

Arh.farm (137 - 145) 2003

HEMIJA SINTETSKIH ANTIHIPERGLIKEMIKA

DANICA AGBABA, SOTE VLADIMIROV

*Institut za farmaceutsku hemiju i analitiku lekova, Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11000 Beograd, Srbija i Crna Gora*

Kratak sadržaj

U terapiji insulin nezavisnog dijabetesa (tip 2) koriste se derivati sulfonilureje, bigvanidina, tiazolidindiona i inhibitori alfa glukozidaze. U ovom radu je prikazan odnos hemijske strukture i aktivnosti nekih sintetskih antihiperglikemika.

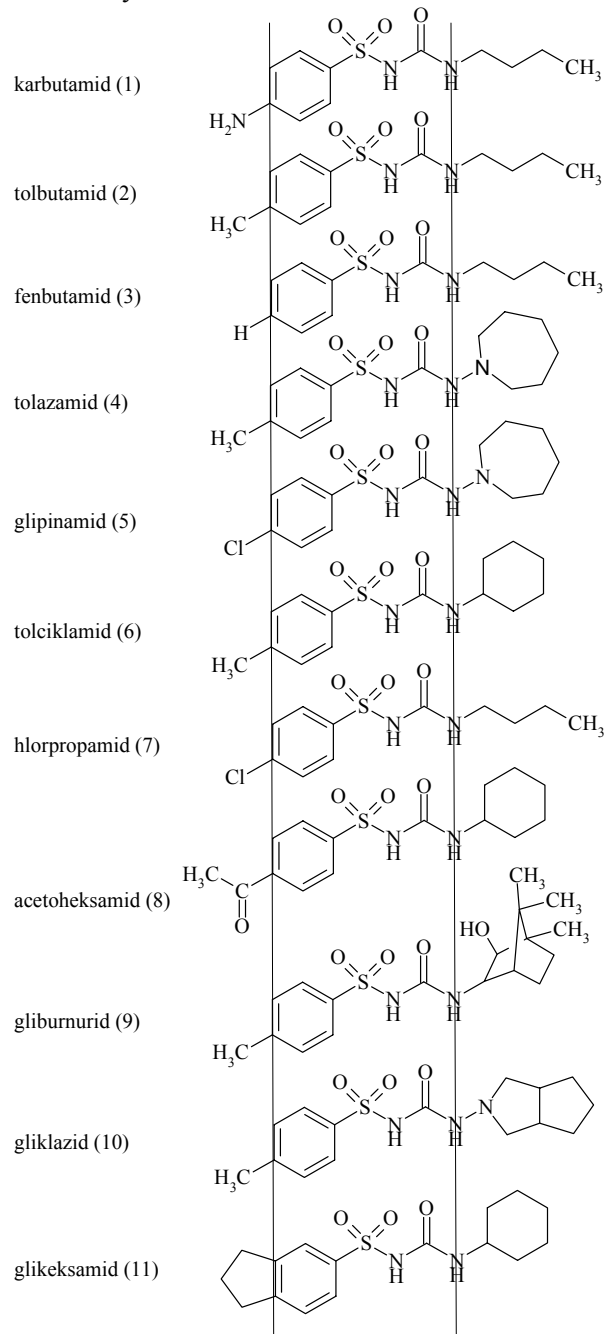
Ključne reči: antihiperglikemici, sulfonilamidi, bigvanidini, tiazolidindioni

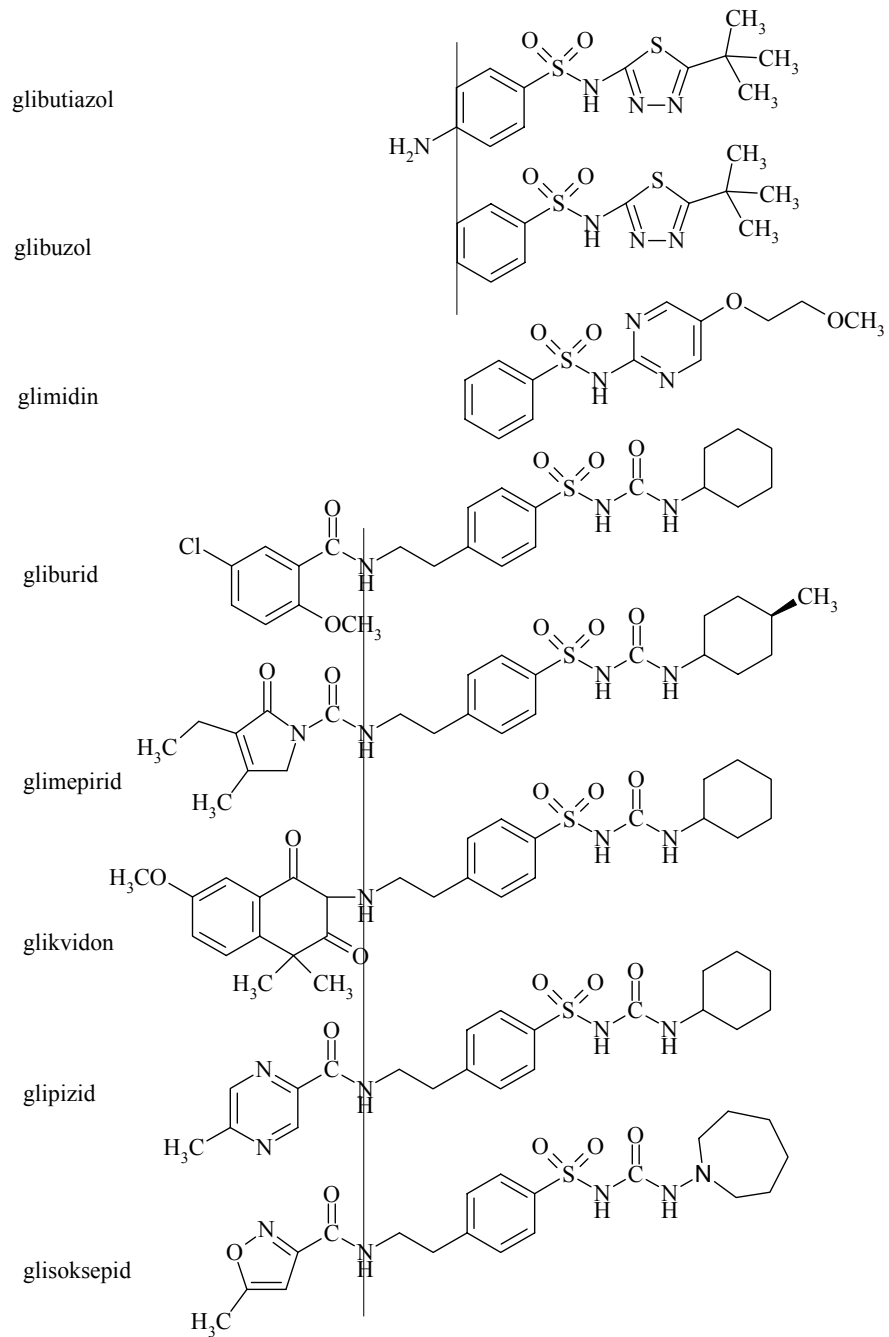
U terapiji insulin nezavisnog dijabetesa (tip 2) , koriste se derivati sulfonilureje, bigvanidina, tiazolidindiona i inhibitori alfa glukozidaze.

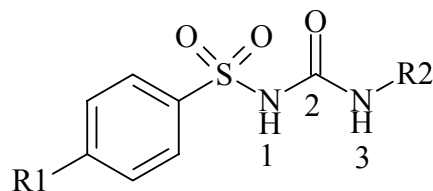
Još ranih četrdesetih, uočeno je da lečenje tifusa sa 2-(p-aminobenzensulfonamid)-5-izopropiltiazolom (IPTD) izaziva hipoglikemiju stimulacijom pankreasa i lučenjem insulina. Hemijskim modifikacijama sulfonamida prvi sintetisan derivat sulfonilureje karbutamid je našao kliničku primenu kao antihiperglikemik u lečenju dijabetesa. Sintezom je priređeno preko 12 000 derivata sulfonilureje dok je kliničku primenu našlo oko 20 lekova. Derivati sulfonilureje su hemijski slična jedinjenja (Tabela I), a razlikuju se po strukturama na aromatičnom sistemu (R_1) i na azotu N3 karbamida (R_2).

Tabela I. Derivati sulfonilureje

Table I. The sulfonilurea derivatives







Opšta strukturna formula derivata sulfonilureje

Derivati sulfonilureje su slabe kiseline ($pK_a \sim 5$) i stoga se u visokom stepenu vezuju za proteine plazme.

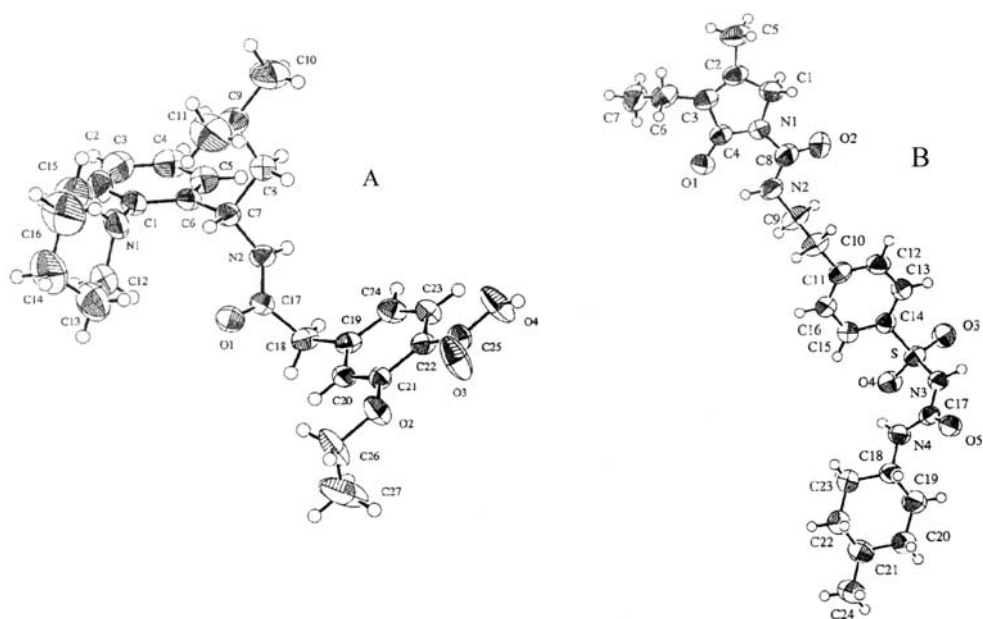
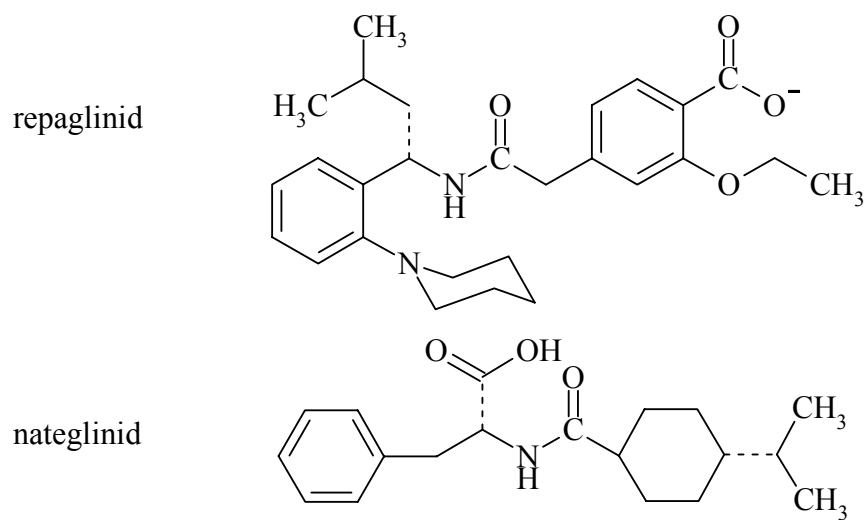
Ispitivanjem odnosa hemijske strukture sintetisanih lekova i aktivnosti (SAR) za optimalnu aktivnost na N3, supstituent R_2 je sa maksimalno 10 atoma ali ne manje od 3, i to alifatičan (karbutamid, tolbutamid, fenbutamid, hlorpropamid), cikloalifatičan (tolciklamid, acetoheksamid, gliheksamid, glibornurid) ili heterocikličan (tolazamid, glipinamid, gliklazid, glibutiazol, glibuzol). Jedinjenja sa supstituentima na N3 koja imaju 12 atoma (alifatičan ili cikličan) ili više nemaju aktivnost. Hemijska struktura R_2 definiše lipofilnost molekula. Lipofilnije grupe povećavaju afinitet za SUR1 receptor. Aril radikali na N3 doprinose toksičnosti molekula.

Uslov za dejstvo je para supstitucija aromatičnog sistema sulfonamida i od hemijske strukture supstituenta (R_1) zavisi dužina dejstva lekova. Lekovi sa metil (tolbutamid, tolazamid, gliburnid, tolciklamid, gliklazid) ili acetil (acetoheksamid) supstituentima na aromatičnom sistemu oksidišu se ili se redukuju do polarnih karboksi odnosno hidroksi derivata koji se brže izlučuju iz organizma. Halogen u para položaju (R_1) kod hlorpropamida uslovljava sporiji metabolizam, duže poluvreme eliminacije i duže dejstvo leka.

Sedamdesetih godina sintetisana su jedinjenja sa β - arilkarboksamido grupom u para položaju (gliburid, glimeperid, glikvidon, glipizid, glioksepin). Ova grupa derivata sulfonilureje ima jače dejstvo i faktor smanjenja doze u odnosu na tolbutamol iznosi 2×10^2 (gliburid, glipizid) odnosno 5×10^3 (glimepirid).

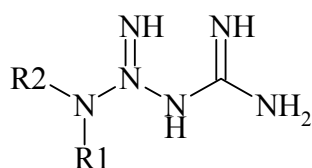
Krajem devedesetih godina primenu u terapiji su našli *glinidi* (Tabela II), kisele molekule, nateglinid i repaglinid, derivati benzojeve kiseline i N-benzilfenilalanina. Molekularnim modeliranjem *derivata sulfonilureje* i *glinida* uočena je sličnost u strukturi; konformacije molekula oblika slova U sa hidrofobnim centrom na jednom kraju i peptidnom vezom na drugom kraju molekule. *Glinidi* deluju brzo i kratko.

Tabela II. Strukturne formule glinida
Table II. The structure of glinides



Slika 1. Konformacija repaglinida (A) i glimepirida (B)
Figure 1. Conformations of repaglinide (A) and glimepiride (B)

Prvi lek iz grupe bigvanidina, metformin je našao kliničku primenu kasnih pedesetih godina. Pri fiziološkom pH bigvanidini (pKa ~11,5) su potpuno protonovani i nalaze se kao katjoni. Ispitivanje odnosa hemijske strukture i aktivnosti derivata gvanidina, vršeno je samo na malom broju životinja s obzirom da se radi o toksičnim jedinjenjima.

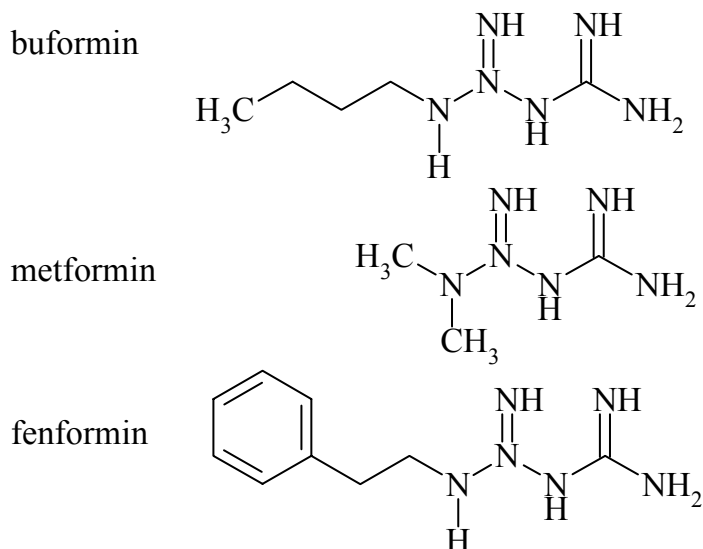


Opšta strukturna formula derivata bigvanidina

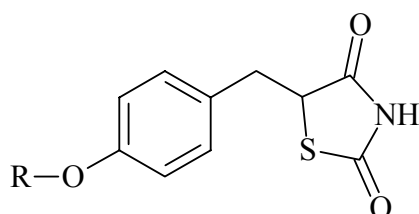
SAR studije su utvrdile da supstituent R_1 na azotu gvanidina sa alkil radikalima do 5 atoma daje aktivne lekove (buformin, Tabela III) dok duži, račvasti ili ciklični alkil radikali smanjuju aktivnost. Kada je R_1 arilalkil odnosno feniletil (fenformin) aktivnost raste. Aktivnost jedinjenja raste ako je R_2 vodonik ili metil grupa (metformin).

Tabela III. Derivati bigvanidina

Table III. The biguanidine derivatives



Tiazolidindioni ili *glitazoni* su lekovi novijeg datuma, 1997. troglitazon je prvi počeo da se primenjuje.

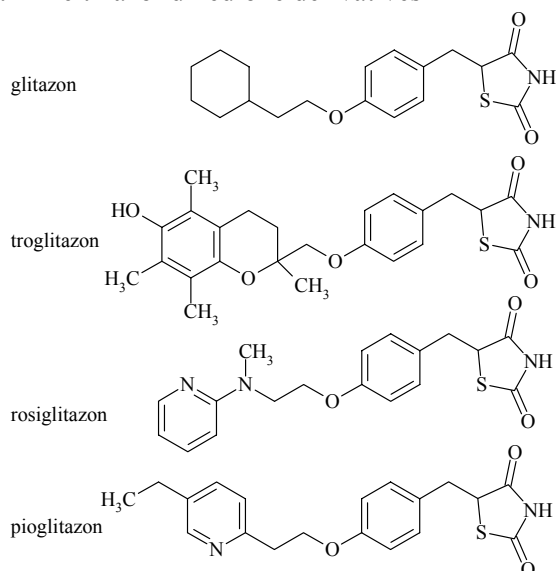


Opšta strukturna formula *glitazona*

Glitazoni su slabe kiseline ($pK_a \sim 6,8$) i pri fiziološkom pH su delimično jonizovani. Kiselost molekula je uslov za dejstvo, alkilovanje kiselog vodonika tiazolidinona dovodi do gubitka dejstva. SAR studije su utvrdile da je uslov optimalne aktivnosti udaljenost polarne strukture molekula od nepolarne - lipofilne kod svih lekova ove grupe (Tabela IV) identična. Ove strukture povezuje fenoksialkil grupa. Lipofilni deo strukture je cikloalifatičan (ciglitazon) ili heteroaromatičan, supstituisan hroman ili piridin (troglitazon, rosiglitazon ili pioglitazon).

Tabela IV. Derivati tiazolidindiona

Table IV. The thiazolidinedione derivatives



Glitazoni obimno metabolišu u jetri reakcijama oksidacije . Izlučuju se kao sulfati ili glukuronidi. Glitazoni su agonisti PPAR χ (peroxisome proliferator activated receptor χ) receptora koji povećavaju ekspresiju gena koji su uključeni u regulaciju metabolizma glukoze i lipida. *Glitazoni* smanjuju nivo glukoze tako što poboljšavaju osetljivost tkiva na insulin, i to u adiponom tkivu, skeletnim mišićima i jetri.

CHEMISTRY OF SOME SYNTHETIC ANTIHYPERGLYCEMICS

DANICA AGBABA AND SOTE VLADIMIROV

*Institute of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis, Faculty of Pharmacy,
450 Vojvode Stepe, 11000 Belgrade, Serbia and Montenegro*

Summary

Chemistry of some non-insulin dependent diabetes mellitus (type 2) such as sulfonylurea derivatives, glinides, biguanides and thiazolidinedione is shown. The relationship between chemical structures and the molecular mechanism of action are presented

Literatura

1. Sleevi M, Insulin and hypoglycemic agents. In: Abraham DJ, ed. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Wiley-Interscience, 2003; 1-44
2. Wiley AR, Insulin and Oral Hypoglycemic Drug . In Williams DA.& Lemke TL., fifth ed. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 629-652
3. Lins L, Brasseur R, Malaisse WJ. Conformational analysis of non-sulfonylurea hypoglycemic agents of the meglitinide family. *Biochem. Pharmacol.* 1995;50:1879-84
4. Grell W, Hurnaus R, Griss G, Sauter R, Ruppreecht E, Mark M. et al. Repaglinide and Related Hypoglycemic Benzoic Acid Derivatives. *J.Med. Chem.* 1998;41:5219 -46
5. Tanis SP, Parker TT, Colca JR . Synthesis and biological activity of metabolites of the antidiabetic, antihyperglycemic agent pioglitazone. *J.Med. Chem.* 1996;39:5053 - 63
6. Hengesh E.J. Drugs affecting sugar metabolism. In:Foye WO., Lemke TL.Williams DA. fourth ed. Principles of Medicinal Chemistry. Williams & Wilkins; 1995,581-600
7. Cocolas GH. Cardiovascular Agents. In: Delgrado JN. & Remers WA, tenth ed. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Lippincott – Raven 1998, 625-7
8. Castillo JC, Mourelle J, Huguet J, Cabre F. Synthesis and biological activity of novel thiazolidine-2,4-diones series with potent antihyperglycemic and antihyperlipidemic oral activities. *Drugs Fut* 2002, 27(Suppl. A), Abstracts XVII th Int Symp. On Medicinal Chemistry, p. 200.
9. Arduini A, Brunetti T, Calvisi G, Catini R, De Angelis F, De Fusco E et al. New phenylalkylcarboxylate derivatives as hypoglycemic and hypolipidemic agents. *Drugs Fut* 2002, 27(Suppl. A), Abstracts XVII th Int Symp. On Medicinal Chemistry, p. 246.
10. Sahoo SP, HanW, Boueres JK, Metzger E, Desai R, Tolman RL. Arylthiazolidinediones: Design and Discovery of a Novel Potent Orally active PPAR γ / α -dual Agonist as Antihyperglycemic and Antihyperlipidemic agent. *Drugs Fut* 2002, 27(Suppl. A), Abstracts XVII th Int Symp. On Medicinal Chemistry, p. 431.