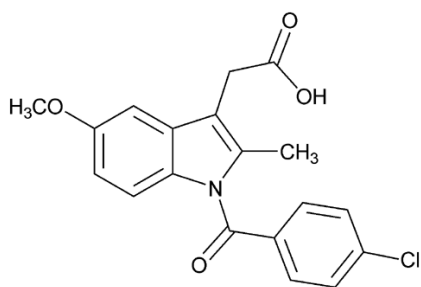


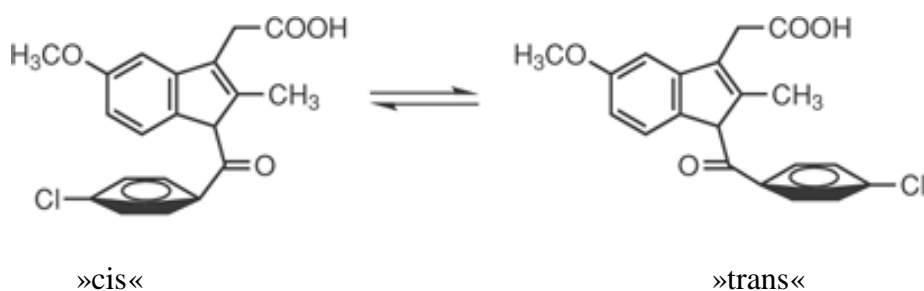
Indometacin, 1-(4-hlorbenzoil)-5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-sirćetna kiselina je derivat indola.



Indometacin

Prvi put je uveden u terapiju 1965.god. u SAD-u i još uvek je jedan od najviše upotrebljvanih NSAIL-a. Ima izražen antireumatski i antiinflamatorni efekat pa se koristi kod lečenja reumatskih bolesti i inflamacija a ne koristi se za umirivanje bolova i skidanje visoke temperature.

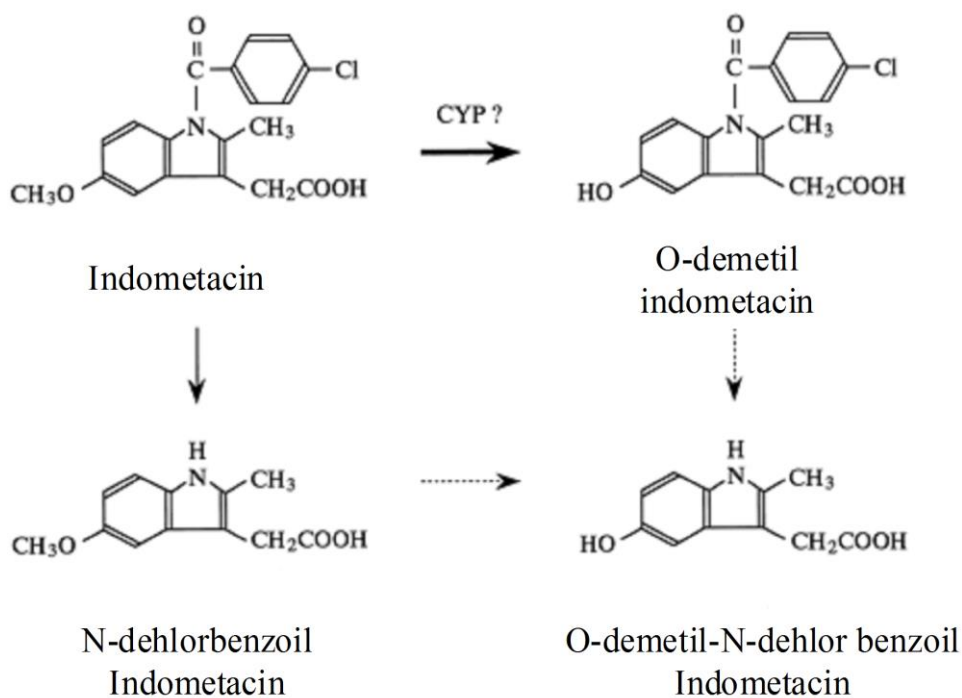
Ispitivanje veze izmedju strukture i dejstva pokazala su da antiinflamatorna aktivnost zavisi od kiselosti karboksilne grupe. Zamena karboksilne grupe nekom drugom funkcionalnom grupom (amidskom) smanjuje aktivnost. Acetilovanje indolnog azota sa alifatičnim karboksilnim kiselinama ili arialkilkarboksilnim kiselinama daje amidne derivate manje aktivne od derivata nastali reakcijom sa benzoevom kiselinom. N-benzoil derivati supstituisani u p-položaju sa F, Cl ili F₃CH₃ su najaktivniji. Prisustvo azota indolnog prstena nije neophodno za dejstvo jer je i odgovarajući 1-benziliden analog (*Sulindak*) aktivan. Alkil grupe, naročito metil, u položaju C2 mnogo su aktivnije od aril supstituenata. Supstitucija alfa-položaja sirćetne kiseline (odgovarajući derivati propanske kiseline) dovodi do analoga iste aktivnosti. Molekul postaje hiralan (što je značajno), jer antiinflamatornu aktivnost ima samo (S) (+) enantiomer. Konformacija indometacina igra značajnu ulogu u antinflatornoj aktivnosti. Bočni niz sirćetne kiseline je fleksibilan i može da gradi veliki broj različitih konformacija. Najzastupljenija je konformacija u kojoj je N-p-hlorbenzoil supstituent orijentisan suprotno od metil grupe u položaju C2, tj. *cis* prema metoksifenil grupi indola.



Slika 13: Konformacija indometacina

Nakon oralne primene indometacin se brzo apsorbuje; koncentracija u plazmi se postiže za 2-3 sata. Indometacin je kiselina ($pK_a=4,5$), jako se vezuje za proteine plazme (97%) i može stupiti u interakciju sa bdrugim lekovima koji se koriste istovremeno.

Metabolizam indometacina se odvija u jetri pri čemu nastaju neaktivni metaboliti; približno 50% unete doze se biotransformiše u O-demetilovani derivat dok se oko 10% konjuguje sa glukuronskom kiselinom.



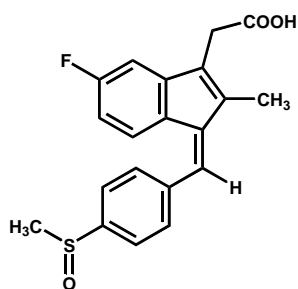
Slika 14: Metabolizam indometacina

Bezbednost primene indometacina je manja nego kod većine NSAID. Indometacin dovodi do brojnih neželjenih pojava: ulceracije i krvarenja u želucu, oštećenja jetre, bubrega, krvne slike. Približno kod jedne trećine bolesnika ovi efekti su takvi da se dalje lečenje ovim lekom mora obustaviti. Zbog izrazite toksičnosti primena indometacina se može smatrati opravdanom samo u terapiji reumatoidnog spondilitisa, osteoartritisa i uričnog artritisa.

Sulindak je derivat indensirćetne kiseline. Uveden je u terapiju 1978. godine kao rezultat hemijskih istraživanja analoga indometacina koji ne pokazuju neželjeni efekat na gastrointestinalni trakt. Sulindak je analog indometacina nastao izosternom zamenom indolskog prstena sa indenom. Ali, sulindak je slabo rastvoran u vodi (rastvara se u vodi samo pri baznom pH) pa može dovesti do kristalurijske. Smanjena rastvorljivost u vodi ublažava se zamenom hlora u p-položaju sa sulfinil grupom.

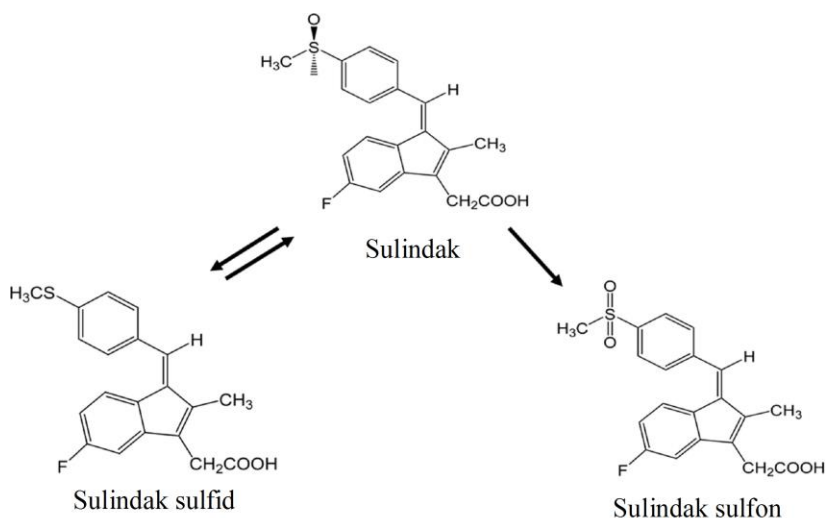
Egzociklična dvostruka veza omogućava geometrijsku izomeriju. Dokazano je da je (*Z*) izomer mnogo jači antiinflamator od odgovarajućeg (*E*) izomera.

Sulindak sadrži hiralan atom sumpora. Koristi se u obliku racemata jer reakcijama biotransformacije u jetri nastaje ahiralan aktivni metabolit-metilsulfid.



Sulindak: (1Z)-5-fluoro-2-metil-1-[[4-(metilsulfinil)fenil]metilen]1H-inden-3-sirćetna kiselina

Sulindak se dobro apsorbuje nakon per os primene (90%), maksimalne koncentracije u plazmi se postižu nakon 2-4 sata. Sulindak je kiselina (pKa=4,5) i jako se vezuje za proteine plazme (93%). Sulindak je *pro drug* i njegov metabolizam igra glavnu ulogu u delovanju. Sulindak se apsorbuje kao sulfoksid, koji ne inhibira biosintezu prostaglandina u gastrointestinalnom traktu. U jetri, delovanjem reduktaza nastaje sulfid, koji je aktivan metabolit i inhibitor biosinteze prostaglandina. Zbog ovakvog delovanja sulindak proizvodi manje neželjenih efekata u gastrointestinalnom traktu od drugih predstavnika ove grupe NSAIL.



Slika 15. Metabolizam sulindaka

Osim navedene reakcije redukcije sulindak se oksidiše do odgovarajućeg sulfona, koji je inaktivan metabolit. Može doći i do CH-oksidacije benzilidena i metil grupe na položaju C2 kao i reakcije konjugacije.

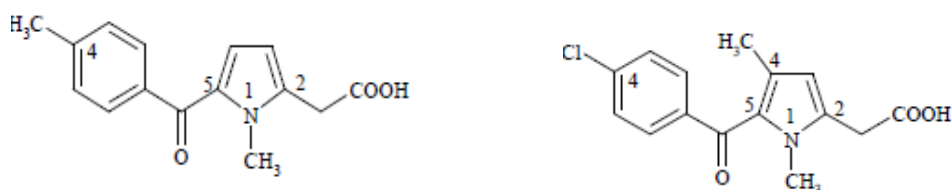
Sulindak se koristi kod hroničnih oboljenja, reumatidnog artritisa, osteoartritisa; obično se daje u dozi od 400 mg na dan.

Danas se u terapiji se koriste brojni analozi indometacina koji pokazuju antiinflamatornu aktivnost. Strukturni elementi indometacina koji su prisutni u ovim analogima su -karboksilna funkcionalna grupa

- jedan fenil supstituent koji se nalazi izvan ravni molekule i
- heterociklus koji sadrži azot.

Tolmetin i zomepirak

Tolmetin, 1-metil-5-(4-metilbenzoil)-1*H*-pirol-2-sirćetna kiselina, je derivat pirol sirćetne kiseline koji je uveden u terapiju 1976. godine. Struktura tolmetina je slična strukturi indometacina: oba jedinjenja sadrže neplanarnu p-hlor (metil) benzoil grupu i sirćetnu kiselinu. Razlika je što je tolmetin derivat pirol sirćetne kiseline u odnosu na indometacin koji je derivat indol sirćetne kiseline. Zamenom 4-metil benzoil grupe sa 4-hlorbenzoil grupom i uvođenjem metil grupe na položaj 4 pirolovog prstena nastaje zomepirak, analog, koji je približno 4 puta aktivniji nego tolmetin.

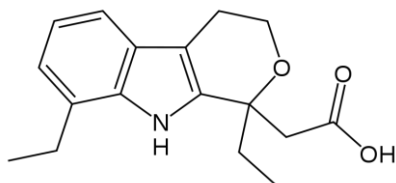


Tolmetin i njegov analog zomepirak

Tolmetin ima relativno kratko poluvreme eliminacije (oko 1h), zbog intenzivnog metabolizma, koji uključuje oksidaciju p-metil grupe do primarnog alkohola i dalje do karboksilne kiseline. Zamena p-metil grupe tolmetina sa p-hlorom povećava se stabilnost na metaboličke reakcije oksidacije, tako da zomepirak ima dužinu delovanja približno 24 sata. Međutim zomepirak je uklonjen sa tržišta posle samo 3 godine zbog toga što je ustanovljeno da izaziva anafilaktičke reakcije.

Etodolak

Etodolak, 1,8-dietil-1,3,4,9-tetra-hidropirano-[3,4-b]indol-1 sirćetna kiselina, je prvi lek iz nove hemijske grupe antiinflamatornih lekova derivata piranoindolkarboksilne kiseline.



Etodolak

Uveden je u terapiju 1991. godine kao analgetik za akutno i hronično lečenje osteoartritisa, a takođe poseduje i antipiretičko djelovanje. Etodolak je hiralan, COX-2 selektivan inhibitor koji se koristi kao racemska smeša. Etodolak pokazuje enantioselektivne farmakokinetičke

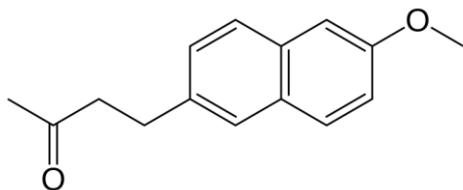
osobine. Npr. inaktivan R-enantiomer postiže 10 puta veću koncentraciju u plazmi od aktivnog S-stereoizomera. Takodje, S-enantiomer se manje vezuje za proteine plazme od R stereoizomera koji ima veliki volumen distribucije.

Studija veze između strukture i dejstva pokazuje da alkil grupe na položaju C1 povećavaju antiinflamatornu aktivnost. Produženje alkil radikala kiseline, sinteza alfa-metilderivata sirćetne kiseline, kao i sinteza estara ili amida, dovodi do inaktivnih jedinjenja. Povećanje niza od metil do etil ili n-propil dovodi do derivata koji su 20 puta aktivniji od metil derivata. Značajna je supstitucija u položaju C8. Najaktivniji su 8-etil, 8-n-propil-, i 7-fluoro-8-metil derivati.

Etodolak se metaboliše reakcijama oksidacije do tri inaktivna metabolita koji se izlučuju u obliku konjugata. Prednost ovog jedinjenja u odnosu na druge NSAIL je manje neželjenih efekata na GIT.

Nabumeton

Nabumeton je jedinstven među NSAIL; predstavlja novu klasu **nekiselih pro drug** jedinjenja. Nabumeton, nakon apsorpcije brzo metaboliše u 6-metoksinaftalensirćetnu kiselinu, aktivan metabolit koji je strukturno sličan naproksenu. Uveden je u terapiju 1992. godine.



Nabumeton: 4-(6-metoksi-2-naftil)-2-butanon

Ispitivanje odnosa strukture i dejstva pokazalo je da uvođenje metil ili etil grupe na butanon radikalnu znatno smanjuje antiinflamatornu aktivnost. Aktivnost se gubi i ako se karbonilna grupa konvertuje u oksim. Uklanjanje metoksi grupe sa položaja 6 smanjuje aktivnost, ali zamena sa metil grupom ili hlorom daje aktivna jedinjenja. Položajni izomeri (2 i 4-metoksi analozi) su neaktivna jedinjenja.

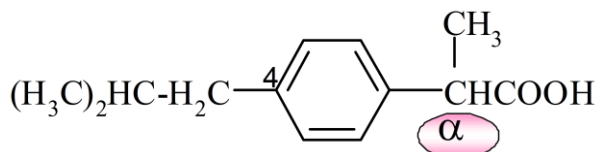
Nabumeton se prvenstveno apsorbuje iz duodenuma. Koncentracija nepromenjenog leka u plazmi je isuviše mala nakon oralne primene, tako da većina farmakokinetičkih studija prati aktivne metabolite. Glavni, aktivni metabolit je 6-metoksinaftalensirćetna kiselina.

Pošto nije kiselina, nabumeton ne proizvodi značajna oštećenja GI mukoze.

Derivati aril- i hetero-aril propanske kiseline (profeni)

Ibuprofen i veća grupa njemu sličnih jedinjenja (flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen i naproksen) su derivati arilpropionske kiseline. Svi imaju antiinflamatorno, analgetičko i antipiretičko delovanje. Ibuprofen je prvi put sintetisan 1964. godine iz p-izobutilacetofenona; postao je dostupan kao OTC analgetik pre gotovo 30 godina.

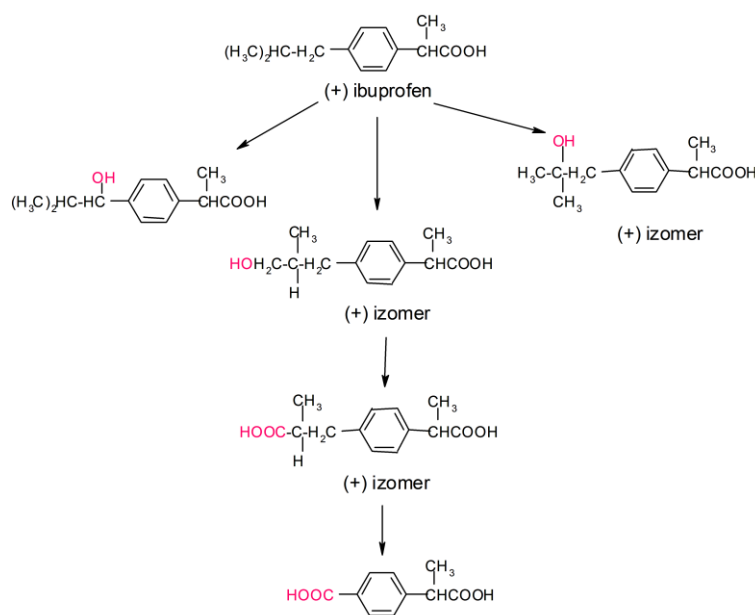
Ibuprofen ima hiralan α C atom. Koristi se kao racemat, iako biološku aktivnost ima gotovo isključivo S-(+)-stereoizomera.



Ibuprofen: (*RS*)-2-(4-(2-metilpropil) fenil) propanska kiselina

α -metil grupa ibuprofena pojačava antiinflamatorno delovanje i smanjuje mnoge nuspojave. Na primer, analog ibuprofena, ibufenak (p-izobutilfenilsirćetna kiselina) manje je efikasan od ibuprofena i hepatotoksičan.

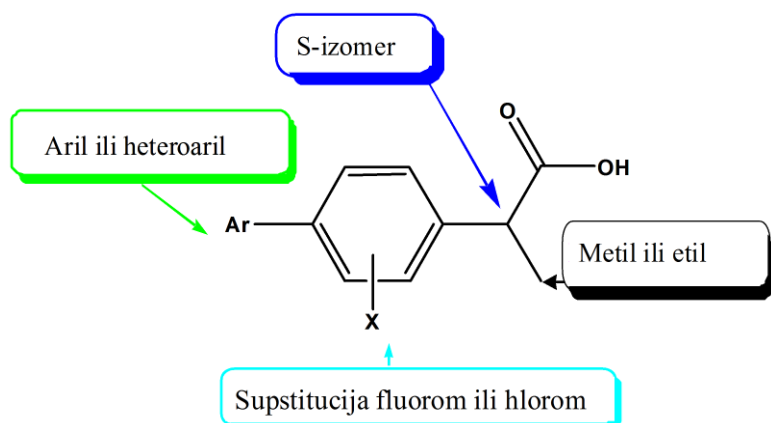
Ibuprofen se brzo apsorbuje nakon per os primene. Kao i kod većine kiselih NSAID-a, ibuprofen (pKa = 4.4) se jako vezuje za proteine plazme (99%), i stupa u interakciju sa drugim kiselim lekovima koji su vezani za proteine. Reakcije biotransformacije se odvijaju u jetri, enzimima CYP2C2 (90%) i CYP2C19 (10%) pri čemu dolazi do ω , ω -1 i ω -2 oksidacije p-izobutil radikala i dalja oksidacija primarnih alkohola do odgovarajućih karboksilnih kiselina. Svi metaboliti su neaktivni.



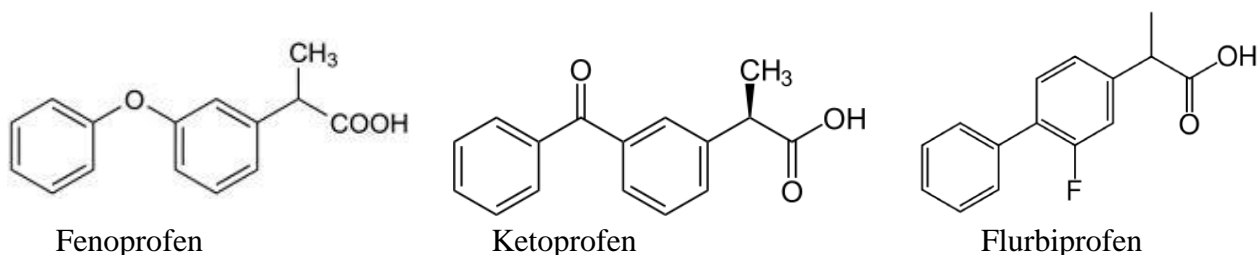
Slika 15: Metabolizam ibuprofena

Po svom delovanju ibuprofen je sličan acetilsalicilnoj kiselini-umiruje bolove, snižava telesnu temperaturu a koristi se i za lečenje reumatskih bolesti. 2005. se pojavila studija u Britaniji koja je upućivala da ibuprofen kao i koksibi može da poveća rizik od kardiovaskularnih oboljenja. Medjutim, kasnije je utvrđeno da studija nije nedvosmisleno dokazala svoje tvrdnje.

Poznavanje veze strukture i dejstva ibuprofena omogućilo je sintezu analoga.



Slika 16: Veza strukture i dejstva Ibuprofena



Fenopofen, 2-(3-fenoksifenil) propionska kiselina, dolazi u obliku kalcijumovih i natrijumovih soli koje imaju sličnu bioraspoloživost, distribuciju i eliminaciju, ali kalcijumova so ima prednost jer je manje higroskopna. Sintetisan je 1970.god. a na tržištu se nalazi od 1976. god. Fenopofen ima manju antiinflamatornu aktivnost nego ibuprofen, indometacin, ketopofen ili naproksen.

Fenopofen se koristi u obliku racemata jer u in vivo uslovima nema razlike u delovanju enantiomera dok u in vitro uslovima S (+) enantiomer pokazuje veću aktivnost.

Značajna za dejstvo je fenoksi grupa u meta položaju; orto- ili para- fenoksi derivat ima manju aktivnost. Zamena kiseonika sa karbonilnom grupom daje analogni lek (ketopofen) koji je takođe prisutan na tržištu.

Ketopofen, (RS)-2-(3-benzoilfenil) propionska kiselina, uveden je u terapiju 1986. godine. Ima višestruki mehanizam delovanja: inhibira sintezu leukotriena i migraciju leukocita kod

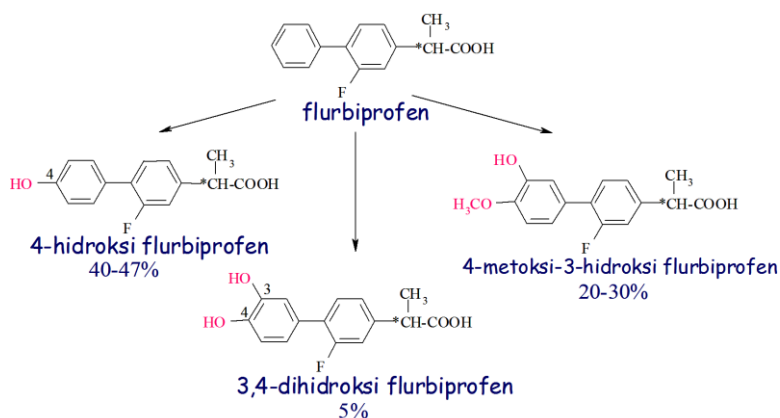
upale zglobova, inhibira biosintezu prostaglandina, stabilizuje membranu lizozoma tokom upale, što dovodi do smanjenog oštećenja tkiva. Pored antiinflamatornog delovanja, ketoprofen poseduje antipiretičke i analgetske osobine. Iako je manje efikasan od indometacina kao antiinflamator i analgetik, izaziva promene na želudačnoj mukozi.

Ketoprofen ima manju kiselost u odnosu na druge NSAIL (pKa = 5,9) ali se ipak jako vezuje za proteine plazme (99%).

Reakcije biotransformacije obuhvataju konjugaciju karboksilne grupe, oksidaciju benzenovog prstena i redukciju karbonilne grupe.

Flurbiprofen je (RS)-2-(2-fluorobifenil-4-il) propionska kiselina. Sinteza flurbiprofena je izvorno prijavljena 1974. godine. Tokom ispitivanja farmakoloških osobina velikog broja supstituisanih fenilalkanskih kiselina, uključujući i ibuprofen i ibufenak, utvrđeno je da su najaktivniji derivati bifenilpropionske kiseline. Toksikološke i farmakološke studije su pokazale da flurbiprofen ima najpovoljniji terapijski profil, tako da je odabran za dalji klinički razvoj. Pojavio se u terapiji 1987. godine, u obliku kao natrijumove soli i bio je prvi NSAIL-a lek indikovano oftalmološku upotrebu. Koristi se u operaciji katarakte-inhibira intraoperativnu miozu indukovanu prostaglandinima.

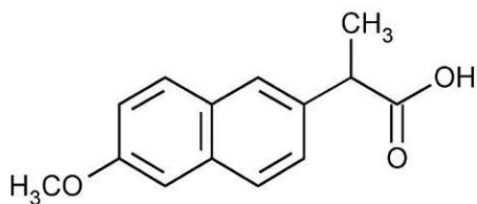
Flurbiprofen podleže reakcijama biotransformacije pri čemu nastaju metaboliti: 47% kao 4'-hidroksi metaboliti, 5% kao 3',4'-dihidroksi metabolita, od 20 do 30% kao 3'-hidroksi-4'-metoksi metabolit, a preostalih 20 do 25% leka izlučuje se nepromijenjen. Nijedan od prikazanih metabolita ne pokazuje antiinflamatornu aktivnost.



Slika 17: Metabolizam flurbiprofena

Naproksen

Naproksen, (+)-(S)-(6-metoksinaftalen-2-il) propionska kiselina, pojavio se u terapiji 1976. godine i još uvek se u mnogim zemljama sveta koristi samo uz lekarski recept.



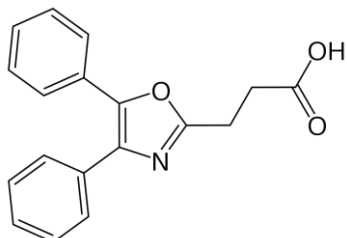
Naproksen

Američka agencija za hrani i lekove (FDA) je 1994. godine odobrila prodaju natrijum-naproksena bez lekarskog recepta. Kao inhibitor biosinteze prostaglandina aktivniji je od aspirina, fenilbutazona, ibuprofena, fenoprofena, ali je manje delotvoran od indometacina.

U nizu supstituisanih derivata 2-naftilpropionske kiseline, supstitucija u položaju 6 dovodi do najveće antiinflamatorne aktivnosti. Male lipofilne grupe, kao što su Cl, CH₃S i CHF₂O grade aktivne analoge, CH₃O je najaktivniji. Zamenom karboksilne grupe funkcionalnim grupama koje mogu metabolisati u karboksilnu (npr.-COOCH₃,-CHO,-ili CH₂OH) zadržava se aktivnost. S-(+)-izomer je najjači enantiomer. Naproksen je jedina arilalkanska kiselina, NSAIL-a, koji se trenutno koristi kao optički aktivni izomer.

Kao i većina kiselih NSAIL-a (pKa = 4.2) vezuje se (99,6%) za proteine plazme. U velikom procentu se eliminiše kao nepromenjen lek (60%) ili kao konjugat nepromenjenog leka (10%), a ostatak se pretvara u 6-O-demetil metabolit koji nema antiinflamatorno delovanje.

Oksaprozin

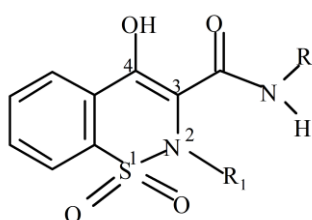


Oksaprozin, 3-(4,5-difenil-1,3-oksazol-2-il) propionska kiselina, nalazi se u terapiji od 1993. Dobro se apsorbuje (100%) nakon per os primene, ali maksimalne koncentracije u plazmi se ne postižu od 3 do 5 sati nakon unošenja. Oksaprozin, aspirin, ibuprofen, indometacin, naproksen i sulindak su uporedive efikasnosti u lečenju reumatoidnog artritisa, dok u lečenju osteoartritisa oksaprozin je efikasan kao i naproksen i piroksikam. Vezuje se za proteine plazme (99%), jako je lipofilan.

Oksikami

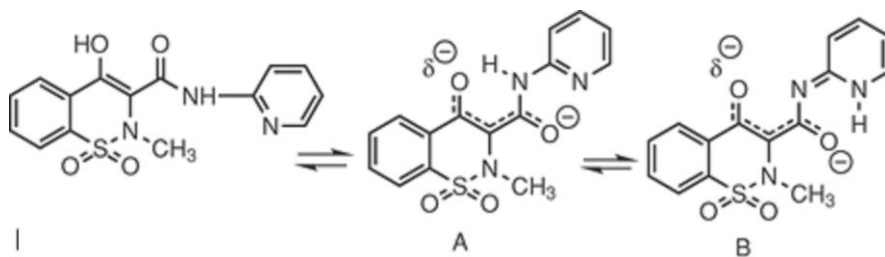
Oksikami su sintetisani su kao rezultat istraživanja jedinjenja, nekarboksilnih kiselina, koji bi ispoljavali antiinflamatorno dejstvo bez ili sa manje neželjenih efekata. Za razliku od većine NSAIL oksikami nisu karboksilne kiseline. Kislost oksikama potiče od enolne funkcionalne grupe koju sadrže u svojoj strukturi (pKa vrednost oksikama je između 4 i 6). Svi oksikami su hemijski derivati 4-hidroksi-1,2-benzotiazin-karboksiamida. Oksikami su neselektivni nhibitori ciklooksigenaze sa izuzetkom meloksikama koji 10 puta više inhibira COX-2 u odnosu na COX-1.

Najvažniji predstavnici ove klase su piroksikam, meloksikam, tenoksikam, droksikam.



Slika 18: Opšta struktura oksikama

Ispitivanje veze strukture i dejstva je pokazalo da se optimalna aktivnost dobija kada je $R_1=CH_3$. Karboksamid je monosupstituisan; kada je R heteroaromatični supstituent (najčešće piridil, 2-tiazolil ili izoksazolil) povećava se kislost jedinjenja a time i aktivnost (7 puta). Dejstvo je slabije ako je R aromatičan ili alifatičan radikal. Primarni karboksamidi (monosupstituisani) su jači po dejstvu od odgovarajućih sekundarnih derivata je bez N-H veze nije moguća rezonantna stabilizacija enolatnog anjona.



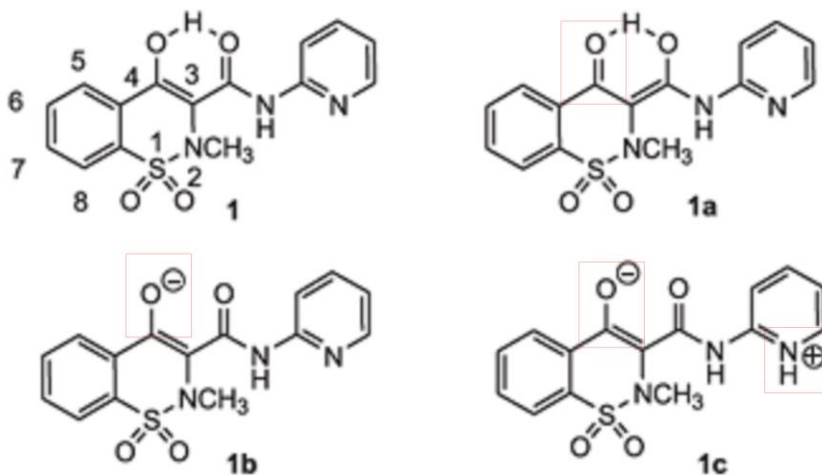
Slika 19: Rezonantna stabilizacija enolatnog jona piroksikama

Oksikami pokazuju interakcije sa drugim lekovima. Istovremena primena aspirina smanjuje koncentraciju piroksikama u plazmi za oko 20%, dok je efekat antikoagulantnih lekova potenciran.

Piroksikam

Piroksikam, 4-hidroksi-2-metil-*N*-(2-piridinil)-2*H*-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksid, je efikasan inhibitor ciklooksigenaze kao i indometacin; jači je od ibuprofena, tolmetina, naproksena, fenilbutazona i aspirina. Piroksikam se dobro apsorbira iz digestivnog trakta. U velikom procentu se vezuje za proteine plazme ($pK_a = 6,3$). Poluvreme eliminacije u plazmi je oko 38 h, pa se može davati samo jedanput dnevno (20-30 mg). Ovom dozom postiže se sličan efekat kao sa 25 mg indometacina ili 400 mg ibuprofena.

Studije su pokazale da zbog prisustva enolne funkcionalne grupe piroksikam može zauzimati različite strukture u zavisnosti od pH sredine.



Slika 20: Različite strukture piroksikama u zavisnosti od pH sredine

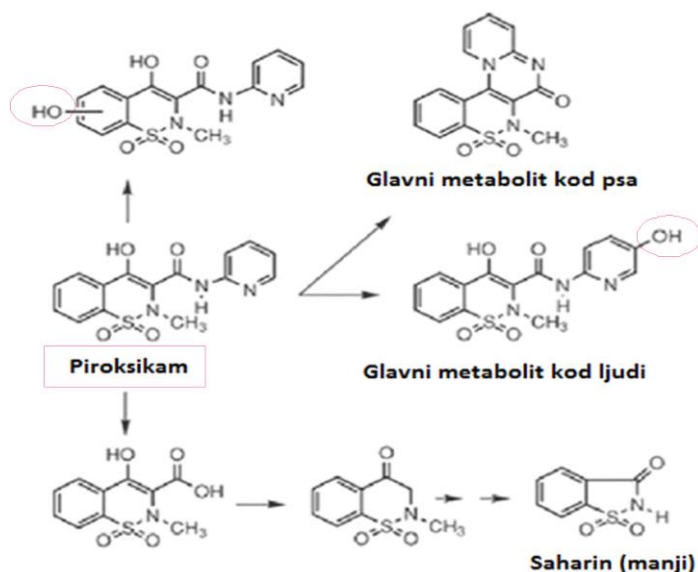
1-zatvorena enolna struktura

1a-u nepolarnim rastvaračima (intramolekulski transfer protona, keto oblik)

1b-neutralan pH, biološki uslovi

1c-u protonskim rastvaračima (otvoren konformer)

Piroksikam se metaboliše u jetri, oko 5% se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku.

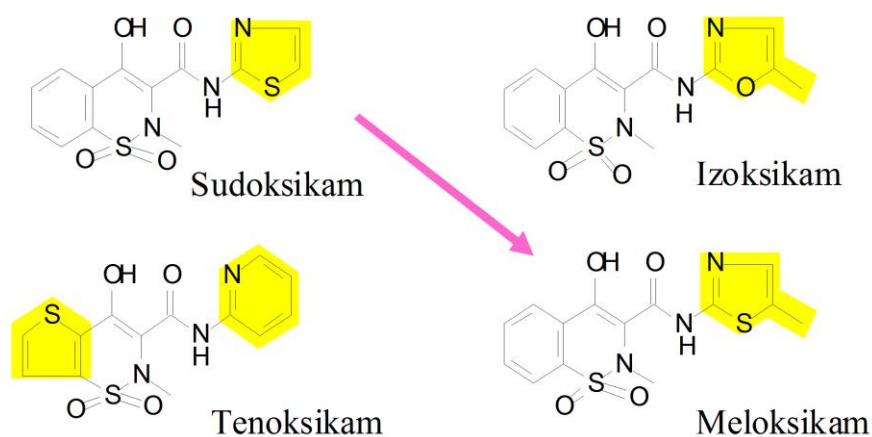


Slika 21: Metabolizam piroksikama

Glavni metabolit u humanom organizmu nastaje CH-oksidacijom piridinskog prstena (5-hidroksipiroksikam). Ovaj metabolit ima 1000 puta manju aktivnost od piroksikama. Takođe, prisutna je CH oksidacija benzena benzotiazinskog prstena; nastaju fenolna jedinjenja kod kojih položaj –OH grupe nije rešen. Od drugih metaboličkih reakcija prisutna je ciklodehidracija koja daje tetraciklične metabolite i ciklizacija prstena. Svi poznati metaboliti piroksikama su neaktivni. Različiti oksikami podležu različitim metaboličkim reakcijama. Npr. sudoksikam (N-tiazolni analog piroksikama) podleže reakciji hidroksilacije tiazolovog prstena, nakon čega dolazi do otvaranja prstena, dok kod izoksikama (izoksazol derivat piroksikama) dolazi prvenstveno do reakcije cepanja benzotiazinskog prstena.

Glavna prednost piroksikama nad ostalim NSAIL-ima je njegovo dugo poluvreme eliminacije, što omogućava primenu jednom dnevno što se može primjenjivati u malim dozama.

Strukturni analozi piroksikama



Slika 22: Analozi piroksikama

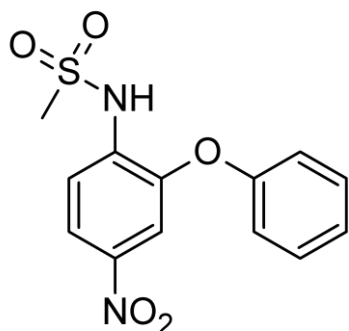
Strukturni analozi piroksikama su dobijeni izosternom zamenom benzena benzotiazinskog prstena tiofenom ili zamenom 2-piridil radikala nekim drugim heterociklusom. Najznačajnija strukturalna promena analoga piroksikama je sinteza jedinjenja koja u položaju 5 heterociklusa supstituisanog karboksamida sadrže metil grupu (izoksikam, meloksikam). Kod ovih jedinjenja primarna reakcija biotransformacije je oksidacija metil radikala do alkohola i dalje do kiseline. Nastaju metaboliti (npr. aktivan metabolit 5'-karboksimeleksikam, aktivan metabolit) koji se vezuju u većoj meri za aktivno mesto COX-2 nego COX-1 čime se smanjuju neželjeni efekti na GIT.

Selektivni COX-2 inhibitori, „koksibi“

Koksibi su NSAID nove generacije i nove hemijske strukture. Za razliku od svih prethodnih NSAID ova jedinjenja su dizajnirana kao selektivni inhibitori COX-2, enzima koji je odgovoran za sintezu medijatora upale. Cilj sinteze novih jedinjenja bio je da se smanji rizik od nuspojava koje nastaju zbog blokade COX-1 enzima, kao što je krvarenje iz želuca. Suprotno uobičajenom mišljenju, koksibi nisu efikasniji u odnosu na druge lekove, ali su bezbedniji za želudac. Međutim, uočeno je da koksibi mogu povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti poput infarkta srca, tako da je 2004. godine rofekoksib povučen sa tržišta a nešto kasnije i valdekoksib. Iako su ovi događaji stavili pod sumnju i ostale lekove ove grupe, neki od njih su ostali u terapiji ali uz upozorenje da nisu preporučljivi za osobe lošijeg stanja srca i kardiovaskularnog sistema.

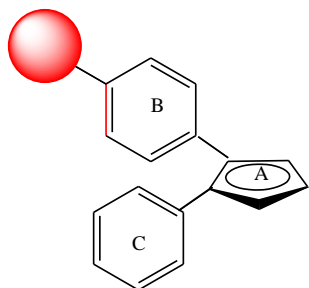
Prvi lek koji je pokazivao selektivno delovanje na COX-2 bio je Nimesulid. Nimesulid se koristi u terapiji od 1985. godine i prisutan je u preko 50 zemalja sveta. Međutim, 2003.

godine EMEA je preporučila restriktivnu upotrebu nimesulida za lečenje akutnih bolova zbog hepatotoksičnosti. Od tada je njegova upotreba zabranjena u nekoliko Evropskih zemalja.



Nimesulid

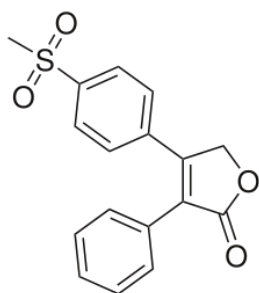
Strukture današnjih koksiba mogu se predstaviti na sledeći način.



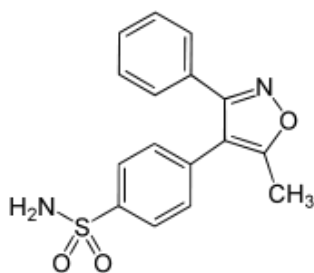
Slika 23: Opšta struktura koksiba

Iako strukturno različiti svi koksibi sadrže 1,2 diaril heterociklus (prsten A koji je *orto* disupstituisan aromatičnim karbociklusima ili heterociklusom). U *para* položaju aromatičnog karbociklusa nalazi se grupa koja je odgovorna za selektivno delovanje prema COX-2 enzimu (sulfonamidska $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ili metilsulfonyl $-\text{SO}_2\text{CH}_3$).

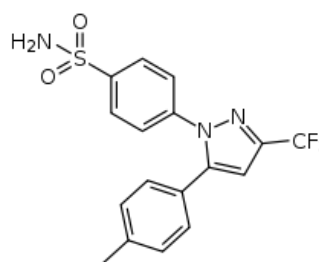
Celekoksib i parekoksib imaju sulfonamidski supstituent dok etorikoksib i rofekoksib imaju metilsulfonyl. Ispitivanjem veze strukture i dejstva zaključeno je da je oksidacioni stepen sumpora važan za selektivnost: sulfoni i sulfonamidi su selektivni za COX-2 dok sulfoksidi i sulfidi nisu.



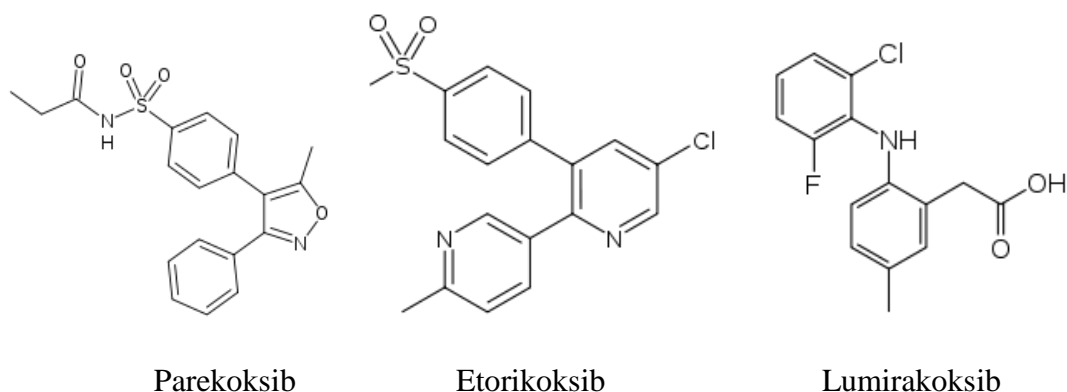
Rofekoksib



Valdekoksib

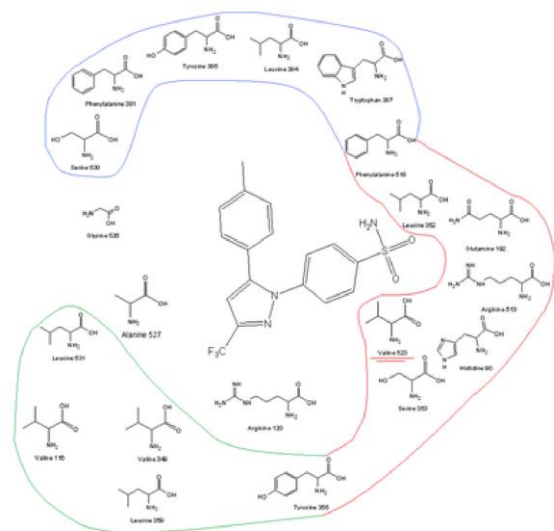


Celekoksib



Slika 24: Struktura selektivnih COX-2 inhibitora

Selektivnost koksiba je postignuta zahvaljujući postojanju hidrofilnog, polarnog “džepa” na aktivnom mestu COX-2 enzima a koji ne postoji u COX-1. Aminokiseline Ile523, His513 i Ile434 u COX-1 su supstituisane sa aminokiselinama Val523, Arg513 i Val434 u COX-2 što je omogućilo povećanje volumena aktivnog mesta.



Slika 25: Vezivanje COX-2 inhibitora za receptore

Selektivni inhibitori COX-2 sadrže voluminoznu sulfonamidsku (ili sulfonil) grupu koja, preko kiseonika, ostvaruje vodonične veze sa aminokiselinama hidrofilnog džepa. Istovremeno, prisustvo ovih voluminoznih grupa sprečava ulazak koksiba u COX-1 kanal.

Celekoksib, 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil) pirazol-1-il]benzensulfonamid, je prvi COX-2 selektivni inhibitor. Celekoksib se dobro apsorbuje iz GI trakta, maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 3 sata od primene. Metaboliše u jetri dejstvom CYP2C9 pri čemu, kao glavni metabolit (75% d unete doze) nastaje 4-hidroksimetil celekoksib koji se dalje oksidiše do kiseline i izlučuje u obliku glukuronida. Istovremena upotreba aspirina i celekoksiba može povećati incidencu GI neželjenih efekata.

Rofekoksib, 4-(4-metilsulfonilfenil)-3-fenil-5H-furan-2-on, drugi je selektivni COX-2 inhibitor na tržištu i može se smatrati derivatom cis-stilbena. Dobro se resorbuje iz GIT, ima veliku bioraspoloživost (93 %). Rofekoksib se izlučuje prvenstveno u urinu (72%) u obliku metabolita. Iako metabolizam rofekoksiba nije u potpunosti utvrđen, izgleda da mikrozomalni enzimi jetre imaju samo manju ulogu i da je to glavna razlika u metaboličkim putevima rofekoksiba i celekoksiba. Glavni metabolički put rofekoksiva je redukcija dihidrofuranonskog prstena do cis-i trans-dihidro derivata. Nijedan od izolovanih metabolita ne pokazuje aktivnost. Rofekoksib je povučen sa tržišta septembra 2004. godine.

Valdekoksib, 4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)benzensulfonamid, podleže intenzivno metabolizmu. Primarne reakcije biotransformacije su oksidacija 5-metil grupe i N-oksidacija sulfonamidske grupe. Degradacijom N-hidroksi sulfonamidne funkcionalne grupe dolazi do formiranja odgovarajućih sulfinilnih kiselina i sulfonskih metabolita

Parekoksib, *N*-{4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil}sulfonil}propanamid, je pro drug valdekoksiba, jedini parenteralni koksib. Značajno neželjeno dejstvo leka je preosetljivost.

Etorikoksib, 5-hloro-6'-metil-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,3'-bipiridin, je selektivni COX-2 inhibitor. Brzo se apsorbuje nakon per os primene, prisustvo hrane smanjuje apsorpciju. Metaboliše oksidacijom 6-metil grupe pod uticajem enzima CYP3A4, ali ne inhibira ovaj enzim. Ostali metaboliti su 1'-N-oksid i glukuronidi. Etorikoksib se prvenstveno izlučuje urinom.

Lumirakoksib: {2-[(2-hloro-6-fluorofenil)amino]-5-metilfenil} sirćetn kiselina, strukturno se razlikuje od drugih selektivnih COX-2 inhibitora. Lumirakoksib sadrži karboksilnu funkcionalnu grupu i predstavlja derivat fenilsirćetne kiseline ($pK_a=4,7$). Reakcije biotransformacije uključuju oksidaciju 5-metil grupe i C-H oksidaciju dihalogenovanog aromatičnog prstena.

Kao i svi lekovi, i koksibi imaju određene nuspojave. Tako, mogu izazvati glavobolju, proliv i dispepsiju. Koksibi koji sadrže sulfonamidsku grupu se ne smeju prepisivati bolesnicima alergičnim na sulfonamide kao ni pacijentima sa već prisutnim ulkusom. Posebnu pažnju treba obratiti na moguću interakciju koksiba i drugih lekova, posebno ACE-inhibitora, furosemida i litijum. Zbog fiziološkog prisustva COX-2 enzima u kori bubrega, primena koksiba može izazvati retenciju tečnosti odnosno pojavu edema i renalnu insuficijenciju. Opisani su pojedinačni slučajevi reverzibilne renalne insuficijencije koji su rešeni uz pomoć dijalize.