

Syntetická léčiva

5-členné heterocyklické sloučeniny

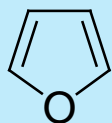
*Příprava předmětu byla podpořena
projektem OPFA č. CZ.2.17/3.1.00/33253*



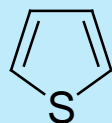
Evropský sociální fond
Praha & EU: Investujeme do vaší budoucnosti

Pětičlenné heterocykly

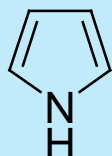
Pětičlenné heterocykly s 1 heteroatomem



furan

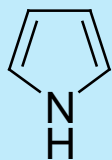


thiofen

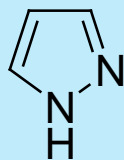


pyrol

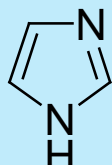
Azoly



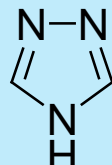
pyrol



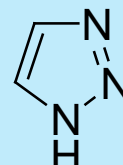
pyrazol



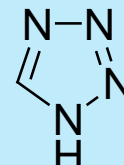
imidazol



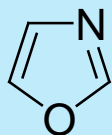
1,2,4-triazol



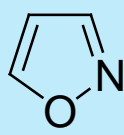
1,2,3-triazol



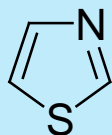
tetrazol



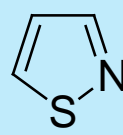
oxazol



isoxazol



thiazol

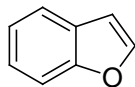


isothiazol

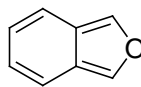
Pětičlenné benzoheterocykly



furan



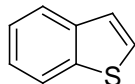
benzofuran



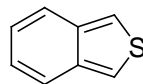
isobenzofuran



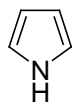
thiofene



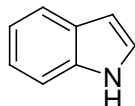
benzothiofene



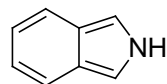
isobenzothiofene



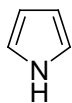
pyrrole



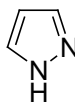
indole



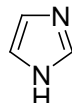
isoindole



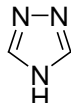
pyrrole



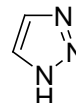
pyrazole



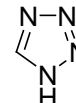
imidazole



1,2,4-triazol



1,2,3-triazol



tetrazol



oxazol



isoxazol

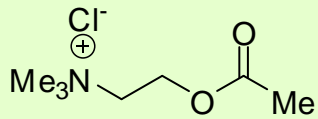


thiazol

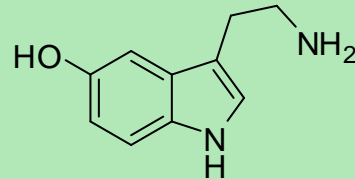


isothiazol

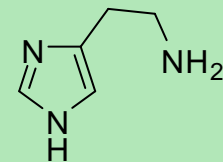
Intermezzo - Neurotransmittery



acetylcholin

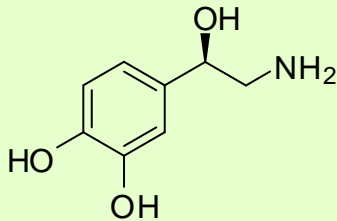


serotonin, 5-HT

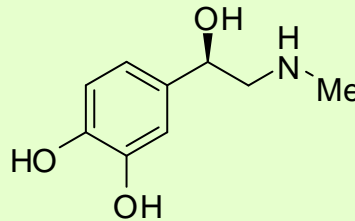


histamin

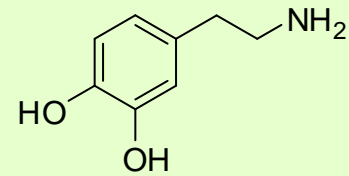
Katecholaminy:



**noradrenalin
norepinefrin**

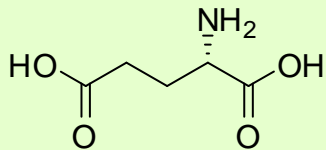


**adrenalin
epinefrin**

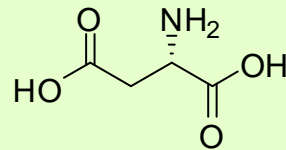


dopamin

Excitační kyseliny:



glutamová kyselina



asparagová kyselina



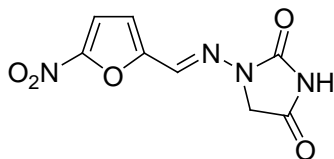
Deriváty furanu

Furan není příliš často součástí léčiv, často je metabolizován na látky toxické v játrech.

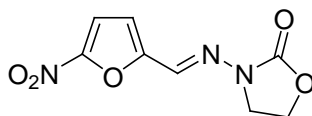
Příklady léčiv obsahujících v molekule furan:

Deriváty nitrofuranu – hlavně s antibakteriálním účinkem; pro poměrně vysokou toxicitu omezené použití.
Nitrofurantoin, furazolidon – antibakteriální látky s použitím hlavně u infekcí močového traktu.

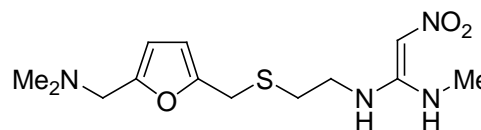
Ranitidin – H₂-antihistaminikum



nitrofurantoin



furazolidon



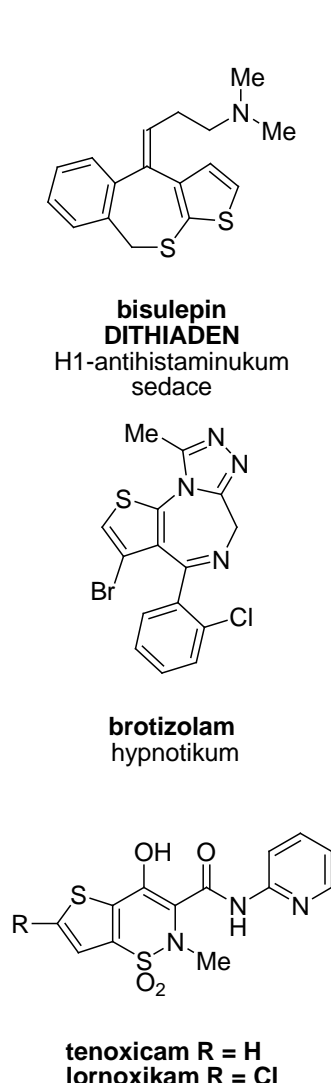
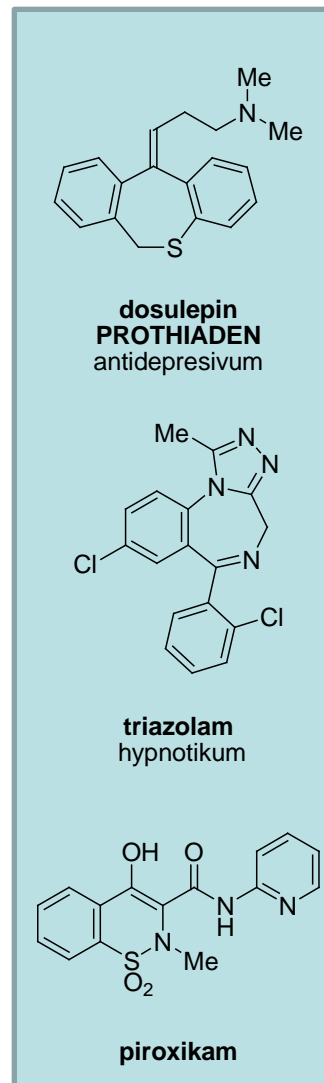
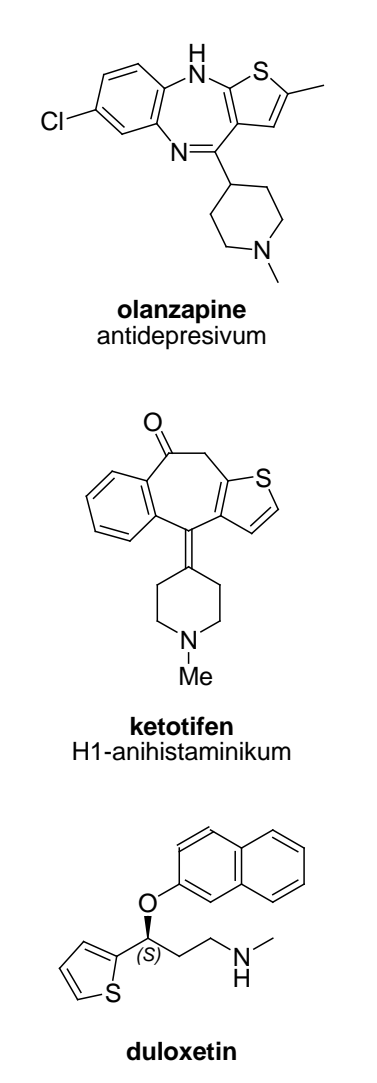
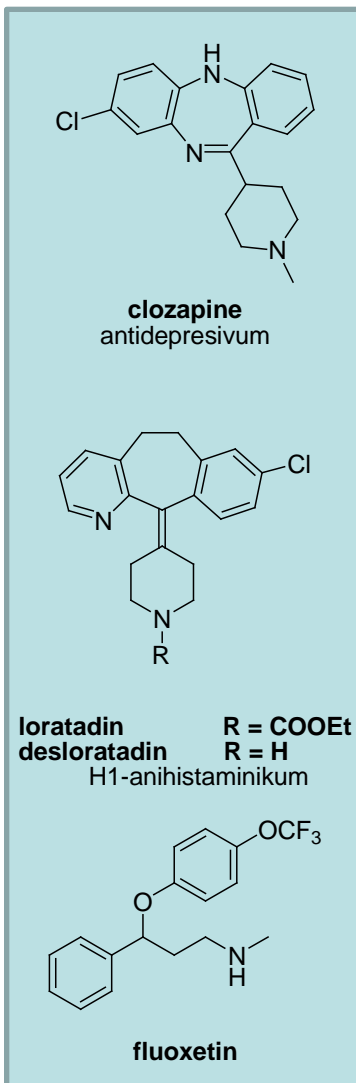
ranitidin
ZANTAC
H₂-antihistaminikum

Deriváty thiofenu



Thiofen je známým bioisosterem benzenového jádra a je tedy součástí velkého množství léčiv.

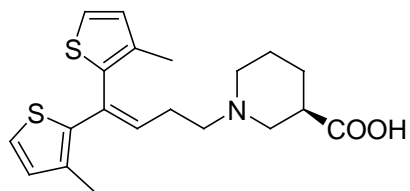
Příklady léčiv obsahujících v molekule thiofen jako bioisoster benzenového jádra:



Deriváty thiofenu

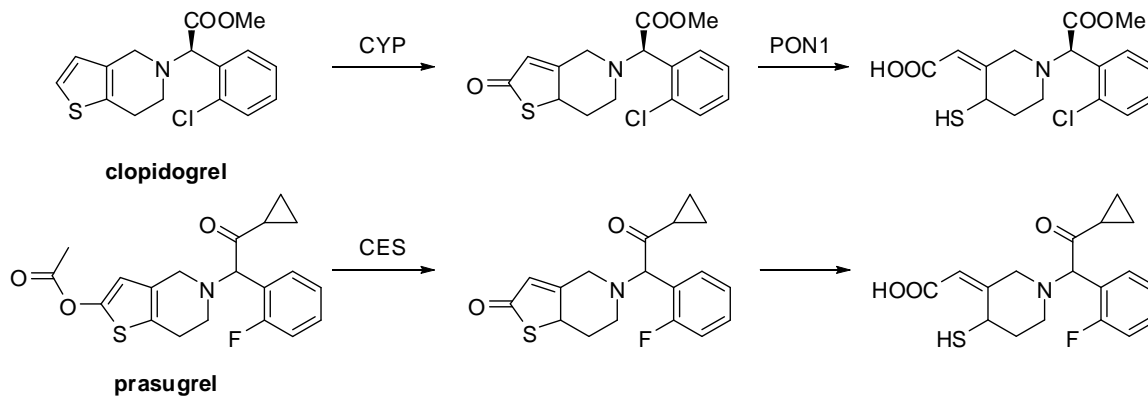


Tiagabin – antiepileptikum.

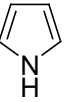


tiagabin

Pro mechanismus účinku je ale důležitý thiofen např. v clopidogrelu a prasugrelu.



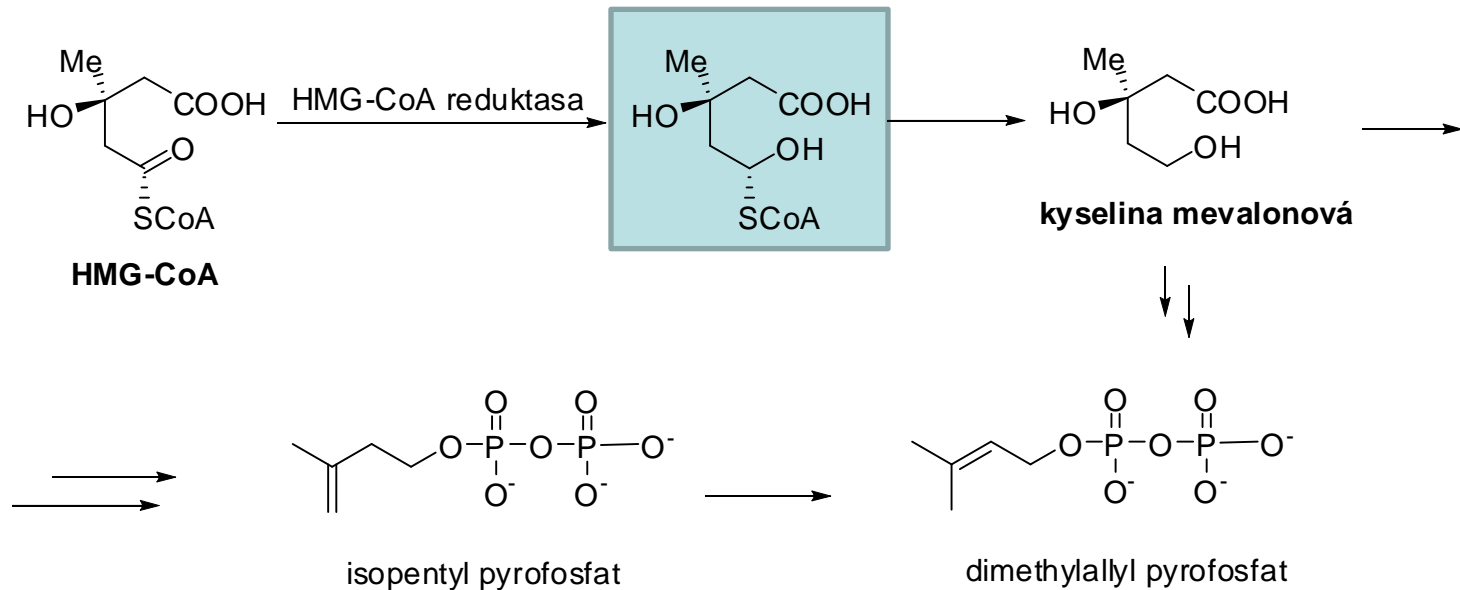
Deriváty pyrolu



- Pyrol je součástí hypolipidemika atorvastatinu – nejúspěšnějšího léčiva všech dob.
- Statiny (inhibitory HMG-CoA reductasy) jsou jednou ze skupin léčiv snižující hladinu endogenního cholesterolu.
- Statiny jsou buď přírodní (lovastatin), semisyntetické (simvastatin), nebo syntetické (atorvastatin, rosuvastatin, ...).
- Pyrol je v atorvastatinu vlastně jako „scaffold“ nesoucí příslušné farmakofory.

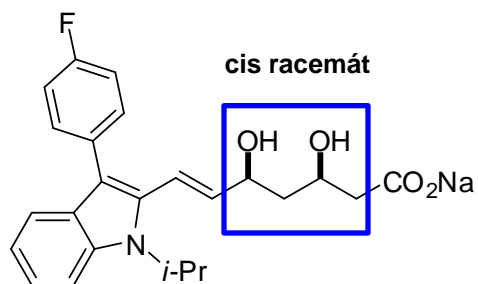
HMG-CoA inhibitory – Statiny

HMG-CoA reductasa redukuje β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA na kyselinu mevalonovou. Tato reakce je rychlost určujícím stupněm biosyntézy cholesterolu.

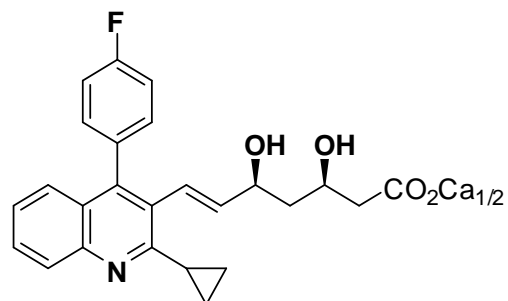


Kyselina mevalonová po dekarboxylaci, fosforylaci primárního hydroxyly difosfátem a eliminaci terciárního hydroxyly představuje tzv, **aktivní isopren**, ze kterého se buduje cholesterol.

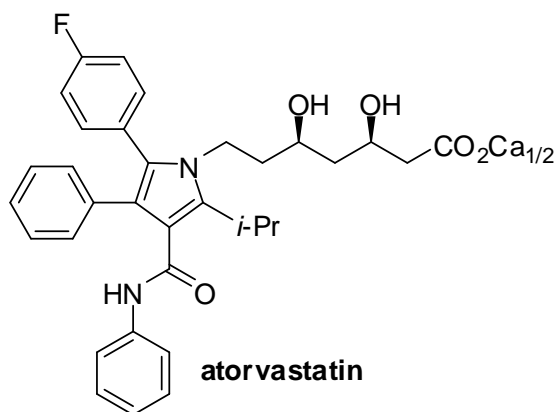
Příklady terapeuticky využívaných inhibitorů HMG-CoA reductasy (statinů)



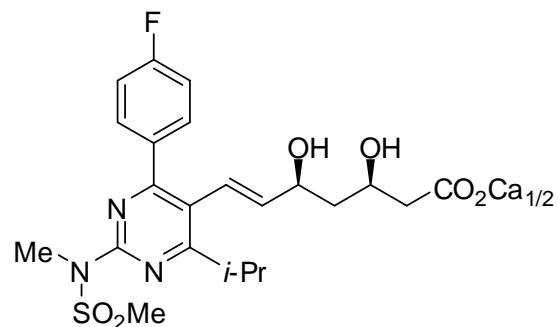
fluvastatin



PITAVASTATIN; Lipalo (Kowa/Nissan; Sankyo/Novartis)



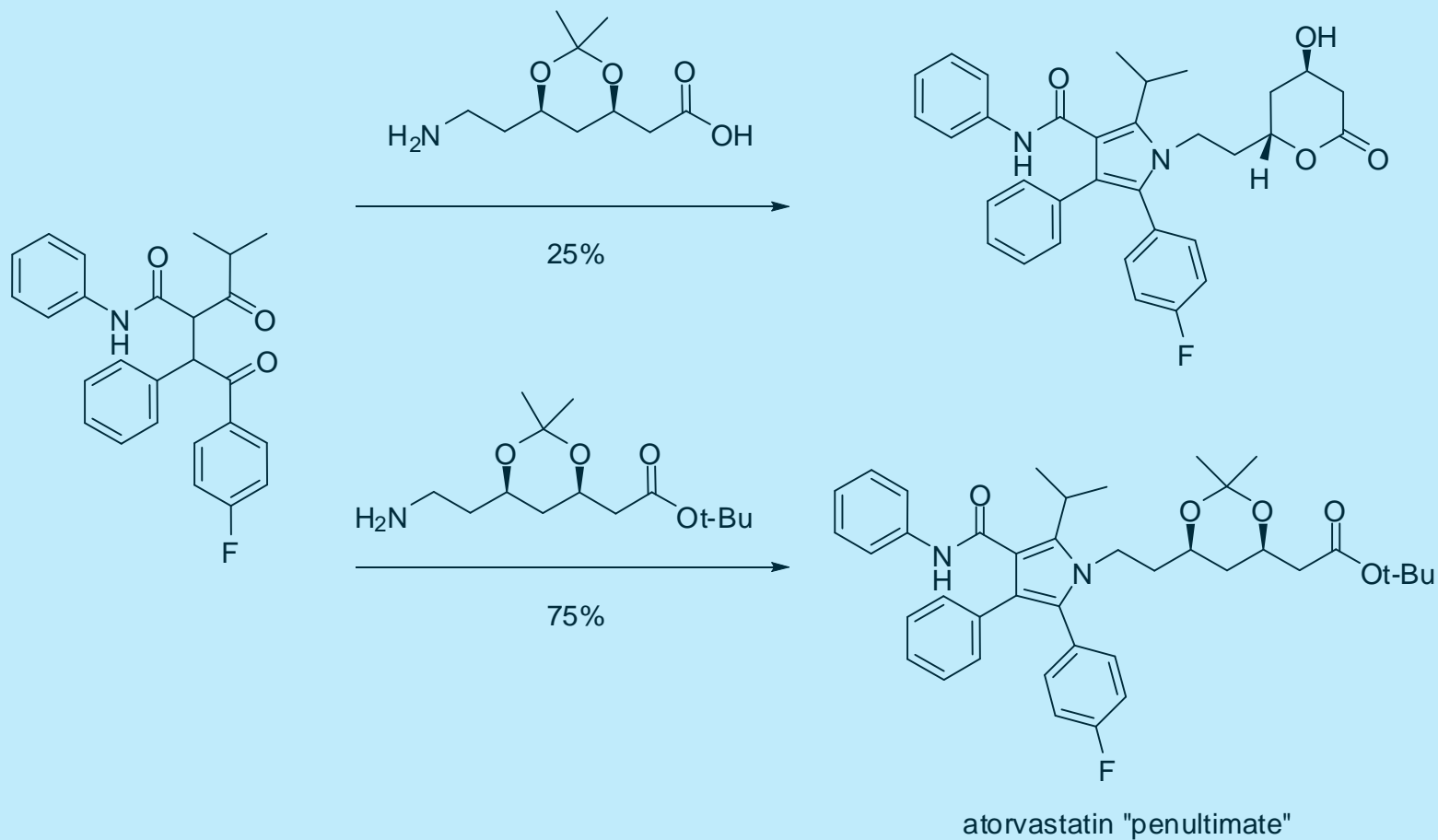
atorvastatin



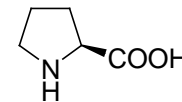
rosuvastatin

Syntéza atorvastatinu

Paal-Knorrova pyrolová syntéza



Deriváty pyrolu – deriváty prolinu



L-Prolin je přirozenou aminokyselinou, je často přítomen i v biologicky relevantních peptidech.

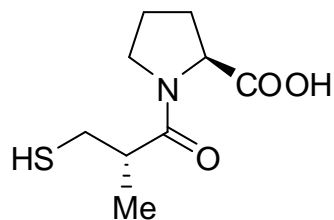
Příklady léčiv obsahujících v molekule furan:

Příkladem významných léčiv obsahující zbytek prolinu je většina ACE inhibitorů (pilůl).

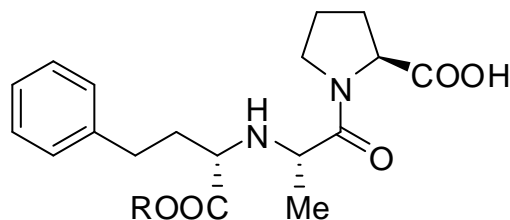
- První významně in vitro aktivní ACE inhibitory izolované z toxinu brazilské zmiže obsahovaly Pro.
- Nejúčinnější byl:

Pyr-Lys-Trp-Ala-Pro

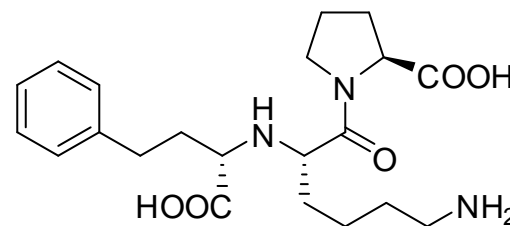
- In vivo – teprotide (lead) Pyr-Trp-Pro-Arg-Pro-Gln-Ile-Pro-Pro
- Nejkratší peptid s vazbou na ACE – tripeptid.
- Bylo zjištěno, že ACE obsahuje Zn^{2+} .
- Zavedením SH skupiny byl objeven **kaptopril** (CAPOTEN).
- Měl řadu vedlejších účinků (kovová chuť, kašel, ...), krátký poločas > 2-3 x denně.



kaptopril

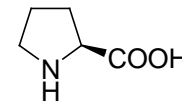


enalaprilát (R = H)
enalapril (R = Et) **proléčivo**

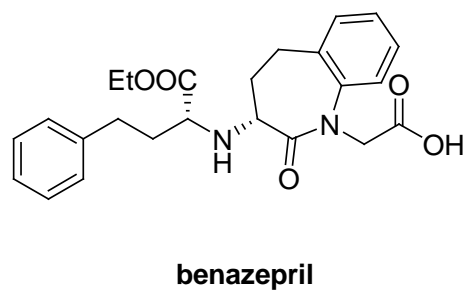
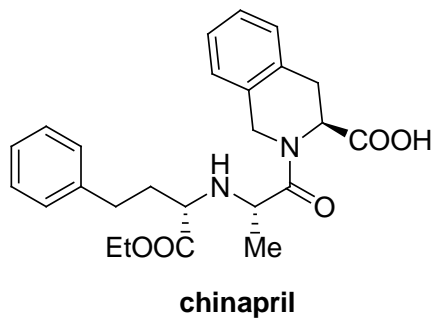
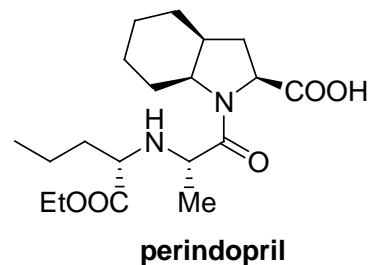
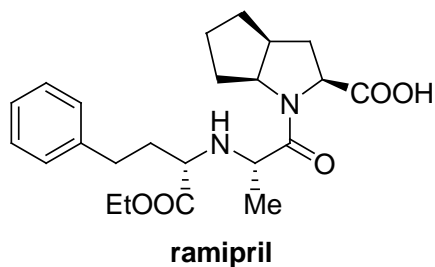


lisinopril

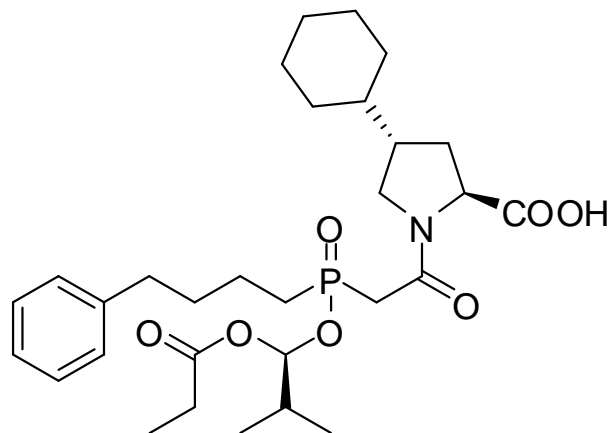
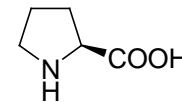
Deriváty pyrolu – deriváty prolinu



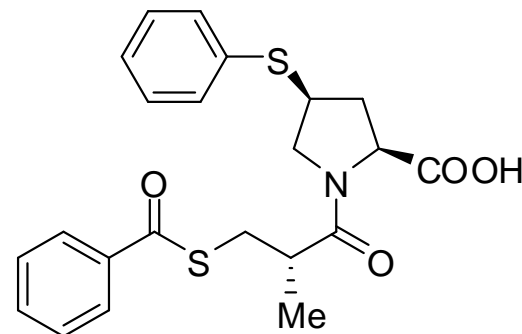
- Náhradou SH skupiny za druhou COOH skupinu byla vyvinuta řada léčiv (>10 na trhu).
- Většinou jsou ve formě prodrugs esterů (jinak příliš disociované).
- **Lisinopril** – nemetabolizuje se. Dávkování 1-2 x denně.
- Často v kombinaci s diuretiky (HCT).



Deriváty pyrolu – deriváty prolinu



fosinopril

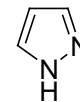


zofenopril

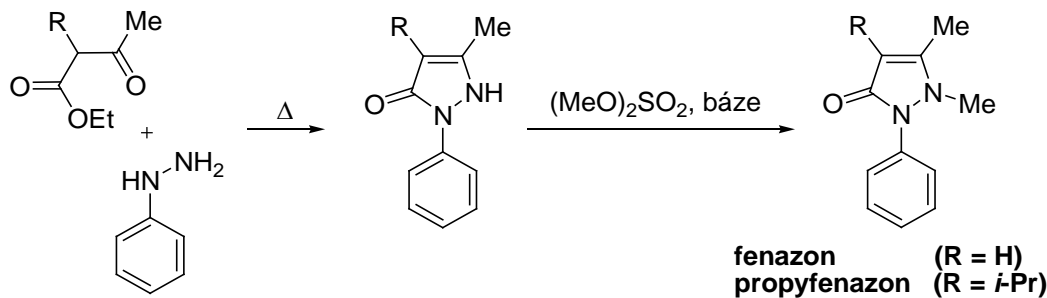
Zofenopril

- Funguje jako prodrug, příslušná SH sloučenina – zofenoprilat.
- Má také antioxidační vlastnosti a vzhledem k značné lipofilitě má i dlouhý poločas.
- Používá se ve formě vápenaté soli.
- Kromě hypotenzního účinku má i antiischemický efekt.

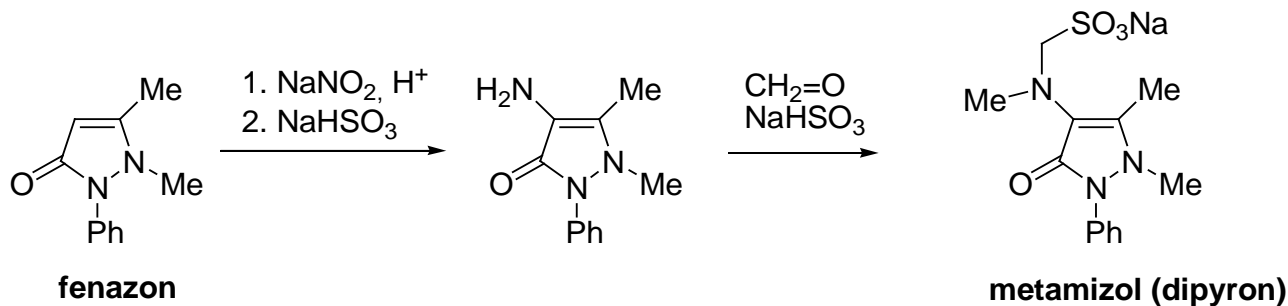
Deriváty pyrazolu



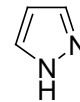
- Deriváty pyrazolonu a pyrazolidindionu jsou účinnými analgetiky/antipyretiky.
- Prvním léčivem z řady pyrazolonů byl **fenazon**.
- Použije-li se k syntéze ethyl-2-isopropyl-3-oxo-butanoát, získá se účinné analgetikum a antipyretikum **propyfenazon**.



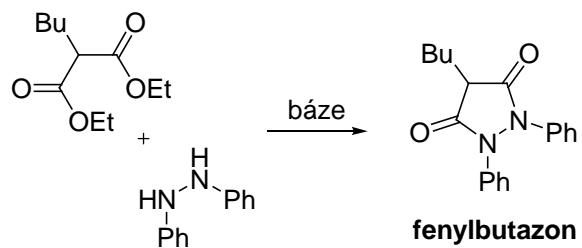
- Od fenazonu byla odvozena řada dalších antipyretik a analgetik. Od jejich používání se však dnes již většinou upouští pro jejich toxicitu (agranulocytóza, vředová choroba, ...)
- Dosud se ještě užívá **metamizol**.



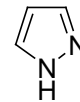
Deriváty pyrazolu



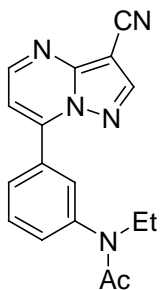
- Podobně jako deriváty pyrazolonu jsou dnes na ústupu i pyrazolidin-3,5-diony.
- Nejznámějším zástupcem této skupiny je **fenylbutazon**



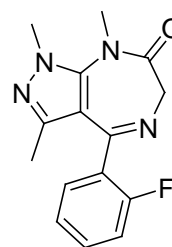
Deriváty pyrazolu



- Pyrazol je ve fromě kondenzovaných heterocyklů přítomen v řadě léčiv.
- Příkladem může být Z-hypnotikum zaleplon a veterinární analog benzodiazepinů zolazepam.

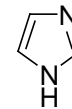


zaleplon

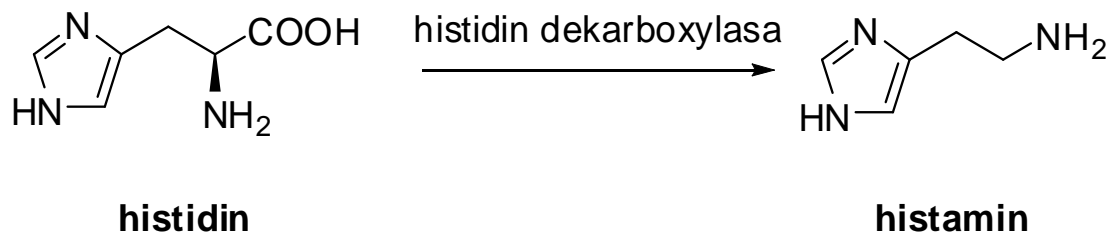


zolazepam

Deriváty imidazolu

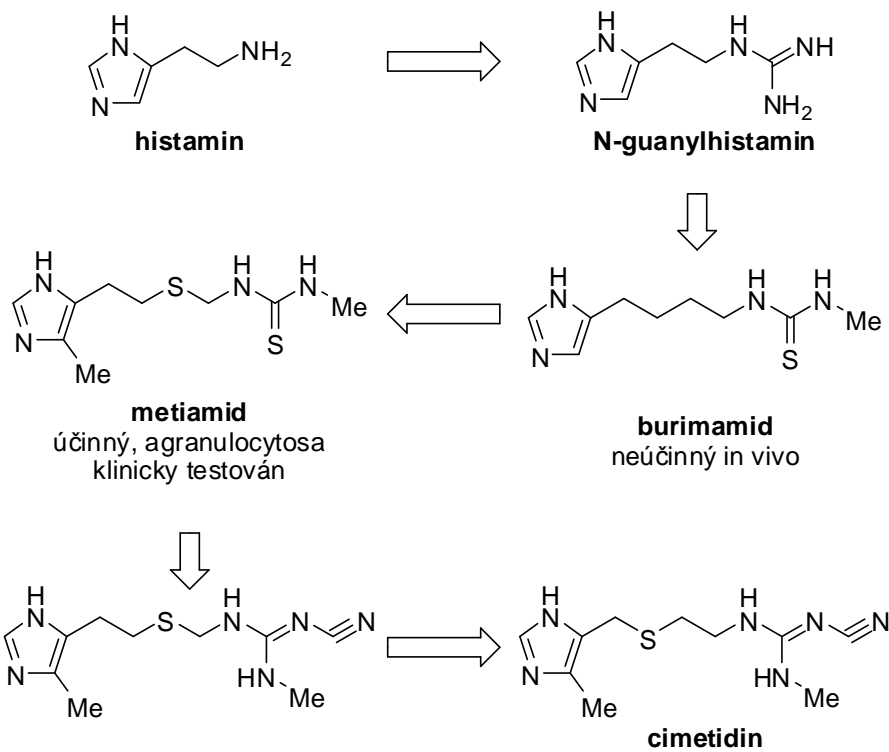
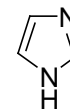


- Imidazol je obsažen v histaminu - biogenním aminu tvořeném v organismu dekarboxylací histidinu enzymem histidindekarboxylasou, který je poté skladován v mastocytech.



- Je známo několik typů histaminových receptorů, H₁-H₄.
- Histaminové H₁ receptory jsou součástí imunitního systému, H₁ antihistaminika jsou zcela odlišné struktury než histamin.
- Histaminové H₂ receptory se vyskytují v žaludeční sliznici a ovlivňují sekreci žaludečních šťáv. H₂ antihistaminika byla odvozena od struktury histaminu.
- Látky interagující s H₃ a H₄ receptory jsou v současné době ve vývoji jako léčiva a často mají ve své struktuře imidazol.

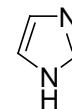
Deriváty imidazolu



Vývoj cimetidinu je uváděn jako příklad „rational drug design“:

- 1) Racionální myšlenka existence neznámého subtypu (H₂)
- 2) Obměna přirozeného ligandu
- 3) Nalezení „lead“ – *N*-guanylhistamin
- 4) Obměna struktury vedoucí k burimamidu ... metiamidu (pak)
- 5) Odstranění nežádoucích účinků záměnou thiomocoviny za guanidin

Deriváty imidazolu



Léčiva interagující s H₃ receptory

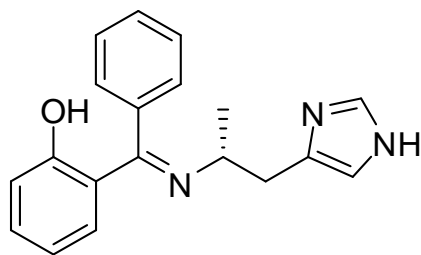
H₃-receptory – jsou v mozku a fungují jako inhibiční autoreceptory v presynaptické části neuronů, kde zpětně regulují syntézu a uvolňování histaminu.

H₃-receptor agonisté

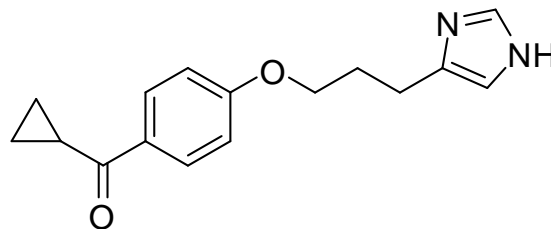
- Mají sedativní účinky, sledovány i jako analgetika – např. BP-2.94.
- Zatím jen v preklinickém hodnocení.

H₃-receptor antagonisté

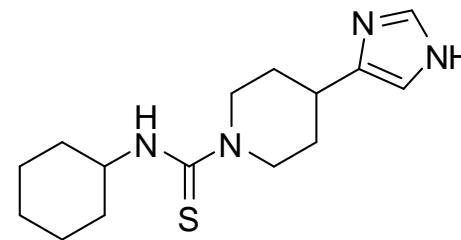
- Ciproxifan, thioperamid - zvažují se k léčbě narkolepsie a nutkání k dennímu spánku (hlavně u starších osob).
- Zkouší se také pro zlepšení AD.



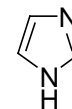
BP-2.94
H₃-agonista
Inserm



ciproxifan
H₃-antagonista
Inserm



thioperamid
H₃-antagonista
Inserm



Deriváty imidazolu

Léčiva interagující s H₄ receptory

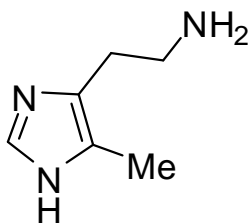
H₄-receptory – jsou v mozku a fungují jako inhibiční autoreceptory v presynaptické části neuronů, kde zpětně regulují syntézu a uvolňování histaminu.

H₄-receptor agonisté

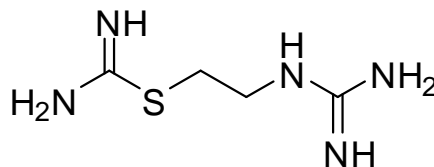
- 4-Methylhistamin, VUF-8430.

H₄-receptor antagonisté

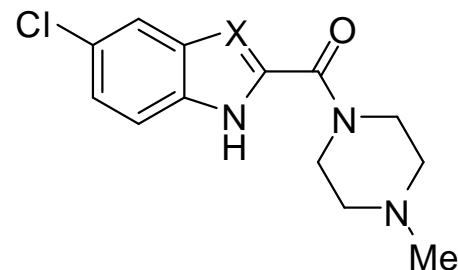
- JNJ-7777120 a JNJ10191584 – studují se jako potenciální protizánětlivé látky, popř. analgetika.



4-methylhistamin
H₄ agonista

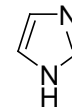


VUF-8430
H₄ agonista
Inserm

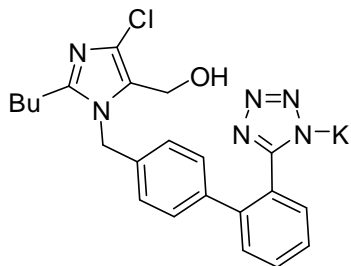


X = CH; JNJ 7777120
X = N; JNJ 10191584
H₄ antagonistista

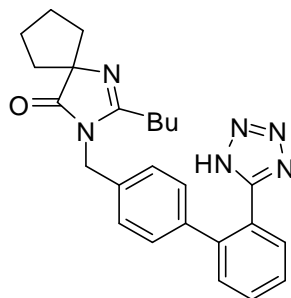
Deriváty imidazolu



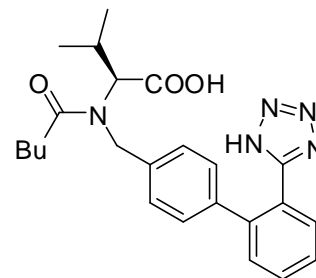
Angiotensin II AT1 antagonisté – sartany, ARBs (Angiotensin Receptor Blockers)



losartan
COZAAR

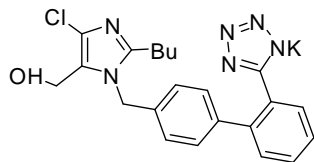


irbesartan
APROVEL



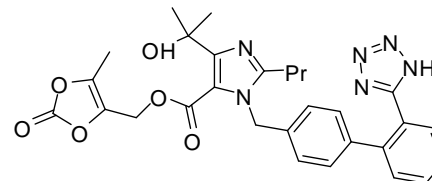
valsartan
DIOVAN

Angiotensin II AT1 antagonisté – sartany, ARBs (Angiotensin Receptor Blockers)



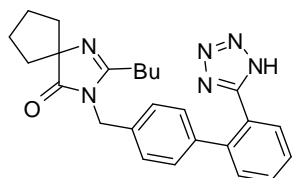
losartan potassium

Dose: 50–100 mg
 $t_{1/2}$: 2 h
biodostupnost: 33%



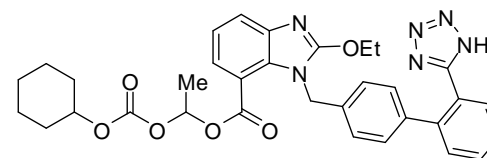
olmesartan medoxomil

Dose: 10–40 mg
 $t_{1/2}$: 14–16 h
biodostupnost: 29%



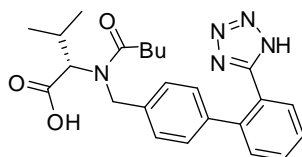
irbesartan

Dose: 150–300 mg
 $t_{1/2}$: 11–15 h
biodostupnost: 70%



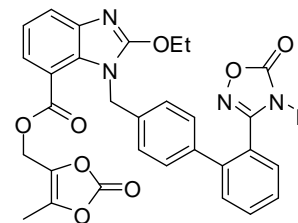
candesartan cilexetil

Dose: 4–32 mg
 $t_{1/2}$: 9 h
biodostupnost: 15%



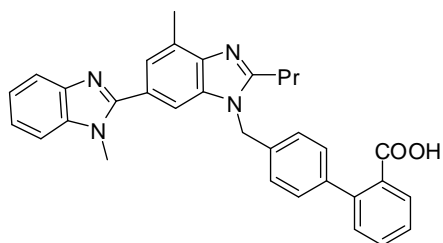
valsartan

Dose: 80–320 mg
 $t_{1/2}$: 6 h
biodostupnost: 25%



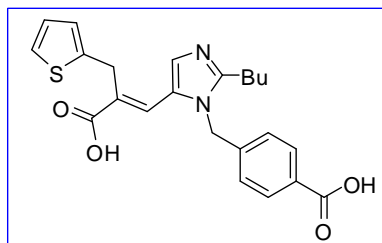
azilsartan (ka)medoxomil

Dose: 40–80 mg
 $t_{1/2}$: 11 h
biodostupnost: 60%



telmisartan

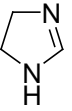
Dose: 40–80 mg
 $t_{1/2}$: 24 h
biodostupnost: 42–58%



eprosartan

Dose: 400–800 mg
 $t_{1/2}$: 5 h
biodostupnost: 13%

Deriváty imidazolinu



α_1 -Adrenergika

Fenylefrin

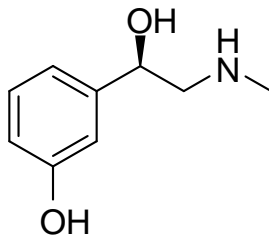
Vasokonstrikcí cév v periférii potlačuje např. překrvení sliznic. Součást kombinovaných přípravků COLDREX, RHINOPRONT, RHINOTUSSAL.

Oxymethazin

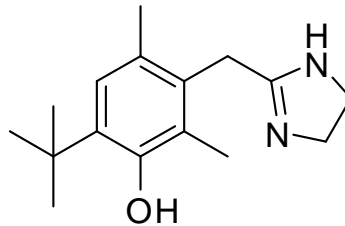
Selektivní α_1 -adrenergikum s částečným α_2 -adrenergním účinkem. Součásti přípravku NASIVIN (nosní) nebo VISINE LR (oční).

VISINE AC obsahuje nespecifické α -adrenergikum **tetrahydrozolin**

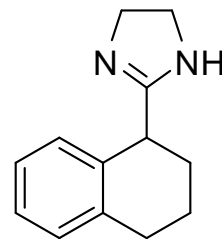
VISINE A obsahuje nespecifické α -adrenergikum **nafazolin**



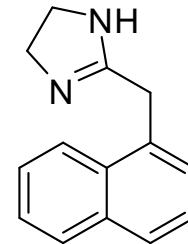
(*R*)-fenylefrin



oxymethazin

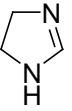


tetrahydrozolin



nafazolin

Deriváty imidazolinu



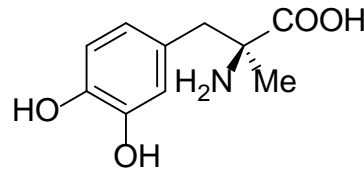
α_2 -Adrenergika (nepřímá antiadrenergika)

Stimulací α_2 - adrenergických receptorů v řídicí části vegetativního nervového systému potlačují zpětnou vazbu uvolňování noradrenalinu v periférii.

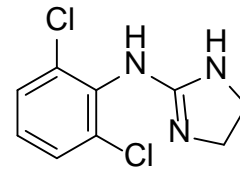
Používají se jako:

- Antihypertenziva - methyldopa, klonidin
- Centrálně působící svalový relaxant – tizanidin (SIRDALUD, ZANAFLEX) – „off label“ léčba migrénz
- Léčba glaukomu - brimonidin (ALPHAGAN)
- Xylazin v kombinaci s ketaminem k analgesii velkých zvířat.

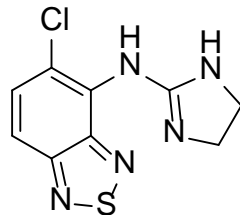
Příklady:



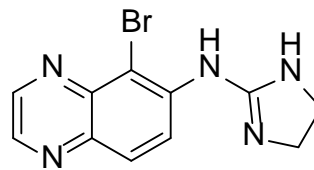
methyldopa



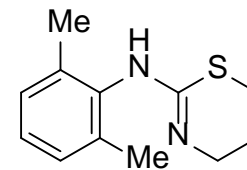
klonidin



tizanidin

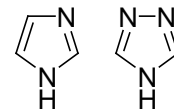


brimonidin



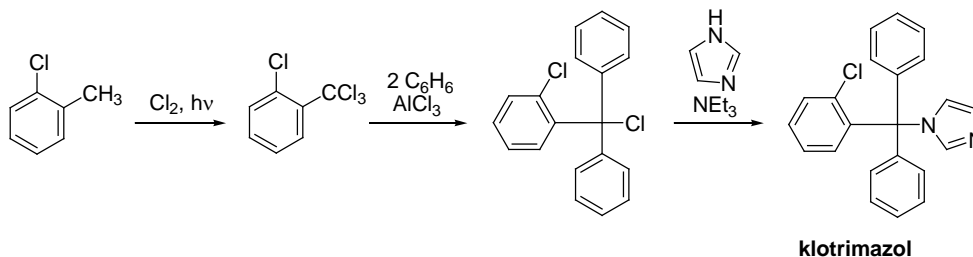
xylazin

Deriváty imidazolu a triazolu

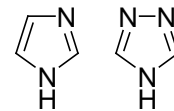


Azolová antimykotika

- Syntetické antifungální azoly vykazují široké spektrum aktivity zahrnující téměř všechny druhy patogenních hub. Mechanismus účinku těchto farmak spočívá v inhibici syntézy fungálních lipidů.
- Prvním léčivem tohoto typu byl clotrimazol je účinný proti většině kožních a vaginálních mykóz.

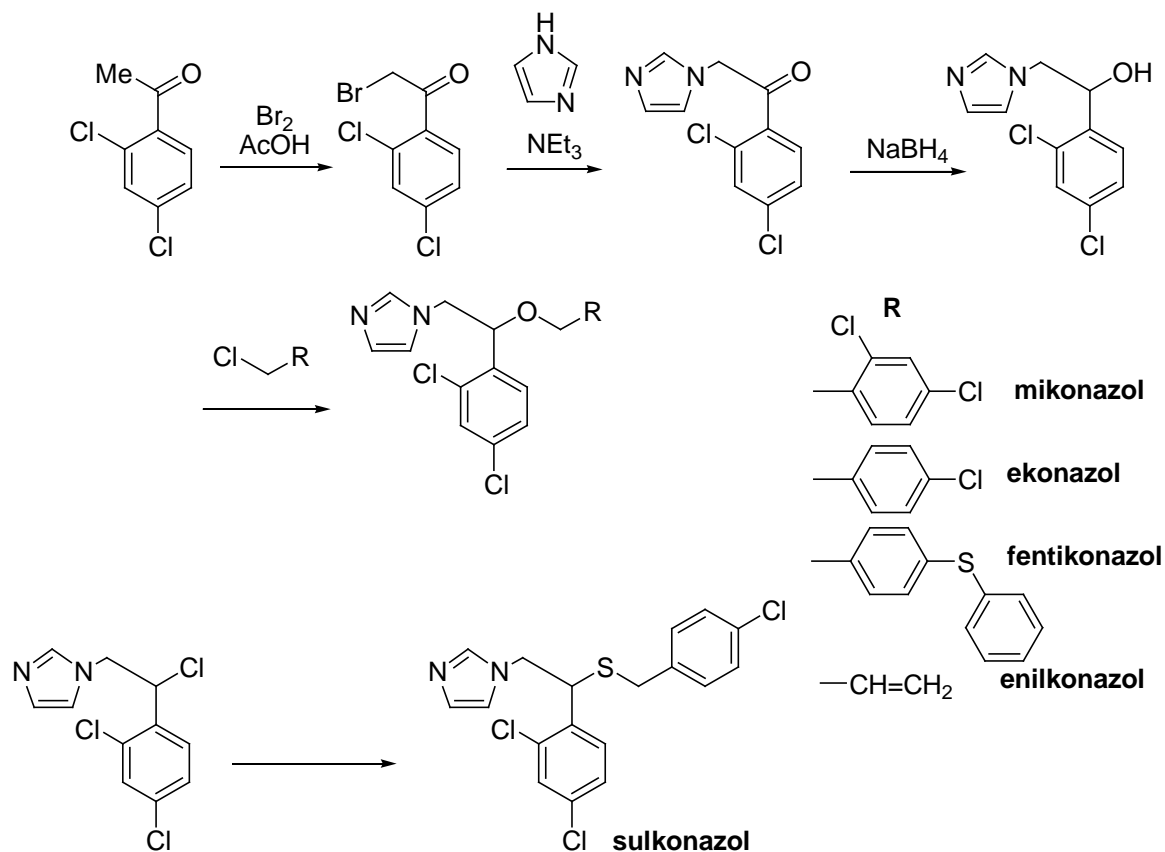


Deriváty imidazolu a triazolu

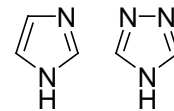


Azolová antimykotika

- Podobné indikace jako klotrimazol **mikonazol**, **ekonazol**, **fentikonazol**, **enilkonazol** a **sulkonazol**.

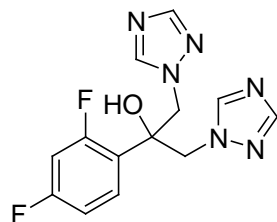


Deriváty imidazolu a triazolu

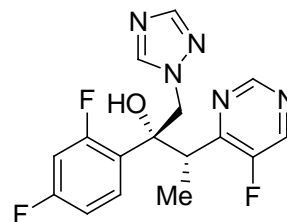


Azolová antimykotika

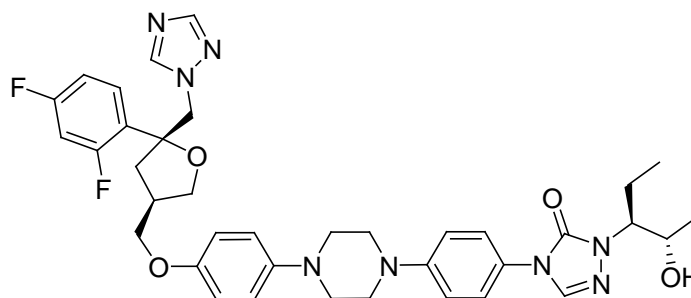
- Z triazolových derivátů jsou nejrozšířenější **flukonazol**, **vorikonazol** a nejnovější **posakonazol**



flukonazol

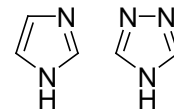


vorikonazol

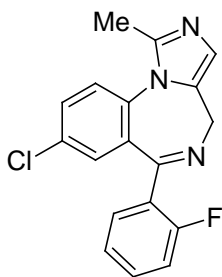


posakonazol

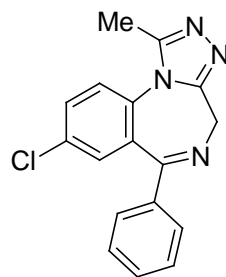
Deriváty imidazolu a triazolu



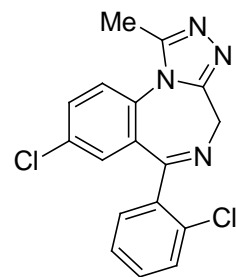
Azolamy



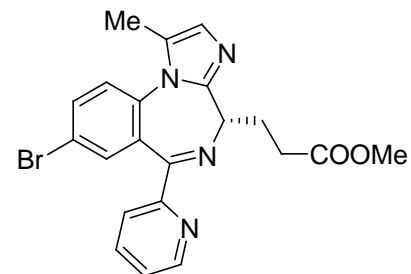
midazolam
VERSED, DORMICUM
anxiolytikum, sedativum
hypnotikum, antikonvulsivum,
má i myorelaxaèní úèinky,
v kombinacích jako i.v. anestetikum



alprazolam
NEUROL, XANAX
anxiolytikum

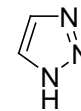


triazolam
HALCION, SOMNITOL
hypnotikum

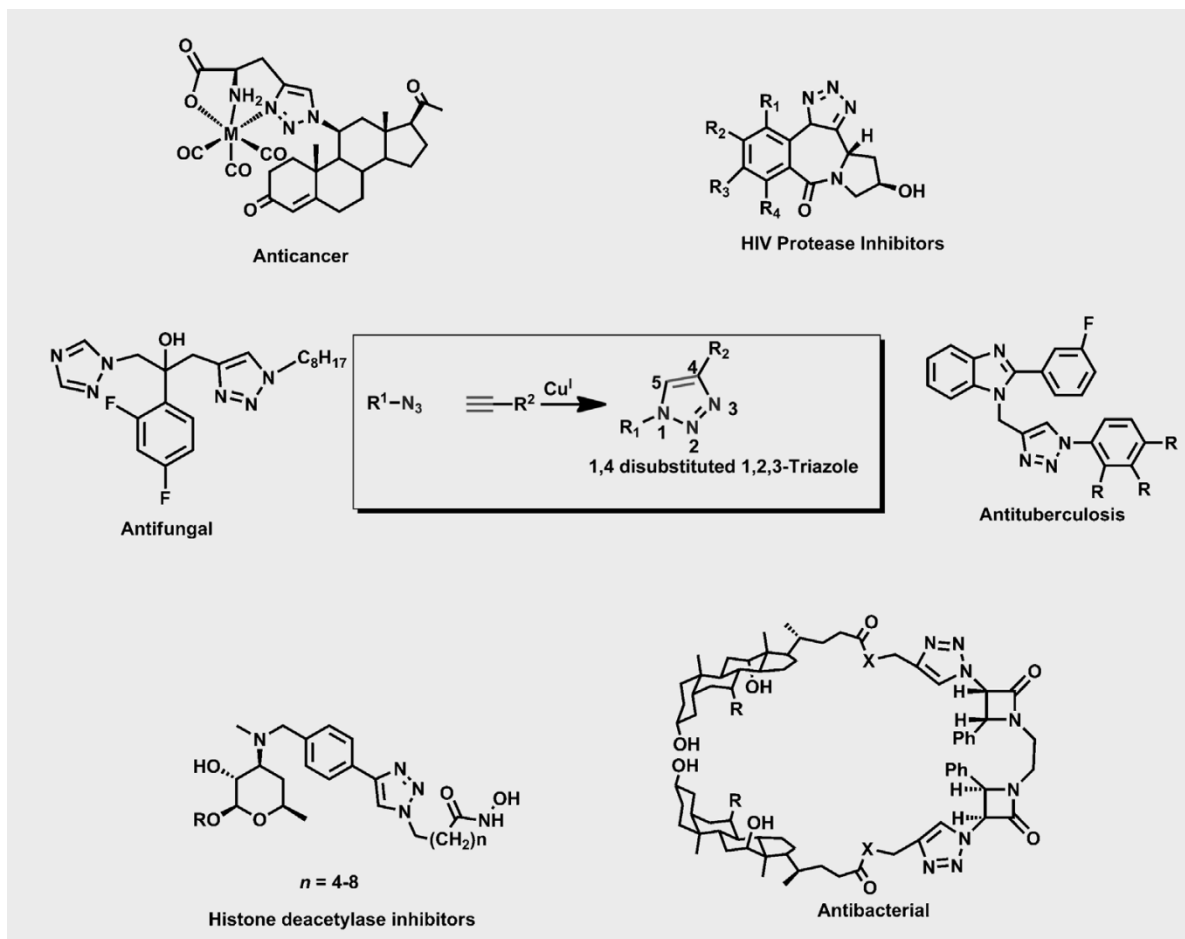


remimazolam
ve fázi III
úvod do anestezie

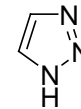
Deriváty 1,2,3-triazolu



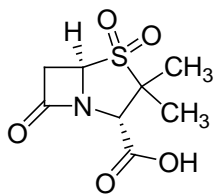
- 1,2,3-Triazoly jsou snadno dostupné addicí acetylenů na azidy, jejíž varianta se nazývá Click reakcí.
- Proto lze předpokládat, že látky s touto strukturou se budou více uplatňovat i jako léčiva.
- V různých fázích vývoje jsou například níže uvedené látky:



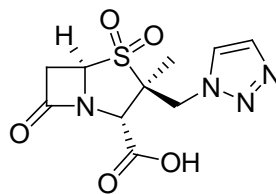
Deriváty 1,2,3-triazolu



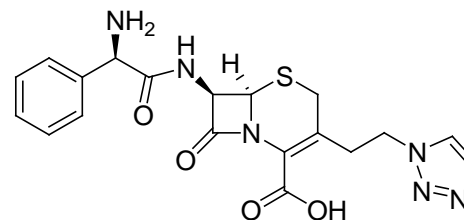
- Z dosud zavedených léčiv se používá inhibitor β -laktamasy tazolactam nebo antibiotikum cefatriazin.



sulbaktam

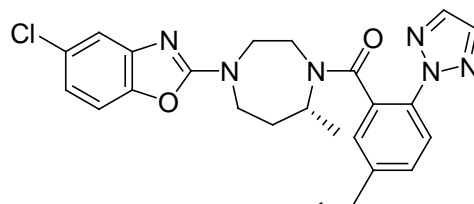


tazobaktam



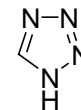
cefatriazin

- V současné době je podána žádost o registraci orexinového antagonisty suvorexantu.

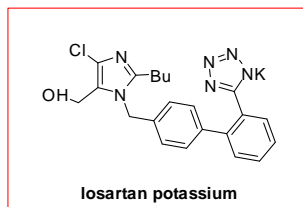


suvorexant
orexin antagonist
hypnotikum

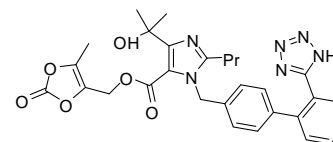
Deriváty tetrazolu



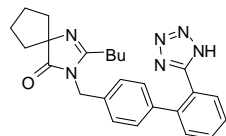
- Tetrazoly lze připravit adicí azidů na nitrilovou skupinu, jsou tedy poměrně dobře dostupné.
- Tetrazoly jsou často používanou bioisosterní skupinou.
- 1-Nesubstituovaný tetrazol je nejčastěji používanou skupinou bioisosterní s karboxylovou skupinou.
- Nejznámějším příkladem jsou antagonisté angiotensinu II - sartany.



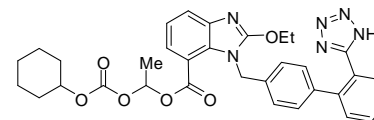
Dose: 50–100 mg
 $t_{1/2}$: 2 h
biodostupnost: 33%



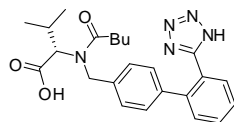
Dose: 10–40 mg
 $t_{1/2}$: 14–16 h
biodostupnost: 29%



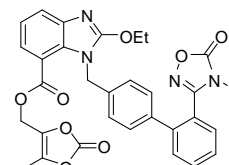
Dose: 150–300 mg
 $t_{1/2}$: 11–15 h
biodostupnost: 70%



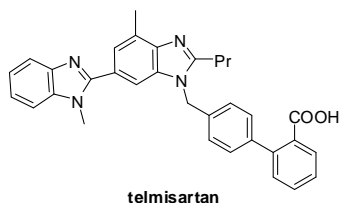
Dose: 4–32 mg
 $t_{1/2}$: 9 h
biodostupnost: 15%



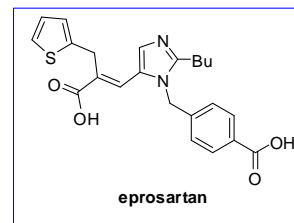
Dose: 80–320 mg
 $t_{1/2}$: 6 h
biodostupnost: 25%



Dose: 40–80 mg
 $t_{1/2}$: 11 h
biodostupnost: 60%



Dose: 40–80 mg
 $t_{1/2}$: 24 h
biodostupnost: 42–58%



Dose: 400–800 mg
 $t_{1/2}$: 5 h
biodostupnost: 13%

SHRNUTÍ

Během této lekce jsme si objasnily následující okruhy:

- **Základní rozdělení pětičlenných heterocyklů**
- **Deriváty furanu**
- **Deriváty thiofenu**
- **Deriváty azolů**
 - ✓ **Pyrol**
 - ✓ **Diazoly (pyrazol, imidazol)**
 - ✓ **Triazoly**
 - ✓ **Tetrazoly**

DĚKUJI ZA POZORNOST

