

*Arh.farm 2005;55: 120 – 130*

## **Agonisti/antagonisti steroidnih receptora i bisfosfonati u supstitucionoj terapiji: molekularno-hemijske osnove**

**Danica Agbaba, Sote Vladimirov**

Institut za farmaceutsku hemiju i analitiku lekova  
Farmaceutski fakultet, Beograd

---

### **Kratki sadržaj**

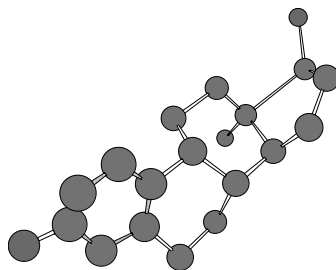
U supstitucionoj terapiji kod žena koriste se hormoni steroidne strukture/ agonisti ER $\alpha$  i ER $\beta$  estrogenih receptora: derivati estrana, estri estradiola, metaboliti estardiola-prirodni proizvodi konjugovani estrogeni i polusintetski -esterifikovani estrogeni. Pored agonista u terapiji se koriste i parcijalni agonisti steroidnih receptora, derivati trifeniletilena ili trifeniletana kao što su tamoksifen i toreksifen. Derivat rigidne biciklične strukture-benzotiofena, raloksifen, je selektivni modulator estrogenih receptora, agonista estrogenih receptora u osteoblastima i osteoklastima, a antagonist na estrogenim receptorima uterusa i dojke. U terapiji osteoporoze se koriste hemijski stabilni bisfosfonati kao što su alendronat, risendronat i dr.

**Ključne reči:** estrogeni steroidne strukture, konjugovani i esterifikovani estrogeni, derivati trifeniletilena, selektivni modulatori estrogenih receptora

---

Estrogeni i drugi steroidni hormoni primarno nastaju biosintezom iz holesterola stimulacijom endokrinih tkiva gonadotropnim hormonima. U reproduktivnoj fazi estrogeni hormoni primarno nastaju biosintezom u ovarijumu, a u postmenopauzi u ekstraslandularnim tkivima, prvenstveno u masnom tkivu.

Prirodni estrogeni hormoni su derivati estrana sa aromatičnim prstenom A i fenolom na položaju C3. Estradiol je prirodni estrogeni hormon steroidne strukture sa najvećim afinitetom i aktivnošću za estrogeni receptor.

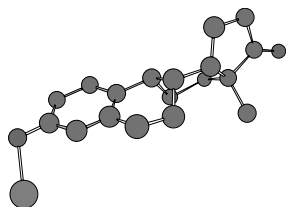


17 $\beta$ -estradiol

Steroidni receptori su rastvorni intracelularni proteini lokalizovani u jedru ćelija. Izolovane su dve izoforme humanog estrogenog receptora Er $\alpha$  i Er $\beta$ . Dominantan estrogeni receptor Er $\alpha$  je lokalizovan u organima reproduktivnog trakta i mlečnim žlezdama kod žena. Er $\beta$  estrogeni receptor je lokalizovan u endotelijumu krvnih sudova, kostima i tkivu prostate kod muškaraca. Utvrđeno je da estradiol ima isti afinitet za oba tipa receptora dok neki nesteroidni lekovi sa estrogenom aktivnošću imaju različit afinitet za Er $\alpha$  i Er $\beta$  ali sa neznatno većim afinitetom za Er $\beta$ . Koncentracija estrogenih hormona u plazmi je relativno niska i iznosi od 0,1- 1,0 nM. Biohemijski mehanizam aktivnosti estrogena je u regulaciji ekspresije gena i indukciji biosinteze proteina. Pored primarne uloge u razvoju i diferencijaciji ženskih reproduktivnih organa estrogeni hormoni sprečavaju koronarnu aterosklerozu kod žena zbog uticaja na promene sastava lipida u cirkulaciji. Estrogeni hormoni utiču na resorpciju kalcijuma, stimulišu biosintezu kalcitonina i povećavaju broj receptora za vitamin D na osteoklastima.

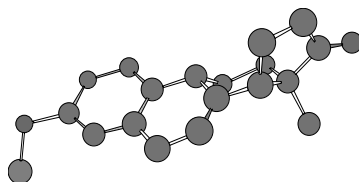
U postmenopauzi usled smanjene biosinteze estrogena može doći do ireverzibilnih promena kardiovaskularnog i vaskularnog sistema i pojačane incidence infarkta miokarda, hipertenzije, osteoporoze i dr.

U supstitucionoj terapiji u menopauzi koriste se estrogene steroidne strukture dobijeni sintezom ili polusintezom,  $17\beta$ -estradiol i njegovi estri, estradiol 3-benzoat, estradiol 3,17 $\beta$ -dipropionat i estradiol 17 $\beta$ -ciklopentilpropionat. Najširu primenu u SAD su našli konjugovani estrogene i esterifikovani estrogene. Konjugovani estrogene ili ekvini su prirodni proizvodi, metaboliti estradiola izolovani iz urina ždrebnih kobila i čine smešu natrijumovih soli sulfatnih estara estrona (52,5 – 61,5%), ekvilina (22,5 – 30,5%), a u manjoj količini ekvilenina, 17 $\alpha$ -dihidroekvilina, 17 $\alpha$ -dihidroekvilenina, 17 $\beta$ -dihidroekvilina, 17 $\beta$ -dihidroekvilenina, 8,9-dehidroestrona, 17 $\beta$  – estradiola i 17 $\alpha$ -estradiola. Ekvilin i ekvilenin imaju nezasićen ili aromatičan prsten B a u C3 položaju prstena A fenol.



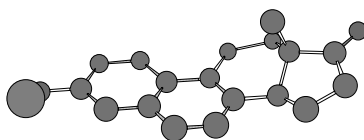
Estron: R = H

Natrijum estronsulfat: R = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>



Ekvilin: R = H

Natrijum ekvilinsulfat: R = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>

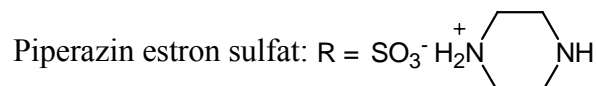
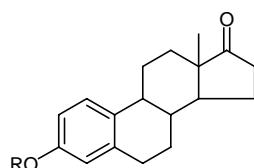


Ekvilenin: R = H

Natrijum ekvileninsulfat: R = SO<sub>3</sub><sup>-</sup>Na<sup>+</sup>

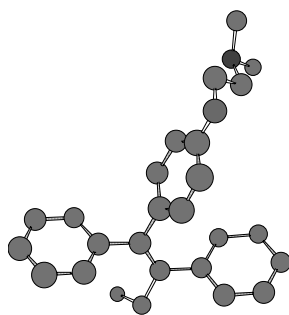
Danas se konjugovani estrogenu dobijaju sintezom iz sterola biljnog porekla. Iz sirovine biljnog porekla, diozgenina dobijeni su esterifikovani estrogenu, koji predstavljaju smešu natrijum-estransulfata (75-85%) i natrijum-ekvilinsulfata (6-15%).

Sintezom je dobijen estropipat, piperazinestronsulfat sa dejstvom sličnim prirodnim konjugovanim estrogenima.

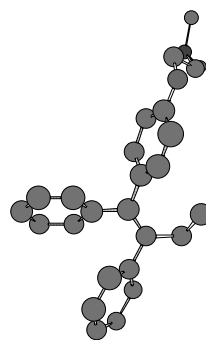


Pored estrogena steroidne strukture/agonista estrogenih receptora u supstitucionoj terapiji, prevenciji osteoporoze, značajnu primenu su našli i antagonisti estrogenih receptora, derivati trifeniletilena.

Tamoksifen, je parcijalni agonist estrogenih receptora. Komercijalni tamoksifen je Z geometrijski izomer sa dejstvom antagoniste na ER $\alpha$  receptoru lokalizovanom u tkivu dojke te se koristi u tretmanu i prevenciji estrogen zavisnih karcinoma dojke. Smatra se da antiestrogena aktivnost potiče od aktivnog metabolita 4-hidroksitamoksifena. Kako u organizmu dolazi do izomerizacije uočeno je da E geometrijski izomer tamoksifena ispoljava dejstvo agoniste, odnosno slab estrogeni efekat na endometrijum, kosti i nivo lipida u cirkulaciji. Tamoksifen smanjuje nivo LDL-holesterola dok je bez dejstva na HDL holesterol.



Z - Tamoksifen

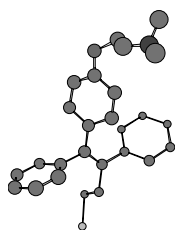


E - Tamoksifen

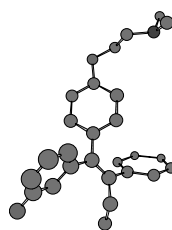
Primena agonista, steroida derivata estradiola i parcijalnih agonista sintetskih lekova derivata triariletilena ili triariletana u terapiji supstitucije hormona dovodi do povećane incidence karcinoma uterusa.

Uočena razlika u afinitetima za estrogene receptore lokalizovane u različitim tkivima je poslužila za sintezu grupe lekova - selektivnih modulatora estrogenih receptora.

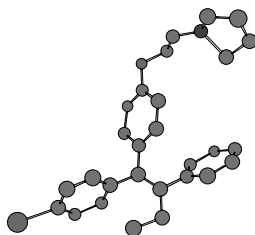
Sintetisani su strukturni analozi tamoksifena: toremifen, droloksifen i jodoksifen.



Toremifen



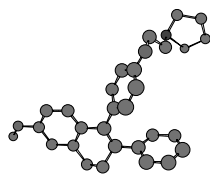
Droloksifen



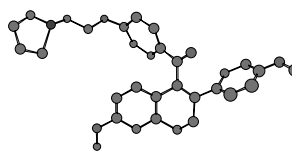
Jodoksifen

Toremifen - hlortamoksifen je parcijalni agonista, koji pored dejstva antagoniste na estrogene receptore tkiva dojke, ima i dejstvo agoniste estrogenih receptora i koristi se za smanjenje nivoa holesterola u cirkulaciji i u prevenciji osteoporozе. Droloksifen ili 3-hidroksitamoksifen je sa dejstvom u prevenciji osteoporozе. Posle dužih ispitivanja, 1999. god. potvrđeno je da jodoksifen sprečava osteoporozu i da njegov aktivni metabolit 4-hidroksijodoksifen za razliku od tamoksifena ne pokazuje dejstvo agoniste na estrogene receptore uterusa i stoga pokazuje manju incidencu pojave maligniteta.

U cilju blokiranja stvaranja geometrijskih izomera sintetisane su rigidne hemijske strukture sa dejstvom parcijalnih agonista, analozi trifeniletilena sa dejstvom selektivnih modulatora estrogenih receptora. Nafoksidin i trioksifen su antiestrogeni ali zbog visoke toksičnosti nisu našli primenu u terapiji.

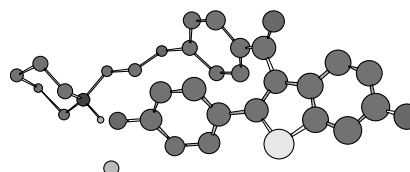
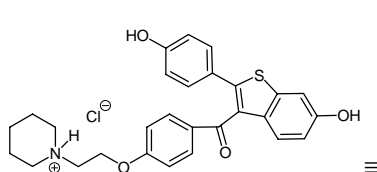


Nafoksidin



Trioksifen

Raloksifen, derivat benzotiofena je selektivni modulator estrogenih receptora, agonista estrogenih receptora u osteoblastima i osteoklastima i antagonist estrogenih receptora odnosno antiestrogen na estrogene receptore uterusa i dojke. Od 1998. god. kao prvi koristi se raloksifen u terapiji osteoporozе koja se javlja zbog nedostatka estrogena u organizmu. Smatra se da je poznat molekularni mehanizam antiestrogene aktivnosti trifeniletilena sa aminoetarskim radikalom u para položaju, koji je uslov za dejstvo. Eliminacija aminoetra dovodi do gubitka dejstva.

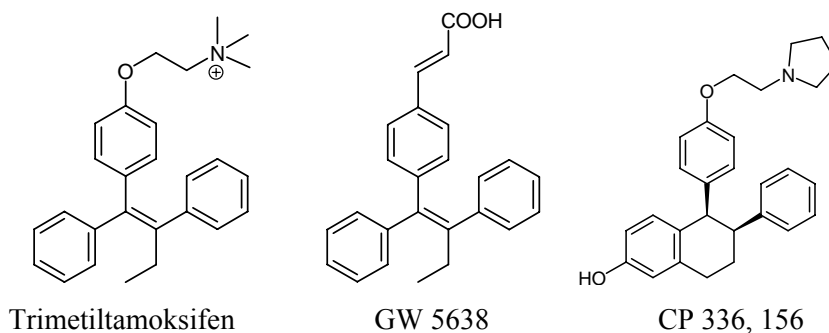


Raloksifen

Izolovane su kristalne strukture kompleksa estrogeni receptor- estradiol (agonista) i kompleks estrogeni receptor-raloksifen (selektivni modulator estrogenih receptora). Estradiol izaziva konformacione promene heliksa 12 pri čemu dolazi do *zatvaranja* molekule estradiola u hidrofobni prostor receptora za šta se pretpostavlja da omogućava vezivanje odgovarajućeg koaktivatora. Nasuprot tome, raloksifen sprečava konformacionu promenu receptora i heliksa 12, stvaranje hidrofobnog prostora, vezivanje odgovarajućeg koaktivatora i transkripciju gena.

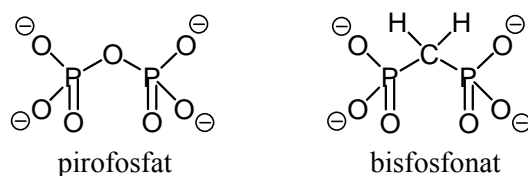
Estrogeni steroidne strukture dejstvom na receptore u CNS-u smanjuju neprijatno crvenilo i vrućinu - valunge koji se javljaju u menopauzi kao posledica smanjene biosinteze estrogenih hormona. Antiestrogeni i selektivni modulatori estrogenih receptora sa strukturom trifeniletilena pojačavaju osećaj vrućine koji se inače javlja u menopauzi.

Sintetisani su derivati trifeniletilena sa polarnim grupama u strukturi, trimetiltamoksifen i GW 5838, a sa ciljem da u manjem stepenu prolaze krvno-moždanu barijeru i ispolje antiestrogeni efekat na estrogene receptore u CNS. Utvrđeno je da novi CP 336,156, derivat hidriranog metabolita nafoksidina utiče na gustinu koštanog tkiva ali nema podataka o selektivnosti za periferne estrogene receptore.



Pored estrogena steroidne strukture, antiestrogena i selektivnih modulatora estrogenih receptora u terapiji osteoporoze u menopauzi koriste se i bisfosfonati.

Bisfosfonati su sintetski lekovi dizajnirani da imaju strukturnu sličnost sa pirofosfatima koji se nalaze u kostima.



U cilju da se dobiju hidrolitički stabilnija jedinjenja – bisfosfonati, kiseonik pirofosfata je zamenjen sa ugljenikom. Bisfosfonati se selektivno vezuju za hidroksiapatit u kostima i sprečavaju resorpciju kalcijuma iz kosti. Bisfosfonati inhibiraju proliferaciju osteoklasta, smanjuju aktivnost osteoklasta, smanjuju poluvreme života osteoklasta i na taj način smanjuju broj mesta duž površine kosti gde dolazi do resorpcije.

Ispitivanjem odnosa hemijske strukture i dejstva je utvrđeno da hidroksilna grupa (R1) pojačava afinitet leka za hidroksiapatit i poboljšava antiresorptivne karakteristike leka.

Od hemijske strukture supstituenta R2 zavisi aktivnost jedinjenja. Aminoalkil supstituisani bisfosfonati (pamidronat, alendronat i neridronat) su mnogo aktivniji nego bisfosfonati prve generacije (etindronat i klodronat). Aminobutil grupa kod alendronata uslovljava optimalnu aktivnost dok skraćenje aminalkil radikala (pamidronat) ili produženje (neridronat) smanjuju aktivnost.

Alkilovanje amino grupe pojačava aktivnost (olpadronat, ibandronat) kao i struktura amina u sastavu heterocikličnog sistema (piridin kod risendronata).

Bisfosfonati su visoko polarna jedinjenja i primenjeni *per os* resorbuju se u malom stepenu. Promene u hemijskoj strukturi su uticale na jačinu dejstva, a u manjoj meri na poboljšanje biorasploživosti ove grupe lekova.

## **Zahvalnica**

Ovaj rad je deo projekta 1458 koji finansira Ministarstvo nauke i zaštite životne sredine, Republike Srbije.

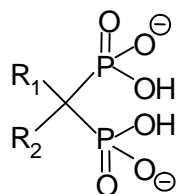


**Tabela I**

Hemijske strukture bisfosfonata

**Table I**

Chemical structures of bisphosphonates



Naziv	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<i>Alendronat</i>	OH	
<i>Klodronat</i>	Cl	Cl
<i>Etidronat</i>	OH	
<i>Ibandronat</i>	OH	
<i>Pamidronat</i>	OH	
<i>Risedronat</i>	OH	
<i>Tiludronat</i>	H	
<i>Zolendronat</i>	OH	
<i>Cimadronat</i>	H	

## Literatura

1. Ruenitz P.C. Female Sex Hormones, Contraceptives and Fertility Drugs In: Abraham D, ed. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. Wiley-Interscience, 2003:629-77
2. Ruenitz P.C. Female Sex Hormones and Analogs. In: Wolff M.E., ed. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. John Wiley & Sons, 1997:553-87
3. Craig J. Selective Estrogen Receptor Modulators. In Williams DA.& Lemke TL., fifth ed. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1059-69
4. Brueggemeier R. W, Miller D.D, Dalton J.T. Estrogen, Progestins and Androgens In Williams DA.& Lemke TL., fifth ed. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 685-717
5. Zavod R.M. Calcium Homeostasis. In Williams DA.& Lemke TL., fifth ed. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 739-50
6. Fullerton d.S. Steroids and Therapeutically Related Compounds In: Delgado JN. & Remers WA, tenth ed. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Lippincott – Raven 1998, 727-64
7. De Silva Jardine P, Thompson D, Anti-osteoporosis Agents. Ann Rpts Med Chem Vol 31, Academic Press, 1996, 211-20

# **Agonists/Antagonists of Steroid Receptors and Bisphosphonates in Estrogen Replacement Therapy, Molecular-Chemical Basis**

**Danica Agbaba, Sote Vladimirov**

Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Chemistry and Drug Analysis University of Belgrade, Belgrade

---

## **Summary**

Agonists of estrogen receptors, such as esters of estradiol, conjugated estrogens and esterified estrogens have been widely used in estrogen replacement therapy. Partial agonists of estrogen receptors, derivatives of triarylethylene such as, tamoxifen and toremifene possess weak estrogen-like effects on endometrium, bone and lipids. Recent advances in molecular pharmacology and estrogen receptors have resulted in the development of selective receptor modulators (SERMs) that activate the estrogen receptor but that also exhibit tissue-specific estrogen-agonist or –antagonist activity. The first SERM marketed is the benzothiophene, raloxifene which was introduced to maintain bone density in controlling osteoporosis postmenopausal women. Bisphosphonates have been used as second-line agents for prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women.

**Key words:** estrogens steroid structures, conjugated estrogens, esterified estrogens, derivatives of triarylethylene, selective receptor modulators

---