

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

B22 - Медицинска хемија 2

*HMG*-инхибитори

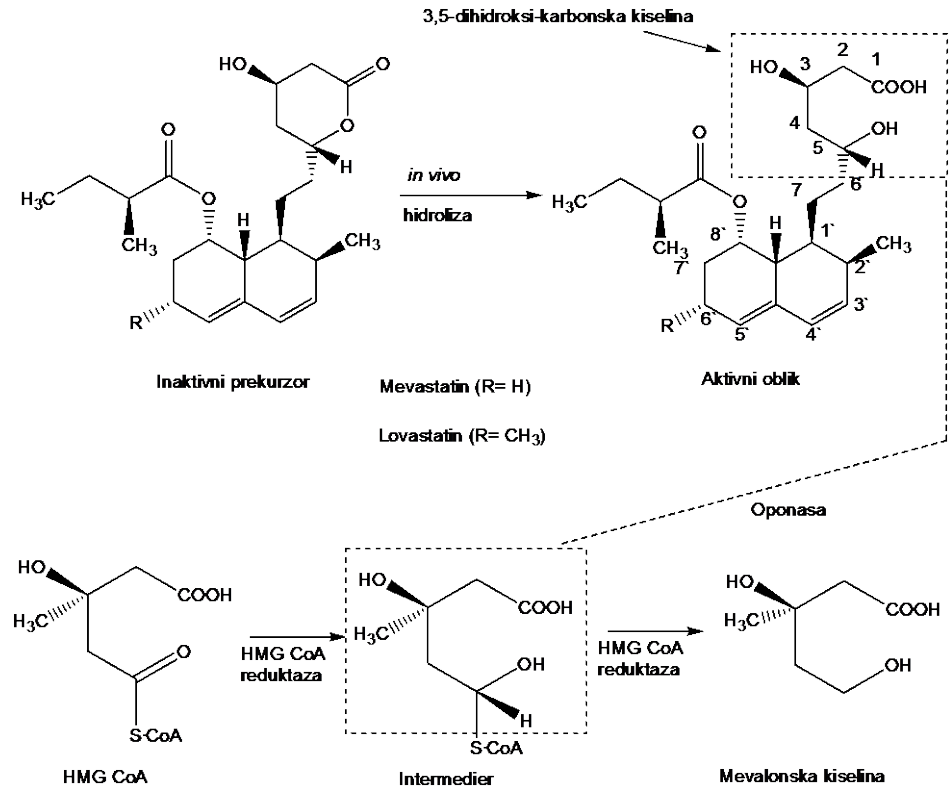
Проф. др Слободан Новокмет

Једанаеста недеља наставе

Зимски семестар школске 2017 / 2018. године

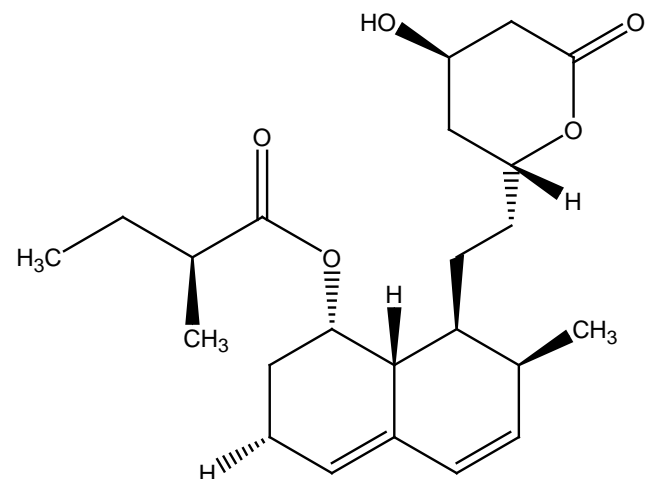
# HMG-инхибитори

- Хиперхолестеролемија је фактор ризика за развој коронарних и срчаних болести, које су један од главних узрочника смрти у развијеном свету.
- Ензим, 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А редуктаза катализује редукцију ХМГ-Коензим А (*HMG-CoA*), уз посредовање кофактора *NADPH*, до мевалинске киселине (мевалоната).
- Ова реакција је део циклуса босинтезе холестерола и представља циљ дејства *HMG*-инхибитора (вастатина или статина) у лечењу хиперхолестеролемије.

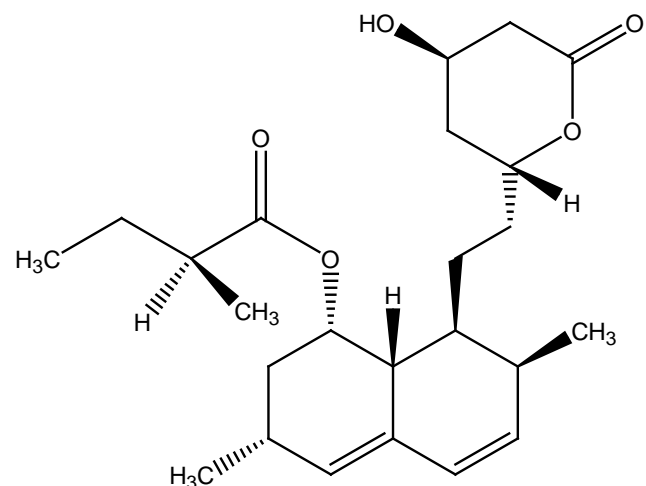


# Развој *HMG*-инхибитора

- Развој *HMG*-инхибитора започет је након открића и изоловања мевастатина (компактин или цитринин) из соја *Penicillium citrinum*-а, за који је утврђено да инхибира биосинтезу холестерола.
- Ловастатин (мевинолин ) је следећи потентан *HMG*-инхибитор, изолован је из гљивица *Monascus ruber* и *Aspergillus terreus* и добијен синтезом.
- Структуре мевастатина и ловастатина су биле полазне основе за развој других *HMG*-инхибитора.
- Извршене су промене у структури лактонског и бицикличног (декалинског) прстена и етиленског (алкил) низа (моста).



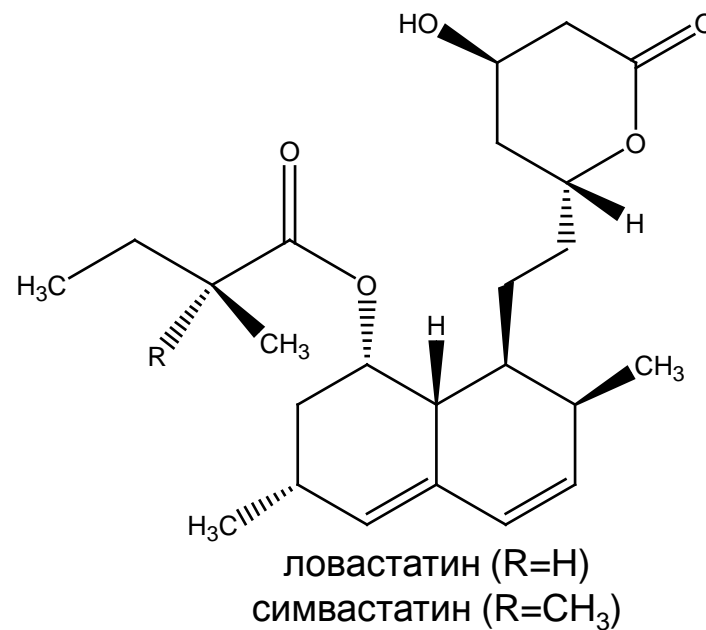
мевастатин



ловастатин

# SAR-приступ у развоју *HMG*-инхибитора

- На основу извршених промена у структури мевастатина и ловастатина, указано је да активност *HMG*-инхибитора зависи од:
  - ▶ стереохемије лактонског прстена
  - ▶ подложности хидролизе лактонског прстена
  - ▶ дужине аликл-моста који повезује два циклична система (лактонски и декалински).
  
- Малим променама у структури ловастатина тј. бицикличног (декалинског) прстена и естарског бочног низа изведени су симвастатин и правастатин.

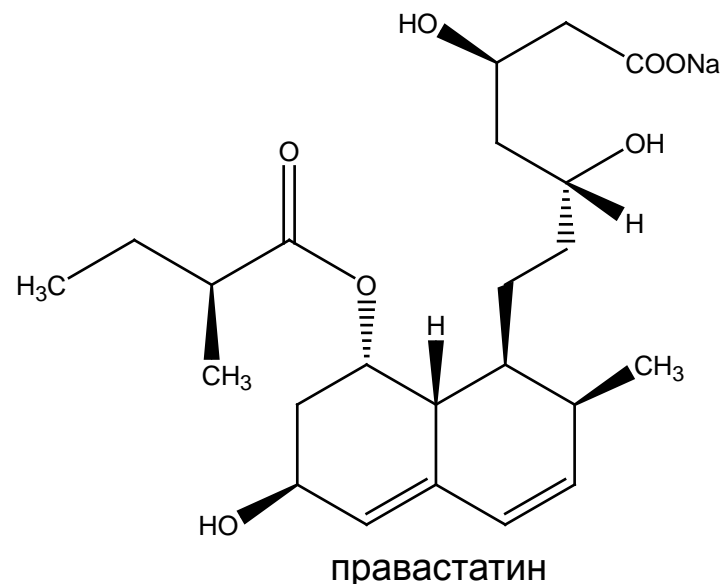


# SAR-приступ у развоју *HMG*-инхибитора

- Правастатин у својој структури садржи отворен циклични систем (3,5-дихидрокси-карбонска група) са хидроксилном групом у положају 6'α- декалинског прстена што га чини хидрофилнијим од ловастатина и симвастатина.

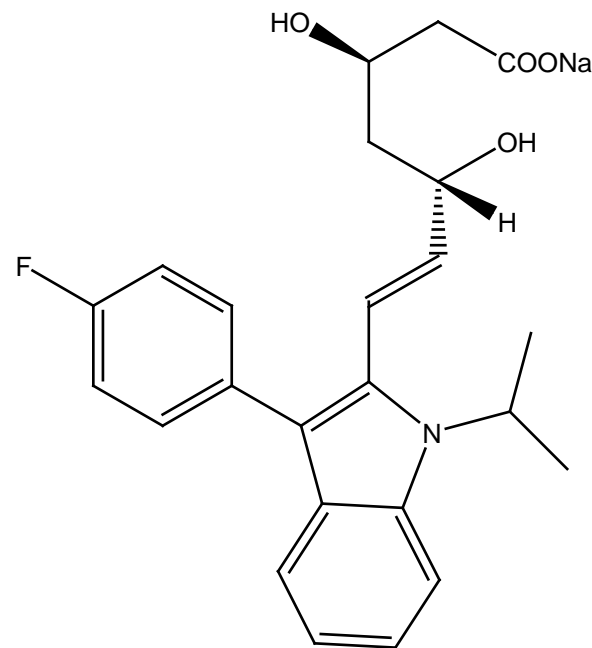
- Захваљујући хидрофилним особинама, правастатин:

- ▶ минимално продире у липофилне мембране периферних ћелија
- ▶ селективнији је према хепатичком ткиву
- ▶ смањена му је инциденца нежељених ефеката.



# SAR-приступ у развоју *HMG*-инхибитора

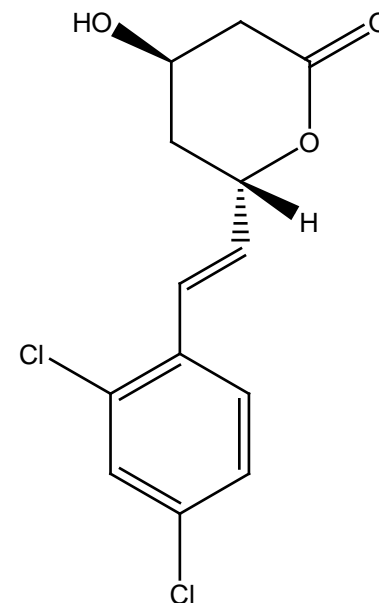
- Утврђено је да бициклични (декалински) систем може да се замени другим, липофилним, прстеном и да активност *HMG*-инхибитора зависи од величине и облика прстена.
- Замена бицикличног (декалинског) система ароматичним цикличним системима довела је до развоја аторвастатина, флувастатина, питавастатина и росувастатина.
- Флувастатин у својој структури садржи супституисан индол повезан са 3,5-дихидрокси-пентанском киселином. Терапијски се користи као рацемска модификација у којој је 50% од укупне количине рацемата, активна.



флувастатин

# SAR-приступ у развоју *HMG*-инхибитора

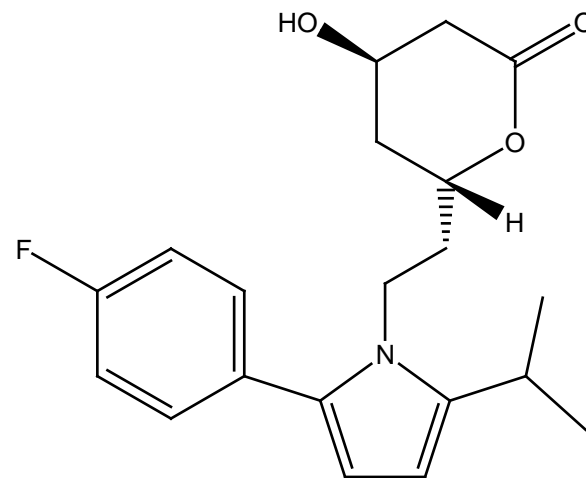
- Почетне промене у структури мевастатина и ловастатина извршене су ради поједностављења саме структуре.
- Добијени 2,4-дихлоро-фенилни аналог (Аналог А) је показало мању потентност од мевастатина.
- Помоћу аналог А је доказано да је могуће извршити овакав тип супституције.



Аналог А

# SAR-приступ у развоју *HMG*-инхибитора

- Даље промене у структури мевастатина и ловастатина односиле су се на различите супституције у ароматичним и хетероцикличним системима са циљем да се изведе *HMG*-инхибитор са оптималном активношћу.
- Увођењем пирила у структуру (Аналог Б) задржано је 30% од активности мевастатина.
- Ово једињење је било кључно за развој аторвастатина.

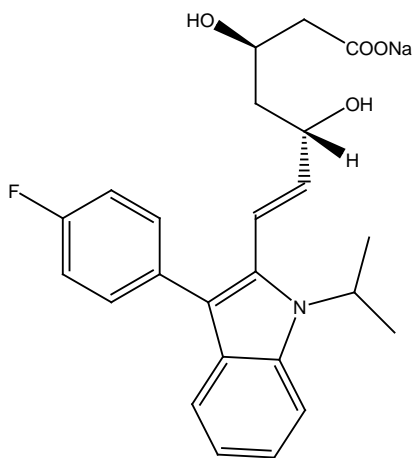


Аналог Б

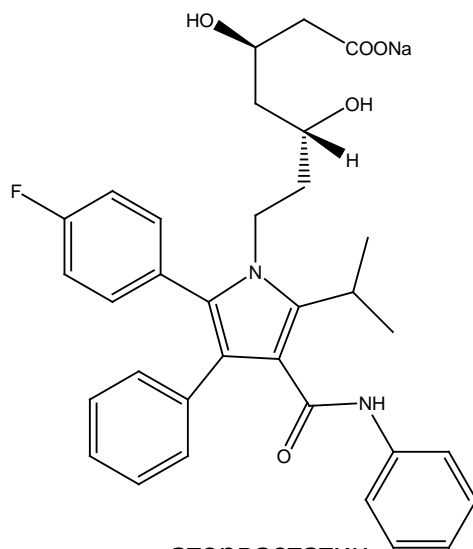


# SAR-приступ у развоју *HMG*-инхибитора

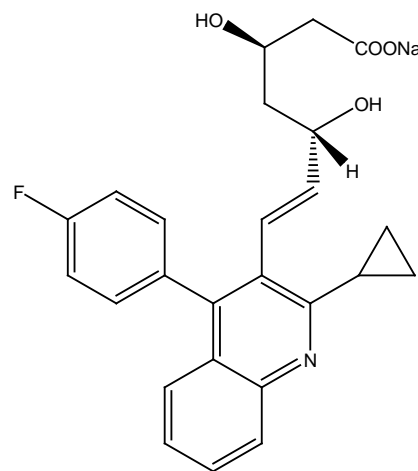
- Увођењем 4-флуоро-фенил-, изопропил- или циклопропил- супституената у одговарајућим позицијама структуре аналога Б, указано је да су те супституције најоптималније, у погледу активности *HMG*-инхибитора.
- 4-флуоро-фенил-, изопропил- или циклопропил- супституенти садрже се у у структури флувастатина (индол), аторвастатина (пирол), (питавастатина (бензпиридин) и росувастатина (пиримидин).
- Аторвастатин, флувастатин, питавастатин и росувастатин у структури садрже отворен циклични систем 3,5-дихидрокси-пентанске киселине.



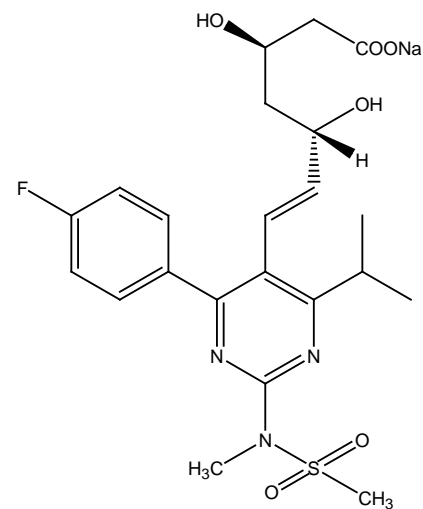
флувастатин



аторвастатин



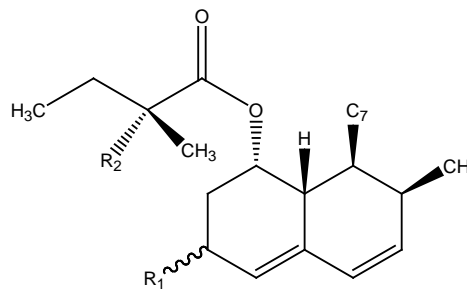
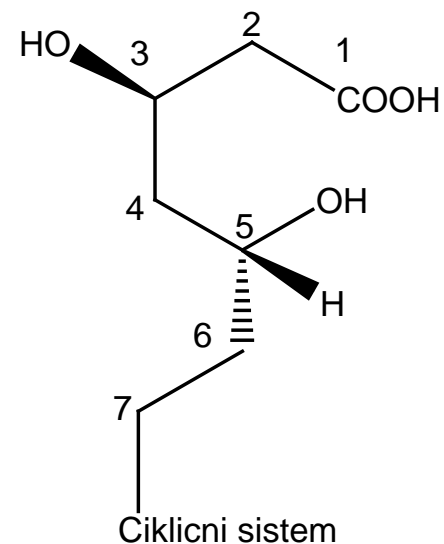
питавастатин



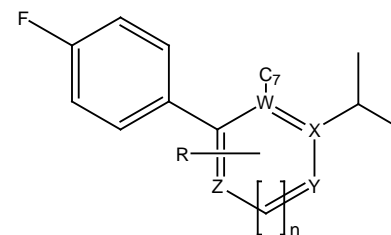
росувастатин

# Класификација *HMG*-инхибитора

- *HMG*- инхибитори на основу хемијске структуре се класификују у деривате 3,5-дихидрокси-хептанске киселине која је супституисана у положају 7.
- *HMG*- инхибитори се подгрупишу на основу цикличних система који се садрже у њиховој структури.
  - ▶ *HMG*- инхибитори који су по структури слични мевастатину или ловастатину имају структурне особине које одговарају **типу А**.
  - ▶ *HMG*- инхибитори који су у потпуности вештачки синтетисани имају структурне особине које одговарају **типу Б**.



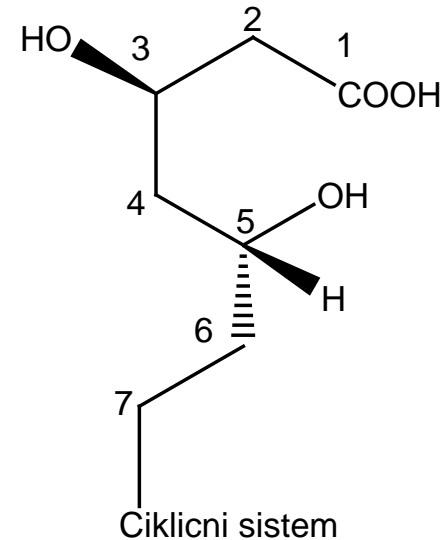
Тип А



Тип Б

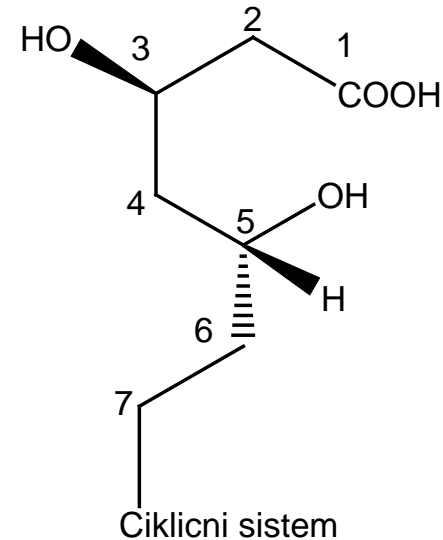
# Заједничке особине *HMG*-инхибитора

- ☑ 3,5-дихидрокси-карбоксилат је од суштинског значаја за инхибиторну активност.
  - ▶ *HMG*- инхибитори који у својој структури садрже лактонски прстен су прекурзори који се превode у активни облик *in vivo*, хидролизом.
- ☑ Сви *HMG*- инхибитори имају исту апсолутну конфигурацију (стереохемију) хидроксилних група у положају 3- и 5- као и мевастатин и ловастатин.
- ☑ 3*R*, 5*R*-стереохемија је одговорна за инхибиторну активност јер је везивање за ензим *HMG*-CoA редуктазу стереоселективно.



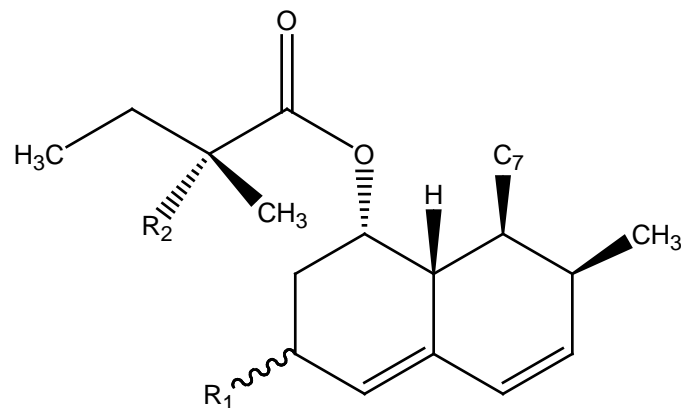
# Заједничке особине *HMG*-инхибитора

- ☑ Уколико се растојање (мост од два угљеникова атома) између C5 и цикличног система промени (смањи или повећа) долази до смањења или потпуног губитка активности.
- ☑ Присуство двогубе везе између C6 и C7 може да утиче на повећање или смањење активности.
  - ▶ Одсуство двогубе везе (етил-група) пружа оптималну активност за *HMG*-инхибиторе тип А и аторвастатин.
  - ▶ Присуство двогубе везе (етенил-група) пружа оптималну активност за *HMG*-инхибиторе са другим цикличним системима (индол-флувастатин, хинолин-питавастатин, пиримидин-росувастатин).



## Подгрупа *HMG*-инхибитора - Тип А

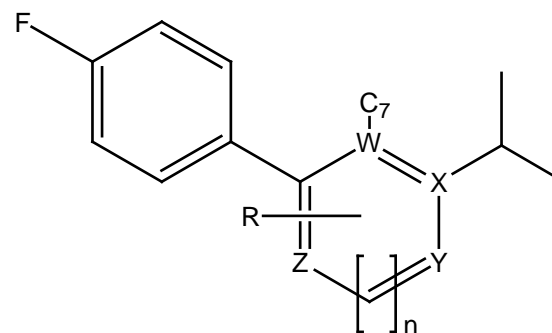
- ☑ Декалински прстен учествује у везивању *HMG*-инхибитора за активно место у ензиму *HMG*-CoA редуктази. Када се декалински систем замени циклохексанским, активност *HMG*-инхибитора се смањи 10 000 пута.
- ☑ Стереохемија естарског бочног ланца није значајна за активност; међутим, превођењем естарске групе у етарску смањује се активност.
- ☑ Метил-група у  $R_1$ -положају повећава активност (симвастатин је потентнији од ловастатина).
- ☑  $\beta$ -хидроксилна група у  $R_2$ -положају повећава хидрофилност.



Тип А

## Подгрупа *HMG*-инхибитора - Тип Б

- ☑ Супституенти W, X, Y и Z могу бити угљеникови или азотови атоми;
- ☑ n је или 0 или 1.
- ☑ *p*-флуоро-фенил не може бити копланаран са централним ароматичним прстеном.
- ☑ Супституцијом арил-групе у R-положају, алкил-низом, амидном или сулфамидном групом повећава се липофилност и инхибиторна активност.



Тип Б

# Механизам дејства *HMG*-инхибитора

- Инхибитори *HMG*-CoA редуктазе снижавају ниво холестерола у плазми следећим механизмом:
  - инхибирају биосинтезу холестерола
  - поспешују преузимање *LDL* (липопротеини мале густине) холестерола посредовано преко рецептора
  - смањују синтезу *VLDL* (липопротеини врло мале густине) холестерола (*VLDL* се преко *IDL* (липопротеин средње густине) претвара у *LDL*).
- Инхибиција *HMG*-CoA редуктазе доводи до смањене биосинтезе холестерола у јетри (иницијално), док компензаторно долази до повећања експресије *HMG*-CoA редуктазе и експресије *LDL* рецептора. Резултат ових ефеката је:
  - благо до умерено смањење биосинтезе холестерола
  - значајно повећање преузимања *LDL*-холестерола посредовано рецепторима
  - смањење нивоа *LDL* у плазми

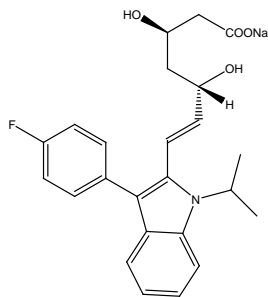
# Механизам дејства *HMG*-инхибитора

- Повећање експресије LDL рецептора је примарни механизам у снижењу нивоа *LDL* јер *HMG*-инхибитора не снижава ниво *LDL* код пацијената са хомозиготном фамилијарном хиперхолестеролемијом (не могу да синтетишу *LDL*-рецепторе).
- Повећање броја LDL рецептора може да увећа директну елиминацију VLDL и IDL холестерола. С обзиром да су ови липопротеини прекурзори LDL, на овај начин може да се смањи укупни ниво LDL холестерола у плазми.
- *HMG*-инхибитори умерено (8-12%) да утичу на повећање нивоа *HDL* (хиломикроци велике густине) холестерола.
- Аторвастатин, росувастатин и синвастатин, смањују ниво LDL холестерола у плазми пацијената са хомозиготном фамилијарном хиперхолестеролемијом, највероватније тако што у већој мери снижавају продукцију LDL холестерола у јетри.
- Поред тога аторвастатин и росувастатин могу да сниже и ниво триглицерида у плазми. У случају аторвастатина овај ефекат се приписује његовој способности да у већој мери уклања VLDL холестерол који је богат триглицеридима.

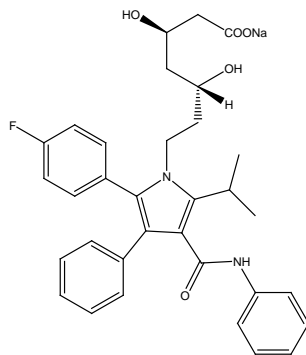


# Физичко-хемијске особине *HMG*-инхибитора

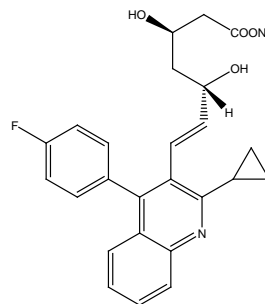
- ▶ Правастатин, флувастатин и аторвастатин су *HMG*-инхибитора киселог карактера.
- ▶ Ендоциклични атоми азота флувастатина (индол) и аторвастатина (пирол) не јонизују јер је слободни електронски пар ових атома укључен у одржавање ароматичности одговарајућих прстенова и не могу да везују протоне (немају базне особине).
- ▶ Хиолински (питавастатин) и пиримидински (росувастатин) прстенови су слабе базе и на физиолошкој *pH* ће примарно бити у нејонизованом облику, ови лекови показују амфотерни карактер.



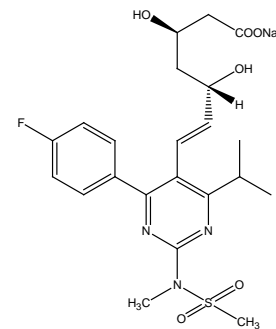
флувастатин



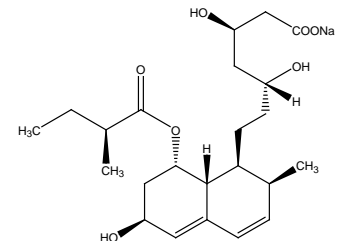
аторвастатин



питавастатин



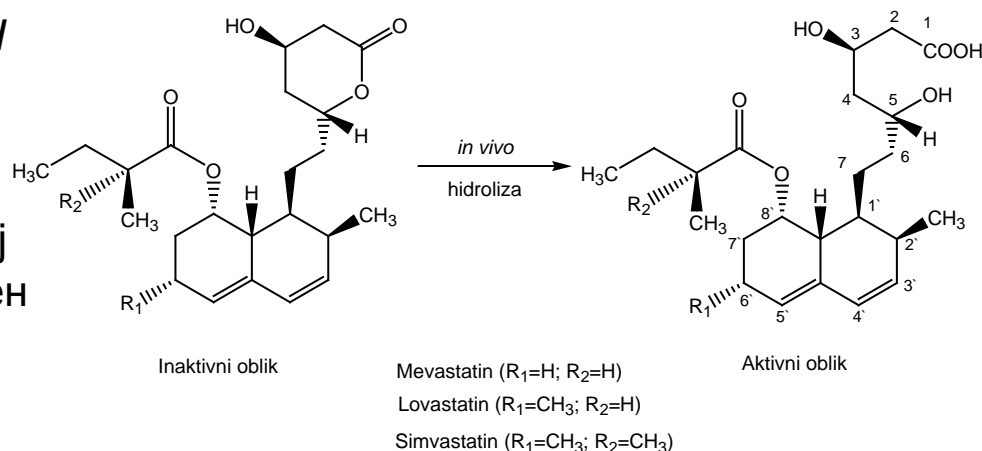
росувастатин



правастатин

# Физичко-хемијске особине *HMG*-инхибитора

- Активни облик свих *HMG*-инхибитора садржи 3,5-дихидрокси-пентанску карбоксилну групу која је одговорна за инхибиторну активност ( $pK_a=2,5-3,5$ ) и на физиолошкој  $pH$  налази се у јонизованом облику.
- Ловастатин и симвастатин су неутрални прекурзори који у својој структури садрже лактонски прстен и класификују се као неелектролитни.
- Хидролизом лактонског прстена мевастатина, ловастатина и симвастатина настају активни 3,5-дихидрокси карбоксилати, растворни у води.



# Фармакокинетичке особине *HMG*-инхибитора

- Аторвастатин, флувастатин, питавастатин , ловастатин и симвастатин су растворљивији у липидима од правастатина и росувастатина.
- Стереохемија супституената на бицикличном (декалинском) прстену ловастатина, симвастатина и правастатина је мање значајна за активност.
- Сви *HMG*-инхибитори осим правастатина (хидрофилнији) се везују за протеине плазме у високом проценту.
- *HMG*-инхибитори се метаболишу након првог проласка кроз јетру, због чега је биорасположивост након *per os* примене ниска и не одражава праву апсорпцију.
  - ▶ Нпр. 60-80% од примењене дозе симвастатина се апсорбује након *per os* примене, али је само 5% од примењене дозе одговорно за настанак ефекта.
- Питавастатин има највећу биорасположивост након *per os* примене (51%), док ловастатин и симвастатин најнижу.
- Примарно се излучују путем фецеса.