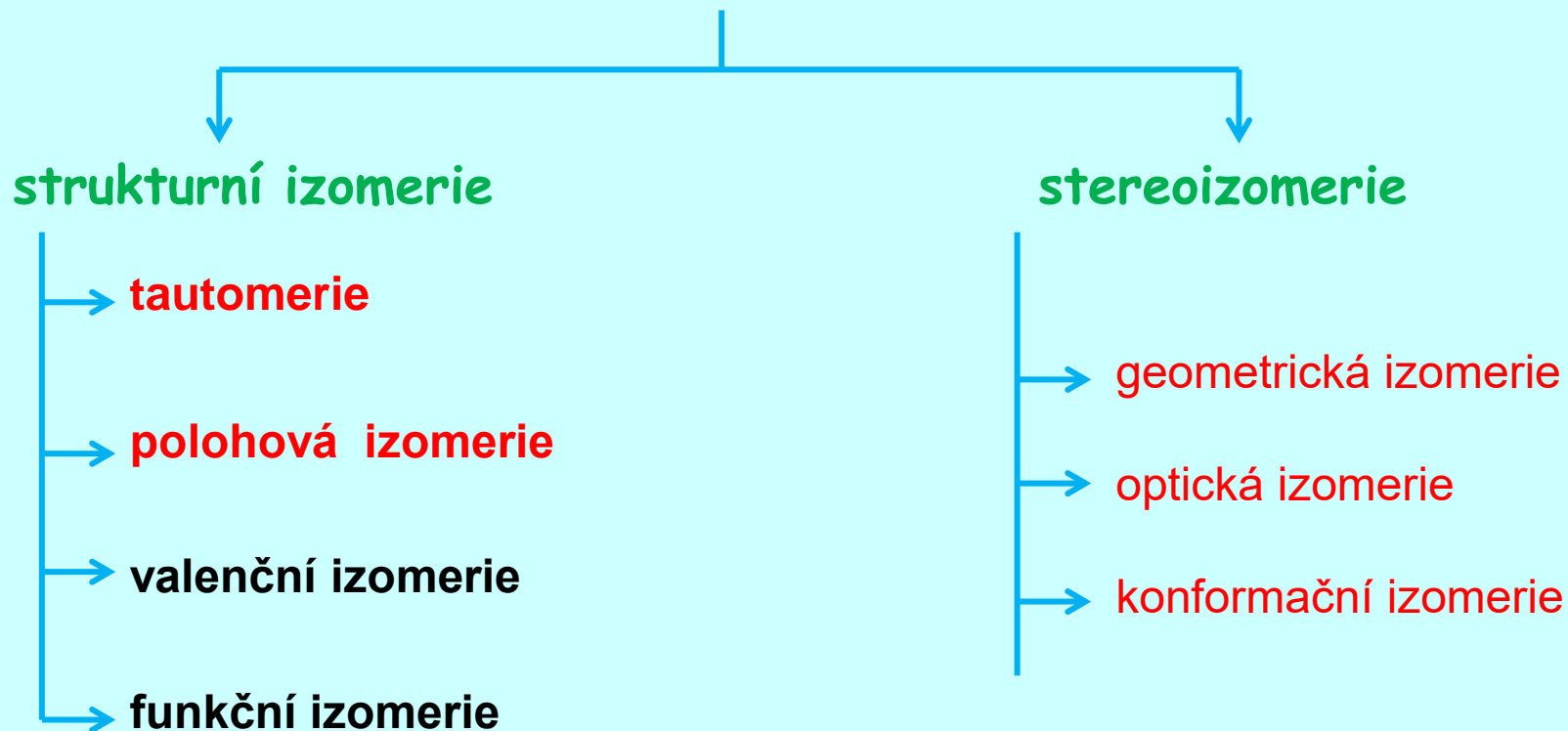


Izomerie

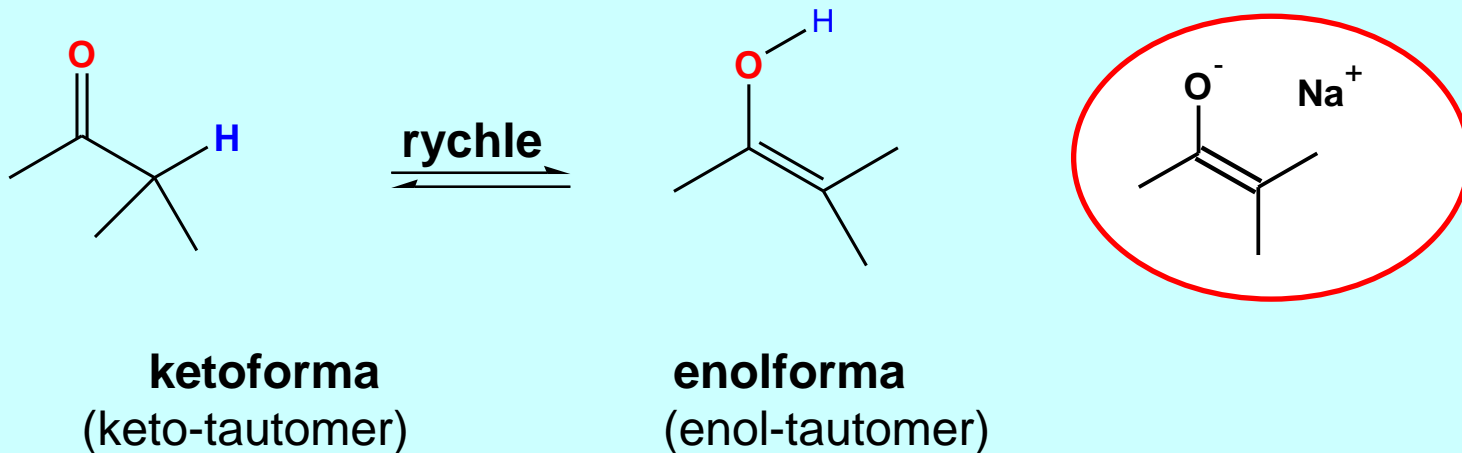
- Izomerie je jednou ze základních příčin **rozmanitosti a početnosti** organických sloučenin - stejný sumární vzorec, různé strukturální uspořádání.
- Rozdílné fyzikální, chemické a biologické vlastnosti.

Izomerie



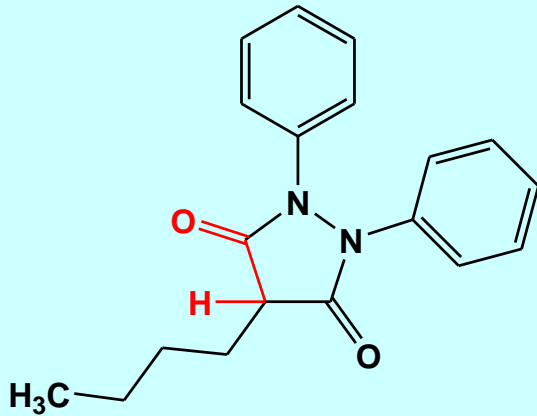
Protonové tautomery

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

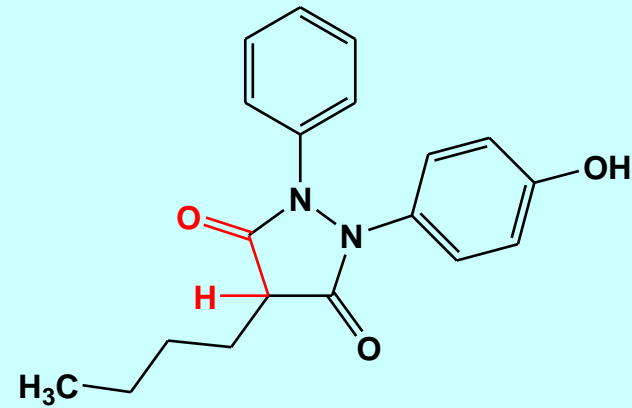


Rezonanční struktury na rozdíl od **tautomerů** se liší pouze rozložením elektronů.
Tautomery mají odlišné uspořádání atomů v molekule

fenylbutazon (Na^+)

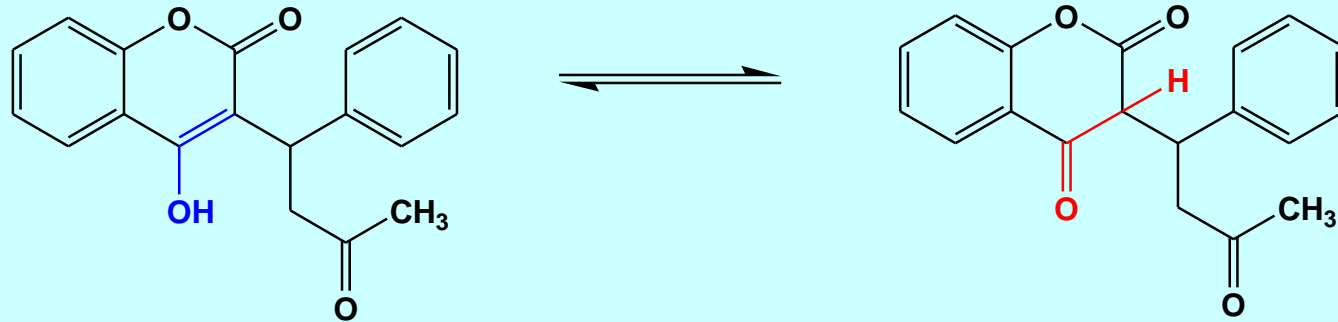


oxyfenbutazon



Indikace: akutní stavy Bechtěrerovy choroby (chronické zánětlivé onemocnění zejm. axiálních kloubů, postihující především klouby páteře, křížové a některé větší klouby končetin), chronická polyartritida a akutní záchvaty dny.

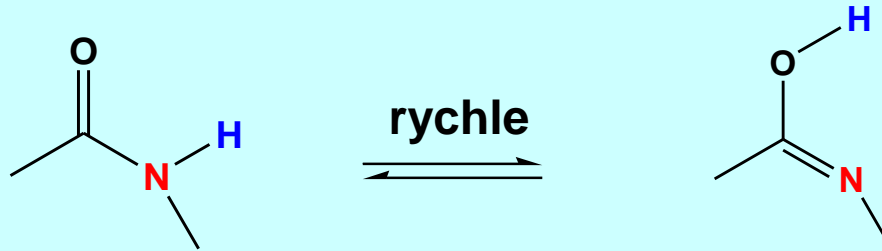
Warfarin – sodná i draselná sůl



Indikace: prevence tvorby krevních sraženin, jako je hluboká žilní trombóza a plicní embolie, prevenci mrtvice u lidí, kteří mají fibrilace síní a méně často se používá po infarktu myokardu.

MÚ: blokuje enzym vitamin K epoxid reduktázu , který reaktivuje vitamin K₁

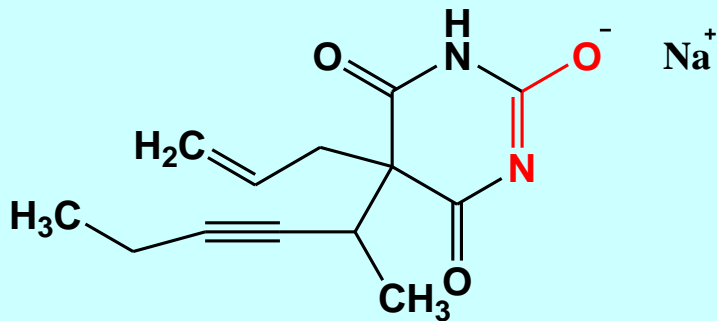
Protonové tautomery



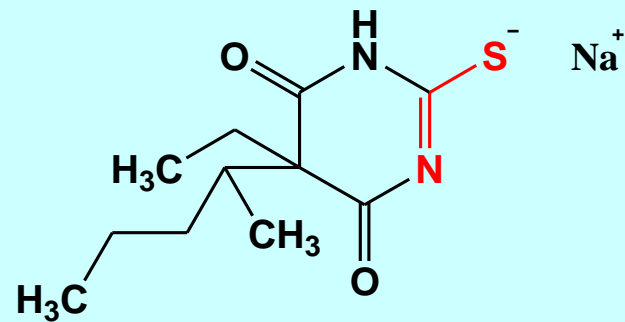
laktam

laktim

methohexital



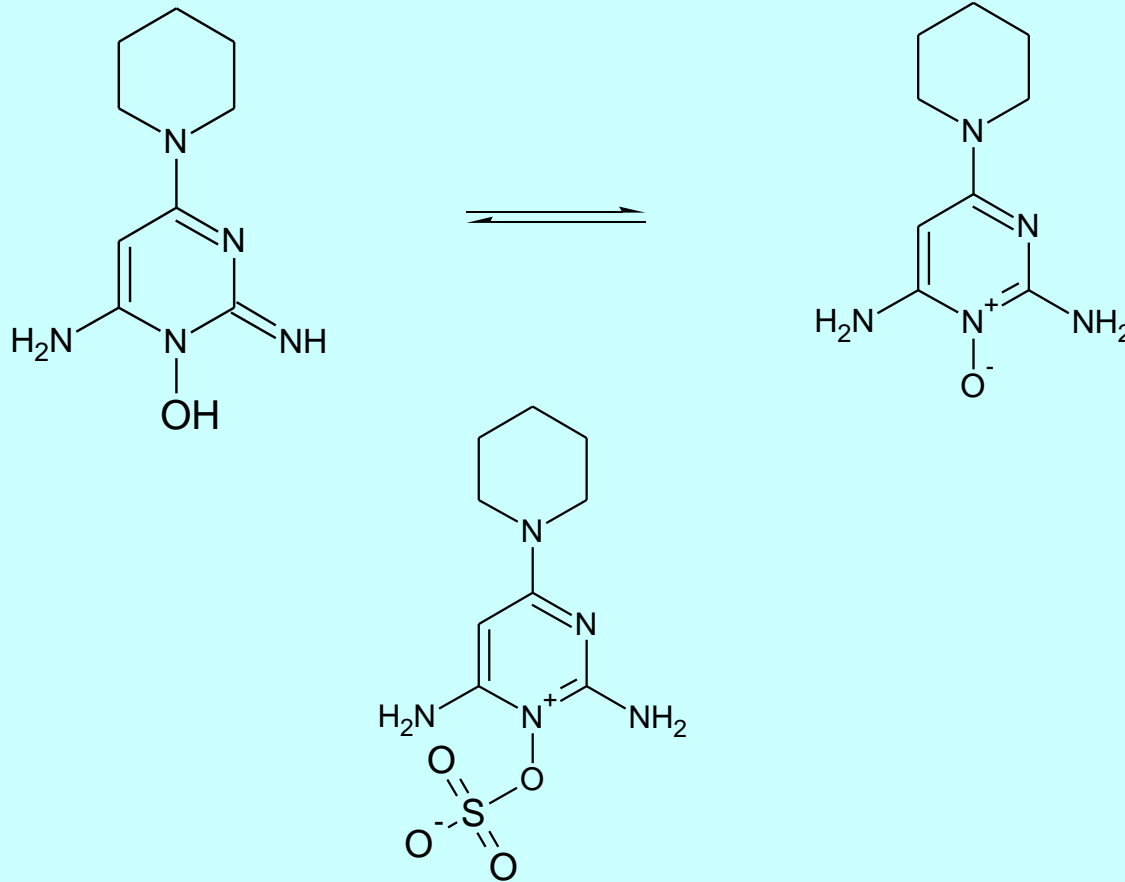
thiopental



Indikace: úvod do celkové anestézie.

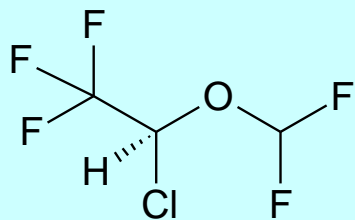
Protonové tautomery

minoxidil

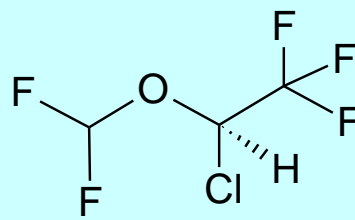


Indikace: antihypertenzivum, (podporuje růst vlasů, rozšiřuje krevní cévy ?)
otevára K-ATP kanály

Řetězové, polohové izomery

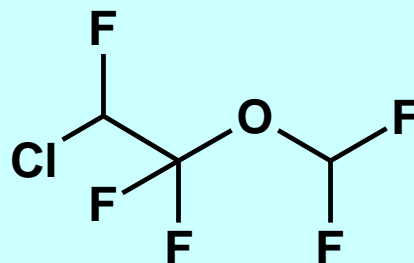


(S)-isofluran

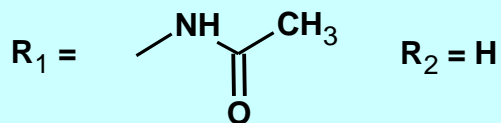
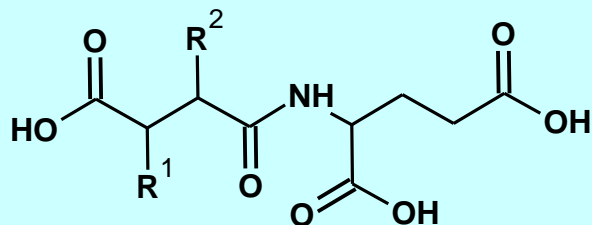


(R)-isofluran

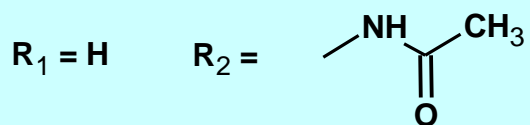
Enfluran (strukturní izomer isofluranu)



Snižování zánětlivých mediátorů blokádou jejich uvolňování - dipeptidy



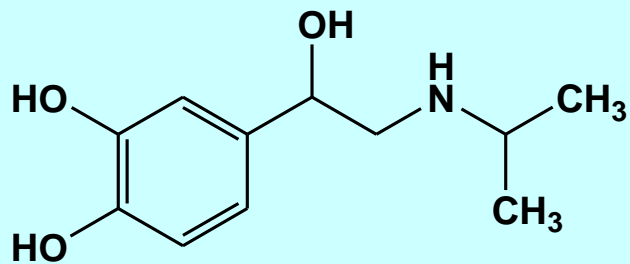
spaglumová kyselina



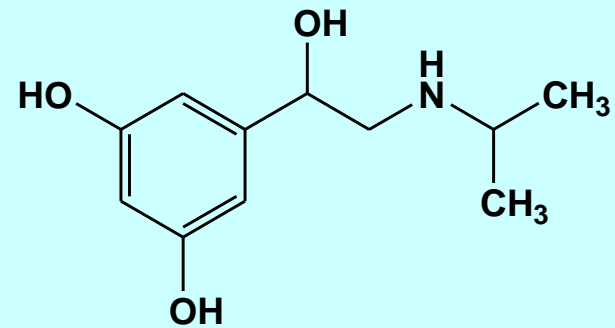
isospaglumová kyselina

Indikace: alergické senné rýmy a v oftalmologii u alergických konjunktivitid, používají se hořečnaté a sodné soli.

isoprenalin

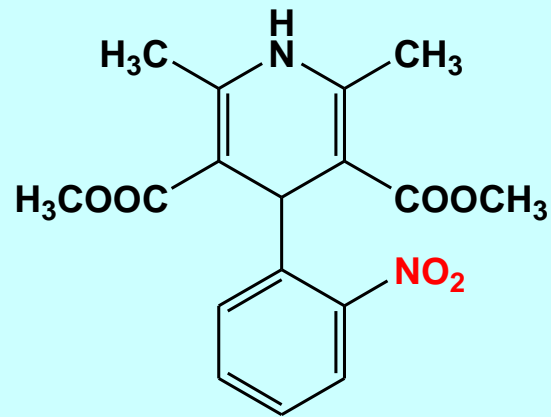


orciprenalin

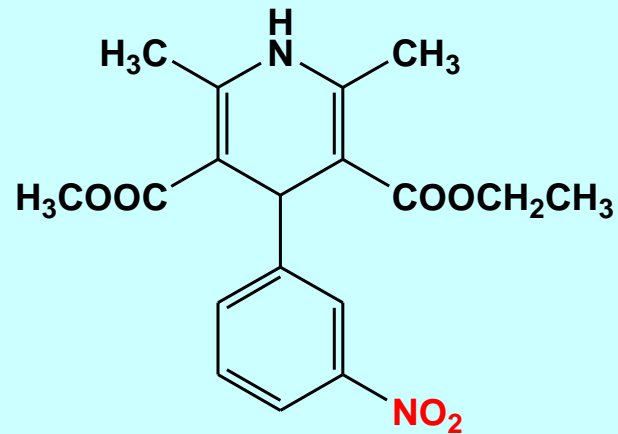


Indikace: bronchodilatanční účinky, terapie průduškového astmatu

nifedipin



nitrendipin



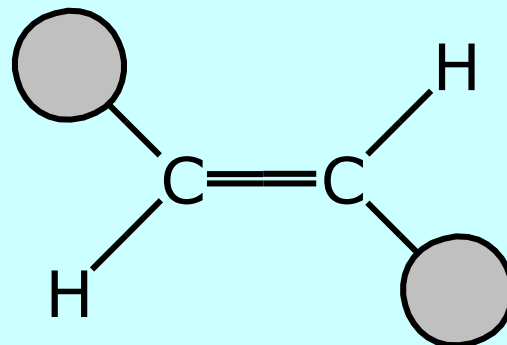
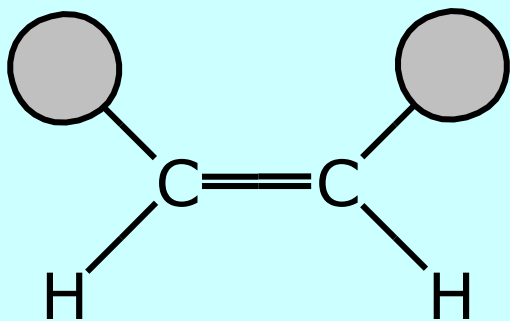
Indikace: blokátor vápníkového kanálu používaný k léčbě anginy pectoris, vysokého krevního tlaku, Raynaudova syndromu (onemocnění tepenného systému nejčastěji horních končetin. Jedná se o typ vazoneurózy) aj.

Stereoizomerie

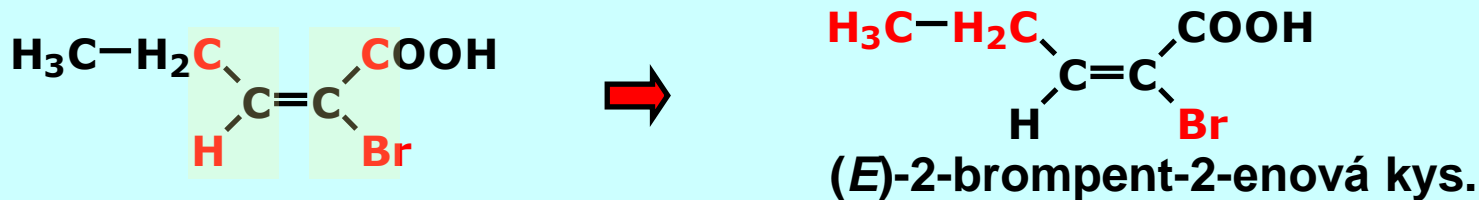
- Studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich biologickými vlastnostmi.

Geometrická izomerie

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

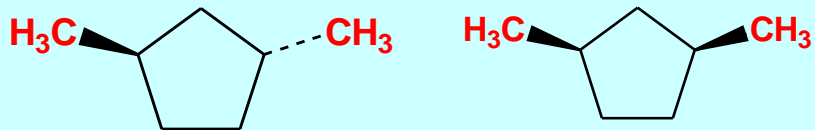


Z,E NOMENKLATURA - Cahn-Ingold-Prelog - absolutní konfigurace

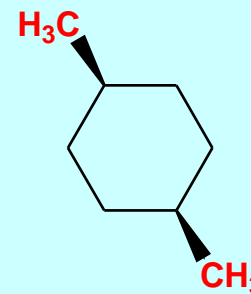
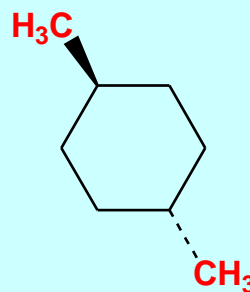


- Substituent s vyšší prioritou (nejdříve rozhoduje atomové číslo vázaného atomu).
- Pokud leží substituenty s vyšší prioritou
 - na **stejně** straně dvojně vazby: **Z-izomer**
 - na **opačné** straně dvojně vazby: **E-izomer**

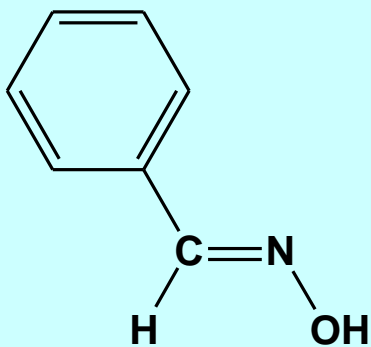
Geometrické izomery disubstituovaných derivátů cykloalkanů



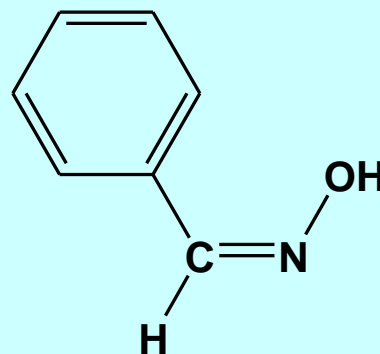
trans-1,3-dimethylcyklopentan



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



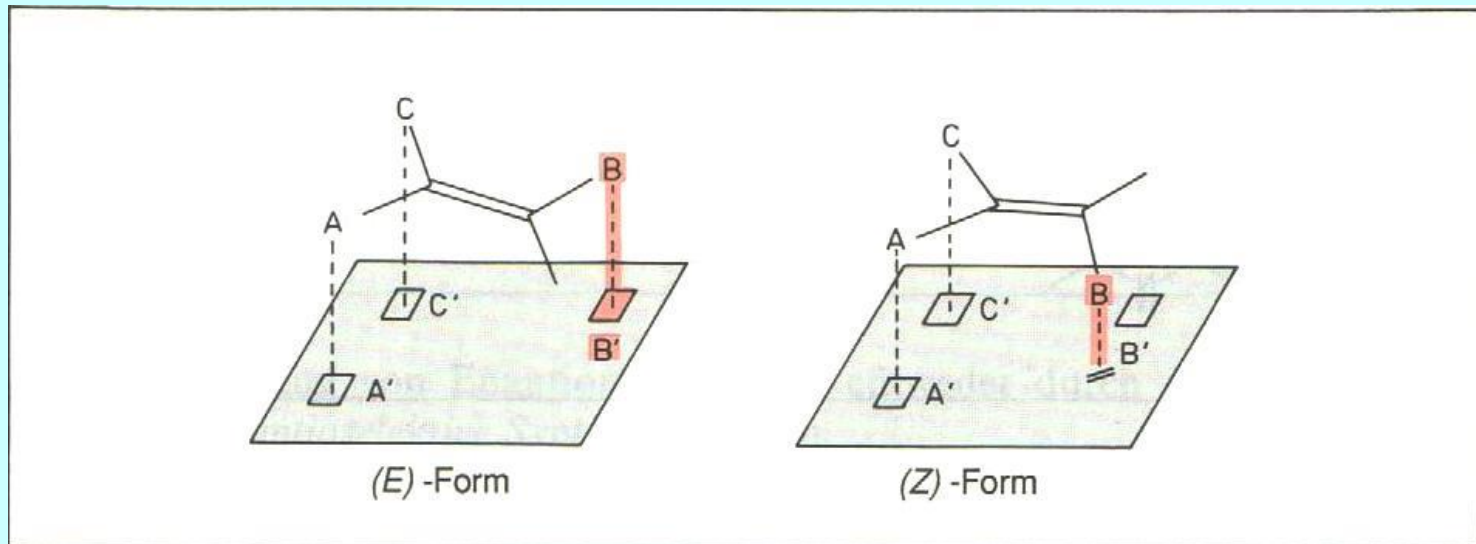
syn-benzaldoxim (*E*)



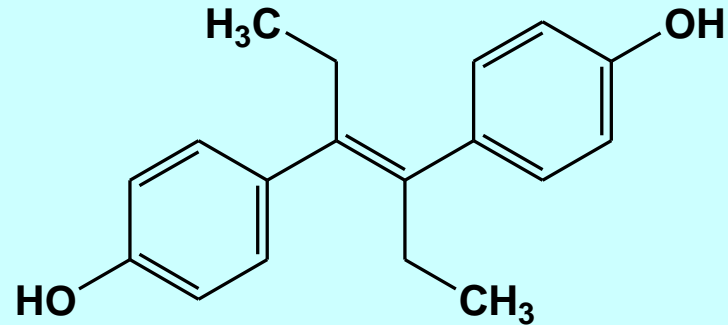
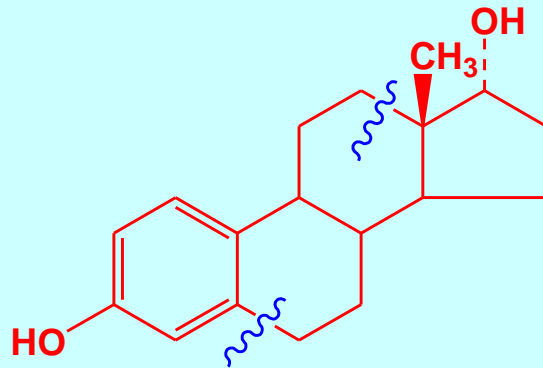
anti-benzaldoxim (*Z*)

Geometrická izomerie

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

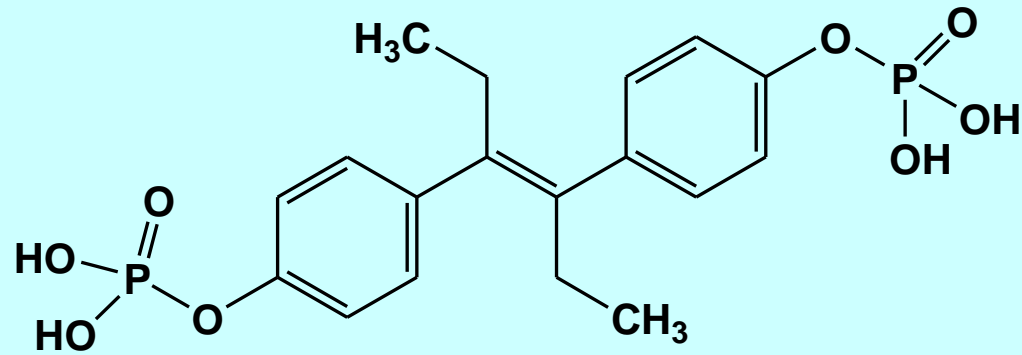


estradiol

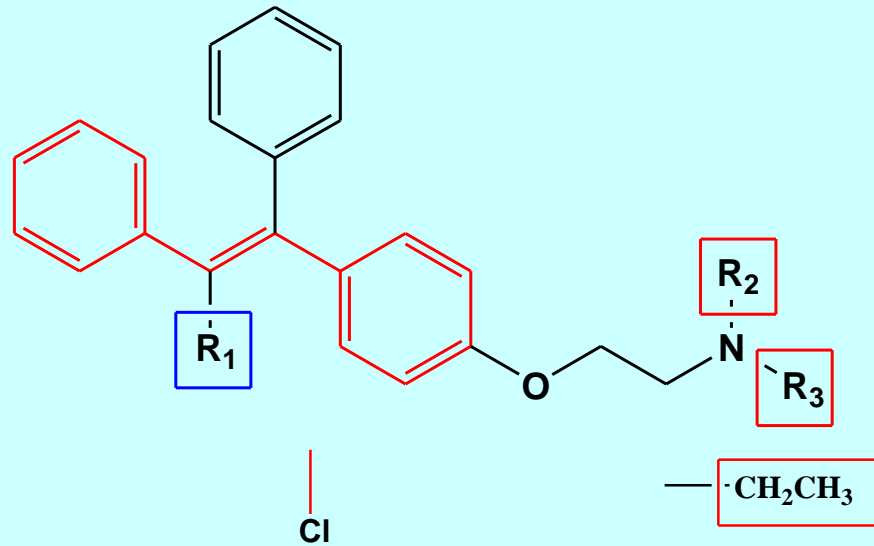


Diethylstilbestrol (derivát *trans*-stilbenu) - léčení rakoviny ženských pohlavních orgánů a rakoviny prsu.

fosfestrol



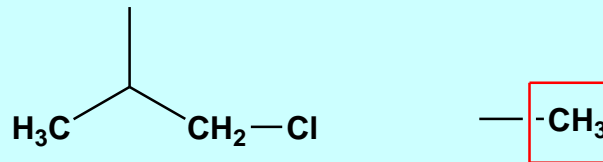
Indikace: terapie karcinomu prostaty



klomifen

tamoxifen

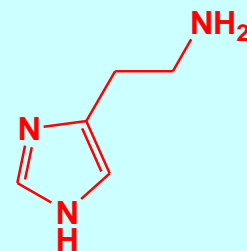
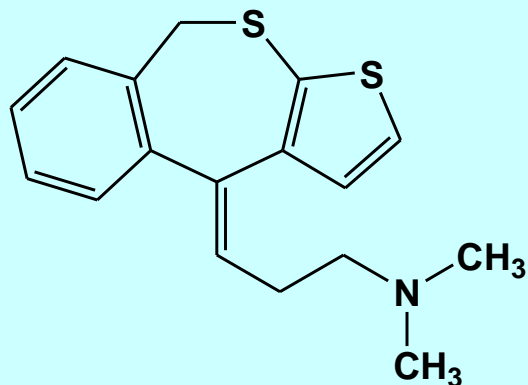
toremifen



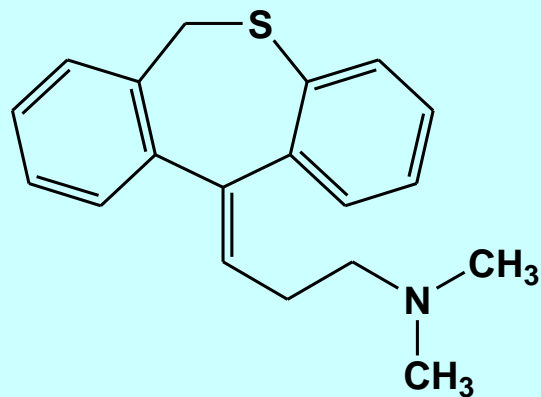
Indikace: vykazují antiestrogenní efekt, terapie karcinomu mléčné žlázy

MÚ: váže se na estrogenové receptory - vaječník, děloha i prostata

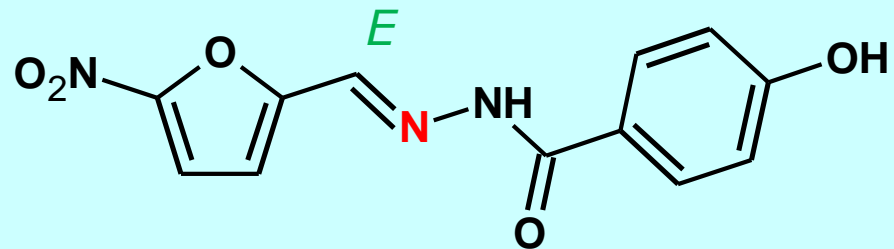
bisulepin - H_1 -antihistaminikum, účinnější je (Z)-izomer



dosulepin – antidepressivum, účinnější je (Z)-izomer

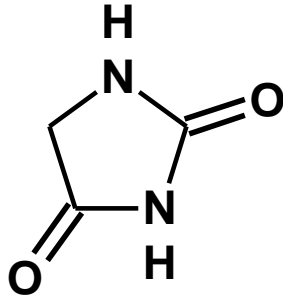
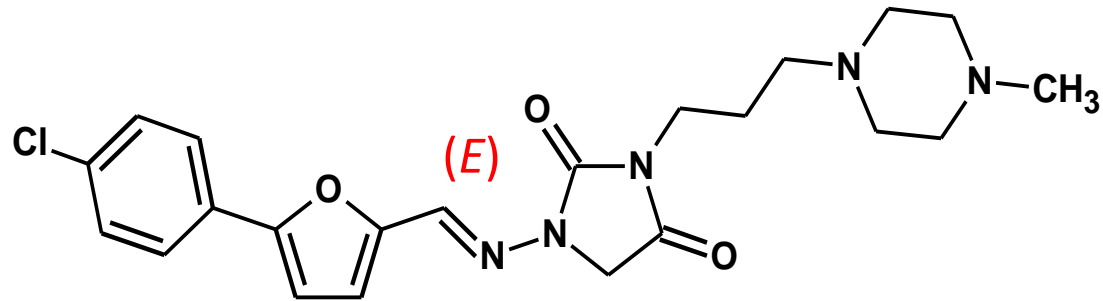


nifuroxazid

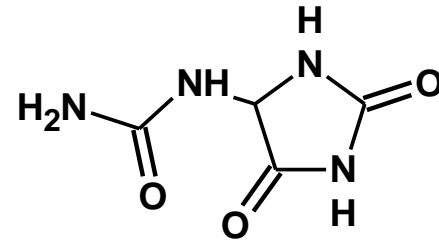


Indikace: bakteriostatické chemoterapeutikum používané v terapii průjmu

Azimilid – blokátor kaliových iontů - antiarytmikum

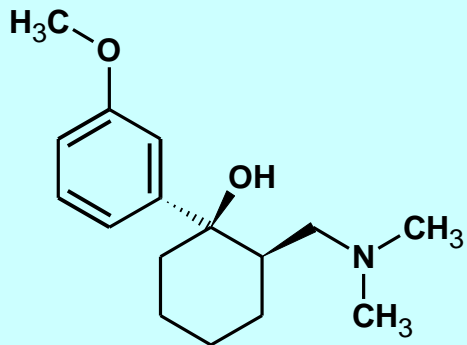


hydantoin

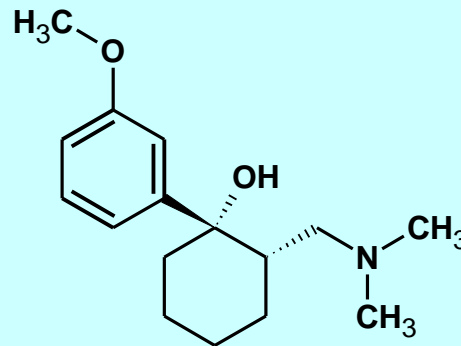


alantoin

Tramadol - účinný je cis izomer (racemická směs dvou enantiomerů (*R,R* a *S,S*)).



R, R



S, S

Indikace: tlumení středně silných bolestí, riziko vzniku psychické a fyzické závislosti je poměrně nízké

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.

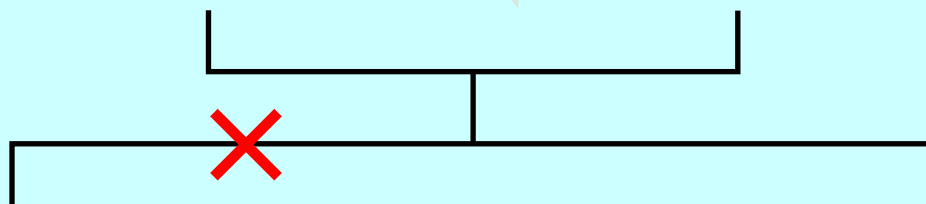
Pasteur interpretoval svoje data na základě
asymetrického uspořádání molekuly

„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)

- **Chirální** objekt a jeho obraz se označují jako **enantiomorfy**
- V případě molekul se hovoří o **enantiomerech**.
- **Objekty**, které **nejsou chirální** se označují jako **achirální** (mohou být ztotožněny se svým zrcadlovým obrazem)
- **Objekty**, které se vyskytují pouze v jedné formě se označují jako **homochirální** (např. přírodní aminokyseliny nebo sacharidy).

Definice optické izomerie

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

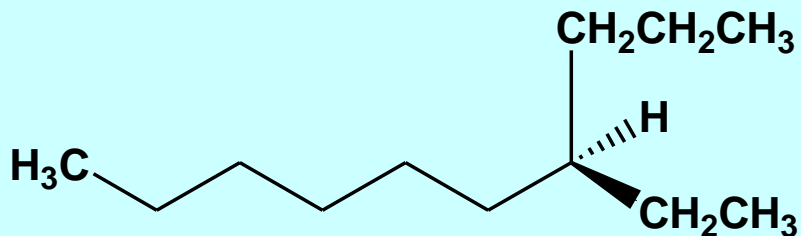
Asymetrie – je dostačující podmínkou pro existenci enantiomerů, nikoliv však **podmínkou** nutnou.

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

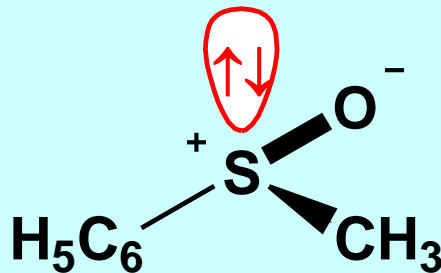
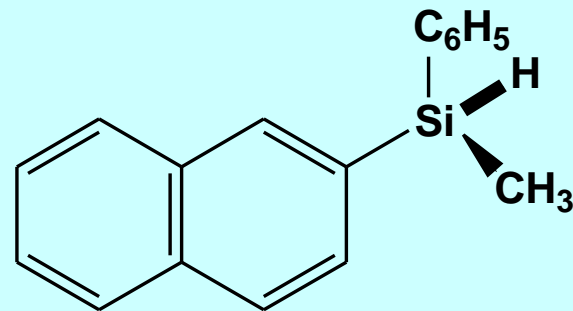
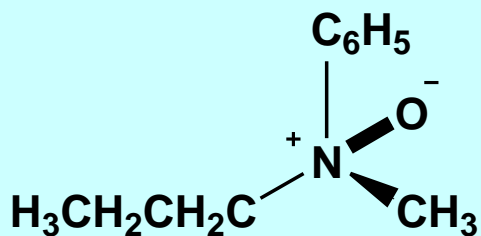
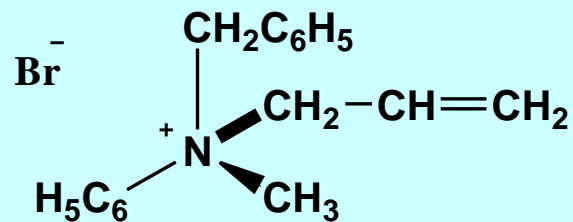
Podmínky chirality:

- sloučeninu není možné **ztotožnit** s jejím zrcadlovým obrazem,
- sloučenina **nesplňuje** prvky symetrie 2 řádu tj. rovinu symetrie, centrum symetrie avšak může mít rotační osu symetrie.

Jiné opticky aktivní sloučeniny



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



Namísto **asymetrických** uhlíkových atomů obsahují **asymetrické** centra ve formě **heteroatomů**, např. asymetricky substituované iontové sloučeniny a sloučeniny křemíku.

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

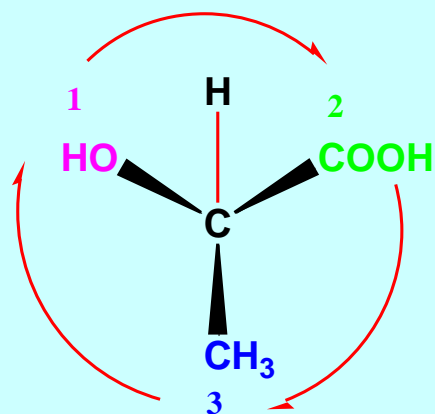
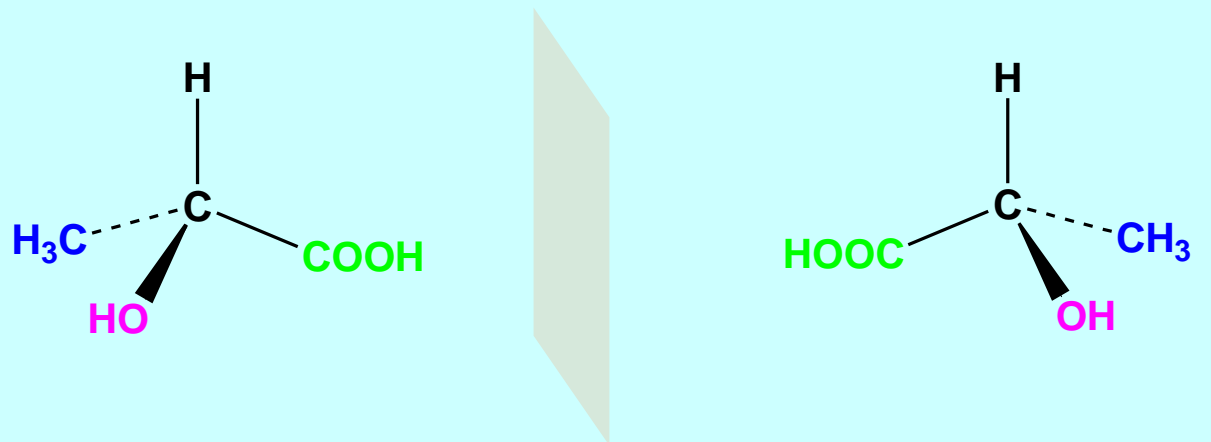
Absolutní konfigurace - je známé uspořádání ligandů kolem chirální části

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

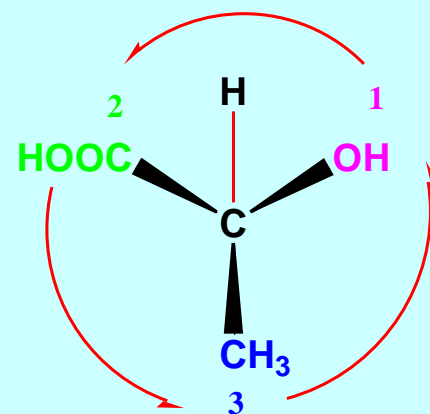
Určení absolutní konfigurace - 1951 Bijvoet difrakce paprsků X
vínanu sodno-rubidneho.

Byla potvrzena absolutní konfigurace D-(+)-glyceraldehydu

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



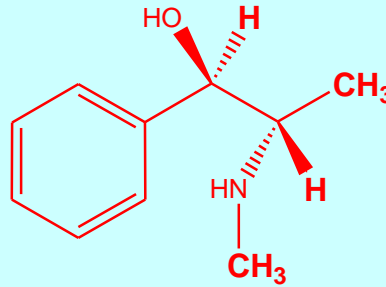
konfigurace R
(R)-(-)-mléčná kyselina



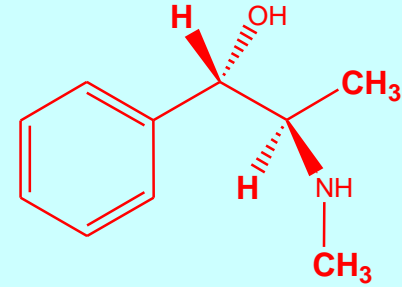
konfigurace S
(S)-(+)-mléčná kyselina

Diastereoizomery

Antiaastmatikum

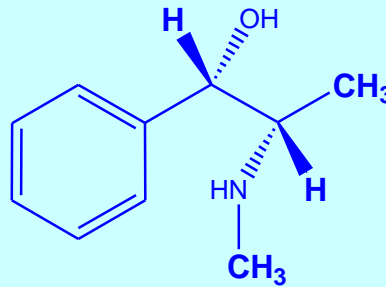


L-efedrin (nativní)
1*R*,2*S* (-)

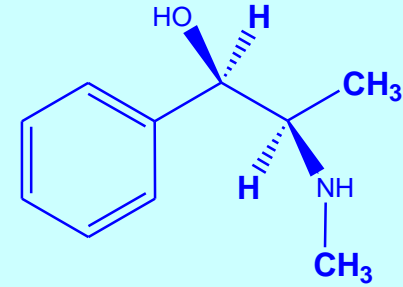


D-efedrin (syntetický)
1*S*,2*R* (+)

Vazokonstringens

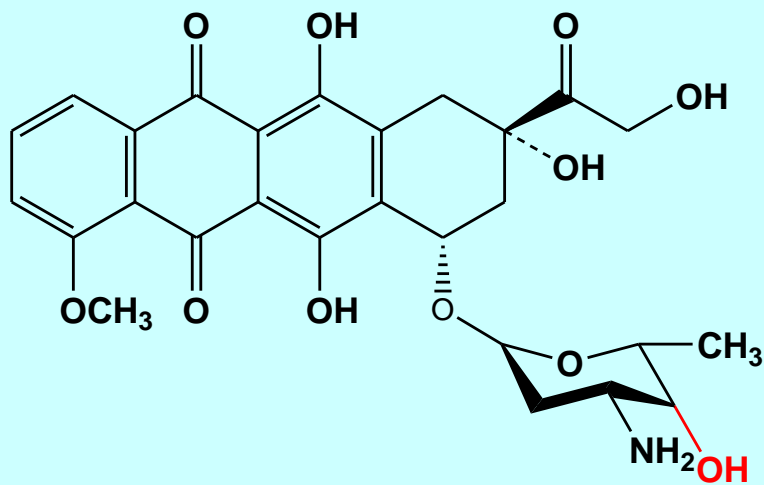


D-pseudoefedrin (nativní)
1*S*,2*S* (+)

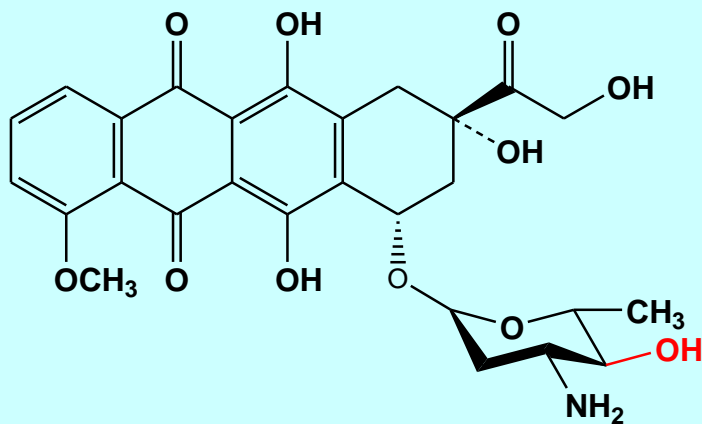


L-pseudoefedrin (syntetický)
1*R*,2*R* (-)

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

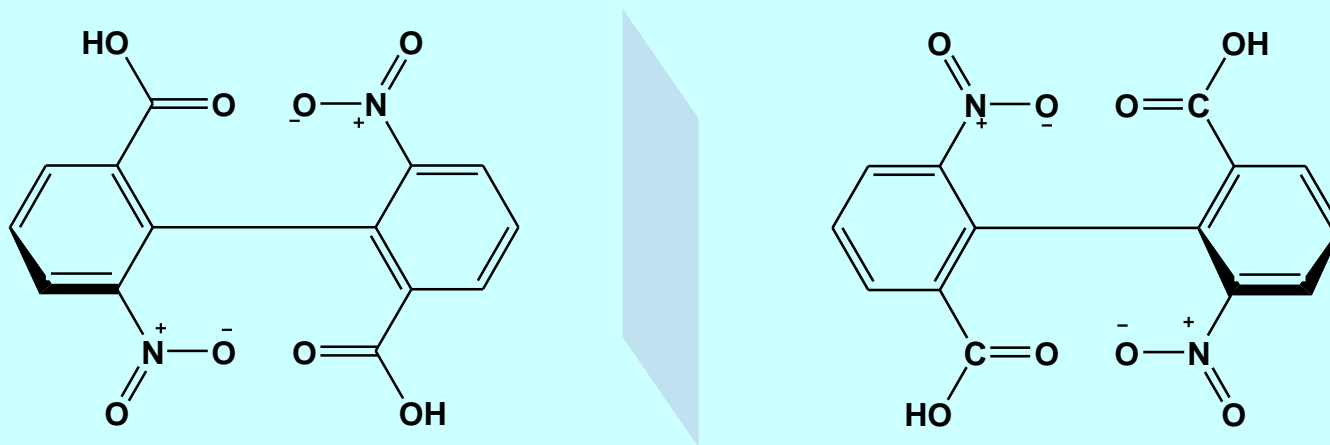


doxorubicin (axiální subs.)



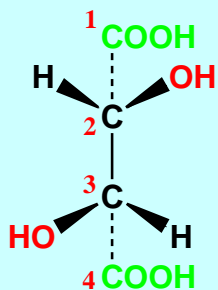
epirobutin

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

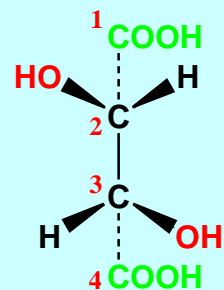


2,2'-dinitrobifenyl-6,6'-dikarboxylová kyselina

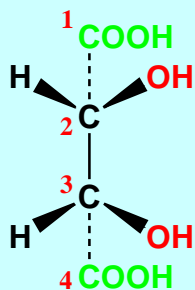
Mesoforma (vnitřní racemát) - v molekule jsou dvě chirální centra se **stejnou** substitucí, ale opačnou absolutní konfigurací, pak jsou příslušné enantiomery totožné a jsou **achirální**.



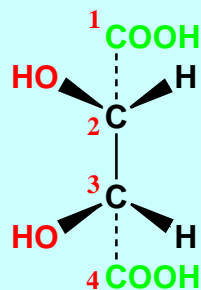
2R,3R



2S,3S



2R,3S



2S,3R

*achirální - mesoforma
molekula má rovinu symetrie*

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

Odlíšná 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.

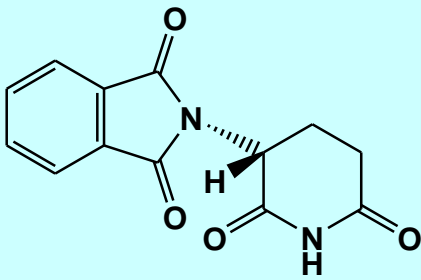
Hlavní příčiny

Nákladnější a časově náročnější příprava jednotlivých enantiomerů.

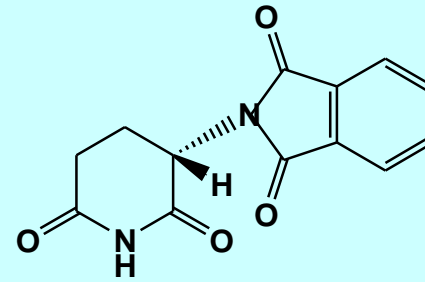
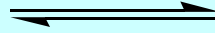
Testování jednotlivých enantiomerů a výhody

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

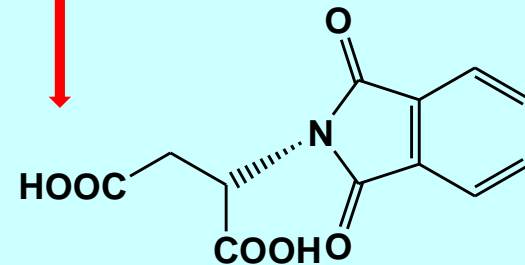
Testování jednotlivých enantiomerů



(R)- thalidomid

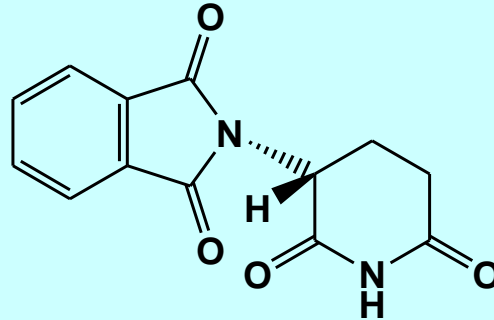


(S)-thalidomid

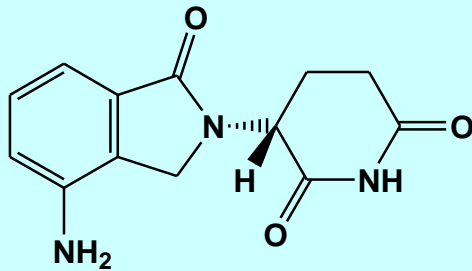


(S)-N-ftaloylasparagová kyselina (teratogen)

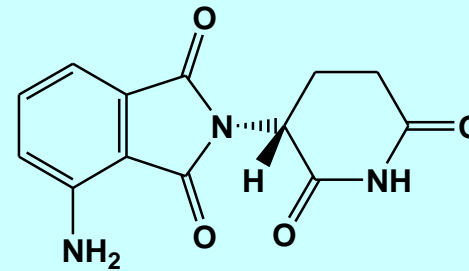
thalidomid



lenalidomid

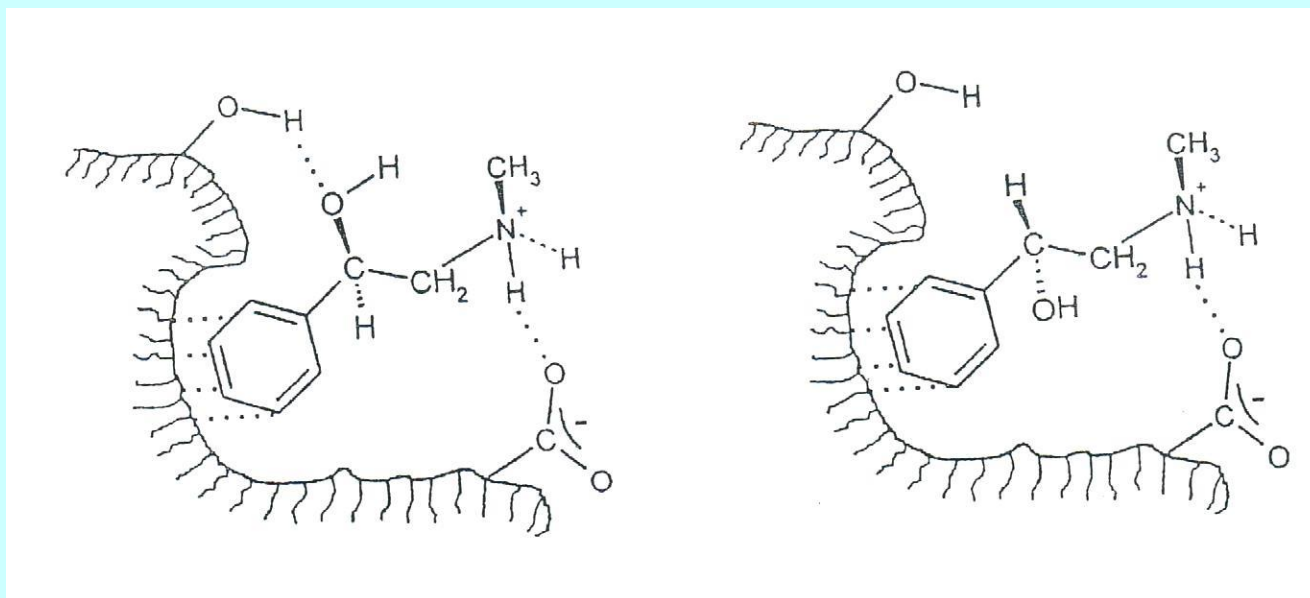


pomalidomid



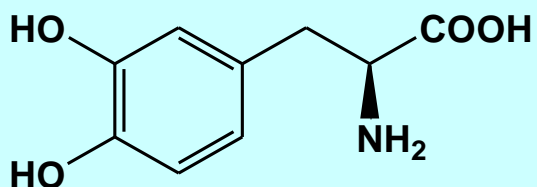
Indikace: antineoplastikum (inhibice angiogenezi), imunomodulační efekt, terapie lepry

Vazba ligandu na receptor

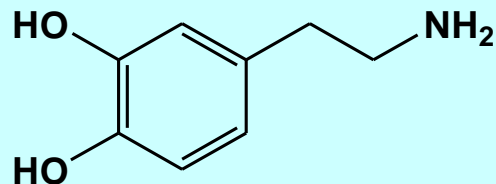


Antiparkinsonikum (zhoršený pohyb, klidový třes končetin a hlavy, svalová rigidita, shrbený postoj, pomalé pohyby)

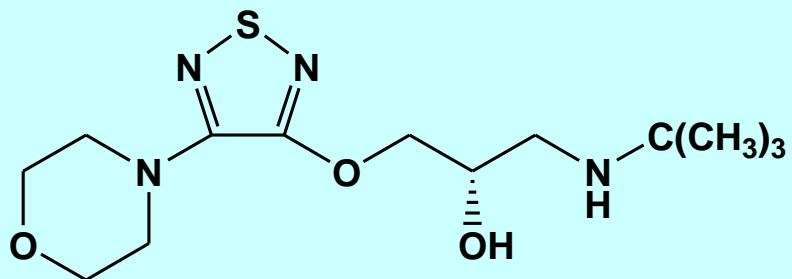
(S)-(-)-levodopa



dopamin

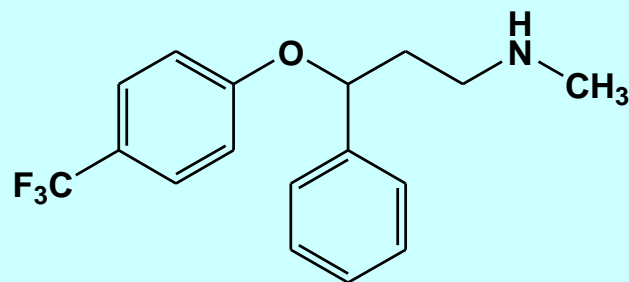


(S)-(-)-timolol

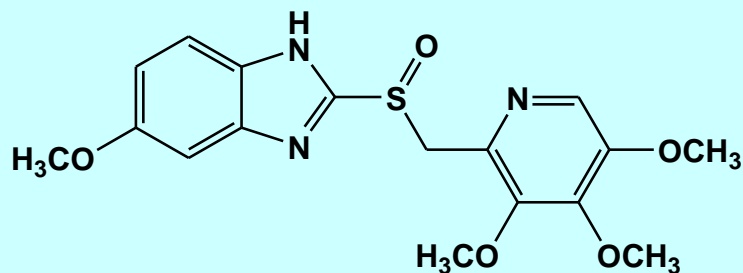


Indikace: v oftalmologii jako antiglaukomatikum na snížení nitroočního tlaku

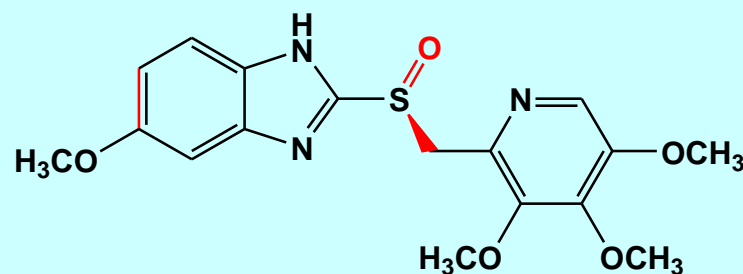
Fluoxetin (SSRI a NARI) - antidepressivum, (R)-stereoizomer se podstatně **rychleji** vylučuje z organismu.



Omeprazol

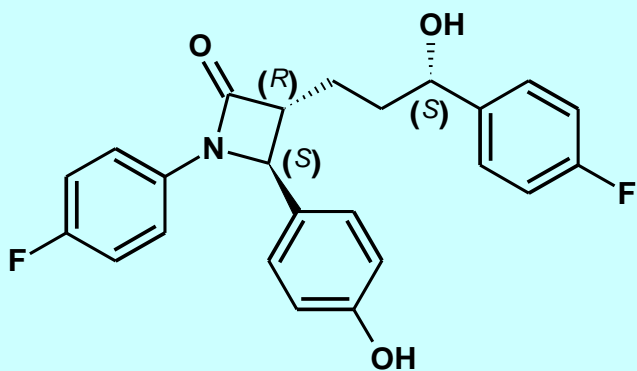


Esomeprazol

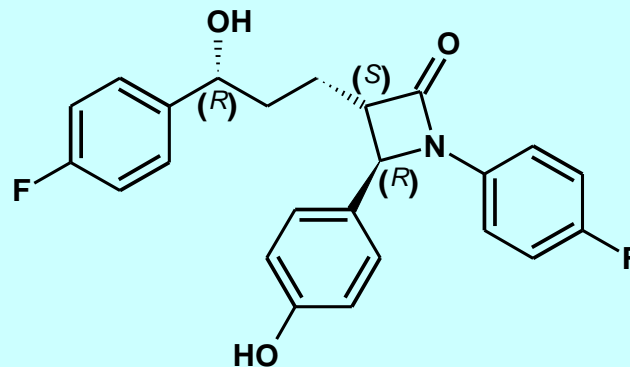


Indikace: inhibitory H⁺/K⁺-ATPasy - terapie vředové choroby (sekrece proteolytických enzymů je neovlivněna)

Ezetimib - hypolipidemikum



(eutomer)

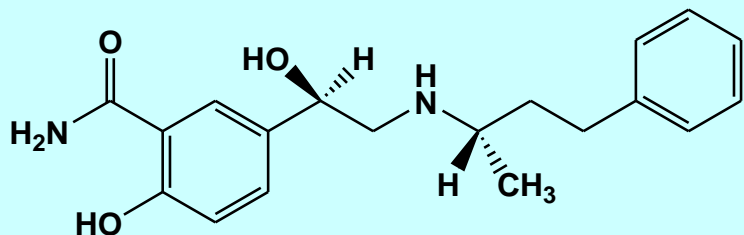


(distomer)

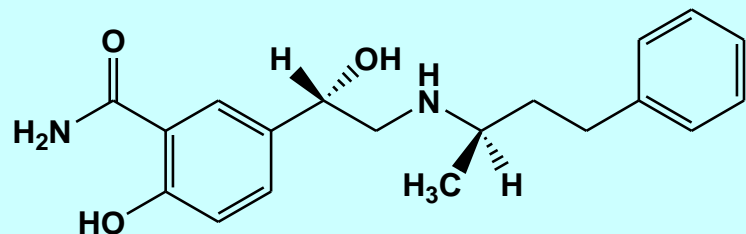
Indikace: léčbě hypercholesterolémie, a to obvykle v kombinaci se statiny

MÚ: blokuje přenašeč sterolů, protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) v kartáčovém lemu enterocytů (a epitelu žlušových cest), který je nezbytný pro absorpci cholesterolu a fytosterolů ve střevě

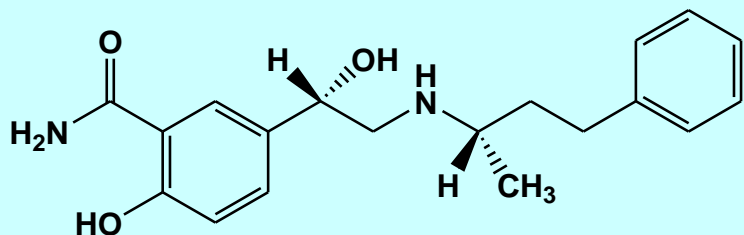
Labetalol - je antihypertenzivem u hypertenzí všeho druhu



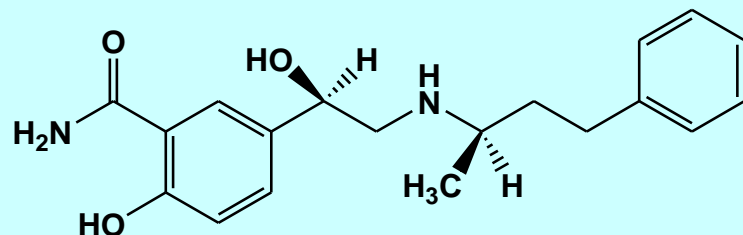
R,R-labetalol (β -adrenolytikum)



S,S-izomer (neúčinný)

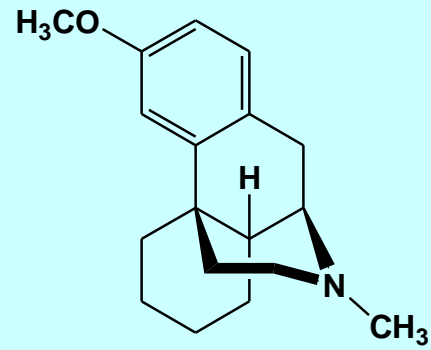


S,R-labetalol (α -sympatolytikum)

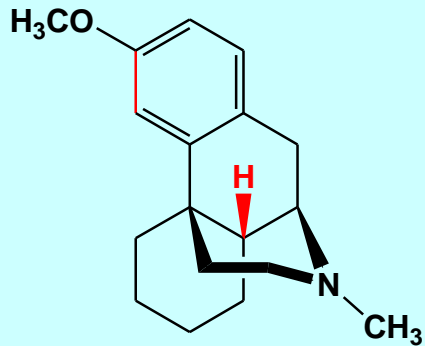


R,S-izomer (neúčinný)

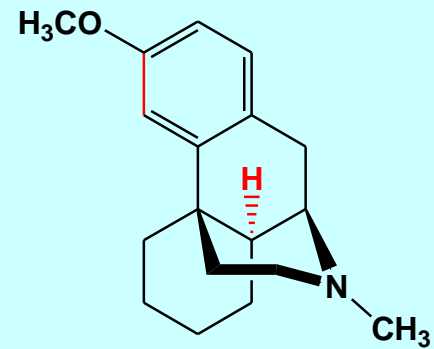
racemethorfan



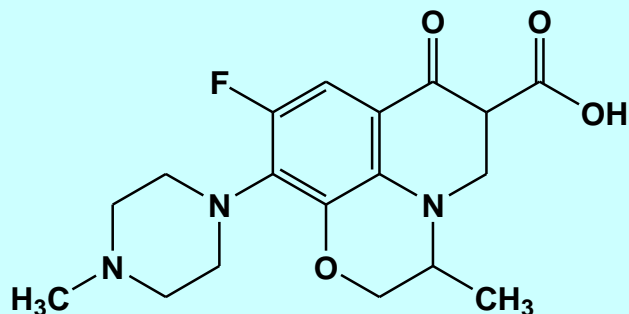
levometorfan



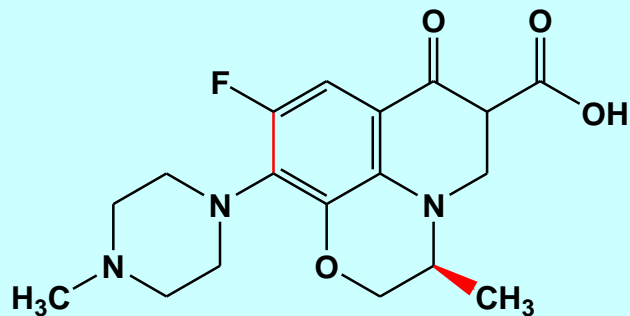
dextrometorfan (antitusikum)



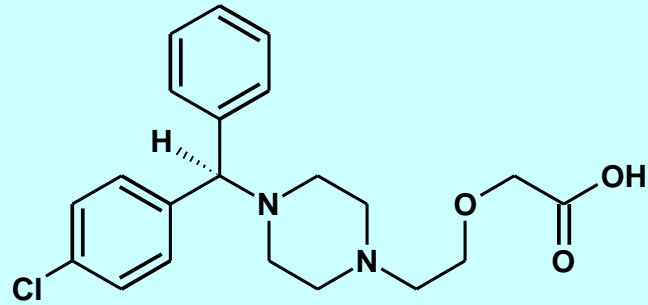
ofloxacin – antibakteriální chemoterapeutika (grampozitivní i gramnegativní bakterie).



(S)-(-) levofloxacin

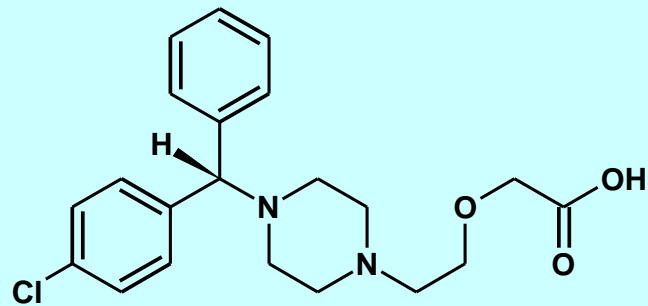


(*R*)-levocetirizin



eutomer

(*S*)-dextrocetirizin



distomer