

# MUNI PHARM

## *Modifikace struktury léčiv*

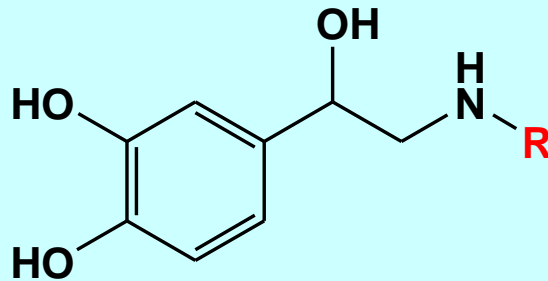
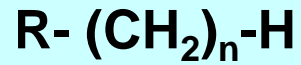
1. Účinnější látka.
2. Ovlivnění **rychlosti** vstřebávání léčiva v organizmu a jeho **transportu** k cílovým receptorům.
3. **Pevnost** vazby léčiva na plazmatické a tkáňové bílkoviny.
4. Dosažení **specifického** účinku.
5. **Optimalizace** terapeutického indexu - parametr vyjadřující bezpečnost léku.
6. Potlačení **vedlejších** účinků.
7. Zvýšení chemické **stálosti**, vůči vnějším vlivům nebo biotransformaci.
8. **Ovlivnění** fyzikálně - chemických vlastností.

# Základné modifikace jsou:

## homologie, analogie a izomerie

- **Široké** možnosti změny jsou u látek s jednoduchou strukturou.
- Naproti tomu u složitých struktur jsou modifikace limitovány přítomností **určitých** funkčních struktur, které jsou důležité pro biologickou aktivitu.

# Homologie alkylová



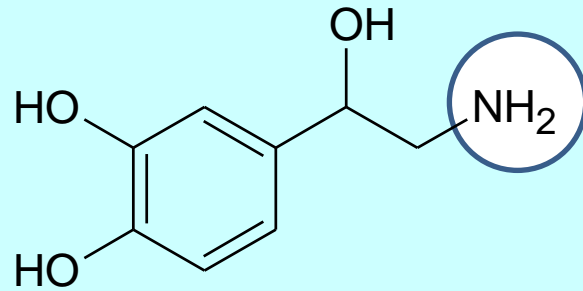
sympatomimetikum



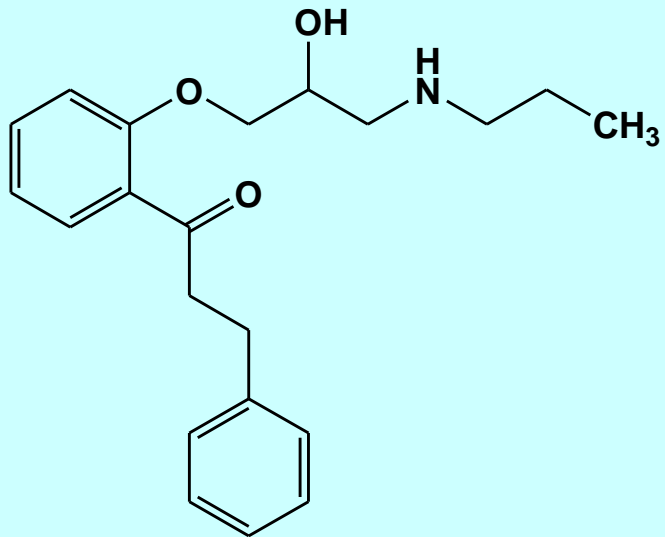
sympatolytikum

Jednoduchá obměna struktury, změna uhlíkatého řetězce o **metylenovou skupinu**. Nejčastěji se jedná o kvantitativní změny v biologické aktivitě.

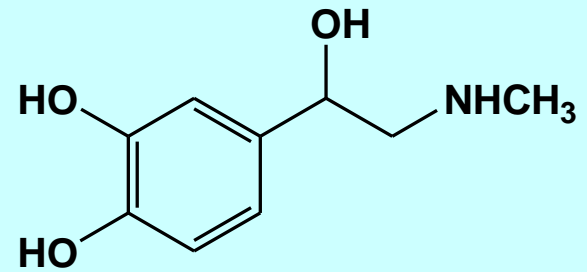
## noradrenalin



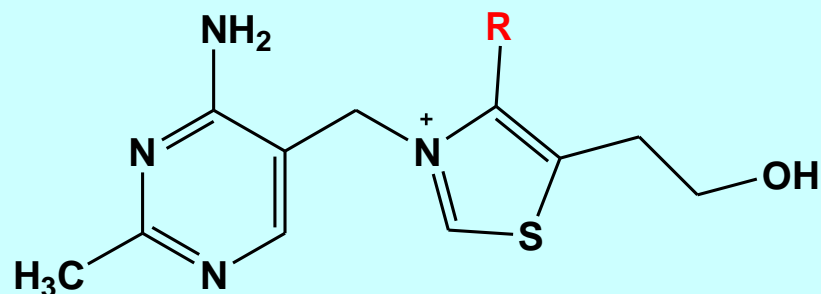
## propafenon



## adrenalin



## Thiamin – vitamin B<sub>1</sub>



R = methyl, ethyl - úč. vitaminový

R = butyl - úč. antivitaminový

Nedostatek může vést k **chorobě** beri-beri (polyneuritis - zánět mnoha nervů) - ochrnutí končetin, kromě toho se projevuje všeobecnou únava, bolesti v kloubech, poruchy růstu a srdečné činnosti.

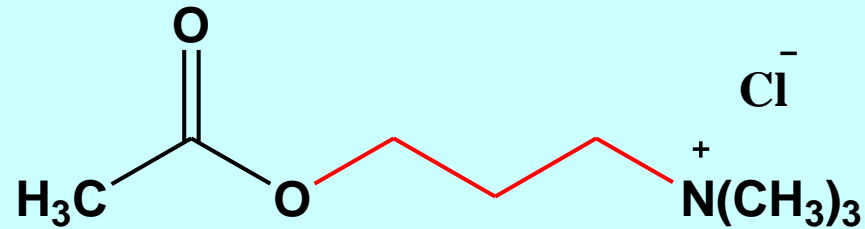
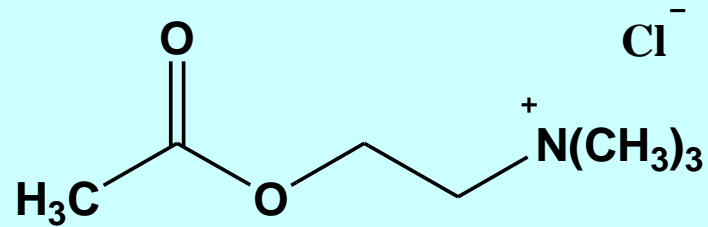
Vyskytuje se **hlavně** v obilních klíčcích, celozrnné mouce, droždí, vaječném žloutku a vnitřnostech

# Homologie alkylenová



- symetrické molekuly
- nesymetrické molekuly
- R a R<sup>1</sup> představují **polární** funkční skupiny, nebo jsou součástí cyklu
- -COO-, -CONH-, -NHCO-, -O-, -NH- aj.

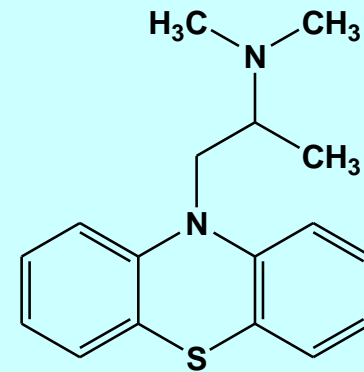
## acetylcholin



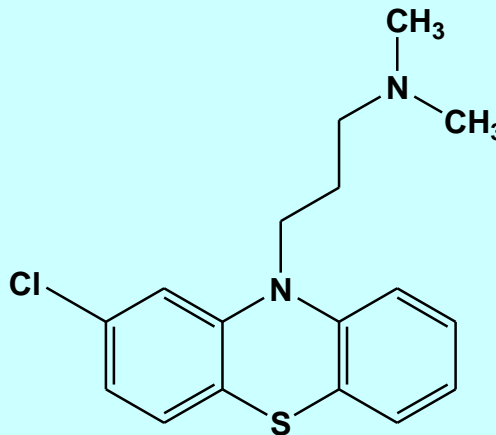
1/10 účinku

Funguje jako **neurotransmitter** u mnoha živočichů včetně člověka. Často zprostředkovává **přenos vzruchu** v centrální i periferní nervové soustavě.

## H<sub>1</sub>-antihistaminika – promethazin

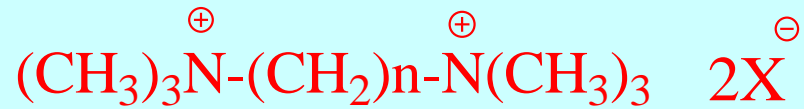


## Neuroleptika – chlorpromazin



**MU:** reverzibilní blokáda postsynaptických receptorů v CNS - norepinefin, dopamin, serotonin. V současnosti se preferuje blokáda post- a presynaptických D<sub>2</sub>-receptorů





Ganglioplegický účinek se posunuje k myorelaxačnímu účinku  
(trvalá depolarizace nervosvalové ploténky).

|                |                      |                   |
|----------------|----------------------|-------------------|
| tetramethonium | n = 4                | } ganglioplegikum |
| pentamethonium | n = 5                |                   |
| hexamethonium  | n = 6                |                   |
| dekamethonium  | n = 10 – myorelaxans |                   |

**Ganglion:** nervová uzlinka obsahující nervové buňky, jsou **blízko** páteře (sympatická g.), nebo **vnitřních** orgánů (parasympatická g.)

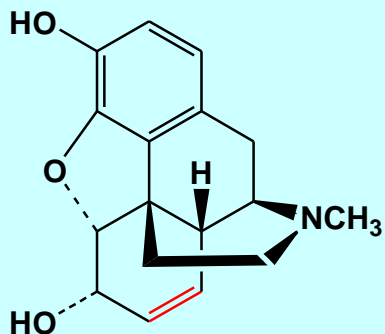
**Inhibují** nikotinový receptor ve **vegetativních** gangliích sympatiku i parasympatiku - pokles TK, tlumí motilitu a činnost střev, močového ústrojí apod.

# Analogie

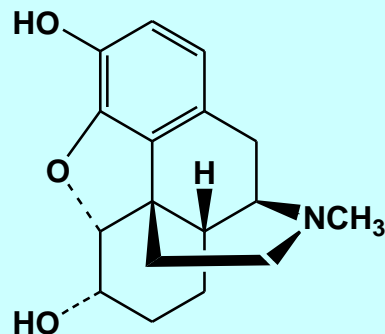
- **Nejpestřejší** modifikace struktury
- Cílené strukturální obměny - **změna** fyzikálně-chemických vlastností, **interakce** se specifickým receptorem
- **Ovlivnění** farmakodynamických i farmakokinetických vlastností

# Hydrogenace

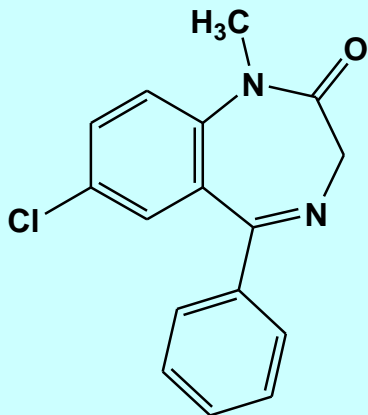
morfin



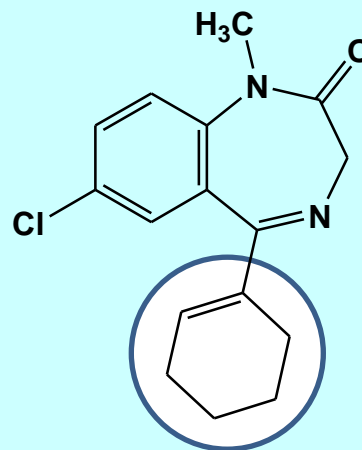
dihydromorfin



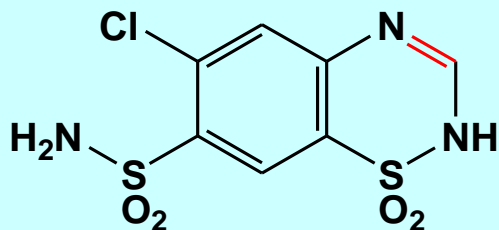
diazepam



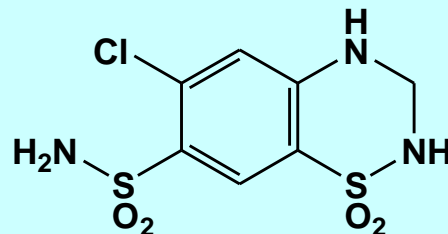
tetrazepam (závažní kožní reakce, pozastavení registrace)



## chlorothiazid



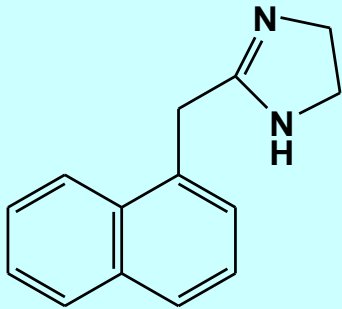
## hydrochlorothiazid



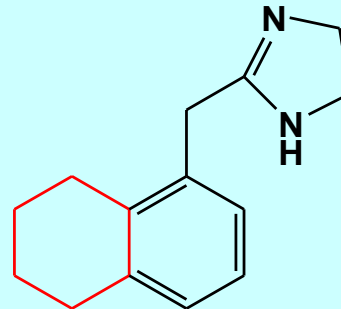
**Indikace:** součástí kombinovaných preparátů, léčení kardiálních, renálních a těhotenských edémů a hypertenze.

## Alfa1 -sympatomimetika

nafazolin



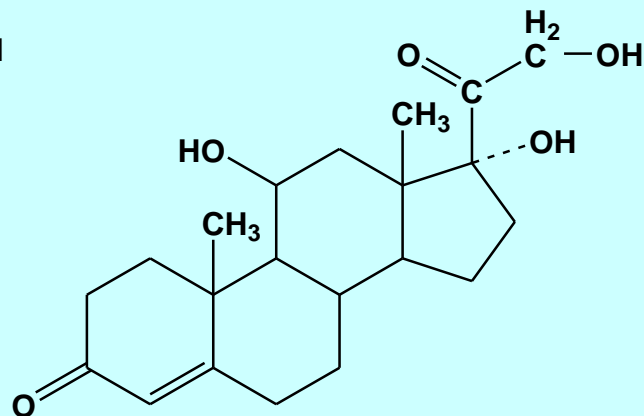
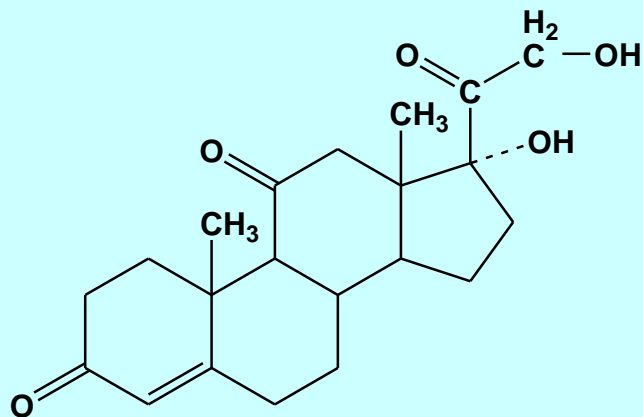
tefazolin



**Indikace:** používají se lokálně k **dekongesci** sliznic (odstranění či vymizení zduření nebo překrvení) při rinitidě, při alergické a nespecifické konjunktivitídě.

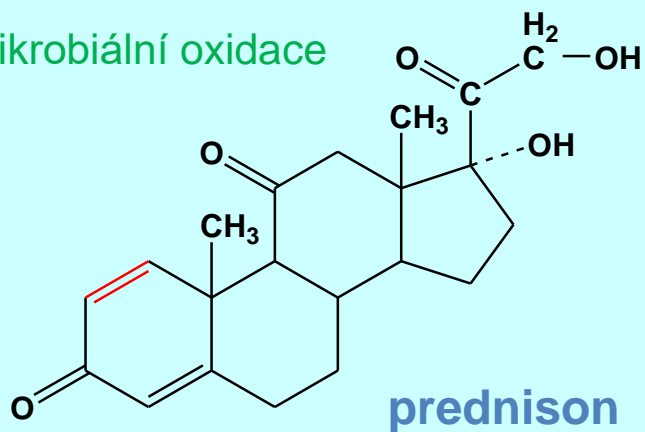
# Dehydrogenace

kortizon

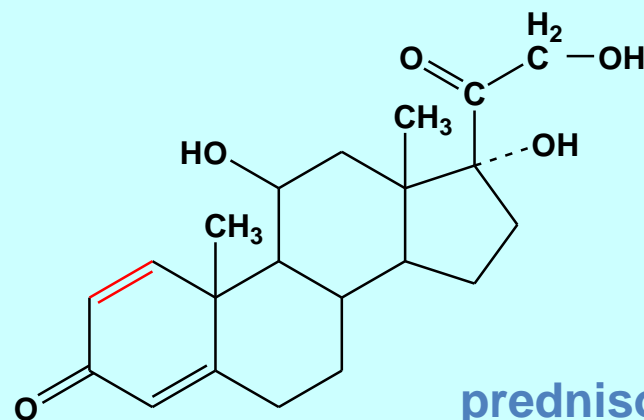


kortizol (hydrokortizon)

mikrobiální oxidace



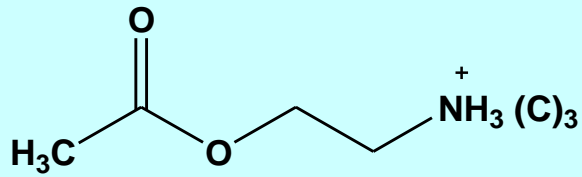
prednison



prednisolon

**Indikace:** významný protizánětlivý, imunosupresivní účinek a substituční terapie nedostatečnosti nadledvin (projevy jsou slabost, únava, ztráta tělesné hmotnosti).

# Analogie alkylová



acetylcholin

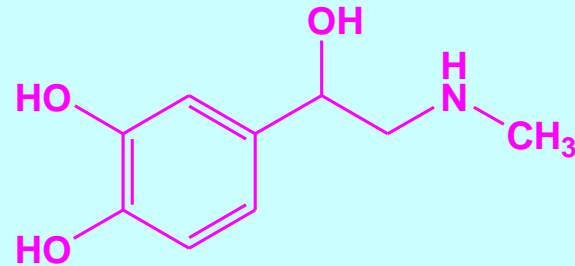


methacholin

**Indikace cholinergik:** terapie glaukomu, atonie hladkého svalstva (především GIT, močového měchýře), posilují stimulaci neurotransmise na nervosvalových ploténkách (*Myasthenia gravis* - výrazná svalová slabost, dvojité vidění, poruchy řeči, postižení dýchacích svalů).

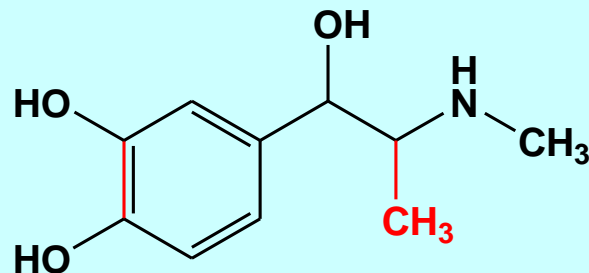
Významná indikace je i *Alzheimerova* choroba.

## adrenalin



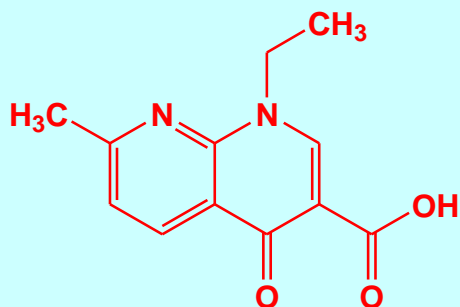
**Indikace:** zvýšení krevního tlaku u různých forem šoku, při otravách hypnotiky a narkotiky, a při zástavě srdce z ochablosti myokardu aj.

## korbadrin



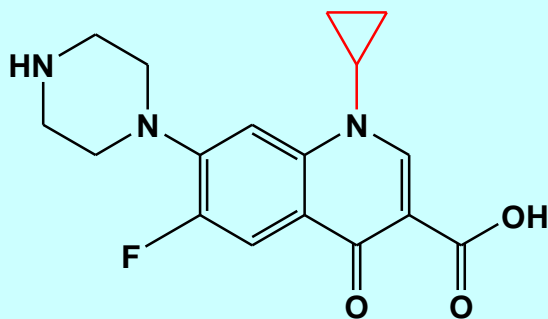
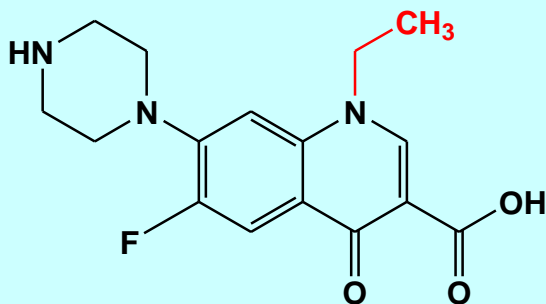


nalidixová kyselina (1962)



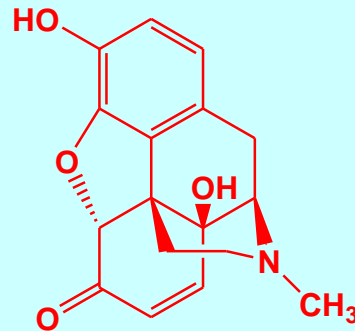
**norfloxacin**

**ciprofloxacin** (*Bacillus anthracis*, anthrax, sněť slezinná)

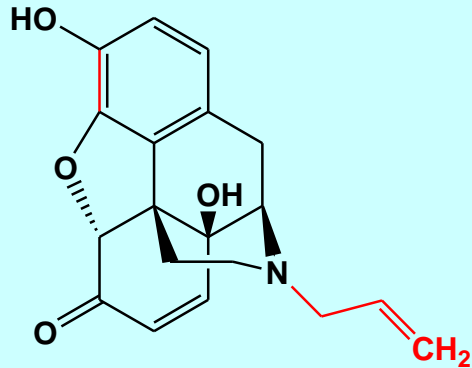


**Indikace:** účinek na  $G^+$  i  $G^-$  bakterie (inhibice bakteriální topoisomerasy, která umožňuje uspořádání dvojzávitnice DNA do chromosomu, zabraňují replikaci DNA)

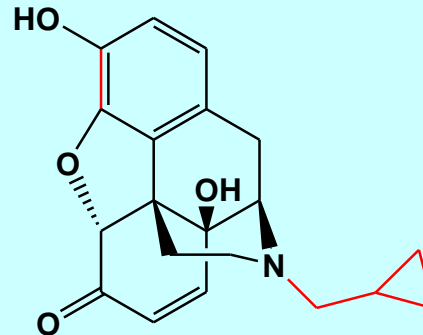
oxymorfon



naloxon



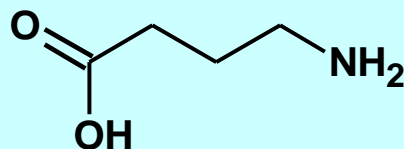
naltrexon



Úč. **antidota** při otravách morfinany, při léčení závislosti na opiátech, **naltrexon** se používá rovněž při léčení závislosti na alkoholu.

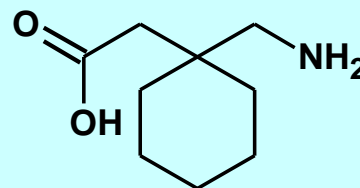
## GABA

Hlavní inhibiční neurotransmitter v centrálním nervové systému savců.  
Hraje důležitou roli při regulaci excitability neuronů v CNS.



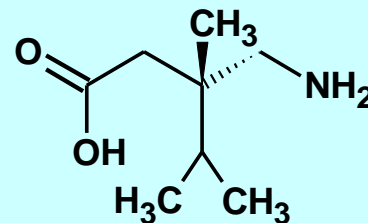
## gabapentin

Je antikonvulzivní lék primárně používaný k léčbě parciálních záchvatů a neuropatické bolesti



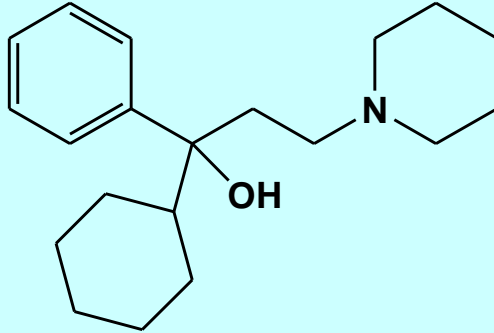
## S-(+) pregabalin

Terapie epilepsie, neuropatické bolesti, úzkostné poruchy

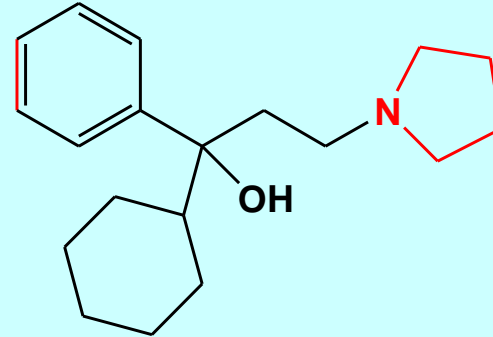


# Analogie radikálová

trihexyfenidyl



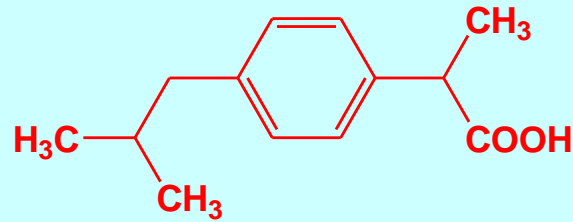
procyklidin



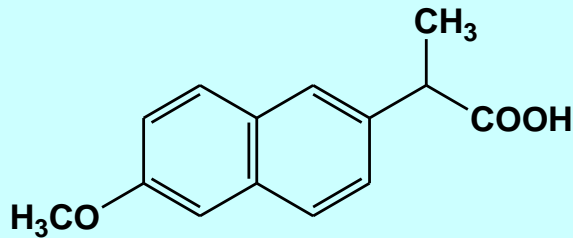
**Antiparkinsonika** - tlumí nadměrnou aktivitu acetylcholinu a zvyšují hladinu dopaminu, pronikají do CNS.

Projevy Parkinsonovy choroby.: třes, svalová rigidita, hypokinesa

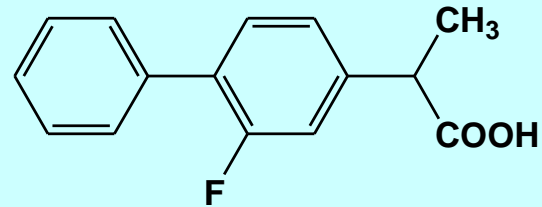
ibuprofen



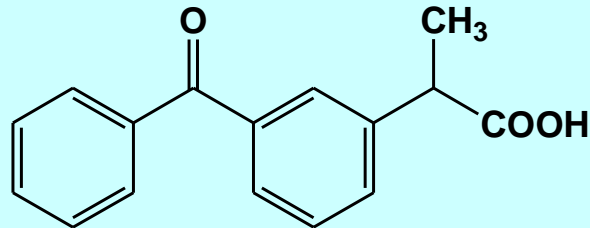
naproxen (S)-(+)



flurbiprofen

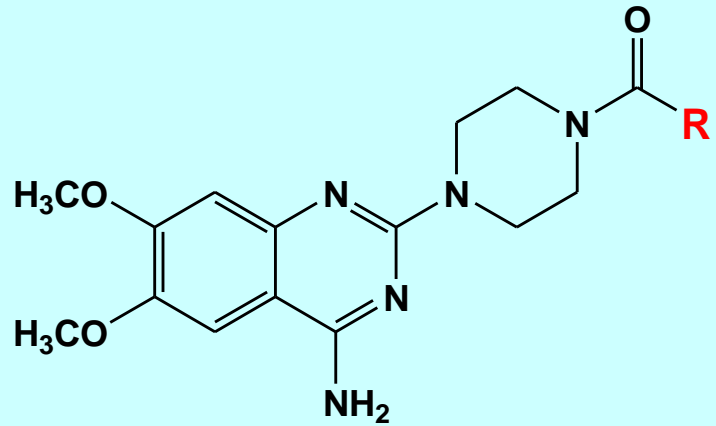


ketoprofen

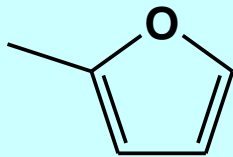


**Indikace:** analgetika, antiflogistika, při léčení akutních i chronických revmatických potíží.

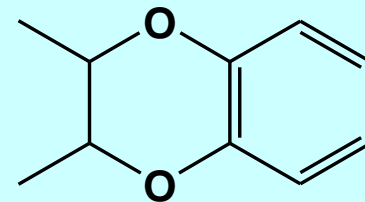
# Blokátory $\alpha_1$ -receptorů – terapie hypertenze a BHP



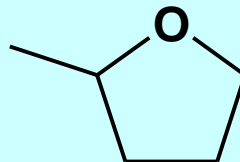
prazosin



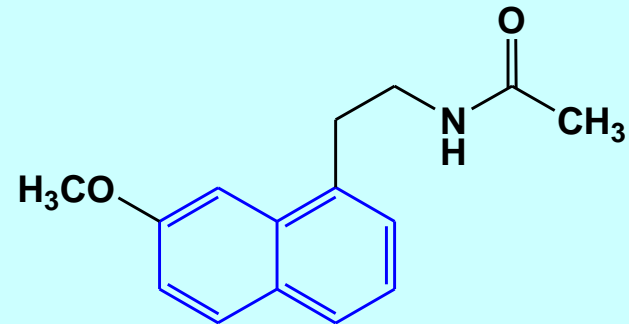
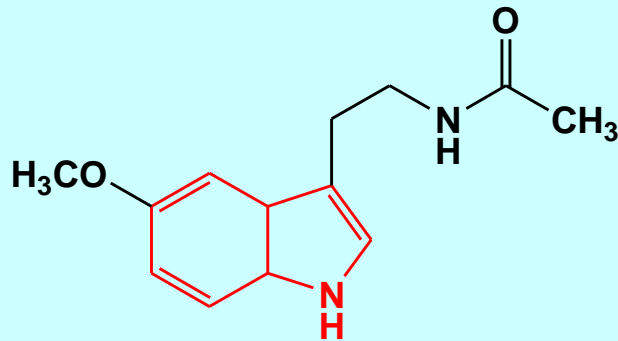
doxazosin



terazosin



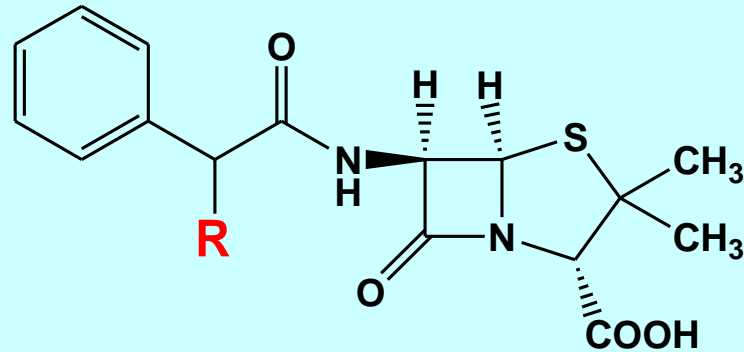
**Melatonin** - „hormon spánku“, je produkován především v noci a reguluje chronobiologické rytmy. Je produkován epifýzou (nadvěskem mozkovým, tzn. částí mezimozku)



## Agomelatin - antidepresivum

- Agonista melatoninových receptorů MT1 a MT2
- Antagonista serotoninových receptorů 5-HT<sub>2C</sub> (zvyšuje se koncentrace noradrenalinu a dopaminu)

# Analogie funkčních skupin - funkční skupiny nejsou navzájem izosterní



karbenicilin     R = COOH

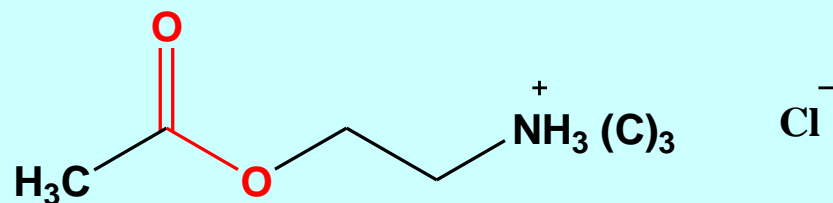
sulbenicilin     R = SO<sub>3</sub>H

ampicilin        R = NH<sub>2</sub>

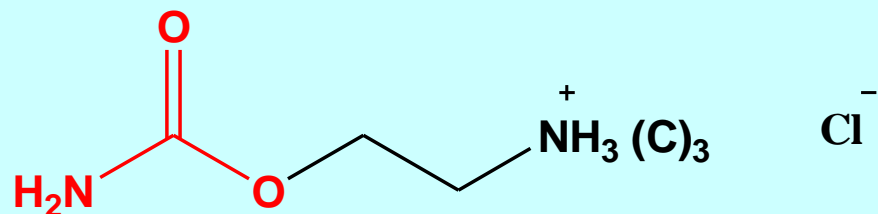
**Indikace:** širokospektrální antibakteriální antibiotika - inhibice syntézy peptidoglykanu - polysacharid (N-acetylglukosamin a kyselina acetylmuramová)



acetylcholin



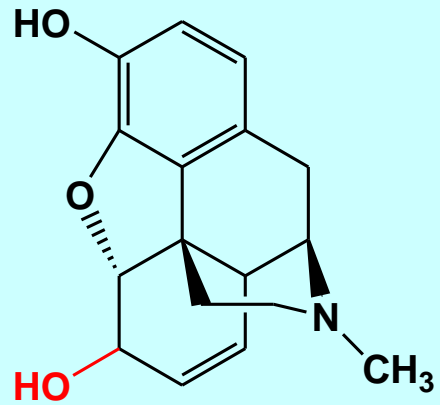
karbachol



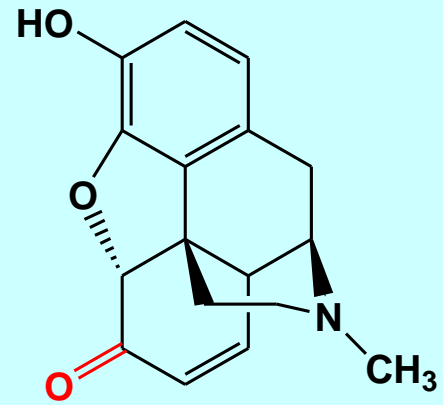
**Indikace:** **atonie** (ochablost) hladkého svalstva (především GIT), **stimulaci** neurotransmise na nervosvalových ploténkách při **myasthenia gravis** a v očním lékařství ke **snížení** nitroočního tlaku.

Významná indikace je i **Alzheimerova** choroba.

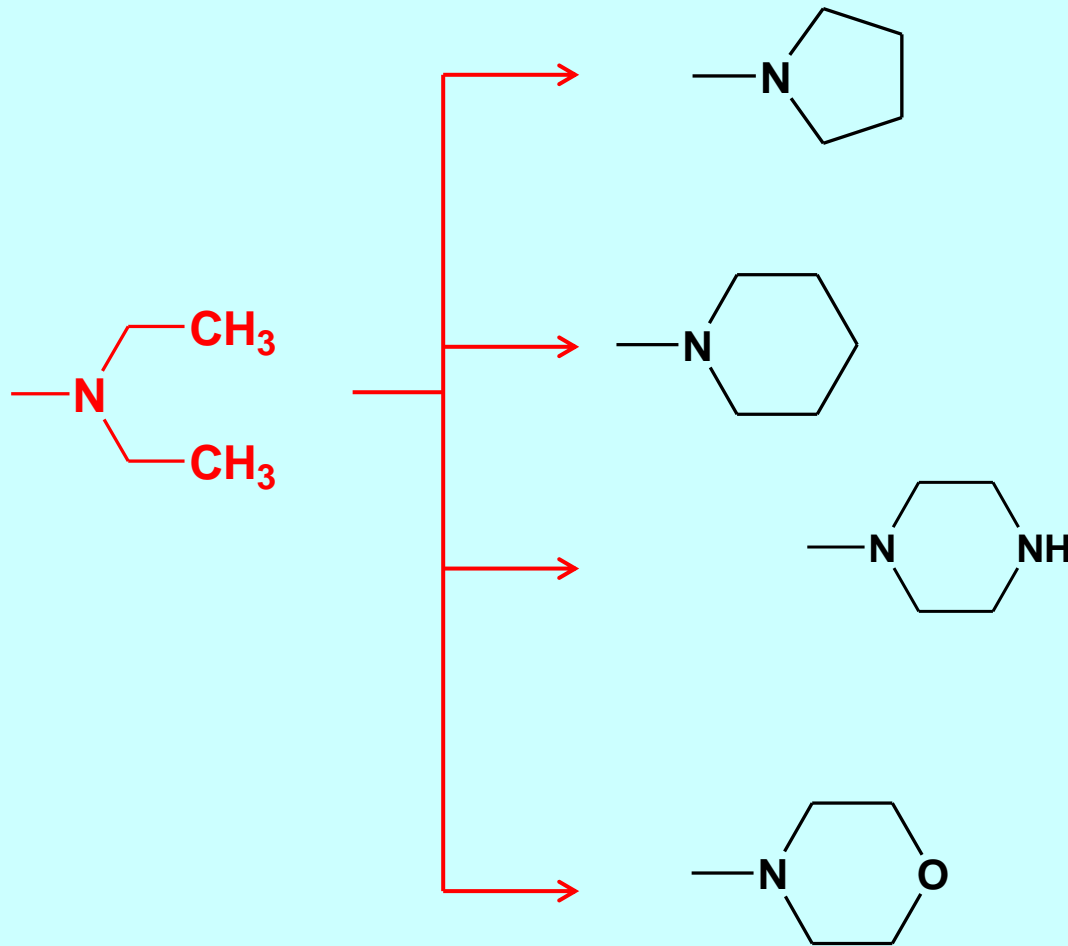
morfin



morfinon

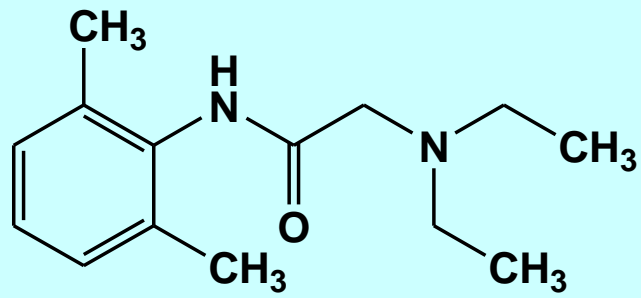


# Analogie kruhu – cyklická - aminy

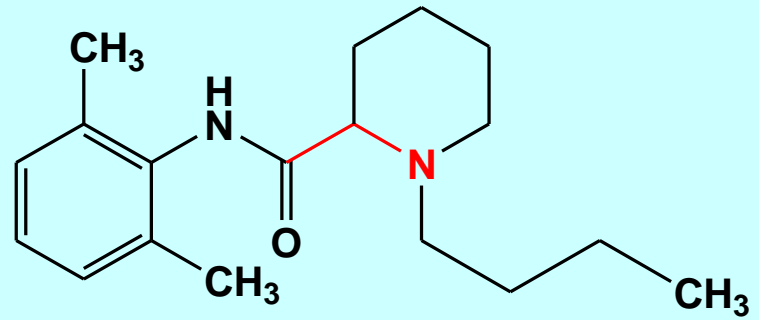


**Farmakodynamické skupiny:** lokální anestetika, anodyna, spazmolytika,  
H<sub>1</sub>-antihistaminika

lidokain

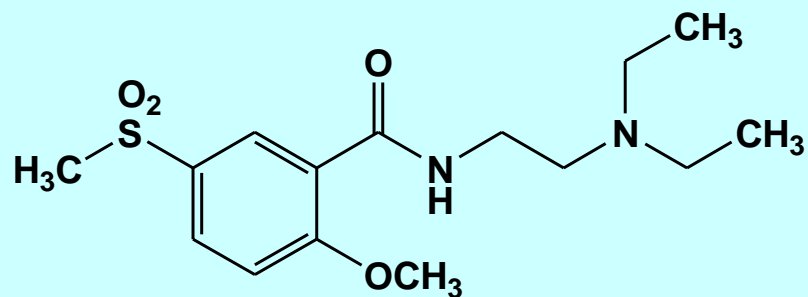


mepivikain

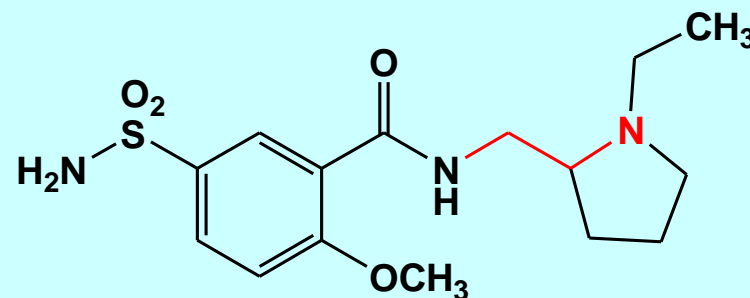


## Ortopramidy – antagonistický účinek na D<sub>2</sub>-receptory (periferní i centrální)

tiaprid



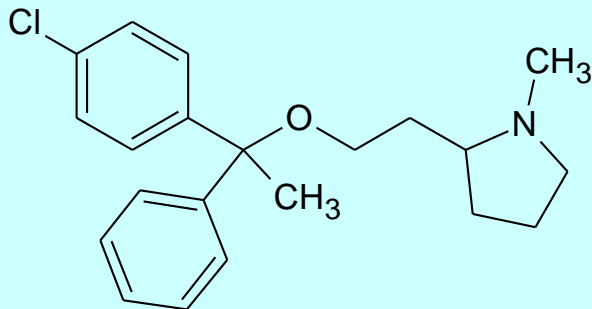
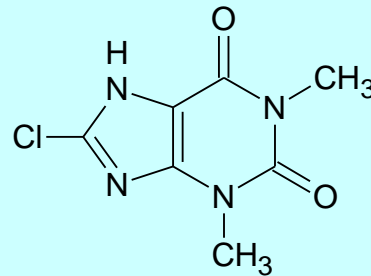
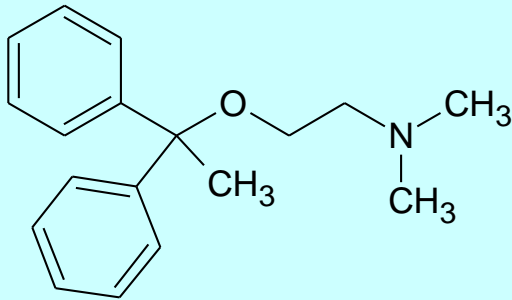
sulpirid



**Indikace:** akutní a chronické psychózy, schizofrenní paranoidní psychózy.

**moxastin-teoklát** - H<sub>1</sub> antihistaminikum a anxiolytikum,

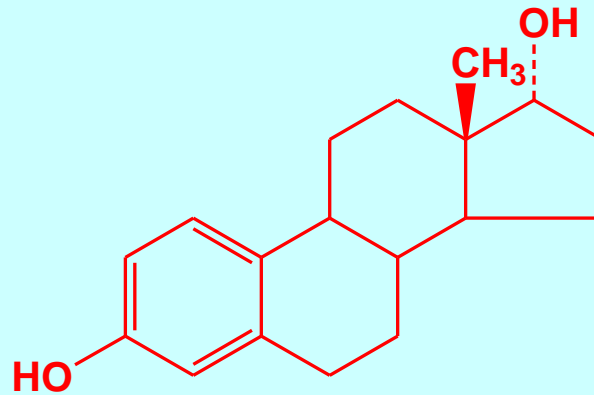
**Indikace:** antiemetické účinky (proti zvracení) a antivertiginózní účinky (proti závratím, při kinetózách)



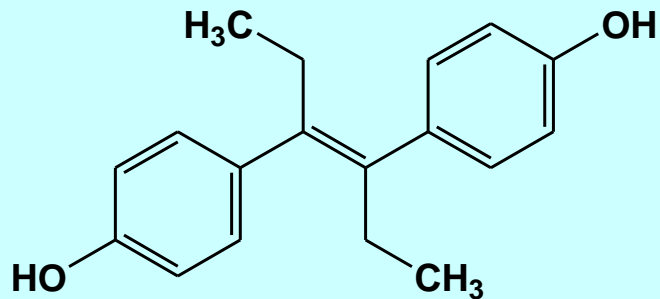
**klemastin** – terapie všech druhů alergie

# Analogie kruhu – otevřená

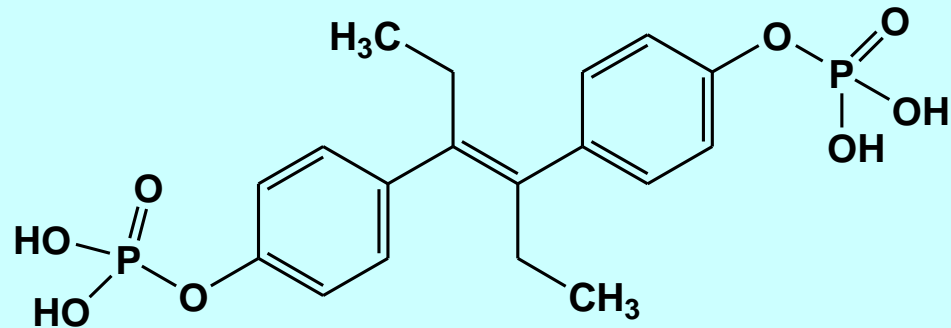
estradiol



diethylstilbestrol



fosfestrol



**Indikace:** karcinom prostaty (**fosfestrol**), léčení rakoviny ženských pohlavních orgánů a rakoviny prsu (**diethylstilbestrol**).

# Analogie – isosterie

## Historie

- **Mendělejev** periodický systém - atomy **svislých řad**, shodné elektronové uspořádání - jsou podobny ve svých vlastnostech
- **Langmuir** 1919 - **záměna** isosterních atomů za určitá atomová seskupení, jež mají **stejně** elektronové uspořádání poskytuje sloučeniny **podobných** fyzikálních a chemických vlastností
- **Grim** 1929 - „Zákon vodíkového posunu“



## Tabulka isosterních atomů a atomových seskupení

| <b>IV</b>   |  | <b>V</b>    |             | <b>VI</b>   |                         | <b>VII</b> |                        |
|-------------|--|-------------|-------------|-------------|-------------------------|------------|------------------------|
| <b>=C-</b>  |  | <b>-N=</b>  |             | <b>-O-</b>  |                         | <b>-F</b>  |                        |
| <b>=Si-</b> |  | <b>-P=</b>  | <b>-CH=</b> | <b>-S-</b>  | <b>-NH-</b>             | <b>-Cl</b> | <b>-OH</b>             |
|             |  | <b>-As=</b> |             | <b>-Se-</b> | <b>-CH<sub>2</sub>-</b> | <b>-Br</b> | <b>-NH<sub>2</sub></b> |
|             |  |             |             |             |                         | <b>-J</b>  | <b>-CH<sub>3</sub></b> |

## Kriteria isosterie, současná koncepce:

- Sloučeniny jsou **podobné** co do velikosti i tvaru
- Mají **podobné** fyzikálně-chemické vlastnosti: teplota tání, hustotu, viskozitu aj.
- **Odlišné** vlastnosti: dipólový moment, polarita

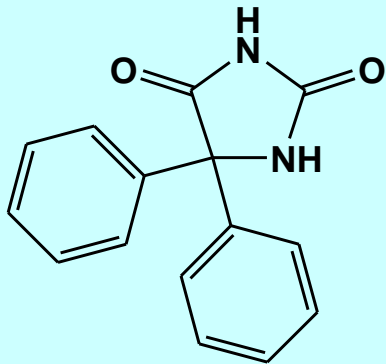
Friedman, Thorbern (1951) - *bioisosterní* sloučeniny

- **širší** definice - sloučeniny vykazují **stejný** nebo **podobný** biologický účinek.
- koncepce akceptována a v současnosti se **běžně** používá.

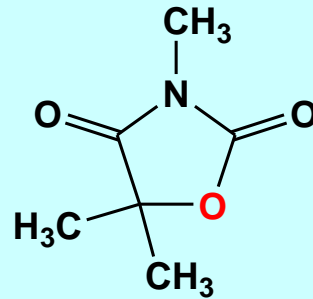
# Klasické bioisostery

## Dvou vazebné atomy a skupiny

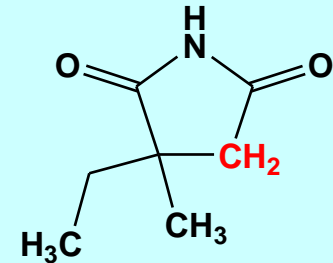
fenytoin



trimethadion



ethosuximid



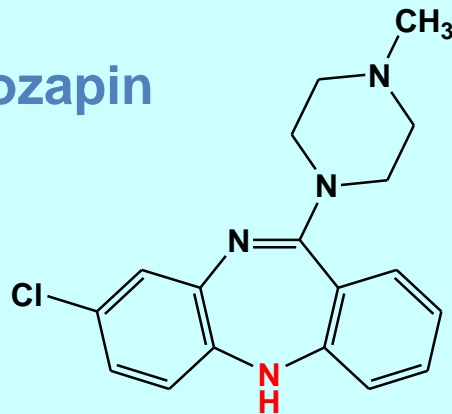
### Vznik záchvatů:

- dříve -antikonvulziva zvyšují práh konvulzí nebo potlačují vzruchy, které záchvat vyvolávají
- **nerovnováha** endogenních inhibičních a excitačních neuromediátorů nebo abnormální **aktivita** iontových, především sodíkových a vápníkových kanálů.

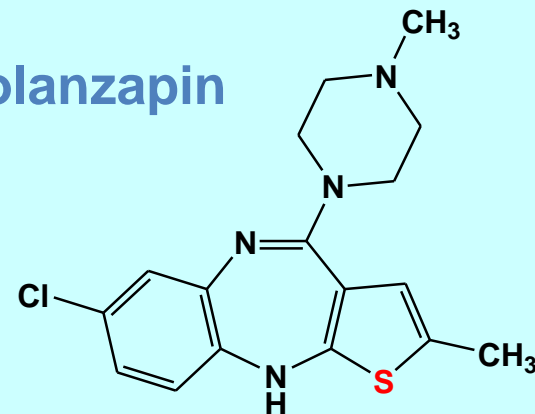
# Dvouvazebné atomy a skupiny

**Neuroleptika - antipsychotika** (blokáda dopaminových (D) a případně i serotoninových (5-HT), adrenergických ( $\alpha_1$ ) receptorů v CNS (**terapie** schizofenie a příbuzných psychóz).

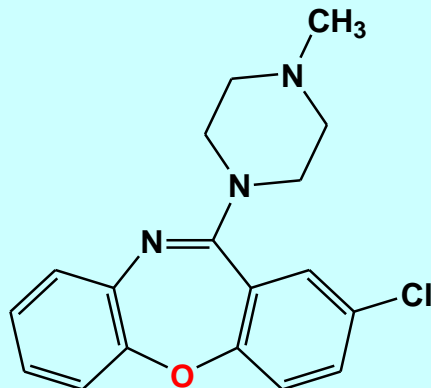
klozapin



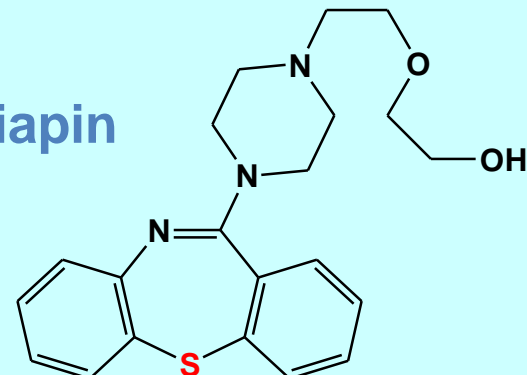
olanzapin



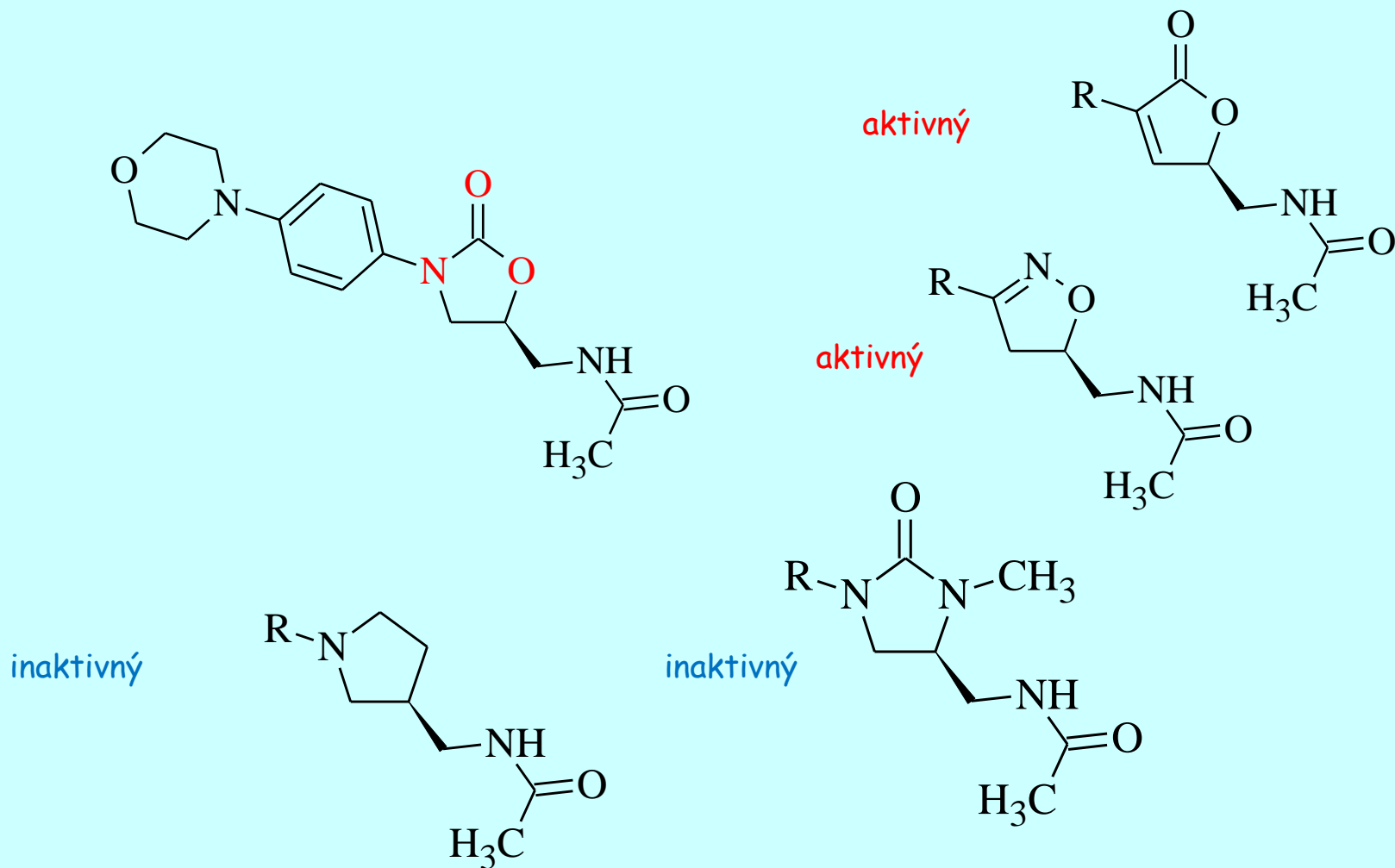
loxapin



quetiapin



## Linezolid - inhibitor syntézy produkci bakteriálních proteinů



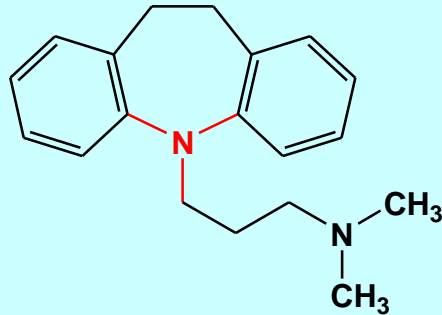
**Indikace:** léčba infekcí způsobených gram pozitivními bakteriemi, které jsou odolné vůči jiným antibiotikům, hlavní použití jsou infekce kůže a zápal plic



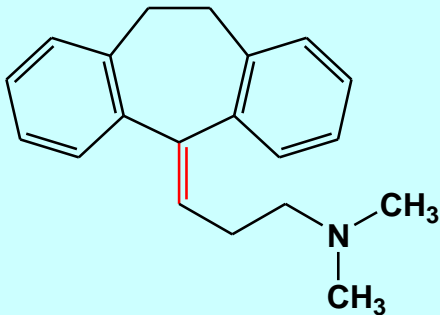
# Třívazebné atomy a skupiny

Substituce **-N=** za **-CH=**

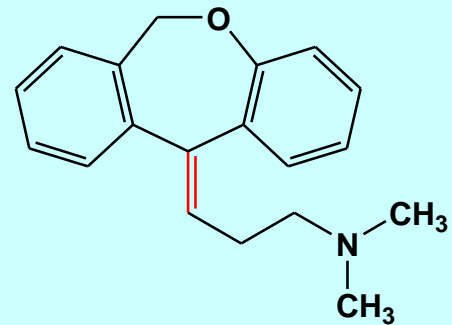
imipramin



amitriptilin



doxepin



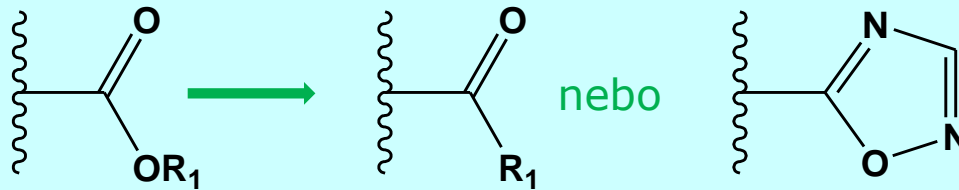
**Indikace:** psychické onemocnění (**deprese**) - stavy smutku, beznaděje, melancholie aj.

## Neklasické bioisostery

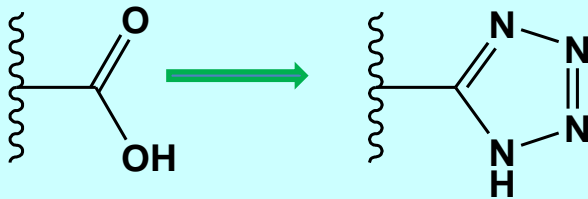
- Nemají **stejný** nebo přibližně **podobný** počet valenčních elektronů
- **Nevyhovují** sterickým a elektronovým pravidlům klasických isosterů
- Vyvolávají **podobné** biologické vlastnosti



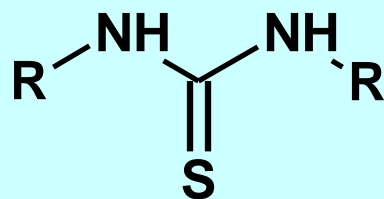
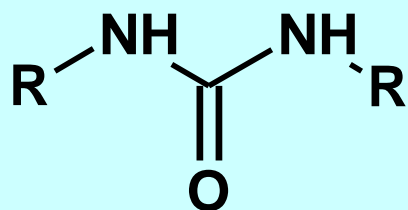
## Bioisostery esterové funkce



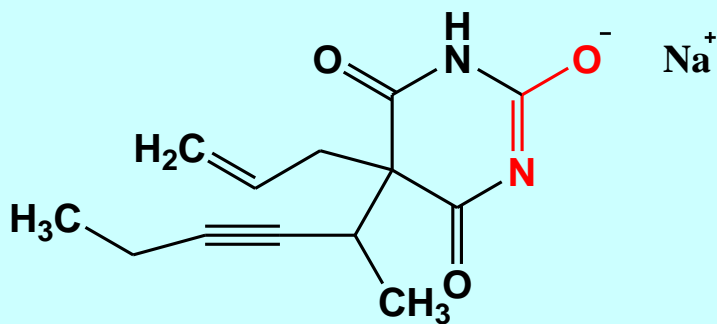
## Bioisostery karboxylové funkce



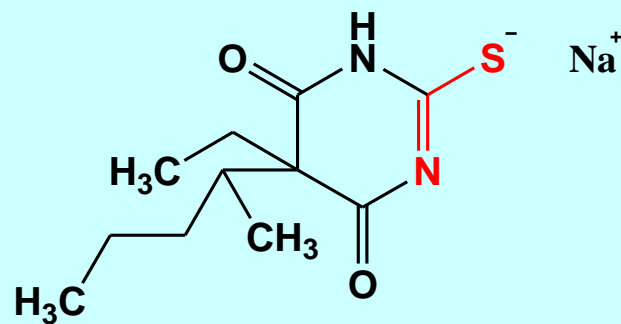
## Bioisostery močoviny



methohexital



thiopental



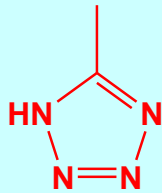
Indikace: úvod do celkové anestézie.

# Antihypertenziva: blokátory angiotenzinu II

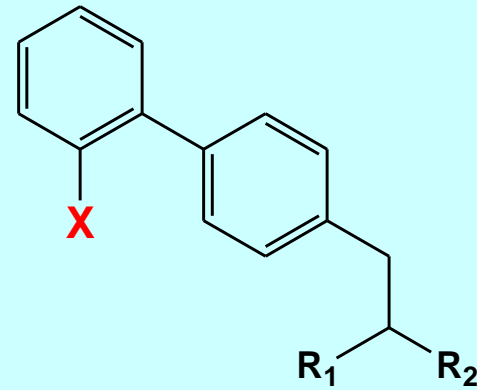
**X = COOH**

**telmisartan**

**X =**

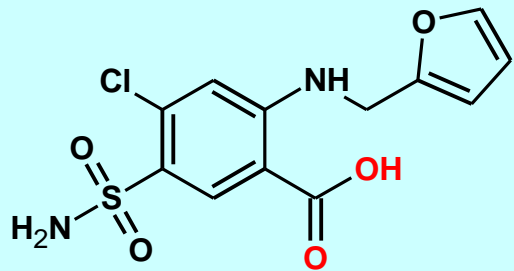


**losartan**

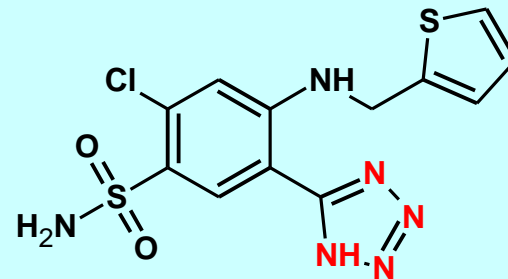


**MÚ:** kompetitivní nebo nekompetitivní antagonismus angiotenzinu II na  $AT_1$ -receptorech.

furosemid (1962)



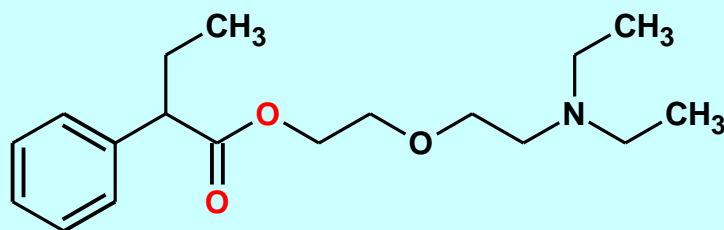
azosemid (1975)



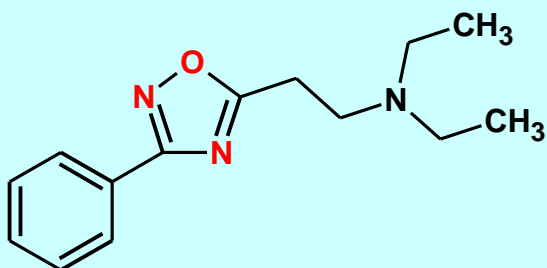
**Indikace:** k léčbě hromadění tekutin v důsledku srdečního selhání, zjizvení jater nebo onemocnění ledvin. Používá se i v terapii vysokého krevního tlaku.

# Antitusika - karboxyl za oxdiazol

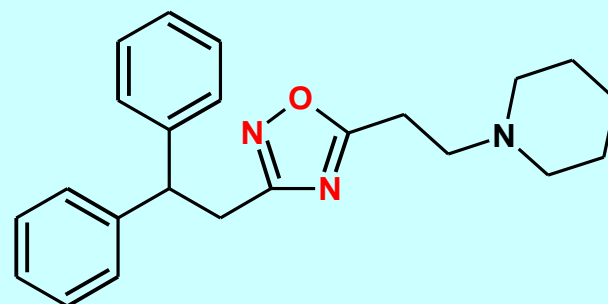
butamirát – potlačuje kašel



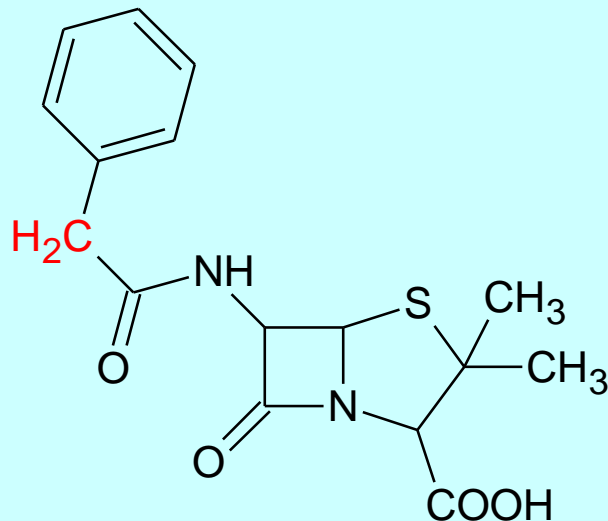
oxolamin



prenoxdiazin



## benzylpenicilin



náhrada -CH<sub>2</sub>- za isoxazol

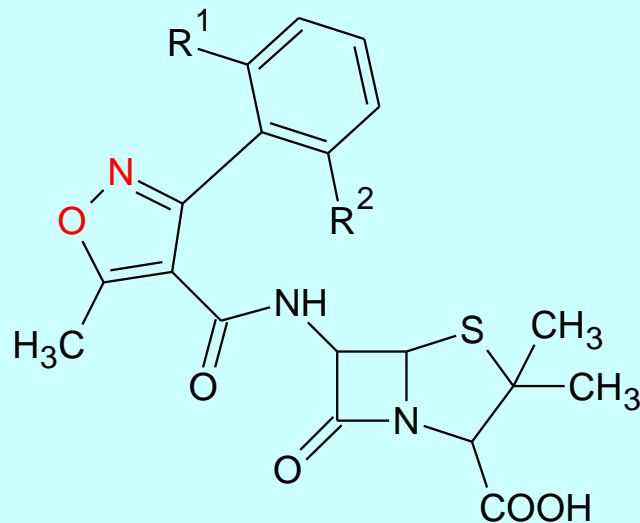
**oxacillin** – R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H

je rezistentní na penicilinázu, kterou produkuje *Staphylococcus aureus*

**cloxacillin** – R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = H

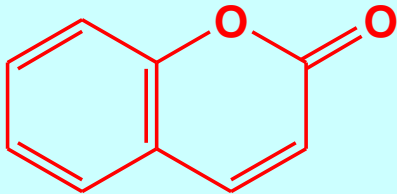
**dicloxacillin** - R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = Cl

**flucloxacillin** - R<sup>1</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = F

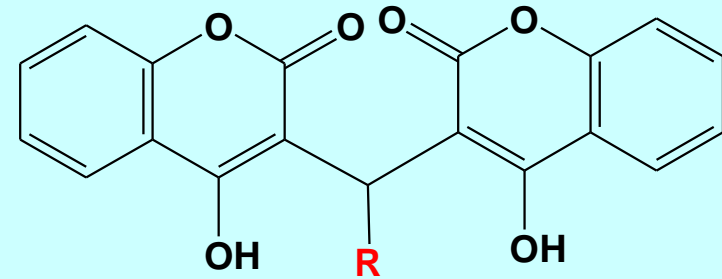


# Modely

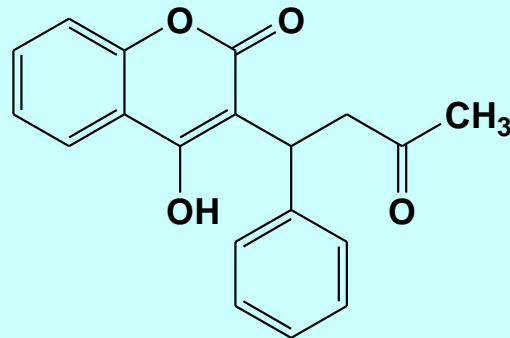
kumarin



dikumarol – antikoagulační účinek



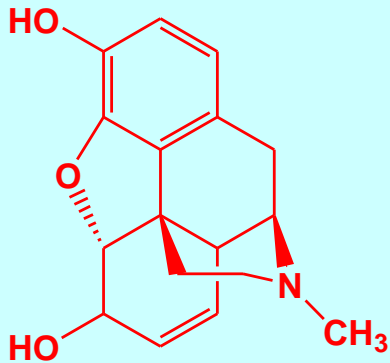
warfarin



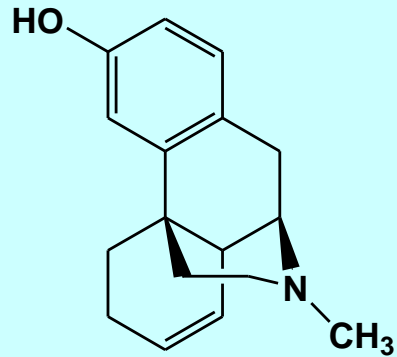
**Indikace:** profylaxe a terapie venózních trombóz a tromboembolických komplikací

# Silné analgetika

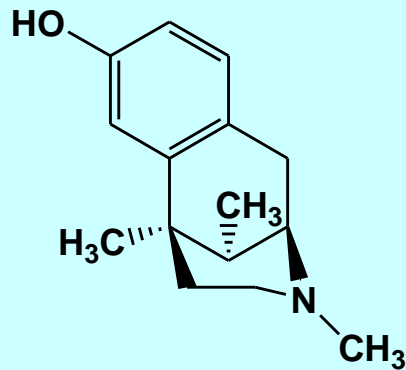
morfin



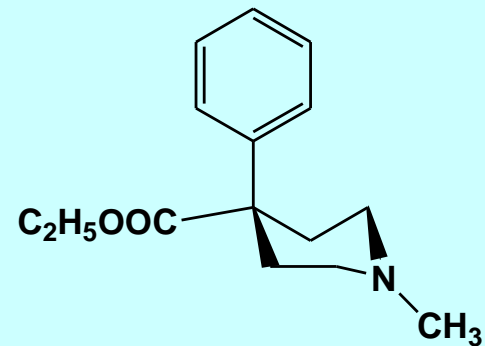
deriváty morfinanu (levorfanol)



deriváty benzomorfanu (metazozin)



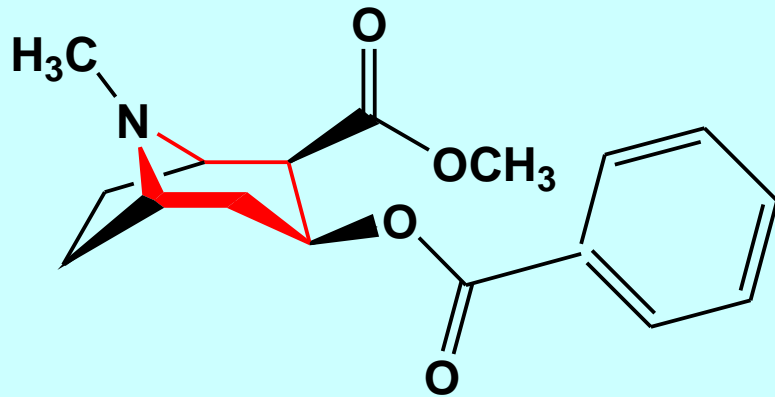
pethidin



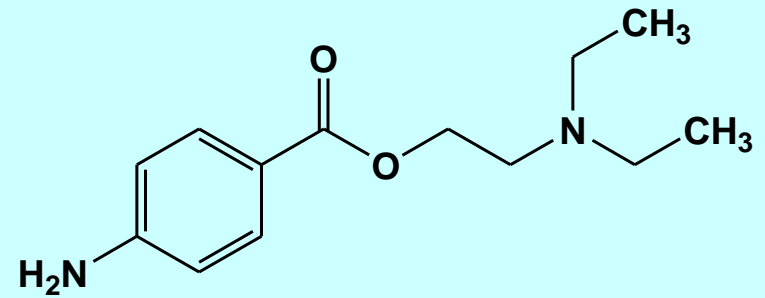


# Lokální anestetika

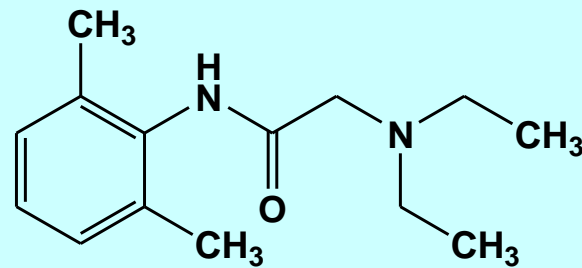
kokain (*tropanový alkaloid*)



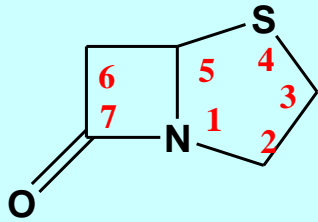
prokain



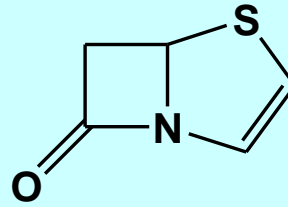
lidokain



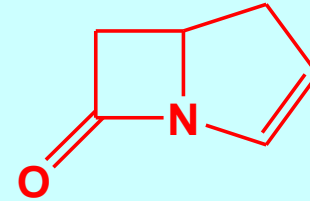
# Antibiotika



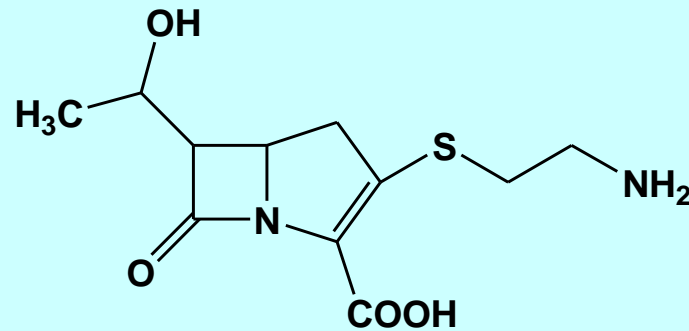
penam



penem



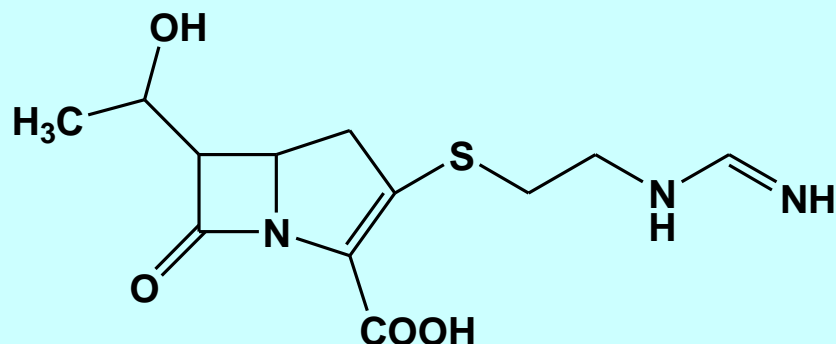
karbapenem



**thienamycin**

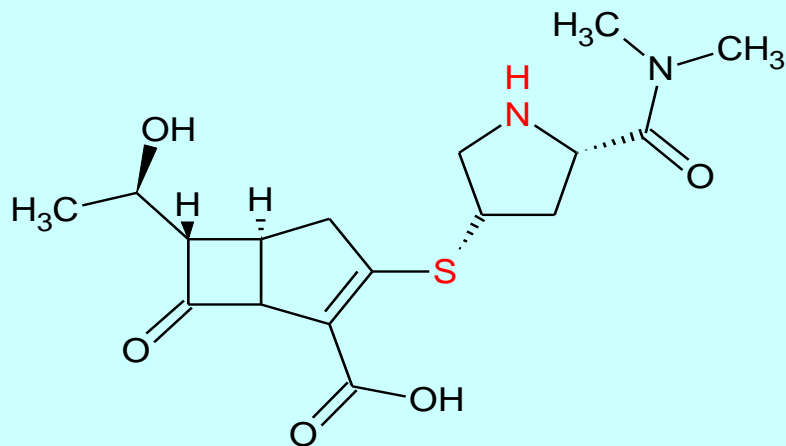
*(streptomyces cattleya 1976 f. Merck)*

## imipenem



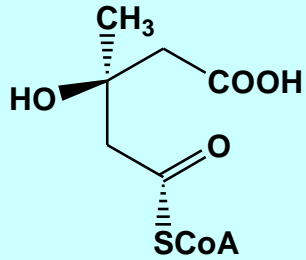
**Indikace:** infekce dýchacích cest, GIT, infekce kožních, měkkých tkání i kloubů

## meropenem



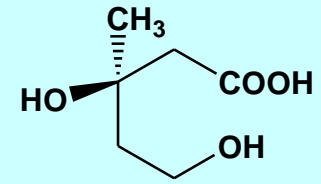
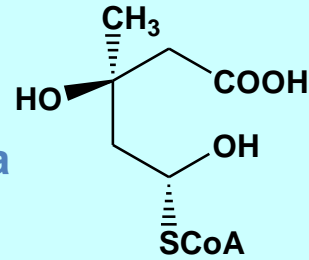
Širokospektrální antibiotikum používané k léčbě řady bakteriálních infekcí - meningitida, intraabdominální infekce, pneumonie, sepse a antrax. Podává se injekcí do žíly.

# Inhibitory cholesterogeneze

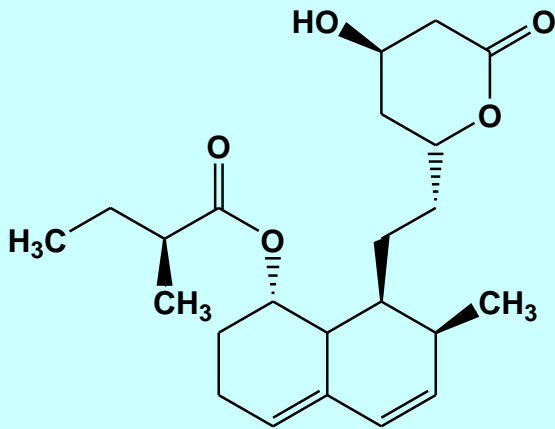


HMG-CoA

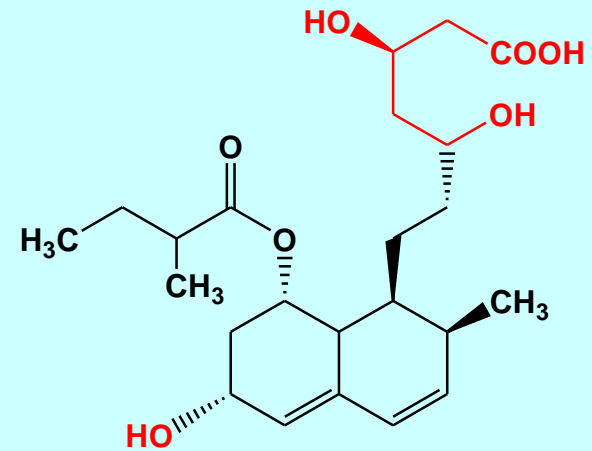
HMG-CoA-reduktasa



mevalonová kyselina

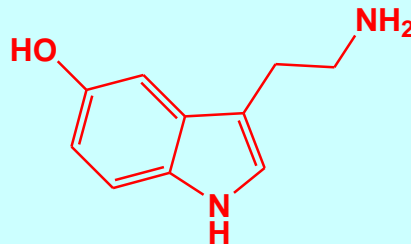


mevastatin (syn.kompaktin, *Penicilium citricum*)

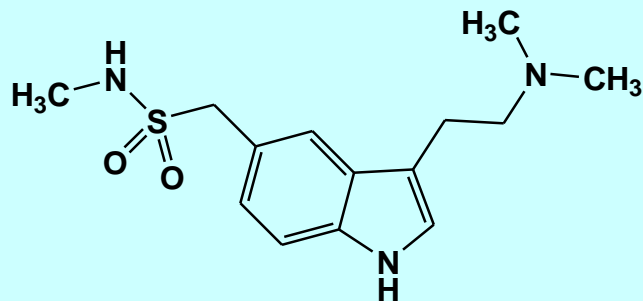


pravastatin

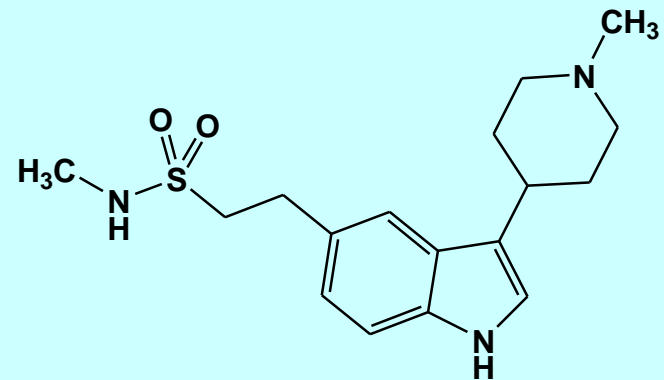
# Triptany – terapie migreny



sumatriptan

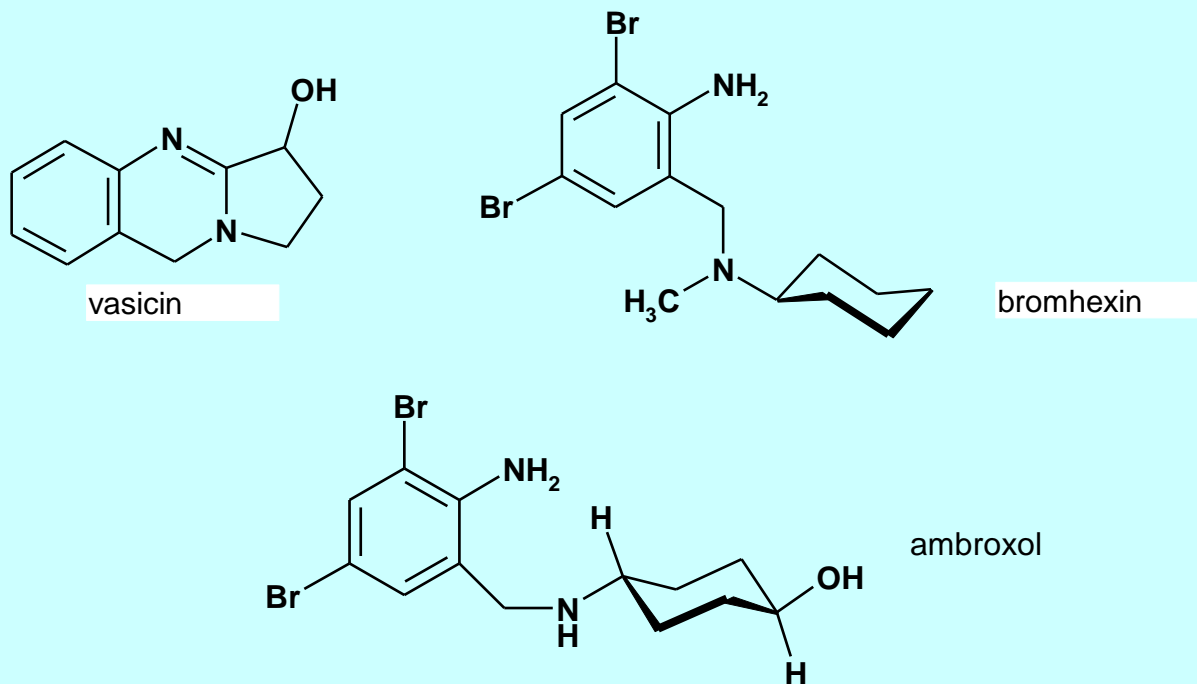


naratriptan



MU: agonisti 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> serotoninových receptorů - způsobují vazokonstrikci cerebrálních artérií a snižují vaskulární zánět spojený s migrénami

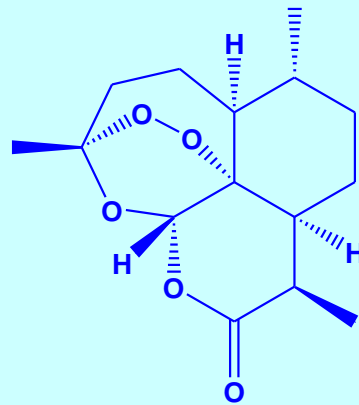
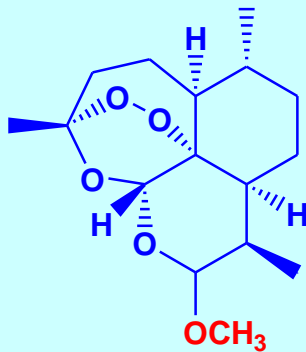
**BROMHEXIN, Ambroxol** - perorálním i inhalačním podání **stimuluje** činnost sekrečních žláz bronchiální sliznice ke zvýšené produkci sekretu s **nižší** viskozitou.



**Indikace:** akutní a chronické záněty dýchacích cest a při bronchoskopickém vyšetřování.

**Artemisinin** - extrakt z pelyňku druhu *Artemisia annua*, seskviterpenický **laktón**, terapie **malárie**, čínská **farmakoložka** Tchu Jou-jou v 70. letech 20. století - 2015 Nobelovu cenu, příprava pomocí geneticky modifikovaných kvasinek.

arthemeter



artesanát

