

Novine u dizajniranju i razvoju lokalnih antiinflamatornih steroida

Bojan Marković*, Sote Vladimirov

Institut za farmaceutsku hemiju i analitiku lekova
Farmaceutski fakultet, Beograd

Kratak sadržaj

Lokalni antiinflamatorni steroidi su „lekovi izbora” u lečenju raznih inflamatornih i alergijskih oboljenja u dermatologiji, pulmologiji, oftalmologiji, reumatologiji, gastroenterologiji. Dugotrajnom primenom ovih lekova mogu nastati veoma ozbiljni sistemski neželjeni efekti koji ograničavaju njihovu upotrebu.

U ovom radu, dat je pregled uticaja strukturnih promena, u molekulama lokalnih antiinflamatornih steroida, na jačinu i specifičnost antiinflamatornog dejstva, a sve u cilju dobijanja novih bezbednijih lekova. Jedan od savremenih trendova u dizajnu antiinflamatornih steroida zasniva se na retrometaboličkom pristupu „soft” lekova, koji se nakon ispoljavanja dejstva, u organizmu pacijenta biotransformišu do neaktivnih i netoksičnih metabolita.

U radu je prikazan dizajn i sinteza novih diastereoizomernih estara antiinflamatornih steroida kao potencijalnih lekova u lokalnoj terapiji.

Ključne reči: antiinflamatorni steroidi, lokalna primena, „soft” lekovi, diastereoizomerni estri

* e-mail: bojan@pharmacy.bg.ac.yu

Uvod

Od uvođenja kortizona i hidrokortizona u terapiju, ranih pedesetih godina prošlog veka, pa sve do danas, antiinflamatorni steroidi su ostali jedna značajna i nezamenljiva grupa lekova. Iako ne bez neželjenih efekata, ovi lekovi i dalje predstavljaju „lekove izbora” u lečenju raznih oboljenja u čijoj su osnovi reakcije inflamacije (1).

Kora nadbubrežne žlezde luči prirodne mineralokortikoidne i glukokortikoidne hormone. Primarna uloga glukokortikoidnih hormona je regulacija metabolizma ugljenih hidrata i proteina.

Antiinflamatorne osobine glukokortikoida su otkrivene još pre 1950. godine, kada su Hench i saradnici uočili antiartritisne osobine ovih supstanci (2). Za ovo otkriće, zajedno sa sintezom 11-dezoksikortikosterona, pioniri u istraživanju steroida Hench, Reichstein i Kendall dobili su Nobelovu nagradu 1950. godine, i od tada počinje era masovnog istraživanja u ovoj oblasti, a naročito od 1953. godine kada su Fred i Sabo sintezom 9 α -fluorokortizola otvorili put za dizajniranje značajno aktivnijih kortikosteroida.

Danas je poznato da modifikacijom u strukturi lekova dolazi do promene u aktivnosti. Strukturnim promenama menja se aktivnost kortikosteroida različitim mehanizmima: promenom afiniteta vezivanja za receptor i promenom farmakokinetičkih osobina (svih procesa ADME sistema).

U ovom radu opisana je veza između strukture i dejstva antiinflamatornih steroida koji se koriste u lokalnoj terapiji inflamatornih bolesti. Tu spadaju različite dermatološke bolesti, reumatoidni artritis, konjuktivitis, alergijski rinitis, ulcerozni kolitis i astma.

Mehanizam dejstva

Aktivnost kortikosteroida ispoljava se vezivanjem za glukokortikoidne receptore (GR), koji pripadaju superfamiliji nuklearnih receptora (NR). Svi receptori iz ove superfamilije strukturno su slični, a međusobno se razlikuju u samo maloj sekvenci aminokiselina. Zajednički domeni, koji se mogu uočiti u strukturi NR su: ligand vezujući domen, domen odgovoran za translokaciju, domen odgovoran za dimerizaciju, DNK vezivni domen i domen odgovoran za transaktivaciju. Poslednje dve decenije se intenzivno radi na ispitivanju strukture GR, međutim još uvek nije u potpunosti razjašnjena njegova kristalna struktura. GR su locirani u citoplazmi i povezani su sa raznim *heat shock* proteinima (npr: hsp90 i dr.). Vezivanjem agoniste za C-terminalni domen GR, dolazi do translokacije ovog kompleksa u ćelijsko jedro, u kojem dolazi do vezivanja sa molekulom DNK. Predpostavlja se da se za DNK vezuje dimerna

struktura kompleksa agonista-GR. Ovaj dimer se vezuje za „zinc finger” DNK, nakon čega dolazi do transkripcije odgovarajućih gena i do stimulacije ili supresije sinteze odgovarajućih proteina, koji učestvuju u regulaciji inflamatornog procesa. Jedan od takvih proteina je i **lipokortin 1** (LC-1), čija se i intra- i ekstracelularna koncentracija menja u prisustvu kortikosteroida (3). Utvrđeno je da ovaj protein ima ključnu ulogu u inhibiciji aktivacije neutrofila inhibicijom otpuštanja elastaze, faktora aktivacije trombocita (PAF), leukotriena B4 i arahidonske kiseline (4) kao i supresiji adhezije neutrofila za endotel krvnih sudova. On takođe inhibira oslobađanje tromboksana A₂ i inhibira aktivaciju fosfolipaze A₂, koja vrši konverziju membranskih fosfolipida do arahidonske kiseline. Kortikosteroidi utiču na transkripciju gena za druge proteine, medijatore procesa inflamacije, kao što su IL-1, IL-3-6, IL-8, GM-CSF, TNFα, ali i supresiju sinteze citokinskih receptora, angiotenzin tip II receptora i enzima sintaze azot-monoksida (iNOS).

Termodinamička ispitivanja su dovela do zaključka da između kortikosteroida i GR dominiraju hidrofobne interakcije. I steroid i receptor su visoko hidratizane molekule, a uklanjanje molekula vode prilikom vezivanja je glavna pokretačka sila, koja dovodi do ovog procesa. Predložen je model „sendviča”, po kojem receptorsko mesto sa gornje i donje strane okružuje molekul liganda. (5). Uočeno je da se najjači afinitet za receptor postiže, ukoliko ligand pokazuje jake hidrofobne interakcije za obe strane receptorskog mesta. Vodonične veze veoma malo doprinose ukupnom afinitetu liganda za receptor.

Kortikosteroidi se koriste kao moćni antiinflamatorni i imunosupresorni lekovi. Mnoga patološka stanja daju odgovor, uglavnom simptomatski, na terapiju kortikosteroidima. Bolesti u kojima je dokazana opravdanost primene ove terapije prikazane su u tabeli I (6).

Tabela I Bolesti u kojima je opravdana terapija kortikosteroidima

Table I Diseases in which corticosteroid therapy are reasonable

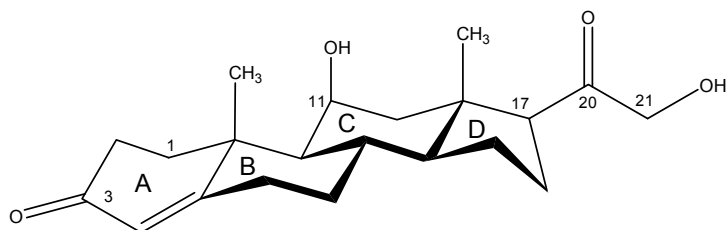
alergijske bolesti	anorektalna bolest	bolesti oka, uha i nosa
konjuktivitis	bakterijski meningitis	dermatološke bolesti
cerebralni edem	reumatske bolesti	respiratorne bolesti
ulcerozni kolitis	kolagenska bolest	

Terapija kortikosteroidima je praćena i mnogim neželjenim efektima, koji su uglavnom posledica dugotrajne i prekomerne upotrebe ovih supstanci. Neželjeni efekti mogu zavisiti i od načina i mesta primene ovih lekova. Od sporednih efekata mogu se izdvojiti sledeći: stanje slično Cushing-ovom sindromu, koje se označava kao „Cushingoid”, atrofija i istanjenje kože, osteoporoza, promene u raspoloženju, retencija natrijuma i disbalans elektrolita, glaukom i katarakta.

Veza struktura-dejstvo

Osnovnu strukturu kortikosteroida čini steroidna struktura, koja se sastoji od tri šestočlana (A, B i C) i jednog petočlanog (D) prstena, koji su međusobno povezani preko dva zajednička C atoma (slika 1). Svi kortikosteroidi su molekule izgrađene od 21 ugljenikovog atoma i sa dvougleničnim bočnim lancem na poziciji C-17. Keto grupe na položajima C-3 i C-20, kao i Δ^4 -dvostruka veza su neophodni za specifičnu kortikosteroidnu aktivnost (7).

Vršene su mnogobrojne modifikacije na ovoj strukturi, u cilju dobijanja aktivnijih antiinflamatornih lekova, sa povoljnijim farmakokinetičkim osobinama i sa slabije izraženim sistemskim efektima. Najznačajnije promene opisane su u cilju objašnjavanja specifične primene pojedinih lokalnih antiinflamatornih steroida.



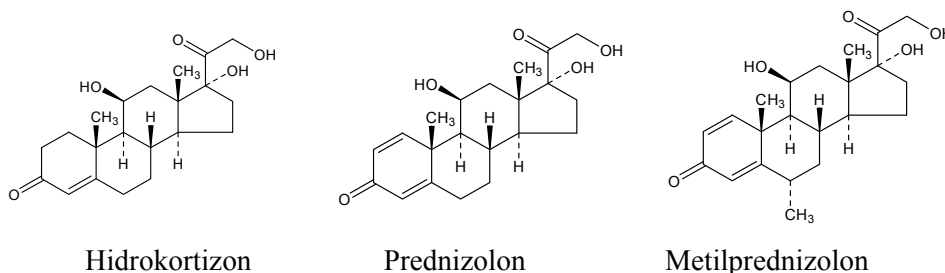
Slika 1 Konformaciona formula steroidnog skeleta antiinflamatornih steroida

Figure 1 The conformation structure of steroidal skeleton of anti-inflammatory steroids

Vršene su mnogobrojne modifikacije na ovoj strukturi, u cilju dobijanja aktivnijih antiinflamatornih lekova, sa povoljnijim farmakokinetičkim osobinama i sa slabije izraženim sistemskim efektima. Najznačajnije promene opisane su u cilju objašnjavanja specifične primene pojedinih lokalnih antiinflamatornih steroida.

Hidrokortizon, glavni glukokortikoid koji se sintetise u kori nadbubrežne žlezde, sadrži tri hidroksilne grupe na položajima C-11, C-17 i C-21. Hemijskim modifikacijama u strukturi ovog prirodnog kortikosteroida dobijeni su proizvodi sa pojačanom antiinflamatornom aktivnošću.

Uvođenjem Δ^1 -dvostruke veze dobijen je prednizolon, koji ima povoljniji odnos glukokortikoidne prema mineralokortikoidnoj aktivnosti u poređenju sa hidrokortizonom. Dodatnim uvođenjem 6 α -metil grupe kod metilprednizolona dodatno je pojačana glukokortikoidna, a smanjena mineralokortikoidna aktivnost.

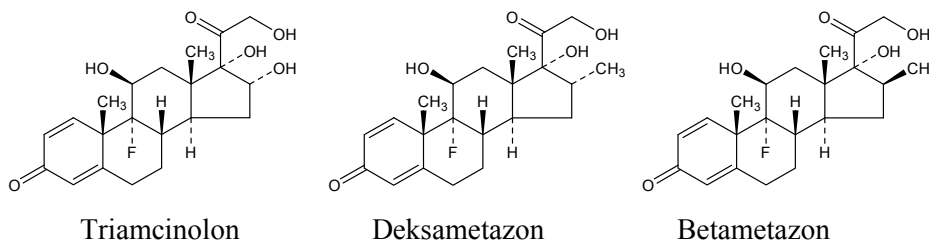


Hidrokortizon

Prednizolon

Metilprednizolon

Hidroksilacija ili uvođenje metilgrupe na položaju C-16 znatno pojačava glukokortikoidnu, uz istovremeno smanjenje mineralokortikoidne aktivnosti. Ovim modifikacijama dobijeni su triamcinolon, deksametazon i betametazon. Građenjem 16 α ,17 α -acetala ili ketalala dodatno se pojačava aktivnost.



Triamcinolon

Deksametazon

Betametazon

Svi prirodni glukokortikoidi, ali i mnogi sintetski analozi, imaju hidroksilne grupe na položajima C-17 i C-21. Hidroksilna grupa položaja C-17 je neophodna za jaku antiinflamatornu aktivnost, dok hidroksilna grupa položaja C-21 ima isti značaj i na retenciju natrijuma. Esterifikacijom ovih grupa ili supstitucijom hidroksilne grupe položaja C-21 halogenom povećava se antiinflamatorni potencijal molekula.

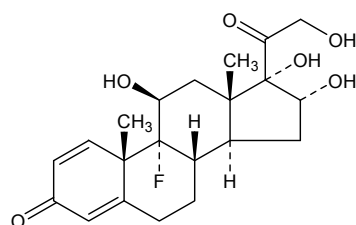
Halogenovanjem su dobijeni najpotentiji antiinflamatorni steroidi. Uvođenje halogena (F ili Cl) na položaje C-6 i/ili C-9 znatno pojačava

antiinflamatorni potencijal. Uvođenjem raznih grupa na položaj C-7 smanjena je potentnost dobijenih analoga. Aktivna je samo serija gde je halogen sa položaja C-9 premešten na položaj C-7, uz obavezno prisustvo metil grupe na položaju C-16 α . Dok elektronegativnost halogena na položaju C-9 pojačava antiinflamatorni potencijal, suprotno, elektronegativnost halogena na položaju C-7 smanjuje aktivnost, tako da ona opada u nizu I<Br<Cl<F.

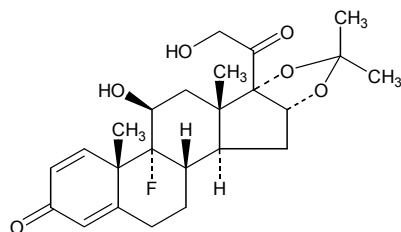
Kortikosteroidi u dermatologiji – dermosteroidi

Dermosteroidi se primenjuju za lečenje različitih dermatoloških oboljenja (npr: alergije, ekcemi, dermatitis, psorijaza). Da bi kortikosteroid bio aktivan u lečenju nekog dermatološkog oboljenja, on mora da penetrira keratinski sloj *stratum corneuma*, pre nego što ispolji svoje dejstvo na skvamozne ćelije epidermisa. Međutim, da bi se sprečilo ispoljavanje sistemskih neželjenih efekata, molekul kortikosteroida treba slabo ili nimalo da prolazi barijeru između epidermisa i dermisa.

Triamcinolon acetonid pokazuje 10 puta jače lokalno antiinflamatorno dejstvo od triamcinolona, dok pokazuje podjednaku sistemsku aktivnost. Prisustvo lipofilnih, a odsustvo hidrofilnih grupa u molekulu lokalnog antiinflamatornog steroida omogućava zadržavanje leka u epidermisu i njegovo slabo prolaženje u dermis.



Triamcinolon



Triamcinolon acetonid

U cilju pojačanja antiinflamatornog potencijala dermosteroida vršene su mnoge strukturne promene na molekuli hidrokortizona. Najznačajnije modifikacije su halogenovanje (8), metilovanje (9) i uvođenje dvogube veze na položaju 1 steroidnog skeleta (10). Takođe je utvrđeno da esterifikacijom alkoholne grupe položaja C-17 α i/ili C-21 (11) i zamenom primarne alkoholne grupe položaja C-21 halogenom (12) dovodi do pojačanja lokalne antiinflamatorne aktivnosti zbog poboljšanja penetracije i pojačanog afiniteta za glukokortikoidni receptor (13).

Kao rezultat ovih modifikacija otkriven je klobetazol propionat (21-hloro-9 α -fluoro-11 β ,17 α -dihidroksi-16 β -metilpregna-1,4-dien-3,20-dion-17 α -

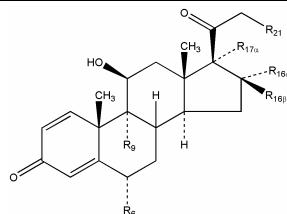
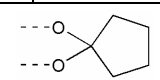
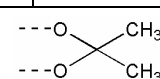
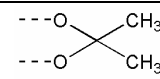
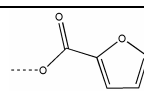
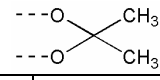
propionat, lokalni kortikosteroid u kliničkoj upotrebi, koji poseduje najjaču antiinflamatornu aktivnost (13). S` druge strane, on pokazuje ozbiljne neželjene efekte, jer vrši timolizu i dovodi do atrofije kože (14).

Da bi se izbegli neželjeni efekti, pokušalo se izvođenje različitih promena na strukturi lokalnih antiinflamatornih steroida. Veoma je zanimljiv koncept „*soft*” lekova, koji bi trebalo da ispolje aktivnost na ciljnom tkivu, a zatim da se brzo transformišu do neaktivnih metabolita. U tom pravcu, određen napredak dobijen je sintezom 21-karboksilatnih (15) i 17 α -karboksilatnih (16) derivata.

Sintetisana je nova klasa 16-estara i amida (15). 17 α -estri su stabilni u procesu metaboličke hidrolize, dok terminalna grupa nekih estara može da podleže metaboličkoj inaktivaciji, čime su dobijeni kortikosteroidi bez neželjenih sistemskih efekata. Tako su sintetisani jednostavni alifatični karboksilatni, benzoatni (17), karbonatni (18), aromatični heterociklični karboksilatni (19) i sukcinatni (20) 17 α -estri. Dalje je vršena funkcionalizacija terminalnog kraja 17 α -estarske grupe (21), pri čemu su dobijeni (alkoksikarbonil)alkanoatni estri, kao „*soft*” lekovi sa vrlo jakim antiinflamatornim potencijalom i veoma slabo izraženim sistemskim neželjenim efektima.

Prema AHFS Drug Index-u (DI) lokalni kortikosteroidi su prema potentnosti svrstani u VI grupa: od I (najpotentniji) do VI (najmanje potentni), mada ista supstanca primenjena u različitim formulacijama se može naći u različitim grupama. U tabeli II dat je pregled najčešće korišćenih lokalnih antiinflamatornih steroida za lečenje dermatoloških bolesti sa oznakom potentnosti.

Tabela II Pregled lokalnih antiinflamatornih steroida u terapiji kožnih oboljenja
Table II Overview of topical anti-inflammatory steroids in treatment of skin diseases

							
Naziv	Δ^1 C=C	R ₆	R ₉	R _{16β}	R _{16α}	R _{17α}	R ₂₁
Klobetazol propionat (I)	+	H	F	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ COO-	Cl
Diflorazon diacetat (I)	+	F	F	CH ₃	H	CH ₃ COO-	CH ₃ COO-
Halobetazol propionat (I)	+	F	F	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ COO-	Cl
Amcinonid (II)	+	H	F	H			CH ₃ COO-
Betametazon dipropionat (II)	+	H	F	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ COO-	CH ₃ CH ₂ COO-
Halcinonid (II)	-	H	F	H			Cl
Betametazon valerat (III)	+	H	F	CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₃ COO-	OH
Klokortolon pivalat (III)	+	F	Cl	H	CH ₃	H	OH
Fluocinolon acetonid (III)	+	F	F	H			OH
Flurandrenolid (IV)	-	F	H	H			OH
Hidrokortizon butirat (V)	-	H	H	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ COO-	OH
Mometazon furoat (V)	+	H	Cl	H	CH ₃		Cl
Dezonid (VI)	+	H	H	H			OH
Hidrokortizon acetat (VI)	-	H	H	H	H	OH	CH ₃ COO-

* Rimski broj u zagradi pored imena leka označava grupu potentnosti prema AHFS-u

Inhalacioni kortikosteroidi

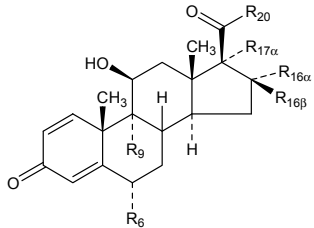
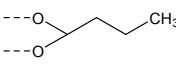
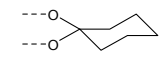
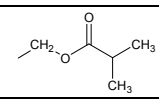
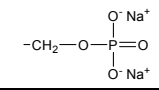
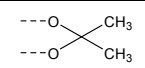
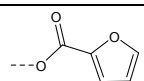
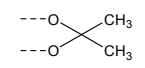
Oralni glukokortikoidi, kao što su deksametazon i prednizolon, se još uvek koriste kod pacijenata sa ozbiljnim oblicima astme, međutim oni izazivaju brojne sistemske neželjene efekte. Uvođenje terapije inhalacionim kortikosteroidima, sa beklometazon dipropionatom (BDP), 1972. godine omogućilo je kontrolu astme primenom mnogo nižih doza kortikosteroida i značajno smanjenje neželjenih efekata. Međutim, veliki deo inhalirane doze (oko 80 %) se, ipak, proguta i preko gastrointestinalnog trakta apsorbuje u sistemske cirkulaciju. Tako, BDP i budesonid (BS) zadržavaju značajnu oralnu bioraspoloživost (> 10 %), i zajedno sa količinom, apsorbovanom preko pluća, potencijalno može ispoljiti neželjene efekte u terapijskim dozama. Flutikazon propionat (FP), uveden u terapiju 1993. godine, se efikasno inaktivira u jetri, pokazujući veoma nisku oralnu bioraspoloživost (21).

Inhalacioni kortikosteroidi se danas koriste u terapiji svih oblika astme, pa i najblažih, tako da se vrše intenzivna istraživanja u cilju pronalaženja bezbednijih kortikosteroida. „*Soft*” lekovi predstavljaju jednu od mogućnosti za dobijanje bezbednijih inhalacionih antiinflamatornih steroida. Tako su istraženi estarski derivati – steroid-21-karboksilnih kiselina, čijim metabolizmom nastaju neaktivne steroid-21-karboksilne kiseline. Modifikacijom ove karboksilne grupe do γ -laktona dobijeni su derivati, koji se brzo inaktiviraju u plazmi, ali pokazujući značajnu stabilnost u plućima (22), čime su dobijeni potencijalni „*soft*” lek kandidati sa izuzetnom selektivnošću za pluća.

Potpuno novi pristup predstavlja uvođenje ciklezonida, koga aktiviraju esterase u tkivu pluća. Ciklezonid ima veoma slab afinitet za GR, međutim u ciljnom tkivu on se biotransformiše u aktivni metabolit, desizobutiril ciklezonid, koji ima 100 puta veći afinitet za GR. (23).

Tabela III Najčešće korišćeni inhalacioni antiinflamatorni steroidi u terapiji astme

Table III The most frequently used inhaled anti-inflammatory steroids in asthma treatment

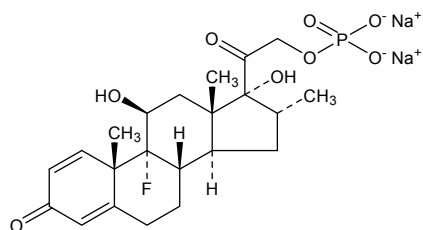
						
Naziv	R ₆	R ₉	R _{16β}	R _{16α}	R _{17α}	R ₂₀
Beklometazon dipropionat	H	Cl	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ COO-	CH ₃ CH ₂ COOCH ₂ -
Budezonid	H	H	H			HOCH ₂ -
Ciklezonid	H	H	H			
Deksametazon natrijum fosfat	H	F	H	CH ₃	OH	
Flunizolid	F	H	H			HOCH ₂ -
Flutikazon propionat	F	F	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ COO-	FCH ₂ S-
Mometazon furoat	H	Cl	H	CH ₃		ClCH ₂ -
Triamcinolon acetonid	H	F	H			HOCH ₂ -

Antiinflamatorni steroidi za intraartikularnu primenu

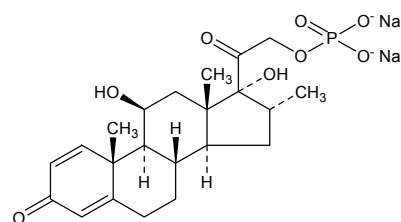
Pre uvođenja nestereoidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) u terapiju artritisa, kortikosteroidi su predstavljali primarnu terapiju.

Terapija se zasniva na primeni intrartikularnih injekcija, pri čemu igla prolazi sinovijalnu membranu, a lek se aplicira direktno u šupljinu zgloba. Specifično antiinflamatorno dejstvo traje od 5 dana do tri nedelje i duže. Rastvorljivi u vodi, estri antiinflamatornih steroida pokazuju brzu i jaku antiinflamatornu aktivnost, ali se i brzo uklanjaju iz zgloba i imaju veoma

kratko dejstvo. Ovi lekovi podležu brznoj biotransformaciji do aktivnog 21-alkohola.

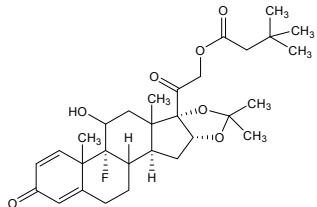


Deksametazon fosfat-dinatrijumova so

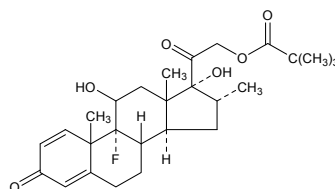


Prednizolon fosfat-dinatrijumova so

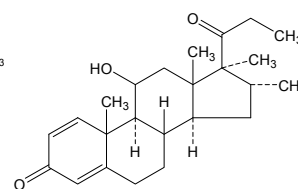
Suprotno, vodene mikrokristalne suspenzije ketalna i estarna antiinflamatornih steroida usporeno oslobađaju dovoljne količine antiinflamatornih steroida, koji omogućavaju lokalno dejstvo u zglobu, a pri tome ne ulaze u sistemska cirkulaciju u količinama koje bi dovele do značajnog sistemskog efekta. Pored triamcinolon acetona, račvasti C-21 estri sporo hidrolizuju, kao npr. **triamcinolon heksacetona** i C-21 deksametazonpivaloat.



Triamcinolon heksacetona



Deksametazon-21-pivaloat



Rimeksolon

6 α -metilprednizolonacetat i betametazon-17,21-dipropionat takođe su aktivni dovoljno dugo i imaju terapijsku primenu.

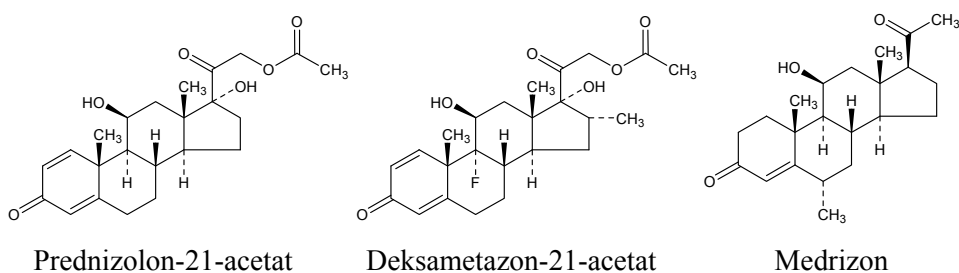
Triamcinolon heksacetona je upoređivan sa rimeksolonom za intraartikularno lečenje artritisa. U terapijskoj primeni prednost rimeksolona nad triamcinolonom je u *depo* dejstvu, koje traje i do tri nedelje.

Kortikosteroidi u oftalmologiji

Bioraspoloživost oftalmoloških lekova, primenjenih u obliku kapi za oči, je veoma slaba zbog brzog klirensa iz prekornealnog prostora. U vodi dobro rastvorni lekovi se ne apsorbuju dobro kroz korneu, ali deksametazon 21-fosfat-dinatrijumova so je našao mesto u kliničkoj primeni u obliku masti ili kapi za

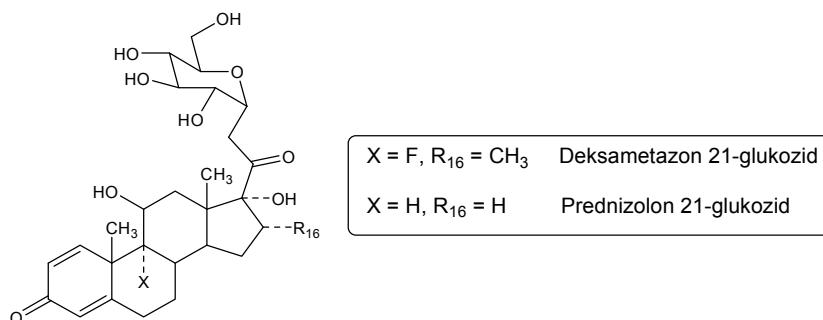
oči. Određeni su koeficijeni permeabilnosti kroz izolovanu rožnjaču zeca za 11 steroidnih supstanci i pronađena je parabolična zavisnost ovih koeficijenata sa particionim koeficijentima sa optimalnom vrednošću logP oko 2,9, koja odgovara deksametazon acetatu (24). Prednizolon acetat (0,2% mast) je našao primenu u humanoj terapiji.

Redukcijom kortizola do 21-deoksikortizola i uvođenjem aktivirajućih grupa dobijen je medrizon, oftalmološki antiinflamatorni steroid sa jakim antiinflamatornom aktivnošću i relativno malim efektom na povećanje intraokularnog pritiska.

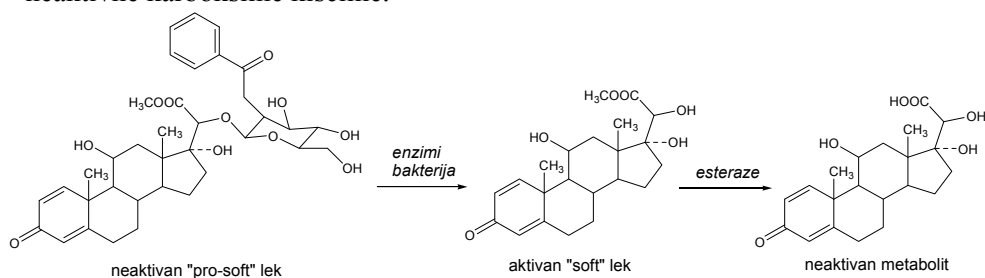


Kortikosteroidi u terapiji inflamatorne bolesti creva

Primena kortikosteroida je i u terapiji inflamatorne bolesti creva (Crohn-ove bolesti). Glikozidi, kao što su deksametazon 21- β -D-glukozid i prednizolon 21- β -D-glukozid su prolekovi iz kojih se aktivni oblik leka (deksametazon, odnosno prednizolon) oslobađa hidrolizom pod dejstvom enzima glukozidaze koji luče intestinalne bakterije. Na ovaj način u cekum dospe oko 60% oralno primenjene doze, dok se iz nje oslobodi oko 15% aktivnog leka. Kada se „*per os*” primene deksametazon ili prednizolon, u cekum dospe samo 1% primenjenog leka.



Postoje pokušaji sinteze „*pro-soft*” lekova, čija bi primena bila u terapiji ulcerativnog kolitisa (25). Dizajn ovih lekova zasniva se na retrometaboličkom pristupu. Na slici 2 je prikazana biotransformacija neaktivnog polaranog β -D-glukopiranozil derivata, koji prolazi nepromenjen tanko crevo i u debelom crevu se aktivira pod dejstvom bakterija koje brzom hidrolizom glikozidne veze, pri čemu nastaje aktivan estar, koji se u plazmi brzo metaboliše do neaktivne karboksilne kiseline.



Slika 2 Biotransformacija β -D-glukopiranozil derivata („pro-soft” leka)
Figure 2 Biotransformation of β -D-glucopyranosil derivative
(„pro-soft” drug)

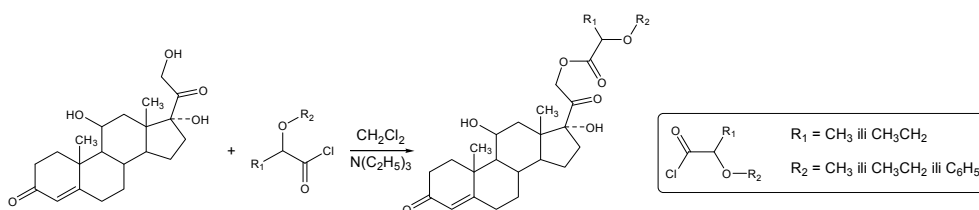
Novi diastereoizomerni estri antiinflamatornih steroida sa potencijalnom primenom u lokalnoj terapiji

Proučavanjem odnosa između strukture i dejstva utvrđeno je da povećana lipofilnost, molekulska masa i broj donora/akceptora vodoničnih veza povoljno utiču na potentnost i bezbednost lokalnih antiinflamatornih steroida.

Na osnovu ovih zaključaka izvršen je dizajn i sinteza novih diastereoizomernih estara antiinflamatornih steroida reakcijom esterifikacije sa hloridima -alkoksi-alkanskih i -fenoksialkanskih kiselina (slika 3). Racemske smeše, ovih optički aktivnih kiselina, pripremljene su u reakciji nukleofilne supstitucije između -bromoalkanskih kiselina i natrijum-alkoksida ili natrijum-fenoksida. Od dobijenih kiselina pripremljeni su hloridi karboksilnih kiselina, reakcijom tionilhlorida i odgovarajuće kiseline. Nagrađeni hloridi iskorišćeni su za esterifikaciju primarne alkoholne grupe položaja C-21 hidrokortizona, deksametazona, metilprednizolona, prednizona, triamcinolon acetonida i fluocinolon acetonida. Ovim postupkom dobijeno je 30 novih diastereoizomernih estara, čija aktivnost i permeabilnost treba naknadno da se ispita. Čistoća i struktura dobijenih supstanci utvrđena je primenom hromatografskih metoda, elementalne analize, masene spektroskopije i NMR.

Ovom esterifikacijom nastali su estri, čija je lipofilnost (izražena kao $\log P$ vrednost) povećana za jednu do dve jedinice u odnosu na polazni steroid, a

molekulska masa povećana za oko 1/3 mase polaznog steroida. Na položaju C-21, primarna alkoholna grupa zamenjena je estrom, koji je račvast i dodatno ima kiseonik u okviru etarske grupe, koji se ponaša kao akceptor vodoničnih veza. Kao posledica ovih strukturnih promena, očekuje se zadržavanje iste ili poboljšanje antiinflamatorne aktivnosti uz smanjenje permeabilnosti i smanjenje sistemskih neželjenih efekata, što predstojeća ispitivanja treba da potvrde.



Slika 3 Šema sinteze novih diastereoizomernih estara steroida na primeru hidrokortizona

Figure 3 Scheme of synthesis of new diastereoisomer esters of steroids with hydrocortisone as an example

Zahvalnica

Izrada ovog rada finansirana je sredstvima Projekta broj 142072 Ministarstva za nauku Republike Srbije.

Literatura

1. Avery M. A., Woolfrey J. R., Anti-inflammatory steroids In Abraham D., ed Burger's Medicinal Chemistry and \drug Discovery, Wiley-Interscience, 2003:747-881
2. Baxter J.D., Baxter R., Rousseau G.G., Eds., Glucocorticoid hormone action: an overview, Springer-Verlag, New York, 1979, pp. 1-24
3. McLeod J.D., Goodall A., Jelic P., Bolton C., Biochem. Pharmacol., 1995, 50:1103-1107
4. Croxtall J.D., Chaudhury Q., Tokumoto H., Flower R.J., Biochem. Pharmacol., 1995, 50: 465-474
5. Wolff M.E., Baxter J., Kollman P.A., Lee D.L., Kuntz I.D., et al., Biochemistry, 1978, 17:3201-3208

6. Olin B.R., Drug Facts and Comparisons, Facts and Comparisons, Inc., St. Louis, MO, 1996
7. Miller D. D., Brueggemeier R. W., Dalton J. T., Adrenocorticoids In Williams D. A. & Lemke T. L., fifth ed. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Lippincott Williams & Wilkins, 2002:653-684
8. Fried J. Sabo E.,F., Synthesis of 17 β -hydroxycorticosterone and its 9 α -halo derivatives from 11-epi-17 β -hydroxycorticosterone, J. Am. Chem. Soc., 1953, 75:2273
9. Spero, G. B., Thompson, J. L., Magerlein, B. J., Hanze, A. R., Murray, H. C., Sebek, O. K., Hogg, J. A., Adrenal hormones and related compounds. IV. 6-Methyl steroids. J. Am. Chem. Soc., 1956, 78:6213-14
10. Herzog H. L., Nobile A., Tolksdorf S., Charney W., Hersheberg E. B., Perlman P. L., New antiarthritic steroids, Science 1955, 121:176
11. McKenzie A. W., Atkinson R. M., Topical activities of betamethasone esters in man, Arch. dermat. 1964, 89:741-6
12. Phillips, G. H., Mechanism of Topical Corticosteroid Activity, Glaxo Symposium; Churchill Livingstone: London, 1976
13. Solo, A. J., Tramosch, K. M., Szeto, D. W., Suto, M. J., Relative, Affinity of 17 β - and/or 21-Esters and 17 β ,21-Diesters of Cortisol for a Glucocorticoid Receptor from Thymocytes, J. Med. Chem. 1982, 25:747
14. Carruthers, J. A., August, P. J., Staughton, R. C. D., Observations on the Systemic Effect of Topical Clobetasol Propionate (Dermovate). Br. Med. J. 1976, 4:203
15. Lee, H. J., Soliman, M. R., Anti-Inflammatory Steroids Without Pituitary-adrenal Suppression, Science 1982, 215:989
16. Phillips. G. H.: Bain. B. M.: English. A. F.: Woollett. E. A. Chloromethyl 17 β -acetoxo-9 α -fluoro-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-17 β -carboxylate, German Patent 2,904,614, 1979; Chem. Abstr. 1979 92:6814q.
17. DiPasquale G., Rassaert C. L., McDougall E., Local antiinflammatory properties of betamethasone-17-benzoate and 6 α ,9 α -difluoroprednisolone-21-acetate-17-butyrate, Steroids 1970, 16(6):679-92
18. Alpermann H. G., Sandow J., Vogel H. G., Tierexperimentelle Untersuchungen zur topischen und systemischen wirksamkeit von Prednisolon-17-ethylcarbonat-21-propionat Arzneim.-Forsch. 1982, 32(I):633
19. Shapiro E. L., Gentles M. J., Tiberi R. L., Popper T. L., Berkenkopf J., Lutsky B., Watnick A. S., Synthesis and structure-activity studies of corticosteroid 17-heterocyclic aromatic esters 1. 9 α ,11 β -dichloro series, J. Med. Chem., 1987, 30:1068
20. Mitaukuchi M., Nakagami J., Ikemoto T., Higuchi S., Tarumoto Y., Yasui H., Sota K., Studies on topical anti-inflammatory agents. 1. Synthesis and vasoconstrictive activity corticosteroid 17-succinate esters, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37:1534

21. Barnes P. J., Pedersen S., Busse W. W., Efficacy and safety of inhaled corticosteroid. *New Developments, Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157:S1-S53
22. Procopiou P. A., Biggadike K., English A. F., Farrell R. M., Hagger G. N., Hancock A. P., et al., Novel Glucocorticoid Antedugs Possessing a 17β -(γ -Lactone) Ring, *J. Med. Chem.* 2001, 44:602-623
23. Mealy N. E., Bayes M., Castaner J., Ciclesonide. *Drugs Future* 2001, 26:1033-1039
24. Schoenwald R. D., Ward R. C., *J. Pharm. Sci.*, 1978, 67:786-788
25. Kumura T., Yamaguchi K., Usuki Y., Kurosaki Y., Nakayama T., et al., *J. Controlled Release* 1994, 30:125-135

New trends in design and development of topical anti-inflammatory steroids

Bojan Marković, Sote Vladimirov

Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Chemistry and
Drug Analysis - Belgrade, Serbia

Summary

Topical anti-inflammatory corticosteroids are „drug of choice” in treatment of many inflammatory and allergic diseases in dermatology, pulmology, ophthalmology reumathology and gastroenterology. Their using is limited because some serious systematic effects have been noted by longtime using of these drugs.

In this manuscript, it was made a review of the relationship of structural changes on molecules of corticosteroids and intensity and specificity of their activity. Some of recently trends in design of newly anti-inflammatory steroids are based on retrometabolic design of „*soft drugs*”, which are biotransformed to the inactive metabolits in body of patient after their applications.

In manuscript, design and synthesis of new diastereoisomeric esters of steroid, as potential antiinflammatory agents, was shown.

Key words: anti-inflammatory steroids, topical activity, „*soft drugs*”, diastereoisomeric esters
