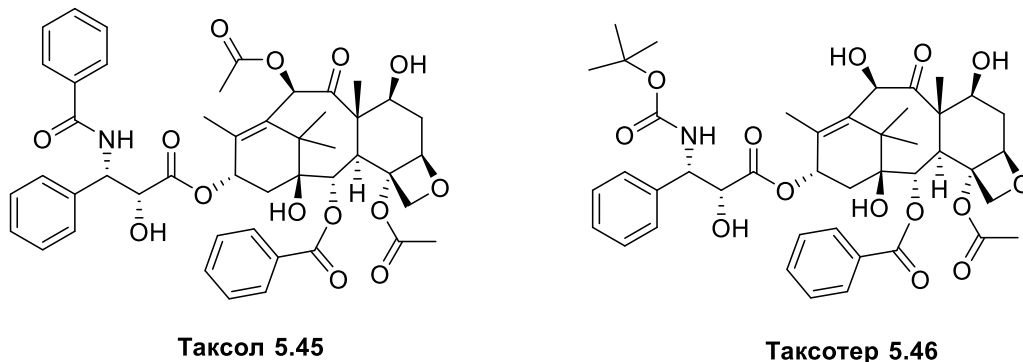
5.4.3 Таксол

Taxus brevifolia Nutt. - пацифичка или западна тиса је самоникло зимзелено четинарско дрво у североисточном Пацифику и у Северној Америци. Таксол (лек Паклитаксел) је у почетку изолован из коре *T. Brevifolia*, међутим како је откривен хемотерапеутски потенцијал ретког лека, широка употреба паклитаксела је омогућена тек када је развијен полусинтетски пут. Листови *Taxus Vaccata* (европска тиса) се такође користе у традиционалној азијско-индијској медицини за третирање тумора.

Таксол (5.45, Слика 5.5) је комплексни терпен изолован касних 1960-их година. Одобрен је 1992. од стране америчке Агенције за храну и лекове (US FDA) за третирање тумора дебелог црева, метастатских тумора оваријума, дојке, плућа и Капосијевог саркома. Главни недостатак таксола је слаба биорасположивост, због слабе растворљивости у води. Таксол се толерише на рецепторима

боље од било којег антиканцерогеног једињења, али показује и пратеће ефекте (смањење белих крвних зрнаца).

Данас је познат и **таксотер (5.46, Доцетаксел, Слика 5.5)**, полусинтетски дериват и структурни аналог таксола са бољим антитуморским деловањем. Такође показује боља фармаколошка својства као што је побољшана растворљивост у води.

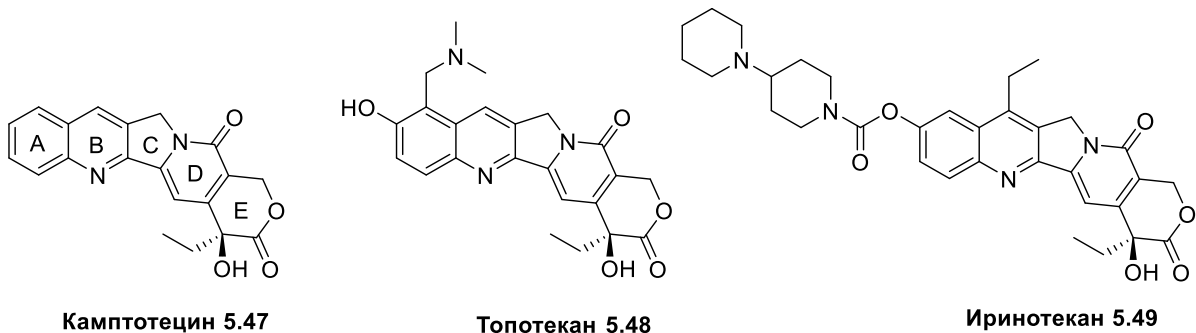


Слика 5.5 Таксол и таксотер.

5.4.3 Камптотецин

Camptotheca acuminata Десне, познат као 'срећно дрво' (*happy tree*) је дрво средње величине до 20 метара висине, а потиче из средње Кине где се екстракт дрвета користио у третирању тумора. Садржи **камптотецин (5.47, Слика 5.6)** као активну супстанцу. Откриће камптотецина као антиканцерогеног једињења (1960-их година) са јединственим начином деловања (инхибиција ДНА топоизомеразе I) дало је нову смерницу у хемотерапији. Овај природни хинолински алкалоид је прво екстрахован из различитих биљних делова кинеског дрвета *Camptotheca acuminata*, а касније и из *Ophiorrhiza pumila* и *Maripa foetida*. Показује антиканцерогену активност на тумор дебелог црева и панкреаса и одобрен је 1970-их година од стране „US FDA“ за третирање тумора дебелог црева и за даља истраживања на другим хуманим туморима.

Иако камптотецин показује снажну антитуморску активност, такође је узроковао непредвиђене и озбиљне пропратне ефекте као што су повраћање, крварење, упалу мокраћне бешике и др, што је довело до обуставе истраживања 1972. године. Међутим, истраживања синтетских деривата камптотецина су се наставила, па се тако тренутно прва генерација деривата, **топотекан (5.48, Слика 5.6)** и **иринотекан (5.49, Слика 5.6)**, користе за третирање тумора дебелог црева, док су неки други деривати показали антиканцерогену активност у јетри, простати и дојци.



Слика 5.6 Камптотетин, топотекан и иринотекан.

5.5 Хормонски лекови у терапији естроген зависног карцинома дојке

- Хормони, а пре свега стероидни хормони, главна су компонента у индукцији и расту неколико типова тумора, па је из тог разлога потрага за антихормонима један од основних циљева хемиотерапије карцинома. Тако су једињења која делују на естрогене и андрогене рецепторе укључена у лечење карцинома дојке и простате.

Стероидни хормонски рецептори су нуклеарни протеини који имају место везивања за одређени молекул стероида. Њихови елементи одговора су ДНК секвенце које се везују за комплекс који формирају стероид и његов рецептор и део су промотора гена. Ово везивање активира или потискује ген који контролише тај промотор. Коначна последица је синтеза молекула иРНК и одговарајућег протеина, који покреће одређени биолошки одговор.

- **Естрогени хормони** су група стероидних молекула који стимулишу развој и одржавање женских полних карактеристика и репродукцију, укључујући регулацију менструалног циклуса, а имају и неколико других физиолошких функција. Међутим, природни естрогени могу изазивати туморе у различитим органима, пре свега дојке и материце, где покрећу пролиферацију ћелија које облажу млечне жлезде и ендометријум материце. Ово пролиферативно дејство је једна од физиолошких улога естрогена, али може довести и до развоја рака дојке или материце, јер ако ћелије из ових ткива већ поседују мутацију ДНК која повећава ризик од развоја канцера, оне ће се размножавати као одговор на стимулацију естрогена. Карцином дојке је данас најраспрострањеније малигно обољење код жена, са тенденцијом повећања оболелих у свету, при чему је око 60-80% канцера дојке естроген-зависно.

Хормонска терапија у лечењу карцинома дојке код жена у менопаузи усмерена је у два основна правца:

1. **Блокирање везивања естрогена за одговарајући протеински (естрогени) рецептор помоћу антиестрогена.**
2. **Блокирање биосинтезе естрогена путем инхибиције кључног ензима P450_{аром} помоћу инхибитора ароматазе.**

И антиестрогени и инхибитори ензима ароматазе могу имати стероидну и нестероидну структуру.

5.5.1 Антиестрогени лекови

С обзиром на то да естрогени стимулишу раст и развој канцера дојке, **антиестрогени** представљају важне лекове у терапији естроген-зависних карцинома. Под појмом “антиестрогени” подразумевају се једињења која пре свега инхибирају деловање естрогена на **естрогеним рецепторима (ER)**. Заправо компетитују природним естрогенима у везивању за ER и на тај начин редукују број рецептора способних да везују естрогене. Овај приступ се показао као добра антиканцер стратегија и довео је до открића ефикасних антиестрогена као што су фулвестрант и тамоксифен, који су показали минималну токсичност. У зависности од структуре, антиестрогени лекови могу бити:

- а) нестероидни
- б) стероидни

5.5.1.1 Нестероидни антиестрогени

Пошто се ER различитих циљних ткива разликују по хемијској структури, ова једињења могу показати мешовите биолошке одговоре, јер се могу понашати као антагонисти у једном циљном ткиву естрогена, а као агонисти у другом. Упркос томе што нису потпуно селективна, једињења ове групе су често дизајнирана као **селективни естроген рецептор модулатори (SERM)**. Од нестероидних антиестрогена најпознатији су трифенилетиленски деривати: тамоксифен, торемифен и дролоксифен.

❖ **Тамоксифен** (Нолвадекс, Солтамокс, Генокс) представља први ниво хормонског терапијског поступка у лечењу раног и метастатског естроген рецептор позитивног (ER+) рака дојке, код пре- и постменопаузалних жена. Основни недостатак овог лека је што има знатан проценат естрогене активности, па се не може сматрати чистим антиестрогеном. Наиме, у другим ткивима као што је ендометријум, дејствује као агонист. (Z)-Тамоксифен је изомер који се користи у клиничком лечењу карцинома дојке због своје антиестрогене активности.

Прва фаза у синтези тамоксифена садржи најзначајнији стереоспецифични корак, карбометалацију алкинил-силана, при чему се успоставља стереохемија око двоструке везе. 1-Фенил(триметилсилил)-ацетилен (**5.50**) подлеже карбометалацији са диетилалуминијум-хлоридом у присуству титаноцен-дихлорида, при чему настаје органометални интермедијер који се затим разлаже са *N*-бромсукцинимидом (NBS, који је извор бромида) уз формирање алкена **5.51**. Други корак обухвата стереоспецифичну супституцију атома брома фенил-групом. То се постиже Pd катализованом купловањем једињења **5.51** са фенилцинк-хлоридом при чему настаје дифенилвинилсилан **5.52**. Наредни синтетски корак је раније био окарактерисан као непоуздан, а неколико различитих приступа је испробано све док није откривена успешна метода. Циљ је замена триметилсилил-групе погодним халогеном, нпр. бромидом или јодидом. Најпогоднија реакција је постигнута када је једињење **5.52** третирано са бромом у присуству натријум-метоксида на $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, при чему је добијен винил-бромид **5.53**. Овај интермедијер се затим куплује са цинк-органометалним реагенсом уз Pd као катализатор, уз настајање етилтриарил олефина

5.54. Формирање **тамоксифена (5.55)** је постигнуто деметилацијом помоћу натријуметилтиолата у кључалом диметилформамиду, након чега следи реакција феноксидног јона са 2-(диметиламино)етил-хлоридом преко S_N2 супституције. Пречишћавање сировог производа је постигнуто преко његових хидрохлоридних соли, при чему је сам тамоксифен регенерисан третирањем са разблаженом базом.

(*Z*)-Изомер тамоксифена настаје стереоспецифично у укупном приносу од 60% (Схема 5.11).

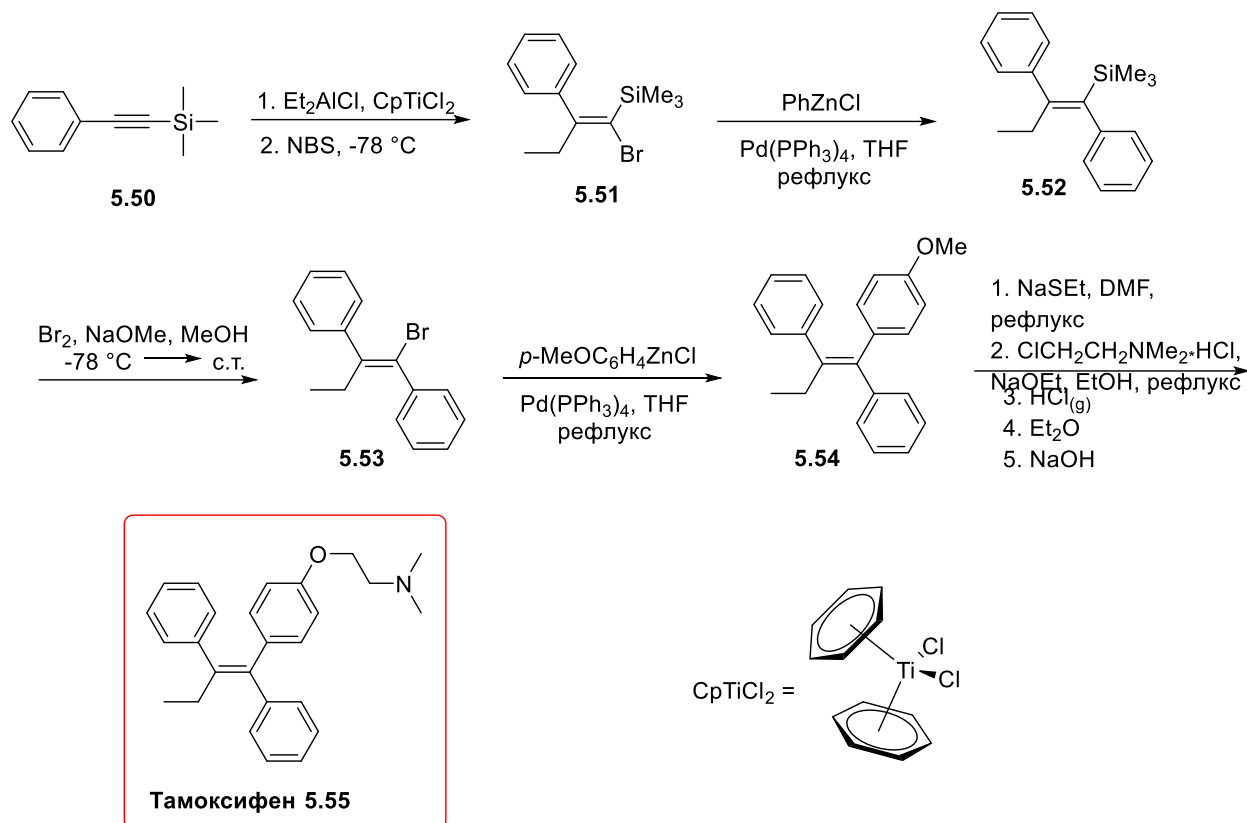


Схема 5.11 Синтеза тамоксифена.

❖ **Торемифен** (Фарестон) је одобрен у терапији метастатског (узnapредовалог) канцера дојке код жена у постменопаузи и то код ER+ тумора или тумора са непознатим статусом. Уобичајени споредни ефекти торемифена укључују знојење, несвестицу, повраћање, слаб апетит и валунге (изненадни таласи врућине).

Прва фаза синтезе торемифена представља стандардну реакцију за формирање нове C-C везе: 1,2-дифенилетанон (**5.56**) реагује са 2-брометилбензил-етром у присуству EtONa као базе, при чему се добија 4-(бензилокси)-1,2-дифенилбутан-1-он (**5.57**). Једињење **5.57** затим реагује са $\text{THP}\text{O}\text{C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ (THP - тетрахиdropиранилна етарска заштитна група), после чега следи селективно редуктивно уклањање бензилне заштитне групе. У следећој фази, награђено једињење **5.58** реагује са 2-хлор-*N,N*-диметилетанамином, а накнадним третирањем са HCl се елиминише вода и настаје **торемифен (5.59)**, Схема 5.12).

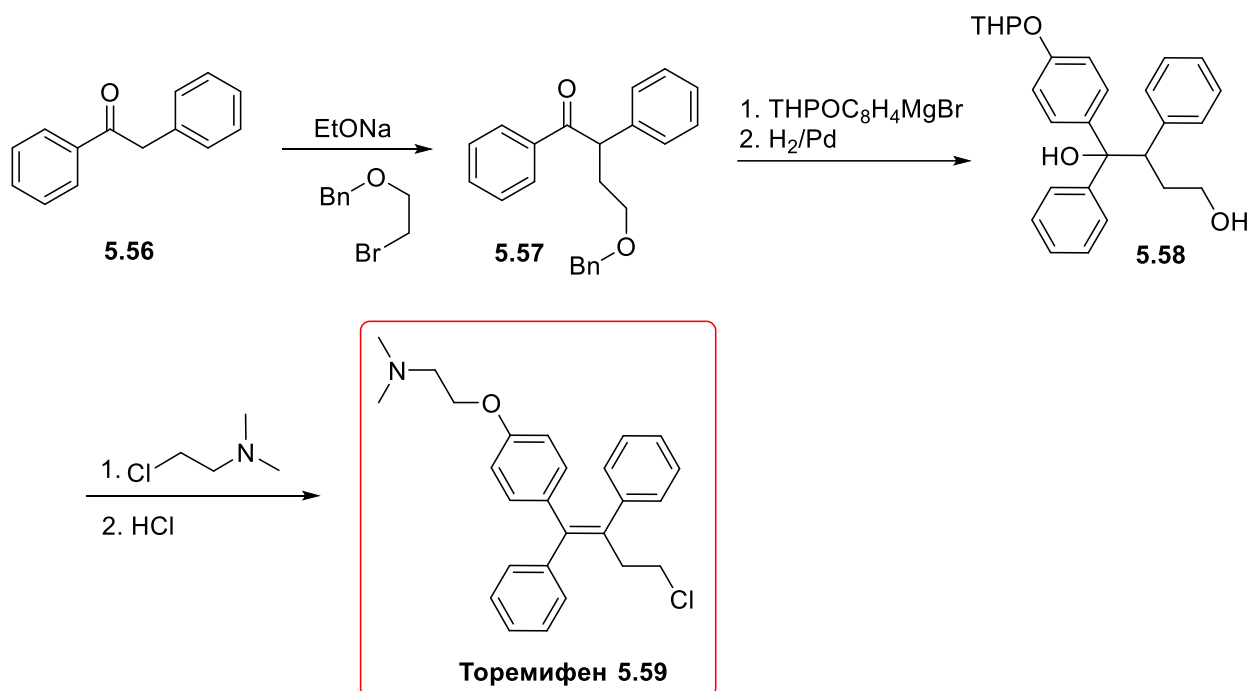
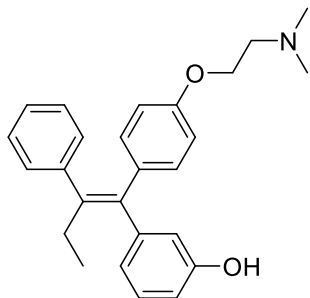


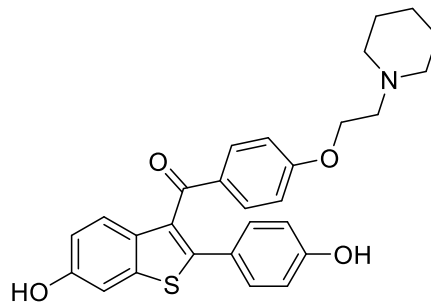
Схема 5.12 Синтеза торемифена.

❖ **Дролоксифен (5.60)**, 3-хидрокси-тамоксифен, Слика 5.7) је аналог и метаболит тамоксифена, који има знатно повећан антагонистички ефекат и смањен агонистички ефекат. (*E*)-Изомер је антагониста естрогених рецептора. Овај лек је стигао до III фазе клиничких испитивања пре него што је његов развој прекинут 2000. године, будући да је утврђено да је много мање ефикасан од тамоксифена у третману карцинома дојке.

❖ Због токсичних ефеката повезаних са централном двоструком везом у трифенилетиленим дериватима, развијена је нова генерација антиестрогена где је двострука веза уграђена у циклични систем, што повећава њихову хемијску и метаболичку стабилност. Још једна структурна разлика ових једињења са традиционалним дериватима трифенилетилена је присуство кето групе која повезује фенилни прстен који садржи основни бочни ланац. Главни представник ове породице је **ралоксифен (5.61)**, Слика 5.7), који је идентификован као антиестроген, али га је „US FDA“ одобрила само за превенцију остеопорозе, док су антиканцер студије за рак дојке обустављене. Међутим, касније је обновљено интересовање за ралоксифен као средство за превенцију рака дојке, са циљем да се упоређи ефикасност тамоксифена и ралоксифена.



Дролоксифен 5.60



Ралоксифен 5.61

Слика 5.7 Дролоксифен и ралоксифен.

5.5.1.2 Стероидни антиестрогени

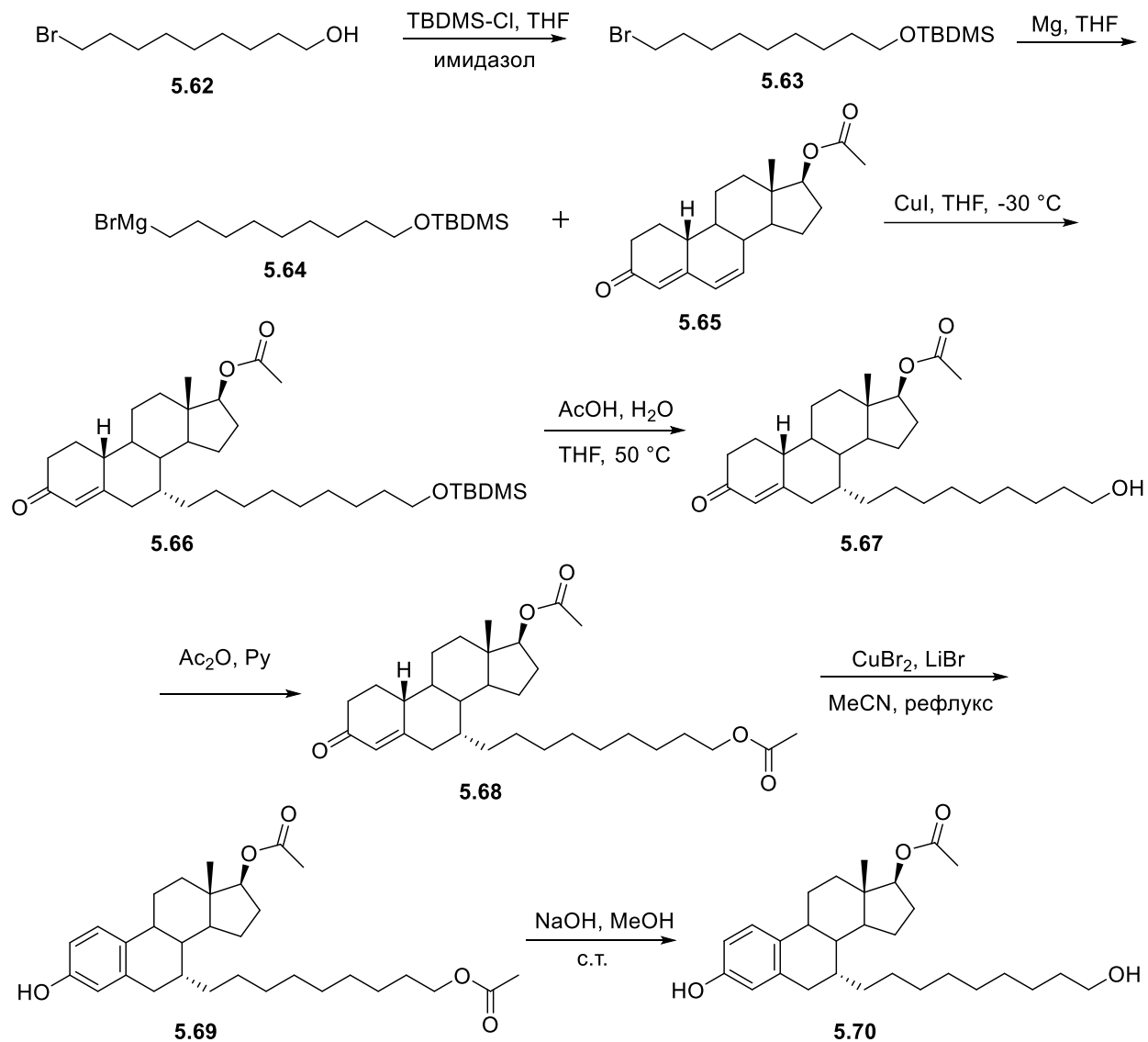
СЕРМ-ови, посебно тамоксифен и торемифен, били су пожељна прва линија хормонске терапије у постменопаузалном ЕР зависном карциному дојке. Међутим, имају неколико недостатака који су повезани са њиховом делимичном естрогеном агонистичком активношћу. То значи стимулацију тумора код неких пацијената у почетним фазама лечења и појачане таласе врућине, рак ендометријума и тромбоемболију. Ова ограничења су подстакла потрагу за чистим антагонистима ЕР. „**Чисти**“ антиестрогени показују потпуни губитак естрогене активности када се дају субкутално (подкожно), док при оралној примени показују слаб агонистички ефекат (естрогена активност).

Структурно, главна породица селективних антагониста естрогена су стероиди који носе дуги липофилни ланац на С-7 атому, чији је најпознатији представник **фулвестрант** (Фазлодекс), који има у 7 α положају дугачак пентафлуоро-пентилсулфинил бочни низ. Одобрен је за лечење жена у постменопаузи са узнапредовалим ЕР позитивним канцером дојке.

Почетна фаза синтезе фулвестранта обухвата заштиту 9-бромнонан-1-ола (**5.62**) са *терц*-бутилдиметилсилил-хлоридом (ТБДМС-Сl) и имидазолом у тетраhydroфурану, при чему настаје силил-етар **5.63**, који у истој смеси реагује са Mg при чему се гради Грињарев реагенс **5.64**. У наредној фази врши се Cu-катализована коњугована адиција једињења **5.64** на С-7 положај 6,7-дидехидро-19-нортестостерон-ацетата (**5.65**), што води грађењу стероидног 7 α супституисаног деривата **5.66**. Уклањањем силил-етарске групе једињења **5.66** са АсОН/Н₂О добија се алкохол **5.67** који се даље естерификује са Ас₂О у пиридину. Након тога, ароматизацијом добијеног диацетилованог енона **5.68** са CuBr₂ и LiBr у кључалом ацетонитрилу настаје фенолни дериват **5.69**, који се селективно хидролизује помоћу NaOH у метанолу, при чему настаје примарни алкохол **5.70**. Следи селективна естерификација фенолне ОН групе једињења **5.70** са бензоил-хлоридом у присуству NaOH у воденом ацетону, при чему настаје арил-бензоат **5.71**.

У реакцији примарне ОН групе једињења **5.71** са мезил-хлоридом у присуству триетиламина, на -10 °С, настаје мезилат **5.72**. Ово једињење се даље кондензује са 4,4,5,5,5-пентафлуорпентантиолом (**5.73**) у присуству NaH у тетраhydroфурану, при чему се гради тиоетар **5.74**, који се даље подвргава базној хидролизи (NaOH у MeOH/вода) естарских група уз настајање

одговарајућег дихидрокси деривата **5.75**. Коначно, оксидацијом сулфидне групе једињења **5.75** до сулфоксидне, са Na-метаперјодатом у метанолу и води, настаје **фулвестрант (5.76, Схема 5.13)**.



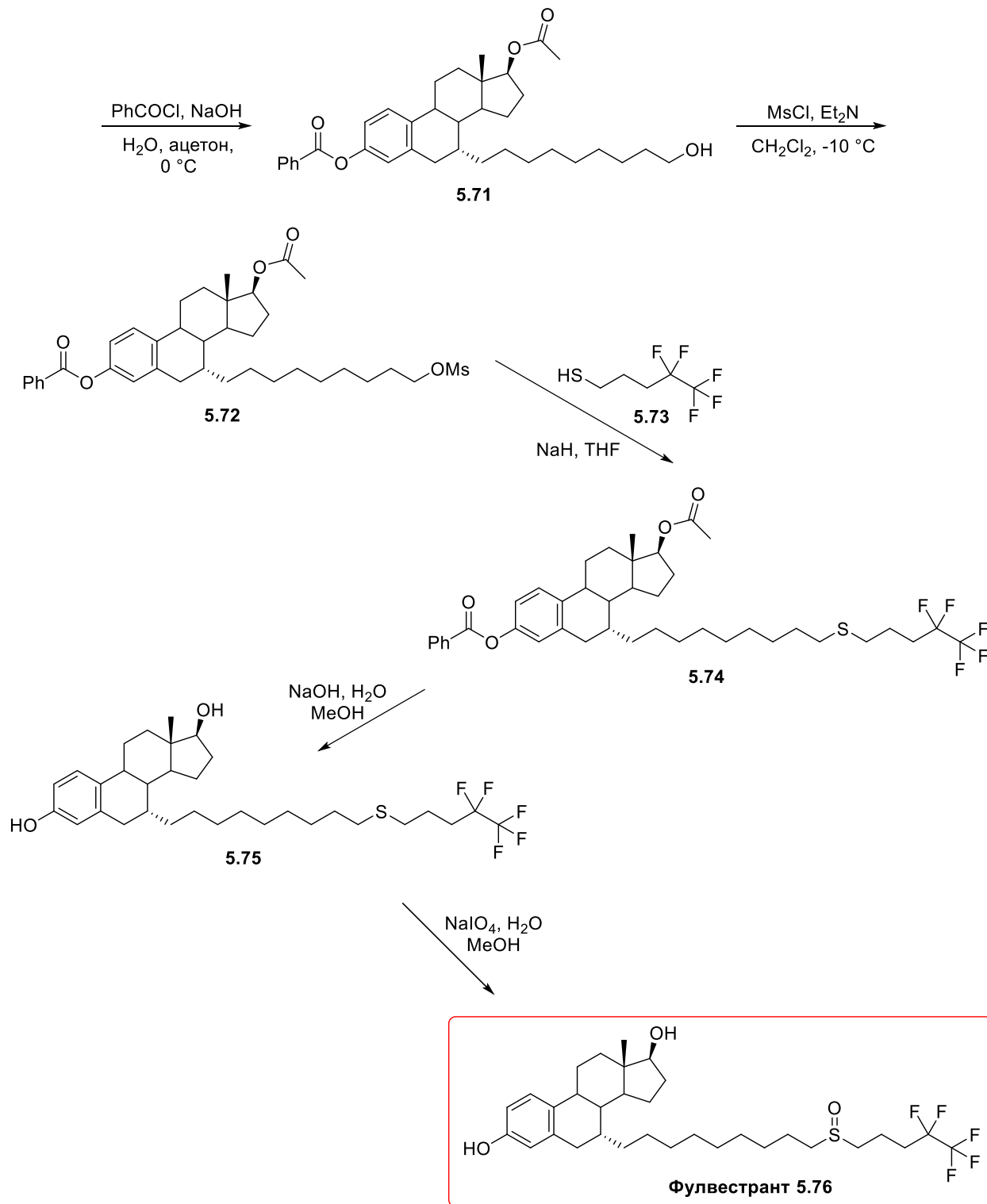


Схема 5.13 Синтеза фулвестранта.

Група истраживача испред компаније *AstraZeneca* је 2010. године објавила економичнији синтетски пут добијања фулвестранта, за комерцијалну производњу. Како је полазни стероид за синтезу веома скуп, главни циљ је да се сав материјал искористи максимално ефикасно. Тако, према овом поступку, синтетски пут подразумева претходну изградњу сулфидног бочног ланца који се затим адира на стероид. Управо ова стереоселективна 1,6-адиција органокупрата на стероидни диенон, праћена бакар катализованом ароматизацијом А-прстена, представља кључне поступке у синтези. Ова метода је значајно ефикаснија у погледу искоришћавања скупог стероидног полазног једињења, што овај поступак чини погодним и у производњи индустријских размера.

Најпре се синтетише Грињарев реагенс из бромида **5.77** који се затим адира на С-7 положај стероида **5.65** у присуству CuCl као катализатора. Реакција се изводи на $-34\text{ }^\circ\text{C}$, а настаје једињење **5.78** у облику стереоизомерне смеше на С-7. Након тога се помоћу смесе CuBr_2 и LiBr врши ароматизација енона **5.78** и накнадна базна хидролиза С-17 ацетатне функције, при чему настаје једињење **5.79**. Следи оксидација сулфида до сулфооксида помоћу H_2O_2 и раздвајање стереоизомера, како би се добио само 7α -епимер (**фулвестрант, 5.76**), у приносу од око 65% (Схема 5.14).

Стероидна једињења учествују у само четири синтетске фазе, што овај поступак чини економичнијим од претходног у коме стероидна једињења учествују у чак 10 синтетских фаза.

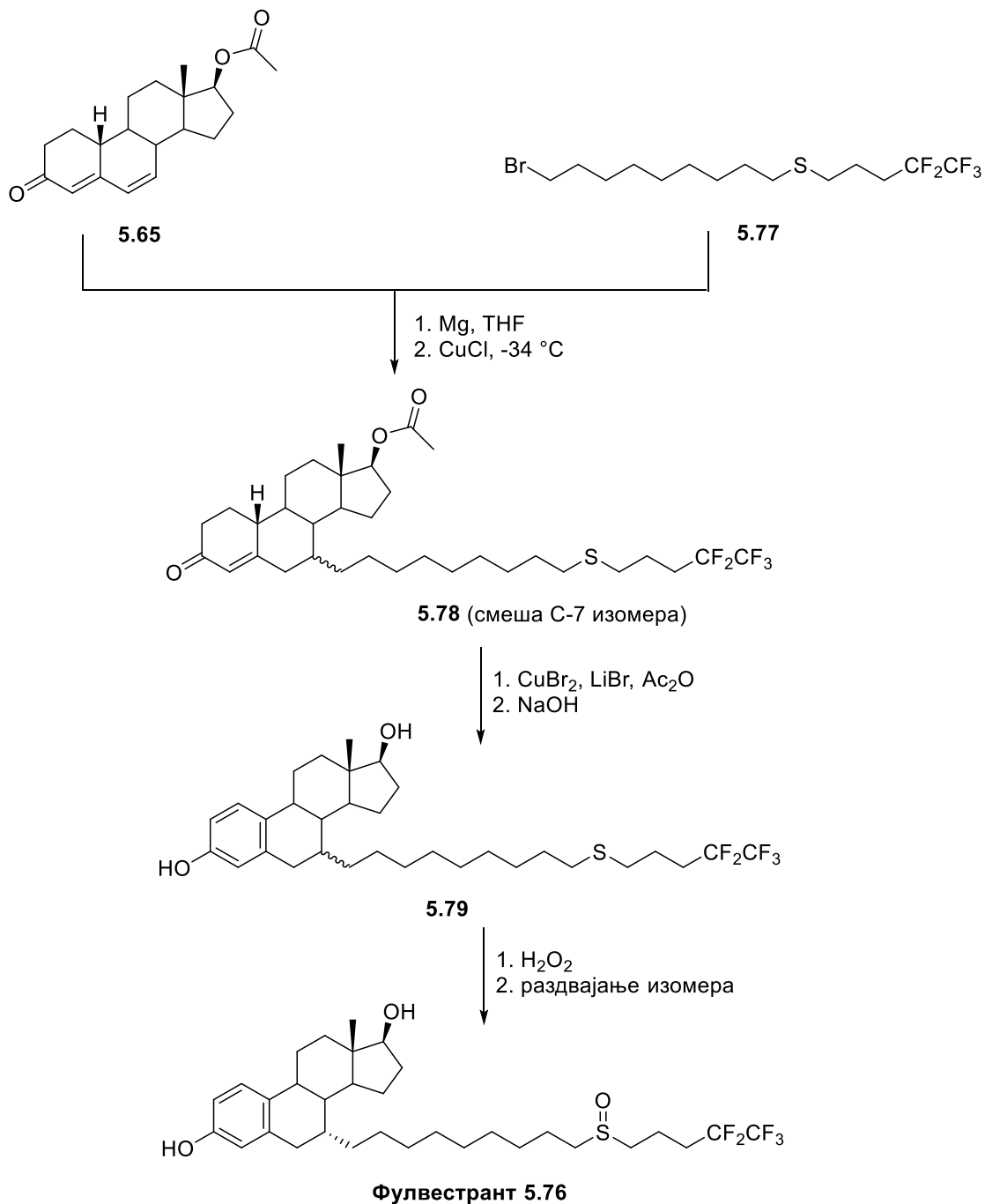
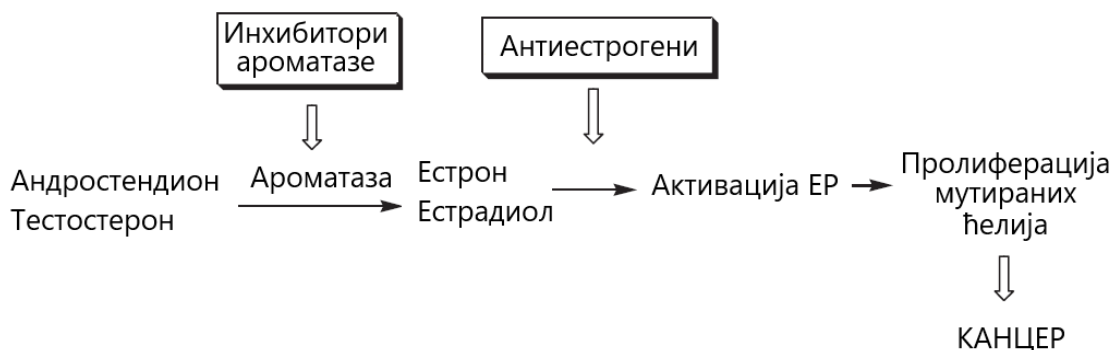


Схема 5.14 Економичнија синтеза фулвестранта.

5.5.2 Инхибитори ензима ароматазе

Недостатак тамоксифена је у томе што није чист антиестроген и што након дуге употребе долази до враћања метастазних тумора који су још увек хормон-сензитивни. Алтернативна стратегија за постизање антиестрогених ефеката је **инхибиција ароматазе**, ензима одговорног за биосинтезу

естрадиола и естрона из андрогена. У третману хормон зависних канцера дојке, студије су утврдиле супериорност инхибитора ароматазе у односу на тамоксифен, који блокира способност тумора да искористи естроген, док ИА смањују ниво естрогена у телу (Слика 5.8).



Слика 5.8 Различити путеви спречавања развоја естроген зависних тумора.

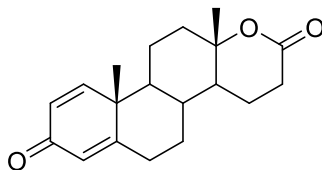
Ароматаза (CYP19) је цитохром P450 ензим који катализује уклањање C-19 метил групе у виду молекула мравље киселине, омогућавајући стварање ароматичног А прстена који је карактеристичан за естрогене. Ароматаза се налази у многим ткивима као што су гонаде (полне жлезде), мозак, масно ткиво, плацента, крвни судови, кожа и кости, али је такође присутна и у ћелијама карцинома дојке.

Инхибитори ароматазе (ИА) се користе у терапији карцинома дојке код жена у постменопаузи, за које је примарни извор естрогена активност ароматазе у масном ткиву дојке, костију, централном нервном систему. Док, код жена у пременопаузи, употреба инхибитора ароматазе нема задовољавајући ефекат јер доводи до непотпуне супресије естрогена и повећане стимулације полних жлезда. Инхибиција ароматазе, посебно лековима треће генерације, доводи до скоро потпуне елиминације естрогена и из тог разлога неки од лекова имају побољшане клиничке резултате у односу на тамоксифен у лечењу рака дојке. Важно је да инхибитори буду иреверзибилни и високоселективни за ароматазу, јер су и други ензими стероидогенезе такође цитохром P450 ензими, као и ароматаза.

Инхибитори ароматазе се на основу хронолошког развоја и њихове клиничке примене деле на *прву, другу и трећу* генерацију, а према хемијској структури класификују се на *стероидне* (тип I) и *нестероидне* (тип II).

5.5.2.1 Прва генерација инхибитора ароматазе

- ❖ Један од најраније коришћених стероидних D-модификованих инхибитора ароматазе у третману канцера дојке је **тестолактон (5.80, Теслак, Слика 5.9)**. Иако се тестолактон користио од 1960. године, све до 1979. се није знало да његова антитуморска активност потиче од инхибиције ароматазе. Међутим, због каснијих открића ефикаснијих инхибитора ароматазе не користи се више у лечењу канцера дојке.



Слика 5.9 Тестолактон (**5.80**).

❖ **Аминоглутетимид** (Елиптен, Цитадрен, Ориметен) је први инхибитор ароматазе који је проучаван у клиничким студијама хормон-зависног карцинома дојке. Аминоглутетимид, као нестероидни инхибитор, инхибира P450 ензиме интеракцијом са гвожђем из хема и према томе, може да инхибира и друге цитохром P450 ензиме, као што су ензими који учествују у продукцији алдостерона и кортизола. Поред тога што инхибира ароматазу, аминоглутетимид инхибира раскидање бочног низа холестерола који катализује ензим P450_{SCC} („side-chain cleavage“), што изазива потребу за додатном терапијом у смислу надокнађивања кортикостероида. Бројна испитивања показала су клиничку ефикасност комбинације терапије аминоглутетимида и кортикостероида у третману хормон-зависног канцера дојке.

Синтеза аминоглутетимида (**5.89**) започиње нуклеофилном супституцијом 1-хлор-4-нитробензена (**5.81**) са метил-цијано-ацетатом при чему се добија (нитрофенил)цијано-ацетат (**5.82**), који је алкилован са диетил-сулфатом у присуству Et₃N, дајући дериват **5.83**. Хидролиза и декарбоксилација овог цијано-естра помоћу K₂CO₃ у воденом MeOH даје арилбутиронитрил **5.84**. У наредној фази, Мајклова адиција са метил-акрилатом ствара адициони производ **5.85** који је хидролизован до цијано-киселине **5.86**. Разлагањем рацемске цијано-киселине **5.86** (–)-цинхонидином даје жељени (*R*)-енантиомер **5.87**. Кисело-катализованом циклизацијом овог једињења у кључалом толуену настаје glutаримидни дериват **5.88**. Финалном хидрогенизацијом нитро групе до amino, преко Pd/C, настаје (*R*)-аминоглутетимид (**5.89**, Схема 5.15).

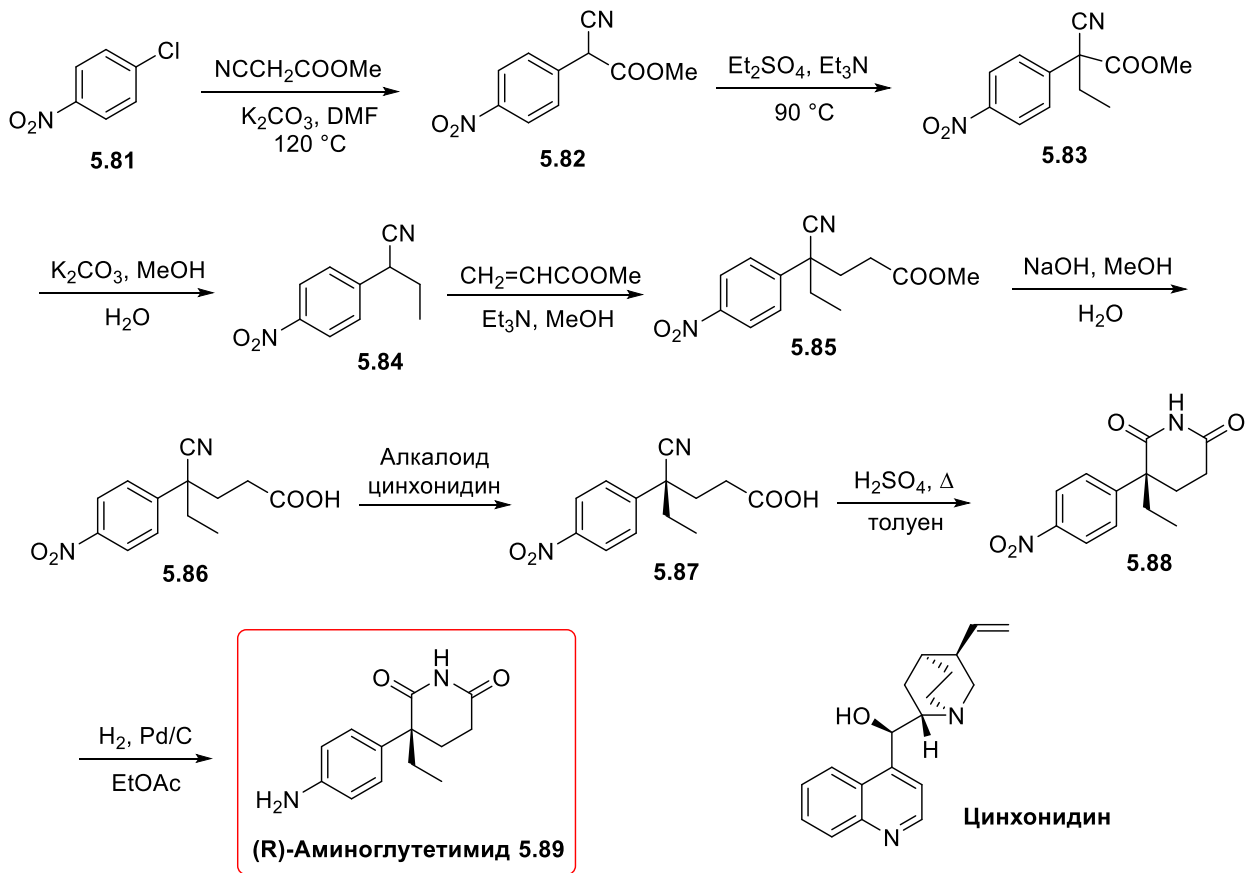


Схема 5.15 Синтеза аминоклутетимида.

5.5.2.2 Друга генерација инхибитора ароматазе

❖ **Форместан** (Лентарон) је селективни стероидни инхибитор ароматазе друге генерације, који је први ИА признат за општу клиничку примену у лечењу карцинома дојке у Европи. Ово једињење је прво описано као компетитивни инхибитор, али се касније показало да је његово везивање за ароматазу ипак неповратно. Присуство C-19 метил групе је од суштинског значаја, пошто је утврђено да 19-нор дериват није инхибитор ароматазе, а такође је и 4-хидрокси група есенцијална за активност. Главни недостатак је што се мора примењивати интрамускуларно, с обзиром на то да није активан кад се уноси орално, тако да више није толико примењиван као неки други орално активни ИА.

Форместан се може добити из андрост-4-ен-3,17-диона (**5.90**), који се најпре преведе у смесу 4 α ,5 α - и 4 β ,5 β -епоксида **5.91**. Кисело катализованом отварањем оксиранског прстена настаје жељени 4-хидроксиандрост-4-ен-3,17-дион (**5.92**, Схема 5.16).

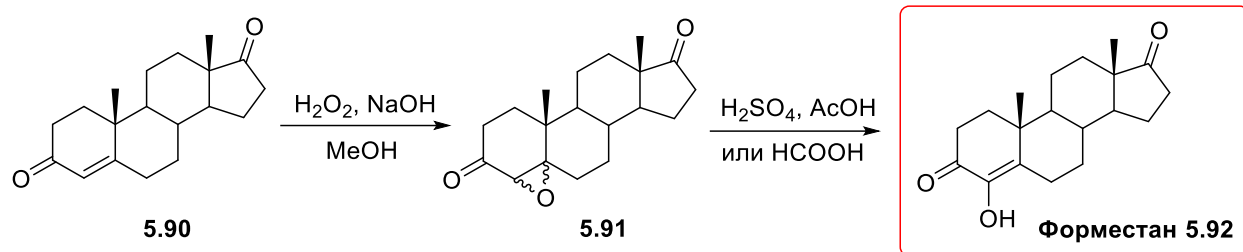


Схема 5.16 Синтеза форместана.

Новији приступ у синтези форместана подразумева употребу 5 α -андрост-3-ен-17-она (**5.93**) као полазног једињења, који се преводи у 3 α ,4 β -диол **5.95** на два начина: преко еоксида **5.94** (пут А) или директним путем (Б). У наредној фази се диол **5.95** оксидује са диметил-сулфоксидом у присуству анхидрида трифлуорсирћетне киселине (ТФАА), и уз накнадно третирање са ТЕА, до 3-хидрокси-2-ен-4-она **5.96**, који се затим у базној средини изомеризује у 4-хидрокси-4-ен-3-он дериват **5.92**, **форместан** (Схема 5.17).

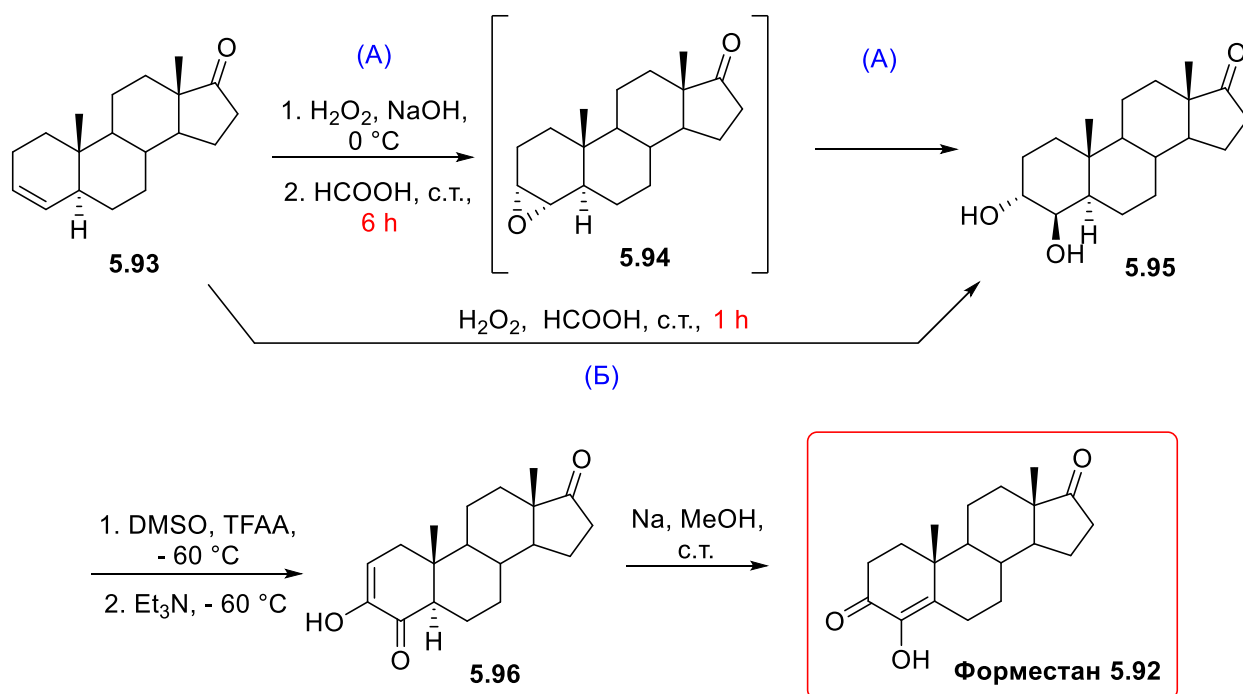


Схема 5.17 Синтеза форместана (новији метод).

❖ Другој генерацији инхибитора ароматазе, поред стероидног форместана, припадају и нестероидни инхибитори фазрозол и роглетимид, с тим што роглетимид због своје слабе активности никада није доспео на тржиште.

Фазрозол (Афема) је нестероидни дериват имидазола, веома потентни и високо селективни инхибитор ароматазе. У формирању координационе везе са атомом гвожђа из хем простетичке

групе⁴ учествује Н-2 атом фадрозол, а присутне су и водоничне везе (нитрилна група) и хидрофобне интеракције (ароматични прстен) у активном месту ароматазе.

Полазно једињење у синтези фадрозол је етил-4-(пиридин-2'-ил)бензоат (**5.97**). Прва фаза подразумева оксидацију пиридинског прстена помоћу *m*-CPBA (метахлорпербензоева киселина), при чему се добија *N*-оксидни дериват **5.98**. Увођење нитрилне групе у С-6 положај пиридина се постиже помоћу калијум-цијанида у присуству диметил-сулфата, након чега следи редукција нитрила **5.99** до amino-интермедијера, а затим сукцесивно формирање одговарајућег формаמידног деривата **5.100** помоћу метил-формијата. Након тога, у присуству фосфор оксихлорида долази до Вилсмајерове кондензације и формирања имидазо[1,5-*a*]пиридина **5.101**. Следи селективна хидрогенизација двоструких веза пиридинског прстена преко Ra-Ni као катализатора, затим базна хидролиза естра **5.102** и превођење добијене киселине у ацил-хлорид **5.103**, помоћу тионил-хлорида. У реакцији ацил-хлорида **5.103** са амонијаком, најпре настаје амид који се помоћу фосфор-оксихлорида или тионил-хлорида преводи у нитрил, при чему настаје жељени **фадрозол (5.104, Схема 5.18)**.

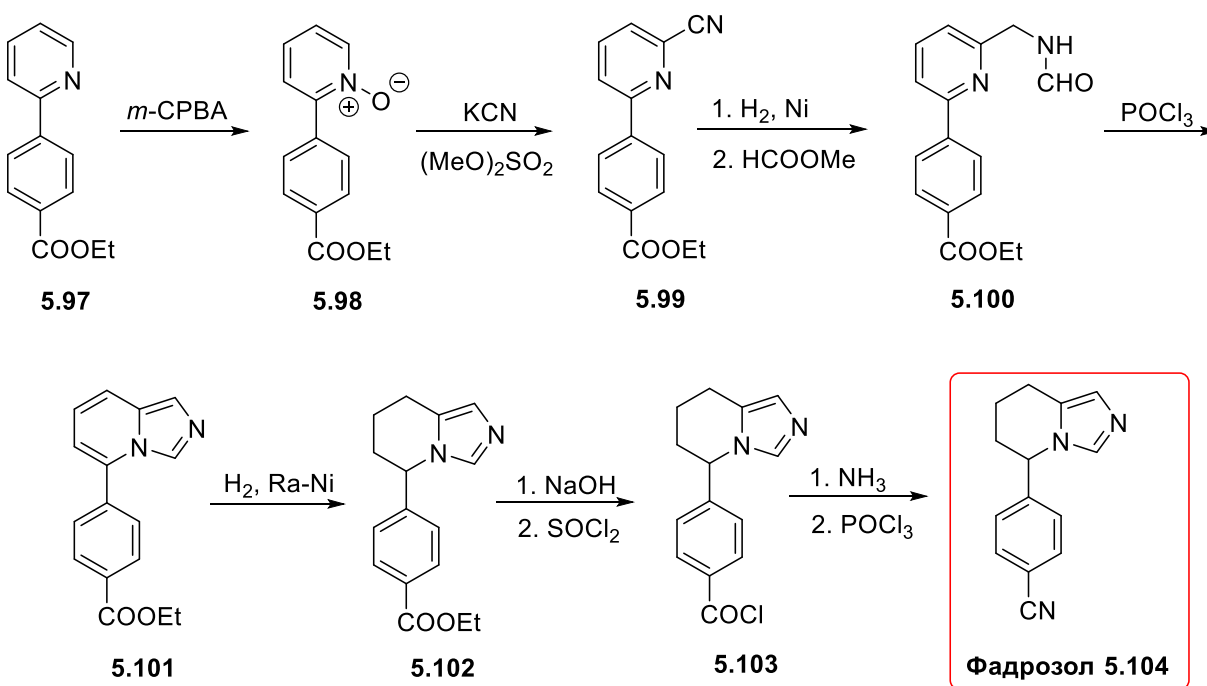


Схема 5.18 Синтеза фадрозол.

5.5.2.3 Трећа генерација инхибитора ароматазе

Трећа генерација нестероидних инхибитора ароматазе (тип II) обухвата триазолске деривате анастрозол, ворозол и летрозол, који су веома моћни и специфични инхибитори ароматазе и који

⁴ Хем је простетичка група која се састоји из порфиринског прстена, који је изграђен из четири пиролова прстена повезана метинским мостовима, и централног атома гвожђа.

омогућавају скоро потпуну супресију естрогена. Имају предност у односу на аминоклутетимид и фазрозол јер не показују афинитет према другим цитохром P450 ензимима стероидогенезе. Ови инхибитори имају широку клиничку примену.

- ❖ **Анастрозол** (Аримидекс) је најдетаљније испитани инхибитор ароматазе треће генерације. Веома је снажан, са дневном дозом од само 1 mg. Користи се за ER+ карцином дојке, као и за превенцију рака дојке код особа са високим ризиком. Узима се орално.

Синтеза анастрозола почиње S_N2 супституцијом комерцијално доступног 3,5-бис(бромметил)толуена (**5.105**) помоћу калијум-цијанида и катализатора тетрабутиламонијум-бромида, који потпомаже фазни трансфер. Добијени бис-нитрил **5.106** је затим депротонан помоћу натријум-хидрида у диметилформаиду, а затим у присуству вишка метил-јодида настаје бис-диметилвани производ **5.107**. Након тога, вршена је Вол-Зиглерова реакција бромовања једињења **5.107** помоћу *N*-бромсукцинимиди (NBS) и каталитичке количине бензоил-пероксида, који је иницијатор радикалске реакције. У финалној фази, S_N2 супституцијом бензил-бромида **5.108** са натријум-триазолом, настаје **анастрозол (5.109)**, (Схема 5.19).

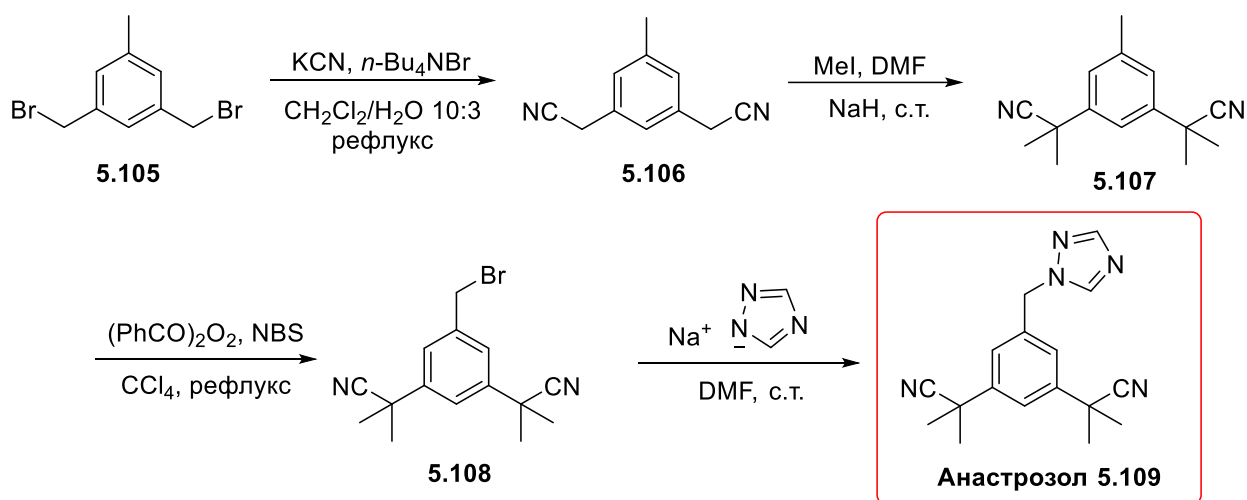


Схема 5.19 Синтеза анастрозола.

- ❖ **Летрозол** (Фемара) је инхибитор ароматазе који се користи у лечењу хормон-зависног карцинома дојке након хируршког одстрањивања тумора. *In vitro*, летрозол је 170 пута снажнији од аминоклутетимида, 19 пута више од анастрозола и 6 пута више од форместана, према хуманој ароматази. Такође делује врло селективно.

Синтеза летрозола је веома једноставна. У првој фази, S_N2 супституцијом брома код 4-бромметил-бензонитрила (**5.110**), са 1,2,4-триазолом у метилен-хлориду, настаје *N*-*p*-цијанобензилни дериват триазола **5.111**. Депротоновање једињења **5.111** у диметилформаиду помоћу калијум-терц-бутоксида је праћено адицијом *p*-флуорбензонитрила, при чему у реакцији нуклеофилне ароматичне супституције настаје **летрозол (5.112)**, (Схема 5.20).

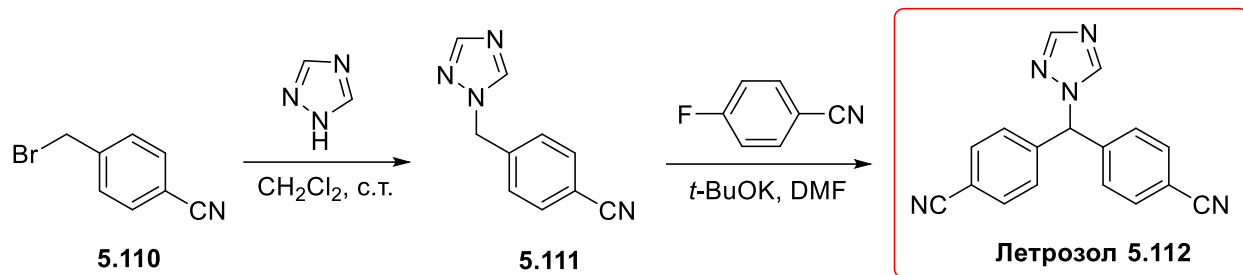


Схема 5.20 Синтеза летрозола.

❖ **Ексеместан** (Аромазин) је високоселективни стероидни (тип I) инхибитор ензима ароматазе. Пошто се иреверзибилно везује за ароматазу, доводи до њене трајне инактивације, чак и након што се лек избаци из система. Утврђено је да је присуство двоструке везе на C-1 атому од суштинског значаја за активност. Због стероидне структуре, ексеместан поседује андрогена (мушка хормонална) својства. Таква употреба повезана је са нуспојавама карактеристичним за стероиде, као што су добијање на тежини и акне. Такође, с обзиром на то да ексеместан делује као слаб андроген, претпоставља се да може чак да повећава густину костију, поред тога што помаже у контроли рака дојке.

Синтеза ексеместана започиње припремом Вилсмајер–Хаковог реагенса (хлориминијум јон) **5.113**, који се добија рефлуктовањем фосфорокси-хлорида, параформалдехида и диметиламин хидрохлорида у изопентанолу, на 130 °С. Истовремено се уклања вода из реакционе смеше помоћу Дин–Штарковог сепаратора. Након хлађења до 10-15 °С, комерцијално доступни болденон (17β-хидроксиандрост-1,4-диен-3-он, **5.114**) се дода у реакциону смесу и рефлуктује, при чему се добија 6-метилен дериват **5.115**. Након тога, Џонсовом оксидацијом (CrO₃/H₂SO₄(aq)) 17-хидроксилне групе једињења **5.115** у ацетону на -10 °С, добија се **ексеместан (5.116)**, (Схема 5.21).

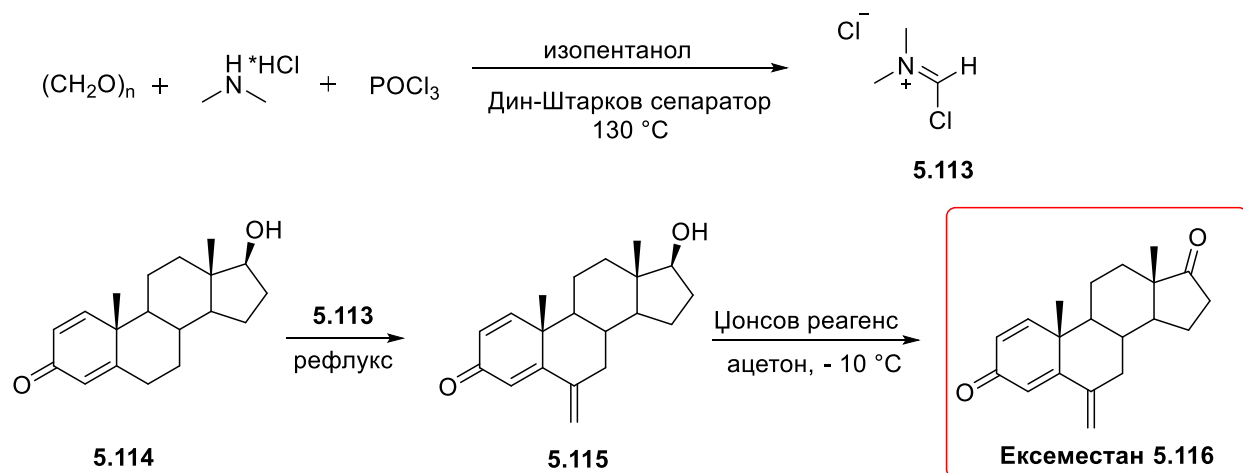


Схема 5.21 Синтеза ексеместана.

5.6 Хормонски лекови у терапији андроген зависног карцинома простате

- **Андрогени** су стероидни хормони који стимулишу и контролишу мушке примарне и секундарне полне карактеристике. Испољавају своје дејство везивањем за нуклеарни рецептор који се назива **андрогени рецептор (АР)**, а сам комплекс делује као фактор транскрипције, на сличан начин као и код естрогена. Главни андрогени су тестостерон (Т) и његов редуковани метаболит 5 α -дихидротестостерон (ДХТ), који има већи афинитет за АР од тестостерона.
- **Карцином простате** је једно од најчешћих обољења у мушкој популацији (после кардиоваскуларних болести и карцинома плућа), а делимично се приписује андрогенима. Наиме, већина тумора простате је зависна од андрогена, што значи да андрогени хормони утичу на пролиферацију малигнућ ћелија путем интеракције са АР. Из тог разлога, хормонско лечење канцера простате заснива се на 1. блокирању деловања андрогена или на 2. смањењу концентрације циркулишућих андрогена. Ово се може постићи директно применом антиандрогена или индиректно инхибицијом ензима 17 α -хидроксилаза/17,20-лијазе и 5 α -редуктазе. Међутим, проблем је у томе што неке андроген-зависне туморске ћелије могу да се трансформишу у андроген-независне, тако да неке малигне ћелијске популације преживљавају упркос комплетном уклањању андрогена и могу да наставе са ширењем и на околна ткива.

5.6.1 Антиандрогени лекови

Антиандрогени или антагонисти андрогена су супстанце које се везују за АР и тиме спречавају везивање природних стероида, пре свега тестостерона и дихидротестостерона. На тај начин блокирају експресију андрогене активности директно у циљној ћелији и ткивима. Антиандрогени се користе у терапији различитих тзв. **андроген-зависних обољења**, као што су бенигна хиперплазија простате, карцином простате, карцином мозга, карцином дојке и оваријума, хирзутизам, акне, себореја и друго.

С обзиром на њихову хемијску структуру, антиандрогени се могу поделити на две групе:

- а) Нестероидни антиандрогени
- б) Стероидни антиандрогени.

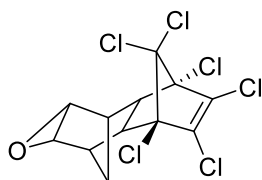
5.6.1.1 Нестероидни антиандрогени (НСАА)

Једињења која припадају овој групи антиандрогена се могу поделити у три веће групе:

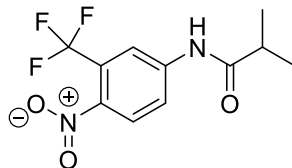
1. Алифатична и алициклична једињења – показало се да деривати циклодиена, као што је пестицид **диелдрин (5.117)**, Слика 5.10) инхибирају везивање ДХТ за специфичне рецепторе у простати.
2. Ароматична једињења – од свих нестероидних антиандрогена, **флутамид (5.118)**, Слика 5.10) је највише проучаван и први је нестероидни антиандроген. Не делује на АР, али се метаболише хидроксилацијом до активних врста. Овај метаболит инхибира и преузимање андрогена и

везивање андрогена за њихове рецепторе у циљним ткивима. У ову класу лекова спада и **бикалутамид (5.119)**, Слика 5.10).

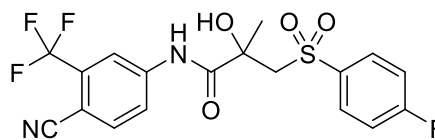
3. Хетероциклична једињења – најпознатији представник је **нилутамид (5.120)**, Слика 5.10) који се користи у третману канцера простате, а има предност у односу на флутамид јер има дуже време полураспада, што омогућава његову примену само једанпут дневно. Релативно слабо компетитује за андрогене рецепторе и спречава *in vivo* транслокацију андрогених рецептора. Још један представник ове групе антиандрогена је и **ензалутамид (5.121)**, Слика 5.10).



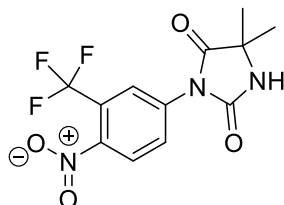
Диелдрин 5.117



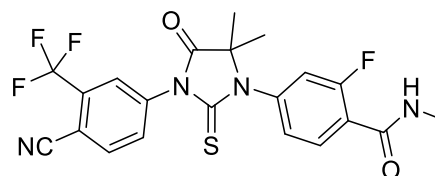
Флутамид 5.118



Бикалутамид 5.119



Нилутамид 5.120



Ензалутамид 5.121

Слика 5.10 Структуре нестероидних антиандрогена.

❖ **Флутамид** (Еулехин) је нестероидни антиандроген који се првенствено користи за лечење рака простате, мада се може користити и у лечењу акни и високог нивоа андрогена код жена. Делује као **селективни андроген рецептор модулатор (САРМ)**, компетитујући са природним андрогенима у везивању за АР у ткиву простате и тиме их спречава да стимулишу раст ћелија карцинома простате. Флутамид се у телу задржава релативно кратко, због чега је неопходно узимати га више пута дневно. Споредни ефекти код мушкараца су појава гинекомастије, валунзи, смањена мишићна и коштана маса и повећан ризик од прелома. Код жена се флутамид, добро подноси и не омета овулацију. Једини чести нежељени ефекат флутамида код жена је сува кожа.

Добија се полазећи од трифлуорметилбензена, нитровањем у *m*-положају, при чему настаје нитро дериват **5.122**. Редуктивним ациловањем нитро једињења до одговарајућег *N*-ацилованог амина **5.123** се постиже помоћу спрашеног гвожђа у изобутерној киселини. Метода је погодна јер се 3-трифлуорметилнитробензен преводи у одговарајући амид јефтином изобутерном киселином и гвожђем у праху, без икаквог анилинског интермедијера и без превођења карбоксилне киселине у ацил-хлорид или анхидрид. На крају се поново врши нитровање бензеновог прстена, али сада у положају 4 у односу на ациламино групу, при чему настаје **флутамид (5.118)**, Схема 5.22).

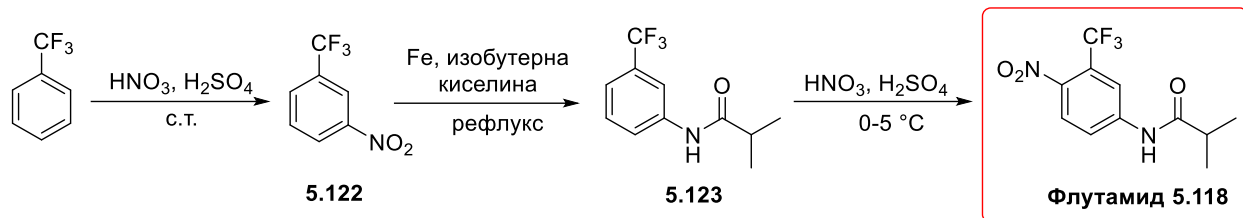


Схема 5.22 Синтеза флутамида.

❖ **Бикалутамид** (Касодекс) је антиандроген који се првенствено користи за лечење узнапредовалог карцинома простате. Такође се може користити за лечење прекомерног раста косе код жена, у хормонској терапији за трансродне особе, као и за лечење раног пубертета код дечака. Уобичајени нежељени ефекти код мушкараца укључују повећање дојки и њихову осетљивост, валунге. Бикалутамид се ретко повезује са случајевима оштећења јетре и плућне токсичности.

Бикалутамид је рацемска смеша која се састоји од једнаког односа (*R*) и (*S*) енантиомера. Прва фаза синтезе подразумева купловање метакрилоил-хлорида или 2-метил-2-пропеноил-хлорида (**5.124**) са дисупституисаним анилином **5.125**, при чему се добија амид **5.126**, који се затим трансформише у епокси дериват **5.127** оксидацијом са *m*-хлорпербензоевом киселином (*m*-CPBA) и у присуству антиоксиданса 4-метил-2,6-ди-*терц*-бутилфенола (**A**). Овај реагенс делује као стабилизатор диетил-етра, тетраhydroфурана и осталих хемикалија, чиме се спречава формирање експлозивних пероксида. Кондензацијом интермедијера **5.127** са 4-флуортиобензеном, у присуству NaH, добија се флуор-фенилтио дериват **5.128**, који се финално оксидује са *m*-CPBA у дихлорметану до жељеног **бикалутамида** (**5.119**, Схема 5.23).

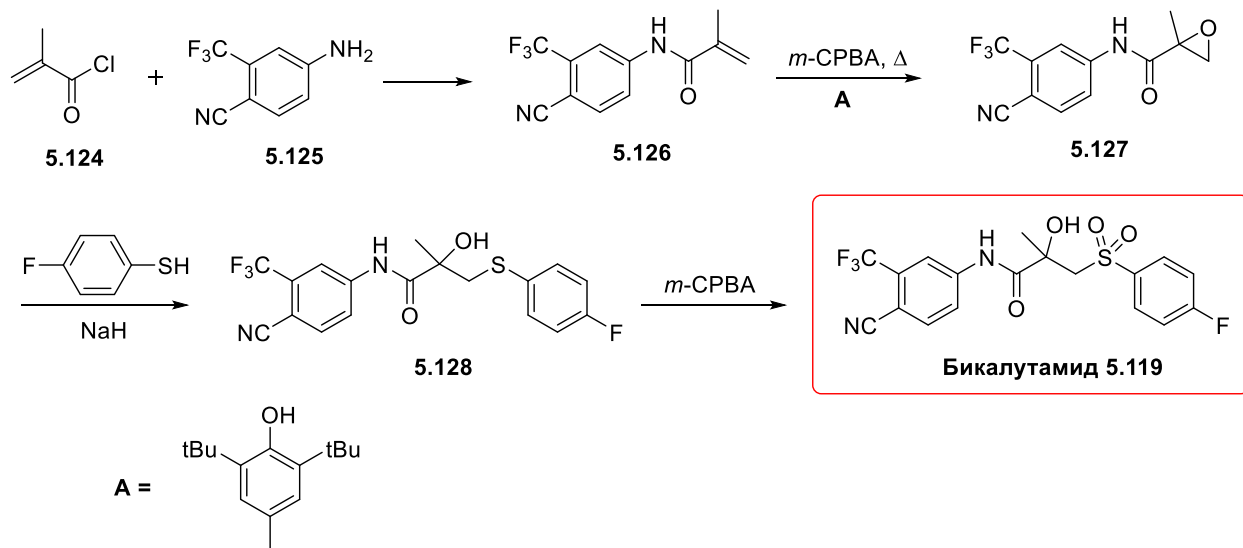


Схема 5.23 Синтеза бикалутамида.

❖ **Нилутамид** (Ниландрон, Анандрон) је нестероидни антиандроген који се користи у лечењу карцинома простате. Такође је проучаван као компонента хормонске терапије за трансродне особе и за лечење акни и себореје код жена. Лек је замењен новијим и побољшаним НСАА, бикалутамидом и ензалутамидом, због њихове боље ефикасности, подношљивости и безбедности. Нежељени ефекти код мушкараца укључују осетљивост и повећање дојки, феминизацију, сексуалну дисфункцију и валунге, док се мучнина, повраћање, поремећаји вида, повишени ниво ензима јетре и болести плућа могу јавити код оба пола. Ретко, нилутамид може да изазове респираторну инсуфицијенцију и оштећење јетре. Ови нежељени ефекти, заједно са низом повезаних смртних случајева, ограничили су употребу нилутамида.

Синтеза се може постићи на више начина али је овде приказан само један метод. 3-Трифлуорметил-4-нитро-фенилизоцијанат (**5.129**) и 2-амино-2-цијанопропан (**5.130**) се кондензују градећи имидазолидинонски дериват **5.131**. Овај интермедијер се загрева са разблаженом HCl, а затим охлади и излије у воду. Издвојени талог је **нилутамид (5.120)**, *Схема 5.24*, који може да се рекристалише из етанола.

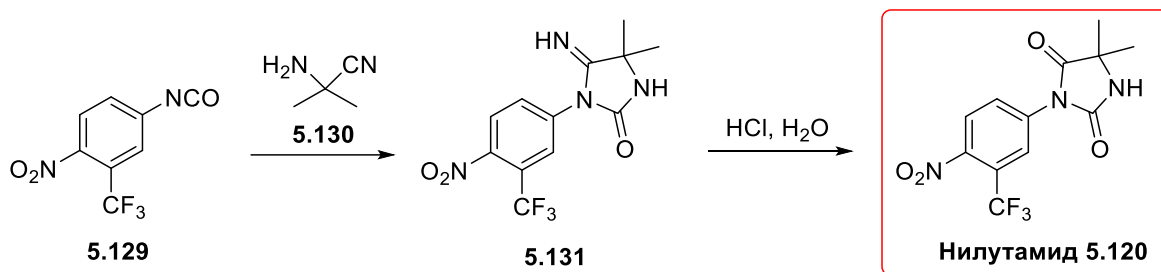


Схема 5.24 Синтеза нилутамида.

❖ **Ензалутамид** (Кстанди) је андроген рецептор антагонист, лек развијен за лечење канцера простате у метастази. Ране претклиничке студије су показале да ензалутамид такође инхибира и раст ћелија карцинома дојке. Значајни нежељени ефекти ензалутамида уочени у клиничким испитивањима укључују гинекомастију, бол/осетљивост дојке, умор, дијареју, валунге, главобољу. Остали „убичајени“ нежељени ефекти су неутропенија, визуелне халуцинације, анксиозност, когнитивни поремећај, хипертензија, сува кожа и свраб. Ензалутамид је одобрен за терапију канцера простате у САД-у 2012. године.

Синтеза почиње естерификацијом 4-бром-2-флуорбензојеве киселине (**5.132**) метанолом, у присуству сумпорне киселине као катализатора, при чему се добија метил-4-бром-2-флуорбензоат (**5.133**). Следи реакција ‘Улмановог’ типа која обухвата бакар катализовану нуклеофилну ароматичну супституцију брома арил-бромида **5.133** са 2-амино-2-метилпропионском киселином, при чему се добија киселина **5.134**. Ова киселина се затим у метанолу и у присуству тионилхлорида у два корака преводи у одговарајући метил-естар **5.135**, који се затим кондензује са изотиоцијанатом **5.136** у раствору диметилсулфоксида и изопропил-ацетата (AcIPA), при чему настаје тиоксо-имидазолидински производ **5.137**. У финалној фази синтезе се врши метил амидација естарске групе, при чему се добија **ензалутамид (5.121)**, *Схема 5.25*).

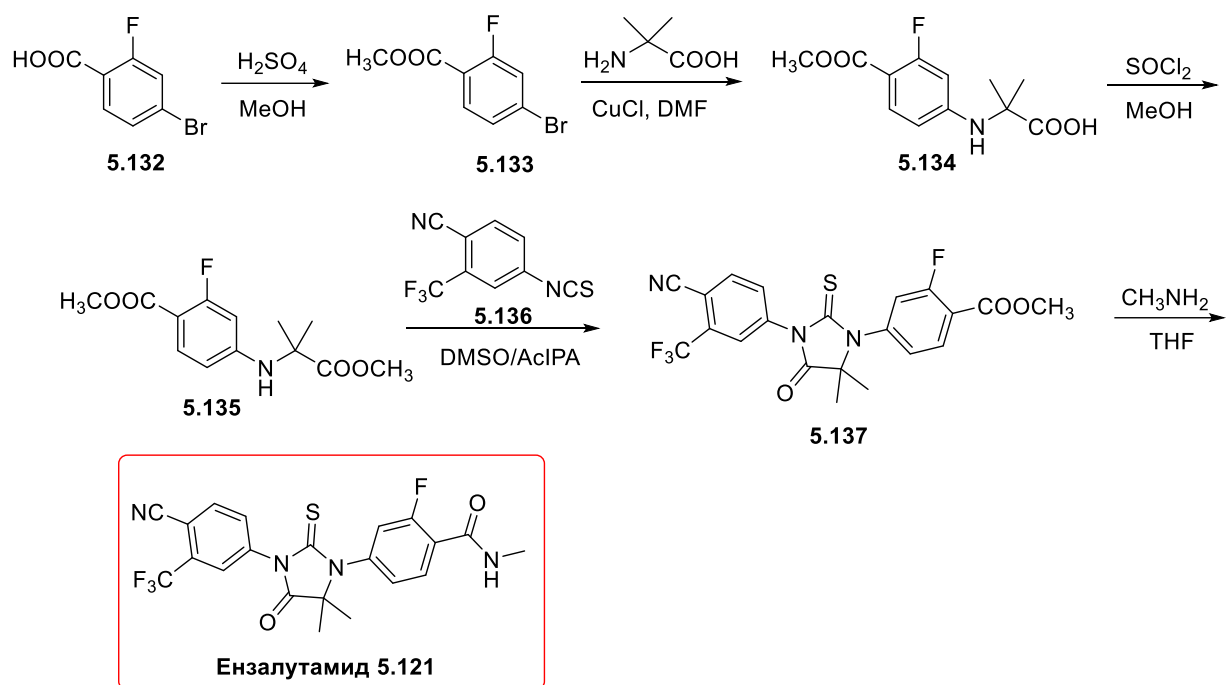
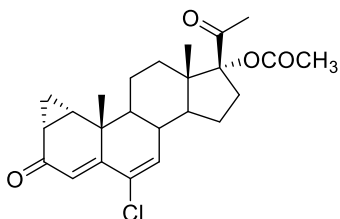


Схема 5.25 Синтеза ензалутамида.

5.6.1.2 Стероидни антиандрогени (САА)

Стероидни антиандрогени као компетитори за андрогене рецепторе обично испољавају поред антагонистичке активности у извесној мери и агонистичко деловање. Ступају такође у интеракцију и са прогестинским и глукортикоидним рецепторима, што доводи до прогестинског и глукортикоидног ефекта. У ову групу антиандрогена спадају једињења, која су моћни компетитори андрогенима при везивању за андрогене рецепторе. Међу потентнијим стероидним антиандрогенима је **ципротерон-ацетат (5.138)**, који компетитивно блокира везивање тестостерона и 5 α -дихидротестостерона за АР. Истовремено је снажан прогестин, а делује и као инхибитор лутеинизирајућег хормона, односно продукције тестостерона. Ефикасност је доказана у третману карцинома простате, због чега се широко примењује у хуманој терапији, мада су нежељени ефекти попут гинекомастије и едема стимулисали потрагу за ефикаснијим и безбеднијим лековима.



Слика 5.11 Ципротерон-ацетат (5.138).

Деривати ципротерон ацетата са истим 3-кето-4,6-диенским системом и супституентима на С-17 атому су мегестрол-ацетат, хлормадион-ацетат и медрогестон. Ова једињења испољавају снажан

антиандрогени ефекат, али као и ципротерон ацетат имају хормонална својства, посебно прогестинску активност. Из тог разлога нису чисти антиандрогени у поређењу са већином нестероидних антиандрогена.

❖ **Мегестрол-ацетат** се најчешће користи као стимулатор апетита код различитих стања и као антинеопластични (антитуморски) агенс у терапији карцинома дојке, ендометријума и простате.

Полазно једињење у синтези је 16-дехидропрегненолон-ацетат (**5.139**), који се најпре хидролизује а затим епоксидује до 16 α ,17 α -епокси једињења **5.140**. Са водоник-пероксидом се селективно епоксидује само коњугована двострука веза на 16,17 положају, а након тога нуклеофилним отварањем епоксида помоћу HBr настаје одговарајући *trans* бромхидрин **5.141**, као резултат псеудодиаксијалног отварања. У условима каталитичке хидрогенизације преко паладијума у присуству амонијум-ацетата, врши се само хидрогенолиза бромида, иако је присутна и двострука веза. Сукцесивном Опенауеровом оксидацијом интермедијерног 17-хидроксипрегненолона настаје коњуговани кетон, 17-хидроксипрогестерон (**5.142**), који реагује са вишком етилен-гликола у киселој средини, дајући одговарајући *bis*-ацетал **5.143**. Даља оксидација помоћу *m*-CPBA води грађењу 5 α ,6 α -епоксида, као последица реакције са стерно приступачније α стране молекула. У наредној фази, у реакцији са метилмагнезијум-бромидом долази до диаксијалног отварања епоксидног прстена, при чему настаје 5 α -хидрокси-6 β -метил дериват **5.144**. Након тога, диацеталне заштите се уклањају хидролизом помоћу смесе ацетона и минералне киселине. Даље третирање диола **5.145** са киселином доводи до дехидратације, уз настајање интермедијерног коњугованог кетона **5.146**. Коначно, дехидрогенацијом помоћу хлоранила (2,3,5,6-тетрахлор-парабензохинон) а затим ацетиловањем деривата **5.147** настаје **мегестрол-ацетат** (**5.148**, Схема 5.26).

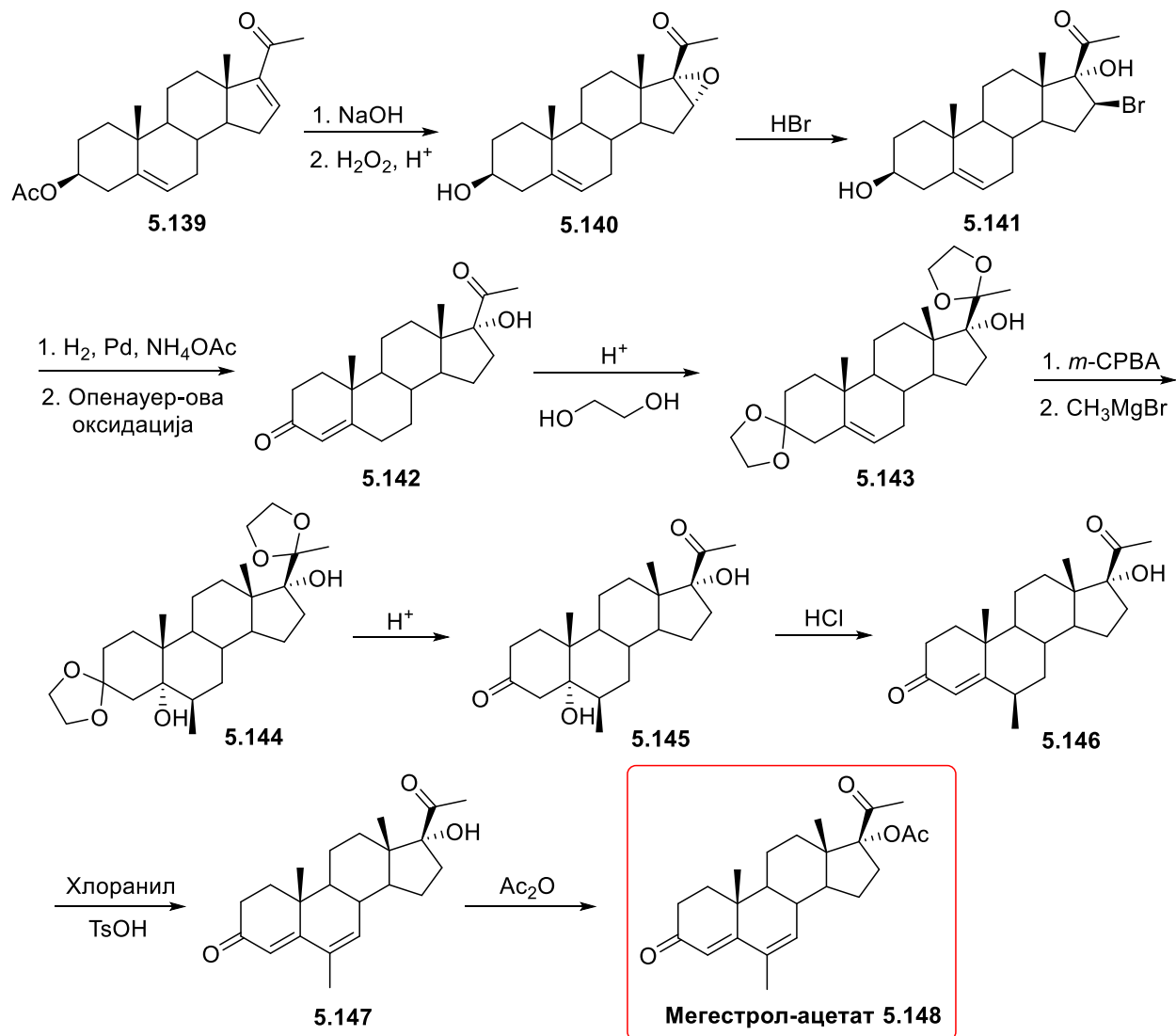


Схема 5.26 Синтеза мегестрол-ацетата.

❖ **Хлормадион-ацетат** је стероидни прогестин са додатним антиандрогеним и антигонадотропним (тако и антиестрогеним) ефектима. Користи се у терапији различитих поремећаја менструалног циклуса, обилних крварења, ендометриозе итд.

Првих неколико фаза синтезе хлормадион-ацетата је потпуно идентично као у случају мегестрол-ацетата, све до једињења **5.142**. Након тога се ради најпре ацетиловање хидроксилне групе у положају C-17, у присуству *p*-толуенсулфонске киселине (TSA), након чега се дехидрогенацијом В прстена помоћу хлоранила добија 4,6-диен-3-онски дериват **5.149**. Следи епоксидација електрофилније двоструке везе при чему се стереоселективно добија α епоксид **5.150**, који се већ у наредној фази подвргава киселом отварању оксиранског прстена и увођењу хлора у положај C-6, при чему настаје **хлормадион-ацетат (5.151)**, (Схема 5.27).

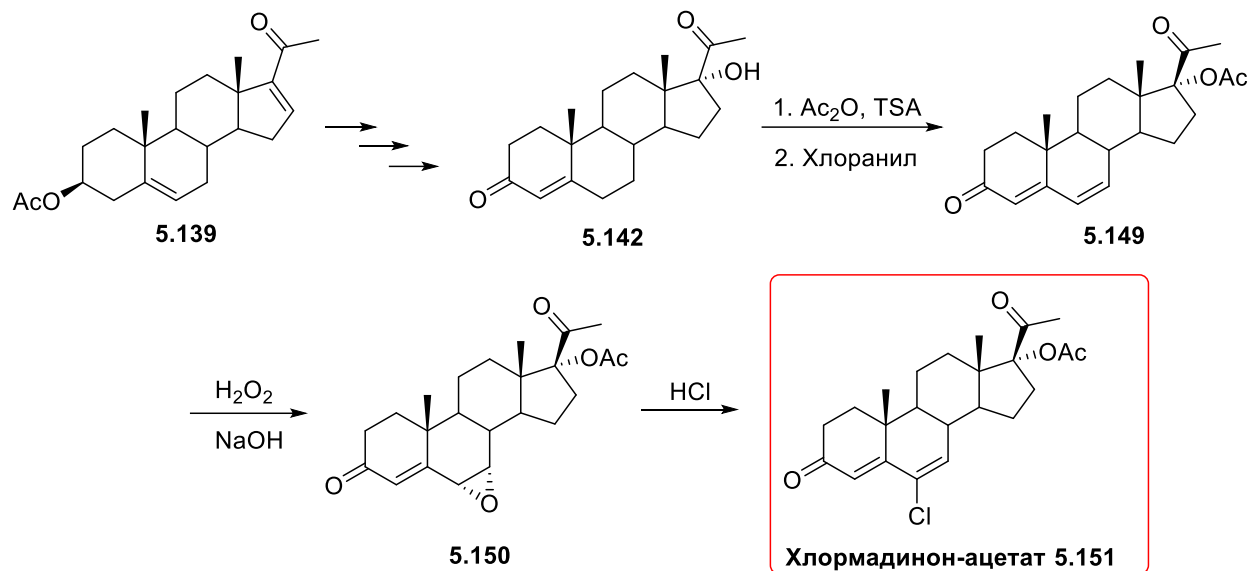
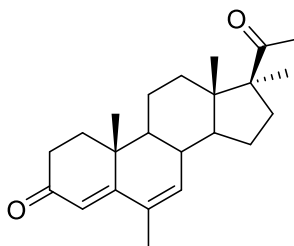


Схема 5.27 Синтеза хлормадинон-ацетата.

❖ **Медрогестон (5.152, Слика 5.12)** се раније користио у терапији ендометријског канцера и у неким случајевима канцера дојке, док се код мушкараца примењивао у терапији бенигне хиперплазије (повећања) простате. Данас се користи у хормонској супституционој терапији у менопаузи.



Слика 5.12 Медрогестон 5.152.

❖ Велики број стероидних једињења са кисеониковим атомом на C-17 атому се показао као антагонист андрогена. Вероватно најтемељније је проучаван антагонист алдостерона, спиронолактон. **Спиронолактон** (Алдактон) је лек који се првенствено користи за лечење накопљања течности услед срчане инсуфицијенције, ожиљака јетре или болести бубрега. Такође се користи у лечењу раног пубертета код дечака, акни и прекомерног раста длака код жена и као део хормонске терапије код трансродних особа.

У првој фази синтезе врши се адисија етинил-групе на C-17 кето групу дехидроепиандростерона (ДХЕА, 5.153), употребом литијум-ацетилида у течном амонијаку, при чему настаје 17 α -етинил дериват 5.154. Сукцесивним реакцијама овог једињења са метилмагнезијум-бромидом а затим са угљеник(IV)-оксидом настаје одговарајућа киселина 5.155. Редукцијом троструке везе водоником преко Pd/CaCO₃ настаје одговарајући дериват акрилне киселине 5.156, који се даље третира *p*-толуенсулфонском киселином без претходне изолације, што води циклизацији до незасићеног

лактонског интермеђијера. Двострука веза се затим хидрогенизује у присуству Pd/C система, а резултујући лактон **5.157** даље подлеже Опенауеровој оксидацији, дајући андрост-4-ен-3-он 17-лактонски дериват **5.158**. Даљом оксидацијом овог једињења помоћу хлоранила настаје диенон **5.159**, који у финалној реакцији са тиаоацетатом даје жељени **спиронолактон (5.160)**, Схема 5.28).

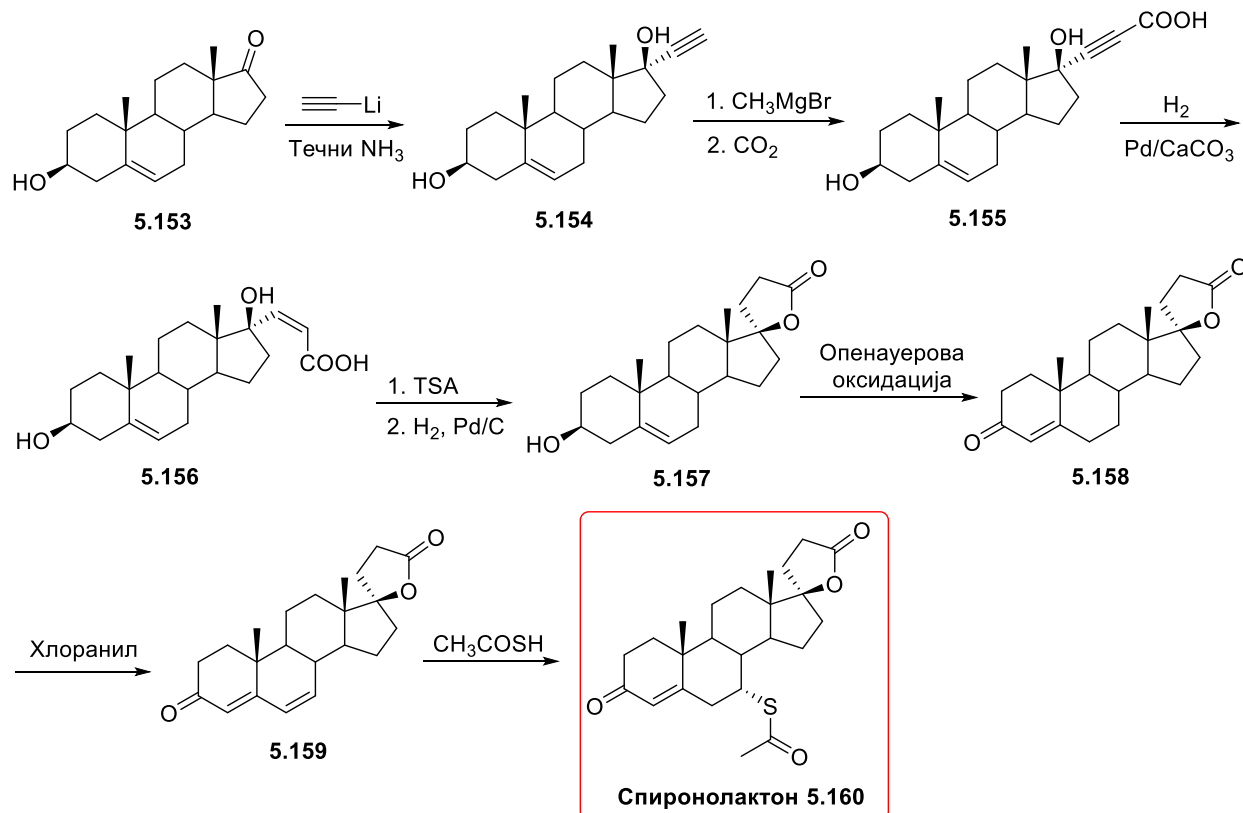


Схема 5.28 Синтеза спиронолактона.

❖ **Ципротерон-ацетат** је стероидни антиандроген који је првобитно развијен као синтетски гестаген који се користи као контрацептив, али су каснија истраживања довела до његове идентификације као конкуритивног инхибитора AP. Користи се код карцинома простате, али су његови нежељени ефекти гинекомастије и едема стимулисали потрагу за нестероидним једињењима чистог антиандрогеног деловања, тј. CAPM-овима. Користи се и у лечењу андроген-зависних стања коже и косе као што су акне и себореја, у трансродној хормонској терапији, за лечење раног пубертета и друго.

Ципротерон-ацетат је први пут синтетисан 1961, а неколико година касније је откривена и његова антиандрогена активност. Наиме, дехидрогенацијом 17 α -хидроксипрогестерон-ацетата (**5.161**) са хлоранилом настаје диенонски дериват **5.149**. Даља дехидрогенација са селен-диоксидом даје 1,4,6-прегнатриен-3,20-дион **5.162**, који у реакцији са диазометаном доводи до 1,3-диполарне адиције на C1–C2 двоструку везу стероидног система, при чему се формира дериват дихидропиразола **5.163**. Ово једињење подлеже отварању хетероцикла у реакцији са перхлорном киселином ослобађајући молекул азота и формирајући дериват циклопропана, 6-десхлоро

ципротерон-ацетат (**5.164**). Селективно добијање $6\alpha,7\alpha$ -епокси деривата **5.165** је постигнуто коришћењем *m*-CPBA. Након тога, истовременим отварањем и епоксидног и циклопропановог прстена помоћу хлороводоничне киселине у сирћетној киселини, добијен је дихлорни производ **5.166**, који је накнадно подвргнут затварању циклопропановог прстена загревањем у колидину (база), како би се добио **ципротерон-ацетат (5.167)**, Схема 5.29).

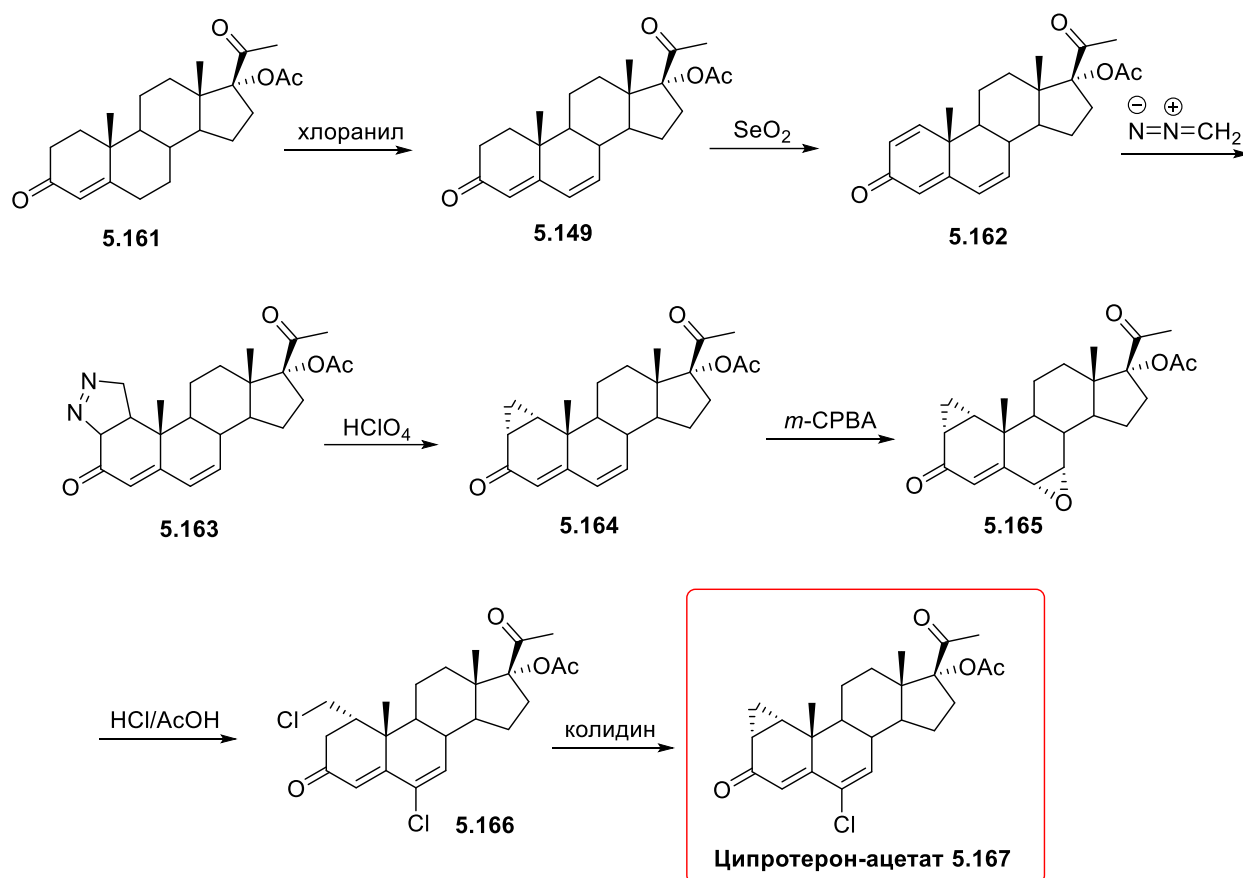
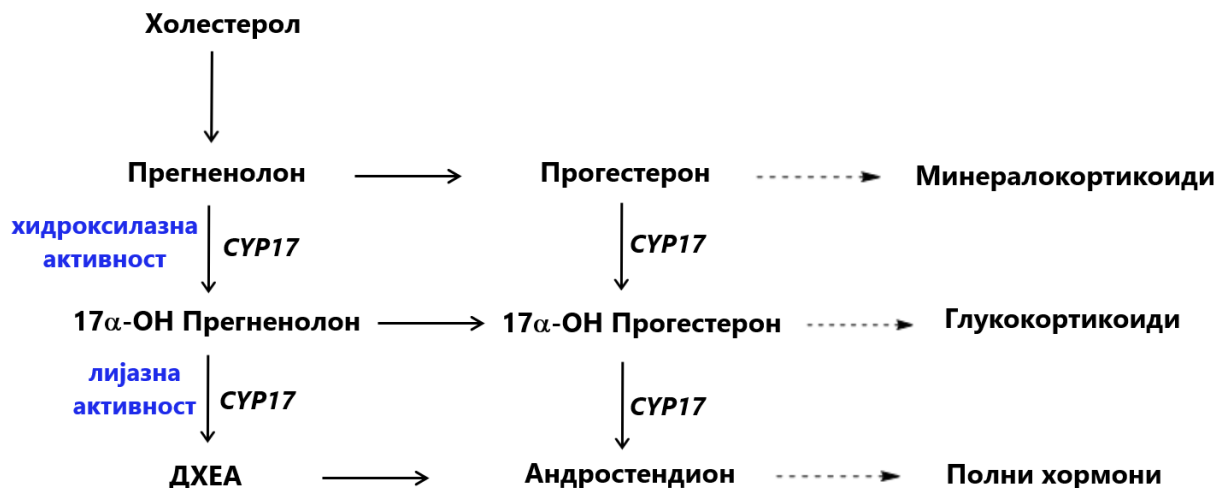


Схема 5.29 Синтеза ципротерон-ацетата.

5.6.2 Инхибитори CYP17 ензима у лечењу канцера простате

Прекомерна биосинтеза андрогена се може спречити **инхибицијом ензима** који учествују у стероидогенези андрогена, што представља ефективну терапију у лечењу канцера простате. У ову групу спада $\text{P450}_{17\alpha}$ ензим 17α -хидроксилаза/ $17,20$ -лијаза (CYP17), који катализује две узастопне и неопходне реакције у продукцији андрогена. Делује на прегненолон и прогестерон тако што уводи хидроксилну групу у C-17 положај, што представља хидроксилазну активност, а затим делује на 17α -хидроксипрегненолон и на 17α -хидроксипрогестерон тако што раскида бочни ланац на C-17 положају, чиме испољава лијазну активност (Слика 5.13).



Слика 5.13 Деловање ензима 17 α -хидроксилаза/17,20-лијаза.

Инхибитори ензима лијазе (CYP17) представљају нову класу лекова, који су се показали као веома добри антитуморски агенси у третману тумора простате. CYP17 инхибитори се према структури могу поделити на:

- а) Стероидне
- б) Нестероидне.

5.6.2.1 Стероидни инхибитори CYP17 ензима

Стероидни инхибитори лијазе су по структури слични природним супстратима ензима, прегненолону и прогестерону и најчешће имају модификовани D прстен у положају C-17. Могу се поделити на:

- тип I компетитивне инхибиторе (реверзибилне),
- тип II компетитивне инхибиторе (иреверзибилне).

Највише проучавани су тип II компетитивни инхибитори који у својој структури садрже азот као хетероатом. На основу ранијих истраживања, изведена је *in vitro* SAR студија (SAR, *structure-activity relationship*) CYP17 инхибитора/AP антагониста, по којој модификације у А- или В-прстену резултују значајним смањењем у AP регулаторној активности, што указује да је 3 β -ОН- Δ^5 структура веома значајна за инхибиторну активност једињења. Такође је утврђено да једињења са хетероциклом у положају C-17 имају најбољи афинитет према ензиму лијазе. Утврђено је и да засићење Δ^5 и/или Δ^{16} двоструке везе умањује инхибиторну активност. Ова сазнања су довела до испитивања многих једињења са различитим хетероароматичним системима на стероидном скелету, од којих је абиратерон испољио најзначајнију инхибицију овог ензима.

❖ На основу бројних преклиничких студија, један од данас најпотентнијих, високоселективних, иреверзибилних инхибитора ензима лијазе је стероидни цитостатик **абиратерон**. Осим што смањује активност CYP17 ензима, абиратерон смањује и ниво

тестостерона испод граница детекције, као и ниво естрадиола, дехидроепиандростерона и андростендиона. Сматра се да је тако висока ефикасност абиратерона повезана са присуством хетероцикличног система у D прстену, при чему се слободан електронски пар на азотовом атому координише са атомом гвожђа из хем-а, у активном центру ензима. С обзиром на слабу биодоступност самог абиратерона, синтетисан је пролек **абиратерон-ацетат** (Зитига), који се веома брзо деацетилује *in vivo* до активног метаболита. Абиратерон ацетат је 2011. године, од стране америчке Агенције за храну и лекове, одобрен за лечење пацијената са метастазом канцера простате.

Синтеза абиратерона је развијена и патентирана 1993. године, на Институту за истраживање канцера у Великој Британији, од стране Потера и сарадника. Дехидроепиандростерон 3-ацетат (**5.168**) је преведен у 17-енол трифлат **5.169** базно-катализованом реакцијом са трифлат-анхидридом (анхидрид трифлуорметансулфонске киселине), у присуству базе 2,6-ди-*терц*-бутил-4-метилпиридина. Након тога је кључна 3-пиридил-група уведена у положај C-17 у реакцији са диетил(3-пиридил)бораном у тетраhydroфурану, уз бис(трифенилфосфин)паладијум(II)-хлорид као катализатор и у воденом раствору Na₂CO₃ као нуклеофилном активатору. Ова реакција је веома ефикасна, без потенцијалних споредних реакција хидролизе трифлата, при чему је добијен абиратерон ацетат **5.170**, у приносу од 84%. Ацетил група, која је стабилна у слабо базним условима реакције купловања, лако је уклоњена воденим раствором NaOH у метанолу, при чему је добијен жељени **абиратерон** (**5.171**, Схема 5.30).

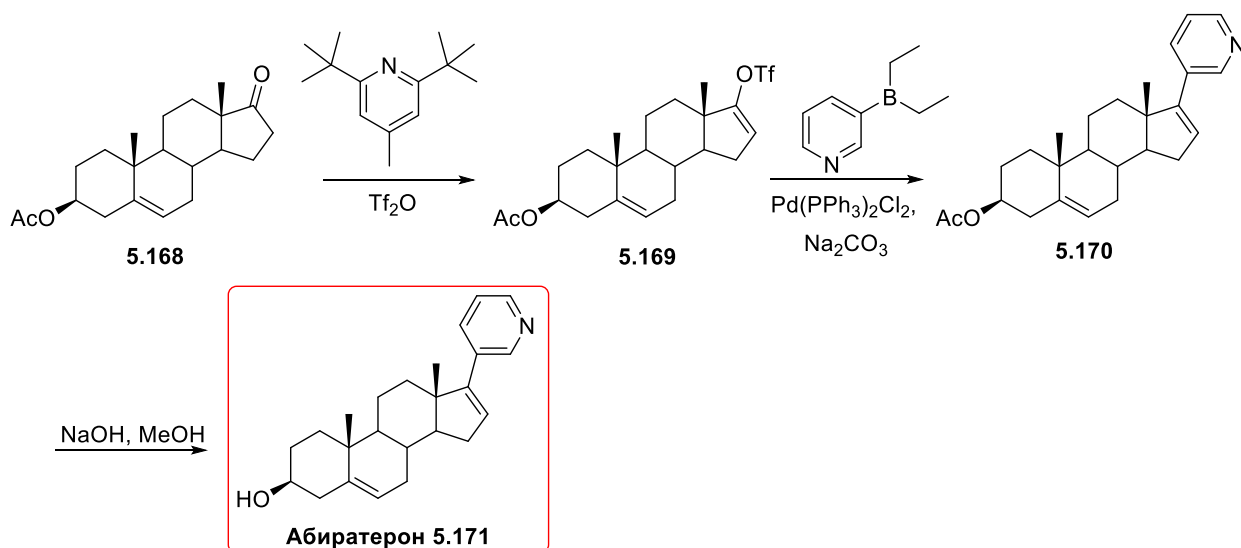


Схема 5.30 Синтеза абиратерона.

❖ Као врхунац обимног истраживања на пољу потенцијалних инхибитора CYP17 ензима, Броди и сарадници су 2005. године синтетисали и испитали антиканцер активност новог бензимидазолског деривата **галетерона** (ТОК-001), који је данас, поред абиратерона, међу најактивнијим инхибиторима овог ензима, а и веома добар кандидат као лек у терапији канцера простате. Галетерон има вишеструки механизам деловања јер осим инхибиције CYP17 ензима делује и као AP антагонист. Галетерон је развијан од стране компаније „Tokai Pharmaceuticals“,

међутим 2017. године истраживања су прекинута, да би крајем 2018. било објављено да ће Универзитет у Мериленду у сарадњи са компанијом „Educational & Scientific, LLC“ наставити са развијањем лека.

Кључни интермедијер у синтези галетерона, 17-хлор-16-формиландростански дериват **5.172**, добијен је формиловањем комерцијално доступног дехидроепиандростерон-ацетата (**5.168**) применом Вилсмајер–Хаковог реагенса. Третирањем једињења **5.172** са бензимидазолом у присуству K_2CO_3 , добијен је интермедијерни 17-1*H*-бензимидазолски дериват **5.173** у скоро квантитативном приносу. Једињење **5.173** је лако деформиловано са 10%-ним Pd/C у бензонитрилу до једињења **5.174**, које је у наредној фази подвргнуто хидролизи ацетокси функције, при чему је добијен галетерон (**5.175**, Схема 5.31).

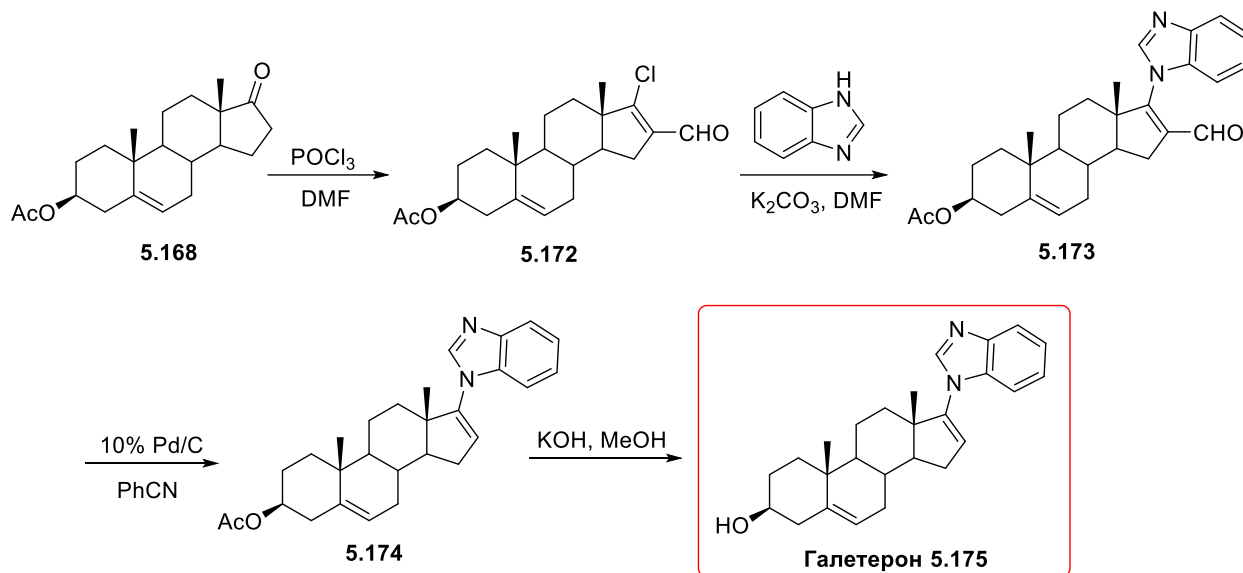
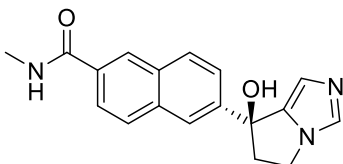


Схема 5.31 Синтеза галетерона.

5.6.2.2 Нестероидни инхибитори CYP17 ензима

❖ **Ортеронел (5.176, TAK-700, Слика 5.14)** је нестероидни имидазолски CYP17 инхибитор, који је развијан од стране „Takeda Pharmaceutical Company“, код пацијената са метастатским канцером простате. Међутим, у III фази клиничких испитивања није показао задовољавајући проценат излечења, тако да су даља истраживања прекинута.



Слика 5.14 Ортеронел **5.176**.

❖ Антифунгални агенс **кетоконазол**, нестероидни неспецифични цитохром P450 инхибитор, се користи у лечењу канцера простате, мада је показао скромну ефикасност будући да су пацијенти постали резистентни на терапију. Кетоконазол се обично користи у високим дозама услед чега се јављају и извесни споредни ефекти, као што су хепатотоксичност, гастроинтестинална токсичност и адrenalна инсуфисцијенција. Међутим, и поред ових ограничења, кетоконазол остаје широм примењиван као секундарна хормонална терапија канцера простате.

Полазна једињења у синтези су 2,4-дихлорацетофенон и глицерол. Интермедијерни ацетал, који је добијен загревањем у присуству *p*-толуенсулфонске киселине, директно је бромован како би се добио дериват **5.177**, који је даље трансформисан у одговарајући бензоил естар **5.178**. У овој фази је извршено раздвајање *cis*- и *trans*-изомера рекристализацијом из етанола, чиме је издвојен *2S,4R* изомер **5.179**, који је и учествовао у даљим фазама синтезе. Имидазолски део молекула код једињења **5.180** је уведен непосредно пре базне хидролизе естарске групе. Слободна хидроксилна група интермедијера **5.181** је преведена у мезилат **5.182**, а мезилокси група је затим супституисана 1-ацетил-4-(4-хидроксифенил)пиперазином (**5.183**), при чему је добијен (**2S,4R**)-(-)-кетоконазол (**5.184**, Схема 5.32).

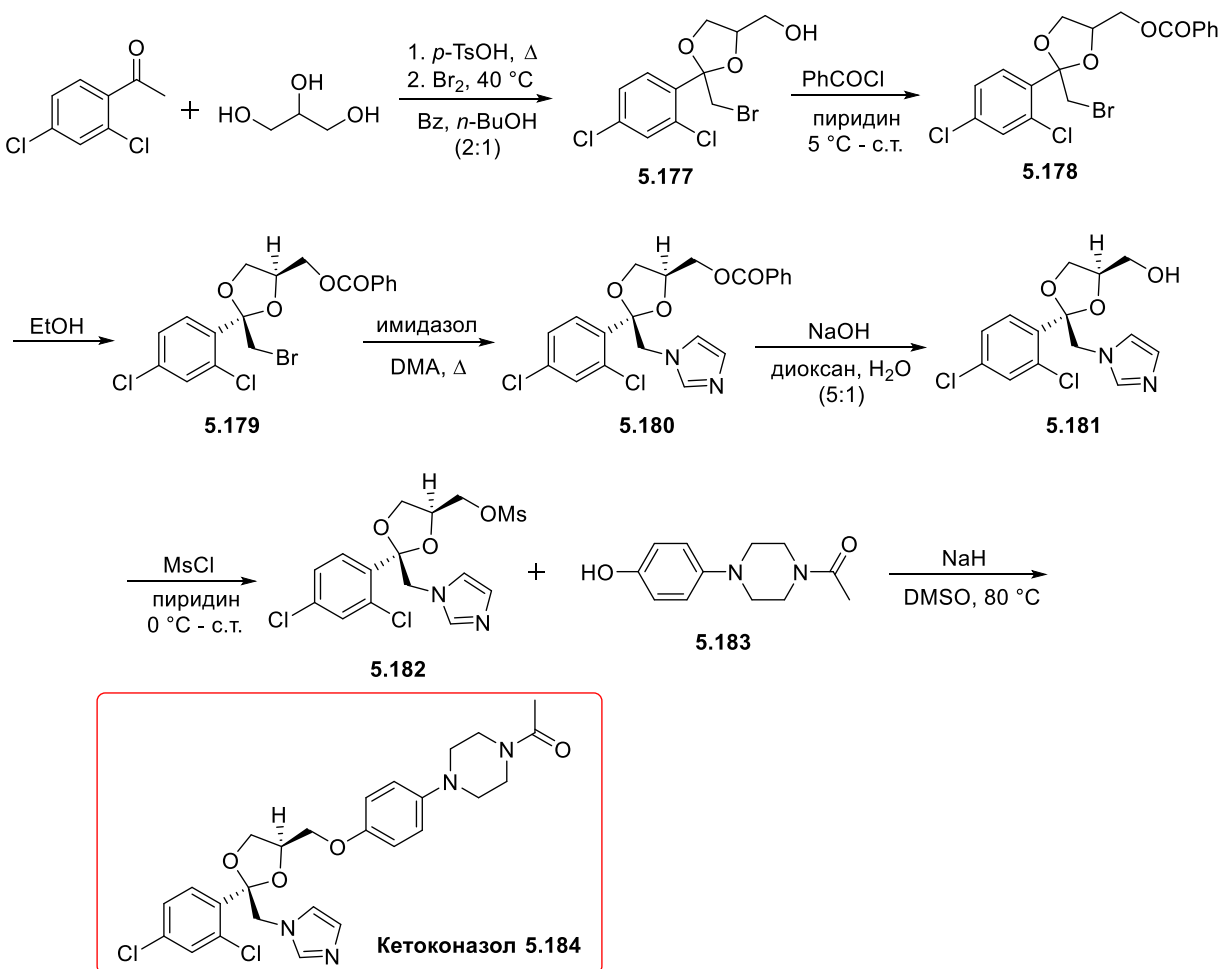


Схема 5.32 Синтеза кетоконазола.

5.7 Остали антинеопластични лекови

Ови лекови су класификовани као остали, јер их је због механизма деловања или припадности одређеној хемијској класи тешко уврстити у претходна потпоглавља антинеопластичних лекова. У ову групу лекова између осталих спадају и хидроксиуреа, митоксантрон, дакарбазин, прокарбазин, амсакрин, аспарагиназа, сунитиниб и други.

5.7.1 Митоксантрон

Користи се интравенозно у терапији тешког облика нелимфоцитне леукемије, карцинома дојке и других канцера. По структури је сличан антибиотику доксорубицину.

Синтетише се из дантрона (1,8-дихидроксиантрахинон, **5.185**), који када реагује најпре са азотном киселином, а затим смесом Na-сулфида и тиосулфата у базној средини, даје 1,4,5,8-тетрахидроксиантрахинон (**5.186**). Његовом даљом реакцијом са 2-аминоетиламиноетанолом (**5.187**) у присуству хлоранила (2,3,5,6-тетрахлор-1,4-бензохинон) настаје **митоксантрон (5.188**, Схема 5.33).

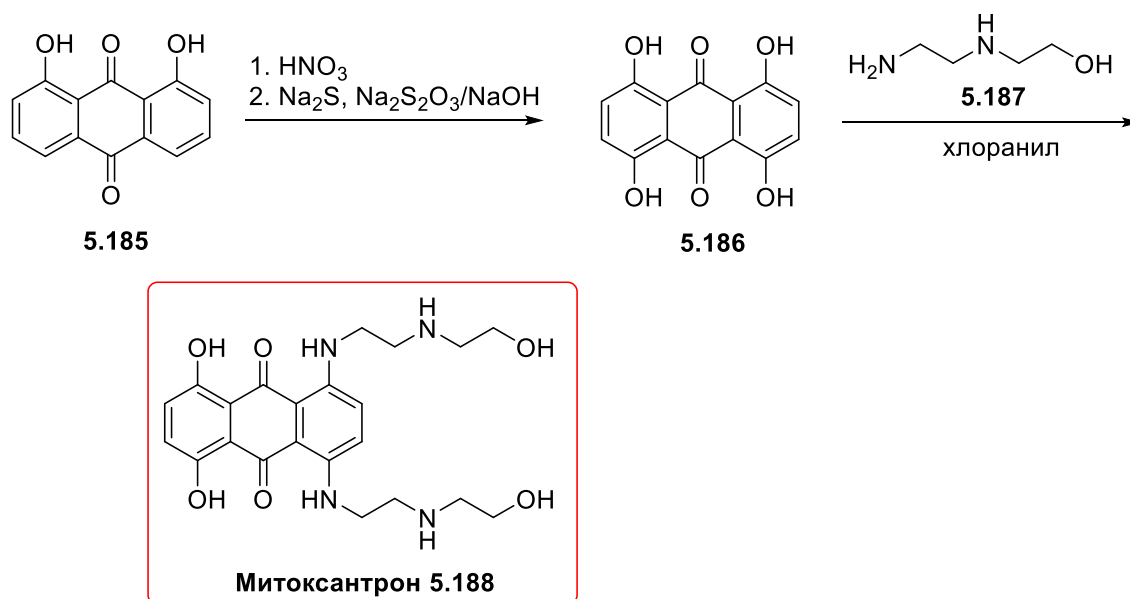


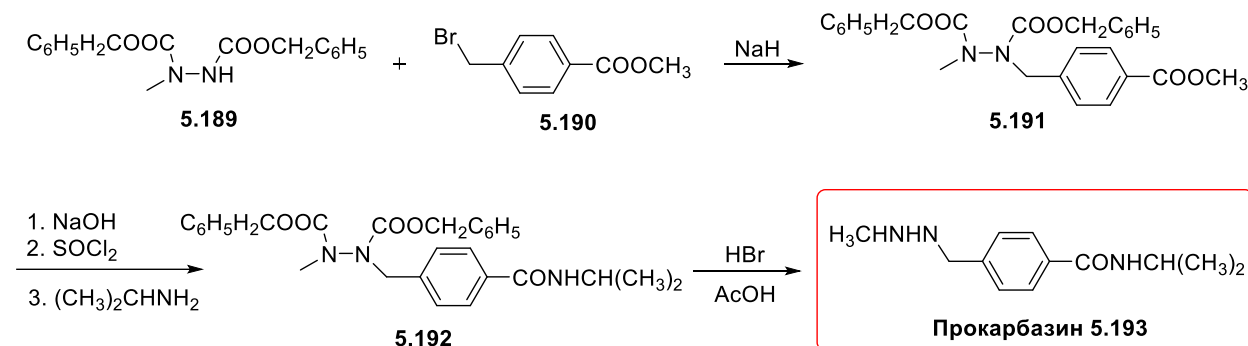
Схема 5.33 Синтеза митоксантрона.

5.7.2 Прокарбазин

Прокарбазин се користи за малигне туморе лимфног ткива, туморе на мозгу, плућима и за Хочкинову болест.

Синтетише се из 1,2-бис-(бензилоксикарбонил)-1-метилхидразина (**5.189**), који се алкилује метил естром 4-бромметилбензојеве киселине **5.190** у присуству NaH као базе, при чему се формира 2-(*p*-

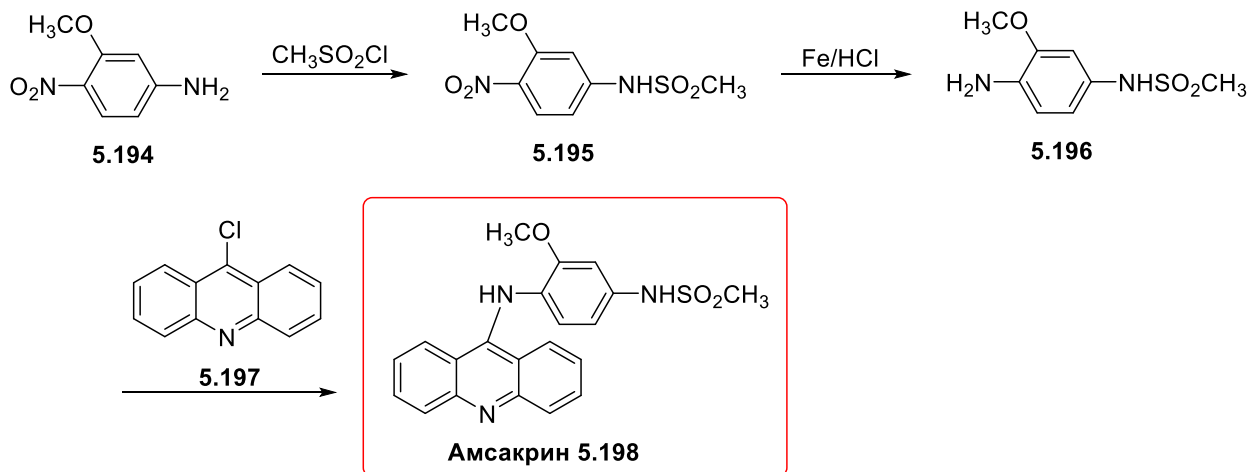
карбометокси)бензилхидразин **5.191**. Карбометокси група у следећој фази хидролизује помоћу NaOH, ослобођена карбоксилна киселина се затим преводи у ацил-хлоридни дериват, који даље реагује са изопропиламином дајући 1,2-бис-(бензилоксикарбонил)-1-метил-2-(*p*-изопропилкарбамоил)бензилхидразин (**5.192**). Хидролизом и декарбоксилацијом обе бензилоксикарбонил групе помоћу HBr у AcOH настаје жељени **прокарбазин (5.193)**, Схема 5.34).



5.7.3 Амсакрин

Амсакрин је лек који је подвргнут интензивним испитивањима за леукемију и лимфом. То је цитотоксични агенс који инхибира синтезу ДНК. Предложен је да се користи за тешке облике леукемије.

Добија се сулфонувањем 4-нитро-*m*-анизида **5.194** помоћу метансулфонил-хлорида (MsCl), при чему се гради метансулфонил амид **5.195**. Нитро-група се у наредној фази редукује до амина помоћу гвожђа у киселој средини, тако да настаје 4-амино-3-метоксифенил-*N*-метансулфонамид **5.196**. Његовим купловањем са 9-хлороакридином **5.197** настаје **амсакрин (5.198)**, Схема 5.35).



5.7.4 Сунитиниб

Сунитиниб је лек који је одобрен 2006. године од стране ФДА и делује као инхибитор рецептора тирозин киназе. Користи се у терапији карцинома бубрежних ћелија као и гастроинтестиналих тумора.

Овај молекул се састоји из пироловог прстена који је супституисан 2-индолиноним прстеном, који се у финалној фази добија алдолном кондензацијом 5-флуор-2-индолинона **5.203** са одговарајућим пиролкарбалдехидом **5.202**. Полазно једињење у овој синтези је *терц*-бутил-ацетоацетат (**5.199**) чијим се нитрозовањем дејством натријум-нитрита у сирћетној киселини добија оксимино дериват **5.200**. Овај оксим се даље редукује цинком у киселој средини до нестабилног интермедијерног аминокетона, а затим у сукцесивном формирању енамина и реакцији са етил-ацетоацетатом долази до грађења пироловог прстена, при чему се формира једињење **5.201**. Селективна хидролиза *терц*-бутил естра уз истовремену декарбоксилацију се постиже помоћу трифлуорсирћетне киселине (TFA), при чему настаје етил-2,4-диметилпирол-3-карбоксилат који затим подлеже формиловању у положају 5 пироловог прстена, помоћу триметил ортоформијата. Добија се пиролкарбалдехид **5.202**, који у финалној фази подлеже алдолној кондензацији са 5-флуор-2-индолиноном **5.203**, као и супституцији етокси-групе са *N,N*-диетил-етилендиамином и грађењу амида, односно добијању **сунитиниба (5.204)**, (Схема 5.36).

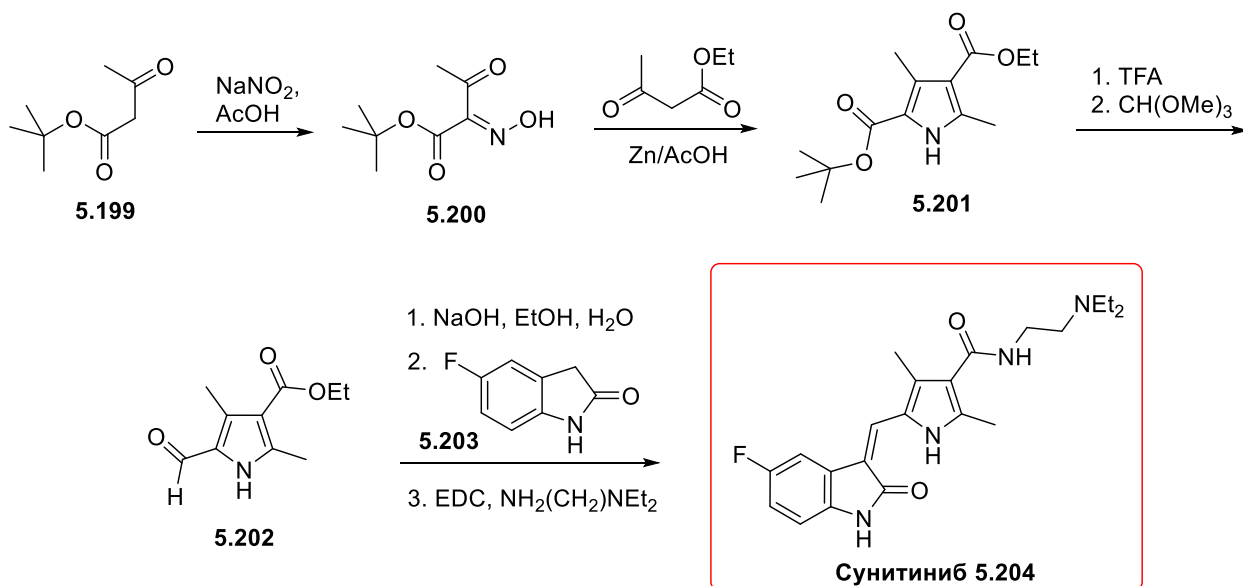


Схема 5.36 Синтеза сунитиниба.

6. Синтезе одабраних антидепресива

Лекови који се користе за лечење менталних поремећаја праћених депресијом називају се **антидепресиви**. Стања која карактерише термин "депресија" укључују познате психосоматске поремећаје и бројне друге манифестације попут немотивисане туге, поремећаје спавања, промене апетита, разне психомоторне поремећаје, губитак интересовања за ствари које су некада биле пријатне, осећај безвредности и често самоубилачке мисли. Депресија се класификује на основу етиологије на:

- ендогену депресију – коју карактерише губитак интересовања за ствари које су некада биле пријатне, немир и проблеми са спавањем,
- неуротичну или анксиозну депресију – одликује је анксиозност, стрес, хиперактивност на неочекиване догађаје или губитак, раздражљивост и беспомоћност и
- ситуациону депресију – најчешће настаје под утицајем стресних спољних фактора.

Депресивна стања су највероватније узрокована недостатком норепинефрина (норадреналина) и серотонина. Већина лекова који се користе у лечењу оваквих болести делују тако што утичу на систем биогених амина мозга, што доводи до повећања њиховог садржаја у појединим деловима мозга.

Постоје четири класе антидепресива:

1. трициклични антидепресиви (имипрамин, тримипрамин, амитриптилин, доксепин, дезипрамин, протриптилин, нортриптилин, амоксапин, мапротилин);
2. инхибитори моноаминооксидазе (МАО) (фенелзин, изокарбоксазид, транилципромин);
3. антидепресиви друге генерације или атипични антидепресиви, који су хемијски различита група (бупропион, тразодон, флуоксетин);
4. амфетамини и други стимулатори ЦНС (декстроамфетамин, метилфенидат).

Антидепресиви друге генерације разликују се од претходних лекова по броју уочених нежељених ефеката. МАО инхибитори показују мању клиничку ефикасност од трицикличних антидепресива и обично се користе за лечење тешке депресије која не реагује успешно на трицикличне антидепресиве. Што се тиче стимулатора ЦНС, од којих су већина деривати амфетамина, користе се углавном у случајевима умерене депресије. Међутим, њихова ниска ефикасност у случајевима тешке депресије и способност да изазову зависност ограничавају њихову употребу. Приликом избора лекова за фармакотерапију треба узети у обзир и карактеристике самих лекова, степен тежине и симптоматологију болести.

6.1 Трициклични антидепресиви

Трициклични антидепресиви су најчешће коришћени лекови, који су добили име према њиховим хемијским структурама, посебно систему који се састоји од два бензенова прстена спојена са централним 7-чланим прстеном. У зависности од супституената на терминалном атому азота у бочном ланцу који садржи амин, деле се на:

а) *терцијарне* (имипрамин, амитриптилин, тримипрамин, доксепин) и

б) *секундарне* (десипрамин, нортриптилин, протриптилин) аminer.

Трициклични антидепресиви су хемијски, фармаколошки и токсиколошки веома слични антипсихотицима из фенотиазинске серије. Међутим, механизам њиховог деловања није у потпуности познат. Трициклични антидепресиви се користе за ублажавање симптома депресије (посебно ендогеног типа), за контролу анксиозности повезане са депресивним стањима, за лечење депресије код пацијената са манијачно-депресивном психозом итд.

6.1.1 Терцијерни амини

6.1.1.1 Имипрамин

Имипрамин је примарни представник типичних оралних трицикличних антидепресива. Делује тако што блокира механизам поновног преузимања биогених амина. Имипрамин смањује тугу, летаргију, побољшава расположење и ментални и укупни тонус тела. Користи се код депресије различите етиологије праћене моторичком неспретношћу и енурезом код деце (ноћно мокрење), као и Паркинсоновом болешћу.

Имипрамин (6.2), **Схема 6.1**) се једноставно синтетише алкиловањем 10,11-дихидро-5H-добензо[*b,f*]азепина (**6.1**) помоћу 3-хлор-*N,N*-диметилпропанамина, у присуству натријум-амида.

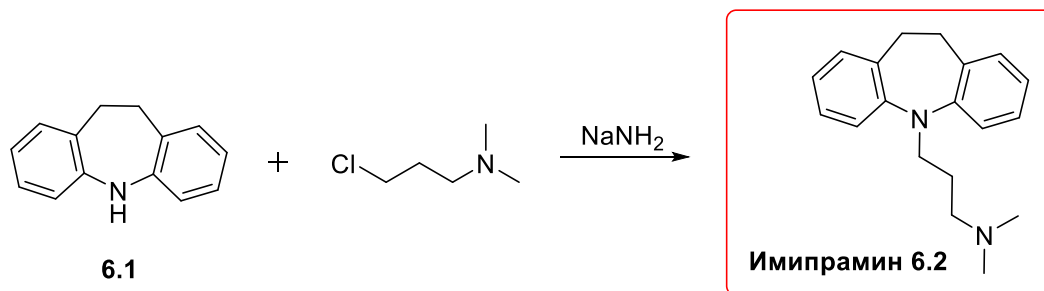


Схема 6.1 Синтеза имипрамина.

6.1.1.2 Амитриптилин

Амитриптилин се користи за анксиозно-депресивна стања. Боље се подноси од имипрамина. Разликује се од имипрамина по томе што је азотов атом у централном делу трицикличног система замењен угљениковим и који је са бочним ланцем повезан преко двоструке везе.

Амитриптилин се добија реакцијом 10,11-дихидро-5*H*-добензо[*a,d*]циклохептен-5-она (**6.3**) са циклопропилмагнезијум-бромидом, дајући терцијерни алкохол **6.4**. Даљом реакцијом са бромоводоником у сирћетној киселини долази до отварања циклопропил прстена уз настајање 5-(3-бромпропилен)-10,11-дихидро-5*H*-добензо[*a,d*]циклохептена (**6.5**). Нуклеофилном супституцијом брома са диметиламином добија се жељени **амитриптилин (6.6, Схема 6.2)**.

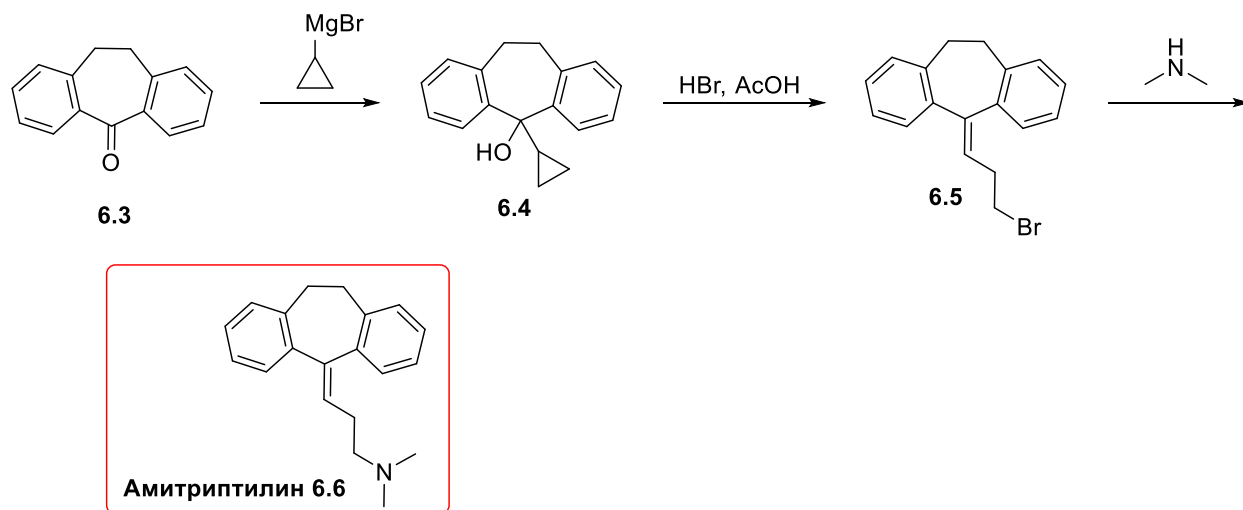


Схема 6.2 Синтеза амитриптилина.

6.1.2 Секундарни амини

6.1.2.1 Десипрамин

Десипрамин се користи код депресија различите етиологије, нарочито код ендogene депресије. Десипрамин се разликује од имипрамина само по томе што садржи само једну метил групу у аминопропил бочном ланцу.

Синтеза десипрамина је веома једноставна и разликује се само у начину на који се секундарна метиламино група уводи у структуру лека. Наиме, алкиловањем 10,11-дихидро-5*H*-добензо[*b,f*]азепина (**6.7**) помоћу 1-бром-3-хлорпропана, у присуству натријум-амида, добија се *N*-хлорпропил дериват **6.8**, који даљим третирањем са метиламином даје **десипрамин (6.9, Схема 6.3)**.

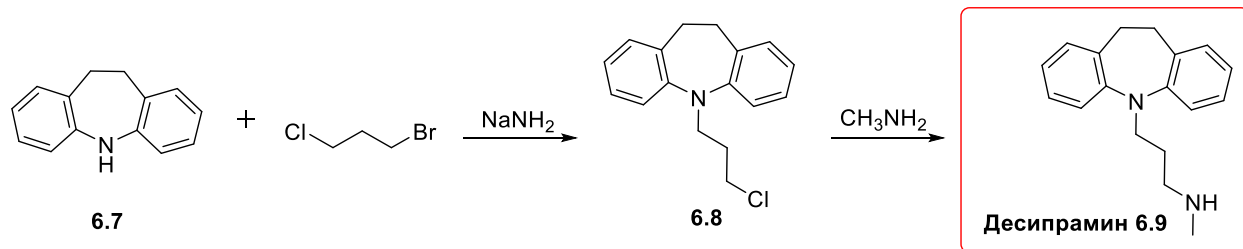


Схема 6.3 Синтеза десипрамина.

6.1.2.2 Протриптилин

Протриптилин је моћан антидепресив, чији механизам деловања није познат. Није MAO инхибитор и не стимулише ЦНС. Почиње да делује много брже и делује много дуже од имипрамина или амитриптилина. Протриптилин не поседује седативна својства. Користи се у клиничким условима за лечење тешких депресија. Протриптилин је специфичан у односу на остале описане лекове по присуству двоструке везе на Δ^{10} положају у 7-чланом прстену трицикличног дела молекула, док истовремено изостаје електронски пар на C-5 (који припада или атому азота или егзоцикличној двострукој вези), што значајно мења како грађу целог молекула тако и положај фармакофора.

Протриптилин се синтетише алкиловањем 5H-добензо[*a,d*]циклохептена (6.13) са 3-(*N*-формил-*N*-метиламино)пропил-хлоридом (6.12), који је претходно добијен формиловањем амина 6.10 а затим супституцијом хидроксилне групе хлором. Интермедијерни производ 6.14 даље подлеже базној декарбонилацији при чему се добија **протриптилин** (6.15, Схема 6.4).

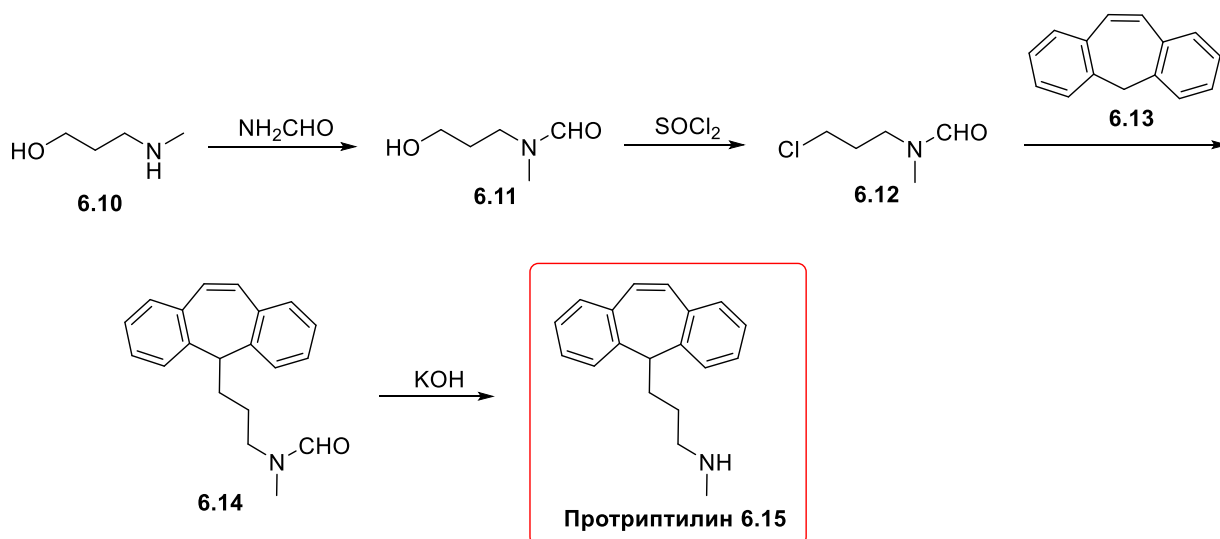


Схема 6.4 Синтеза протриптилина.

6.2 Инхибитори моноаминооксидазе

Моноаминооксидаза (MAO) је сложен ензимски систем који је присутан у практично сваком органу који катализује деаминацију или инактивацију различитих природних, биогених амина, посебно норепинефрина (норадреналина), епинефрина (адреналина) и серотонина.

MAO инхибитори повећавају концентрацију ових ендогених амина тако што инхибирају њихову деаминацију, што је узрок њиховог антидепресивног деловања. Ови лекови, који формирају стабилне комплексе са MAO и тиме инхибирају његово дејство, дуго се користе у медицини као антидепресиви. Могуће је да MAO инхибитори не делују кроз комплексирање са ензимом већ формирањем ковалентних веза, што је ирверзибилно инактивирање ензима. Главни недостатак ових лекова је висока токсичност повезана са њиховом инхибицијом не само MAO, већ и низа других неспецифичних ензима. MAO инхибитори се користе у лечењу тешких ендогених, егзогених и реактивних депресија које не реагују на лечење трицикличним антидепресивима, као и за контролу депресивне фазе код манично-депресивних психоза.

6.2.1 Изокарбоксазид

Изокарбоксазид је моћан инхибитор MAO, а користи се за депресије које не реагују на друге лекове.

Изокарбоксазид се може синтетизовати из ацетилацетона (**6.16**), који нитрозовањем са азотастом киселином даје 5-метил-изоксазол-3-карбоксилну киселину (**6.17**). Естерификација овог производа даје етилестар 5-метил-изоксазол-3-карбоксилне киселине (**6.18**). Синтетизовани естар **6.18** даље може да реагује са бензилхидразином (**рута а**) како би се директно добио изокарбоксазид **6.21**, или са хидразином (**рута б**), при чему настаје хидразид 5-метил-изоксазол-3-карбоксилне киселине (**6.19**). Даљом реакцијом са бензалдехидом добија се хидразон **6.20**, који се затим редукује до **изокарбоксазида (6.21, Схема 6.5)**.

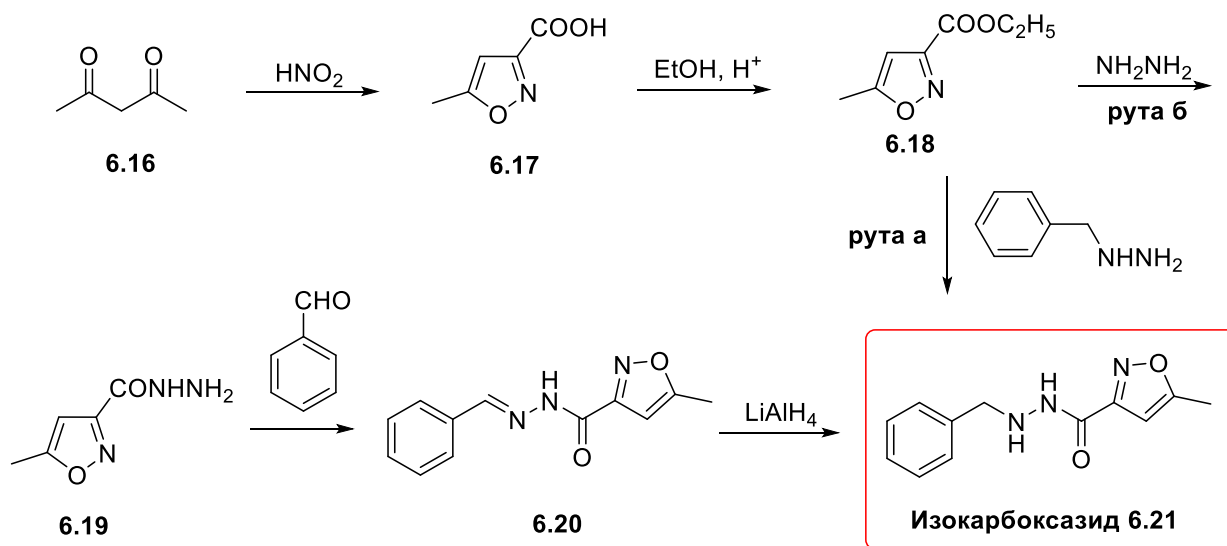


Схема 6.5 Синтеза изокарбоксазида.

6.2.2 Транилципромин

Транилципромин се такође користи за депресије које не реагују на друге лекове. Разликује се од претходно описаног лека по томе што није дериват хидразина.

Синтетише се из етил естра 2-фенилциклопропан карбоксилне киселине (**6.22**), који се добија реакцијом стирена са етил-диазоацетатом. Етил естар **6.22** подлеже хидролизи у базној средини до 2-фенилциклопропан карбоксилне киселине (**6.23**), при чему се *trans*-изомер одваја за даље трансформације. Реакција једињења **6.23** са тионил-хлоридом ствара хлорид *trans*-2-фенилциклопропан карбоксилне киселине (**6.24**), који после реакције са натријум-азидом даје одговарајући ацил азид, који се затим подвргава Куртиусовом премештању у **транилципромин (6.25)**, *Схема 6.6*).

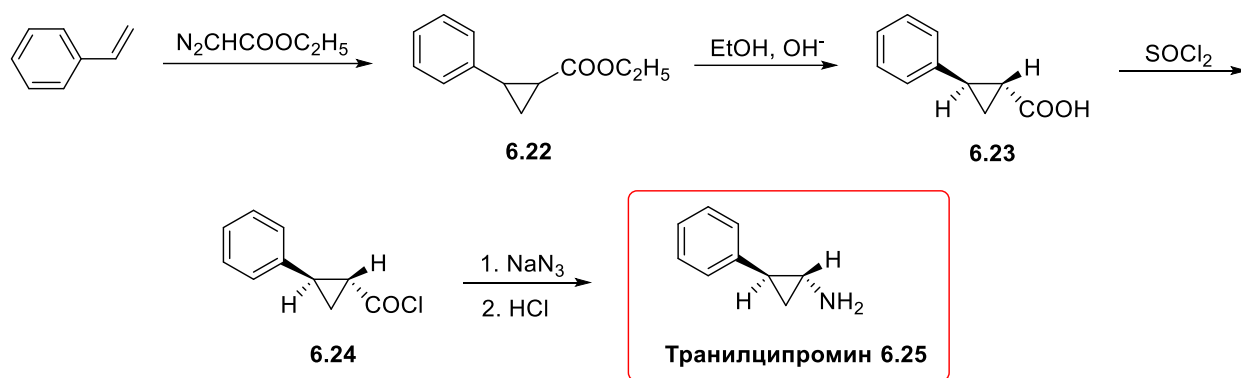


Схема 6.6 Синтеза транилципромина.

6.3 Антидепресиви друге генерације (атипични антидепресиви)

Бројна хемијски различита једињења која не припадају ни класи трицикличних антидепресива, а ни класи MAO инхибитора, показују веома ефикасну антидепресивну активност. Врло је вероватно да је њихово деловање последица способности да инхибирају унос норепинефрина или серотонина. Међутим, због разноликости ове групе, механизам деловања појединих лекова се разликује.

6.3.1 Бупропион

Бупропион је α -аминокетон који је структурно повезан са амфетаминима. Верује се да бупропион обнавља велику количину норепинефрина у телу. Ефикасност као антидепресива је упоредива са оном код трицикличних антидепресива, а као инхибитор преузимања серотонина упоредива је са флуоксетином.

Синтеза бупропиона почиње реакцијом 3-хлорбензонитрила (**6.26**) са етилмагнезијум-бромидом, како би се добио 3-хлорпропиофенон (**6.27**), који даље бромовањем даје бромодериват **6.28**, а овај у реакцији са *терц*-бутиламином даје **бупропион (6.29)**, *Схема 6.7*).

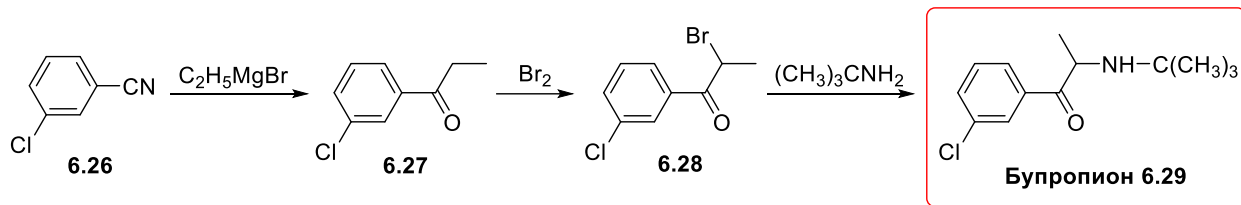


Схема 6.7 Синтеза бупропиона.

6.3.2 Тразодон

Претпоставља се да тразодон, у терапијским дозама, инхибира поновни унос серотонина у неуроне. Има мањи утицај на поновно преузимање норепинефрина и допамина. Поред тога, не везује се за холинергичке или α -адренергичке рецепторе.

Добија се из 2-хлорпиридина, чија реакција са семикарбазидом даје триазоло-3-он[4,3-*a*]пиридин (6.30). Алкилацијом овог производа са 1-(3-хлорпропил)-4-(3-хлорфенил)пиперазином (6.31) добија се **тразодон** (6.32, Схема 6.8).

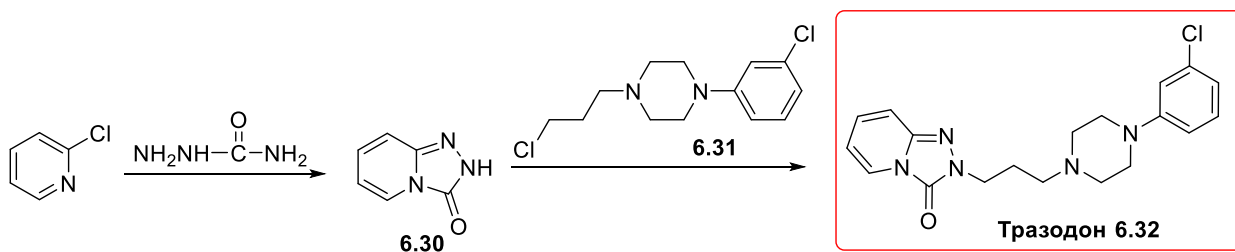


Схема 6.8 Синтеза тразодона.

6.3.3 Венлафаксин

Венлафаксин је дуални селективни инхибитор поновног преузимања серотонина и норепинефрина (SNRI, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors), класа лекова у коју спадају и милнаципран и дулоксетин. Постоје важне предности употребе SNRI у односу на њихове претходнике због тога што одржавају повољан профил подношљивости, али су такође способни да ефикасније смање симптоме депресије због њиховог двоструког деловања на одвојене неуронске путеве.

У новијој литератури је описана побољшана процедура за кондензацију арилацетонитрила са цикличним кетонима, која не подразумева примену индустријски непогодних запаљивих реагенаса као што су *n*-BuLi и LDA. Овај процес је примењен и на синтезу венлафаксина, која је остварена у три корака полазећи од комерцијално доступног 4-метоксифенилацетонитрила

(6.33) и циклохексанона. Кондензација је изведена у присуству натријум-метоксида у метанолу као растварачу, при чему је добијен интермедијер **6.34**. Каталитичком хидрогенацијом нитрила применом јефтиног Ra-Ni катализатора (тип Kalcac 8030) у AcOH добијен је примарни амин **6.35**, који је подвргнут Ешвајлер–Кларковом редуктивном алкиловању до финалног **венлафаксина (6.36, Схема 6.9)**. Ова процедура не захтева хроматографско пречишћавање ни интермедијера ни финалног производа, што га чини атрактивним са комерцијалног аспекта.

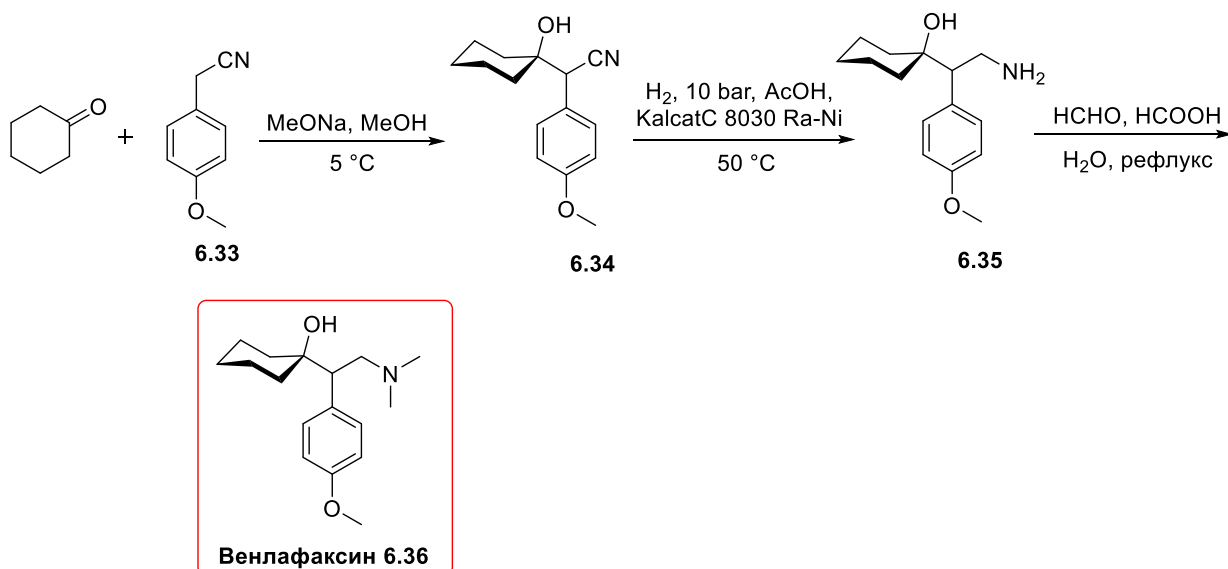


Схема 6.9 Синтеза венлафаксина.

6.4 Амфетамини и остали стимулатори ЦНС

Амфетамини су синтетички симплетомиметички амини који су моћни стимулатори централног нервног система, од којих се неколико, посебно декстроамфетамин и метилфенидат, понекад користе за лечење депресивних стања. Подижу расположење, подстичу моторичку активност, будност и омогућавају бољу концентрацију. Међутим, у зависности од дозе и личности пацијента, може изазвати различите степене еуфорије, што често доводи до појаве зависности. Количина амфетамини одобрена за медицинску употребу је озбиљно ограничена.

6.4.1 Декстроамфетамин

Декстроамфетамин је снажан стимуланс ЦНС који своје дејство испољава ослобађањем допамина и норепинефрина из нервних завршетака. У одређеним дозама смањује умор, подиже расположење и радну способност, смањује потребу за сном и смањује апетит. Декстроамфетамин треба примењивати са опрезом и само по медицинским индикацијама у лечењу нарколепсије, последица енцефалитиса и других обољења праћених апатијом, поспаности, за привремено

повећање физичког и менталног капацитета, у лечењу поремећаја пажње код деце и у лечењу гојазности.

Овај лек се може синтетисати различитим методама, а једна од њих се заснива на примени Леукартове реакције, посебно реакције између метилбензилкетона и амонијум-формијата, дајући формамаид **6.37**, који се хидролизује у **декстроамфетамин (6.38, 2-амино-1-фенилпропан)** хлороводоничном киселином (Схема 6.10). Постоји и аналогна метода која подразумева коришћење формамида уместо амонијум-формијата.

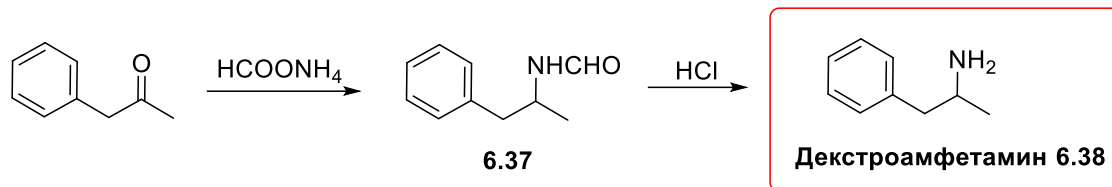


Схема 6.10 Синтеза декстроамфетамина.

6.4.2 Метилфенидат

Метилфенидат је стимуланс ЦНС сличан амфетамину, међутим, у уобичајеним дозама има израженије дејство на менталну активност пре него на физичку или моторичку активност. У терапијским дозама не подиже крвни притисак, брзину дисања, нити повећава број откуцаја срца. Тремор, тахикардија, хиперпирексија и стање конфузије се могу јавити приликом употребе великих доза. Користи се у лечењу умерене депресије и апатичних стања, а такође и као помоћни лек за лечење поремећаја пажње код деце.

Добија се арилацијом бензилцијанида са 2-хлорпиридином у присуству базе, при чему настаје 2-фенил-2-(пиридин-2-ил)ацетонитрил (**6.39**). Хидролиза нитрилне групе сумпорном киселином и накнадна естерификација метанолом прави метил-естар 2-фенил-2-(пиридин-2-ил)сирћетне киселине (**6.40**). Пиридински прстен се затим редукује до пиперидина хидрогенацијом преко платине, дајући **метилфенидат (6.41)**, (Схема 6.11).

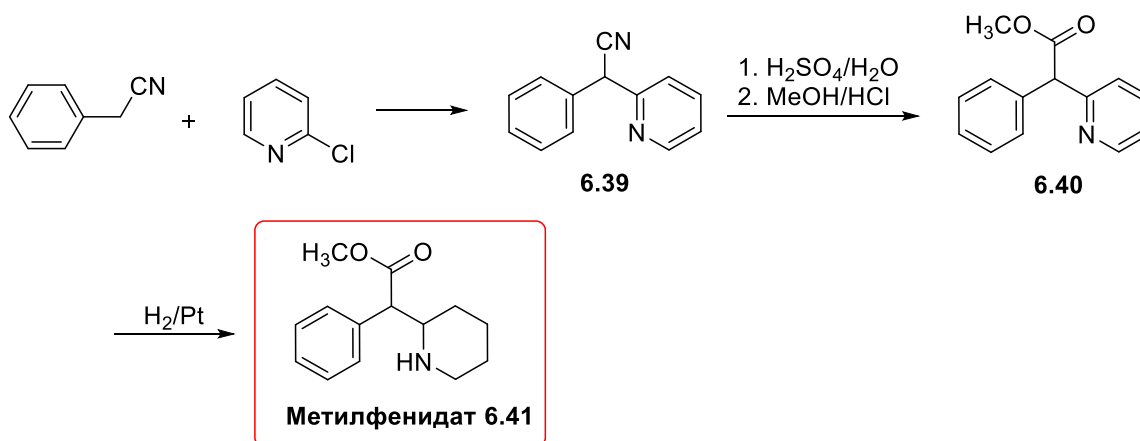


Схема 6.11 Синтеза метилфенидата.

Литература

1. J. A. Lowe, III, in *The art of drug synthesis*, Ed. D. S. Johnson and J. J. Li, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007, pp. 1-9.
2. G. L. Patrick, *An Introduction to Medicinal Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, 1995.
3. G. Thomas, *Fundamentals of Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, West Sussex, England, 2003.
4. D. J. Triggle, in *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, Ed. R. A. Meyers, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2nd Edition, 2005, Volume 8, pp. 84-117.
5. D. J. Abraham, *Burger's medicinal chemistry and drug discovery*, A Wiley-Interscience Publication John Wiley and Sons, Inc., 6th Edition, 2003. Volume 2.
6. R. Vardanyan and V. Hruby, *Synthesis of Best-Seller Drugs*, Academic Press (an imprint of Elsevier), London, 2016.
7. R.S. Vardanyan, V.J. Hruby, *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier Science, 2006.
8. W. Schulz, R. Banholzer, K. Pook. A new method for technical synthesis of tertiary and quaternary d,1-tropic acid esters of some N-substituted nortropan- and granatan-3-oles. *Arzneimittel-Forschung*, 1976, **26** (5a), 960-974.
9. I. Tsyskovskaia, M. Kandil and Y. Beaumier, Synthesis of Ipratropium Bromide–Related Compounds, *Synthetic Commun.*, 2007, **37**, 439-446.
10. L. Mastalerz, J. Kumik, Antileukotriene drugs in the treatment of asthma. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2010, **120**(3), 103-108.
11. M. Saravanan, B. Satyanarayana, P. P. Reddy, New and practical synthesis of montelukast sodium, an antiasthmatic drug, *Synthetic Commun.*, 2013, **43**, 2050-2056.
12. J. J. Li, D. S. Johnson, D. R. Sliskovic, B. D. Roth, *Contemporary Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2004.
13. E. Friderichs, T. Christoph, H. Buschmann, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Ed. F. Ullmann, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 6th Edition, 2003, pp. 1-97.
14. E. M. Schultz, C. M. Robb, J. M. Sprague, The Reaction of 1-Dimethylamino-2-chloropropane with Diphenylacetonitrile. The Structure of Amidone, *J. Am. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2454-2459.
15. C. Avendano, J. C. Menendez, *Medicinal chemistry of anticancer drugs*, Elsevier, AE Amsterdam, 2008.
16. E. J. Brazier, P. J. Hogan, C. W. Leung, A. O’Kearney-McMullan, A. K. Norton, L. Powell, G. E. Robinson, E. G. Williams, Fulvestrant: From the Laboratory to Commercial-Scale Manufacture. *Org. Process Res. Dev.* 2010, **14**, 544-552.

17. E. J. T. Da Silva, M. L. Sá e Melo, A. S. C. Neves, Novel approach to the synthesis of the aromatase inhibitor 4-hydroxyandrost-4-ene-3,17-dione (4-OHA). *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, **14**, 1649-1650.
18. R. Wiechert, F. Neumann, Deutsche Kl.: 12 o-25/05, Sch33365IVb/12o 31, 1963.
19. R. Wiechert, US Patent 3 234 093, 1966.
20. R. Wiechert, E. Kaspar, M. Schenck, US Patent 3 127 396, 1964.
21. A. G. Fragkaki, Y. S. Angelis, M. Koupparis, A. Tsantili-Kakoulidou, G. Kokotos, C. Georgakopoulos, Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids*, 2009, **74**, 172-197.
22. S. E. Barrie, G. A. Potter, P. M. Goddard, B. P. Haynes, M. Dowsett, M. Jarman, Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450_{17 α} (17 α -hydroxylase/C17-20 lyase). *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 1994, **50**, 267-273.
23. G. A. Potter, S. E. Barrie, M. Jarman, M. G. Rowlands, Novel Steroidal Inhibitors of Human Cytochrome P450_{17 α} -Hydroxylase-C17,20-lyase): Potential Agents for the Treatment of Prostatic Cancer. *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 2463-2471.
24. V. D. Handratta, T. S. Vasaitis, V. C. O. Njar, L. K. Gediya, R. Kataria, P. Chopra, D. Newman, Jr., R. Farquhar, Z. Guo, Y. Qiu, A. M. H. Brodie, Novel C-17-Heteroaryl Steroidal CYP17 Inhibitors/Antiandrogens: Synthesis, in Vitro Biological Activity, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity in the LAPC4 Human Prostate Cancer Xenograft Model. *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 2972-2984.
25. M. Saravanan, B. Satyanarayana, P. P. Reddy, An improved and impurity-free large-scale synthesis of venlafaxine hydrochloride. *Org. Process Res. Dev.*, 2011, **15**, 1392-1395.

Скраћенице

(–)-DIP-хлорид – (–)-диизопинокамфенил-хлорборан

AcIPA – изопропил-ацетат

BuLi – бутил-литијум

CDI – карбонилдиимидазол

CpTiCl₂ – титаноцен-дихлорид

CYP17 – 17 α -хидроксилаза/17,20-лијаза

CYP19 – ароматаза

DIPEA – *N,N*-диизопропилетиламин

DMA – диметилацетамид

DMF – диметилформаид

DMSO – диметил-сулфоксид

EDC – 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

IgE – имуноглобулин E

LDA – литијум-диизопропилаид

m-CPBA – метахлорпербензоева киселина

MsCl – метансулфонил-хлорид

NBS – *N*-бромсукцинимид

n-Bu₄NBr – тетрабутиламонијум-бромид

Py – пиридин

Ra-Ni – рени никл

SNRI – Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors (инхибитор поновног преузимања серотонина и норепинефрина)

TBDMS-Cl – *терц*-бутилдиметилсилил-хлорид

TEA – триетиламин

TFA – трифлуорсирћетна киселина

TFAA – анхидрид трифлуорсирћетне киселине

THF – тетраhydroфуран

THP – тетраhydroпиранил

TSA – *p*-толуенсулфонска киселина

US FDA – U.S. Food and Drug Administration (америчка Агенција за храну и лекове)

WHO – World Health Organisation (Светска здравствена организација)

АДМЕ/Т – апсорпција, дистрибуција, метаболизам, излучивање и токсичност

АР – андрогени рецептор

ЕР – естрогени рецептор

ГК – глукокортикоиди

ДНК – дезоксирибонуклеинска киселина

ДХЕА – дехидроепиандростерон

ДХТ – 5 α -дихидротестостерон

ИА – инхибитори ароматазе

МАО – инхибитори моноаминооксидазе

НСАА – нестероидни антиандрогени

РНК – рибонуклеинска киселина

САРМ – селективни андроген рецептор модулатор

САА – стероидни антиандрогени

СЕРМ – селективни естроген рецептор модулатор

Т – тестостерон

ХОБП – хронична опструктивна плућна болест

ЦНС – централни нервни систем