

Návrh léčiva

FarmChem

04

Návrh léčiva

Příprava analog vodítkové látky - (lead compound)
optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů
ADME-Tox

pravidlo pěti

klasická syntéza, kombinatoriální syntéza,

počítačový návrh léčiva (CADD- Computer-Aided Drug Design)

Farmakofor

společné strukturní rysy látek s určitou biologickou aktivitou

Kvantitativní vztahy mezi strukturou a aktivitou

QSAR - Quantitative Structure-Activity Relationship

Vztahy mezi chemickou strukturou a účinností

Hydrofobita látky – vliv na účinnost a biologickou dostupnost

$$\log\left(\frac{1}{C}\right) = -k_1 \cdot (\log P)^2 + k_2 \cdot \log P + k_3$$

P - rozdělovací koeficient mezi n- oktanolem a vodou

C – koncentrace potřebná k dosažení určitého účinku

Příspěvky substituentů

$$\log P = \log P_H + \sum \pi_x$$

π – konstanta udávající hydrofobitu substituentu

Ionizované látky – stupeň ionizace ovlivňuje hydrofobitu

D - distribuční koeficient

Vztahy mezi chemickou strukturou a účinností

Změny hydrofobity při ionizaci kyselin a bází

D – distribuční koeficient ionizovaných látek závisí na pH a pK_a

$$\log D_{kys} = \log P + \frac{1}{1 + 10^{pH - pK_a}}$$
$$\log D_{báze} = \log P + \frac{1}{1 + 10^{pK_a - pH}}$$

Přibližná závislost - převážně disociované kyseliny a báze

$$\log D_{kys} \approx \log P + pK_a - pH$$
$$\log D_{báze} \approx \log P + pH - pK_a$$

- převážně neionizované

$$\log D_{neioniz} \approx \log P$$

Vztahy mezi chemickou strukturou a účinností

Elektronické vlivy

Hammetovy konstanty σ

Sterické faktory

Taftovy sterické parametry E_S , molekulová refraktivita

Hanschova rovnice – základní rovnice QSAR

Spojení jednotlivých závislostí do jednoho vztahu

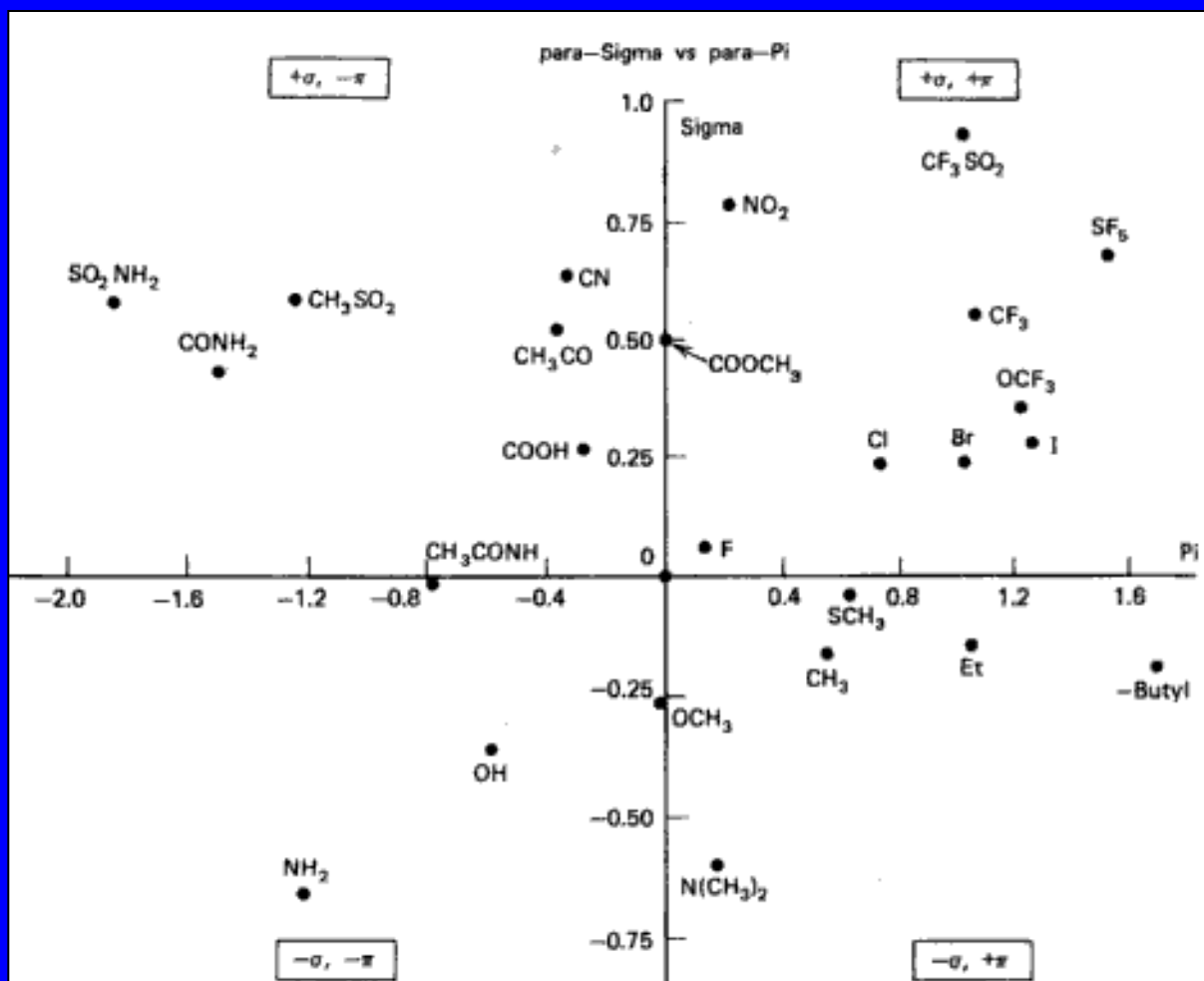
$$\log (1/C) = -k_1 (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3 \pi + k_4 \sigma + k_5 E_S + k_6$$

Hanschova rovnice umožňuje předpověď vlastností derivátů odvozených od vodítkové látky

Základ CADD – počítači podporovaného návrhu léčiva:

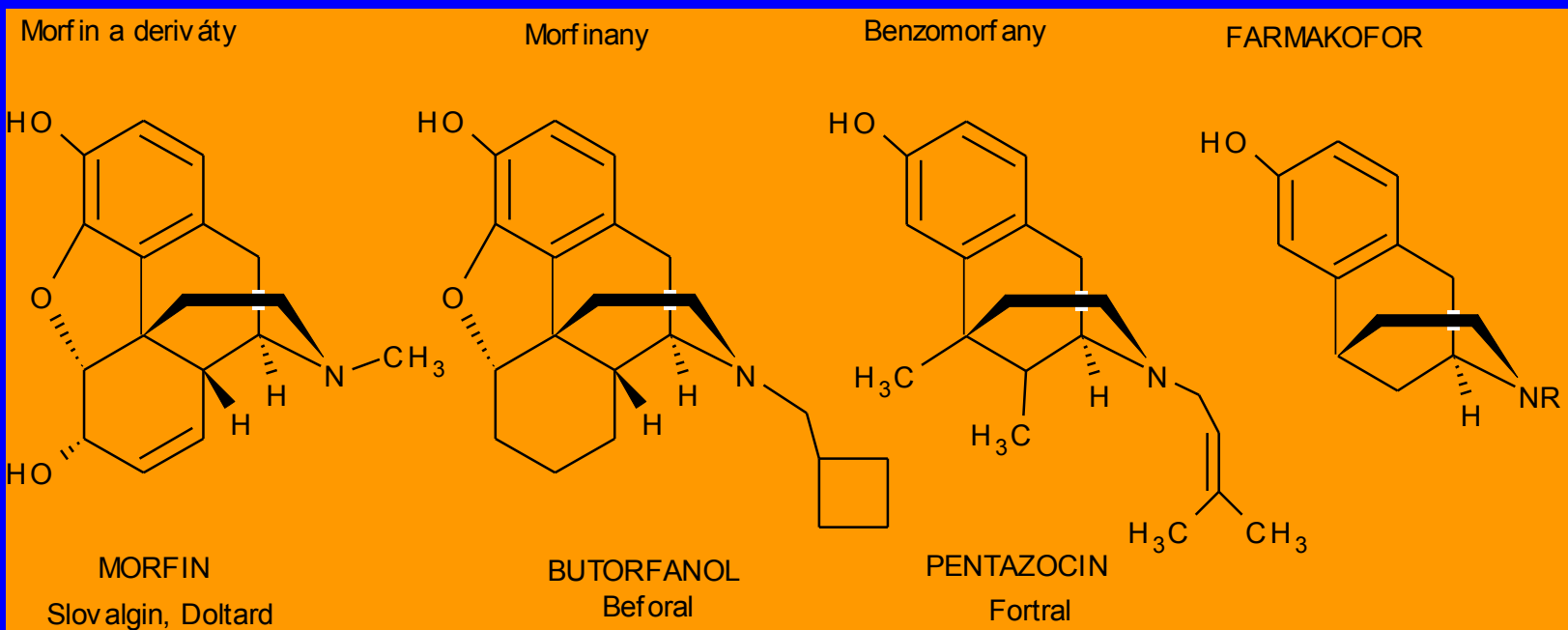
- Hanschova rovnice (nebo podobné korelační rovnice)
- rostoucí znalosti o prostorové stavbě cílových struktur

Rozdělení substituentů podle Craiga



Farmakofor

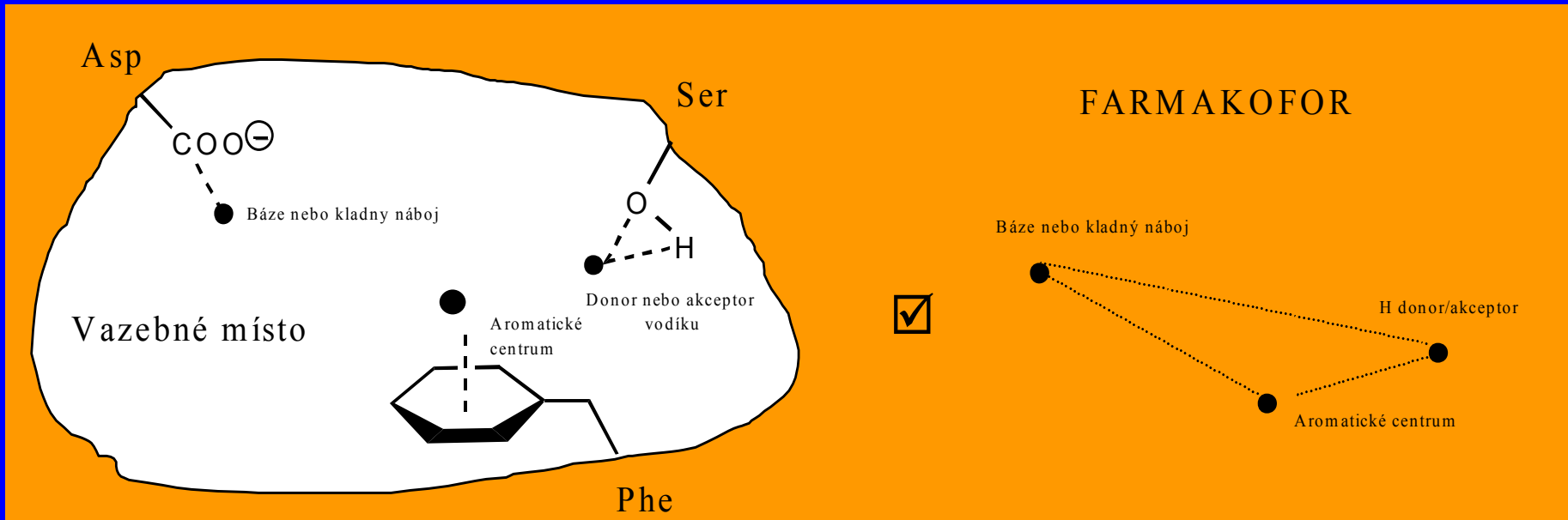
Příklad: opiátová analgetika



Prostorové rozmístění funkčních skupin

Konformace

Farmakofor jako negativ prostorového uspořádání cílové struktury (počítačové modelování)



Optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiva

Příprava analog

- s vyšší účinností
- s menšími vedlejšími účinky
- s lepší biologickou dostupností
- se zlepšenou rozpustností
- se zvýšenou chemickou nebo metabolickou stabilitou

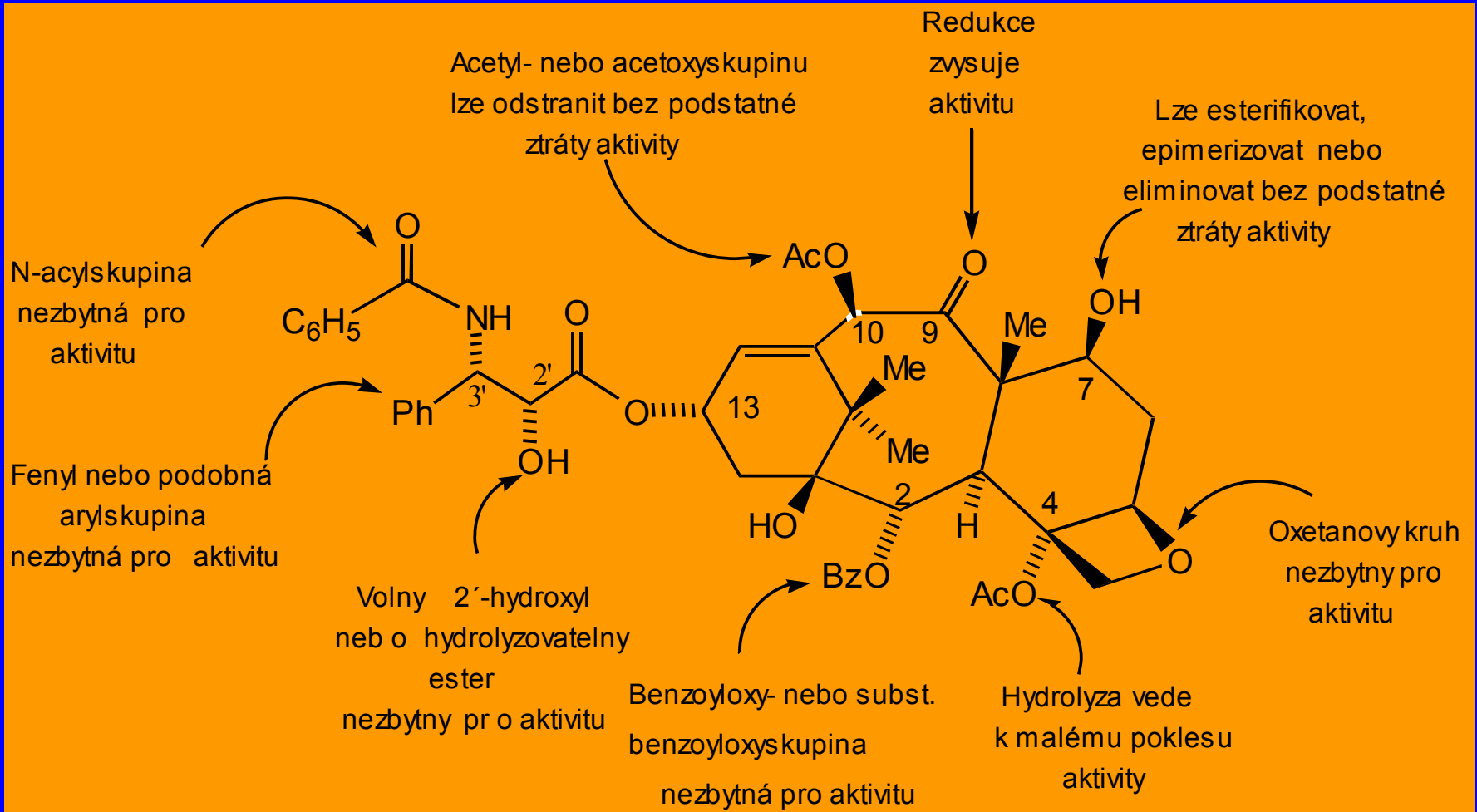
Zkoušení vlivu substituentů na účinnost

dříve: syntéza velké řady analog + testování

dnes: počítačový návrh + syntéza navržených látek + testování účinnosti
+ doladění počítačového modelu a nový návrh + syntéza...

Optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiva

Skupiny nutné pro aktivitu – paklitaxel



Optimalizace farmakodynamických a farmakokinetických parametrů léčiva

Zvýšení aktivity a/nebo potlačení vedlejších účinků

Změna charakteru funkčních skupin – zesílení/zeslabení interakcí

Změna polohy funkčních skupin

Zlepšení biologické dostupnosti

Změna polarity

Změna velikosti hydrofobních skupin

Profarmaka

Zlepšení rozpustnosti

Zavedení polárních skupin

Změna stupně ionizace

Bioisosterie

Zlepšení chemické a metabolické stability

Vyloučení reaktivních skupin

Metabolická blokáda

Sterická blokáda

Využití elektronických efektů substituentů

Konjugace s (bio)polymery

Profarmaka

Požadavky

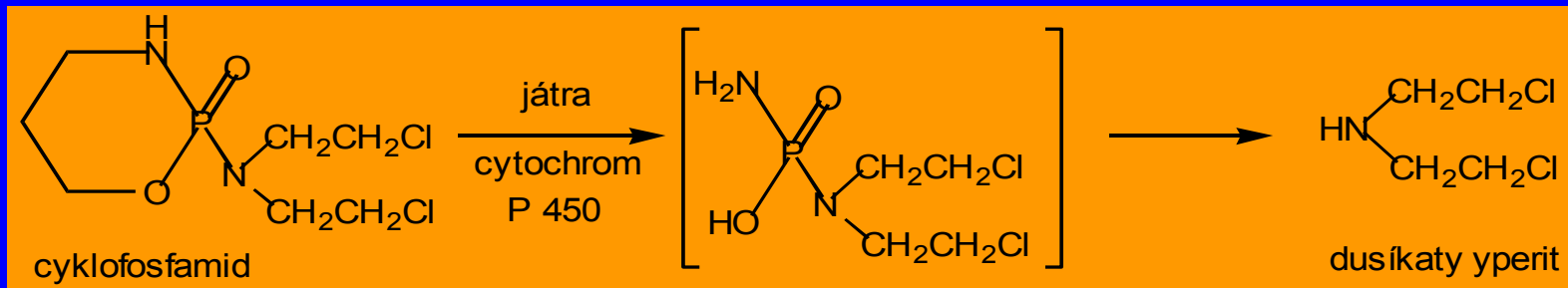
- vyšší biologická dostupnost než má samotná účinná látka
- účinná látka se uvolňuje požadovanou rychlostí
- odštěpující se látky jsou netoxické a neaktivní
- zvýšená afinita vůči cílovým strukturám

Příklady – cyklofosfamid

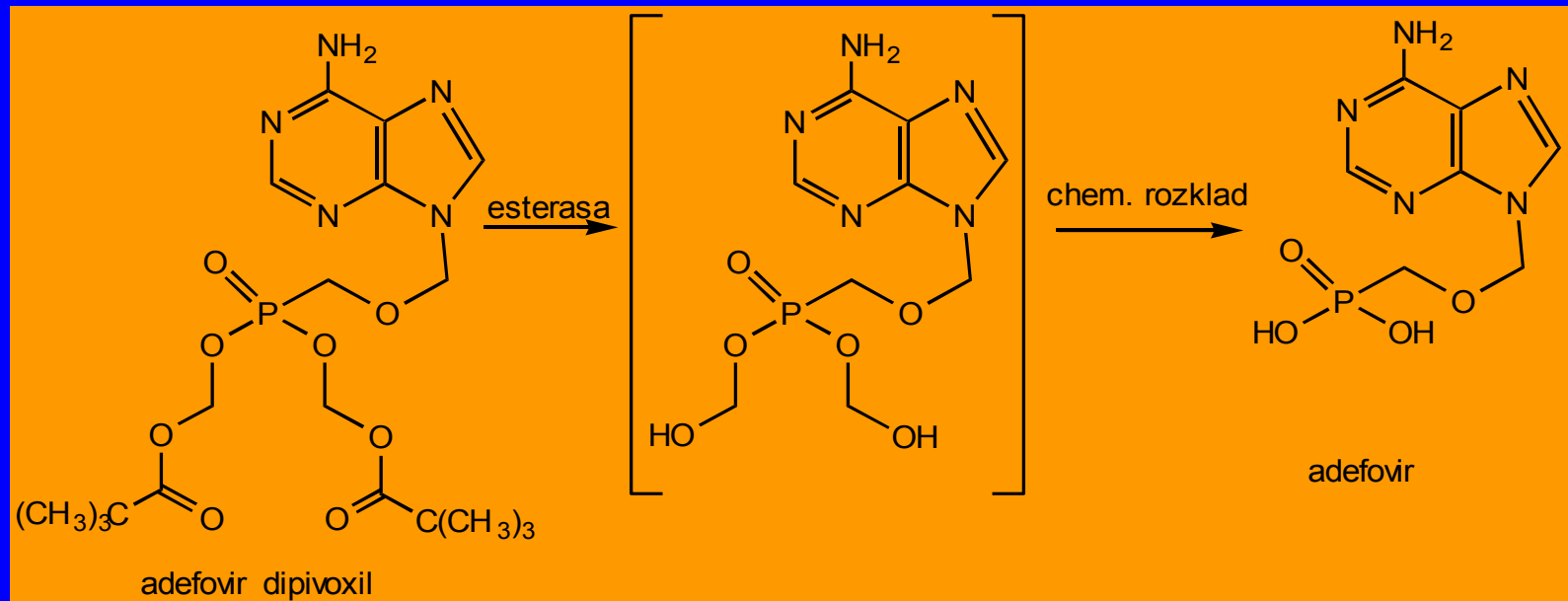
- adefovir dipivoxil
- polymerní léčiva

Vznik účinných látek z profarmak - příklady

Cyklofosfamid



Adefovir dipivoxil



Modifikace funkčních skupin při přípravě profarmak

Výchozí skupina	Modifikovaná skupina	Účinek	Výchozí skupina	Modifikovaná skupina	Účinek
-OH	-OCOAlkyl	acetylace, pivaloylace atd., zvýšení lipofility a stability vůči enzymům	-NH ₂	-NHCOAlkyl	zvýšení lipofility a stability vůči enzymům
	-OCOCH ₂ NR ₂ , estery lysinu	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 8		-NHCONH ₂ , -NHCOOR	lze snadno rozštěpit enzymy plasmy
	-OCH ₂ CH ₂ COO ⁻	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 5		Schiffovy báze	lipofilní, překonávají hemato- encefalickou bariéru
	-OPO ₃ ²⁻	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 2 a 6	-SO ₂ NH ₂	-SO ₂ NH-acyl	zvýšení rozpustnosti ve vodě tvorbou sodných solí
	-OCOCH ₂ SO ₃ ⁻	zvýšení rozpustnosti ve vodě, pK _a ~ 1	-COOH	-COOR	methyl-, ethylester, zvýšení lipofility
diol	diester, acetal, ketal	zvýšení lipofility	-CO-	imin, oxim, acetal (ketal), enolester, oxa- a thiazolidin	

Typy profarmak

Bioprekurzorová

Transportní

– **dvoudílná (bipartate)**

účinná látka - transportní skupina

– **trojdílná (tripartate)**

účinná látka - spojka - transportní skupina

Vzájemná - konjugáty léčiv

„Polymerní“ léčiva

Směřovaná léčiva (typy s navázanou protilátkou), imunotoxiny