

Deuterirani lijekovi

Unger, Martin

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:910633>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijски odsjek

Martin Unger

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

DEUTERIRANI LIJEKOVI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera

Zagreb, 2024.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

12. srpnja 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Đani Škalamera

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Temeljne karakteristike vodika i njegovih izotopa.....	1
1.2. Pregled povijesnih istraživanja koja su dovela do otkrića deuteriranih lijekova	2
§ 2. DEUTERIRANI LIJEKOVI	5
2.1. Kinetički izotopni efekt.....	5
<i>2.1.1. Primarni kinetički izotopni efekt i primarni ravnotežni izotopni efekt.....</i>	<i>6</i>
<i>2.1.2. Sekundarni kinetički izotopni efekt.....</i>	<i>8</i>
<i>2.1.3. Izotopni efekt otapala.....</i>	<i>9</i>
<i>2.1.4. Kiralni prekidači.....</i>	<i>9</i>
2.2. Sinteza deuteriranih lijekova	10
<i>2.2.1. Deuterirana „magična metilna“ skupina</i>	<i>10</i>
<i>2.2.2. Sinteza prekursora s deuteriranom „magičnom metilnom“ skupinom.....</i>	<i>11</i>
<i>2.2.3. Sinteza lijekova s deuteriranom „magičnom metilnom“ skupinom.....</i>	<i>12</i>
<i>2.2.4. Sinteza deuteriranih lijekova H/D izmjenom pomoću heterogene katalize.....</i>	<i>16</i>
2.3. Farmakokinetika i liječenje deuteriranim lijekovima	18
<i>2.3.1. Farmakokinetika deuteriranih lijekova.....</i>	<i>18</i>
<i>2.3.2. Utjecaj na oksidativni metabolizam.....</i>	<i>19</i>
<i>2.3.3. Liječenje raka.....</i>	<i>21</i>
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXIII

§ Sažetak

Deuterij je izotop dvostruko veće mase od vodika te je 1960-ih godina prošlog stoljeća našao važnu primjenu u kemiji, farmaciji i medicini. Znanstvenici su otkrili kako zamjenom procija deuterijem u molekuli, molekula poprima drugačija svojstva u usporedbi sa svojim nedeuteriranim analogima. Ta su se svojstva pokazala vrlo korisnima glede djelovanja lijekova te se deuterirani lijekovi danas sve više proučavaju i sintetiziraju.

Deuteriranjem se farmakokinetički profil lijeka u većini slučajeva znatno poboljšava s obzirom na efikasnosti lijeka, što je posljedica kinetičkog izotopnog efekta. Razlikujemo primarni kinetički izotopni efekt i primarni ravnotežni izotopni efekt, sekundarni kinetički izotopni efekt i izotopni efekt otapala. Lijekovi s deuterij-ugljik vezom imaju duže vrijeme poluživota, odnosno duže se metaboliziraju u organizmu i utječu na stabilizaciju oksidativnog metabolizma. To je često poželjno, jer se na taj način smanjuje frekvencija uzimanja samog lijeka te se u određenim slučajevima smanjuje nastajanje toksičnih međuprodukata u reakcijama metabolizma.

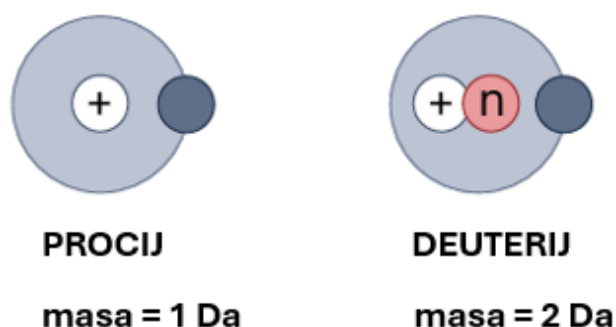
Mnoge su farmaceutske tvrtke krenule u pravcu sinteze deuteriranih lijekova te je do sada pripravljena nekolicina deuteriranih lijekova koji su odobreni i stavljeni na tržište. Neki od tih su deutetrabenazin, mindeudesivir-hidrobromid i deukravacitinib. Metode sinteza su različite te su tako neki od tih lijekova analozi nedeuteriranih lijekova i sintetizirani su deuterij-vodik izmjenom, dok su drugi pripremljeni *de novo*. Deuteriranje se provodi na različitim mjestima u molekulama, a posebice na „magičnoj metilnoj“ skupini. Smatra se kako će se deuteriranje kemijskih spojeva nastaviti razvijati i pronalaziti primjenu u mnogim znanstvenim granama, npr. u liječenju raka.

§ 1. UVOD

1.1. Temeljne karakteristike vodika i njegovih izotopa

Vodik je prvi element u periodnom sustavu elemenata, posjedujući tri izotopa koji se nazivaju procij (^1H), deuterij (^2H ili D) i tricij (^3H ili T). Procij je daleko najzastupljeniji i najstabilniji izotop vodika koji sadrži jedan proton i jedan elektron, dok je tricij najmanje zastupljen i najmanje stabilan, radioaktivni izotop vodika koji sadrži jedan proton, jedan elektron i dva neutrona. Deuterij je drugi najzastupljeniji i najstabilniji izotop vodika, a sadrži jedan proton, jedan elektron i jedan neutron. Atomska je masa procija 1.0078 Da, a prirodna zastupljenost mu je 99.972% s obzirom na sve vodike na Zemlji. Tricij ima atomsku masu 3.016 Da, a prirodno je prisutan samo u tragovima. Atomska je masa deuterija 2.014 Da sa zastupljenošću od 0.028% s obzirom na sve vodike na Zemlji.¹

Vodik je najlakši element u periodnom sustavu elemenata i pokazuje najveći kinetički izotopni efekt s obzirom na to da je masa deuterija otprilike 2 puta veća od mase procija, kao što je prikazano na slici 1. Deuterij posljedično stvara kraće i jače kemijske veze s drugim atomima. Iz ovih razloga deuterij nalazi mnoge primjene, kako u organskoj kemiji, tako i u drugim granama kemije te u medicini i farmaciji gdje se ciljano ugrađuje u lijekove dajući deuterirane derivate koji pokazuju drukčija, često poboljšana svojstva. Upravo zbog njegove značajne primjene, deuterij ima i poseban naziv „teški vodik“, zato što ima otprilike dvostruko veću masu od procija.



Slika 1. Usporedba procija (lijevo) i deuterija (desno), preuzeto i prilagođeno²

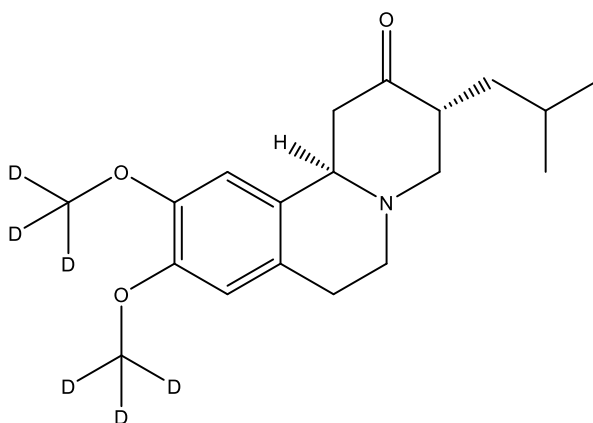
1.2. Pregled povijesnih istraživanja koja su dovela do otkrića deuteriranih lijekova

Nastao nukleosintezom, sintezom atomskih jezgara u svemirskim procesima, deuterij je prvotno otkrio Harold Urey 1932. godine destilirajući tekući vodik. Dvije godine nakon otkrića, dobitnik je Nobelove nagrade za isto. Tridesetak godina nakon njegovog otkrića, počela su se provoditi mnoga istraživanja gdje se procij, tzv. obični vodik zamjenjivao s deuterijem kako bi se postigla drugačija ili bolja svojstva spojeva, odnosno lijekova, istovremeno zadržavajući svoju biološku aktivnost. Ta se pojava naziva bioizosterizam. Iako kemijski gledano poprilično neznatna promjena, zamjena vodika s deuterijem, tzv. deuteriranje ima ogroman utjecaj na svojstva molekule. Prvo se smatralo kako deuteriranje povećava samo metaboličku stabilnost lijeka, no dokazano je kako ono mijenja mnoga druga svojstva uz farmakokinetička te povećava efikasnost i sigurnost konzumacije lijekova.² Iako se mogu zamijetiti male promjene fizikalnih svojstava deuteriranih spojeva, ove promjene nemaju značajan utjecaj na funkcionalnost, afinitet ili selektivnost spojeva prema svom supstratu. Farmakokinetika podrazumijeva proučavanje kinetike apsorpcije, distribucije, metabolizma i ekskrecije lijekova, uzimajući u obzir brzinu i trajanje svakog od tih procesa.³

Eksperimentiranje deuterijem započelo je korištenjem deuterijeva oksida, odnosno teške vode, kao terapijskog agensa u kontroliranju rasta tumora. Pošto deuteriranje ima direktan utjecaj na kinetiku metaboličkih reakcija, efekt deuteriranja je to izraženiji, što je veća metabolička aktivnost. Npr. embrijska i tumorska tkiva su tkiva koja rastu intenzivnom brzinom, stoga bi bilo za očekivati da će D₂O biti odličan inhibitor rasta ovih stanica, uz minimalnu štetu na zdravim tkivima. Od 1936. pa sve do današnjih istraživanja, iz pokusa s miševima zaključeno je da deuterijev oksid stvarno inhibira rast stanica tumora, no da bi ga inhibirao potpuno, trebale bi se postići koncentracije deuterija koje bi bile toksične za organizam. Deuterijev oksid se također pokušao koristiti u kombinaciji s kemoterapijom, fluorouracilom i kao zaštita protiv X-zraka, što se s jedne strane pokazalo korisnim, no s druge je strane došlo do pojave toksičnih efekata.⁶

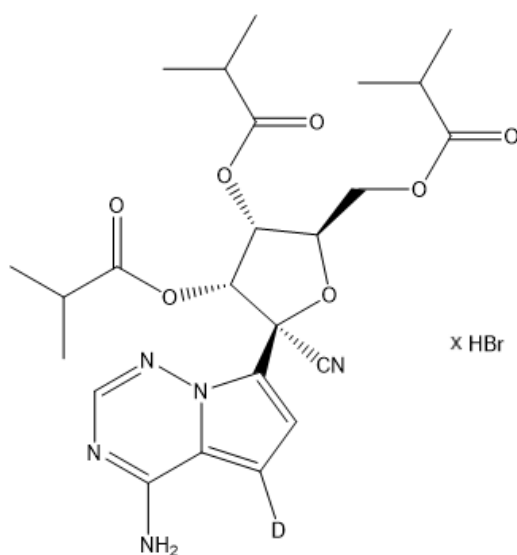
Prvo korištenje deuterija u lijekovima provedeno je ranih 1960-ih, pripravom *d*₂-tiramina i *d*₃-morfina. Iako njihovo otkriće nije zadobilo pozamašnu slavu, dolazi do obrata u protekla dva desetljeća kada se deuteriranje sve više počinje koristiti u svrhu poboljšanja farmakokinetičkih svojstava lijekova pristupom koji se naziva deuterijska sklopka (engl. *deuterium switch*) ili H/D izmjena, što je analogno pojmu kiralna sklopka (engl. *chiral switch*).

To je poslovni model farmaceutskih tvrtki, koji se sastoji od toga da se već postojeći lijek deuterira i tako napravi deuterirani analog tog lijeka. Ova je metoda dovela do razvitka prvog deuteriranog lijeka pod nazivom deutetrabenazin (**1**), komercijalno poznatog kao Austedo, koji je odobrila FDA (*Food and Drug Administration*) 2017. godine.² Ovaj je lijek policiklički spoj, čije su metilne skupine na eterskim kisicima potpuno deuterirane, a sintetizirao ga je F. Hoffmann-La Roche. (slika 2).



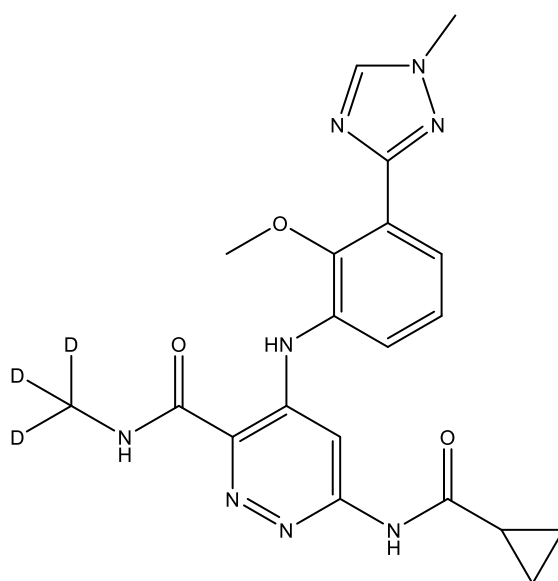
Slika 2. Prikaz strukture deutetrabenazina (**1**)

Deutetrabenazin mnogo je boljih farmakokinetičkih svojstava od svog nedeuteriranog analoga tetrabenazina, inhibitora vezikularnog monoaminskog transportera 2, koji je odobren za tržište 2008. godine za liječenje Huntingtonove bolesti.⁴ Deutetrabenazin, deuteriranjem je zadobio svojstva zbog kojih ga je potrebno konzumirati manje i rjeđe. Deuteriranje tetrabenazina otvorilo je vrata za mnoga nova istraživanja od kojih valja izdvojiti aktualni lijek koji je pripremljen i korišten u Uzbekistanu 2021. godine za liječenje virusne bolesti COVID-19. Radi se o derivatu lijeka remdesivira pod nazivom mindeudesivir-hidrobromid ili skraćeno VV116 (**2**) koji je prikazan na slici 3. Lijek je pripremljen u obliku soli radi bolje topljivosti. Ovaj se lijek uzima intravenozno ili oralno u hitnim slučajevima kod pacijenata zaraženih virusom SARS-CoV-2. Funkcija VV116 je da inhibira RNA ovisnu RNA polimerazu korona virusa.



Slika 3. Prikaz strukture mindeudesivir-hidrobromida (2)

Trenutno najnovije otkriveni lijek na tržištu je deukravacitinib (3), komercijalno poznat kao Sotyktu. Ovaj je deuterirani lijek alosterički inhibitor tirozin kinaze 2 i koristi se u liječenju umjerene do teške psorijaze. Otkriven je u listopadu 2022. godine i odobren od strane FDA. Ovo je prvi *de novo* sintetizirani deuterirani lijek, koji nema nedeuterirani analog na tržištu.² Deuterij koji sadržava molekula lijeka, sprječava nastajanje neselektivnog metabolita i služi očuvanju specifičnosti lijeka za tirozin kinazu 2 naspram drugih enzima iz obitelji Janus kinaza.⁵ Deukravacitinib prikazan je na slici 4.



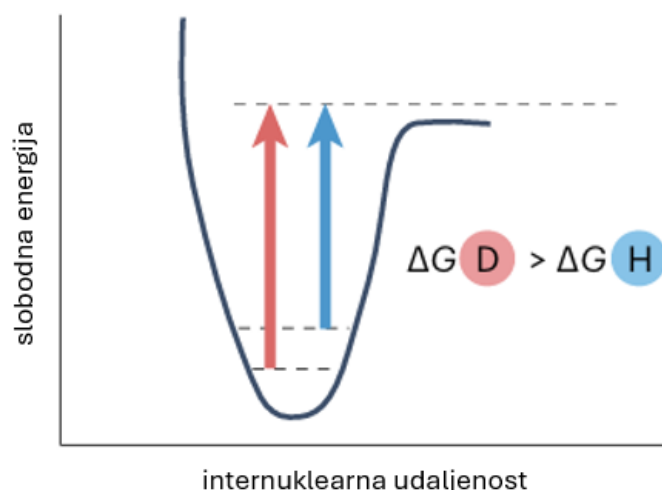
Slika 4. Prikaz strukture deukravacitiniba (3)

§ 2. DEUTERIRANI LIJEKOVI

2.1. Kinetički izotopni efekt

Kinetički izotopni efekt već je dugo vremena predmet proučavanja organskih, fizikalnih i medicinskih kemičara, zbog svog velikog utjecaja na brzinu reakcije kada je korak koji određuje brzinu reakcije kidanje ugljik-izotop veze. Kinetički izotopni efekt prikazuje promjenu brzine kemijske reakcije kada je jedan od atoma u molekuli zamijenjen svojim izotopom. Taj je izotop u ovom slučaju upravo deuterij. Razlika u masi između deuterija i vodika uzrokuje smanjenje frekvencija vibracije veza ugljika, dušika i kisika s deuterijem u usporedbi s odgovarajućim vezama s procijem. Ta pojava rezultira većom stabilnošću veza s deuterijem.⁶ Deuterij-ugljik veza mnogo je kraća i mnogo stabilnija od vodik-ugljik veze. Kada se lijek deuterira, to se provodi na točno specifičnim mjestima u molekuli i deuterij nema nikakav negativan utjecaj na interakcije lijeka i njegove biološke mete.

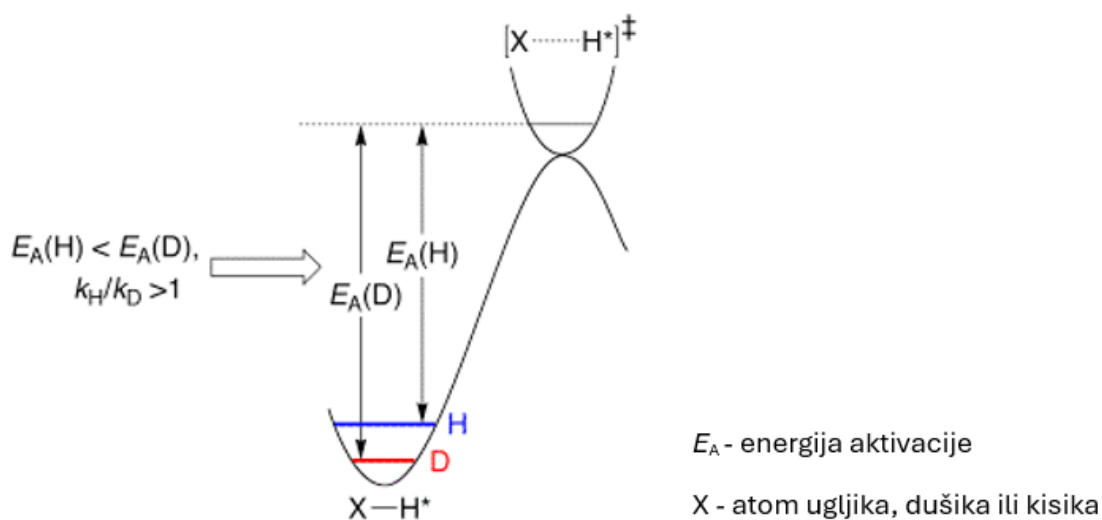
Računski je dokazano da je energija nulte točke, koja predstavlja najmanju vibracijsku razinu osnovnog stanja, za skoro sve veze s deuterijem oko 1,2-1,5 kcal/mol manja u usporedbi s istima s vodikom. Energija nulte točke veze koja stupa u kemijsku reakciju, usko je povezana s lakoćom kojom molekula prelazi iz osnovnog stanja u prijelazno stanje najveće energije kako bi došlo do kidanja veze. Pošto je veza koja uključuje deuterij stabilnija od pripadne koja uključuje vodik, ona je i manje energije, što znači da joj je potrebno više energije da se postigne prijelazno stanje, koje je u oba slučaja približno iste energije. Ovaj je efekt prikazan na slici 5. Posljedično, kidanje veze s deuterijem sporija je reakcija od pripadne reakcije kidanja veze s vodikom. Zbog ovog efekta, deuteriranje uvelike utječe na brzinu kidanja veze i vrši značajan utjecaj na relativnu brzinu kemijske reakcije.⁶



Slika 5. Usporedba energija aktivacije za C-H i C-D pucanje veze²

2.1.1. Primarni kinetički izotopni efekt i primarni ravnotežni izotopni efekt

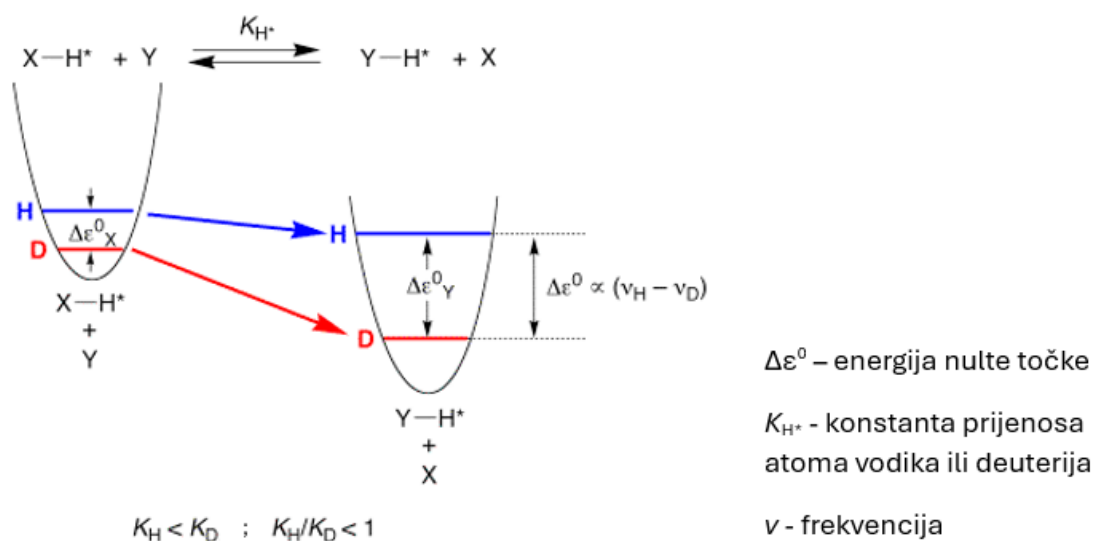
Kada se u kemijskoj reakciji događa kidanje veze s deuterijem, pojavljuju se veliki izotopni efekti koji utječu na brzinu reakcije. U ovakvim se slučajevima ti efekti nazivaju primarnim kinetičkim izotopnim efektima te se oni izražavaju kao omjer specifičnih konstanti brzine k_H/k_D .⁶ Ova je pojava prikazana na slici 6. Naravno, kako bi se kinetički izotopni efekt uopće mogao promatrati, kidanje ugljik-vodik veze ili ugljik-deuterij veze mora biti korak koji određuje brzinu reakcije.



Slika 6. Primarni kinetički izotopni efekt, preuzeto i prilagođeno⁷

Kao primjer može se navesti deutetrabenzin, koji za razliku od tetrabenzina ima dvije trideuterometoksi skupine umjesto dvije metoksi skupine, što ometa oksidativni metabolizam pomoću primarnog kinetičkog izotopnog efekta. Kako bi se zadržao robusni kinetički izotopni efekt kao što je primarni, pucanje veze mora biti korak koji određuje ukupnu brzinu reakcije. Dakle, zamjena određenog vodika s deuterijem u molekuli tetrabenzina neće značajno inhibirati metaboličku transformaciju kod dotične veze. Baš zbog te činjenice što je pucanje C-H veze korak koji određuje brzinu reakcije, male su šanse da će se dogoditi stereomutacija u C-H stereocentru. To je dovelo do zaključka da se deuteriranjem stereogenog centra može stabilizirati racemizacija, što bi značilo da se dva enantiomera mogu zasebno proučavati bez da konvertiraju jedan u drugog. Primjer gdje takvo istraživanje nije uspjelo je kod zloglasnog lijeka talidomida (**4**), kod kojeg je konverzija iz jednog enantiomera u drugi previše brza u ljudskom organizmu, ali i u otopini.⁴ Talidomid je lijek koji se intenzivno koristio 1950-ih, a imao je primarnu ulogu liječenja mučnine kod trudnoće. Nažalost, nije trebalo mnogo vremena proći dok se nije otkrilo da ovaj lijek uzrokuje značajne fizičke defekte kod rođene djece, nakon čega je povučen s tržišta. Kasnije se uspostavilo da je lijek koristan kod liječenja karcinoma koštane srži, lepre itd.

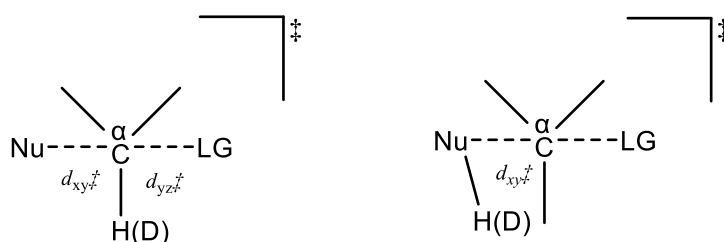
Primarni ravnotežni izotopni efekt može biti normalan gdje je omjer specifičnih konstanti brzine reakcije $K_H/K_D > 1$ ili inverzni gdje je omjer specifičnih konstanti brzine reakcije $K_H/K_D < 1$. Vrijednost inverznog efekta određena je preferencijom deuterija da bude u najvišem frekvencijskom stanju.⁷ Ovisno o mehanizmu, do pojave inverznog primarnog ravnotežnog izotopnog efekta može doći kod određenih kiselobazno kataliziranih reakcija, kao što je prikazano na slici 7. Navedeni su efekti mnogo pridonijeli razjašnjavanju biokemijskih reakcijskih mehanizama.



Slika 7. Inverzni primarni ravnotežni izotopni efekt, preuzeto i prilagođeno⁷

2.1.2. Sekundarni kinetički izotopni efekt

Kada se deuterij nalazi u vezi koja je u blizini, ali ne reakcijskom mjestu, odnosno u samoj vezi koja se kida, pojavljuje se sekundarni izotopni efekt. Ovaj efekt ovisi samo o promijeni energije nulte točke za vibraciju. Sekundarni efekti uglavnom su slabiji od primarnih, ali su itekako mjerljivi. Dolaze do izražaja kod sustava koji su osjetljivi na kinetičke efekte. Ovi efekti mnogo su pridonijeli razjašnjavanju strukture prijelaznog stanja kod S_N2 reakcijskih mehanizama. Donedavna su istraživanja pokazala da kada je supstrat deuteriran (α -C-H(D)), k_H/k_D određen je ukupnom udaljenošću, sumom orbitala d_{xy} i d_{yz} prijelaznog stanja. Kada je pak nukleofil deuteriran (Nu-H(D)), k_H/k_D ovisi samo o udaljenošću orbitale d_{xy} prijelaznog stanja⁸, što se može vidjeti na slici 8.



Slika 8. Usporedba prijelaznih struktura kod deuteriranog supstrata (lijevo) i deuteriranog nukleofila (desno), gdje je LG izlazna skupina⁸

2.1.3. Izotopni efekt otapala

Od izrazite je važnosti da kemičar koji se bavi proučavanjem djelovanja nekog lijeka razumije izotopni efekt otapala i razliku između tog efekta i gore navedenih efekata. Kod izotopnog efekta otapala, izmijenjena je samo izotopna kompozicija otapala, npr. molekula H₂O prelazi u molekulu D₂O, za razliku od primarnog i sekundarnog izotopnog efekta kod kojih dolazi do zamjene vodika s deuterijem u vezi s ugljikom u organskoj molekuli. Ova razlika nije uvijek lako razlučiva. Izotopni efekt otapala može se podijeliti u dva slučaja. Prvi je slučaj kada se atomi vodika izmjenjuju s vodom jako sporo ili se uopće ne izmjenjuju, a to je uglavnom slučaj kod ugljik-vodik veza. Drugi je slučaj kada se atomi vodika izmjenjuju jako brzo s vodom, uglavnom kod veza kisik/sumpor/dušik-vodik. U organizmu se često pojavljuju oba slučaja izmjene vodika. Promjena izotopne kompozicije otapala, utječe na odgovarajuću promjenu izotopne kompozicije vodika u molekuli, koji se izmjenjuje s vodom. Dakle, u organizmu izotopni efekt otapala podrazumijeva doprinose primarnog i sekundarnog izotopnog efekta.⁶

2.1.4. Kiralni prekidači

Kada molekula lijeka ima jedan ili više stereocentara, stereoizomeri te molekule mogu se razlikovati u stupnju aktivnosti ili toksičnosti. Jedna od ideja kiralnih prekidača je iz racemata ili smjese diastereoizomera izdvojiti jedan željeni stereoizomer, koji se naziva eutomer. Eutomeri su enantiomeri koji posjeduju željenu farmakološku aktivnost. Neki primjeri lijekova nastalih ovim pristupom su deksibuprofen, esomeprazol i levofloksacin. Kod molekula koje sadrže konfiguracijski nestabilan stereocentar i koje su posljedično sklone interkonverziji između stereoizomera, ne funkcionira izdvajanje eutomera. Primjer ovog slučaja jest kada u molekuli postoji stereocentar odmah pored enolizabilne karbonilne skupine. Kada kiralna C-H veza pukne stvara se enol, dolazi do brze interkonverzije i to onemogućuje izolaciju željenih stereoizomera. Već spomenuti zloglasni talidomid pokazuje upravo ovo, gdje brza interkonverzija između enantiomera ne dozvoljava sigurno izdvajanje netoksičnog (*R*)-enantiomera. Doduše, kada deuteriramo molekulu reducira se enolizacija i stabilizira se keto oblik molekule zahvaljujući kinetičkom izotopnom efektu. Također, deuterij na mjestu vodika u molekuli stabilizira konfiguraciju stereocentra i interkonverziju između enantiomera. Koristeći deuterij, može se izdvojiti željeni enantiomer iz spoja koji je konfiguracijski nestabilan i tako osigurati terapijski učinak.²

2.2. Sinteza deuteriranih lijekova

Otkriće deuteriranih molekula i spoznaja o njihovim korisnim svojstvima doveli su do razvoja efikasnih, pouzdanih i selektivnih metoda za sintezu deuteriranih lijekova, kako na maloj, tako i na velikoj skali, za potrebe industrije. Postoje razne metode sinteze ovakvih lijekova, a najčešće se koriste deuterirani reagensi, kao što su CD_3I , CD_3OD i d_6 -aceton koji služe za dobivanje naprednih deuteriranih spojeva, kao što je deukravacitinib (**3**). Ovakav je pristup najjednostavniji, ali naravno ne funkcionira uvijek pa se u tim slučajevima primjenjuju druge metode poput HIE (*hydrogen isotope exchange*). HIE se može primijeniti na ciljnu molekulu ili na neki od kasnijih međuprodukata u reakciji. Ova je metoda prilično zahtjevna, jer je selektivna i ponekad iziskuje žestoke reakcijske uvjete. Opcija koja se koristi u sintezi deuteriranih lijekova je i reduktivno deuteriranje karbonila u prisutnosti metalnih hidrida kao što su $NaBD_4$ i $LiAlD_4$ ili reduktivno deuteriranje alkena pomoću plina D_2 .

Nedavno su otkrivene još neke metode koje su nešto sofisticiranije, a radi se o biokatalitičkom reduktivnom deuteriranju dvostrukih veza koje se koristi za enantiospecifično umetanje deuterija u stereocentar molekule i o foto-redoks reakcijama koje su započeli D. MacMillan i suradnici. Foto-redoks reakcije korištene su u svrhu deuteriranja α -pozicija *N*-alkilaminskih lijekova te u svrhu fotokatalize, radikalske kemije itd. Foto-redoks metode poprilično su brze, što odgovara farmaceutskim industrijama. U sintezama se često provodi potpuno deuteriranje metilnih skupina, no novije metode koriste i monodeuteriranje alkilnih supstituenata, gdje je objekt proučavanja efekt samo jednog deuterijevog atoma na oksidativni metabolizam lijeka.²

2.2.1. Deuterirana „magična metilna“ skupina

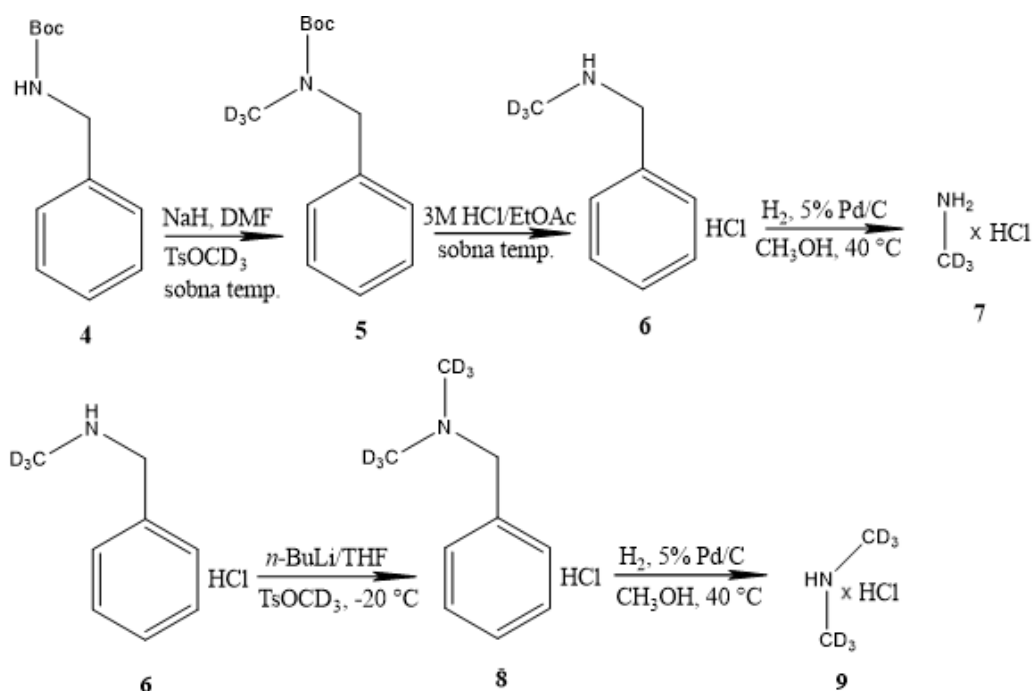
Općenito, metilna je skupina od velike kemijske važnosti. Ova činjenica nije iznenađujuća, ako se prisjetimo da samo jedna metilna skupina čini razliku između timina u DNA i uracila u RNA. Također, neke se aminokiseline razlikuju samo po broju ili pozicijama metilnih skupina. Raspoznatljivost i funkcije DNA, RNA, enzima itd. određene su brojem ili pozicijom metilnih skupina. Kako u biokemiji, tako i u organskoj kemiji metilna skupina igra važnu ulogu. Ta je uloga vidljiva kod sinteza organskih molekula u kojima metilacija može, uz minimalnu promjenu fizikalnih svojstava molekule, utjecati na stereokemiju molekule, poboljšati afinitet molekule prema supstratu, poboljšati topljivost i ultimativno poboljšati farmakokinetičko djelovanje lijeka. Transformacija C-H u C- CH_3 naziva se „magični metilni efekt“.

Kada se vodikovi atomi na metilnoj skupini supstituiraju deuterijevim atomima, što je trenutno najkonvencionalnija izosterička izmjena, uočavaju se dodatna poboljšanja kada govorimo o farmakološkim svojstvima spojeva. C-D veza jača je od C-H veze, zbog ranije spomenutog kinetičkog izotopnog efekta pa su deuterirani lijekovi manje podložni oksidativnoj metabolizaciji i duže su aktivni u organizmu. Selektivno deuteriranje metilne skupine također može pridonijeti smanjenju toksičnosti, povećanju biološke aktivnosti, stabilizaciji nestabilnih stereoizomera itd.⁹ Primjer lijeka s CD₃, odnosno OCD₃ skupinom je već spomenuti deutetrabenazin ili Austedo (**1**).

2.2.2. Sinteza prekursora s deuteriranom „magičnom metilnom“ skupinom

Spojevi koji sadržavaju CD₃ skupine često su važni prekursori u razvijanju deuteriranih lijekova ili su već sami krajnji farmaceutski produkti. Selektivna sinteza spojeva s deuteriranom „magičnom metilnom“ skupinom koristi CD₃ reagens. Jedni od takvih spojeva prekursora lijekova su deuterirani metilamin-hidroklorid i deuterirani dimetilamin-hidroklorid, a njihova je sinteza koja daje 100%-tno iskorištenje prikazana na slici 9.

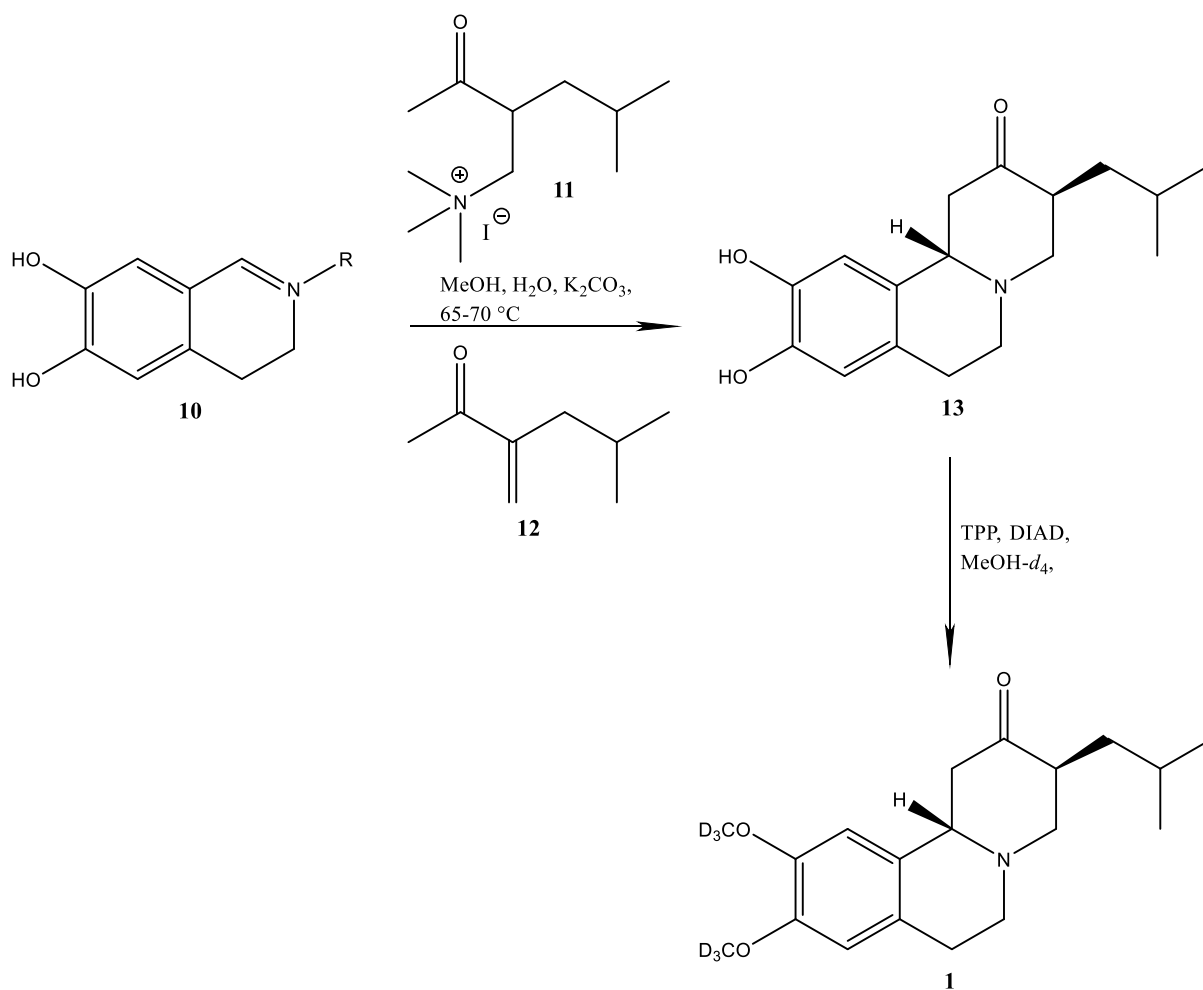
Sinteza na slici 9 kreće iz benzilamina koji na sebi ima *tert*-butiloksikarbonilnu (Boc) zaštitu (**4**) te on reagira s metilirajućim reagensom, deuteriranim tosilatom uz prisutnost natrijeva hidrida u dimetilformamidu pri sobnoj temperaturi dajući međuprodukt **5** (deuterirani *N*-metilirani benzilamin s Boc zaštitom). Boc zaštita uklanja se u kiselim uvjetima, što je ovdje postignuto dodajući HCl/EtOAc pri sobnoj temperaturi. Dobiven je međuprodukt **6**, s kojeg je uklonjena Boc zaštita te koji je hidrokloridna forma deuteriranog *N*-metilbenzilamina. Katalitičkim hidrogeniranjem u prisutnosti Pd/C, u metanolu, pri 40 °C uklonjena je benzilna skupina i dobiven je produkt **7** (deuterirani metilamin-hidroklorid). Donja sinteza na slici 9 kreće iz međuprodukta **6** koristeći *n*-butillitij u tetrahidrofuranu, koji je jaka baza. Događa se reakcija s deuteriranim tosilatom na -20 °C te se dobiva međuprodukt **8** koji je dvostruko deuterirani *N,N*-dimetilbenzilamin-hidroklorid. Katalitičkim hidrogeniranjem na Pd/C, u metanolu, pri 40 °C dobiva se produkt **9** koji je dvostruko deuterirani *N,N*-dimetilamin-hidroklorid.¹⁰



Slika 9. Priprava deuteriranog metilamin-hidroklorida (**7**) i deuteriranog dimetilamin-hidroklorida (**9**)¹⁰

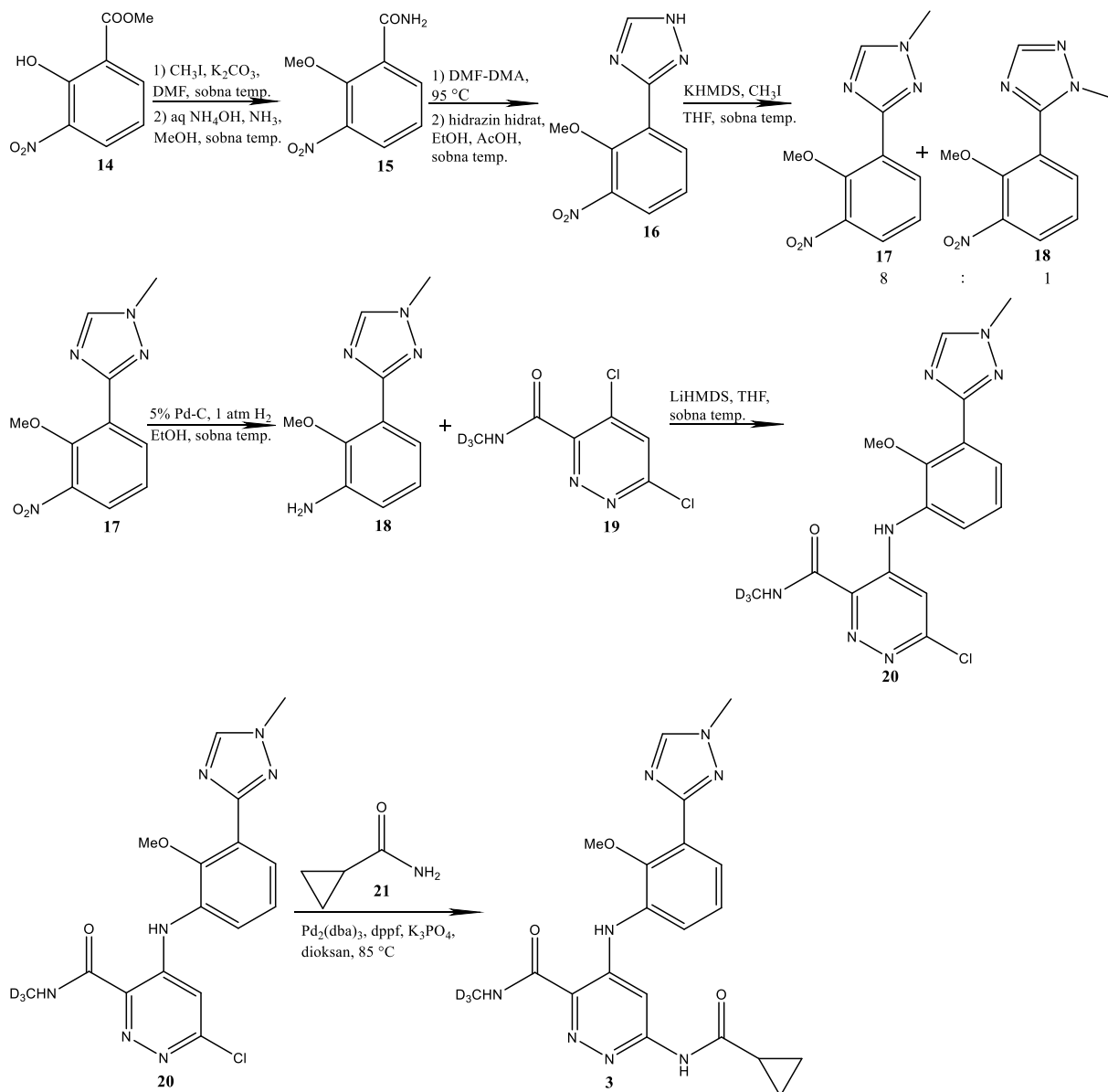
2.2.3. Sinteza lijekova s deuteriranom „magičnom metilnom“ skupinom

Sinteza deutetrabenazina (**1**), prikazana na slici 10, započinje reakcijom 6,7-dihidroksi-3,4-dihidroizokinolina (**10**), gdje oznaka R predstavlja H, HCl ili HBr i (2-acetil-4-metilpentil)trimetilamonijevog jodida (**11**) ili 3-metilen-5-metilheksan-2-ona (**12**) u smjesi metanola i vode kao otapala, s kalijevim karbonatom kao bazom. Temperatura na kojoj se odvija reakcija je između 65 i 70 °C kako bi se osiguralo nastajanje važnog međuprodukta (**13**) iz kojeg sinteza može ići i u smjeru nastajanja tetrabenazina, samo što se u tom slučaju umjesto MeOH-*d*₄ koristi MeOH. Iz spoja **13** se produkt **1** dobiva u uvjetima Mitsunobu reakcije, koristeći TPP, DIAD i MeOH-*d*₄.¹¹ TPP je tiamin-pirofosfat, a DIAD je diizopropilazodikarboksilat.

Slika 10. Priprava deutetetrabenazina (1)¹¹

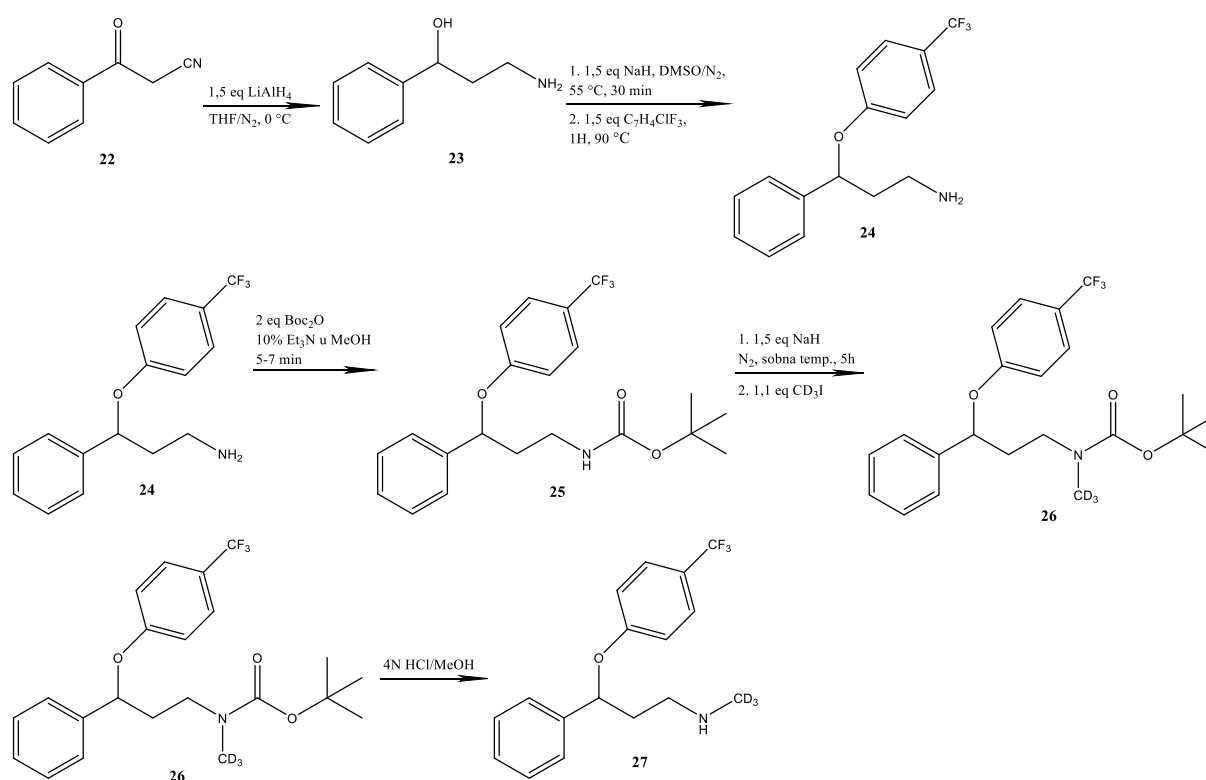
Sinteza deukravacitiniba (**3**) započinje iz metil-2-hidroksi-3-nitrobenzoata (**14**) koji se prvo metilira na poziciji hidroksilne skupine s metil-jodidom, uz kalijev karbonat u DMF-u pri sobnoj temperaturi kako bi se omogućili blago bazični uvjeti. Nakon toga se esterska skupina transformira u amidnu skupinu amonolizom u metanolu pri sobnoj temperaturi, kako bi se dobio međuprodukt **15**. Sinteza dalje ide uz DMF-DMA pri 95 °C, gdje je DMA dimetilacetamid. To je popraćeno kondenzacijom s hidrazin-hidratom u etanolu i octenoj kiselini pri sobnoj temperaturi. Dobiveni međuprodukt je triazol (**16**) koji se potom metilira metil-jodidom i kalijevim heksametilsilazidom u THF-u pri sobnoj temperaturi. Dobivena su dva produkta od kojih jedan nastaje u većoj mjeri od drugog s obzirom na regioselektivnost (omjer produkata **17** i **18** je 8:1). Povoljniji produkt (**17**) ide u daljnju sintezu gdje je podvrgnut katalitičkom hidrogeniranju uz Pd/C u etanolu i pri sobnoj temperaturi. Međuprodukt koji nastaje (**19**) je supstituirani anilin koji reagira s deuteriranim, supstituiranim piridazinom uz prisutnost baze litijeva heksametilsilazida kako bi se dobio međuprodukt diaril-anilin (**20**). Zadnji je korak

sinteze paladijem katalizirana Buchwald-Hartwig reakcija s ciklopropil-amidom (**21**) kako bi se dobio krajnji produkt deukravacitinib (**3**).¹² Sinteza je prikazana na slici 11.



Slika 11. Priprava deukravacitiniba (**3**)¹²

Fluoksetin je lijek koji se koristi za liječenje depresije, migrena i problema sa spavanjem. Na tržištu je poznat kao Prozac i prodaje se u obliku racemične smjese. Sinteza njegovog deuteriranog analoga prikazana je na slici 12. Sinteza započinje iz suspenzije benzoilacetonitrila u THF-u u atmosferi dušika. U suspenziju se dokapava LiAlH₄ u THF-u pri 0 °C. Nastaje 3-amino-1-fenilpropanol. U reakcijsku smjesu u DMSO-u dodaje se natrijev hidrid suspendiran u mineralnom ulju pri 55 °C u atmosferi dušika. Potom se dodaje 4-klorobenzotrifluorid pri 90 °C te nastaje norfluoksetin. Norfluoksetin otapa se u metanolu s trietilaminom. U reakcijsku se smjesu dodaje di-*tert*-butil dikarbonat te nastaje norfluoksetin-Boc. U norfluoksetin-Boc u THF-u ponovno se dodaje NaH suspendiran u mineralnom ulju pri sobnoj temperaturi. U smjesu je dodan deuterirani jodmetan i nastaje fluoksetin-*d*₃-Boc. Fluoksetin-*d*₃-Boc otapa se u metanolu i dodaje se otopina HCl-a u metanolu kako bi se dobio konačni produkt fluoksetin-*d*₃.^{13(a)}

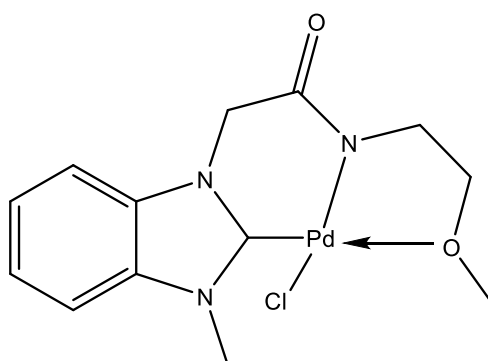


Slika 12. Priprava deuteriranog fluoksetina (27)^{13(a)}

2.2.4. Sinteza deuteriranih lijekova H/D izmjenom pomoću heterogene katalize

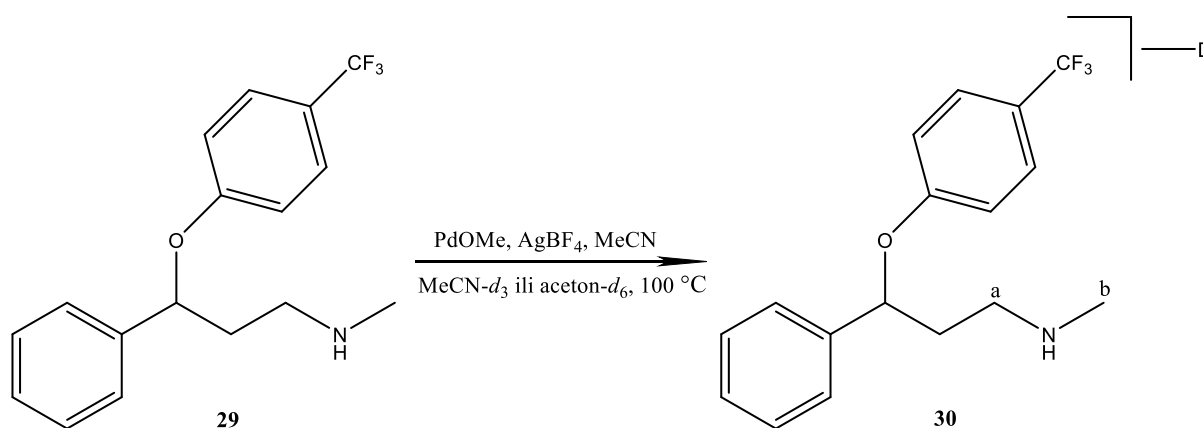
Pošto su već nabrojane metode sinteze deuteriranih lijekova poprilično dugotrajni i složeni procesi te su reagensi za deuteriranje često skupi, kao korisna alternativa našla se direktna vodik/deuterij izmjena na molekulama lijeka katalizom pomoću paladija uz deuterirana otapala, kao što su D_2O i $MeCN-d_3$. Mnogo se upotrebljavaju paladijski kompleksi, jer su stabilni na zraku i u vodi i efikasno kataliziraju transformacije supstrata. Farmaceutske tvrtke poput Teve koriste ovakav pristup sintezi deuteriranih lijekova. U dosadašnjim istraživanjima pronađeno je kako se direktna H/D izmjena u kiselim uvjetima koristi za sinteze malih deuteriranih molekula, no područje koje ova metoda obuhvaća je ograničeno. Mjesto na kojem će se molekula deuterirati ovisi direktno o temperaturi i izboru katalizatora – prijelaznog metala (platina, paladij, rutenij, rodij i zlato na ugljiku) ili katalizatora **28**.

Nedavna istraživanja otkrila su katalizator za kojeg je pokazano da pomaže u H/D izmjeni na benzenu uz prisutnost D_2O i srebrovog tetrafluoroborata ($AgBF_4$). Ovaj je katalizator Pd(II) NHC-amidatni-alkoksidni kompleks (slika 13) i stabilan je na zraku. NHC je N-heterociklički karbin. Ovaj kompleksni spoj ima Pd centar visoke elektronske gustoće, čemu pridonose donorski efekti NHC skupine kroz σ -vezu i efekt dušika amidatnog liganda. Eterska skupina povećava stabilnost katalizatora koordinirajući se na metal. Ovaj je katalizator značajan u H/D izmjeni, jer inducira aktivaciju C-H veze u malim molekulama, gdje se koristi D_2O kao otapalo i izvor deuterija. Također, ovaj katalizator nije skup niti toksičan, a stabilan je u vodenim otopinama.^{13(b)}



Slika 13. Struktura Pd (II) NHC-amidatnog-alkoksidnog kompleksa (**28**)^{13(b)}

Ovaj se katalizator uglavnom koristi u sintezama deuteriranih lijekova, gdje se aktivira srebrovim tetrafluoroboratom u acetonitrilu i otopi u deuteriranoj vodi, pri čemu se H/D izmjena događa pri visokim temperaturama. H/D izmjena uz ovakav kompleksni katalizator nalazi primjenu i kod sinteze gore navedenog lijeka deuteriranog fluoksetina (**27**). Takav pristup sintezi često se koristi, jer je brži i jednostavniji, a nije toksičan i skup. H/D izmjena izvodi se tako da se fluoksetinu doda navedeni PdOMe katalizator, aktivira se s AgBF_4 u acetonitrilu te se može dodati $\text{MeCN-}d_3$ ili $\text{aceton-}d_6$ pri $100\text{ }^\circ\text{C}$. Pokazano je da je najučinkovitija izmjena s $\text{MeCN-}d_3$ (najbolje otapalo). Kada se kao otapalo koristi $\text{aceton-}d_6$, postotak deuteriranja na “a mjestu” je 18%, a na “b mjestu” 10%. Kada se kao otapalo koristi $\text{MeCN-}d_3$, postotak deuteriranja na “a mjestu” je 21%, a na “b mjestu” 24%. Sinteza je prikazana na slici 14.^{13(b)}

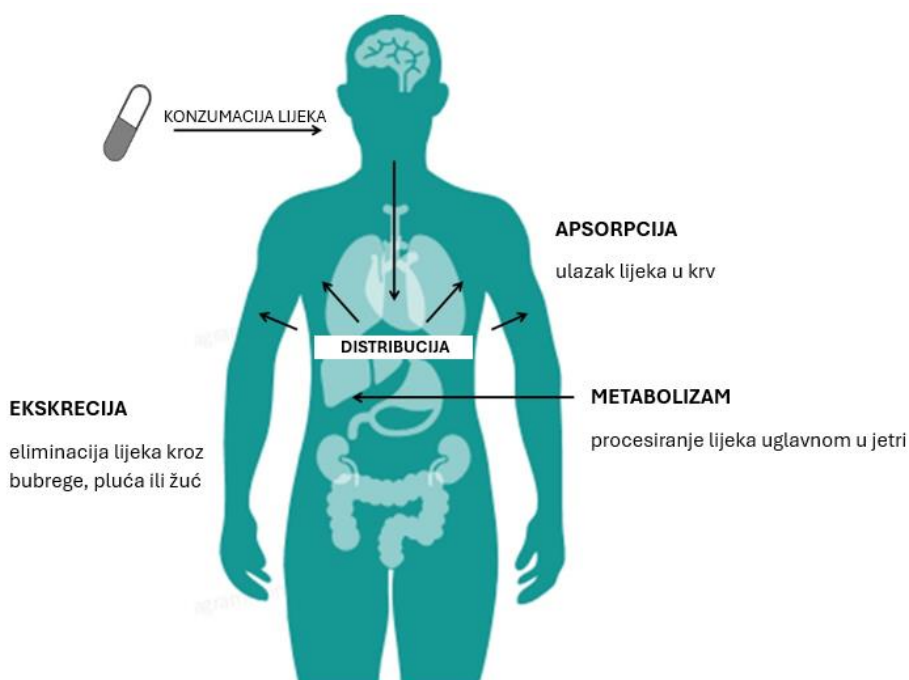


Slika 14. Priprava deuteriranog fluoksetina (**30**) H/D izmjenom pomoću heterogene katalize^{13(b)}

2.3. Farmakokinetika i liječenje deuteriranim lijekovima

2.3.1. Farmakokinetika deuteriranih lijekova

Kao što je već spominjano, farmakokinetika se bavi proučavanjem kinetike lijeka u ljudskom organizmu, dakle kvantitativno opisuje apsorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju lijekova. Na slici 15 slikovito je prikazana **ADME** shema. Apсорpcija, distribucija, metabolizam i ekskrecija su procesi o kojima ovisi koncentracijsko-vremenski profil kruženja lijeka u organizmu.³



Slika 15. ADME shema, preuzeto i prilagođeno¹⁴

Kada je riječ o utjecaju deuteriranja lijeka na njegova farmakokinetička svojstva, najveći naglasak stavlja se na metabolizam. Deuterirani lijek mnogo se duže metabolizira u jetri od svog nedeuteriranog analoga, jer kao što je već napomenuto, C-D veza je jača i teže puca, što znači da se produžuje vrijeme poluživota lijeka. Također je važno napomenuti da deuterij ne ometa interakcije koje molekula lijeka ostvaruje s proteinom, što ga čini razumnim kandidatom za supstituciju uz sva ostala korisna svojstva.

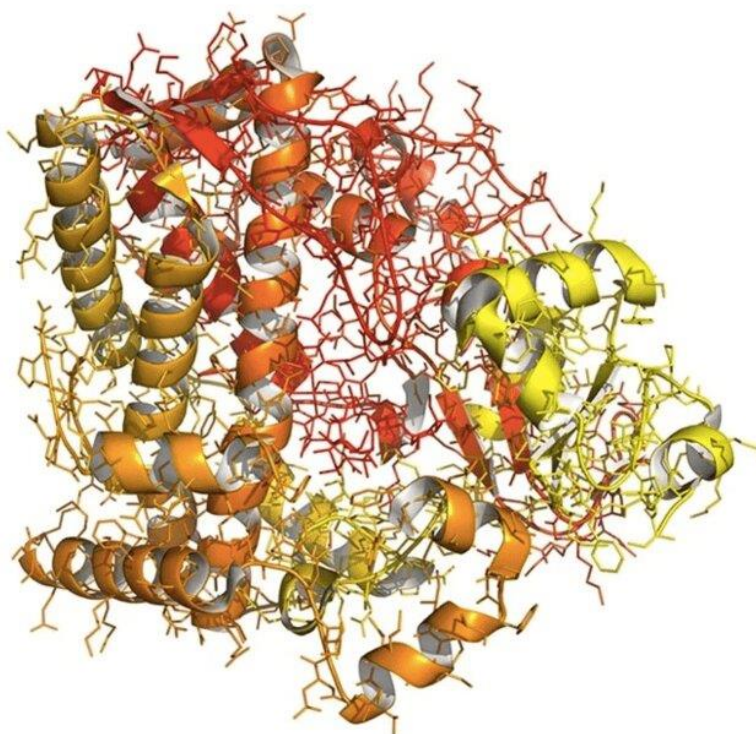
Deutetrabenazin (**1**) metabolizira se većinski u jetri i to u dva metabolita, alfa-dihidrotetrabenazin i beta-dihidrotetrabenazin. Kada se lijek uzima oralno, oko 80% se apsorbira i maksimalna koncentracija lijeka u plazmi postiže se kroz 3-4 sata. Kada se uzima

uz hranu, maksimalna koncentracija se poveća za oko 50% pa se preporuča da se lijek uzima uz hranu. Vrijeme poluživota deutetribenazina je oko 9-10 sati, a aktivni metaboliti metaboliziraju se primarno preko CYP2D6 enzima iz obitelji citokroma P450, kako bi se na kraju eliminirali preko bubrega. Uspoređujući deutetribenazin s tetrabenazinom, određeno je da je vrijeme poluživota deutetribenazina dvostruko dulje.¹⁵

2.3.2. Utjecaj na oksidativni metabolizam

Velika većina lijekova koje ljudi konzumiraju, metaboliziraju jetreni enzimi iz obitelji citokroma P450 (slika 16) oksidativnim metabolizmom. Oksidativni metabolizam, često je povezan s nastajanjem problematičnih nusprodukata kao što su reaktivni, nestabilni i neselektivni toksičnih međuprodukti. Kako bi se izbjegli ovakvi zaostaci enzima obitelji citokroma P450, vodik se u molekuli lijeka mijenja s deuterijem, s obzirom na kinetički izotopni efekt deuterija. Lijek koji je deuteriran ima puno manju brzinu metaboliziranja te duže vrijeme poluživota. Deuterirani lijek posjeduje C-D vezu, koja je jača od pripadne C-H veze, što znači da je tu vezu teže raskinuti i lijek ostaje duže u organizmu. Na ovaj način, deuterij smanjuje nastajanje toksičnih metabolita. Također, deuterirani su lijekovi stabilniji od njihovih nedeuteriranih analoga, što rezultira smanjenjem međusobnih interakcija s drugim lijekovima u njihovoj prisutnosti.¹⁶ Kao što je već rečeno, katalitički ciklus metabolizma lijeka mora sadržavati pucanje C-D veze i to mora biti korak koji određuje brzinu reakcije. Samo tada se može promatrati utjecaj zamjene vodika s deuterijem na kinetički izotopni efekt. Nažalost, magnituda kinetičkog izotopnog efekta deuterija ovisi o putu kojim ide metabolizam, o enzimu i supstratu te se zato ne može odrediti *a priori*. Doduše, postoje određena pravila koja kažu da je *O*-dealkilacija najosjetljivija na umetanje deuterija, potom *N*-dealkilacija na amidu i oksidacija alkilnih skupina. S druge strane, *N*-dealkilacija amina je najmanje osjetljiva na umetanje deuterija umjesto vodika, a zamjena vodika s deuterijem nema nikakvog utjecaja na arilnu hidroksilaciju. Kao što već znamo, primarni kinetički izotopni efekt zamjene vodika s deuterijem poboljšava farmakokinetička svojstva lijeka, što može značiti da je pacijentu za optimalno funkcioniranje lijeka u organizmu dovoljna manja doza ili rjeđe uzimanje doze. Doduše, treba imati na umu da može doći do pojave metaboličkih izmjena (engl. *metabolic switching*).²

Metaboličke izmjene pojavljuju se kada deuteriranjem molekule na jednom mjestu dolazi do promjene metaboličkog puta te molekule ili se pak može pojačati metabolizam na drugom mjestu od onog predviđenog za molekulu. Obično je metabolički put kojim molekula krene u metaboličkim izmjenama neželjen i često rezultira nepovoljnim metabolitima. Ovaj efekt nije nužno negativan, jer u situaciji kada je željeni metabolički put jako izražen, ovaj ga efekt može utišati. Kako bi se poboljšala farmakokinetička svojstva lijeka, nije uvijek potrebno deuterirati sva mjesta na molekuli koja su podložna deuteriranju. Ponekad je dovoljno selektivno deuterirati samo određena mjesta na molekuli, što se potvrđuje iskustveno i *in vitro*. Također, ne pokazuju sve deuterirane molekule metaboličke izmjene, npr. enzalutamid (inhibitor androgenog receptora koji se koristi za liječenje raka prostate) ne pokazuje ovaj efekt te je deuteriranje samo amidnog *N*-metila dovoljno da se postigne deuterirani analog boljih farmakokinetičkih svojstva od svog nedeuteriranog analoga.² Općenito se može zaključiti kako deuterirani lijekovi na metabolizam utječu tako da pojačavaju nastajanje aktivnih i iskoristivih metabolita, dok smanjuju nastajanje toksičnih i neiskoristivih metabolita.

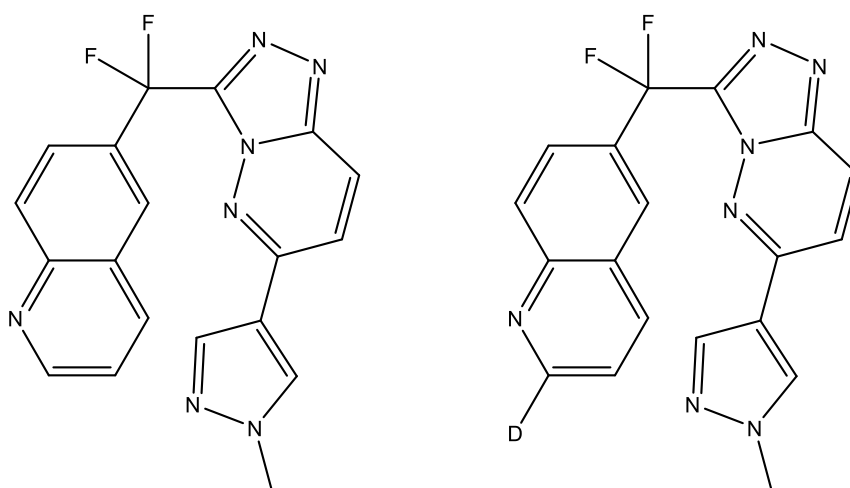


Slika 16. 3D struktura humanog jetrenog enzima citokroma P450¹⁴

2.3.3. Liječenje raka

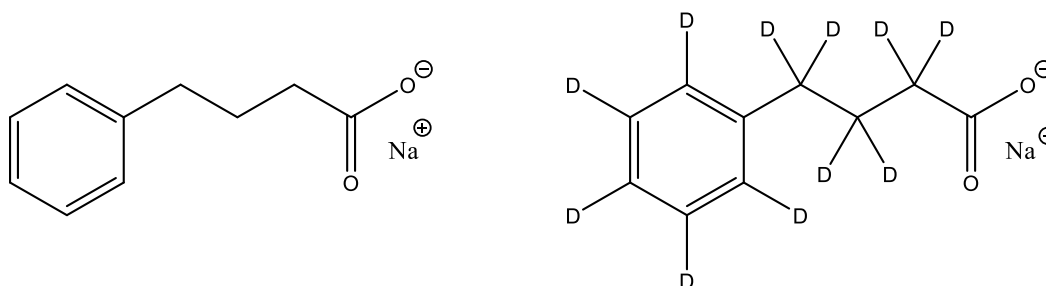
Rak je još uvijek jedna od najčešćih i najtežih bolesti čovječanstva te je uvijek aktualna tema kada se govori o lijekovima. Najveći problem antikancerogenih lijekova je niska metabolička stabilnost, uska primjena i opasne nuspojave. Deuterirani antikancerogeni lijekovi jedno su od potencijalnih rješenja za liječenje raka te se sve više govori o njihovoj upotrebi. Zamjenom vodika s deuterijem, kao što je već rečeno, može se smanjiti nastajanje toksičnih metabolita koji zapravo ometaju izloženost ciljnog mjesta lijeku. Deuterij u određenoj mjeri nije toksičan za ljudski organizam, naime istraživanja su pokazala da je za čovjeka toksična doza tek kada je 15-23% vodika u cijeloj tjelesnoj plazmi zamijenjeno deuterijem, a lijekovi uglavnom sadrže zanemarivo malu količinu deuterija. Ipak, deuterirani lijekovi nekada daju nusprodukte koji jesu toksični u organizmu, što može izazivati probleme.¹⁷

Npr. razvijani antitumorski lijek JNJ-38877605 (**31**) inhibitor je c-Met tirozin kinaze, ali je njegov razvitak obustavljen. Razlog tome je što se uspostavilo da lijek metaboliziranjem stvara netopljive metabolite. Deuteriranjem JNJ-38877605 (**32**) smanjilo se nastajanje netopljivih metabolita toksičnih za bubrege, a uz to je deuterirani JNJ-38877605 pokazivao bolje antitumorsko djelovanje i metaboličku stabilnost.¹⁷ JNJ-38877605 i njegov deuterirani analog prikazani su na slici 17.



Slika 17. Struktura JNJ-38877605 (**31**) (lijevo) i deuteriranog JNJ-38877605 (**32**) (desno)

Deuterirani analog fenilbutirata, fenilbutirat- d_{11} (**34**) isto ima značajno bolja svojstva glede inhibicije rasta stanica raka debelog crijeva i indukcije apoptoze istih za razliku od fenilbutirata (**33**). Fenilbutirat i deuterirani fenilbutirat prikazani su na slici 18. Također, prvi odobreni deuterirani lijek na tržištu, deutetrabenazin (**1**), pokazao se bolji u liječenju Huntingtonove bolesti od svog nedeuteriranog analoga tetrabenazina zbog smanjenih neuropsihijatrijskih nuspojava i povećanja sigurnosti prilikom metabolizacije.¹⁷



Slika 18. Struktura natrijevog fenilbutirata (**33**) (lijevo) i natrijevog fenilbutirata- d_{11} (**34**) (desno)

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. A. Schimmelmann, P. E. Sauer, *Encyclopedia of Geochemistry* (2017) 1.
2. R. M. Concetta Di Martino, B. D. Maxwell, T. Pirali, *Nat. Rev. Drug Discov* **22** (2023) 563-564.
3. M. A. Hedaya, *Basic Pharmacokinetics Second Edition*, Routledge, New York, 2012., str. 1-3.
4. S. H. DeWitt, B. E. Maryanoff, *Biochemistry* **57** (2018) 472-473.
5. S. T. Wroblewski, *J. Med. Chem.* **62** (2019) 8973–8995.
6. M. I. Blake, H. L. Crespi, J. J. Katz, *J. Pharm. Sci.* **64** (1975) 368-369.
7. <https://www.columbia.edu/cu/chemistry/groups/parkin/isotope.html> (datum pristupa 22. srpnja 2024.)
8. I. Lee, *Chem Soc Rev* **24** (1995) 223.
9. J. Steverlynck, R. Sitdikov, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **27** (2021) 1-2.
10. Z. Liu, X. Ren, P. Wang, *J. Chem. Res.* **45** (2020) 3.
11. P. C. Ray, Y. D. Pawar, D. T. Singare, T. N. Deshpande, G. P. Singh, *Org. Process Res. Dev.* **22** (2018) 520-526.
12. D. B. Tiz, L. Bagnoli, O. Rosati, F. Marini, C. Santi, L. Sancineto, *Pharmaceutics* **14** (2022) 10-11.
13. B. Rawal, *Synthetic and metabolic studies of deuterium labelled drugs*, Diplomski rad, Faculty of the USC Graduate School, University of Southern California, 2017, (a) 6-8., (b) 13-20.
14. <https://www.laxxonmedical.com/post/what-is-pharmacokinetics-four-stages-in-a-drug-traveling-within-the-body> (datum pristupa 9. kolovoza 2024.)
15. M. Dean, V. W. Sung, *Drug Des Devel Ther* **12** (2018) 313-319.
16. N. Rao, R. Kini i P. Kad, *Pharm. Chem. J.* **55** (2022) 1372-1377.

17. T. M. Belete, *Drug Des Devel Ther* **16** (2022) 3465-3467.