

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДМЕСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Биотрансформација молекула лекова

Проф. др Слободан Новокмет

Седма недеља наставе

Зимски семестар 2016/2017. године

Реакције оксидације

- ✓ 1) Оксидација алкохолне, карбонилне и карбоксилне функционалне групе
- ✓ 2) Оксидација алифатичних C-атома
- ✓ 3) Оксидација алицикличних C-атома
- ✓ 4) Оксидација ароматичних C-атома
- ✓ 5) Оксидација функционалних група које садрже азот

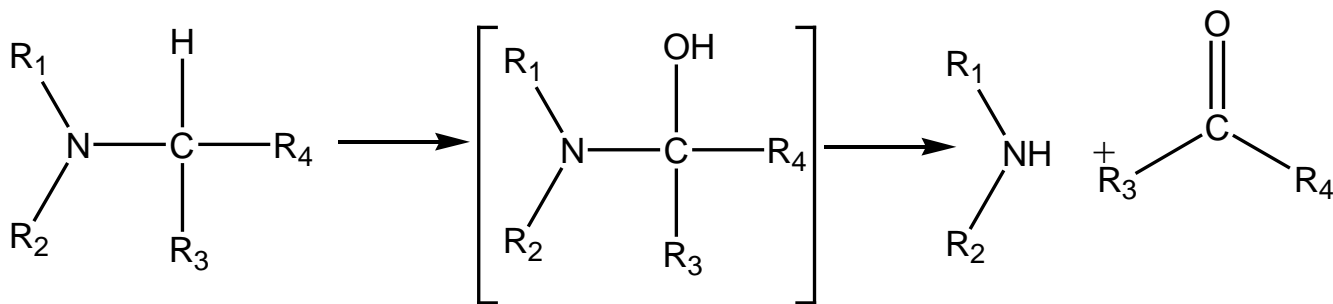
- 6) Оксидативно *N*-деалкиловање
- 7) Оксидативно *O*- и *S*- деалкиловање
- 8) Оксидативна деаминација

6) Оксидативно *N*-деалкиловање

- Оксидативно *N*-деалкиловање представља деалкиловање секундарних и терцијарних амина до одговарајућих примарних и секундарних амина.
- Мање волуминозне алкил-групе (метил-, етил-, изо-пропил-) у овим реакцијама се врло брзо елиминишу.
- *N*-деалкиловање *t*-бутил групе се не одвија на овај начин, јер не долази до хидроксиловања на α -C атому.

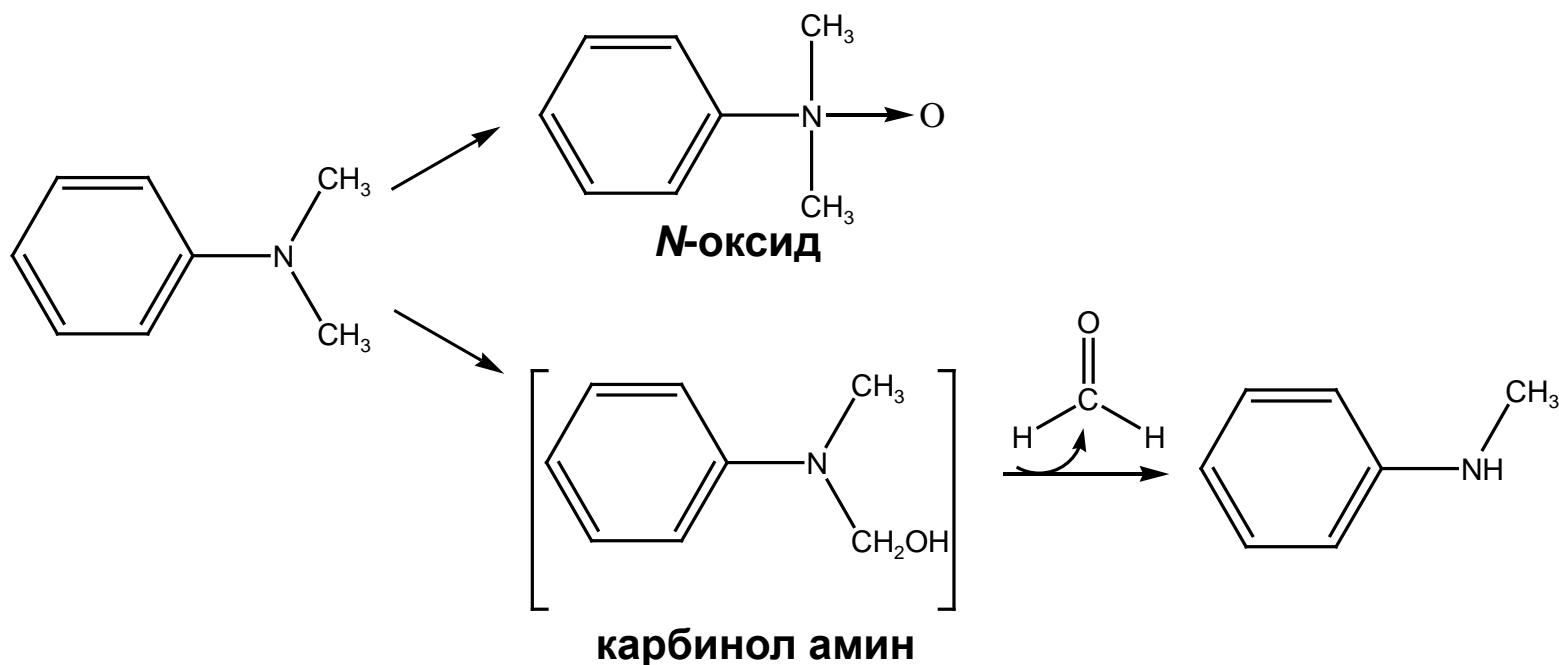
6) Оксидативно *N*-деалкиловање

- Иницијални корак ове реакције подразумева увођење хидроксилне групе на α -C атом при чему настаје карбиноламин као интермедијер.
- Настали интермедијер је нестабилан и врло лако подлеже спотнаној хетеролитичкој елиминацији C-N везе до одговарајућег секундарног амина и карбонилног једињења (алдехид, кетон).



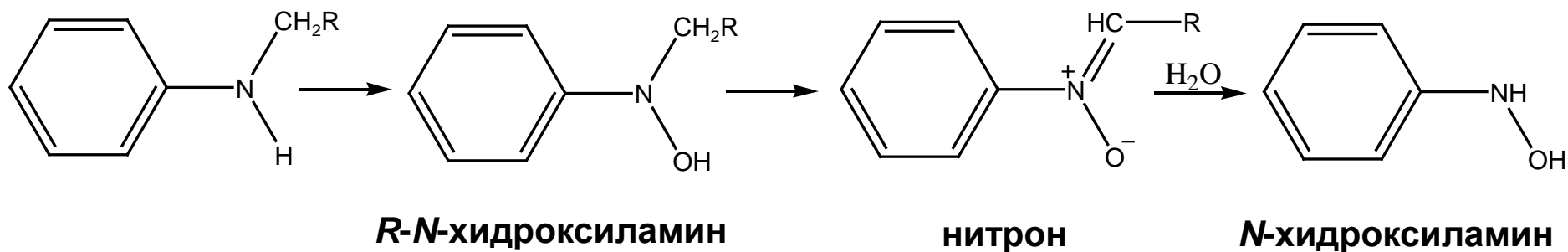
6) Оксидативно *N*-деалкиловање Биотрансформација ароматичних амина

- Терцијарни и секундарни амини су ретко саставни део структуре лекова, за разлику од примарних ароматичних амина. Терцијарни ароматични амини (*N,N*-диметиланилин) подлежу *N*-деалкиловању и *N*-оксидацији.



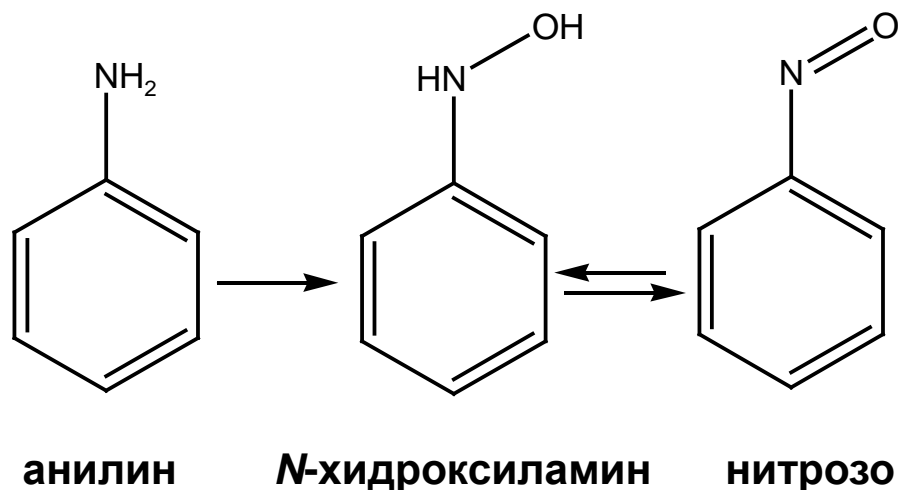
6) Оксидативно *N*-деалкиловање Биотрансформација ароматичних амина

- Секундарни ароматични амини подлежу *N*-деалкиловању и *N*-хидроксиловању при чему прво настају *N*-хидроксиламини, а потом из њих настају нитрони који могу да хидролизују до примарних *N*-хидроксиламина.



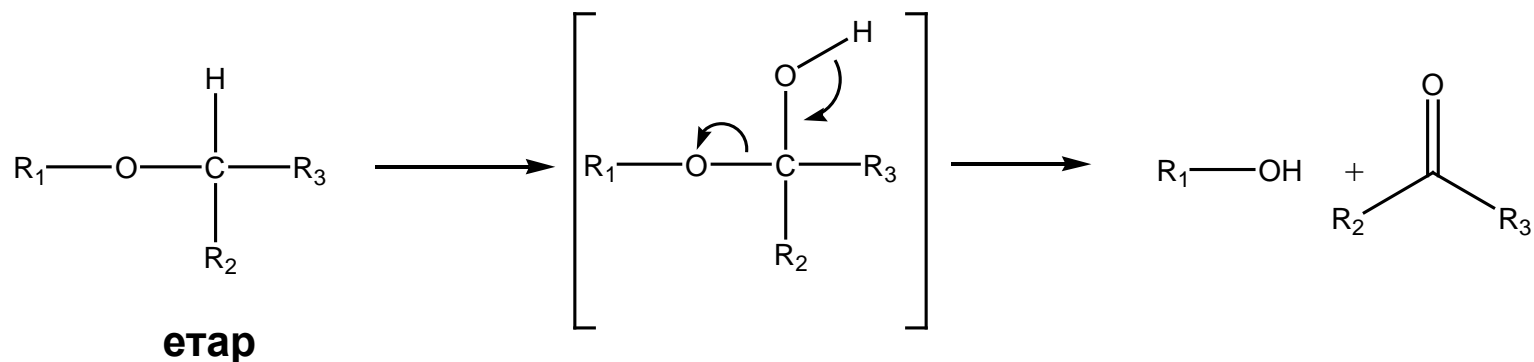
6) Биотрансформација примарних ароматичних амина

- Примарни ароматични амини не подлежу процесу *N*-деалкиловања, већ долази до *N*-оксидације при чему као метаболити настају *N*-хидроксиламини који се даље могу оксидовати до нитрозо-једињења.



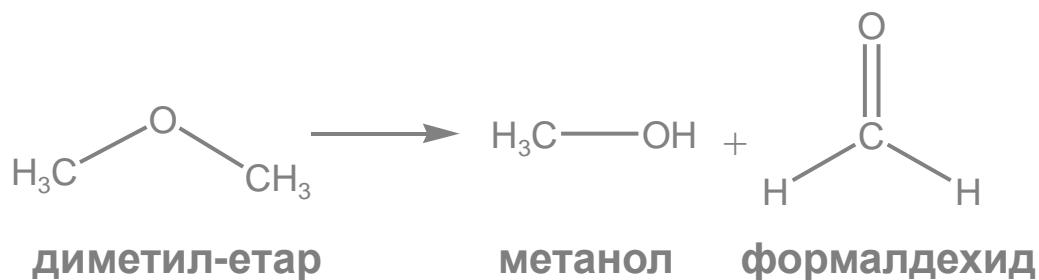
7) Оксидативно O- и S- деалкиловање

- Оксидативно O- деалкиловање се првенствено одвија код етара (ређе естара). Принцип реакције је сличан као код амина.
- Најпре долази до хидроксилације α -угљениковог атома (настају хемиацетали или хемикетали), а потом долази до деалкиловања при чему настају алкохоли или феноли, који се даље преводе у алдехиде или кетоне.



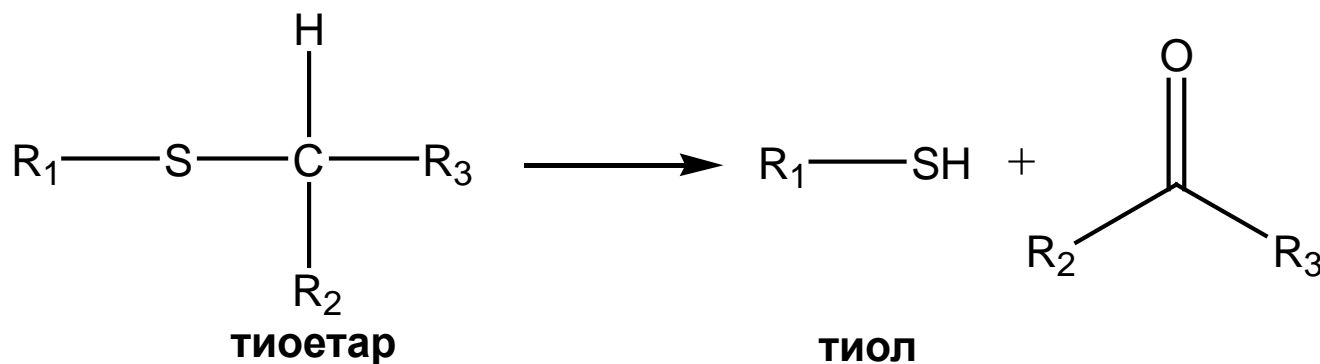
7) Оксидативно O- и S- деалкиловање

- Мање волуминозне алкил групе (метил, етил) везане за кисеоник подлежу процесу O- деалкиловања врло брзо. Као резултат O- деалкиловања настају алкохоли или феноли који потом подлежу процесу коњугације.



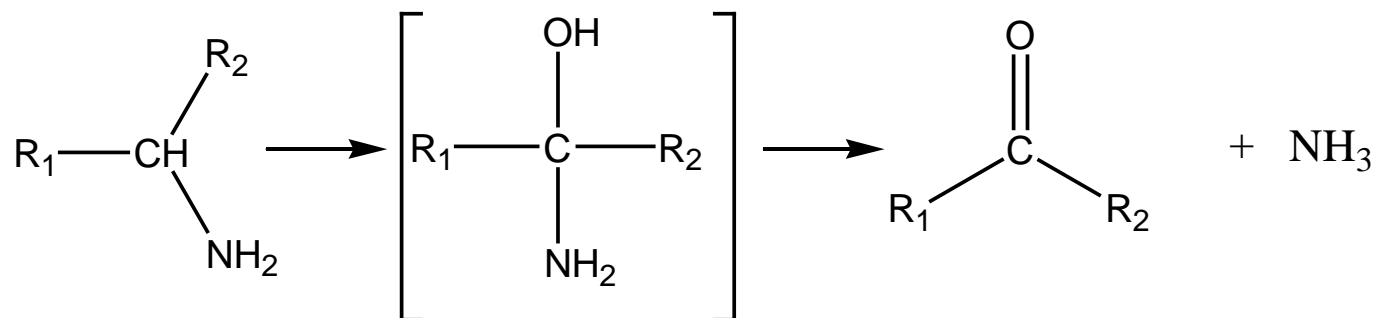
7) Оксидативно O- и S- деалкиловање

- Оксидативно S- деалкиловање је аналогно O- и N- деалкиловању. Као резултат S- деалкиловања настаје одговарајуће карбонилно једињење и тиол који подлеже процесу коњугације.



8) Оксидативна деаминација

- Овај процес је сличан *N*- деалкиловању по томе што подразумева почетну реакцију хидроксиловања α -C атома и настајања карбиноламинског интермедијера који даље подлеже елиминацији C-N везе до одговарајућег карбонилног метаболита и амонијака.



- Уколико не може доћи до хидроксиловања α -C атома, оксидативна деаминација се не одвија.

Метаболичке редуктивне реакције (биоредукције)

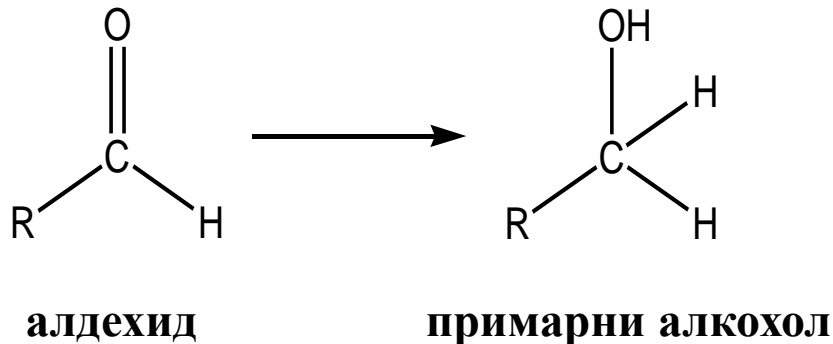
- Редуктивни процеси олакшавају процес елиминације лекова и зато имају значајну улогу у метаболизму многих једињења која у својој структури садрже карбонилне-, азо- и нитро-групе.
- Карбонилна једињења се биоредукују до одговарајућих алкохола, док се азо- и нитро-једињења биоредукују до одговарајућих амина.
- Метаболити (алкохоли и амини) настали процесом биоредукције (карбонила, азо- и нитро-једињења) подложнији су процесу коњугације у односу на полазна једињења.

Метаболичке редуктивне реакције (биоредукције)

- Биоредукција *N*-оксида до одговарајућих терцијерних амина и редукција сулфоксида од сулфида су редуктивни биохемијски метаболички путеви лекова, који се ређе одвијају.
- Такође, редуктивна елиминација дисулфидних веза и биоредукција $C=C$ двогубих веза се ређе одвијају.

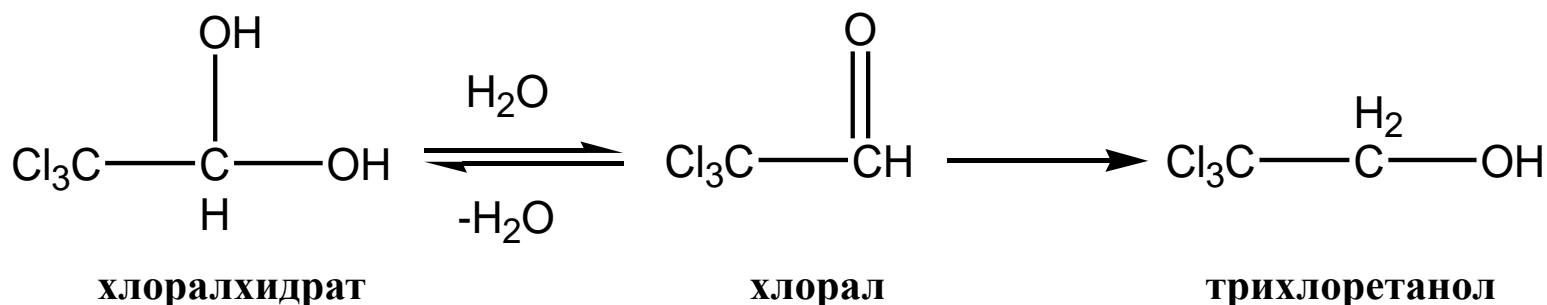
Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

- Метаболити *in vivo* који садрже кето- или алдехидну-групу најчешће настају оксидативном деаминацијом.
- Алдехиди врло лако подлежу оксидацији и метаболишу се до одговарајућих карбоксилних (карбонских) киселина. Биоредукцијом алдехида, која је мање фаворизована, настају одговарајући примарни алкохоли.



Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

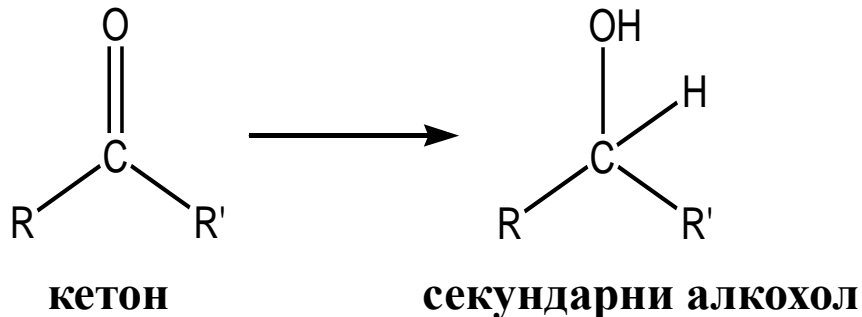
- Биоредукција алдехида је врло ретка јер су у већој мери подложни биооксидацији. Постоје ретки изузеци као што је, на пример биоредукција хлорал-хидрата (седатив-хипнотик).



- Реакција се одвија грађењем, фармаколошки активног интермедијера, хлорала, и даљим превођењем интермедијера у трихлоро-етанол, главни метаболит. Даље, трихлоро-етанол се коњује са глукуронском киселином и настали инактивни коњугат се брзо и лако излучује преко урина.

Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

- Карбонилна група, нарочито кето-група често је присутна у структури молекула већине лекова. Кетони су слабије подложни оксидацији и радије се биоредукују до одговарајућих секундарних алкохола.
- Метаболички алкохоли, настали биоредукцијом карбонилних једињења даље подлежу коњугацији (нпр., глюкуронидацији).



Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

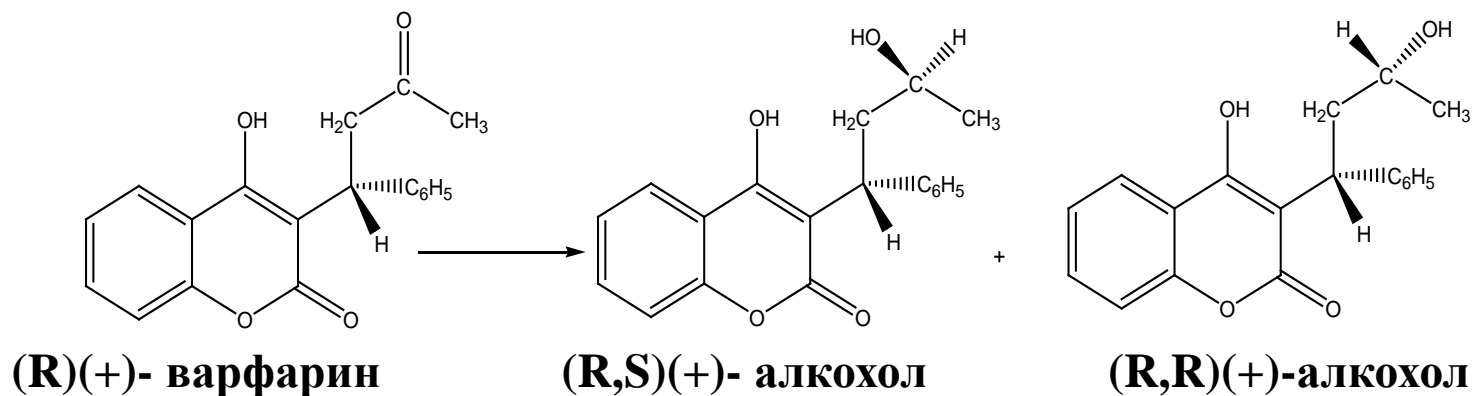
- Биоредукцијом кетона често настају одговарајући алкохоли са асиметричним (хиралним) центром (стереоизомери).
- То значи, да је могуће настајање два различита стереоизомера у различитом односу (приносу). Фаворизовано настајање једног стереоизомера у односу на други, у метаболизму молекула лекова, терминологички се означава као *стереоселективност производа*.

Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

- Биоредукцијом кетона који не садрже асиметрични центар у својој структури, попут ацетофенона или ацето-хексамида (орални антикоагулант), настаје један енантиомер.
- Нпр.: Ацето-хексамид се брзо метаболише у јетри до (S)(-)-хидрокси-хексамида (хипогликемик) и елиминише се путем бубрега.

Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

- Биоредукцијом кетона који садрже асиметрични (хирални) центар могуће је настајање два дијастереоизомерна или епимерна алкохола.
- Нпр.: Биоредукција (*R*)(+)енантиомера варфарина одвија се у кето-групи бочног ланца уз настајање два дијастереоизомера (*R,S*)(+) алкохол у већој количини (главни метаболит) и (*R,R*)(+) алкохол у малој количини (споредни метаболит).



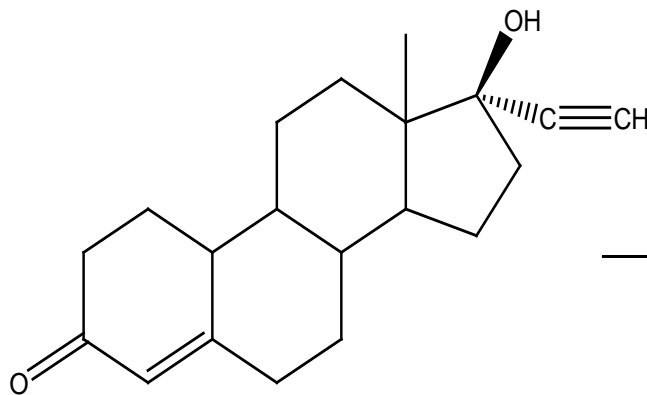
- (*S*)(-)енантиомер варфарина слабо подлеже биоредукцији већ више подлеже ароматичној хидроксилацији у положају 7 ароматичног прстена.

Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

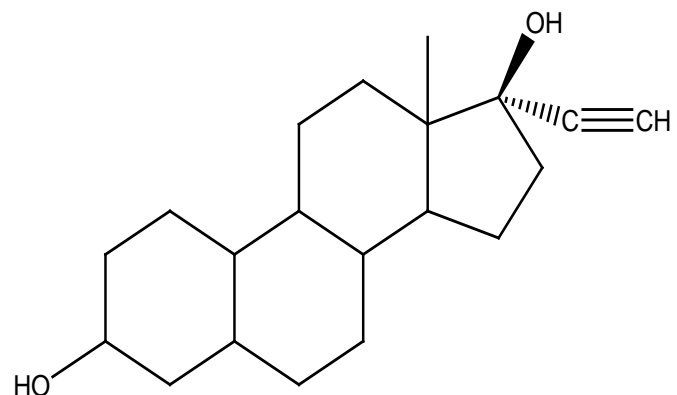
- Биоредукцију карбонилних једињења катализују ензими *алдо-кеторедуктазе*. Локализоване су у јетри али и у другим ткивима (нпр. бубрези). Ензими који спадају у ову групу имају сличне физичко-хемијске особине, специфични су према већем броју супстрата и катализују уз присуство кофактора (кокатализатора) *NADPH*.
- *Оксидоредуктазе*, такође могу да учествују у процесу биоредукције карбонилних једињења, нпр.: алкохол-деhidрогеназа у јетри је оксидоредуктаза која катализује, уз присуство кофактора *NAD⁺* оксидацију алифатичне алкоhole (етанол) до одговарајућих карбонилних једињења.
- Исти ензим катализује, у присуству кофактора *NADH* или *NADPH*, редукцију карбонилних једињења до одговарајућих алкохола.

Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

- Биоредукција α,β -незаћених кетона (стероидни лекови) одвија се уз редукцију кето-групе и C=C двогубе везе.
- Нпр.: норетиндрон (синтетски прогестерон, орални контрацептив). У плазми и урину (код жена) метаболит норетиндрона је $3\alpha,5\beta$ -тетрахидро-норетиндрон.



норетиндрон



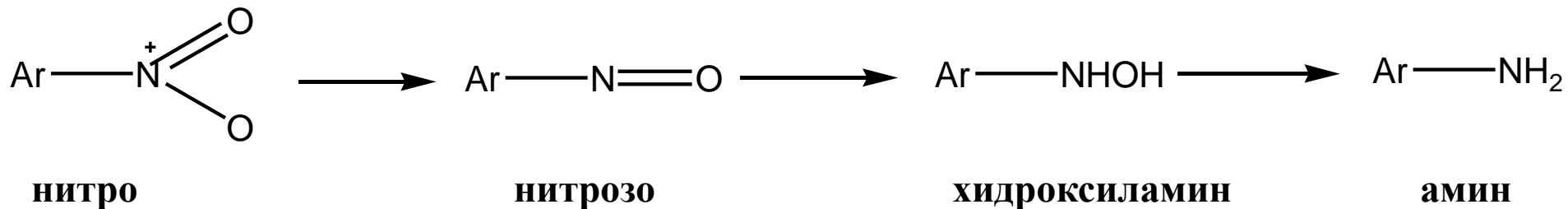
$3\alpha,5\beta$ -тетрахидро-норетиндрон

Редукција карбонилних једињења (алдехида и кетона)

- Кетони који су метаболички настали оксидативном деаминацијом, такође су подложни биоредукцији. Нпр.: (-) ефедрин се након оксидативне деаминације у 1-хидрокси-1-фенилпропан-2-он, биоредукује до одговарајућег диола.

Редукција нитро- и азо-једињења

- Ароматична нитро- и азо-једињења се биоредукују до одговарајућих амина.
- Ароматична нитро-једињења се почетно биоредукују до нитрозо- и хидроксил-аминских интермедијера.

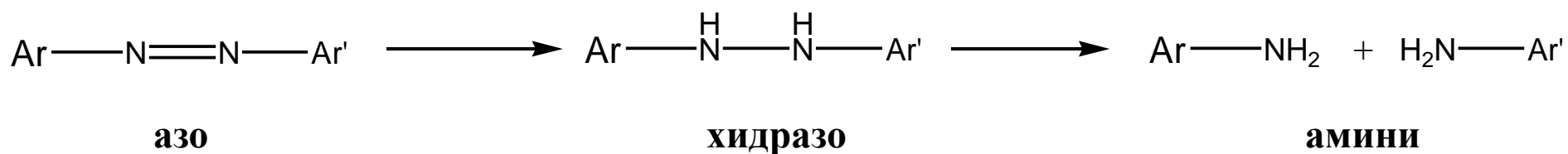


Редукција нитро- и азо-једињења

- Биоредукција нитро-једињења се одвија посредовањем микрозомалних нитро-редуктаза у јетри уз кофактор *NADPH*.
- Биоредукција *in vivo* неких једињења (лекова) која садрже нитро-групу представља споредни метаболички пут због компетитивне биооксидације и биокоњугације.
- Нпр.: метаболити метронидазола у урину су производи или оксидације или коњугације.

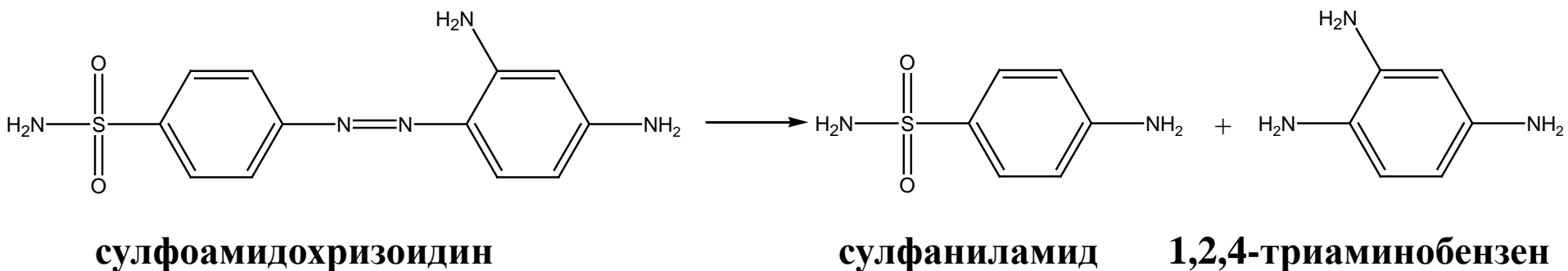
Редукција нитро- и азо-једињења

- Ароматична азо-једињења се почетно биоредукују до хидразино-интермедијера који се даље редукују до ароматичних амина.



Редукција нитро- и азо-једињења

- Најбољи пример ензимске редукције азо-једињења је конверзија сулфоамидохризоидина до активног сулфаниламидног метаболита.



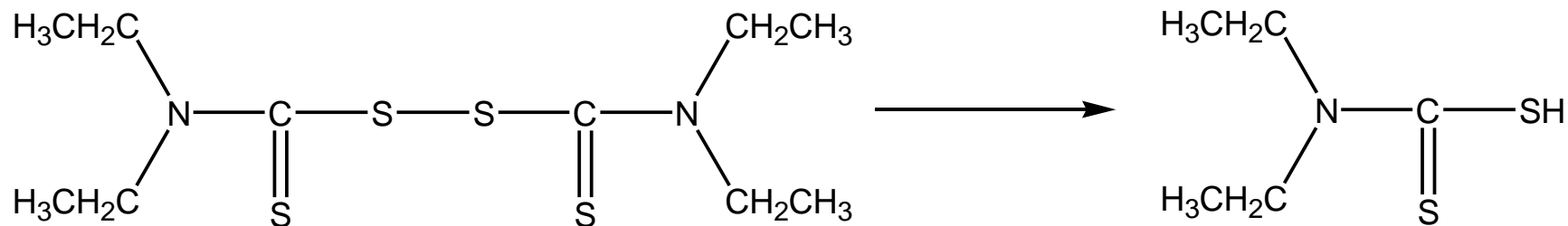
- Ова реакција има историјски значај јер је довела до развоја већине тераписки значајних сулфонил-амида (антибиотика).
- Бактеријске редуктазе интестиналног тракта имају значајну улогу у биоредукцији нитро-групе присутне у структури молекула лекова, нарочито оних који слабо апсорбују.

Редукција *N*-оксида

- Редукција *N*-оксида до одговарајућих терцијерних амина одвија се у одређеном обиму.
- Овај метаболички пут редукције је значајан јер се одређени терцијерни амини оксидују до поларних *N*-оксида који су растворни у води.
- Уколико се ови метаболити у већој мери биоредукују, елиминација терцијерног амина је ометена.

Редукција функционалних група које садрже сумпор

- Биоредукција дисулфида и сулфоксидне групе спада у ређе (минорне) метаболичке трансформације лекова. Редуктивном елиминацијом дисулфидне везе структури дисулфирама, настаје *N,N*-диетил-тиоокраћна киселина (карбамат), као главни метаболит.

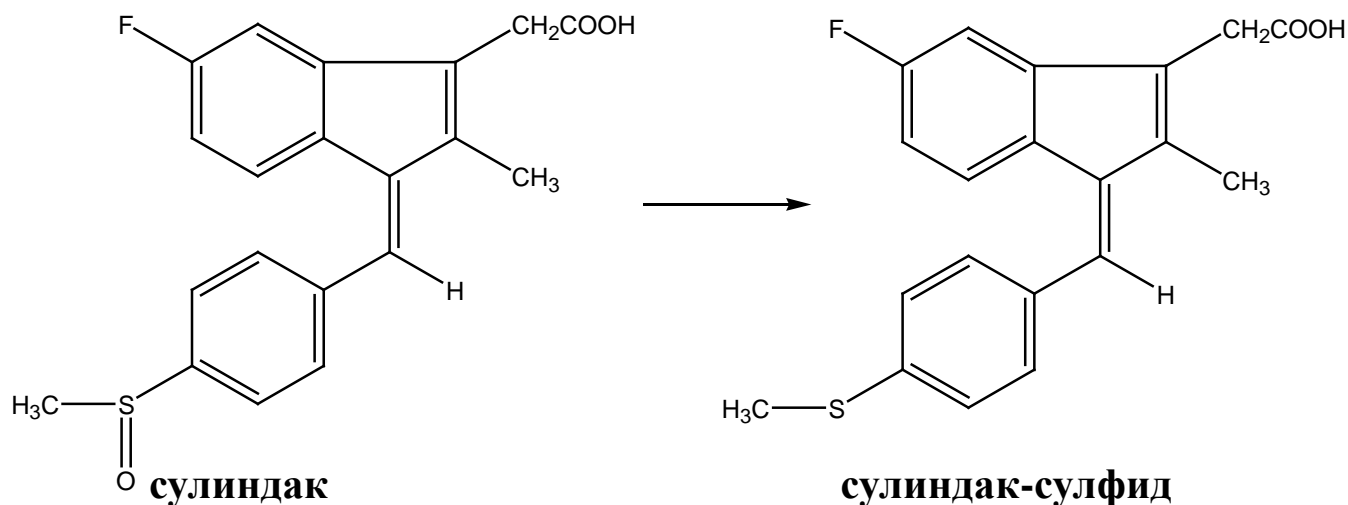


дисулфирам

***N,N*-диетил-тиоокраћна киселина**

Редукција функционалних група које садрже сумпор

- Иако се сулфоксиди оксидују углавном до одговарајућих сулфона ($-\text{SO}_2-$), понекад подлежу биоредукцији до одговарајућих сулфида.
- Нпр.: антиинфламаторни агенс сулиндак, *in vivo* подлеже биоредукцији до активног сулфида који је одговоран за укупни антиинфламаторни ефекат сулиндака. Сулиндак и његов сулфонски метаболит настао биооксидацијом, изазивају мали антиинфламаторни ефекат.

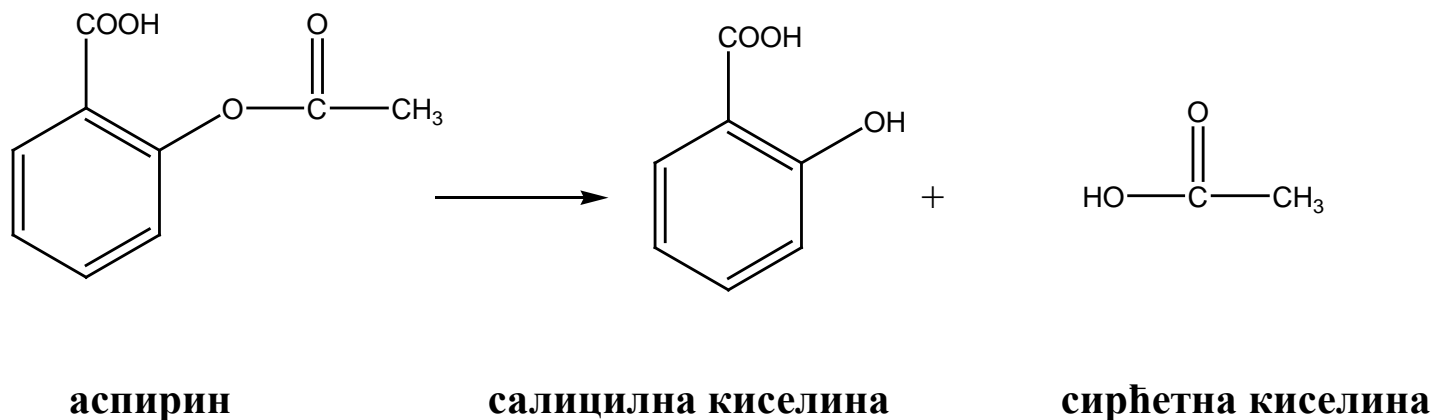


Хидролиза естара и амида

- Метаболизам естарских и амидних веза у структури већине молекула лекова је катализован посредовањем хидролитичких ензима, локализованих у ткивима и плазми.
- Карбонске киселине, алкохоли, фенили и амини као метаболички производи су поларни и подложнији коњугацији и излучивању у односу на одговарајући естар или амид из кога су добијени метаболичком конверзијом.
- Ензими који катализују хидролизу естара *in vivo* су неспецифичне *естеразе* у јетри, бубрезима и цревима и *псеудохолинестеразе* у плазми. Ензими који катализују хидролизу амида *in vivo* су микрозомалне амидазе, естеразе и деацилазе у јетри.

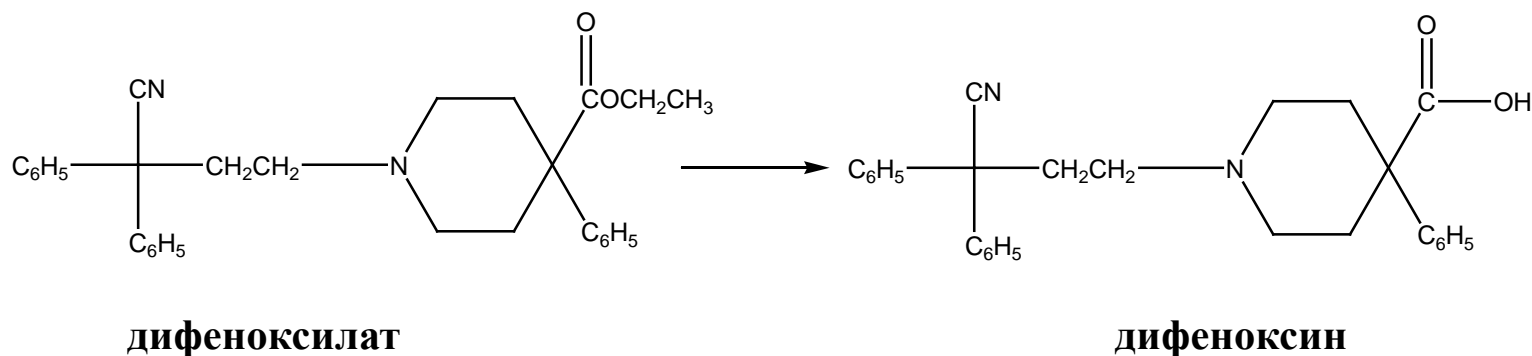
Хидролиза естара и амида

- Најрепрезентативнији пример естарске хидролизе је метаболичко превођење аспирина (ацетил-салицилне киселине) до салицилне и сирћетне киселине.



Хидролиза естара и амида

- Најчешће се хидролизом естра полазног молекула лека добија фармаколошки активни метаболит.
- Нпр.: хидролизом дифеноксилата *in vivo* настаје дифеноксин који је пет пута потентнији антидијароик од дифеноксилата.



Хидролиза естара и амида

- Биохидролиза амида одвија се спорије у односу на естре (нпр.: хидролиза амидне везе у прокаинамиду је спорија од хидролизе естарске везе у прокаину). Молекули лекова код којих се одвија хидролиза амидне везе *in vivo* су лидокаин, карбамазепин, индометацин и празосин.
- Амидне везе у структури барбитурата (хексобарбитал), хидантиоина (5-фенил-хидантоин) и сукцинимда (фенсуксимид) су такође, подложне биохидролизи.
- Хидролитичко елиминација других група у структури лекова (фосфатни естри, сулфонилуреје, кардиотонични гликозиди, карбаматних естра, оренофосфата) одвија се у мањем обиму.