

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

ИНТЕГРИСАНЕ АКАДЕМСКЕ СТУДИЈЕ ФАРМАЦИЈЕ

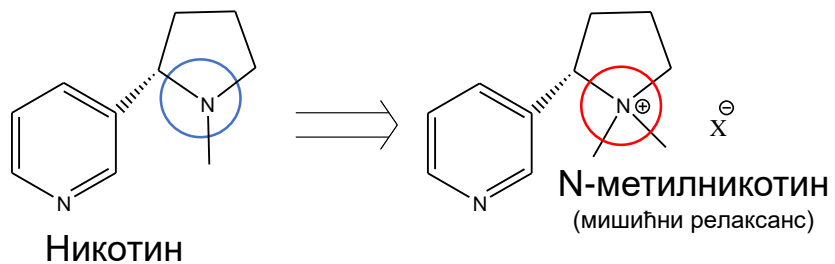
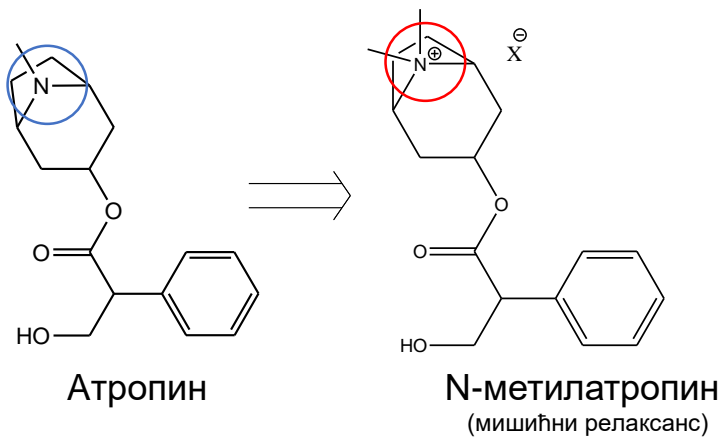
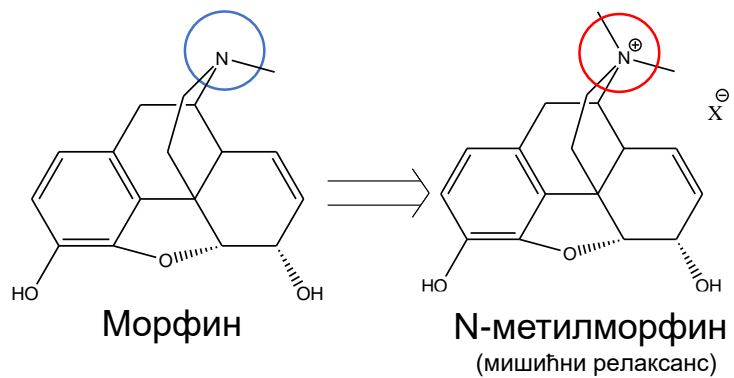
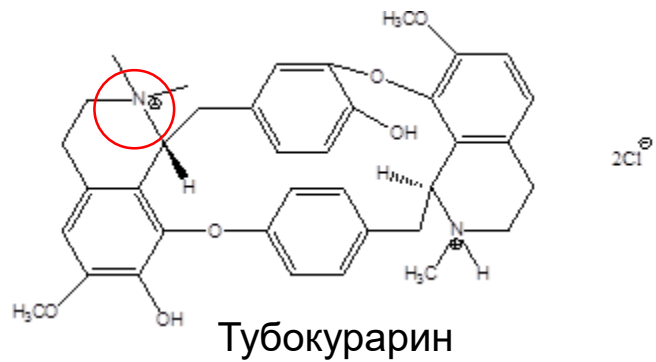
B22 - Медицинска хемија 2

# Утицај функционалних група на фармаколошку активност

Прва недеља наставе

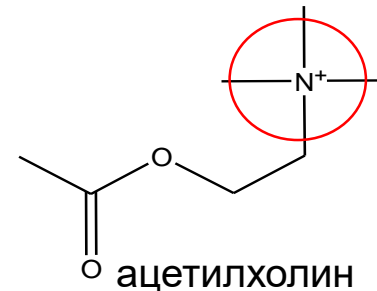
## Повезаност молекулске структуре и биолошке активности

- *Crum-Brown* и *Fraser* су 1869. године у својим истраживањима показали да се многа једињења која садрже терцијарну amino групу понашају као миорелаксанти када се конвертују у кватернарна амонијум једињења.
- Након што се у структуру стрихнина (конвулзив), морфина (аналгетик), никотина (инсектицид) и атропина (антихолинергик) уведе метил група и настану кватернарне амонијум соли, ови молекули лекова показују особине сличне тубокурарину (миорелаксанс).
- Због тога су *Crum-Brown* и *Fraser* закључили да молекули који доводе до релаксације мишића морају у својој структури имати кватернарну амонијум групу.



# Повезаност молекулске структуре и биолошке активности

- Међутим, након открића неуротрансмитера **ацетилхолина** ова хипотеза се показала као неоснована.
- Ацетилхолин у својој структури такође поседује кватернарну амонијум групу, али изазива контракцију мишића.



- Иако је почетна хипотеза била одбачена, након открића *Crum-Brown*-а и *Fraser*-а који су донекле успели да повежу молекулску структуру са дејством лека, научници су почели да истражују и друге функционалне групе које би могле да утичу на настанак специфичног биолошког одговора.

## Селективност молекула лекова

- *Ehrlich* је развио концепт рецептора за лекове пратећи понашање специфично обојених препарата микроорганизама. Он је претпоставио да су одређени „бочни ланци“ на површини ћелија „комплементарни“ одговарајућим бојама (или лековима) па да самим тим могу да интерагују.
- Овај концепт је касније модификовао *Albert* и он се данас назива „селективна токсичност“.
- Органоарсенова једињења представљају пример слабе селективности лекова:
  - Услед њихове иреверзибилне реакције са тиолним групама (-SH) виталних протеина и настанка As-S везе постају токсични за трипанозоме. Међутим, када се достигне одређен ниво арсена у крви, ова једињења постају токсична не само за циљни организам, већ и за ћелије домаћина.

## Селективност молекула лекова

- Парадокс који је уочен након открића ацетилхолина - да *једна функционална група може изазвати два супротна биолошка одговора* (релаксацију и контракцију мишића), објаснио је научник *Ing.*
- Претпоставио је да ацетилхолин и тубокурарин остварују своје дејство преко истог рецептора, али да један од молекула "активира" рецептор, при чему долази до контракције мишића.
- Везујући се за одговарајући рецептор, тубокурарин као волуминознији молекул спречава интеракцију (а самим тим и везивање) мање волуминозног молекула ацетилхолина за исти рецептор.
- Оба молекула имају кватернарну амонијум функционалну групу која интерагује са истим регионом на рецептору.

## Селективност молекула лекова

- На основу структура молекула који на исте рецепторе делују супротно, може се приметити да антагонисти неуротрансмитера (нпр. норепинефрина, хистамина, допамина или серотонина) најчешће имају волуминозније структуре од ендогених лиганата.
- Са друге стране, антагонисти пептидних неуротрансмитера и хормона као што су холецистокинин, меланокортин или супстанца П су често мање волуминозни.

## Селективност молекула лекова

- Након што је примећено да агонисти и антагонисти неуротрансмитера поседују заједничке структурне особине са одговарајућим неуротрансмитером (биогеним амином или пептидом), дошло се до претпоставке да структура молекула, врста и распоред функционалних група одређују фармаколошки ефекат који молекул лека поседује (SAR).
- Пример: Миорелаксанти који остварују ефекте преко холинергичких рецептора поседују кватернарне амонијум или протоноване терцијарне амонијум групе и волуминознији су од ацетилхолина (ацетилхолина и тубокурарина).



# Селективност молекула лекова

- *SAR* представља основни принцип медицинске хемије.
  - ⇒ Структурно слични молекули испољавају слична биолошка дејства у квалитативном смислу. Према томе, структурни елементи (функционалне групе) доприносе физичко-хемијским особинама молекула, па самим тим и њиховим биолошким особинама.
- Да би се дизајнирао што ефикаснији лек, морају се одредити функционалне групе унутар специфичне структуре које су одговорне за његову фармаколошку активност, као и начин на који се те групе могу модификовати да би се синтетисао потентнији (ефикаснији), селективнији и безбеднији лек.

# Биолошке мете за остваривање дејства лекова

- Да би молекули лекова могли да испоље своје фармаколошке карактеристике, пре свега морају ступити у интеракцију са биолошким метом (циљем). Најзначајније биолошке мете лекова су: рецептори, ензими, јонски канали и транспортни протеини.
- „Уклапање“ (енгл. „*fit*“) тј. интеракција молекула лека са биолошким метом зависи од:
  - бројних физичко-хемијских особина (ацидо-базних особина, јонизације и других),
  - облика и величине функционалних група,
  - тродимензионалне просторне оријентације.
- Квалитет ове интеракције директно утиче на биолошки одговор лека.

# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

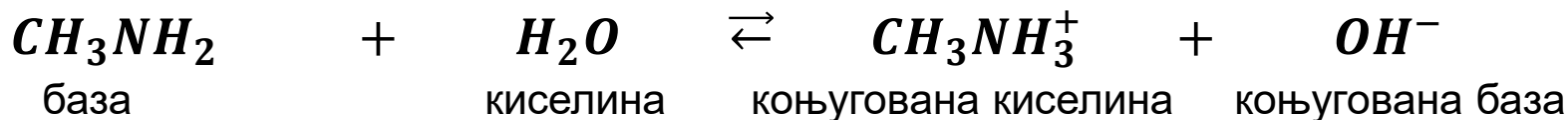
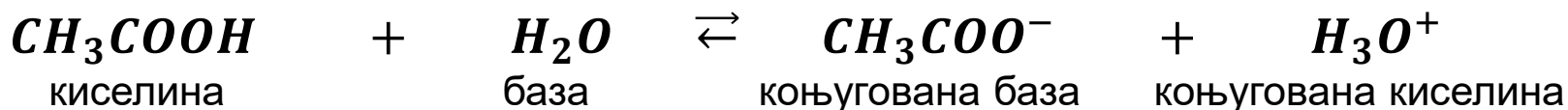
## *Ацидо-базне особине*

- Вода чини 70-75% људског тела (73 kg → 51-55 l воде).  
Уколико као пример узмемо просечан молекул лека са молекулском тежином од 200 g/mol и дозом од 20 mg, долази до настанка раствора [ $2 \times 10^{-6} \text{M}$  (2  $\mu\text{M}$ )].
- За предвиђање понашања молекула лека у организму користи се *Bronsted-Lowry*-ева ацидо-базна теорији која је најприкладнија за киселине и базе.
  - Ово је веома важан концепт у медицинској хемији, јер ацидо-базне особине молекула лекова директно утичу на апсорпцију, елиминацију и компатибилност (интеракцију) са другим лековима.

# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## Ацидо-базне особине

- Према *Bronsted-Lowry*-евој теорији, „киселина“ је свака супстанца способна да отпусти протон ( $H^+$ ), а „база“ је свака супстанца способна да прихвати протон. Када киселина отпусти протон, претвара се у своју „коњуговану базу“. Слично томе, када база прихвати протон, претвара се у своју „коњуговану киселину“



# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## *Ацидо-базне особине*

- Приликом дисоцијације, функционална група са киселим особинама отпушта протон, при чему настаје негативно наелектрисан „јонизовани“ облик киселине (коњугована база).
- Растворљивост лека у води директно зависи од функционалних група у његовој структури. Функционалне групе које могу да учествују у јон-дипол интеракцијама са водом повећавају растворљивост лека у води.
- Приликом дисоцијације, функционална група са базним особинама конвертује се до одговарајуће јонизоване, позитивно наелектрисане коњуговане киселине.

# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## *Ацидо-базне особине*

- Функционалне групе могу бити киселе, базне или неутралне (не могу отпустити нити примити протон).
- Молекул лека може да садржи више функционалних група, а самим тим да поседује и киселе и базне особине (амфолити).
- На основу функционалних група и њихових особина, може се предвидети апсорпција, дистрибуција и елиминација лекова, као и потенцијалне некомпатибилности (интеракције) између лекова.

Најчешће функционалне групе које се понашају као киселине и одговарајуће коњуговане базе	
Киселине (pK <sub>a</sub> )	Коњуговане базе
Фенол (9-11)	Фенолат
Сулфонамид (9-10)	Сулфонамидат
Имид (9-10)	Имидат
(Алкил)тиол (10-11)	Тиолат
Тиофенол (9-10)	Тиофенолат
N-Арилсулфонамид (6-7)	N-Арилсулфонамидат
Сулфонимид (5-6)	Сулфонимидат
Алкилкарбоксилна киселина (5-6)	Алкилкарбоксилат
Арилкарбоксилна киселина (4-5)	Арилкарбоксилат
Сулфонска киселина (0-1)	Сулфонат

## Најчешће функционалне групе које се понашају као базе и одговарајуће коњуговане киселине

Базе (pK <sub>a</sub> )	Коњуговане киселине
Ариламин (9-11)	Ариламонијум
Ароматични амин (5-6)	Ароматични амониум
Имин (3-4)	Иминијум
Алкиламин (2° 10-11; 1° 9-10)	Алкиламонијум
Амидин (10-11)	Амидинијум
Гванидин (12-13)	Гванидинијум

## Најчешће неутралне функционалне групе

Алкил алкохол	Нитрил
Етар	кватернарни амонијум
Естар	Амин оксид
Естар сулфонске киселине	Кетон/алдехид
Амид	Тиоетар
Диариламин	Сулфоксид/сулфон

# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## *Растворљивост молекула лека у води*

- Јаке киселине/базе потпуно дисосују тако што отпуштају или прихватају протон у воденом раствору, при чему настаје коњугована база/киселина.
- Умерене и слабе киселине/базе непотпуно дисосују па се равнотежа између јонизованог и нејонизованог облика успоставља на средини, тако да у сваком тренутку могу настати оба облика.
- Гледано са аспекта физиологије, молекули лекова у организму су увек разблажени водени раствори. Растворљивост молекула лека у води значајно утиче на одабир пута администрације, као и апсорпцију, дистрибуцију и елиминацију лека.
- Два кључна концепта која треба имати у виду приликом разматрања растворљивости у води/липидима су потенцијал за грађење водоничних веза и јонизација једне или више функционалних група унутар молекула.



# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## *Растворљивост молекула лека у води*

### ***Грађење водоничних веза***

- Свака функционална група способна да отпусти или прихвати водоник доприноси укупној растворљивости једињења у води и повећава хидрофилну природу молекула. Насупрот томе, функционалне групе које не могу градити водоничне везе доприносе хидрофобној природи молекула.

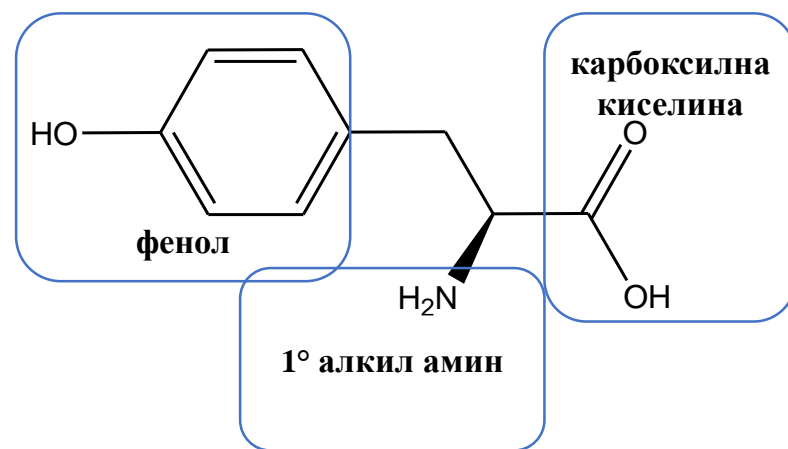
### ***Јонизација***

- Јон-дипол интеракције су присутне у органским солима и настају између катјона и делимично негативно наелектрисаног атома у диполу (нпр. атоми кисеоника у води); или анјона и делимично позитивно наелектрисаног атома у диполу (нпр. атоми водоника у води).

# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## *Растворљивост молекула лека у води*

- Нису све органске соли растворљиве у води. Соли првенствено морају дисосовати, да би се повезале са довољно молекула воде и постале растворљиве, другим речима, катјони и анјони морају бити у могућности да се раздвоје и да независно интерагују са молекулима воде.
- У којој мери су јонизовани молекули растворљиви у води зависи и од процента интрамолекулских интеракција. Молекули са јонизованим функционалним групама супротног наелектрисања имају већи потенцијал да међусобно интерагују него да остваре интеракцију са молекулима воде. Такви молекули су најчешће нерастворљиви у води.



пример тирозин

# ФИЗИЧКО-ХЕМИЈСКЕ ОСОБИНЕ ЛЕКОВА

## *Растворљивост молекула лека у води*

### ***Предвиђање степена јонизације***

- На основу врсте функционалних група у молекулу (да ли су киселине или базе), може се предвидети да ли ће молекул претежно бити у јонизованом или нејонизованом облику на одговарајућој рН вредности.
- Да би се квантитативно предвидео степен јонизације молекула, потребно је познавање рН вредности окружења у којем се молекул лека налази да би се прорачунала рКа вредност сваке функционалне групе у молекулу.
- Степен јонизације на одговарајућој рН вредности, може се утврдити *Henderson-Hasselbach*-овом једначином.

# Стереохемија

- Физичко-хемијске особине молекула лека не зависе само од природе функционалних група већ и од њиховог просторног распореда у молекулу. Ово је од посебног значаја уколико окружење молекула није симетрично, као што је случај у организму (биолошке мете, попут протеина су хиралне).
- Тродимензионална просторна оријентација функционалних група молекула лека одређује начин на који ће лек интераговати са макромолекулима.
  - Уколико функционалне групе од значаја не заузму (окупирају) одговарајућу регију, интеракције са биолошком метом (циљем) ће бити немогуће, па ће самим тим и фармаколошка активност изостати.
  - У супротном, уколико функционалне групе заузму одговарајућу регију, доћи ће до жељених интеракција са биолошком метом (циљем), при чему ће доћи и до очекиваног фармаколошког одговора.

# Стереохемија

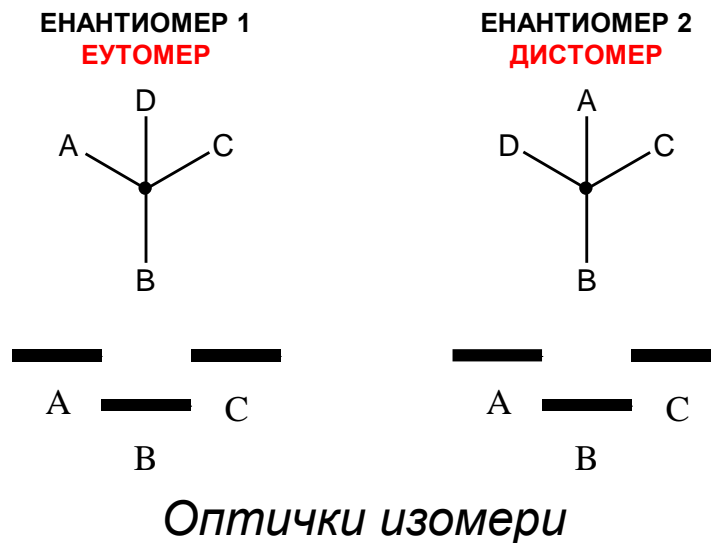
- Тродимензионална просторна оријентација функционалних група молекула лека је од посебног значаја за предвиђање потентности и потенцијалних нежељених дејстава.
  - У просеку, сваки трећи лек на тржишту налази се у облику неке врсте микстуре (смеше) изомера (рацемске модификације).
- Код већине лекова само један од изомера је биолошки активан (или је доминантнији у односу на други изомер). Физичко-хемијске особине енантиомера се разликују, па могу да имају другачије фармакокинетичке и фармакодинамичке ефекте, а самим и другачији безбедоносни профил.
- С обзиром да један од изомера може да се конвертује до токсичних супстанци, или може да утиче на метаболизам другог лека, од суштинског значаја је испитати особине оба енантиомера приликом дизајна нових молекула лекова.

## Стереохемија и биолошка активност

- Још у 19. веку примећено је да енантиомери могу показати различиту биолошку активност. *Easson* и *Stedman* (1933) су дошли до закључка да само један од енантиомера селективно интерагује са рецептором што је уједно и разлог за постојање међусобних разлика у биолошкој активности. Они су показали да се интеракција мора догодити у најмање три тачке да би дошло до активације рецептора.
- Разлика у биолошкој активности може настати као резултат различите способности енантиомера да доспе до биолошке мете (циља). С обзиром да биолошки систем са којим се лек сусреће представља хирално окружење, сваки енантиомер који може да прође кроз мембрану, утиче на метаболизам и апсорпцију.

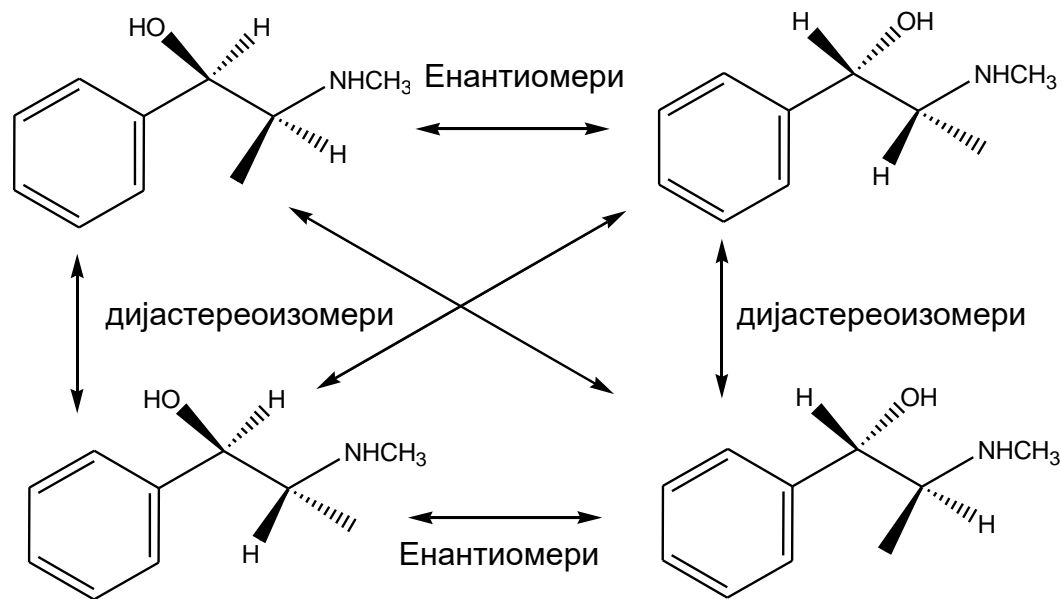
# Стереохемија и биолошка активност

- Само еутомер може да заузме одговарајућу просторну оријентацију и омогући интеракцију све три функционалне групе са протеинским ефектором. Немогућност дистомера да оствари исти број интеракција са протеинским ефектором објашњава његову смањену биолошку активност.



## Дијастереоизомери

- Лекови који су дијастереоизомери најчешће садрже два или више хирална центра и имају различите физичко-хемијске особине и различиту биолошку активност.

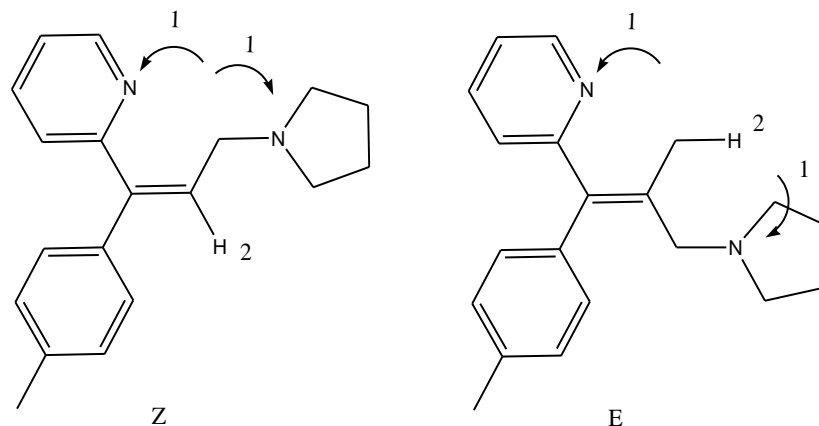


*Повезаност између дијастереоизомера ефедрина и псеудоефедрина*



## Дијастереоизомери

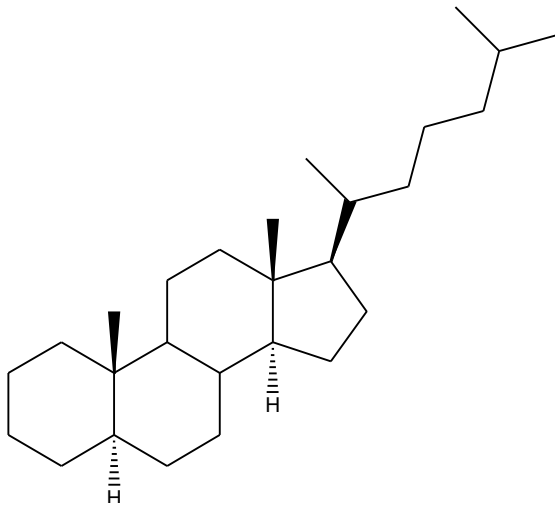
- Уколико молекул садржи два хирална центра, постоје четири могућа стереоизомера тј. два различита пара енантиомера.
  - Ротацијом око двогубе угљеник-угљеник и угљеник-азот везе, могу настати Z- и E- изомери.



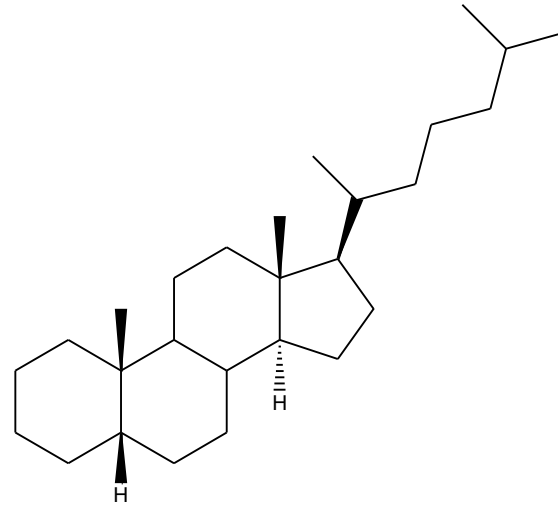
Пример трипролидин – E-изомер трипролидина је активнији јер се **пиридин** и **пиролидин** налазе на адекватној удаљености

## Дијастереоизомери

- Код цикличних система разликују се *cis*- и *trans*-изомери. Ова врста изомера се често среће код стероидних лекова.



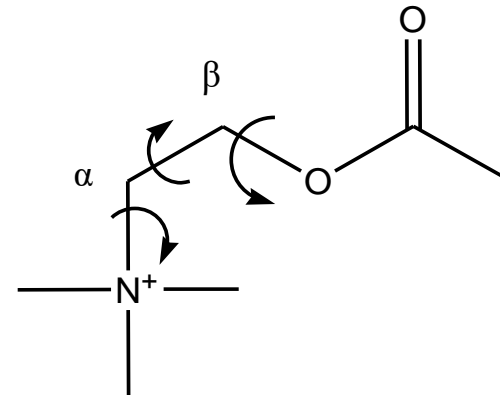
5α-холестан



5β-холестан

## Конформациона изомерија

- Конформациона изомерија се често објашњава на примеру ацетилхолина.



- Већи број једногубих веза у молекулу ацетилхолина има способност да ротира на собној температури. Ротацијом централне C $\alpha$ -C $\beta$  везе долази до највећег просторног преуређивања.
- Када се естарска и триметиламино група нађу под углом од 180° (анти положај), ацетилхолин заузима енергетски најстабилнију конформацију. Грађење интрамолекулске водоничне везе, стабилизује и други облик конформација.

# Дизајн лекова: проналазак и модификација структуре водећег једињења

- Процес проналаска лекова започиње идентификацијом новог, биолошки активног једињења који се назива „*hit*“ до кога се дошло скринингом многих једињења жељених биолошких особина.
- Хемијска модификација или модификација функционалних група „*hit*“ једињења се изводи да би се побољшале фармаколошке, токсиколошке, физичко-хемијске и фармакокинетичке особине, при чему се издваја **водеће (полазно) једињење**.
- Водаће једињење треба да има познату хемијску структуру, механизам дејства, као и функционалне групе (фармакофоре) које поседују одговарајући афинитет према активном месту.

# Дизајн лекова: проналазак и модификација структуре водећег једињења

- Оптимизација водећег једињења подразумева процес модификације функционалних група при чему се побољшава препознавање, афинитет и геометрија која је одговорна за везивање фармакофорних група за циљно место лека на рецептору или ензиму.
- Након идентификације једињења, модификације и оптимизације функционалних група водећег једињења, издвајају се структурни **аналози** који се даље испитују са циљем да се издвоји кандидат за клиничку примену.

## Скрининг природних извора

- До краја 19. века, развој нових хемијских ентитета за медицинску употребу примарно је подразумевао употребу природних производа, најчешће биљног порекла (нпр. салицилна киселина).
- Крајем 19. и почетком 20. века хемичари започињу потрагу за новим лековима из природних извора (овај приступ се назива скрининг природних извора (енгл. *natural product screening*)).
- Иако је овај приступ замењен рационалним приступима за дизајн лекова, последњих година појачана свест о фрагилности екосистема (посебно прашума) је подстакла истраживаче да се врате овом приступу пре него што поједине биљне врсте изумру.

## *Насумични скрининг синтетисаних органских једињења*

- Након што је откривена група сулфонамидних антибиотика 1930. године, започиње се са насумичним скринингом синтетисаних органских једињења.
- Овај приступ подразумева бројне скрининге који обухватају истовремене биоанализе хиљаде једињења.
- Овај тип биоанализа могућ је само уз роботичке системе у комбинацији са хемијским техникама за синтезу великог броја једињења у малим (милиграмским) количинама.

## *Рационални дизајн*

- Рационални дизајн је приступ који се за дизајн, идентификацију, или синтезу водећег једињења, више фокусира на примену знања (структурним информацијама) о рецепторима за лекове и њиховим ендогеним лигандима.
- Тестирање се најчешће обавља на једном или два модела базираним на циљном месту дејства лека (мети).
- Приликом дизајна лекова користи се моделовање молекула и QSAR приступ за боље дефинисање физичко-хемијских особина и фармакофорних група које су значајне за биолошку активност.



## Студије о метаболизму лекова

- Приликом истраживања метаболизма молекула лекова који су кандидати за клиничку примену или лекова који су већ на тржишту, могу се пронаћи и нови лекови.
- На основу ове методе, метаболити познатих лекова се изолују и њихова биолошка активност се анализира. У већини случајева метаболити немају значајну разлику од родитељских молекула па се очекује да покажу сличан фармаколошки ефекат.
- Међутим, некада могу да поседују боље фармакокинетичке особине, као што је продужено време дејства, побољшана апсорпција након *per os* примене, смањена токсичност уз мању појаву нежељених дејстава (пример терфенадин и фексофенадин).

## *Праћење нежељених ефеката*

- Праћење нежељених дејства може бити веома значајно, јер без обзира да ли је уочено на пацијентима или анималним моделима, уз додатна истраживања, у неким случајевима може да послужи за развој нових лекова где ће то нежељено дејство бити жељени терапијски ефекат.

## Одређивање фармакофоре

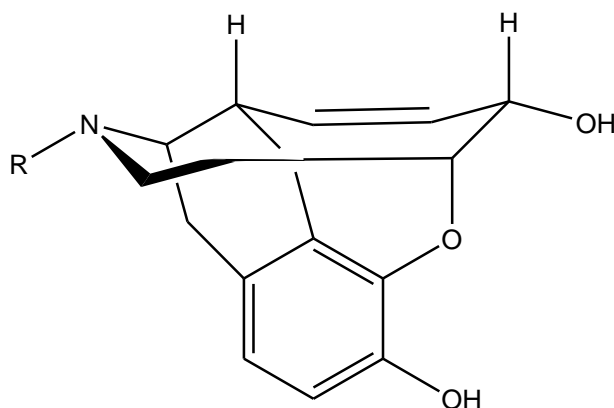
- Након што се „*hit*“ једињење идентификује за одређену терапијску индикацију, наредни корак је идентификација фармакофорних група.
- Фармакофоре молекула лекова представљају делове молекула који садрже значајне функционалне групе које се директно везују за активно место на биолошкој мети при чему долази до жељене биолошке активности. Како су лек-мета интеракције веома специфичне, фармакофора може бити мали део молекула.
- У већини случајева, комплексни молекули могу бити поједностављени (упрошћени) до једноставнијих структура уз задржавање фармакофорних група при чему ће се одржати жељена биолошка активност.

## *Измене у угљоводоничном низу (алкил-ланцу)*

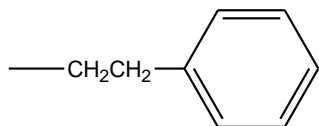
- Продуђавање или скраћивање угљоводоничног низа, гранање или измене у величини прстена могу значајно да утичу на потентност и фармаколошку активност молекула.
- Промене у дужини алкил ланца за само једну  $\text{-CH}_2$  јединицу или увођење бочних низова, могу изменити липофилни карактер молекула, а самим тим и утицати на апсорпцију, дистрибуцију и елиминацију.
- Уколико је угљоводонични низ директно укључен у интеракције са биолошком метом онда ће овај тип измена утицати и на квалитет интеракција.

## Измене у угљоводоничном низу (алкил-ланцу)

- Мале промене у структури су значајне за дизајн структурних аналога.



R	Фармаколошка активност
-CH <sub>3</sub>	Аналгетик (морфин)
-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Опиоидни агониста (смањена активност)
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Опиоидни антагониста (повећана активност)
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Инактиван као опиоидни
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	агониста/антагониста



14 пута потентнији од морфина

## *Модификација функционалних група*

- Водећем једињењу често недостаје одговарајућа ефикасност и фармакокинетичке особине које су потребне да би се као молекул лека применио у клиничкој пракси.
- Фармакофорне (функционалне) групе у молекулу су често одговорне за настанак непожељних особина.
- Одговарајућим модификацијама једињења могу се смањити или потпуно елиминисати непожељне карактеристике без губитка жељене биолошке активности.
- Замена или модификација специфичних фармакофора (функционалних група) другим групама, при чему молекул лека задржава сличне особине назива се „(био)изостерна замена“.

## Модификација функционалних група

- Концепт хемијских изостера за описивање сличности физичких особина између атома, функционалних група, радикала и молекула заснивао се на валенци или припадности истој групи у периодном систему елемената. Међутим овај концепт се није могао применити за елементе из различитих периода и група периодног система елемената, неорганске молекуле, јоне и мале органске молекуле.
- За израчунавање сличности између функционалних група са истом валентношћу електрона, али различитим бројем атома, користи се *Grimm*-ово правило о замени хидрида. Међутим, овим концептом није узет у обзир положај, промене (кретање) и резонанца електрона, па се самим тим лако могу и уочити недостаци *Grimm*-овог правила о замени хидрида.

## *Модификација функционалних група*

- Концепт „циклични еквиваленти“ узима у обзир читав молекул, а не само поједине делове његове структуре. На основу овог концепта функционалне групе у ароматичном цикличном систему могу да се замене једна другом без значајних промена у физичко-хемијским особинама.
- Тешко је повезати биолошке особине са физичко-хемијским особинама појединачних атома, функционалних група или целим молекулом јер њихове физичко-хемијске особине удружено утичу на биолошке особине и тешко их је квантификовати.



## Модификација функционалних група

- Због тога је важно упознати се са термином „биоизостери“ који описује структурне функционалне групе које показују сличне биолошке ефекте.
- По дефиницији биоизостери су (функционалне) групе или молекули чије хемијске и физичке сличности изазивају сличне биолошке ефекте.
- Касније, ова дефиниција се проширила: *„Биоизостери су једињења или групе који имају сличан облик, волуминозност, и сличну дистрибуцију електрона, при чему показују приближно сличне физичке особине. Биоизостерна једињења утичу на исте биолошке системе као агонисти или антагонисти и самим тим поседују сличне биолошке особине“*.