

MUNI PHARM

Modifikace struktury léčiv

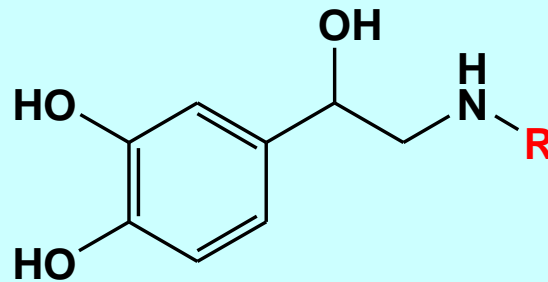
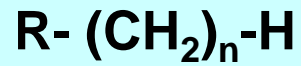
1. Účinnější látka.
2. Ovlivnění **rychlosti** vstřebávání léčiva v organizmu a jeho **transportu** k cílovým receptorům.
3. **Pevnost** vazby léčiva na plazmatické a tkáňové bílkoviny.
4. Dosažení **specifického** účinku.
5. **Optimalizace** terapeutického indexu - parametr vyjadřující bezpečnost léku.
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



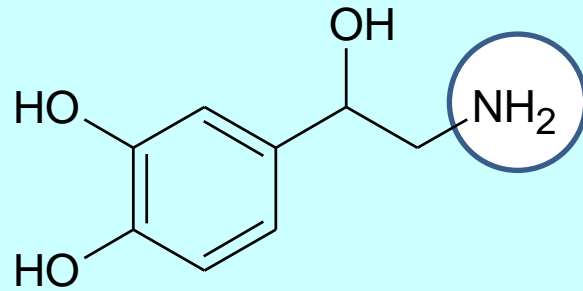
sympatomimetikum



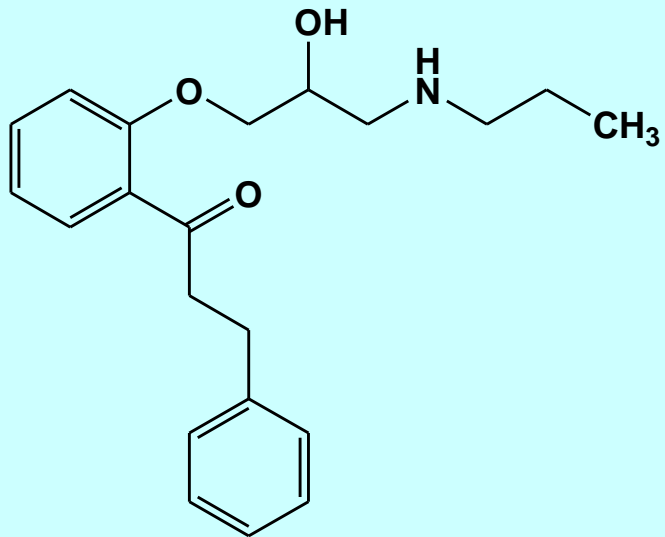
sympatolytikum

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

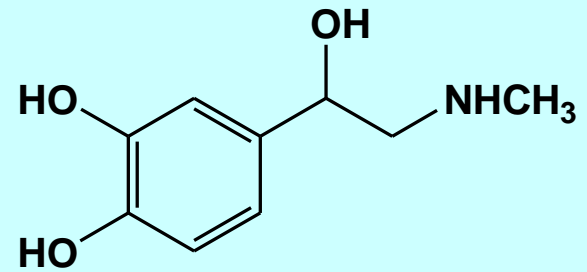
noradrenalin



propafenon



adrenalin



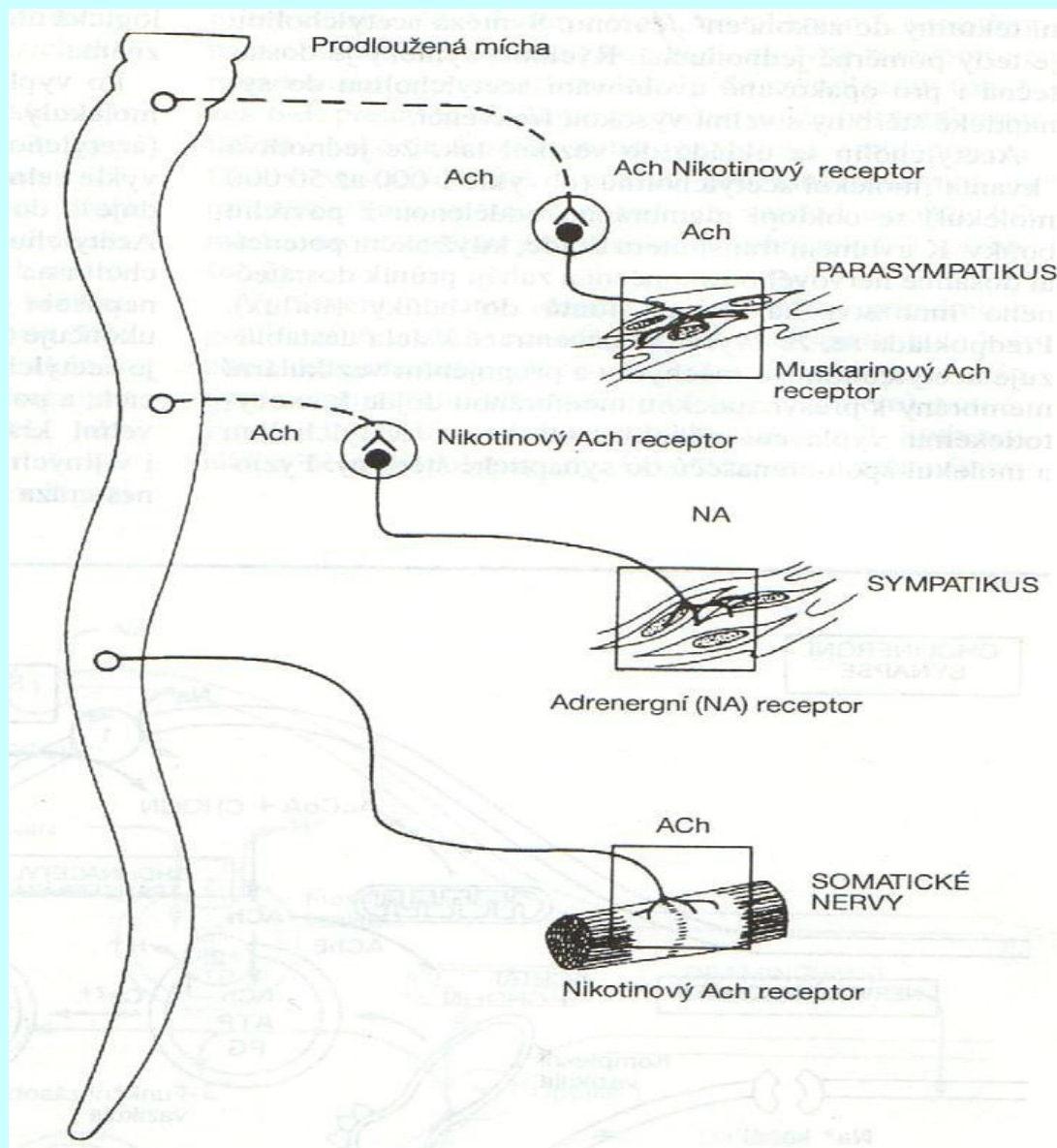
Anatomie VNS - udržuje optimální vnitřní podmínky organismu (homeostázu).

VNS lze podle anatomických kritérií rozdělit na dva celky:

1. sympatický

2. parasympatický

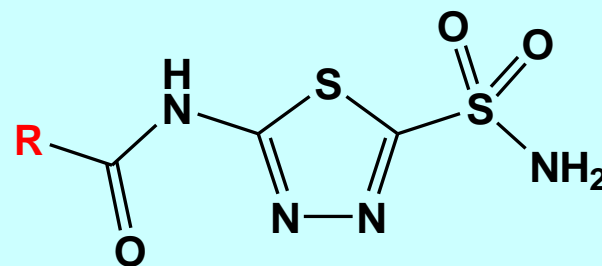
Anatomické a farmakologické vlastnosti autonomních a motorických nervů



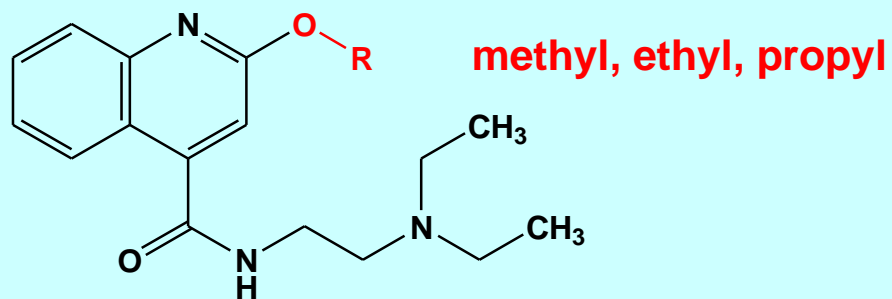
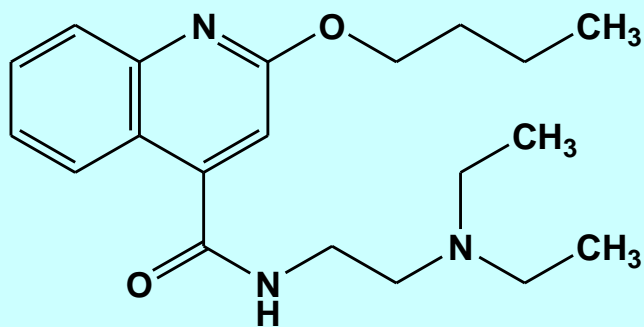
R = methyl **acetazolamid** - diuretikum (inhibují reabsorpci bikarbonátů v proximální tubulu s následnou bikarbonátovou diurézou), terapie glaukomu

R = ethyl **propazolamid**

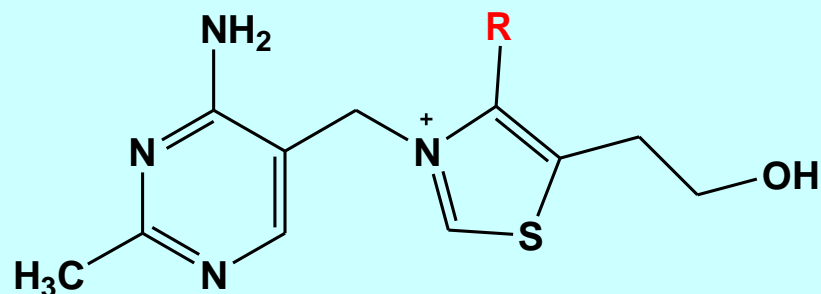
R = propyl **butamid**



Cinchokain - lokální anestetikum



Thiamin – vitamin B₁



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.

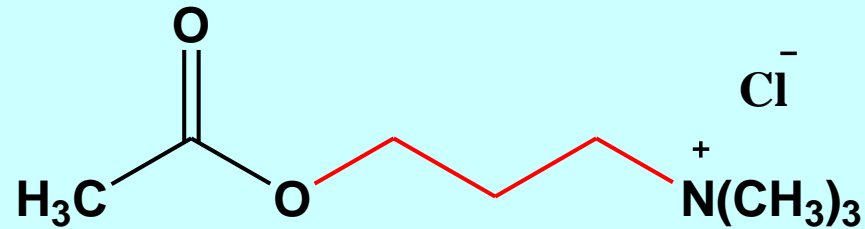
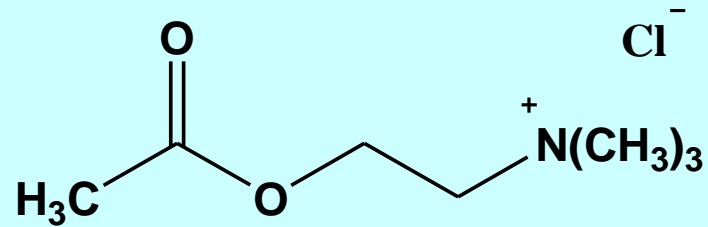
Vyskytuje se **hlavně** v obilních klíčcích, celozrnné mouce, droždí, vaječném žloutku a vnitřnostech

Homologie alkylenová



- symetrické molekuly
- nesymetrické molekuly
- R a R¹ představují **polární** funkční skupiny, nebo jsou součástí cyklu
- -COO-, -CONH-, -NHCO-, -O-, -NH- aj.

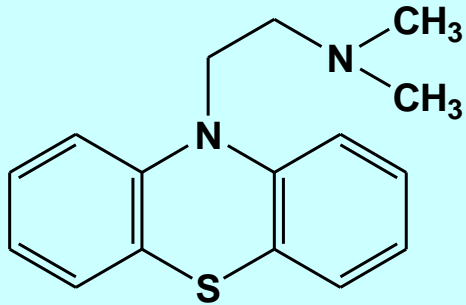
acetylcholin



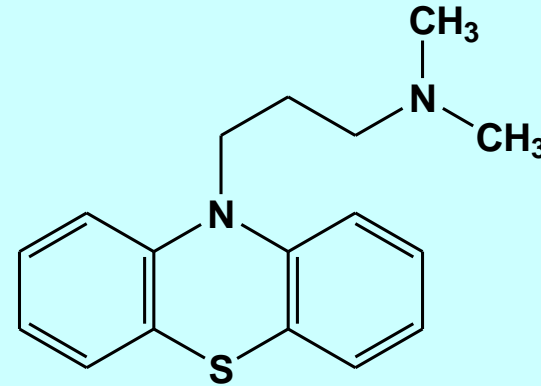
1/10 účinku

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

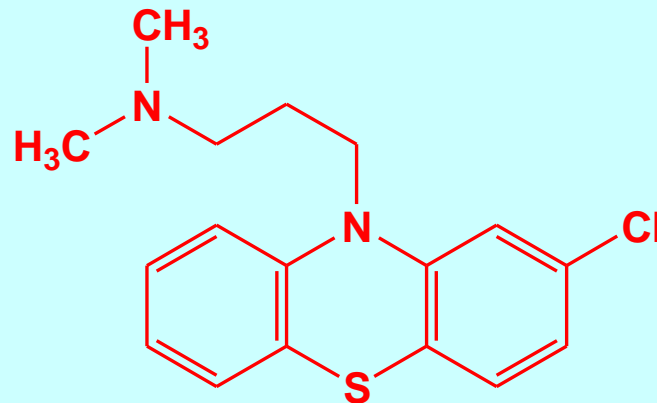
fenethazin - antihistaminikum

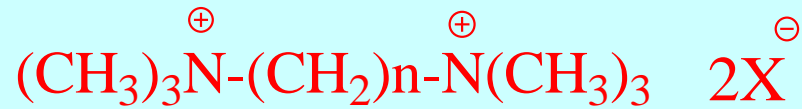


promazin - neuroleptikum
(MÚ blokáda postsynaptických dopaminových
i serotoninových receptorů)



chlorpromazin - neuroleptikum - terapie schizofrenie a
různých typů psychóz





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.

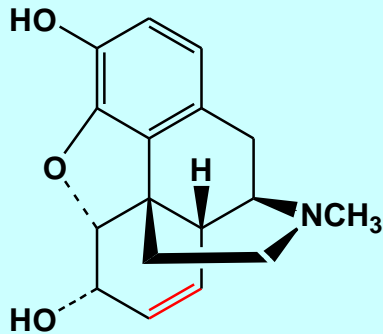
Ganglioplegika - **myorelaxancia** (blokáda ganglii, blokáda **nervosvalové** ploténky - depolarizující - otevírají sodíkové kanály jako acetylcholin - **trvalá** depolarizace).

Analogie

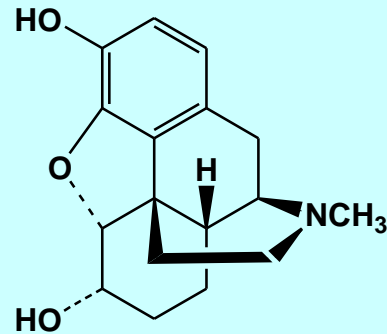
- **Nejpestřejší** modifikace struktury
- Cílené strukturální obměny - **změna** fyzikálně-chemických vlastností, **interakce** se specifickým receptorem
- **Ovlivnění** farmakodynamických i farmakokinetických vlastností

Hydrogenace

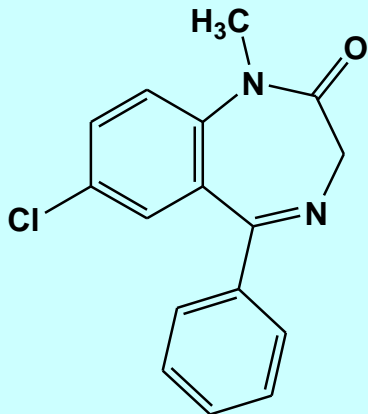
morfin



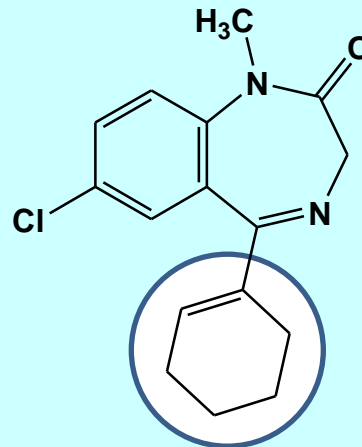
dihydromorfin



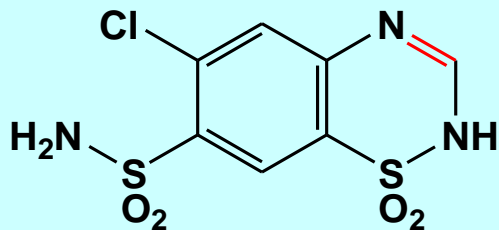
diazepam



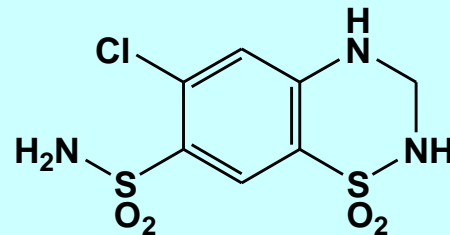
tetrazepam (závažní kožní reakce, pozastavení registrace)



chlorothiazid



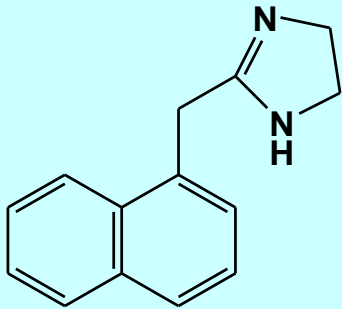
hydrochlorothiazid



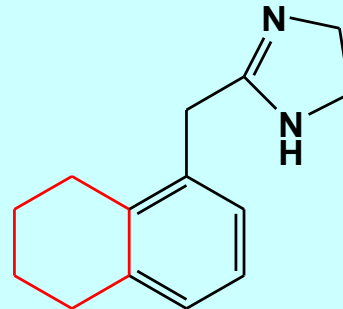
Indikace: součástí kombinovaných preparátů, léčení kardiálních, renálních a těhotenských edémů a hypertenze.

Alfa1 -sympatomimetika

nafazolin



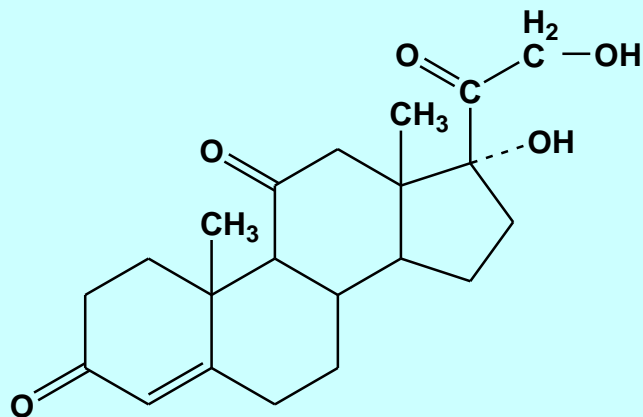
tefazolin



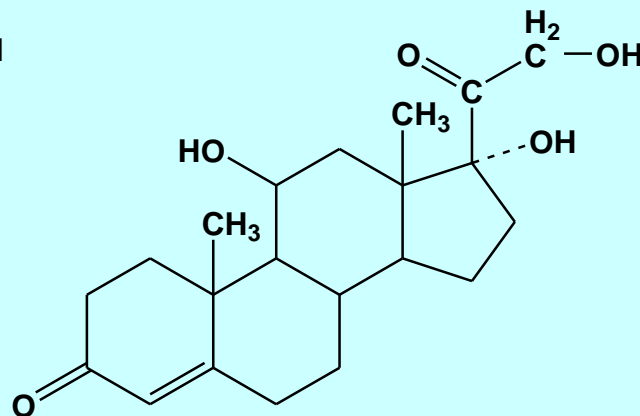
Indikace: používají se lokálně k **dekongesci** sliznic (odstranění či vymizení zduření nebo překrvení) při rinitidě, při alergické a nespecifické konjunktivitídě.

Dehydrogenace

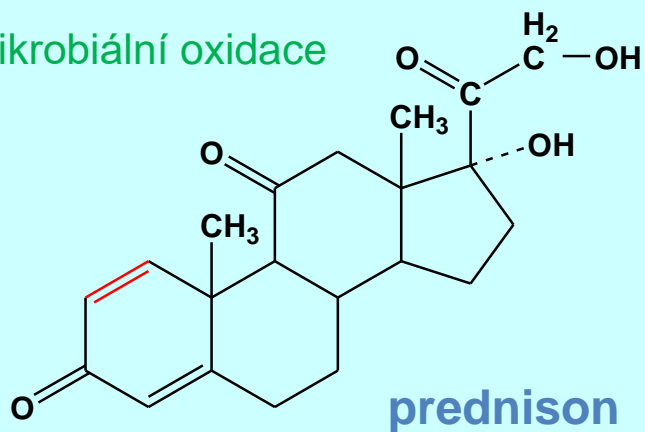
kortizon



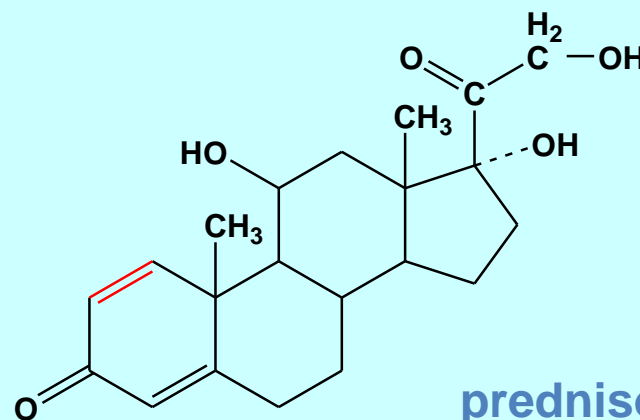
kortizol (hydrokortizon)



mikrobiální oxidace

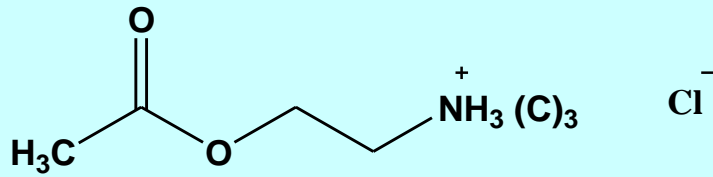


prednisolon

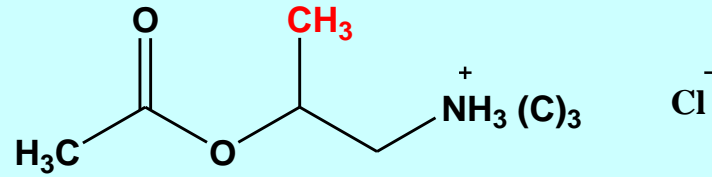


Indikace: významný protizánětlivý, imunosupresivní účinek a substituční terapie nedostatečnosti nadledvin (projevy jsou slabost, únava, ztráta tělesné hmotnosti).

Analogie alkylová



acetylcholin

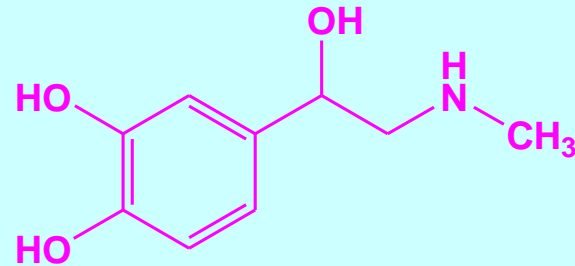


methacholin

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).

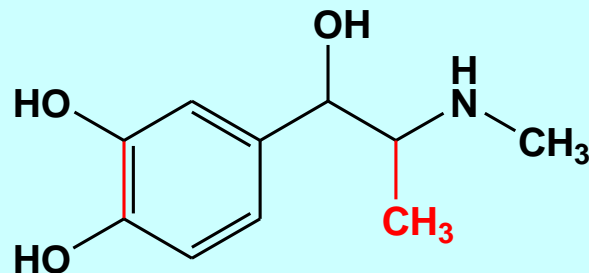
Významná indikace je i *Alzheimerova* choroba.

adrenalin

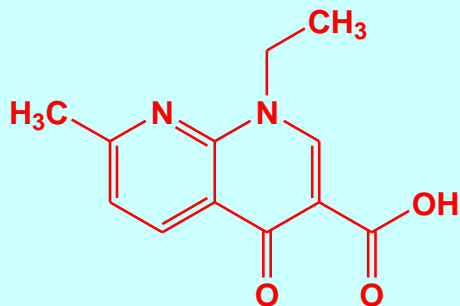


Indikace: zvýšení krevního tlaku u různých forem šoku, při otravách hypnotiky a narkotiky, a při zástavě srdce z ochablosti myokardu aj.

korbadrin

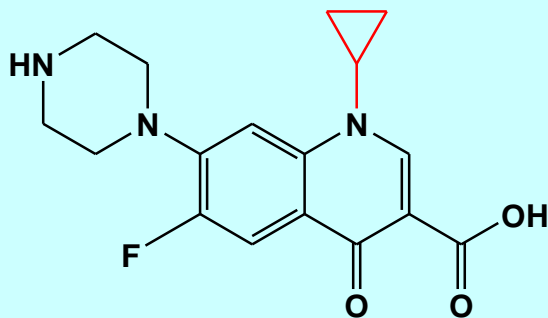
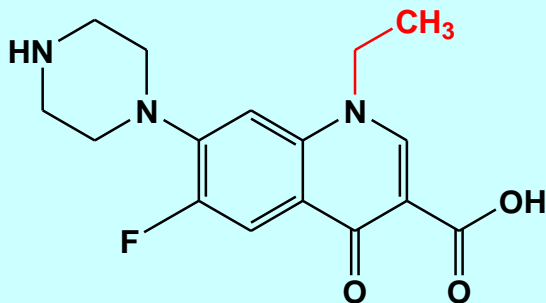


nalidixová kyselina (1962)



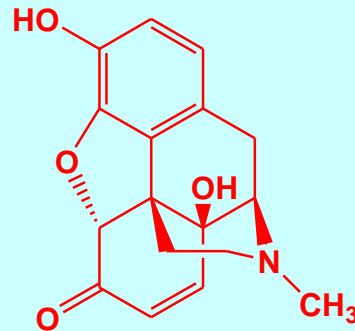
norfloxacin

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

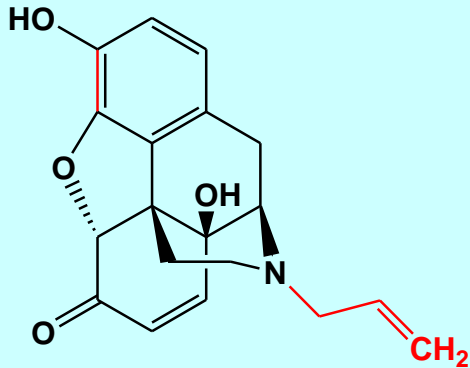


Indikace: účinek na G^+ i G^- bakterie (inhibice bakteriální topoisomerasy, která umožňuje uspořádání dvojzávitnice DNA do chromosomu, zabraňují replikaci DNA)

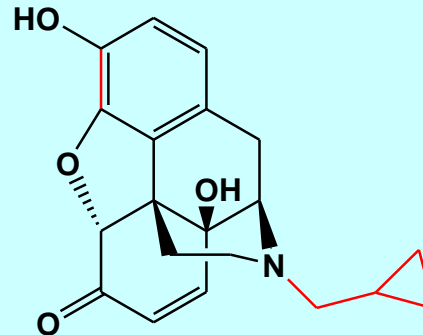
oxymorfon



naloxon

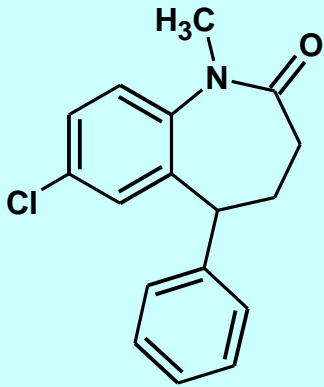


naltrexon

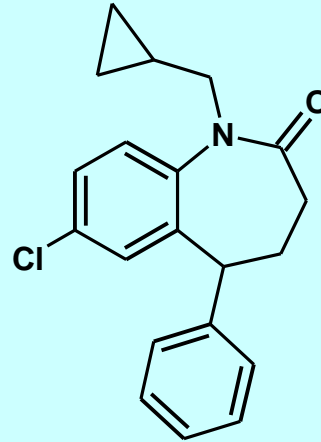


Úč. **antidota** při otravách morfinany, při léčení závislosti na opiátech, **naltrexon** se používá rovněž při léčení závislosti na alkoholu.

diazepam



prazepam

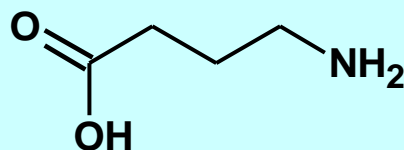


Úč: anxiolytické, antikonvulzivní, sedativní a relaxační účinky na kosterní svalstvo.

Mú: vazba na ionotropní $GABA_A$ receptory, otevření iontových kanálů chloridových iontů do buňky nebo kladně nabitých draselných iontů ven z buňky - *hyperpolarizaci* buňky.

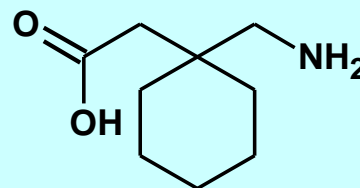
GABA

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



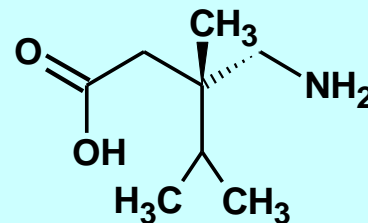
gabapentin

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



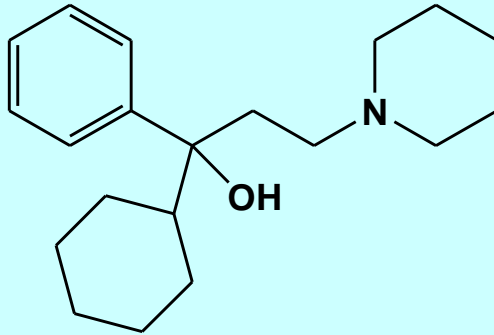
S-(+) pregabalin

Terapie epilepsie, neuropatické bolesti, úzkostné poruchy

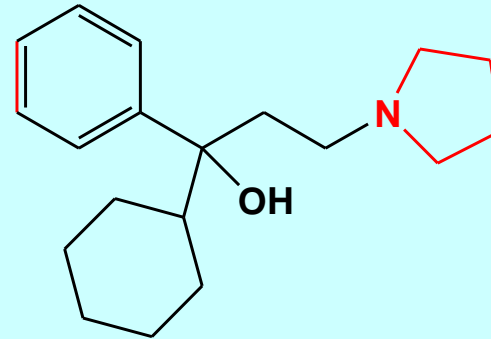


Analogie radikálová

trihexyfenidyl



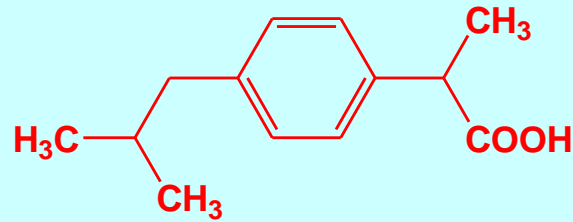
procyklidin



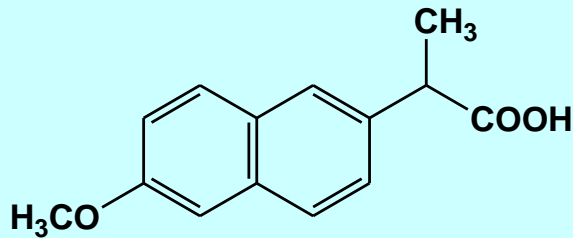
Antiparkinsonika - tlumí nadměrnou aktivitu acetylcholinu a zvyšují hladinu dopaminu, pronikají do CNS.

Projevy Parkinsonovy choroby.: třes, svalová rigidita, hypokineza (poruchy hybnosti)

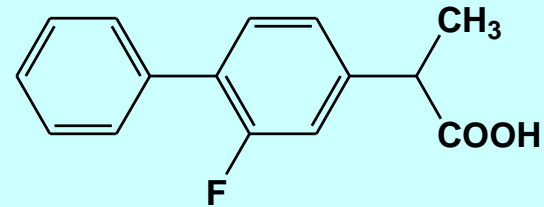
ibuprofen



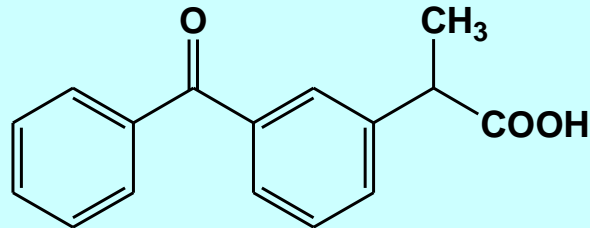
naproxen (S)-(+)



flurbiprofen

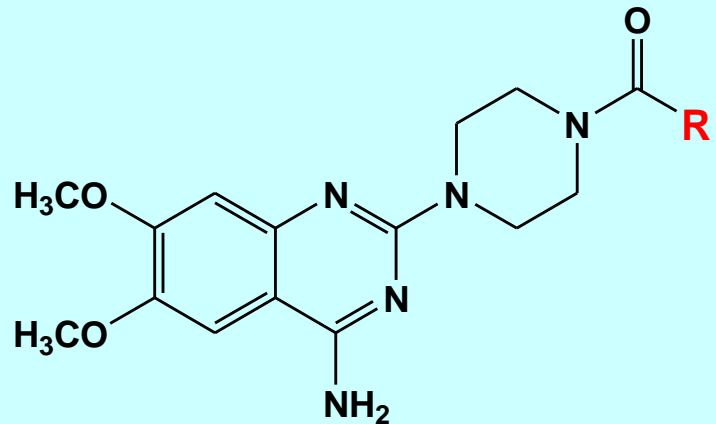


ketoprofen

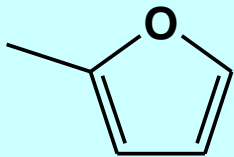


Indikace: analgetika, antiflogistika, při léčení akutních i chronických revmatických potíží.

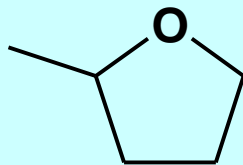
Blokátory α_1 -receptorů – terapie hypertenze a BHP



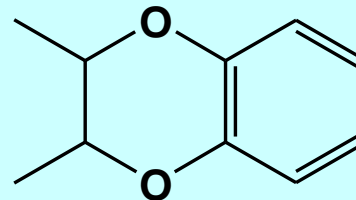
prazosin



terazosin

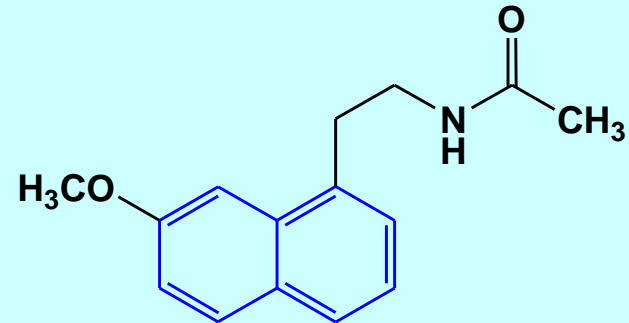
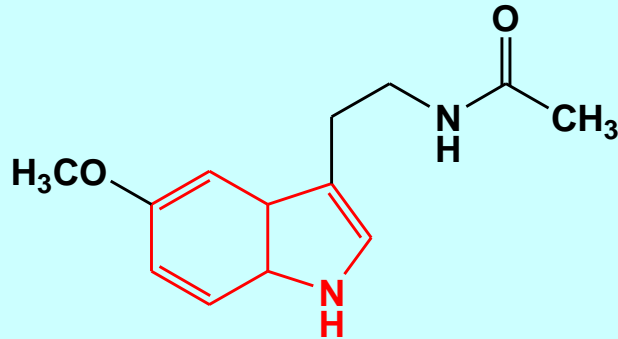


doxazosin



BHP -blokádá α_1 -receptorů prostaty a krčku močového měchýře, snižuje se tonus hladkého svalstva v orgánech.

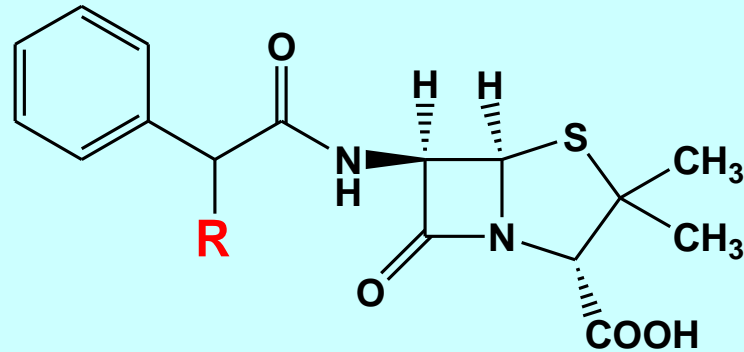
Melatonin - „hormon spánku“, je produkován především v noci a reguluje chronobiologické rytmy. Je produkován epifýzou (nadvěskem mozkovým, tzn. částí mezimozku)



Agomelatin - antidepresivum

- Agonista melatoninových receptorů MT1 a MT2
- Antagonista serotoninových receptorů 5-HT_{2C} (zvyšuje se koncentrace noradrenalinu a dopaminu)

Analogie funkčních skupin - funkční skupiny nejsou navzájem izosterní



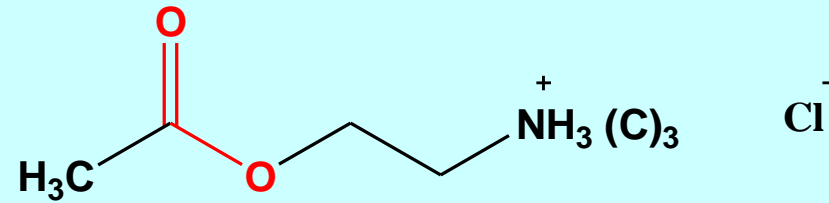
karbenicilin $R = \text{COOH}$

sulbenicilin $R = \text{SO}_3\text{H}$

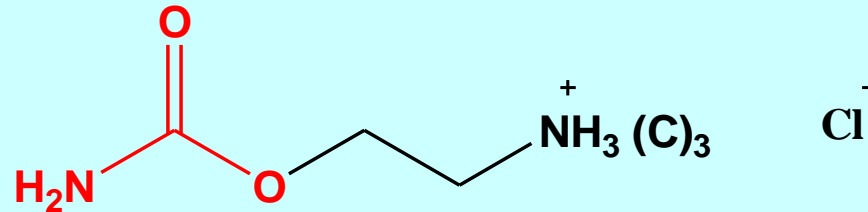
ampicilin $R = \text{NH}_2$

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

acetylcholin



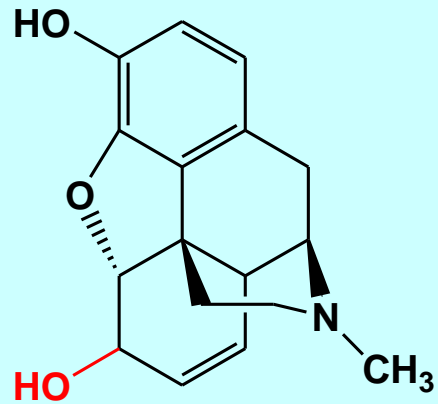
karbachol



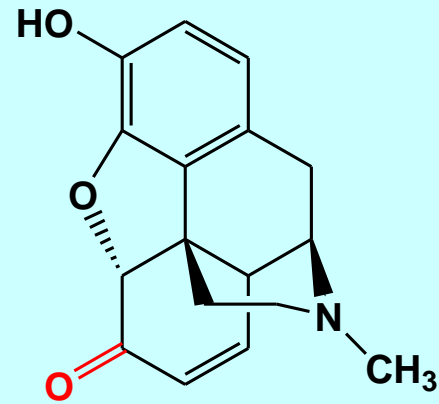
Indikace: **atonie** (ochablost) hladkého svalstva (především GIT), **stimulaci** neurotransmise na nervosvalových ploténkách při **myasthenia gravis** a v očním lékařství ke **snížení** nitroočního tlaku.

Významná indikace je i **Alzheimerova** choroba.

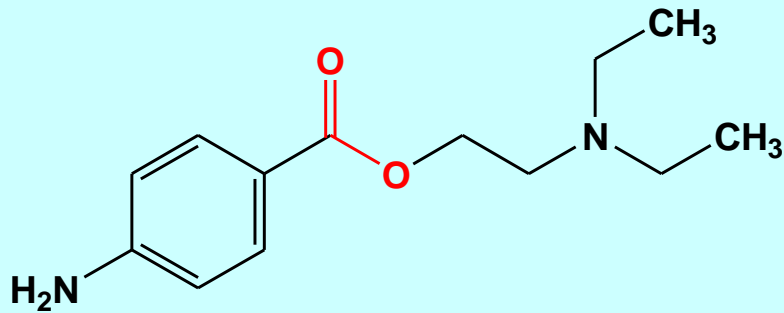
morfin



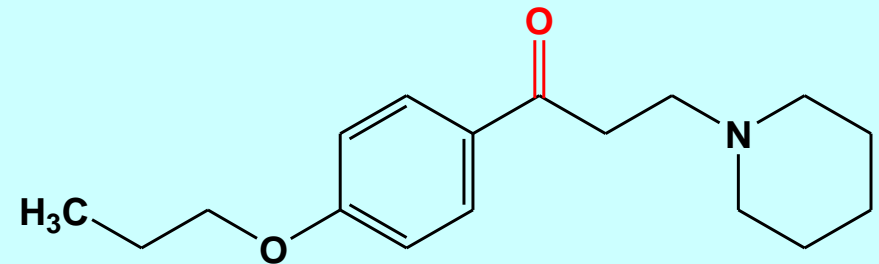
morfinon



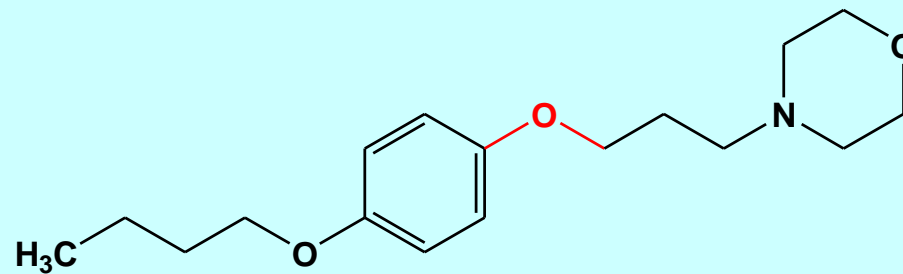
prokain



propipokain

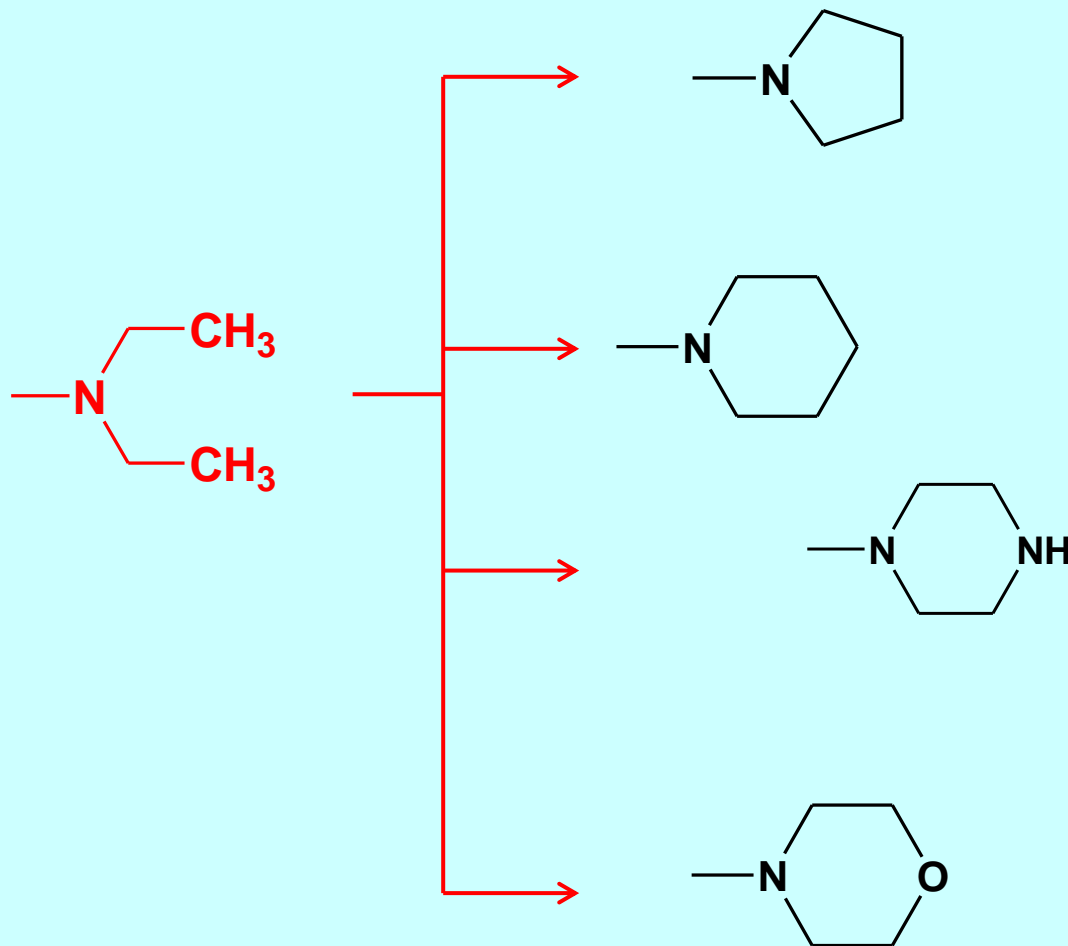


pramokain



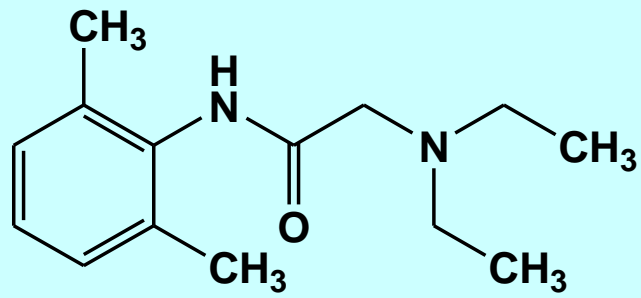
Jsou látky zamezující vedení vzruchu senzitivními neurony. To vede ke **ztrátě vnímání bolesti** u určité oblasti, kontrola pohybů zůstává zachována.

Analogie kruhu – cyklická - aminy

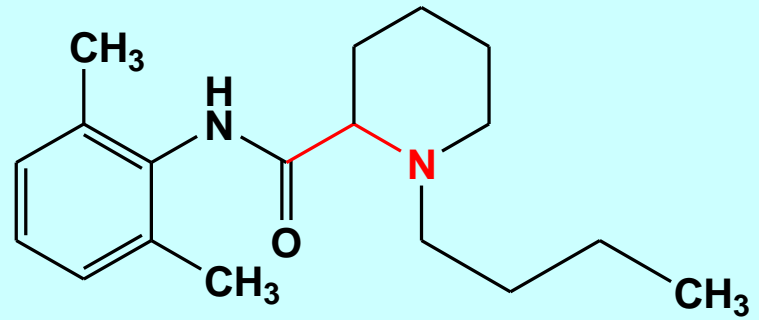


Farmakodynamické skupiny: lokální anestetika, anodyna, spazmolytika,
H₁-antihistaminika

lidokain

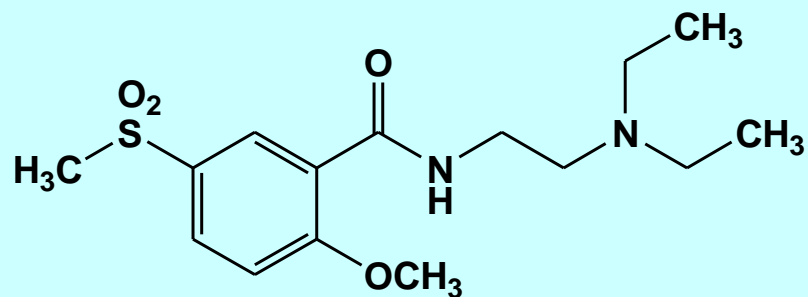


mepivikain

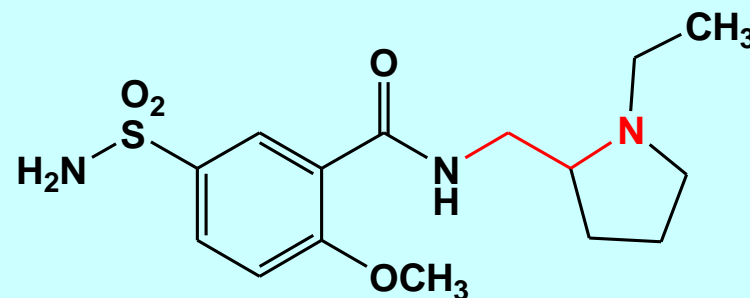


Ortopramidy – antagonistický účinek na D₂-receptory (periferní i centrální)

tiaprid



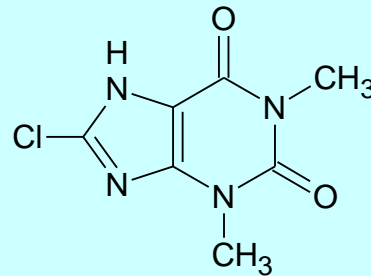
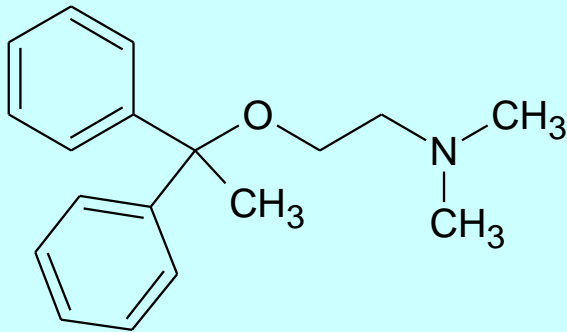
sulpirid



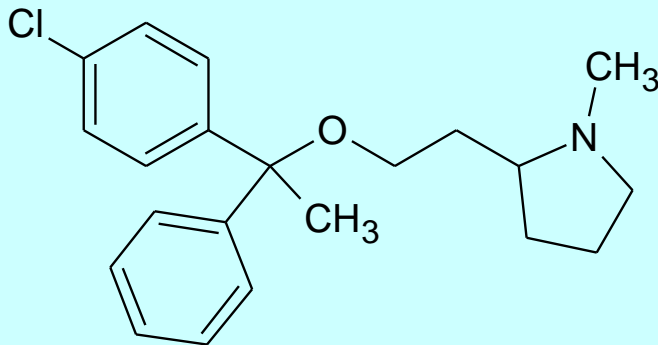
Indikace: akutní a chronické psychózy, schizofrenní paranoidní psychózy.

moxastin-teoklát - H_1 antihistaminikum a anxiolytikum,

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

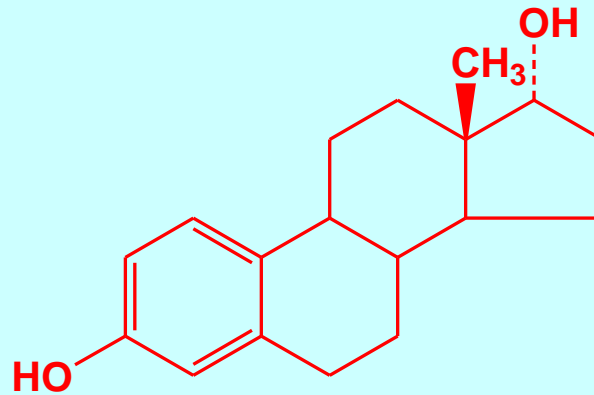


klemastin – terapie všech druhů alergie

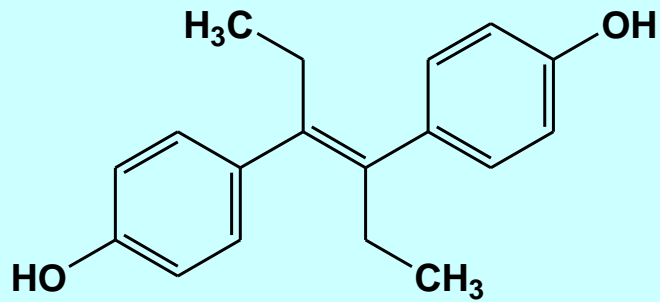


Analogie kruhu – otevřená

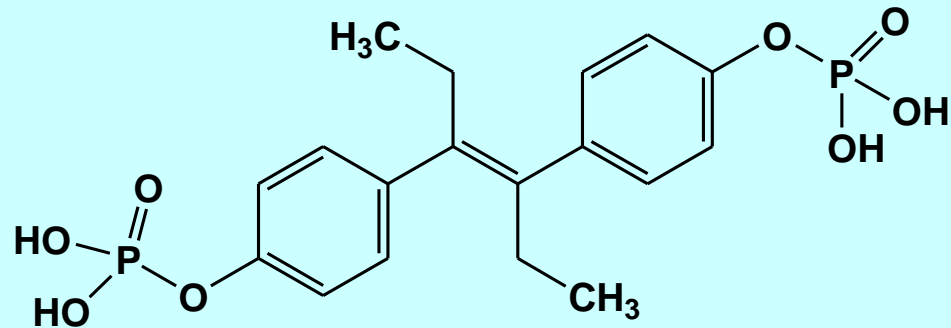
estradiol



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

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

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

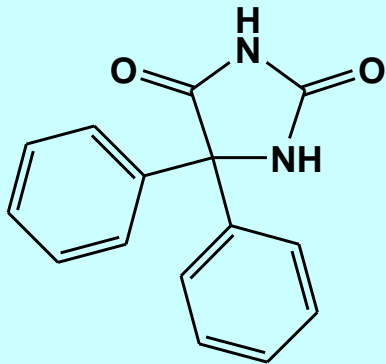
Friedman, Thorbern (1951) - *bioisosterní* sloučeniny

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

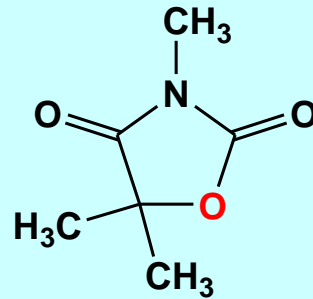
Klasické bioisostery

Dvou vazebné atomy a skupiny

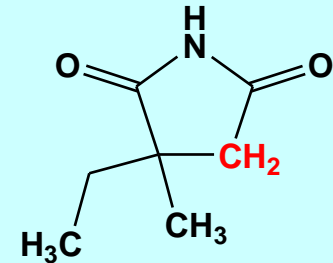
fenytoin



trimethadion



ethosuximid



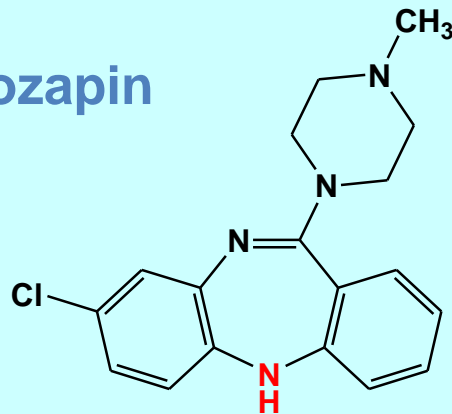
Vznik záchvatů

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

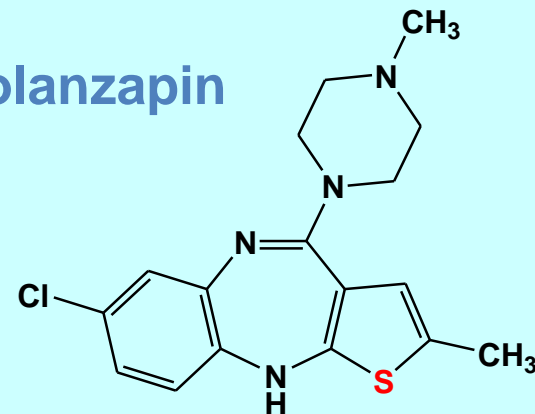
Dvouvazebné atomy a skupiny

Neuroleptika - antipsychotika (blokáda dopaminových (D) a případně i serotoninových (5-HT), adrenergických (α_1) receptorů v CNS (terapie schizofenie a příbuzných psychóz).

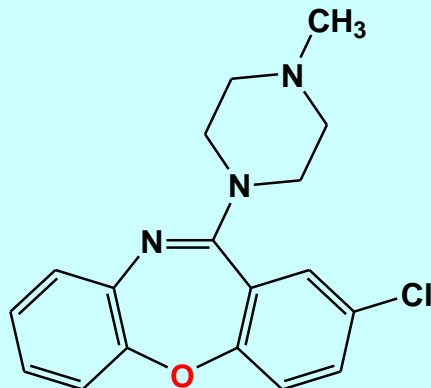
klozapin



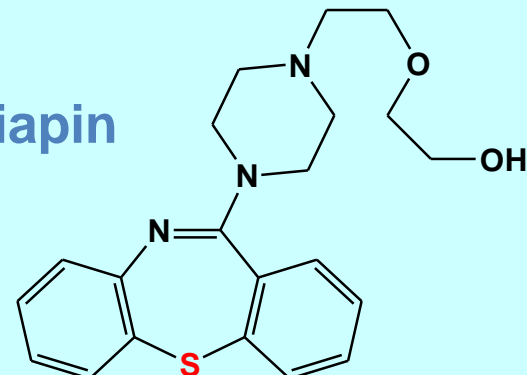
olanzapin



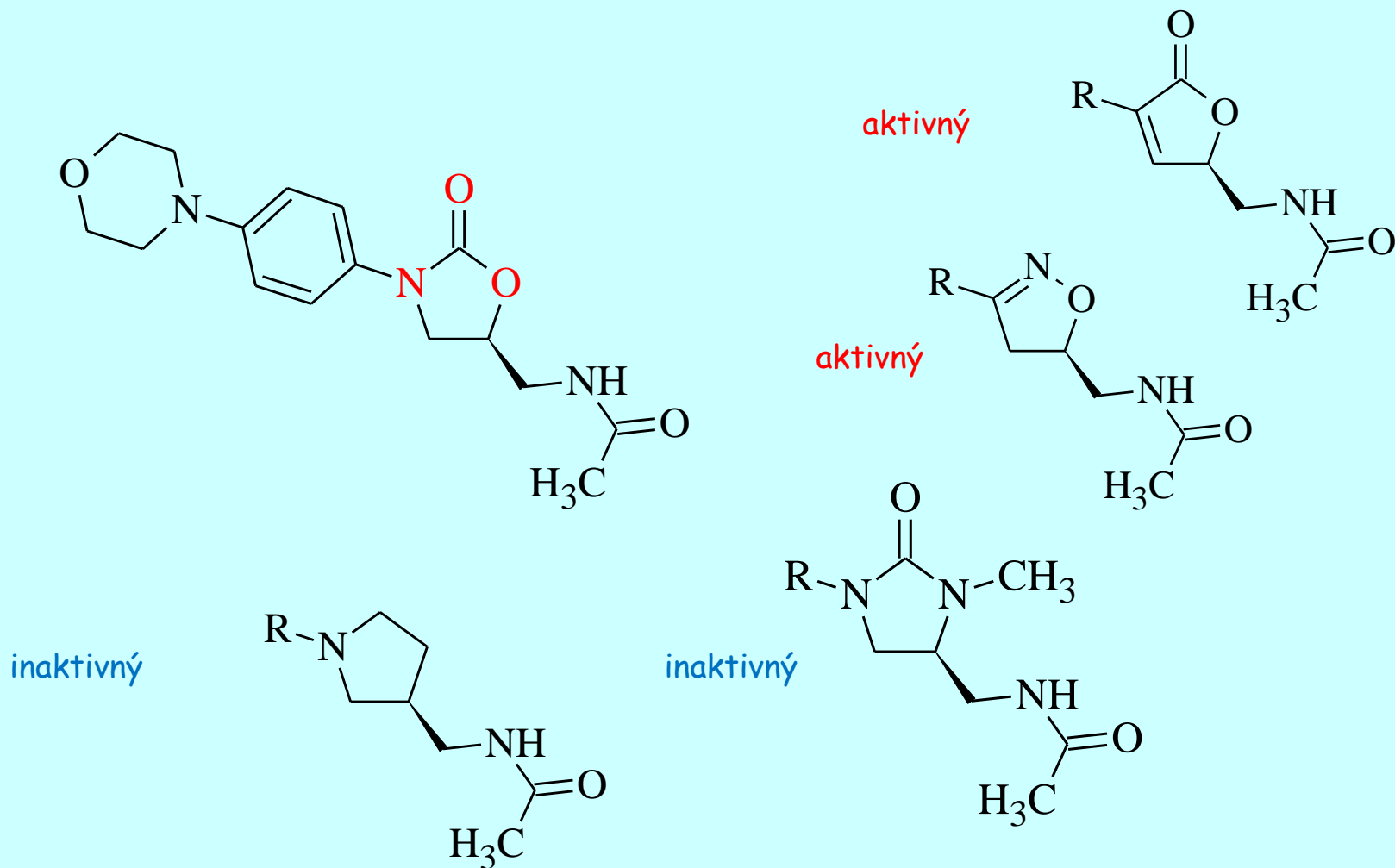
loxapin



quetiapin



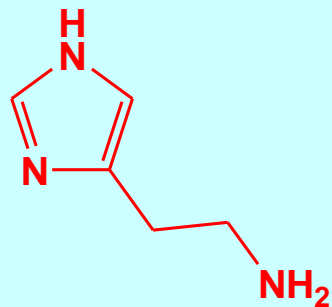
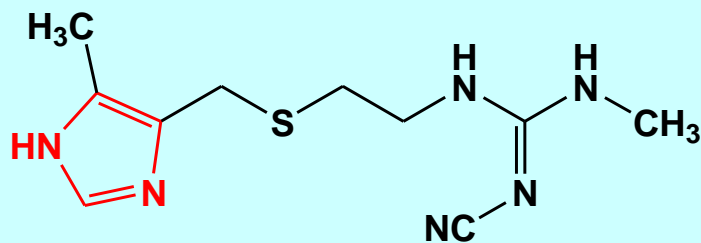
Linezolid - inhibitor syntézy produkci bakteriálních proteinů



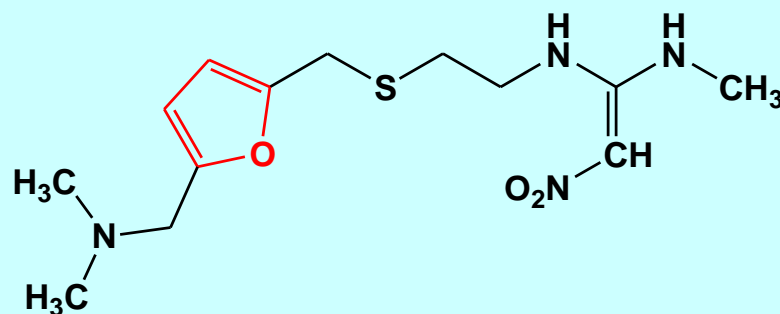
Indikace: léčba infekcí způsobených grampozitivními bakteriemi, které jsou odolné vůči jiným antibiotikům, hlavní použití jsou infekce kůže a zápal plic

H₂-antihistaminika

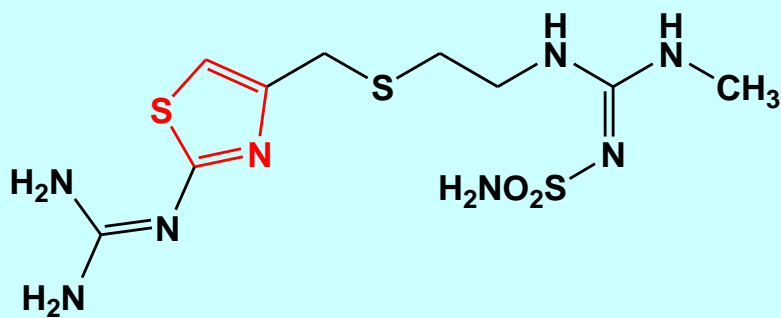
cimetidin



ranitidin



famotidin

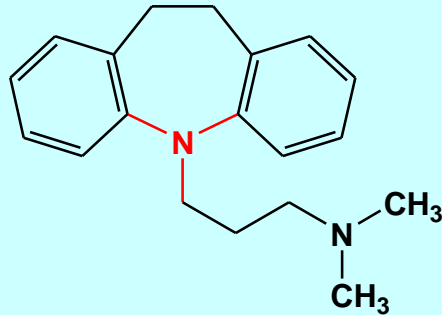


Indikace: terapie žaludečních a dvanáctníkových vředů

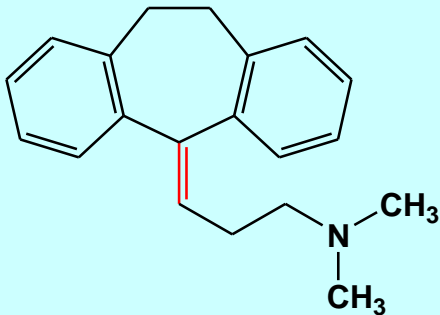
Třívazebné atomy a skupiny

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

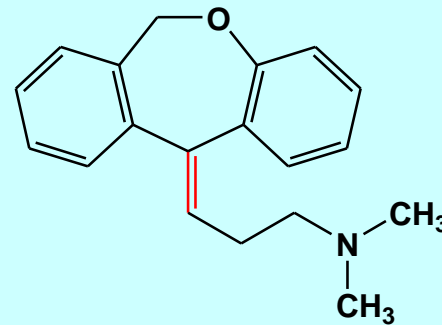
imipramin



amitriptilin



doxepin

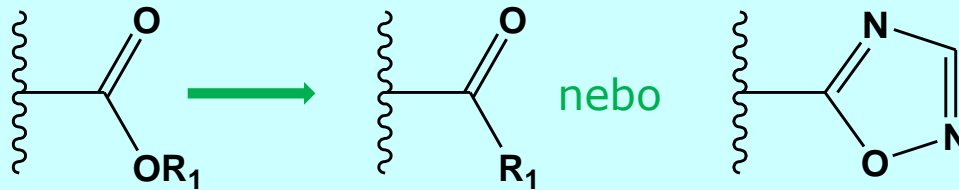


Indikace: psychické onemocnění (**deprese**) - stavy smutku, beznaděje, melancholie aj.

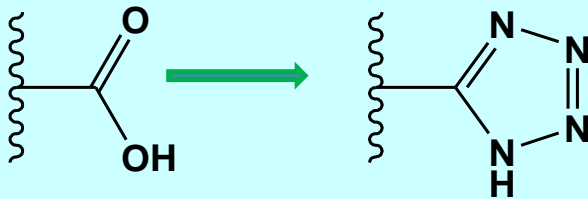
Neklasické bioisostery

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

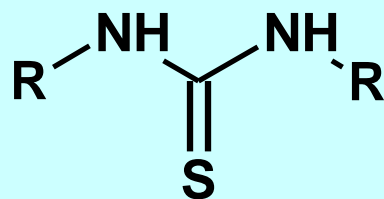
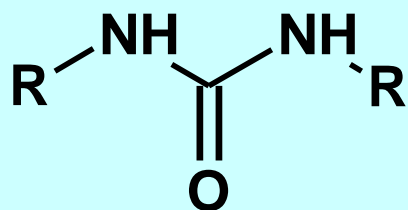
Bioisostery esterové funkce



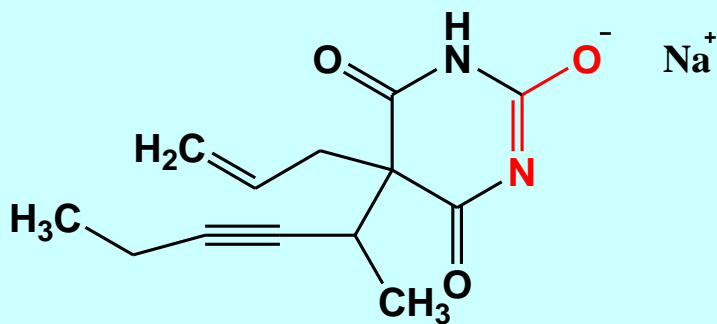
Bioisostery karboxylové funkce



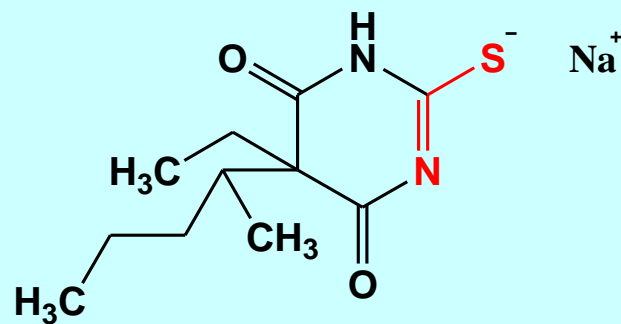
Bioisostery močoviny



methohexital



thiopental



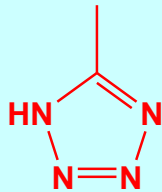
Indikace: úvod do celkové anestézie.

Antihypertenziva: blokátory angiotenzinu II

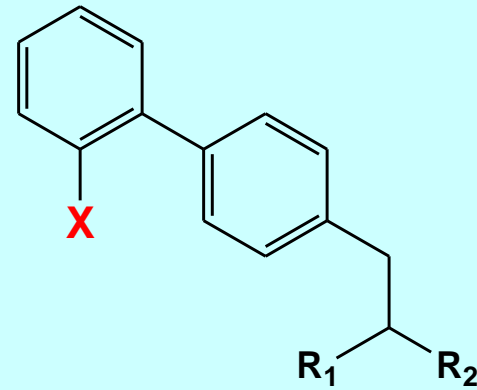
X = COOH

telmisartan

X =

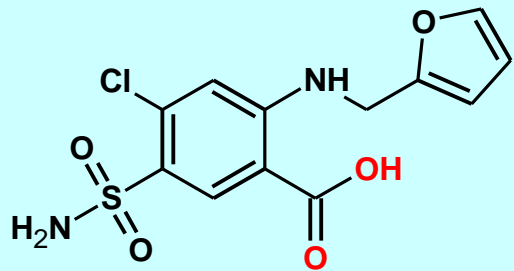


losartan

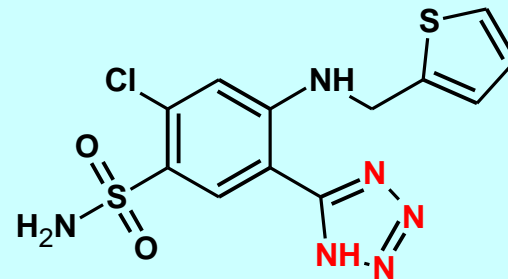


MÚ: kompetitivní nebo nekompetitivní antagonismus angiotenzinu II na AT_1 -receptorech.

furosemid (1962)



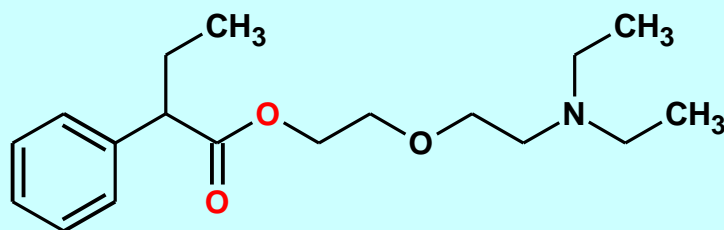
azosemid (1975)



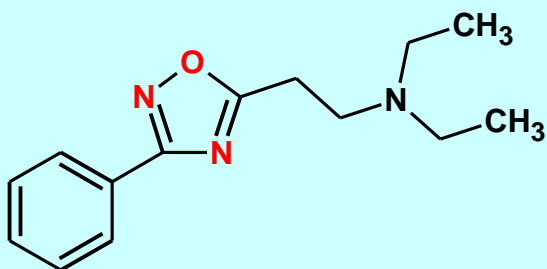
Indikace: k léčbě hromadění tekutin v důsledku srdečního selhání, zjizvení jater nebo onemocnění ledvin. Používá se i v terapii vysokého krevního tlaku.

Antitusika - karboxyl za oxdiazol

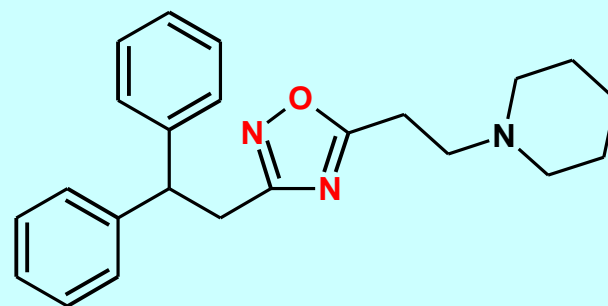
butamirát – potlačuje kašel



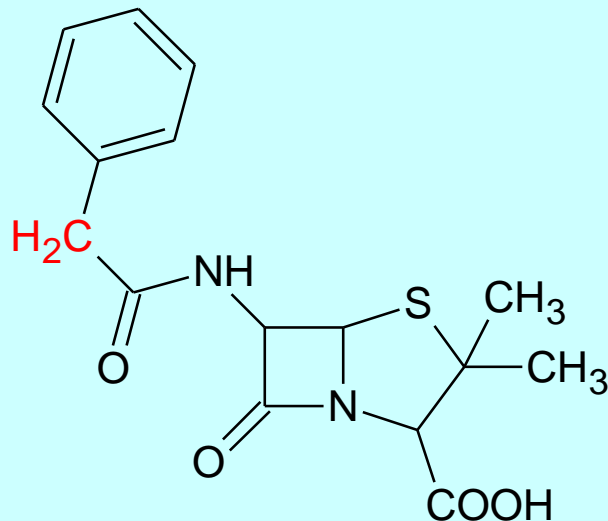
oxolamin



prenoxdiazin



benzylpenicilin



náhrada -CH₂- za isoxazol

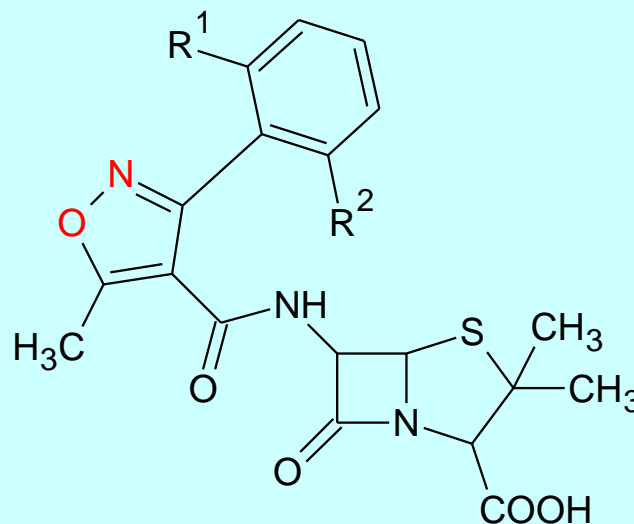
oxacillin – R¹ = H, R² = H

je rezistentní na penicilinázu, kterou produkuje *Staphylococcus aureus*

cloxacillin – R¹ = Cl, R² = H

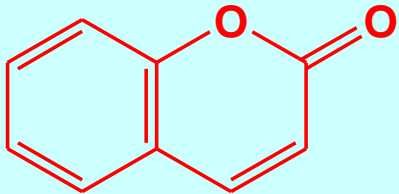
dicloxacillin - R¹ = Cl, R² = Cl

flucloxacillin - R¹ = Cl, R² = F

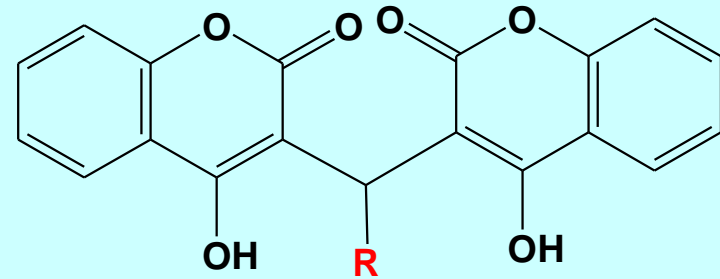


Modely

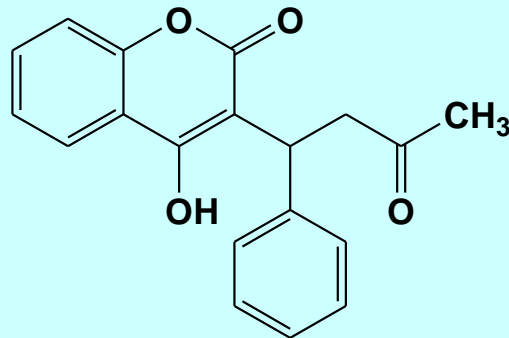
kumarin



dikumarol – antikoagulační účinek



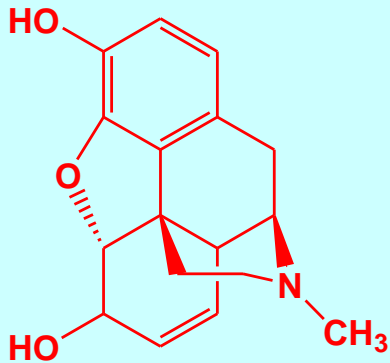
warfarin



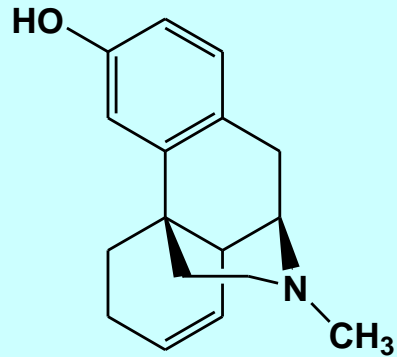
Indikace: profylaxe a terapie venózních trombóz a tromboembolických komplikací

Silné analgetika

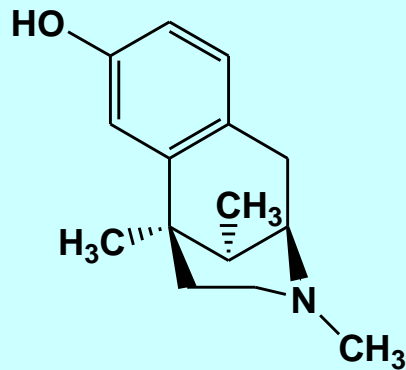
morfin



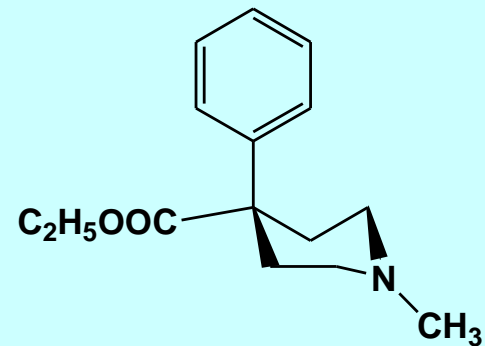
deriváty morfinanu (levorfanol)



deriváty benzomorfanu (metazozin)

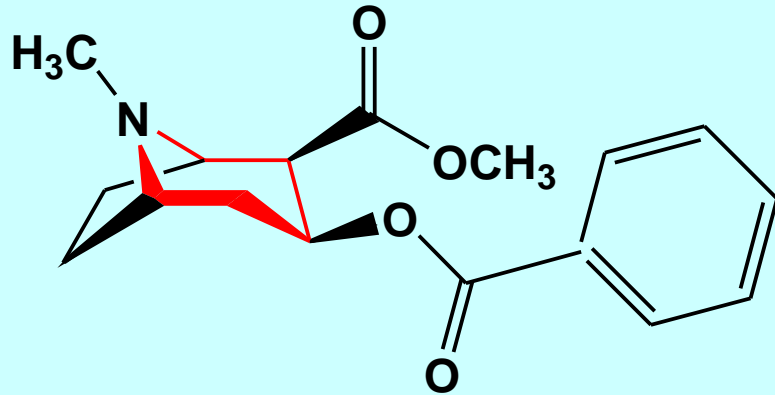


pethidin

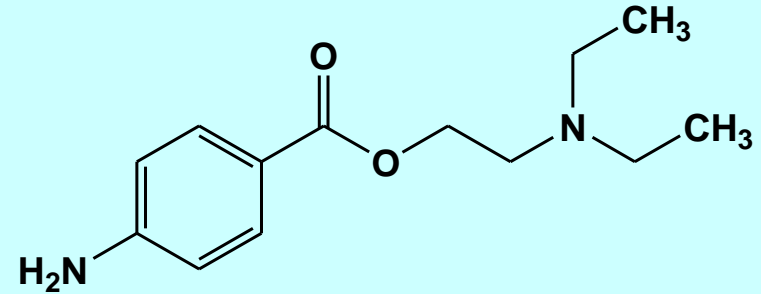


Lokální anestetika

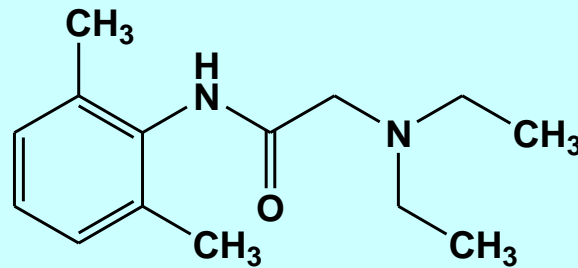
kokain (*tropanový alkaloid*)



prokain

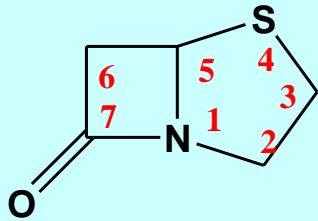


lidokain

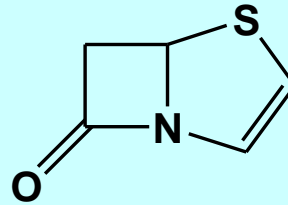


Kokain je značně toxický, vyvolává euforii, zvyšuje subjektivní pocit síly, duševních schopností, odstraňuje únavu a pocit hladu, má lokálně anestetické, a vazokonstrikční účinky.

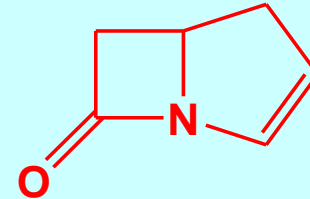
Antibiotika



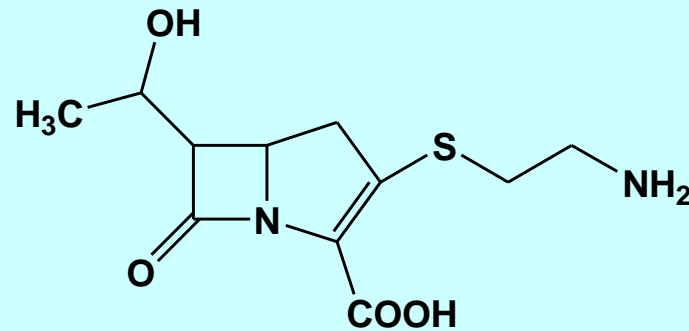
penam



penem



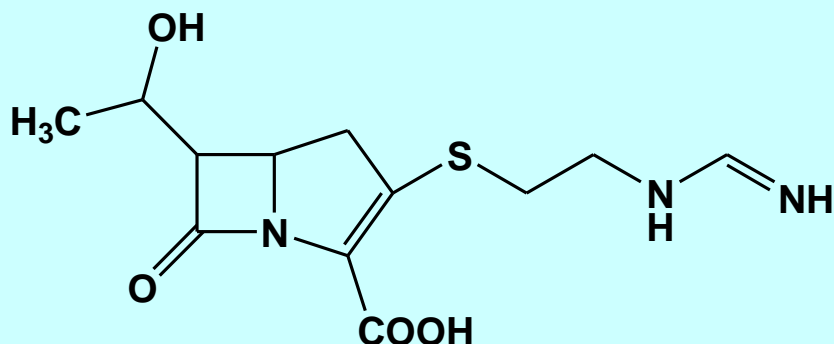
karbapenem



thienamycin

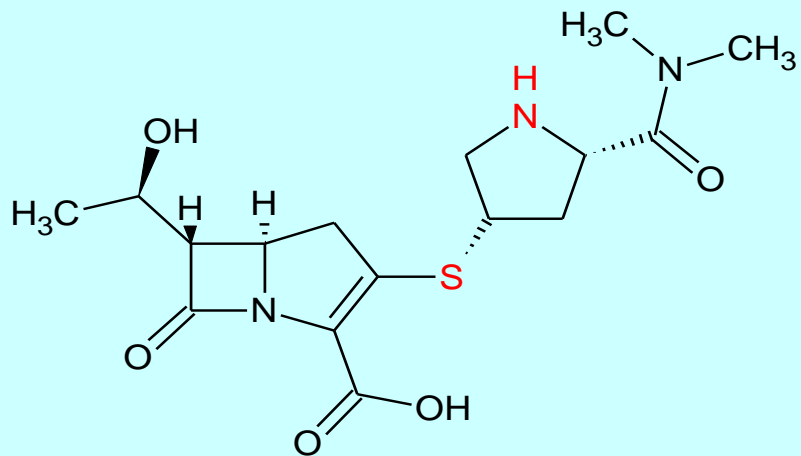
(streptomyces cattleya 1976 f. Merck)

imipenem



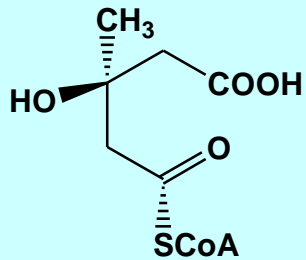
Indikace: infekce dýchacích cest, GIT, infekce kožních, měkkých tkání i kloubů

meropenem



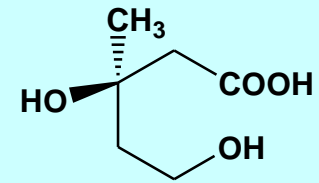
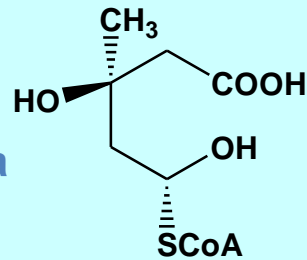
Širokospektrální antibiotikum používané k léčbě řady bakteriálních infekcí - meningitida, intraabdominální infekce, pneumonie, sepse a antrax. Podává se injekcí do žíly.

Inhibitory cholesterogeneze

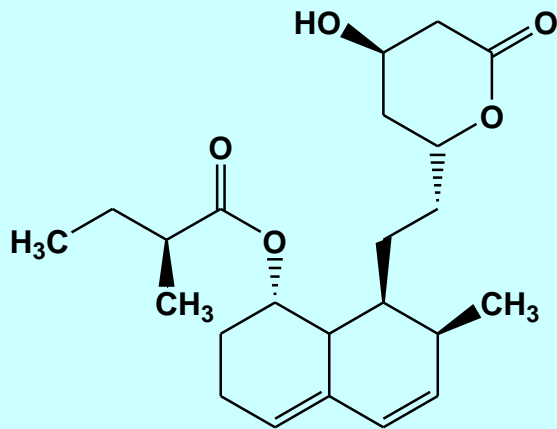


HMG-CoA

HMG-CoA-reduktasa

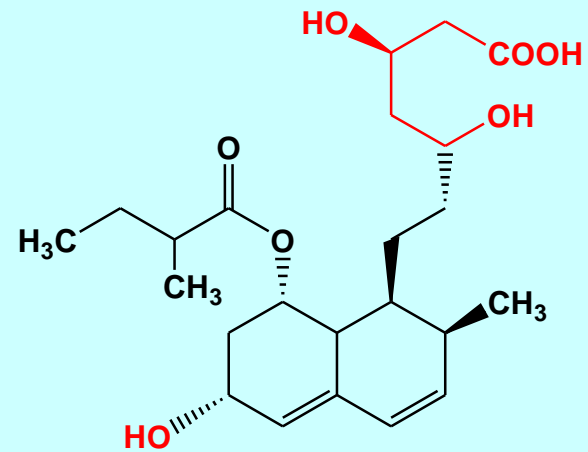


mevalonová kyselina



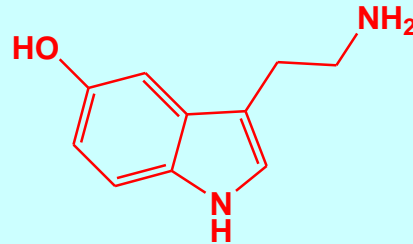
mevastatin (syn. komppaktin)

Izolace *Penicilium citricum* a *Aspergillus terreus*

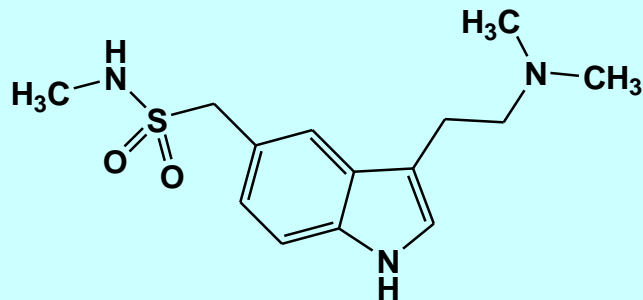


pravastatin

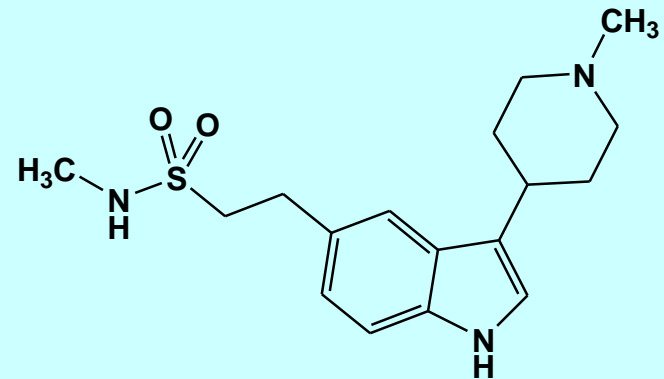
Triptany – terapie migreny



sumatriptan

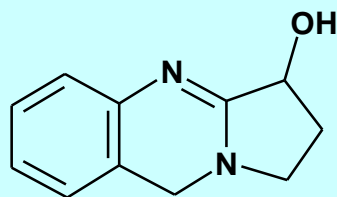


naratriptan

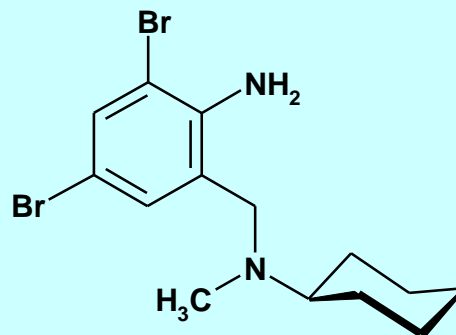


MÚ: agonisti 5-HT_{1B} a 5-HT_{1D} serotoninových receptorů - způsobují vazokonstrikci cerebrálních artérií a snižují vaskulární zánět spojený s migrénami.

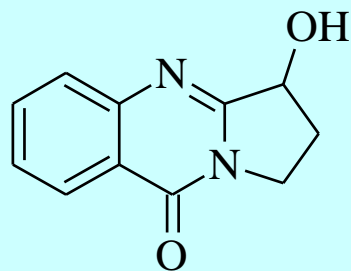
BROMHEXIN, Ambroxol - perorálním i inhalačním podání **stimuluje** činnost sekrečních žláz bronchiální sliznice ke zvýšené produkci sekretu s **nižší** viskozitou.



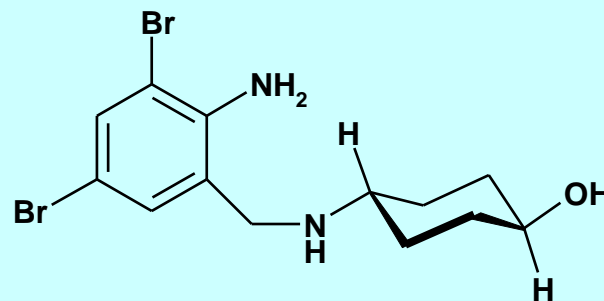
vasicin



bromhexin



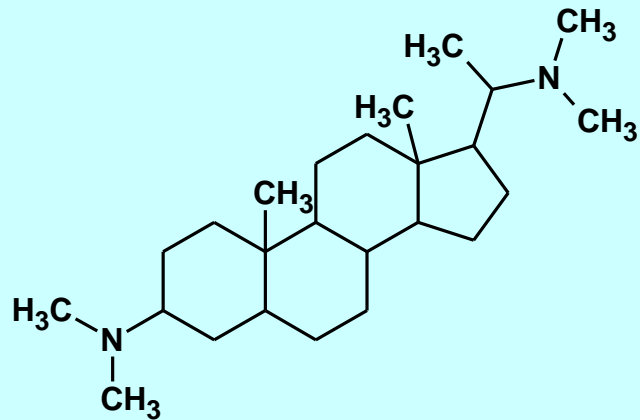
vasicinon



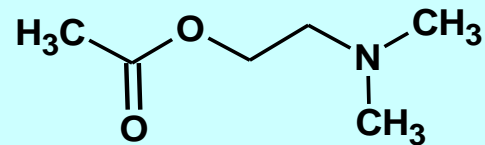
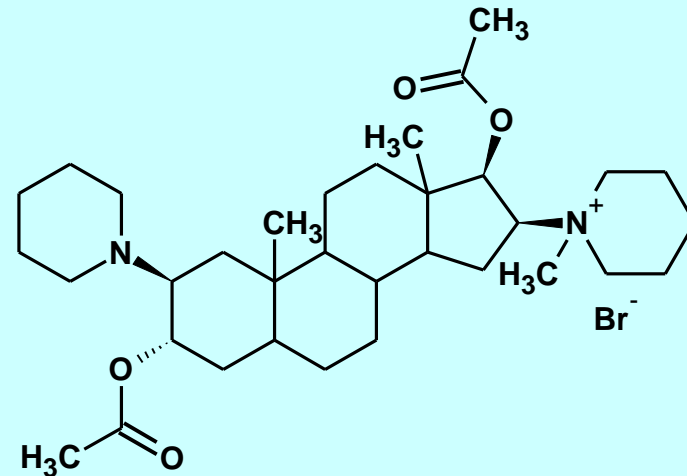
ambroxol

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

Malouetin – aminosteroidní alkaloid



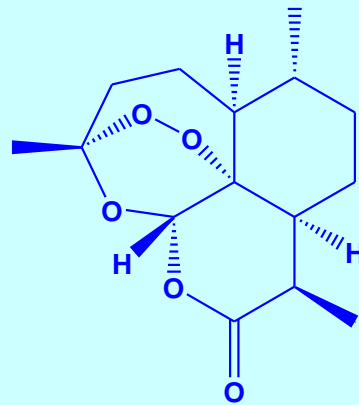
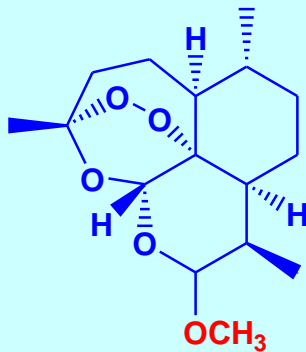
Vekuronium, Pankuronium



Myorelaxancia - látky, které uvolňují spazmy (křeče) a vedou k relaxaci příčně pruhovaného svalstva.

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

