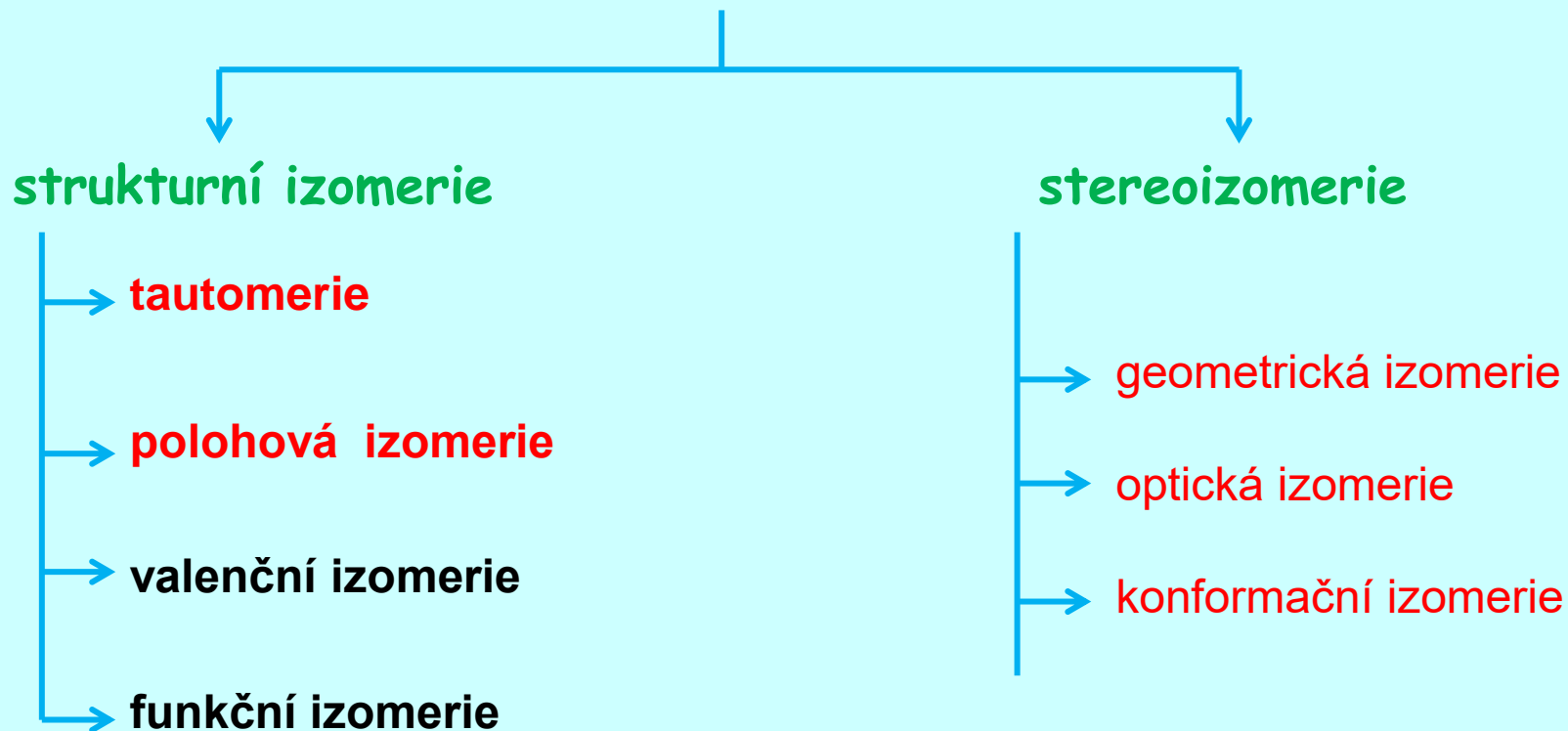


Izomerie

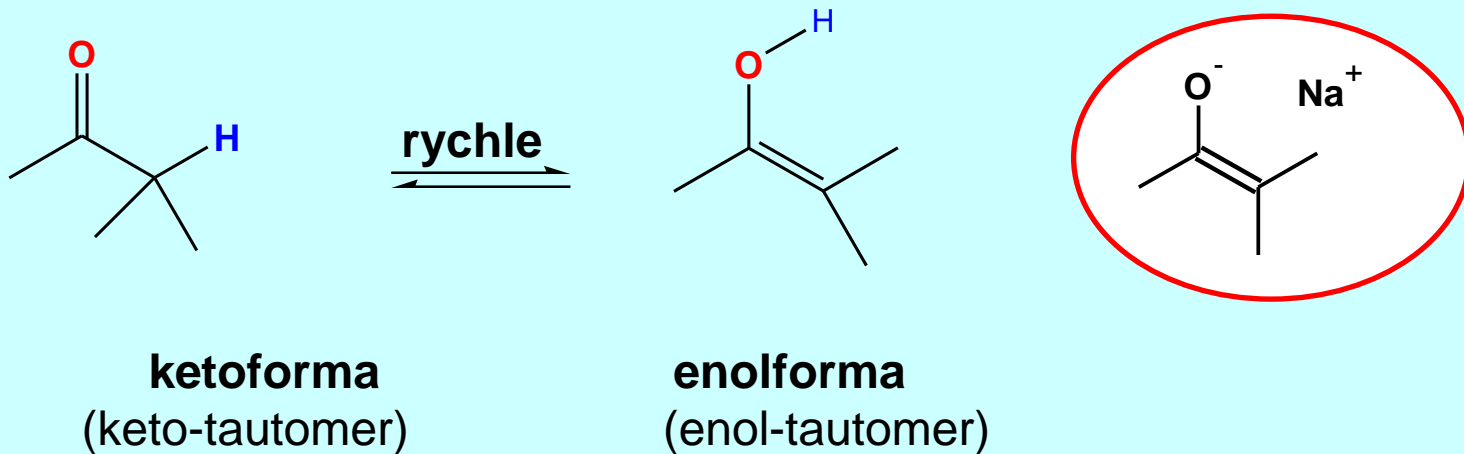
- Izomerie je jednou ze základních příčin **rozmanitosti a početnosti** organických sloučenin – stejný sumární vzorec, různé strukturální uspořádání.
 - Rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti.

Izomerie

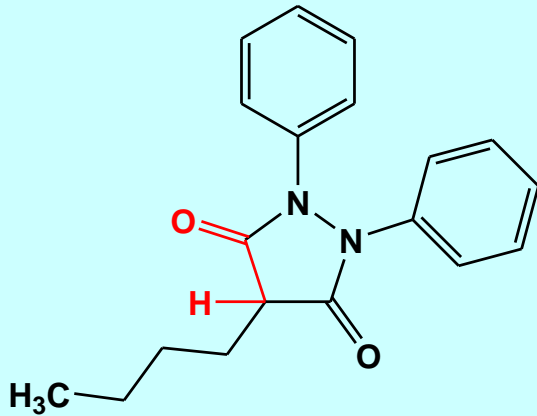


Protonové tautomery

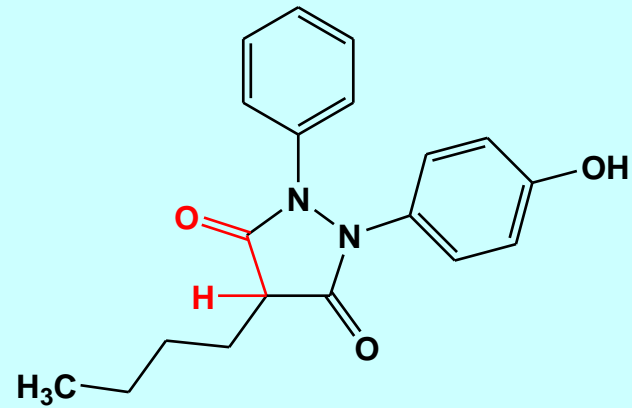
- **Odlišné** uspořádání atomu v molekule
- Mají **rozdílnou** energii a mohou přecházet jeden v druhý a naopak s překonáním malé **energetické** bariery



fenylbutazon (Na^+)

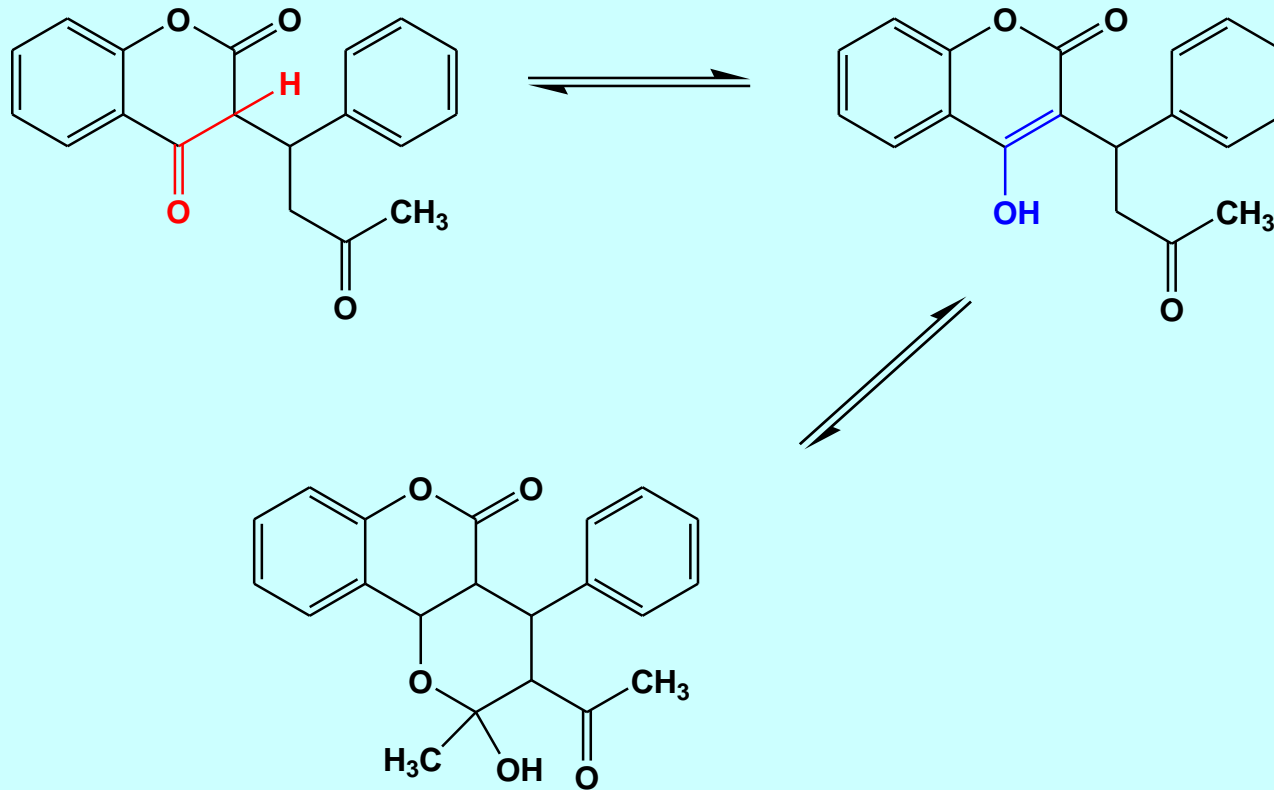


oxyfenbutazon

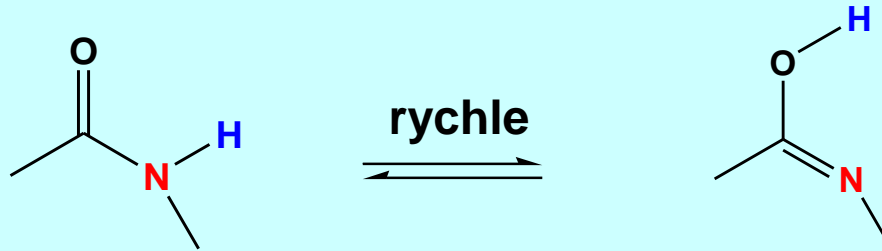


Indikace: akutní stavy Bechtěrerovy choroby, chronická polyartritida a akutní záchvaty dny.

Warfarin – sodná i draselná sůl



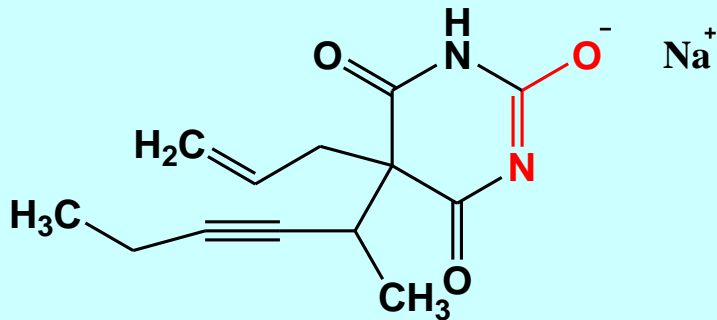
Protonové tautomery



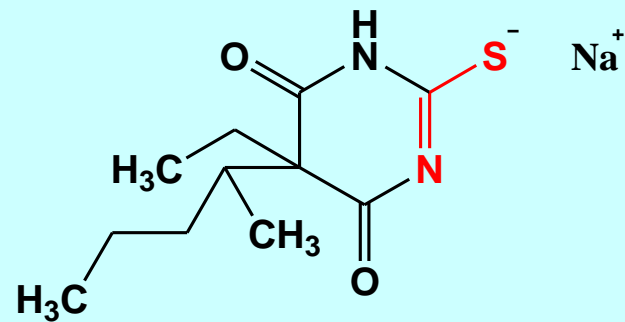
laktam

laktim

methohexital

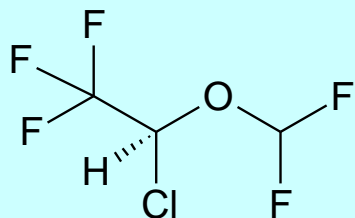


thiopental

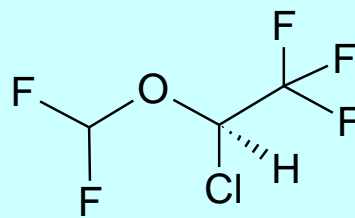


Indikace: úvod do celkové anestézie.

Řetězové, polohové izomery

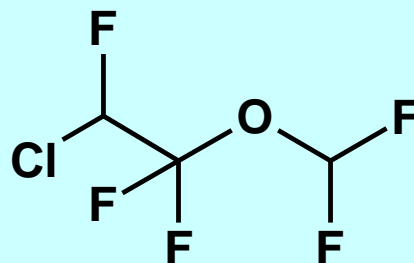


(S)-isofluran

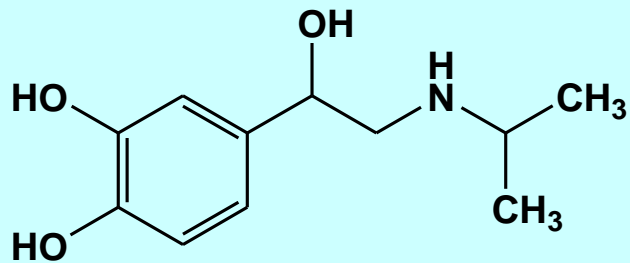


(R)-isofluran

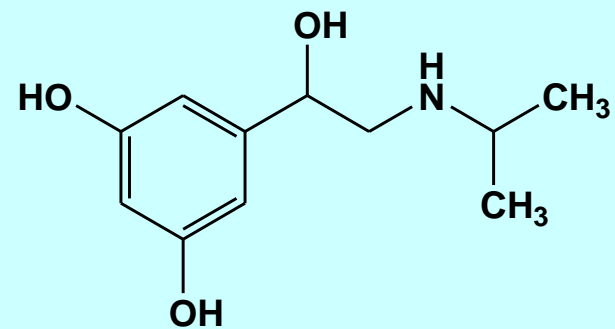
Enfluran (strukturní izomer isofluranu)



isoprenalin

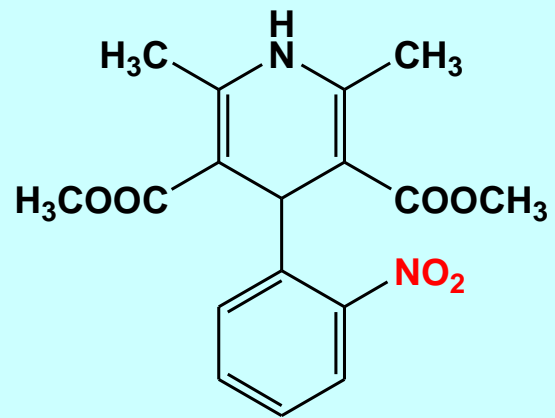


orciprenalin

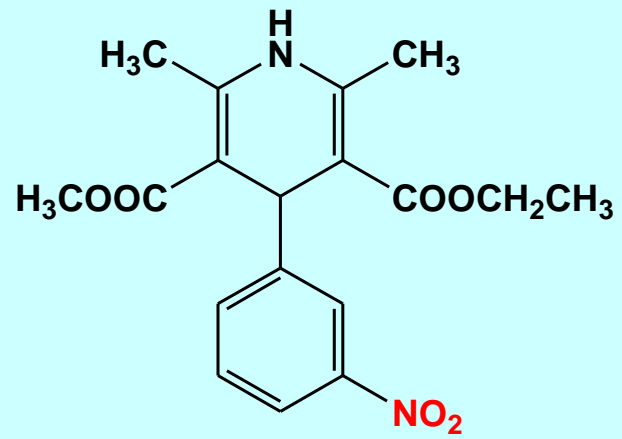


Indikace: bronchodilatanční účinky, terapie průduškového astmatu

nifedipin



nitrendipin

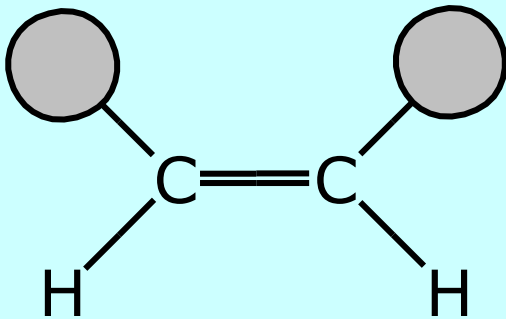


Stereoizomerie

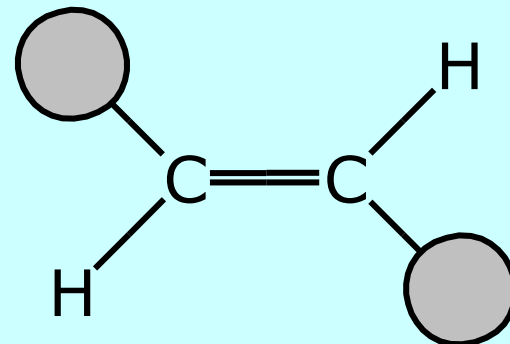
- studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich biologickými vlastnostmi

Geometrická izomerie

- Prostorové uspořádání -konfigurace na dvojně vazbě
- **Volná otáčivost kolem** dvojně vazby není možná

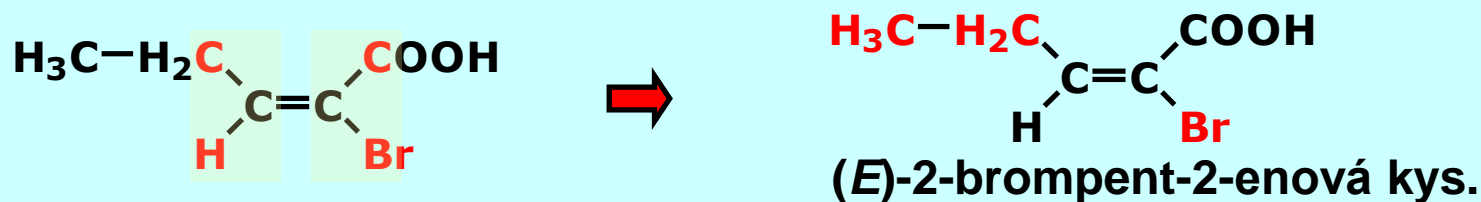


cis-izomer



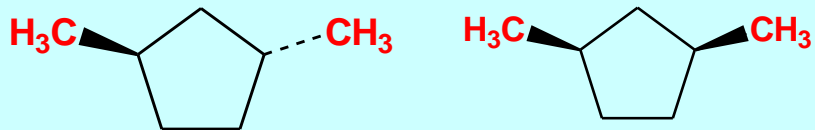
trans-izomer

Z,E NOMENKLATURA - Cahn-Ingold-Prelog - absolutní konfigurace

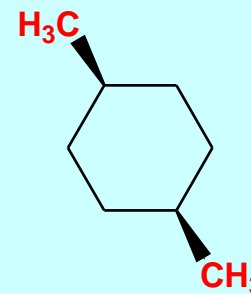
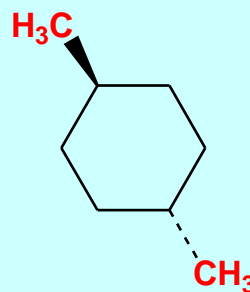


- Substituent s vyšší prioritou (nejdříve rozhoduje atomové číslo vázaného atomu).
- Pokud leží substituenty s vyšší prioritou
 - na **stejně** straně dvojně vazby: **Z-izomer**
 - na **opačné** straně dvojně vazby: **E-izomer**

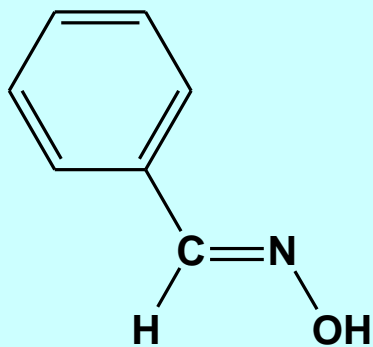
Geometrické izomery disubstituovaných derivátů cykloalkanů



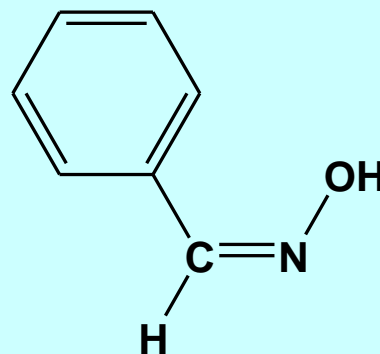
trans-1,3-dimethylcyklopentan



Geometrické izomery sloučenin -N=N- a -C=N-



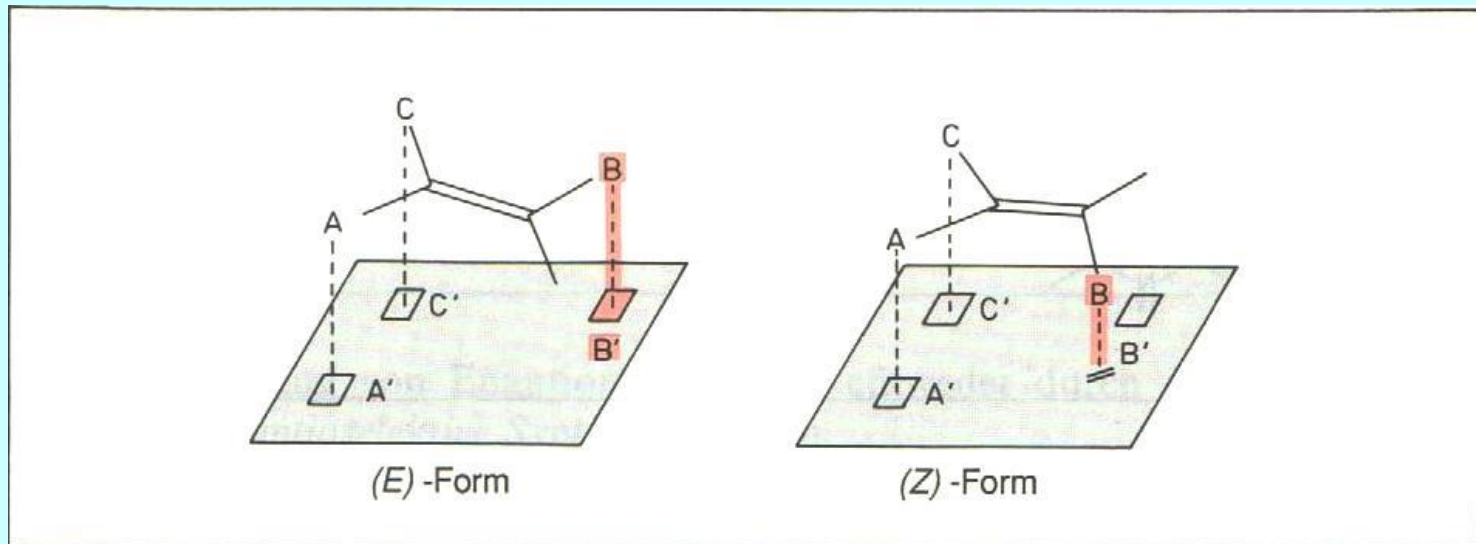
syn-benzaldoxim



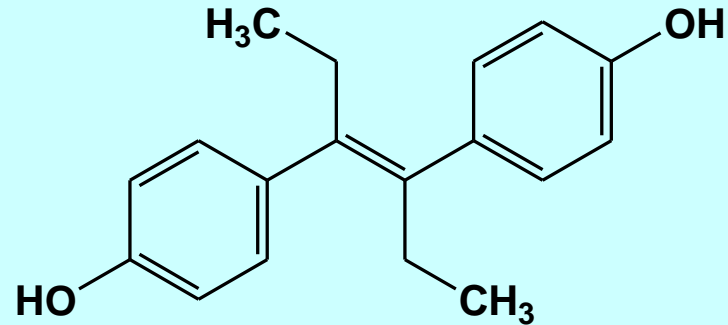
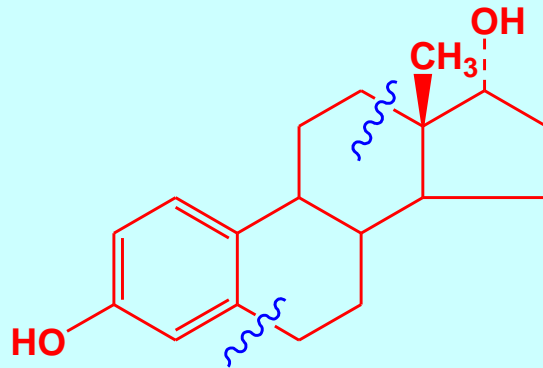
anti-benzaldoxim

Geometrická izomerie

- Vazba na receptory
- Metabolická transformace
- Rychlost průniku buněčnými membránami

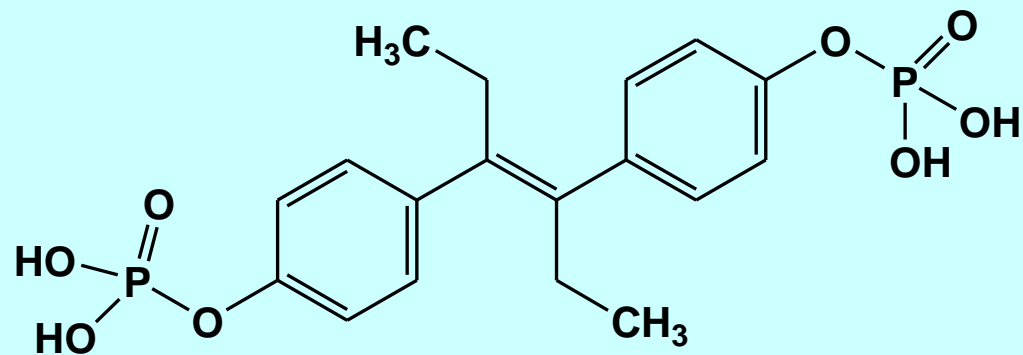


estradiol

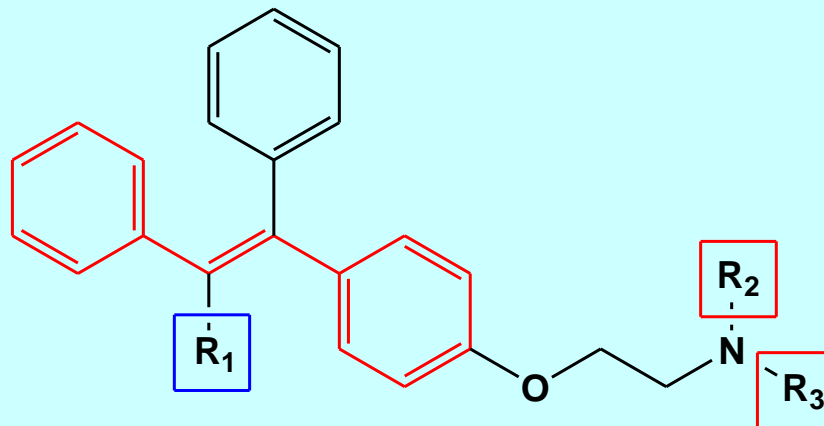


Diethylstilbestrol (derivát *trans* –stilbenu) - léčení rakoviny ženských pohlavních orgánů a rakoviny prsu.

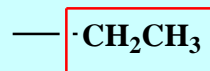
fosfestrol



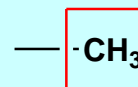
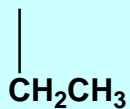
Indikace: terapie karcinomu prostaty



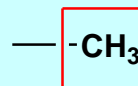
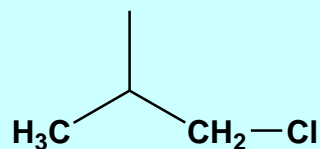
klomifen



tamoxifen

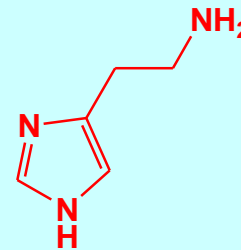
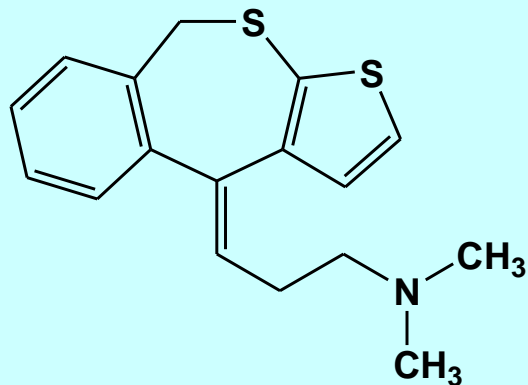


toremifen

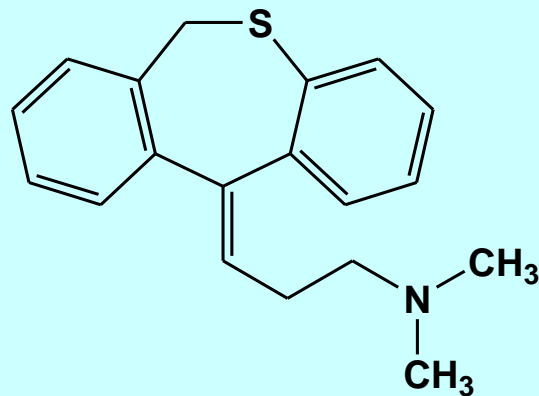


Indikace: vykazují antiestrogenní efekt, terapie karcinomu mléčné žlázy 16

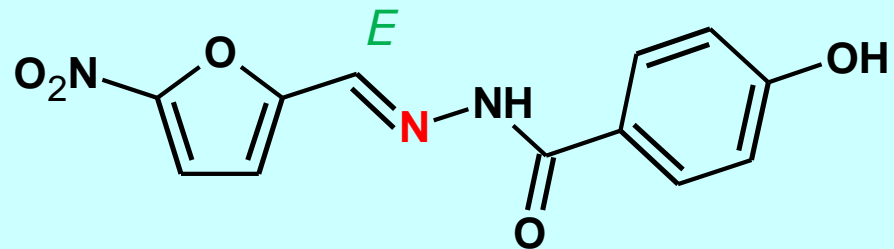
bisulepin - H₁-antihistaminikum, účinnější je (Z)-izomer



dosulepin – antidepressivum, účinnější je (Z)-izomer



nifuroxazid



Indikace: bakteriostatické chemoterapeutikum používané v terapii
průjmu

Optická izomerie

Objev enantiomerů (1822-1895 Luis Pasteur)

- Krystalizace roztoku vinanu sodno-amonného ($T < 28 \text{ } ^\circ \text{C}$) – pozoroval přítomnost dvou druhů krystalů, které byly ve **vzájemném vztahu** jako předmět a jeho zrcadlový obraz.
- Roztok před separací opticky neaktivní, po separaci a rozpuštění jednotlivých krystalů byly oba roztoky **opticky aktivní** – stáčely rovinu polarizovaného světla o stejný úhel, ale opačným směrem.

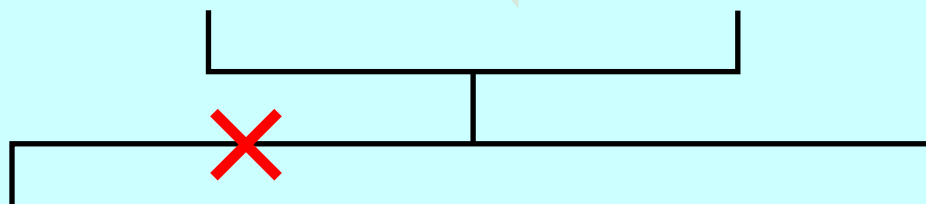
Pasteur interpretoval svoje data na základě
asymetrického uspořádání molekuly

„Tak to jsem já!“

„To snad nemohu být já“



zrcadlo



ACHIRÁLNÍ OBJEKTY

Vzor a obraz
jsou ztotožnitelné

(míč, sklenice, špendlík, vodík
ethan, fosgen)

CHIRÁLNÍ OBJEKTY

Vzor a obraz
nejsou ztotožnitelné

(obličej, ruce, boty, alanin,
mléčna kyselina, ibuprofen)

Molekuly, které se mají k sobě jako předmět k obrazu v zrcadle, jsou **prostorově izomerní** čili **stereoizomerní** (optické izomery, antipody, enantiomery)

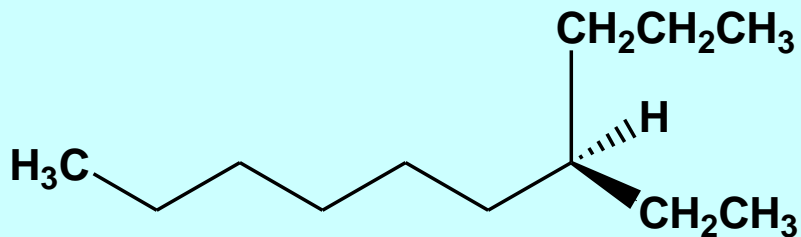
Asymetrie – je dostačující podmínkou pro existenci enantiomerů, nikoliv však **podmínkou** nutnou.

Chiralita – je **nutnou** podmínkou pro optickou izomerii!

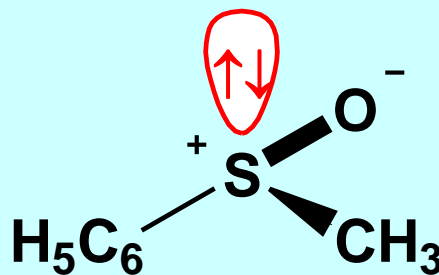
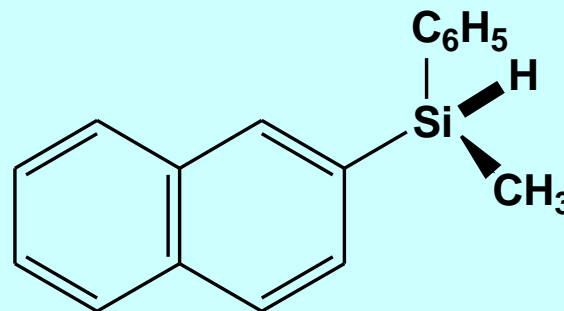
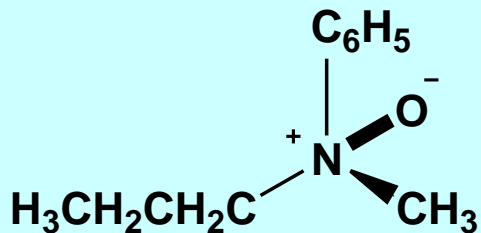
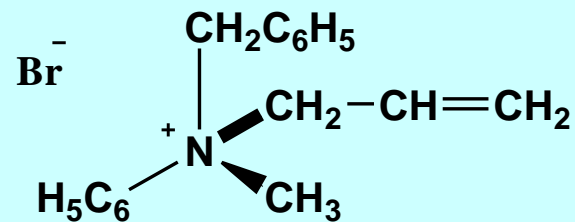
Podmínky chirality:

- sloučeninu není možné **ztotožnit** s jejím zrcadlovým obrazem,
- sloučenina **nesplňuje** prvky symetrie 2 řádu tj. rovinu symetrie, centrum symetrie a rotačně-reflexní os symetrie.

Jiné opticky aktivní sloučeniny



4-ethyldekan, $[\alpha]_D = 0$



Konfigurace - prostorové uspořádání molekuly kolem chirální nebo rigidní části molekuly.

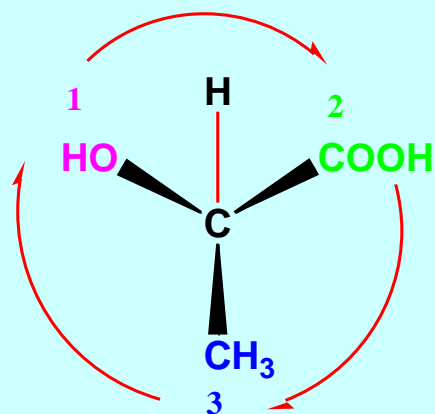
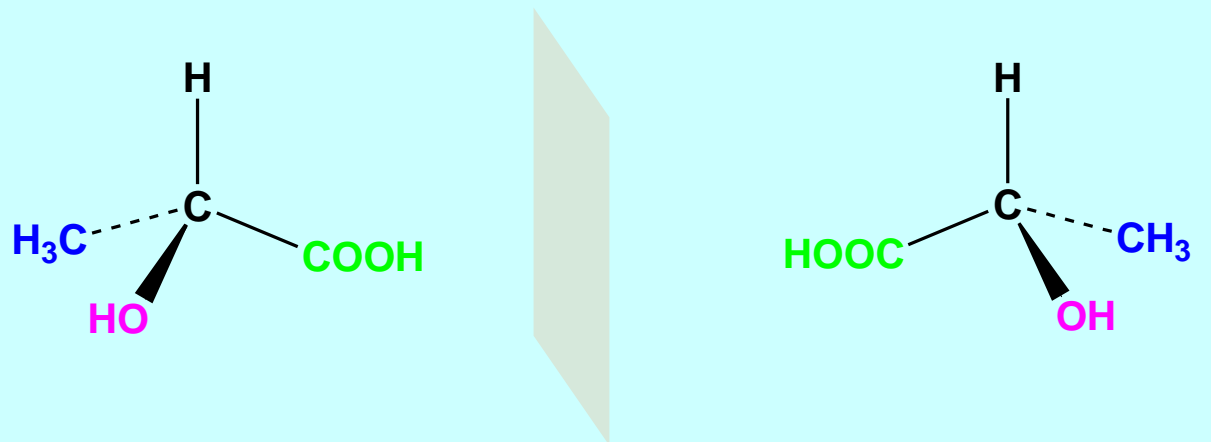
Absolutní konfigurace - je známé uspořádání ligandů kolem chirální části

Relativní konfigurace - vyjadřuje jenom znalost vzájemné polohy substituentů v molekule s více chirálními centry.

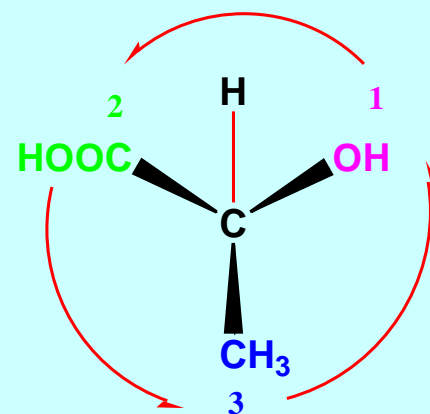
Určení absolutní konfigurace - 1951 Bijvoet difrakce paprsků X vlnanu sodno-rubidneho.

Byla potvrzena absolutní konfigurace D-(+)-glyceraldehydu

(R), *(S)* nomenklatura pro jednoznačné pojmenování izomeru podle **R. S. Cahn, C. Ingolda a V. Preloga.**

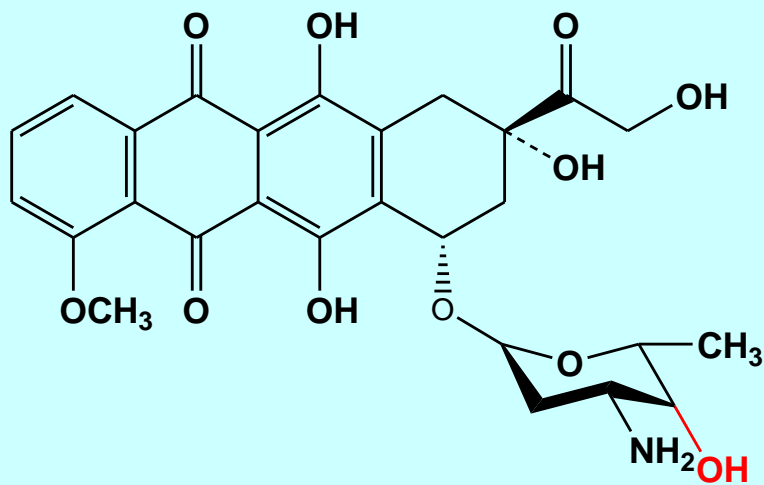


konfigurace R
***(R)*-(-)-mléčná kyselina**

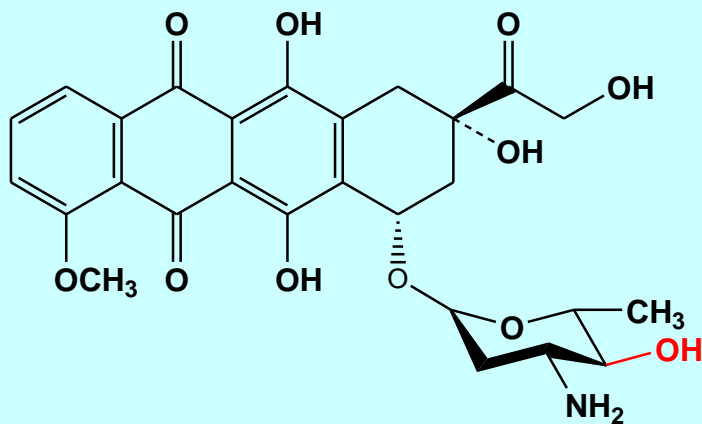


konfigurace S
***(S)*-(+)-mléčná kyselina**

Epimery – dva diastereoizomery, které mají opačnou konfiguraci **pouze na jednom chirálním centru**

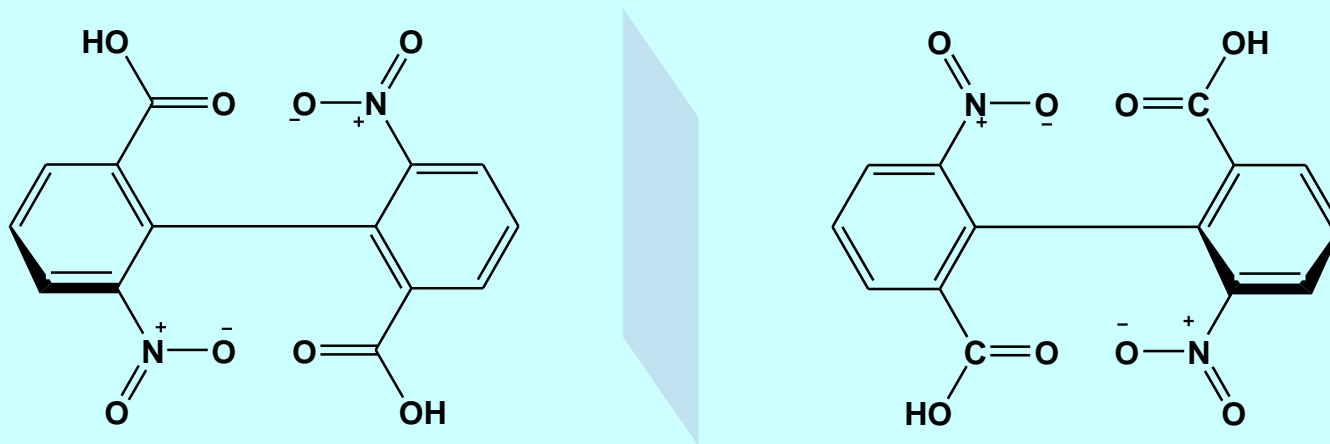


doxorubicin (axiální subs.)



epirobutin

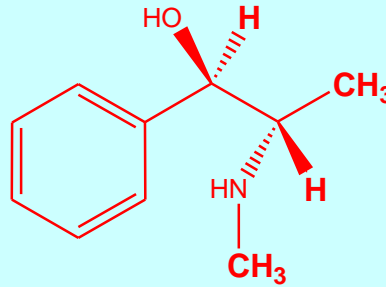
Atropoizomerie - zábrana rotace kolem jednoduché vazby způsobená sterickou náročností (interakce substituentů apod. Za normální teploty molekuly zůstanou „uzamčeny“ ve dvou konformacích (atropoizomerech).



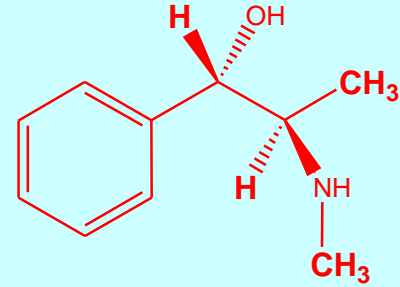
2,2'-dinitrobifenyl-6,6'-dikarboxylová kyselina

Diastereoizomery

Antiaastmatikum

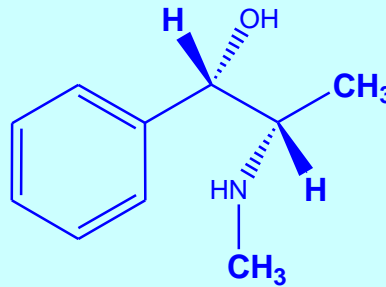


L-efedrin (nativní)
1*R*,2*S* (-)

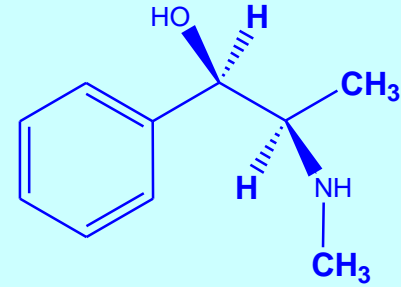


D-efedrin (syntetický)
1*S*,2*R* (+)

Vazokonstringens



D-pseudoefedrin (nativní)
1*S*,2*S* (+)



L-pseudoefedrin (syntetický)
1*R*,2*R* (-)

Stereoselektivita ve farmakodynamice

- Odlišná farmakodynamika (vliv léčiva na organismus) jednotlivých enantiomerů) je dána rozdíly vazby na cílové receptory.
- Rozdílná interakce s chirálním prostředím organismu.

Aktivity jednotlivých enantiomerů

- Mají shodný efekt, jeden izomer je aktivnější (stejná terapeutická skupina).
- Mají zcela rozdílné nebo i opačné účinky.

Stereoselektivita ve farmakokinetice

Odlišná farmakokinetika (vliv organismu na léčivo) jednotlivých enantiomerů.

Je dána **rozdíly** v interakcích jednotlivých izomerů a **chirálních biologických** makromolekul (proteiny transportu, proteiny iontových kanálů, enzymy, proteiny krevní plasmy).

Současný stav

60 % dostupných léčiv je chirálních.

Z tohoto množství je asi 75 % používáno jako racemáty.

Pouze 25 % je tvořeno jedním enantiomerem.

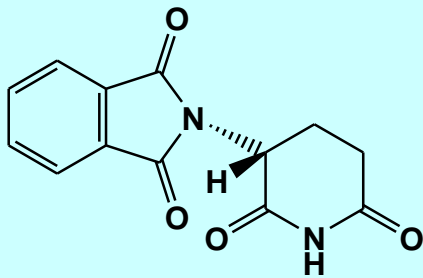
Hlavní příčiny

Nákladnější a časově náročnější příprava jednotlivých enantiomerů.

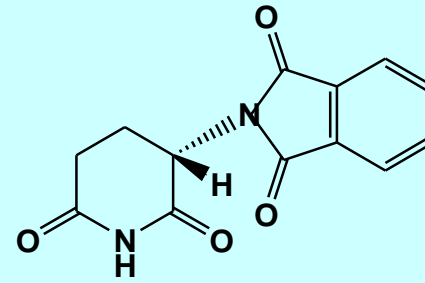
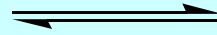
Testování jednotlivých enantiomerů a výhody

- **Objev** jiných indikací, než jaká mají původní léčiva
- Zlepšení **terapeutického** efektu, zvýšení bezpečnosti a snížení toxicity a zátěže organismu.

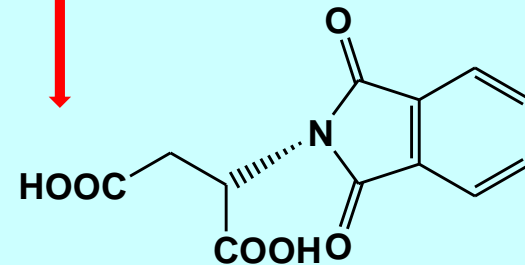
Testování jednotlivých enantiomerů



(R)- thalidomid

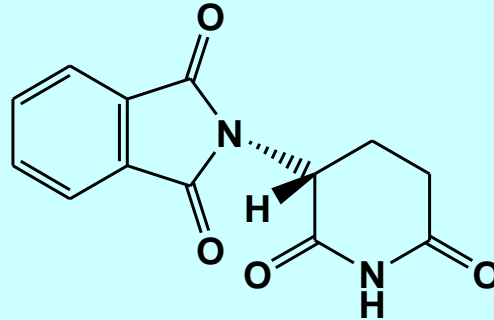


(S)-thalidomid

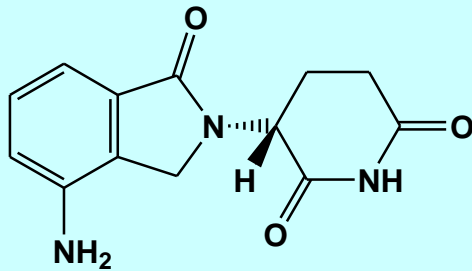


(S)-N-ftaloylasparagová kyselina (teratogen)

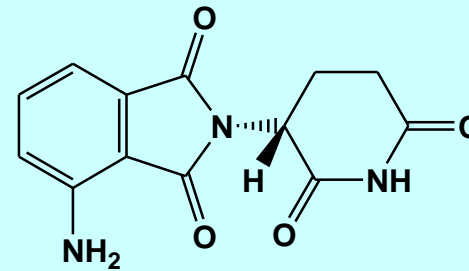
thalidomid



lenalidomid

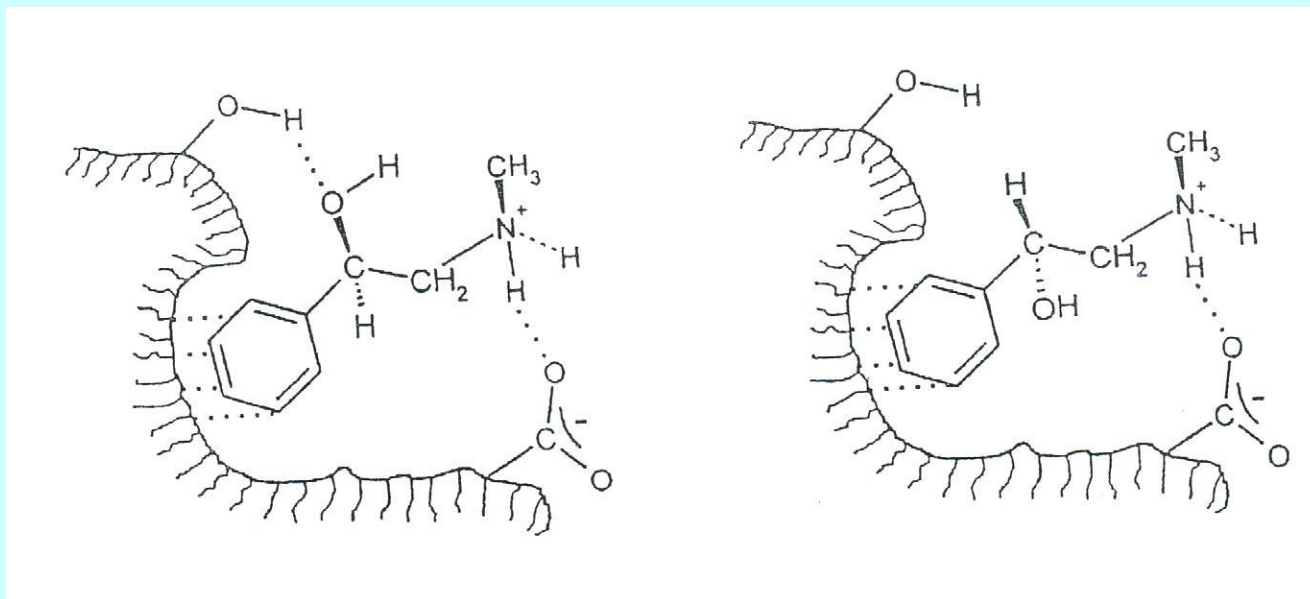


pomalidomid



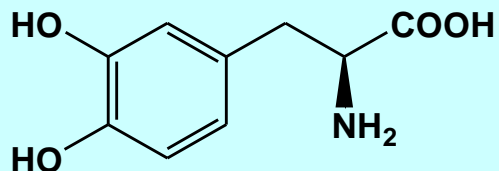
Indikace: antineoplastikum, imunomodulační efekt, terapie lepry

Vazba ligandu na receptor

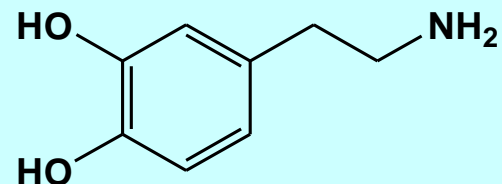


Antiparkinsonikum

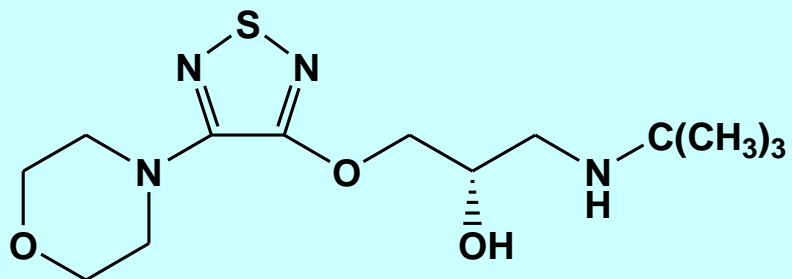
(S)-(-)-levodopa



dopamin

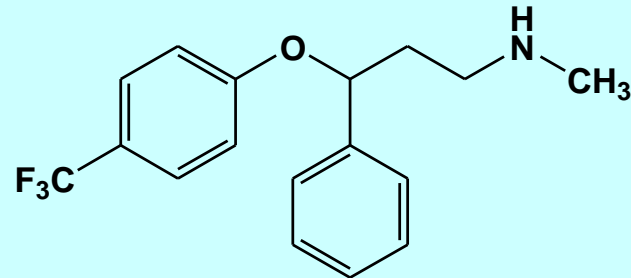


(S)-(-)-timolol

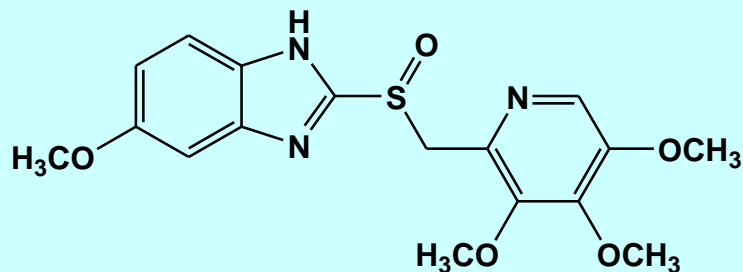


Indikace: v oftalmologii jako antiglaukomatikum na snížení nitroočního tlaku.

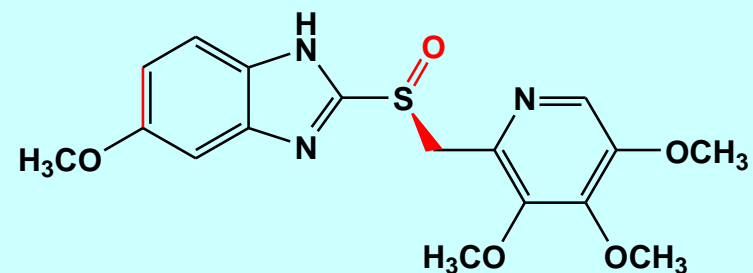
Fluoxetin (SSRI a NARI) – antidepressivum, (R)-stereoizomer se podstatně rychleji vylučuje z organismu.



Omeprazol

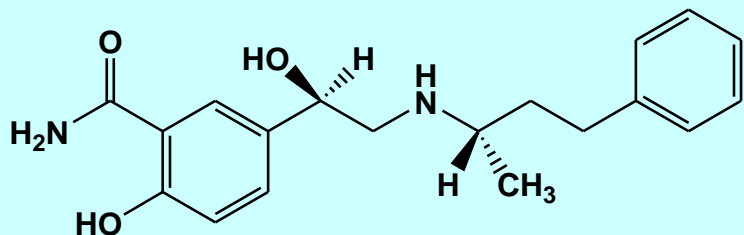


Esomeprazol

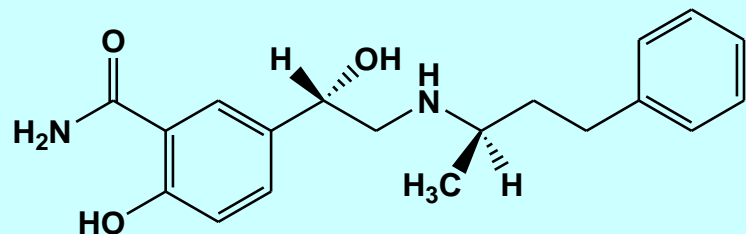


Indikace: inhibitory H⁺/K⁺-ATPasy – terapie vředové choroby (sekrece proteolytických enzymů je neovlivněna)

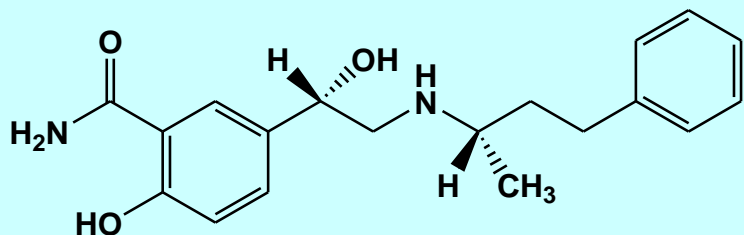
Labetalol - je antihypertenzivem u hypertenzí všeho druhu



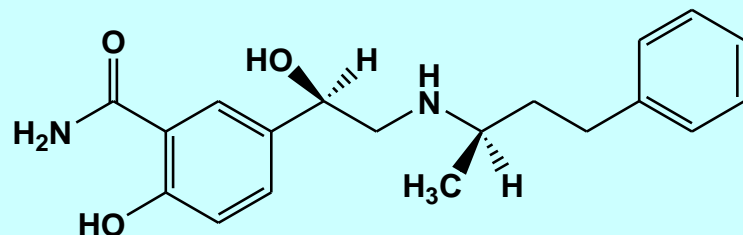
R,R-labetalol (β -adrenolytikum)



S,S-izomer (neúčinný)

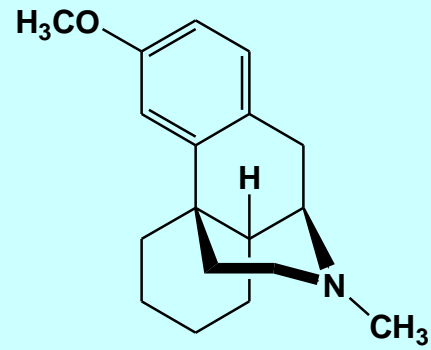


S,R-labetalol (α -sympatolytikum)

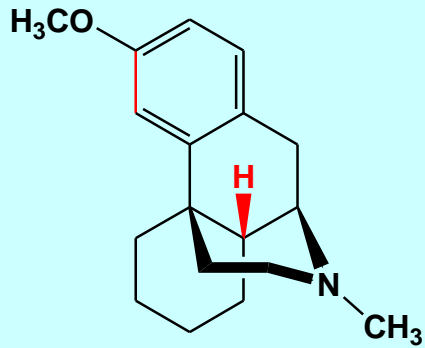


R,S-izomer (neúčinný)

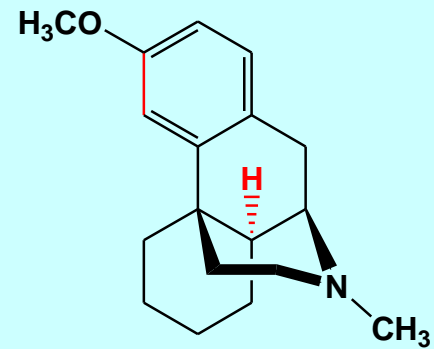
racemethorfan



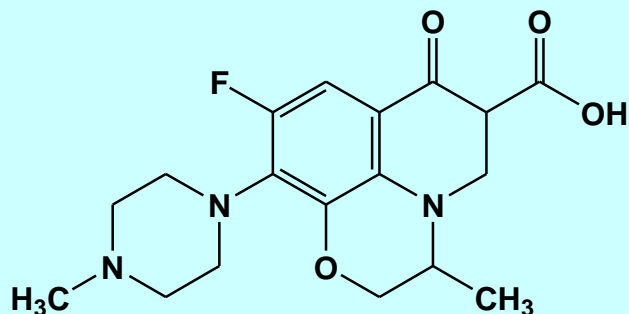
levometorfan



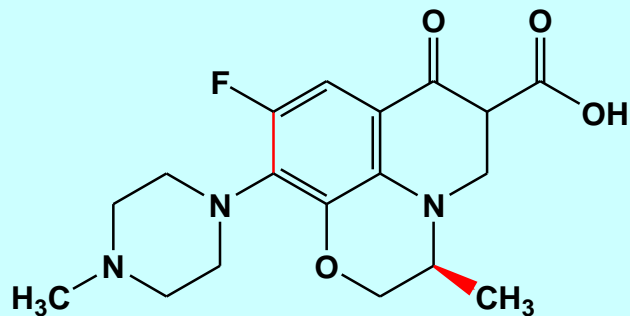
dextrometorfan (antitusikum)



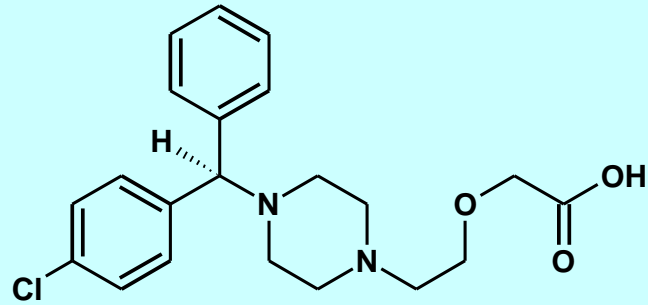
ofloxacin – antibakteriální chemoterapeutika (grampozitivní i gramnegativní bakterie).



(S)-(-) levofloxacin

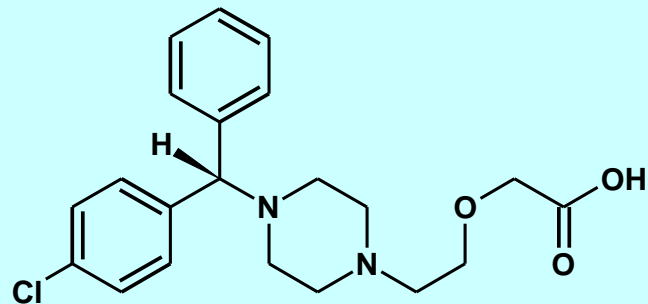


(*R*)-levocetirizin



eutomer

(*S*)-dextrocetirizin



distomer