

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДМЕСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

Б13 - Медицинска хемија 1

Развој нових лекова - синтетских аналога

Проф. др Слободан Новокмет

Дванаеста недеља наставе

Зимски семестар 2016/2017. године

Развој нових лекова - синтетских аналога

- Основни захтеви за развој нових лекова, синтетских аналога су:
 - повећање активности,
 - смањење споредних ефеката,
 - лака и ефикасна администрација.
- Стратегије које се примењују у развој нових лекова, синтетских аналога су:
 - промена супституената,
 - повећање волуминозности структуре,
 - продужење или скраћење бочних ланаца (низова),
 - повећање или смањење прстена (циклуса),
 - промене у прстену (циклусу),
 - изостерне супституције,
 - поједностављење структуре,
 - подешавање крутости (ригидности) структуре,

Увођење супституената у структуру

- Увођењем нових супституената у структуру полазног једињења добијају се аналози који се разликују по физичко-хемијским особинама а самим тим и по фармакокинетичким особинама.
- Након идентификације група које су одговорне за постизање биолошке активности (биофorni елементи), врши се фино подешавање структуре молекула лека са циљем да се оптимизује његова активност.

Увођење супституената у структуру

- Биолошка активност молекула лека не зависи искључиво од интеракције са рецептором, већ и од низа физичко-хемијских особина као што су базност, липофилност, расподела густине наелектрисања и величина молекула лека.
- На пример, замена метил-групе на азоту етил-групом утиче на промену базности атома азота али и на величину молекула, јер је етил-група волуминознија од метил-групе, што узрокује значајне промене у липофилности која утиче на транспорт аналога у биоокружењу.

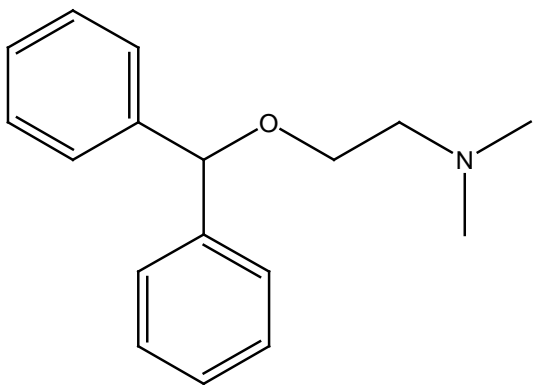
Метил-група

- Увођењем метил-групе у структуру повећава се липофилност једињења и смањује растворљивост у води.
- Увођење метил-групе може побољшати везивање лиганда за његов рецептор због хидрофобне интеракције са хидрофобним џепом везивног места протеинског ефектора.

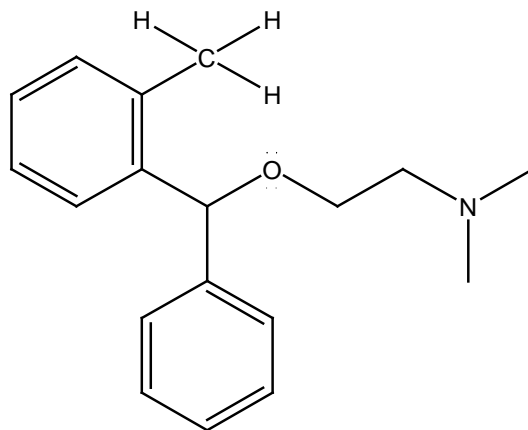
Метил-група

- Међутим, увођење метил-групе може довести до стерне инхибиције активности једињења, на пример, *орто*-метил аналог дифенхидрамина нема антихистаминску активност, јер метил-група у *орто*-положају ограничава слободну ротацију етарске О-С везе бочног низа и тиме спречава да молекул заузме биоконформацију потребну за антихистаминску активност.
- Док, са друге стране, *пара*-метил аналог поседује 3,7 пута већу антихистаминску активност од дифенхидрамина.

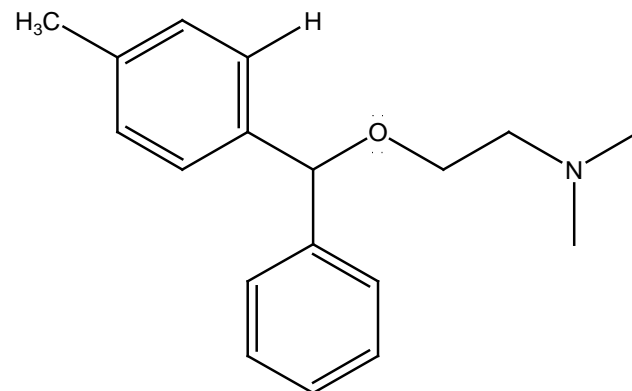
Метил-группа



Дифенхидрамин



о-метил аналог



р-метил аналог

Халогене групе

- Увођењем атома халогена у полазно једињење добија се аналог повећане липофилности и смањене раствoљивости у води.
- Хемијска реактивност халогених група зависи и од позиције у структури полазног једињења и од врсте халогена (F, Cl, Br, I).
- Халогене групе у ароматичним једињењима су мање хемијски реактивне од халогених група у алифатичним једињењима.
- Алифатична C-F веза је најјача и најмање реактивна у односу на остале угљеник-халоген везе, чак је мање хемијски реактивна и од алифатичних C-H веза.
- Најчешће супституције атомима халогена су супституције ароматичних циклуса атомима флуора или хлора.

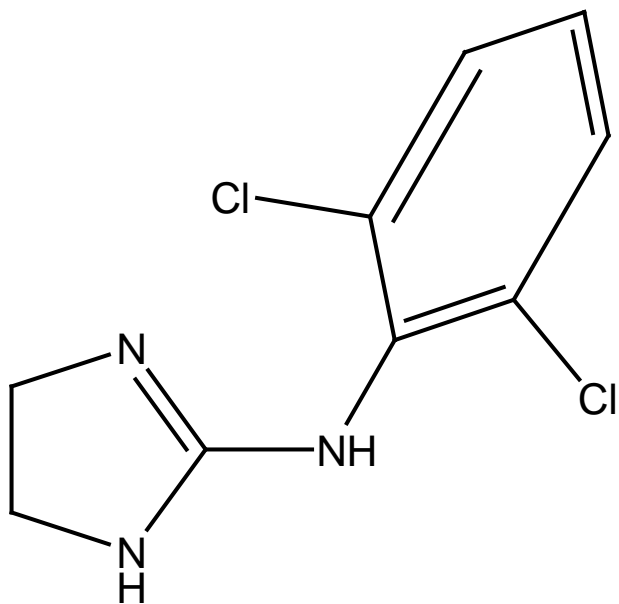
Халогене групе

- Присуство ових, електрон-акцепторских супституената у ароматичном прстену значајно повећава његову реактивност.
- Трифлуоро-метил група ($-\text{CF}_3$) се често користи ради замене хлоро-супституента због сличности у величини.
- Оваквим супституцијама се избегава присуство реактивних центара у структури аналога. Рецимо, присуство бромосупституента у молекулу лека може усмерити његово дејство као алкилирајући агенс.
- Промене у потентности увођењем халогена или група које садрже халоген, зависе од положаја супституције.

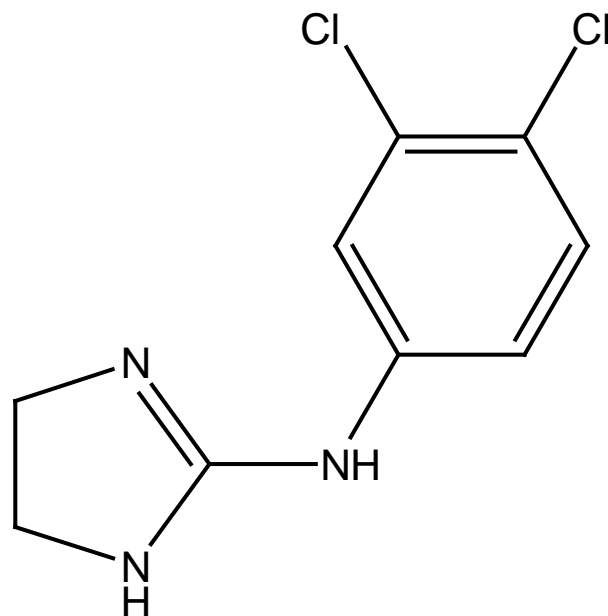
Халогене групе

- На пример, клонидин (антихипертензив са централним дејством према адренергичким рецепторима) који у својој структури садржи ди-орто-хлоро супституисани ароматични циклус, потентнији је од његовог аналога са *p,m*-дихлоро супституисаним ароматичним циклусом.
- Ди-орто-хлоро супституисани ароматични прстен клонидина не може да буде копланаран са имидазолним прстеном и ступи у коњугацију (атропизомерија). На тај начин клонидин заузима круту (ригидну) конформацију што доводи до повећане активности.

Халогене групе



Клонидин



p,m-дихлоро аналог клонидина

Хидроксилна група

- Увођењем хидрокси-група у структуру полазног једињења добија се аналог повећане хидрофилности и ниже липофилности.
- Такође, обезбеђује нови центар за грађење водоничних веза, које могу да утичу на везивање аналога за везивна места у протеинском ефектору.
- На пример, *орто*-хидрокси аналог минаприна се ефикасније везује за M_1 -мускаринске рецепторе у односу на аналоге који не садрже хидроксилну групу.

Базне групе

- Базне групе које су присутне у структури лекова најчешће су амини, амиди и гванидини. Све ове базне групе могу да граде соли у биоокружењу.
- Увођењем оваквих базних група у структуру полазног једињења добијају се аналози који имају нижу липофилност, повећану растворљивост у води и повећан афинитет везивања аналога за протеински ефектор, због грађења водоничних веза између везивних места ефектора и базних група

Базне групе

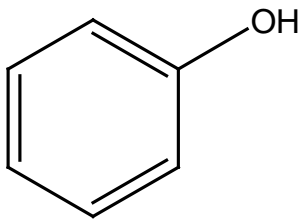
- Међутим, одређени број лекова са базним групама своју активност испољава захваљујући формирању соли (кватернизацијом амино-група) и појачаном везивању које настаје услед јонске интеракције између молекула лека и везивних места протеинских ефектора.
- Већина локалних анестетика се транспортује до њиховог места деловања у облику слободних база које се кватернизују пре него што се везују за одговарајућа везивна места у рецептору.
- Увођење ароматичних амина у структуру полазног једињења се избегава јер су ароматични амини често веома токсични и канцерогени.

Карбоксилне и сулфонске групе

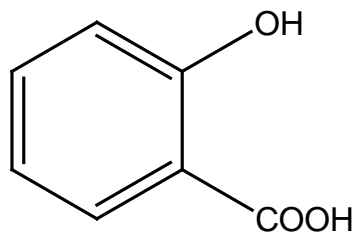
- Увођење киселих група у структуру полазног једињења најчешће резултује аналогама са повећаном растворљивошћу у воду и смањеном растворљивошћу у липидима.
- Увођењем карбоксилне киселе групе у полазни молекул добијају се аналози са различитом активношћу или се инактивирају.
- На пример, увођењем карбоксилне групе у циклус фенола мења се активност фенола, од токсичног антисептика до мање токсичног нестероидног антиинфламаторног агенса - салицилне киселине.

Карбоксилне и сулфонске групе

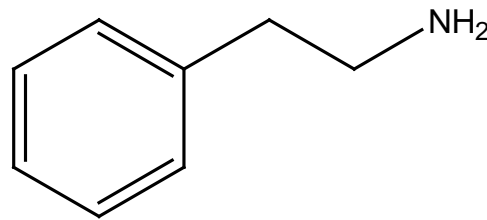
- Увођење карбоксилне групе у симпатомиметик, фенилетиламин, даје фенилаланин, који нема симпатомиметичку активност.
- Увођење карбоксилних група у велике молекуле има мањи ефекат на активност.
- Сулфонске групе обично немају никакав ефекат на биолошку активност, али повећавају стопу екскреције аналога.



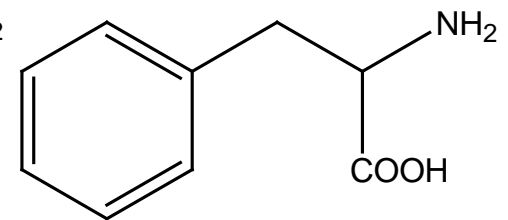
Фенол



Салицилна киселина



Фенилетиламин



Фенилаланин

Тиоли, сулфиди и друге фунцкионалне групе које садрже сумпор

- Тиолне и сулфидне групе се најчешће не уводе у полазно једињење јер су подложне биооксидацији. Понекад се тиоли уводе у структуру полазног једињења са циљем повећања капацитета хелатирања јона метала.
- На пример, антихипертензив - каптоприл је развијен из структуре слабо активног карбокси-ацил-пролина, заменом терминалне карбоксилне групе тиолном групом која је поседује већи афинитет за грађење комплекса са Zn^{2+} јоном од карбоксилне групе.
- Увођење тиюреидо- и тиюамидо-групе се избегава јер потенцијално могу изазвати гушавост (оток на врату због увећања штитасте жлезде).

Изостери и биозостери

- Изостери су групе које су сличне по хемијским и/или физичким особинама.
- Хемијска изостерија претставља замену једног дела групе структуре молекула (атом или група атома) другим атомом или групом атома који имају сличну електронску конфигурацију у последњој орбитали, као и електронску густину.
- Као резултат тога, могу показивати сличне фармакокинетичке и фармакодинамске карактеристике.
- Биозостери су биолошки активна једињења са афинитетом према истом типу рецептора, при чему изазивају исти биолошку одговор

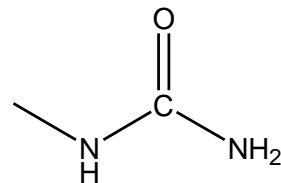
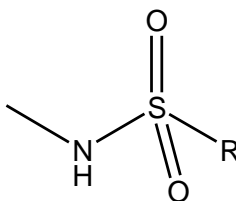
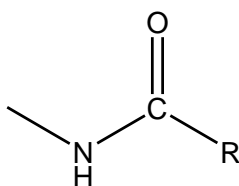
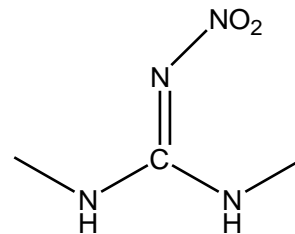
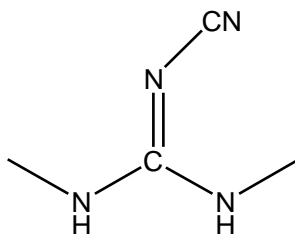
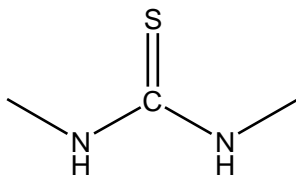
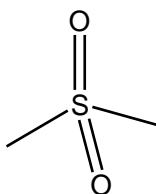
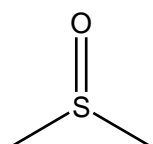
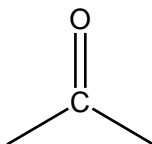
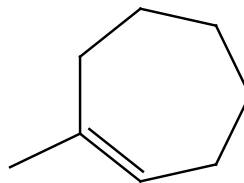
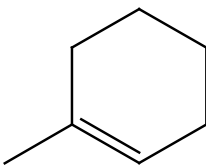
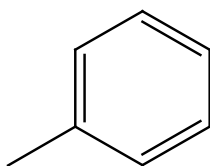
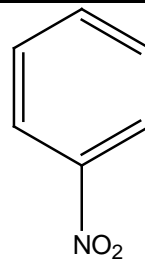
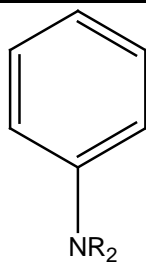
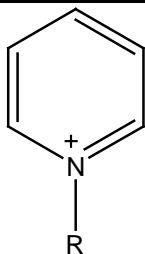
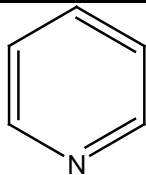
Изостери и биозостери

- Велики број лекова је откривен управо захваљујући изостерним и биоизостерним супституцијама.
- На пример, заменом 6-хидроксилне групе хипоксантина тиолном групом добија се антитуморски лек 6-меркаптопурин, док је замена водоника на позицији 5 урацила флуором резултирала флуороурацилом - такође антитуморски лек.
- Међутим, не добијају се свим изостерним променама једињења са истом врстом активности: заменом атома -S- неуролептичких фенотиазинских лекова са -HC=CH- или -CH₂CH₂- добијају се дибензоазепини, који показују антидепресивну активност.

Изостери

Изостери	У прстену (циклусу):
-CH ₃ , -NH ₂ , -OH, -F, -Cl	-CH=CH-, -S-
-Cl, -SH, -PH ₂	-O-, -S-, -CH ₂ -, -NH-
-CH ₂ -, -NH-, -O-, -S-	-CH=, -N-
-COCH ₂ R, -CONHR, -COOR, -COSR	
-HC=, -N=	

Биозостери



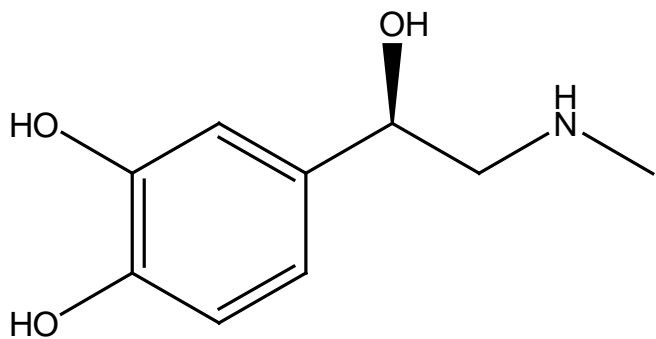
Промене у прстену (циклусу)

- У једињењима која у својој структури садрже ароматични прстен могућа је замена ароматичних циклуса хетероароматичним, различитих величина и са различито позиционираним ендоцикличним хетероатомима.
- Једно од главних достигнућа у развоју селективних антагониста β -адренергичких рецептора (бета-блокатора) била је замена катехолског ароматичног прстена адреналина са нафаталенским циклусом.
- Тако је добијено једињење (пронеталол) које је у стању да селективно препозна два врло слична адренергичка α - и β -рецептора.

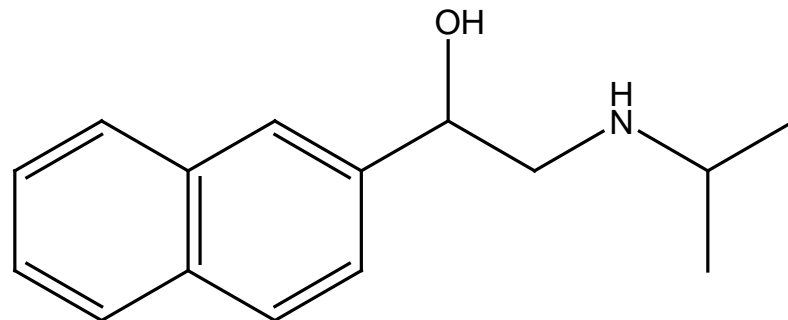
Промене у прстену (циклусу)

- Једно од објашњења за ову појаву је да адренергички β -рецептор има већу област одговорну за *van der Waals*-ове интеракције са ароматичним системом у односу на α -рецептор и тиме јаче интерагује са пронеталолом него са адреналином.
- Друго објашњење је да сам нафталенски циклус не одговара α -рецептору због своје просторне величине док је погодан према β -рецептору.
- Пронеталол није терапијски значајан антагониста β -адренергичких рецептора (повучен из клиничке примене због канцерогених особина) али је послужио као основа за извођење првог неселективног антагонисте β -адренергичких рецептора, проранолола.

Промене у прстену (циклусу)



Адереналин



Пронеталол

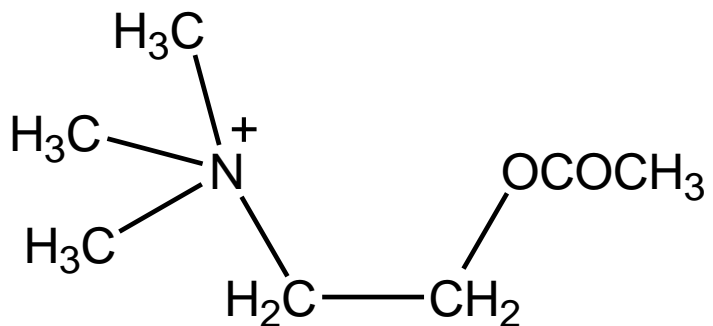
Групе са крутом (ригидном) структуром

- Естри, амиди, алифатични коњуговани системи, ароматични и хетероароматични циклични системи су ригидне (круте) структуре.
- Везивањем оваквих ригидних структура за везивна места у протеинском ефектору добијају се информације о облику тог везивног места као и о природи интеракција између везивног места и лиганда.
- Ригидне структуре се могу користити за утврђивање биоконформација коју заузима лиганд када се везује за своје циљно место. Ригидне структуре се могу заменити алтернативном ригидном структуром сличне величине и облика да би се добили аналози који имају различите везивне интеракције, другачију активност или потентност.

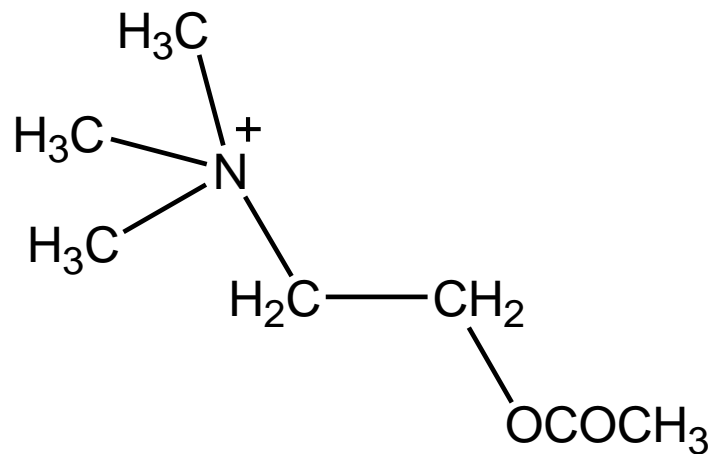
Промене у конформацији

- Флексибилност структуре лиганда и рецептора омогућава да се лиганд везује за различите подтипове истог рецептора.
- Лиганд заузима различите конформације када се везује за различите подтипове рецептора.
- На пример, ацетилхолин показује активност према мускаринским и никотинским рецепторима.
- За испољавање мускаринске активности заслужна је *степеничаста*-конформација (*anti*-перипланарна или *anti*-конформација), док је за никотинску активност задужена *коса*-конформација (*sin*-клинална, заклоњена или еклипсна конформација).

Промене у конформацији



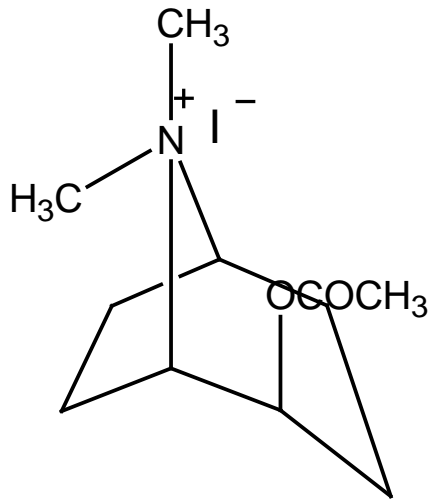
sin – ацетилхолин



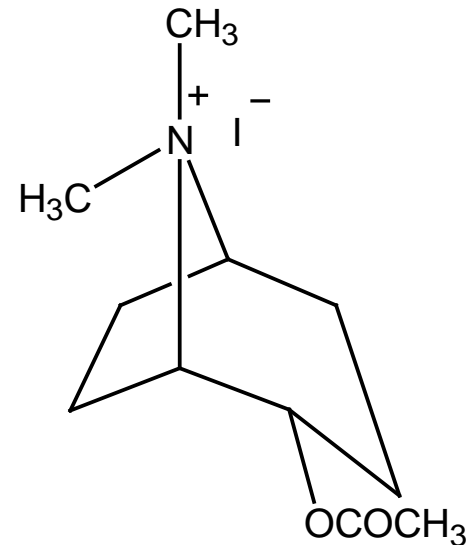
anti - ацетилхолин

Промене у конформацији

- Установљено је да *anti*-конформација 2-тропанил-етаноат-метијодида има афинитет према мускаринским рецепторима, док *коса*-конформација има афинитет према никотинским рецепторима. Обе структуре садрже ацетилхолински остатак у одговарајућој крутој конформацији.



2β-тропонил-етаноат-метијодид



2α-тропонил-етаноат-метијодид

Промене у конформацији

- Ова сазнања довела су до закључка да развој аналога са крутим конформацијама може довести до селективног везивања лекова за циљна места, што би резултовало веома активним лековима са смањеним нежељеним споредним ефектима.
- Крута конформација се постиже увођењем волуминозних супституената, незасићења или мањих цикличних система.
- Одабир структура мора бити пажљив, јер постоји могућност стерних сметњи које спречавају везивање аналога за циљ.

Промене у конформацији

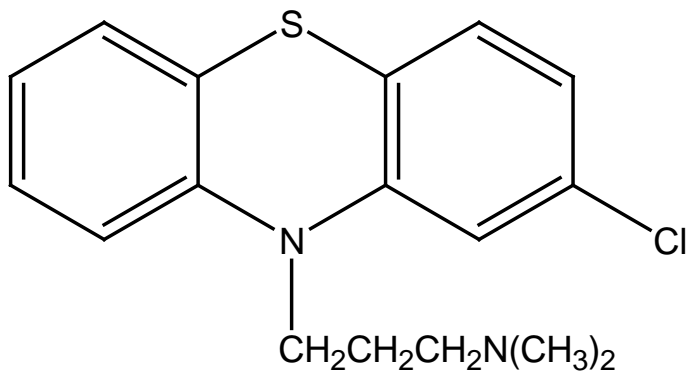
- Биолошки подаци добијени коришћењем аналога круте конформације су корисне за одређивање биоконформација (конформација у којој лиганд има најбољу биолошку активност).
- Ако аналог испољи исти или већи степен активности од полазног једињења, значи да заузима одговарајућу биоконформацију, одговорну за везивање за циљно место.
- Међутим, ако аналог не испољи активност, такав резултат може бити последица или стерних сметњи између аналога и везивних места ефектора или да аналог неможе да заузме одговарајућу биоконформацију.

Промене у конформацији

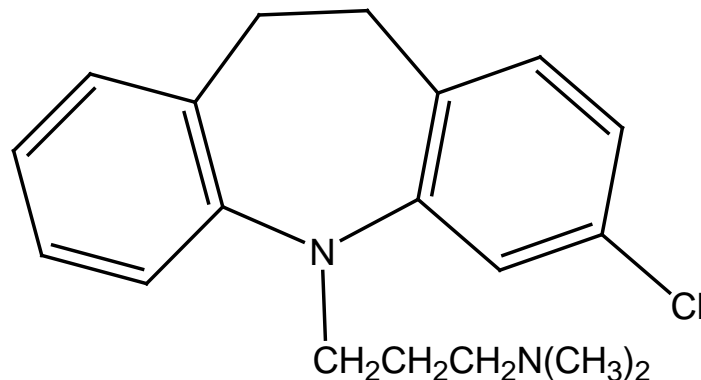
- Одговарајући степен флексибилности структуре лека често побољшава његову активност.
- Сходно томе, лек који има круту конформацију не може да (снажно) интерагује са циљним местом због ограничености да се уклопи у везивно место.
- Флексибилније структуре су у стању да се прилагоде како би се уклопиле у своје циљно место или лакше пришле циљном месту од молекула лека са ригиднијом конформацијом.

Промена броја метиленских група у ланцу и прстену

- Увођење рачвастог низа и промена величине прстена утиче на потентност и врсту активности аналога.
- На пример, изменом атома сумпора хлорпромазина (антипсихотика) са две метиленске ($-\text{CH}_2-$) групе добијен је кломипрамин (антидепресив).



Хлорпромазин



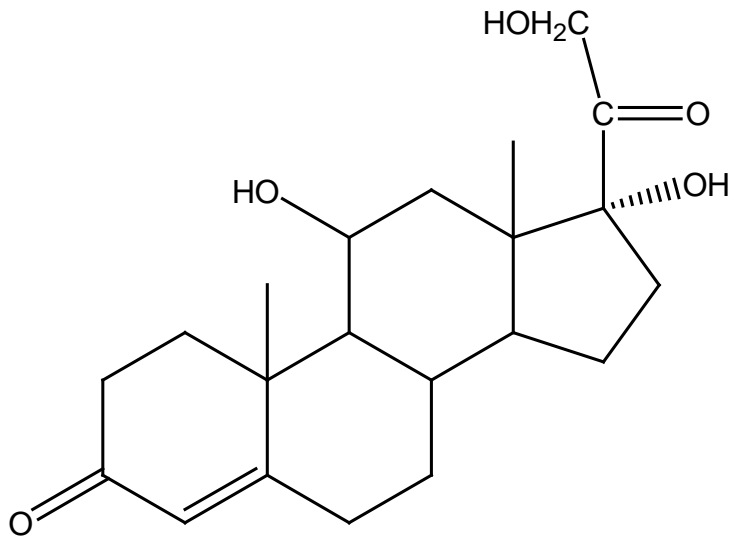
Кломипрамин

Промена степена незасићења

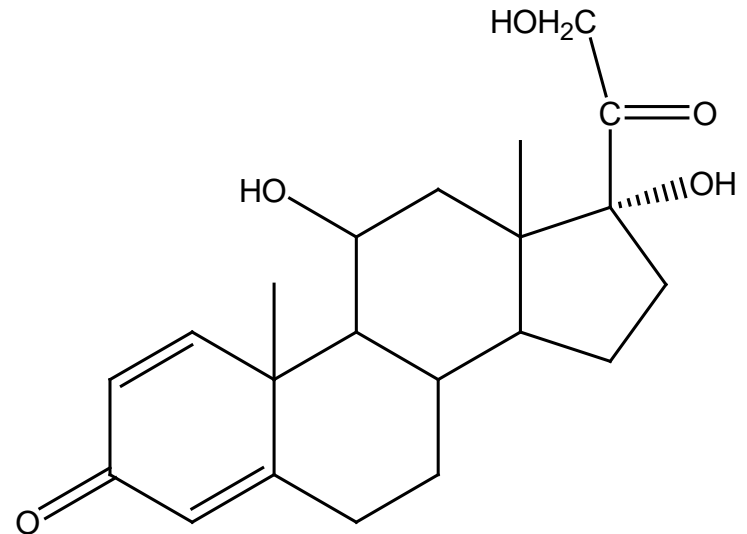
- Уклањањем двоструких веза повећава се степен флексибилности молекула, чиме се олакшава уклапање аналога у активно место рецептора јер лакше заузима одговарајућу конформације.
- Међутим, превелико повећање степена флексибилности може довести до промене или губитка активности.
- Увођењем двоструке везе повећава се ригидност структуре.
- Аналоги добијени увођењем незасићених система у полазно једињење показују различит степен потентности или различиту врсту активности.
- Увођењем -C=C- везе често се добијају аналоги који су осетљивији на метаболичку оксидацију. Реактивност -C=C- везе узрокује да аналог буде токсичнији од полазног једињења.

Промена степена незасићења

- На пример, потентност преднизона је око 30 пута већа од његовог прекурзора кортизола, који не садржи 1,2 двогубу у А циклусу стероидног скелета.



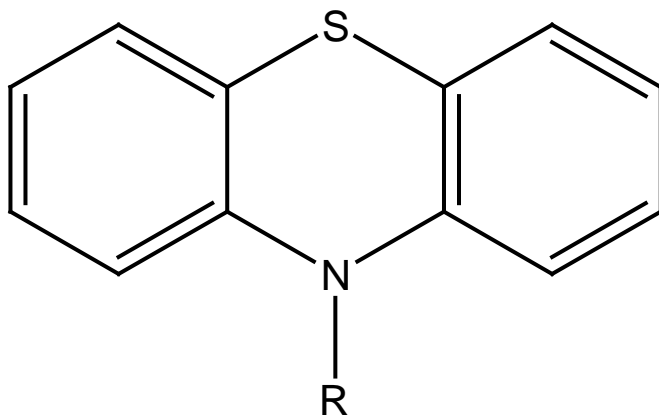
Кортизол



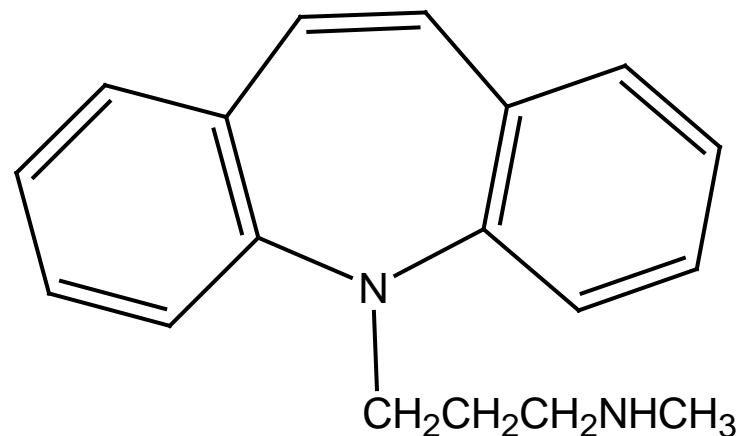
Преднозон

Промена степена незасићења

- Заменом ендоцикличног S-атома у структури фенотиазинских антипсихотика, етиленском или олефинском (-HC=CH-) групом добијају се дибензоадизепински антидепресиви (нпр., протриптилин).



Општа структура фенотиазинских антипсихотика



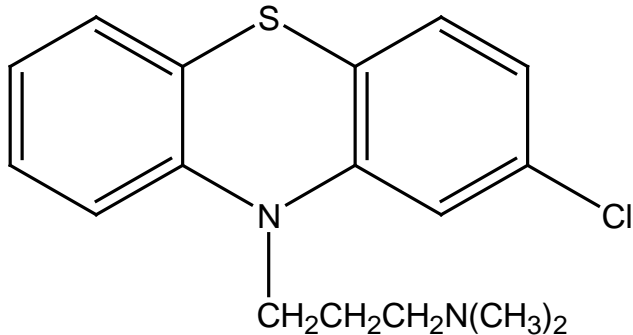
Протриптилин

Увођење цикличних система

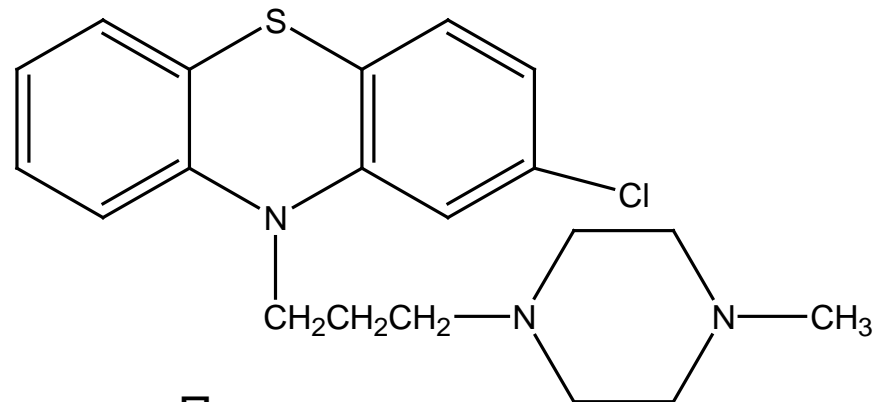
- Увођењем цикличних система у структуру мења се облик и величина аналога.
- Ефекат ових промена на јачину и активност аналога углавном није предвидив.
- Увођењем ароматичних циклуса у структуру полазног једињења повећава се ригидност и величина структуре аналога.
- Мањи ароматични циклуси као што су бензен, пирол, тиюфен и фуран чешће се уводе у структуру за разлику од већих циклуса.
- Увођењем алифатичних хетероциклуса у структуру полазног једињења уводе се и додатне функционалне групе које утичу на потентност и активност аналога.

Увођење цикличних система

- Заменом терминалне N-диметил-групе бочног низа хлорпромазина, N-метилпиперазил-групом добија се аналог (прохлорперазин) са повећаном антиеметичком и смањеном неуролептичком активношћу.
- Ова промена у активности прохлорперазина је последица присуства две ендочикличне терцијарне амино-групе.



Хлорпромазин

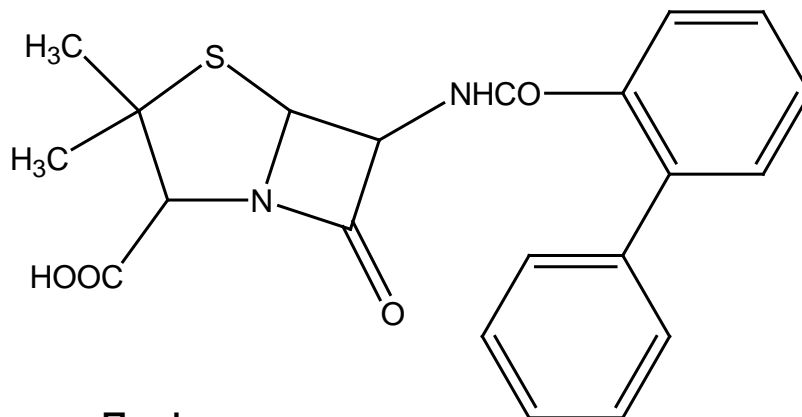


Прохлорперазин

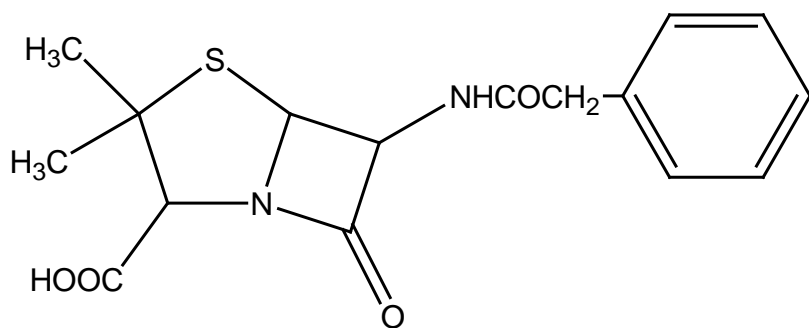
Увођење цикличних система

- Увођењем већих цикличних система, у структуру полазног једињења добијају се аналози који су отпорни на ензимску деградацију захваљујући стерним ометањем приступа ензима функционалној групи једињења.
- На пример, дифеницилин је отпоран (резистентан) на β -лактамазе због присуства дифенила који спречава приступ ензима β -лактаму, док 2-фенилбензилпеницилин није отпоран на β -лактамазе, јер је дифенилни прстен предалеко од β -лактамског прстена да би спречио напад β -лактамазе.

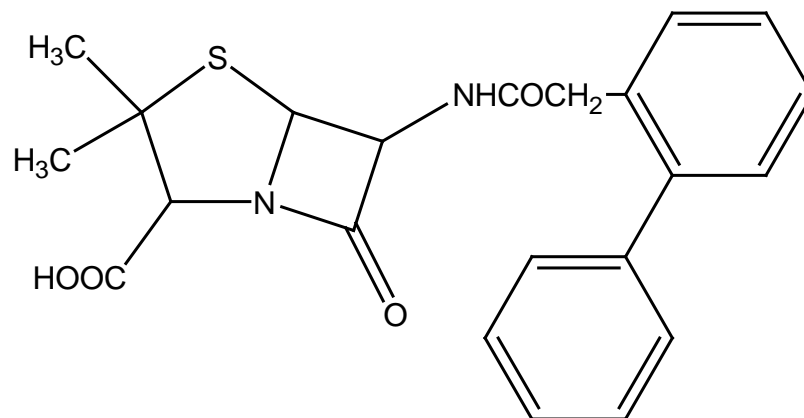
Увођење цикличних система



Дифеницилин



Бензилпеницилин



2-фенилбензилпеницилин