

## 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

## strukturní izomerie

tautomerie

polohová izomerie

valenční izomerie

funkční izomerie

## stereoizomerie

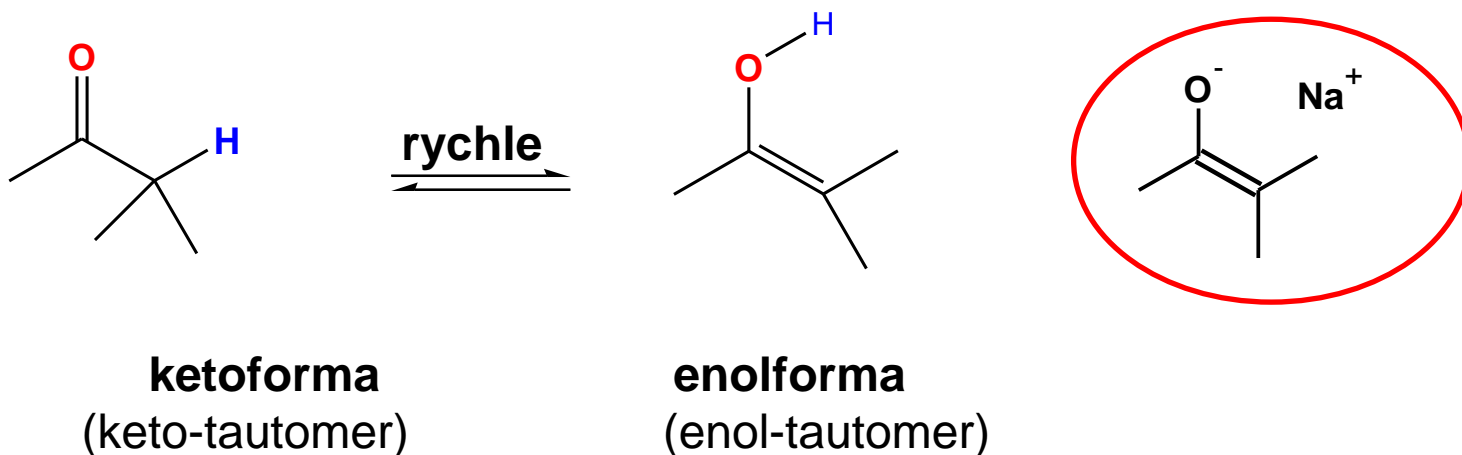
geometrická izomerie

optická izomerie

konformační izomerie

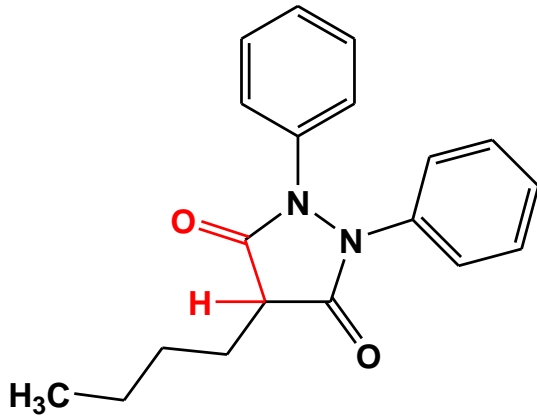
# Protonové tautomery

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

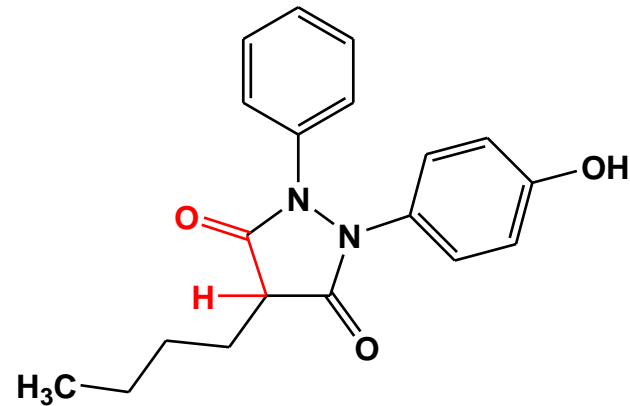


**Rezonanční** struktury na rozdíl od **tautomerů** se liší pouze rozložením elektronů. Tautomery mají odlišné uspořádání atomů v molekule

## fenylbutazon ( $\text{Na}^+$ )

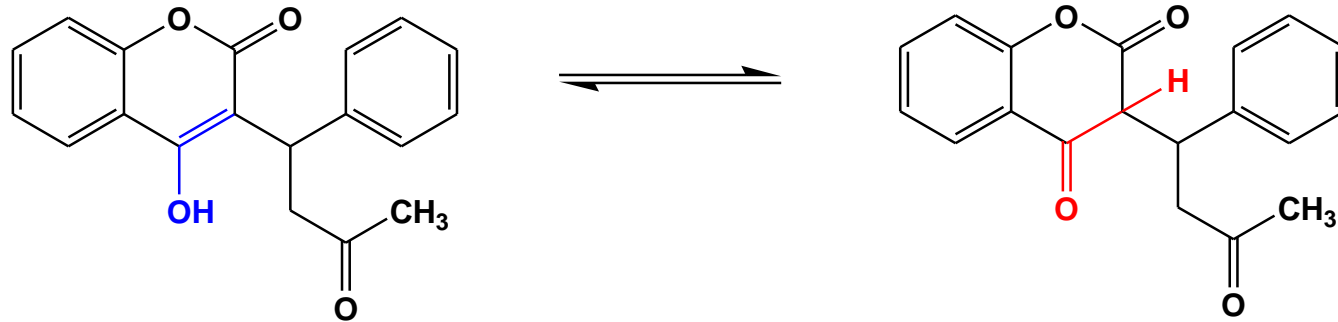


## oxyfenbutazon



**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.

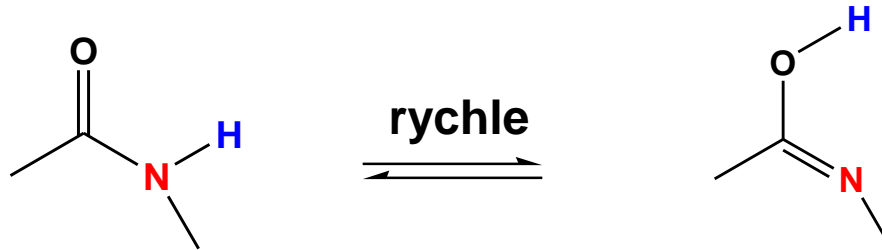
## Warfarin – sodná i draselná sůl



**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 K<sub>1</sub>

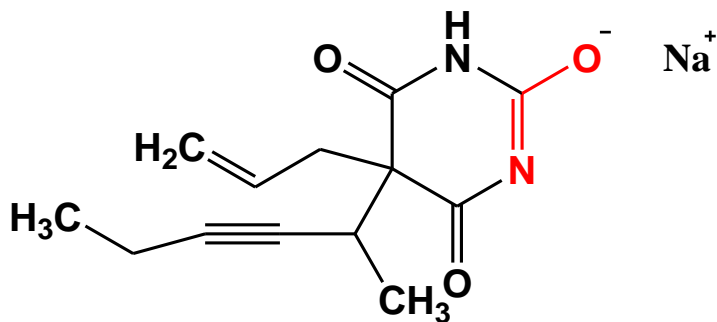
# Protonové tautomery



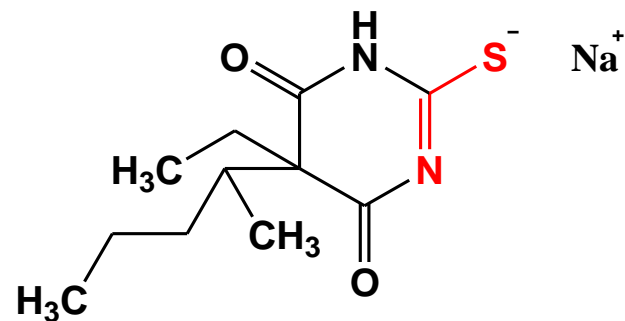
**laktam**

**laktim**

**methohexital**



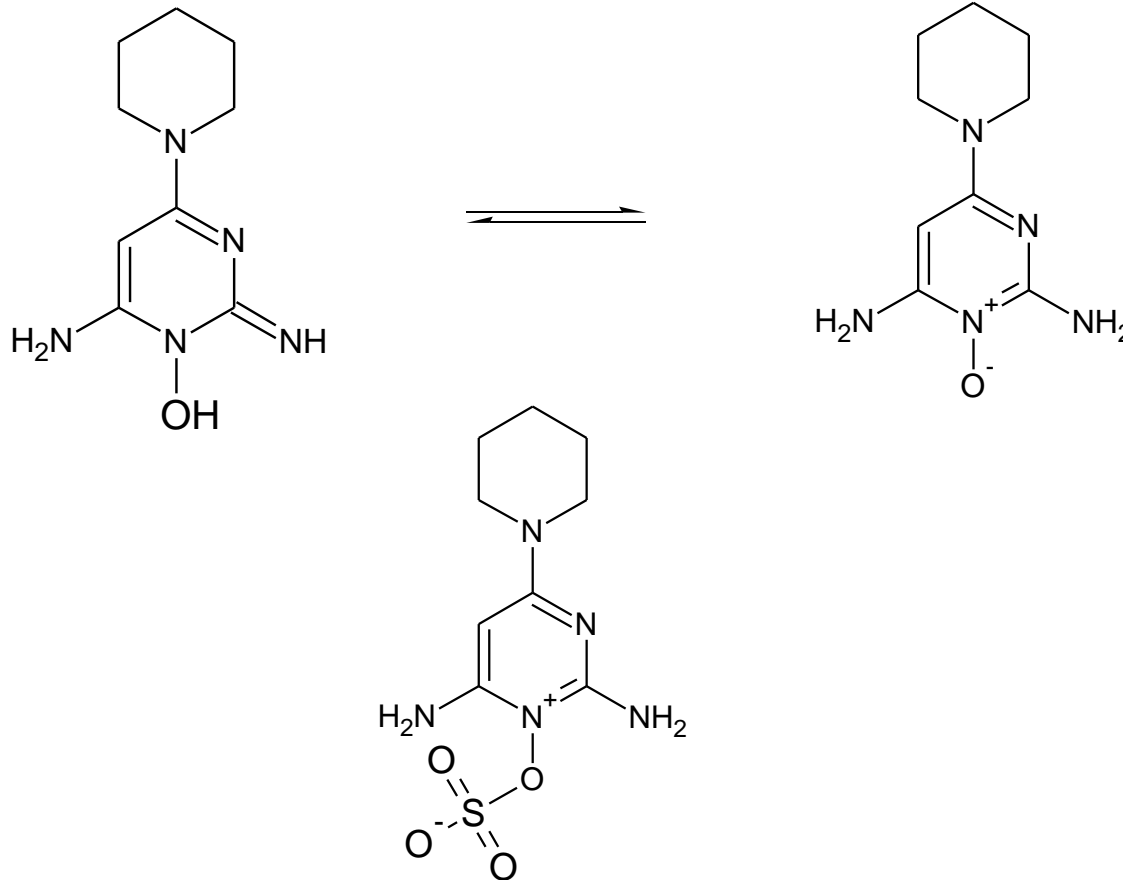
**thiopental**



<sup>6</sup>Indikace: úvod do celkové anestézie.

# Protonové tautomery

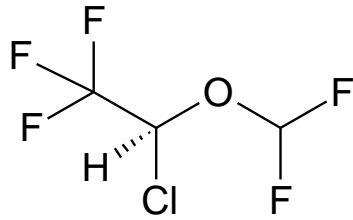
minoxidil



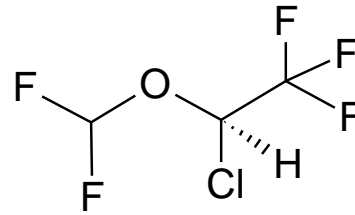
**Indikace:** antihypertenzivum, (podporuje růst vlasů, rozšiřuje krevní cévy ?)  
otevára K-ATP kanály

**MUNI**  
**PHARM**

# Řetězové, polohové izomery

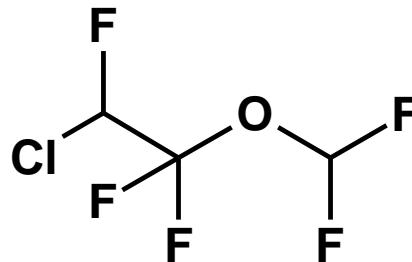


(*S*)-isofluran



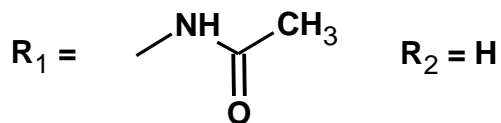
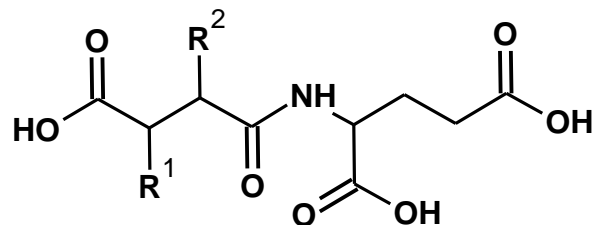
(*R*)-isofluran

Enfluran (strukturní izomer isofluranu)

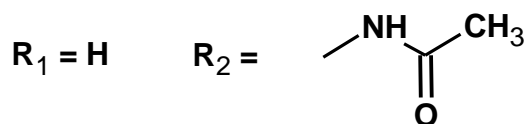




## Snižování zánětlivých mediátorů blokádou jejich uvolňování - dipeptidy



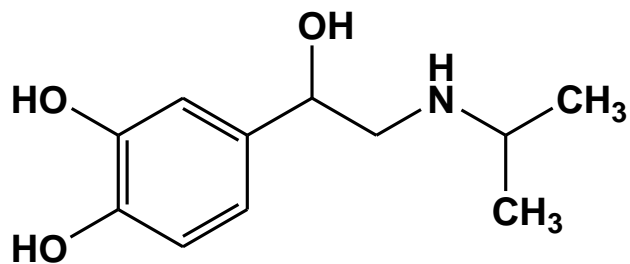
spaglumová kyselina



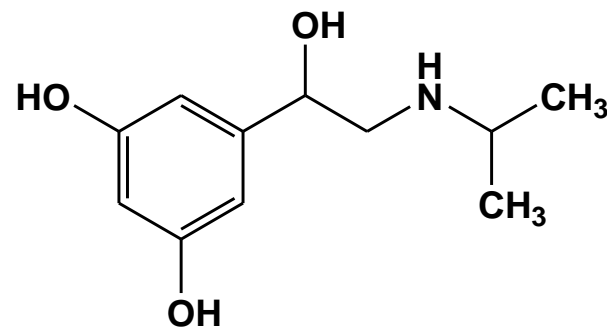
isospaglumová kyselina

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

isoprenalin

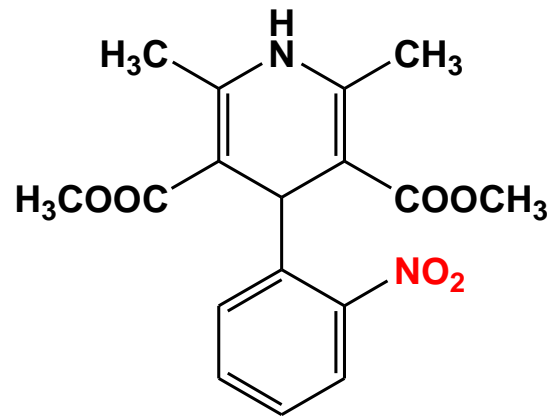


orciprenalin

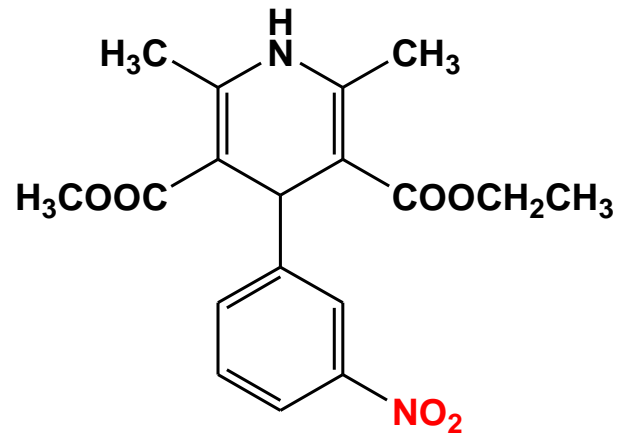


**Indikace:** bronchodilatanční účinky, terapie průduškového astmatu

## nifedipin



## nitrendipin



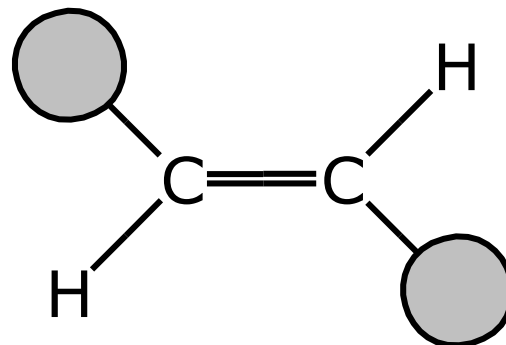
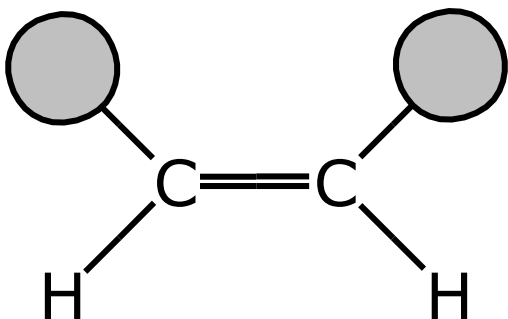
**Indikace:** blokátor vápníkového kanálu používaný k léčbě anginy pectoris, vysokého krevního tlaku, Raynaudova syndromu (onemocnění tepenného systému nejčastěji horních končetin. Jedná se o typ vazoneurózy) aj.

# Stereoizomerie

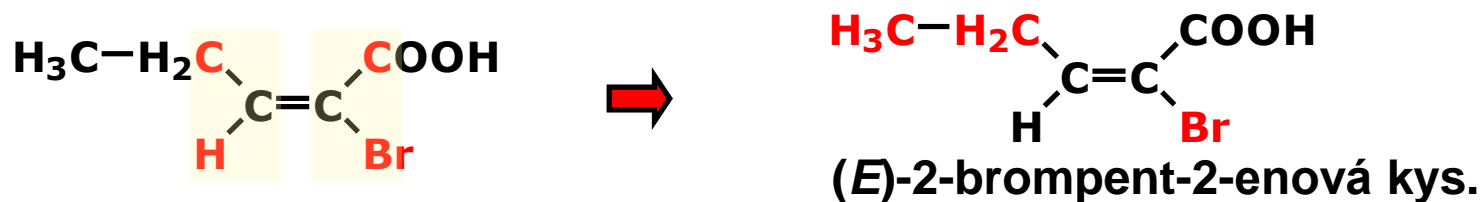
- Studium prostorové struktury chemických sloučenin, souvislosti mezi prostorovou stavbou molekul a jejich biologickými vlastnostmi.

## Geometrická izomerie

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

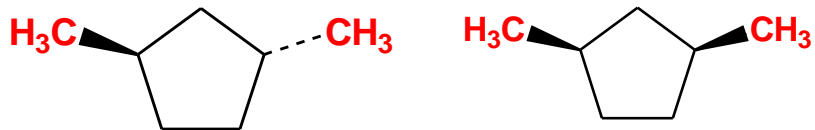


## Z,E NOMENKLATURA - Cahn-Ingold-Prelog - absolutní konfigurace

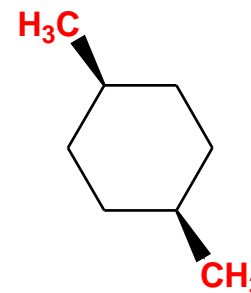
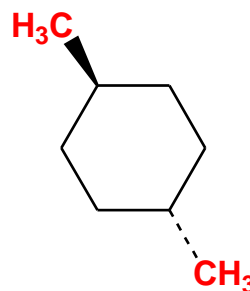


- Substituent s vyšší prioritou (nejdříve rozhoduje atomové číslo vázaného atomu).
- Pokud leží substituenty s vyšší prioritou
  - na **stejně** straně dvojně vazby: **Z-izomer**
  - na **opačné** straně dvojně vazby: **E-izomer**

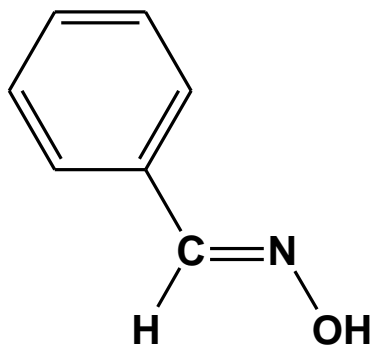
# Geometrické izomery disubstituovaných derivátů cykloalkanů



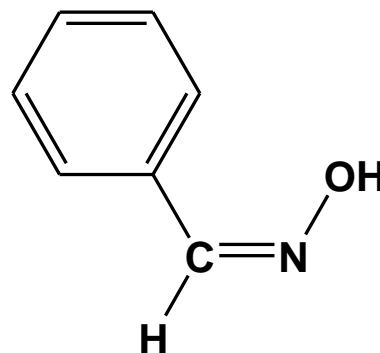
*trans*-1,3-dimethylcyklopentan



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



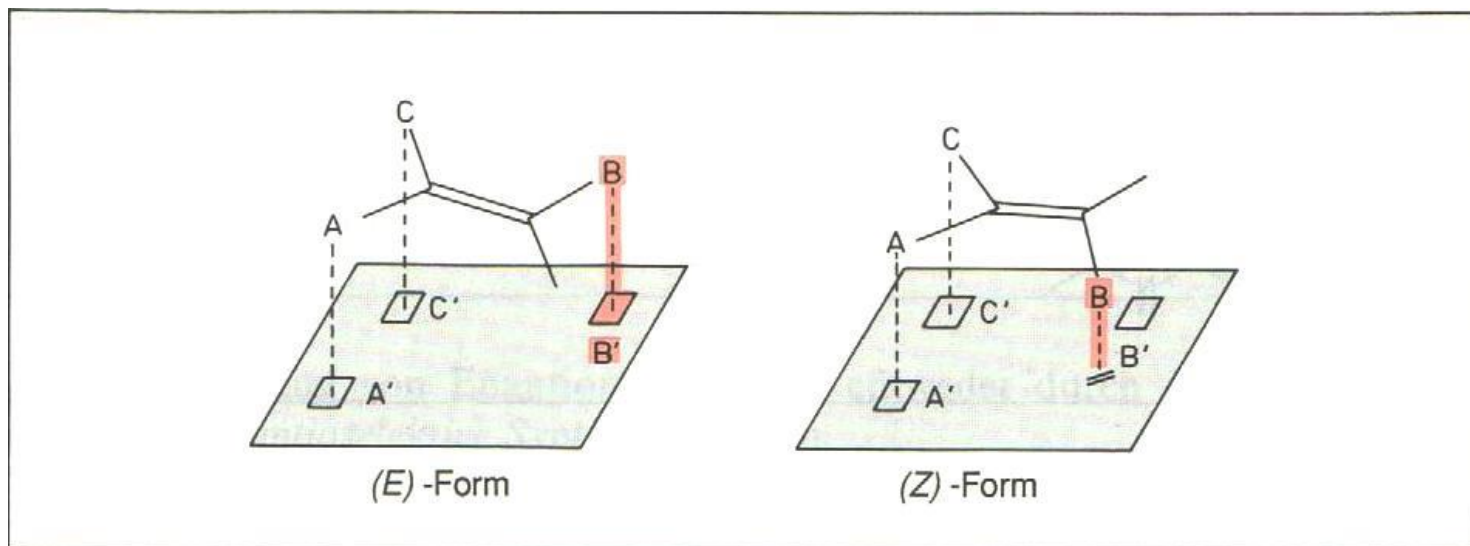
*syn*-benzaldoxim (*E*)



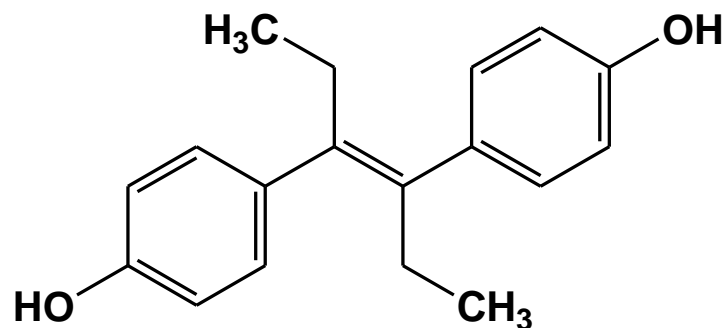
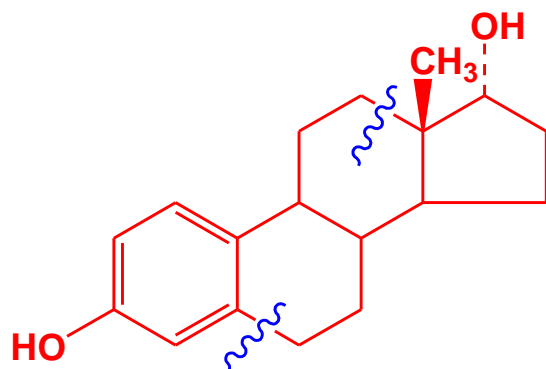
*anti*-benzaldoxim (*Z*)

## Geometrická izomerie

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

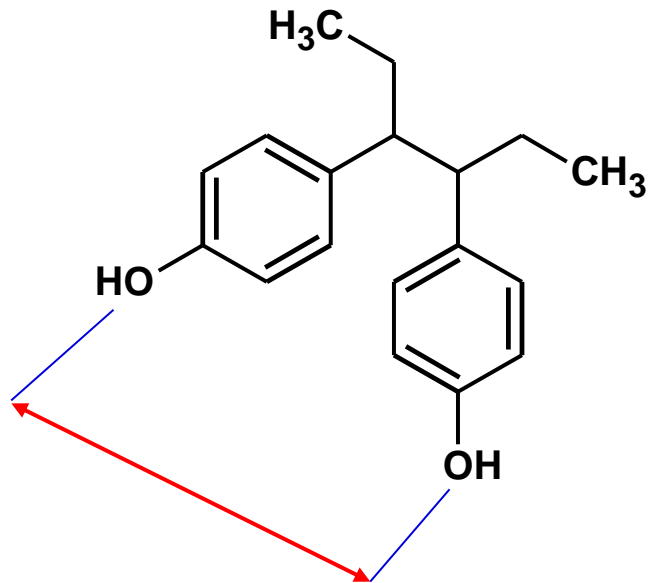
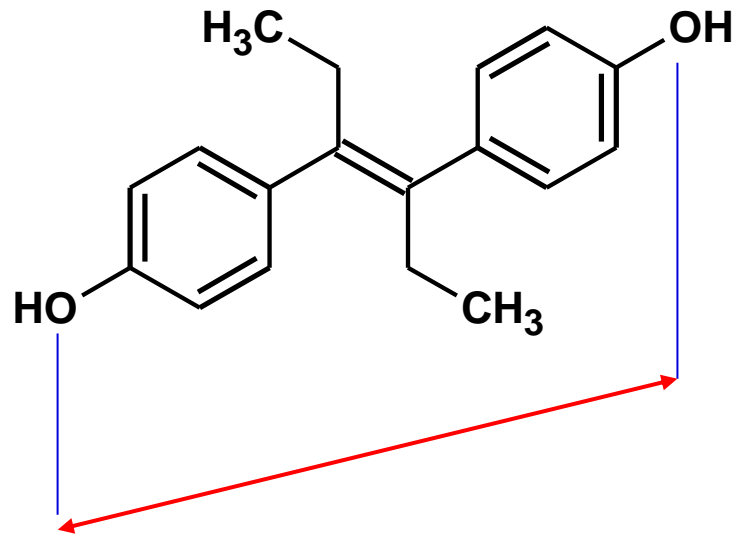


## estradiol

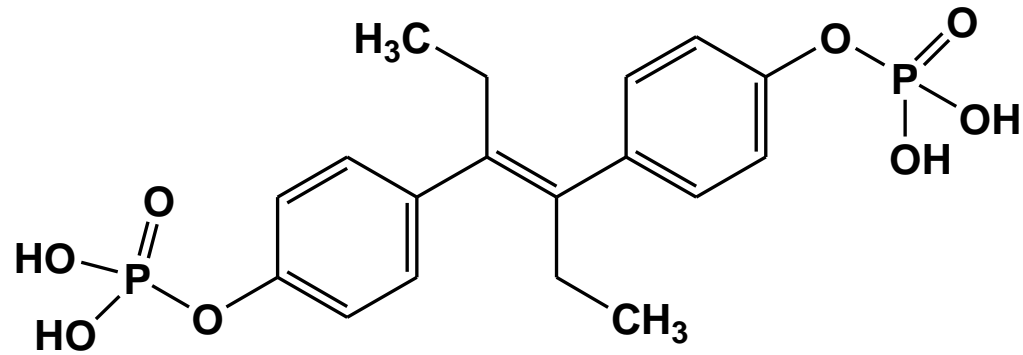


**Diethylstilbestrol** (derivát *trans*-stilbenu) - léčení rakoviny ženských pohlavních orgánů a rakoviny prsu.

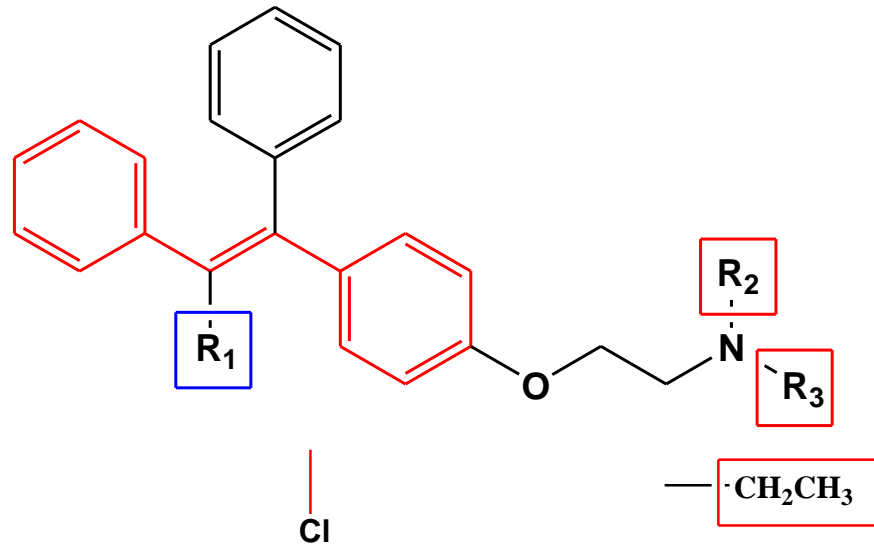




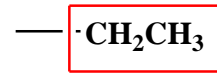
# fosfestrol



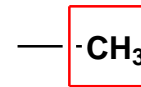
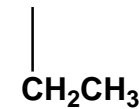
**Indikace:** terapie karcinomu prostaty



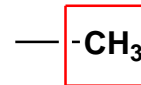
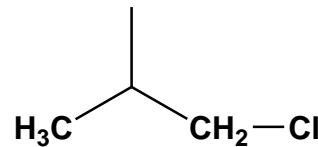
**klomifen**



**tamoxifen**



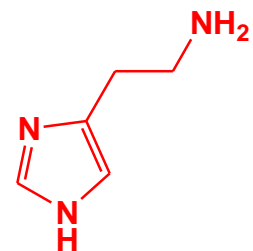
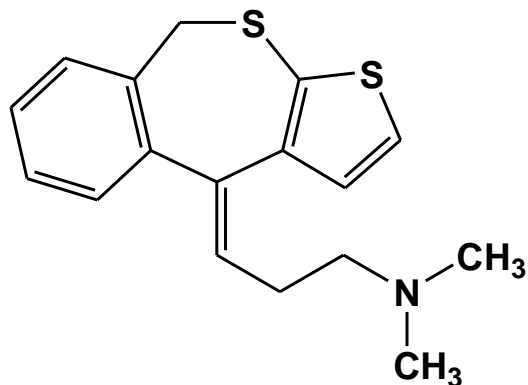
**toremifen**



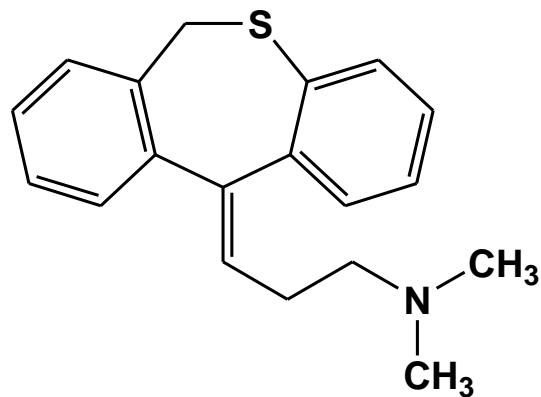
**Indikace:** vykazují antiestrogenní efekt, terapie karcinomu mléčné žlázy

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

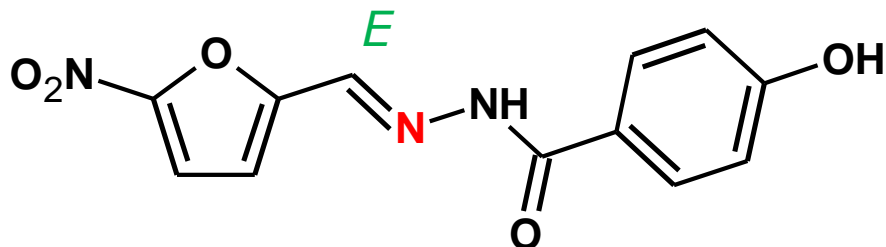
**bisulepin** -  $H_1$ -antihistaminikum, účinnější je (Z)-izomer



**dosulepin** – antidepressivum, účinnější je (Z)-izomer

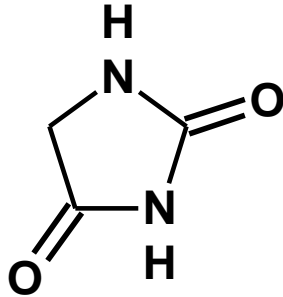
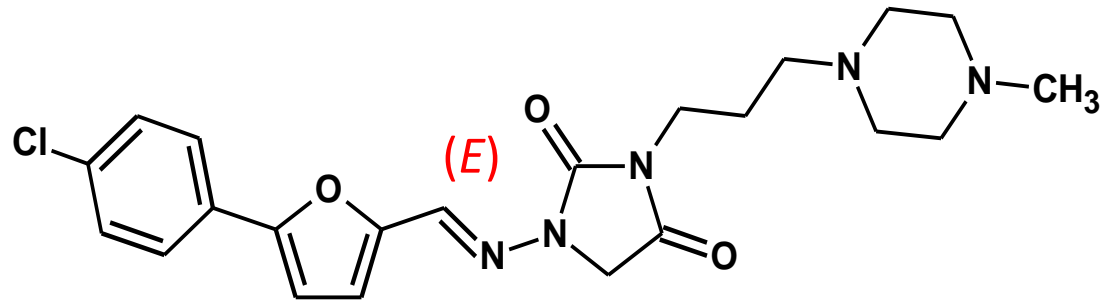


## nifuroxazid

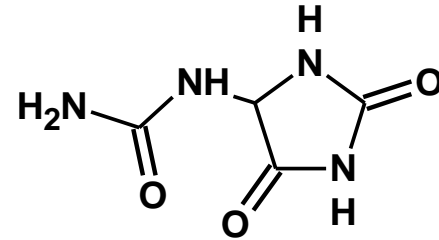


**Indikace:** bakteriostatické chemoterapeutikum používané v terapii průjmu

# Azimilid – blokátor kaliových iontů - antiarytmikum

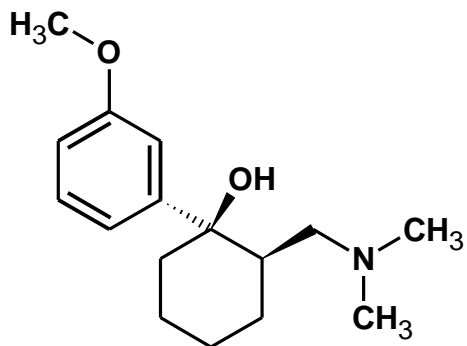


hydantoin

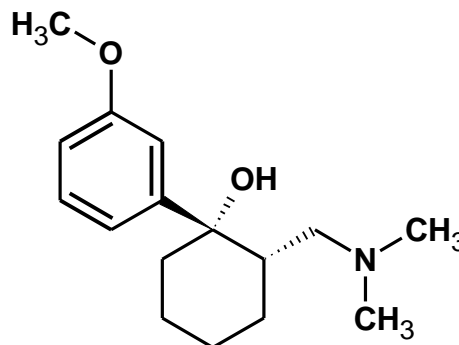


alantoin

**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)

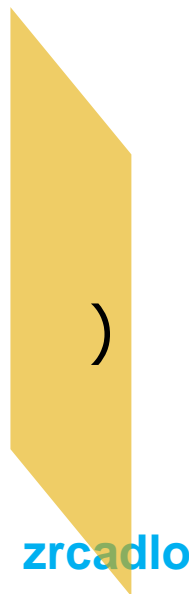
- Krystalizace roztoku vinanu sodno-amonného ( $T < 28 \text{ } ^\circ \text{C}$ ) - pozoroval přítomnost dvou druhů krystalů, které byly ve **vzájemném vztahu** jako předmět a jeho zrcadlový obraz.
- Roztok před separací opticky neaktivní, po separaci a rozpuštění jednotlivých krystalů byly oba roztoky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

**CHIRÁLNÍ OBJEKTY**

Vzor a obraz  
nejsou ztotožnitelné

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

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

MUMI  
PHARM

- **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)

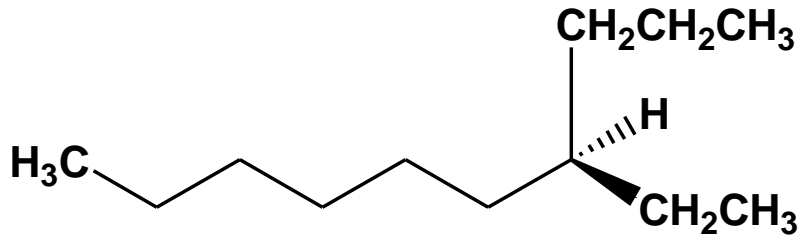
**Asymetrie** – je dostačující podmínkou pro existenci enantiomerů, nikoliv však **podmínkou** nutnou.

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

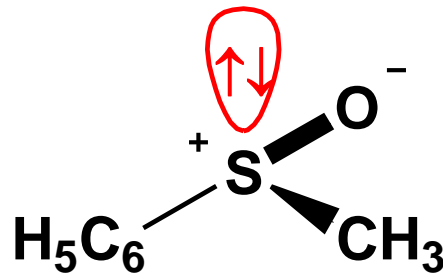
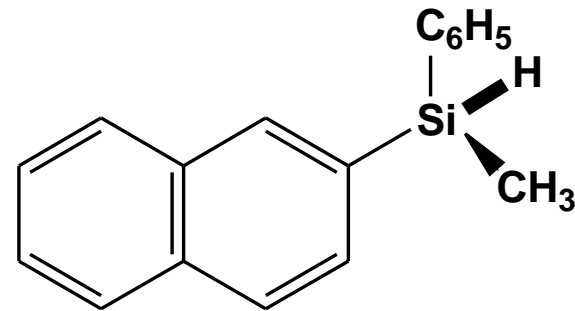
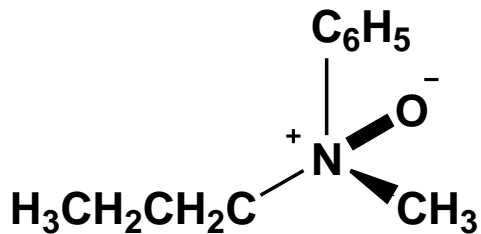
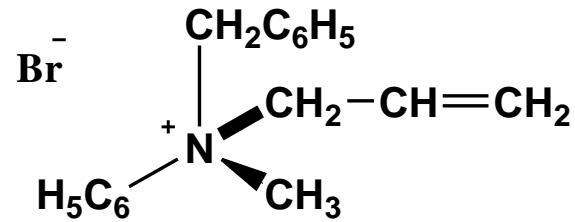
### Podmínky chirality:

- 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.

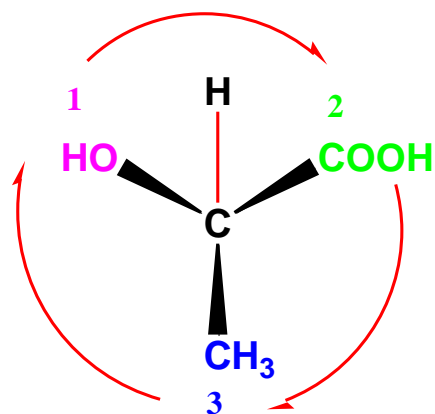
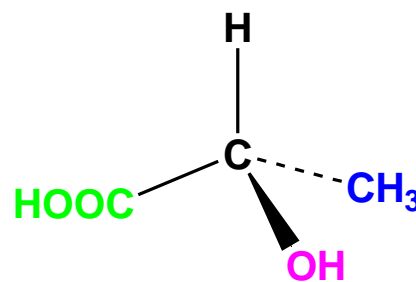
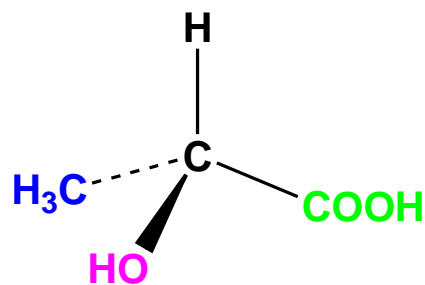
**Absolutní konfigurace** - je známé uspořádání ligandů kolem chirální části

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

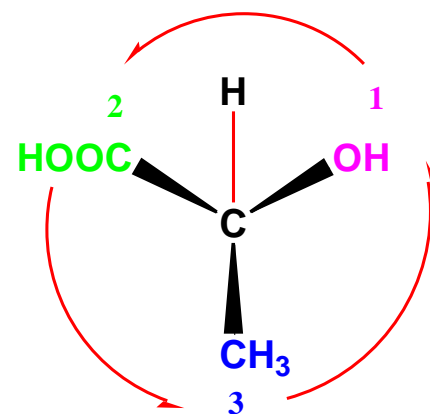
**Určení absolutní konfigurace** - 1951 Bijvoet difrakce paprsků X  
vínanu sodno-rubidneho.

Byla potvrzena absolutní konfigurace D-(+)-glyceraldehydu

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



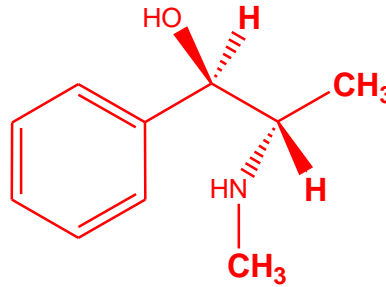
***konfigurace R***  
**(R)-(-)-mléčná kyselina**



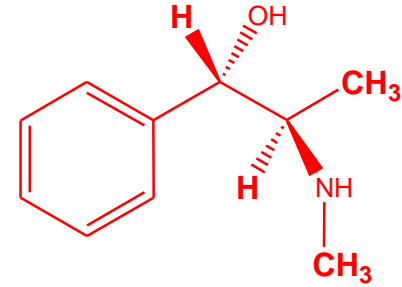
***konfigurace S***  
**(S)-(+)-mléčná kyselina**

# Diastereoizomery

Antiaastmatikum

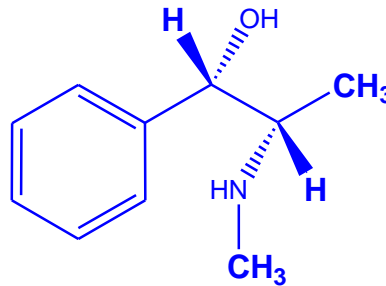


L-efedrin (nativní)  
1*R*,2*S* (-)

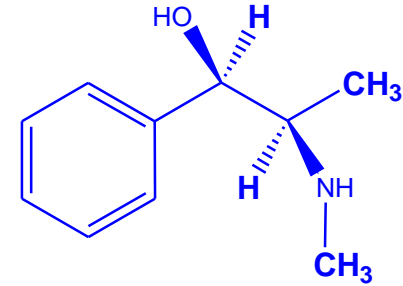


D-efedrin (syntetický)  
1*S*,2*R* (+)

Vazokonstringens

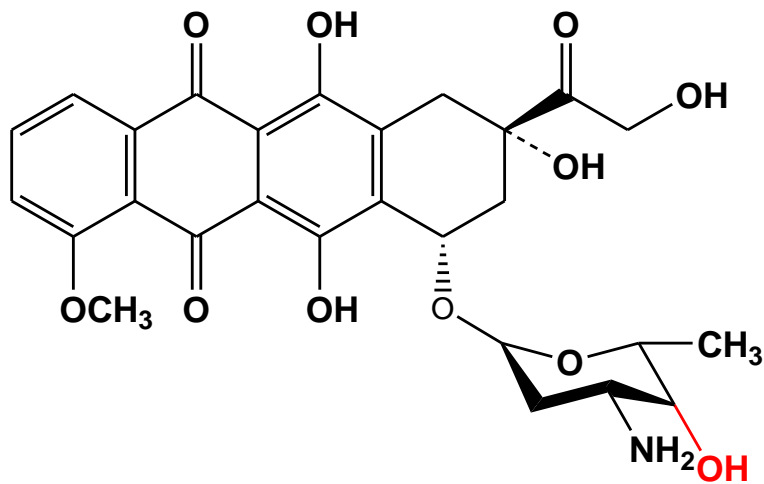


D-pseudoefedrin (nativní)  
1*S*,2*S* (+)

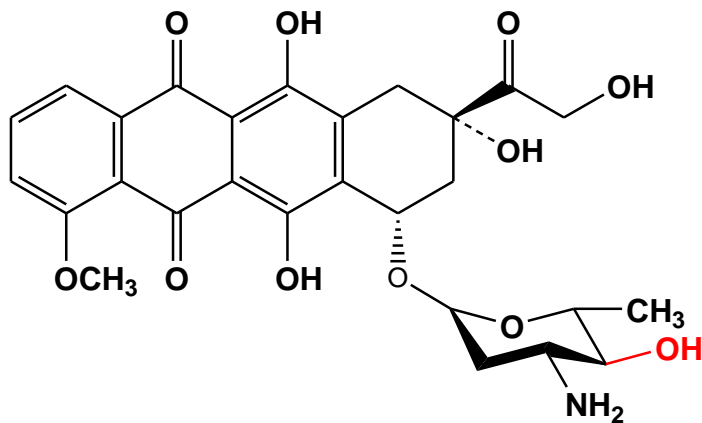


L-pseudoefedrin (syntetický)  
1*R*,2*R* (-)

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



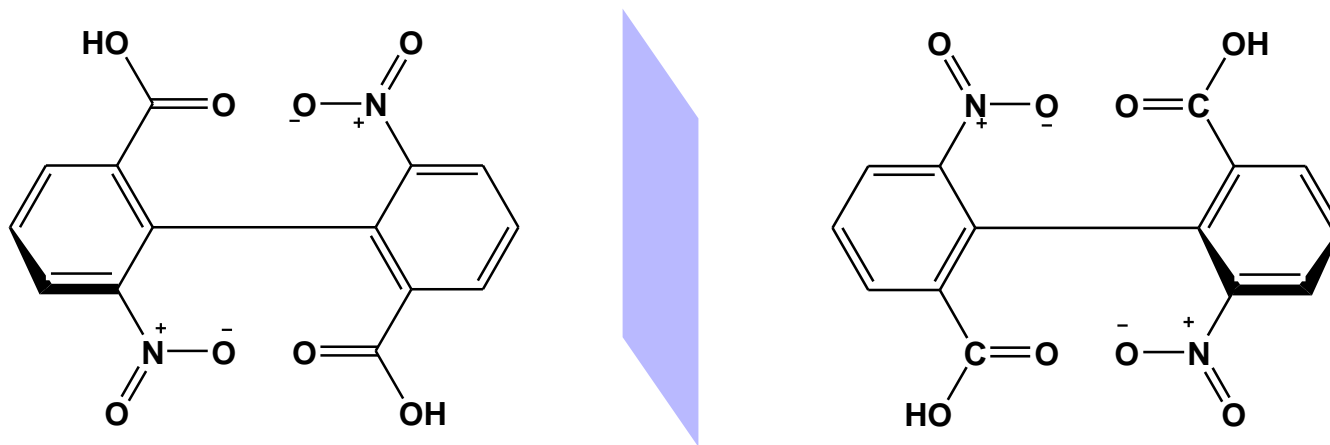
**doxorubicin** (axiální subs.)



**epirobucic acid**

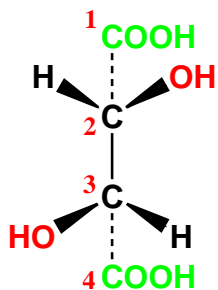


**Atropoizomerie** - zábrana rotace kolem jednoduché vazby způsobená sterickou náročností (interakce substituentů apod. Za normální teploty molekuly zůstanou „uzamčeny“ ve dvou konformacích (atropoizomerech).

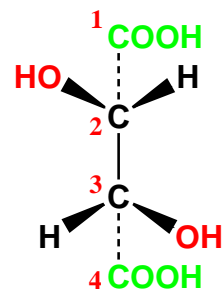


**2,2'-dinitrobifenyl-6,6'-dikarboxylová kyselina**

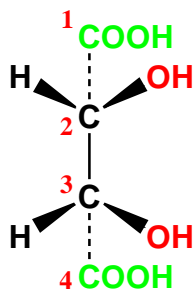
**Mesoforma** (vnitřní racemát) - v molekule jsou dvě chirální centra se **stejnou** substitucí, ale opačnou absolutní konfigurací, pak jsou příslušné enantiomery totožné a jsou **achirální**.



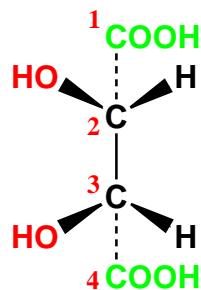
**2R,3R**



**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.

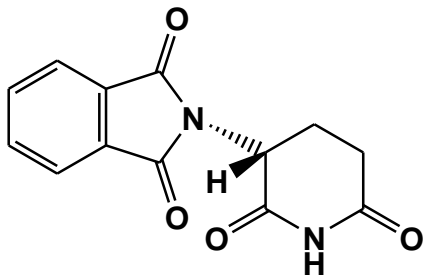
## Hlavní příčiny

Nákladnější a časově náročnější příprava jednotlivých enantiomerů.

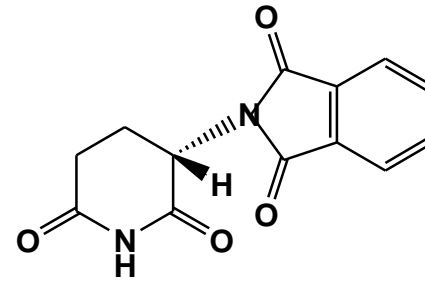
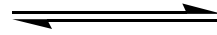
## Testování jednotlivých enantiomerů a výhody

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

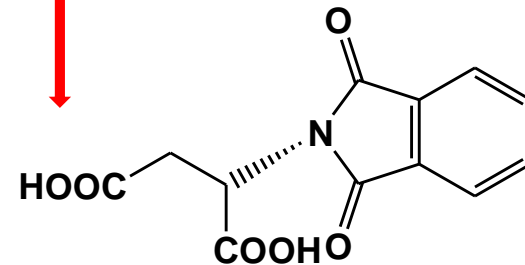
# Testování jednotlivých enantiomerů



**(R)- thalidomid**

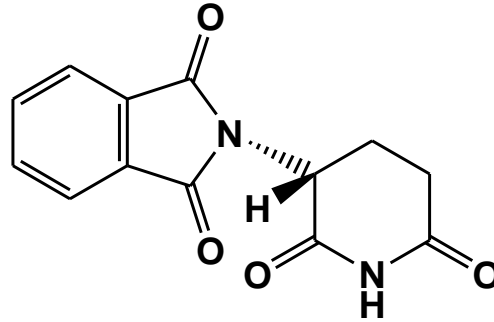


**(S)-thalidomid**

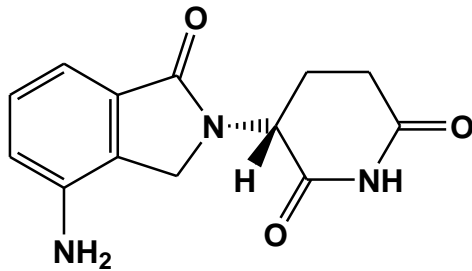


**(S)-N-ftaloylasparagová kyselina (terapeutický enantiomer)**

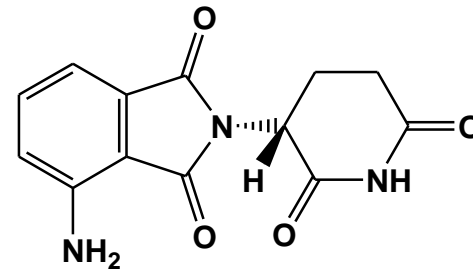
thalidomid



lenalidomid

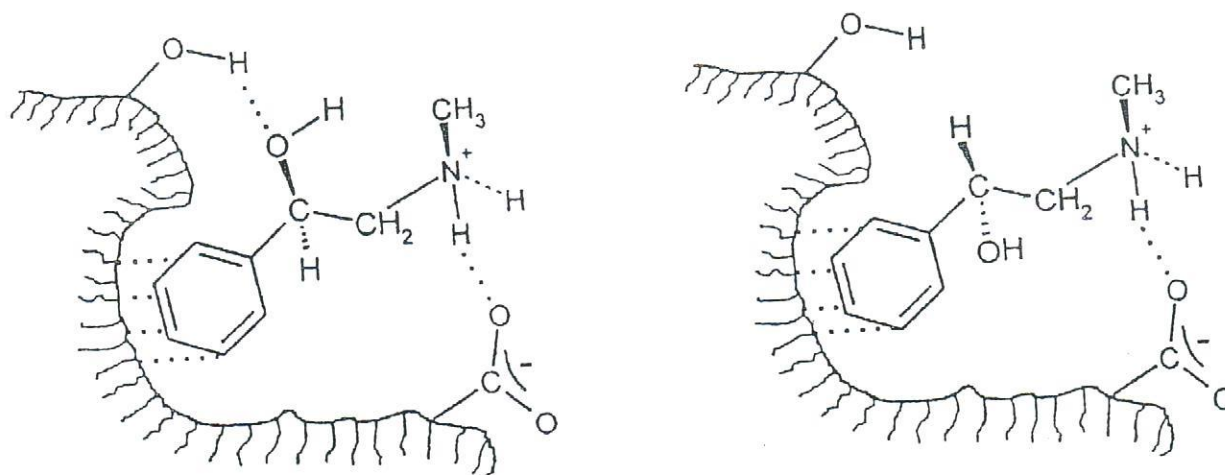


pomalidomid



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

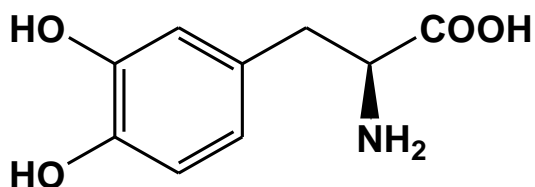
# Vazba ligandu na receptor



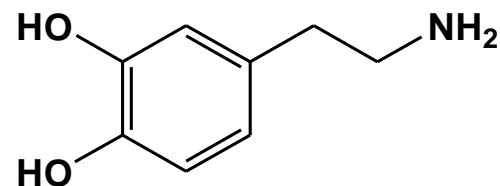


**Antiparkinsonikum** (zhoršený pohyb, klidový třes končetin a hlavy, svalová rigidita, shrbený postoj, pomalé pohyby)

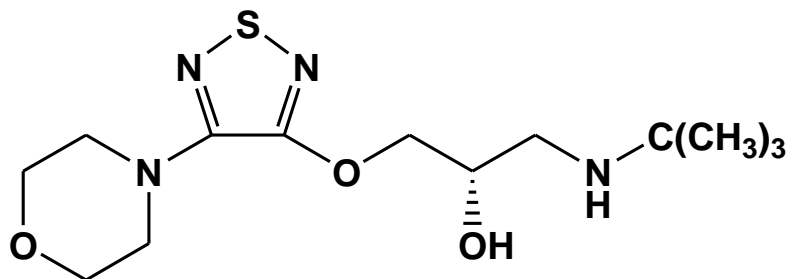
### (S)-(-)-levodopa



### dopamin

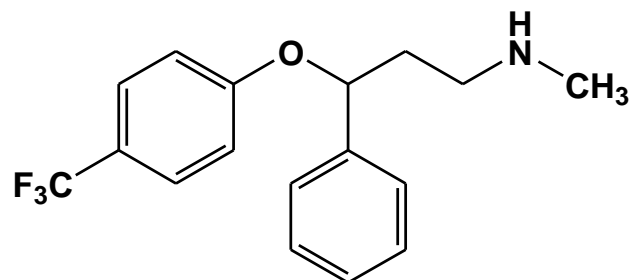


### (S)-(-)-timolol

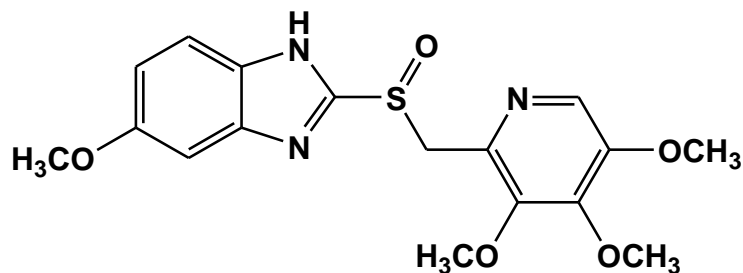


**Indikace:** v oftalmologii jako antiglaukomatikum na snížení nitroočního tlaku

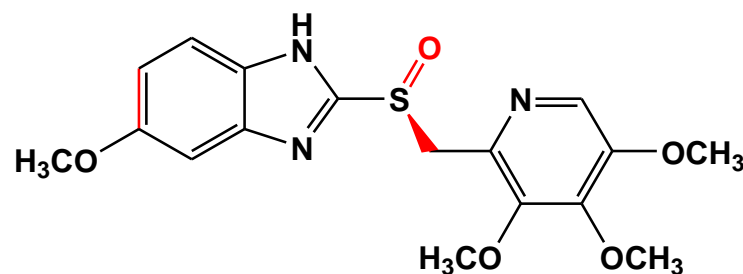
**Fluoxetin (SSRI a NARI) - antidepressivum, (R)-stereoizomer se podstatně rychleji vylučuje z organismu.**



**Omeprazol**

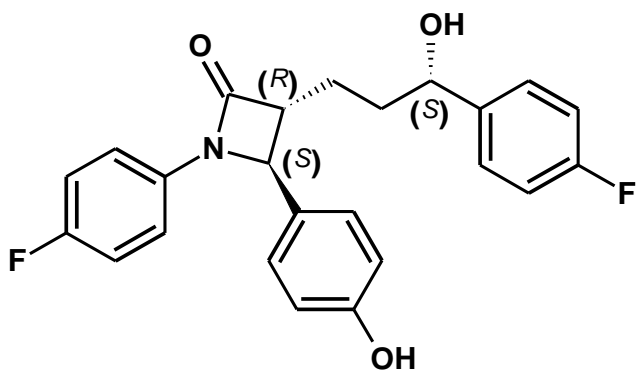


**Esomeprazol**

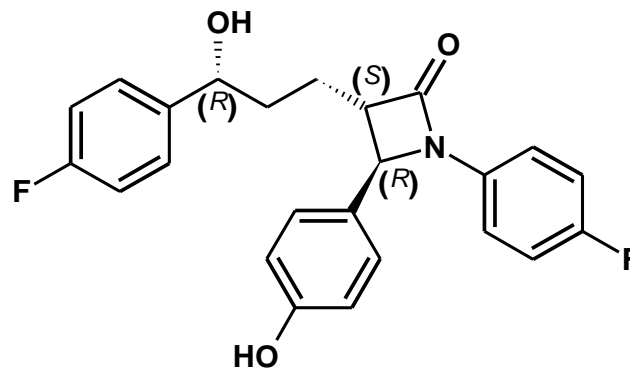


**Indikace:** inhibitory H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasy - terapie vředové choroby (sekrece proteolytických enzymů je neovlivněna)

## Ezetimib - hypolipidemikum



(eutomer)

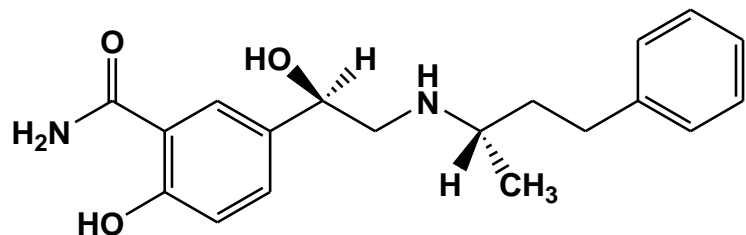


(distomer)

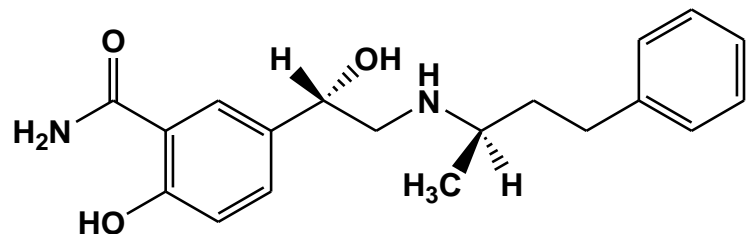
**Indikace:** léčbě hypercholesterolémie, a to obvykle v kombinaci se statiny

**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

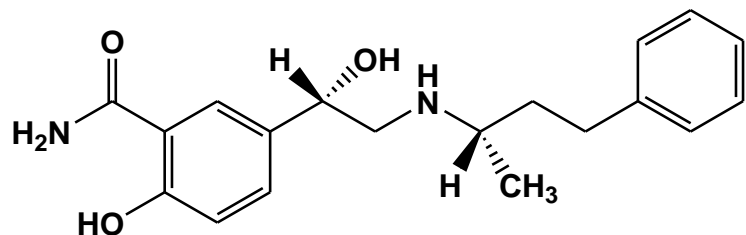
**Labetalol** - je antihypertenzivem u hypertenzí všeho druhu



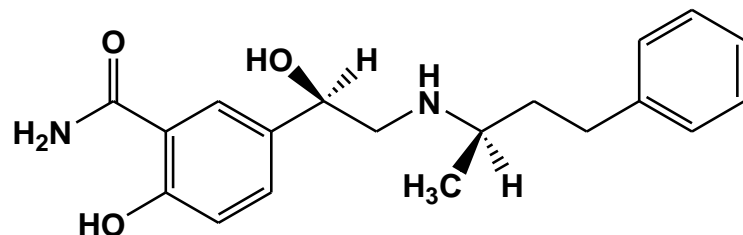
**R,R-labetalol** ( $\beta$ -adrenolytikum)



**S,S-izomer** (neúčinný)

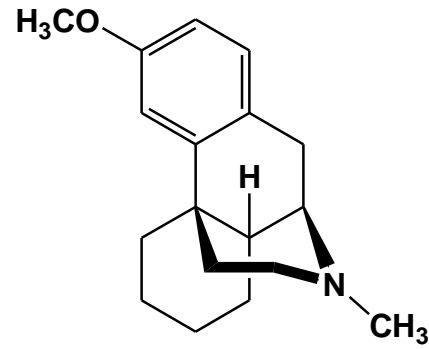


**S,R-labetalol** ( $\alpha$ -sympatolytikum)

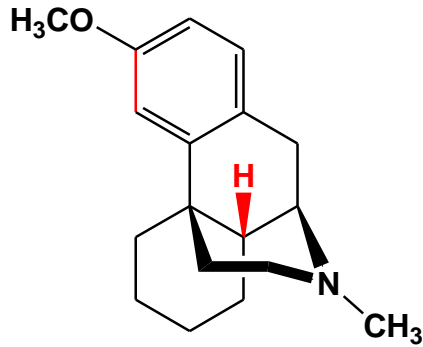


**R,S-izomer** (neúčinný)

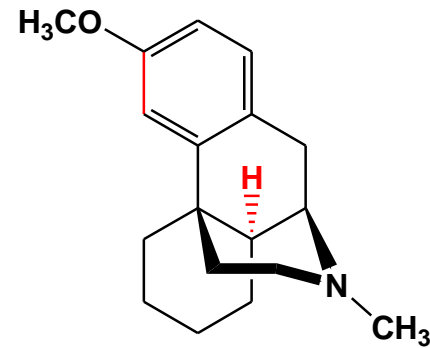
## racemethorfan



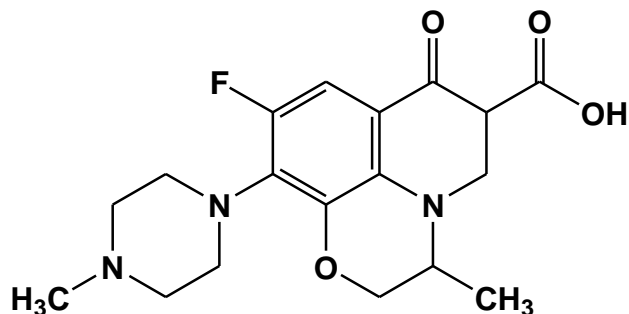
## levometorfan



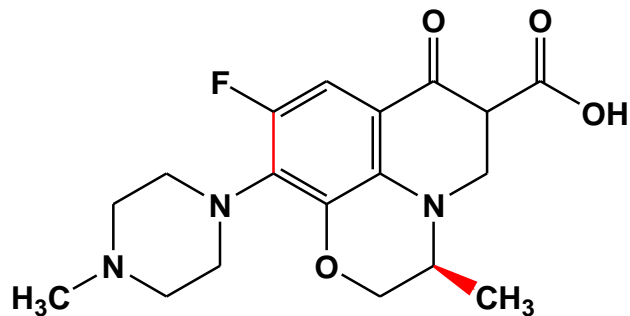
## dextrometorfan (antitusikum)



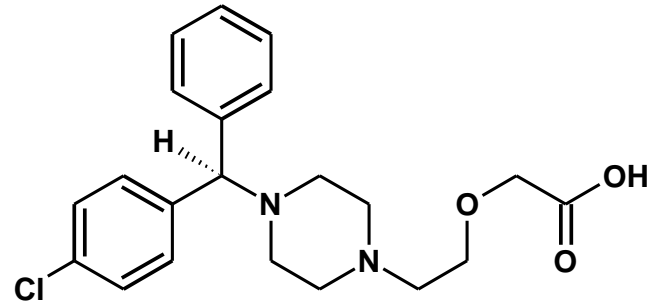
**ofloxacin** – antibakteriální chemoterapeutika (grampozitivní i gramnegativní bakterie).



**(S)-(-) levofloxacin**

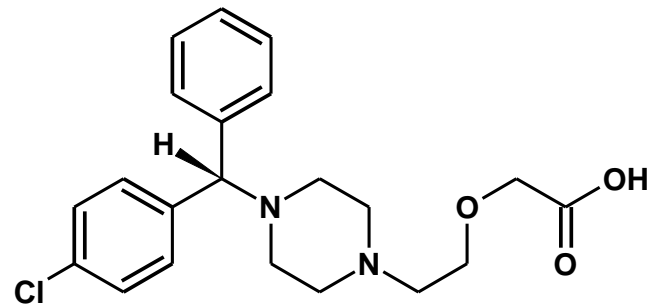


(R)-levocetirizin



eutomer

(S)-dextrocetirizin



distomer