

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

*2. Стероидни хормони и друга једињења
стероидне структуре у терапији*

доц. др Марина Мијајловић

Стероиди - органска једињења биљног или животињског порекла која се екстрахују из биолошког материјала органским растварачима

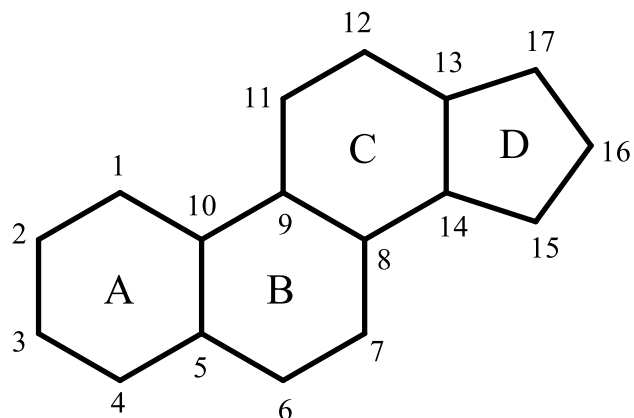
Природни производи стероидне структуре:

хормони, кардиотонични гликозиди, стероли, жучне киселине, сапогенини, антибиотици и стероидни алкалоиди

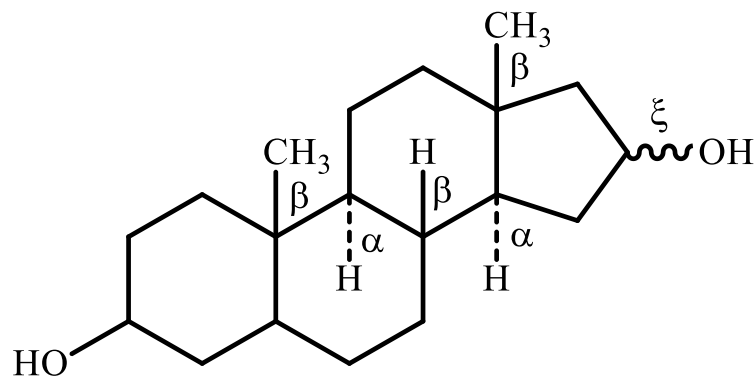
Синтетска једињења стероидне структуре:

естрогени, прогестини, андрогени, анаболици, антиконцепцијенси, минералокортикоиди, глукокортикоиди, стероидни антихормони, стероидни антиинфламаторни лекови

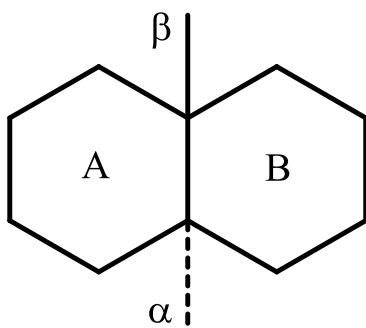
циклопентаноперхидрофенантренско
језгро



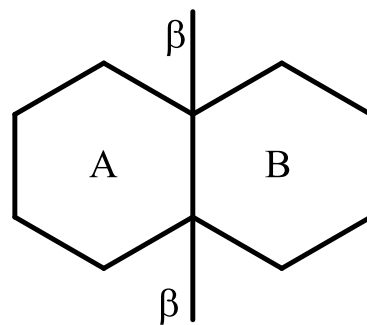
Нумерација угљеникових атома



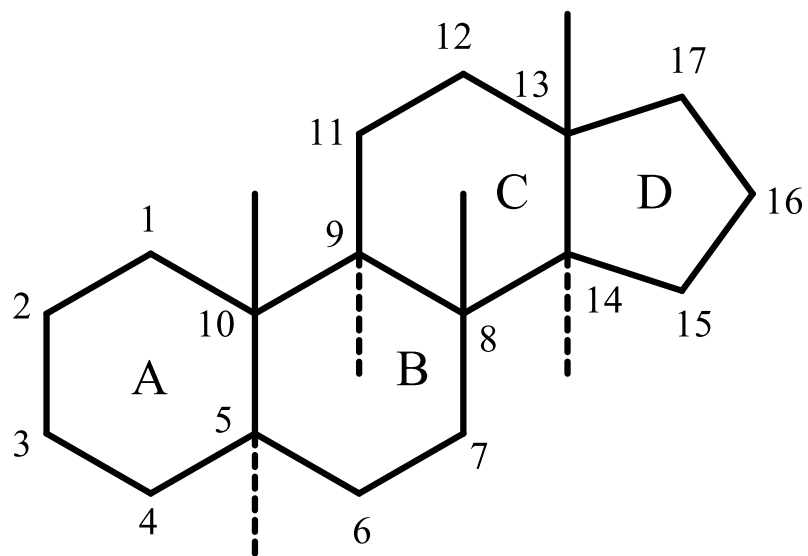
Обележавање супституената



α, β - *trans*



β, β - *cis*



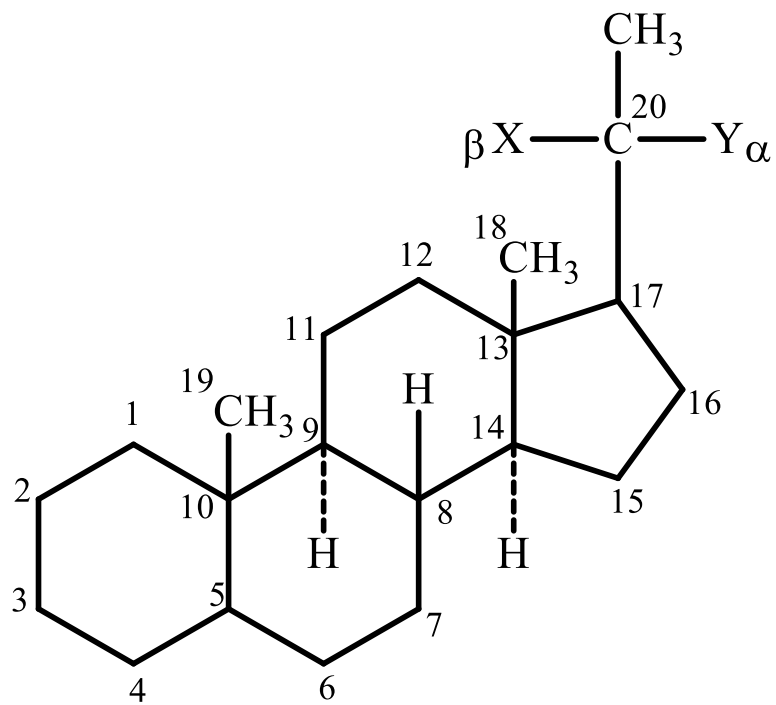
A/B - trans

B/C - trans

C/D - trans

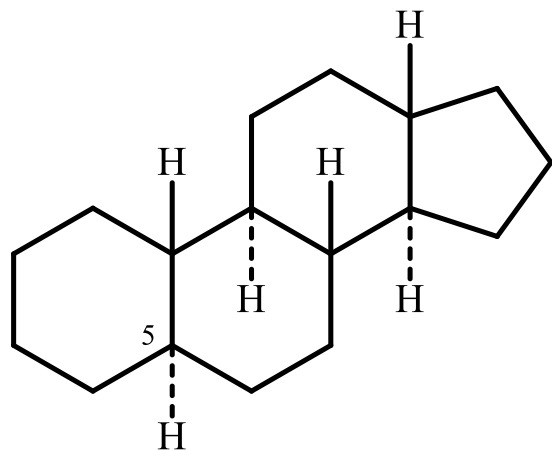
C/D - cis

Кардиотонични глікозиди

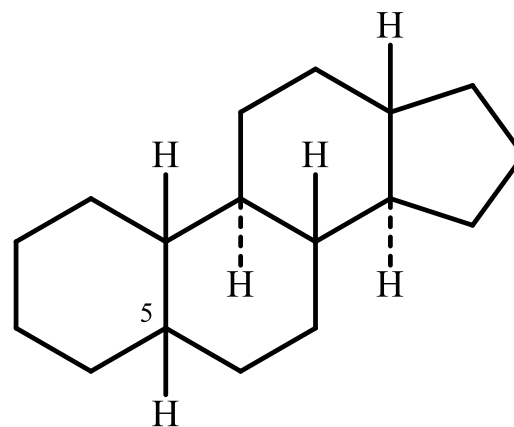


Обележавање бочног низа у положају C17

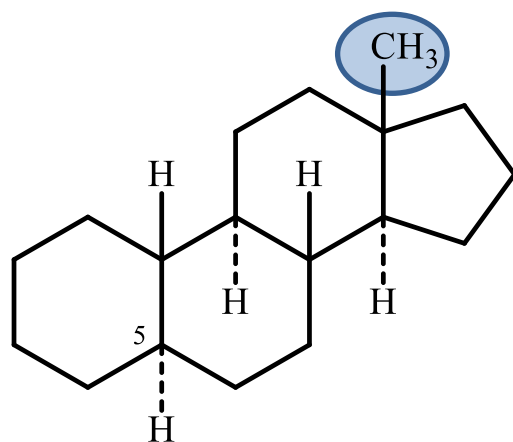
Стероидни угљоводоници



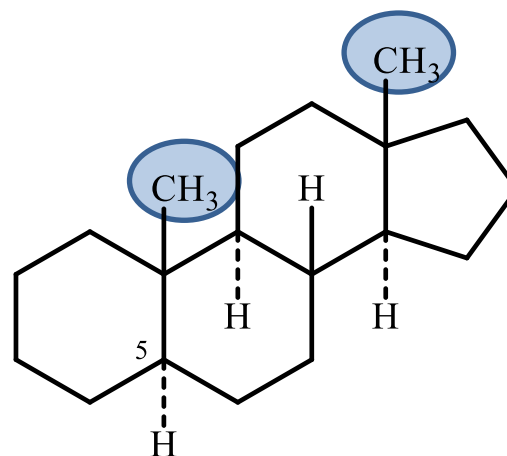
5α-гонан



5β-гонан

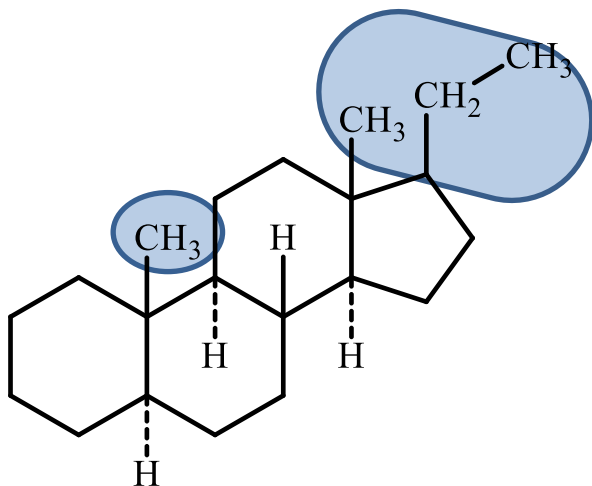


5α-естран

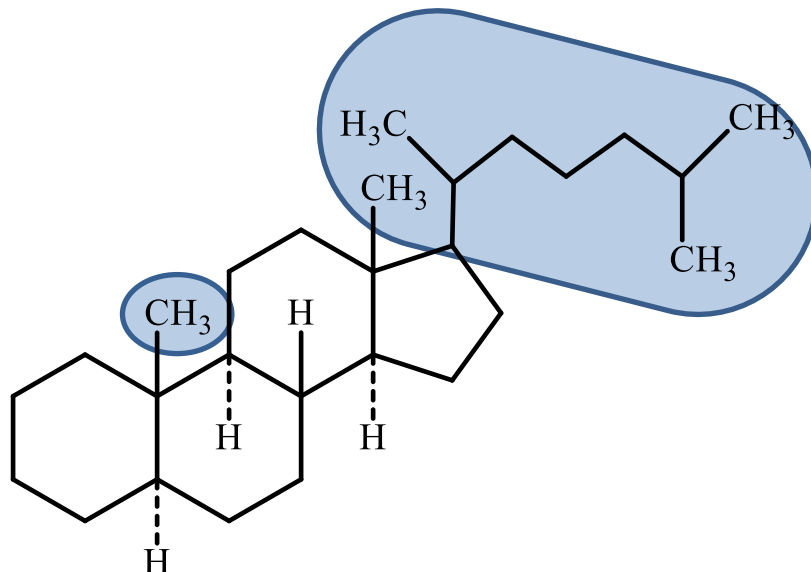


5α-андростан

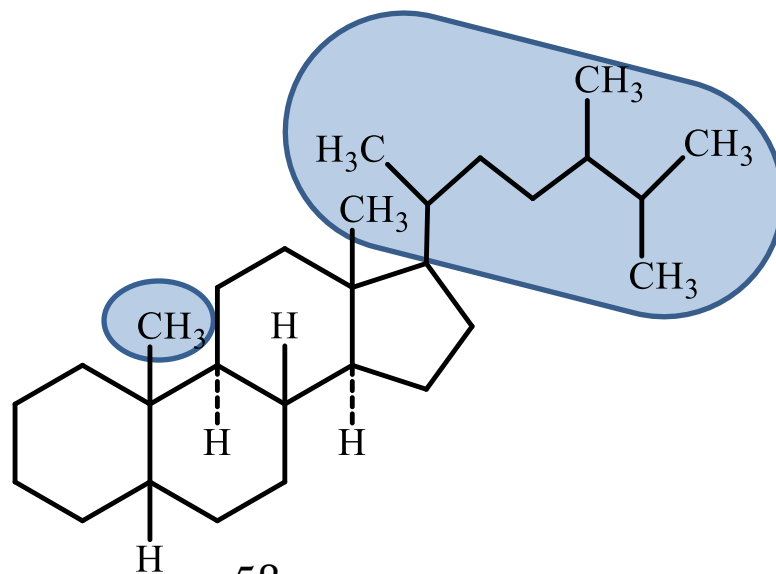
Стероидни угљоводоници



5α-прегнан



5α-холестан



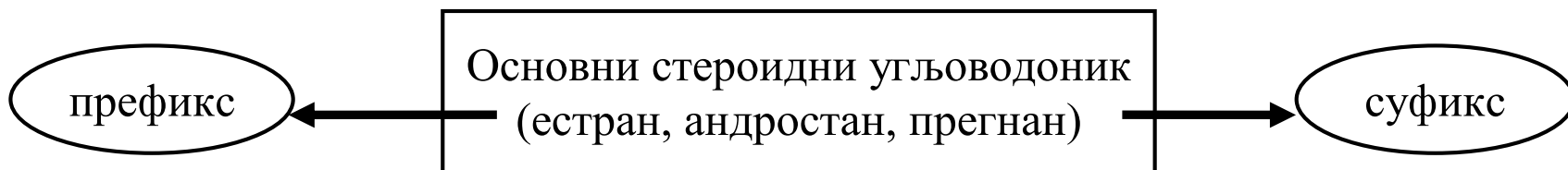
5β-ергостан

Номенклатура стероидних једињења

- Генерички
INN (*International Non Proprietary Names*)
- Хемијски назив према CAS-у (*Chemical Abstract Service*)
- Заштићени називи

Номенклатура стероидних једињења

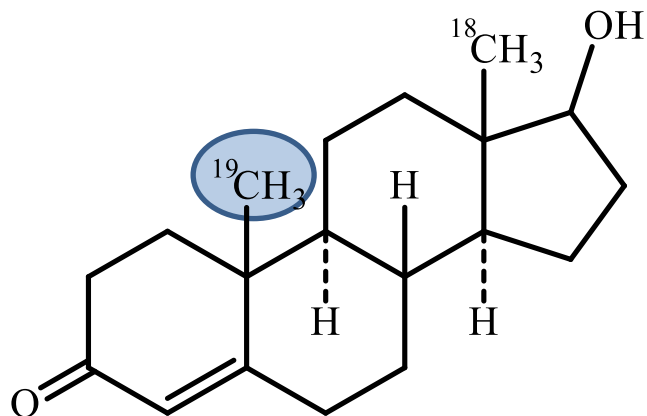
У стероидној номенклатури супституенти се означавају одговарајућим префиксима и суфиксима. Када молекул садржи више супституената, само један од њих се означава суфиксом (најчешће онај који садржи кисеоник), а сви остали се означавају префиксом.



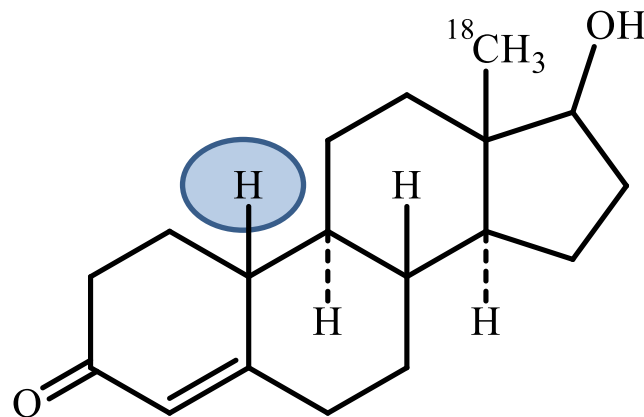
Редослед опадања приоритета супституената означених у суфиксу је следећи:

киселина > лактон > естар > алдехид > кетон > алкохол > амин > етар

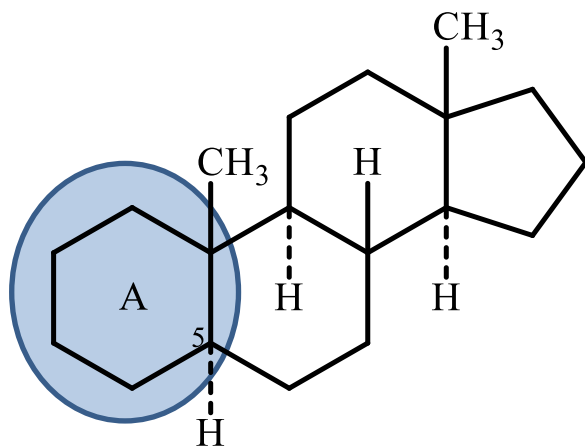
Номенклатура стероидних једињења



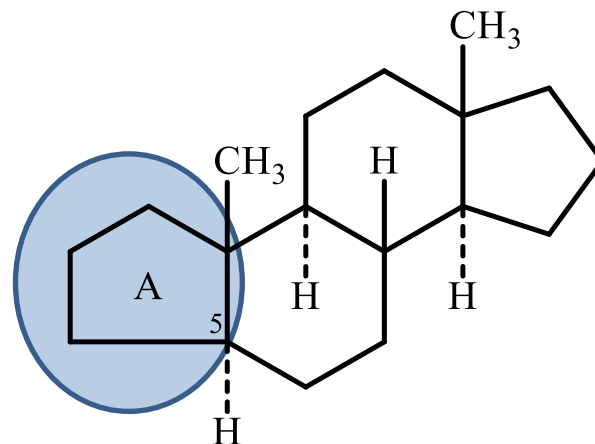
тестостерон



19-nor-тестостерон

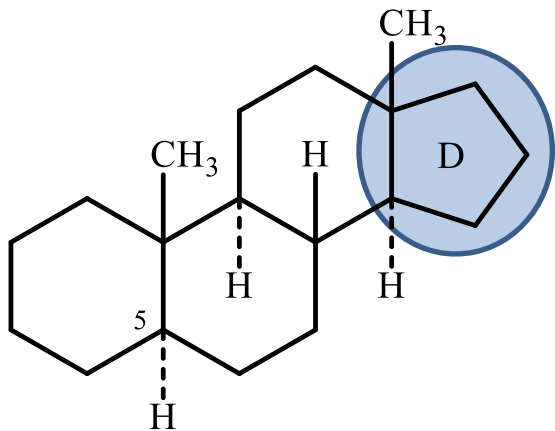


5α-андростан

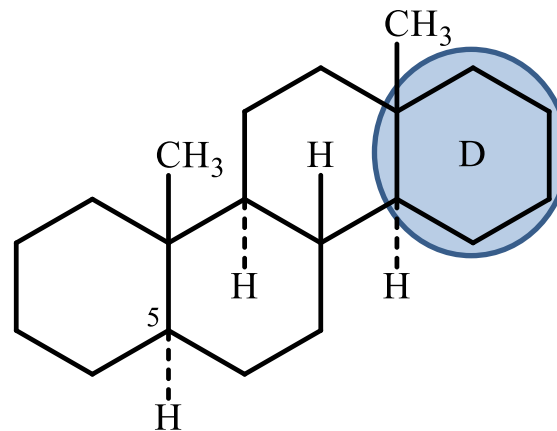


A-nor-5α-андростан

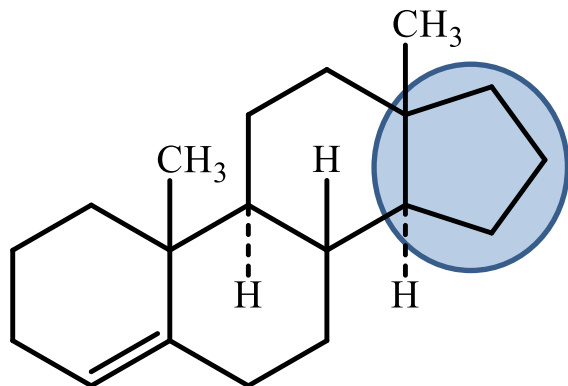
Номенклатура стероидних једињења



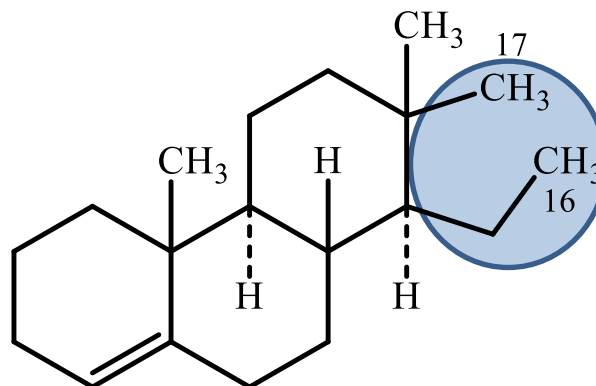
5α-андростан



D-homo-5α-андростан

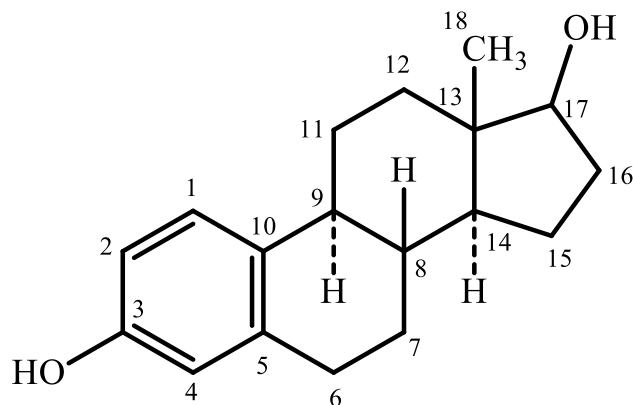


андрост-4-ен

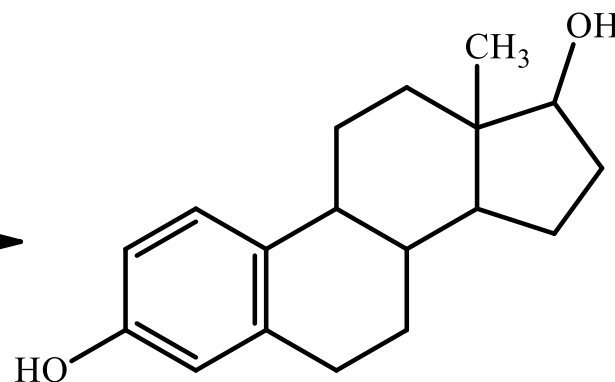


16,17-seko-андрост-4-ен

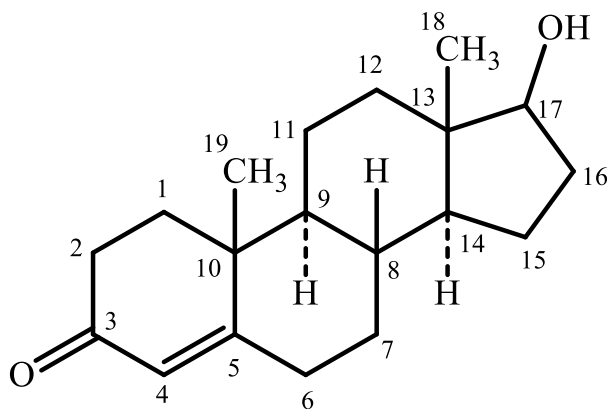
Номенклатура стероидних једињења



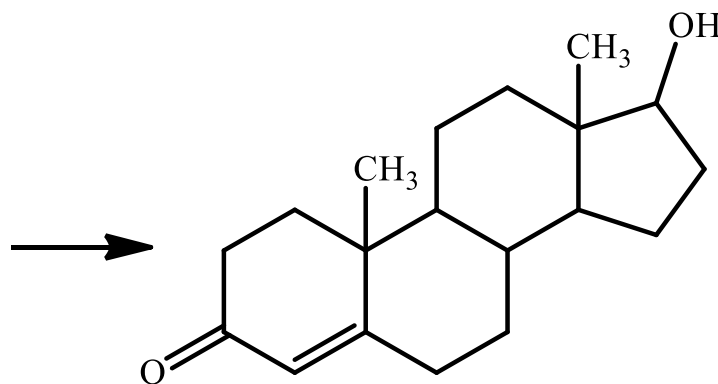
Хемијско име:
естра-1,3,5(10)-триен-3,17 β -диол



Генеричко (INN) име:
естрадиол

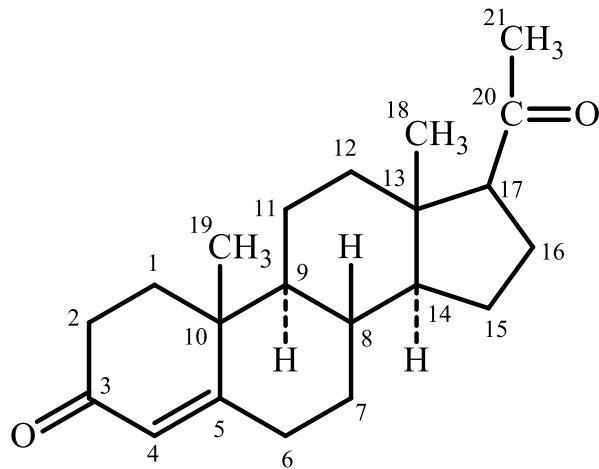


Хемијско име:
17 β -хидроксиандрост-4-ен-3-он

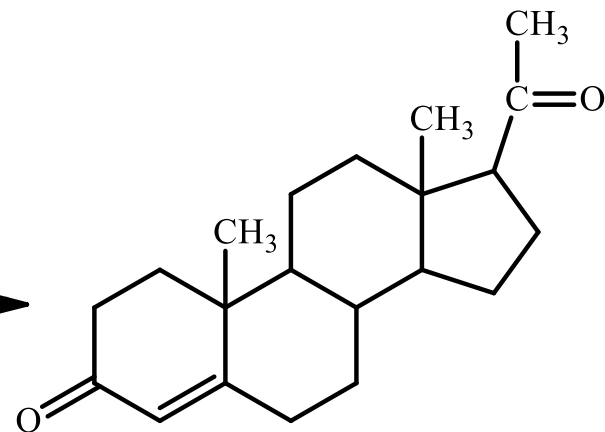


Генеричко (INN) име:
тестостерон

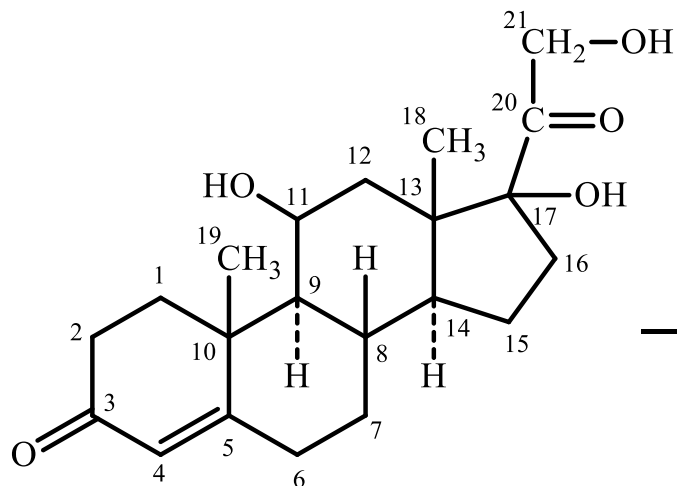
Номенклатура стероидних једињења



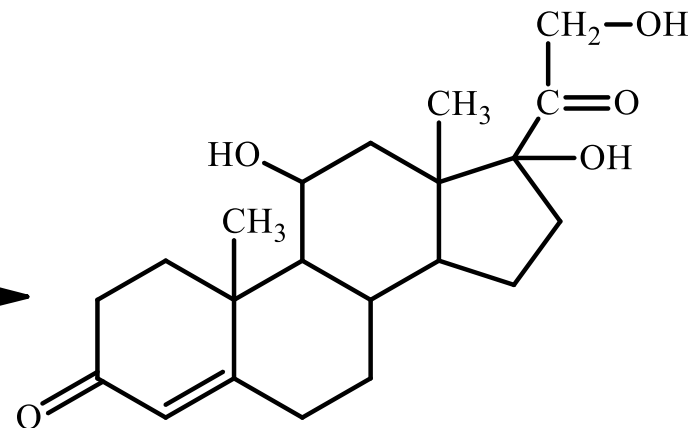
Хемијско име:
прегн-4-ен-3,20-дион



Генеричко (INN) име:
прогестерон



Хемијско име:
11,17,21-трихидроксипрегн-4-ен-3,20-дион



Генеричко (INN) име:
кортизол

Стероидни хормони, биосинтеза стероидних хормона

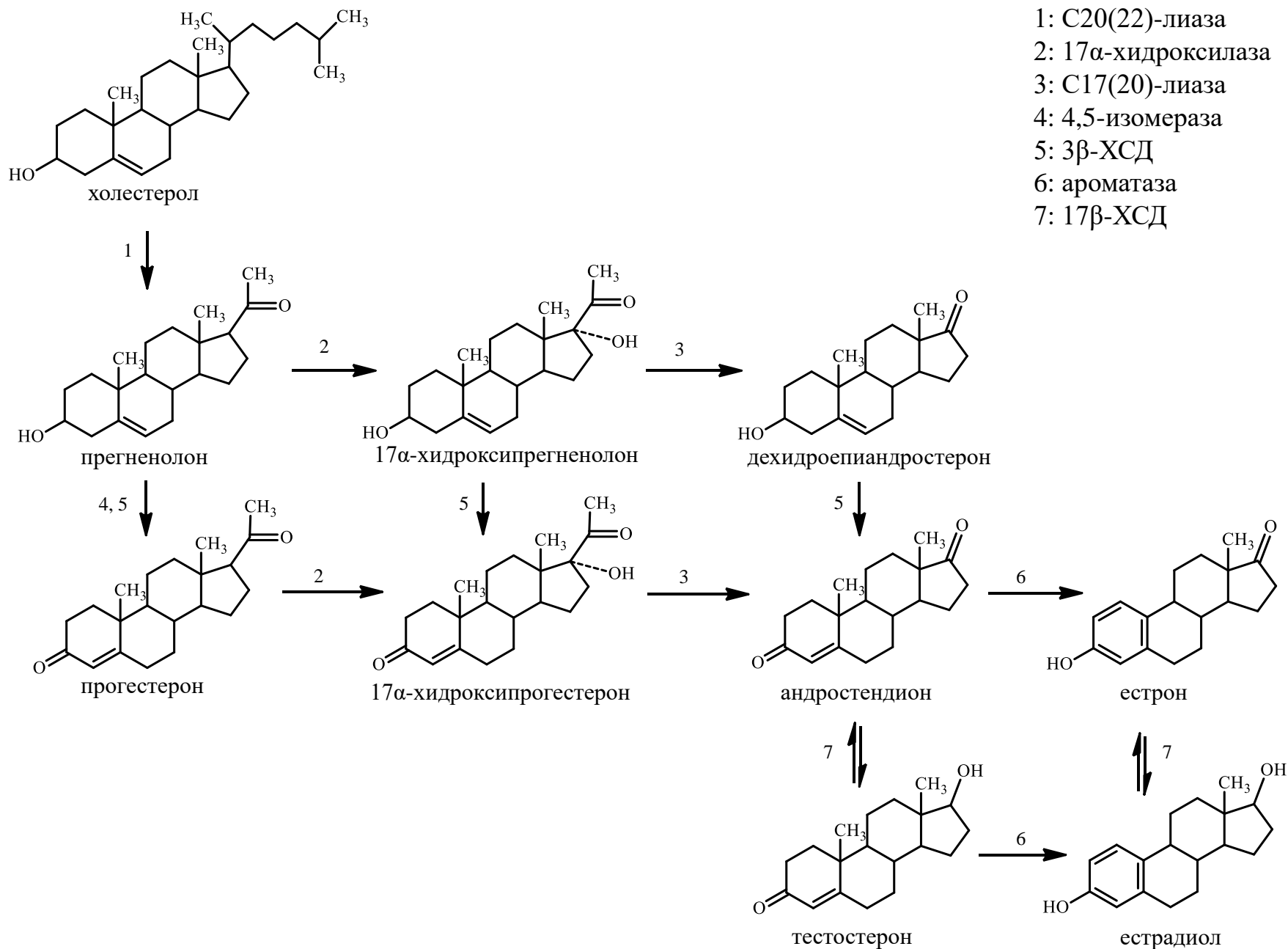
Хормони су биолошки активна органска једињења која се синтетишу и ослобађају из једног ткива, а потом крвотоком одлазе и делују на удаљена ткива и органе.

На основу хемијске структуре хормоне можемо поделити на пептидне и стероидне хормоне.

Стероидне хормоне на основу примарне физиолошке улоге у организму делимо на полне хормоне и хормоне коре надбубрежне жлезде.

Ензими:

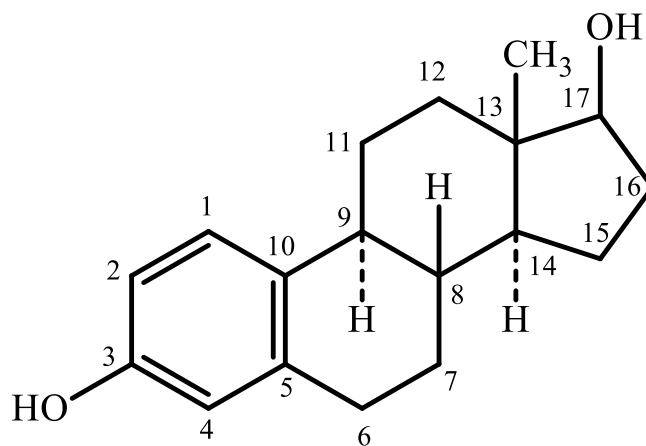
- 1: C20(22)-лиаза
- 2: 17 α -гидроксилаза
- 3: C17(20)-лиаза
- 4: 4,5-изомераза
- 5: 3 β -ХСД
- 6: ароматаза
- 7: 17 β -ХСД



Естрогени хормони

Естрогени су женски полни хормони које синтетишу јајници и плацента, поткожно масно ткиво (у току менопаузе), и у мањој мери тестиси и кора надбубрега.

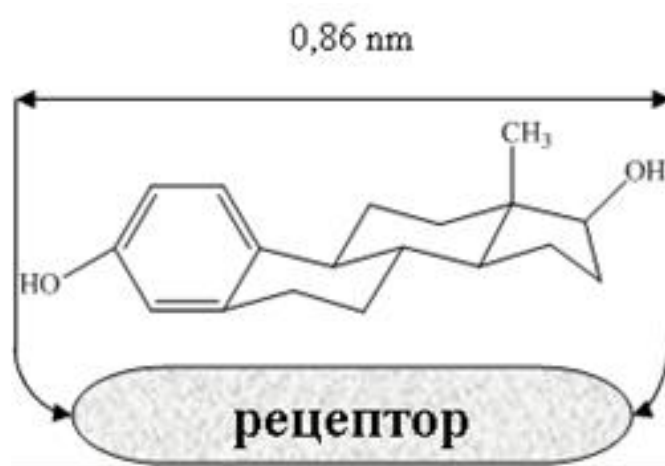
Природни и синтетски естрогени су деривати естрана. Основна структурна карактеристика естрогена је ароматичан циклус А и присуство фенолне групе у положају С3.



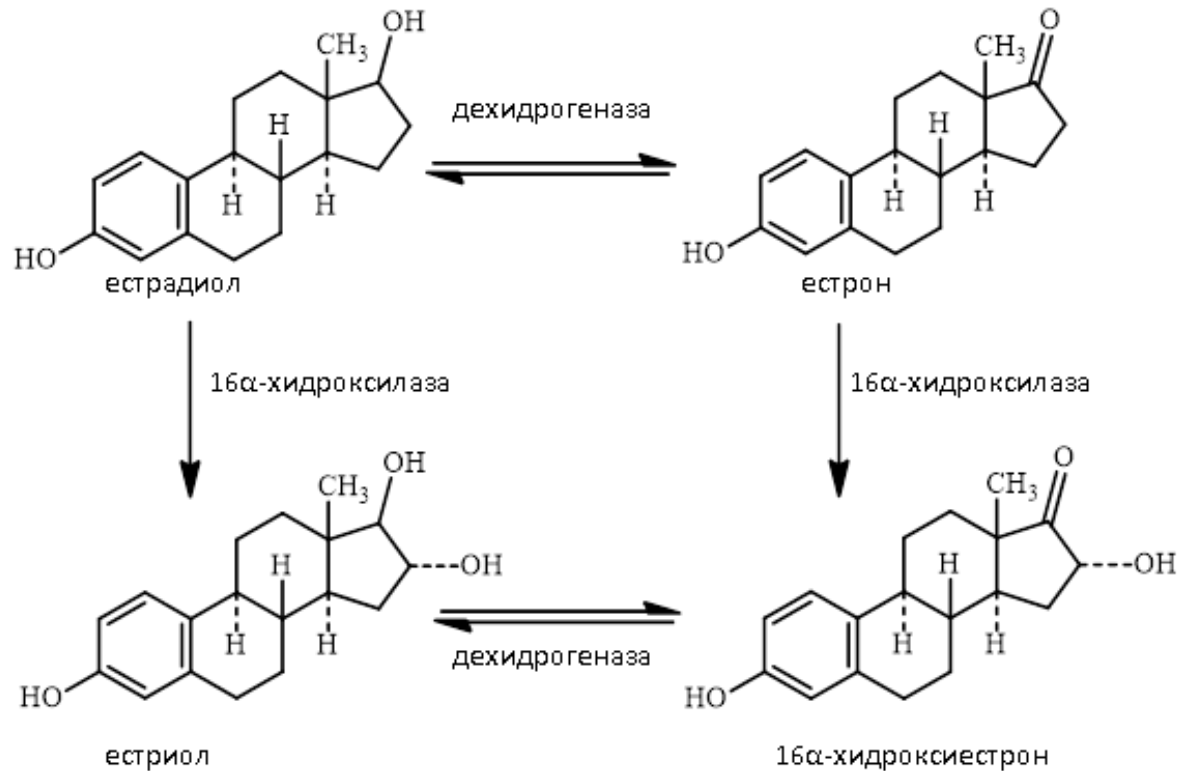
естрадиол

Естроген се везује за интрацелуларне рецепторе ($ER\alpha$ и $ER\beta$).

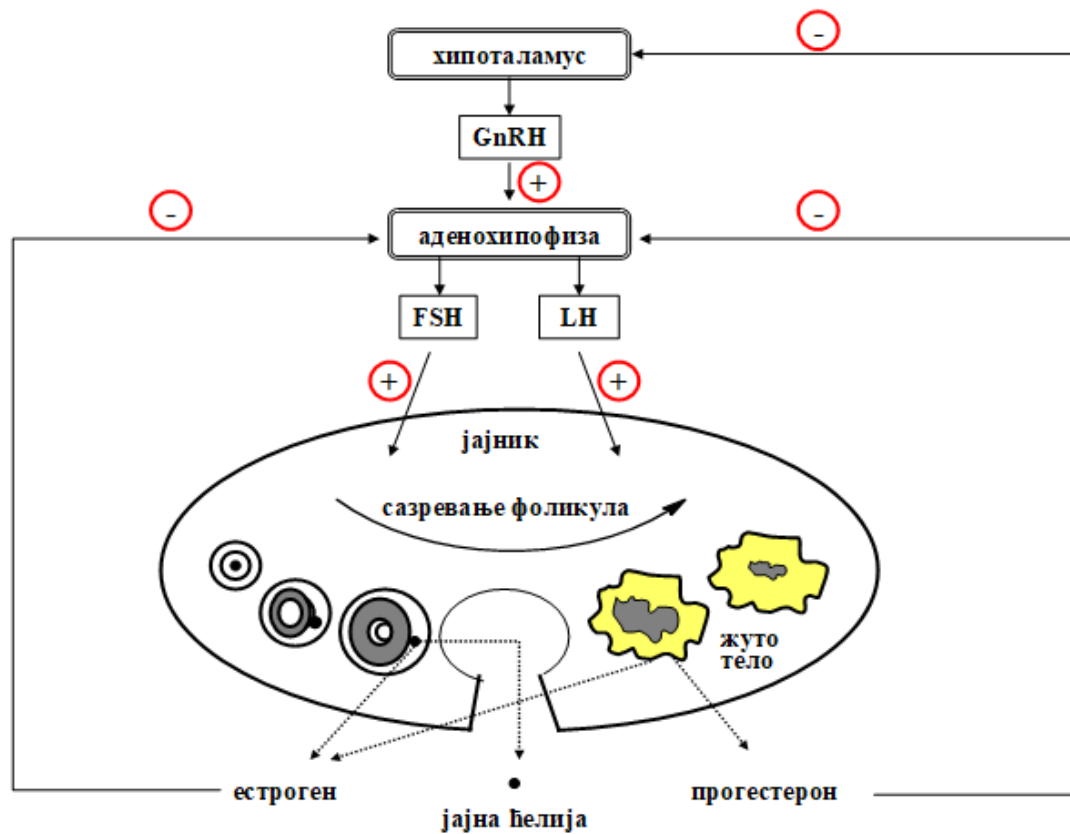
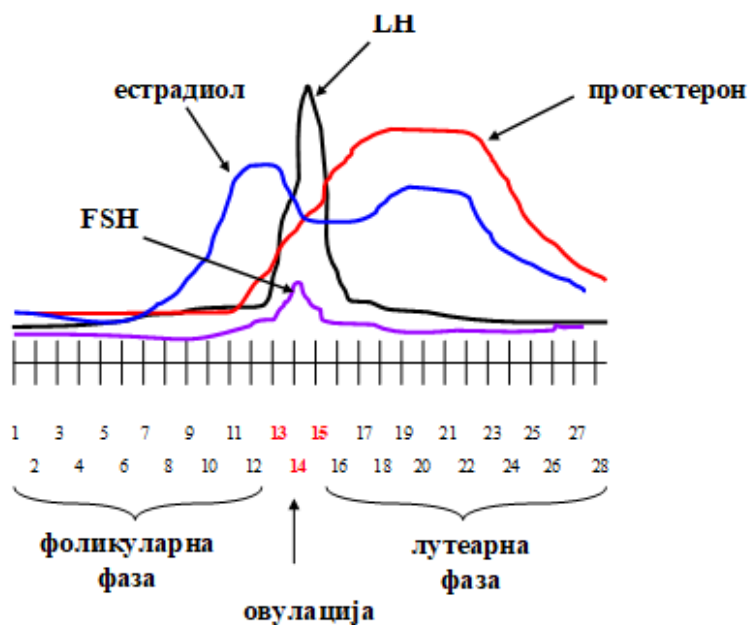
Доминантан је естрогени рецептор **$ER\alpha$** који је локализован у репродуктивним органима и у млечним жлездама код жена, док је **$ER\beta$** рецептор локализован у ендотелу крвних судова, костима и ткиву простате код мушкараца.



Естрадиол је главни физиолошки секреторни продукт, а из њега се у јетри синтетишу **естрон** и **естриол**. Естрадиол се метаболише деловањем дехидрогеназа и хидроксилаза. Наиме, оксидацијом хидроксилне групе естрадиола на положају C17 настаје естрон, а деловањем 16 α -хидроксилазе естрадиол се преводи у естриол. Естрадиол је најактивнији естроген, док естрон (1/100 активности естрадиола) и естриол (1/1000 активности естрадиола) испољавају знатно слабију естрогену активност.



Промена нивоа хормона током менструалног циклуса



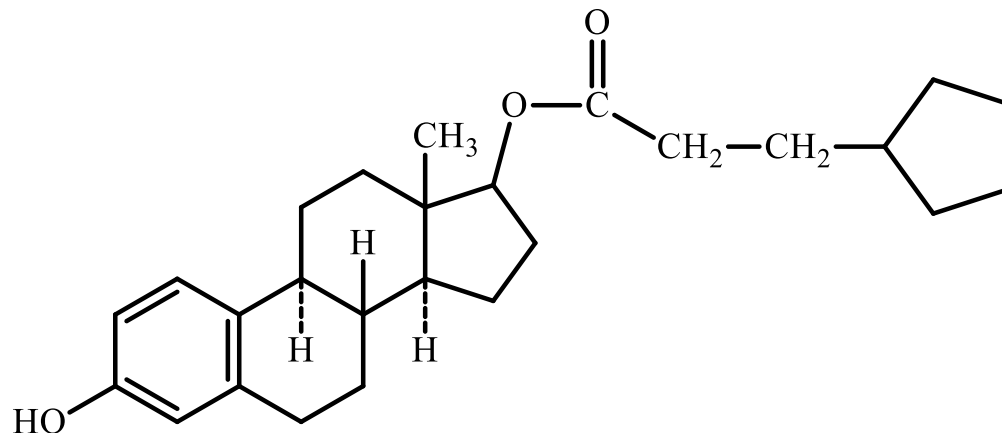
Узајамно дејство хормона у регулацији функције репродуктивног система жене

Веза структура-дејство (SAR)

- Присуство ароматичног прстена А који садржи фенолну групу у положају С3 - услов за активност естрогена
- Алкиловање прстена А умањује активност, као и супституција у положају 1
- Увођење хидроксилне групе у положају 6, 7 и 11 такође редукује активност естрогена
- Увођење етил или метокси супституента β оријентације у положај С11 повећава значајно афинитет везивања за естрогене рецепторе
- Хидроксилна група на положају С17 условљава метаболичку нестабилност

Природни естрогени

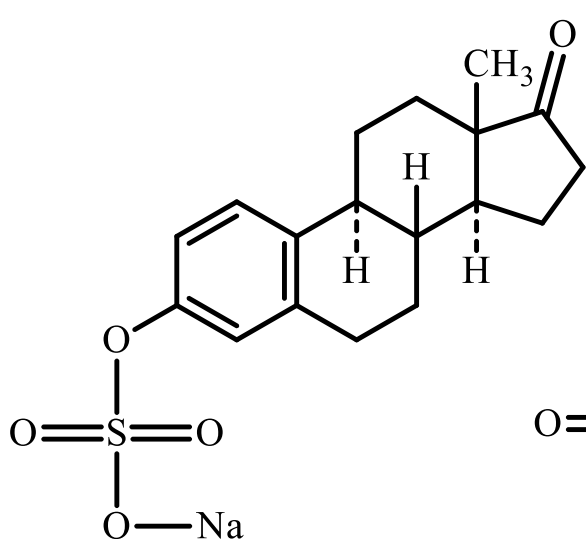
- Како би се спречила деградација естрадиола прибегава се реакцијама заштите функционалних група (естерификацијом алкохолне групе - *prodrug* препарати).
- Естри који се примењују су:
естрадиол-бензоат,
естрадиол-циклопентилпропионат (ципионат)
естрадиол-дипропионат.



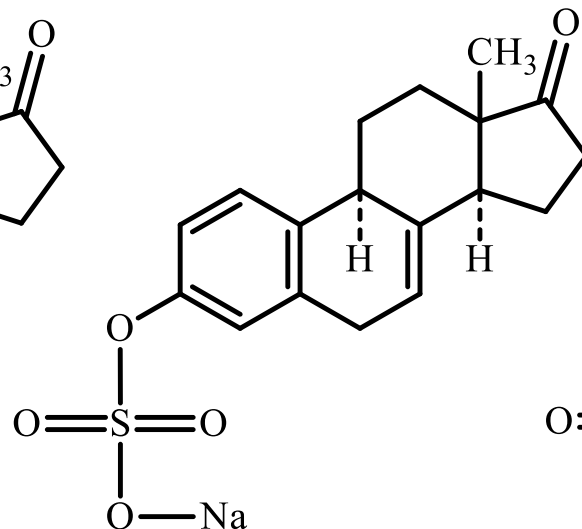
естрадиол-циклопентилпропионат

Конјуговани естрогени

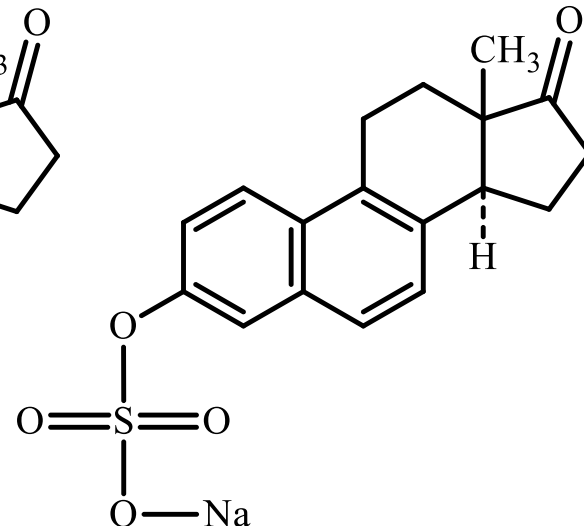
- Конјуговани естрогени представљају мешавину натријумових соли сулфатних естара естрона, еквина (еквилина, еквиленина)
- Ова комбинација естрогених једињења се користи код симптома менопаузе, хипогонадизма и у превенцији постменопаузалне остеопорозе.



Na-естронсулфат



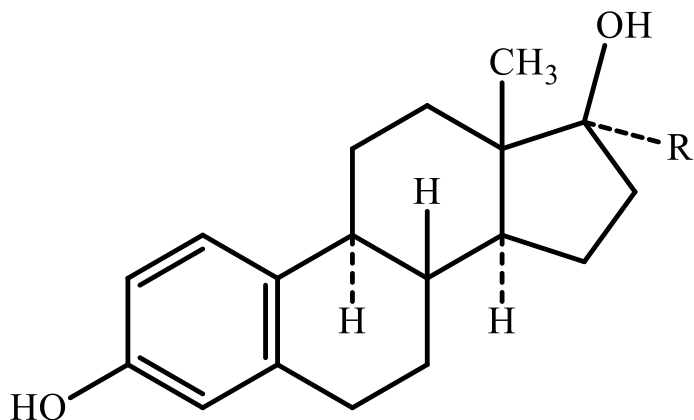
Na-еквилинсулфат



Na-еквиленинсулфат

Полусинтетски естрогени

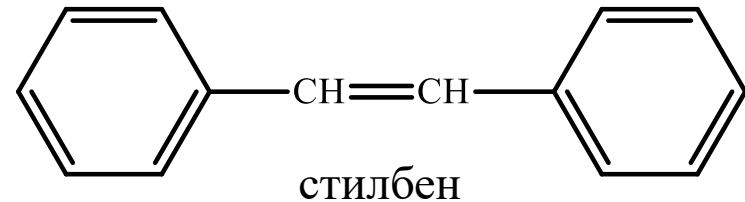
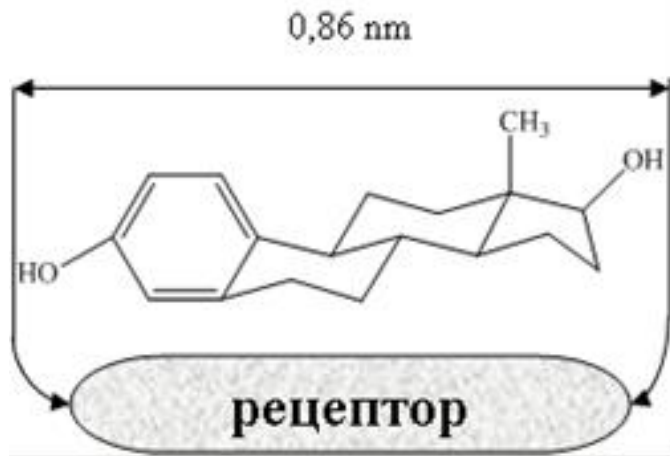
- Полусинтетски естрогени се добијају реакцијом алкиловања C17 α -положаја
- Користе се орално, улазе у састав оралних контрацептива, а користе се и у хормонској супституционој терапији



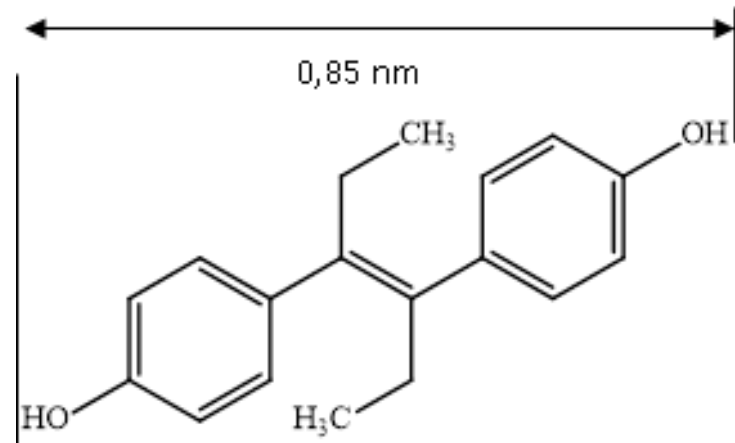
R	Назив
-CH ₃	17 α -метилестрадиол
-C \equiv CH	17 α -етинилестрадиол
-C \equiv C-CH ₃	17 α -пропинилестрадиол

Естрогени нестероидне структуре

- Да ли је неопходно присуство стероидног језгра за испољавање естрогеног ефекта?

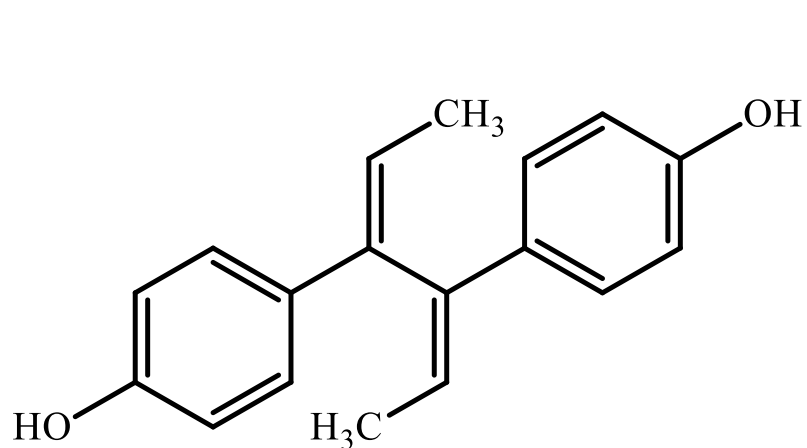


?

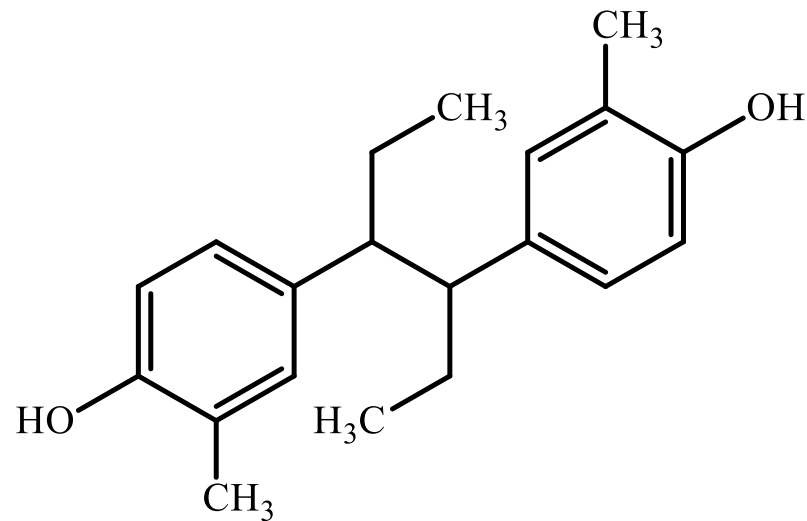


trans-диетилстилбестрол

Естрогени нестероидне структуре



диенестрол



метестрол

Антагонисти естрогена

Антиестрогена активност се може остварити двојачко:

дејством на нивоу естрогених рецептора



**антагонисти
естрогених рецептора**

дејством на биосинтезу естрогена

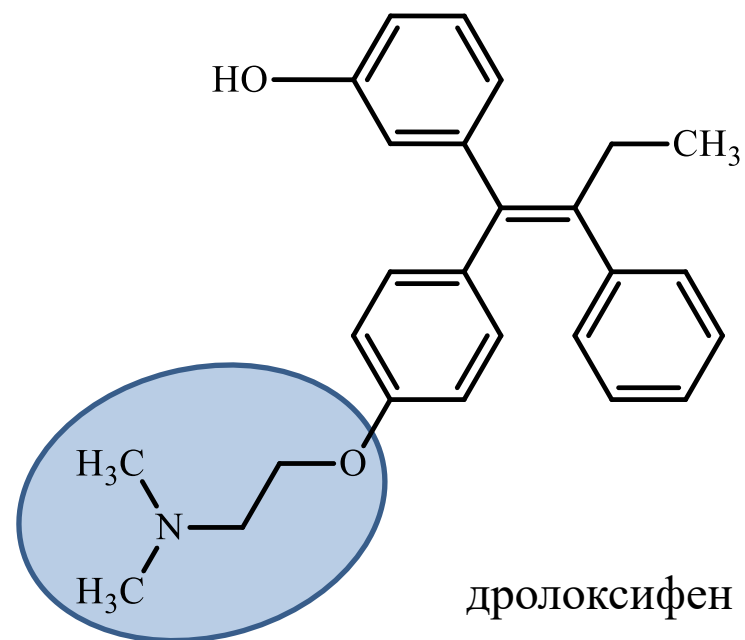
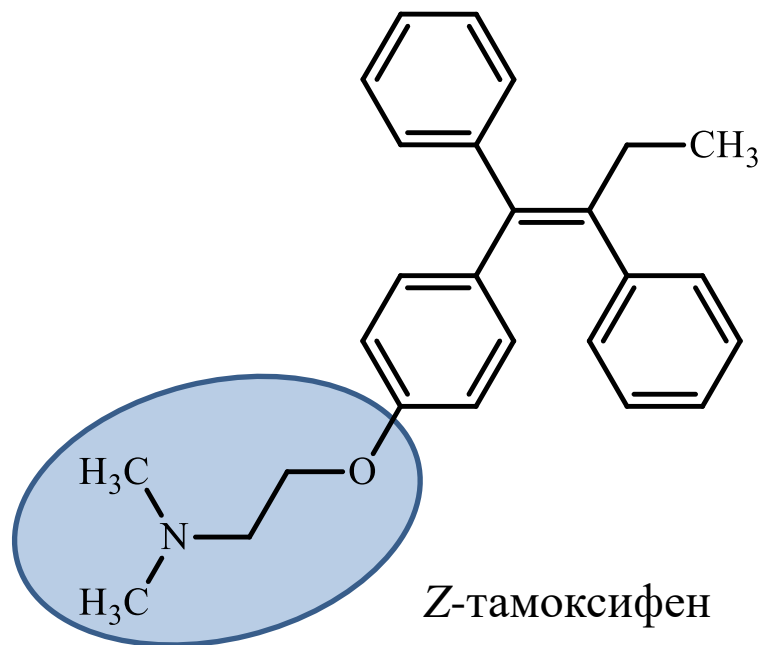


**инхибитори
ензима ароматазе**

Антагонисти естрогених рецептора

Селективни модулатори естрогених рецептора

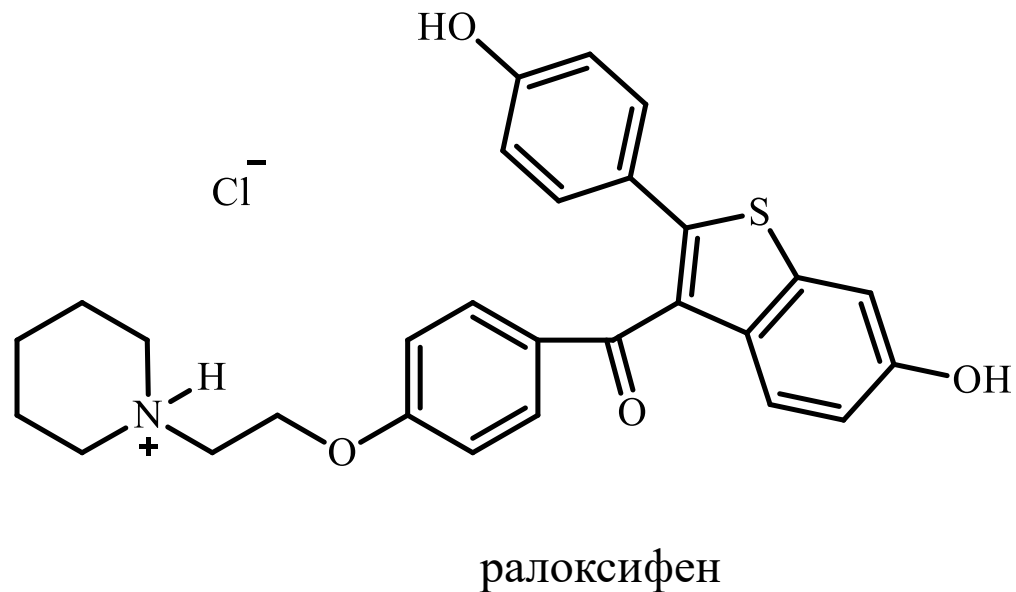
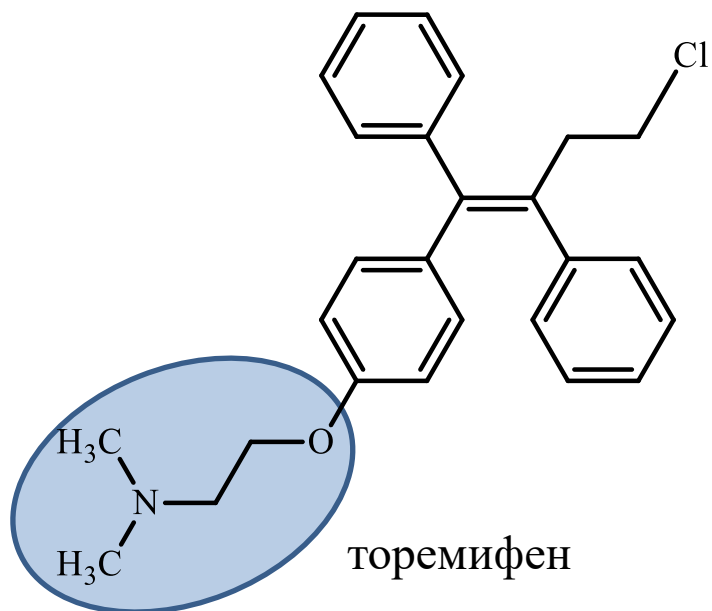
Структурни услов за дејство је присуство базног супституента у *para*-положају фенил радикала.



Користе као хормонски антинеопластици.

Антагонисты эстрогених рецептора

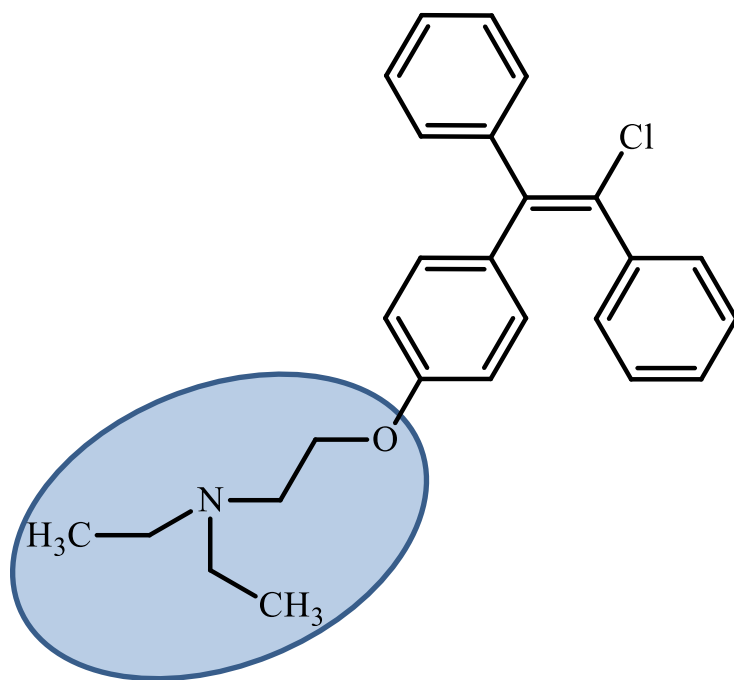
Селективни модулятори естрогенних рецептора



Антагонисти естрогених рецептора

Кломифен је антиестроген који представља смешу *Z* и *E*-изомера.

Користи се у терапији функционалног стерилитета као индуктор овулације.



кломифен

гонадотропин-*releasing* хормона

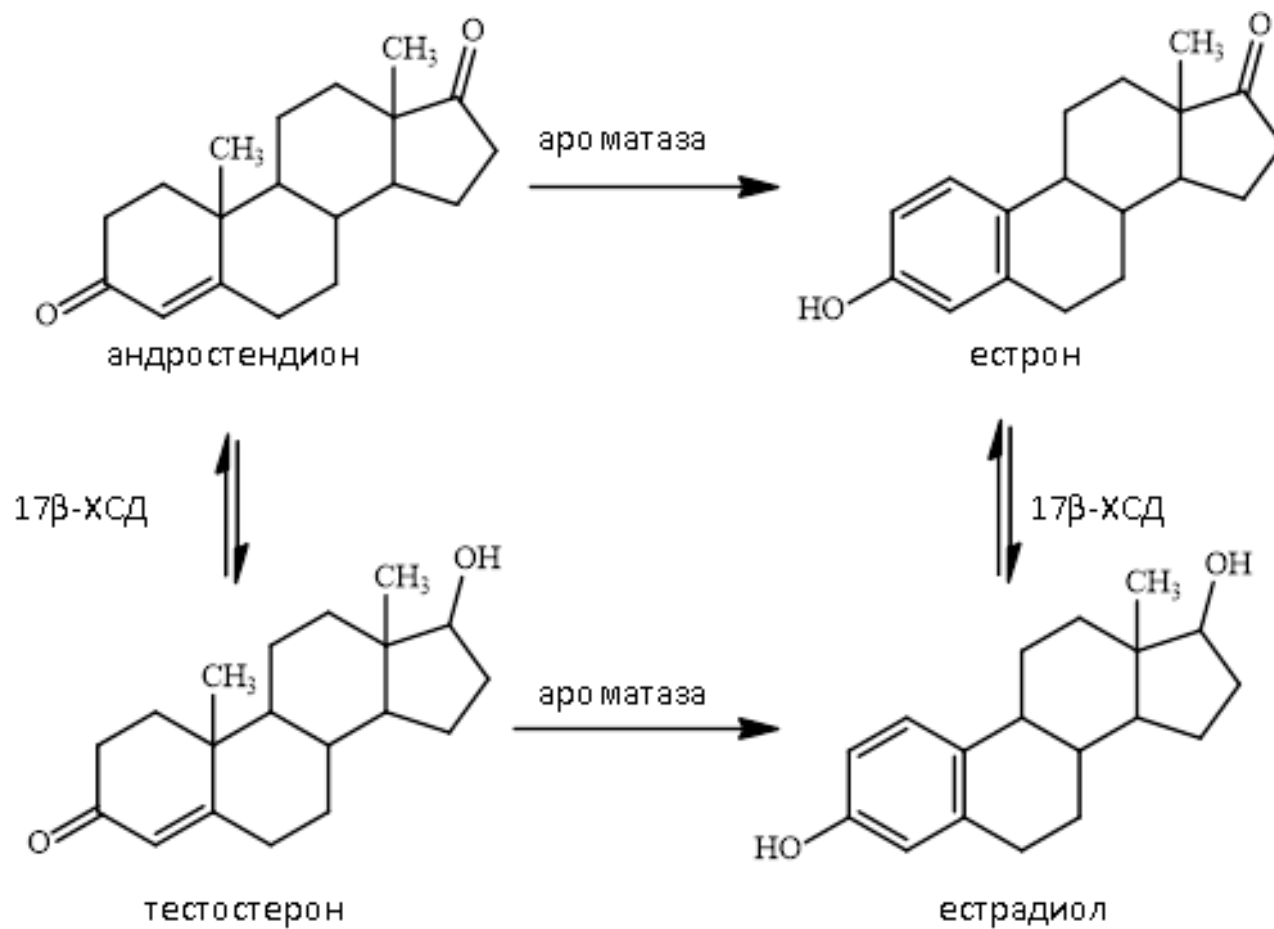


FSH и LH

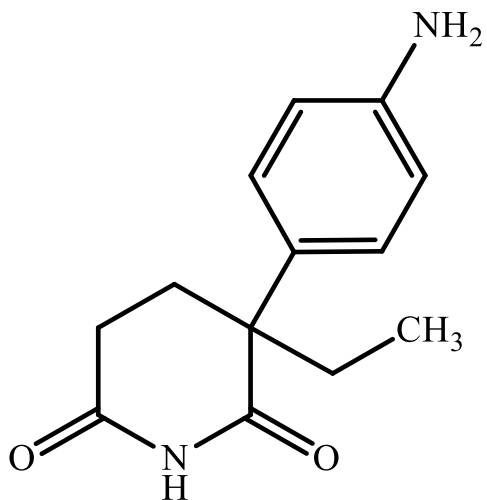


естрогени

Ингибитори ензима ароматазе



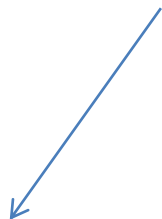
Инхибитори ензима ароматазе



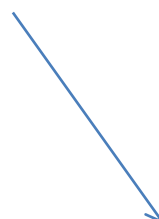
аминоглутетимид

инхибира превођење холестерола у прегненолон

Инхибитори ензима ароматазе

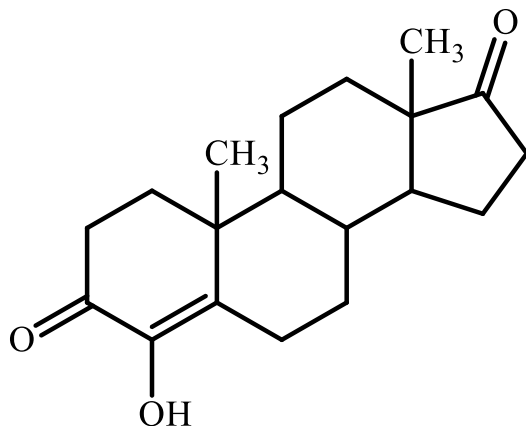


стероидни
инхибитори ароматазе

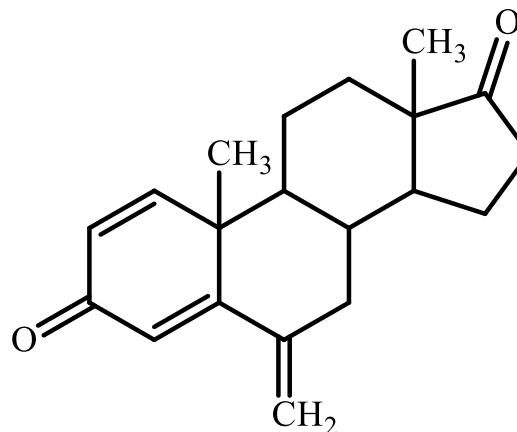


нестероидни
инхибитори ароматазе

Стероидни инхибитори ароматазе



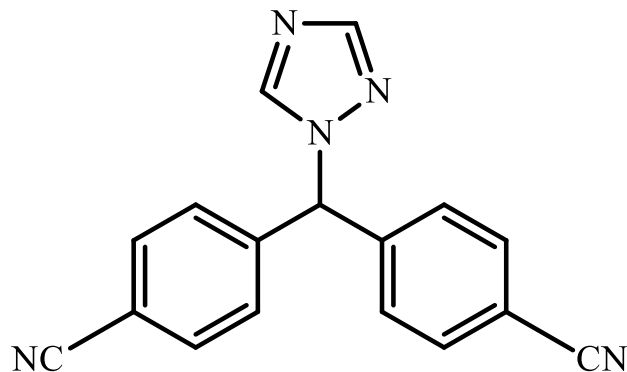
форместан



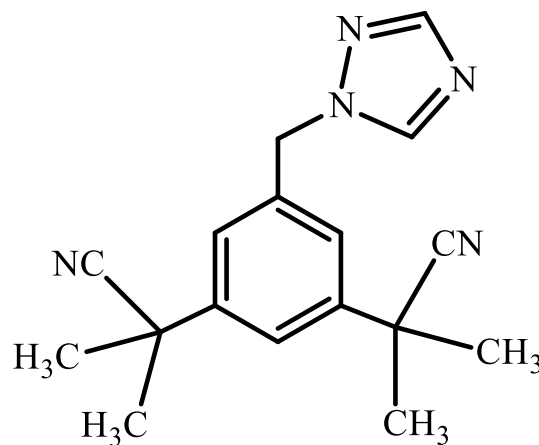
ексеместан

- Суицидни ирeverзибилни инхибитори.
- Због ирeverзибилне инхибиције делују дуготрајно, све док се *de novo* не синтетишу нове количине ензима ароматазе.

Нестероидни инхибитори ароматазе



летрозол



анастрозол

- Структурна карактеристика ових лекова је присуство цијано групе и 1,2,4-триазола.
- Делују селективно и компетитивно.