

Lijekovi s fluorom

BRANKA ZORC, KRISTINA PAVIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Iako je fluor najzastupljeniji halogeni element u Zemljinoj kori, organski spojevi s fluorom su u prirodi vrlo rijetki. Od njih dvadesetak najpoznatiji su fluoroctena kiselina, fluoraceton, ω -fluoroleinska kiselina, 2-fluorlimunska kiselina i γ -fluor-L-treonin, a nastaju kao metaboliti nekih biljaka (*Dichapetalum cymosum*, *Dichapetalum braunii*), bakterija (*Streptomyces cattleya*) ili spužvi (*Phakellia fusca*) (1). Nasuprot tome, poznato je oko milijun sintetskih organskih spojeva koji sadrže fluor, a njihov broj neprestano raste. Upotreba organskih spojeva s fluorom vrlo je raširena u farmaciji, poljoprivredi i proizvodnji tzv. naprednih materijala. Ti spojevi imaju jedinstvena fizičko-kemijska i biokemijska svojstva: veću lipofilnost i kiselost, veću permeabilnost kroz stanične membrane, manju površinsku napetost i indeks loma, niže vrelište, veću metaboličku, termičku i kemijsku stabilnost te veću bioraspoloživost u odnosu na analogne spojeve bez fluora (1-3). Veza C-F jača je od veze C-H i od veze ugljika s drugim heteroatomima. Fluor ima manju sposobnost stvaranja vodikovih veza u odnosu na atome kisika i dušika, a zbog velike elektronegativnosti i induktivnog efekta, jako povećava oksidativnu stabilnost susjednih C-H veza. Strateškim uvođenjem fluora ili fluoralkilne skupine na mjesto u molekuli koje je podložno metaboličkim reakcijama povećava se stabilnost lijeka, a time i njegova bioraspoloživost pa se u razvoju novih lijekova redovito dizajniraju i pripremaju fluorirani analozi vodećih spojeva, iako se učinak uvođenja fluora na biološka svojstva ne može u potpunosti predvidjeti. Najčešće se fluor uvodi na mjesto podložno enzimskoj hidroksilaciji. Na primjer, citokrom P-450 lako hidroksilira *o*- i *p*-položaj u benzenskom prstenu pa mnogi lijekovi aromatske strukture imaju atom fluora na toj poziciji. Na taj način je povećana metabolička stabilnost ezetimiba i linezolida (4). Razvoj celekoksiba odvijao se upravo suprotno. Njegov prethodnik, derivat *p*-fluorfenilpirazola bio je previše stabilan: zamjenom fluora metilnom skupinom, stabilnost je smanjena i dobiven je lijek povoljnijih farmakokinetičkih svojstava (5). Fluorirani analog

eritromicina, fluritromicin, primjer je povećanja kemijske stabilnosti uvođenjem fluora: fluritromicin je stabilniji u kiseloj sredini od eritromicina i zato pogodniji za eradikaciju *Helicobacter pylori*. Osim stabilnosti, uvođenjem fluora u lijek-kandidat povećava se i afinitet vezanja na aktivno mjesto. Tako inhibitori karbonanhidraze II iz skupine sulfonamida imaju veći afinitet vezanja za enzim ako sadrže fluor u blizini sulfonamidske skupine (6), pri čemu hidrofobne interakcije veze C-F imaju dominantnu ulogu u stabilizaciji kompleksa enzima sa supstratom (7).

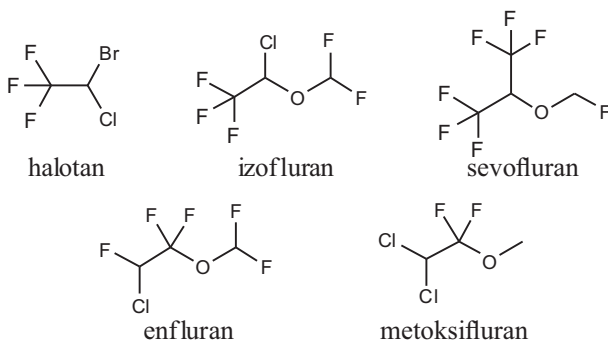
Prosječna duljina veze C-F slična je duljini veze C-O i iznosi 1,39 Å. Zbog toga se veza C-F smatra izosteričkom i izopolaranom zamjenom za hidroksilnu skupinu i vezu C-H, a difluormetilska skupina (CF₂) izosteričkom i izoelektronskom zamjenom za karbonilnu skupinu (ponekad za etersku i hidroksilnu skupinu). Obje skupine povećavaju lipofilnost molekule i mijenjaju druga fizičko-kemijska i biološka svojstva (8). CF₂ i trifluormetilna skupina (CF₃) puno su veće od metilenske i metilne skupine: van der Waalsov volumen CF₃ skupine sličan je volumenu izopropilne skupine. Zbog toga trifluormetilna skupina može predstavljati rotacijsku barijeru kod prijelaza jednog konformera u drugi (9).

Atom fluora ili fluoralkilna skupina u blizini amino skupine, smanjuje bazičnost amina (povećava kiselost) pa je pri fiziološkom pH stanice (7,0) ili izvanstanične tekućine (7,4) amino skupina pretežno neionizirana. Uvođenjem fluora ili skupina s fluorom povećava se kiselost susjednih karboksilnih skupina, a taj induktivni efekt brzo opada s porastom udaljenosti te prestaje nakon 3 do 4 atoma ugljika.

¹⁹F NMR spektroskopija vrlo je pogodna za proučavanje biomakromolekula i njihovih interakcija s ligandima male molekulske mase pa se često koristi za proučavanje mehanizma djelovanja lijekova-kandidata u razvoju lijekova. Pomoću suvremenih spektrofotometara moguće je detektirati ¹⁹F signale fluoriranih aminokiselina i peptida u mikromolarnoj koncentraciji. S obzirom da endogeni fluorirani spojevi u biološkoj sredini ne postoje, nema interferirajućih signala.

Upotreba fragmenata koji sadrže ¹⁹F vrlo je česta u razvoju lijekova (*fragment-based drug screening*) (10). Na temelju smanjenja intenziteta signala ¹⁹F (ponekad i potpunog nestajanja signala) može se detektirati vezanje testiranog spoja na receptor ili enzim. U potrazi za vodećim spojem brzo se i jednostavno mogu ispitati cijele knjižnice spojeva. Osim toga, na taj način mogu se detektirati i ligandi slabog afiniteta prema ispitivanoj makromolekuli, koji su inaktivni u enzimskom esaju *in vitro*.

Zbog svega navedenog, ne začuđuje činjenica da približno 20 % registriranih lijekova koji se koriste u suvremenoj praksi sadrže fluor, a njihov broj je u stalnom porastu (tablica 1.). Među njima svakako treba spomenuti prvi anestetik s fluorom halotan, koji je uveden u praksu 1955. godine i iz kojeg su se razvili ostali inhalacijski anestetici – sevofluran, enfluran, izofluran i metoksifluran (slika 1.) (11).

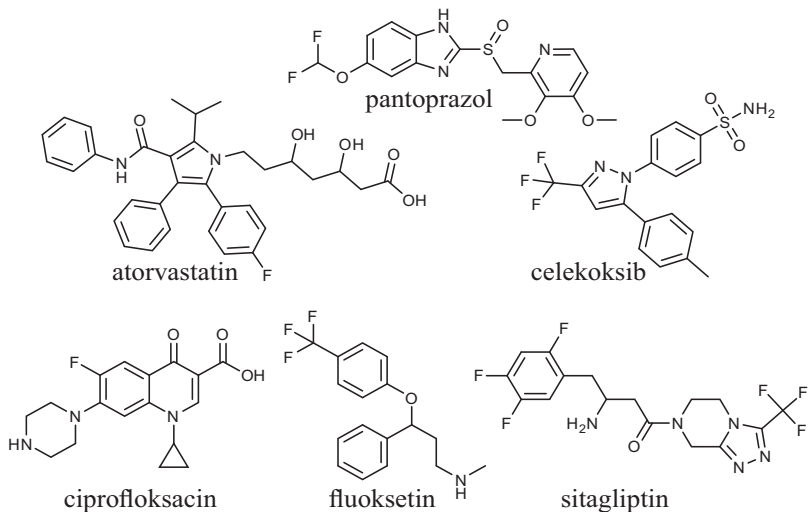


Slika 1. Opći anestetici s fluorom

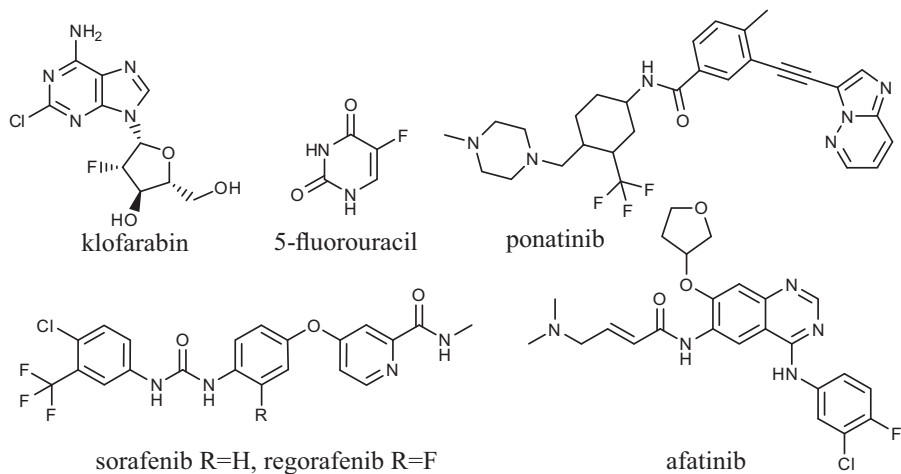
Fluor sadrže i nekoliko lijekova koji farmaceutskim tvrtkama ostvaruju veliku financijsku dobit: rosuvastatin i atorvastatin (i srodni antihiperlipemik fluvastatin), celekoksib (nesteroidni protuupalni lijek, selektivni inhibitor COX-2 enzima), ciprofloksacin (antibakterijski i antimalarijski lijek), fluoksetin (antidepresiv), sitagliptin (oralni antidiijabetik) i pantoprazol (antiulkusni lijek) (slika 2.).

Nadalje, fluororganskim spojevima pripadaju i antitumorski lijekovi klofarabin, 5-fluorouracil, ponatinib, sorafenib, regorafenib, afatinib, trametinib, dabrafenib i vemurafenib (slika 3.). Fluor je izuzetno često prisutan u strukturi glukokortikoida (slika 4.), neuroleptika (slika 5.) i antidepresiva (11). Ostali lijekovi s fluorom iz različitih terapijskih skupina prikazani su na slici 6. i u tablici 1.

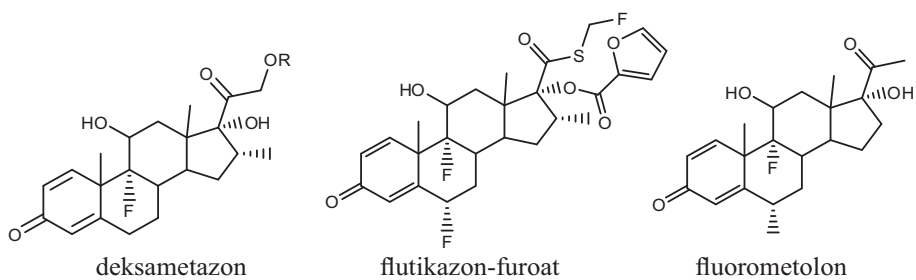
Spojevi s fluorom našli su važnu primjenu u pozitronskoj emisijskoj tomografiji (PET, *positron emission tomography*). PET je slikovna metoda kojom se pomoću radiofarmaka prikazuje funkcionalno stanje tkiva i organa. Fluor ^{18}F ima najdulje vrijeme poluživota od svih izotopa koji emitiraju pozitronne ($t_{1/2} = 110$ min) pa sve više zamjenjuje ^{11}C . Nedavno su registrirana tri dijagnostika, florbetapir- ^{18}F , florbetaben- ^{18}F i flutemetamol- ^{18}F , namijenjena za označavanje amiloidnih plakova u Alzheimerovoj bolesti i drugim



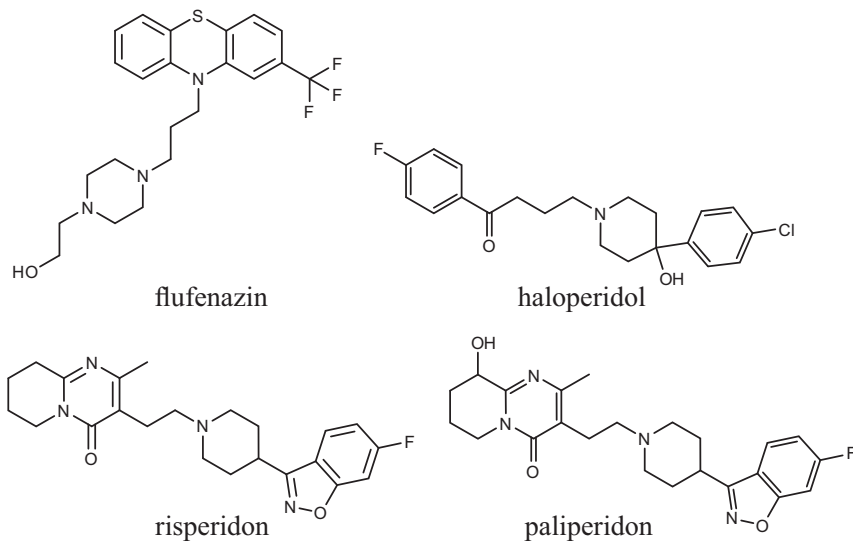
Slika 2. Lijekovi s fluorom koji farmaceutskim tvrtkama ostvaruju veliku dobit



Slika 3. Citostatici s fluorom



Slika 4. Neki glukokortikoidi s fluorom

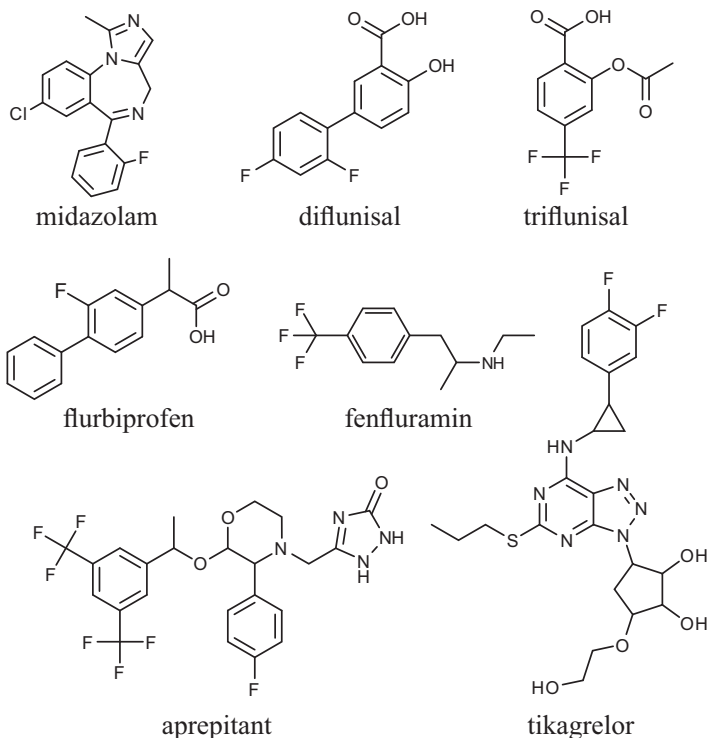


Slika 5. Neuroleptici s fluorom

Tablica 1. Lijekovi s fluorom iz različitih terapijskih skupina.

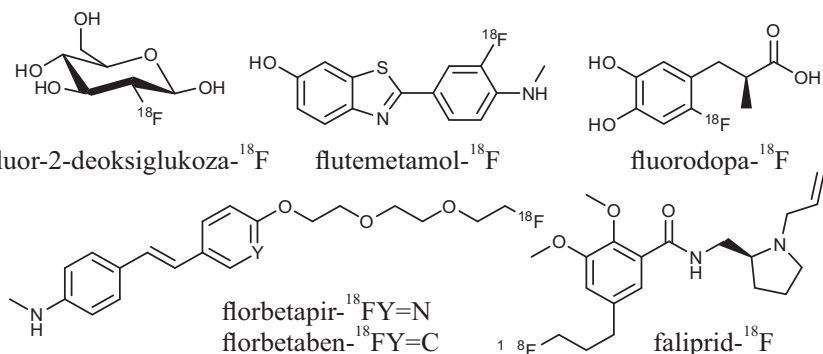
Lijek	Terapijska skupina	Lijek	Terapijska skupina
fluksimesteron	androgeno-anabolički steroid	ofloksacin	
enfluran	anestetiци	tedizolid	
halotan		citalopram	antidepresivi
izofluran		escitalopram	
metoksifluran		fluoksetin	
sevofluran		fluvoksamin	
midazolam	anksiolitici	paroksetin	
flurazepam		sitagliptin	antidijabetici
fenfluramin	anoreksik	kanagliflozin	
ciprofloksacin	antibakterijski lijekovi	aprepitant	antiemetici
flokoksef		fosaprepitant	
flukloksacilin		fluorofelbamat	antiepileptik
fluritromicin		diflunisal	antiflogistik
levofloksacin		atorvastatin	antihiperlipemici
linezolid		ezetimib	
moksifloksacin		fluvastatin	
norfloksacin		rosuvastatin	
		ezetimib	

Lijek	Terapijska skupina	Lijek	Terapijska skupina
flucitozin	antimikotici	nilotinib	
flukonazol		nilutamid	
posakonazol		olaparib	
vorikonazol		ponatinib	
eflornitin	antiparazitici	regorafenib	
halofantrin		rukaparib	
meflokin		sorafenib	
delamanid	antituberkulotik	sunitinib	
dekslansoprazol	antiulkusni lijekovi	tegafur	
lanzoprazol		trametinib	
pantoprazol		vandetanib	
revaprazan		vemurafenib	
dolutegravir	antivirolici	diflukorton	glukokortikoidi
efavirenz		deksametazon	
elvitegravir		flumetazon	
ledipasvir		fluocinolacetonid	
maravirok		fluorometolon	
raltegravir		flutikazon	
sofosbuvir		triamcinolon	
tipranavir		triflunisal	inhibitori agregacije
trifluridin		prasugrel	trombocita
abemaciclib	citostatici	tikagrelor	
afatinib		fludrokortizon	mineralokortikoid
bikalutamid		celekoksib	nesteroidni
dabrafenib		roflumilast	protuupalni lijekovi
enzalutamid		flufenazin	neuroleptici
fludarabin		haloperidol	
fluoksimesteron		paliperidon	
5-fluorouracil		risperidon	
flutamid		sertindol	
fulvestrant		lubiproston	prostaciklin (laksativ)
gefitinib		tafluprost	prostaciklin (oftalmološki antihipertenziv)
gemcitabin			
idelalisib		silodozin	simpatolitik (α -blokator)
kapecitabin			
klofarabin		neбиволol	simpatolitik (β -blokator)
krizotinib			
lapatinib			



Slika 6. Lijekovi s fluorom iz različitih terapijskih skupina

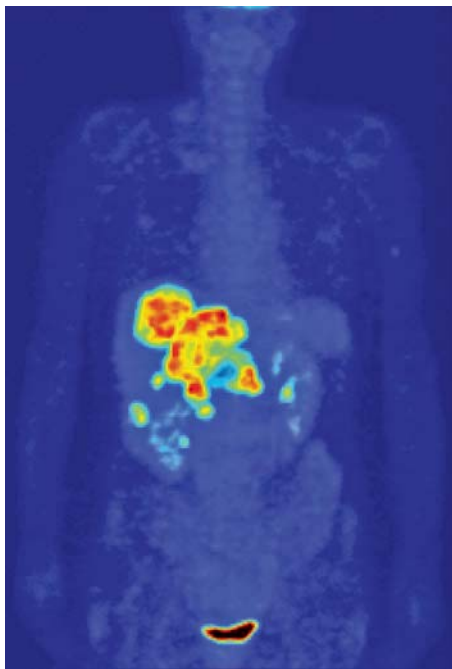
demencijama (12-14) te faliprid- ^{18}F i dopa- ^{18}F (fluorodopa) za dijagnosticiranje Parkinsonove bolesti (15-17) (slika 7.). 2-Fluor-2-deoksiglukoza (fludeoksiglukoza- ^{18}F) pokazuje intenzitet metabolizma glukoze u stanicama te se već četrdesetak godina primjenjuje u dijagnostici malignih bolesti, kliničkom praćenju bolesnika, procjeni proširenosti bolesti i učinka liječenja (slika 8.). Osim



Slika 7. Spojevi s izotopom ^{18}F koji se upotrebljavaju u PET dijagnostici

toga koristi se u dijagnostici Alzheimerove i Parkinsonove bolesti te epilepsije (18-20).

Od anorganskih spojeva s fluorom najvažniji je natrijev fluorid, koji se već skoro 80 godina upotrebljava u prevenciji zubnog karijesa, prvenstveno u područjima u kojima je pitka voda siromašna fluoridima (21). Pojačava čvrstoću zubi jer se ugrađuje u fluorapatit, sastojak zubne cakline (22). Nalazi se na listi esencijalnih lijekova Svjetske zdravstvene organizacije. Koristi se u obliku pilula, pasta i tekućih pripravaka. U zubnim pastama ga sve više zamjenjuje kositrov(II) fluorid, a u fluoridaciji pitke vode heksafluorsilicijeva kiselina (H_2SiF_6) i natrijev heksafluorsilikat (Na_2SiF_6) (23). Upotreba fluorida u prevenciji i liječenju osteoporoze nije dala očekivane rezultate: iako natrijev fluorid povećava gustoću kostiju, ne smanjuje rizik fraktura (24).



Slika 8. PET-snimka bolesnika s kolorektalnim tumorom i metastazama u jetri

Organofluorine drugs

B. Zorc, K. Pavić

Abstract

Naturally occurring organofluorine compounds are extremely rare. On the other hand, there are almost million of synthetic organofluorine compounds and their number is growing rapidly. Due to their unique physicochemical and biological characteristics, they are widely used as pharmaceuticals, materials and agrochemicals. Strategic incorporation of fluorine in drug-candidate became a common strategy in drug design and development. Organofluorine compounds have increased lipophilicity, membrane permeability, thermal and metabolic stability, and enhanced binding affinity to the targeted macromolecules compared to their nonfluorinated analogs. About 20 % of the currently marketed drugs contain fluorine. Organofluorine drugs are particularly popular among inhalation anesthetics, glucocorticoids, anticancer drugs,

neuroleptics and antidepressants. Many blockbuster pharmaceuticals such as fluoxetine, rosuvastatin, atorvastatin, celecoxib, sitagliptin *etc.* contain fluorine. ^{18}F -radiolabeled 2-fluoro-2-deoxyglucose, florbetapir, florbetaben, flutemetamol and fluorodopa are used in positron emission tomography (PET) as medical diagnostics of neurodegenerative diseases and cancer. Inorganic compound sodium fluoride is used for the prevention of tooth decay. The fluoride enhances the strength of teeth by the formation of fluorapatite, a naturally occurring component of tooth enamel. Sodium fluoride, hexafluorosilicic acid and sodium hexafluorosilicate are commonly used for water fluoridation, while sodium and tin(II) fluoride are components of toothpaste.

Literatura – References

1. Prakash Reddy V. *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*. 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 2015.
2. Böhm H-J, Banner D, Bendels S, Kansy M, Kuhn B, Müller K, Obst-Sander U, Stahl M. Fluorine in medicinal chemistry. *ChemBioChem*. 2004; 5:637–643.
3. Ojima I, Awasthi D, Wei L, Haranahalli K. Strategic incorporation of fluorine in the drug discovery of new-generation antitubercular agents targeting bacterial cell division protein FtsZ. *J Fluorine Chem*. 2017; 196:44–56.
4. Senn HM, O'Hagan D, Thiel W. Insight into enzymatic C-F bond formation from QM and QM/MM calculations. *J Am Chem Soc*. 2005; 127:13643–13655.
5. Penning <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm960803q> – jm960803qAF1 TD, Talley JJ, Bertenshaw <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jm960803q> – jm960803qAF2 SR, Carter JS, Collins PW, Docter S, Graneto MJ, Lee LF, Malecha JW, Miyashiro JM, Rogers RS, Rogier DJ, Yu SS, Anderson GD, Burton EG, Cogburn JN, Gregory SA, Koboldt CM, Perkins WE, Seibert K, Veenhuizen AW, Zhang YY, Isakson PC. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem*. 1997; 40:1347–1365.
6. Maren TH, Conroy CW. A new class of carbonic anhydrase inhibitor. *J Biol Chem*. 1993; 268:26233–26239.
7. Dalvit C, Vulpetti A. Intermolecular and intramolecular hydrogen bonds involving fluorine atoms: Implications for recognition, selectivity, and chemical properties. *ChemMedChem*. 2012; 7:262–272.
8. Meanwell NA. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *J Med Chem*. 2011; 54: 2529–2591.
9. Prakash GKS, Wang F, Rahm M, Zhang Z, Ni C, Shen J, Olah GA. The trifluoromethyl group as a conformational stabilizer and probe: Conformational analysis of *Cinchona* alkaloid scaffolds. *J Am Chem Soc*. 2004; 126:10418–10431.
10. Vulpetti A, Dalvit C. Fluorine local environment: from screening to drug design. *Drug Discov Today*. 2012; 17:890–897.
11. Lemke TL, Williams DA, Roche VF, Zito SW. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 6. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer (Health)/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

12. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Flicker L, Bonfill Cosp X. ^{18}F PET with florbetaben for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 11: CD012883.
13. Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, Holl G, Pejoska S, Jones G, O'Keefe G, Ackerman U, Tochon-Danguy H, Chan JG, Reiningner CB, Fels L, Putz B, Rohde B, Masters CL, Rowe CC. Amyloid imaging with $(18)\text{F}$ -florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med.* 2011; 52:1210–1217.
14. Morbelli S, Bauckneht M. Amyloid PET imaging: Standardization and integration with other Alzheimer's disease biomarkers. *Methods Mol Biol.* 2018; 1750:203–212.
15. Lee I, Kim JS, Park JY, Byun BH, Park SY, Choi JH, Moon H, Kim JY, Lee KC, Chi DY, Kim KM, Lim I, Kang JH, Ahn SH, Kim BI, Ha JH, Lim SM. Head-to-head comparison of ^{18}F -FP-CIT and ^{123}I -FP-CIT for dopamine transporter imaging in patients with Parkinson's disease: A preliminary study. *Synapse.* 2018; doi: 10.1002/syn.22032.
16. Stark AJ, Smith CT, Petersen KJ, Trujillo P, van Wouwe NC, Donahue MJ, Kessler RM, Deutch AY, Zald DH, Claassen DO. [^{18}F]fallypride characterization of striatal and extrastriatal D2/3 receptors in Parkinson's disease. *Neuroimage Clin.* 2018; 18:433–442.
17. Li W, Lao-Kaim NP, Roussakis AA, Martín-Bastida A, Valle-Guzman N, Paul G, Loane C, Widner H, Politis M, Foltynie T, Barker RA, Piccini P. ^{11}C -PE2I and ^{18}F -Dopa PET for assessing progression rate in Parkinson's: A longitudinal study. *Mov Disord.* 2018; 33:117–127.
18. Som P, Atkins HL, Bandyopadhyay D, Fowler JS, MacGregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H, Wan CN, Wolf AP, Zabinski SV. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J Nucl Med.* 1980; 21: 670–675.
19. De Rosa A, Peluso S, De Lucia N, Russo P, Annarumma I, Esposito M, Manganeli F, Brunetti A, De Michele G, Pappatà S. Cognitive profile and ^{18}F -fluoro-deoxyglucose PET study in LRRK2-related Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 47:80–83.
20. Mendes Coelho VC, Morita ME, Amorim BJ, Ramos CD, Yasuda CL, Tedeschi H, Ghizoni E, Cendes F. Automated online quantification method for ^{18}F -FDG positron emission tomography/CT improves detection of the epileptogenic zone in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Front Neurol.* 2017; 8:453.
21. https://en.wikipedia.org/wiki/Sodium_fluoride#cite_ref-WHO2008_8-2, datum pristupa 18.3.2018.
22. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *The Lancet.* 2007; 369(9555):51–59.
23. <https://www.cdc.gov/fluoridation/pdf/statistics/1992.pdf>, datum pristupa: 18.3.2018.
24. Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews (4):* CD002825.

Primljeno 19. ožujka 2018.