

Vysoká škola chemicko-technologická v Praze

**František Hampl
Jaroslav Paleček**

FARMAKOCHÉMIE

Praha 2002

Anotace

Kniha poskytuje základní informace z oboru farmakochemie. V úvodních kapitolách jsou definovány základní pojmy z oboru a je uveden stručný přehled historie používání léčiv. Pro pochopení vzájemných interakcí léčiva a organismu jsou zmíněny základní pojmy z farmakologie. Přehled metod používaných ve farmaceutickém výzkumu při vyhledávání potenciálních léčiv zahrnuje i zmínku o moderních přístupech, jako jsou 3D QSAR a kombinatoriální chemie. Jedna kapitola je věnována registraci léčiv a správné výrobní praxi, které dnes představují nezbytný právní rámec jakékoliv farmaceutické výroby. Těžiště knihy spočívá v systematickém přehledu farmak a jejich syntéz. Léčiva jsou tříděna převážně klasickým způsobem, tj. podle indikací. V úvodu každé kapitoly jsou stručně zmíněny základní informace o mechanismu účinku dané skupiny léčiv. Látky uváděné v jednotlivých kapitolách i jejich syntézy představují reprezentativní příklady známých léčiv široké spotřeby. Do textu byly rovněž zařazeny ukázky nejnovějších léčiv, která byla zaregistrována a objevila se na trhu teprve v posledních letech.

Lektoři: Prof. MUDr. Karel Mašek, Dr.Sc.
Ing. Stanislav Rádl, CSc.

© František Hampl, Jaroslav Paleček, 2002
© Illustrations Jan Budka, 2002

ISBN 80-7080-495-5

PŘEDMLUVA

Předkládaná publikace vznikla přepracováním a rozšířením skriptu *Farmakochemie*, které vyšlo v r. 1997 pro posluchače 4. ročníku Fakulty chemické technologie VŠCHT Praha jako studijní materiál ke stejnojmennému volitelnému předmětu. Náš tehdejší předpoklad, že skriptum by mohlo posloužit nejen našim studentům, nýbrž i širší chemické veřejnosti, se potvrdil, neboť celý náklad byl v krátké době zcela rozebrán. Vzniklý nedostatek učebního textu pro předmět *Farmakochemie* bylo možno řešit různými způsoby, například dotiskem či novým vydáním skriptu. Vydavatelství VŠCHT Praha nám však učinilo lákavou a velkorysou nabídku: překročit rozsah skriptu určeného pro jednosemestrální předmět a vydat *Farmakochemii* jako příručku určenou pro všechny případné zájemce z řad české chemické veřejnosti.

Farmaceutická chemie je obor interdisciplinární, a proto i poněkud bezbřehý. Nachází se - obrazně řečeno - na fázovém rozhraní mezi chemickými a biologickými disciplinami. Vše, co se odehrává na tomto fázovém rozhraní, jsme se snažili sledovat z chemické fáze očima chemika. Takto lze asi nejlépe charakterizovat náš přístup k psaní knihy. Pokusili jsme se vytvořit příručku poskytující chemikům základní orientaci v oboru farmakochemie, ve které by byly uvedeny základní pojmy a principy oboru a která by představila účinky a struktury nejfrekventovanějších léčiv a nejčastěji uváděné syntetické postupy pro jejich přípravu. Farmaceutická chemie patří mezi bouřlivě se rozvíjející obory. Učebnice a příručky z oboru farmaceutické chemie stárnou podstatně rychleji než učebnice z ostatních oblastí chemie, neboť každoročně se uvádějí na trh nová a nová léčiva a v literatuře jsou publikovány nové, alternativní postupy pro syntézy již známých a používaných léčiv. Proto jsme se snažili zařadit do textu kromě více či méně známých „stálic“ i léčiva teprve nedávno zaregistrovaná a uvedená na trh. Pozornost jsme věnovali i oblasti, která má pro moderní farmaceutický průmysl význam naprosto zásadní - registraci léčiv a správné výrobní praxi.

Lze jistě diskutovat o tom, které informace by ještě měly být v knize uvedeny a naopak které partie mohly být redukovány. Tyto názory jsou do značné míry subjektivní, ovlivněné osobními zkušenostmi posuzovatele, a případ od případu se budou jistě lišit. Výsledek, který předkládáme čtenáři, považujeme za kompromis mezi poskytnutím co možná nejpřesnějších a nejúplnějších informací na jedné straně a snahou o udržení rozumného rozsahu textu na straně druhé. V žádném případě kniha není encyklopedií farmaceutické chemie. Je pouze příručkou poskytující základní informace a umožňující orientaci v oboru. Podrobné a vyčerpávající údaje nalezne čtenář v citované literatuře.

Kniha je určena především pro naše studenty. Domníváme se však, že kromě nich by mohla pomoci všem chemikům, kteří hodlají nalézt uplatnění ve farmaceutickém výzkumu a vývoji, ve výrobě léčiv či v distribuci farmaceutických výrobků. Zároveň doufáme, že po této příručce sáhnou i ti naši kolegové, kteří již v uvedených oblastech pracují.

Rádi bychom na tomto místě poděkovali všem, kteří se zasloužili o tuto knihu. Je to především Ing. Jana Cibulková z a.s. Léčiva Praha, která je autorkou oddílu 5.1 Registrace léčiv. Stalo se již pomalu tradicí, že texty vytvořené na *Ústavu organické*

chemie VŠCHT Praha doprovázejí ilustrace našeho kolegy a kamaráda Ing. Jana Budky, PhD. Jeho nadhled a vtip znamenitě odlehčují i nezáživné odborné texty. Jsme proto velice rádi, že se Honza ujal i naší *Farmakochemie*. Zvláštní dík patří Ing. Stanislavu Rádlovi, CSc., a prof. MUDr. Karlu Maškovi, DrSc., kteří jako lektori knihu pečlivě přečetli a posoudili. Jejich kritické a podnětné připomínky významně přispěly ke zkvalitnění textu. V neposlední řadě bychom rádi poděkovali Ing. Evě Dibuszové, vedoucí vydavatelství VŠCHT Praha, bez jejíž podpory a povzbuzování by tato kniha patrně nevyšla.

Praha 2002

Autoři

OBSAH

	Předmluva	3
1.	Úvod	13
2.	Historie léčiv	17
3.	Základní pojmy z farmakologie	23
3.1	Farmakokinetika	23
3.1.1	Mechanismy transportu léčiv v organismu	23
3.1.2	Osud léčiva v organismu	25
3.2	Farmakodynamika	28
3.2.1	Specifické mechanismy účinku léčiv	28
3.2.2	Nespecifické mechanismy účinku léčiv	29
4.	Vývoj nových léčiv	33
4.1	Metody vyhledávání biologicky aktivních látek	33
4.1.1	Metoda strukturních variací	33
4.1.2	Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou (QSAR)	38
4.1.3	Orientační metody v hledání nových biologicky aktivních látek	41
4.1.4	Molekulové modelování a 3D QSAR	44
4.1.5	Kombinatoriální chemie a chemické knihovny	45
4.1.6	Izolace látek z přírodních zdrojů	48
4.2	Testování a hodnocení nových léčiv	49
4.2.1	Farmakologický screening	49
4.2.2	Preklinické testy bezpečnosti a nežádoucích účinků	50
4.2.3	Klinické zkoušení	51
5.	Výroba léčiv	55
5.1	Registrace léčiv	55
5.1.1	Úvod, typy registračních procedur a legislativní podklady	56
5.1.2	Obsah a členění registrační dokumentace	57
5.1.3	Požadavky na informace o účinné látce	61
5.1.3.1	Nové účinné látky	61
5.1.3.2	Drug Master File	64
5.1.3.3	Účinné látky již existující, avšak nepopsané v Evropském lékopisu ani v lékopisech členských států Evropské unie	66
5.1.3.4	Účinné látky popsané v lékopisu	66
5.2	Správná výrobní praxe	68
5.2.1	Úvod, legislativní podklady	68
5.2.2	Předpoklady správné výrobní praxe	69
5.2.2.1	Řízení jakosti	69
5.2.2.2	Pracovníci	70
5.2.2.3	Prostory a jejich zařízení	71
5.2.2.4	Dokumentace	72
5.2.2.5	Výroba	73

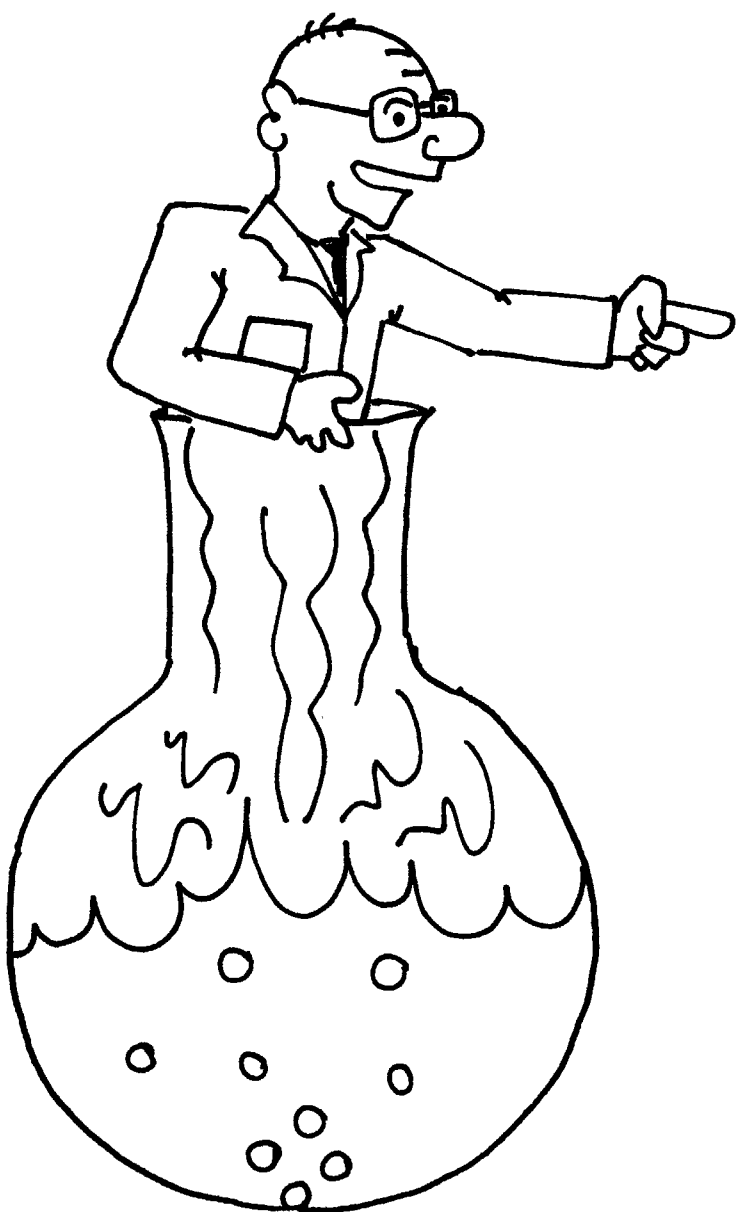
5.2.2.6	Kontrola jakosti	74
5.2.2.7	Smluvní výroba a kontrola	75
5.2.2.8	Reklamace a stahování výrobku	75
5.2.2.9	Vnitropodniková inspekce	76
6.	Analgetika	79
6.1	Nenarkotická analgetika	80
6.1.1	Deriváty anilinu	80
6.1.2	Deriváty kyseliny salicylové	81
6.1.3	Deriváty kyseliny anthranilové	83
6.1.4	Arylalkanové kyseliny	84
6.1.5	Deriváty pyrazolonu a pyrazolidindionu	87
6.1.6	Arylsulfonamidy (oxikamy)	89
6.1.7	Inhibitory COX-2	90
6.2	Narkotická analgetika	92
7.	Léčiva ovlivňující centrální nervový systém	101
7.1	Princip vzniku a vedení nervového signálu	101
7.2	Celková anestetika	105
7.2.1	Inhalační anestetika	105
7.2.2	Intravenózní anestetika	107
7.3	Sedativa a hypnotika	111
7.3.1	Karbamáty	112
7.3.2	Alifatické acylmočoviny (alifatické ureidy)	113
7.3.3	Deriváty barbiturové kyseliny a dioxopiperidiny	113
7.3.4	Benzodiazepiny	117
7.3.5	Hypnotika 3. generace	120
7.4	Psychofarmaka	123
7.4.1	Neuroleptika	124
7.4.2	Antidepresiva	130
7.4.2.1	Thymoleptika	130
7.4.2.2	Thymoeretika	138
7.4.3	Anxiolytika	140
7.4.4	Psychostimulancia	141
7.4.5	Nootropika a léčiva Alzheimerovy choroby	143
7.4.6	Psychodysleptika	150
7.5	Antiepileptika	151
7.6	Antiparkinsonika	153
7.7	Antimigrenika	158
8.	Léčiva ovlivňující vegetativní nervový systém	165
8.1	Adrenergika	167
8.1.1	α -Adrenergika	168
8.1.2	α_2 -Adrenergika	172
8.1.3	β_1 -Adrenergika	173
8.1.4	β_2 -Adrenergika	174
8.1.5	Nepřímá adrenergika	178

8.2	Antiadrenergika	178
8.2.1	α -Antiadrenergika	178
8.2.2	β -Antiadrenergika	181
8.3	Cholinergika	183
8.3.1	Přímá cholinergika	184
8.3.2	Nepřímá cholinergika - inhibitory acetylcholinesterasy	185
8.3.3	Ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterasy	188
8.4	Anticholinergika	190
8.4.1	Neurotropní a neurotropně-myotropní spasmolytika	190
8.4.2	Myotropní spasmolytika	195
9.	Lokální anestetika a myorelaxancia	199
9.1	Lokální anestetika	199
9.2	Myorelaxancia	203
9.2.1	Periferní myorelaxancia - kurarimimetika	203
9.2.2	Centrální myorelaxancia	205
10.	Antialergika a antihistaminika	211
10.1	Alergická reakce	211
10.2	Antialergika	214
10.2.1	Hypohistaminika	214
10.2.2	H ₁ Antihistaminika	215
10.3	H ₂ Antihistaminika	224
11.	Léčiva oběhové soustavy	229
11.1	Antihyperlipidemika	229
11.1.1	Pryskyřice vážící žlučové kyseliny	230
11.1.2	Léčiva ovlivňující syntézu lipoproteinů	231
11.1.3	Deriváty α -aryloxyalkanových kyselin - fibráty	232
11.1.4	Inhibitory HMG-CoA reduktasy - statiny	234
11.1.5	Ostatní antihyperlipidemika	236
11.2	Léčiva ovlivňující srážlivost krve	236
11.2.1	Antitrombotika	236
11.2.2	Hemostatika	239
11.3	Vasodilatancia	240
11.3.1	Estery kyseliny dusité a dusičné	240
11.3.2	Antagonisté iontů vápníku	243
11.3.3	Periferní vasodilatancia	246
11.3.4	Léčiva erektilních poruch	247
11.4	Antihypertenziva	249
11.4.1	Látky blokující sympatikus	249
11.4.2	Přímá antihypertenziva	250
11.4.3	Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté angiotensinu II	251
11.5	Léčiva ovlivňující činnost srdečního svalu	253
11.5.1	Kardiotonika	253
11.5.2	Antidysrytmika	254

12.	Léčiva trávicí a vylučovací soustavy	259
12.1	Antacida, antiulceróza a cytoprotektiva	259
12.1.1	Antacida	260
12.1.2	Antiulceróza	260
12.1.3	Cytoprotektiva	262
12.2	Léčiva používaná k terapii jaterních poruch	263
12.2.1	Cholagoga	264
12.2.2	Hepatoprotektiva	265
12.3	Perorální antidiabetika	268
12.3.1	Deriváty sulfonfylmočoviny	268
12.3.2	Deriváty biguanidu	269
12.3.3	Thiazolidindiony	270
12.4	Léčiva ovlivňující vylučování	271
12.4.1	Diuretika a saluretika	271
12.4.1.1	Deriváty thiadiazolu	272
12.4.1.2	<i>o</i> -Chlorbensensulfonamidy	273
12.4.1.3	Deriváty benzothiadiazu	275
12.4.1.4	Ostatní diuretika	275
12.4.2	Laxativa	277
12.4.2.1	Prostředky změkčující (lubrikancia, lubrikanty)	277
12.4.2.2	Objemová činidla	277
12.4.2.3	Laxativa dráždivá střevní stěnu	278
12.4.3	Antidiarorea	279
13.	Antitusika a expektorancia	283
13.1	Antitusika	283
13.1.1	Antitusika opioidního typu	283
13.1.2	Antitusika neopoidního typu	284
13.2	Expektorancia	286
14.	Látky používané k prevenci a terapii infekčních a parazitárních chorob	293
14.1	Dezinfekční látky a antiseptika	294
14.1.1	Oxidační činidla	294
14.1.2	Halogeny a látky uvolňující „aktivní halogeny“	295
14.1.3	Sloučeniny kovů	296
14.1.4	Alkoholy, fenoly, aldehydy a kyseliny	297
14.1.5	Povrchově aktivní látky	302
14.1.6	Trifenylnmethanová barviva	303
14.2	Antibakteriální chemoterapeutika	304
14.2.1	Sulfonamidy	304
14.2.2	Deriváty chinolonů	309
14.3	Antimykotika (antifungální látky)	312
14.3.1	Karboxylové kyseliny a jejich deriváty	312
14.3.2	Deriváty imidazolu	313
14.3.3	Ostatní antimykotika	315

14.4	Antimykobakteriální léčiva	316
14.5	Antiprotozoární léčiva	319
14.5.1	Antimalarika	320
14.5.2	Ostatní antiprotozoika	322
14.6	Antibiotika	323
14.6.1	β -Laktamová antibiotika	324
14.6.2	Tetracykliny a anthracykliny	326
14.6.3	Aminoglykosidy	327
14.6.4	Makrolidy	328
14.6.5	Peptidová antibiotika	328
14.6.6	Ostatní antibiotika	330
14.7	Antivirotika	331
15.	Cytostatika	343
15.1	Alkylační činidla	344
15.2	Antimetaboly	352
15.3	Ostatní protinádorová léčiva	354
16.	Vitaminy	359
16.1	Vitaminy rozpustné v tucích	359
16.1.1	Vitaminy skupiny A	359
16.1.2	Vitaminy skupiny D	361
16.1.3	Vitaminy skupiny E (tokoferoly)	362
16.1.4	Vitaminy skupiny K	363
16.2	Vitaminy rozpustné ve vodě	365
16.2.1	Vitaminy skupiny B	365
16.2.1.1	Vitamin B ₁ – thiamin	365
16.2.1.2	Vitamin B ₂ – riboflavin	366
16.2.1.3	Vitamin B ₃ – nikotinamid	367
16.2.1.4	Vitamin B ₅ – kyselina pantothenová	368
16.2.1.5	Vitamin B ₆ – pyridoxin	368
16.2.1.6	Vitamin B ₁₂ - kobalamin	369
16.2.2	Kyselina listová - vitamin M	370
16.2.3	Vitamin C - kyselina askorbová	371
16.2.4	Vitamin H - biotin	372
16.2.5	Ostatní sloučeniny s účinky vitaminů	373
17.	Hormony	377
17.1	Hormony – aminokyseliny	379
17.2	Peptidové hormony	381
17.2.1	Hormony hypothalamu a hypofýzy	381
17.2.2	Hormony slinivky břišní	383
17.3	Steroidní hormony	384
17.3.1	Estrogeny	385
17.3.2	Inhibitory estrogenů	387
17.3.3	Gestageny	389
17.3.4	Androgeny a anabolika	389

17.3.5	Hormony kůry nadledvin (adrenokortikosteroidy)	390
18.	Informační zdroje ve farmakochemii	395
	Literatura	397
	Rejstřík	401



1. ÚVOD

V úvodu této publikace stručně vymezíme předmět farmakochemie a definujeme nezbytné základní pojmy.

Farmacie je obor zabývající se výzkumem, výrobou, kontrolou a vydáváním léčiv. Dělí se na **farmacii galenickou** a na **farmaceutickou chemii - farmakochemii**. **Galenika** jsou léčiva připravovaná většinou z přírodních materiálů (drog) jednoduchými, většinou fyzikálními postupy (např. mícháním, rozpouštěním apod.). **Farmakochemie** je vědní obor zabývající se studiem tzv. **chemických léčiv (chemoterapeutik)** a farmaceutických pomocných látek, které jsou dostupné metodami chemické syntézy. Jde o interdisciplinární obor, zahrnující v současné době organickou syntézu, biochemii, molekulární biologii, farmakologii, toxikologii a mnohé další vědní obory.

Farmakochemie se dále člení na následující obory:

- **obecnou farmakochemii** zabývající se především vztahy mezi chemickou strukturou a biologickou aktivitou látek a dále pak systematikou léčiv,
- **teorii a metodiku syntézy a výroby léčiv,**
- **teorii a metodiku analytického hodnocení léčiv.**

Pojem **léčiva** velmi podrobně definuje zákon¹. Stručně lze konstatovat, že za léčiva se považují léčivé látky nebo jejich směsi anebo léčivé přípravky určené k podání lidem nebo zvířatům.

Léčivými látkami se rozumějí látky přírodního nebo syntetického původu s farmakologickým či imunologickým účinkem nebo látky ovlivňující metabolismus. Tyto látky slouží k prevenci, k léčení a mírnění chorob, k diagnostice a k ovlivňování fyziologických funkcí. Do oboru farmakochemie patří samozřejmě především léčivé látky syntetického původu, avšak přesnou hranici nelze vymezit. Např. námelové alkaloidy (viz odd. 8.2.1) se izolují z přírodního materiálu - z námele vypěstovaného na žitu záměrně infikovaném paličkovicí nachovou (*Claviceps purpurea*) - většinou se však dále synteticky modifikují.

Léčivými přípravky se rozumějí přípravky získané technologickým zpracováním léčivých a pomocných látek do určité lékové formy, balené ve vhodných obalech a náležitě označené. **Humánní** léčivé přípravky jsou určeny k podání lidem, **veterinární** léčivé přípravky k podání zvířatům.

Pomocné látky jsou složky léčivých přípravků bez vlastního léčebného účinku. Umožňují a usnadňují však výrobu, přípravu, uchovávání a aplikaci léčivých přípravků, případně mohou příznivě ovlivňovat farmakokinetické vlastnosti (biologickou dostupnost) přítomných léčivých látek (viz odd. 3.1).

Léková forma představuje způsob úpravy léčiva do formy vhodné pro léčebné použití. Léková forma musí být přizpůsobena požadované cestě přívodu léčiva do organismu a musí respektovat jeho fyzikálně-chemické vlastnosti. Podle způsobu podání se lékové formy dělí na **enterální**² (podávané prostřednictvím trávicí trubice) a **parenterální** (podávané mimo trávicí trubici). Nejobvyklejší enterální cesta podání je

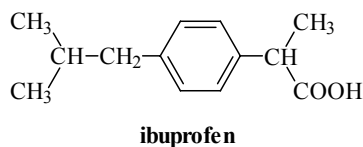
¹ Zákon o léčivech č. 79/1997 Sb. ve znění zákona č. 153/2000 Sb.

² Z řeckého *enteron* = střevo.

per os¹ (ústý). Takto se podávají např. **tablety**, **dražé** (potahované tablety), prášky v **kapslích**, **roztoky**, **suspenze** a **emulze**. **Per rectum**² (konečníkem) se podávají **čípky**. Parenterální lékové formy jsou **injekce**, **infúze**, **inhalované plyny** či **aerosoly** a zevně podávané **zásypy**, **masti**, **pasty**, **krémy**, **pěny**, **náplasti** aj. Vazbou léčiva na vhodnou matici (např. na některé polymery) lze docílit jeho postupného uvolňování v průběhu delšího časového intervalu, tzv. **protrahovaného** účinku léčiva.

Proléčiva (synonyma: **profarmaka**, **prodrugs**) jsou neúčinné prekurzory, ze kterých vznikají účinné látky teprve metabolickými pochody v organismu. Hlavním důvodem přípravy proléčiv je modifikace nevhodných vlastností některých léčiv, kterými mohou být např. jejich příliš malá či naopak velká rozpustnost a z ní vyplývající omezená dostupnost pro cílové tkáně, nespecifický účinek, malá stabilita, dráždivost, nepříjemná chuť či zápach apod.

V závěru této kapitoly se ještě zmíníme o názvosloví léčiv. Každé syntetické léčivo je chemická sloučenina, kterou můžeme pojmenovat systematickým názvoslovím podle IUPAC. Tyto názvy se však většinou v praxi nepoužívají, neboť bývají příliš dlouhé a málo přehledné. Proto má každé léčivo tzv. **generický název** či **INN** (*International Non-Proprietary Name*)³, který nejčastěji vzniká zkrácením názvu systematického. Generický název je evidován Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a pod tímto názvem lze údaje o příslušném léčivu vyhledat nejen ve farmaceutické literatuře (např. v lékopisech⁴), nýbrž i v literatuře chemické (např. v *Chemical Abstracts*). Různé farmaceutické společnosti vyrábějí totéž léčivo pod různými obchodními názvy (trade names); tyto názvy představují obchodní značku, která bývá předmětem chránění. Jako příklad lze uvést analgetikum a protizánětlivou látku **ibuprofen**. Její systematický název je kyselina (±) 2-(4-isobutylfenyl)propanová a na trhu se prodává pod nejrůznějšími obchodními názvy (AKTREN, BRUFEN, DOLGIT, EXNEURAL, IBUMERCK, MOTRIN, NUROFEN a mnohé další).

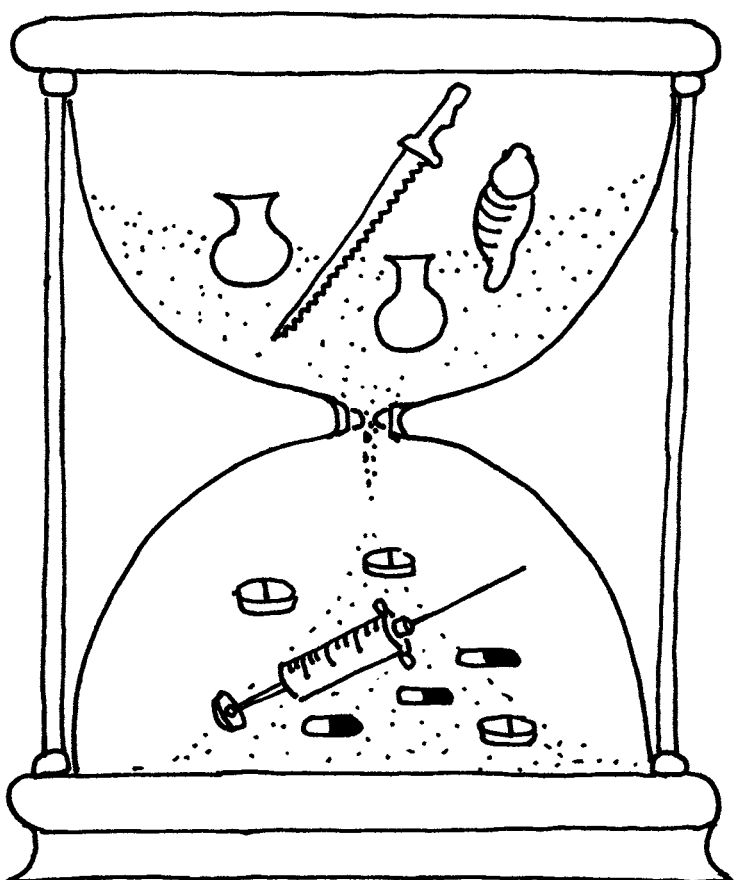


¹ Lat. *per* = skrz, *os*, *oris* = ústa).

² Lat. *rectum* = konečník.

³ Generické názvy lze v literatuře v závislosti na zemi původu nalézt rovněž pod označením BAN (*British Approved Names*), USAN (*United States Adopted Names*) či JAN (*Japanese Approved Names*).

⁴ Lékopis (pharmacopoeia) je farmaceutická literatura mající pro daný stát či oblast normativní charakter - např. Český lékopis, *US Pharmacopoeia*, *British Pharmacopoeia*, *European Pharmacopoeia* (pro země EC). Kromě údajů o struktuře, chemickém a generickém názvu, vlastnostech látky a základních informacích o jejím dávkování uvádějí i předpisy pro analytické hodnocení.



2. HISTORIE LÉČIV

Používání různých látek k léčebným účelům je staré jako lidstvo samo. V průběhu historie prodělal způsob získávání a aplikace léčiv pozoruhodný vývoj. Na jeho počátku byla léčiva připravovaná výhradně z přírodních zdrojů, vzniklá na základě zkušeností lidového léčitelství. Na jeho konci jsou průmyslově vyráběná chemoterapeutika definovaného složení a účinku. Moderní chemoterapeutika jsou výsledkem racionálního výběru prováděného v rámci cíleného farmaceutického výzkumu a představují většinu z léčiv používaných v současné době.

V historii léčiv lze rozlišit několik vývojových etap.

V průběhu několika tisíciletí, v tzv. **etapě přírodních léčiv**, bylo empiricky, metodou pokus-omyl, nashromážděno obrovské množství poznatků o účincích různých přírodních látek na lidský organismus. Jednalo se přitom nejen o účinky léčivé. Bylo objeveno i psychotropní působení různých materiálů, jako omamné účinky opia (viz odd. 6.2), psychostimulační účinky listů koky (viz odst. 7.4.6 a odd. 9.1) aj. Byly získány a využívány i poznatky toxikologické - např. znalost tzv. šípových jedů - kurare (viz odst. 9.2.1). Tato etapa, charakterizovaná výhradním používáním přírodních materiálů k přípravě léků, trvala v Evropě zhruba do 16. století. Léčiva vzniklá v této etapě se často označují jako **léčiva první generace**.

Počátky používání chemických léčiv jsou spojeny s rozvojem alchymie v období renesance. Z alchymie vyšel i Paracelsus¹, který hlásal, že posláním alchymie není transmutace různých látek ve zlato, nýbrž hledání nových léků proti nemocem. Paracelsus předpokládal, že látky chemického původu jsou jako léčiva rovnocenné látkám přírodním. Zdůrazňoval význam pozorování a experimentu. Formuloval vztah mezi dávkou a toxicitou („nevratnost účinku činí z látky jed“). Svým učením položil základy **iatrochemie**², předchůdkyně farmaceutické chemie. Základní ideou iatrochemie je představa, že příčinou špatné funkce organismu jsou změny v jeho chemickém složení. Úkolem lékařů pak je vhodnými (chemickými) prostředky tento stav napravit. Iatrochemici zavedli do léčebné praxe používání anorganických látek, především jednoduchých sloučenin kovů (oxidů, sulfidů, solí).

Pokrok, ke kterému došlo v oblasti experimentální chemie na přelomu 18. a 19. století, umožnil izolaci řady organických látek obsažených v přírodním materiálu. Jednou z největších osobností uvedeného období byl Scheele³, který získal v čistém stavu např. glycerol, kyselinu benzoovou, jablečnou, vinnou a močovou. Velkým přínosem pro rozvoj farmaceutické chemie byla izolace alkaloidu **morfinu** (viz odd. 6.2) z opia, kterou provedl roku 1803 Sertürner.

Bouřlivý rozvoj chemie v průběhu 19. století dal vzniknout specializovanému farmaceutickému průmyslu. Průmyslově se začalo izolovat antimalarikum a antipyretikum **chinin** z kůry chininovníku (viz odst. 14.5.1). Objevila se první organická léčiva, pro jejichž struktury neexistuje v přírodě obdoba - inhalační anestetika

¹ Paracelsus, vl. jménem Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493 - 1541) byl švýcarský lékař, přírodovědec, filosof a alchymista. Působil na řadě míst v Evropě, mj. i na Moravě.

² Z řeckého *iatros* = lékař.

³ Karl Wilhelm Scheele (1742 - 1786) byl švédský lékárník a chemik. Známy je též objevem kyslíku (1774).

diethylether a **chloroform** (viz odst. 7.2.1), sedativum a hypnotikum **chloralhydrát** (viz odd. 7.3), antipyretikum a analgetikum acetanilid - **antifebrin** (viz odst. 6.1.1) a mnohé další. Roku 1874 vypracovali Kolbe a Schmitt průmyslově schůdnou syntézu **kyseliny salicylové**, látky s antipyretickými účinky, která byla poprvé izolována již v roce 1838 z glykosidu salicinu obsaženého ve vrbové kůře (viz odst. 6.1.2).

Chemická léčiva z období iatrochemie a z období extenzivního rozvoje organické chemie v 19. století se označují jako **léčiva druhé generace**. Lze je obecně charakterizovat jako jednodušší směsi sloučenin či chemická individua, u kterých bylo postupně poznáváno jejich chemické složení a struktura. Znalosti o biologické aktivitě těchto látek byly získávány empiricky, často vlivem náhody.

Za významný mezník ve vývoji chemických léčiv je považována Knorrova¹ syntéza antipyretika **fenazonu** (ANTIPYRINU) roku 1883 (viz odst. 6.1.5). Význam této Knorrové syntézy nespočíval ani tolik v antipyrinu samém, přestože se jednalo o účinné a dlouho používané antipyretikum, od kterého byly později odvozeny ještě další deriváty (např. **aminofenazon** - viz odst. 6.1.5), nýbrž spíše v přístupu k hledání nových léčiv. Původním Knorrovým záměrem byla totiž příprava zjednodušeného analoga chininu s antipyretickým účinkem. Představa, že stejnou či podobnou biologickou účinnost mohou mít i analoga matečné sloučeniny, znamenala počátek skutečného farmaceutického výzkumu. Snaha o zjednodušení struktury léčiv a jejich obměny vedla v řadě případů k rozpoznání tzv. **nepostradatelného** či **esenciálního** strukturního fragmentu molekuly, který určuje biologickou aktivitu látek. Výsledkem uvedeného přístupu jsou např. strukturně velmi jednoduchá periferní myorelaxancia **dekamethonium** a **suxamethonium** odvozená od **tubokurarinu** (viz odd. 9.2) a celá řada neurotropních spasmolytik odvozených od přírodních tropanových alkaloidů **atropinu** a **skopolaminu** (viz odst. 8.4.1).

Látky, které vznikly cílenou obměnou struktury sloučenin přírodního či syntetického původu o známém biologickém účinku, se považují za **léčiva třetí generace**. Popsaný heuristický přístup se dodnes uplatňuje ve farmaceutickém výzkumu jako jedna z metod pro vyhledávání nových léčiv.

Rozvoj biochemie ve 20. století významně ovlivnil i vývoj léčiv. Biochemie umožnila vysvětlit podstatu transportu, distribuce, metabolismu a vylučování léčiv z organismu. V řadě případů se podařilo odhalit též strukturu **receptorů**, tj. specializovaných vazebných míst v buňce, která po interakci s látkami komplementárních chemických struktur navozují charakteristickou odpověď organismu. Vznikl nový vědní obor zvaný **farmakologie**, který se zabývá vzájemnými interakcemi léčiva a organismu (viz kap. 3).

Ve 2. polovině 20. století se začal rozvíjet obor v literatuře často označovaný jako **QSAR** (*Quantitative Structure-Activity Relationships* - viz odst. 4.1.2 a 4.1.4). Znalost vztahů mezi strukturou chemických látek a jejich biologickou aktivitou by teoreticky umožňovala predikovat biologickou aktivitu i u těch látek, které dosud nebyly syntetizovány, a tak racionalizovat proces vyhledávání nových léčiv, pesticidů, herbicidů apod. Farmaka, jejichž struktura byla navržena s využitím korelačních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou sloučenin, se označují jako **léčiva čtvrté**

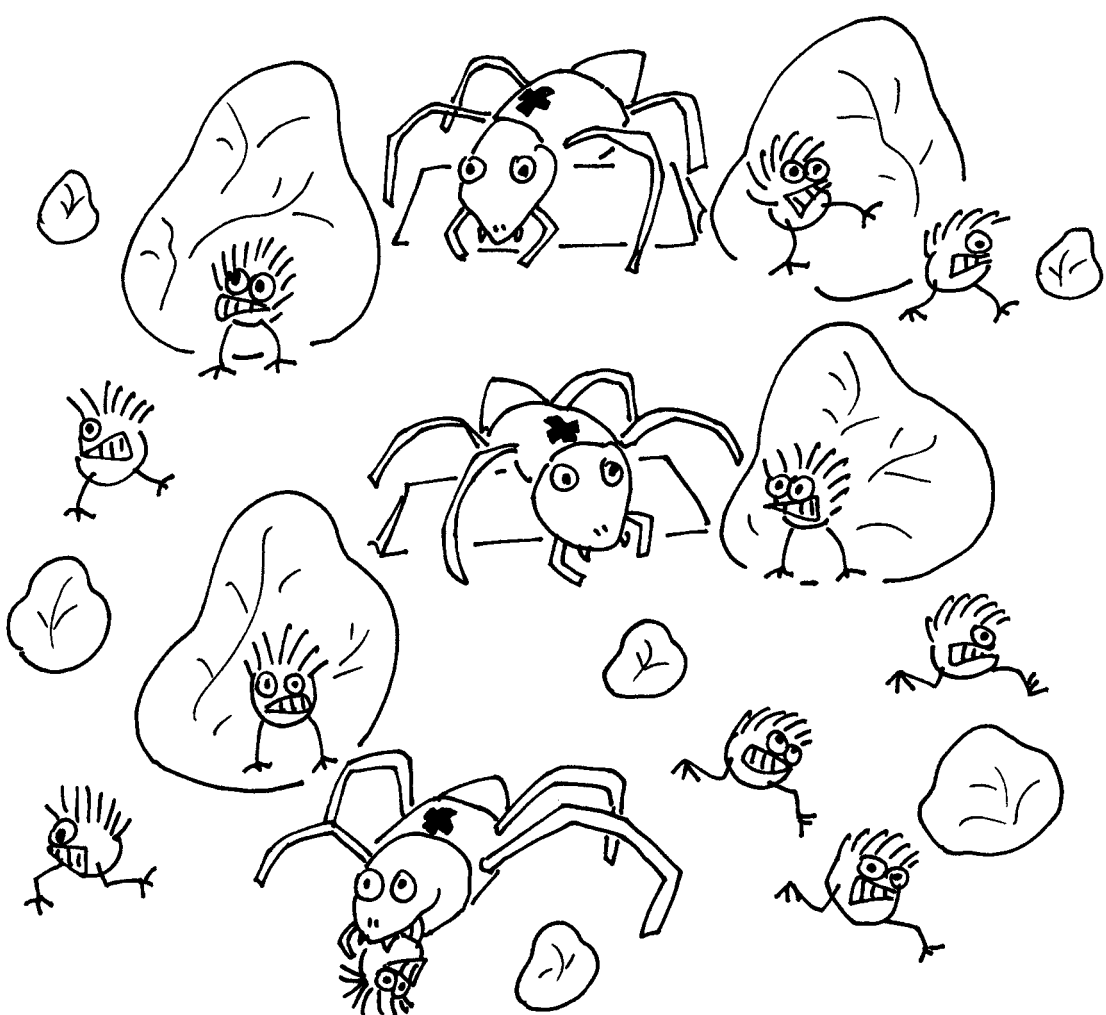
¹ Ludwig Knorr (1859 - 1921) byl německý organický chemik, profesor university v Jeně. Pracoval především v oblasti heterocyklických sloučenin.

generace. Metody QSAR se významně uplatnily např. při vývoji nesteroidních protizánětlivých látek.

V posledních letech se objevil zcela nový přístup k vyhledávání látek s biologickou aktivitou. Jde o **kombinatoriální chemii**, kterou se připravují tzv. **chemické knihovny** (viz odst. 4.1.5). Prvními chemickými knihovnami byly knihovny peptidů připravené s využitím techniky syntézy na pevné fázi. V posledním desetiletí však byla syntetizována celá řada chemických knihoven odvozených i od jiných typů sloučenin. Tato metodika umožňuje provést neobyčejně rychle a s relativně nízkými náklady syntézu a základní screening biologické aktivity stovek až deseti tisíců sloučenin. Farmaka vzniklá s využitím kombinatoriální chemie lze plným právem považovat za další generaci léčiv.

Na rozdíl od té části farmaceutického výzkumu, která se zabývá vyhledáváním nových biologicky aktivních látek, doznala oblast hodnocení a testování nových léčiv nejpodstatnějších změn teprve v posledních desetiletích. Tragické případy poškození pacientů vyvolané nepoznanými vedlejšími účinky léků, vedly ke značnému zpřísnění testování nových potenciálních léčiv a jejich schvalovacího řízení. Asi nejznámějším případem léčiva s nežádoucími vedlejšími účinky bylo hypnotikum **thalidomid** (viz odst. 4.1.1), uvedené na trh jako racemát v první polovině 50. let 20. století. Jeden ze stereoisomerů uvedené látky má teratogenní účinky. Ženy, které tento lék užívaly v době těhotenství ve větších dávkách, porodily v řadě případů malformované děti. V tomto případě sehrála nepříznivou roli i skutečnost, že teratogenita thalidomidu je druhově specifická a u pokusných zvířat se neprojevila.

Poslední desetiletí rovněž významně ovlivnila farmaceutickou výrobu. V zájmu ochrany spotřebitele (pacienta) uzákonily všechny vyspělé státy závazná pravidla pro farmaceutickou výrobu, nazývané **správná výrobní praxe** (SVP), anglicky *Good Manufacturing Practise* (GMP) (viz odd. 5.2). Cílem uvedených opatření je minimalizace rizika, že by se v důsledku selhání lidského faktoru či jinou nešťastnou souhrou okolností ve farmaceutické výrobě dostal na trh lék nevyhovující kvality či jinak nevhodný pro použití v humánní či veterinární medicíně.



3. ZÁKLADNÍ POJMY Z FARMAKOLOGIE

Farmakologie je vědní obor studující interakce léčiv s organismy¹. Tyto interakce jsou vzájemné - léčivo působí na organismus a současně je vystaveno účinkům organismu. Farmakologie má dvě základní součásti.

Farmakodynamika se zabývá mechanismem účinku léčiv (tj. působením léčiva na organismus) a je proto považována za základ farmakologie.

Farmakokinetika se zabývá osudem léčiv v organismu (tj. působením organismu na léčivo). Předmětem jejího studia je absorpce, distribuce a metabolismus léčiva, jeho eliminace z organismu a v neposlední řadě též časový průběh koncentrace léčiva v různých tkáních a tělních tekutinách.

Vzhledem k tomu, že vlastnímu účinku léčiva předchází jeho transport k cílovému receptoru, budeme se nejprve zabývat farmakokinetikou.

3.1 Farmakokinetika

3.1.1 Mechanismy transportu léčiv v organismu

Pro účely farmakokinetické analýzy se organismus považuje za systém vzájemně propojených součástí nazývaných **kompartmenty**. Kompartmentem se nazývá prostor, v jehož celém objemu jsou hodnoty různých parametrů charakterizujících pohyb a chování léčiva konstantní (difuzní koeficient, stupeň disociace apod.). Za hlavní kompartmenty se považují krevní plazma (event. i krev), intracelulární a extracelulární tekutiny, tuková tkáň apod. Jednotlivé kompartmenty jsou od sebe odděleny bariérami, které mají pro různé typy látek rozdílnou propustnost. Těmito bariérami jsou nejčastěji **membrány**.

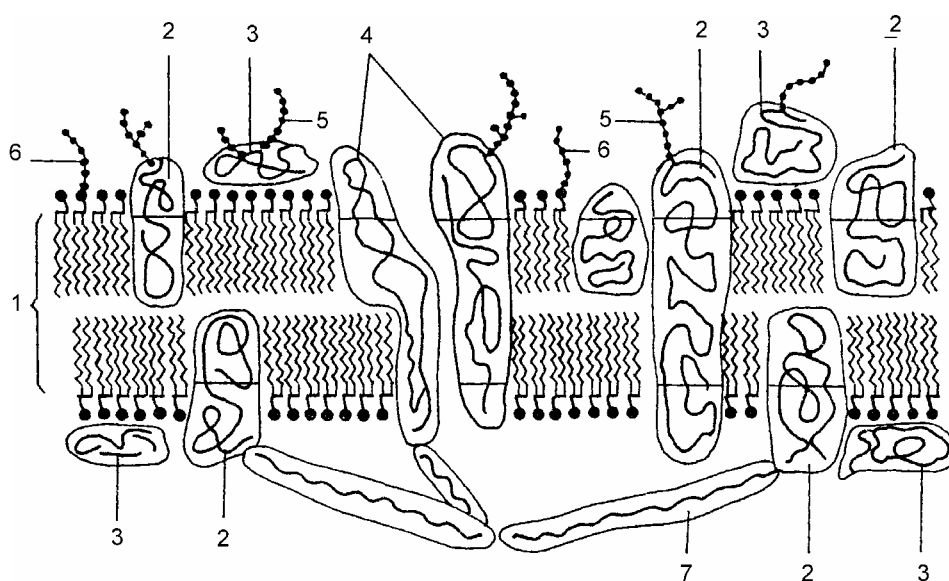
Membrány (obr. 3.1.) jsou tvořeny dvojvrstvou fosfolipidů poutaných k sobě hydrofobními interakcemi. Polární, hydrofilní skupiny (tzv. „hlavy“) molekul fosfolipidů směřují vně membrány, hydrofobní alkylové řetězce jsou orientovány do nitra dvojvrstvy. V této dvojvrstvě jsou svými hydrofobními částmi rovněž „zakotveny“ různé proteiny, které účinkují jako enzymy, iontové kanály či pumpy, receptory apod. Membrána je útvaru dynamickým a jednotlivé molekuly se v ní mohou pomalu přemísťovat. Uvedený model membrány se často nazývá **tekutou mozaikou**.

Látky prostupují membránami různými mechanismy. Ve většině případů se jedná buď o tzv. pasivní nebo aktivní transport.

Pasivní transport se děje difuzí probíhající ve směru koncentračního gradientu a nevyžaduje dodávání energie. Schopnost látek překonávat membrány pasivním

¹ V širším pojetí je farmakologie definována jako věda zabývající se interakcemi xenobiotik, tj. cizorodých látek (z řeckého *xenos* = cizí a *bios* = živý), s organismem a zahrnuje tedy i toxikologii.

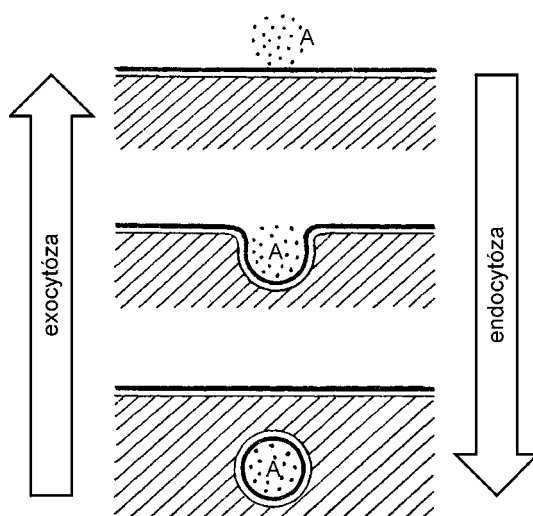
transportem závisí především na jejich lipofilitě. Pro vyjádření míry lipofility určité látky slouží hodnota jejího rozdělovacího koeficientu v systému 1-oktanol a voda (viz odst. 4.1.2). Přitom však je třeba mít na paměti, že pokud jde o látku mající charakter slabé kyseliny nebo báze, bude hodnota jejího rozdělovacího koeficientu mezi 1-oktanol a vodu záviset na pH, neboť ionizované formy jsou hydrofilnější. Proto se v těchto případech při stanovení rozdělovacího koeficientu používá jako vodná fáze tlumivý roztok (pufr) o hodnotě pH odpovídající tělním tekutinám (7,3 až 7,5). U léčiva, které je buď slabou kyselinou či zásadou, závisí rychlost jeho transportu přes lipidické membrány v organismu na stupni ionizace daném hodnotou pK_a příslušné konjugované kyseliny.



Obr. 3.1 Struktura membrány. Lipidová dvojvrstva (1) s integrálními (2) a periferními (3) bílkovinami. Příklad transmembránové integrální bílkoviny (4) vytvářející kanál v membráně. Na vnější straně membrány jsou vázány sacharidy na bílkoviny (5) a na polární části některých lipidů (6). Vnitřní strana membrány bývá zpevněna vláknitými bílkovinami (7). (Vodrážka Z., Krechl J.: *Bioorganická chemie*. Str. 419. SNTL, Praha 1991.)

Aktivní transport je zprostředkovaný specializovanými membránovými strukturami, jako jsou transportní proteiny, iontové kanály apod. Uvedený transport může probíhat proti koncentračnímu gradientu a k jeho uskutečnění je obvykle nezbytná energie získávaná štěpením adenosintrifosfátu (ATP). Nezbytnou podmínkou aktivního transportu pomocí transportních proteinů je schopnost dané látky vytvořit komplex s příslušnou bílkovinou. Transport léčiv iontovými kanály je málo obvyklý. Výjimku tvoří léčiva, která jsou anorganickými iontovými sloučeninami (např. uhličitan lithný používaný při léčbě některých psychóz viz odst. 7.4.2).

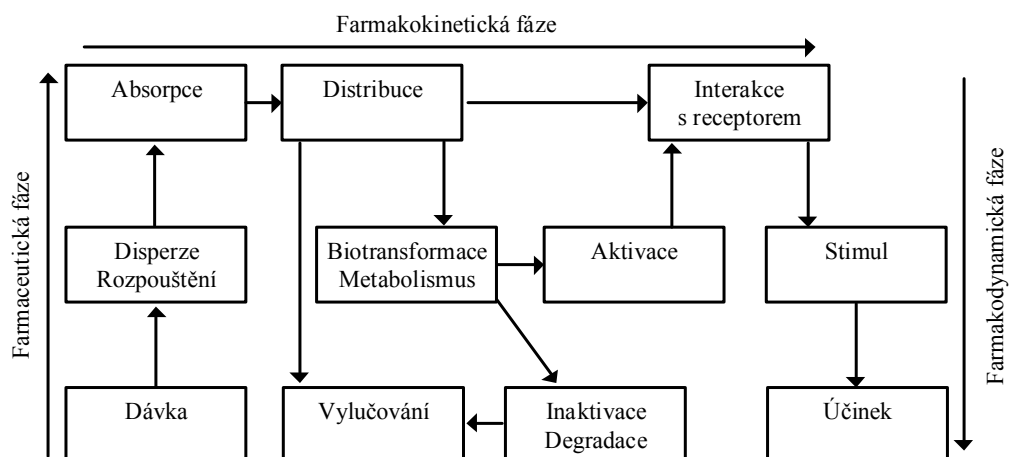
Pro úplnost je třeba zmínit ještě další mechanismy transportu látek přes buněčné membrány. Např. při transportu makromolekulárních látek přes membrány nebo při uvolňování neurotransmiterů z nervových buněk se uplatňuje **exocytóza** a **endocytóza** (obr. 3.2.). V prvním případě se jedná o proces, kterým se vylučují látky obsažené uvnitř buňky ve **vesiklech** - sférických útvech ohraničených lipidovou dvojvrstvou obdobnou buněčné membráně. Vesikly se po fúzi s buněčnou membránou otevrou do extracelulárního prostoru a uvolní svůj obsah; dvojvrstva vesiklu se poté stává součástí buněčné membrány. Endocytóza je pochod opačný. Dochází při něm ke vchlípení části buněčné membrány do nitra buňky. Do takto vzniklého prostoru se dostává část extracelulární tekutiny s látkami v ní obsaženými. V poslední fázi endocytózy se vchlípená část zcela uzavře a ve formě vesiklu se oddělí od buněčné stěny.



Obr. 3.2 Endocytóza a exocytóza - schéma transportu látky (A) přes membránu. (Vodrážka Z., Krechl J.: *Bioorganická chemie*. Str. 427. SNTL, Praha 1991.)

3.1.2 Osud léčiva v organismu

Osud léčiva v organismu je schematicky znázorněn na obr. 3.3. Z uvedeného obrázku zahrnujícího i farmakodynamickou fázi působení léčiva, je zřejmé, že interakce léčivo-organismus jsou poměrně komplikované a představují soubor propojených a vzájemně podmíněných procesů. Výsledné farmakokinetické chování léčiva závisí na míře uplatnění jednotlivých procesů uvedených ve schématu. Všimněme si alespoň nejvýznamnějších z nich.



Obr. 3.3 Osud léčiva v organismu

Distribuci léčiva v organismu významně ovlivňuje jeho vazba na proteiny krevní plasmy. Pevnost této vazby vyjadřuje hodnota rovnovážné konstanty K (rovn. 3.1)

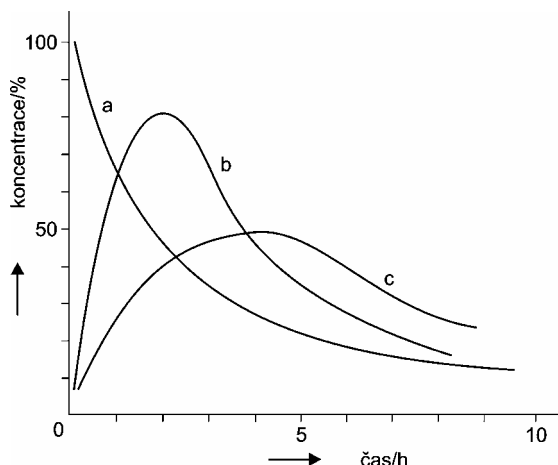
$$K = \frac{c_{LP}}{c_L \cdot c_P} \quad (3.1)$$

kde c_L je rovnovážná koncentrace volného léčiva, c_P - rovnovážná koncentrace volného proteinu a c_{LP} rovnovážná koncentrace komplexu léčivo - protein. Pouze volné, nevázané léčivo může podléhat farmakokinetickým procesům, jako je biotransformace a eliminace, a pouze volné léčivo může vykazovat farmakodynamické účinky. Vazba na proteiny krevní plazmy tak může limitovat koncentraci volného léčiva v cílové oblasti. Na druhé straně však komplex léčiva s proteinem představuje zásobní formu (depot). Klesne-li z jakéhokoliv důvodu koncentrace c_L volného léčiva, rozpadem komplexu léčivo-protein se obnoví rovnovážné složení podle rovn. (3.1).

Léčivo ve volné formě je v organismu většinou vystaveno působení nespecifických enzymových reakcí, při kterých dochází k jeho přeměnám (**biotransformaci, metabolismu**) na látky lépe rozpustné ve vodě, a proto schopné vyloučení (**exkrece**) z organismu. Při biotransformaci mohou vznikat metabolity, které vykazují stejný farmakologický účinek jako původní látka. Metabolická přeměna však může vést k neúčinné látce (**inaktivace, detoxikace**) nebo naopak k látce účinnější (**aktivace**). Jsou známy i případy, kdy metabolickými přeměnami vzniká látka toxická nebo výrazně toxičtější než látka původní (např. přeměna methanolu na formaldehyd). Jen výjimečně nedochází v organismu k biotransformaci látek. Biotransformace je většinou dvoustupňový proces. V první fázi probíhá oxidace, redukce nebo hydrolýza látky za vzniku metabolitů, které jsou obvykle polárnější a tudíž lépe rozpustné v tělních

tekutinách než původní látka. V druhé fázi probíhají konjugační (syntetické) reakce s endogenními produkty normálního metabolismu a vzniklý konjugát, který je ve vodě rozpustný, se vylučuje převážně močí, stolicí a potem.

Výše diskutované pochody ovlivňují průběh závislosti koncentrace léčiva v organismu na čase. Typické příklady těchto závislostí znázorňuje obr. 3.4. Analýzou uvedených křivek lze získat řadu farmakokinetických parametrů charakterizujících distribuci a eliminaci látky z organismu. Jejich detailní popis a diskuse však přesahuje rámec tohoto textu. Zájemce o tuto problematiku proto odkazujeme na některou z učebnic farmakologie [1-3].

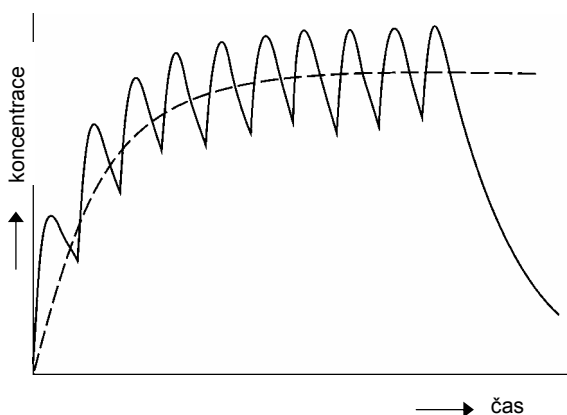


Obr. 3.4 Závislost koncentrace látky v krvi na čase (koncentrace je udána v % výchozího stavu). (a) - jednorázové intravenózní podání (koncentrace závisí pouze na rychlosti eliminace; absorpce je okamžitá); (b) a (c) - jednorázové perorální podání (koncentrace závisí na poměru rychlosti absorpce a distribuce léčiva k jeho biotransformaci a eliminaci). (Kuchař M., Rejholec V.: *Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou*. Str. 27. Academia, Praha 1987.)

Pro úspěšné léčení je ve většině případů nezbytné udržovat určitou koncentraci léčiva v organismu po delší dobu. Proto se léčiva podávají opakovaně, v menších dávkách (obr. 3.5). Předmětem studia **klinické farmakokinetiky** je optimalizace dávkovacího režimu, tj. velikosti jednotlivých dávek léčiva, způsobu jejich podání, intervalů mezi dávkami a celkové doba terapie.

V případě dlouhodobých terapií se preferuje podávání léků s prodlouženou dobou účinku. Prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami léčiva méně obtěžuje pacienta a snižuje pravděpodobnost vynechání dávky v důsledku opomenutí (toto hledisko je významné zejména u starších osob). Retenci léčiva v organismu lze zvýšit vhodnými obměnami jeho struktury. Tento přístup je však značně komplikovaný (znamená vlastně vývoj nového léčiva) a nemusí vždy vést k cíli. Zcela odlišný přístup představuje použití lékové formy umožňující řízené dlouhodobé uvolňování léčiva z vhodné matrice. Jako příklad lze uvést transdermální léčiva uvolňující se ze speciálních

náplastí a procházející pomalu přes kůži nebo léčiva vázaná (ať již kovalentně či formou slabých interakcí fyzikálního charakteru) na biokompatibilní polymery vpravené do těla ve formě implantátů apod.



Obr. 3.5. Typický průběh závislosti koncentrace léčiva v krvi na čase při opakovaném podání. (Hynie S.: *Farmakologie v kostce*. Str. 53. Triton, Praha 1999.)

3.2 Farmakodynamika

3.2.1 Specifické mechanismy účinku léčiv

Účinek léčiv je důsledkem jejich interakcí se specifickými biopolymery (nejčastěji proteiny) v organismu, tzv. **receptory**¹. Navázání léčiva na receptor je ve většině případů zprostředkováno různými typy slabých interakcí. V první fázi se převážně uplatňují atraktivní elektrostatické síly (ion-ion, ion-dipól apod.). V následující fázi dochází k orientaci molekuly léčiva a jejímu konformačnímu přizpůsobení tvaru receptoru a nakonec k fixaci na receptor prostřednictvím vodíkových můstků, CT-interakcí, hydrofobních interakcí a van der Waalsových sil. Výsledkem je vznik komplexu s minimálním obsahem Gibbsovy energie. Na uvedený proces lze rovněž pohlížet jako na vznik supramolekulární struktury koordinací ligandu (léčiva) k receptoru. V řadě případů se již podařilo izolovat a charakterizovat receptory a určit jejich prostorovou strukturu, což má nesmírný význam pro vývoj nových léčiv.

¹ Existenci receptorů předpověděl již v 19. století Paul Ehrlich (1854 - 1915), německý lékař, profesor berlínské university, nositel Nobelovy ceny za objevy v oblasti imunologie (1908). K jeho významným objevům patří též arsfenamin - SALVARSAN, první účinný lék proti syfilidě.

Vazba léčiva k receptoru je provázena změnami konformace biopolymeru, které mění celou řadu jeho vlastností, a tak zahajují sled biochemických pochodů vedoucích k buněčné odezvě¹. Velice často vazba jednoho ligandu na specifické místo molekuly proteinu ovlivňuje vazbu jiného ligandu na zcela jiném místě téže molekuly proteinu. V takovém případě hovoříme o **allosterické interakci**². Allosterický efekt představuje významný prvek regulace a přenosu signálu od receptoru směrem k systémům odpovědným za buněčnou odezvu.

Přirozenými ligandy receptorů v organismu jsou různé endogenní látky, jako **hormony**, **neurotransmitéry**, **autakoidy** (tzv. lokální hormony působící pouze v místě svého vzniku) apod. Látky, které po navázání na receptor vyvolávají podobné účinky jako přirozené ligandy, nazýváme **agonisty** příslušného endogenního působku. Látky, které brání účinku endogenních působků, nazýváme jejich **antagonisty**. Terapeutický význam mohou mít za různých okolností jak agonisté napodobující účinky endogenních působků (tzv. **mimetika**), tak antagonisté, kteří blokují patologicky aktivované funkce.

Účinek léčiva závisí na mnoha okolnostech. Především je to jeho schopnost vyvolat po vytvoření komplexu s receptorem požadovanou odezvu. Škála míry účinku bývá široká - od tzv. **čistých agonistů** vyvolávajících prakticky identickou odezvu jako přirozený ligand až po **čisté antagonisty**, jejichž vazba na receptor nevyvolá žádnou odezvu. Významnou roli v tomto procesu hraje rovněž afinita léčiva k receptoru, která určuje koncentraci léčiva potřebnou k vytvoření dostatečného počtu komplexů léčivo-receptor pro dosažení požadované odezvy. Afinita léčiva k receptoru je významná zejména u antagonistů. Dosud jsme uvažovali pouze vratnou vazbu ligandu k receptoru. V takovém případě léčivo soutěží o receptor s endogenním působkem (**kompetitivní antagonismus**). Někdy však je afinita ligandu k receptoru tak vysoká, že se váže prakticky nevratně (v krajním případě se může ligand po vzniku komplexu navázat dokonce kovalentní vazbou). Tehdy hovoříme o **ireverzibilním antagonismu**.

3.2.2 Nespecifické mechanismy účinku léčiv

Některé typy léčiv působí nespecificky a jejich účinek vyplývá pouze z obecných fyzikálně-chemických vlastností. Jedná se především o inhalační anestetika (viz odd. 7.2.1), která se díky své lipofilitě rozpouští v neuronálních membránách, mění jejich fyzikálně-chemické vlastnosti, a tak ovlivňují přenos nervového vzruchu. Jako další příklady lze uvést látky upravující pH žaludečních šťav (antacida - viz odst. 12.1.1), látky mechanicky kryjící povrch (cytoprotektiva - viz odd. 12.1.3), adsorbenty apod.

¹ Třebaže zde hovoříme o interakci léčiva s receptorem, uvedené úvahy lze zobecnit na jakákoliv xenobiotika.

² Z řeckého *allos* = jiný a *stereos* = prostor.



4. VÝVOJ NOVÝCH LÉČIV

Jak již bylo uvedeno v kap. 2, objevy prvních chemických léčiv byly víceméně dílem náhody a většinou představovaly „vedlejší produkt“ bádání v rozličných oblastech chemie. Rozvoj farmaceutického průmyslu v průběhu 20. století dal vzniknout specializovanému farmaceutickému výzkumu a oboru **medicinální chemie**, integrujícímu organickou chemii, biochemii a farmakologii a zaměřenému především na vyhledávání nových biologicky aktivních látek. Přes pokrok, kterého bylo dosaženo v této oblasti, představuje vývoj nového léčiva od zahájení výzkumu až po uvedení nového léku na trh v průměru 10 let a vyžaduje syntézu a otestování biologické aktivity cca 7 až 10 tisíc nových sloučenin, než se podaří nalézt po všech stránkách vhodnou látku tj. takovou, která vykazuje maximální požadovaný účinek při akceptovatelné úrovni vedlejších účinků a toxicity. Náklady za zavedení nového typu léčiva se proto v dnešní době odhadují na 300 až 500 milionů dolarů. Důsledkem uvedených skutečností je soustředění základního farmaceutického výzkumu, zaměřeného na vývoj nových typů léčiv, pouze do několika ekonomicky nejsilnějších farmaceutických koncernů. Objem prostředků vynakládaných na vývoj nových léčiv rovněž vyvolává silný tlak na racionalizaci metod farmaceutického výzkumu.

4.1 Metody vyhledávání biologicky aktivních látek

4.1.1 Metoda strukturních variací

Metoda strukturních variací představuje první racionální přístup k vyhledávání nových léčiv, spočívající v modifikaci struktury látky o známém biologickém účinku. Metoda je založena na představě, že za biologickou aktivitu sloučeniny bývá odpovědná pouze určitá část její struktury. Prakticky se postupuje tak, že se strukturní vzorec látky rozdělí na jednotlivé strukturní fragmenty, které se pak systematicky obměňují za jiné fragmenty nebo prvky. Cílem je zjistit, který z fragmentů původní molekuly je:

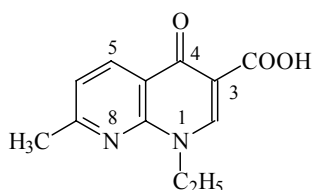
- nepostradatelný (nosný, esenciální) pro zachování biologické aktivity; tento fragment se většinou označuje jako **farmakofor**,
- zaměnitelný za jiný prvek nebo fragment bez ztráty účinnosti,
- postradatelný, tj. takový, který nemá podstatný vliv na biologickou aktivitu sledované substance.

V anglicky psané literatuře se lze často setkat s termínem *leading structure* nebo *lead*. Takto se nazývá látka, která je nejvýznamnějším a typickým představitelem určité skupiny strukturně příbuzných léčiv se stejnou indikací (obvykle to bývá první popsaná nebo nejpoužívanější látka z dané skupiny léčiv). Jejimi strukturními obměnami se pak získávají nové sloučeniny, které se pak testují jako potenciální léčiva a studuje se vliv provedených strukturních změn na různé farmakologické vlastnosti, zejména na:

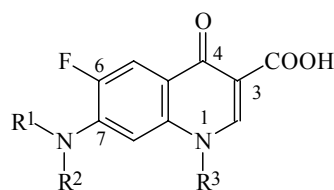
- rychlost vstřebávání léčiva v organismu a jeho transportu k cílovým receptorům,
- pevnost vazby léčiva na plazmatické a tkáňové bílkoviny,
- schopnost léčiva podléhat biotransformačním přeměnám,
- snadnost vylučování léčiva z organismu (u aplikované substance i jejích metabolitů),
- poměr biologické účinnosti léčiva k jeho toxicitě (tzv. **terapeutický index**¹).

Modifikace farmakoforu se provádějí empiricky, bez znalosti struktury receptoru, a jsou podmíněny zkušenostmi farmaceutického chemika. Jde tedy o metodu induktivní, heuristickou. Analoga vyvinutá uvedeným postupem (často jinými farmaceutickými firmami) se označují jako léčiva typu *me too*.

Za názorný příklad může sloužit **kyselina nalidixová**, užívaná jako antibakteriální chemoterapeutikum zejména při léčení infekcí močových cest (viz odst. 14.2.2). Pro biologickou aktivitu kyseliny nalidixové a jejích analogů má rozhodující úlohu 1,4-dihydro-1,8-naftyridinový nebo 1,4-dihydrochinolinový skelet s oxoskupinou v poloze 4 a karboxylovou skupinou v poloze 3. Toto seskupení nelze zaměnit bez ztráty antibakteriální aktivity, a proto představuje farmakofor uvedené skupiny léčiv. Ethylová skupina v poloze 1 je sice důležitá z hlediska antibakteriální aktivity, může však být nahrazena isosterní skupinou (viz další odstavec) a reprezentuje tudíž zaměnitelný fragment. Z výše uvedeného vyplývá, že dusíkový atom v poloze 8 představuje rovněž zaměnitelný fragment, neboť jej lze zaměnit za skupinu —CH= bez ztráty aktivity. Obměnami popsané struktury bylo zjištěno, že atom fluoru vázaný v poloze 6 zvyšuje účinnost tohoto typu sloučenin, stejně tak jako přítomnost terciární aminoskupiny v poloze 7.



kyselina nalidixová



antibakteriální chemoterapeutika 3. generace

Jednu z pracovních hypotéz využívaných v metodě strukturních variací představuje princip **isosterie**. V původním Langmuirově pojetí tento princip předpokládá, že v případě nahrazení určitého atomu nebo skupiny jiným atomem či skupinou má odvozená sloučenina podobné fyzikálně-chemické vlastnosti, pokud zůstalo zachováno rozložení elektronové hustoty. Zkušenosti však ukázaly, že v řadě případů tvar molekuly ovlivňuje biologickou účinnost více než rozložení elektronové hustoty.

Jako **bioisostery** se označují strukturně podobné látky, které mají shodný účinek na stejné biologické systémy. Často se jedná o sloučeniny vzniklé záměnou funkčních skupin, např. alkoxykarbonylová skupina —COOR za acyl —COR nebo obměny struktury amidů, jako např. RCONH— za RNHCO— . Funkční skupina však může být

¹ Terapeutický index je definován jako poměr dávky letální LD dávce terapeutické ED. K jeho vyjádření se používají hodnoty LD_5 nebo LD_{50} (dávka vyvolávající uhynutí 5, resp. 50 % jedinců ze souboru testovaných zvířat) a hodnoty ED_{95} nebo ED_{50} (dávka vyvolávající požadovanou míru terapeutického efektu u 95, resp. 50 % jedinců ze souboru testovaných zvířat).

nahrazena i heterocyklem. Např. 1,2,4-oxadiazol může být bioisosterem esteru nebo amidinu a 1*H*-tetrazol-5-yl představuje bioisoster karboxylu; podobnost v tomto případě podtrhuje i acidita tetrazolového vodíku, která je srovnatelná s aciditou karboxylové skupiny (schéma 4.1).

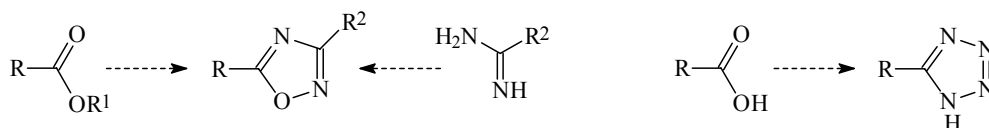
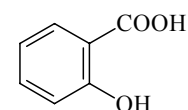


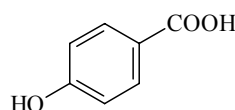
Schéma 4.1 Vznik bioisosteru záměnou funkční skupiny za heterocyklus

Prostorové uspořádání jednotlivých funkčních skupin v molekule má zásadní vliv jak na farmakokineticky významné fyzikální vlastnosti látky (např. rozpustnost, pK_a), tak na její chemickou reaktivitu. Změnou struktury biologicky aktivní látky lze proto ovlivnit jak její dostupnost v oblasti receptoru, tak její schopnost interagovat s receptorem. Následující příklady ilustrují vliv různých typů isomerie na biologickou účinnost látek.

U **konstitučních isomerů** pomineme ty případy, kdy se změnou konektivity dochází též ke změně typu sloučeniny (např. propanal - aceton či butanol - diethylether) a zmíníme jen **polohové isomery**, u nichž se mění pouze vzájemná poloha funkčních skupin. Vliv polohové isomerie na biologickou účinnost látek lze ukázat na příkladu hydroxybenzoových kyselin. Kyselina 2-hydroxybenzoová (kyselina salicylová) a zejména její *O*-acetylderivát (odst. 6.1.2) je známé antipyretikum a analgetikum. Naproti tomu estery kyseliny 4-hydroxybenzoové se používají jako dezinfekční látky a antiseptika se souborným názvem **parabeny** (odst. 14.1.4).



kyselina salicylová



kyselina 4-hydroxybenzoová

Geometrická isomerie vyplývá z nemožnosti volné rotace okolo dvojné vazby. Isomery (*E*)- a (*Z*)-¹ tak představují rozdílná chemická individua. Liší se tudíž nejen fyzikálně-chemickými vlastnostmi, nýbrž i charakterem biologických účinků. Rozdílné prostorové uspořádání má vliv na interakci s receptory. Jako příklad uvádíme butendiové kyseliny: zatímco kyselina (*E*)-2-butendiová (fumarová) se používá jako dezinficiens do nápojů nebo ve formě Fe^{2+} soli jako zdroj železa, (*Z*)-2-butendiová (maleinová) je silným iritantem.

¹ Při označování relativní polohy substituentů vázaných na atomy dvojné vazby dnes dáváme přednost uvedeným stereodeskriptorům (*E*)- a (*Z*)-, které na rozdíl od dříve používaných stereodeskriptorů *cis* a *trans* (pro vazby C=C) resp. *syn* a *anti* (pro vazby C=N a N=N) zcela jednoznačně určují polohu atomů (skupin) vůči referenční rovině.



Chiralita předpokládá existenci dvou isomerů stejné konstituce i stejného relativního rozložení jednotlivých atomů v obou molekulách, jejichž struktury však jsou vzájemně neztotožnitelné a jsou k sobě v témže vztahu jako předmět a obraz v zrcadle. Tyto isomery se shodují ve většině fyzikálních vlastností (bodů tání, bodů varu, indexu lomu, hustotě a dalších), liší se však smyslem stáčení roviny lineárně polarizovaného světla doprava (+) nebo doleva (-). Proto se často nazývají **optickými isomery**, třebaže se v současné době dává přednost označení **enantiomery** nebo **antipody**. Antipody mají shodnou chemickou reaktivitu v achirálním prostředí. Jinak tomu však je v prostředí chirálním, kde odlišné prostorové uspořádání v okolí centra chiralitativy má za následek dramatické rozdíly v reaktivitě jednotlivých antipodů. Příkladem stereoselektivních reakcí dnes existuje nepřeberné množství. Jelikož farmaka interagují v organismu s enzymovými systémy, které jsou vždy chirální, je třeba v případě chirálních farmak věnovat značnou pozornost biologické účinnosti jednotlivých enantiomerů. Rozdíly v biologických účincích antipodů jsou četné a mohou mít nedozírné následky. Tragické příklady malformovaných¹ dětí, které se v řadě případů narodily matkám užívajícím během těhotenství hypnotikum **thalidomid** (CONTERGAN) uvedené na trh v 50. letech 20. století, patří k dodnes varujícím příkladům. Z obou enantiomerů thalidomidu pouze (*S*)-isomer způsobuje poškození plodu, neboť se metabolizuje na teratogenní² (*S*)-*N*-ftalylasparagovou kyselinu (schéma 4.2), zatímco (*R*)-isomer je neškodné hypnotikum.

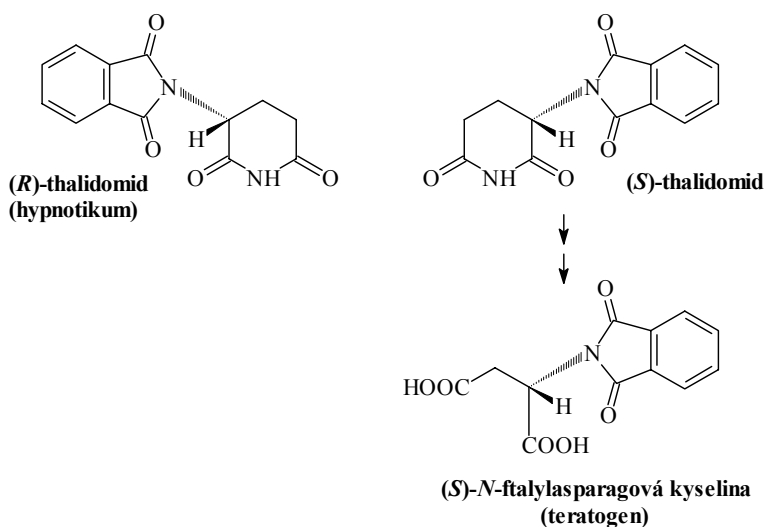


Schéma 4.2 Vznik teratogenní (*S*)-*N*-ftalylasparagové kyseliny z (*S*)-thalidomidu

¹ Malformace jsou vrozené tvarové úchyly vzniklé během vývoje plodu.

² Teratogeny jsou látky vyvolávající defektní vývoj plodu.

Stereoisomer chirálního léčiva, který vykazuje vyšší požadovanou aktivitu, se nazývá **eutomer**. Stereoisomer s nižší aktivitou nebo nižší afinitou k danému receptoru se nazývá **distomer** (často též výstižně „isomerní balast“). Poměr aktivity obou stereoisomerů, **eudismický poměr**, je mírou stereoselektivity daného systému. Uvedené pojmy byly do farmakologie zavedeny Ariensem¹.

U nových poteciálních léčiv, která mají jedno nebo i více stereogenních center, se důkladnému testování (viz odd. 4.2) podrobuje jak směs všech stereoisomerů, tak každý ze stereoisomerů zvlášť. I v případě, že z dvojice enantiomerů je distomer „pouze“ balastem a nemá žádné zřetelné nežádoucí účinky, dává se dnes přednost registraci samotného eutomeru a zřejmě není daleko doba, kdy budou registrovány **výhradně** eutomery.

Značná pozornost se věnuje i léčivům, která již byla zaregistrována a která se používají jako racemáty. V řadě případů došlo na základě výsledků farmakologických studií s oběma enantiomery k zavedení účinnějšího nebo méně toxického stereoisomeru do klinické praxe. Za všechny jmenujme alespoň racemický bupivakain **9-5a** a (*S*)-bupivakainu **9-5c** (viz odd. 9.1) nebo racemický salbutamol **8-33a** a jeho (*R*)-isomer levarbuterol **8-33b** (viz odst. 8.1.4). Zmíněný postup se ve farmakologii nazývá *chiral switch* nebo *racemate-to-single-enantiomer switch*². Nelze však zcela jednoznačně říci, že použití substance, která je čistým stereoisomerem, vede vždy ke zlepšení účinnosti a terapeutického indexu léčiva. Jako příklad lze uvést labetalol **8-55** (viz odst. 8.2.2), který má dvě stereogenní centra, a proto je směsí čtyř diastereoisomerů. Výhodou použití uvedené směsi je „vyváženost“ antihypertenzního účinku daného kombinací β-antiadrenergní aktivity (*R,R*)-isomeru a α-antiadrenergní aktivity (*S,R*)-isomeru. Kromě toho přítomnost všech diastereoisomerů údajně potlačuje hepatotoxicitu β-antiadrenergního (*R,R*)-isomeru. Tato problematika je podrobně diskutována v řadě publikací (např. v přehledné práci³).

Závěrem diskuse věnované vlivu chiralit na účinnost léčiv je třeba ještě poukázat na skutečnost, že látky, jejichž stereogenní centrum je součástí systému podlehajícího tautomerním rovnováhám⁴, nebývají konfiguračně stálé a snadno racemizují nebo za určitých podmínek (např. v organismu účinkem příslušných enzymů) mohou i téměř kvantitativně invertovat na opačný stereoisomer. Příkladem mohou být 2-arylalkanové kyseliny (viz odst. 6.4.1), představující významnou skupinu protizánětlivých látek. Přestože protizánětlivé účinky vykazují především (*S*)-isomery uvedených kyselin, většina z těchto léčiv se podává v racemické formě, neboť v organismu dochází k transformaci (*R*)-2-arylalkanových kyselin na (*S*)-2-arylalkanové

¹ Ariens E. J. et al: *Stereochemistry and biological activity of drugs*. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1983.

² V česky psané literatuře (viz citaci uvedenou v poznámce 3) se jako ekvivalent těchto anglických pojmů uvádí „racemický přesmyk“. Tento termín však nepovažujeme za příliš šťastný; přinejmenším pro organické chemiky je poněkud zavádějící.

³ Řiřicová V. et al: *Česká a slovenská farmacie* 51, 17 (2002).

⁴ Nejčastějším případem bývá asymetrický uhlík s jedním vodíkovým atomem v sousedství karbonylové skupiny (může se jednat nejen o aldehyd a keton, nýbrž i o karboxylovou kyselinu nebo její derivát). Jde se vlastně o epimerisaci v širším slova smyslu (March J.: *Advanced Organic Chemistry*, 4. vyd. Str. 528. Wiley, New York 1985).

kyseliny (schéma 4.3). (*R*)-Isomery jsou tedy *de facto* proléčivem těchto inhibitorů cyklooxygenasy.

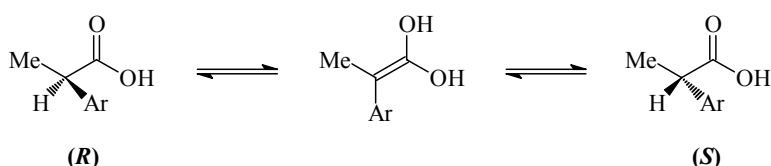


Schéma 4.3 Epimerisace (*R*)-arylalkanových kyselin

Stejně tak bylo zjištěno, že v případě thalidomidu by ani podávání samotného (*R*)-stereoisomeru nezabránilo jeho tragickým účinkům. (*R*)-Stereoisomer v organismu racemizuje výše popsaným mechanismem s poločasem reakce řádově v minutách.

4.1.2 Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou (QSAR)

Metody umožňující kvantitativní vyjádření vztahů mezi strukturou sloučenin a jejich biologickou aktivitou, v literatuře označované jako **QSAR** (z angl. *Quantitative Structure-Activity Relationships*), právem přitahují pozornost mnoha farmaceutických chemiků. Predikce biologické aktivity látek metodami QSAR má nesmírný význam pro vývoj nových léčiv, neboť může významně omezit počet syntetizovaných a testovaných sloučenin ve vyhledávací fázi farmaceutického výzkumu [4]. Kromě snížení prostředků vynakládaných na farmaceutický výzkum lze i zkrátit dobu potřebnou k uvádění nových léčiv do klinické praxe. Současné metody QSAR ještě zdaleka neumožňují návrh zcela nového léčiva od psacího stolu (či spíše od klávesnice počítače), jsou však užitečným nástrojem při vyhledávání optimální struktury v sériích příbuzných látek.

První úvahy o možnosti kvantitativního vyjádření vztahů mezi chemickou strukturou látek a jejich biologickou účinností se objevily již v 19. století, kdy Crum-Brown a Frazer¹ postulovali zcela obecný vztah mezi mírou biologického efektu Φ a parametry struktury X účinné látky (rovn. 4.1)

$$\Phi = f(X) \quad (4.1)$$

Platnost tohoto postulátu potvrdil Overton², který experimentálně odvodil vztah mezi narkotickými účinky organické látky a jejím rozdělovacím koeficientem v systému olej-voda (rovn. 4.2). Při odvozování předpokládal, že míra účinku látky bude záviset na jejím rozdělení mezi tělní tekutiny a organickou biofází, které modeloval výše zmíněným systémem voda-olej.

¹ Lit. [4], str. 15.

² Overton E.: Z. Phys. Chem. 22, 189 (1897).

$$\log \frac{1}{C} = 0,94 \log P_{ol} + 0,87 \quad (4.2)$$

V rovn. (4.2) značí C koncentraci organické látky potřebnou k vyvolání shodného narkotického účinku pro všechny látky studované série a P_{ol} rozdělovací koeficient látky v soustavě olej-voda.

Nejznámější a nepoužívanější z QSAR metod je Hanschův¹ multiparametrový model, v němž je biologická aktivita E_i látky obecně vyjádřena jako funkce jejich lipofilních x_l , elektronových x_e a sterických x_s vlastností (rovn. 4.3).

$$E_i = f_l(x_l) + f_e(x_e) + f_s(x_s) \quad (4.3)$$

Matematický model popisující v určité sérii látek závislost biologické aktivity na parametrech charakterizujících strukturu těchto látek může vypadat např. takto² (rovn. 4.4).

$$\log \frac{1}{C} = k_1 \log P - k_2 (\log P)^2 + k_3 \sigma + k_4 E_s + k_5 \quad (4.4)$$

kde C je koncentrace (nebo dávka) látky potřebná k dosažení standardní, předem definované míry biologické odezvy, P - rozdělovací koeficient látky mezi 1-oktanol a vodu, σ (případně σ^* , σ_l) - Hammettova (Taftova) konstanta substituentu, E_s - sterická konstanta substituentu a k_1 až k_5 - regresní koeficienty. Struktura látky v rovn. (4.4) je tedy implicitně obsažena v řadě jejích fyzikálně-chemických vlastností a parametrů. Jedná se přitom o takové veličiny a parametry, jejichž hodnoty ovlivňují farmakologické vlastnosti látky.

Hodnota **rozdělovacího koeficientu** P mezi 1-oktanol a vodu vyjadřuje míru lipofility dané látky a tím i její schopnosti prostupovat biologickými membránami (viz odst. 3.1.1). Jedná se tedy o parametr charakterizující farmakokinetické chování léčiva. Aniž bychom zabíhali do přílišných detailů, můžeme si představit transport léčiva k cílovému receptoru jako střídavé prostupování hydrofilními a lipofilními kompartmenty (viz odst. 3.1.1). Látky s vysokou lipofilitou budou snadno přecházet z hydrofilního kompartmentu do lipofilního a naopak látky s nízkou hodnotou rozdělovacího koeficientu P budou mít tendenci v hydrofilním kompartmentu setrvat. Je tedy zřejmé, že pro daný typ léčiv existuje optimální hodnota rozdělovacího koeficientu P . V rovn. (4.4) tuto skutečnost odráží výskyt rozdělovacího koeficientu P jak v lineárním, tak v kvadratickém členu (zde se záporným znaménkem); obrazem této funkce je parabola s maximální funkční hodnotou ve vrcholu (tj. při optimální hodnotě rozdělovacího koeficientu P).

Analýzou hodnot rozdělovacích koeficientů P v sériích různých typů sloučenin bylo zjištěno, že zavedení určité skupiny nebo strukturního fragmentu do molekuly znamená ve všech případech prakticky stejný inkrement $\log P$, a to bez ohledu na

¹ Hansch C. et al: J. Am. Chem. Soc. 85, 2817 (1963).

² Hansch C. et al: J. Am. Chem. Soc. 87, 2738 (1965).

výchozí strukturu. Na základě tohoto zjištění formuloval Hansch¹ pravidlo o aditivitě rozdělovacího koeficientu a definoval tzv. **substituentový parametr** π (rovn. 4.5)

$$\pi = \log P_X - \log P_H \quad (4.5)$$

kde P_H je rozdělovací koeficient matečné sloučeniny a P_X - rozdělovací koeficient látky vzniklé z matečné sloučeniny zavedením substituentu X. Význam rovn. (4.5) spočívá v tom, že dovoluje predikovat rozdělovací koeficienty i u látek, které dosud nebyly syntetizovány, a to pouze na základě znalosti rozdělovacích koeficientů základních sloučenin a příslušných substituentových parametrů π . Pro predikci hodnoty rozdělovacího koeficientu P existuje v současné době celá řada výpočetních programů². I tyto programy počítají rozdělovací koeficienty P pomocí inkrementů jednotlivých strukturních elementů.

Je zřejmé, že rozložení elektronové hustoty v molekule léčiva může významně ovlivňovat jak jeho farmakokinetické, tak farmakodynamické vlastnosti. V prvním případě jde o důsledek změny stability komplexů s proteiny krevní plazmy a změny pK_a ionizovatelných skupin (viz odd. 3.1), ve druhém případě jde především o důsledek změny stability komplexu léčiva s receptorem. Vliv změn **elektronové distribuce** v molekule, k nimž dochází v důsledku substituce matečné sloučeniny, vyjadřují v případě substituentů vázaných na aromatickém jádře Hammettovy konstanty σ . Změny v distribuci elektronů vyvolané substitucí v alifatické části molekuly vyjadřují Taftovy konstanty σ_t . V literatuře (např. [5]) lze nalézt různé soubory Hammettových konstant σ a Taftových konstant σ_t .

Význam **sterických efektů** při interakci léčiva s receptorem je nepochybný. Velmi často bývají sterické konstanty E_s různých substituentů odvozeny z van der Waalsových poloměrů jednotlivých atomů nebo jiných geometrických parametrů atomů či skupin. Parametry charakterizující sterické nároky různých substituentů však mohou být stanoveny i empiricky, na základě porovnání reaktivity v sérii určitého typu látek (např. na základě porovnání rychlostních konstant kyselý hydrolýzy esterů $RCOOR'$, které se považují za formiáty substituované substituentem R). Nevýhodou empiricky stanovovaných sterických parametrů je skutečnost, že mohou zahrnovat částečně i příspěvek elektronových efektů (viz Taftovy konstanty σ^* , [5]). Hodnoty sterických konstant E_s různých substituentů jsou rovněž tabelovány [4].

Někdy je zapotřebí vyjádřit vliv určitého strukturního elementu na biologickou aktivitu. Může se jednat např. o zjištění vlivu přítomnosti či nepřítomnosti jedné konkrétní skupiny (např. karbamoylové) v určité poloze základní struktury nebo porovnání vlivu dvou různých skupin (např. kyano a ethoxykarbonylové). Parametry charakterizující molekulu jako celek, tj. P , σ a E_s , jsou pro zjištění těchto vlivů málo citlivé. Proto se v takovém případě zavádí do regresní analýzy tzv. **indikátorová proměnná** I . Jde o proměnnou logického typu, jejíž hodnota značí buď přítomnost ($I = 1$) či nepřítomnost ($I = 0$) studovaného strukturního elementu v molekule.

¹ Fujita T., Iwasa J., Hansch C.: J. Am. Chem. Soc. 86, 5175 (1964).

² Na našem pracovišti jsme učinili dobré zkušenosti s programem *Pallas for Windows-PrologD 2.0* (CompuDrug, Budapest 1995).

Jaký je postup při hledání nové, účinnější látky ve skupině strukturně příbuzných farmak s využitím Hanschovy rovnice (4.4)?

1. Syntetizuje se série látek odvozených od určité matečné struktury (farmakoforu). Musí se jednat o statisticky významný soubor sloučenin, které se vzájemně liší v hodnotách P , σ a E_S .
2. Proveďte se vyhodnocení biologického účinku látek v této sérii.
3. Hodnoty parametrů P_i , σ_i a $(E_S)_i$ jednotlivých látek ze série a jejich účinnosti $1/C_i$ se dosadí do rovn. (4.4) a provede se regresní analýza. Takto se získají hodnoty koeficientů k_1 až k_5 platné pro danou sérii látek.
4. Matematickou analýzou takto získané korelační rovnice se naleznou její maxima z hlediska hodnot P , σ a E_S . Tyto body na hyperploše $\log (1/C) = f (P, \sigma, E_S)$ představují potenciální nová léčiva s maximální účinností (tj. s minimální koncentrací C potřebnou k dosažení požadovaného efektu). Hodnoty P , σ a E_S pro něž $\log (1/C)$ nabývá extrémních hodnot, představují strukturní charakteristiky nového léčiva.
5. Syntetizují se sloučeniny, jejichž struktura co možná nejlépe odpovídá hodnotám P , σ a E_S nalezeným matematickou analýzou provedenou ad 4 a ověří se jejich biologická aktivita.

Popsaný proces se může provádět i iterativně - nové sloučeniny se zahrnou do regresní analýzy, která poskytne korelační vztah s přesnějšími hodnotami koeficientů k_1 až k_5 , který se znovu podrobí matematické analýze ad 4.

Existují ještě další možné přístupy k řešení vztahů mezi strukturou chemické látky a její biologickou aktivitou. Např. Free a Wilson¹ předpokládají, že biologickou aktivitu jakékoliv látky odvozené substitucí od základní matečné struktury lze vypočítat zahrnutím příspěvků biologické aktivity jednotlivých substituentů. Tyto substituentové příspěvky se považují za konstantní a aditivní.

Je však nezbytné znovu zdůraznit, že popsané metody nejsou určeny k vyhledávání nových strukturních typů léčiv, nýbrž - jak již bylo uvedeno výše - umožňují pouze předpovědět látky s optimální účinností v dané sérii. Spolehlivost predikce je přitom omezena pouze na poměrně jednoduché systémy.

Při vyhledávání nových biologicky aktivních látek a hledání vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou se využívají i další, zcela obecné metody zpracování dat, např. metody rozpoznávání vzorů (*pattern recognition*) a další, jejichž popis přesahuje rámec této knihy. Zájemce o tuto problematiku odkazujeme na literaturu [4],[6] a [7].

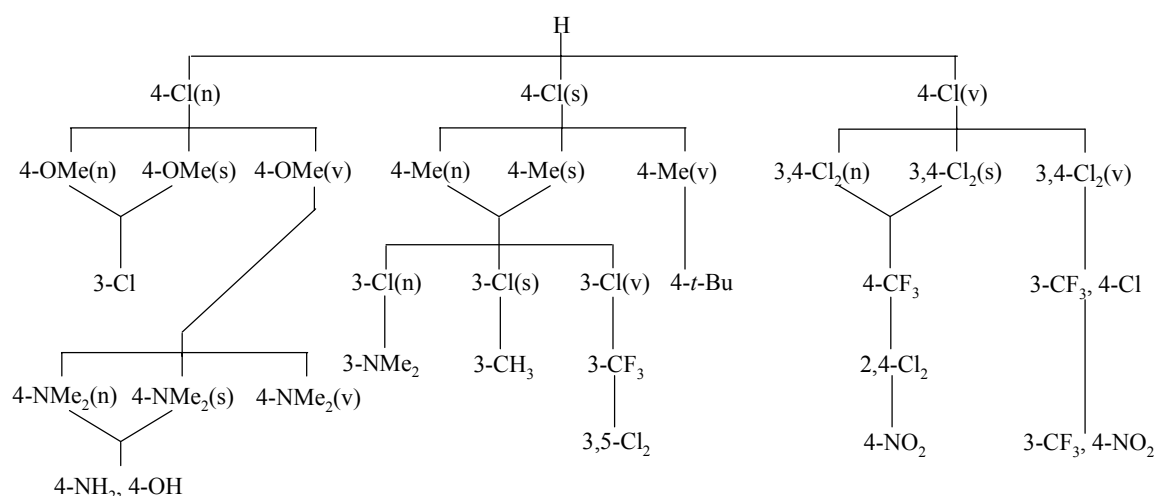
4.1.3 Orientační metody v hledání nových biologicky aktivních látek

Při vyhledávání nových účinných látek obměnami určitého farmakoforu lze postupovat metodou pokus - omyl a spoléhat přitom na zkušenost a intuici výzkumného pracovníka (viz metodu strukturních variací, odst. 4.1.1). Třebaže tento přístup vyžaduje syntézu a biologické testování značného počtu sloučenin, stále je ve farmaceutickém

¹ Free S. F., Wilson J. W.: J. Med. Chem. 7, 393 (1964).

výzkumu využíván. Existují však metody umožňující relativně rychlé vyhledání nejúčinnější látky ve skupině analogů pomocí algoritmizovaných rozhodovacích pravidel, kterými lze na základě výsledků biologických testů připravených látek volit další sloučeniny pro syntézu.

Toplissovo operační schéma¹ znázorněné na obr. 4.1 je série rozhodovacích pravidel, kterými lze vyhledat nejvhodnější substituci aromatického jádra. Postup je zřejmý z uvedeného obrázku. Necht' je např. ve studované sérii látek známá biologická aktivita derivátu s nesubstituovaným fenylem. Biologická aktivita obvykle bývá úměrná lipofilitě, a tak lze předpokládat, že substitucí fenylu chlorem v poloze 4 se zvýší lipofilita látky a tím i její biologická aktivita.



Obr. 4.1 Toplissovo operační schéma pro aromatické jádro. (v) znamená vyšší, (s) stejnou a (n) nižší biologickou účinnost ve srovnání s původní látkou. (Kuchař M., Rejcholec V.: *Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou*. Str. 217. Academia, Praha 1987)

Pokud se účinnost 4-chlorderivátu skutečně zvýší, potvrzuje to správnost hypotézy o závislosti aktivity na lipofilitě, případně na elektronových efektech. V následujícím kroku je proto výhodné syntetizovat a stanovit aktivitu 3,4-dichlorderivátu s vyšší lipofilitou (vyjádřenou součtem substituentových parametrů lipofility $\Sigma\pi_i$) a vyšším příspěvkem elektronových efektů (vyjádřeným součtem Hammettových konstant $\Sigma\sigma_i$). Vyšší účinnost 3,4-dichlorderivátu nabízí v dalším kroku zavedení trifluormethylové skupiny (další zvýšení hodnoty $\Sigma\pi_i$ a $\Sigma\sigma_i$).

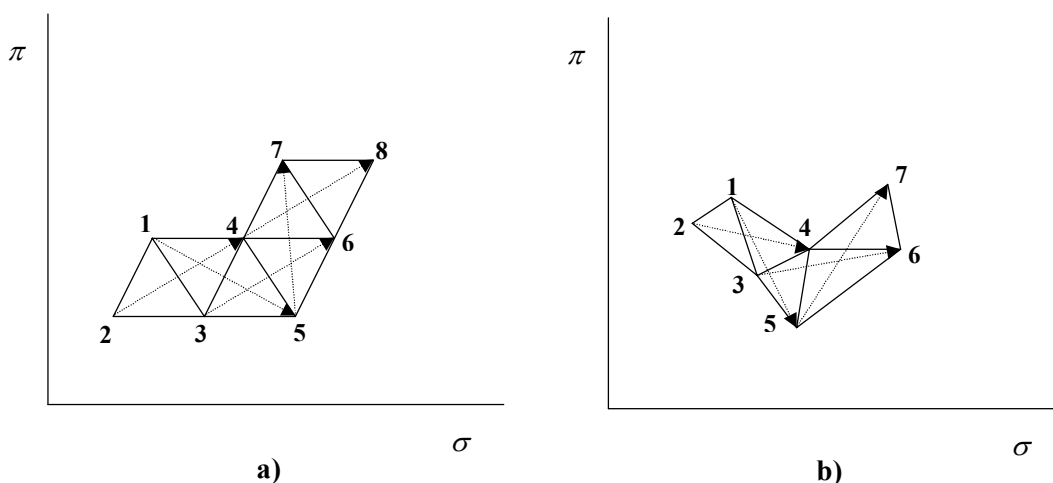
Srovnatelná účinnost výchozí, nesubstituované látky a 4-chlorderivátu značí, že proti příznivému efektu zvýšení lipofility negativně působí elektronegativita chloru. Dalším krokem tedy bude náhrada chloru v poloze 4 methylovou skupinou.

Nižší účinnost 4-chlorderivátu lze nejspíše vysvětlit negativním vlivem zvýšení lipofility na účinnost. Další syntetizovanou sloučeninou bude proto 4-methoxyderivát.

¹ Topliss J. G.: J. Med. Chem. 15, 1066 (1972). Topliss J. G.: ibid. 20, 463 (1977).

Další kroky jsou patrné z obr. 4.1; jejich podrobné vysvětlení lze nalézt v citovaných Toplissových pracích. Obdobné operační schéma existuje i pro vyhledávání vhodné substituce v alifatické části molekuly.

Simplexová metoda představuje obecný optimalizační postup, kterým lze nalézt takové hodnoty nezávisle proměnných, při kterých hodnota tzv. účelové funkce dosahuje své nejvíce žádoucí (minimální nebo maximální) hodnoty. K významným výhodám simplexové optimalizace patří skutečnost, že ji lze použít obecně pro n nezávisle proměnných, aniž bychom znali matematickou závislost účelové funkce na těchto proměnných. Hodnotu účelové funkce pro dané nastavení hodnot nezávisle proměnných lze stanovit experimentálně a není třeba vytvářet matematický model studovaného procesu. Podstatou simplexové optimalizační metody je iterační proces, při kterém se v n -rozměrném prostoru pohybuje $(n + 1)$ -stěn, tzv. **simplex**, ve směru zlepšujících se hodnot účelové funkce. Rozměr prostoru je dán počtem nezávisle proměnných v účelové funkci. Souřadnice $n + 1$ vrcholů simplexu jsou tvořeny vektory hodnot nezávisle proměnných účelové funkce. Experimentální plán simplexové metody spočívá v numerickém sestrojení počátečního simplexu, tj. pravidelného $(n + 1)$ -stěnu a v postupném sestrojování dalších simplexů podle určitých pravidel [4], [6].



Obr. 4.2 Příklad simplexové optimalizace hodnot substituentového parametru lipofility π a Hammettovy konstanty σ

- a) Idealizovaná simplexová optimalizace (předpokládá možnost spojitého nastavení libovolné hodnoty σ a π)
- b) Reálná simplexová optimalizace σ a π (substituenty, které jsou reálně k dispozici, představují pouze omezený soubor diskrétních hodnot σ_i a π_i)

V případě hledání nejúčinnějšího analoga určitého farmakoforu může být optimalizační úloha formulována jako nalezení substituentu s takovými hodnotami substituentového parametru lipofility π a Hammettovy konstanty σ , které povedou k dosažení nejvyšší biologické účinnosti u daného strukturního typu léčiva. Účelovou funkcí je $\log(1/C)$, kde C je koncentrace látky potřebná k dosažení určité míry biologického efektu, proměnnými pak substituentový parametr lipofility π a Hammettova konstanta σ . Vzhledem k počtu proměnných je v tomto případě

simplex představován trojúhelníkem pohybujícím se v rovině π, σ . Jedná se tedy o nejjednodušší (a zároveň nejnázornější) případ simplexové optimalizace. Počáteční simplex budou tvořit tři analoga studovaného farmakoforu se substituenty o různých hodnotách π_i a σ_i , představující v rovině π, σ body o souřadnicích (π_1, σ_1) , (π_2, σ_2) a (π_3, σ_3) . U všech tří sloučenin se stanoví biologická aktivita a zjistí se nejméně účinná látka (nechť je to např. č. 2). Poté se utvoří nový simplex, který bude obsahovat látky 1 a 3 z původního simplexu a navíc látku 4. Sloučenina 4 musí obsahovat substituent, jehož souřadnice (π_4, σ_4) jsou středově souměrné se souřadnicemi (π_2, σ_2) nejméně účinné látky 2 původního simplexu; středem souměrnosti je těžiště zbývajících bodů (π_1, σ_1) a (π_3, σ_3) . V tomto novém simplexu tvořeném látkami 1, 3 a 4 se opět vyhledá nejméně účinná látka (nechť je to č. 1) a výše popsanými kroky se zkonstruuje další simplex tvořený látkami 3, 4 a 5. Postup se opakuje tak dlouho, dokud dochází ke zvyšování účinnosti nově syntetizovaných sloučenin. Popsaný algoritmus simplexové optimalizace je zřejmý z obr. 4.2. Podrobné informace o simplexové optimalizaci (a o dalších optimalizačních metodách) lze nalézt v literatuře [4] a [6].

4.1.4 Molekulové modelování a 3D QSAR

Poměrně nový a zároveň velice perspektivní směr v oblasti vyhledávání nových léčiv představuje studium interakcí sloučenin (ligandů) s receptory využívající různé metody molekulového modelování. Tyto metody se souborně označují jako **CADD** (*Computer Aided Drug Design*) nebo **3D-QSAR**. Jejich vznik byl umožněn prudkým rozvojem výpočetní techniky, ke kterému došlo v průběhu posledních desetiletí. Výkon současných počítačů dovoluje provádět konformační rozbor a molekulové modelování i u poměrně složitých molekul a jejich komplexů.

Zásadním problémem při navrhování struktury nových biologicky aktivních látek je neznalost prostorového (3D) uspořádání cílových receptorů na úrovni atomů a funčních skupin, přestože i v této oblasti již bylo dosaženo značného pokroku. Dnes jsou známy 3D-struktury u celé řady enzymů (acetylcholinesterasa, karboxypeptidasa A, různé alkalické fosfatasy a další); tyto struktury byly získány převážně metodami rentgenové strukturní analýzy.

Podstata většiny 3D-QSAR metod spočívá ve vytvoření prostorového (3D) modelu příslušného receptoru. K tomuto modelu se následně navrhuje potenciální farmakofory s komplementární strukturou. Metodami molekulární dynamiky se zároveň studují vzájemné interakce modelu receptoru s těmito farmakofory. Popsaným způsobem lze významně snížit počet syntetizovaných látek navrhovaných jako nová potenciální léčiva – jde především o vyloučení struktur, u nichž existuje pouze mizivá pravděpodobnost interakce s příslušným receptorem.

Při vytváření 3D-modelu receptoru se nejprve provede konformační analýza u souboru sloučenin (ligandů), u kterých byla experimentálně stanovena interakce s tímto receptorem. Superpozicí takto získaných tzv. konformačních map vznikne útvar, jehož strukturu lze považovat za komplementární ke struktuře receptoru. Tímto způsobem lze vytvořit model receptoru s pravděpodobným prostorovým rozložením hydrofobních oblastí, donorů a akceptorů vodíkových můstků, kationických a anionických míst

vykazujících coulombické interakce s ligandem apod. Příspěvek kteréhokoliv konformeru ligandu k výsledné struktuře modelu je dán energií této konformace (nejpravděpodobnější jsou konformace s nejnižším obsahem energie, příspěvek energeticky bohatších konformací je nižší) a mírou interakce ligandu s receptorem (např. experimentálně stanovenou hodnotou konstanty stability komplexu ligand - receptor).

Při vyhledávání nových potenciálních léčiv, tj. látek, jejichž struktury jsou komplementární ke struktuře modelu receptoru, se často využívá různých databází sloučenin obsahujících krystalografická data, např. Cambridgeské databáze. 3D-struktury sloučenin z těchto databází se korelují se strukturou navrženého modelu receptoru.

3D-QSAR je obor, který se velmi dynamicky vyvíjí a který v současné době představuje velmi užitečný nástroj pro navrhování struktur nových biologicky aktivních látek. Přesto je třeba mít na paměti jejich některá úskalí. Jde např. o skutečnost, že většina výpočtů z oblasti molekulového modelování nezahrnuje příspěvek solvatace. Rovněž tak údaje o 3D-strukturách sloučenin přenášené z krystalografických databází nemusí přesně odpovídat struktuře těchto sloučenin v biologických systémech. Tyto skutečnosti zatím poněkud snižují predikční schopnost 3D-QSAR metod. Zájemcům o podrobnější informace z oboru CADD doporučujeme literaturu [8].

4.1.5 Kombinatoriální chemie a chemické knihovny

Kombinatoriální chemii lze definovat jako systematické a opakované kovalentní spojování vhodných typů stavebních bloků různé struktury, které vede ke vzniku velkých souborů různých chemických sloučenin. Tyto soubory se nazývají **chemické knihovny**.

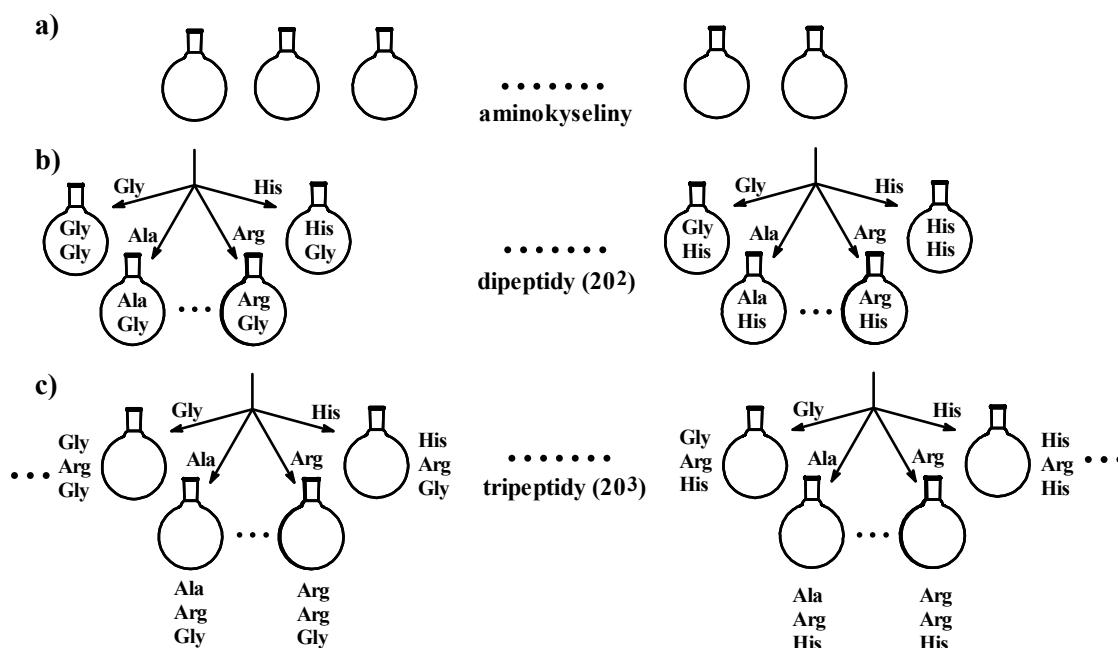
Jak již bylo uvedeno v kap. 2, prvními chemickými knihovnami byly knihovny peptidů připravené Merrifieldovou¹ technikou syntézy peptidů na pevné fázi. Existuje celá řada důvodů, které vedly k cílenému vytváření knihoven peptidů a jejich využívání ve farmakologickém screeningu (viz odst. 4.2.1). Jde především o tyto skutečnosti:

¹ Robert Bruce Merrifield (nar. 1921), profesor Rockefellerovy university, vyvinul a v r. 1962 publikoval syntézu peptidů na pevném nosiči. Při tomto způsobu syntézy se jako pevný nosič používá např. chlormethylovaný polystyren, síťovaný divinylbenzenem. Reakcí karboxylátového aniontu *N*-chráněné aminokyseliny s chlormethylovou skupinou polymeru se na nosič kovalentně naváže C-koncová aminokyselina budoucího peptidu. K chránění aminoskupiny se nejčastěji používá (*tert*-butyl-oxy)karbonylová (Boc) skupina či (benzyloxy)karbonylová skupina (Z-skupina). Na pryskyřici s takto zakotvenou *N*-chráněnou aminokyselinou se nejprve působí deprotečním činidlem. V případě Boc-skupiny lze deprotekcí provést např. kyselinou trifluoroctovou či chlorovodíkovou. Z-skupina se odstraňuje hydrogenolyticky na palladiu. Poté se přidá další *N*-chráněná aminokyselina v přítomnosti kondenzačního činidla (např. dicyklohexylkarbodiimidu). Takto se získá dipeptid kovalentně vázaný na polymerním nosiči. Opakováním popsaného cyklu lze teoreticky připravit libovolný oligopeptid, který se nakonec z nosiče hydrolyticky odštěpí. Za vypracování této syntézy obdržel Merrifield v r. 1984 Nobelovu cenu za chemii.

- řada oligopeptidů působí v organismu jako hormony a autakoidy¹, a proto lze v knihovnách peptidů očekávat mnohé sloučeniny s biologickou aktivitou,
- pro syntézu knihoven peptidů čítající tisíce či desetitisíce sloučenin je k dispozici soubor relativně dostupných stavebních bloků rozmanitých struktur - přírodní L-aminokyseliny,
- syntézy peptidů Merrifieldovou metodou na pevné fázi jsou snadno proveditelné a lze je automatizovat.

Na příkladu vzniku knihovny peptidů lze dobře ukázat princip kombinatoriální chemie a syntézy obecně jakékoliv chemické knihovny.

Mějme 20 přírodních L-aminokyselin (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Pro, Ser, Thr, Cys, Met, Try, Tyr, Asp.NH₂, Glu.NH₂, Asp, Glu, Lys, Arg a His), každou z nich zakotvenou na Merrifieldově pryskyřici a umístěnou v jedné z 20 baněk (obr. 4.3a). Obsah každé baňky se rozdělí na 20 stejných dílů a každý z těchto dílů obsahující stejnou C-koncovou aminokyselinu budoucího peptidu se zkonduzuje s jednou z 20 aminokyselin. Takto získáme celkem $20^2 = 400$ různých dipeptidů (obr. 4.3b). Opakováním popsaného postupu lze v dalším kroku připravit $20^3 = 8\,000$ různých tripeptidů (obr. 4.3c). Teoreticky není počet kroků omezen.



Obr. 4.3 Princip vzniku knihovny peptidů

Výše uvedený způsob však není příliš vhodný pro přípravu knihoven. Při jeho použití je totiž nezbytné syntetizovat každou z peptidových vazeb kteréhokoliv oligopeptidu zastoupeného v knihovně zvlášť. Syntéza knihovny dipeptidů z 20 aminokyselin tedy vyžaduje vytvoření 400 peptidových vazeb. Jedna peptidová vazba přitom

¹ Autakoidy jsou lokální hormony ovlivňující především hladkou svalovinu.

představuje minimálně dva syntetické stupně - deprotekcí aminoskupiny a její kondenzaci s další *N*-chráněnou aminokyselinou. U knihovny tripeptidů je nezbytné vytvořit již 8 000 peptidových vazeb. Proto byla vyvinuta celá řada různých postupů umožňujících jedinou operací (reakcí s jedním činidlem) syntetizovat najednou větší počet sloučenin. Takto vzniklé knihovny představují samozřejmě směsi sloučenin, což však v úvodním farmakologickém screeningu znamená i jistou výhodu - tyto směsi lze totiž hromadně testovat, a tak získat velmi rychle informaci o případné přítomnosti biologicky aktivních sloučenin v knihovně. Nezbytnou podmínkou ovšem je, aby existovala metoda „zviditelnění“ vzniku vazby mezi studovaným receptorem a některou ze sloučenin přítomných v knihovně a zároveň též metoda pro určení struktury této potenciální biologicky aktivní látky.

Jakým způsobem lze racionalizovat a urychlit syntézu zmíněných knihoven di- a tripeptidů? Z mnoha možných způsobů uvádíme pouze ten nejjednodušší, tzv. metodu *split and mix*. Nosič obsahující zakotvenou aminokyselinu (budoucí C-konec peptidu) z každé z výchozích baněk uvedených v obr. 4.3a rozdělíme na 20 stejných dílů (*split*). Ve 20 nových baňkách smísíme (*mix*) tyto díly tak, aby každá baňka obsahovala ekvimolární směs (tzv. *pool*) všech 20 aminokyselin (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Pro, Ser, Thr, Cys, Met, Try, Tyr, Asp.NH₂, Glu.NH₂, Asp, Glu, Lys, Arg a His). Aminokyseliny obsažené v první baňce poté zkondenzujeme s glycinem, aminokyseliny obsažené ve druhé baňce zkondenzujeme s alaninem, aminokyseliny ve třetí baňce zkondenzujeme s valinem až nakonec aminokyseliny ve dvacáté baňce zkondenzujeme s histidinem. Takto jsme provedli pouze dvacetkrát syntetickou sekvenci vedoucí ke vzniku peptidové vazby, jejím výsledkem však je vznik celkem 400 dipeptidů. První baňka obsahuje 20 dipeptidů, jejichž *N*-koncovou aminokyselinou je glycin (Gly-Gly, Gly-Ala, Gly-Val, Gly-Leu, až Gly-His). Ve druhé baňce se vyskytují dipeptidy s *N*-koncovým alaninem (Ala-Gly, Ala-Ala, Ala-Val, Ala-Leu, až Ala-His). Ve dvacáté baňce pak jsou dipeptidy His-Gly, His-Ala, His-Val, His-Leu, až His-His. Chceme-li připravit knihovnu tripeptidů, zopakujeme popsaný postup. Obsah každé z baněk obsahující 20 dipeptidů zakotvených na nosiči opět rozdělíme na 20 dílů (*split*) a tyto díly smísíme (*mix*) ve 20 nových baňkách tak, aby každá z nich obsahovala ekvimolární směs všech 400 dipeptidů připravených v předchozí sérii kondenzací (*second pool*). Dipeptidy obsažené v první baňce poté zkondenzujeme s glycinem, dipeptidy obsažené ve druhé baňce zkondenzujeme s alaninem atd. až nakonec dipeptidy ve dvacáté baňce zkondenzujeme s histidinem. Takto získáme knihovnu čítající celkem 8 000 tripeptidů; v každé z 20 baněk bude přítomno 400 různých tripeptidů. K syntéze uvedené knihovny nám však stačilo provést pouze 40krát operace vedoucí ke vzniku peptidové vazby (tj. deprotekcí *N*-koncových aminokyselin a kondenzací s další aminokyselinou). Takto lze teoreticky $m(n - 1)$ operacemi připravit z m výchozích látek knihovnu čítající m^n členů; n je počet výchozích látek (stavebních bloků) vázaných v libovolné sloučenině vzniklé knihovny.

Velkou výhodou popsaného způsobu vytváření knihovny je, že na každém zrnku nosiče jsou teoreticky navázány molekuly stejného oligopeptidu (*one-bead, one-compound*). Tato skutečnost usnadňuje vyhledání potenciálních biologicky aktivních látek metodou testů prováděných na nosiči (*on-bead screening*). Na směs zrněk nosiče s knihovnou peptidů (nebo její částí) se působí systémem obsahujícím rozpuštěný receptor. Interakce typu receptor-ligand či receptor-inhibitor se sledují různými

detekčními metodami (kolorimetricky, měřením fluorescence či dozimetricky). „Pozitivní“ zrnka nosiče (tj. taková, která vykazují interakci na nich zakotvené látky s receptorem) pak lze mechanicky oddělit, zakotvenou sloučeninu uvolnit a na základě analýzy určit její strukturu.

Metodiky kombinatoriální chemie původně vyvinuté pouze pro přípravu knihoven peptidů se dnes využívají i při syntézách chemických knihoven obsahujících prakticky libovolné strukturní typy sloučenin jako stavební bloky. Je třeba si však uvědomit, že příprava chemických knihoven uvedeným způsobem (nebo způsoby principiálně analogickými) může skýtat určité problémy. Patrně nejvýznamnější z nich vyplývá ze skutečnosti, že žádná z reakcí, kterými se tvoří chemická knihovna, neproběhne se stoprocentní konverzí. Důsledkem pak je přítomnost nečistot mezi předpokládanými a žádanými prvky knihovny. Proto je naprosto nezbytné, aby všechny reakce, které mají být využity k vytvoření chemické knihovny, měly zcela jednoznačný průběh a aby v případě reakce kterékoliv kombinace sloučenin (stavebních bloků) bylo dosaženo konverze alespoň 95%, lépe však nad 98- až 99%. Splnění tohoto požadavku velmi napomáhá skutečnost, že se syntézy provádějí na pevném nosiči, který se i s produkty snadno separuje od činidel nebo jejich roztoků použitých v jednotlivých reakčních stupních. Proto lze bez problémů používat činidla ve velkém přebytku, což vede jak k urychlení reakcí, tak k dosažení vyšší konverze.

Kombinatoriální chemie je dalším oborem, který se velmi dynamicky rozvíjí. Často se uvádí, že díky vysokým počtům sloučenin, které lze různými metodami kombinatoriální chemie v krátké době připravit a podrobit základnímu farmakologickému screeningu, je pravděpodobnost nalezení nového typu biologicky aktivní látky podstatně vyšší než v případě tradičních postupů farmaceutického výzkumu.

Zájemce o hlubší a podrobnější informace o kombinatoriální chemii a její aplikaci odkazujeme na lit. [9].

4.1.6 Izolace látek z přírodních zdrojů

V předchozích odstavcích byly diskutovány principy tzv. racionálních metod vyhledávání nových biologicky aktivních látek. Všechny tyto metody, které se staly v průběhu uplynulých desetiletí běžným a nepostradatelným nástrojem farmaceutického výzkumu, jsou založeny na syntéze nových organických sloučenin, jejichž struktury byly navrženy pomocí různých algoritmů.

Kromě uvedených metod se při vyhledávání potenciálních léčiv významně uplatňuje též izolace nových, dosud nepopsaných sloučenin z různých přírodních materiálů a studium jejich biologické aktivity. Tyto látky se izolují z těl rostlin a živočichů, z fermentačních systémů obsahujících přirozené i geneticky upravené mikroorganismy apod.

Z hlediska chemického představují léčiva izolovaná z přírodních materiálů velice pestrá paleta rozmanitých typů látek: alkaloidy, isoprenoidy a steroidy,

glykosidy, peptidy, eikosanoidy¹ a mnohé další. Stejně pestrý je i výčet účinků těchto látek. Stává se, že strukturně velmi podobné sloučeniny mají odlišné indikace. Např. prostaglandiny strukturního typu PGE působí relaxačně na dýchací svaly a na hladkou svalovinu cév (vasodilatační účinek²). Tentýž typ látek naopak kontrahuje hladkou svalovinu gastrointestinálního traktu³ a jejich podání může způsobit kolikovitě křeče. Kontrakčního účinku na hladké svalstvo dělohy (uterotonický⁴ účinek) se využívá k indukci porodu nebo k umělému vyvolání potratu (klinická abortiva⁵).

Struktury biologicky aktivních přírodních látek se často synteticky modifikují. Výsledkem jsou tzv. semisyntetická léčiva vyráběná buď z látek izolovaných z přírodních surovin (např. z námele, suchých makovic, lanolinu), nebo z látek získaných fermentačně (např. z 6-aminopenicilanové kyseliny resp. z penicilinu G - viz odst. 14.6.1). Smyslem uvedených modifikací bývá zvýšení chemické stability těchto léčiv, zlepšení jejich farmakodynamických a farmakokinetických vlastností, snížení toxicity apod. V některých případech však tyto zásahy do struktury léčiva vedou nejen ke změně kvantity, nýbrž i kvality účinku. Např. náhradou methylové skupiny na dusíku v poloze 17 morfinu za lipofilnější allyl nebo cyklobutylmethyl se získají antagonisté morfinu (viz odd. 6.2). Často vede další výzkum k léčivům zcela syntetickým, u kterých zůstal z přírodního léčiva zachován pouze farmakofor (např. neurotropní spasmolytika vzniklá zjednodušováním struktury tropanových alkaloidů - viz odst. 8.4.1).

4.2 Testování a hodnocení nových léčiv

Nové sloučeniny představující potenciální léčiva, jsou podrobeny testování, jehož způsob a podmínky upravují legislativní předpisy a jež je pod přísnou kontrolou příslušných státních institucí⁶. Toto testování probíhá na několika úrovních, z nichž každá představuje jakési síto sloužící k výběru nejvhodnějších látek pro zamýšlené terapeutické využití.

4.2.1 Farmakologický screening

Úvodní studie (tzv. **farmakologický screening**) slouží k definování **farmakologického profilu** látek, tj. ke zjištění míry a selektivity účinku látky vůči

¹ Eikosanoidy (např. prostaglandiny, thromboxany a leukotrieny) jsou látky vznikající v organismech přeměnami kyselin eikosapolyenových, např. kyseliny arachidonové ((5Z,8Z,11Z,14Z)-eikosa-5,8,11,14-tetraenové) (viz odst. 16.2.5). Patří mezi autakoidy.

² Vasodilatace je roztažení cév; opakem je vazokonstrikce (viz odst. 8.1.2 a odd. 11.3).

³ Žaludek a střeva (z řeckého *gastér* = žaludek a latinského *intestinum* = střevo).

⁴ Z latinského *uterus* = děloha a řeckého *tonos* = napětí.

⁵ Látky vyvolávající potrat (lat. *abortus*).

⁶ V České republice dohlíží na vývoj a kontrolu nových léčiv Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL). Ve Spojených státech amerických vykonává tento dohled *Food and Drug Administration* (FDA), jehož normy a standardy často přebírají odpovídající instituce i v celé řadě jiných zemí.

různým enzymům a afinitě k receptorům. Většina z těchto experimentů se provádí *in vitro*¹.

Pokud existují znalosti o farmakodynamickém účinku látky, provádějí se nejprve testy na **molekulární úrovni**. Při tom se pracuje buď s čistými izolovanými enzymy nebo s fragmenty buněčných membrán obsahujícími studované enzymy nebo receptory. Typ testů je dán předpokládaným farmakologickým účinkem látky - např. potenciální adrenergika či antiadrenergika se studují na buněčných strukturách obsahujících adrenergické receptory α_1 , α_2 , β_1 , β_2 (viz odd. 8.1). Kromě toho se však všechny látky testují v širokém spektru dalších možných účinků, aby se odhalily i případné neočekávané biologické aktivity směřující k jinému, původně nepředpokládanému terapeutickému využití. V úvodních experimentech se rovněž studuje ovlivnění enzymových systémů metabolizujících xenobiotika (provádějí se např. testy s jaterním cytochromem² P-450).

V další fázi se potenciální farmaka testují na **buněčné úrovni**. K tomuto testování se používají tkáňové kultury nebo izolované tkáně. Na tkáňových kulturách lze zjistit receptorovou aktivitu studovaných látek, tj. agonismus či antagonismus vůči příslušnému receptoru. Působením na izolované tkáně či orgány lze zjistit účinky na hladké svaly.

Testy na **systémové úrovni** se provádějí *in vivo*³, na pokusných zvířatech. Takto se sledují např. účinky na krevní tlak, na srdce, na vegetativní nervový systém, na respiraci, na gastrointestinální trakt, na vylučování, na centrální nervový systém apod. V této fázi se provádějí rovněž testy s modelovými onemocněními.

4.2.2 Preklinické testy bezpečnosti a nežádoucích účinků

Farmakologický screening umožňuje vybrat z množiny studovaných látek, která může čítat desítky až tisíce sloučenin, jednoho nebo několik tzv. nadějných kandidátů. Nadějně látky jsou poté podrobeny **preklinickým testům toxicity**, jejichž smyslem je zjištění míry možných rizik, které s sebou přináší používání léčiva. Výsledkem preklinických zkoušek jsou následující údaje o potenciálním léčivu:

- akutní toxicita (letální dávka při jednorázovém podání),
- subakutní toxicita (účinek opakovaných dávek léčiva); znalost subakutní toxicity je důležitá zejména u léčiv určených pro chronické podávání,
- účinek na reprodukční funkce včetně zjištění teratogenity,
- údaje o kancerogenitě⁴,
- údaje o mutagenitě⁵,
- mechanismus toxického účinku.

¹ *In vitro* (lat.) = ve skle, tj. mimo živé tělo.

² Cytochrom P-450 je součástí systému, který v játrech oxiduje (hydroxyluje) cizorodé lipofilní organické látky.

³ *In vivo* (lat.) = v živém organismu.

⁴ Kancerogenita (též karcinogenita) je schopnost látky vyvolat rakovinné bujení.

⁵ Mutagenita je schopnost látky interagovat s DNA a ovlivňovat tak genetickou informaci organismu.

Většina preklinických testů se provádí *in vivo*. Jejich provedení včetně analýzy výsledků vyžaduje několik let a jejich cena se pohybuje řádově v desítkách milionů dolarů.

4.2.3 Klinické zkoušení

Přestože toxikologické údaje získané na zvířatech v rámci preklinických zkoušek mají určitou predikční hodnotu pro odhad toxicity u člověka, přenos těchto dat nemusí být vždy zcela spolehlivý. Rovněž je málo pravděpodobné, že by se v průběhu preklinických testů podařilo odhalit některé vzácné nežádoucí účinky. Proto se látky, které úspěšně prošly preklinickými testy, podrobují **klinickému zkoušení** prováděnému podle velmi přísných požadavků (podle zásad správné klinické praxe).

Klinické testování léčiva probíhá ve třech fázích. Každá z těchto fází trvá obvykle 4 až 6 let a musí být povolena příslušným úřadem dohlížejícím na vývoj a kontrolu nových léčiv (v České republice SÚKL¹, ve Spojených státech amerických FDA² apod.). Dobrovolníci nebo pacienti, kteří participují na kterékoliv fázi klinického zkoušení léčiva, musí být o této skutečnosti informováni a musí se svojí účastí v tomto výzkumu vyjádřit písemný souhlas. Musí být rovněž informováni o případném riziku vyplývajícím z aplikace nového léčiva. Pokud to okolnosti dovolí, dává se přednost tzv. multicentrickým studiím, tj. studiím prováděným v několika na sobě nezávislých klinických centrech.

V **první fázi** klinických zkoušek se na malém počtu zdravých dobrovolníků sleduje účinek léčiva ve vztahu k podané dávce. Experimenty provádějí speciálně vyškolení kliničtí farmakologové ve výzkumných centrech a jejich cílem je zjistit, zda existují významné rozdíly v reakci zvířete a člověka na podané léčivo. Tyto studie jsou otevřené, tzn. že jak lékař, tak dobrovolník vědí, jaké léčivo je podáváno. V této fázi se obvykle odhalí mnohé z předvídaných projevů toxicity léčiva. Do této fáze bývá rovněž zahrnuto sledování farmakokinetiky léčiva.

Ve **druhé fázi** jsou již účinky léčiva zkoumány na relativně malém souboru pacientů (10 až 150 osob) trpících chorobou, k jejímuž léčení je látka určena. Experimenty se opět provádějí na specializovaných klinických pracovištích a stav pacientů je po všech stránkách velmi podrobně sledován. Často se pracuje metodou tzv. **jednoduché slepé studie**, kdy se účinky látky srovnávají s **placebem**³ nebo s účinky známého staršího léčiva; ošetřující lékař však ví, kterou z výše uvedených látek pacient dostal.

Ve **třetí fázi** se léčivo testuje za podmínek velmi podobných podmínkám běžné klinické praxe a pracuje se s podstatně větším souborem osob (řádově tisíce). Cílem těchto experimentů je vyloučit efekt placebo a podchytit vliv případné variability jak u sledované choroby, tak u léčených pacientů. Pracuje se velmi často metodou **dvojitě slepé studie**, kdy ani pacient, ani ošetřující lékař neví, zda podává novou látku, placebo,

¹ Státní ústav pro kontrolu léčiv.

² Food and Drug Administration.

³ Placebo (lat. potěším) je označení biologicky inaktivní látky podávané jako náhrada léčiva. V klinických testech slouží ke zjišťování, do jaké míry je příznivá reakce na podání léku vyvolána pouze psychicky, vírou v účinek domnělého „léku“.

či známé léčivo se stejnou indikací. Dále se využívá tzv. **zkříženého uspořádání klinických testů**, kdy je podle předem stanoveného plánu několika skupinám pacientů v určitých časových intervalech střídavě podáváno nové léčivo, placebo a známé léčivo. Tato fáze klinických testů bývá nejdelší, nejnáročnější na korektní zpracování získaných experimentálních dat a také nejnákladnější.

Léčivo, které úspěšně prošlo výše uvedenými fázemi klinických testů, bývá příslušným úřadem schváleno k prodeji. Poté nastává **čtvrtá fáze** klinického zkoušení, kdy je bezpečnost podávání látky sledována v širokém klinickém používání v terénu. V případě výskytu jakýchkoliv komplikací či toxických příznaků při léčení novým preparátem je povinností ošetřujícího lékaře tuto skutečnost ohlásit příslušnému úřadu pro kontrolu a schvalování léčiv.



5. VÝROBA LÉČIV

Farmaceutické výroby vykazují na rozdíl od ostatních chemických výrob určitě zvláštnosti, které vyplývají z funkce a poslání léků. Od podaného léčivého přípravku se očekává účinná pomoc při řešení zdravotních problémů nebo při jejich prevenci. Zároveň se však předpokládá, že jeho podáním nevzniknou pacientovi žádné další zdravotní komplikace nebo se alespoň očekává, že terapeutický efekt výrazně převýší případné nežádoucí vedlejší účinky. Proto ve vyspělých zemích světa podléhá přísnému státnímu dozoru nejen farmaceutický výzkum (viz odd. 4.2), nýbrž i farmaceutická výroba. Cílem tohoto dozoru je minimalizace rizik spojených s podáváním léků. Státní dozor se uplatňuje již ve fázi, kdy se léčivý přípravek zavádí do výroby s cílem uplatnit jej na trhu. Uvedení jakéhokoli léčivého přípravku na trh není možné bez jeho tzv. **registrace** příslušnými orgány státu. Není přitom rozhodující, zda jde o přípravek obsahující zcela nové léčivo, či zda jde o přípravek obsahující látku s účinky již známými a popsány, vyráběnou však jiným výrobcem, případně jiným postupem (tzv. generické léčivo). Registraci podléhají i změny v koncentraci účinné látky v přípravku. Pokud jde „pouze“ o změny složení pomocných látek v přípravku, žádá se o změnu v již existující registraci. Po úspěšné registraci léčivého přípravku musí jeho výroba probíhat striktně podle zásad **správné výrobní praxe (SVP)**, které určuje rovněž zákon.

Na tomto místě považujeme za nutné čtenáře upozornit, že právní normy uváděné v následujícím textu budou v průběhu let bezpochyby novelizovány. Obecné principy, na jejichž základě jsou tyto předpisy budovány, však stěží doznají podstatných změn.

5.1 Registrace léčiv

Registrace léčivého přípravku je proces, kterým státní orgány prověřují vlastnosti léčivého přípravku a který je zakončen v příznivém případě vydáním povolení k vstupu přípravku na trh a do běžného léčebného použití. V průběhu registrace se prověřuje, zda podmínky výroby zaručují, že lék dodávaný do distribuční sítě bude mít **vždy** standardní kvalitu, tj. že bude vyráběn za standardních a stabilních podmínek, definovaným výrobním postupem a že bude vhodným způsobem ověřována jeho kvalita. Dále se na základě ověřitelných studií hodnotí, zda lék bude v deklarovaných indikacích, dávkách, způsobu použití a u vymezených skupin pacientů přinášet terapeutický, diagnostický nebo preventivní prospěch, a že tento prospěch bude převyšovat rizika, která jsou s používáním léku spojena.

V žádném případě však neznamená, že registrovaný lék je absolutně bezpečný. I přes úctyhodný rozsah předklinických a klinických studií (jejich závěrečné zprávy dosahují hmotnosti až stovek kilogramů) nelze postihnout všechny vlastnosti léku, např. některé vzácné nežádoucí účinky, interakce nebo selhání léčby, které se

projeví až v klinické praxi. Někdy se může jednat o skutečnosti tak závažné, že dojde k úplnému zákazu dalšího používání léku v praxi¹.

Proto je povinností každého držitele **rozhodnutí o registraci** vytvořit systém stálého dozoru nad bezpečností přípravku; po uvedení léku na trh se v součinnosti se státními orgány pokračuje ve sběru údajů o vlastnostech léku (zejména o nežádoucích účincích). V některých případech se za tímto účelem provádějí i specificky zaměřené klinické studie. Ve stanovených lhůtách se nashromážděné poznatky vyhodnocují a předkládají státním orgánům. Kromě toho státní orgány zajišťují průběžné sledování podmínek výroby a kontroly jakosti léku.

Lze tedy konstatovat, že registrace sice nezaručuje absolutní bezpečnost léčivého přípravku, ale **poskytuje plnou záruku, že přípravek byl vyvinut, vyroben a prověřen na úrovni odpovídající současnému vědeckému mezinárodně uznatelnému standardu, že do oběhu je propuštěn pouze přípravek definovaných vlastností a že průběžně probíhá sledování jakosti a bezpečnostního profilu přípravku.**

5.1.1 Úvod, typy registračních procedur a legislativní podklady

Prvním a stále platným evropským pokynem zabývajícím se registracemi léčiv je směrnice 65/65/EU. Podnětem k jejímu vypracování byla snaha předejít podobným tragédiím jako v případě thalidomidu (viz odst. 4.1.1). Od té doby byla vydána řada doplňujících pokynů a nařízení zabývajících se dílčími problémy registrace léčiv². Komplexní právní normou v ČR, která se věnuje otázkám kvality, bezpečnosti a účinnosti léčiv je zákon č. 79/1997 Sb. ve znění zákona č. 149/2000 Sb.

Evropský registrační systém nabízí následující způsoby registrace léčivých přípravků:

- **Registrace centralizovanou procedurou** (*Centralised Procedure, CP*). Centralizovanou procedurou se povinně registrují léčivé přípravky vyráběné biotechnologickými postupy. Lze ji zvolit i v případě nových léčivých přípravků jiného typu. Žádosti o registraci se podávají přímo Evropské lékové agentuře (*European Medicines Evaluation Agency, EMEA*). V příznivém případě obdrží žadatel o registraci Evropský registrační výměr (*European Marketing Authorisation*), který vydává Evropská komise (*European Commission*). Podrobnostmi o CP se zabývá nařízení rady EU 2309/93 (*Council Regulation (EEC) 2309/93*).
- **Procedura vzájemného uznávání registrace** (*Mutual Recognition Procedure, MRP, Decentralised Procedure*). Procedura vzájemného uznávání registrace je použitelná pro většinu konvenčních léčivých přípravků. Žádosti o registraci jsou

¹ Jako příklad z poslední doby lze uvést antihyperlipidemikum cerivastatin (LIPOBAY, BAYCOL), účinkující jako inhibitor hydroxymethylglutaryl-CoA reduktasy (viz odst. 11.1.4), které bylo v řadě zemí staženo z trhu a zakázáno v r. 2001 poté, co byla prokázána souvislost některých případů úmrtí s jeho užíváním.

² Informace lze získat na adrese www.eudra.org. Veškeré informace o nových dokumentech Evropské lékové agentury jsou k dispozici v knihovně SÚKL.

žadatelem předkládány zvoleným lékovým agenturám členských států EU a procedura potom probíhá jako vzájemné uznávání národních rozhodnutí o registraci. Jestliže registrace není přijata některým ze zvolených členských států, je EMEA vyzvána k zahájení arbitrážního řízení. Pro MRP jsou stěžejními pokyny 75/319/EU a 75/320/EU.

Národní registrační procedura je jednou z možností registrace v EU (pokud žadatel nemá zájem o volný pohyb léčivého přípravku v rámci EU) a jedinou možností registrace v zemích, které nejsou členy EU¹. Při registraci národní procedurou je třeba respektovat specifické, od evropského modelu odlišné požadavky národních lékových agentur (např. dodatkové zkoušky a studie různého charakteru, přísnější limity, jiné členění registrační dokumentace) a vzít v úvahu i osobitý průběh registrační procedury. Proto je potřeba se před podáním žádosti o registraci s pokyny tamních státních orgánů pečlivě seznámit.

České lékové normy v současné době zcela odpovídají evropským a průběžně se o nové evropské pokyny doplňují. Mnohá rozhodnutí evropských orgánů tak mohou být v podstatě přejata, čímž se registrace nových léčivých přípravků významně zrychlí. Navíc je zaručena shoda parametrů léčiv na českém trhu a trzích vyspělého světa.

V českém prostředí lze rychlost a průběh registračního řízení ovlivnit i správným určením **typu žádosti**. Podá-li žadatel **samostatnou žádost** o registraci léčivého přípravku, je povinen předložit doklady o výrobě, vývoji, farmaceutických, předklinických a klinických vlastnostech a jeho přípravek je posuzován s důkladností věnovanou přípravkům **originálním** (inovačním). Pro registraci **generických přípravků, licenčních přípravků** aj. lze s výhodou použít tzv. **žádost s odkazem**. V průběhu registrace se posuzuje shoda farmaceutických vlastností a terapeutických účinků „kopie“ a „originálu“. Informace se předkládají pouze v rozsahu pro posouzení potřebném a na zbytek se odkazuje do dokumentace původního přípravku. Žádost s odkazem lze podat po uplynutí zvláštní lhůty 6 let stanovené pro ochranu registrovaných údajů nebo lhůty kratší, využívá-li žadatel dat o vlastním, dříve registrovaném přípravku nebo obdrží-li souhlas držitele registrace původního přípravku.

Žádost o registraci humánních přípravku se v ČR podává Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, žádost o registraci veterinárních přípravků Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv. Výjimkou jsou přípravky obsahující vitaminy a doplňky, které schvalují orgány hygieny (u nás Státní zdravotní ústav).

5.1.2 Obsah a členění registrační dokumentace

V České republice stanoví podrobnosti o registraci léčivých přípravků a rozsah zveřejňovaných údajů vyhláška č. 473/2000 Sb. Úplná registrační dokumentace je rozdělena celkem do 5 dílů.

¹ V současné době ovšem probíhají přípravná jednání o rozšíření MRP mimo hranice EU. Perspektivními partnery pro MRP jsou USA, Kanada, Švýcarsko, Japonsko, Nový Zéland aj.

Díl I

Díl I slouží k rychlé orientaci ve zbývajících částech registrační dokumentace. Přináší podklady určené k zařazení do databází, které slouží potřebám zdravotnické a farmaceutické veřejnosti apod. Jednotlivé části dílu I a jejich stručný obsah jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Část IA obsahuje **administrativní údaje o přípravku**. Stěžejním dokumentem části IA je vyplněný formulář **žádosti o registraci**. Obsahuje informace pro databáze správních orgánů a další identifikátory umožňující správně „nastavit“ celou schvalovací proceduru. Mezi ně náleží zejména:

- typ žádosti o registraci,
- název přípravku,
- složení přípravku, jeho cesta podání, velikost balení a druh obalu,
- způsob výdeje (tj. údaj, zda žadatel navrhuje, aby pro registrovaný přípravek byl umožněn výdej bez lékařského předpisu),
- údaje o navrhovaných ochranných lhůtách a údaje o ochranných lhůtách schválených zahraničními kontrolními úřady (jde-li o veterinární přípravek),
- identifikaci výrobců účastnících se výroby přípravku s informací o jejich úloze ve výrobním řetězci a jejich doklady o povolení výroby včetně potvrzení o splnění požadavků správné výrobní praxe,
- identifikaci výrobců účinných látek,
- seznam států, ve kterých je přípravek registrován (včetně uvedení roku registrace a registrovaného názvu), ve kterých je o registraci zažádáno, či kde byla žádost o registraci stažena nebo zamítnuta, včetně sdělení důvodů, ze kterých byla registrace zrušena, pozastavena nebo znovu povolena.

Část IB obsahuje zejména návrh **souhrnu údajů o přípravku** (*Summary of Product Characteristics*, SPC, SmPC). Souhrn údajů o přípravku představuje informaci určenou zdravotnickým pracovníkům o léčebných indikacích, kontraindikacích, dávkování, nežádoucích účincích, farmakologických i farmaceutických vlastnostech léku. Lze jej považovat za státními úřady schválené doporučení držitele rozhodnutí o registraci jak lék používat a jaké jsou možné důsledky jeho použití. Je-li lék použit v souladu s tímto doporučením, nese odpovědnost za nepředvídané účinky léku výrobce, resp. držitel rozhodnutí o registraci. Jestliže se lékař od použití léku deklarovaného v souhrnu údajů o přípravku odchýlí, přejímá tím odpovědnost za důsledky takového použití¹. V části IB je dále obsažen **návrh příbalové informace** (stručný výtah ze SPC určený především pacientům), **návrhy textů a údajů umístěných na vnitřním a vnějším obalu a kopie souhrnů údajů o přípravku schválených zahraničními kontrolními úřady**.

Část IC obsahuje tzv. **zprávy expertů** (*Expert Reports*). Tyto zprávy představují rozbor charakteristik přípravku uváděných výrobcem v dalších dílech

¹ SPC lze získat přímo od držitele rozhodnutí o registraci (jeho jméno a adresa jsou uvedeny na obalu a příbalovém letáku každého registrovaného léčivého přípravku), od registračního úřadu (u nás SÚKL) nebo z lékových databází (u nás např. AISLP) apod.

registrační dokumentace (II až IV). Zprávy expertů k jednotlivým dílům registrační dokumentace obsahují zejména:

- stručný profil základních vlastností přípravku,
- stručný obsah příslušného dílu včetně kritického zhodnocení jeho obsahu, zahrnujícího posouzení úplnosti podkladů, věrohodnosti předkládaných údajů a souladu údajů s návrhem SPC.

Jsou-li dostupné, přikládají se zprávy o hodnocení přípravku zahraničními kontrolními úřady.

Díl II

Díl II obsahuje chemickou, farmaceutickou a biologickou dokumentaci přípravku. U všech používaných kontrolních metod se uvádí limity, přesný popis metody a její validace. Jednotlivé části dílu II a jejich stručný obsah jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Část IIA se zabývá **složením přípravku**. Kromě detailních údajů o kvalitativním i kvantitativním složení léčivého přípravku se v této části mj. zdůvodní zvolené složení přípravku, uvedou se funkce jednotlivých pomocných látek a zdůvodní se volba obalu. Dále se doloží výsledky studií z vývoje lékové formy (např. disoluční studie pevných lékových forem, zkoušky kompatibility infúzních roztoků a nosných roztoků pro léčiva apod.).

Část IIB se zabývá **popisem výroby**. Uvádí se velikost a složení jedné výrobní šarže hotového přípravku, včetně látek, které se během výroby odstraňují. Popíše se výrobní postup včetně kontrol prováděných během výrobního procesu. Pro nestandardní výrobní metody nebo kritické výrobní operace jsou nezbytné údaje o provedené validaci výrobního postupu, tj. experimentální údaje dokládající, že výrobní postup, použité suroviny a typ výrobního zařízení trvale povede k výrobku deklarované jakosti.

Část IIC se zabývá **kontrolou výchozích surovin**. Kromě údajů o účinné látce (viz odst. 5.1.3) se zde uvádějí i údaje o všech pomocných látkách a o složení a zkoušení vnitřního obalu včetně aplikátorů, jsou-li součástí výrobku.

Část IID se zabývá **kontrolou meziproduktů**, která se provádí v případech, kdy předepsané zkoušky již není možné provést v hotovém přípravku nebo kdy kontrola jakosti hotového přípravku přímo závisí na kontrolách prováděných v průběhu výrobního procesu.

Část IIE se zabývá **kontrolou hotového produktu**. Zde se uvádějí všechny zkoušky přípravku včetně limitů platných pro propuštění šarže do oběhu a dále limitů, kterým musí přípravek vyhovovat na konci doby použitelnosti. Pokud se některé zkoušky neprovádějí u každé šarže, uvádí se jejich četnost. Součástí této kapitoly jsou i atesty tří po sobě jdoucích šarží přípravku. Atesty musí být předloženy pro všechna místa výroby.

Část IIF se zabývá **stabilitními studiemi**. Účelem stabilitních zkoušek je prokázat, jak se s časem mění kvalita účinné látky nebo přípravku při současném působení různých faktorů prostředí, jako je teplota, vlhkost a světlo. Z výsledků stabilitních zkoušek rovněž vyplývají doporučené podmínky pro uchovávání, doba

skladovatelnosti před reatestací pro účinnou látku (*re-test period*) a doba použitelnosti pro konečný přípravek (*shelf-life*).

Část IIG se zabývá **bioekvivalencí**, popřípadě **biologickou dostupností**. Ve studii bioekvivalence se ověřuje, zda přípravky se stejnou účinnou látkou dosáhnou při stejném dávkování a stejné aplikační cestě stejných koncentrací v biologických tekutinách a tkáních. Ve studii biologické dostupnosti léku se stanoví část z podané dávky léku, která se z účinné lékové formy při určité aplikační cestě dostává v nezměněné formě do systémové cirkulace.

Část IIIH se zabývá **posouzením rizika pro životní prostředí u přípravků obsahujících geneticky modifikované organismy**.

Část IIQ obsahuje případné další údaje.

Část IIV obsahuje **dokumentaci dokládající bezpečnost z hlediska přenosu virů či jiných původců infekčních onemocnění¹**, jde-li o biologické přípravky. Do této kapitoly se zařazují bezpečnostní data ke všem materiálům živočišného původu použitých k výrobě hotového přípravku, např. pro laktosu, soli kyseliny stearové, želatinu.

Díl III

Díl III obsahuje **farmakologicko-toxikologickou dokumentaci** přípravku. Jednotlivé části dílu III a jejich stručný obsah jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Část IIIA se zabývá **toxicitou**. Obsahuje studie toxicity po jednorázovém a opakovaném podání. Jedná-li se o veterinární přípravky, uvedou se i údaje o reziduích v organismu a produktech hospodářských zvířat v souladu se stanovenými nejvyššími přípustnými hodnotami.

Část IIIB se zabývá **ovlivněním reprodukčních funkcí**.

Část IIIC se zabývá **embryotoxicitou², fetotoxicitou³ a perinatální toxicitou⁴**.

Část IIID se zabývá **mutagenním potenciálem *in vitro* a *in vivo***.

Část IIIE se zabývá **kancerogenitou**.

Část IIIF se zabývá **farmakodynamikou**. Obsahuje popis farmakodynamického působení přípravku souvisejícího s navrhovanými indikacemi, všeobecnou farmakodynamiku a lékovými interakcemi.

Část IIIG se zabývá **farmakokinetikou**. Obsahuje informace o farmakokinetice po jednorázovém i opakovaném podání, o distribuci léčiva u nebrezích i březích zvířat a o biotransformaci.

Část IIIH se zabývá **místní snášenlivostí**.

Část IIIQ obsahuje případné další údaje.

Část IIIR se zabývá **ekotoxicitou**.

¹ Velmi sledovanými se v poslední době staly priony způsobující onemocnění bovinní spongiformní encefalopatií, tzv. „nemoci šílených krav“.

² Toxicita pro zárodek (z lat. *embryon* = zárodek). V embryonálním období probíhá vývoj základů všech orgánových systémů, tzv. organogeneze.

³ Toxicita pro plod (z lat. *fetus* = plod). Doba vývoje plodu se počítá od ukončení organogeneze až po narození.

⁴ Perinatální období znamená období krátce před porodem, během porodu a krátce po porodu.

Díl IV

Díl IV obsahuje **klinickou dokumentaci přípravku**. Jednotlivé části dílu IV a jejich stručný obsah jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Část IVA se zabývá **klinickou farmakologií**. Tato část se člení na údaje o farmakodynamice a o farmakokinetice. Jde-li o humánní přípravky, uvádějí se v rámci údajů o farmakokinetice poznatky získané u zdravých osob, u nemocných a u zvláštních skupin osob, popř. při specifických patologických stavech. Jde-li o veterinární přípravky, uvádějí se poznatky získané u cílových zvířat.

Část IVB se zabývá **klinickými zkušenostmi**. Člení se na výsledky klinických hodnocení, zkušenosti z poregistračního použití, včetně zaznamenaných nežádoucích účinků, počtu exponovaných osob nebo zvířat a zpráv o bezpečnosti přípravku, které jsou k dispozici, a informace o probíhajících a nedokončených klinických studiích.

Část IVQ obsahuje případné **další údaje**.

5.1.3 Požadavky na informace o účinné látce

Rozsah informací uváděných v registrační dokumentaci se řídí typem účinné látky. Z hlediska registrace rozeznáváme tři základní typy účinných látek:

- **nové účinné látky** jsou takové účinné látky, které byly poprvé použity v léčivých přípravcích a které dosud nebyly popsány v Evropském lékopisu, ani v lékopisu členských zemí EU, obecněji v příslušném národním lékopisu, či v lékopisech akceptovatelných lékovou agenturou daného státu,
- **účinné látky již existující, avšak nepopsané v Evropském lékopisu ani v lékopisech členských států evropské unie,**
- **účinné látky popsané v Evropském lékopisu nebo v lékopisu některého členského státu.**

5.1.3.1 Nové účinné látky

Informace o nových účinných látkách se podávají jako součást dokumentace k žádosti o registraci nebo mohou být podrobeny evropské schvalovací proceduře DMF (*European Drug Master File Procedure*, EDMF). V obou případech se uvádějí v následujícím rozsahu a přibližně i ve stejném členění.

C1.1.1 Specifikace účinné látky

Specifikace účinné látky se uvádějí formou tzv. monografie, ve které se zpravidla nejprve vyjmenují veškeré prováděné testy a jejich limity, po kterých následuje jejich detailní popis.

Specifikace zahrnují:

- fyzikální charakteristiky,
- důkaz totožnosti účinné látky,
- stanovení obsahu účinné látky,
- stanovení obsahu nečistot.

C1.2.1 Název účinné látky

Zpravidla se uvádí:

- generický název,
- INN název (*International Non-Proprietary Name*, mezinárodní nechráněný název),
- národní povolený název (*National Approved Name*),
- *US Adopted Name* (USAN),
- laboratorní kódy, nejčastěji CAS,
- systematický chemický název,
- jiné názvy (chráněné obchodní názvy apod.).

C1.2.2 Popis účinné látky

- vzhled, fyzikální vlastnosti,
- strukturní a molekulový vzorec,
- molární hmotnost a pokud je terapeuticky aktivní pouze část molekuly účinné látky, molární hmotnost aktivní části.

C1.2.3 Výrobní postup

Výrobce musí poskytnout stručný a zevrubný popis výrobního postupu. U syntetických účinných látek je požadováno technologické schéma (*flow sheet, flow chart*), tj. sled výrobních kroků ve formě diagramu chemických reakcí. Ke každému výrobnímu kroku se uvádí použitá rozpouštědla a reagenty, katalyzátory a podmínky, které jsou pro danou reakci kritické, informace o meziproduktech, které jsou v daném syntézním kroku izolovány a čištěny, a dále podrobnosti o čištění konečného produktu a o použitých rozpouštědlech. Popis výrobního postupu by měl zahrnovat i výrobní měřítko a výtěžky jednotlivých výrobních kroků. Pokud se používají alternativní výrobní kroky a rozpouštědla, musí být podáno náležité zdůvodnění pro jejich použití a dále musí být doloženo, že použití alternativního postupu nemá v žádném parametru vliv na kvalitu konečného produktu. Jedná-li se o látky polosyntetické (např. antibiotika penicilinové řady), uvádějí se informace o výrobním postupu přibližně ve stejném rozsahu s úpravami plynoucími ze zvláštností jejich výroby.

C1.2.4 Kontrola kvality během výroby

Tato kontrola se týká jednak vstupních materiálů, jednak meziproduktů výroby. V oblasti kontroly vstupních materiálů se uvádějí všechny analytické zkoušky, prokazující identitu a kvalitu veškerých vstupních materiálů, tj. jak výchozích látek, tak použitých rozpouštědel v jednotlivých výrobních stupních. Musí být uvedena všechna kritéria pro propuštění všech vstupních materiálů do výroby. Kontrola vstupních materiálů musí být navržena tak, aby detektovala všechny doprovodné látky, které se mohou účastnit chemických reakcí a mohou být přítomny v konečném produktu reakce. Pro kontrolu meziproduktů se uvádějí všechny analytické zkoušky prokazující jejich identitu a kvalitu, pokud je provádět lze a pokud je to nezbytné.

C1.2.5 Vývojová chemie

Tato část dokumentace podává zprávu o etapě výzkumného a vývojového programu, zaměřené na důkaz struktury a určení chemických a fyzikálně-chemických vlastností. Zjištěné skutečnosti se pak odrážejí v rutinních kontrolních zkouškách, jimiž se dokazuje, že všechny šarže účinné látky mají shodné vlastnosti.

V kapitole týkající se důkazu chemické struktury se podávají nezvratné důkazy o struktuře účinné látky a uvádí se počet a konfigurace stereogenních center. Všechny informace se musí týkat účinné látky, která se používá v léčivém přípravku, o jehož registraci se žádá. Pokud byly toxikologické studie prováděny na účinné látce z jiného zdroje, dokládá se shoda struktury obou léčiv. V této kapitole je posuzována účinnost isomerů.

Tam, kde je to opodstatněné, se v praxi většinou uvádí:

- elementární analýza v porovnání s teoretickými hodnotami,
- infračervená spektra s interpretací,
- NMR-spektra s interpretací,
- UV-spektra a jejich závislost na pH,
- hmotnostní spektra s interpretací,
- diskuse vlivu syntetického postupu na strukturu konečného produktu,
- důkaz struktury klíčových meziproduktů syntézy,
- charakteristické chemické reakce diagnostikující strukturu molekuly,
- výsledky rentgenové difrakční analýzy,
- optická otáčivost s diskusí optické čistoty,
- molární hmotnost.

Z fyzikálně-chemických vlastností se obvykle uvádí:

- rozpustnost ve vodě i v jiných rozpouštědlech, případně i v závislosti na pH,
- fyzikálně-chemické charakteristiky, jako např. bod tání a bod varu,
- stavy látky - diskutuje se krystalinita, přítomnost krystalově vázaných rozpouštědel, existence polymorfismu a metody detekce polymorfů,
- acidobázické vlastnosti - uvádí se pK_a a pH roztoků látky definované koncentrace; v případě solí se totéž uvádí pro odpovídající kyseliny, resp. zásady.

Kapitola věnovaná vývoji analytických metod diskutuje všechny aspekty volby navržených zkoušek.

C1.2.6 Nečistoty

V této kapitole je uveden seznam a stručný popis nečistot, analytické testy pro stanovení jejich obsahu a zdůvodnění limitů pro obsah jednotlivých nečistot. Zřetel je kladen zvláště na:

- doprovodné látky vznikající vedlejšími reakcemi (*by-products*), nečistoty ve vstupních materiálech,
- zbytková rozpouštědla nebo reagenty,
- stopové prvky pocházející z použitých katalyzátorů a z jiných zdrojů,

- rozkladné produkty (*degradation products*) vznikající při vystavení účinné látky zátěžovým podmínkám (působení tepla, světla, vlhkosti, kyselin, zásad apod.) nebo při skladování.

Všechny nečistoty, u nichž byla zjištěna struktura i původ, musí výrobce umět získat v čistotě vyhovující analytickým účelům. Analytické testy musí být validní, musí stanovit obsah všech definovaných nečistot a musí stanovit i obsah neznámých nečistot. Výše limitů vyplývá ze studií toxicity účinné látky a jejích nečistot a detailní zdůvodnění obvykle uvádí až zpráva experta.

C1.2.7 - Analýza šarží účinné látky

Výsledky analýzy šarží účinné látky dokládají funkčnost specifikace v rutinním provozu. Kromě výsledků analýzy reprezentativních, po sobě následujících šarží účinné látky se dokládají i výsledky analýzy pro šarže použité v toxikologických studiích a při klinickém hodnocení léčiva. Kromě toho se uvádí kompletní analytický profil referenčních látek použitých pro rutinní testy.

5.1.3.2 Drug Master File

Drug Master File (DMF) je dokument, který obsahuje všechny potřebné a požadované informace jasně vypovídající o kvalitě účinné látky.

Procedurou EDMF (viz odst. 5.1.3.1) lze posuzovat dokumentaci účinných látek patentově chráněných i účinných látek, jejichž patentová ochrana již pozbyla platnosti, látek, které nejsou popsány v *European Pharmacopoeia* (*Ph. Eur.*) nebo v národních lékopisech členských států EU, nebo látek, které sice mají monografie v *European Pharmacopoeia*, ale jsou vyráběny postupem, při němž vznikají nečistoty, které nejsou uvedeny v *Ph. Eur.* a jejichž kvalitu nelze kontrolovat metodami uvedenými v těchto monografiích.

Procedura EDMF slouží k účinnější ochraně duševního vlastnictví (know-how), výrobce účinné látky v případě, že není totožný se žadatelem o registraci léčivého přípravku. Žadatel o registraci obdrží pouze tzv. **Otevřenou část DMF** (*Applicant's part*) obsahující pouze informace, které mu umožní posoudit, zda lék obsahující účinnou látku z daného zdroje bude splňovat požadavek jakosti, bezpečnosti a účinnosti, za nějž jako držitel rozhodnutí o registraci ponese odpovědnost. Zbytek údajů, představujících duševní vlastnictví výrobce účinné látky, nejčastěji detailní popis výroby, kontroly kvality během výroby, validaci výrobního postupu, tvoří tzv. **Uzavřenou část DMF** (*Restricted part*), která je určena pouze státním registračním úřadům. Po podání žádosti o registraci hotového přípravku doručí výrobce účinné látky státním kompetentním úřadům **celý DMF**, tj. jak otevřenou tak uzavřenou část¹.

Informace v DMF se podávají přibližně ve stejném rozsahu jako pro nové účinné látky v registrační dokumentaci. Příklad rozdělení informací mezi obě části je uveden

¹ Významným doprovodným dokumentem je tzv. *Letter of Access*, písemný souhlas s využitím konkrétního vydání DMF k posouzení žádosti o registraci konkrétního přípravku.

v tab. 5.1. V závorkách jsou uváděna označení odpovídajících kapitol v registrační dokumentaci. Přesné rozdělení a rozsah informací závisí na charakteru a způsobu výroby konkrétní látky.

Pokud některé údaje v otevřené části DMF chybí a žadatel o registraci hotového přípravku je od výrobce účinné látky nezíská (nejčastěji jde o dostupné informace o potenciální toxicitě nečistot citované z literárních pramenů nebo potvrzené experimentálními daty, které zdůvodňují navržené limity), musí je doplnit vlastními silami.

Procedura EDMF je velmi náročná na spolupráci obou partnerů, tj. výrobce účinné látky a držitele o rozhodnutí o registraci. Výrobce účinné látky musí být velmi přesně obeznámen, kdy a jakým úřadům byla podána žádost o registraci léku s jeho účinnou látkou. Držitel rozhodnutí o registraci si musí být jist, že výrobce účinné látky poskytl všem místům všechny požadované informace a že tak učiní při každé změně výrobního procesu¹.

Tabulka 5.1 Přehled otevřených a uzavřených částí DMF

Název kapitoly	Uzavřená část	Otevřená část
Název výrobce a místo výroby	+	+
Specifikace a kontrolní metody (C 1.1.)		+
Název účinné látky (C 1.2.1.)		+
Popis účinné látky (C 1.2.2.)		+
Výrobní postup (C 1.2.3.)		
-stručný popis výrobního postupu (flow-chart)		+
-detailní popis výrobního postupu	+	
Kontrola kvality během výroby (C 1.2.4.)	+	
Validace výrobního postupu a vyhodnocení dat	+	
Vývojová chemie (C 1.2.5.)		
-důkaz struktury účinné látky		+
-potenciální isomerie		+
-fyzikálně-chemické charakteristiky		+
-validace analytických metod		+
Nečistoty (C 1.2.6.)		+
Analýzy šarží (včetně nečistot) (C 1.2.7.)		+
Stabilitní studie účinné látky (F 1.)		+

¹ Podmínky spolupráce výrobce účinné látky a držitele rozhodnutí o registraci se většinou smluvně potvrzují.

5.1.3.3 Účinné látky již existující, avšak nepopsané v Evropském lékopisu ani v lékopisech členských států Evropské unie

Informace o látkách, které již existují, avšak nejsou popsány v Evropském lékopisu ani v lékopisech členských států Evropské unie, jsou vyžadovány ve stejném rozsahu jako v případě nových účinných látek. Mohou však být vynechány výsledky strukturní analýzy a mohou být nahrazeny např. zvláštními zkouškami na totožnost látky a shodu totožnosti účinné látky s referenční látkou úplně popsanou v dokumentaci. Výsledky stabilitního testování mohou být citovány z literatury. Informace mohou být součástí dokumentace k žádosti o registraci nebo DMF.

5.1.3.4 Účinné látky popsané v lékopisu

Shoda kvality účinné látky s kvalitou lékopisnou může být prokázána jedním z následujících způsobů.

1. **Certifikace shody s články Evropského lékopisu** (*Certification of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia*). Výrobce účinné látky může podat dokumentaci na sekretariátu Evropské lékopisné komise (*Commission of the European Pharmacopoeia*). Prokáže-li shodu kvality účinné látky vyráběné daným výrobním postupem a kvality lékopisné, obdrží Certifikát shody (*Certification of Suitability*), ve kterém jsou přesně stanoveny podmínky, za nichž byl certifikát udělen a uloženy povinnosti, které musí výrobce účinné látky nadále plnit, nejčastěji provádět oproti lékopisnému článku některé dodatekové zkoušky aj. Žadatel o registraci léčivého přípravku pak do dokumentace vkládá kopii Certifikátu shody společně s písemným prohlášením, že od data udělení Certifikátu nedošlo k žádné významné změně ve výrobním postupu účinné látky.
2. **Jiné důkazy shody kvality s články Evropského lékopisu.** V tomto případě žadatel o registraci léčivého přípravku dokládá následující skutečnosti:
 - data, od kterých je substance pocházející z tohoto zdroje na trhu v EU a jinde ve světě,
 - prohlášení, že od data uvedení substance na trh nedošlo k žádným závažným změnám ve výrobě vedoucím ke změně profilu nečistot účinné látky,
 - prohlášení, že vzorky substance z tohoto zdroje byly poskytnuty Evropské lékopisné komisi nebo národním lékopisným komisím a jejich kvalita byla vzata v potaz při vypracovávání lékopisného článku,
 - prohlášení, že nemusí být prováděny žádné dodatekové testy na stanovení nečistot (zvláště těch toxických), které nejsou speciálně kontrolovány lékopisným článkem.

Tento postup je možný pouze u dobře známých účinných látek, jejichž bezpečnost je prokázána dlouholetým používáním v léčebné praxi. Jeho úskalí spočívá ve skutečnosti, že lékopisné články zastarávají a s rozvojem nových analytických metod a zpřísnujících se požadavků (zejména na profil nečistot) jsou nahrazovány články novými, jimž tito „kmeti mezi účinnými látkami” již vyhovovat nemusí.

3. **Úplné informace o účinné látce.** Žadatel o registraci léčivého přípravku předkládá informace ve stejném rozsahu jako v případě nové účinné látky. Může vynechat informace o důkazu chemické struktury, pokud může dokázat specifickými testy shodu s referenčními látkami popsány v dokumentaci, a výsledky stabilních testů, pokud může použít literární data.
4. **DMF.** Žadatel o registraci léčivého přípravku ve spolupráci s výrobcem účinné látky podstupují proceduru EDMF.

Přehled obvyklých způsobů prezentace údajů o účinné látce při registraci léčivého přípravku je uveden ve schématu 5.1.

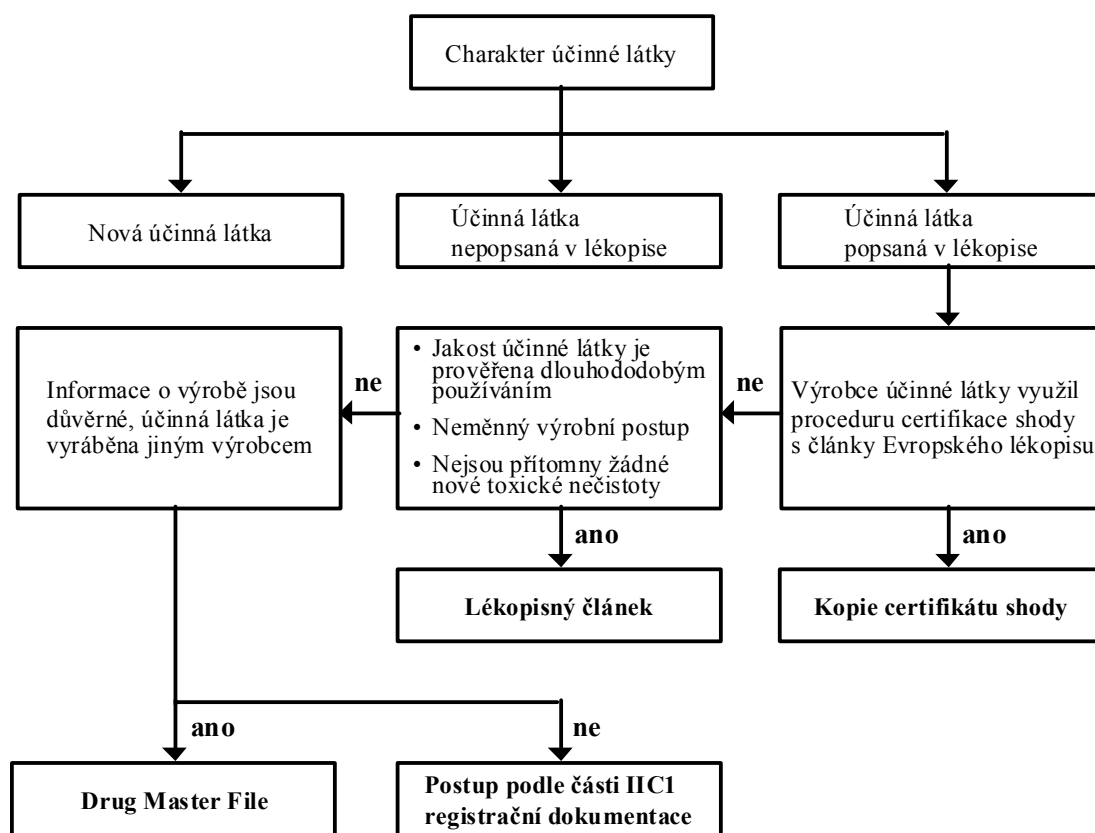


Schéma 5.1 Přehled obvyklých způsobů prezentace údajů o účinné látce při registraci léčivého přípravku

5.2 Správná výrobní praxe

5.2.1 Úvod, legislativní podklady

Správná výrobní praxe (SVP), anglicky *Good Manufacturing Practise (GMP)*, představuje ve farmaceutické výrobě **systém ochrany spotřebitele**. Je to soubor opatření, který minimalizuje riziko, aby se dostal na trh lék nevyhovující kvality či nevhodný pro zamýšlené použití.

Ve světě existuje řada dalších standardů pro SVP. Významné poslání a dlouhodobou tradici mají předpisy FDA (*Food and Drug Administration*) v USA. Přísné předpisy FDA bývají vzorem pro vypracovávání analogických směrnic a předpisů i v jiných státech, a tak udávají světový trend v této oblasti.

Evropská unie (EU) přijala jednotný systém SVP. Základními dokumenty jsou Směrnice 91/356/EEC - Zásady a pravidla SVP pro léčiva k humánnímu použití a Směrnice 91/412/EEC - Zásady a pravidla SVP pro veterinární léčiva. Kromě směrnic Evropské unie existují dokumenty PIC (*Pharmaceutical Inspection Convention*). PIC vydala pravidla SVP, která jsou uvedena v dokumentu PIC-PH 5/92 - Pokyny ke SVP pro farmaceutické výrobky. Tato pravidla byla prakticky beze změn převzata ze systému SVP pro státy Evropské unie.

V České republice jsou zásady SVP uzákoněny vyhláškou MZ ČR č. 284/90 ze dne 5. 7. 1990 o správné výrobní praxi, řízené jakosti humánních léčiv a prostředků zdravotnické a obalové techniky.

V návaznosti na zákon o léčivech č. 79/1997 ve znění zákona č. 153/2000 s datem účinnosti od 1. 1. 2001 bude novelizována i vyhláška MZ ČR o SVP. Do vyhlášky budou promítnuty směrnice EU, neboť i Česká republika se uchází o začlenění do evropských struktur. Z toho důvodu je další výklad zaměřen především na SVP tak, jak ji uvádějí směrnice EU.

Směrnice jsou rozvedeny v Pokynech o SVP pro léčiva (*Guide to Good Manufacturing Practise for Medical Products*, 1992), kde jsou uvedeny veškeré požadavky na řízení a kontrolu výroby farmak, které musí výrobce splnit, aby zaručil standardní kvalitu své produkce. Dokument zmiňuje celkem 9 oblastí řízení a kontroly výroby farmak. Jsou to:

1. řízení jakosti,
2. pracovníci,
3. prostory a zařízení,
4. dokumentace,
5. výroba,
6. kontrola kvality,
7. smluvní výroba a kontrola,
8. reklamace a stahování výrobků,
9. vlastní inspekce.

Zvláštní kapitola pojednává o problematice kvalifikovaných osob (*Qualified Persons* - QP).

5.2.2 Předpoklady správné výrobní praxe

5.2.2.1 Řízení jakosti

Aktivní řízení jakosti je základem budování systému správné výrobní praxe. Základní pojmy - **jištění jakosti**, **správná výrobní praxe** a **kontrola kvality** spolu úzce souvisejí a jsou vzájemně propojeny.

Jištění jakosti (*Quality Assurance* - QA) je široký pojem zahrnující vše, co ovlivňuje jakost výrobků a je souhrnem všech záměrných opatření sledujících, aby léčiva splňovala jakostní požadavky na zamýšlené použití. Zahrnuje tedy jak SVP včetně kontroly, tak i jiné faktory, které jsou mimo rámec výše uvedených směrnic a pokynů. Jištění jakosti nelze omezit pouze na kontrolu léčiv, neboť kontrolní metody nemohou nikdy zcela postihnout kvalitu léčiv a identifikovat všechny odchylky a chyby vzniklé během výrobního procesu.

Systém řízení jakosti musí zabezpečit:

- dodržování zásad SVP a správné laboratorní praxe při vývoji léků,
- dokumentování výrobní a kontrolní činnosti,
- rozdělení kompetencí vedoucích pracovníků,
- správné postupy pro nakupování materiálu, pro jeho použití a zpracování,
- provádění nezbytných zkoušek surovin, meziproductů a výrobků validovanými metodami,
- výrobu a kontrolu dle předepsaných pracovních postupů,
- uvolňování surovin a meziproductů do výroby,
- uvolňování výrobků k prodeji a distribuci (u léčiv zabezpečuje kvalifikovaná osoba),
- skladování surovin, polotovarů a výrobků s cílem zajištění jejich kvality,
- vnitropodnikový systém vlastních inspekcí.

Správná výrobní praxe se vztahuje jak k výrobě, tak i ke kontrole jakosti. Základní požadavky SVP jsou:

- jasná definice výrobního postupu,
- provádění validací kritických výrobních stupňů,
- vytváření předpokladů k dodržování SVP,
- názorné pracovní postupy a instrukce,
- školení pracovníků,
- dokumentační záznamy během výroby a kontroly,
- záznamy o distribuci výrobků,
- systém řešení reklamací a stahování výrobků z trhu.

5.2.2.2 Pracovníci

Spolehlivý systém jištění jakosti je závislý na pracovnících. Z tohoto důvodu musí výrobce zajistit dostatečný počet kvalifikovaných pracovníků a jednoznačně stanovit jejich zodpovědnosti a kompetence. Všichni pracovníci musí být pravidelně a opakovaně školeni v zásadách SVP aplikovaných na konkrétní podmínky pracoviště.

Mezi vedoucími pracovníky musí být zastoupena funkce **vedoucího pracovníka zodpovědného za výrobu a vedoucího pracovníka zodpovědného za řízení jakosti**. Při výrobě léčiv je nezbytná též funkce **kvalifikované osoby pro propouštění jednotlivých šarží výrobků**. Vedoucí pracovník zodpovědný za výrobu a vedoucí pracovník zodpovědný za řízení jakosti si **nesmí být vzájemně podřízeni a musí být na sobě nezávislí**.

Vedoucí pracovník zodpovědný za výrobu plní zpravidla tyto rozhodující povinnosti:

- zajišťuje výrobu a skladování výrobků podle platné dokumentace s cílem dosažení výrobků požadované kvality,
- prověřuje dokumentaci pro jednotlivé výrobní operace a zabezpečuje její přísné dodržování,
- zabezpečuje kontrolu výrobních protokolů (operačních listů),
- zabezpečuje vstupní a periodické školení podřízených pracovníků.

Vedoucí pracovník zodpovědný za řízení jakosti plní zpravidla tyto rozhodující úkoly:

- zabezpečuje propouštění či zamítnutí vstupních surovin, meziproductů a výrobků na základě jejich prověření,
- zabezpečuje vyhodnocování (certifikace) výrobních protokolů (operačních listů),
- kontroluje dodržování zásad SVP na všech úsecích,
- schvaluje parametry a jejich specifikace pro hodnocení surovin, meziproductů a výrobků,
- prověřuje standardní operační postupy pro výrobu a kontrolu,
- řídí školení v oblasti SVP a školí podřízené pracovníky,
- řídí provádění validací výrobního procesu.

Povinnosti **kvalifikované osoby pro propouštění jednotlivých šarží výrobků** jsou popsány ve směrnici 75/319/EEC. Tento pracovník v zemích EU ručí za to, že:

- jednotlivé šarže byly vyrobeny podle platných standardních operačních postupů (SOP),
- jednotlivé šarže byly kontrolovány v plném rozsahu předepsanými metodami a v souladu s údaji uvedenými v povolení k výrobě a distribuci.

U každé šarže před jejím uvolněním tento pracovník písemně potvrzuje soulad s podmínkami výše uvedené směrnice

Při výrobě účinných substancí plní zpravidla funkci kvalifikované osoby vedoucí pracovník zodpovědný za řízení jakosti.

Školení v oblasti SVP musí být zajištěno pro všechny pracovníky, jejichž činnost by mohla mít vliv na jakost výrobků. Kromě základního a periodického školení v oblasti SVP musí být zabezpečeno speciální odborné školení v oblasti výroby a práce na jednotlivých technologických zařízeních i v oblasti kontroly a práce na analytických přístrojích. Školení zabezpečují vedoucí pracovníci pro své podřízené a o všech školeních musí být písemné záznamy.

Osoby pracující v systému SVP musí dodržovat základní hygienické předpisy a řády. Všechny osoby vstupující do výrobní nebo kontrolní zóny musí používat předepsaný ochranný oděv.

5.2.2.3 Prostory a jejich zařízení

Prostory musí odpovídat činnostem, které v nich mají probíhat. Jejich dispozice musí být řešena tak, aby se snížila na minimum možnost vzniku výrobních chyb, aby mohl být zabezpečen jejich úklid a údržba a aby bylo zamezeno vzájemné kontaminaci jednotlivých výrobků.

Výrobní i kontrolní prostory musí být pravidelně udržovány a asanovány podle písemných pokynů. Osvětlení, teplota, vlhkost i vzduchotechnika musí být zabezpečeny tak, aby neohrožily kvalitu vyráběných produktů. Stěny, podlahy a stropy musí být hladké, bez otevřených spár a musí být snadno čistitelné. Potrubí, elektrická instalace, vzduchotechnika i další technická zařízení musí být řešeny tak, aby je bylo možné snadno čistit.

Výroba koncových stupňů výrobků musí probíhat zpravidla v tzv. **čistých prostorech**. Takto jsou označeny prostory s řízenou a kontrolovanou atmosférou z hlediska teploty, vlhkosti, výměny vzduchu, počtu prachových částic a počtu životaschopných mikroorganismů.

Skladovací prostory pro suroviny musí mít dostatečnou kapacitu, aby mohly být přehledně uloženy

- **suroviny v karanténě** (suroviny, jejichž způsobilost pro použití ve výrobě nebyla dosud analyticky prověřena),
- **suroviny propuštěné** (suroviny, u nichž již byla analyticky prověřena způsobilost pro použití ve výrobě),
- **suroviny zamítnuté** (suroviny, u nichž byla na základě analýz shledána nezpůsobilost pro použití ve výrobě).

Obdobným způsobem musí být řešeny i sklady pro meziprodukty a výrobky.

Jednotlivé druhy látek musí být řádně označeny nejen z hlediska totožnosti, ale i z hlediska aktuálního stavu (látky v karanténě, látky propuštěné, látky zamítnuté). Ve skladech musí být zabezpečeny podmínky, které jsou pro skladování surovin, meziproductů i výrobků předepsány.

Zvýšenou pozornost je nutné věnovat vzorkování surovin a meziproductů ve skladech a zabezpečit je tak, aby nemohlo dojít ke vzájemné kontaminaci či znečištění látek vlivem povětrnostních podmínek.

Prostory pro kontrolu kvality musí být odděleny od výrobních prostor a řešeny tak, aby odpovídaly činnostem, které se v nich budou provádět. Zvýšenou ochranu je nutné věnovat analytickým přístrojům a vahám a chránit je před otřesy a jinými rušivými vlivy.

Šatny, místnosti pro odpočinek, umývárny a toalety musí svou kapacitou odpovídat počtu pracovníků, kteří je používají.

Každé výrobní zařízení musí být před prvním použitím podrobeno instalační a operační kvalifikaci. Pro výrobu je nutné používat pouze zařízení definovaná ve výrobní dokumentaci. Zařízení musí být pravidelně čištěna a musí být prováděna jejich pravidelná údržba. Oba úkony musí být prováděny podle písemných postupů. Pro každé zařízení musí být vedena provozní kniha.

Všechna zařízení, která slouží k zjišťování hmotnosti, objemu, teploty, tlaku i dalších fyzikálních veličin, musí být v pravidelných intervalech kontrolována a kalibrována.

5.2.2.4 Dokumentace

Dobrá dokumentace SVP je nedílnou součástí systému jištění jakosti a umožňuje sledovat zpětně osud každé vyrobené šarže. Všechny záznamy v dokumentaci musí být čitelné a bez chyb.

Základními písemnými dokumenty jsou parametry a jejich specifikace pro suroviny, meziprodukty a výrobky, **výrobní předpisy - standardní operační postupy (SOP)**, postupy pro kontrolu a předpisy pro balení výrobků.

Přehled o průběhu výroby každé jednotlivé šarže poskytují **protokoly - operační listy (OL)**.

Dokumenty musí být vypracovány, prověřeny, schváleny, autorizovány i distribuovány v souladu se zásadami SVP. Dokumenty musí být též pravidelně revidovány tak, aby odpovídaly aktuálnímu stavu. Neplatné dokumenty musí být stahovány z oběhu a nahrazovány novými revidovanými dokumenty.

Zápisy do dokumentace musí být prováděny čitelně a takovým způsobem, aby nešly vymazat. Všechny opravy musí být autorizovány podpisem a datem tak, aby původní údaj zůstal čitelný.

Veškeré dokumenty musí být archivovány nejméně 1 rok po skončení expirační doby výrobku.

Mezi dokumenty náleží zejména:

- **specifikace pro výchozí látky (suroviny) a obaly** (kvalitativní a kvantitativní kritéria, podmínky skladování, doba skladovatelnosti, vzorkování, způsob kontroly),
- **specifikace pro meziprodukty** (v obdobném rozsahu jako pro suroviny či výrobky),
- **specifikace pro výrobky** (název, označení, kvantitativní a kvalitativní kritéria, vzorkování, způsob kontroly, podmínky skladování, doba expirace),
- **výrobní předpisy (SOP)** pro každý výrobek a každou velikost šarže (podrobné pokyny popisující všechny požadované činnosti),

- **předpisy pro adjustaci (balení) výrobků** (název, označení, popis adjustace, vzorkování),
- **protokoly o výrobních šaržích (OL)** (název produktu, doba zahájení operace, zodpovídající pracovník, číslo šarže, množství látek, fyzikální údaje, záznamy o kontrolách, kvalitativní i kvantitativní výsledky, odchylky, podpisy),
- **protokoly o adjustaci (balení) výrobků** (název výrobku, doba zahájení operace, jména zodpovědných osob, čísla šarže, množství výrobku, údaje o obalech, provedené operace, kontrolní etikety, odchylky, podpisy),
- **záznamy o příjmu a výdeji surovin,**
- **písemné postupy o vzorkování** (způsob odběru a jeho četnosti),
- **písemné postupy pro zkoušení a kontrolu** (analytické metody, přístroje, fyzikální měření atd.),
- **písemné postupy pro provádění výrobních validací a validací analytických metod,**
- **písemné postupy pro provádění stabilitních testů,**
- **písemné postupy pro kontrolu a kalibraci měřidel,**
- **návody pro obsluhu výrobních a kontrolních zařízení,**
- **validační programy, protokoly a zprávy.**

5.2.2.5 Výroba

Jednotlivé výrobní operace musí probíhat ve shodě s písemnými postupy (SOP) a musí být během nich dodržovány zásady SVP. Zpracování surovin a polotovarů musí být prováděno a kontrolováno kompetentními pracovníky podle písemných postupů (SOP) včetně pořizování odpovídajících zápisů.

Suroviny došlé do závodu či meziprodukty a výrobky, které byly právě vyrobeny musí být uvedeny do stavu karantény. Tento stav trvá do doby, než je látka zkontrolována a propuštěna nebo zamítnuta.

Během zpracování musí být aparatury a technologická zařízení označeny názvem a číslem šarže zpracovávaného produktu. Na zásobnících, reaktorech i dalších zařízeních musí být uvedeny štítky s uvedením jednoznačného stavu (karanténa, propuštěné, zamítnuté, čisté, před čištěním apod.). Při výrobě je nutné zamezit vzájemné kontaminaci vhodnými technickými a organizačními prostředky.

Správná výrobní praxe v oblasti výroby musí být podpořena **validací**. Jde o proces, kterým se proěřuje, zda předepsaným postupem, za použití předepsaných surovin i zařízení bude možné opakovaně získávat výrobek splňující kvalitativní i kvantitativní parametry. Tento proces se provádí vždy při zavádění nové technologie a dále při závažných změnách a doplňcích ve stávající technologii. Při zavedených výrobcích se provádějí tzv. **retrovalidace** na základě získaných výsledků. Validovat je nutné i postupy čištění jednotlivých zařízení a aparatur.

Všechny suroviny pro výrobu musí být jednoznačně specifikovány, a to nejen kvalitativními parametry, ale i z hlediska dodavatele (výrobce). Ve skladu musí být suroviny vždy řádně označeny a uloženy za stanovených podmínek a musí existovat

postupy a instrukce pro jejich skladování, vzorkování, identifikaci, zkoušení a propouštění.

Meziprodukty musí být vždy řádně označeny a specifikovány svými kvalitativními parametry. Musí existovat postupy pro jejich vzorkování, zkoušení a propouštění. Musí být kontrolovány výtěžky a vyhodnocovány všechny odchylky. Meziprodukty před dalším použitím musí být skladovány za stanovených podmínek.

Primární obaly výrobků musí být kontrolovány a propouštěny obdobným způsobem, jakým je tato činnost prováděna u surovin. Obaly musí být předepsaným způsobem čištěny. Při adjustaci musí být věnována zvýšená pozornost řádnému značení tak, aby nemohlo dojít k záměně a kontaminaci.

5.2.2.6 Kontrola jakosti

Kontrolu jakosti (*Quality Control* - QC) zabezpečuje zpravidla útvar kontroly jakosti. Provádí vlastní kontrolu surovin, meziproduktů a výrobků. Útvar kontroly jakosti může být začleněn do útvaru řízení a kontroly jakosti. Mezi základní úkoly patří vzorkování materiálu, provádění vlastních zkoušek, vypracování a validace vhodných analytických postupů, sledování stability produktů a objasňování příčin reklamací. Všechny tyto činnosti musí být vykonávány dle platných postupů. O všech těchto činnostech musí být vedeny písemné záznamy (výpisy z analýz, chromatogramy atd.).

Při kontrole jakosti je nutné dodržovat zásady SVP. Požadavky na prostory jsou obdobné jako požadavky na prostory pro výrobu. Rovněž tak jsou zdůrazněny požadavky na zařízení a přístroje, které svými parametry musí splňovat obecné požadavky SVP a dále zabezpečit při stanoveném postupu výsledky analýz požadované kvality. Zvýšená pozornost musí být věnována kalibraci přístrojů, jejich ověřování a údržbě. Zvýšené nároky jsou kladeny na pracovníky, kteří musí být kvalifikovanými odborníky.

Laboratorní dokumentace musí být rovněž vedena podle zásad SVP. K dispozici musí být předepsané parametry a specifikace, postupy pro zkoušení a analýzy, výkazy analytických výsledků, postupy pro kalibraci a záznamy o jejich provádění.

Vzorkování musí být prováděno dle písemných postupů uvádějících způsob vzorkování, vzorkovací plány, značení vzorků a uchovávání vzorků. Vzorky musí být odebírány tak, aby odpovídaly průměrnému složení obalu (šarže). tj. musí být reprezentativní. **Referenční vzorky produktů musí být uschovány nejméně 1 rok po skončení expirace produktů.** Vzorky použitých surovin musí být s výjimkou rozpouštědel, plynů a vody uchovávány po dobu nejméně 2 let. Velikost referenčních vzorků musí být taková, aby bylo možné provést nejméně 2 opakovaná kompletní stanovení.

Vlastní zkoušení musí probíhat validovanými analytickými metodami. Validace analytické metody znamená demonstraci vhodnosti analytické metody pro zamýšlený účel. Míra vhodnosti musí být posuzována podle následujících parametrů:

- specifická a selektivita,
- správnost a přesnost,
- detekční limit a kvantifikační limit,
- linearita a rozsah,
- robustnost a citlivost.

Všechny získané výsledky musí být zaznamenány a kriticky vyhodnoceny. Záznamy musí obsahovat minimálně tyto údaje:

- název látky,
- číslo šarže,
- odkazy na specifikaci a postupy k provádění zkoušek,
- datové údaje,
- výsledky zkoušek.

Prvotní záznamy musí být autorizovány a musí být uvedeny jednoznačné závěry, zda látka odpovídá či neodpovídá specifikaci, zda je propuštěna či zamítnuta.

Zvýšená pozornost musí být věnována používaným standardům, kvalitě analytických činidel a pomocných roztoků. Také tyto látky musí být připravovány podle písemných postupů a musí být řádně označeny.

5.2.2.7 Smluvní výroba a kontrola

Smluvní výroba a kontrola musí být jednoznačně vymezena, dohodnuta a kontrolována. Musí existovat písemná smlouva, která uvádí rozsah výroby a kontrolních analýz a způsob uplatňování zodpovědnosti kvalifikované osoby, která propouští jednotlivé šarže k prodeji.

Navrhovatel smlouvy musí posoudit schopnost příjemce smlouvy úspěšně plnit zadané práce a zabezpečit správnou výrobní praxi. Z tohoto důvodu musí poskytnout příjemci smlouvy veškeré nezbytné informace, aby mohl tuto činnost řádně vykonávat.

Příjemce smlouvy musí plnit podmínky výroby a kontroly v souladu se zásadami SVP. **Nesmí přenést část pracovních úkolů na třetí osobu**, pokud tato změna není předem navrhovatelem schválena. Smluvní výrobu může provádět pouze výrobce, který je držitelem výrobního osvědčení. Výrobní a analytické protokoly, záznamy o distribuci i referenční vzorky mají být ukládány u navrhovatele smlouvy nebo mu být dostupné. Navrhovatel má právo vykonat kontrolu u příjemce smlouvy.

5.2.2.8 Reklamace a stahování výrobku

Všechny reklamace i stížnosti na výrobky musí být neprodleně prošetřeny podle písemně stanovených postupů a musí být vypracován systém opatření zabezpečující rychlé stažení výrobku z trhu v případě, že byl zjištěn jako vadný. Musí být určen pracovník pro vyřizování reklamací a stížností. Pro řešení musí být vypracován pracovní

plán postupu a každá reklamace musí být tímto postupem prošetřena. Na řešení se musí podílet kvalifikovaní odborníci z výroby, technologie a kontroly a řízení jakosti.

Rovněž pro stahování výrobků z trhu musí být vypracovány písemné instrukce a byl-li zjištěn vadný výrobek (vadná šarže) je nutné podle nich postupovat. Z trhu musí být staženy všechny výrobky vadné šarže, případně i ty, u kterých je podezření na vadnost.

O každé reklamaci a případném stažení výrobku z trhu musí být neprodleně informována kvalifikovaná osoba ve smyslu směrnice 75/319/EEC. O průběhu stahování musí být vypracována zpráva uvádějící bilanci stahování.

5.2.2.9 Vnitropodniková inspekce

Vnitropodnikové inspekce (audity) je nutné provádět za účelem stálé kontroly dodržování zásad SVP a jsou nedílnou součástí jištění jakosti. Za provádění inspekci zodpovídá útvar řízení a kontroly jakosti. Inspekce jsou zpravidla prováděny podle stanoveného plánu v určených časových intervalech.

Audity musí pokrýt celou problematiku SVP. Kontroluje se vlastní výroba, analytické laboratoře, sklady i smluvní výroby. O všech kontrolách musí být vedeny písemné záznamy. Zjištěné nedostatky musí být řešeny a musí být zabezpečeno jejich odstranění zodpovědnými vedoucími pracovníky. Musí být přijímána opatření k nápravě a jejich plnění musí být kontrolováno při následných inspekcích.



6. ANALGETIKA¹

Bolest je nepříjemný až nesnesitelný smyslový a emoční pocit vyvolaný poraněním nebo chorobným procesem. Bolest sama není nemocí, dysfunkcí či poškozením organismu. Je pouze jejich příznakem a důsledkem. Bolest má ochranný význam, neboť signalizuje nebezpečí poškození organismu. Detailní mechanismus vzniku tohoto složitého smyslového vjemu není dosud uspokojivě vysvětlen. V periferiích organismu se nacházejí receptory bolesti (nocireceptory), které reagují na mechanická, termická i chemická podráždění a dále na tkáňové působky uvolňované v zánětlivé tkáni. Těmito působky jsou eikosanoidy, především prostaglandiny, dále histamin (viz odd. 10,1) a pravděpodobně i kininy². Vzniklý signál se pak přenáší do mozku, který jej interpretuje jako bolest.

Analgetika jsou látky, které snižují až potlačují pocit bolesti aniž by však výrazně ovlivňovaly smyslové vnímání a vědomí. Mnohá analgetika vykazují též protizánětlivý (antiflogistický³) a antipyretický⁴ účinek. Přestože analgetika neléčí příčinu onemocnění, jejich podávání může významně napomáhat vlastnímu léčení tím, že snižují zátěž a stres organismu způsobený bolestí, zánětem a zvýšenou teplotou.

Analgetika se dělí podle míry a mechanismu účinku na **analgetika narkotická**, nazývaná též **anodyna** či **opioidní analgetika** a na **analgetika-antipyretika** spolu s **nesteroidními protizánětlivými látkami (NSPZL)**⁵.

Narkotická analgetika se používají ke zvládnutí silné bolesti. Název narkotická vyplynul ze skutečnosti, že tyto látky ve vyšších dávkách vyvolávají kromě analgésie (potlačení bolesti) též spánek či ztrátu vědomí, tj. mají narkotické účinky. Anodyna interagují jako agonisté s opioidními receptory v centrálním nervovém systému (CNS), jejichž přirozenými ligandy jsou **endorfiny**⁶. Tyto látky zvyšují práh vnímání bolesti. Jejich působení je však selektivní a neovlivňují vnímání ostatních podnětů (dotyku, tlaku, teploty).

Skupina **nenarkotických analgetik** zahrnuje **analgetika-antipyretika** spolu s **nesteroidními protizánětlivými látkami**. Tato léčiva se používají k potlačení mírnějších bolestí, horečky a různých zánětů. Podstatou účinku všech těchto látek je inhibice enzymu **cyklooxygenasy (COX)**, která zahajuje biosyntézu prostaglandinů z kyseliny arachidonové (viz odst. 16.2.5) (schéma 6.1). Pro zvýšení analgetického účinku se nenarkotická analgetika často kombinují s dalšími látkami, např. kofeinem **7-121b** (viz odst. 7.4.4) a kodeinem **6-46b** (viz odd. 6.2).

¹ Z řeckého *analgétos* = bezbolestný.

² Další z příkladů tkáňových hormonů - autakoidů. Jedná se o oligopeptidy s vasodilatačním účinkem, z nichž nejznámější je nonapeptid bradykinin (Arg-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg).

³ Z řeckého *anti* = proti, *phlogistos* = zánětlivý.

⁴ Z řeckého *anti* = proti, *pyretos* = horečka.

⁵ V anglicky psané literatuře se obvykle používá zkratky NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*).

⁶ Jedná se o oligopeptidy účinkující jako autakoidy v mozku. Působí podobně jako opiáty - tlumí bolest, navozují stav euforie apod.; odtud také jejich název (*endogenní morfinany*).

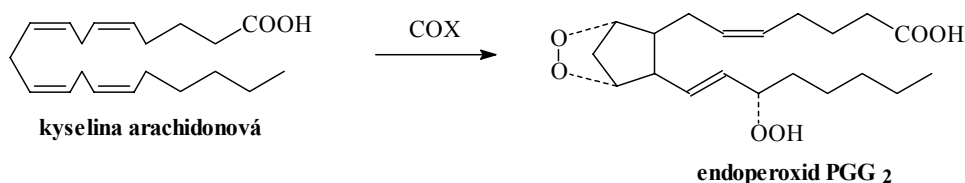


Schéma 6.1 První stupeň biosyntézy prostaglandinů z kyseliny arachidonové

V 90. letech 20. století bylo zjištěno, že existují dvě formy cyklooxygenasy, které se označují COX-1 a COX-2. Tento objev znamenal velký pokrok v léčení zánětlivých onemocnění. Forma COX-2 je indukibilní, tj. aktivuje se a syntetizuje eikosanoidy odpovědné za vznik zánětlivé reakce pouze v místě poškození organismu. Selektivní inhibitory COX-2 proto vykazují vysoký protizánětlivý účinek s minimálními vedlejšími účinky, neboť působí pouze lokálně a cíleně. Jejich vliv na biosyntézu eikosanoidů zprostředkovanou COX-1 je významně potlačen, a proto nedochází k nežádoucímu ovlivňování všech ostatních funkcí, které jsou v organismu regulovány eikosanoidy.

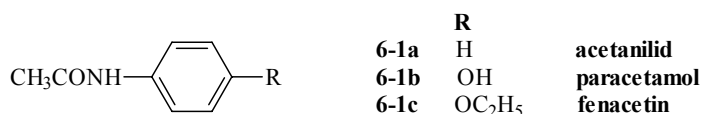
6.1 Nenarkotická analgetika

Veškerá nenarkotická analgetika vykazují kromě analgetického rovněž antipyretický a antiflogistický účinek. Přestože mají všechna tato léčiva podobný mechanismus působení, u některých vystupují více do popředí antipyretické vlastnosti (analgetika-antipyretika) a u jiných naopak účinky protizánětlivé (nesteroidní protizánětlivé látky). Z hlediska chemické struktury lze nenarkotická analgetika rozdělit na deriváty anilinu, deriváty kyseliny salicylové, deriváty kyseliny anthranilové, deriváty 2-arylalkanových kyselin, tzv. kyselé enol-deriváty (různé typy enolizujících oxoheterocyklických sloučenin) a další.

6.1.1 Deriváty anilinu

Analgeticko-antipyretické účinky **acetanilidu (6-1a)**, *N*-fenylacetamid, ANTI-FEBRIN), prvního terapeuticky využívaného derivátu anilinu, byly objeveny již v 80. letech 19. století. Tento preparát byl z praxe vyřazen pro řadu vedlejších účinků, jako jsou methemoglobinémie (oxidace Fe^{2+} na Fe^{3+} v hemoglobinu) a poškození ledvin. Později se ukázalo, že *N*-(4-hydroxyfenyl)acetamid (**6-1b**), na který je acetanilid **6-1a** v organismu metabolizován, má nejen lepší antipyretické účinky, nýbrž i nižší toxicitu. Pod názvem **paracetamol** (PARALEN, PANADOL) se stal v současné době jedním z nejpoužívanějších analgetik a antipyretik. Paracetamol **6-1b** nevykazuje prakticky žádné protizánětlivé účinky. Značnou oblibu si získal díky své vysoké účinnosti při relativně nízké toxicitě (je hepatotoxický pouze v případě předávkování). Paracetamol **6-1b** patří mezi volně prodejná léčiva. Dříve oblíbený a často používaný

fenacetin (6-1c, *N*-(4-ethoxyfenyl)acetamid, součást léků ALGENA, MIRONAL, DINYL, SEDOLOR a dalších) se dnes již nepoužívá pro svoji nefrotoxicitu.



Syntéza paracetamolu **6-1b** vychází z 4-chlornitrobenzenu, který se nukleofilní substitucí hydroxidovým iontem převede na 4-nitrofenol. Ten po redukci nitroskupiny a acetylaci poskytne paracetamol **6-1b** (schéma 6.2). Alternativní postup pro přípravu 4-aminofenolu představuje elektrochemická redukce nitrobenzenu v kyselém prostředí. Redukcí vzniklý fenyhydroxylamin v kyselém prostředí přesmykuje okamžitě na 4-aminofenol (Bambergerův přesmyk).

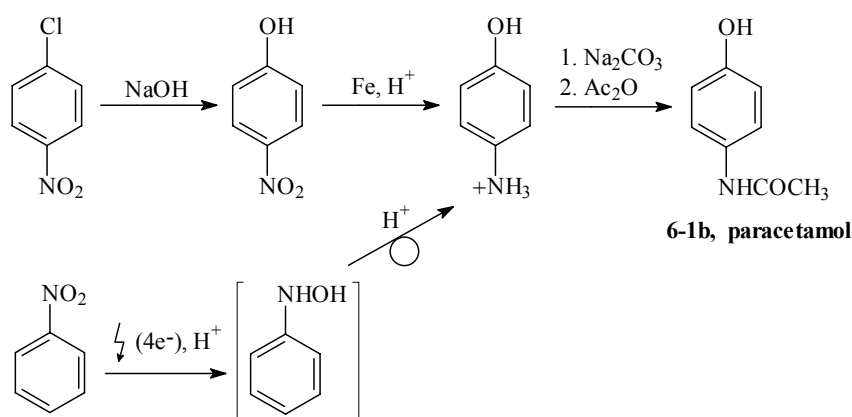


Schéma 6.2 Syntéza paracetamolu **6-1b**

6.1.2 Deriváty kyseliny salicylové

Kyselina salicylová (6-2, kyselina 2-hydroxybenzoová) a její deriváty jsou účinná antipyretika s mírnými analgetickými a protizánětlivými účinky. Kyselina salicylová (**6-2**) je ve formě glykosidu salicinu obsažena ve vrbové kůře¹, používané odedávna v lidovém léčitelství k potlačování horečky. Použití kyseliny salicylové (**6-2**) a jejích derivátů v širším měřítku umožnila až Kolbeho-Schmittova syntéza (r. 1874) uvedená ve schématu 6.3. Kyselina salicylová (**6-2**) se používá v dnešní době v omezené míře, většinou ve formě solí (natriumsalicylát, lysinsalicylát, cholinsalicylát).

Nejrozšířenějším derivátem kyseliny salicylové (**6-2**) je **kyselina acetylsalicylová (6-3**, kyselina 2-acetoxybenzoová, ACYLPYRIN, ASPIRIN). Jedná se o

¹ Triviální název kyseliny salicylové byl odvozen z latinského názvu vrby (*Salix*).

antipyretikum a analgetikum první volby, volně dostupné na trhu. Ve vyšších dávkách vykazuje rovněž protizánětlivé účinky, a proto se často používala při léčení revmatoidních artritid různého typu. K jejím nežádoucím vedlejším účinkům patří dráždění gastrointestinálního traktu, vedoucí při delším používání až k tvorbě žaludečních a dvanáctíkových vředů. Kyselina acetylsalicylová (**6-3**) snižuje agregační schopnost krevních destiček v důsledku inhibice syntézy tromboxanu A₂ (viz odst. 11.2.1). Těchto účinků se využívá např. k prevenci srdečního infarktu a mozkové mrtvice (dávkování 30 až 100 mg/den). Naopak vyšší dávky kyseliny acetylsalicylové (**6-3**) mohou vyvolat nežádoucí zvýšenou krvácivost. Nezanedbatelným rizikem při podávání kyseliny acetylsalicylové (**6-3**) dětem mladším 12 let je možnost vzniku tzv. Reyova syndromu (onemocnění jater a mozku končící často smrtí). Kyselina acetylsalicylová (**6-3**) se získá acetylací kyseliny salicylové (**6-2**) acetanhydridem (schéma 6.4).

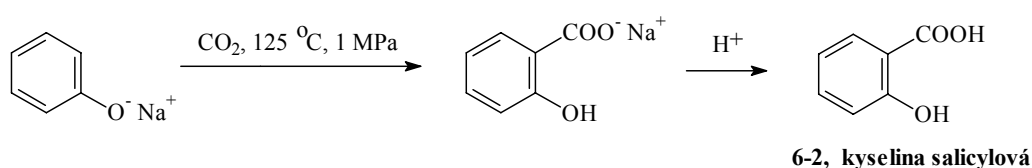


Schéma 6.3 Kolbeho-Schmittova syntéza kyseliny salicylové **6-2**

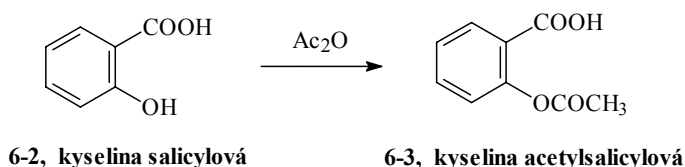
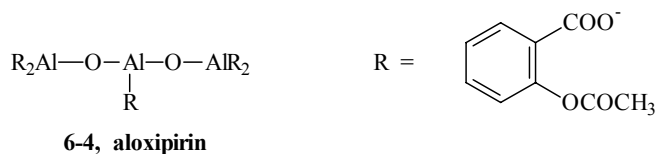


Schéma 6.4 Syntéza kyseliny acetylsalicylové **6-3**

Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové (**6-3**) na gastrointestinální trakt se potlačují jejím podáváním v tzv. tlumivé (pufrované) formě - např. ve směsi s uhličitánem vápenatým (ANOPYRIN) nebo ve formě hlinité soli jako **aloxipirin** (**6-4**, SUPERPYRIN).



Dalším významným derivátem kyseliny salicylové je **diflunisal** (**6-5**, 2',4'-difluor-4-hydroxy-(1,1'-bifenyl)-3-karboxylová kyselina, DOLOBID). Jeho analgetická a protizánětlivá účinnost je vyšší než u kyseliny acetylsalicylové, nemá však obvyklou antipyretickou účinnost. Přípravuje se z 2,4-difluorbenzendiazonium-chloridu (**6-6**)

získaného diazotací 2,4-difluoranilinu. Diazoniová sůl **6-6** jako elektrofil reaguje s benzenem za vzniku 2,4-difluorbifenyly (**6-7**). Acetylací bifenyly **6-7** následovanou Baeyerovou-Villigerovou oxidací vznikne ester **6-8**, jehož hydrolyzou se získá 4-(2,4-difluorfenyl)fenol. Ten poskytne Kolbeho-Schmittovou karboxylací diflunisal **6-5** (schéma 6.5).

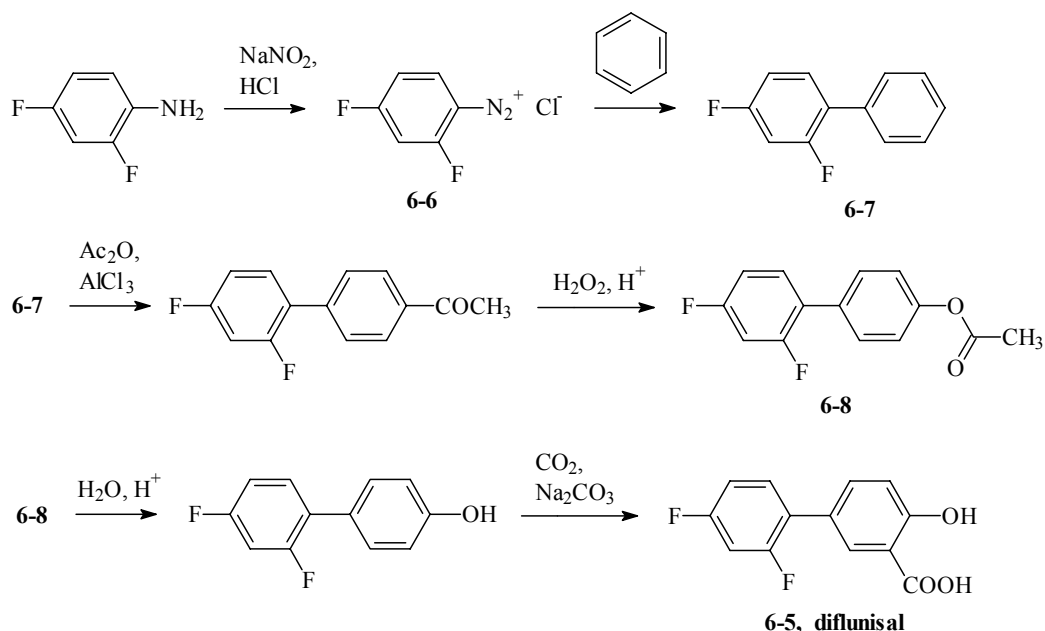


Schéma 6.5 Syntéza diflunisalu **6-5**

6.1.3 Deriváty kyseliny anthranilové

U substituovaných *N*-fenylderivátů kyseliny anthranilové (fenamátů) převažuje analgetický a protizánětlivý účinek. Jejich většímu rozšíření brání nežádoucí vedlejší účinky na gastrointestinální trakt (nevolnosti, průjemy, vznik žaludečních vředů). Obecně se tyto látky připravují modifikací Jourdanovy-Gombergovy-Ullmannovy syntézy (schéma 6.6), a to buď reakcí anthranilové kyseliny se substituovaným brombenzenem nebo 2-chlorbenzoové kyseliny se substituovaným anilinem za katalýzy práškovou mědí. Za zmínku stojí **mefenamová kyselina (6-9a)**, kyselina *N*-(2,3-dimethylfenyl)-anthranilová, MEFENACID, PARKEMED), **meklofenamová kyselina (6-9b)**, kyselina *N*-(2,6-dichlor-3-methylfenyl)anthranilová, MECLOMEN) a **flufenamová kyselina (6-9c)**, kyselina *N*-(3-trifluormethyl-fenyl)anthranilová, ANSATIN, MERALEN). Z hlediska strukturní příbuznosti se k uvedené skupině léčiv řadí i **kyselina niflumová (6-9d)**, kyselina 2-[[3-(trifluormethyl)fenyl]amino]pyridin-3-karboxylová, ACTOL, FLUNIR, NIFLURIL), neboť kyselina nikotinová představuje „azaanalog“ kyseliny anthranilové. Kyselina niflumová **6-9d** se syntetizuje analogicky jako výše zmíněné fenamáty (schéma 6.6).

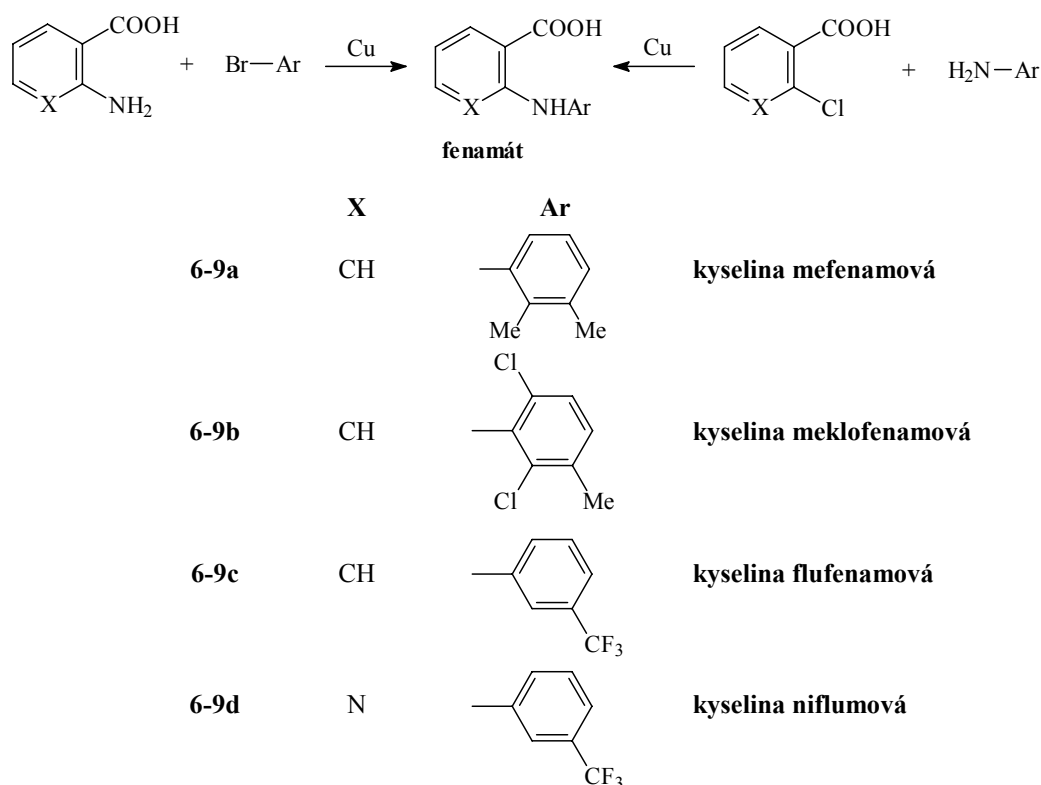


Schéma 6.6 Syntéza fenamátů

6.1.4 Arylalkanové kyseliny

Zavedení **indomethacinu (6-10)**, kyselina [1-(4-chlorbenzoyl)-6-methoxy-2-methylindol-3-yl]octová, INDREN, METINDOL, INDOMET) do klinické praxe v r. 1963 znamenalo významný pokrok v terapii revmatických onemocnění. Tato látka byla jedním z prvních zástupců arylalkanových kyselin, které v současné době patří k nejrozšířenějším protizánětlivým látkám. Podstatou účinku indomethacinu (stejně jako u ostatních arylalkanových kyselin) je inhibice COX. Nevýhodou indomethacinu jsou silné nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt (bolesti břicha, průjemy, pankreatitida¹). V některých případech rovněž způsobuje silné bolesti hlavy, závratě a deprese. Syntéza indomethacinu představuje modifikaci Fischerovy syntézy indolu (schéma 6.7). 2-(4-Methoxyfenyl)hydrazin-1-sulfonan sodný (**6-11**) připravený diazotací *p*-anisidinu a redukcí diazoniové soli hydrogensířičitanem sodným se benzoyluje do polohy 2. Získaný benzohydrazid **6-12** Fischerovou syntézou s kyselinou 4-oxopentanovou (levulovou) poskytne indomethacin **6-10**.

¹ Zánět slinivky břišní

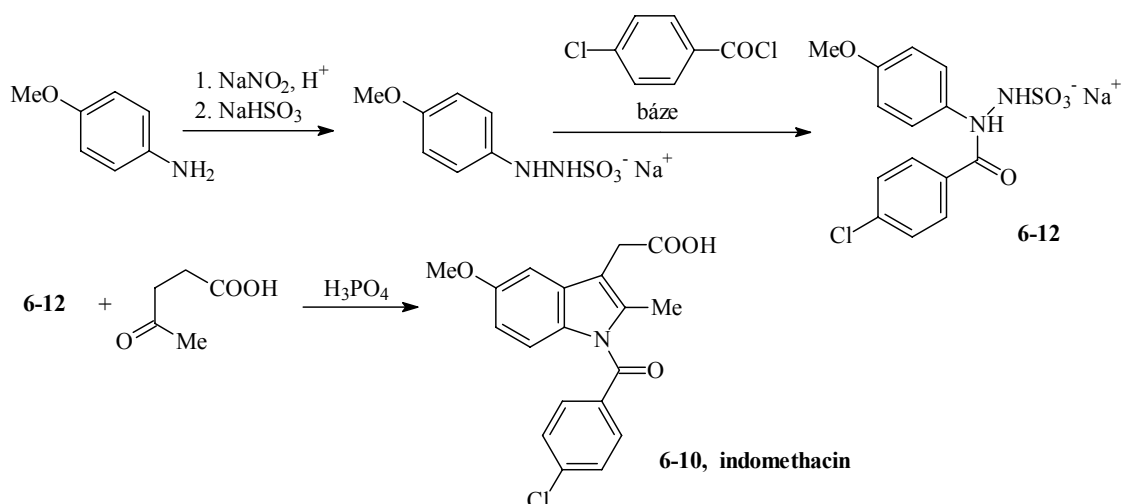


Schéma 6.7 Syntéza indomethacinu 6-10

Antiflogistik typu aryloctových kyselin existuje celá řada. Za všechny jmenujme ještě alespoň **diklofenak** (6-13, kyselina 2-[(2,6-dichlorfenyl)aminofenyl]octová, VOLTAREN) se silnými protizánětlivými a analgetickými účinky. K jeho vedlejším nežádoucím účinkům patří rovněž gastrointestinální obtíže. Výchozí látkou v syntéze diklofenaku 6-13 (schéma 6.8) je *N*-(2,6-dichlorfenyl)fenylamin. Jeho *N*-acylace chloracetylchloridem následovaná intramolekulární alkylací Friedelova-Craftsova typu poskytne laktam 6-14, jehož alkalickou hydrolyzou se získá diklofenak 6-13.

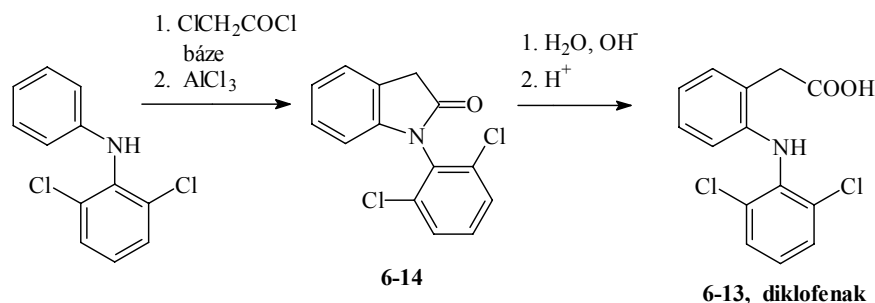


Schéma 6.8 Syntéza diklofenaku 6-13

2-Arylpropanové kyseliny se staly v průběhu posledních 30 až 40 let nej-používanějšími analgetiky a antiflogistiky. Z mnoha farmaky tohoto strukturního typu je třeba na prvním místě zmínit oblíbený a masově používaný **ibuprofen** (6-15, kyselina $(\pm)$ -2-(4-isobutylfenyl)propanová, BRUFEN, BRUFALGIN, DOLGIT, NUROFEN). Ibuprofen 6-15 je díky své nízké toxicitě a minimálním nežádoucím vedlejším účinkům na gastrointestinální trakt volně prodejným léčivem. Používá se jednak jako analgetikum (obvykle 200 mg dražé) nebo jako antiflogistikum při léčení jak akutních, tak chronických revmatických potíží (obvykle 400 mg dražé). Ibuprofen 6-15 (podobně jako většina ostatních 2-arylpropanových kyselin) se připravuje a podává jako racemát,

účinný však je (+)-(*S*)-stereoisomer (viz odst 4.1.1). Analogické použití jako ibuprofen **6-15** má i **naproxen** (**6-16**, kyselina (+)-(*S*)-2-(6-methoxynaft-2-yl)-propanová, NAPROSYN, NAXEN); v tomto případě je registrovanou substancí účinný (+)-(*S*)-stereoisomer. Do klinické praxe dosud byla zavedena celá řada dalších arylpropanových kyselin. Jako příklady lze uvést např. **ketoprofen** (**6-17**, kyselina (±)-2-(3-benzoylphenyl)propanová, ORUDIS, KETOFEN, MEPROFEN), **pirprofen** (**6-18**, kyselina (±)-2-[(3-chlor-4-(2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl)fenyl]propanová, RENGASIL), **suprofen** (**6-19**, kyselina (±)-2-[4-[(thien-2-yl)carbonyl]fenyl]propanová, SUPROL, SUFENIDE) a **kyselina tiaprofenová** (**6-20**, kyselina (±)-2-(5-benzoylthien-2-yl)propanová, SARGAM, SURGAM).

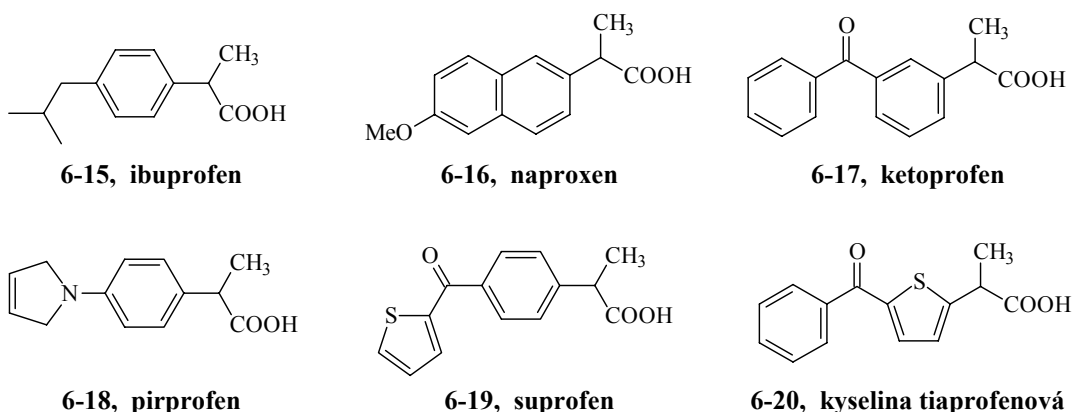


Schéma 6.9 uvádí jednu z mnoha publikovaných syntéz racemického ibuprofenu **6-15**. Friedelovou-Craftsovou acetylací isobutylbenzenu se získá fenon **6-21**. Ten se redukuje synhydridem nebo isopropylátem hlinitým (Meerweinova redukce) na sekundární alkohol **6-22**. V obou případech lze rozklad reakční směsi po redukci provést kyselinou chlorovodíkovou. Přitom prakticky okamžitě zreaguje alkohol **6-22** na chlorderivát **6-23**, neboť jde o substituci hydroxylové skupiny benzylového typu. Ve vzniklém chlorderivátu **6-23** se provede nukleofilní substituce kyanidovým iontem (s výhodou tu lze použít katalyzátorů fázového přenosu) vedoucí k nitrilu **6-24**. Jeho alkalickou hydrolýzou a následným okyselením se získá ibuprofen **6-15**.

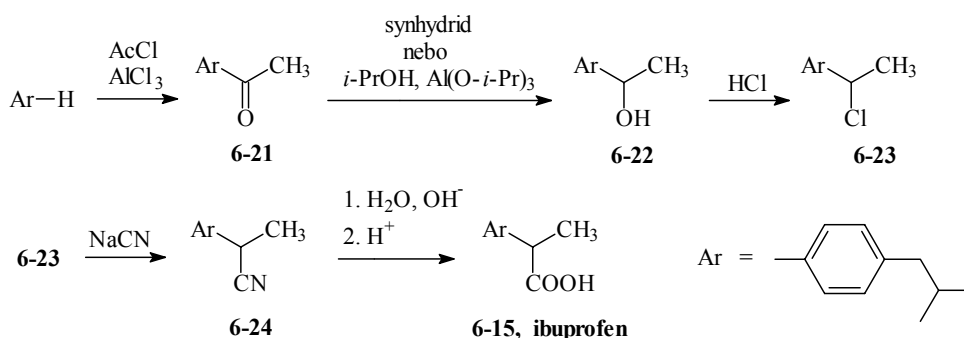


Schéma 6.9 Syntéza ibuprofenu **6-15**

6.1.5 Deriváty pyrazolonu a pyrazolidindionu

Prvním léčivem z řady pyrazolonů byl **fenazon** (**6-25a**, 2-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-3*H*-pyrazol-3-on, ANTIPYRIN), který byl poprvé připravený Knorrem již r. 1883. Látka má vynikající antipyretické účinky, a proto byla hojně používaným a oblíbeným antipyretikem a analgetikem. I v současné době se ještě používá v některých složených přípravcích (FELSOL). Fenazon **6-25a** se připravuje kondenzací fenylhydrazinu s ethyl-3-oxobutanoátem (ethyl-acetoacetátem) a *N*-methylací vzniklého pyrazolinonu dimethylsulfátem (schéma 6.10). Použije-li se k syntéze ethyl-2-isopropyl-3-oxo-butanoát, který je snadno dostupný alkylací ethyl-3-oxobutanoátu, získáme analgetikum a antipyretikum **propyfenazon** (**6-25b**, 2-fenyl-4-isopropyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-3*H*-pyrazol-3-on, LARADON, PIREUMA, součást kombinovaných přípravků VALETOL, SARIDON).

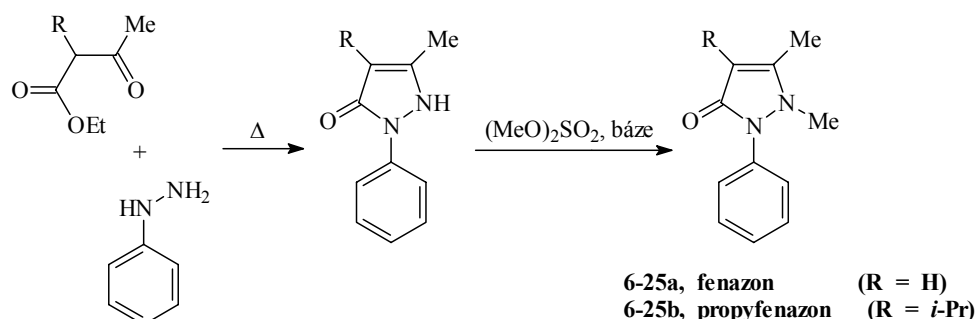


Schéma 6.10 Syntéza fenazonu **6-25a** a propyfenazonu **6-25b**

Od fenazonu **6-25a** byla odvozena celá řada dalších antipyretik a analgetik. Jako příklad lze uvést **aminofenazon** (**6-26**, 4-dimethylamino-2-fenyl-1,2-dihydro-1,5-dimethyl-3*H*-pyrazol-3-on, PYRAMIDON), který lze připravit z fenazonu **6-25a** nitrosací v poloze 4, redukcí vzniklého 4-nitrosoderivátu hydrogensířičitanem a Eschweilerovou-Clarkovou methylací aminu **6-27** (schéma 6.11). Třebaže je aminofenazon **6-26** účinnější než fenazon **6-25a**, objevily se v současné době proti jeho používání určité výhrady. Dimethylamin, který je produktem jeho metabolických přeměn může být v kyselém prostředí nitrosován účinkem nitritů za vzniku kancerogenního *N*-nitroso-dimethylaminu. Dalším analogem je **metamizol** (**6-28**, synonymum **dipyrón**, monohydrát sodné soli kyseliny [(2,3-dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-fenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)methylamino]methansulfonové, NOVALGIN, NOVAMISULFON). Metamizol **6-28** se získá z aminu **6-27** reakcí s formaldehydem a hydrogensířičitanem sodným (vznik bisulfitového aduktu iminu - schéma 6.11). Za zmínku stojí skutečnost že metamizol **6-28** je jedním z metabolitů aminofenazonu **6-26**.

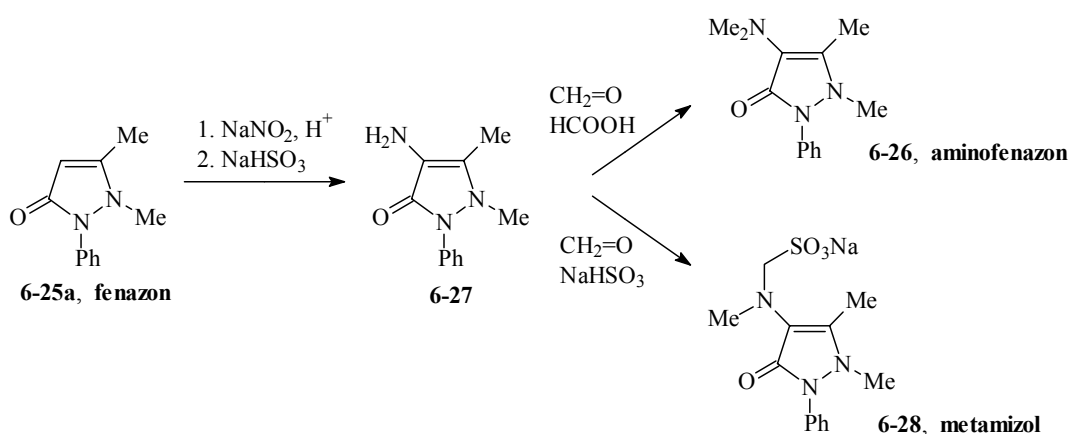


Schéma 6.11 Syntéza aminofenazonu **6-26** a metamizolu **6-28**

Deriváty pyrazolidin-3,5-dionu se používají především jako protizánětlivé látky. Poměrně silné nežádoucí vedlejší účinky na gastrointestinální trakt však vylučují jejich dlouhodobé podávání při léčení chronických zánětů. Jako zástupce této skupiny léčiv uvádíme **fenylbutazon** (**6-29**, 4-butyl-1,2-difenylypyrazolidin-3,5-dion, BUTACOTE, BUTAZOLIDIN) a původní československý preparát **kebuzon** (**6-30**, 4-(3-oxobutyl)-1,2-difenylypyrazolidin-3,5-dion, KETAZON). Fenylbutazon **6-29** se získá kondenzací diethyl-2-butylmalonátu s hydrazobenzenem v přítomnosti báze (schéma 6.12).

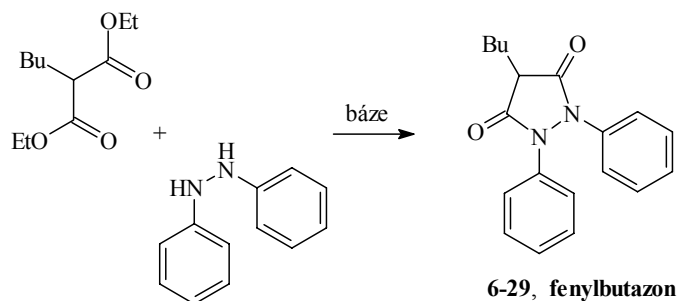


Schéma 6.12 Syntéza fenylbutazonu **6-29**

V případě přípravy kebuzonu **6-30** (schéma 6.13) se pyrazolidindion **6-31** získaný kondenzací diethyl-malonátu s hydrazobenzenem aduje v přítomnosti báze na but-3-en-2-on (Michaelova adice). Alternativní postup představuje reakce pyrazolidindionu **6-31** (resp. jeho aniontu) s atomem chloru v allylové poloze 1,3-dichlor-but-2-enu poskytující alkylovaný pyrazolidindion **6-32**. Jeho následnou kyselou hydrolýzou (Wichterlova reakce) vzniká kebuzon **6-30**.

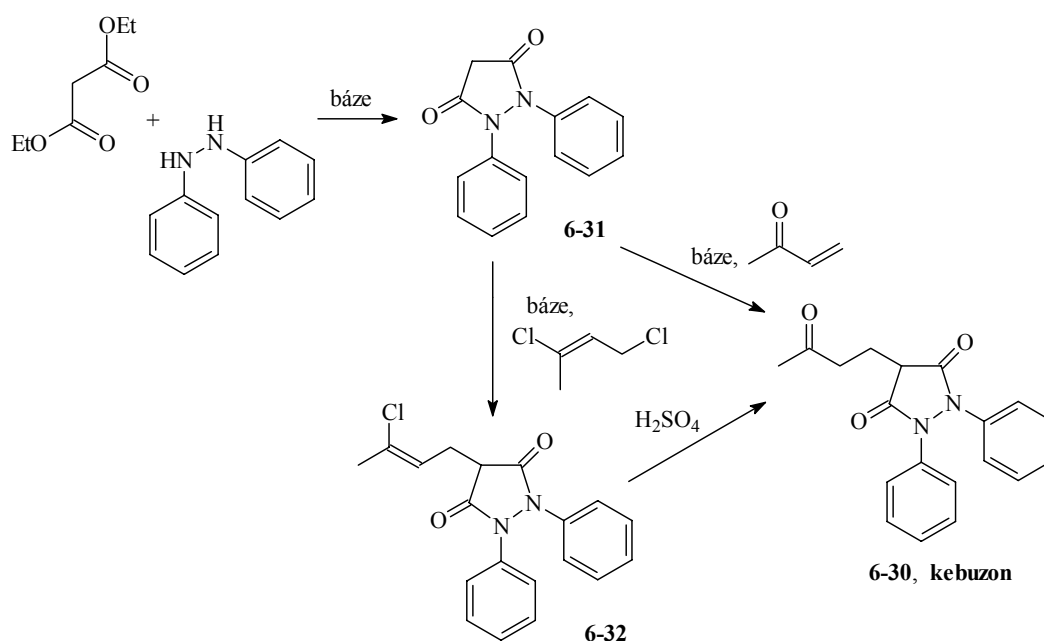
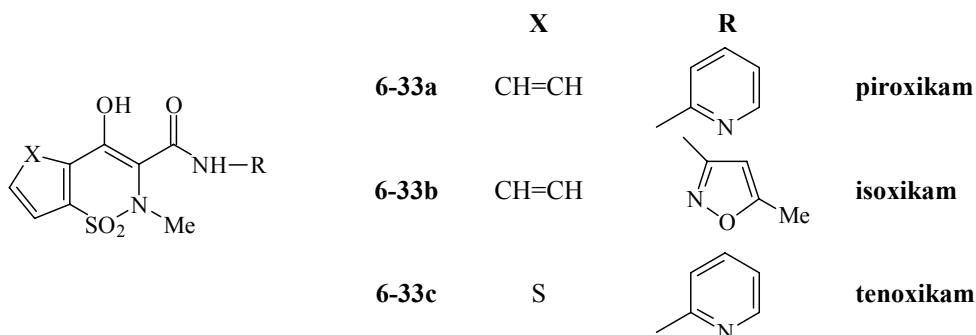


Schéma 6.13 Syntézy kebumonu 6-30

6.1.6 Arylsulfonamidy (oxikamy)

Oxikamy představují poměrně novou skupinu nesteroidních protizánětlivých látek, zavedenou do klinické praxe koncem 70. let (piroxikam - r. 1979). Díky vysoké účinnosti těchto látek a díky jejich dlouhému poločasu setrvání v krevní plazmě (zhruba 40 hodin) je možné podávat pouze 10 - 20 mg těchto látek denně v jediné dávce (léčiva typu *one pill a day*). Nejznámějšími představiteli jsou **piroxikam (6-33a)**, 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-benzothiazin-3-karboxamid, FELDEN, ARTHREMIN), **isoxikam (6-33b)**, 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)-2*H*-benzothiazin-3-karboxamid, MOXIKAM) a **tenoxikam (6-33c)**, 4-hydroxy-2-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-2*H*-thieno-[2,3-*e*]-1,2-thiazin-3-karboxamid-1,1-dioxid, LIMAN, TILCOTIL, MOBIFLEX, DOLMEN).



Syntézu piroxikamu **6-33a** a isoxikamu **6-33b** uvádí schéma 6.14. *N*-Alkylace sodné soli sacharinu esterem kyseliny chloroctové poskytne substituovaný acetát **6-34**. Ten účinkem báze přesmykuje na benzothiazin **6-35** (Gabrielův-Collmanův přesmyk), který se methyluje na dusíku dimethylsulfátem. Aminolýzou esteru **6-36** 2-aminopyridinem resp. 3-amino-5-methylisoxazole vznikne piroxikam **6-33a** resp. isoxikam **6-33b**. Ester **6-36** lze rovněž připravit tímto sledem reakcí: účinkem methoxidu sodného na acetát **6-34** vznikne *N*-anion methyl-*N*-[(methoxykarbonyl)methyl]sulfamoylbenzoátu, který se *in situ* methyluje dimethylsulfátem na diester **6-37**. Ten poskytne Dieckmannovou kondenzací prováděnou účinkem methoxidu hořečnatého ester **6-36**.

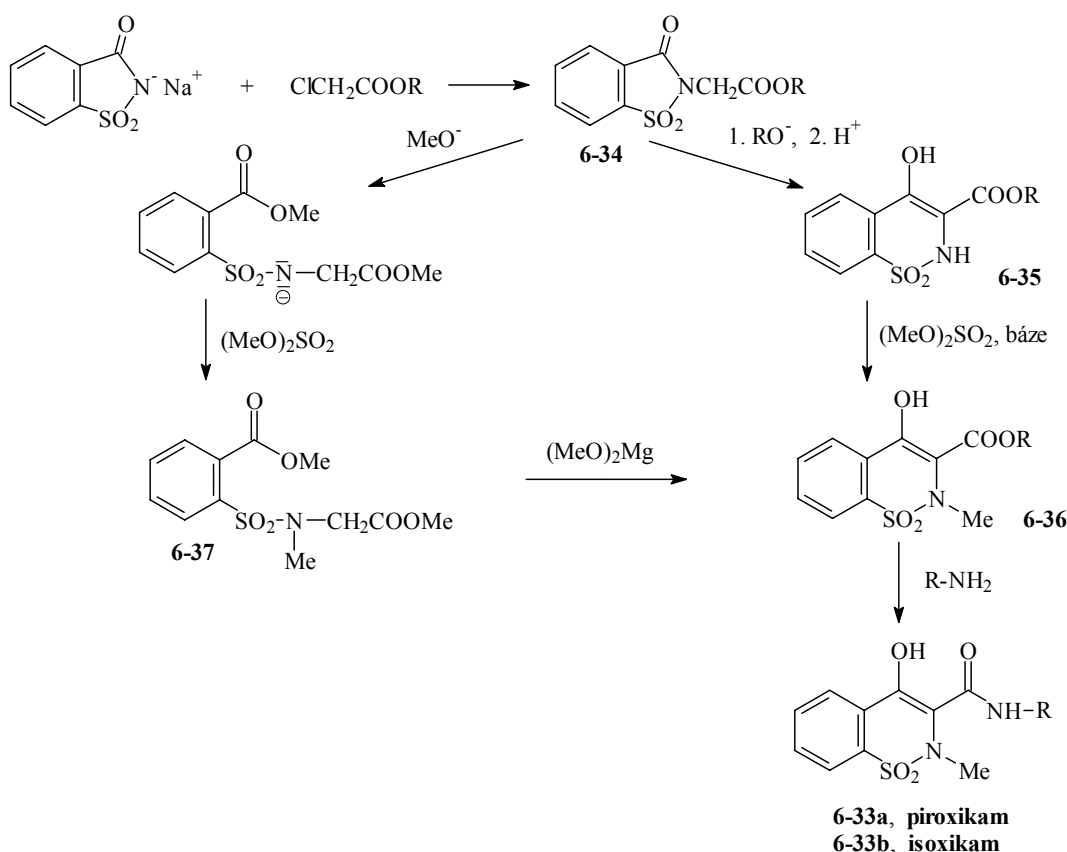


Schéma 6.14 Syntéza piroxikamu **6-33a** a isoxikamu **6-33b**

6.1.7 Inhibitory COX-2

Inhibitory COX-2 představují poslední generaci protizánětlivých látek s účinkem lokalizovaným pouze v místě zánětu. Patrně nejznámějším z inhibitorů COX-2 je **nimesulid** (**6-38**, *N*-(4-nitro-2-fenoxyfenyl)methansulfonamid, ALGOLIDE, FOLID, EUDOLENE, MESULID, NIMESIL). Nimesulid **6-38** se připravuje z fenyl(2-nitro-fenyl)etheru, snadno dostupného nukleofilní substitucí bromu ve 2-brom-nitrobenzenu

fenoxidovým iontem. Po redukci nitroskupiny se aminoskupina v etheru **6-39** chrání acetylací. Poté se provede nitrace, probíhající regioselektivně do polohy 4 k chráněné aminoskupině. Deprotekcí aminoskupiny a její reakcí s methansulfonylchloridem vznikne nimesulid **6-38** (schéma 6.15).

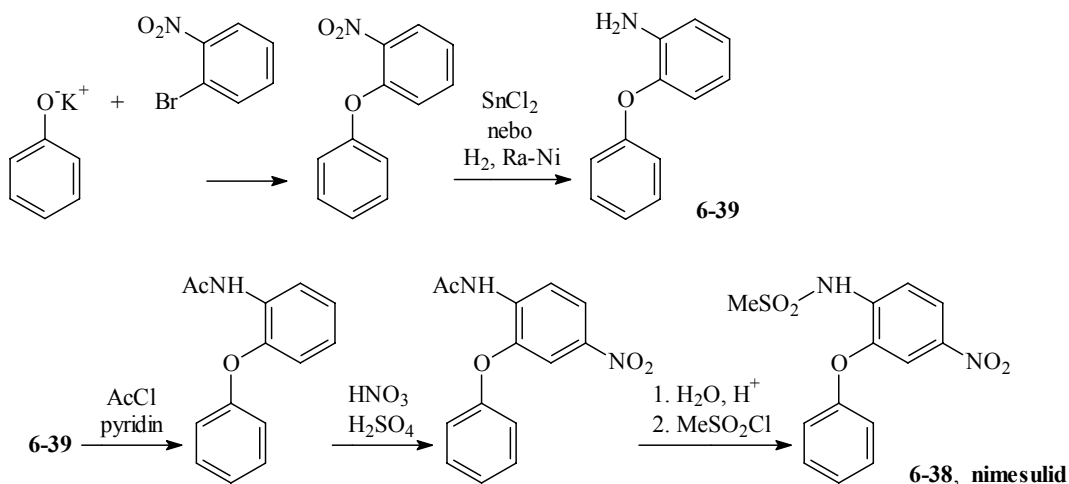


Schéma 6.15 Syntéza nimesulidu **6-38**

Dalším arylsulfonamidem selektivně inhibujícím COX-2 je **celecoxib** (**6-40**, 4-[5-(4-methylfenyl)-3-trifluormethyl-1*H*-pyrazol-1-yl]benzensulfonamid, CELEBREX), používaný u dospělých pacientů v případech osteoartritidy¹ a revmatické artritidy. Jeho syntéza vychází z 4-methylacetofenonu, který Claisenovou kondenzací s ethyl-trifluoroacetátem poskytne enol-formu **6-41** odpovídajícího dionu. Cyklizace látky **6-41** s hydrochloridem 4-hydrazinobenzen-sulfonamidu poskytne celecoxib **6-40** (schéma 6.16).

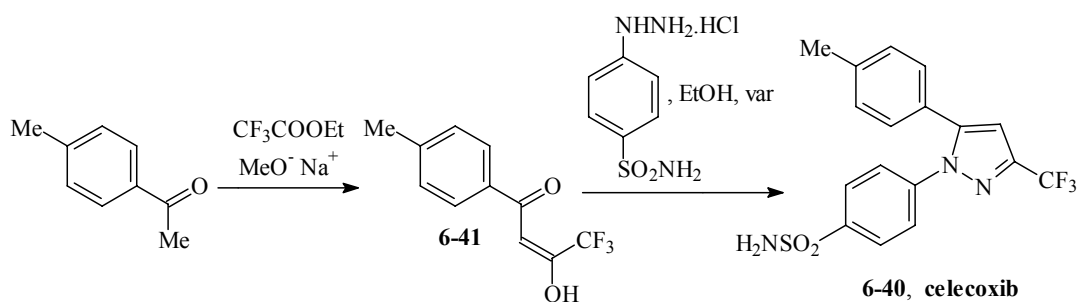


Schéma 6.16 Syntéza celecoxibu **6-40**

Rofecoxib (**6-42**, 4-[4-(methylsulfonyl)fenyl]-3-fenylfuran-2(5*H*)-on, VIOXX) je dalším příkladem selektivního inhibitoru COX-2. Připravuje se z kyseliny fenylactové, která kondenzací s ethyl-bromacetátem v přítomnosti báze poskytne ethyl-

¹ Zánět kostí a kloubů (z řeckého *osteon* = kost, *arthron* = kloub).

-2-(fenylacetoxy)acetát (**6-43**). Ten intramolekulárně cyklizuje účinkem *tert*.-butoxidu draselného na hydroxybutenolid **6-44**. Z hydroxybutenolidu **6-44** se připraví bromderivát **6-45** převedením na odpovídající triflát, který poté reaguje s bromidem lithným. Suzukiho reakce bromidu **6-45** s 4-(methylsulfanyl)fenylboritou kyselinou a oxidace methylsulfanylové skupiny oxonem¹ poskytne rofecoxib **6-42** (schéma 6.17).

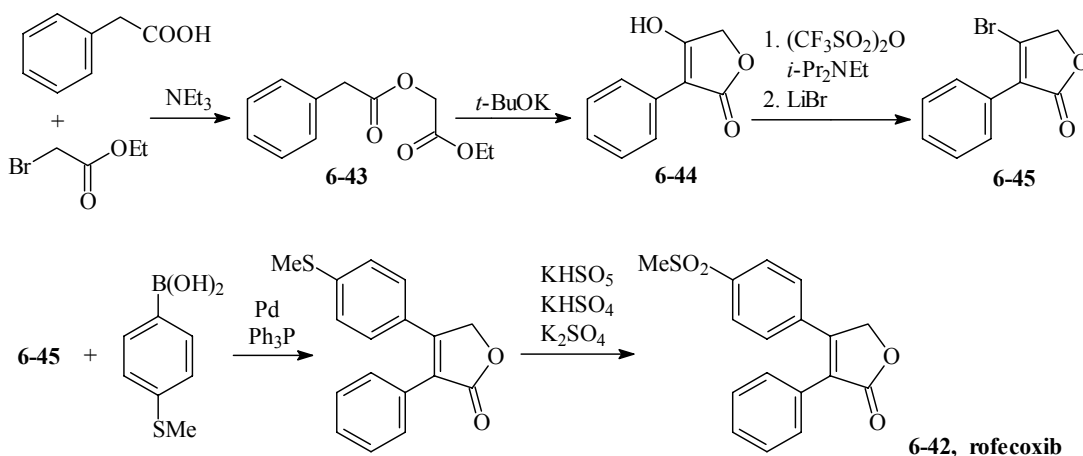


Schéma 6.17 Syntéza rofecoxibu **6-42**

6.2 Narkotická analgetika

Jak již bylo řečeno v úvodu této kapitoly, **narkotická analgetika (anodyna)** jsou agonisty opioidních receptorů v mozku. Nejstaršími a nejznámějšími silnými analgetiky jsou přírodní morfinany izolované z **opia**², což je zaschlá šťáva z nezralých makovic máku setého (*Papaver somniferum*). Hlavními nevýhodami všech narkotických analgetik, ať jde již o přírodní látky, jejich polosyntetická nebo zcela syntetická analoga, je vznik tolerance vůči jejich účinkům a možnost vzniku závislosti na těchto látkách. S ohledem na možné zneužívání (abúzus) je výroba, distribuce a podávání prakticky veškerých narkotických analgetik pod přísnou kontrolou³. K dalším nežádoucím účinkům silných analgetik (zejména morfinanového typu) patří ospalost, nauzea (nevolnost), zácpa a především útlum (deprese) dýchání, který může vést až ke smrti. Z bohaté škály opioidních analgetik uvádíme pouze několik ilustrativních příkladů.

Mezi přírodními látkami stojí na prvním místě **morfin (6-46a)**, (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorfinan-3,6-diol) a **kodein (6-46b)**, (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorfinan-6-ol, CODEIN). Morfin **6-46a** patří stále k významným prostředkům pro tlášení silných bolestí v terminálních stádiích

¹ Oxon obchodní název směsi peroxyhydrogensíranu, hydrogensíranu a síranu draselného.

² Opium je zaschlá šťáva z nezralých makovic obsahující celou řadu alkaloidů, především morfin, kodein, thebain a papaverin.

³ Jakékoliv nakládání s uvedenými látkami reguluje Zákon o návykových látkách č. 167/1998 Sb.

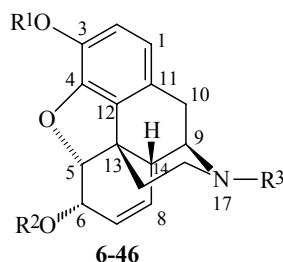
onemocnění. Analgetická účinnost kodeinu **6-46b** je sice nižší, je však méně návykový. Kromě analgetických účinků se využívá též jeho schopnost potlačovat kašlací reflex v části reflexního oblouku kašle nacházející se v CNS. Proto je součástí různých antitusik (viz kap. 13). Hlavním zdrojem uvedených látek je makovina (suché prázdné makovice), ze které se izolují extrakcí. Značná část takto získaného morfinu **6-46a** se převádí na kodein **6-46b** selektivně probíhající methylací fenolického hydroxylu v poloze 3. Makovina obsahuje kromě morfinu **6-46a** a kodeinu **6-46b** ještě další alkaloidy, především **thebain** (**6-46c**, (5 α)-6,7,8,14-tetradehydro-4,5-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methylmorfinan) a **papaverin** (spasmolytikum - viz odst. 8.4.2). Třebaže analgetická účinnost thebainu **6-46c** je zanedbatelná, je cennou surovinou pro přípravu tzv. polosyntetických morfinanů.

Extenzivní výzkum v oblasti opioidních analgetik odhalil u morfinanů celou řadu zákonitostí ve vztahu struktura - účinnost. Za zmínku stojí následující poznatky.

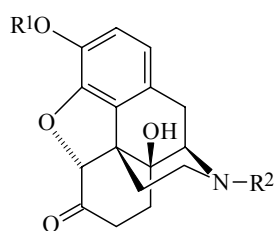
- Etherifikace fenolického hydroxylu snižuje analgetickou aktivitu, zároveň však zvyšuje antitusické působení. Jako příklad lze uvést kodein **6-46b** a **ethylmorfin** (**6-46d**, (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-3-ethoxy-17-methylmorfinan-6-ol, DIOLAN, TRACHYL).
- Esterifikací obou hydroxylových skupin se zvyšuje analgetická účinnost i toxicita. Příčinou je zvýšení lipofility a tím i rychlejší pronikání do CNS. Jako příklad lze uvést **diamorfin** (**6-46e**, (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorfinan-3,6-diol-diacetát, HEROIN).
- Analgetickou účinnost mají rovněž 6-oxo deriváty, např. **oxymorfon** (**6-47a**, (5 α)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-methylmorfinan-6-on, NUMORPHAN) a **oxykodon** (**6-47b**, (5 α)-4,5-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorfinan-6-on, EUBINE, EUKODAL).
- Náhradou methylu na dusíku za vyšší alkyl nebo cykloalkyl se zvyšuje lipofilita a látka mění charakter svého účinku. Agonistický účinek, jako např. u morfinu se může měnit na smíšený agonisticko-antagonistický, jako např. u **nalbufinu** (**6-48**, (5 α ,6 α)-17-(cyklobutylmethyl)-4,5-epoxymorfinan-3,6,14-triol, NUBAIN) nebo čistě antagonistický¹, jako např. u **nalorfinu** (**6-46f**, (5 α ,6 α)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(propen-2-yl)morfinan-3,6-diol, NALLINE, LETHIDRONE). Antagonisty mohou být i 6-oxoderiváty, pokud je methylová skupina na dusíku nakrazena lipofilnějším substituentem, např. **naloxon** (**6-47c**, (5 α)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(propen-2-yl)-morfinan-6-on, NALON, NARCAN) a **naltrexon** (**6-47d**, (5 α)-17-(cyklopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorfinan-6-on, NALOREX). Poslední dvě uvedené látky se užívají při léčení závislosti na opiátech a alkoholu.

Žádnou ze strukturních modifikací se však nepodařilo odstranit hlavní nežádoucí účinky morfinanů, tj. vznik tolerance a návykovost.

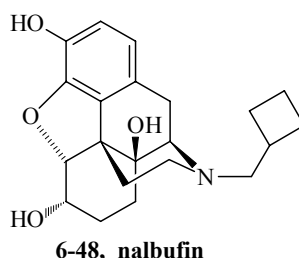
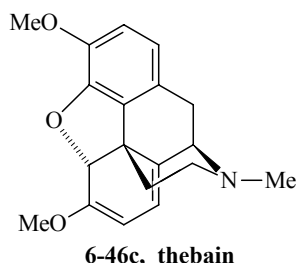
¹ Antagonisté potlačují nebo zeslabují charakteristické účinky morfinu. Používají se mj. jako účinná antidota při otravách morfinany. U látek se smíšeným účinkem se hledá vyvážený poměr mezi účinkem agonistickým (analgetická aktivita) a antagonistickým (potlačení vedlejších efektů, především útlumu dýchacího centra).



	R^1	R^2	R^3	
6-46a	H	H	Me	morfin
6-46b	Me	H	Me	kodein
6-46d	Et	H	Me	ethylmorfin
6-46e	Ac	Ac	Me	diamorfin
6-46f	H	H	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	nalorfin



	R^1	R^2	
6-47a	H	Me	oxymorfon
6-47b	Me	Me	oxykodon
6-47c	H	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	naloxon
6-47d	H	CH_2 —	naltrexon



Analgetickou účinnost vykazují rovněž deriváty benzomorfanu, které mají oproti morfinanům o jeden cyklus méně. Za příklad mohou posloužit **fenazocin (6-49a)**, 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(2-fenylethyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol, NARPHEN) a **pentazocin (6-49b)**, 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methylbut-2-enyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol, DOLAPENT, FORTRAL). Ve shodě s poznatky z řady morfinanů i zde 8-hydroxyderiváty vykazují vyšší účinnost ve srovnání s 8-alkoxyderiváty a lipofilitou substituentu na terciárním dusíku lze ovlivnit charakter účinku. Syntéza benzomorfanů je znázorněna ve schématu 6.18. Adicí (4-methoxyfenylo)methylmagnesiumbromidu na 1,3,4-trimethylpyridinium-jodid vznikne 1,2-dihydropyridinový derivát **6-50**, který se borohydridem sodným redukuje na 3-piperidein **6-51**. Účinkem kyseliny bromovodíkové proběhne jednak intramolekulární elektrofilní alkylace fenylového jádra za vzniku tricyklického benzomorfanového skeletu, jednak *O*-demethylace (příklad štěpení etherů halogenovodíkovými kyselinami) za vzniku **metazocinu 6-49c**. Různé další *N*-substituované benzomorfanů se získají z metazocinu demethylací bromkyanem (demethylace podle Brauna) či ethyl-chlorformiátem, následovanou alkylací příslušným halogenidem. Při těchto reakcích se fenolický hydroxyl chrání acetylací. Benzomorfanů připravené touto syntézou vznikají samozřejmě jako směs všech možných stereoisomerů. Stereoisomer uvedený ve schématu 6.18 pouze dokumentuje strukturní příbuznost benzomorfanů s dříve uvedenými morfiny.

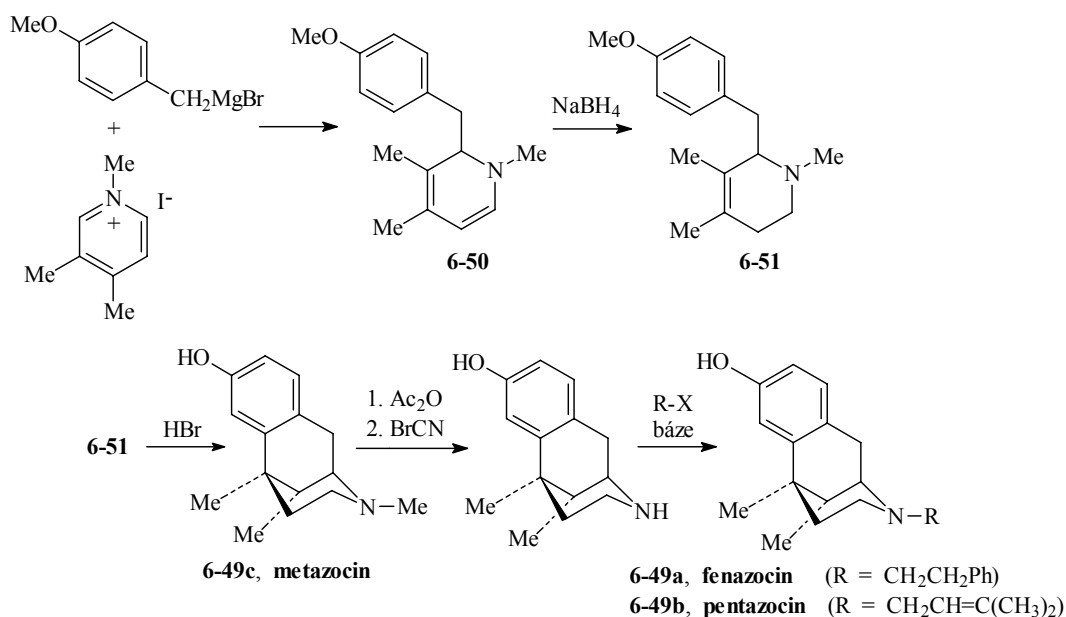


Schéma 6.18 Syntézy benzomorfanových analgetik fenazocinu **6-49a**, pentazocinu **6-49b** a metazocinu **6-49c**

Strukturu **pethidinu** nebo též **meperidinu** (**6-52**, ethyl-4-fenyl-1-methylpiperidin-4-karboxylát, DOLSIN, DOLANTIN, DEMEROL) lze považovat za další zjednodušení původního morfinanového skeletu. Jeho syntéza je uvedena ve schématu 6.19. Alkylací nitrilu kyseliny fenyloctové *N,N*-bis(2-chlorethyl)benzylaminem vznikne piperidinový derivát **6-53**, který po zmýdelnění, esterifikaci, hydrogenolytickém odštěpení benzylové skupiny a *N*-methylaci (podle Eschweilera a Clarka) poskytne pethidin **6-52**. Ve schématu 6.19 je rovněž vyznačena strukturní souvislost pethidinu **6-52** s morfinany, přestože uvedená konformace s fenylem v axiální poloze piperidinového kruhu je málo pravděpodobná.

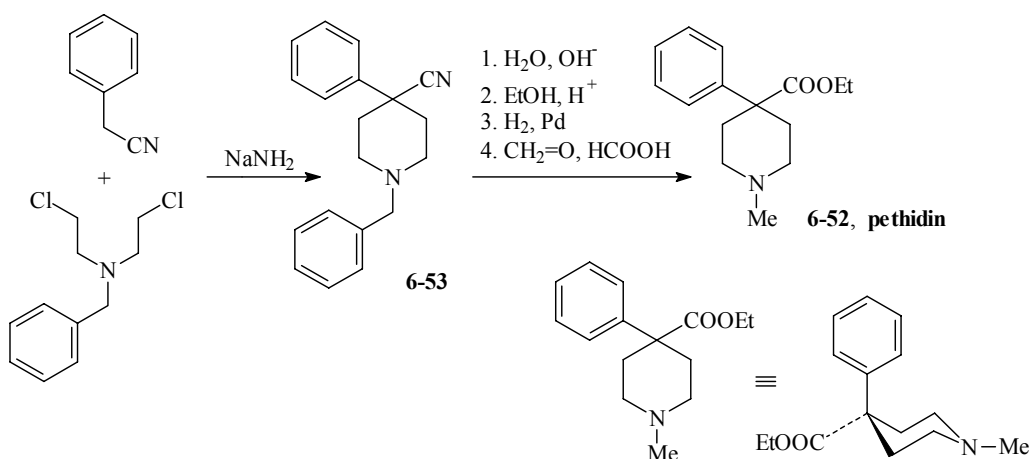


Schéma 6.19 Syntéza pethidinu **6-52**

Jak dokazuje struktura **methadonu** (**6-54**, 6-dimethylamino-4,4-difenylheptan-3-on, MECODIN, DEPRIDOL, KETALGIN), pro analgetickou účinnost není nezbytné ani zachování piperidinového cyklu. Methadon **6-54** je méně návykové analgetikum než morfinany, a proto se též používá k potlačování abstinčních příznaků při odvykací léčbě u morfinistů. Výchozí látkou pro přípravu methadonu **6-54** (schéma 6.20) je difenylacetonitril. Jeho alkylace *N*-(2-chlor-1-methylethyl)dimethyaminem v přítomnosti báze poskytne nitril, který adicí ethylmagnesiumbromidu a hydrolýzou vzniklého iminu poskytne racemický methadon **6-54**. Účinnější levotočivou formu lze získat štěpením racemátu pomocí kyseliny (+)-vinné.

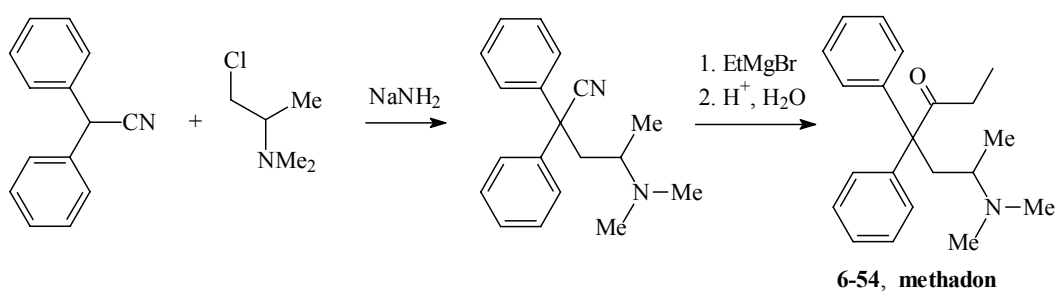
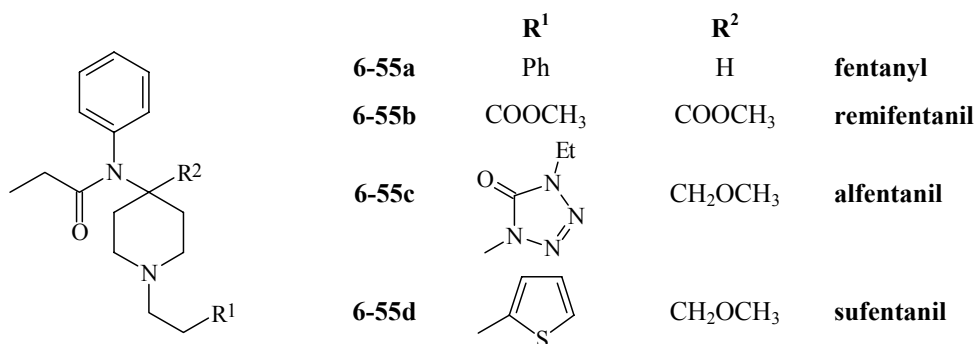


Schéma 6.20 Syntéza methadonu **6-54**

Porovnáme-li struktury všech dosud uvedených silných analgetik, počínaje morfinem **6-46a** a konče methadonem **6-54**, můžeme nalézt tyto strukturní rysy společné všem uvedeným látkám:

- terciární atom dusíku
- kvartérní atom uhlíku (tzv. centrální), na který je vázán fenyl nebo isosterní skupina
- vzdálenost terciárního dusíku od centrálního uhlíkového atomu je dána řetězcem tvořeným dvěma atomy uhlíku.

Uvedené strukturní rysy se považují za esenciální pro narkotická analgetika. Do jisté míry je lze identifikovat i u syntetických opioidních analgetik tzv. 4-anilidopiperidinového typu, jejichž prototypem a nejstarším známým zástupcem je **fentanyl** (**6-55a**, *N*-fenyl-*N*-[1-(2-fenylethyl)piperidin-4-yl]propanamid, DUROGESIC, FENTANYL, FENTANEST), objevený v r. 1959. Jak fentanyl **6-55a** tak jeho analoga, jako např. **remifentanyl** (**6-55b**, methylester kyseliny 3-[4-(methoxykarbonyl)-4-[*N*-(1-oxo-propyl)-fenylamino]piperidin-1-yl]propanové, ULTIVA), **alfentanyl** (**6-55c**, *N*-[1-[2-(4-ethyl-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-tetrazol-1-yl)ethyl]-4-(methoxymethyl)piperidin-4-yl]-*N*-fenylpropanamid, RAPIFEN, ALFENTA) a **sufentanyl** (**6-55d**, *N*-[4-(methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl)ethyl]piperidin-4-yl]-*N*-fenylpropanamid, SULFENTA, FENTATIE-NIL) mají ve své molekule rovněž kvartérní uhlík oddělený řetězcem se dvěma uhlíkovými atomy od bazického terciárního dusíku.



Společnou vlastností opioidních analgetik 4-anilidopiperidinového typu je vysoká účinnost (uvádí se, že např. fentanyl je zhruba 80krát účinnější než morfin **6-46a**), rychlý nástup a rychlé odeznění účinku. Proto se velmi často používají v kombinaci s neuroleptiky butyrofenonového typu (viz odst. 7.4.1) k **neuroleptanalgézi**, tj. navození stavu analgézie a zároveň uklidnění, se sníženou motorickou aktivitou a potlačením pocitu strachu. Neuroleptanalgie je dnes alternativou k celkové anestézii (viz odd. 7.2) při řadě krátkých a ambulantních chirurgických zákroků. Neuroleptanalgie nezatěžuje srdce a oběhový systém, a proto je vhodná u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárními chorobami.

Syntéza fentanylu **6-55a** vychází 1-benzylpiperidin-4-onu (**6-56**) dostupného z benzylaminu a esteru kyseliny akrylové (schéma 6.21). Piperidon **6-56** poskytne reakcí s anilinem a redukcí vzniklého iminu sekundární amin **6-57**. Jeho reakcí s anhydridem propanové kyseliny, hydrogenolytickým odštěpením benzylové skupiny a alkylací piperidinového dusíku se získá fentanyl **6-55a**.

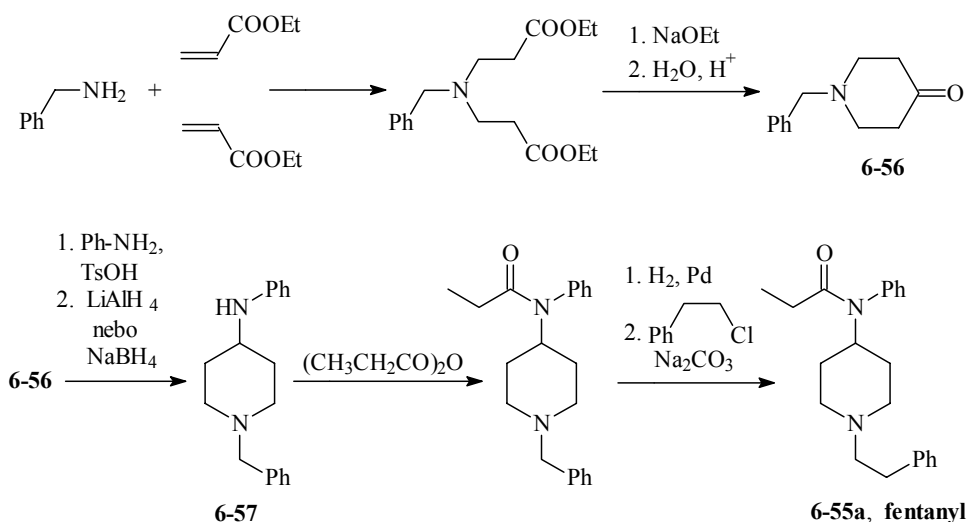


Schéma 6.21 Syntéza fentanylu **6-55a**

Remifentanil **6-55b** se rovněž připravuje z piperidonu **6-56**. Streckerovou syntézou se získá nitril **6-58**, který po hydrolýze a esterifikaci poskytne ester **6-59**. Následuje reakce s anhydridem propanové kyseliny, hydrogenolytické odštěpení benzylové skupiny z piperidinového dusíku a Michaelova adice na methyl-akrylát (schéma 6.22).

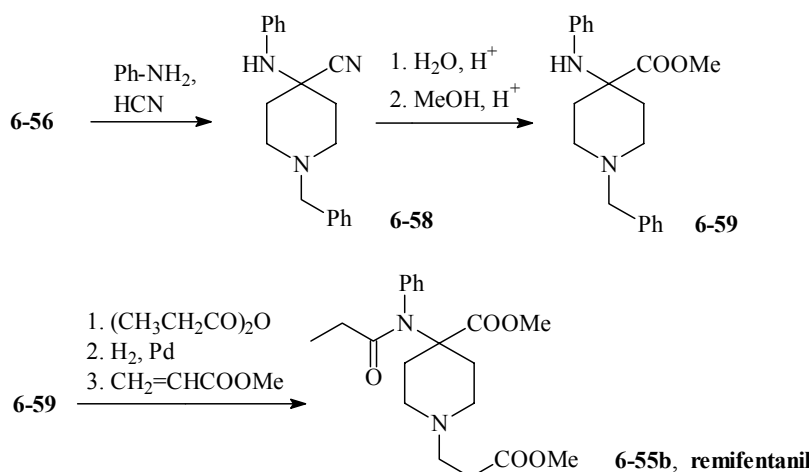


Schéma 6.22 Syntéza remifentanilu **6-55b**

Alfentanil **6-55c** a sufentanil **6-55d** lze připravit analogickým způsobem. Redukcí esteru **6-59** tetrahydrohlinitanem lithným nebo synhydridem bezprostředně následovanou alkylací methyljodidem a reakcí s anhydridem kyseliny propanové se získá anilid **6-60**, který po hydrogenolýze benzylové skupiny a *N*-alkylaci piperidinu poskytne alfentanil **6-55c** resp. sufentanil **6-55d** (schéma 6.23).

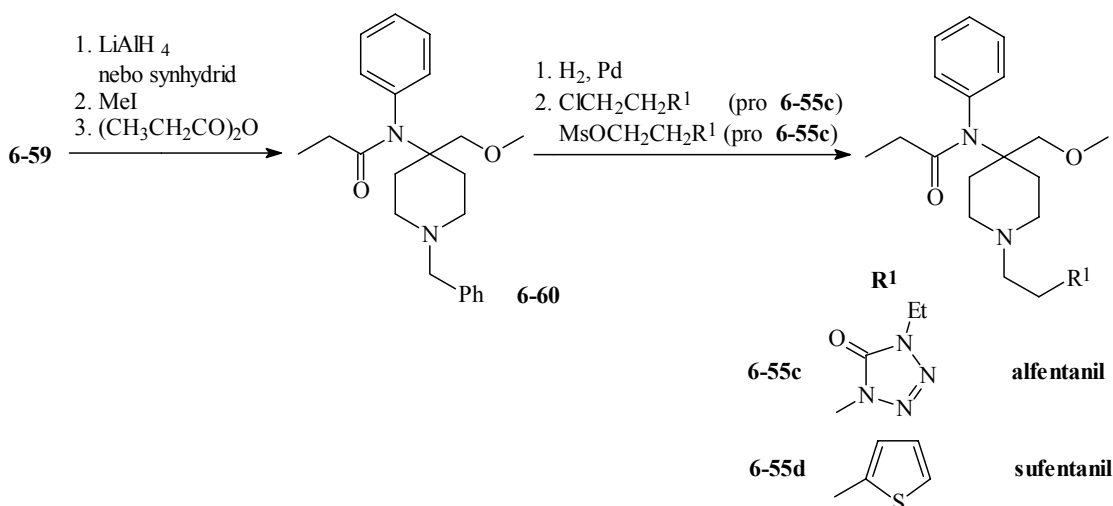
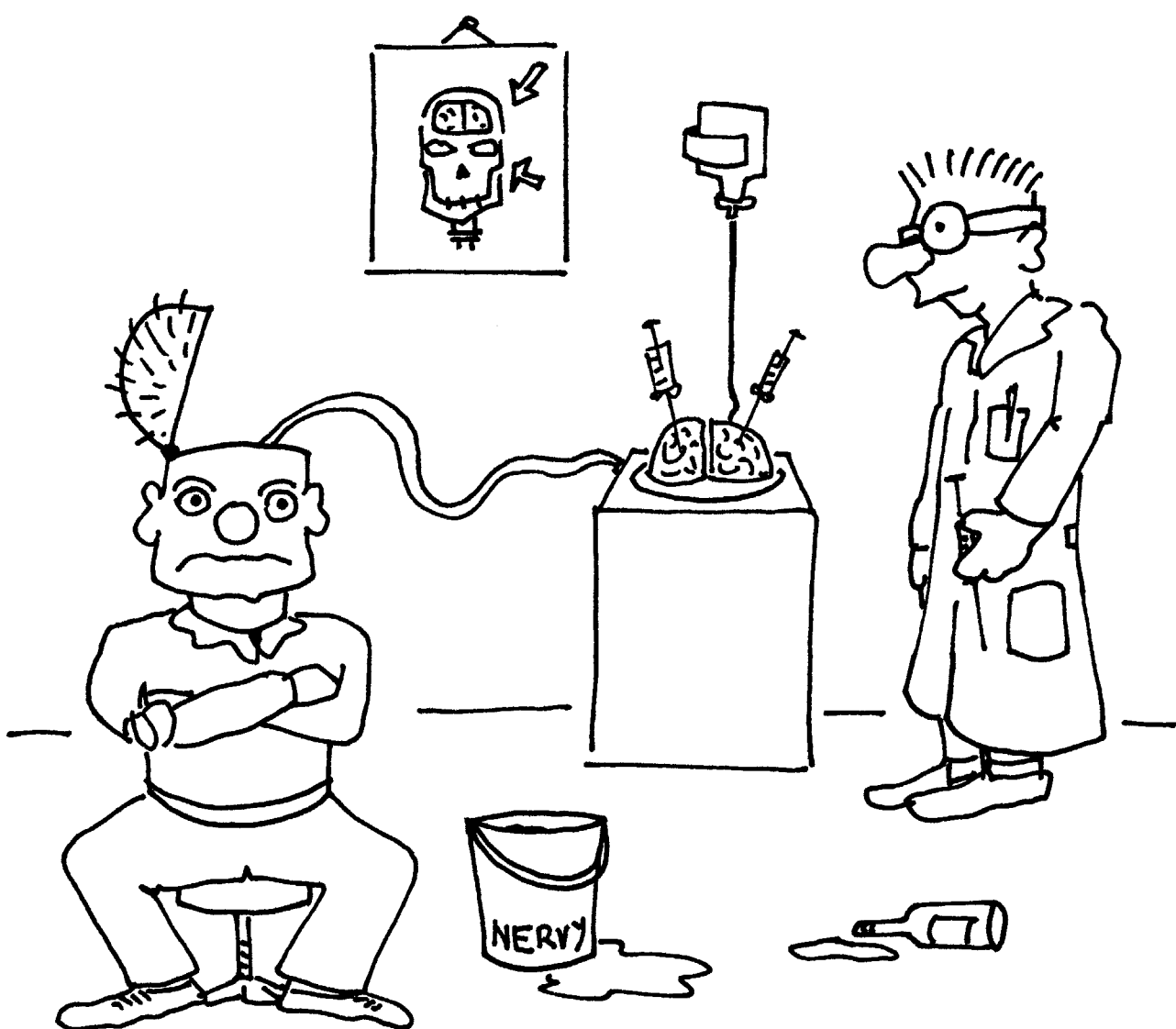


Schéma 6.23. Syntéza alfentanilu **6-55c** sufentanilu **6-55d**



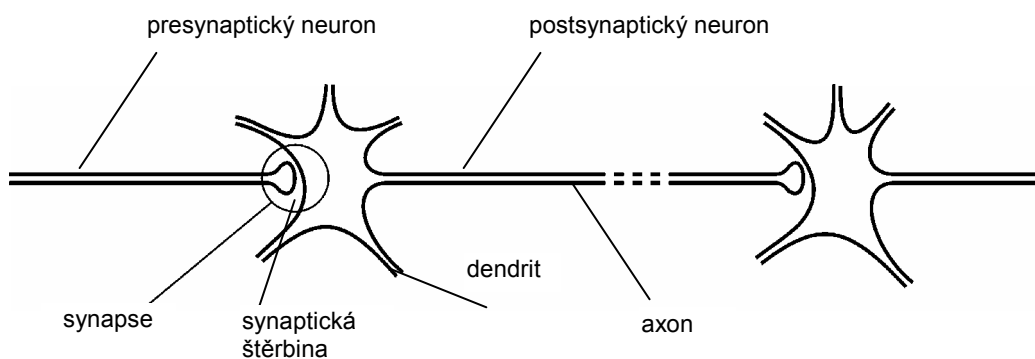
7. LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ CENTRÁLNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Centrální nervový systém (CNS) je část nervové soustavy zahrnující mozek a část míchy. Slouží jako centrum smyslového vnímání, jehož prostřednictvím organismus komunikuje s okolím. Dále je centrem paměti a myšlení, centrem vytváření emocí a nálady a vůbec celé osobnosti. Léčiva, která ovlivňují CNS, lze z hlediska jejich účinku rozdělit do několika skupin. Jsou to **celková anestetika** (odd. 7.2), **sedativa** (odd. 7.3), **hypnotika** (odd. 7.3), **psychofarmaka** (odd. 7.4), **antiepileptika** (odd. 7.5), **antiparkinsonika** (odd. 7.6) a **antimigrenika** (odd. 7.7). Podobné rozdělení lze nalézt prakticky ve všech učebnicích a příručkách farmakologie. Vyskytující se rozdíly v klasifikaci látek ovlivňujících CNS vyplývají nejen z individuálního pohledu jednotlivých autorů, nýbrž též ze skutečnosti, že hranice mezi některými z uvedených skupin léčiv nejsou ostré (např. sedativa a hypnotika, sedativa a anxiolytika) a často bývá jedno léčivo uváděno ve více indikačních skupinách.

7.1 Princip vzniku a vedení nervového signálu

Všechna léčiva ovlivňující CNS zasahují do přenosu signálů v nervovém systému. Proto nejprve stručně a ve zjednodušené formě zmíníme princip vzniku těchto signálů a jejich šíření v nervovém systému.

Nervový systém je tvořen **nervovými buňkami (neurony)**, které jsou ve vzájemném kontaktu v místech nazývaných **synapse** (obr. 7.1).



Obr. 7.1 Schematické znázornění neuronů a jejich propojení

Signál vedený nervovou buňkou (obvykle ve směru od dendritů ke konci axonu) je elektrickým impulzem. K přenosu signálu z jednoho neuronu na druhý dochází v synapsích. Jak tyto elektrické impulzy vznikají a jaký je mechanismus jejich přenosu?

Membrána neuronu tvořená fosfolipidy (viz odst. 3.1.1) představuje bariéru bránící volné difúzi iontů z intracelulárního do extracelulárního prostoru a naopak. Rozdíl v koncentraci (resp. aktivitě) různých iontů vně a uvnitř neuronu způsobuje, že mezi oběma povrchy membrány existuje elektrické napětí. Jeho hodnota ΔE ve V je dána součtem rozdílů elektrodových potenciálů E_I všech iontů I vyskytujících se při vnějším $((E_I)_{\text{ext}})$ a vnitřním $((E_I)_{\text{int}})$ povrchu membrány (rovn. 7.1).

$$\Delta E = \sum [(E_I)_{\text{ext}} - (E_I)_{\text{int}}] \quad (7.1)$$

Hodnoty jednotlivých elektrodových potenciálů E_I ve V jsou dány rovn. (7.2)

$$E_I = E_I^\circ - \frac{RT}{z_I F} \ln \frac{(a_I)_{\text{red}}}{(a_I)_{\text{ox}}} \quad (7.2)$$

kde E_I° je standardní elektrodový potenciál elektrody I ve V, R je univerzální plynová konstanta ($8,314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T je teplota v K, z_I je počet elektronů potřebných k proběhnutí elektrodového děje odpovídajícího standardnímu redukčnímu potenciálu E_I° iontu I, F je Faradayova konstanta ($96\,494 \text{ C mol}^{-1}$), $(a_I)_{\text{red}}$ je aktivita redukované formy I a $(a_I)_{\text{ox}}$ je aktivita oxidované formy I. Po dosazení rovn. (7.2) do rovn. (7.1) a úpravě získáme rovn. (7.3)

$$\Delta E = \frac{RT}{F} \sum \frac{1}{z_I} \ln \frac{(a_I)_{\text{ext}}}{(a_I)_{\text{int}}} \quad (7.3)$$

kde ΔE je napětí mezi vnějším a vnitřním povrchem membrány ve V, $(a_I)_{\text{ext}}$ je aktivita iontu I u vnějšího povrchu membrány a $(a_I)_{\text{int}}$ je aktivita téhož iontu při vnitřním povrchu membrány.

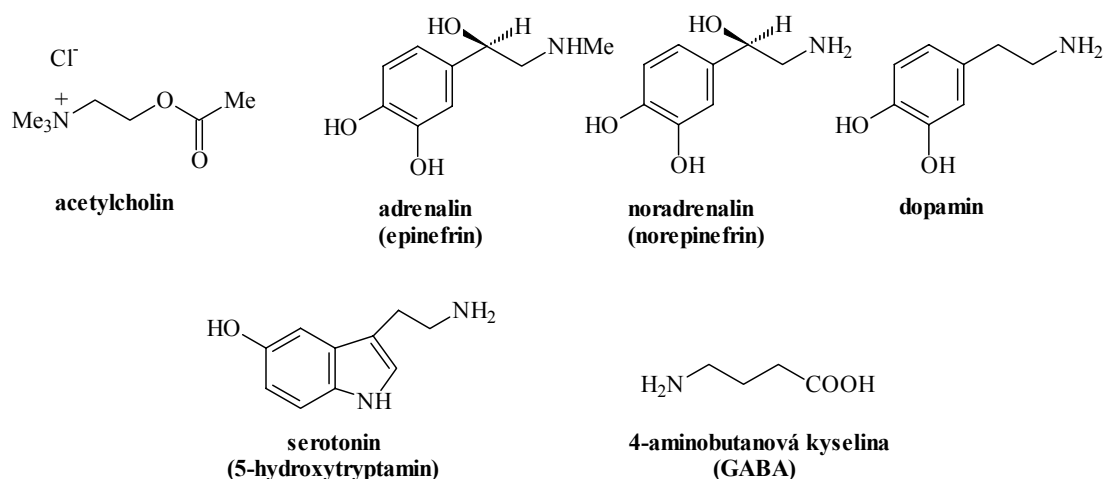
Napětí mezi oběma povrchy neuronální membrány ovlivňují fakticky pouze koncentrace sodných, draselných a chloridových iontů. Koncentrace sodných a chloridových iontů je vyšší vně neuronu, zatímco u draselných iontů je tomu právě naopak¹. Elektroneutralitu na vnitřní straně membrány zajišťují polymerní anionické polyelektrolyty. Hodnota napětí na neuronální membráně (tzv. klidová hodnota) činí -60 až -70 mV.

V neuronální membráně existují specifické **iontové kanály** schopné za určitých okolností propouštět sodné, resp. draselné ionty. Tyto kanály jsou tvořeny transmembránovými proteiny (viz obr. 3.1). Podle mechanismu ovládajícího jejich otvírání se dělí na **chemicky (ligandem)** a **napětově** řízené.

První typ kanálu vyžaduje navázání ligandu, tzv. **neurotransmitéru**, na příslušný receptor. Následné konformační změny proteinu tvořícího iontový kanál vedou

¹ Uvedený stav je výsledkem činnosti tzv. sodíkových a draslíkových pump - enzymů Na^+ a K^+ -ATPasy, které transportují sodné ionty z neuronu ven, zatímco draselné naopak dovnitř.

k jeho otevření a příslušné ionty pak mohou pronikat na druhou stranu membrány¹. Chemicky řízené kanály se nacházejí povětšinou v oblasti synaptické štěrby na postsynaptickém neuronu (obr. 7.1). Tyto kanály reagují na neurotransmitér uvolněný do synaptické štěrby z presynaptického neuronu. Důsledkem vyrovnávání koncentrace iontů na obou stranách membrány v blízkosti kanálu je pokles napětí na membráně (tzv. **depolarizace membrány**) postsynaptického neuronu. Tímto způsobem vzniká v neuronu elektrický impuls. Jako neurotransmitéry účinkují různé sloučeniny - **acetylcholin**², **adrenalin (epinefrin)**, **noradrenalin (norepinefrin)**, **dopamin**, **serotonin (5-hydroxytryptamin)**, **4-aminobutanová kyselina (GABA)** a další.



Napětově řízené sodíkové a draslíkové kanály jsou umístěny po celé délce axonu. Tyto kanály se otevírají v případě poklesu napětí na membráně pod určitou (prahovou) hodnotu. Pokles napětí vyvolaný otevřením ligandem řízeného kanálu způsobí otevření sodíkových napětově řízených kanálů v jeho okolí. Tok sodných iontů směrem do neuronu způsobí depolarizaci membrány i v místech, která jsou již více vzdálena od původně otevřeného ligandem řízeného kanálu. Vzniklý pokles napětí pak otevírá další a další sodíkové napětově řízené kanály. Popsaným „dominovým efektem“ se signál šíří od místa, na které byl neurotransmitérem přenesen signál z presynaptického neuronu, po celé délce axonu. S určitým zpožděním za sodíkovými napětově řízenými kanály se začnou otevírat napětově řízené draslíkové kanály. Toto zpoždění vyplývá z rozdílných hodnot prahového napětí, při kterém se začínají otevírat sodíkové a draslíkové kanály. Tok draselných iontů z neuronu ven působí na napětí na membráně opačným směrem než tomu je v případě sodných iontů. Tím dojde k rychlé

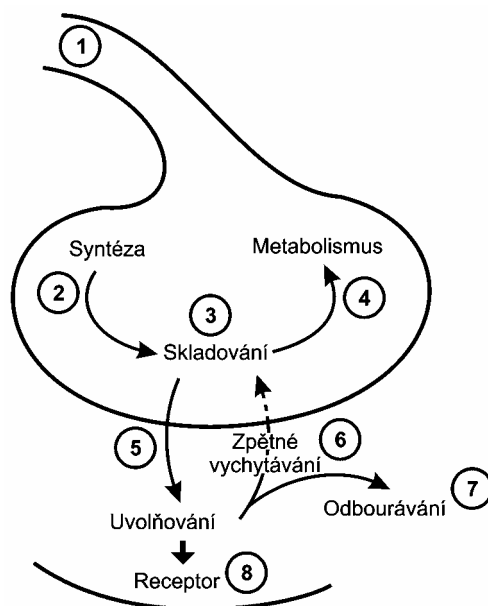
¹ Je třeba si ovšem uvědomit, že po otevření kanálu nedochází k prosté difúzi iontů. Jejich transport iontovým kanálem zprostředkovávají různé typy ionoforů - sloučenin, které mají ve své molekule kromě hydrofobních skupin též vhodně uspořádané donorové atomy schopné koordinovat ionty kovů. Vlastnosti ionoforů mají i některá antibiotika, např. valinomycin, která představují *de facto* přírodní koronandy (*crown-ethery*).

² Acetylcholin je zde uveden jako chlorid vzhledem k zastoupení tohoto aniontu v organismu.

repolarizaci (až hyperpolarizaci) membrány a uzavření všech iontových kanálů. Po uzavření iontových kanálů v krátké době ustaví sodíkové a draslíkové pumpy původní koncentrace Na^+ a K^+ iontů na obou stranách membrány, čímž se obnoví klidové napětí na membráně¹.

Zcela jednoznačné dělení iontových kanálů na chemicky (ligandem) a napětově řízené však představuje velmi zjednodušený pohled. Ukazuje se totiž, že mnohé neurotransmitérové receptory jsou napojeny na napětově řízené kanály prostřednictvím tzv. systémů druhého posla (*second messenger systems*). Detailnější informace o mechanismu vzniku nervového signálu a jeho přenosu lze nalézt např. v lit. [1] a [10].

Místa zásahu farmak do přenosu nervového signálu schematicky znázorňuje obr. 7.2. Jde např. o ovlivnění iontových kanálů v presynaptickém axonu (1). Dále může být ovlivněna syntéza (2), skladování (3) a metabolismus (4) neurotransmitéru v presynaptické oblasti, jeho uvolňování do synaptické štěrby (5), jeho případné zpětné vychytávání (*reuptake*) do presynaptické oblasti (6) či odbourávání v místě receptoru (7). Častým cílem zásahu farmak bývá vlastní receptor (8). Podrobnější informace lze nalézt např. v literatuře [1] a [10].



Obr. 7.2 Místa zásahu farmak ovlivňujících přenos nervového signálu. (Katzung B.: *Základní a klinická farmakologie*. Str. 309. H&H, Praha 1994.)

¹ Kromě uvedených sodíkových a draslíkových kanálů zprostředkovávají přenos nervového signálu další napětově řízené iontové kanály. Např. uvolňování neurotransmitéru do synaptické štěrby iniciují napětově řízené vápníkové kanály typu N (neuronální) nacházející se v oblasti zakončení axonu. Depolarizace neuronální membrány signálem přivedeným po axonu způsobí otevření těchto kanálů a influx Ca^{2+} iontů dovnitř neuronu. Zvýšená koncentrace Ca^{2+} iontů v oblasti zakončení axonu vede ke koalescenci veziklů obsahujících neurotransmiter s neuronální membránou a k exocytóze neurotransmitéru do synaptické štěrby.

7.2 Celková anestetika

Snaha o potlačení bolesti při chirurgických zákrocích je stará jako medicína sama. Po dlouhou dobu však byly jedinými prostředky používanými k tomuto účelu alkohol a opiáty. První operace s celkovou anestézií byla provedena teprve v 19. století (W. Morton, 1846); k navození anestézie byl tehdy použit diethylether.

Pod pojmem **celková anestézie** se rozumí **analgézie** (stav bez bolesti), **ztráta vědomí**, **amnézie** (oslabení nebo ztráta paměti), **inhibice senzorických a autonomních reflexů** a v mnoha případech i **relaxace kosterního svalstva** (viz odd. 9.2).

Celková anestetika se dělí podle způsobu podání na **inhalační** a **intravenózní**, podle doby účinku na **krátkodobá**, **střednědobá** a **dlouhodobá**. Optimálního účinku požadovaného pro konkrétní chirurgický zákrok (rychlý nástup anestézie, její potřebná hloubka a rychlé odeznění) se dosahuje kombinací anestetik a tzv. **premedikací**, tj. předběžným podáváním dalších farmak, především myorelaxancií (viz odd. 9.2) a opioidních analgetik (viz odd. 6.2). Při tzv. drobné chirurgii dnes bývá alternativou k celkové anestézii **neuroleptanalgézie** (viz odd. 6.2).

Při navozování stavu anestézie jsou v závislosti na dávce anestetika a na čase patrná čtyři různá stadia anestézie lišící se stupněm deprese CNS:

- **stadium analgézie**, kdy pacient necítí bolest, avšak je ještě při vědomí,
- **stadium excitace**, kdy může docházet k motorickému neklidu a agresivnímu chování; pacient může někdy i delirovat; toto nežádoucí stadium však bývá poměrně krátké a vhodnou kombinací a dávkováním anestetik jej lze prakticky potlačit,
- **stadium tolerance**, nazývané též **stadium chirurgické anestézie**, charakterizované ztrátou vědomí a inhibicí senzorických a autonomních reflexů,
- **stadium deprese prodloužené míchy a selhání základních životních funkcí**, jehož hlavním příznakem je zástava spontánního dýchání a krevního oběhu.

7.2.1 Inhalační anestetika

Inhalační anestetika jsou lipofilní těkavé organické sloučeniny, které se rozpouštějí v neuronálních membránách a tím potlačují jejich schopnost přenášet nervový vzruch. Předpokládá se, že tyto látky stabilizují iontové kanály v zavřeném stavu a tím hyperpolarizují membránu. Otevření napětově řízených iontových kanálů pak vyžaduje výraznější pokles napětí na membráně. Důsledkem je snížení schopnosti neuronu přenášet signál. Přestože anestetické účinky má celá řada lipofilních těkavých organických sloučenin (uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, ethery), jejich použití v klinické praxi je velmi omezené. Kromě vysoké účinnosti a nízké toxicity musí mít dobré inhalační anestetikum strmý nástup účinku a po ukončení jeho podávání musí anestézie rychle odeznít. Farmakokinetický aspekt je zde tedy mimořádně významný. Používání elektrických a elektronických přístrojů na operačních sálech v posledních desetiletích si vynutilo další požadavek kladený na inhalační anestetika: nehořlavost a nevybušnost.

Nejstaršími inhalačními anestetiky byly **diethylether**, **chloroform** a **oxid dusný**. Později byly zavedeny ještě např. **cyklopropan** a **trichlorethylen**. Z uvedených látek se však v současné době používá pouze **oxid dusný** (azoxid, N₂O, rajský plyn), jehož anestetické účinky pozoroval již Davy¹. U diethyletheru a cyklopropanu je na překážku především jejich hořlavost a výbušnost, u chloroformu a trichlorethylenu toxicita.

Nejpoužívanějšími inhalačními anestetiky v současné době se staly fluorované a chlorované uhlovodíky a ethery. K jejich výhodám patří vysoká účinnost, relativně nízká toxicita, v organismu jsou omezeně metabolizovány a jsou nehořlavé.

Již více než 50 let se provádějí anestézie **halotanem** (**7-1**, 2-brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan, NARCOTAN). Tento v současné době jediný používaný halogenovaný uhlovodík se připravuje z chlortrifluorethylenu, na který se radikálově aduje bromovodík (nejčastěji za iniciace UV-zářením) a vzniklý adukt se isomerizuje účinkem chloridu hlinitého (schéma 7.1).

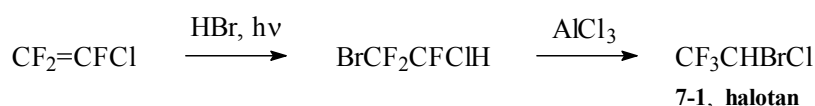


Schéma 7.1 Syntéza halotanu 7-1

Z fluorovaných etherů jsou nejpoužívanějšími anestetiky **enfluran** a především **isofluran**. **Enfluran** (**7-2**, (2-chlor-1,1,2-trifluorethyl)difluormethylether, ETHRANE) se připravuje z chlortrifluorethylenu. Nukleofilní adice methoxidového iontu poskytne ether **7-3**. Radikálovou chlorací methylové skupiny do druhého stupně vznikne ether **7-4**, který substitucí atomů chloru v dichlormethylové skupině (Swartsova reakce) poskytne enfluran **7-2** (schéma 7.2).

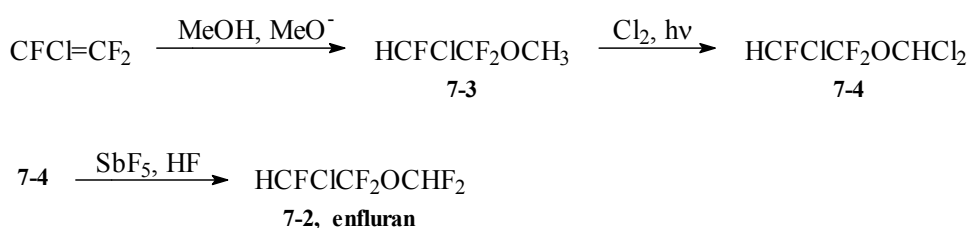


Schéma 7.2 Syntéza enfluranu 7-2

¹ Sir Humphry Davy (1778 - 1829) byl anglický chemik a fyzik. Je známý především jako zakladatel elektrochemie. Elektrolyticky připravil sodík, draslík, hořčík, vápník, stroncium, baryum a chlor.

Isofluran (7-5), (1-chlor-2,2,2-trifluorethyl)difluormethylether, FORANE) je isomerem enfluranu 7-2. Výchozí látkou pro jeho přípravu je 2,2,2-trifluorethanol. Ten inzerací difluorkarbenu získaného α -eliminací chlorovodíku z chlordinfluormethanu (Freon 22) poskytne ether 7-6. Radikálovou chlorací methylenové skupiny etheru 7-6 do prvního stupně se získá isofluran 7-5 (schéma 7.3).

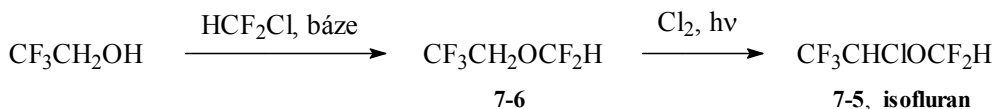


Schéma 7.3 Syntéza isofluranu 7-5

Z nových inhalačních anestetik uvádíme **sevofluran (7-7)**, 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-(fluormethoxy)propan, SEVORANE, ULTANE). K jeho výhodám patří rychlý nástup a rychlé odeznění účinku, minimální dráždění dýchacího systému, rychlá eliminace z organismu a zároveň nízká rychlost metabolických přeměn. Sevofluran 7-7 se připravuje z 1,1,1,3,3,3-hexafluorpropan-2-olu, který reakcí s 1,3,5-trioxanem v přítomnosti chloridu hlinitého poskytne jako hlavní produkt ether 7-8. Ten se převede nukleofilní substitucí atomu chloru v chlormethylové skupině fluoridovým iontem na sevofluran 7-7 (schéma 7.4).

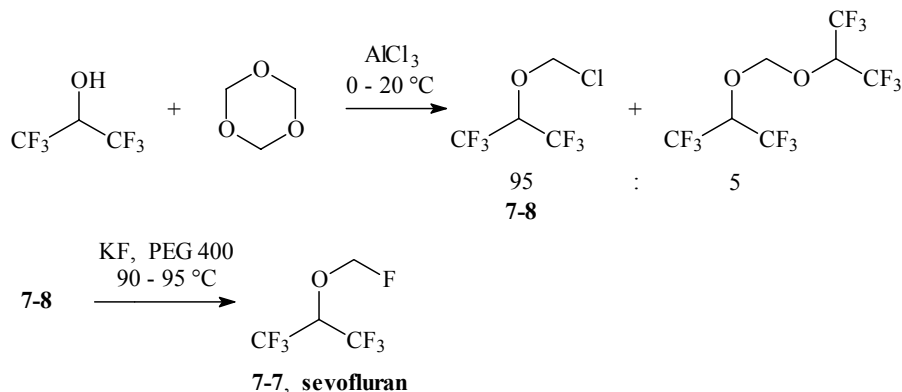


Schéma 7.4 Syntéza sevofluranu 7-7

7.2.2 Intravenózní anestetika

Mezi nitrožilními anestetiky stojí na prvním místě deriváty kyseliny barbiturové a thiobarbiturové. Pro svůj mimořádně rychlý nástup a rychlé odeznění účinku se používají jako tzv. indukční anestetika při navozování anestézií prováděných např.

inhalačními anestetiky. Předpokládá se, že barbituráty potencují působení přirozeného inhibičního neurotransmiteru GABA¹ (viz odd. 7.1) a prodlužují její účinek. Při vysokých koncentracích snad mohou barbituráty působit i jako GABA-mimetika. GABA je nezbytná pro navození fyziologického spánku; proto se mnohé barbituráty používají rovněž jako sedativa-hypnotika (viz odst. 7.3.3).

Z derivátů barbiturové kyseliny se jako intravenózní anestetika používají především **methohexital (7-9a)**, (2-hydroxy-1-methyl-5-(1-methylpent-2-ynyl)-5-(prop-2-enyl)pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion², BREVITAL, BREVANE) a **thiopental (7-9b)**, 5-ethyl-5-(1-methylbutyl)-2-merkaptopyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, PENTHOTAL, INTRAVAL, HYPNOSTAN); obě látky se aplikují ve formě sodných solí. Pro účinnost barbiturátů i thiobarbiturátů je nezbytné, aby hodnota jejich aciditní konstanty pK_a se pohybovala v intervalu od 7,8 do 8,3. Deriváty o vyšší aciditě ($pK_a < 7,8$) jsou při fyziologickém pH (7,4 až 7,5) do značné míry ionizovány. Stávají se tak hydrofilními a méně snadno přestupují přes hemoencefalickou bariéru³ do CNS. Naopak slabší kyseliny ($pK_a > 8,3$) nejsou v krvi téměř disociovány a stávají se tak omezeně rozpustnými. Uvedený interval optimálních hodnot pK_a barbiturátů a thiobarbiturátů je kompromisem vyplývajícím z uvedených omezení. Rychlost nástupu anestézie lze ovlivnit substituenty v poloze 1 a 5. Lipofilnější barbituráty (především 1-alkylderiváty) mívají strmější nástup, neboť snáze prostupují přes hemoencefalickou bariérou. Vzhledem k tomu, že se stejně snadno mohou vracet přes hemoencefalickou bariéru zpět z CNS, jejich účinek bývá poměrně krátkodobý. Za optimálně účinné z hlediska rychlosti nástupu a doby trvání účinku se považují barbituráty obsahující celkem 5 až 8 atomů uhlíku v obou zbytcích R^1 a R^2 .

Barbituráty, resp. thiobarbituráty **7-9** se připravují kondenzací močoviny, resp. thiomčoviny s 2,2-dialkylovanými diestery kyseliny propandiové (malonové) v přítomnosti báze, nejčastěji ethoxidu sodného (schéma 7.5). Namísto dialkylovaných esterů kyseliny propandiové lze ke kondenzaci s močovinou, resp. thiomčovinou použít i dialkylované estery kyanoctové kyseliny. Vzniklý iminoderivát se snadno hydrolyzuje na oxosloučeninu, tj. barbiturát, resp. thiobarbiturát **7-9**.

¹ GABA ovládá chloridové kanály v CNS. Jejich otevření způsobuje hyperpolarizaci neuronální membrány, což vede k poklesu vzruchové aktivity neuronů (k otevření napětově řízených sodíkových kanálů je pak nezbytný výraznější pokles napětí na membráně).

² V literatuře (např. [12,13]) se nejčastěji deriváty kyseliny barbiturové uvádějí jako (1*H*,3*H*,5*H*)-pyrimidin-2,4,6-triony, třebaže ve skutečnosti jsou tyto sloučeniny enolizovány, což také znázorňujeme v jejich strukturních vzorcích **7-9**.

³ Hlavní funkcí hemoencefalické bariéry je oddělení krevního řečiště od vnitřních struktur mozku. Hemoencefalická bariéra má lipidický charakter; jedná se vlastně o systém membrán.

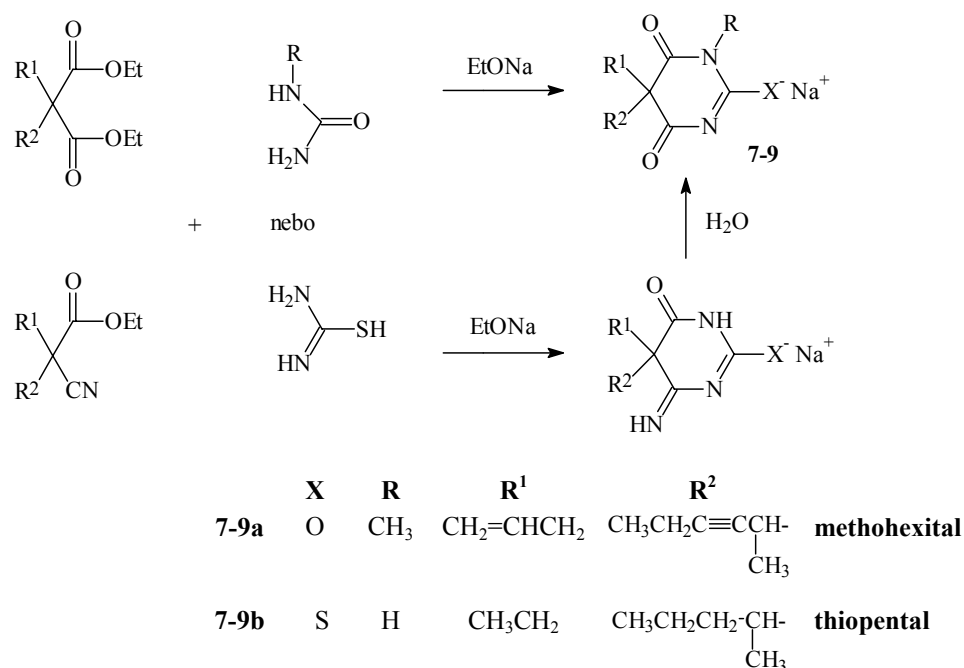


Schéma 7.5 Syntéza barbiturátů a thiobarbiturátů

Potřebné diethyl-2,2-dialkylpropandioáty lze ve většině případů připravit dvojnásobnou C-alkylací diethyl-propandioátu příslušnými alkylhalogenidy, jak je znázorněno na příkladu syntézy diethyl-2-(1-methylpent-2-ynyl)-2-(prop-2-enyl)-propandioátu (**7-10**); zároveň je uvedena příprava jednoho z alkylačních činidel, 2-bromhex-3-ynu (**7-11**) (schéma 7.6).

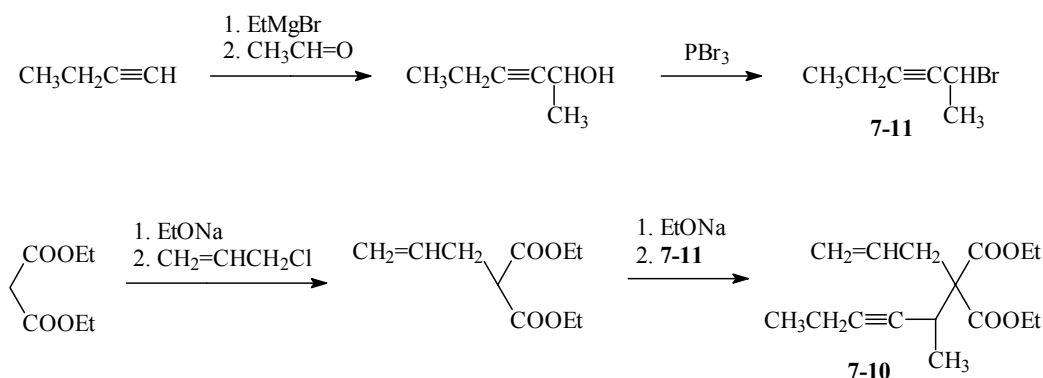


Schéma 7.6 Syntéza diethyl-2-(1-methylpent-2-ynyl)-2-(prop-2-enyl)propandioátu (**7-10**)

Poměrně novým krátkodobě působícím celkovým intravenózním anestetikem nebarbiturátového typu, jehož účinnost je 4x vyšší než u thiopentalu **7-9b**, je **etomidát**

(**7-12**, (*R*)-(+)-ethyl-1-(1-fenylethyl)imidazol-5-karboxylát, HYPNOMIDATE, RADE-NARCON) zavedený do praxe r. 1971. Vyvolává rychle nastupující anestézii a vykazuje minimální vedlejší účinky na dýchání a krevní oběh. Jelikož anesteticky účinný je pouze (*R*)-isomer etomidátu **7-12**, jeho syntéza vychází z (*R*)-1-fenylethylaminu. *N*-Alkylací ethyl-chloracetátem a následnou reakcí s kyselinou mravenčí se získá formamid **7-13**. Jeho kondenzací s methyl-formiátem se získá bisformyl-derivát **7-14**, který s rhodanidem draselným cyklizuje na derivát imidazolu **7-15**. Ten po oxidativním odstranění merkaptoskupiny poskytne etomidát **7-12** (schéma 7.7).

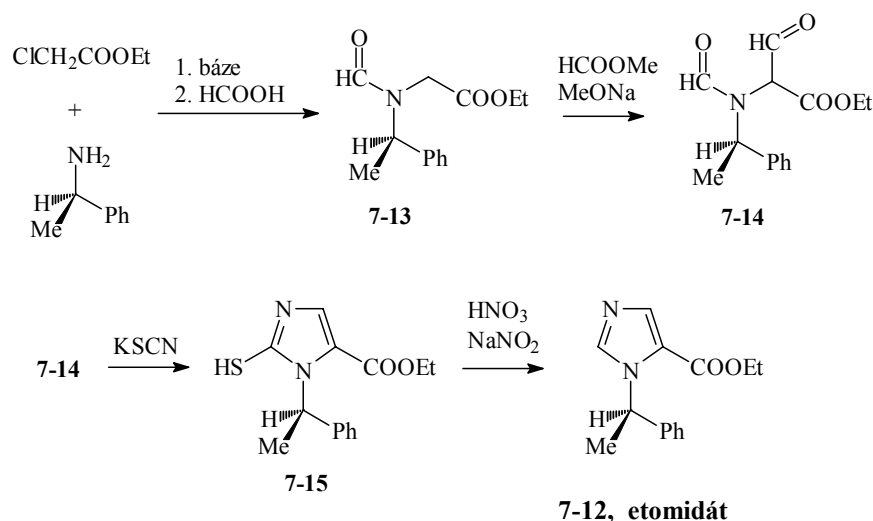


Schéma 7.7 Syntéza etomidátu **7-12**

Propofol (**7-16**, 2,6-bis(1-methylethyl)fenol, DISOPRIVAN, DIPRIVAN) vyvolává nástup anestézie stejně rychle jako thiobarbituráty. Probuzení z anestézie však je rychlé, bez komplikací a pacienti nevyžadují dlouhodobý dohled. Proto se velmi dobře hodí pro ambulantní zákroky. Propofol **7-16** se připravuje alkylací fenolu propenem na alumině za vysokých teplot (schéma 7.8).

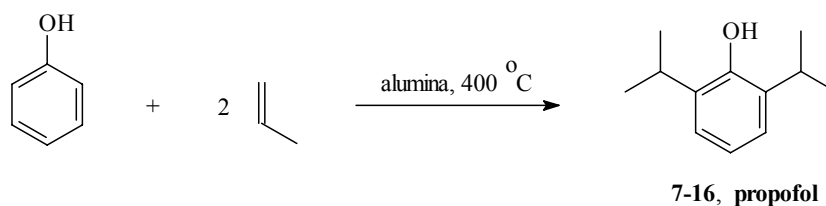
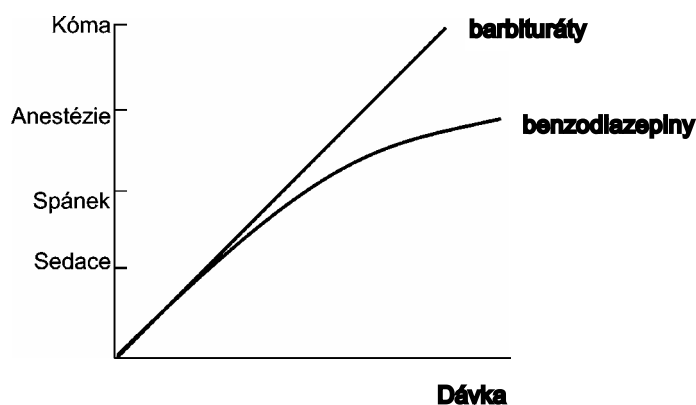


Schéma 7.8 Syntéza propofolu **7-16**

7.3 Sedativa a hypnotika

Léčiva z této skupiny způsobují zklidnění (sedaci) CNS, často provázené i zmírněním stavů úzkosti. Útlum CNS způsobený vyššími dávkami sedativ navozuje stav podobný přirozenému spánku. V takovém případě pak hovoříme o hypnotikách¹. Neexistuje ostrá a přesně definovaná hranice mezi sedativy a hypnotiky².

Pro sedativa-hypnotika je příznačná postupná, na dávce závislá deprese CNS. Jednotlivá sedativa se však mohou lišit charakterem této závislosti, jak ukazuje obr. 7.3. Lineární závislost je typická pro většinu starších farmak, např. pro barbituráty (viz odst. 7.3.3). U těchto léčiv dávky vyšší než ty, které jsou potřebné pro navození spánku, mohou vést k celkové anestézii, případně až k útlumu respiračních a vasomotorických center a tím i ke kómatu (hluboké bezvědomí) a v krajních případech až ke smrti. Z tohoto hlediska mají výhodnější vlastnosti např. benzodiazepiny (viz odst. 7.3.4), u nichž je zřetelný odklon od lineární závislosti (obr. 7.3). V důsledku této nelinearity existuje u benzodiazepinů minimální riziko předávkování.



Obr. 7.3 Příklady závislosti dávka-účinek pro různé typy sedativ-hypnotik. (Katzung B.: *Základní a klinická farmakologie*. Str. 317. H&H, Praha 1994.)

Prvními známými sedativy-hypnotiky bylo opium (s dominujícím analgetickým účinkem) a ethanol, který sice v první fázi a v malé dávce působí na CNS excitačně, ve zvýšené dávce však způsobuje útlum. Za první syntetická sedativa-hypnotika lze považovat **bromidy** (sodný, draselný a vápenatý), jejichž účinky byly poznány v polovině 19. století a které se v omezené míře používají dodnes. Prakticky se již dnes v humánní

¹ Podle řeckého boha spánku (*Hypnos*).

² Podle některých farmakologů (lit. [1], str. 327) není název „sedativa“ příliš vhodný, neboť nevystihuje přesně indikaci těchto léčiv. Cílem podávání těchto látek není vyvolání útlumu CNS, nýbrž dosažení anxiolytického účinku (z lat. *anxietas* = úzkost, tíseň), který je kvalitativně odlišný od účinku hypnotického. Značný význam mají právě naopak ta anxiolytika, jejichž hypnotické účinky jsou potlačeny. Z hlediska indikací ovlivňují tedy hypnotika bdělost (vigilitu), zatímco anxiolytika patří do skupiny léčiv ovlivňujících afektivitu a lze je považovat spíše za podskupinu antidepresiv (viz odd. 7.4.2).

medicině nepoužívá **chloralhydrát** (2,2,2-trichlor-1,1-ethandiol). Ve veterinární medicíně slouží jako standard při testování sedativ.

Většina ze sedativ-hypnotik používaných v současné době obsahuje ve své molekule amidovou skupinu a rozvětvení na uhlíku v α poloze k této skupině. Uvedené charakterizaci se však vymykají tzv. hypnotika 3. generace (viz odst. 7.3.5). Z hlediska strukturního lze sedativa-hypnotika rozdělit na karbamáty, alifatické acylmočoviny (ureidy), deriváty barbiturové kyseliny, dioxopiperidiny a benzodiazepiny. V současné době patří k nejčastěji používaným sedativům-hypnotikům poslední z uvedených sloučenin, benzodiazepiny.

7.3.1 Karbamáty

Sedativní účinky ethanolu, známé již od nepaměti, daly podnět ke studiu vztahu struktura - účinnost u alkoholů. Bylo např. zjištěno, že hypnotická aktivita vzrůstá od primárních alkoholů k terciárním. Zavedení ethynylové skupiny má rovněž za následek zvýšení účinnosti. Významného zvýšení a prolongace hypnotického účinku však bylo dosaženo zejména karbamoylací alkoholů. Z řady karbamátů, které byly používány jako sedativa-hypnotika, se do současnosti udržel **meprobamát** (7-17, 2-methyl-2-propyl-1,3-propandiolkarbamat, MEPROBAMAT). Meprobamát 7-17 se připravuje z propanalu, který aldolizací, dehydratací vzniklého aldolu a hydrogenací dvojné vazby v pentenalu 7-18 poskytne pentanal 7-19. Ten reaguje se dvěma molekulami formaldehydu (aldolizace a Cannizzarova reakce) za vzniku propandiolu 7-20. Diol 7-20 se pak reakcí s fosgenem a amoniakem převede na meprobamát 7-17 (schéma 7.9).

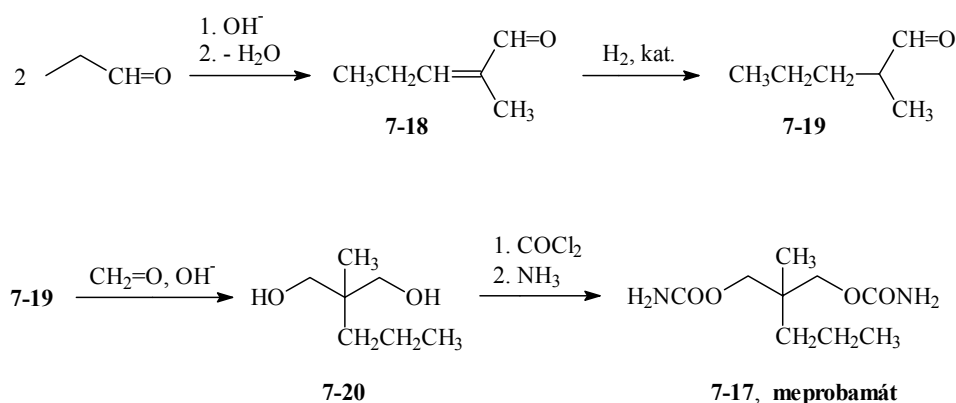


Schéma 7.9 Syntéza meprobamátu 7-17

7.3.2 Alifatické acylmočoviny (alifatické ureidy)

Zástupci této skupiny farmak jsou **karbromal** (**7-21a**, *N*-(aminokarbonyl)-2-brom-2-ethylbutanamid, SOMBEN, MIRFUDORM) a především **bromisoval** (**7-21b**, *N*-(aminokarbonyl)-2-brom-3-methylbutanamid, BROMISOVAL). Bromisoval **7-21b** se též přidává jako sedativní složka do analgetických a spasmolytických přípravků VERALGIN a SPASMOVERALGIN. Uvedené alifatické ureidy se připravují acylací močoviny příslušným α -brom-acylbromidem (schéma 7.10).

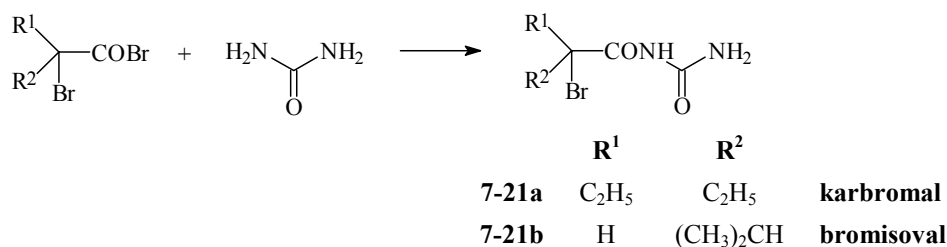
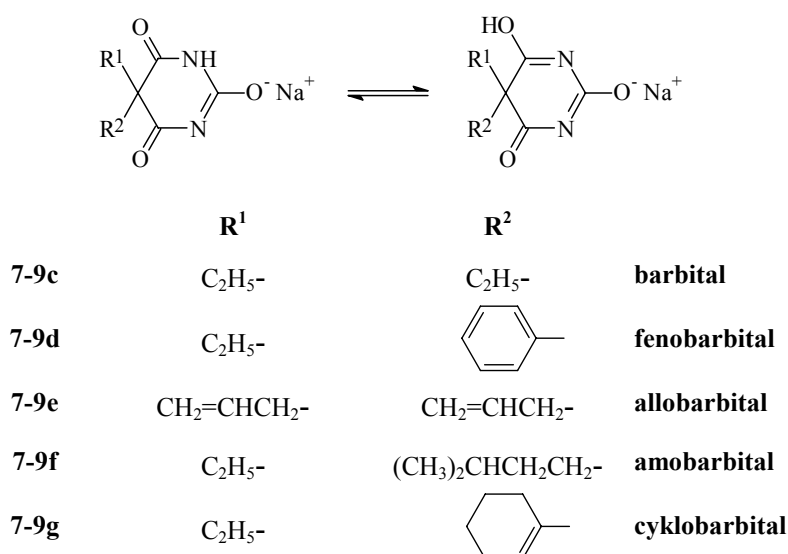


Schéma 7.10 Syntéza alifatických ureidů 7-21

7.3.3 Deriváty barbiturové kyseliny a dioxopiperidiny

Barbituráty **7-9** (viz též odst. 7.2.2) jsou *de facto* cyklické ureidy. Jejich sedativní a hypnotická účinnost byla objevena již počátkem 20. století. Barbituráty **7-9** tvoří co do počtu nejrozsáhlejší skupinu hypnotik. Přes řadu svých nežádoucích vlastností (toxická, návykovost a nebezpečí předávkování) si tato léčiva stále udržují své významné postavení mezi hypnotiky. Útlum CNS způsobený barbituráty roste prakticky lineárně s dávkou (obr. 7.3), a proto se mnohé barbituráty a thiobarbituráty používají též jako nitrožilní celková anestetika (odst. 7.2.2); k tomuto účelu se však používají především lipofilnější deriváty, které rychle prostupují hematoencefalickou bariérou. Souvislost struktury barbiturátů a jejich účinnosti byla diskutována již v odst. 7.2.2. Rovněž byl již zmíněn obecný způsob přípravy těchto derivátů pyrimidinu. Proto na tomto místě uvádíme pouze několik příkladů barbiturátů používaných jako sedativa-hypnotika.

Barbital (**7-9c**, 5,5-diethylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, VERONAL, BARBITAL) a **fenobarbital** (**7-9d**, 5-ethyl-5-fenylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, LUMINAL, PHENOBARBITAL, součást preparátu HYPSTEPS) patří k dlouhodobě účinným látkám. **Allobarbital** (**7-9e**, 5,5-bis(2-propenyl)pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, součást přípravku EUNALGIT), **amobarbital** (**7-9f**, 5-ethyl-5-(3-methylbutyl)pyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, AMOBARBITAL) a **cyklobarbital** (**7-9g**, 5-(1-cyklohexenyl)-5-ethylpyrimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trion, DORMIPHEN, PHANODORM) patří ke střednědobým hypnotikům.



Syntéza nesymetricky 2,2-disubstituovaných diethyl-propandioátů postupnou alkyací diethyl-propandioátu může v některých případech působit jisté problémy, především s dělením vzniklých směsí mono- a dialkylovaných esterů. Řešením je Knoevenagelova kondenzace diethyl-propandioátů s aldehydem či ketonem v přítomnosti sekundárního aminu. Vzniklý diethyl-2-alkylidenpropandioát **7-22** se pak hydrogenuje na diethyl-2-alkylpropandioát **7-23**, jehož alkyací v přítomnosti báze lze jednoznačně získat nesymetricky substituovaný diethyl-2,2-dialkylpropandioát **7-24** (schéma 7.11).

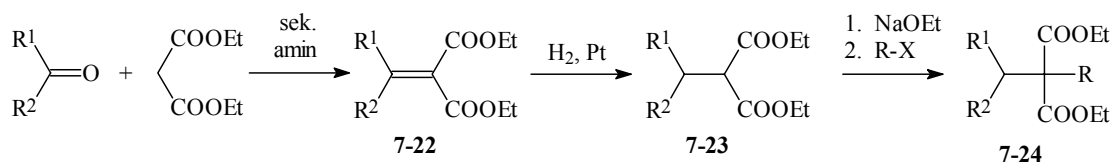


Schéma 7.11 Syntéza nesymetricky substituovaných diethyl-2,2-dialkylpropandioátů **7-24** (R^1 = alkyl, R^2 = alkyl nebo H, R = alkyl, alkenyl)

Zajímavý průběh má Knoevenagelova kondenzace cyklohexanonu s ethyl-kyanacetátem. Vzniká přímo ester **7-25** s endocyklickou dvojnou vazbou, který lze převést reakcí s ethylbromidem na kyanbutanoát **7-26** potřebný k přípravě cyklobarbitálu **7-9g** (schéma 7.12).

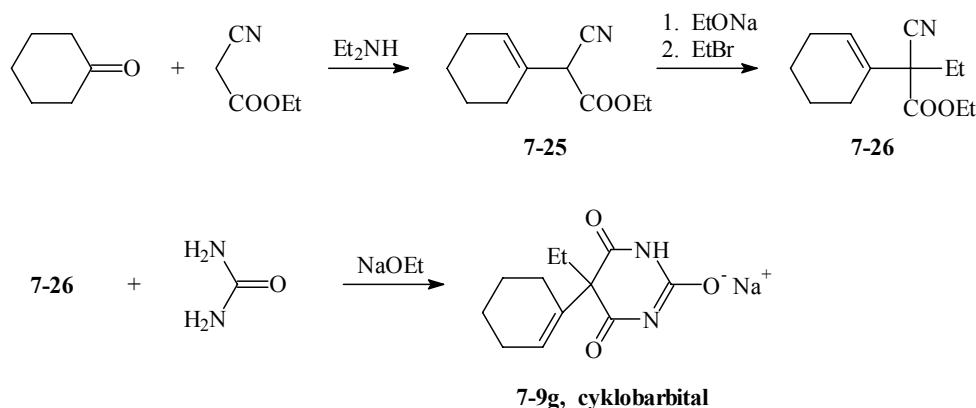


Schéma 7.12 Syntéza cyklobarbitalu **7-9g**

O něco komplikovanější je syntéza barbiturátů obsahujících v poloze 5 aryl (např. fenobarbitalu **7-9d**), neboť nelze provádět arylace propandioátu. Výchozí látkou je fenylacetonitril nebo ethyl-fenylacetát. Ten Claisenovou kondenzací s diethyl-oxalátem a následnou dekarbonylací poskytne diethyl-2-fenylpropandioát, který se alkyluje za vzniku diethyl-2-ethyl-2-fenylpropandioátu (**7-27**) (schéma 7.13). Kondenzací esteru **7-27** s močovinou se získá fenobarbital **7-9d**.

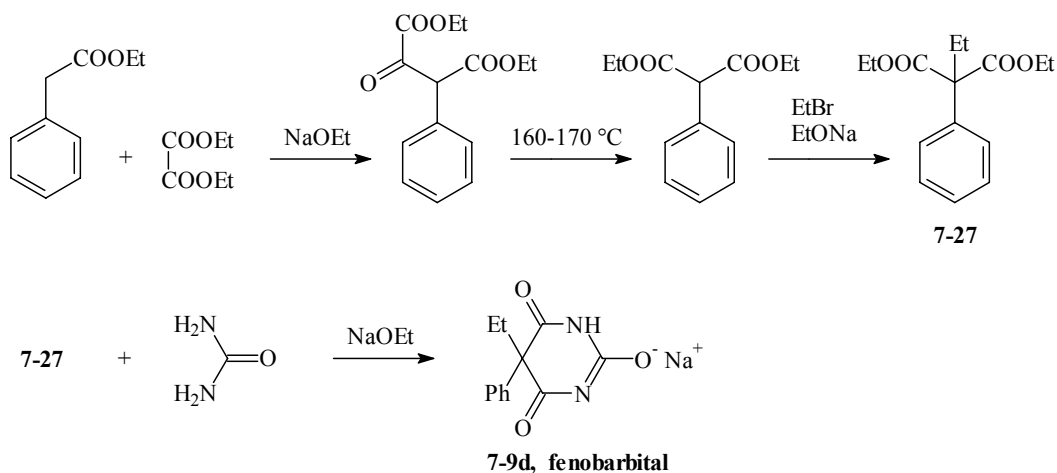
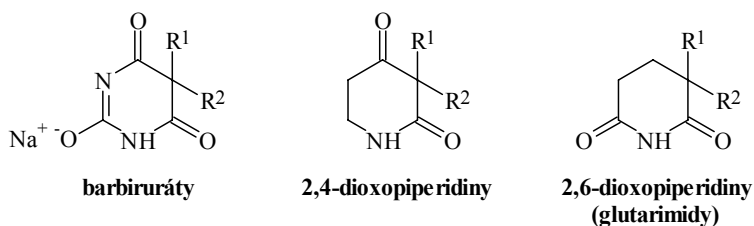


Schéma 7.13 Syntéza fenobarbitalu **7-9d**

Snaha potlačit nežádoucí vlastnosti barbiturátů (toxicita, vznik tolerance a z ní vyplývající návykovost) vedla k různým obměnám jejich struktury, jejichž výsledkem byly 3,3-disubstituované 2,4-dioxopiperidiny a 2,6-dioxopiperidiny (glutarimidy). Nutno však konstatovat, že tyto látky nesplnily očekávání, neboť mají stejné farmakodynamické vlastnosti jako barbituráty. Proto se od jejich používání postupně ustoupilo.

Derivátem glutarimidu byl i smutně proslulý **thalidomid** (CONTERGAN) (viz odst. 4.1.1).



Prakticky jediným používaným sedativem-hypnotikem uvedeného strukturního typu je **glutethimid** (**7-28**, 3-ethyl-3-fenylpiperidin-2,6-dion, DORIDEN, NOXYRON). Glutethimid **7-28** se připravuje z fenylacetonitrilu, který se alkyluje ethylbromidem v přítomnosti báze za vzniku nitrilu **7-29**. Michaelova adice jeho aniontu na akrylonitril poskytne dinitril **7-30**, který účinkem kyselin cyklizuje na glutethimid **7-28** (schéma 7.14). Alternativně lze Michaelovu adici provést s ethylakrylátem; produktem je odpovídající kyanester cyklizující rovněž na glutethimid **7-28**.

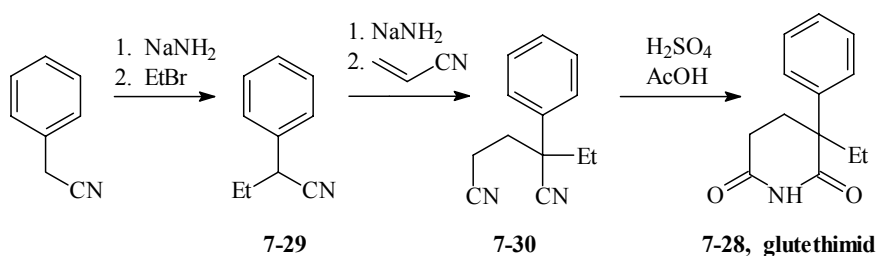


Schéma 7.14 Syntéza glutethimidu **7-28**

Derivátem glutarimidu je i **buspiron** (**7-31**, 8-[4-[4-(pyrimidin-2-yl)piperazin-1-yl]butyl]-8-azaspiro[4,5]dekan-7,9-dion, ANXIRON, BUSPAR, BUSPIREN). Jedná se o poměrně nové sedativum či spíše anxiolytikum (viz odst. 7.4.3). Přes určitou strukturní podobnost s glutethimidem **7-28** buspiron **7-31** neovlivňuje GABA receptory a jeho anxiolytické působení je zřejmě způsobeno interakcí s některými z 5-hydroxytryptaminových (5-HT) receptorů. Syntézu buspironu **7-31** uvádí schéma 7.15. Piperazin reaguje jako nukleofil postupně s 2-chlorpyrimidinem a 4-chlorbutannitrilem za vzniku nitrilu **7-32**. Nitril **7-32** se katalyticky hydrogenuje na amin **7-33**, který reakcí s 8-oxaspiro[4,5]dekan-7,9-dionem (substituovaným glutarovým anhydridem) poskytne buspiron **7-31**.

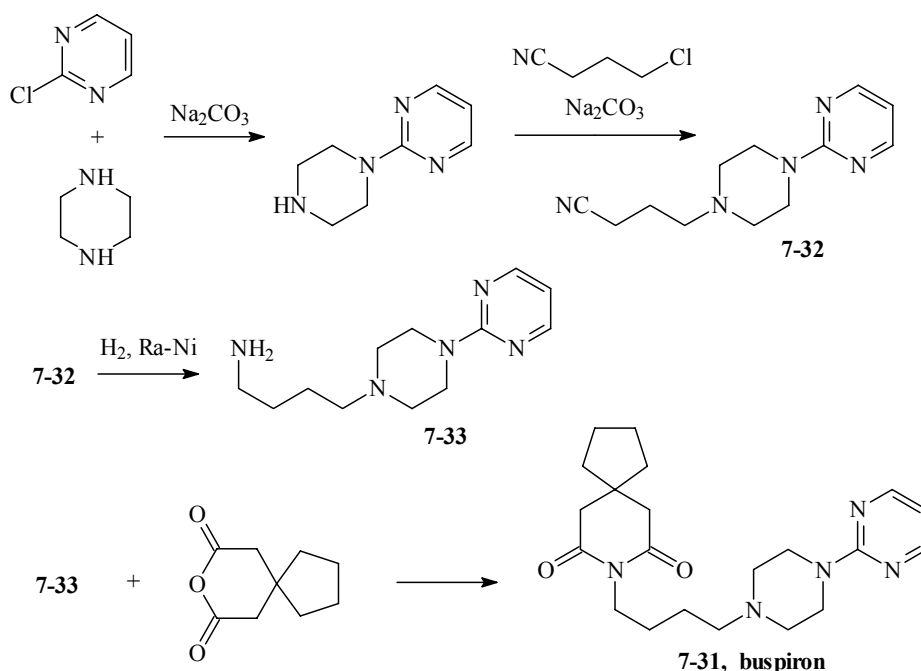


Schéma 7.15 Syntéza buspironu 7-31

7.3.4 Benzodiazepiny

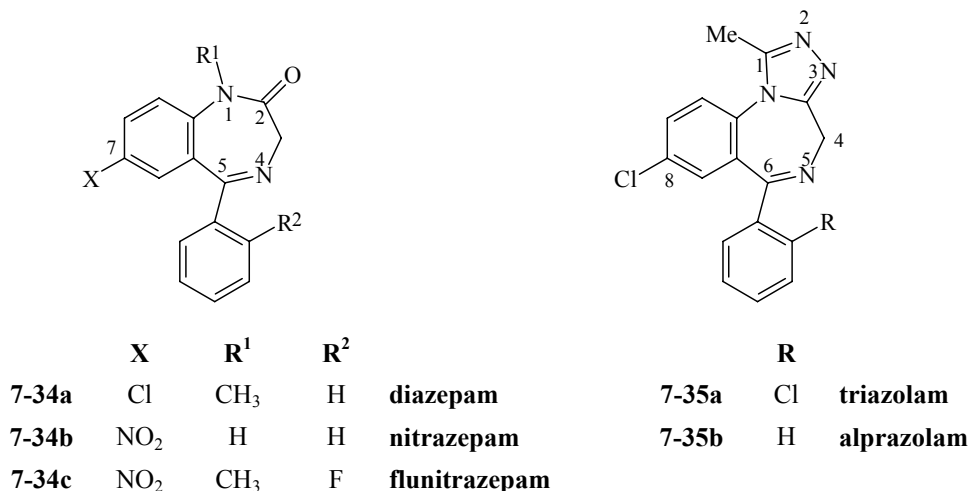
Benzodiazepiny patří v současné době k nejpoužívanějším sedativům a anxiolytikům (viz odst. 7.4.3). Od počátku 60. let 20. století, kdy byl zaveden **diazepam** (7-34a, 7-chlor-5-fenyl-1,3-dihydro-1-methyl-1,4-benzodiazepin-2(2H)-on, VALIUM, SEDUXEN, FAUSTAN), se objevila celá řada různě substituovaných benzodiazepinů používaných jako sedativa, anxiolytika a hypnotika. Jejich společnými strukturními znaky jsou:

- skelet 1,3-dihydro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-onu; namísto oxoskupiny v poloze 2 může být seskupení $\text{C}=\text{N}$, které je součástí imidazolového či 1,2,4-triazolového cyklu kondenzovaného s benzodiazepinem,
- substituce fenylem v poloze 5; účinnost benzodiazepinů vzrůstá substitucí uvedeného fenylu halogenem (obvykle fluorem nebo chlorem) v *ortho* poloze,
- substituce elektronegativní skupinou (Cl , NO_2) v poloze 7; nitroskupina obvykle zvýrazňuje hypnotický účinek.

Předpokládá se, že účinek benzodiazepinů je vyvolán potencováním GABA receptorů.

Kromě již zmíněného diazepam (7-34a) uvádíme ještě **nitrazepam** (7-34b, 5-fenyl-1,3-dihydro-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-on, MOGADON, INSOMIN) používaný při poruchách spánku, **flunitrazepam** (7-34c, 5-(2-fluorfenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2(2H)-on, ROHYPNOL, DARKENE) s rychlejším nástupem účinku než má nitrazepam 7-34b. **Triazolam** (7-35a, 8-chlor-6-(2-chlor-

fenyl)-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin, HALCION, SOMNITON) je silné hypnotikum, zatímco **alprazolam** (**7-35b**, 8-chlor-6-fenyl-1-methyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepin, NEUROL, XANAX), lišící se od triazolamu **7-35a** pouze nesubstituovaným fenylem v poloze 6, je anxiolytikem.



1,4-Benzodiazepiny lze poměrně snadno získat kondenzací 2-aminobenzofenonu s hydrochloridem ethyl-glycinátu. Toho se využívá např. při syntéze nitrazepamu **7-34b** a flunitrazepamu **7-34c**. Nitrace vzniklého diazepinu **7-36** probíhá regioselektivně do polohy 7 (schéma 7.16).

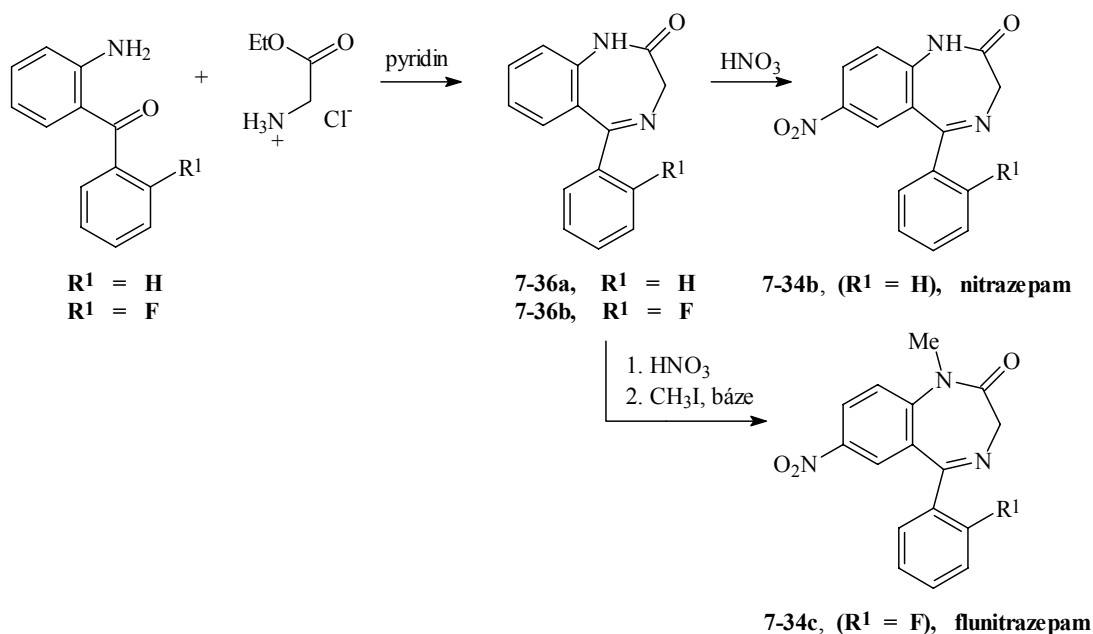


Schéma 7.16 Syntéza nitrazepamu **7-34b** a flunitrazepamu **7-34c**

Při syntéze diazepamu **7-34a** se vychází ze 4-chlorbenzondiazonium-tetrafluoroborátu, který cyklizuje se dvěma molekulami benzonitrilu na chinazolin **7-37**. Jeho methylací do polohy 1 a alkalickou hydrolyzou vznikne substituovaný benzofenon **7-38**, který cyklokondenzací s ethyl-glycinátem poskytne diazepam **7-34a** (schéma 7.17).

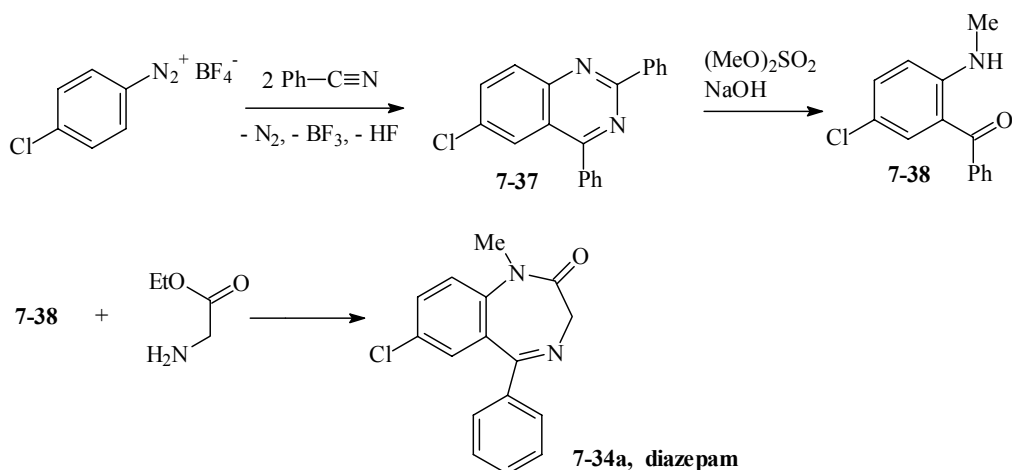


Schéma 7.17 Syntéza diazepamu **7-34a**

Triazolobenzodiazepiny triazolam **7-35a** a alprazolam **7-35b** se připravují z benzodiazepinonů převedením na odpovídající merkaptoderivát **7-39** účinkem dekasulfid-tetrafosforu a následnou kondenzací s acethydrazidem (schéma 7.18).

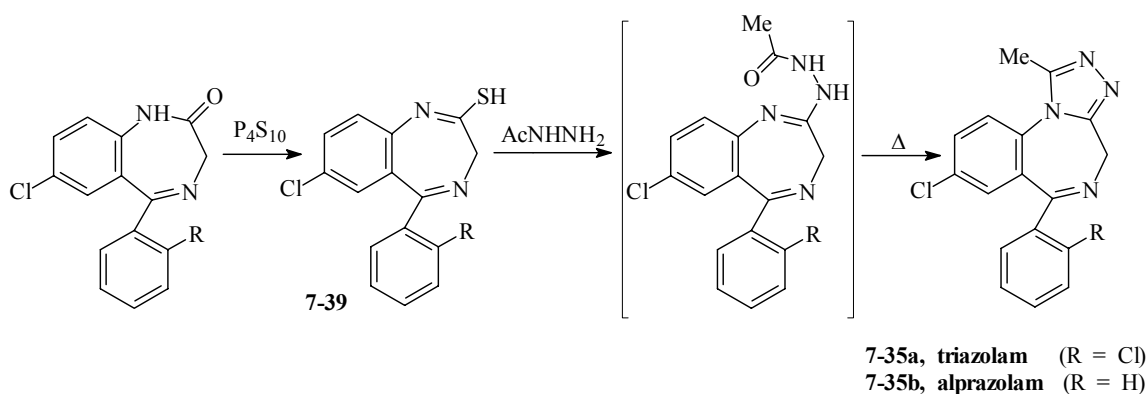


Schéma 7.18 Syntéza triazolamu **7-35a** a alprazolamu **7-35b**

Flumazenil (7-40), ethyl-8-fluor-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4*H*-imidazo[1,5]-[1,4]-benzodiazepin-3-karboxylát, ANEXATE). je sice strukturně blízký benzodiazepinovým sedativům-hypnotikům, je však jejich kompetitivním antagonistou a v případě intravenózní aplikace dokáže zrušit jejich hypnosedativní působení prakticky

během minuty. Používá se k ukončení narkóz navozených nebo udržovaných benzo-diazepiny a rovněž jako účinné antidotum při předávkování těmito léčivy. Teprve existence této látky umožnila široké a relativně bezpečné nasazení benzodiazepinových sedativ-hypnotik v klinické praxi. Výchozí látkou syntézy flumazenilu **7-40** je 2-nitro-5-fluortoluen, který se postupně oxidací methylové skupiny a redukcí nitroskupiny převede na kyselinu 5-fluoranthranilovou. Ta reakcí s fosgenem poskytne anhydrid kyseliny 5-fluorisatinové (**7-41**), který s *N*-methylglycinem cyklizuje na diazepindion **7-42**. V posledním stupni syntézy reaguje diazepindion **7-42** s ethylisokyanacetátem za vzniku flumazenilu **7-40** (schéma 7.19).

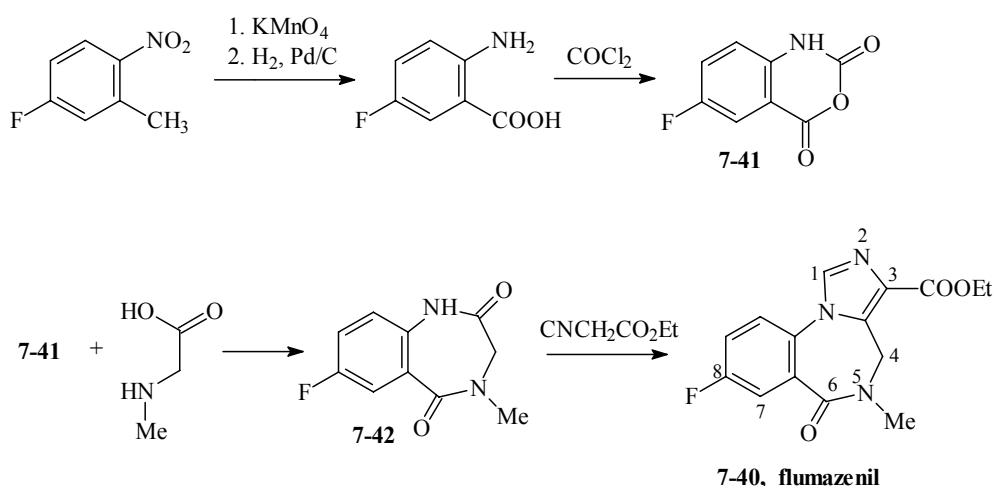


Schéma 7.19 Syntéza flumazenilu **7-40**

7.3.5 Hypnotika 3. generace

Z hlediska vývoje a postupného zavádění do praxe se dnes rozeznávají 3 generace hypnotik. Hypnotika první a druhé generace byla již zmíněna v předchozích odstavcích - jedná se o barbituráty resp. benzodiazepiny. V posledních letech bylo do klinické praxe zavedeno několik nových a méně toxických hypnotik s rychlejším nástupem účinku. Tato tzv. hypnotika třetí generace potencují rovněž GABA-receptory, jejich interakce s tímto receptorem je však selektivnější¹. Z hlediska chemické struktury představuje třetí generace hypnotik poněkud heterogenní soubor sloučenin. Jako příklady uvádíme **zopiclon** (**7-43**, 6-(5-chlorpyridin-2-yl)-6,7-dihydro-7-oxo-5*H*-pyrrolo-

¹ GABA receptorový komplex se skládá ze čtyř podjednotek; dvou *alfa* a dvou *beta*. Vazebné místo pro GABA se nachází na *beta* podjednotkách, vazebné místo pro hypnotika je na *alfa* podjednotkách (GABA_A receptory). Ukazuje se, že existuje několik typů GABA_A receptorů. Sedativa-hypnotika různých generací se liší selektivitou vůči jednotlivým typům GABA_A receptorů, což zapříčiňuje rozdíly v účincích těchto léčiv, popisované v předchozích odstavcích. Podrobnější informace uvádí např. lit. [1], str. 321-328.

[3,4-*b*]pyrazin-5-yl ester kyseliny 4-methylpiperazin-1-karboxylové, AMOBAN, IMOVAN, ZIMOVAN), **zolpidem** (7-44, [6-methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl]-(*N,N*-dimethyl)acetamid (jako tartrát), HYPNOGEN, AMBIEN, CEDROL, IVADAL) a **zaleplon** (7-45, *N*-[3-(3-kyanopyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)fenyl]-*N*-ethylacetamid, SONATA).

Syntéza zopiclonu 7-43 vychází z anhydridu kyseliny pyrazin-2,3-dikarboxylové. Ten reakcí s 2-amino-5-chlorpyridinem a následnou cyklizací účinkem chloridu thionylu poskytne imid 7-46. Jeho redukcí a reakcí vzniklého hydroxyderivátu s 1-chlorkarbonyl-4-methylpiperazinem vzniká zopiclon 7-43 (schéma 7.20).

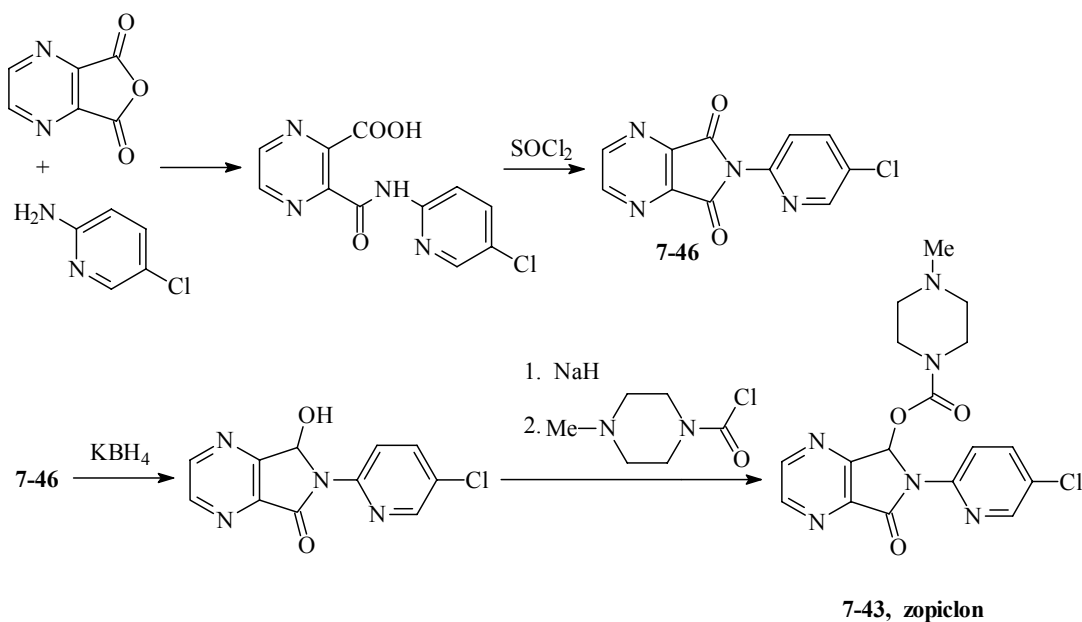


Schéma 7.20 Syntéza zopiclonu 7-43

Substituovaný imidazo[1,2-*a*]pyridinový skelet tvořící základ struktury zolpidemu 7-44 se získá kondenzací 2-brom-1-(4-methylfenyl)ethanonu s 2-amino-5-methylpyridinem. Do polohy 3 takto vzniklého imidazo[1,2-*a*]pyridinového derivátu 7-47 se Mannichovou reakcí zavede (dimethylamino)methylová skupina. Kvarternizací (dimethylamino)methyl derivátu 7-48 methyljodidem a následnou nukleofilní substitucí trimethylamoniové skupiny kyanidovým iontem se získá nitril 7-49, který se obvyklým sledem reakcí převede na odpovídající *N,N*-dimethylacetamid, zolpidem 7-44 (schéma 7.21).

Výchozí sloučeninou v syntéze zaleplonu 7-45 je *N*-(3-acetylfenyl)acetamid (7-50). Reakcí s dimethylacetalem *N,N*-dimethylformamidu se převede acetylová skupina vázaná na fenylu na β -(dimethylamino)enonové seskupení. Po alkylaci acetamidu 7-51 ethyljodidem reaguje enon 7-52 adičně-eliminačním mechanismem s 3-amino-2*H*-pyrazol-4-karbonitrilem; meziproduct okamžitě intramolekulárně cykлизuje za vzniku zaleplonu 7-45 (schéma 7.22).

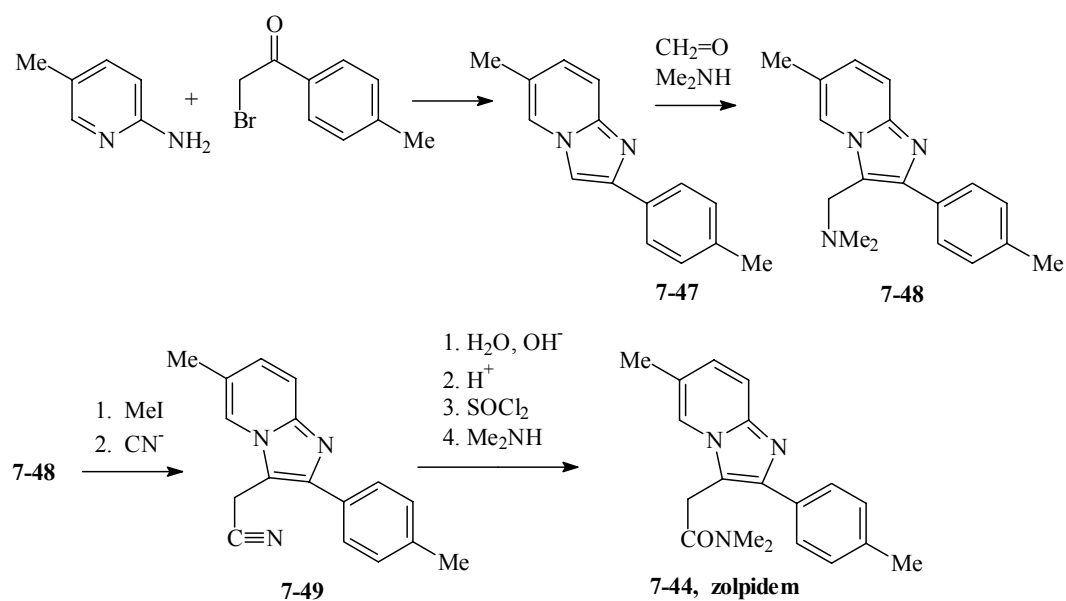


Schéma 7.21 Syntéza zolpidemu 7-44

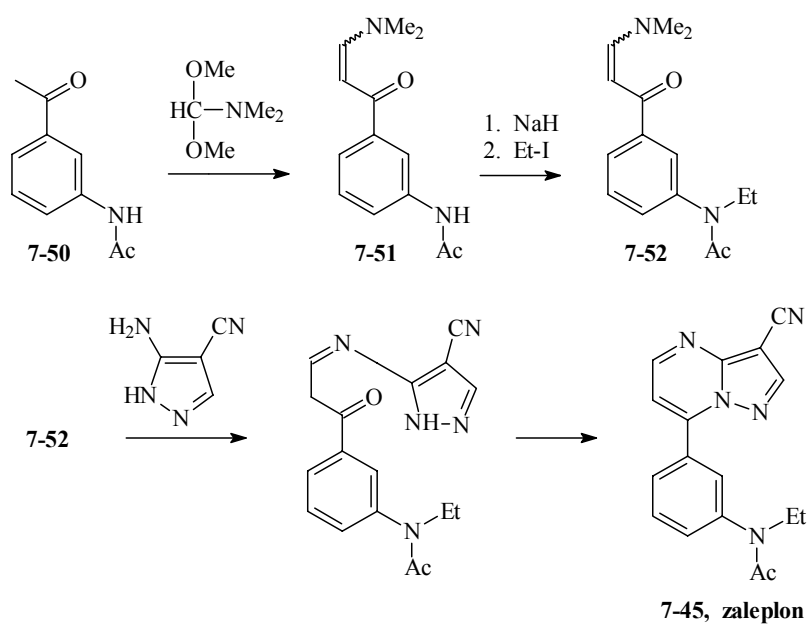


Schéma 7.22 Syntéza zaleplonu 7-45

7.4 Psychofarmaka¹

Psychofarmaka jsou látky, které ovlivňují lidskou psychiku a které se používají při léčení duševních poruch - psychóz. Existují různé druhy psychofarmak. Některá potlačují projevy těžkých psychóz, jako je schizofrenie², paranoia³, halucinace⁴ a agresivita, jiná odstraňují neurózy⁵, především pocity úzkosti a strachu, další zlepšují náladu a stimulují aktivitu CNS. Z hlediska chemických struktur, mechanismu působení i z hlediska indikačních oblastí představují psychofarmaka velice různorodou skupinu léčiv. V mnoha případech není etiologie psychických poruch ani přesný mechanismus účinku psychofarmak detailně objasněn.

Klasifikace a charakteristika látek s psychotropními účinky je obtížná, a zřejmě proto existuje několik systémů třídění psychofarmak. Ve starších učebnicích se uvádí Delayova a Pöldingerova klasifikace⁶, která rozlišuje:

- **psychoanaleptika**⁷, tj. látky stimulující CNS,
- **psycholeptika**⁸, tj. látky tlumící CNS,
- **psychodysleptika**⁹, tj. látky způsobující různé psychické poruchy a vyvolávající přechodné psychotické stavy, např. **halucinogeny** a **delirogeny**¹⁰.

V současné době se spíše používá klasifikace Lehmanovy, která dělí farmaka podle jejich vlivu na základní parametry psychiky. Podle Lehmana existují čtyři základní skupiny psychofarmak. Každá z těchto skupin se dělí na jednotlivé druhy psychofarmak podle toho, zda daný parametr psychiky ovlivňují v kladném či záporném smyslu¹¹.

- **Látky ovlivňující bdělost (vigilitu) a stav vědomí.**

Látky ovlivňující bdělost v kladném smyslu se nazývají **psychostimulancia**¹², naopak **hypnotika**, **sedativa** (viz odd. 7.3) a **anestetika** (viz odd. 7.2) ovlivňují bdělost v záporném smyslu.

¹ Z řeckého *psyché* = duše.

² Schizofrenie, nazývaná též rozštěp mysli (z řeckého *schizein* = štípat a *fren* = mysl), je duševní choroba vyznačující se poruchami myšlení a jednání, která může vést až k rozpadu osobnosti. Existuje řada druhů schizofrenie, které se navenek liší svým projevem. Může se jednat např. o poruchy hybnosti, otupělost a ochablost, náladovost, celkově pošetilé chování, halucinace, bludy či bludy se současnou vztahovačností (schizofrenie paranoidní).

³ Paranoia (z řeckého *para* = u, při, vedle a *nus* = mysl) je vleklá duševní choroba charakterizovaná bludnými představami.

⁴ Halucinace (z řeckého *hallucinari* = snít) je chorobný zdánlivý smyslový vjem.

⁵ Neurózy (z řeckého *neuron* = nerv) jsou lehčí formy psychických poruch bez prokazatelných chorobných změn nervstva; nedotýkají se jádra osobnosti.

⁶ Lit. [13], díl I, str.84.

⁷ Z řeckého *analepsis* = napravení.

⁸ Z řeckého *psyché* = duše, *lambanein* = chytat, tj. schopný potlačit psychotické symptomy.

⁹ Řecká předpona *dys-* označuje obtíže, poruchu, vadu, porušenou funkci.

¹⁰ Látky vyvolávající **delirium**, tj. blouznění (z lat. *delirare* = blouznit).

¹¹ Lit. [2], str. 144.

¹² Z lat. *stimulare* = podněcovat.

- **Látky ovlivňující afektivitu¹.**
 Afektivitu upravují v pozitivním smyslu např. **antidepresiva** (potlačují deprese² a stavy sklíčenosti), **anxiolytika** (odstraňují duševní napětí, úzkost a strach) a **antimanika** (potlačují patologicky povznesenou náladu). Naopak **dysforika** jsou psychofarmaka, která způsobují zhoršení nálady.
- **Látky ovlivňující úroveň psychické integrace.**
 V kladném smyslu, tj. antipsychoticky, působí **neuroleptika** nazývaná též **velké trankvilizéry³**, v záporném smyslu působí **psychodysleptika**.
- **Látky ovlivňující paměť.**
 V kladném smyslu ovlivňují paměť **kognitiva⁴ (nootropní⁵ látky)**.

V následujícím přehledu uvádíme terapeuticky významné typy psychofarmak: neuroleptika, antidepresiva, anxiolytika a psychostimulancia.

7.4.1 Neuroleptika

Tato farmaka se často označují též jako **antipsychotika** nebo **velké trankvilizéry**. Z hlediska chemické struktury se jedná o velice pestré směsi látek zahrnující především deriváty fenothiazinu, thioxanthenu, dibenzothiepinu, dibenzo-diazepiny a butyrofenony.

Deriváty fenothiazinu byly nejprve studovány jako antihistaminika. Jejich neuroleptické vlastnosti byly objeveny teprve při systematickém studiu protihistaminových účinků různých typů fenothiazinových derivátů. Prvním z fenothiazinových neuroleptik byl **chlorpromazin (7-53a)**, 2-chlor-10-(3-dimethylaminopropyl)-10*H*-fenothiazin, LARGACTIL, CHLORAZIN, KLOMPROMAN) objevený počátkem padesátých let 20. století. Od té doby byly zavedeny do klinické praxe další fenothiaziny, z nichž jako příklady uvádíme pouze **perfenazin (7-53b)**, 2-chlor-10-[3-[4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl]propyl]-10*H*-fenothiazin, TRILAFON, TRIPTAFEN, FENTAZIN), **flufenazin (7-53c)**, 10-[3-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]propyl]-2-trifluormethyl-10*H*-fenothiazin, MODECATE, MODITEN, DAPOTUM) **trifluoperazin (7-53d)**, 10-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]-2-trifluormethyl-10*H*-fenothiazin, JATRONEURAL, TERFLUZINE,) a **periciazin (7-53e)**, 10-[3-(4-hydroxypiperidin-1-yl)propyl]-10*H*-fenothiazin-2-karbonitril, MODECATE, MODITEN, DAPOTUM). Pro neuroleptickou účinnost fenothiazinů je nezbytný 3-dialkylaminopropylový řetězec vázaný v poloze 10; dialkylaminoskupina může být nahrazena 4-alkyl-1-piperazinylem. Substituce v poloze 2 má vliv spíše na míru účinku; aktivita roste v řadě $H < Cl < CH_3O < CH_3CO < CF_3$.

¹ Afektivita (z lat. *affectus* = hnutí mysli) značí vzrušivost, vznětlivost, citovou stránku lidského jednání.

² Z lat. *depressio* = sklíčenost. Deprese se projevují zpomalením psychických funkcí, smutkem, strachem a pesimistickými náladami, které mohou vyústit až v pokus o sebevraždu. Někdy bývají součástí tzv. bipolárních (maniodepresivních) psychóz (viz odst. 7.4.1).

³ Z lat. *tranquillus* = klidný

⁴ Z lat. *cognoscere* = poznávat

⁵ Z řeckého *noos* = rozum, *trope* = obrát.

Deriváty fenothiazinu se připravují ze substituovaných difenylaminů, které se sírou v přítomnosti stop jodu cyklizují na 2-substituované fenothiaziny **7-54a**. Malá množství 4-substituovaných fenothiazinů **7-54b** vznikajících jako vedlejší produkty, se oddělí krystalizací. Poté se fenothiaziny **7-54a** alkylují v přítomnosti báze *N*-(3-chlorpropyl)dialkylaminem za vzniku fenothiazinů **7-53** (schéma 7.23). Jsou popsány i alternativní postupy, kdy se 3-dialkylaminopropylový zbytek v poloze 10 buduje postupně, alkylací fenothiazinů **7-54a** 1-brom-3-chlorpropanem či 3-chlorpropyltosylátem, po které následuje nukleofilní substituce příslušným sekundárním aminem.

Neuroleptickou aktivitu vykazují rovněž deriváty thioxanthenu obecné struktury **7-55**, které tvarem své molekuly do značné míry připomínají fenothiaziny **7-53**. Tuto podobnost podtrhuje i ta skutečnost, že substituenty v polohách 2 a 9 mají na účinnost thioxanthenů stejný vliv jako substituenty v polohách 2 a 10 u fenothiazinů **7-53**. Pro účinnost thioxanthenů **7-55** je nezbytné, aby konfigurace na exocyklické dvojné vazbě byla *E*. Jako příklad uvádíme **chlorprothixen** (**7-55a**, (*E*)-2-chlor-9-(3-dimethylaminopropyliden)-9*H*-thioxanthen, CHLORPROTHIXEN, MINITHIXEN) a **flupentixol** (**7-55b**, 9-[3-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]propyliden]-2-trifluormethyl-9*H*-thioxanthen, FLUANXOL). Flupentixol se používá jako směs *E* a *Z* isomeru, přestože účinnou látkou je pouze isomer *E*. Obě uvedené látky se vyznačují též antidepresivním a anxiolytickým účinkem.

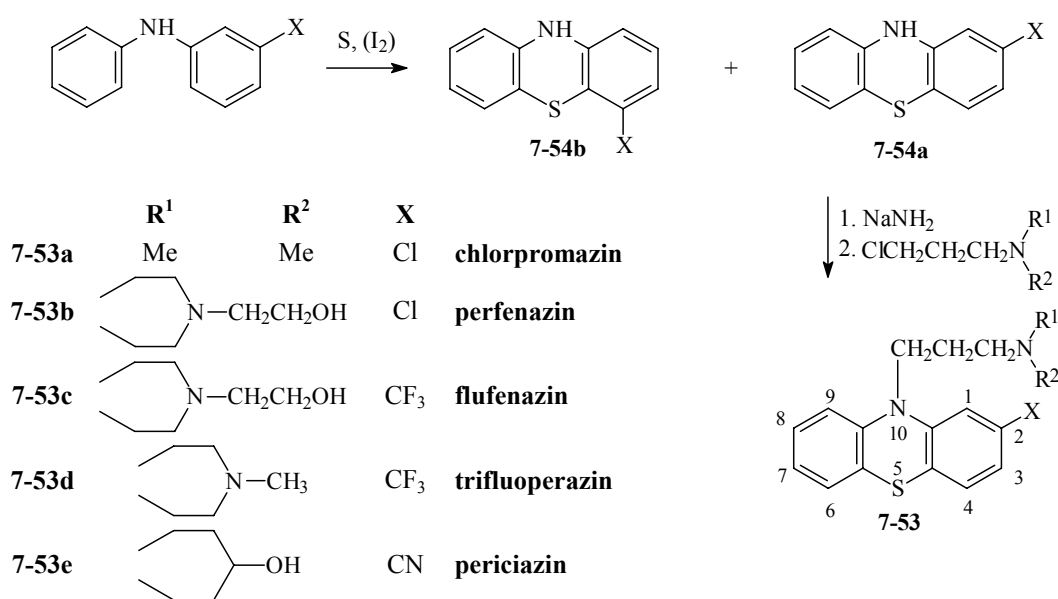


Schéma 7.23 Syntéza fenothiazinů **7-53**

Thioxanthenový skelet se vybuduje následujícím postupem: nejprve se reakcí kyseliny thiosalicylové se substituovaným brombenzenem **7-56** obě aromatická jádra spojí sulfidickým můstkem (nukleofilní substituce bromu thiolátovým aniontem). Po převedení kyseliny na chlorid se intramolekulární Friedelovou-Craftsovou acylací získá thioxanthon **7-57**. Adicí příslušného Grignardova činidla a dehydratací se získá

thioxanthen **7-55**. V případě složitějšího substituentu v poloze 3 propylidenového zbytku lze provést adici 3-chlorpropylmagnesiumbromidu a po dehydrataci na thioxanthen **7-58** teprve zavést terciární aminoskupinu (schéma 7.24).

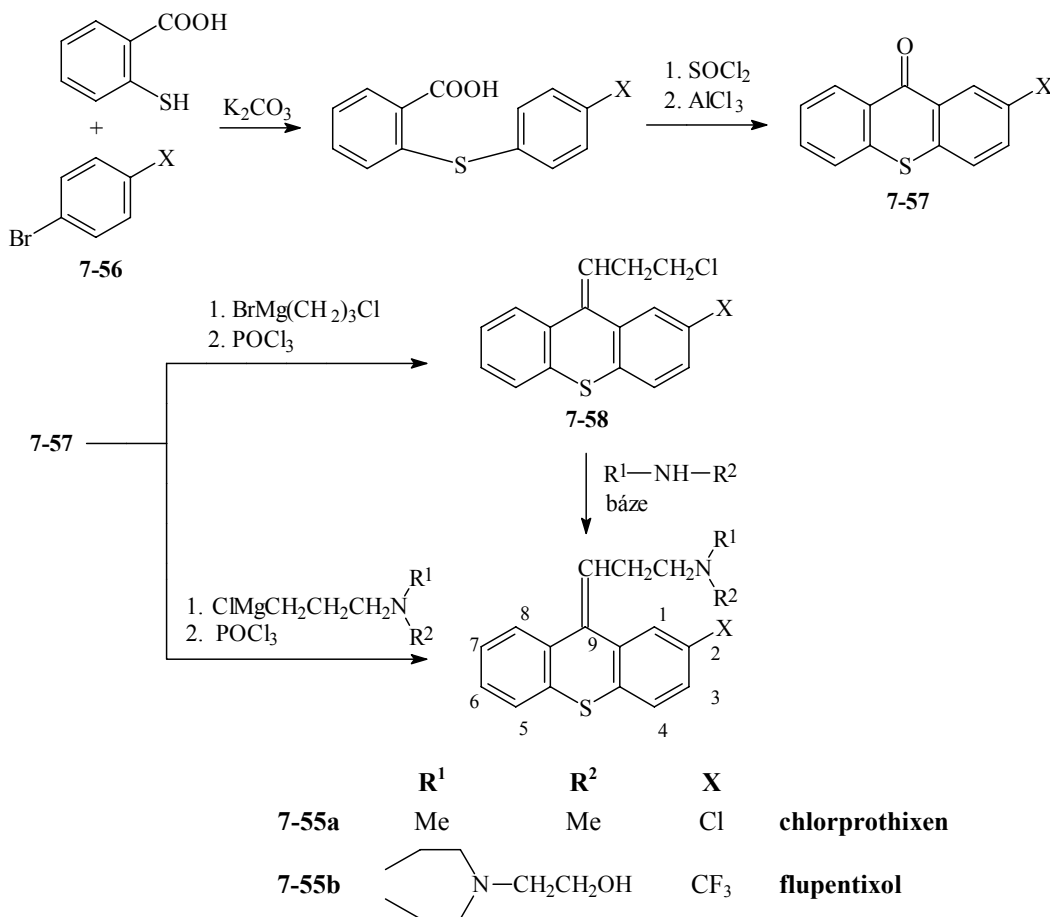


Schéma 7.24 Syntéza thioxanthenových neuroleptik

U dibenzoheterocyklických sloučenin zůstává neuroleptická aktivita zachována i při záměně středního thiazinového cyklu za sedmičlenný thiepinový, diazepinový či oxazepinový. Jako příklady mohou posloužit **klorotepin** (**7-59**, 8-chlor-10-(4-methyl-1-piperaziny)-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*]thiepin, CLOTEPIN), vyvinutý ve VÚFB v Praze skupinou M. Protivy, **klozapin** (**7-60**, 8-chlor-11-(4-methyl-1-piperaziny)-5*H*-dibenzo[*b,e*]-1,4-diazepin, LEONEX), který se kromě výše uvedených indikací používá též při stavech vzrušenosti a agresivity, a **loxapin** (**7-61**, 2-chlor-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-dibenz[*b,f*][1,4]oxazepin, LOXOPAC, LOXITANE).

Meziproduktem syntézy klorotepinu **7-59** je kyselina 2-(4-chlorfenyl)-thiobenzoová, kterou již známe z přípravy derivátů thioxanthenu. Ta po redukci na odpovídající benzylalkohol, převedení na benzylchlorid, nitrilové syntéze a hydrolýze benzylkyanidu poskytne kyselinu **7-62**. Kyselina **7-62** cyklizuje účinkem polyfosforečné kyseliny na dibenzothiepinon **7-63**, který se po redukci borohydridem na odpovídající

alkohol převede kyselinou chlorovodíkovou na 10-chlorderivát **7-64** (substituce v benzylové poloze). Ten reakcí s *N*-methylpiperazinem poskytne klorotepin **7-59** (schéma 7.25).

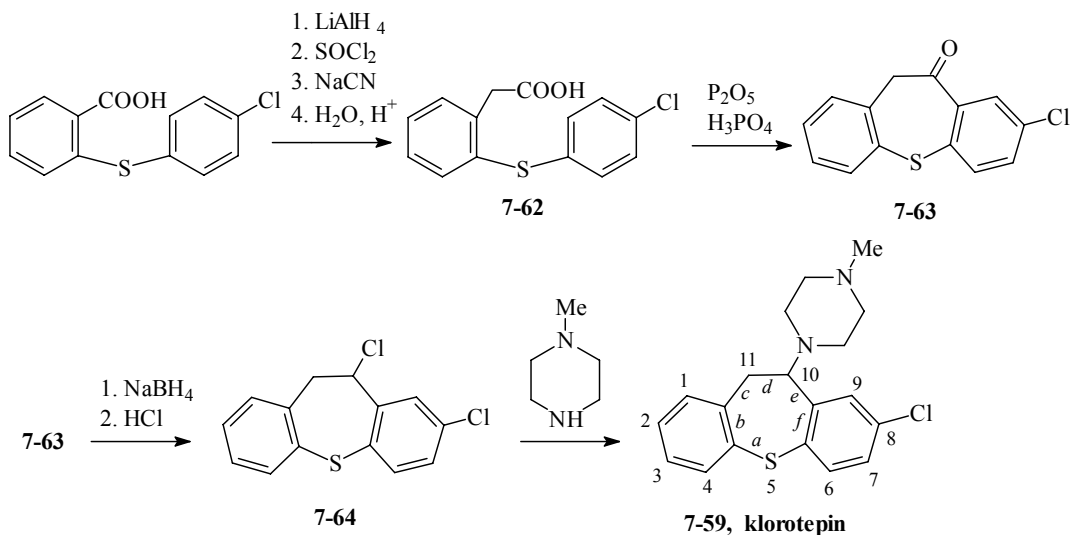


Schéma 7.25 Syntéza klorotepinu **7-59**

Syntéza klopazinu **7-60** vychází z methyl-anthranilátu a 2-brom-5-chlornitrobenzenu. Zahříváním uvedených sloučenin se připraví difenylamin **7-65**. Tato nukleofilní substituce probíhá poměrně snadno díky přítomnosti nitroskupiny v *ortho* poloze k bromu. Difenylamin **7-65** po redukci nitroskupiny cyklizuje na dibenzodiazepinon **7-66**. Ten reakcí s *N*-methylpiperazinem v přítomnosti chloridu titaničitého poskytne klopazin **7-60** (schéma 7.26).

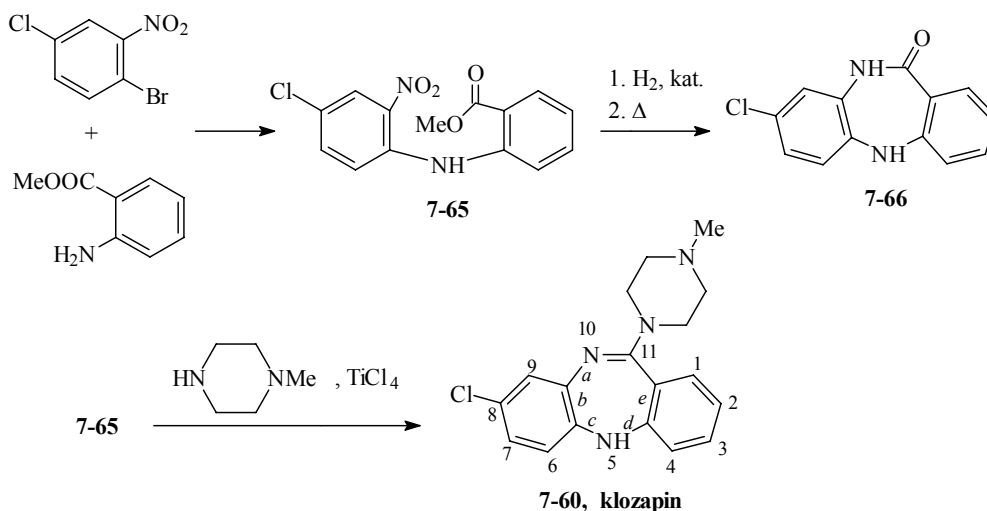


Schéma 7.26 Syntéza klopazinu **7-60**

Loxapin **7-61** se připravuje z 2-(4-chlorfenoxy)anilinu. Ten se převede reakcí s methyl-chlorformiátem na karbamát **7-67** a reakcí s *N*-methylpiperazinem na *N,N'*-disubstituovanou močovinu **7-68**. Ta cyklizuje účinkem směsi oxidu fosforečného a fosforoxytrichloridu na loxapin **7-61** (schéma 7.27).

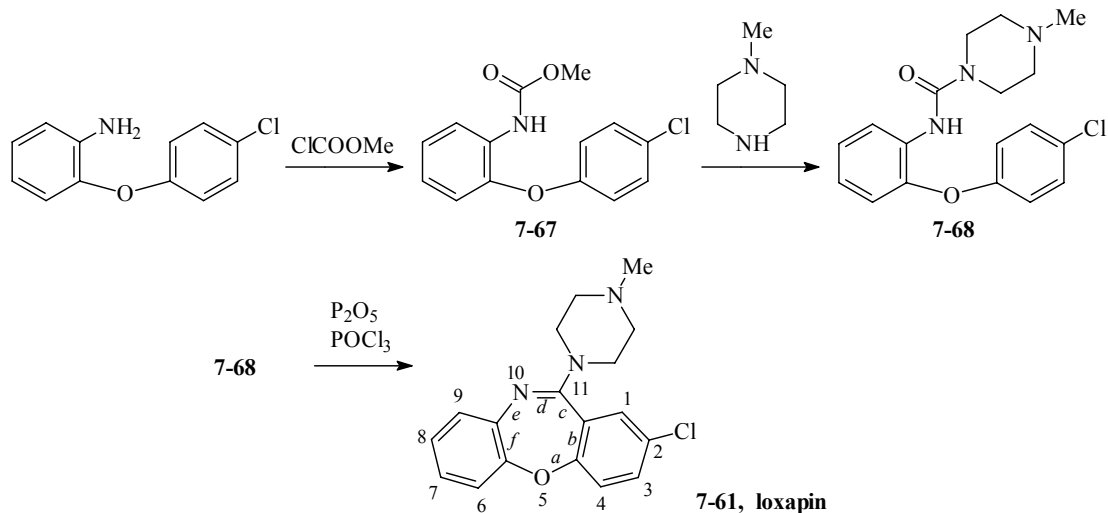
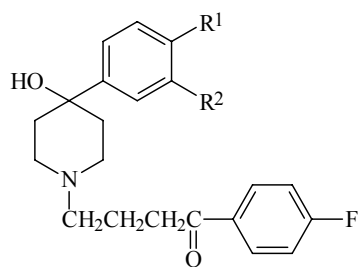
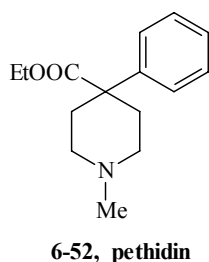


Schéma 7.27 Syntéza loxapinu **7-61**

Významnou skupinu neuroleptik tvoří **peridoly** označované též jako deriváty butyrofenonu. Jejich neuroleptické účinky byly objeveny při systematickém studiu biologické aktivity derivátů opioidního analgetika pethidinu **6-52** (odd. 6.2). Kromě léčení psychóz se neuroleptika butyrofenonového typu používají v současné době v anesteziologii k tzv. neuroleptanalgézi (viz odd. 6.2 a 7.2). Z řady neuroleptik tohoto strukturního typu uvádíme pouze dva nejznámější - **haloperidol (7-69a)**, 4-[4-(4-chlorfenyl)-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorfenyl)butan-1-on, HALOPERIDOL, HALDOL) a **trifluoperidol (7-69b)**, 4-[4-[3-(trifluormethyl)fenyl]-4-hydroxypiperidin-1-yl]-1-(4-fluorfenyl)butan-1-on, TRISEDYL, TRIPERIDOL).



	R¹	R²	
7-69a	Cl	H	haloperidol
7-69b	H	CF ₃	trifluoperidol

Výchozí sloučeninou v syntéze butyrofenonů **7-69** je piperidon **6-56** (jeho syntéza viz odd. 6.2). Po adici příslušného arylmagnesiumbromidu na tento keton a po

hydrogenolýze benzylové skupiny se získá piperidin **7-70**. Ten reakcí s butyrofenonem **7-71** v přítomnosti báze poskytne haloperidol **7-69a**, resp. trifluoperidol **7-69b** (schéma 7.28).

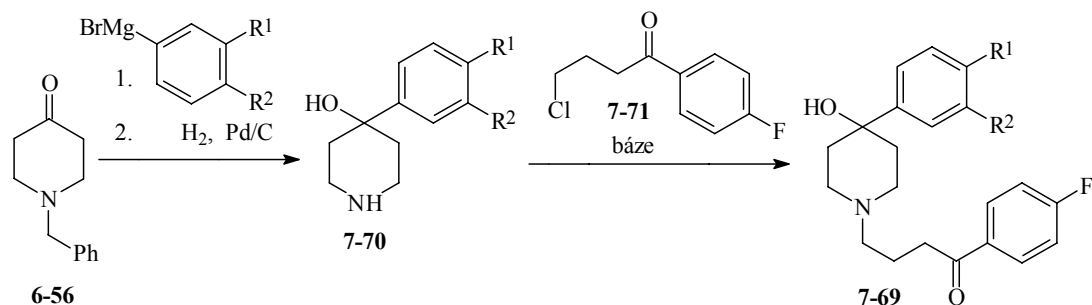


Schéma 7.28 Syntéza peridolů **7-69**

Přítomnost oxoskupiny v molekule uvedeného typu derivátů 4-hydroxypiperidinu není nezbytná pro zachování jejich neuroleptické účinnosti, jak dokládá příklad **penfluridolu (7-72)**, 1-[4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl]-4-[4-chlor-3-(trifluormethyl)fenyl]piperidin-4-ol, SEMAP). Penfluridol **7-72** se syntetizuje analogicky jako výše uvedené peridoly **7-69**. Adice příslušného Grignardova činidla na methyl-4-oxopiperidin-1-karboxylát následovaná hydrolýzou karbamátu poskytne 4-hydroxypiperidin **7-73**, jehož *N*-alkylací 1-chlor-4,4-bis(4-fluorfenyl)butanem vznikne penfluridol **7-72** (schéma 7.29).

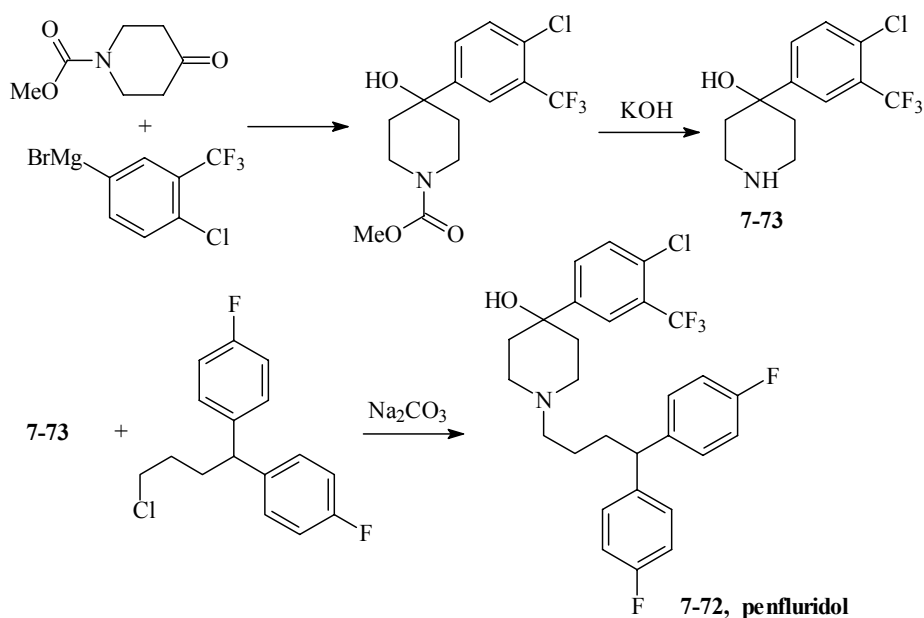


Schéma 7.29 Syntéza penfluridolu **7-72**

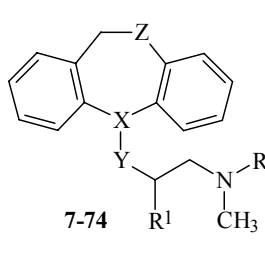
7.4.2 Antidepresiva

Deprese představují jednu z nejčastějších psychických poruch. Rozlišují se **deprese reaktivní** (sekundární), které vznikají jako reakce na reálné podněty (neštěstí, nemoc apod.), a **deprese endogenní**, jejichž příčiny spočívají v biochemické poruše a navenek se projevují neschopností zvládat běžnou psychickou zátěž. Poněkud odlišným případem jsou **deprese periodické**, jež jsou spojeny s **bipolárními (manio-depresivními) psychózami**¹. Za příčinu endogenních depresí se považuje snížený obsah neurotransmiterů **noradrenalinu**, **serotoninu** (5-hydroxytryptaminu) a **dopaminu** (viz odd. 7.1) v oblasti příslušných synapsí.

Existují dva typy léčiv, kterými lze koncentraci neurotransmiterů, především noradrenalinu a serotoninu v synaptické oblasti zvýšit. **Thymoleptika** inhibují zpětný přechod neurotransmiterů (*reuptake*) ze synaptické štěrby do presynaptického neuronu (viz obr. 7.2). **Thymoeretika** jsou **inhibitory monoaminoxidasy (MAO)**, enzymu, který odbourává tyto neurotransmitery.

7.4.2.1 Thymoleptika

Tricyklická antidepresiva představují thymoleptika první generace. Od jejich objevení počátkem 60. let 20. století byly do klinické praxe zavedeny desítky těchto sloučenin. Jak je patrné z uvedených příkladů, strukturu většiny z nich lze zapsat vzorcem 7-74.

 7-74		X-Y	Z	R¹	R²	
	7-74a	C=CH	CH ₂	H	CH ₃	amitriptylin
	7-74b	C=CH	CH ₂	H	H	nortriptylin
	7-74c	C=CH	S	H	CH ₃	dosulepin
	7-74d	C=CH	O	H	CH ₃	doxepin
	7-74e	N-CH ₂	CH ₂	H	CH ₃	imipramin
	7-74f	N-CH ₂	CH ₂	CH ₃	CH ₃	trimipramin

Amitriptylin (7-74a, 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yliden)-*N,N*-dimethyl-1-propanamin, AMINEURIN, LAROXYL, TRIPTAFEN) vykazuje rovněž anxiolytické a sedativní účinky. Jeho norderivátem je **nortriptylin (7-74b**, 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yliden)-*N*-methyl-1-propanamin, NORTRILEN, MOTIVAL, ALLEGRON, MOTIPRESS). Výchozí látkou pro syntézu obou sloučenin je ftalanhydrid, který s kyselinou fenyloctovou v přítomnosti octanu sodného

¹ Bipolární (maniodepresivní) psychózy patří k závažným poruchám afektivity. Jsou charakterizovány cyklickým střídáním manických a depresivních stavů. K tlumení uvedeného typu psychóz se používá **uhlíčan lithný** (zejména v dlouhodobé léčbě). Přesný mechanismus účinku lithného kationtu není dosud spolehlivě znám. Kromě uhličitanu lithného se v terapii používají též neuroleptika (ve fázi manické) a antidepresiva (ve fázi depresivní).

kondenzuje na benzylidenftalid **7-75**. Ten se redukuje jodovodíkovou kyselinou na kyselinu 2-fenethylbenzoovou **7-76**, která cyklizuje účinkem polyfosforečné kyseliny na keton **7-77**. Adicí 3-(dimethylamino)propylmagnesiumchloridu na keton **7-77** a dehydratací vzniklého alkoholu vznikne amitriptylin **7-74a**. Nortriptylin **7-74b** se získá z aminotriptylinu **7-74a** demethylací ethyl-chlorformiátem a hydrolýzou vzniklého karbamátu (schéma 7.30).

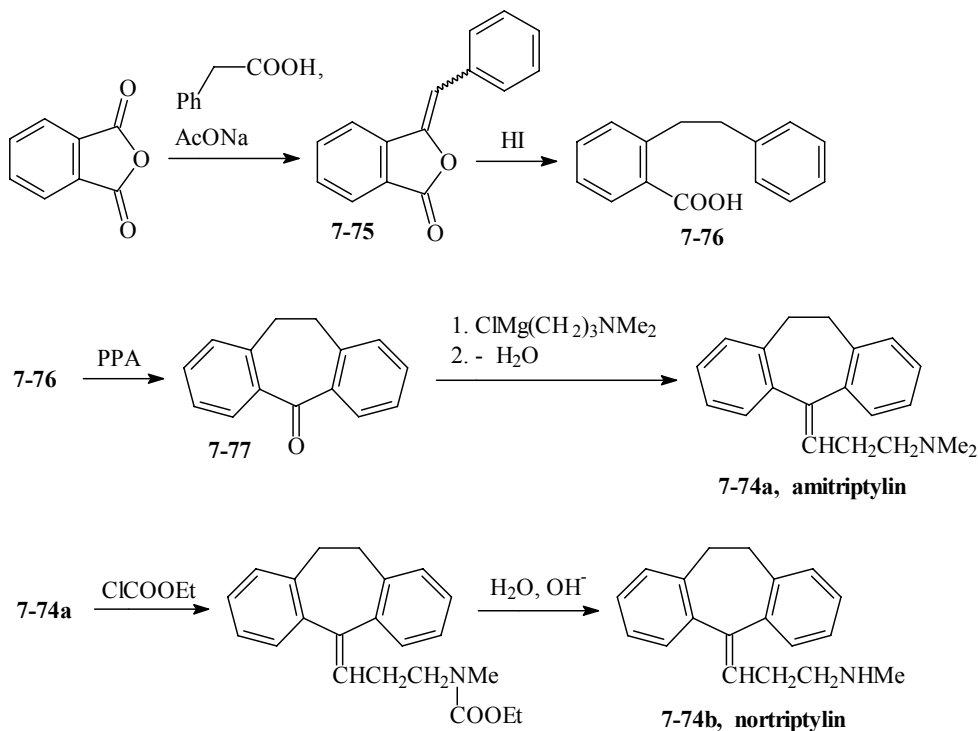


Schéma 7.30 Syntéza amitriptylinu **7-74a** a nortriptylinu **7-74b**

Dosulepin (7-74c, 3-(dibenzo[*b,e*]thiepin-11(6*H*)-yliden)-*N,N*-dimethyl-1-propanamin, PROTHIADEN, IDOM) je látka českého původu, vyvinutá ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii skupinou M. Protivy. Dosulepin **7-74c** vykazuje rovněž anxiolytické účinky. Přípravuje se z ftalanhydridu, který se redukuje zinkem v kyselém prostředí na ftalid. Otevřením laktonového kruhu ve ftalidu jeho nukleofilním atakem thiofenolátem sodným vznikne kyselina **7-78**. Další postup je analogický se syntézou amitriptylinu **7-74a**, tj. cyklizace na dibenzothiepinon **7-79** účinkem polyfosforečné kyseliny, adice příslušného Grignardova činidla a dehydratace vzniklého terciárního alkoholu (schéma 7.31).

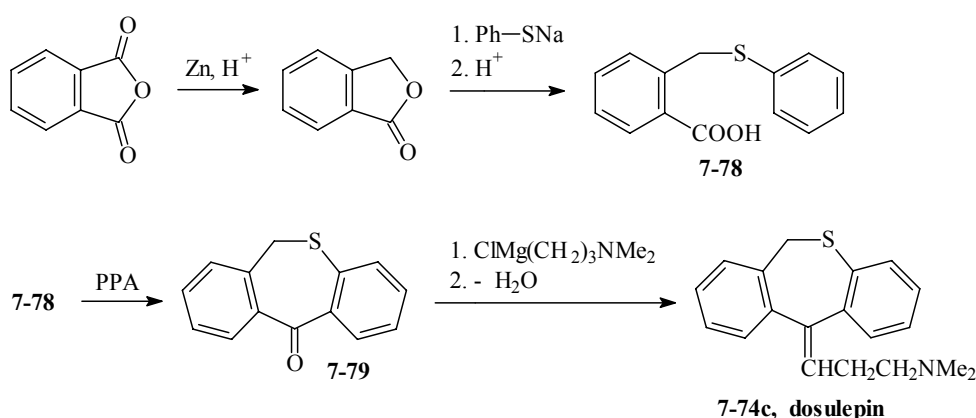


Schéma 7.31 Syntéza dosulepinu 7-74c

Doxepin (7-74d, 3-(dibenzo[*b,e*]oxepin-11(6*H*)-yliden)-*N,N*-dimethyl-1-propanamin, APONAL, SINQUAN, SINEQUAN) je oxaanalogem dosulepinu. Připravuje se z ethyl-2-(brommethyl)benzoátu, který nukleofilní substitucí bromu v benzylové poloze fenolem poskytne ester **7-80**. Kyselina **7-81** vzniklá jeho hydrolyzou cyklizuje účinkem trifluoracetanhydridu na dibenzooxepinon **7-82**, který se známým sledem reakcí převede na doxepin **7-74d** (schéma 7.32).

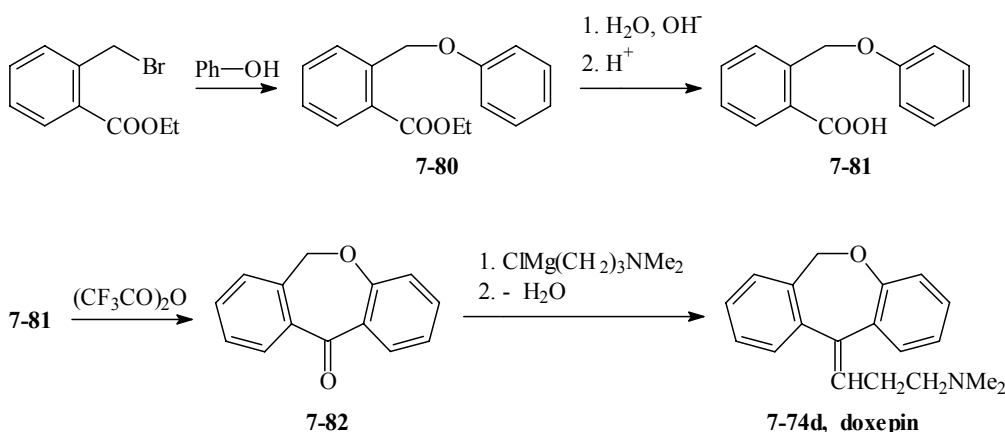


Schéma 7.32 Syntéza doxepinu 7-74d

Imipramin (7-74e, 3-(10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-yl)-*N,N*-dimethyl-1-propanamin, TOFRANIL, IMIPRAMIN) a **trimipramin (7-74f, 5-[3-(dimethylamino)-2-methylpropyl]-10,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin, STANGYL, SURMONTIL)** se připravují z 2-nitrobenzylchloridu. Ten v alkalickém prostředí poskytne stilben **7-83** (dimerizace karbenu vzniklého α -eliminací chlorovodíku). Jeho redukcí se získá 1,2-bis(2-aminofenyl)ethan (**7-84**), který pak zahřátím cyklizuje na dibenzoozepin **7-85**. Reakcí dibenzoozepinu **7-85** s příslušným aminem v přítomnosti báze vznikne imipramin **7-74e**, resp. trimipramin **7-74f** (schéma 7.33).

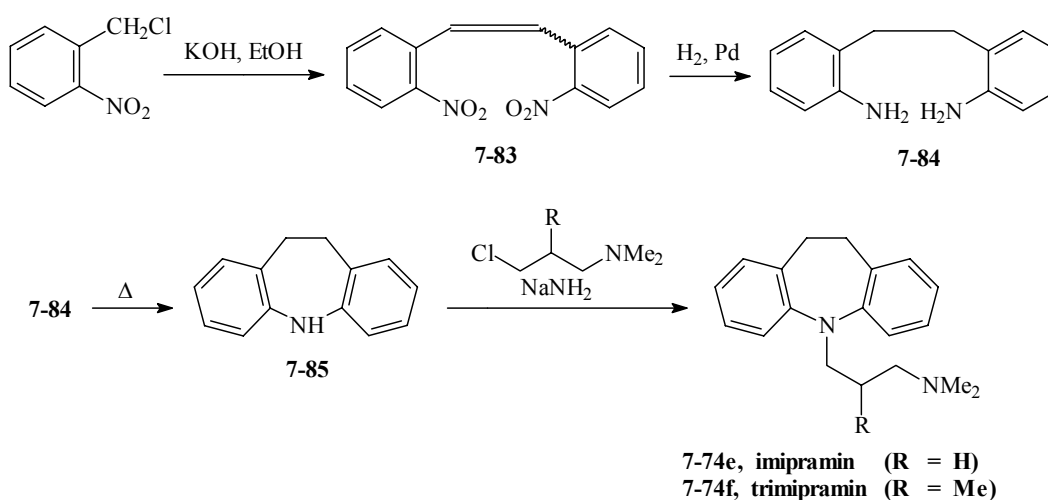
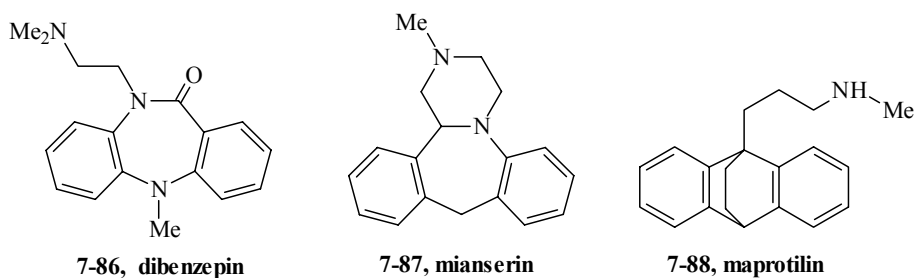


Schéma 7.33 Syntéza imipraminu **7-74e** a trimipraminu **7-74f**

Tricyklická antidepresiva vykazují řadu vedlejších nežádoucích účinků. Blokáda muskarinových acetylcholinových receptorů (viz odst. 8.3.1) způsobuje typické anticholinergní příznaky, jako ospalost, suchost sliznic, retenci moče, zvýšení nitroočního tlaku a tím i zhoršení glaukomu (zeleného očního zákalu – podrobněji viz odst. 8.3.1). Další možné komplikace představují poruchy paměti a delirantní stavy. Blokovány jsou však i histaminové H_1 receptory (viz odd. 10.1) a α -adrenergní receptory (viz odst. 8.2.1). V prvním případě je důsledkem útlum CNS, hypotenze a zvýšená chuť k jídlu, ve druhém případě pak především poruchy srdeční činnosti a závratě.

Nižší nežádoucí účinky mají antidepresiva 2. generace, mezi něž patří např. **dibenzepin (7-86)**, 10-[2-(dimethylamino)ethyl]-5,10-dihydro-5-methyl-11*H*-dibenzo[*b,e*]-[1,4]diazepin-11-on, NOVARIL, ECATRIL), **mianserin (7-87)**, 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepin, LERIVON, ATHYMIL, NORVAL) a **maprotilin (7-88)**, *N*-methyl-9,10-ethanoanthracen-9(10*H*)-propanamin, DEPRILEPT, LUDIOMIL, MIRPAN).



Syntéza dibenzepinu **7-86** vychází z 1-brom-2-nitrobenzeny, který reakcí s methyl-*N*-methylantranilátem poskytne difenylamin **7-89**. Po redukci nitroskupiny dochází účinkem báze k cyklizaci na dibenzodiazepinon **7-90**, který se alkyluje 2-chlorethyl-*N,N*-dimethylaminem na dibenzepin **7-86** (schéma 7.34).

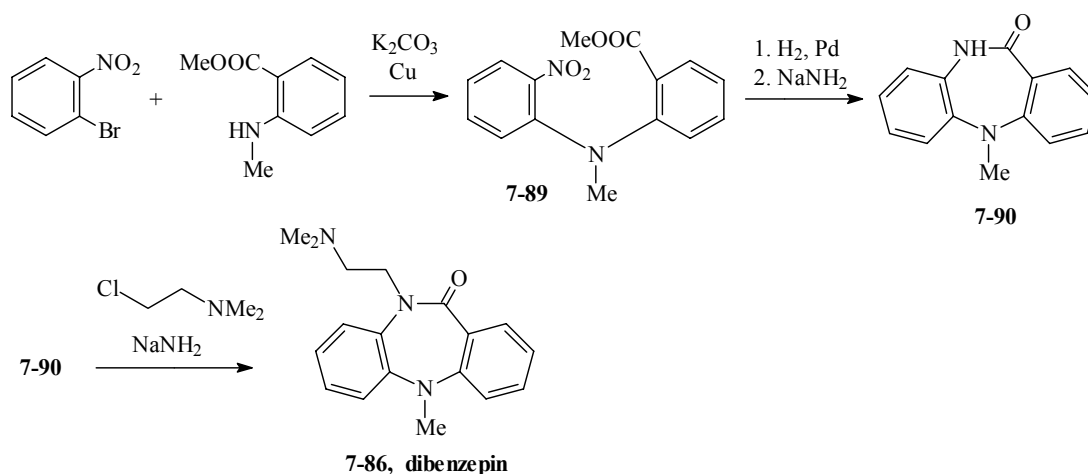


Schéma 7.34 Syntéza dibenzepinu **7-86**

Mianserin **7-87** se připravuje z fenyloxiranu (styrenoxidu), který se nukleofilně otevře 2-(methylamino)ethanolem. Vzniklý diol **7-91** se převede thionylchloridem na dichlorid **7-92**. Ten cyklizuje s 2-aminobenzylalkoholem na piperazinový derivát **7-93**. Posledním stupněm syntézy je uzavření azepinového cyklu účinkem polyfosforečné kyseliny (schéma 7.35).

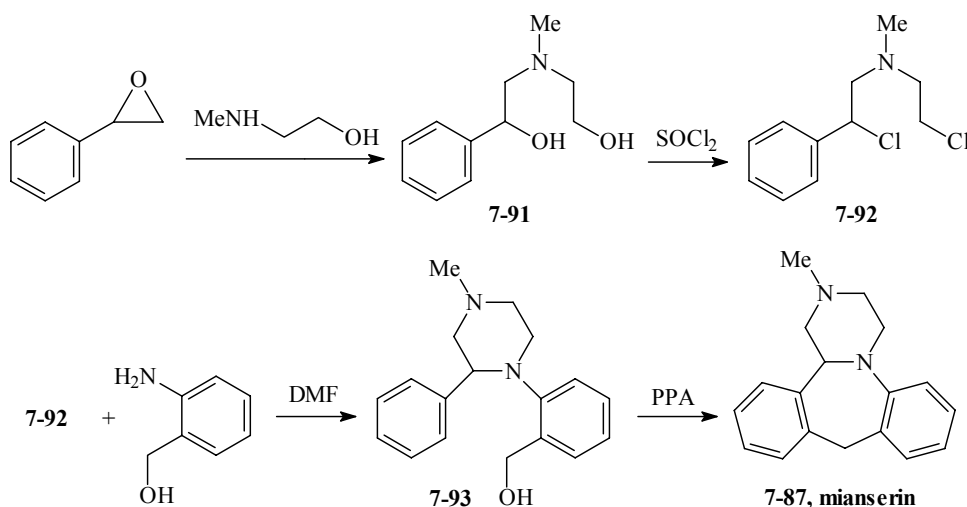


Schéma 7.35 Syntéza mianserinu **7-87**

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (*Selective Serotonine Reuptake Inhibitors*, **SSRI**) jsou považovány za antidepresiva 3. generace. Vedlejší účinky (antimuskarinové, antihistaminové a antiadrenergní) jsou ještě více potlačeny ve srovnání s antidepresivy předchozích generací. Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu se používají zejména v případech výrazných úzkostí a

sebevražedných sklonů. Dalšími indikacemi jsou těžké obsesní¹ stavy a mentální anorexie². Jak ukazují následující příklady, z hlediska chemické struktury představují tato léčiva poměrně pestrout paletu sloučenin.

Fluoxetin (7-94), ($\pm$)-*N*-methyl- γ -[4-(trifluormethyl)fenoxy]benzenpropanamin, DEPREX, PROZAC, FLUCTIN) se připravuje z acetofenonu, který Mannichovou reakcí s paraformaldehydem a dimethylaminem poskytne propiofenon **7-95**. Ten se postupně převede redukcí diboranem a reakcí s thionylchloridem na chlorid **7-96**. Následuje Williamsonova syntéza s 4-trifluormethylfenolem a demethylace ethyl-chlorformiátem, která poskytne fluoxetin **7-94** (schéma 7.36). Přestože mají oba stereoisomery fluoxetinu **7-94** stejné farmakologické vlastnosti, neplatí to o jejich metabolitech. Lze proto očekávat, že se v budoucnu bude namísto racemátu používat (*R*)-stereoisomer, jehož metabolit (*R*)-norfluoxetin se podstatně rychleji vylučuje z organismu³.

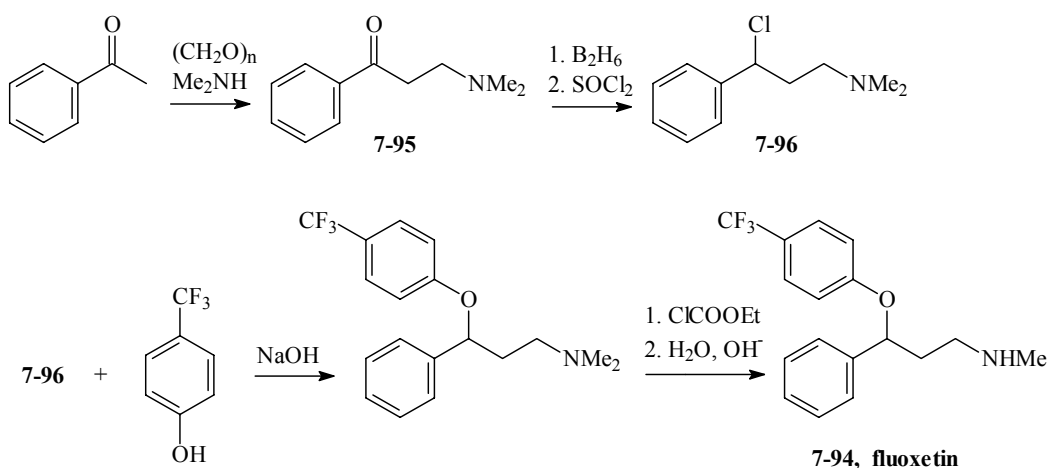


Schéma 7.36 Syntéza fluoxetinu **7-94**

Syntéza **fluvoxaminu (7-97)**, (*E*)-5-methoxy-1-[4-(trifluormethyl)fenyl]pentan-1-on-*O*-(2-aminoethyl)oxim, FEVARIN, AVOXIN) vychází z 5-methoxy-1-[4-(trifluormethyl)fenyl]pentan-1-onu, který po převedení na oxim reaguje s oxiranem za vzniku alkoholu **7-98**. Záměna hydroxyskupiny v alkoholu **7-98** za aminoskupinu se provádí převedením na mesylát a amonolýzou (schéma 7.37).

Výchozí sloučeninou v syntéze **paroxetinu (7-99)**, (3*S*-*trans*)-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorfenyl)piperidin, PAXIL, SEROXAT, PAROXAT) je 4-fluorbenzaldehyd, který s ethyl-[(methylamino)karbonyl]acetátem (ethyl-3-methylamino-3-oxopropanoátem) v přítomnosti báze kondenzuje na *trans*-substituovaný piperidindion

¹ Obsese je chorobně utkvělá představa nebo myšlenka. Označují se tak rovněž nutkavé jevy a popudy k jednání, které může být nesmyslné a bezdůvodně ovládá mysl nemocného.

² Anorexie – chorobné nechutenství (z řeckého *orexis* = dychtění). Mentální anorexie je chorobná ztráta chuti k jídlu z psychických příčin; nejčastěji se vyskytuje u dívek v pubertě.

³ Podrobnosti viz J. W. Hilborn et al: Tetrahedron Lett. 42, 8919 (2001).

7-100. Ten se zredukuje tetrahydridolitiem lithným na racemický alkohol, který se štěpí na antipody kyselinou (-)-di(*p*-toluoyl)vinnou. Takto získaný (-)-*trans*-isomer hydroxymethylpiperidinu **7-101** se převede na chlorderivát **7-102**. Williamsonova syntéza s 3,4-(methylenedioxy)fenoxidem sodným a následná demethylace účinkem fenylochlorformiátu poskytne paroxetin **7-99** (schéma 7.38).

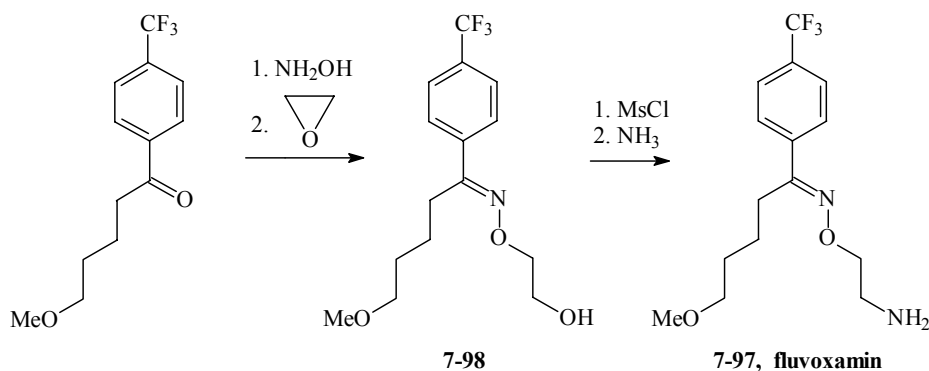


Schéma 7.37 Syntéza fluvoxaminu **7-97**

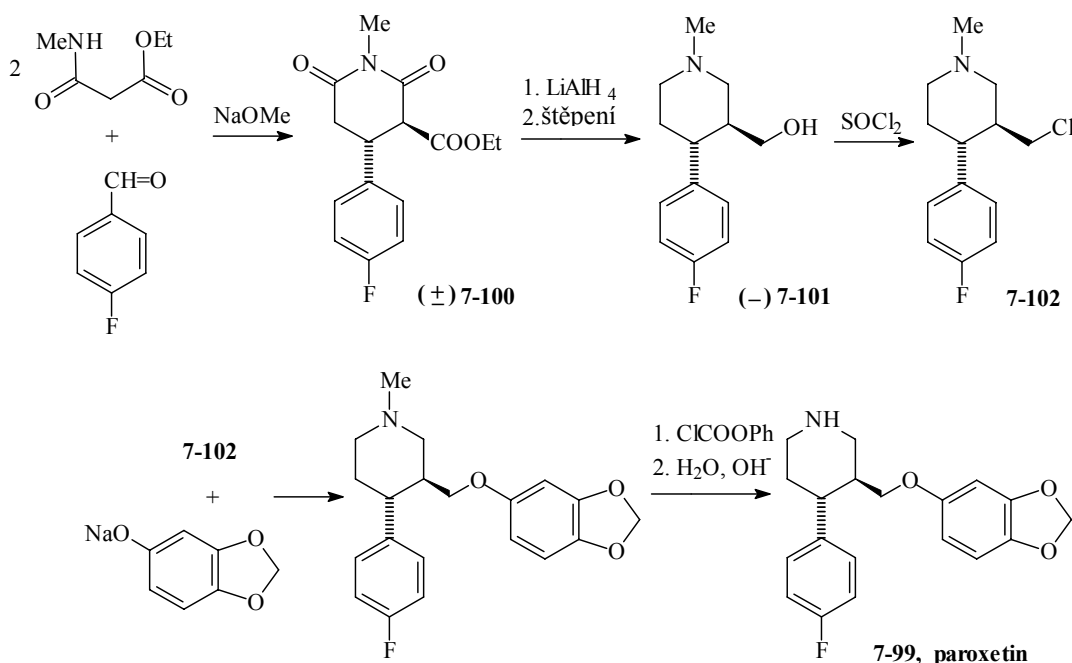


Schéma 7.38 Syntéza paroxetinu **7-99**

V případě **citalopramu** (**7-103**, 1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorfenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-karbonitril, CITALEX, CIPRAMIL) lze nalézt určitou strukturní podobnost s paroxetinem **7-99**. Citalopram **7-103** se syntetizuje z 5-bromftalidu, z kterého substitucí 4-fluorfenylmagnesiumbromidem vznikne benzofenon **7-104**. Následuje redukce

tetrahydridohlinitanem lithným a cyklizace vzniklého diolu účinkem kyseliny fosforečné na benzoisofuranový derivát **7-105**. Ten nukleofilní substitucí bromu kyanidem měďným a alkylací *N*-(3-chlorpropyl)dimethylaminem poskytne citalopram **7-103** (schéma 7.39).

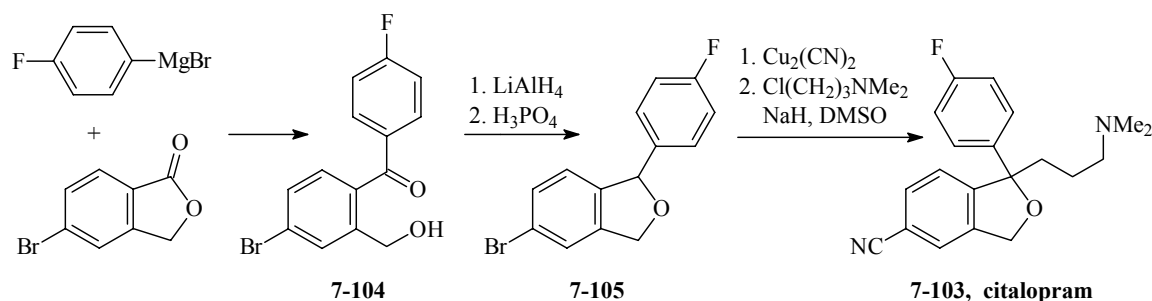


Schéma 7.39 Syntéza citalopramu **7-103**

Prvním stupněm syntézy **sertralinu** (**7-106**, (1*S*-*cis*)-4-(3,4-dichlorfenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-*N*-methyl-1-naftalenamin, ZOLOFT, LODERIX) je Friedelova a Craftsova acylace benzenu 3,4-dichlorbenzoylchloridem. Takto vzniklý benzofenon **7-107** se převede Stobbeho kondenzací na kyselinu **7-108**, která po dekarboxylaci a hydrogenaci dvojně vazby poskytne butanovou kyselinu **7-109**. Její chlorid intramolekulárně cyklizuje na tetrahydronaftalen-4-on **7-110**. Redukcí jeho *N*-methyliminu a rozštěpením vzniklého racemického aminu na antipody pomocí *D*-(-)-mandlové kyseliny se získá sertralin **7-106** (schéma 7.40).

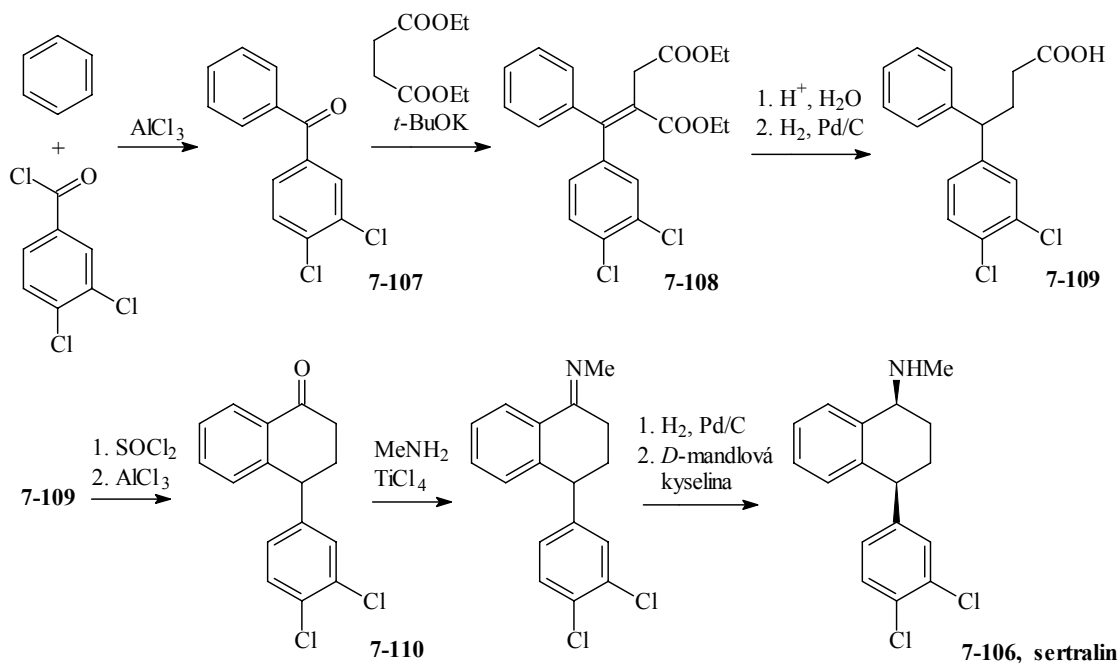


Schéma 7.40 Syntéza sertralinu **7-106**

Venlafaxin (7-111, (±)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]cyklohexanol, TREVILOR, EFEXOR) se připravuje adicí aniontu generovaného z 4-methoxyfenylacetonitrilu na cyklohexanon a redukcí kyanoskupiny. Posledním stupněm syntézy je Eschweilerova-Clarkova methylační reakce takto vzniklého aminu (schéma 7.41).

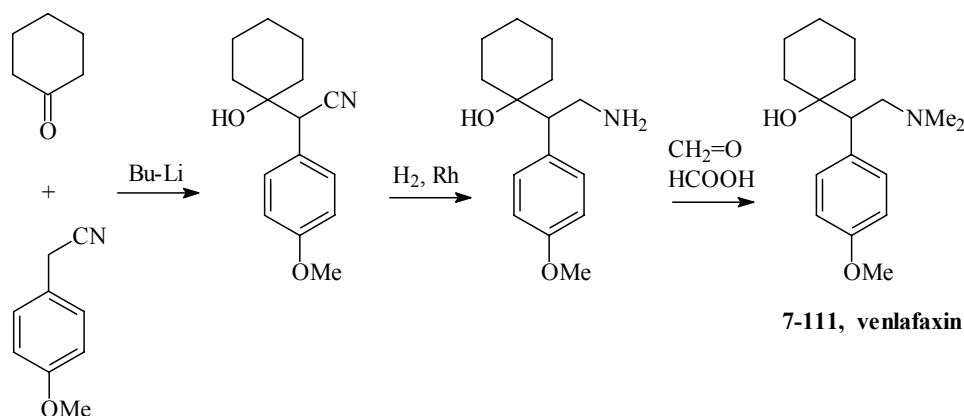
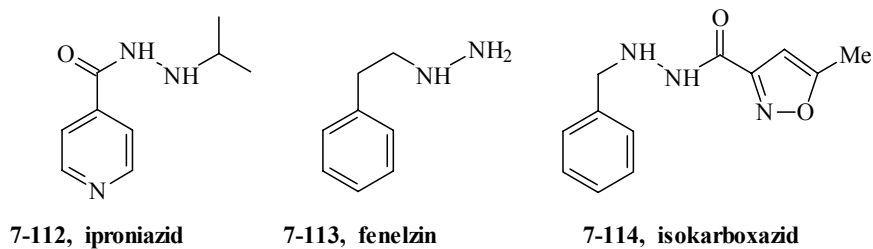


Schéma 7.41 Syntéza venlafaxinu **7-111**

7.4.2.2 Thymoeretika

V 50. letech 20. století byly objeveny antidepresivní účinky antituberkulotika **iproniazidu (7-112)**, (2-isopropyl)hydrazid kyseliny pyridin-4-karboxylové, MAR-SILID). Později byly zavedeny do klinické praxe ještě další deriváty hydrazinu. Tyto látky jsou ireverzibilními inhibitory MAO. Pro řadu nežádoucích vedlejších účinků se však od jejich používání postupně ustoupilo a v současnosti se v omezené míře používá pouze **fenelzin (7-113)**, 2-fenylethylhydrazin, NARDIL, NARDELZINE) a **isokarboxazid (7-114)**, 2-fenylmethylhydrazid kyseliny 5-methyl-isoxazol-3-karboxylové, MARPLAN).



Syntéza fenelzinu **7-113** je velmi jednoduchá - alkylace hydrazinu 1-brom-2-fenylethanem (schéma 7.42).

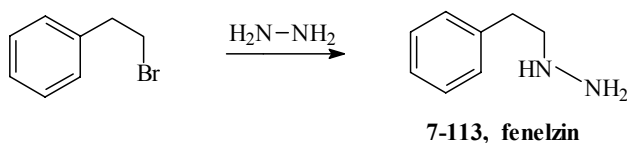


Schéma 7.42 Syntéza fenelzinu **7-113**

Isokarboxazid **7-114** se připravuje hydrazinolýzou ethyl-5-methyl-isoxazol-3-karboxylátu (**7-115**), kondenzací vzniklého hydrazidu **7-116** s benzaldehydem a redukcí kondenzačního produktu **7-117**. Ester **7-115** se získá reakcí pentan-2,5-dionu s kyselinou dusičnou a esterifikací vzniklé kyseliny 5-methyl-isoxazol-3-karboxylové (schéma 7.43).

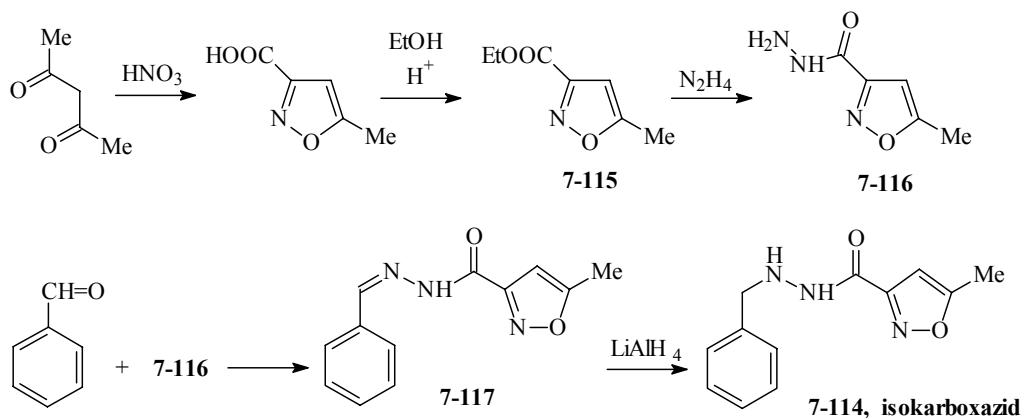


Schéma 7.43 Syntéza isokarboxazidu **7-114**

Z dalších inhibitorů MAO stojí za zmínku **tranylecypromin** (**7-118**, *trans*-2-fenylcyklopropylamin, JATROSOM, PARNATE, TYLCIPRINE). Zajímavá je i příprava této sloučeniny. Adicí karbenu vzniklého rozkladem ethyl-diazoacetátu na styren vznikne ethyl-2-fenylcyklopropankarboxylát, který se po převedení na azid podrobí Schmidovu odbourání (schéma 7.44).

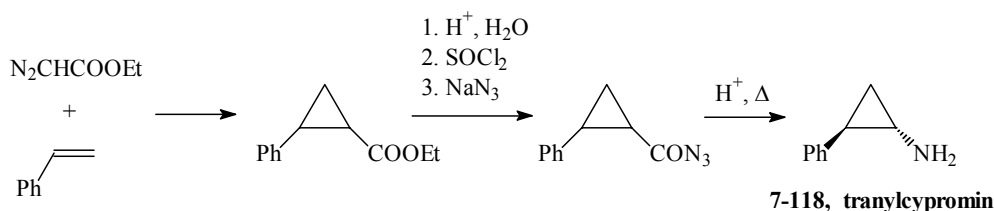


Schéma 7.44 Syntéza tranylecyprominu **7-118**

Reverzibilním inhibitorem MAO je **moklobemid** (7-119, 4-chlor-*N*-[2-(morfolin-4-yl)ethyl]benzamid, AURORIX, MOCLAMINE, MANERIX), který se získá aminolýzou 4-chlorbenzoylchloridu *N*-(2-aminoethyl)morfolinem (schéma 7.45).

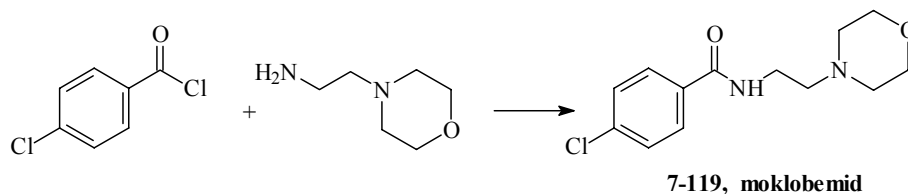


Schéma 7.45 Syntéza moklobemidu 7-119

Inhibitory MAO se používají v případech, kdy selhala terapie thymoleptiky a dále v případech obsesí. Často se používají u pacientů vyššího věku, neboť se předpokládá, že s věkem narůstá aktivita MAO.

7.4.3 Anxiolytika

Anxiolytika (někdy nazývaná též ataraktika¹, malé trankvilizéry či antineurotika), se používají při potlačování stavů úzkosti, strachu a psychického napětí. Anxiolytický účinek vykazuje většina sedativ (viz úvodní část odd. 7.3) a řada autorů proto také řadí anxiolytika mezi sedativa a hypnotika.

Nejvýznamnější skupinu anxiolytik představují **benzodiazepiny**, které jsme zmínili již v odst. 7.3.4. Dalšími známými anxiolytiky jsou deriváty propandiolů a glycerolu. Mezi nimi stojí na prvním místě známý **meprobamát 7-17** (viz odst. 7.3.1). Mírně anxiolytické účinky vykazuje i derivát glycerolu **guajfenesin (7-120, 3-(2-methoxyfenoxy)-1,2-propandirol, GUAJACURAN)**. Guajfenesin 7-120 je známý též jako centrální myorelaxans (viz odst. 9.2.2). Připravuje se reakcí sodné soli guajakolu (pyrokatecholmonomethyletheru) s 3-chlor-1,2-propandiolem (glycerolmonochlorhydrinem) (schéma 7.46).

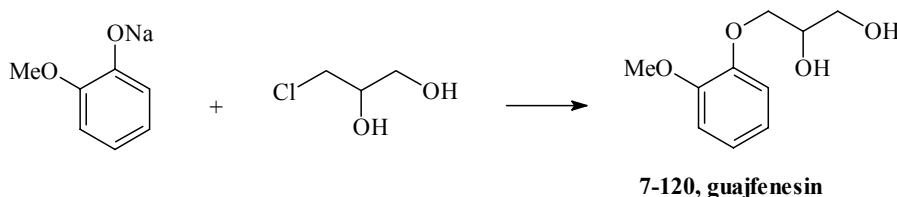


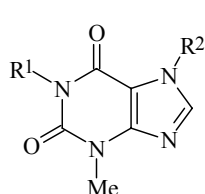
Schéma 7.46 Syntéza guajfenesinu 7-120

Poměrně novým anxiolytikem je **buspiron 7-31** (viz odst. 7.3.3).

¹ Z řeckého *ataraxia* = útulum.

7.4.4 Psychostimulancia

Psychostimulancia nebo též **psychotonika** jsou látky stimulující CNS. Udržují organismus ve stavu bdělosti, zvyšují psychickou a fyzickou odolnost (především ve fázi únavy), a tak nepřímo zlepšují náladu. Známy přírodními psychostimulancií jsou deriváty **xanthinu** (**7-121a**, 2,6-dihydroxypurin) **kofein** (**7-121b**, 1,3,7-trimethylxanthin), **theofylin** (**7-121c**, 1,3-dimethylxanthin) a **theobromin** (**7-121d**, 3,7-dimethylxanthin) obsažené v kávě, čaji, resp. kakau.



	R^1	R^2	
7-121a	H	H	xanthin
7-121b	Me	Me	kofein
7-121c	Me	H	theofylin
7-121d	H	Me	theobromin

Významnými syntetickými psychostimulancií jsou β -fenylaminoalkany. Jde o tzv. nepřímá adrenergika (viz odst. 8.1.4), která v synapsích v CNS zvyšují koncentraci dopaminu a noradrenalinu. Základním představitelem této skupiny sloučenin je **amfetamin** (**7-122**, 2-amino-1-fenylpropan, PSYCHOTON) a jeho deriváty, např. **amfetaminil** (**7-123**, 2-fenyl-2-[(2-fenyl-1-methyl-ethyl)amino]acetonitril, APONEURON). Účinnější jsou pravotočivé isomery těchto látek, které mají na uhlíku 2 (*S*)-konfiguraci. Racemický amfetamin **7-122** lze získat např. z fenylacetonitrilu adicí methylmagnesiumjodidu (nebo jeho kondenzací s ethyl-acetátem a hydrolýzou), převedením vzniklého fenylacetonu **7-124** na imin a jeho redukcí. Amfetaminil **7-123** se připraví Streckerovou syntézou z amfetaminu **7-122** a benzaldehydu (schéma 7.47).

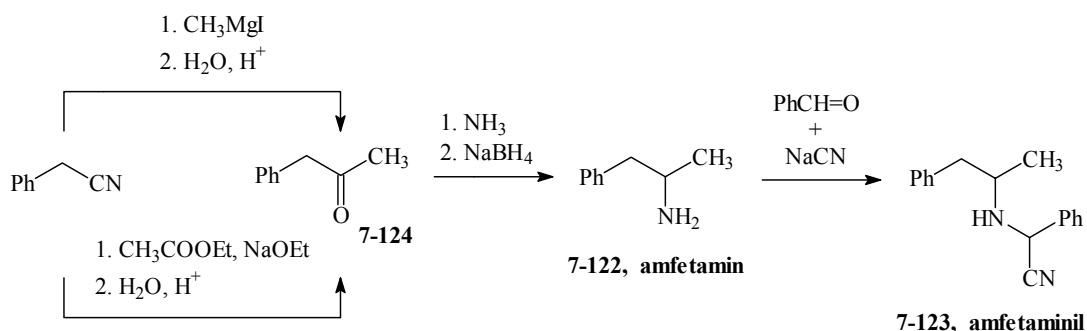
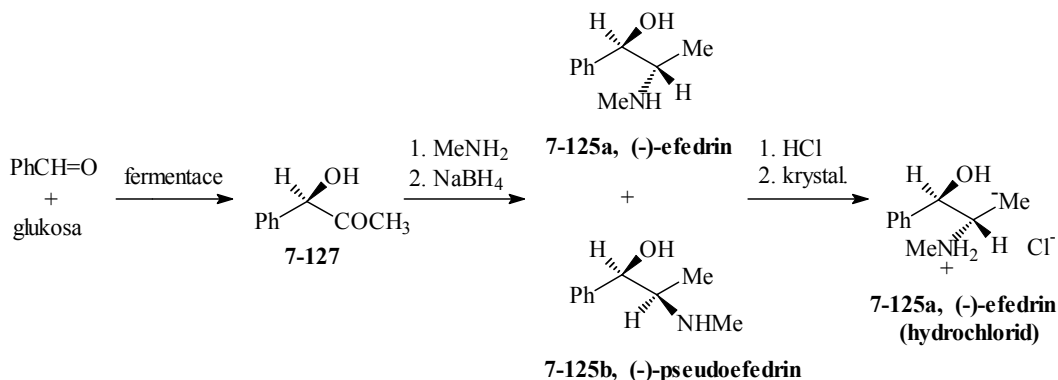


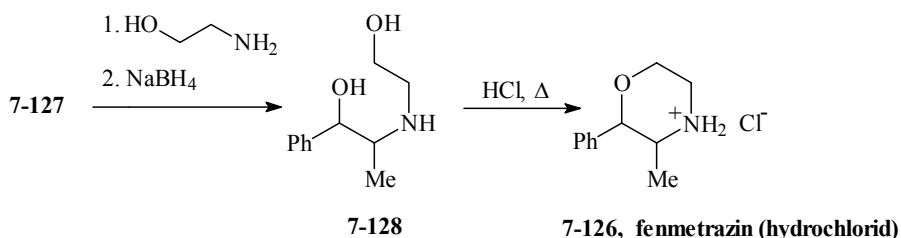
Schéma 7.47 Syntéza amfetaminu **7-122** a amfetaminilu **7-123**

Skelet 2-amino-1-fenylpropanu nalezneme i v **efedrinu** (**7-125a**, (1*R*,2*S*)-(-)-1-fenyl-2-(methylamino)propan-1-ol, EPHEDRIN), u kterého dominuje bronchodilatační účinek nad psychostimulačním, a ve **fenmetrazinu** (**7-126**, 2-fenyl-3-methyl-morfolin, FENMETRAZIN), který se používá nejen jako psychostimulans, nýbrž i jako anorektikum (léčivo snižující chuť k jídlu).

Efedrin se v omezené míře získává izolací z přírodního materiálu¹. Většina efedrinu se však dnes připravuje synteticky. Výchozí sloučeninou je (*R*)-1-fenyl-1-hydroxypropan-2-on **7-127** (tzv. Nebergův ketol), který je relativně snadno dostupný fermentačním procesem z glukosy a benzaldehydu. Reakce ketolu **7-127** s methylaminem a redukce vzniklého iminu poskytne směs diastereoisomerů (-)efedrinu **7-125a** a (-)-pseudoefedrinu **7-125b**. Tyto látky lze ve formě hydrochloridů oddělit krystalizací (schéma 7.48).



Analogicky se připravuje i fenmetrazin **7-126**. Reakcí ketolu **7-127** s 2-aminoethanolem a redukcí vzniklého iminu se získá diol **7-128**, který účinkem kyselin cyklizuje na fenmetrazin **7-126** (schéma 7.49).



Všechny z uvedených sloučenin obsahující v molekule 2-amino-1-fenylpropanové seskupení a jejich deriváty patří mezi návykové látky, a proto se na ně vztahuje zákon o návykových látkách č. 167/1998 Sb. Nebezpečí zneužívání je mimořádně vysoké; v posledních letech stojí analoga amfetaminu **7-122** dokonce na jednom z předních míst mezi zneužívanými psychotropními látkami. Považujeme proto za nezbytné podat o nich na tomto místě stručnou informaci.

Nejnámějším ze zneužívaných 2-amino-1-fenylpropanů je **metamfetamin** (**7-129**, 2-methylamino-3-fenylpropan, PERVITIN), toxikomany nazývaný obvykle

¹ Efedrin je obsažen ve chvojnicích (*Ephedra*).

„perník” nebo „péčko”. Tato látka se kdysi v omezené míře a pod lékařským dohledem používala jako stimulans v situacích mimořádně zatěžujících lidský organismus (např. extrémní horolezecké výstupy). S ohledem na výše uvedená rizika se však již přestala používat. Metamfetamin **7-129** lze připravit buď analogicky jako amfetamin **7-122**, reakcí fenylacetonu **7-124** s methylaminem a redukcí vzniklého iminu. Alternativním postupem je redukce hydroxylové skupiny efedrinu **7-125a** jodovodíkem (schéma 7.50).

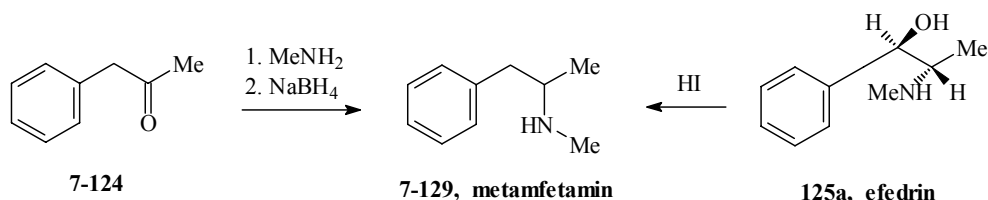
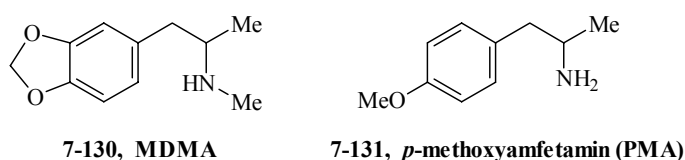


Schéma 7.50 Syntéza metamfetaminu **7-129**

Velice „populárním” amfetaminovým psychotonikem, které je účinnější než metamfetamin **7-129**, je **methylenlindioxymetamfetamin (MDMA)** (**7-130**, ($\pm$)-5-[2-(methylamino)-propyl]-1,3-benzodioxol), mezi toxikomany známý jako „extáze”. V současné době „extázi” významně konkuruje mnohem nebezpečnější **p-methoxyamfetamin (PMA)** (**7-131**, 1-(4-methoxyfenyl)propan-2-amin) známý jako „taneční droga”. Obě uvedené drogy i jejich názvy se mezi toxikomany často nerozlišují. Záměna může mít přitom tragické následky, neboť *p*-methoxyamfetamin **7-131** má pomalejší nástup účinku a ve snaze docílit požadovaného efektu může snadno dojít k předávkování.



7.4.5 Nootropika a léčiva Alzheimerovy choroby¹

Nootropika příznivě ovlivňují intelektovou složku psychiky, zejména paměť a poznávací schopnost, a proto se někdy označují jako **kognitiva**². Na rozdíl od

¹ Alois Alzheimer (1864 - 1915) byl německý psychiatr, který jako první podrobně popsal demenci charakterizovanou poškozením krátkodobé (operační) paměti, která dovoluje člověku udržet pozornost, koncentraci a vědomí souvislostí v průběhu jakéhokoliv mentálního procesu. K důsledkům ztráty těchto schopností patří dezorientace v čase a prostoru, sociální nesoběstačnost a těžké poruchy chování.

² Z lat. *cognoscere* = poznávat.

psychostimulancií, u kterých se jedná spíše o kvantitativní působení na CNS, nootropika zlepšují porušené intelektové funkce (např. v důsledku anoxie¹, intoxikací apod.); jde tedy o kvalitativní zlepšení funkce CNS. Ve srovnání s psychostimulancií lze nalézt ještě další rozdíly: působení nootropik má dlouhodobější charakter a nevyvolává stavy euforie. Nootropika však nepomáhají v případech vrozené slabomyslnosti. Předpokládaný mechanismus účinku nootropik spočívá v aktivaci bioenergetického systému a látkové výměny v mozku; odtud plyne další z používaných názvů této skupiny látek, **energizéry**. Jak je patrné z následujících příkladů, z hlediska chemické struktury představují nootropika značně nesourodý soubor látek.

Pyritinol (7-132, bis[3-hydroxy-4-hydroxymethyl-2-methylpyridin-5-yl)methyl]-disulfid, ENERBOL, ENCEFABOL) je strukturně odvozen od vitaminu B₆ (viz odst. 16.2.1.5); z pyridoxolu se ostatně také syntetizuje. Nejprve se pyridoxol převede účinkem kyseliny bromovodíkové na hydrobromid 4,5-bis(brommethyl)-3-hydroxy-2-methylpyridinu, který reakcí s xanthogenanem draselným poskytne xanthogenan **7-133**. Jeho hydrolýzou a následnou oxidací vzniklého thiolu se získá pyritinol **7-132** (schéma 7.51).

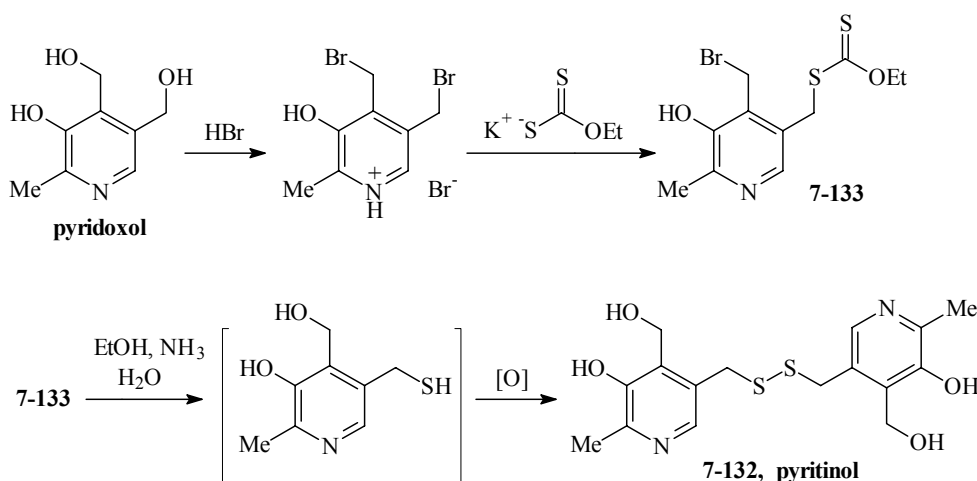


Schéma 7.51 Syntéza pyritinolu **7-132**

Početnou skupinu nootropik představují *N*-substituované pyrrolidin-2-ony (laktamy kyseliny 4-aminomáselné, GABA). Jako příklady uvádíme **piracetam (7-134a**, 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamid, KALIKOR, NOOTROPIL, NORMABRAIN) a **aniracetam (7-134b**, 1-(4-methoxybenzoyl)pyrrolidin-2-on, DRAGANON, SARPUL). Aniracetamu **7-134b** se využívá k potlačování příznaků předčasné senility a Alzheimerovy choroby. Většina z uvedených léčiva je snadno dostupná *N*-alkylací nebo *N*-acylací pyrrolidin-2-onu, např. piracetam **7-134a** alkylací ethyl-chloracetátem a následnou amonolýzou a aniracetam **7-134b** acylací 4-methoxybenzoylchloridem (anisoylchloridem) (schéma 7.52).

¹ Anoxie je nedostatek kyslíku ve tkáních.

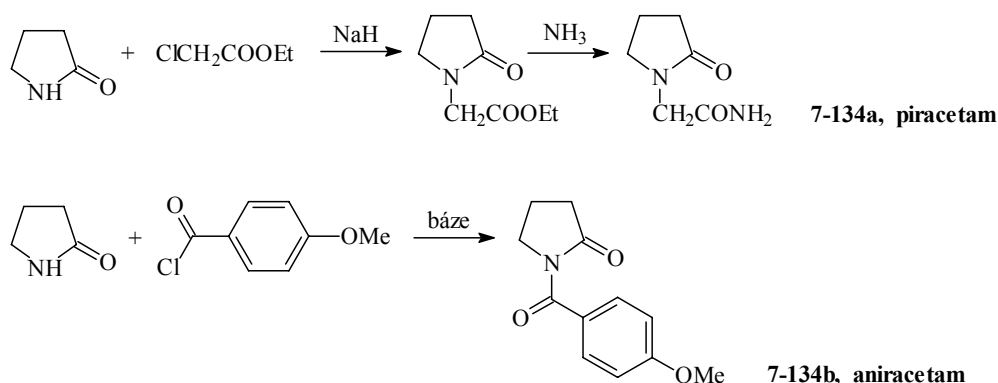


Schéma 7.52 Syntéza piracetamu 7-134a a aniracetamu 7-134b

Dalším typem nootropika je **meklofenoxát (7-135)**, (2-dimethylaminoethyl)-4-chlorfenoxyacetát, CETREXIN, HELFERGIN), jehož struktura na jednom konci molekuly připomíná acetylcholin. Jeho syntéza je uvedena ve schématu 7.53. Jedná se o substituci chloru v chloroctové kyselině 4-chlorfenoxidovým iontem, následovanou esterifikací dimethylaminoethanolem.

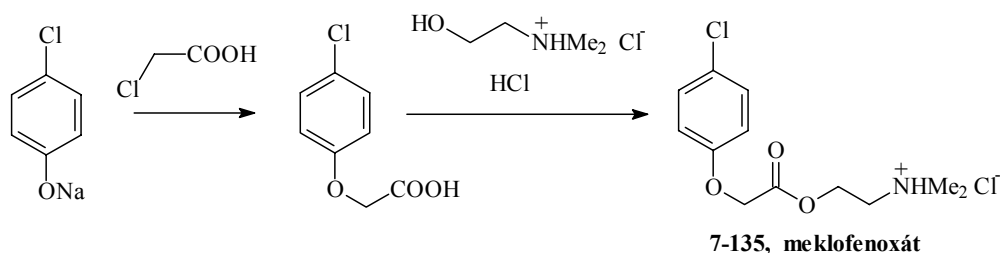
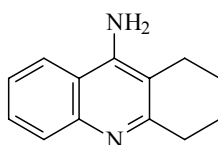


Schéma 7.53 Syntéza meklofenoxátu 7-135

Kromě syntetických látek se jako nootropika užívají i látky přírodní, jako např. **ginkgolidy** izolované extrakcí z listů *Ginkgo biloba*.

Strukturní podobnost meklofenoxátu 7-135 s acetylcholinem je v souladu se skutečností, že mnohé látky s cholinomimetickými účinky zlepšují kognitivní funkce. Bylo zjištěno, že na vzniku paměťové stopy v hippokampu (centru operační paměti v mozku) se významným způsobem podílejí cholinergní transmise nervových signálů. Postupné zhoršování všech kognitivních funkcí (především paměti, logického uvažování a orientace v čase a prostoru) ve vyšším věku je zapříčiněno nedostatkem acetylcholinu v CNS v důsledku degenerace cholinergních neuronů. V některých případech jsou tyto degenerativní procesy vedoucí k úpadku kognitivních funkcí velmi progresivní. Tento stav se nazývá **Alzheimerovou chorobou**. Jde o onemocnění dosud neznámé etiologie, které postihuje přibližně 6% populace ve věku 65 let; s každou další dekádou věku se však četnost onemocnění v populaci zhruba zdvojnásobuje.

Poznání souvislosti mezi deficitem acetylcholinu v CNS a vznikem příznaků Alzheimerovy choroby vedlo ke studiu možnosti využití inhibitorů acetylcholinesterasy (AChE) (viz odst. 8.3.2) ke zpomalení postupu této nemoci. Jedním z prvních léčiv tohoto typu byl **takrin** (**7-136**, 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakridin, CI-970, COGNEX) a jeho deriváty. V současné době se od jeho používání již prakticky upustilo pro jeho nežádoucí účinky, především hepatotoxitu.



7-136, takrin

Pro léčení mírné až středně těžké formy Alzheimerovy nemoci se dnes používá **donepezil** (**7-137**, 2,3-dihydro-5,6-dimethoxy-2-[(1-benzylpiperidin-4-yl)methyl]-inden-1(1*H*)-on, ARICEPT). Podávání tohoto léčiva významně zpomaluje postup nemoci a může oddálit až o několik roků nástup jejího třetího stadia, kdy dochází k celkovému rozpadu osobnosti pacienta. Syntéza donepezilu **7-137** je uvedena ve schématu 7.54. *N*-Benzylpiperidin-4-karbaldehyd (**7-138**) kondenzuje s indanonem **7-139** za vzniku enonu **7-140**. Hydrogenace dvojných vazby enonu **7-140** poskytne hydrochlorid donepezilu **7-137**. Aldehyd **7-138** lze připravit z methyl-isonikotinátu alkylací benzylchloridem, hydrogenací kvartérní pyridinové soli na methyl-*N*-benzylpiperidin-4-karboxylát a transformací esteru na aldehyd, např. redukcí tetrahydridohlinitanem lithným a Swernovou oxidací. Indanon **7-139** je dostupný z 3,4-dimethoxybenzaldehydu (veratrového aldehydu). Ten Knoevenagelovou kondenzací s diethylpropandioátem následovanou kyselinou hydrolyzou a dekarboxylací poskytne substituovanou skořicovou kyselinu **7-141**. Kyselina **7-141** se hydrogenuje a poté intramolekulární acylací cyklizuje na indanon **7-139**.

Teprve nedávno byl do klinické praxe zaveden **rivastigmin** (**7-142**, 3-[(1*S*)-1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-*N*-ethyl-*N*-methylkarbamát, ENA-713, EXELON). Jde o nepřímé cholinergikum karbamátového typu (viz odst. 8.3.2). Připravuje se reakcí 3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenolu **7-143** s *N*-ethyl-*N*-methylkarbamoylchloridem a rezolucí vzniklého racemického karbamátu pomocí kyseliny (-)-di-*O,O'*-(*p*-tolyl)-vinné. Fenol **7-143** lze připravit z 3-methoxybenzaldehydu, který adicí methylmagnesiumbromidu a substitucí hydroxylové skupiny v benzylové poloze vzniklého alkoholu bromovodíkem poskytne bromderivát **7-144**. Následuje substituce bromu dimethylaminem a deprotektace fenolického hydroxyly azeotropickou kyselinou bromovodíkovou (schéma 7.55).

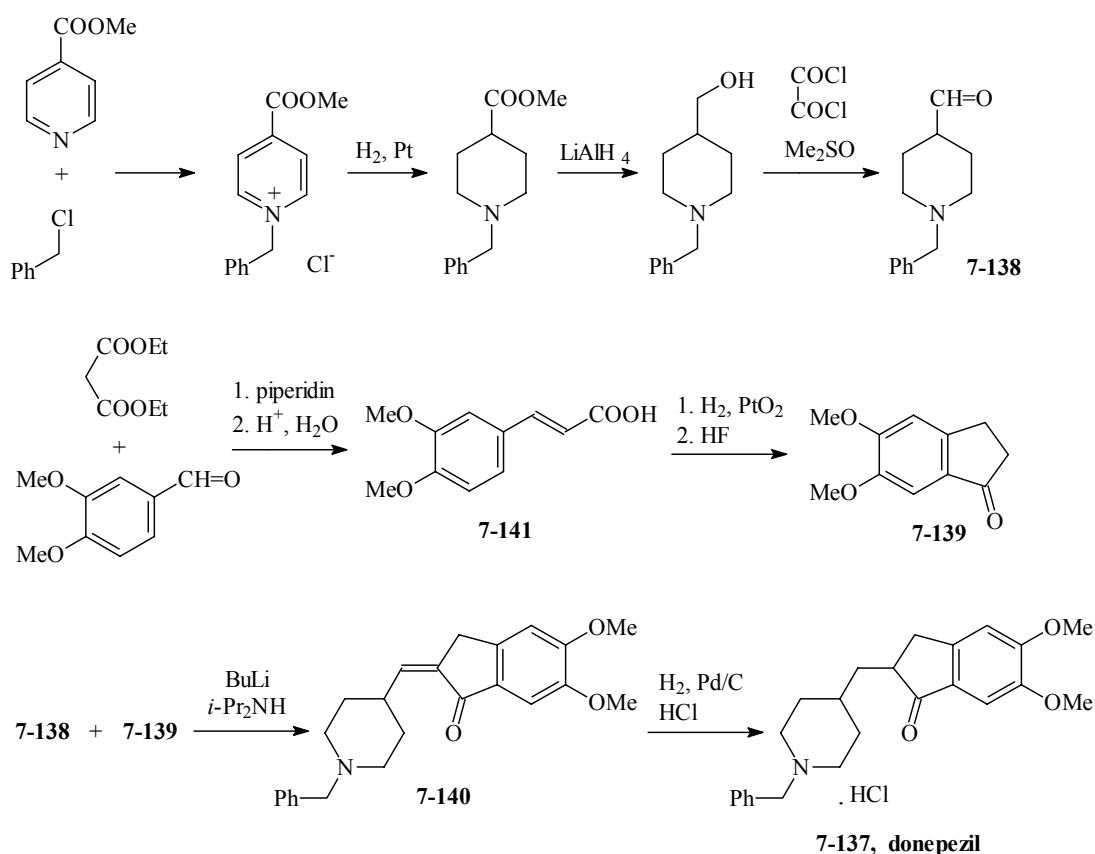


Schéma 7.54 Syntéza donepezilu 7-137

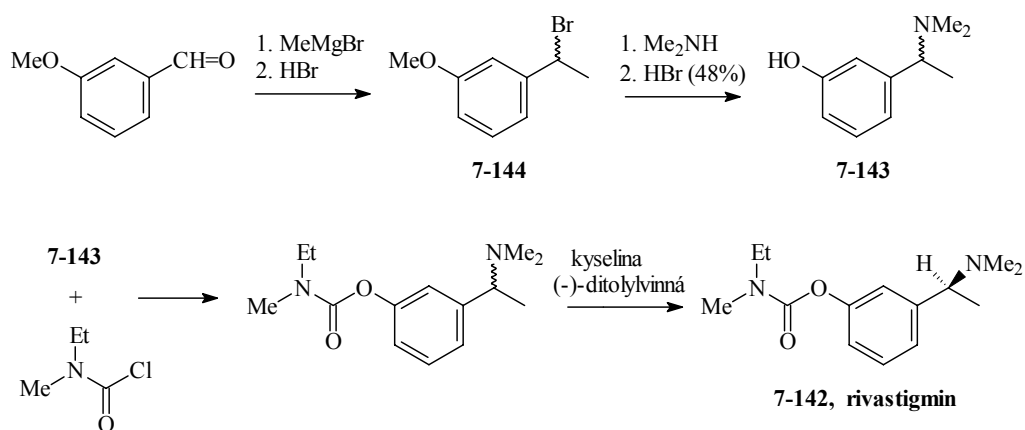


Schéma 7.55 Syntéza rivastigminu 7-142

Dalším zcela novým léčivem Alzheimerovy choroby je **galanthamin** (**7-145**, (4aS,6R,8aS)-(-)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol, REMINYL). Tento alkaloid, který byl izolován ze sněženek (*Galanthus*), účinkuje jako inhibitor acetylcholinesterasy a patrně též podporuje uvolňování acetylcholinu ovlivňováním nikotinových receptorů (viz odst. 8.3.1). Pro přípravu galanthaminu **7-145** (schéma 7. 56) byla vypracována syntéza vycházející z veratrového aldehydu¹. Ten bromací a následnou demethylací koncentrovanou kyselinou sírovou poskytne 6-bromisovanilin **7-146**. Kondenzací tohoto aldehydu s tyraminem a redukcí vzniklého iminu borohydridem vznikne bisfenol **7-147**. Po formylaci dusíku reakcí s ethyl-formiátem se provede oxidativní cyklizace účinkem hexakynoželezitanu (ferrikyanidu) draselného. Po ochránění karbonylové skupiny propan-1,2-diolem se ve formamidu **7-148** zredukuje tetrahydridohlinitanem lithným formylová skupina a zároveň dojde k odredukování bromu za vzniku racemického narwedinu **7-149a**. Z ethanického roztoku racemátu **7-149a** v přítomnosti triethylaminu se po naočkování malým množstvím krystalického (-)-narwedinu **7-149b** získá ve výtěžku 80% krystalický (-)-narwedín **7-149b**. Posledním stupněm syntézy je stereospecifická redukce karbonylové skupiny L-selectridem a převedení galanthaminu báze **7-145** na hydrobromid. Mechanismus asymetrické transformace 2. řádu je tento: po naočkování krystalizuje z roztoku racemátu **7-149a** (-)-narwedín **7-149b**. Zbylý (+)-narwedín **7-149c** racemizuje účinkem báze - jde o sled retro-Michaelovy a Michaelovy adice; Michaelova adice může proběhnout na kterékoliv z dvojných vazeb dienonu **7-150** (schéma 7.57).

Vzhledem k tomu, že se průměrná délka života ve vyspělých zemích postupně zvyšuje, zvyšuje se i počet starších osob trpících Alzheimerovou chorobou. Lze bez nadsázky říci, že tato nemoc začíná představovat v současné době závažný ekonomický a psychosociální problém, neboť pacienti se středně těžkou až těžkou formou Alzheimerovy choroby jsou nesoběstační a zcela odkázáni na pomoc okolí, většinou rodiny. Proto probíhá intenzivní výzkum zaměřený na možnosti léčení a zpomalení průběhu této choroby. V současnosti se nachází ve druhém a třetím stadiu klinických testů celá řada nových cholinergních látek².

¹ L. Czollner, W. Frantsits, Bernhard Küenburg, U. Hedenig, J. Fröhlich, U. Jordis: Tetrahedron Lett. 39, 2087 (1998).

² M.Brufani, L. Filocamo, S. Lappa, A. Maggi: Drugs of the Future 22, 397 (1997).

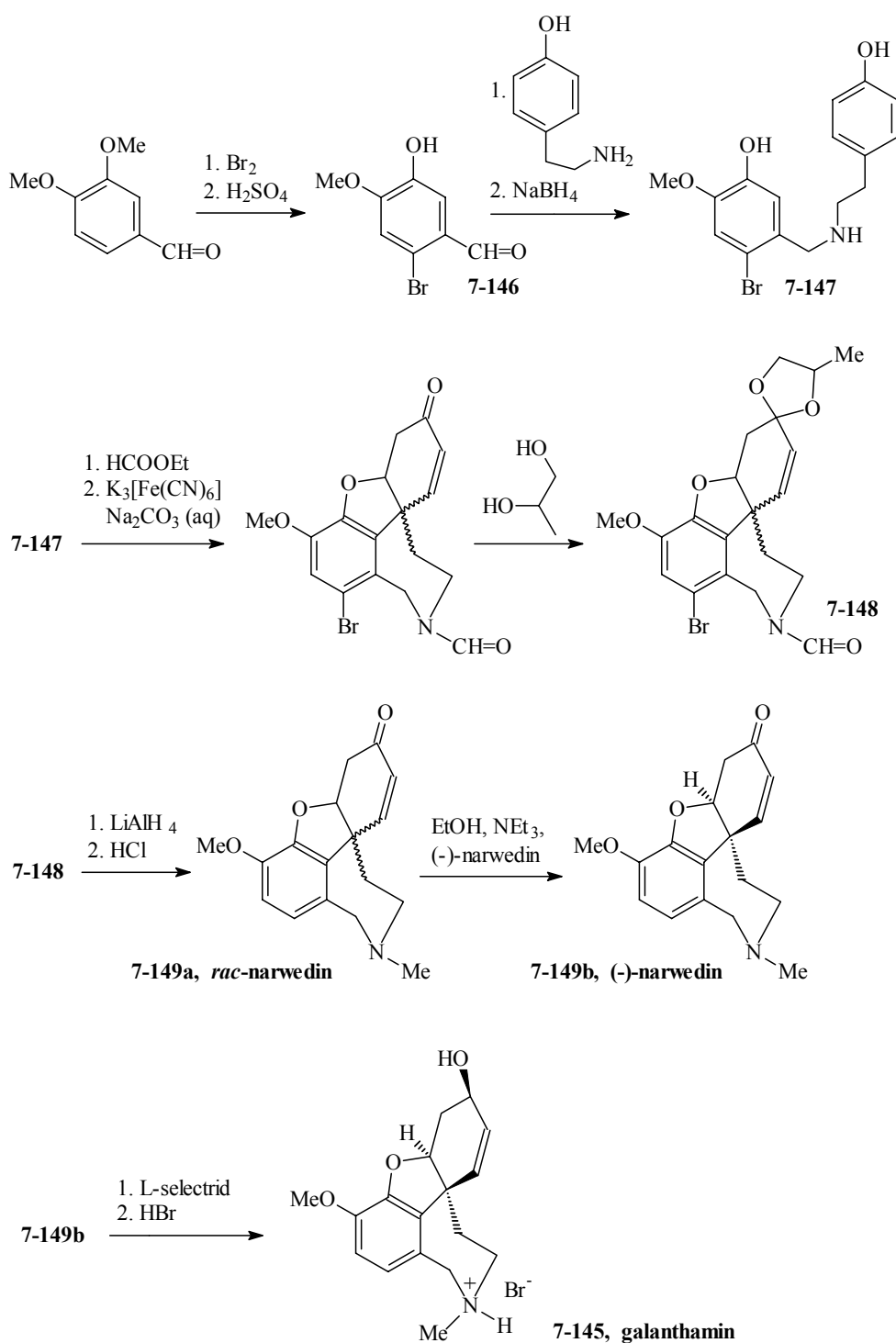


Schéma 7.56 Syntéza galanthaminu 7-145

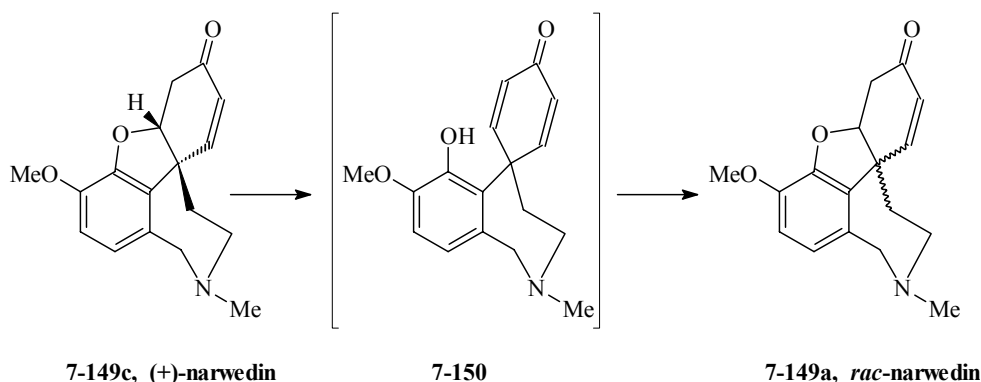


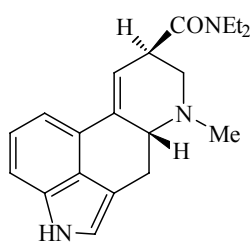
Schéma 7.57 Racemizace (+)-narwedinu 7-149c

7.4.6 Psychodysleptika

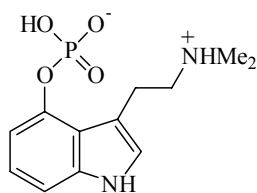
V závěru oddílu věnovaného psychofarmakům zmíníme ještě pro úplnost některá **psychodysleptika** (synonyma **psychedelika**, **psychotomimetika**). Tyto látky vyvolávají přechodné psychotické stavy podobné těm, které se vyskytují u některých psychotických poruch. Může jít o změny smyslového vnímání, jako snové obrazy, halucinace, vize (často mystického charakteru) a depersonalizace. Změny nálady se mohou pohybovat od euforie, pro kterou často bývají uvedené látky zneužívány, až po deprese a pocity strachu. Působení psychodysleptik se vysvětluje ovlivňováním neurotransmisí v mozku, nejčastěji aktivací adrenergních, dopaminergních a serotoninergních synapsí.

Amfetamin 7-122 a příbuzné látky (např. **metamfetamin 7-129**, **methylen-dioxymetamfetamin 7-130** a **p-methoxyamfetamin (7-131)**), které jsme zmínili v odst. 7.4.4 jako psychostimulancia, stimulují adrenergní receptory. V nižších dávkách vyvolávají euforii a pocity nadměrných schopností, ve vyšších dávkách však způsobují různé psychotické stavy. Podobně účinkuje i **kokain** (viz odd. 9.1), který v CNS blokuje zpětný přenos katecholaminů do presynaptických neuronů a tím zvyšuje koncentraci těchto neurotransmitérů v synaptických šterbinách.

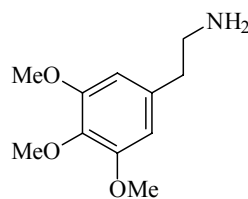
LSD (7-151, N,N-diethylamid kyseliny lysergové) vykazuje serotoninergní a adrenergní účinky. Ovlivňuje smyslové vnímání, především vnímání barev, pachů a zvuků. Může vyvolat halucinace. **LSD 7-151** se získává z námelových alkaloidů (viz odd. 7.7). Podobné účinky jako **LSD 7-151** má i tryptaminový derivát **psilocybin (7-152, [3-[2-(dimethylamino)ethyl]indol-4-yl]-fosfát)** obsažený v houbách rodu *Psilocybe*, **mezkalin (7-153, 2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ethanamin)** z mexického kaktusu peyotl (*Lophophora williamsii*) a syntetická látka **fencyklidin (7-154, 1-(1-fenylcyklohexyl)piperidin, PCP, SERNYL)**, nazývaná též „krystal“ či „andělský prach“ (*angel dust*).



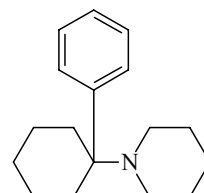
7-151, LSD



7-152, psilocybin

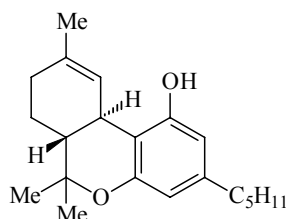


7-153, mezkalin



7-154, fencyklidin

K nejrozšířenějším zneužívaným halucinogenům patří **marihuana** a **hašiš**¹. Z látek obsažených v těchto drogách má halucinogenní účinky **Δ^9 -tetrahydrokanabinol** (7-155, (6*aR-trans*)-6*a*,7,8,10*a*-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol, THC).



7-155, Δ^9 -tetrahydrokanabinol (THC)

7.5 Antiepileptika

Epilepsie je onemocnění postihující přibližně 1% populace. Může být vyvolána celým spektrem příčin od infekcí až po nádory či úrazy hlavy. Epilepsie je charakterizována opakovaným výskytem záchvatů vyvolaných abnormálními výboji mezi neurony v šedé kůře mozkové. Záchvaty se vyskytují s různou frekvencí a intenzitou. Navenek se mohou projevovat jako krátkodobý stav zmatenosti či ztráty vědomí, místní (lokální) nebo celkové (generalizované) křeče kosterního svalstva (často provázené i pádem na zem), či narušení koordinace vegetativních funkcí. Většina látek používaných při léčbě epilepsie snižuje prostupnost napětově řízených iontových kanálů (většinou Na⁺). Neexistuje univerzální typ antiepileptika, neboť jednotlivé případy epilepsie mohou být vyvolány různými mechanismy. V následujícím přehledu uvádíme nejvýznamnější typy farmak používaných k léčení epilepsie.

Nejstaršími dodnes však používanými antiepileptiky jsou **barbituráty**, především **fenobarbital 7-9d** (viz odst.7.3.3).

Významnou skupinu antiepileptik představují hydantoiny, jejichž výhoda ve srovnání s barbituráty spočívá v nižších hypnosedativních účincích. Z nich nejznámější

¹ **Marihuana** jsou sušené listy a květy indického konopí (*Cannabis sativa*), **hašiš** je pryskyřičnatá látka získávaná ze samčích rostlin uvedeného druhu.

je **fentyoin (7-156a, 5,5-difenyylimidazolidin-2,4-dion, EPANUTIN, ZENTROPIL, DIHYDAN)**, který se připravuje reakcí benzofenonu s kyanidem draselným a uhličitánem amonným. Lze předpokládat, že intermediáty reakce jsou difenylglycinnitril (jedná se *de facto* o modifikaci Streckerovy syntézy), který postupně reakcí s amoniakem a oxidem uhličitým poskytne amidin **7-157** a fentyoin **7-156a** (schéma 7.58). Zdrojem obou činidel, tj. amoniaku a oxidu uhličitého je uhličitán amonný. Analogiky se připravuje **mefentyoin (7-156b, 5-ethyl-5-fenyl-3-methylimidazolidin-2,4-dion, TRIANTOIN, MESANTOIN)**; v tomto případě je však ještě třeba provést metylaci dimethylsulfátem (schéma 7.58).

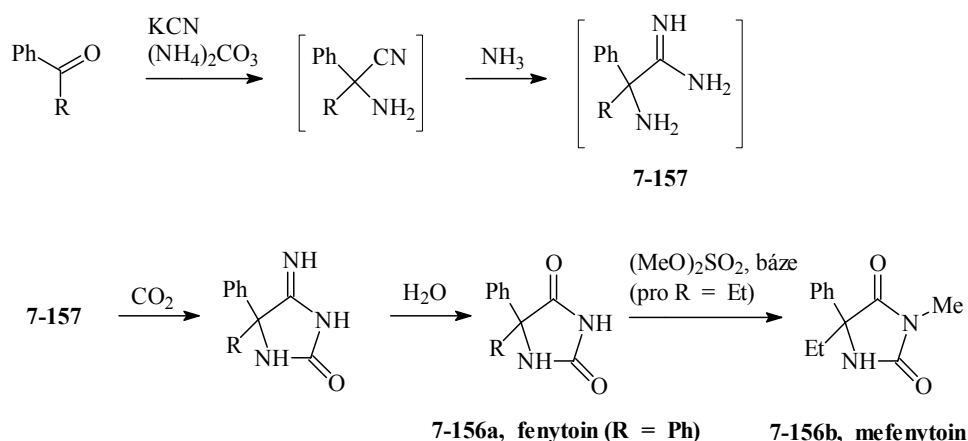


Schéma 7.58 Syntéza fentyoinu **7-156a** a mefentyoinu **7-156b**

Další významnou skupinu antiepileptik tvoří imidy kyseliny jantarové. U těchto látek lze nalézt určitou strukturní podobnost s výše zmíněnými hydantoiny. Jako příklady uvádíme **ethosuximid (7-158a, 3-ethyl-3-methylpyrrolidin-2,5-dion, PETNIDAN, SUXILEP, ZARONTIN)** a **mesuximid (7-158b, 3-fenyl-1,3-dimethylpyrrolidin-2,5-dion, PETINUTIN, CELONTIN)**. Obě látky se syntetizují stejným postupem. Knoevenagelovou kondenzací ethyl-kyanacetátu s příslušným ketonem následovanou Michaelovou adicí kyanovodíku a kyselou hydrolýzou nitrilových skupin (doprovázenou dekarboxylací) se získají substituované kyseliny jantarové **7-159**, které reakcí s amoniakem, resp. methylaminem poskytnou ethosuximid **7-158a**, resp. mesuximid **7-158b** (schéma 7.59).

Širokospektrým antiepileptikem je **kyselina valproová (7-160, kyselina 2-propylpentanová, CONVULEX, LEPTILAN, DEPAKIN)** aplikovaná ve formě sodné či vápenaté soli. Kyselina valproová **7-160** se připravuje dvojnásobnou alkylací diethylpropandioátu nebo ethyl-kyanacetátu. Vzniklý diester, resp. kyanester po hydrolýze dekarboxyluje na valproovou kyselinu **7-160** (schéma 7.60).

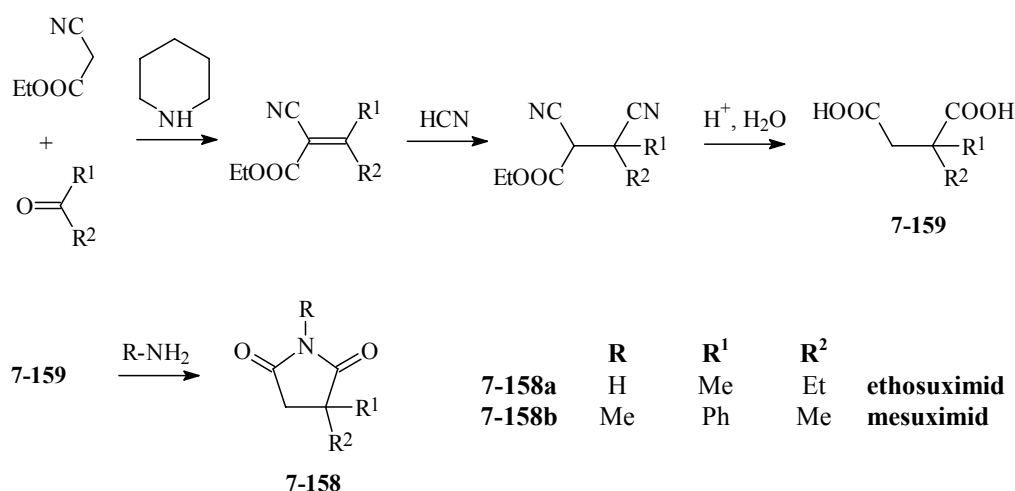


Schéma 7.59 Syntéza ethosuximidu **7-158a** a mesuximidu **7-158b**

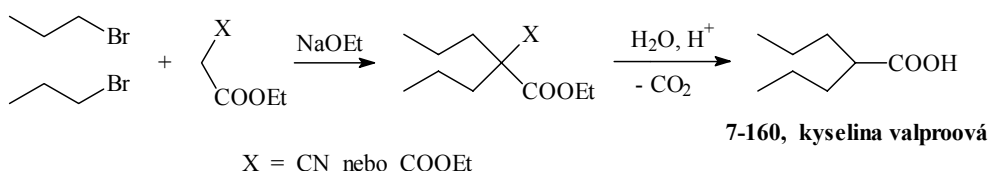


Schéma 7.60 Syntéza kyseliny valproové **7-160**

Kromě výše uvedených látek se k léčení epilepsie používají rovněž některé benzodiazepiny (viz odst. 7.3.4).

7.6 Antiparkinsonika

Parkinsonova choroba¹ je degenerativní onemocnění mozku vyskytující se u osob středního a vyššího věku. Navenek se projevuje zhoršením pohybových schopností; typickými projevy jsou klidový třes končetin a hlavy, svalová rigidita, shrbený postoj, pomalé pohyby, šouravá chůze drobnými krůčky. Parkinsonova choroba může být rovněž vyvolán podáváním některých léčiv, např. neuroleptik (viz. odst. 7.4.1). Nemoc vzniká poklesem koncentrace neurotransmitérů dopaminu a serotoninu (viz odd. 7.1) v určitých oblastech CNS při zachované nebo i zvýšené aktivitě cholinergních synapsí (tj. synapsí, kde je neurotransmitérem acetylcholin - viz odd. 7.1). Používané léky (dopaminergika a anticholinergika) pomáhají obnovit narušenou

¹ Podle Jamese Parkinsona (1755 - 1824), britského lékaře, který jako první popsal tuto chorobu.

rovnováhu mezi dopaminergním a cholinergním systémem. Neřeší tedy příčinu onemocnění (tj. pokles produkce dopaminu), ale potlačují jeho příznaky.

Podávání neurotransmiteru dopaminu je bez terapeutického efektu, neboť dopamin neprostupuje hematoencefalickou bariérou. Uvedený problém řeší podávání **levodopy (7-161)**, (*S*)-(-)-2-amino-3-(3,4-dihydroxyfenyl)propanová kyselina, DOPA-FLEX, LARODOPA), která je přímým metabolickým prekurzorem dopaminu. Levodopa **7-161** je schopná alespoň částečně prostupovat hematoencefalickou bariérou do CNS (uvádí se, že jde přibližně o 1% z celkové podané dávky), kde pak dekarboxyluje na dopamin (schéma 7.61).

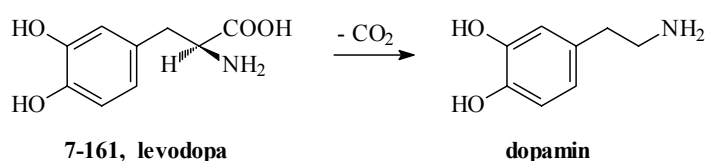


Schéma 7.61 Vznik dopaminu z levodopy **7-161**

V literatuře je popsána celá řada způsobů přípravy levodopy **7-161**. Ve většině případů se jedná o modifikace známých postupů pro přípravu derivátů fenylalaninu, jako je hydantoinová či azlaktonová syntéza. Příklad uvedený ve schématu 7.62 představuje hydantoinovou syntézu. Imidazolidin-2,4-dion (hydantoin), připravený buď reakcí ethylglycinátu s kyanatanem draselným nebo zahříváním bromacetylmočoviny, reaguje s 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehydem (vanilinem) za vzniku benzylidenhydantoinu **7-162**, který se hydrogenuje na benzylhydantoin **7-163**. Zahříváním benzylhydantoinu **7-163** s kyselinou bromovodíkovou se získá racemická dopa (probíhá zároveň hydrolýza ureidu i demethylace fenolického hydroxyly). Levodopa **7-161** se získá rezolucí vzniklého racemátu.

Karbidopa (7-164), (*S*)-(-)-2-hydrazino-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-methylpropanová kyselina, ISICOM, LODOSYN) je inhibitorem dopa-dekarboxylasy. Současné podávání levodopy **7-161** s karbidopou **7-164** (např. přípravky NACOM a SINEMET) umožňuje významně snížit podávaná množství levodopy **7-161** a tím i potlačit její nežádoucí vedlejší dopaminergní účinky v periférních částech organismu¹. Karbidopa **7-164** se syntetizuje z 1,2-dimethoxybenzenu (veratrolu), ze kterého se chlormethylací a následnou substitucí kyanidovým iontem připraví nitril **7-165**. Adice methylmagnesiumjodidu na nitril **7-165** poskytne fenylaceton **7-166**. Ten se převede reakcí s kyanidem draselným a hydrazinem na α -hydrazinonitril **7-167** (jedná se o analogii Streckerovy syntézy α -aminokyselin). Zahřívání nitrilu **7-167** s kyselinou bromovodíkovou poskytne racemickou karbidopu; analogicky jako v případě levodopy **7-161** probíhá současně

¹ Karbidopa **7-164** rovněž neproniká hematoencefalickou bariérou. Proto potlačuje dekarboxylaci pouze té části levodopy **7-161**, která se vyskytuje v organismu pouze mimo CNS; z hlediska terapeutického efektu je však právě tento stav žádoucí.

hydrolyzá a demethylace fenolického hydroxyly. Požadovaný (*S*)-isomer karbidopy **7-164** se získá rezolucí racemátu (schéma 7.63).

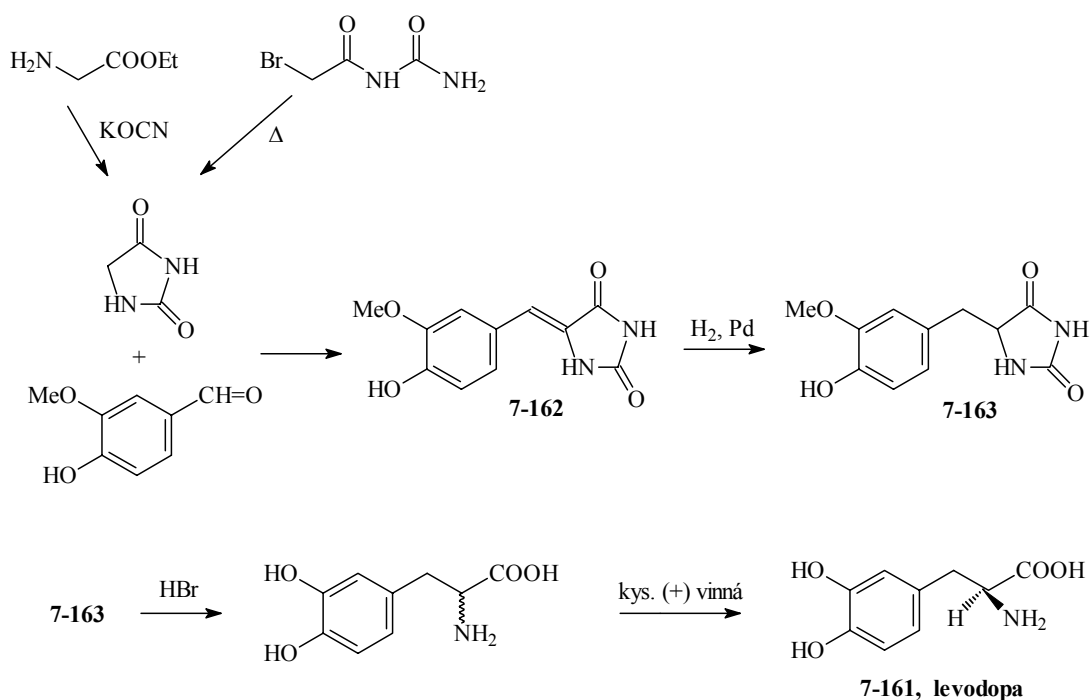


Schéma 7.62 Syntéza levodopy **7-161**

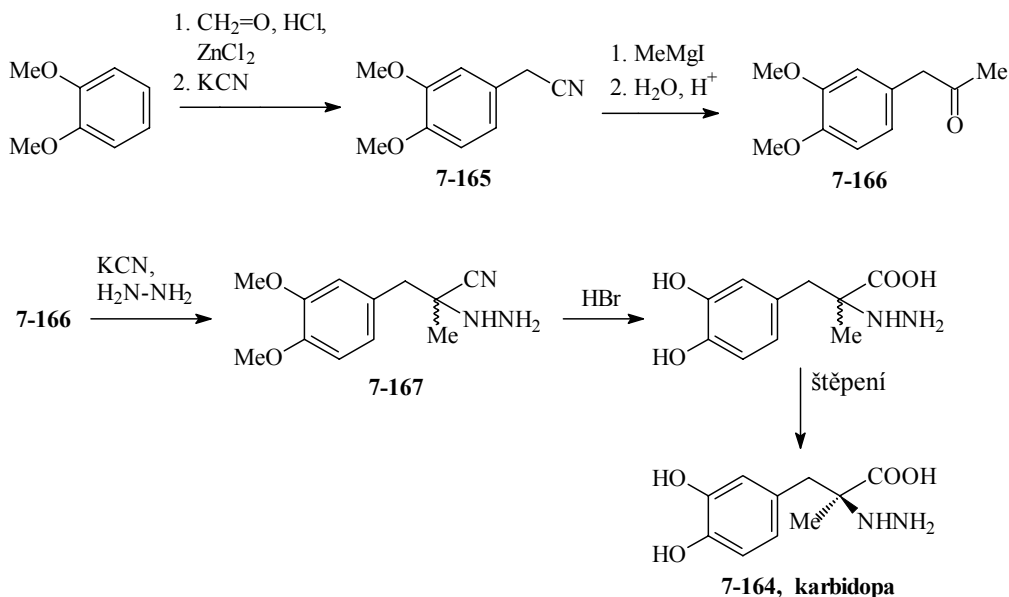


Schéma 7.63 Syntéza karbidopy **7-164**

Další z možností terapie Parkinsonovy choroby spočívá v podávání selektivních inhibitorů MAO. Příkladem ireverzibilního inhibitoru MAO účinkujícího převážně v CNS a minimálně ovlivňujícího periférii je amfetaminový derivát **selegilin (7-168)**, (*R*)-(-)-*N*, α -dimethyl-*N*-(propyn-2-yl)benzenethanamin, AMINDAN, ANTIPARKIN, ELDEPRYL, DEPRENYL). Připravuje se *N*-alkylací (*R*)-(-)-metamfetaminu propargylbromidem v přítomnosti báze. (*R*)-(-)-Metamfetamin se získá štěpením racemického metamfetaminu **7-129** (viz odst. 7.4.4) kyselinou (+)-*L*-vinnou (schéma 7.64).

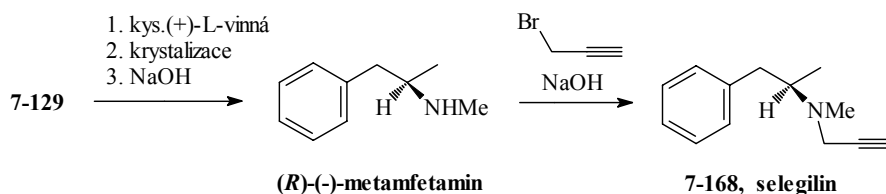


Schéma 7.64 Syntéza selegilinu **7-168**

Dopaminergní účinky na CNS vykazuje rovněž **amantadin (7-169)**, 1-adamantanamin, VIREGYT-K), který je jinak známý jako virostatikum (viz odd. 14.7). Výchozí látkou v syntéze amantadinu **7-169** je cyklopentadien, který Dielsovou-Alderovou cykloadicí poskytne dicyklopentadien snadno isomerizující účinkem Lewisových kyselin na adamantan. Bromací adamantanu se získá 1-bromadamantan, který se převede reakcí s acetonitrilem v přítomnosti kyseliny sírové (Ritterova reakce) na *N*-(adamant-1-yl)acetamid, jehož alkalickou hydrolýzou se získá amantadin **7-169** (schéma 7.65).

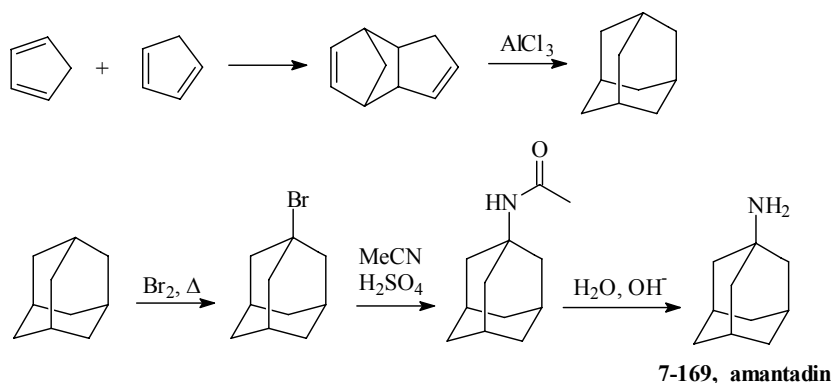
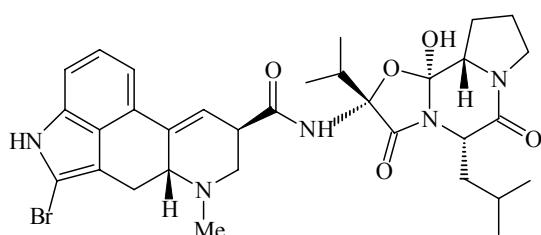
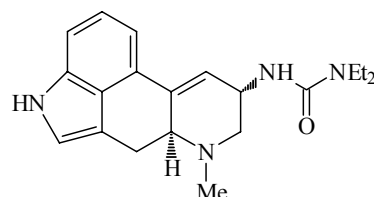


Schéma 7.65 Syntéza amantadinu **7-169**

Dalšími dopaminergiky, která jsou využívána jako antiparkinsonika, jsou některé námelové alkaloidy (viz též odd. 7.7) a deriváty ergolinu, jako např. **bromokryptin (7-170)**, (5' α)-2-brom-12'-hydroxy-2'-(1-methylethyl)-5'-(2-methyl-propyl)-ergotaman-3',6',18-trion, ANTIPARK, BROMERGON, BROMOCORN, PROCTINAL) a **lisurid (7-171)**, *N*'-[(8 α)-9,10-didehydro-6-methylergolin-8-yl]-*N,N*-diethylmočovina, APODEL, LYSENYL).



7-170, bromokryptin



7-171, lisurid

Do objevení účinků levodopy byla k dispozici pro léčení Parkinsonovy choroby pouze anticholinergika; podával se především **atropin** a **skopolamin** (o těchto tropanových alkaloidech podrobněji pojednává odst. 8.4.1). Anticholinergika se používají i v současné době, namísto atropinu a skopolaminu však dnes existuje řada léčiv s nižšími nežádoucími účinky. V následujícím přehledu uvádíme nejznámější z nich; vesměs jde o deriváty piperidinu.

Přes nepatrný rozdíl ve struktuře **trihexyfenidylu** (**7-172a**, 1-cyklohexyl-1-fenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol, ANTISPAS, PARKINES, PARKISAN, TRINIDYL, TRI-PHENIDON), **procyklidinu** (**7-172b**, 1-cyklopentyl-1-fenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol, CICRIMIN, PAGITANE) a **biperidenu** (**7-172c**, 1-(bicyklo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)-1-fenyl-3-(piperidin-1-yl)propan-1-ol, AKINETON), existuje mezi těmito látkami jeden podstatný rozdíl: v případě trihexyfenidylu **7-172a**, který byl dříve hojně předepisován, byla popsána řada případů vzniku závislosti na tomto léčivu, a proto se od jeho používání upouští. Uvedené látky se připravují např. Mannichovou reakcí acetofenonu s formaldehydem a piperidinem následovanou adicí příslušného Grignardova činidla na vzniklý β -aminoketon (schéma 7.66).

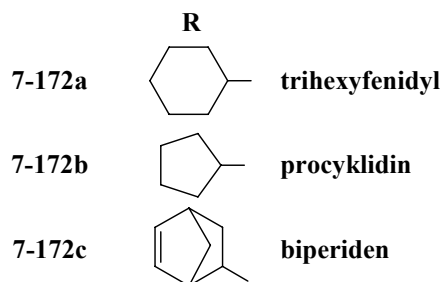
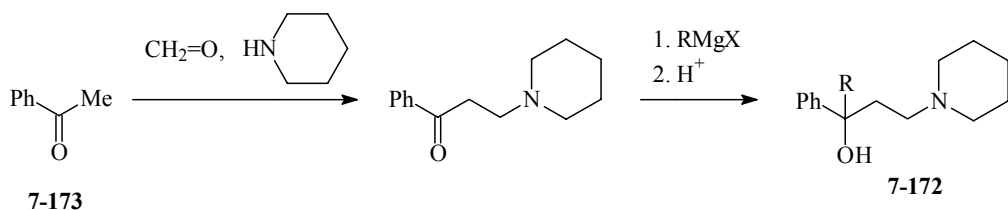


Schéma 7.66 Syntéza trihexyfenidylu **7-172a**, procyklidinu **7-172b** a biperidenu **7-172c**

Dextimid (7-174, (S)-(+)-3-fenyl-1'-(fenylmethyl)[3,4'-bipiperidin]-2,6-dion, TREMBLEX, TREMBLEY, SERENONE) patří mezi novější léčiva. Výchozí sloučeninou v jeho syntéze je 1-benzylpiperidin-4-on (**6-56**) (příprava této látky je popsána v odst. 6.2). Kondenzací piperidonu **6-56** s fenylacetonitrilem a hydrogenací dvojné vazby se získá nitril **7-175**. Vzhledem k tomu, že při hydrogenaci dojde prakticky kvantitativně k hydrogenolýze benzylové skupiny, je v dalším stupni do molekuly znovu zavedena. Následuje Michaelova adice na akrylonitril a parciální kyselá hydrolyza dinitrilu **7-176**, při níž vznikne racemát glutarimidu **7-177** (jedná se o analogii se syntézou glutethimidu **7-28** - viz odst. 7.3.3). Štěpením racemátu **7-177** se získá požadovaný (*S*)-stereoisomer dextimid **7-174** (schéma 7.67).

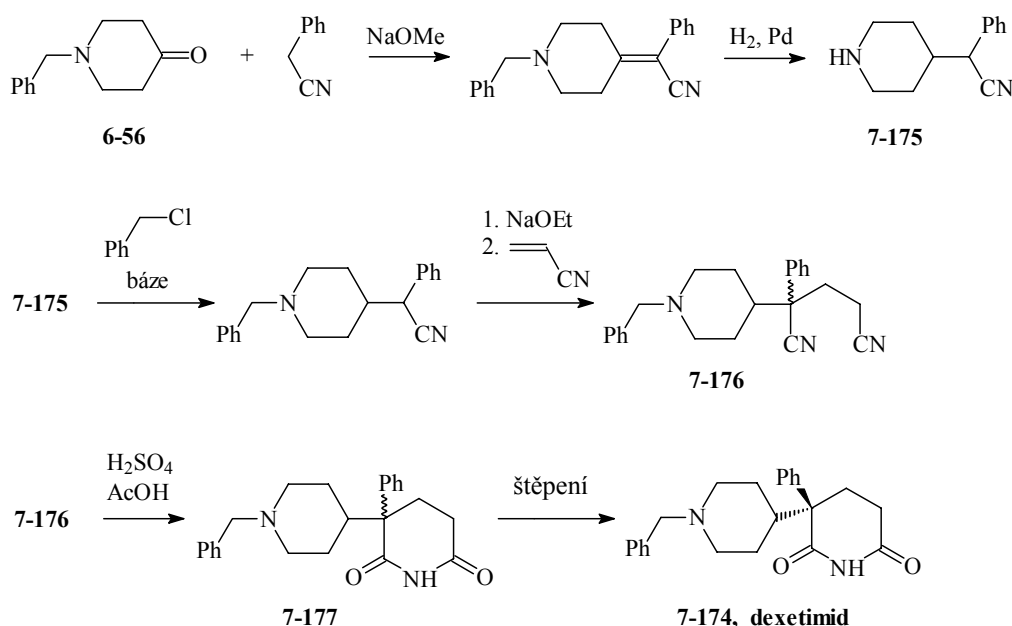


Schéma 7.67 Syntéza dextimidu 7-174

7.7 Antimigrenika

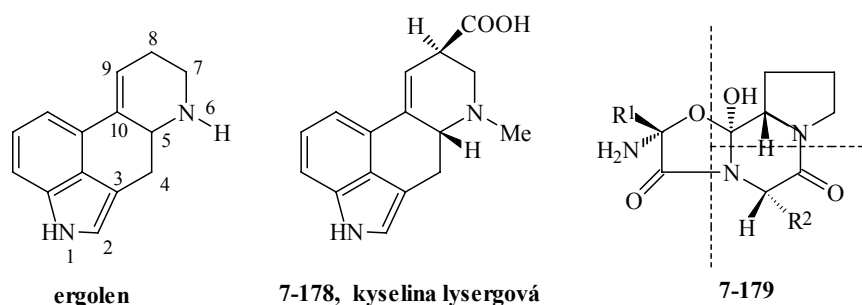
Migréna je záchvatovitá bolest hlavy; většinou však postihuje jen jednu její polovinu (*hemicrania*¹). Intenzita záchvatů trvajících 4 až 72 hodiny se případ od případu velmi liší – od mírné bolesti až po velmi intenzivní až nesnesitelnou bolest často provázenou světloplachostí, nevolnostmi a zvracením. V případě silnějšího záchvatu bývá postižený po dobu jeho trvání neschopen jakékoliv činnosti. Frekvence záchvatů bývá velmi rozdílná - od několika ojedinělých případů do roka až po několik záchvatů za měsíc. Podle statistik touto chorobou trpí přibližně 10 % populace².

¹ Z lat. *hemi* = polovina a řeckého *kranion* = lebka.

² W. F. Stewart et al: JAMA 267(1), 64 (1992).

Migrénou trpí mnohem častěji ženy než muži; u žen bývá často patrná souvislost mezi výskytem záchvatu a změnami v produkci pohlavních hormonů v organismu v průběhu menstruačního cyklu. Běžná analgetika (odd. 6.1) bývají proti záchvatům migrény prakticky neúčinná. Etiologie onemocnění není dosud plně objasněna, nicméně existuje zřejmá souvislost mezi působením **serotoninu** (viz odd. 7.1) v tzv. serotonergních neuronech¹ v mozku a vznikem záchvatu migrény. Průvodním jevem migrény je dilatace mozkových cév způsobující nahromadění krve a následné dráždění nervových zakončení v této oblasti.

Prvními léčivy používanými k léčení migrény byly látky ze skupiny **námelových alkaloidů**. Námelové alkaloidy produkuje houba paličkovice nachová (*Claviceps purpurea*) parazitující na žitě. **Námel**² vypěstovaný na žitě cíleně infikovaném paličkovicí nachovou je jediným surovinovým zdrojem těchto alkaloidů. Přírodní i polosyntetické námelové alkaloidy vykazují bohatou škálu účinků na α -adrenergní (viz odst. 8.2.1), dopaminergní (odd.7.6) i serotonergní receptory. Námelové alkaloidy jsou amidy kyseliny lysergové (**7-178**, D-7-methyl-4,6,6a,7,8,9-hexahydroindolo[4,3-f,g]-chinolin-9-karboxylová kyselina³). Kyselina lysergová **7-178** je derivátem tetra-cyklického **ergolenu**. Aminem vytvářejícím amid s kyselinou lysergovou **7-178** bývá tricyklický tripeptid obecné struktury **7-179**.



Jako antimigrenikum se stále používá **ergotamin** (**7-180**, (5' α)-12'-hydroxy-2'-methyl-5'-(fenylmethyl)ergotaman-3',6',18-trion, CORNUTAMIN a jeho kombinovaný přípravek s kofeinem⁴ **7-121b** ERGOFEIN). Katalytickou hydrogenací piperideinového kruhu v ergotaminu **7-180** (schéma 7.68) se získá **dihydroergotamin** (**7-181**, (5' α ,10 α)-9,10-dihydro-12'-hydroxy-2'-methyl-5'-(fenylmethyl)ergotaman-3',6',18-trion, DIHYDRO-ERGOT, ANGIONORM, VENELBIN), jehož vedlejší ergotové účinky⁵ jsou ve srovnání s ergotaminem **7-181** částečně potlačeny. Účinek uvedených námelových

¹ Serotonergní neurony v mozku se podílejí na řízení různých funkcí organismu. Ovládají mj. spánek, teplotu, vnímání bolesti a krevní tlak. Serotonin se může podílet na vzniku depresí, pocitů úzkosti a migrény.

² Tmavě fialová až černá oválná tělíska cizopasící houby na zrnech infikovaného žita.

³ Číslování skeletu ergolenu (triviální název) neodpovídá číslování systematickému (viz název kyseliny lysergové).

⁴ Zde se využívá vasodilatačního účinku kofeinu.

⁵ Ergotismus je otrava námelovými alkaloidy (z lat. *ergotum* = námel).

alkaloidů byl původně přičítán pouze jejich vasokonstrikčnímu působení, dnes se však má za to, že obě látky působí jako neselektivní agonisté serotoninových receptorů.

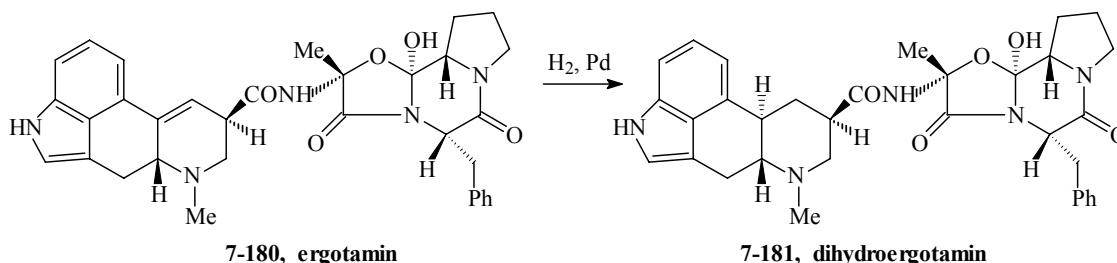
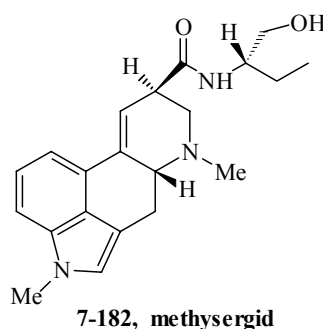


Schéma 7.68 Syntéza dihydroergotaminu **7-181** z ergotaminu **7-180**

Z příbuzných antimigrenik stojí ještě za zmínku polosyntetický preparát **methysergid** (**7-182**, [8β(S)]-9,10-didehydro-*N*-[1-(hydroxymethyl)propyl]-1,6-dimethyl-ergolin-8-karboxamid, DESEVIL).



Významný pokrok v terapii migrény představují léčiva ze skupiny tzv. **triptanů**. Jde o selektivní agonisty 5-HT_{1D} receptorů v CNS potlačující nejen bolest hlavy, nýbrž i další příznaky migrény (nevolnost, zvracení, světloplachost). Všechny triptany obsahují ve své molekule tryptaminový skelet se sulfamoylalkylovou skupinou (nejčastěji) nebo jejím isosterem. Prvním léčivem z této skupiny, které bylo zavedeno do praxe počátkem 90. let 20. stol., byl **sumatriptan** (**7-183a**, 3-[2-(dimethylamino)ethyl]-*N*-methyl-1*H*-indol-5-methansulfonamid, IMIGRAN, IMITREX). V průběhu 90. let se objevila celá řada *me too* triptanů, z nichž některé byly již zavedeny do klinické praxe. Jako příklady uvádíme **zolmitriptan** (**7-183b**, (S)-4-[[3-[2-(dimethylamino)ethyl]-1*H*-indol-5-yl]methyl]-oxazolidin-2-on, ASCO TOP, ZOMIG) a **naratriptan** (**7-183c**, *N*-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)-1*H*-indol-5-ethansulfonamid, NARAMIG).

Většina triptanů se připravuje některou z variant Fischerovy syntézy indolu. Výchozí sloučeninou v syntéze sumatriptanu **7-183a** je sulfonamid **7-184**. Redukcí jeho aromatické nitroskupiny a následnou diazotací a redukcí diazoniové soli se získá hydrazinový derivát **7-185**, který kondenzuje s dimethylacetalem 4-chlorbutanalu a

produkt kondenzace poté účinkem polyfosforečné kyseliny cyklizuje na indolový derivát **7-186**. Posledním stupněm syntézy je substituce chloru dimethylaminem (schéma 7.69).

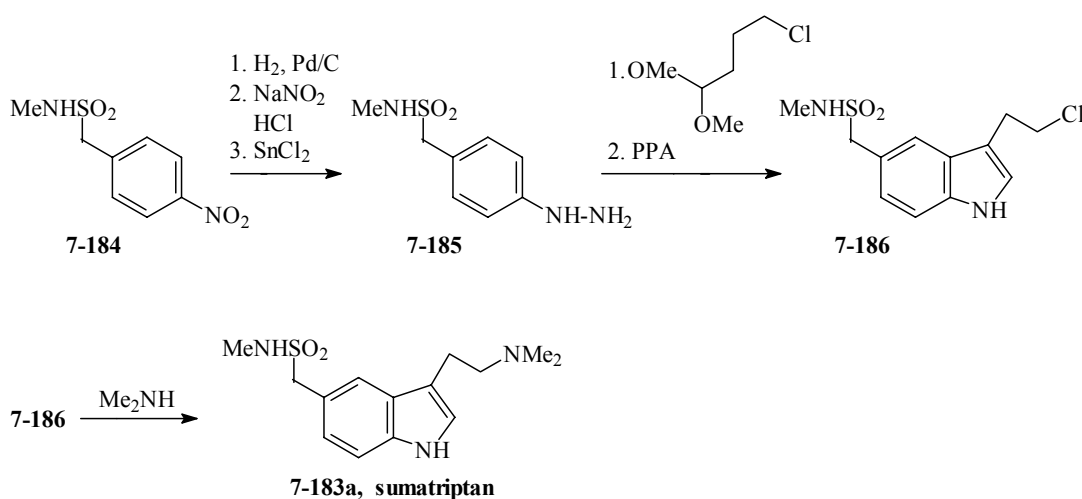


Schéma 7.69 Syntéza sumatriptanu **7-183a**

Analogickým způsobem lze připravit zolmitriptan **7-183b**. Nejprve se převede 4-nitro-L-fenylalanin na aminopropanol **7-187**. Ten cyklizuje s difosgenem na oxazolidinon **7-188**. Obvyklým sledem reakcí se nitroskupina látky **7-188** převede na hydrazinoskupinu. Následuje Fischerova syntéza s dimethylacetalem 4-(dimethyl-amino)butanal (schéma 7.70).

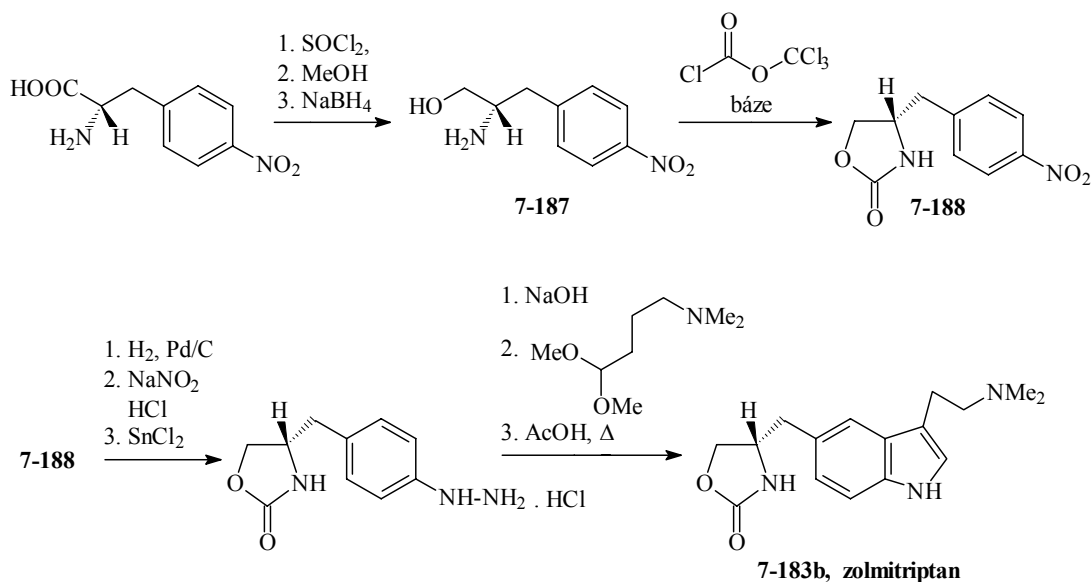


Schéma 7.70 Syntéza zolmitriptanu **7-183b**

Poněkud odlišná je příprava naratriptanu **7-183c**. V tomto případě se provádí derivatizace již syntetizovaného 5-bromindolu. Nejprve kondenzuje anion generovaný z 5-bromindolu účinkem báze s *N*-methylpiperidin-4-onem. Kondenzační produkt **7-189** se podrobí zkříženému kaplingu s *N*-methyl-ethensulfonamidem, katalyzovanému octanem palladnatým v přítomnosti tris(*p*-tolyl)fosfinu. Posledním stupněm syntézy je hydrogenace dvojné vazby vinylové skupiny a piperideinového cyklu látky **7-190** (schéma 7.71).

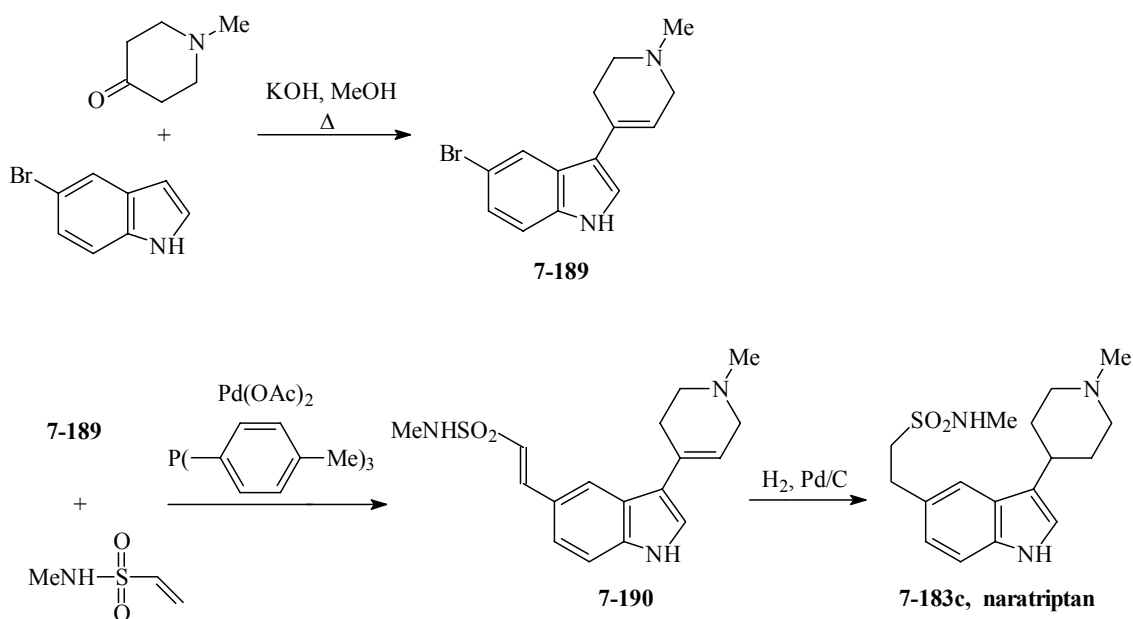
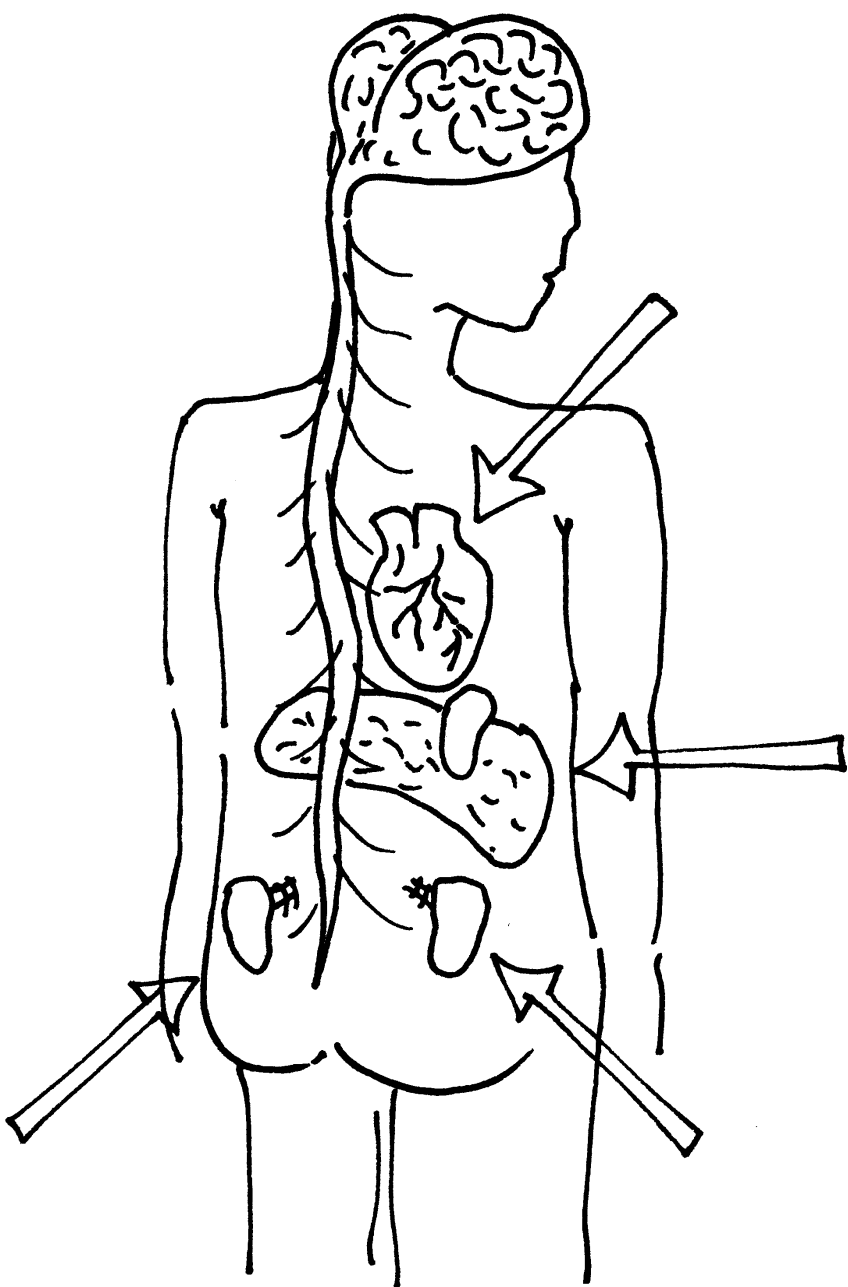


Schéma 7.71 Syntéza naratriptanu **7-183c**



8. LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ VEGETATIVNÍ NERVOVÝ SYSTÉM

Nervový systém spolu se systémem endokrinním¹ kontrolují a integrují veškeré tělesné funkce. Oba systémy jsou funkčně propojeny a ke kontrole a řízení tělesných funkcí využívají rozsáhlý systém negativních zpětných vazeb. Liší se však způsobem přenosu informací. Zatímco u endokrinního systému je přenos převážně chemický, pomocí krví přenášených hormonů (viz kap. 17), nervový systém využívá především elektrického přenosu signálu nervovými vlákny (viz. odd. 7.1).

Vegetativní nervový systém je část nervového systému, která nepodléhá přímé volní kontrole. Proto se také často nazývá **autonomní nervový systém**². Vegetativní nervový systém ovlivňuje základní životní funkce, jako srdeční výkon, průtok krve jednotlivými orgány, trávení, vylučování apod.

Z hlediska anatomického se vegetativní nervový systém dělí na dva celky (obr. 8.1): na **sympatický (sympatikus)** a **parasympatický (parasympatikus)**. Oba tyto celky mají svá centra v CNS, zejména v hypothalamu³ a v prodloužené míše. Parasympatická nervová vlákna se drží k hlavovým nervům⁴. Nervové uzliny (ganglia) parasympatiku se nacházejí ve stěnách inervovaného orgánu nebo v jeho blízkosti. Naproti tomu ganglia sympatiku se nacházejí v těsné blízkosti míchy a jeho postgangliová vlákna jsou podstatně delší než u parasympatiku.

Přestože jsou účinky podráždění sympatiku a parasympatiku protichůdné, oba systémy tvoří z hlediska celého organismu funkční jednotu. Parasympatikus umožňuje nahromadění energie pro případnou zátěž. Podporuje tedy přednostně funkce spojené s anabolickými pochody (aktivace trávicího traktu a s ní spojená sekrece trávicích žláz, vasodilatace a z ní vyplývající snížení krevního tlaku, zvýšení resorpce a ukládání zásobních látek, zpomalení srdeční činnosti). Sympatikus naopak připravuje organismus ke zvýšení aktivity a k rychlým reakcím na vnější podněty. Účinné obranné nebo útočné reakce umožňuje zvýšené uvolňování energie, zrychlení srdeční činnosti, vaso-konstrikce a tím i zvýšení krevního tlaku a zvýšený přívod kyslíku do organismu v důsledku relaxace bronchiolárního⁵ hladkého svalstva.

Podle typu přenašeče se nervová vlákna vegetativního nervového systému dělí na **cholinergní**, ve kterých je neurotransmitérem acetylcholin, a **adrenergní**, ve kterých je neurotransmitérem noradrenalin nebo adrenalin (viz odd. 7.1). Neurotransmitérem ve všech pregangliových nervových vláknech je acetylcholin. Skutečnost, že většina postgangliových vláken sympatiku je adrenergního typu, zatímco většina postgangliových vláken parasympatiku je typu cholinergního, vede k častému ztotožňování parasympatiku s cholinergním systémem a sympatiku s adrenergním systémem. Tomu odpovídá i klasifikace farmak působících na vegetativní nervový systém:

¹ Endokrinní - týkající žláz s vnitřní sekrecí (z řeckého *endon* = v, uvnitř a *krinein* = oddělovat, třídit).

² Zbývající velká část nervového systému, která podléhá přímé volní kontrole, se nazývá somatický nervový systém.

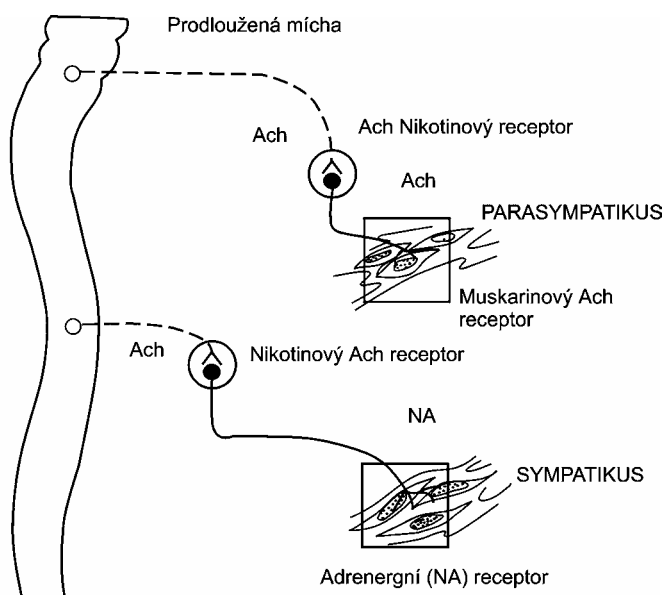
³ Hypothalamus je oblast v mezimozku.

⁴ Hlavové nervy (např. trojklanný, bloudivý apod.) nevycházejí z míchy, nýbrž přímo z mozku.

⁵ Bronchioly jsou průdušinky.

- **adrenergika (sympatomimetika, adrenomimetika)** vyvolávají v organismu stejnou odezvu jako neurotransmitéry katecholaminového typu (noradrenalin, adrenalin a případně i dopamin),
- **antiadrenergika (sympatolytika, adrenolytika)** působí proti účinkům katecholaminů,
- **cholinergika (parasymphatomimetika, cholinomimetika)** vyvolávají v organismu stejnou odezvu jako acetylcholin,
- **anticholinergika (parasymphatolytika, cholinolytika)** působí proti účinkům acetylcholinu.

V této kapitole uvedeme příklady farmak působících na vegetativní nervový systém, seřazené podle výše zmíněné klasifikace. Škála indikací těchto léčiv je mimořádně široká vzhledem k tomu, že autonomní nervový systém je v organismu „všudypřítomný“ a řídí a ovlivňuje veškeré základní životní funkce. Některé látky uvedené v této kapitole budou proto ještě stručně připomenuty v kapitolách věnovaných léčivům krevního oběhu a trávicí soustavy. Kromě toho však existuje řada látek, které ovlivňují jak vegetativní, tak centrální nervový systém. S některými z nich jsme se již setkali v předchozí kapitole (amfetaminová psychostimulancia - viz odd. 7.5, anticholinergní antiparkinsonika - viz odd. 7.6 a α -adrenergní antimigrenika - viz odd. 7.7). Tato skutečnost není nikterak překvapující, neboť v obou částech nervového systému působí jako neurotransmiter acetylcholin a noradrenalin.



Obr. 8.1 Schématické znázornění základních anatomických a biochemických charakteristik vegetativního nervového systému; čárkovaně jsou vyznačena pregangliová, plnou čarou postgangliová vlákna, Ach = acetylcholin, NA = noradrenalin. (Katzung B.: *Základní a klinická farmakologie*. Str. 71. H&H, Praha 1994.)

8.1 Adrenergika

Sympatický nervový systém hraje důležitou roli při ovládání orgánů, jako je srdce, periferní krevní řečiště a respirační trakt. Aktivace sympatiku noradrenalinem a adrenalinem zvyšuje aktivitu srdce, vazokonstrikci zvyšuje krevní tlak a dilataci bronchů zlepšuje plicní ventilaci. Tyto účinky mají svůj význam především v zátěžových situacích. Adrenalin, potřebný k vyvolání uvedené odezvy, se v případě stresu uvolňuje z dřeně nadledvin a krví je transportován k cílovým tkáním. Látky částečně nebo úplně napodobující účinky noradrenalinu a adrenalinu se nazývají **adrenergika** nebo **sympatomimetika**. Jelikož struktury většiny sympatomimetik jsou podobné strukturám přirozených neurotransmitérů katecholaminového typu, připomínáme na tomto místě znovu jejich struktury a zároveň uvádíme ve zjednodušené podobě jejich biosyntézu (schéma 8.1).

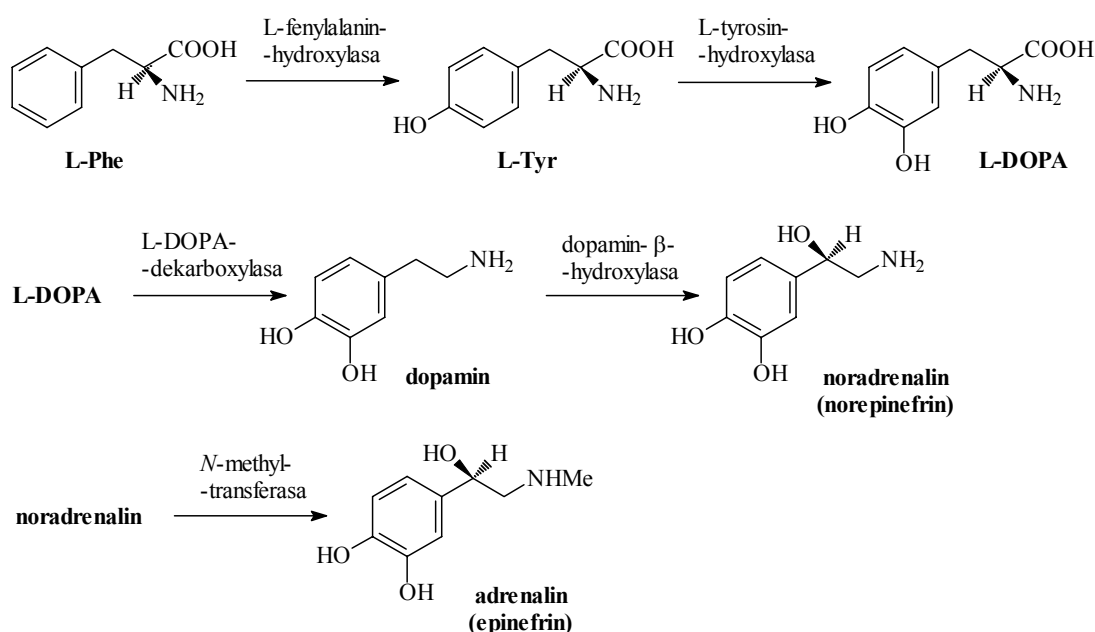
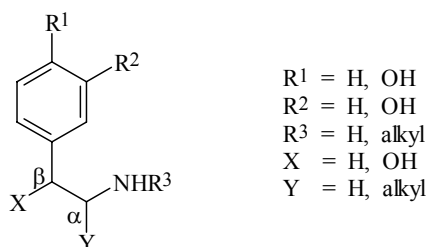


Schéma 8.1 Biosyntéza katecholaminových neurotransmitérů

Existuje celá řada typů adrenergických receptorů. Jednotlivé typy se označují řeckými písmeny a čísly (α_1 , α_2 , β_1 až β_3 apod.) a rozlišují se podle jejich selektivní odpovědi na různé typy agonistů a antagonistů. Přesná charakteristika těchto subtypů, jejich lokalizace v organismu a jejich vliv na funkci příslušných orgánů přesahuje rámec této publikace. Spokojíme se proto pouze s velmi zjednodušeným konstatováním, že stimulace příslušných receptorů **α_1 -adrenergiky** způsobuje kontrakci hladkého svalstva v periferních oblastech (ovládajícího např. cévy a ochlupení) i v útrokách; důsledkem je mimo jiné zvýšení tlaku krve. **α_2 -Adrenergika** působí v centrální (řídící) oblasti vegetativního nervového systému a negativní zpětnou vazbou ovlivňují vyplavování noradrenalinu; důsledkem je snižování krevního tlaku.

Stimulace β_1 -receptorů **β_1 -adrenergiky** podporuje především zvýšení síly a frekvence stahů srdce (tachykardie) a stimulace β_2 -receptorů **β_2 -adrenergiky** má bronchodilatační účinky.

Většina v praxi používaných adrenergik má skelet 2-fenylethanaminu (β -fenethylaminu). Charakter účinku (α -, resp. β -adrenergní) určuje především typ aminoskupiny. Primární aminy ($R^3 = H$) vykazují selektivní účinek na α -receptory, zatímco aminy sekundární jsou prakticky bez výjimky β -adrenergiky. Deriváty s prodlouženým alifatickým řetězcem ($Y = \text{alkyl}$) mají protražovaný účinek. Pro presorickou aktivitu α -adrenergik jsou nezbytné hydroxylové skupiny vázané na aromatickém jádře. Odstranění jednoho nebo obou hydroxylů má z hlediska účinku řadu důsledků. Především je to ztráta afinity k α -receptorům. Dále je to vliv na CNS, neboť díky vyšší lipofilitě tyto látky snáze prostupují hematoencefalickou bariérou (viz např. deriváty amfetaminu, odst. 7.4.4). Významné je rovněž prodloužení doby účinku těchto látek¹.



Obecná struktura většiny adrenergik

8.1.1 α -Adrenergika

Mezi α -adrenergiky zaujímají významné postavení zejména **endoadrenergika** (adrenergika přírodní, organismu vlastní) - **dopamin** (2-(3,4-dihydroxyfenyl)ethanamin, DOPAMIN, TENSAMIN, CARDIOSTERIL), **noradrenalin (norepinefrin)** (2-amino-1-(3,4-dihydroxyfenyl)ethanol, NORADRENALIN, ARTERENOL) a **adrenalin (epinefrin)** (1-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-(methylamino)ethanol, ADRENALIN). Uvedené látky se podávají v případech akutních srdečních nedostatečností a zástav srdeční činnosti, různých forem šoku, těžkých hypotenzí apod. S ohledem na použití v akutních případech a s ohledem na rychlou biodegradaci se zmíněné katecholaminy podávají výhradně intravenózně.

Dopamin se připravuje z nitrilu **7-165** (meziprojektu syntézy karbidopy **7-164**, viz odd. 7.6), který katalytickou hydrogenací poskytne amin **8-1**. Posledním stupněm syntézy je deprotekce hydroxylových skupin účinkem bromovodíku (schéma 8.2).

¹ β -Fenethylaminy, které nemají aromatické jádro substituováno hydroxylovými skupinami (zejména v poloze 3), nemohou být biotransformovány mechanismem, jehož prvním stupněm je methylace hydroxylové skupiny v poloze 3 účinkem katechol-O-methyltransferasy (COMT).

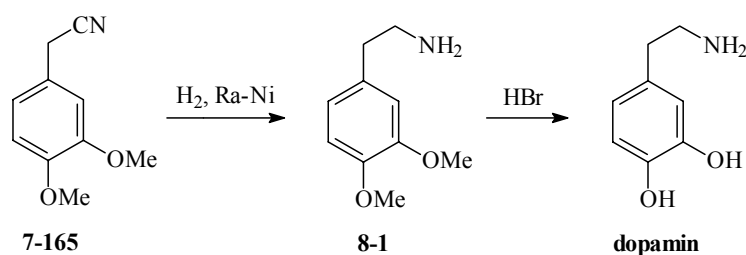


Schéma 8.2 Syntéza dopaminu

Syntéza **epinefrinu (adrenalinu)** vychází z pyrokatecholu, který po acylaci chloracetylchloridem, substituci chloru methylaminem a redukcí aminoketonu **8-2** poskytne racemický adrenalin. Přírodní (*R*)-(-)-isomer, který je dvakrát až třikrát účinnější než racemát, lze připravit štěpením racemátu L-(+)-vinnou kyselinou. (*S*)-(+)-Adrenalin zbylý po štěpení lze recyklovat oxidací na keton **8-2** (schéma 8.3).

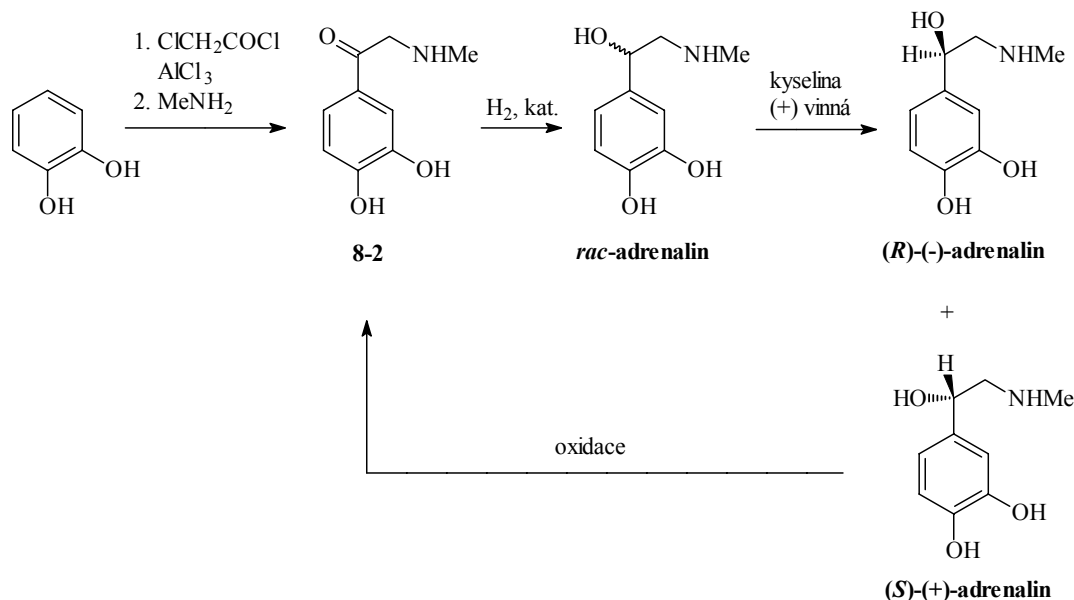


Schéma 8.3 Syntéza adrenalinu (epinefrinu)

Racemický **noradrenalin** se získá adicí kyanovodíku na veratrový aldehyd **8-3**, redukcí vzniklého kyanhydrinu **8-4** a deprotekcí fenolických hydroxylových skupin kyselinou bromovodíkovou. Podobně jako v předchozím případě lze z racemátu získat účinnější levotočivý (*R*)-isomer štěpením kyselinou (+)-vinnou (schéma 8.4). Stejně tak lze racemizovat (*S*)-(+)-adrenalin odpadající ze štěpení oxidací na odpovídající keton a redukcí zpět na racemický noradrenalin.

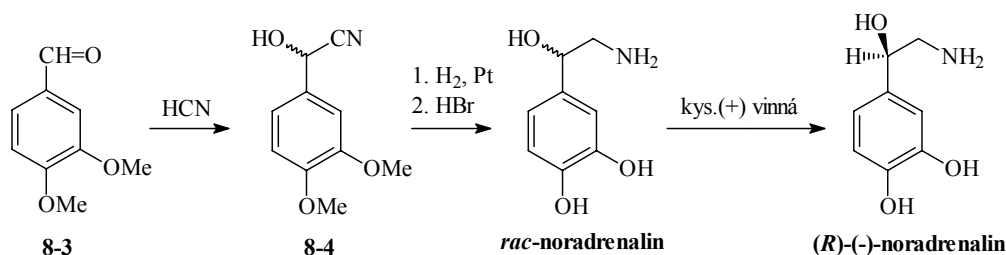


Schéma 8.4 Syntéza noradrenalinu (norepinefrinu)

Působení uvedených endoadrenergik (dopaminu, noradrenalinu a adrenalinu) není selektivní, neboť jde o univerzální neurotransmitéry, stimulující všechny typy adrenergických receptorů. Na rozdíl od nich **α -exoadrenergika** (syntetická analoga přirozených adrenergik) vykazují vyšší selektivitu vůči α -receptorům. Jejich vasokonstrikčního účinku se využívá v případech hypotenze a překrvení sliznic. V očním lékařství se používají k vyvolání mydriázy (rozšíření zornice) pro diagnostické účely. Jako příklady uvádíme **metaraminol (8-5)**, (1*R*,2*S*)-2-amino-1-(3-hydroxyfenyl)propan-1-ol, PRESSONEX), **methoxamin (8-6)**, 2-amino-1-(2,5-dimethoxyfenyl)propan-1-ol, ROLINEX, VASOXINE) a **fenylefrin (8-7)**, (R)-(-)-1-(3-hydroxyfenyl)-2-methylaminoethanol, NEO-SYNEPHRIN, součást kombinovaných přípravků COLDREX, RHINOPRONT, RHINOTUSSAL).

Metaraminol **8-5** lze připravit z propiofenonu, který se převede obvyklým způsobem na 1-(3-hydroxyfenyl)propan-1-on (**8-8**). Po benzylaci hydroxylové skupiny se nitrosuje methylenová skupiny v α -poloze ke karbonylu a vzniklý α -isonitrosoketon **8-9** se zredukuje na α -aminoalkohol. Následuje hydrogenolýza chránící benzylové skupiny a rezoluce pomocí kyseliny L-(+)-vinné. Alternativní postup využívá fermentačního způsobu přípravy ketolu **8-10**, při kterém vzniká stereoisomer s požadovanou konfigurací *R* (jde o analogii se syntézou (-)-efedrinu **7-125a** - viz odst. 7.4.4, schéma 7.48). Následuje redukční aminace a separace vzniklých diastereoisomerů krystalizací (schéma 8.5).

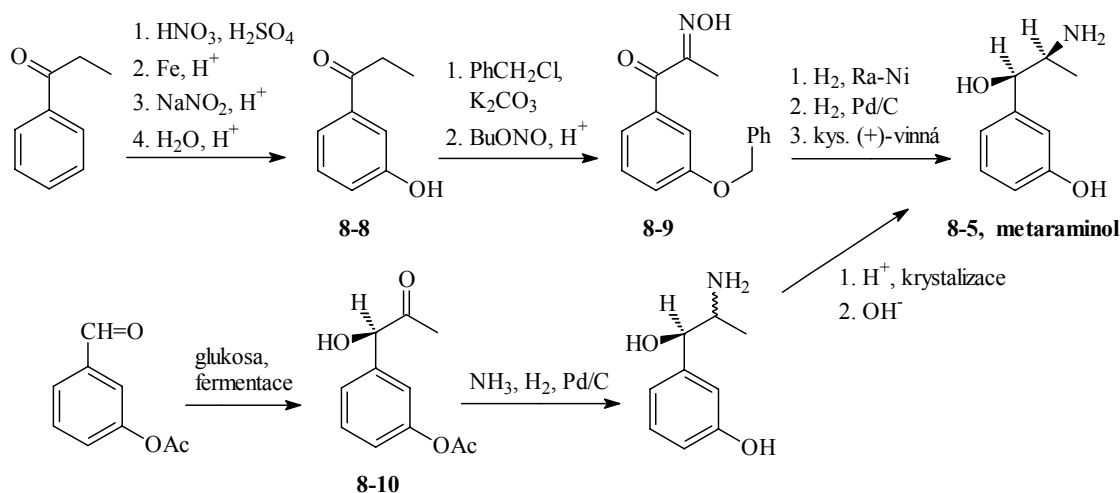


Schéma 8.5 Synthéza metaraminolu 8-5

Obdobně se připravuje i methoxamin **8-6**. Acylací dimethyletheru hydrochinonu se získá propiofenon **8-11**, který se methylnitrem připravovaným *in situ* převede na isonitrosoderivát **8-12**. Ten se hydrogenuje na palladiu na příslušný aminoketon. Posledním stupněm syntézy je redukce karbonylové skupiny na hydroxylovou (schéma 8.6).

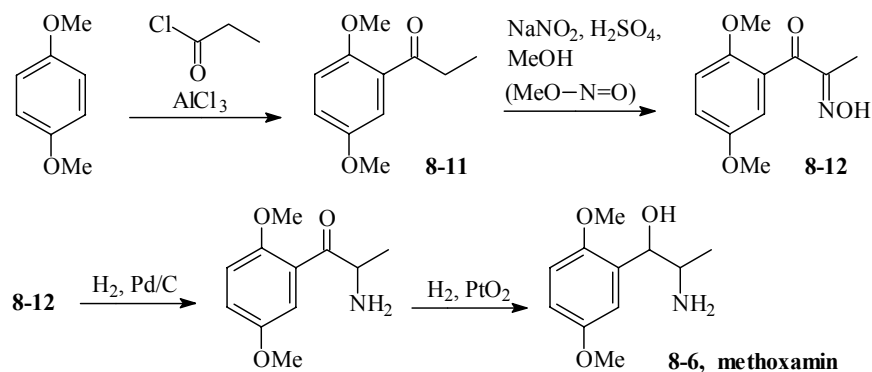


Schéma 8.6 Syntéza methoxaminu **8-6**

Fenylefrin **8-7** se připravuje z 3-(benzyloxy)benzaldehydu. Ten se převede Reformatského reakcí na ester β -hydroxykyseliny **8-13** a dále pak na hydrazid **8-14**, který se podrobí Schmidovu odbourávání. Přechodně vznikající isokyanát **8-15** intramolekulárně cyklizuje na oxazolidin-2-on **8-16**, který po *N*-methylaci a hydrolýze kyselinou bromovodíkovou (probíhá zároveň hydrolýza karbamátu i odštěpení chránicí benzylové skupiny) poskytne racemický fenylefrin **8-7**, jehož rezolucí lze získat (*R*)-stereoisomer (schéma 8.7). Fenylefrin **8-7** lze připravit i výše uvedeným nitrosačním způsobem. Výhoda popsaného postupu však spočívá v tom, že se dusík spolehlivě alkyluje pouze jedním methylem.

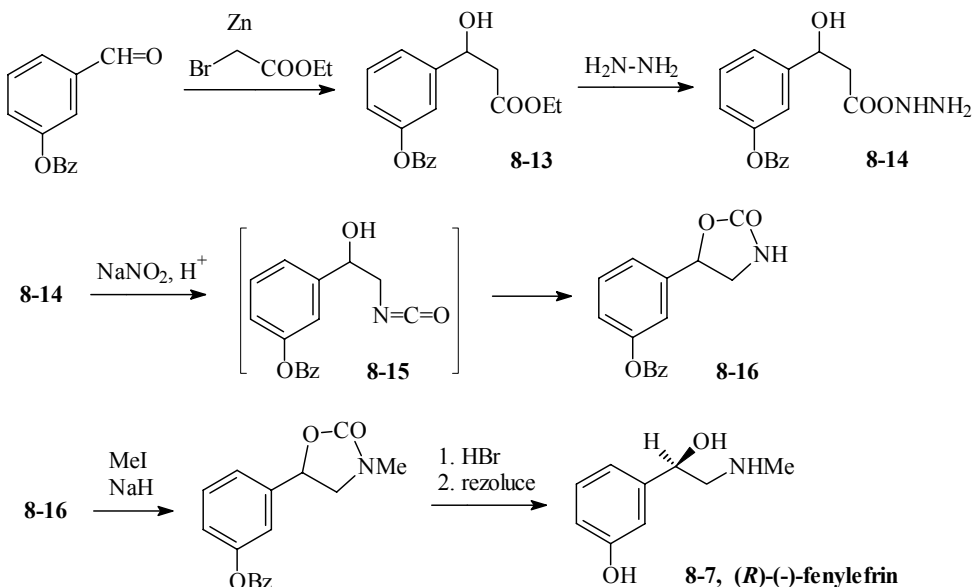


Schéma 8.7 Syntéza fenylefrinu **8-7**

8.1.2 α_2 -Adrenergika

α_2 -Adrenergika bývají často uváděna jako tzv. nepřímá antiadrenergika (adrenolytika), neboť stimulace α_2 -adrenergických receptorů v řídicí části vegetativního nervového systému potlačuje zpětnou vazbou uvolňování noradrenalinu v periférii (viz úvodní část odd. 8.1). α_2 -Adrenergika se používají jako antihypertenziva (viz odd. 11.4). Nejvýznamnějšími zástupci této skupiny jsou **methyldopa**¹ (**8-17**, (*S*)-(-)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-amino-2-methylpropanová kyselina, DOPEGYT, ALDOMET) a **klonidin** (**8-18**, *N*-(2,6-dichlorfenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amin, HAEMITON, CATAPRESAN).

Methyldopa **8-17** se připravuje z (3,4-dimethoxyfenyl)acetonitrilu, který kondenzací s ethyl-acetátem, hydrolýzou a ketonotvorným štěpením poskytne keton **8-19**. Ten s kyanidem draselným a uhličitánem amonným cyklizuje na hydantoin **8-20**, jehož hydrolýza poskytne racemickou aminokyselinu **8-21**. L-Methyldopa **8-17** se získá z kyseliny **8-21** její acetylací, rezolucí vzniklého *N*-acetylderivátu a následnou deprotekcí kyselinou bromovodíkovou – současně se odstraní jak *N*-acetylová skupina, tak methylové skupiny z fenolických hydroxylů (schéma 8.8).

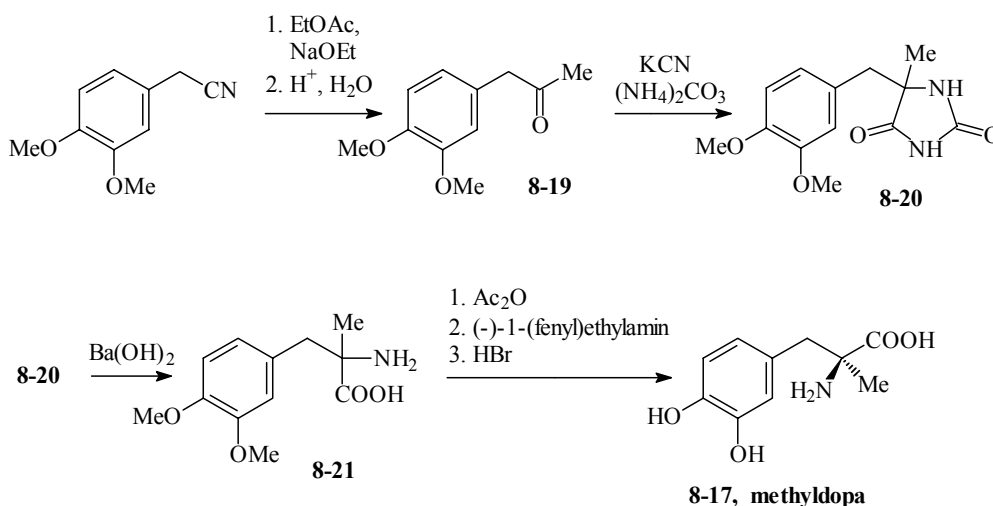


Schéma 8-8 Syntéza methyldopy **8-17**

Syntéza klonidinu **8-18** vychází z 2,6-dichloranilinu, který adicí na thiokyanatan amonný poskytne derivát thiomocoviny **8-22**. Jeho alkylací methyljodidem vznikne *S*-thiouroniová sůl **8-23**, která s ethylendiaminem cyklizuje na požadovaný produkt **8-18** (schéma 8.9).

¹ Dříve se předpokládalo, že methyldopa **8-17** je v organismu transformována na α -methylnoradrenalin (nordefrin), který je účinným agens. Poslední výzkumy naznačují, že sama methyldopa **8-17** je α_2 -adrenergikem (viz lit. [2], str. 113).

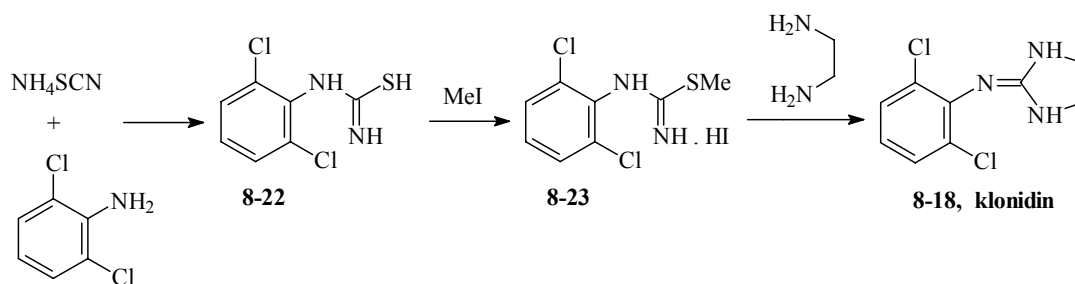


Schéma 8-9 Syntéza klonidinu 8-18

8.1.3 β_1 -Adrenergika

β_1 -Adrenergika podporují především srdeční činnost (zvýšení kontraktility srdečního svalu a frekvence stahů). Dále působí na hladké svalstvo cév (vasodilatancia). Pro tyto účinky se používají při léčení srdečních nedostatečností, infarktu myokardu a anginy pectoris (odd. 11.3 a 11.4). Kromě již dříve zmíněného dopaminu do této skupiny léčiv patří **oxyfedrin** (8-24, (2'R,1'S)-3-[[2-(fenyl-2-hydroxy-1-methyl)ethyl]-amino]-1-(3-methoxyfenyl)-1-propanon, ILDAMEN, MYOFEDRIN) a poměrně nové preparáty **dobutamin** (8-25, ($\pm$)-4-[2-[[3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]amino]-ethyl]-1,2-benzendiol, DOBUTREX, INOTREX) a **ibopamin** (8-26, 4-[2-(methyl-amino)ethyl]-1,2-fenylendiisobutyrate, INOPAMIL, SCANDIN).

Oxyfedrin 8-24 se připravuje Mannichovou reakcí z (1R,2S)-(-)-norefedrinu, paraformaldehydu a *m*-methoxyacetofenonu (schéma 8.10).

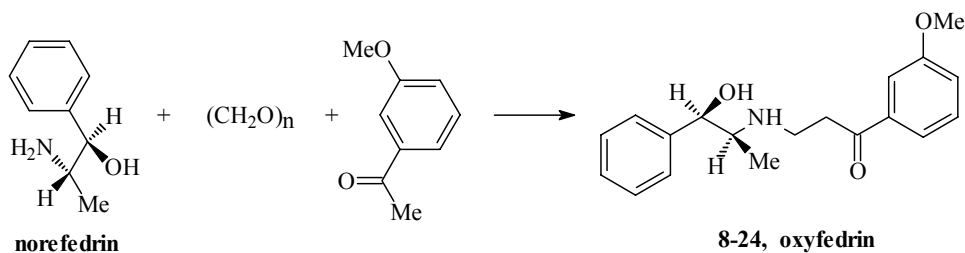


Schéma 8.10 Syntéza oxyfedrinu 8-24

Syntéza dobutaminu 8-25 vychází z anisolu. Jeho acylací chloridem kyseliny *trans*-2-butenové (krotonoylchloridem), Michaelovou adicí homoveratrylaminu 8-27 na vzniklý butenon 8-28 a redukcí karbonylové skupiny podle Clemmense na se připraví amin 8-29, který demethylací fenolických hydroxylových skupin bromovodíkem poskytne dobutamin 8-25 (schéma 8.11).

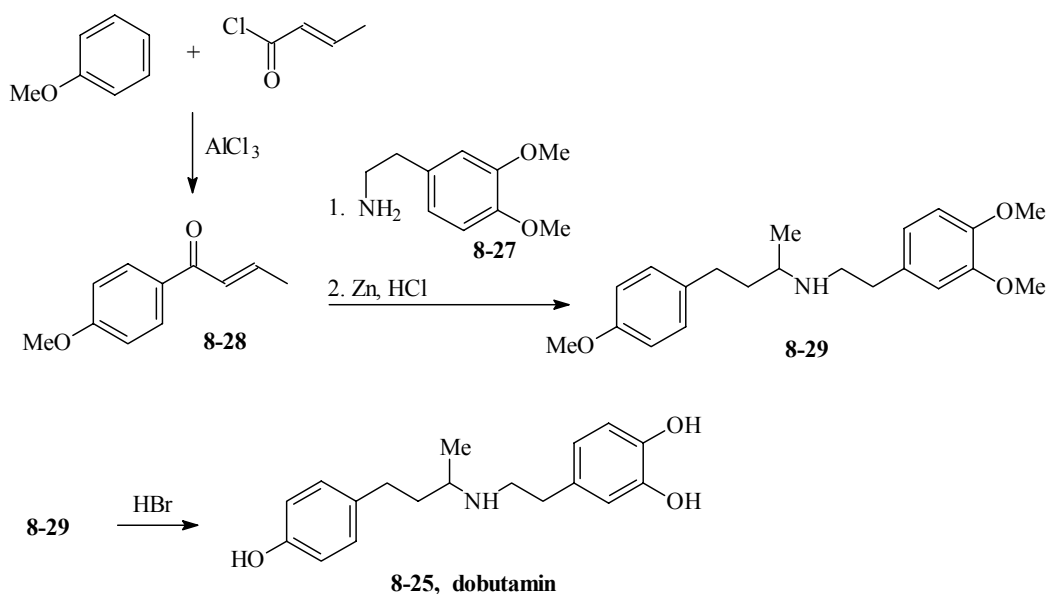


Schéma 8.11 Syntéza dobutaminu **8-25**

Ibopamin **8-26** se připravuje z epininu (*N*-methyldopaminu, deoxyadrenalinu) **8-30**, který se acyluje 2-methylpropanoylchloridem (isobutyrylchloridem) v dioxanu v přítomnosti chlorovodíku (schéma 8.12). Protonizace aminoskupiny chlorovodíkem brání nežádoucí *N*-acylaci.

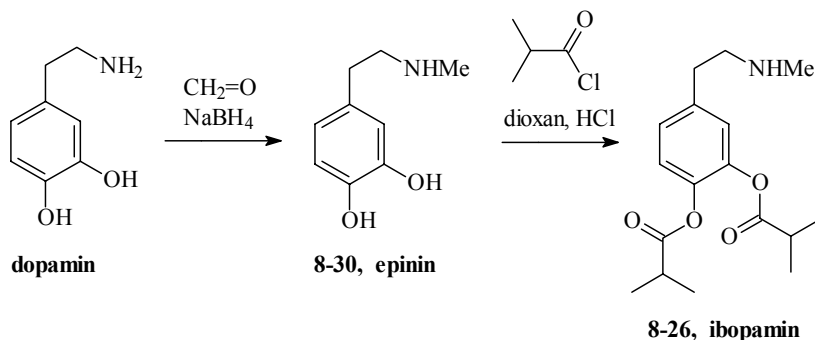


Schéma 8.12 Syntéza ibopaminu **8-26**

8.1.4 β_2 -Adrenergika

Nejvýznamnější skupinou mezi β -adrenergiky (co do počtu látek, i co do terapeutického významu) jsou β_2 -adrenergika, která pro své bronchodilatační účinky nacházejí uplatnění především v terapii průduškového astmatu. Na rozdíl od β_1 -adrenergik, vyznačujících se delším řetězcem na dusíku, jsou β_2 -adrenergika *N*-substituována sekundární či terciární alkylovou skupinou.

První známou látkou této skupiny byl **isoprenalin (8-31)**, 4-[1-hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]-1,2-benzendiol, ISUPREL, EUSPIRAN, ALEUDRIN). Jde vlastně o homolog adrenalinu (epinefrinu), a proto se syntetizuje zcela analogicky. (schéma 8.13).

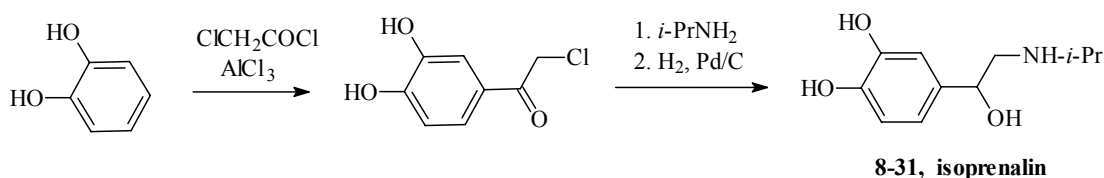


Schéma 8.13 Syntéza isoprenalinu **8-31**

Vyšší metabolickou stabilitu než uvedené deriváty pyrokatecholu, a tím i delší dobu účinku vykazují deriváty resorcinolu. Mohou být proto podávány i perorálně. Jak již bylo dříve uvedeno, jde o důsledek nižší aktivity katechol-*O*-methyltransferasy (COMT) vůči tomuto typu látek. Jako zástupce této skupiny uvádíme **orciprenalin (metaproterenol) (8-32)**, 5-[1-hydroxy-2-[(1-methylethyl)amino]ethyl]-1,3-benzendiol, ALUPENT, ALOTEC). Výchozí látkou je 3,5-diacetoxyacetofenon, který se bromem převede na příslušný fenacylbromid. Ten se po substituci isopropylaminem a hydrolyze chránících acetylových skupin redukuje vodíkem na palladiu (schéma 8.14).

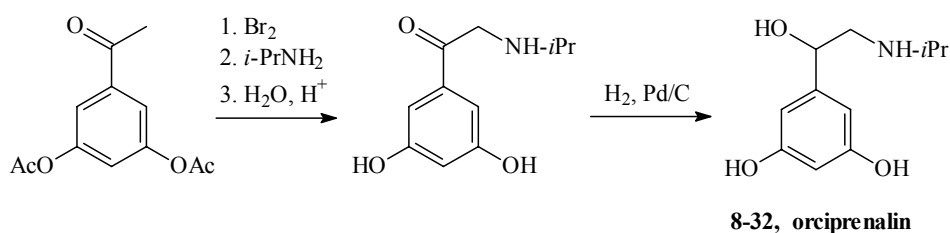


Schéma 8.14 Syntéza orciprenalinu **8-32**

Ještě stabilnější a zároveň i účinnější jsou látky, které mají fenolický hydroxyl v poloze 3 nahrazen skupinou hydroxymethylovou. Jako příklad může posloužit **salbutamol (8-33a)**, synonymum **arbuterol**, α^1 -[[[(1,1-dimethylethyl)amino]methyl]-4-hydroxy-1,3-benzendimethanol, SALMOL, APSOMOL, SULTANOL, VENTOLIN). **Levarbuterol 8-33b** (XOPENOX) je *R*-isomerem salbutamolu **8-33a**. Zavedení levarbuterolu **8-33b** je jedním z příkladů tzv. *chiral switches*, které byly zmíněny v odst. 4.1.1. Náhradou *terc*-butylové skupiny v salbutamolu **8-33a** za vysoce lipofilní skupinu (4-fenylbutoxy)hexylovou se získá **salmeterol (8-33c)**, α^1 -[[[6-(4-fenyl-butoxy)-hexyl]amino]methyl]-4-hydroxy-1,3-benzendimethanol, SERETIDE, SEREVENT). Salmeterol **8-33c** je dlouhodobě působící β_2 -agonista podávaný pacientům s chronickým astmatem (je vhodný zejména v případech perzistentního nočního astmatu). Salbutamol **8-33a** i salmeterol **8-33c** lze připravit acylací methyl-salicylátu chloracetylchloridem, nukleofilní substitucí chloru příslušným *N*-benzylovaným aminem a

redukcí karboxylu a fenonového karbonylu. Posledním stupněm syntézy je hydrogenolytické odstranění chránicí benzylové skupiny (schéma 8.15).

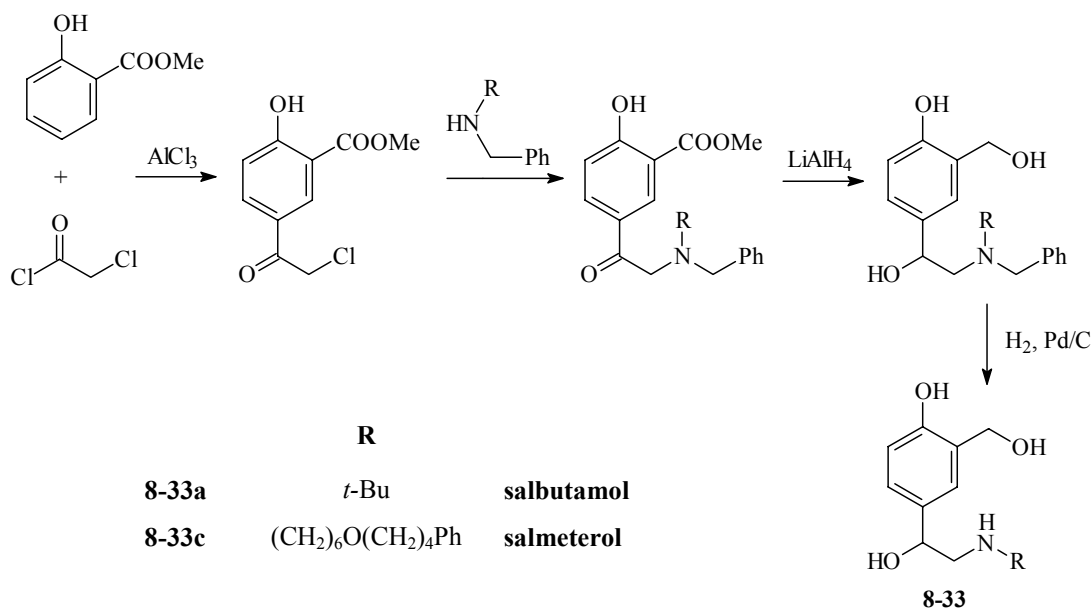


Schéma 8.15 Syntéza salbutamolu **8-33a** a salmeterolu **8-33b**

Z novějších β_2 -adrenergik, která se vyznačují se vysokou selektivitou vůči β_2 -adrenergním receptorům, jmenujeme alespoň **formoterol (8-34)**, *N*-[2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[[2-(4-methoxyfenyl)-1-methylethyl]amino]ethyl]fenyl]formamid, FORADIL, OXIS TURBOHALER) a **klenbuterol (8-35)**, 1-(4-amino-3,5-dichlorfenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]ethanol, BRONCODIL, CONTRASPASMIN, SPIROPENT).

Syntéza formoterolu **8-34** vychází z amfetaminového derivátu **8-36** dostupného třístupňovou syntézou z 4-methoxyfenylacetonitrilu (resp. pětistupňovou syntézou z anisolu) a substituovaného fenacylbromidu **8-37**, který lze připravit čtyřstupňovou syntézou z fenolu. Substitucí bromu ve fenacylbromidu **8-37** amfetaminovým derivátem **8-36** se získá aminoketon **8-38**. Ten se postupně redukuje borohydridem (redukce karbonylu) a železem (redukce nitroskupiny). Vzniklý aminoderivát **8-39** reaguje s kyselinou mravenčí na formamid **8-40**, který debenzylací fenolického hydroxylu a aminoskupiny poskytne formoterol **8-34** (schéma 8.16).

Klenbuterol **8-35** se připravuje z *p*-nitroacetofenonu, který se postupně převede reakcí s bromem na odpovídající fenacylbromid a poté reakcí s *tert*-butylaminem na aminoketon **8-41**. Následuje redukce nitroskupiny na aminoderivát **8-42** a jeho chlorace do obou *ortho* poloh k aminoskupině. Posledním stupněm syntézy je redukce karbonylové skupiny (schéma 8.17).

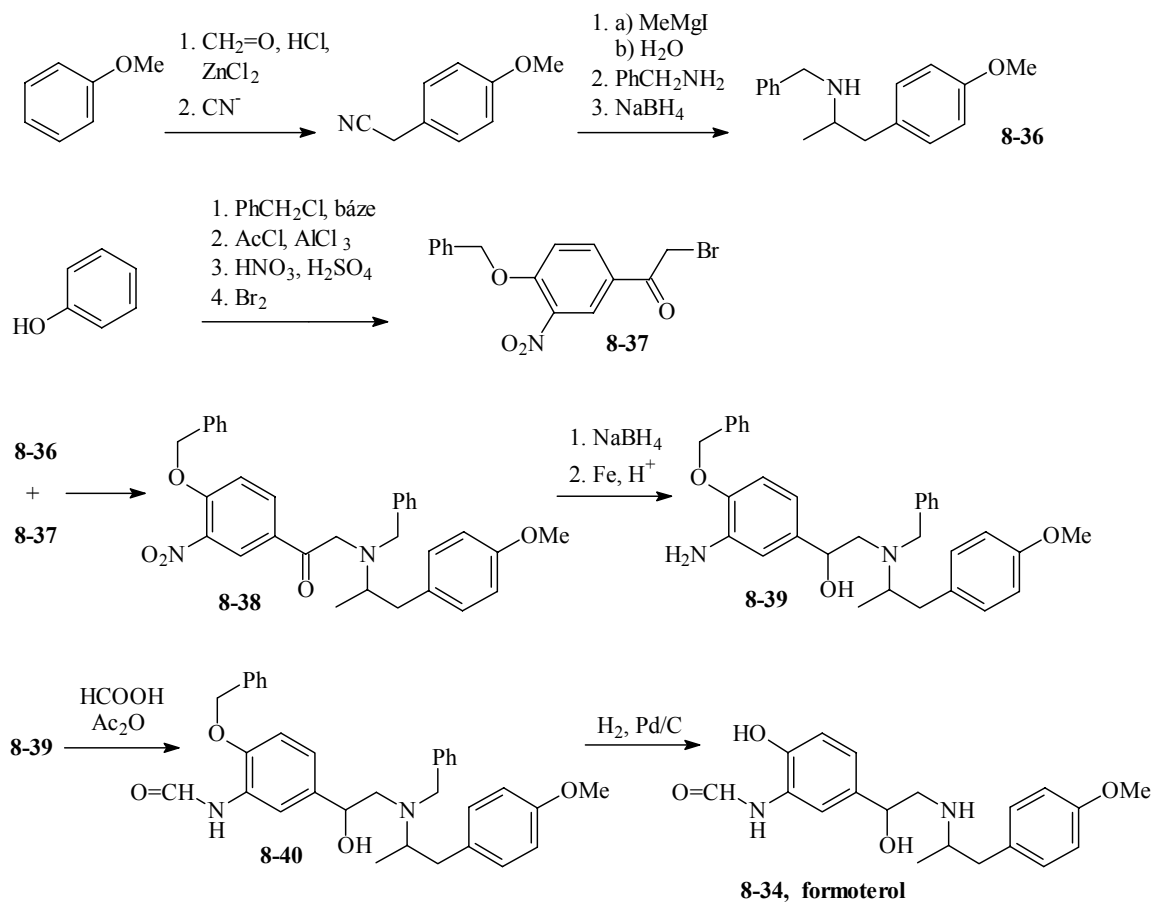


Schéma 8.16 Syntéza formoterolu **8-34**

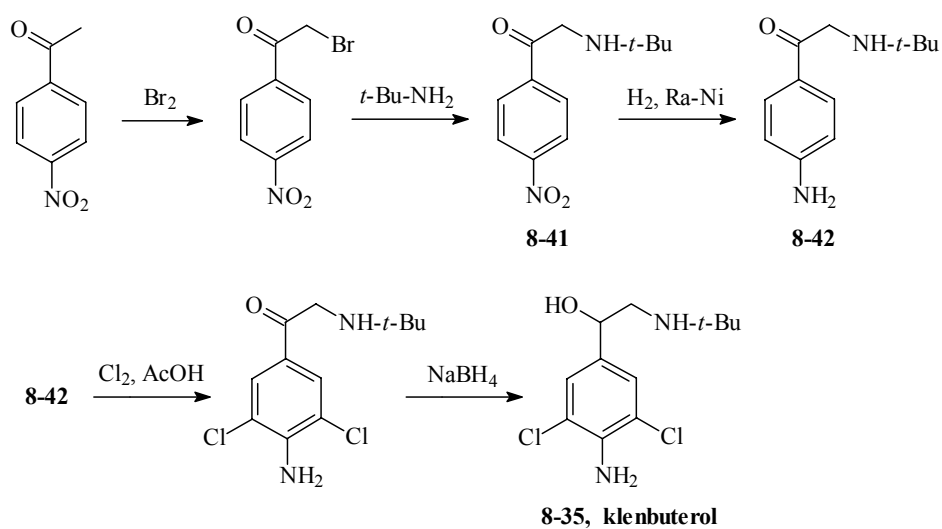


Schéma 8.17 Syntéza klenbuterolu **8-35**

8.1.5 Nepřímá adrenergika

Nepřímá adrenergika jsou látky, které sice nepůsobí přímo na adrenergní receptory, které však různými mechanismy zvyšují v oblasti receptorů koncentraci noradrenalinu a adrenalinu. Může jít o farmaka uvolňující neurotransmitéry ze zásobních vesíků nebo brzdí jejich zpětné ukládání. Jako příklad lze uvést tzv. budivé aminy **amfetamin 7-122** a **metafetamin 7-129** (viz odst. 7.4.4); jejich využívání k terapeutickým účelům brání skutečnost, že se jedná o návykové látky. Další skupinu nepřímých adrenergik představují inhibitory MAO využívané však především jako antidepresiva (viz odst. 7.4.2.2).

8.2 Antiadrenergika

Antiadrenergika (sympatolytika, adrenolytika) jsou látky, které vykazují v cílových orgánech opačné účinky než neurotransmitéry katecholaminového typu. Podle mechanismu účinku se antiadrenergika dělí na **přímá**, blokující přímo adrenergní receptory, a **nepřímá**, zasahující do biosyntézy katecholaminů, do procesu jejich uvolňování či zpětného ukládání do presynaptických zakončení sympatiku. Podle selektivity k typu receptoru se dělí na **α -antiadrenergika** a **β -antiadrenergika**. Na rozdíl od adrenergik (zejména přímých), jejichž struktury do značné míry připomínají struktury přirozených katecholaminů adrenalinu a noradrenalinu, představují antiadrenergika soubor sloučenin značně rozdílných strukturních typů.

8.2.1 α -Antiadrenergika

V této skupině léčiv zauímají dominantní postavení námelové alkaloidy (viz odd. 7.7). Přírodní i polosyntetické námelové alkaloidy vykazují bohatou paletu účinků, neboť nespecificky antagonizují prakticky všechny α -adrenergní receptory. Jejich vasodilatačních účinků se využívá při poruchách periferního prokrvení. Vasodilatace v periférii vede k poklesu tlaku krve, a proto někdy bývají námelové alkaloidy součástí kombinovaných antihypertenziv. Kromě toho se používají jako uterotonika a antimigrenika (viz odd. 7.7).

Ergometriny jsou jednoduché amidy kyseliny lysergové **7-178** získávané polosyntetickou cestou z této kyseliny (schéma 8.18). Takto se připravují např. **ergometrin (8-43a, [8 α (S)]-9,10-didehydro-*N*-(2-hydroxy-1-methylethyl)-6-methylergolin-8-karboxamid)** a **methylelrgometrin (8-43b, [8 α (S)]-9,10-didehydro-*N*-(2-hydroxy-1-ethylethyl)-6-methylelrgolin-8-karboxamid)** používané jako uterotonika. *N,N*-Diethylamid kyseliny lysergové (LSD) **7-151** je však psychodysleptikum s halucinogenními účinky (viz odst. 7.4.6).

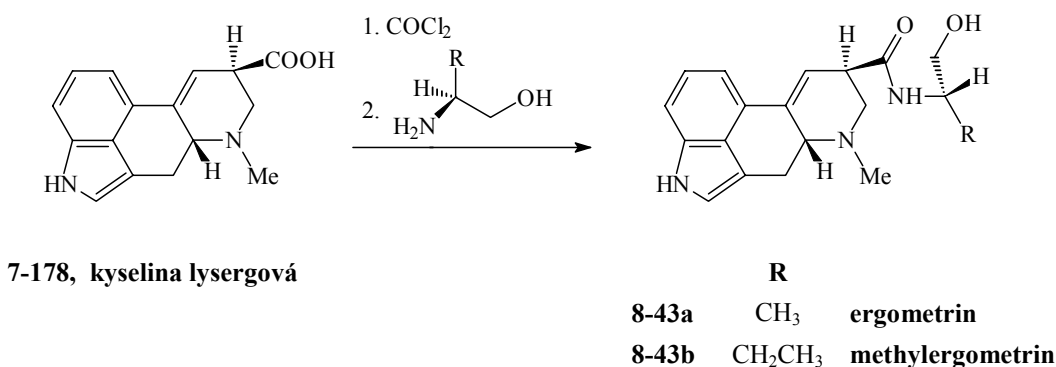


Schéma 8.18 Syntéza ergometrinu **8-43a** a methylethergometrinu **8-43b**

Antiadrenergika, která selektivně antagonizují α_1 -receptory, se používají jako antihypertenziva (viz odd. 11.4). Do této skupiny léčiv patří především deriváty chinazolinu, jako **prazosin (8-44a)**, 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-[(furan-2-yl)carbonyl]piperazin, DEPRAZOLIN, MINIPRESS) a **terazosin (8-44b)**, 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-[(tetrahydrofuran-2-yl)karbonyl]piperazin, HYTRIN, KORNAM) a derivát uracilu **urapidil (8-45)**, 6-[3-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)-propylamino]-1,3-dimethylpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, EBRANTIL).

Prazosin **8-44a** a terazosin **8-44b** se připravují z kyseliny 2-amino-4,5-dimethoxybenzoové, která s natrium-kyanátem cyklizuje na 6,7-dimethoxychinazolin-2,4-diol (**8-46**). Ten se převede reakcí s roztokem oxidu fosforečného ve fosforoxytrichloridu na 2,4-dichlor-6,7-dimethoxychinazolin (**8-47**). Následuje substituce chloru v poloze 4 amoniakem a chloru v poloze 2 piperazidem kyseliny furan-2-karboxylové (**8-48a**), resp. piperazidem kyseliny tetrahydrofuran-2-karboxylové (**8-48b**) vedoucí k prazosinu **8-44a**, terazosinu **8-44b**. Piperazid **8-48a** se získá acylací piperazinu chloridem kyseliny furan-2-karboxylové, piperazid **8-48b** hydrogenací furanového jádra v piperazidu **8-48a** (schéma 8.19).

Syntéza urapidilu **8-45** je znázorněna ve schématu 8.20. 1,3-Dimethylbarbiturová kyselina **8-49** získaná kondenzací *N,N'*-dimethylmočoviny s diethyl-propandioátem se převede reakcí s chloridem fosforečným na 6-chlor-1,3-dimethyluracil (**8-50**). Nukleofilní substitucí atomu chloru 3-aminopropanolem se získá 1,3-dimethyl-6-(3-hydroxypropyl)amino)uracil (**8-51**), který reakcí s chloridem thionylu poskytne odpovídající chlorderivát **8-52**. Ten reakcí s 1-(2-methoxyfenyl)piperazinem v přítomnosti báze poskytne urapidil **8-45**.

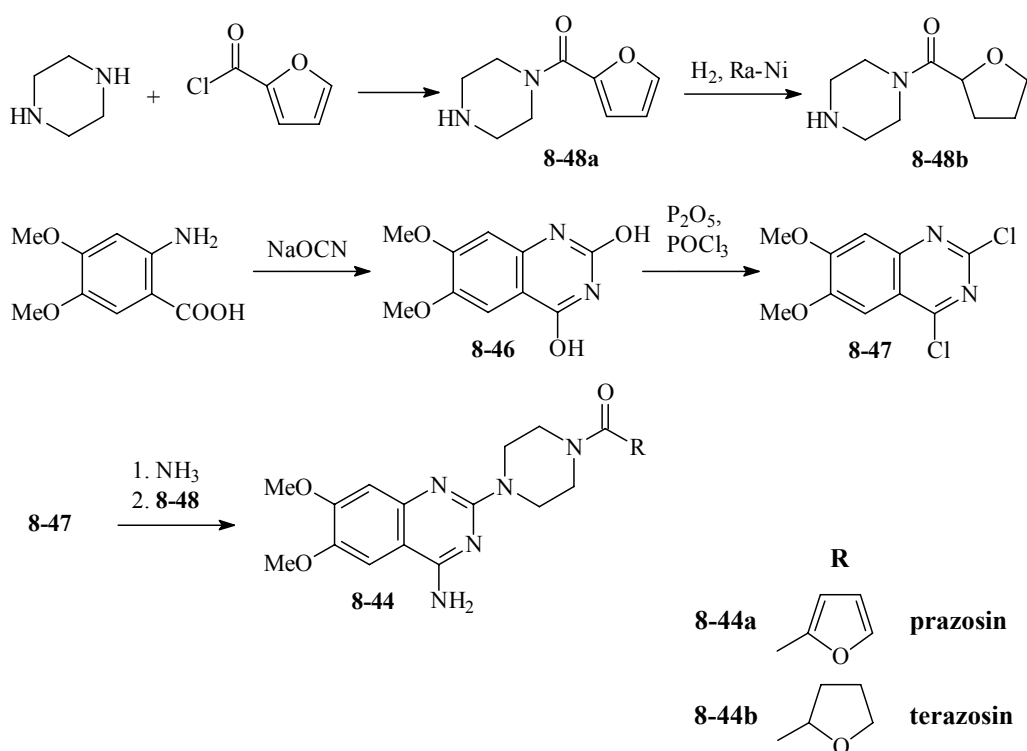


Schéma 8.19 Syntéza prazosinu **8-44a** a terazosinu **8-44b**

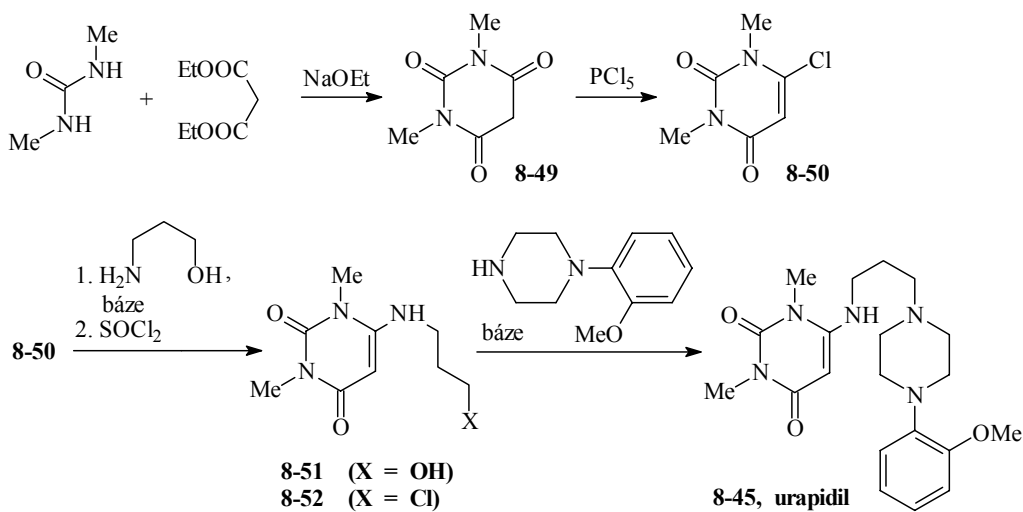


Schéma 8.20 Syntéza urapidilu **8-45**

8.2.2 β -Antiadrenergika

Na rozdíl od α -antiadrenergik se struktury blokátorů β -adrenergických receptorů podstatně více podobají struktuře přirozených agonistů. Působením β -blokátorů se především potlačuje stimulační vliv katecholaminů na srdeční činnost; dochází tedy ke snížení síly a frekvence srdečních kontrakcí. Používají se jako antihypertenziva (v kombinaci s dalšími látkami), dále při angině pectoris¹ a srdečních arytmiích.

Nejpočetnější skupinu β -antiadrenergik tvoří **aryloxyaminopropanoly**. Nalezneme mezi nimi jak neselektivní β -adrenolytika, která působí prakticky na všechny typy β -adrenergických receptorů, tak kardioselektivní β_1 -blokátory.

Neselektivními β -adrenolytiky jsou např. **propranolol (8-53a)**, 1-[(1-methylethyl)amino]-3-(1-naftyloxy)propan-2-ol, (INDERAL), používaný při angině pectoris, srdečních arytmiích a hypertenzi a **metipranolol (8-53b)**, 4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]-2,3,6-trimethylfenol 1-acetát, (TRIMEPRANOL), který je původním českým preparátem, vyvinutý, ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii v Praze.

Některé z aryloxyaminopropanolů sice působí jako kompetitivní antagonisté přirozených katecholaminů, přesto vykazují částečnou adrenergní (sympatomimetickou) aktivitu. Ukazuje se, že tato kombinace je velmi výhodná z terapeutického hlediska, neboť se takto potlačí řada nežádoucích vedlejších účinků. Uvedené vlastnosti mají např. **alprenolol (8-53c)**, 1-[(1-methylethyl)amino]-3-[2-(2-propenyl)fenoxy]propan-2-ol, (APTIN, APLLOBAL) a **pindolol (8-53d)**, 1-(1*H*-indol-4-yloxy)-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol, (VISKEN).

Kardioselektivními β_1 -blokátory bez vlastní adrenergické aktivity jsou např. **metoprolol (8-53e)**, 1-[4-(2-methoxyethyl)fenoxy]-3-[(1-methylethyl)amino]propan-2-ol, (BELOC, LOPRESOR, VASOCARDIN) a **atenolol (8-53f)**, 4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]fenylacetamid, (TENORMIN) používané při hypertenzích, poruchách srdečního rytmu a angině pectoris.

Jako příklady selektivních β_1 -blokátorů s částečnou vlastní sympatomimetickou aktivitou uvádíme **acebutolol (8-53g)**, *N*-[3-acetyl-4-[2-hydroxy-3-[(1-methylethyl)amino]propoxy]fenyl]butanamid, (ACECOR, SECTRAL) a **celiprolol (8-53h)**, *N'*-[3-acetyl-4-[3-[(1,1-dimethylethyl)amino]-2-hydroxypropoxy]fenyl]-*N,N*-diethylmočovina, (SELECTOL, TENOLOC).

Aryloxyaminopropanoly **8-53** se syntetizují obecným postupem uvedeným ve schématu 8.21. Nukleofilní substitucí chloru v 2-(chlormethyl)oxiranu (epichlorhydrinu) příslušným fenolátem vznikne 2-(aryloxy)oxiran **8-54**. Nukleofilním otevřením oxiranu aminem (ve většině případů isopropylaminem) se získá odpovídající aryloxyaminopropanol **8-53**.

¹ *Angina pectoris* je bolest za hrudní kostí, spojená s pocitem úzkosti a s pocením (lat. *angere* = svírat). Objevuje se obvykle po námaze u pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční, tj. nedokrvěním srdečního svalu (z řeckého *ischein* = zadržovat, *haima* = krev). Viz odd. 11.3.

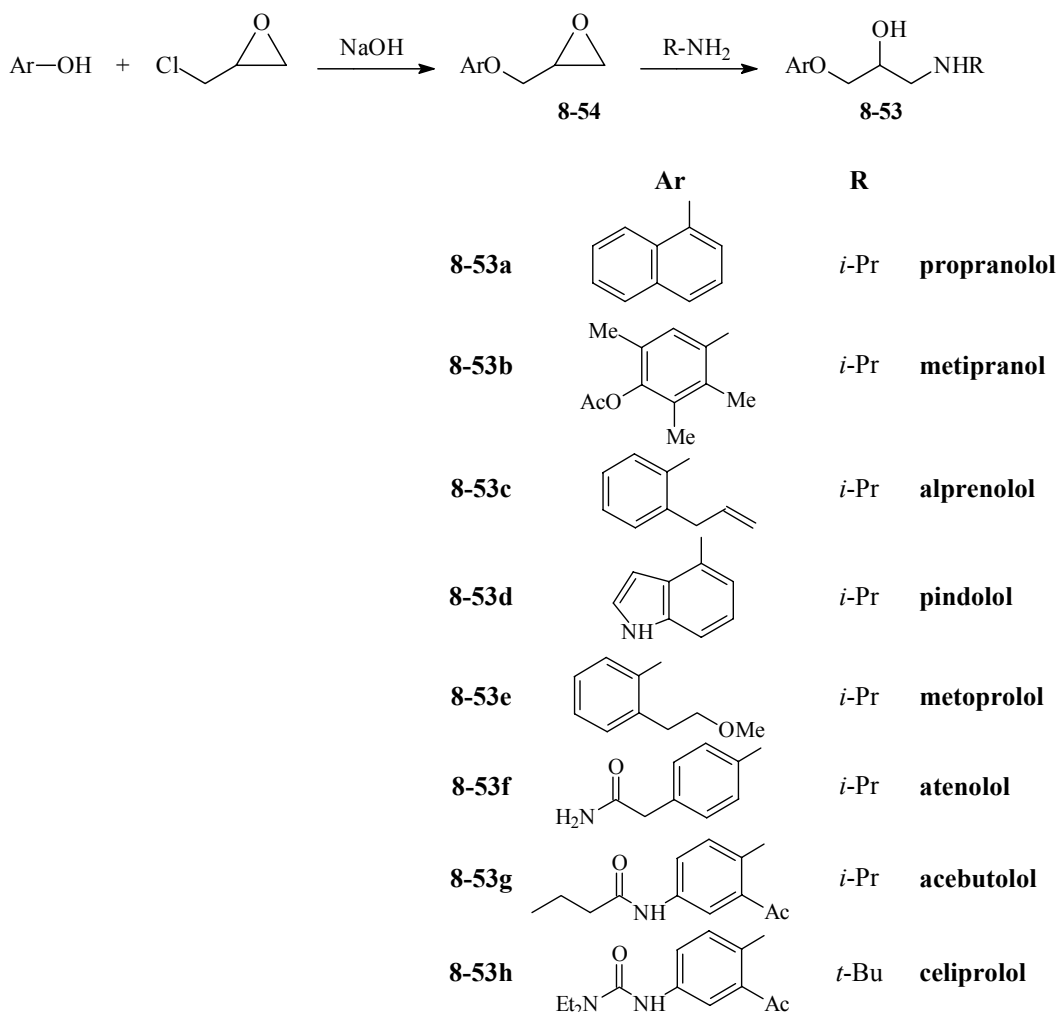
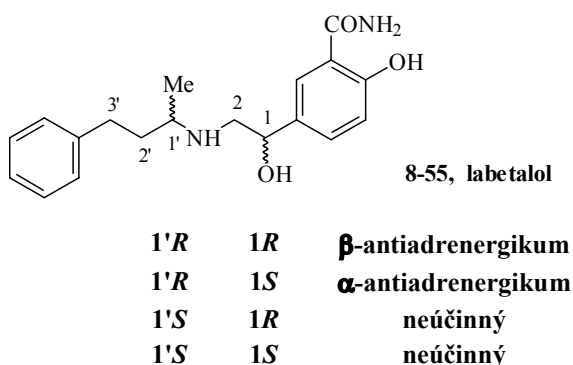


Schéma 8.21 Syntéza aryloxyaminopropanolů **8-53**

Arylethylaminy se uplatňují především jako antihypertenziva. Nejznámějším a nejpoužívanějším farmakem z této skupiny je **labetalol (8-55)**, 5-[1-hydroxy-2-[(1'-methyl-3'-fenylpropyl)amino]ethyl]salicylamid, TRANDATE, LABETALOL, LAMITOL) podávaný jako směs všech čtyř stereoisomerů (viz odst. 4.1.1). 1*R*,1'*R* Stereoisomer je β-adrenolytikem a 1*S*,1'*R* stereoisomer je α-adrenolytikem. Stereoisomery 1*S*,1'*S* a 1*R*,1'*S* jsou prakticky inaktivní. Jedná se tedy o antihypertenzivum s vyváženou α- a β-adrenolytickou aktivitou, působící jednak jako periferní vasodilatans (1*S*,1'*R*), jednak tlumící kontraktilitu srdečního svalu (1*R*,1'*R*).



Syntéza labetalolu **8-55** vychází ze salicylamidu, který Friedelovou-Craftsovou acetylací následovanou bromací acetylové skupiny poskytne odpovídající fenacylbromid **8-56**. Substitucí bromu *N*-benzyl-1-methyl-3-fenylpropanaminem a následující katalytickou hydrogenací se získá labetalol **8-55** jako směs všech čtyř stereoisomerů (schéma 8.22).

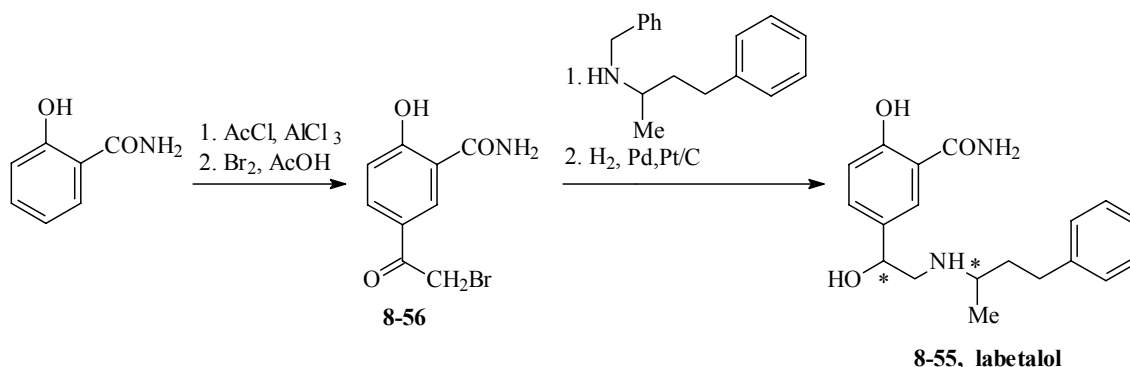


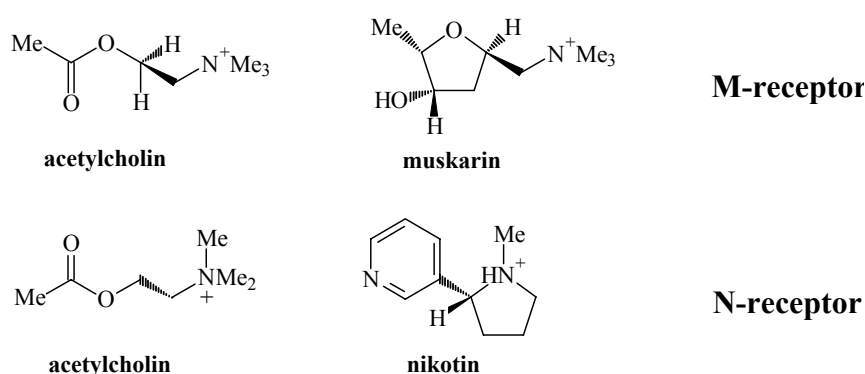
Schéma 8.22 Syntéza labetalolu **8-55**

8.3 Cholinergika

Cholinergika (parasymptomimetika, cholinomimetika) jsou látky vyvolávající v příslušných nervových zakončeních stejný účinek jako přirozený mediátor **acetylcholin**. Jak již bylo řečeno v úvodu této kapitoly, acetylcholin je nejrozšířenějším mediátorem v organismu, působícím nejen v postgangliových nervových vláknech parasympatiku, nýbrž i v pregangliových nervových vláknech parasympatiku i sympatiku. Účinky acetylcholinu jsou proto velmi různorodé a podobně široké spektrum účinků vykazují i cholinomimetika. Z hlediska mechanismu účinku se cholinomimetika dělí na **přímo působící** agonisty cholinergních receptorů a na **nepřímo působící**, zvyšující v synaptické oblasti koncentraci acetylcholinu inhibicí acetylcholinesterasy.

8.3.1 Přímá cholinergika

Při studiu cholinergního systému bylo zjištěno, že existují dva základní typy cholinergních receptorů, **muskarinový** a **nikotinový**. Jejich označení je dáno historicky, podle alkaloidů, které byly původně použity pro jejich identifikaci. **Muskarin** je alkaloid izolovaný z muchomůrky červené (*Amanita muscaria*). Muskarinové receptory se nacházejí převážně v efektorových tkáních (hladké svalstvo, srdce, exokrinní žlázy¹). **Nikotin**, alkaloid izolovaný z tabáku (*Nicotiana tabacum*), stimuluje především receptory vegetativních ganglií a nervosvalových plotének (kap. 9). Porovnáním struktur uvedených agonistů s příslušnou konformací acetylcholinu (obr. 8.2) je patrná jejich strukturní příbuznost (nikotin je uveden v protonizované formě, ve které se nachází při fyziologickém pH).



Obr. 8.2 Znázornění strukturních souvislostí mezi acetylcholinem, nikotinem a muskarinem

Muskarin a nikotin nemají praktický terapeutický význam pro svoji toxicitu. Acetylcholin má omezené použití vzhledem ke své nízké stabilitě; v krvi je rychle hydrolyzován celou řadou nespecifických esterás. Zpomalení rychlosti štěpení a zvýšení stability však lze dosáhnout modifikací jeho struktury, a to buď v cholinové (alkoholické) části nebo záměnou acetylové skupiny za karbamoyl. Jako příklady lze uvést **methacholin (8-57)**, *N*-[2-(acetyloxy)propyl]trimethylamonium-chlorid, PROVOCHOLIN), **karbachol (8-58a)**, *N*-[2-(karbamoyloxy)ethyl]trimethylamonium-chlorid, MIOSTAT) a **bethanechol (8-58b)**, *N*-[2-(karbamoyloxy)propyl]trimethylamonium-chlorid, MYOCHOLIN, MYONACHOL, UROCHOLIN). Uvedené látky našly uplatnění především v očním lékařství při léčení glaukomu² a dále při léčbě atonií³

¹ Žlázy mající vývod buď na povrch těla nebo do dutiny některého orgánu, např. žlázy potní, slinné, žlázy vylučující žaludeční šťávy apod.

² Tzv. zelený zákal (z řeckého *glukos* = zelenomodrý), jehož průvodním jevem je zvýšený nitrooční tlak. Jedním z účinků cholinergik je kontrakce zornice (mióza), při které může lépe odtékat nitrooční mok z přední oční komory; důsledkem je pokles nitroočního tlaku.

³ Pokles napětí, ochablost (z řeckého *tonos* = napětí, *a* = předpona značící zápor).

hladkého svalstva gastrointestinálního traktu a močového měchýře vznikajících někdy po celkové anestézii.

Acetylcholin se připravuje acetylací cholinu **8-59** získaného nukleofilním otevřením oxiranu trimethylaminem (schéma 8.23). Účinkem fosgenu na cholin **8-59** se získá chlorformiát, jehož amonolýza poskytne karbachol **8-58a**. Alternativní syntézu karbacholu¹ **8-58a**, použitelnou rovněž pro přípravu bethanecholu³ **8-58b**, představuje reakce chlorhydrinu **8-60** s fosgenem, následovaná amonolýzou. Chloralkylovou skupinou vzniklého karbamátu se alkyluje trimethylamin. Z chlorhydrinu **8-60b** lze připravit též methacholin **8-57**, alkylací trimethylaminu následovanou acetylací.

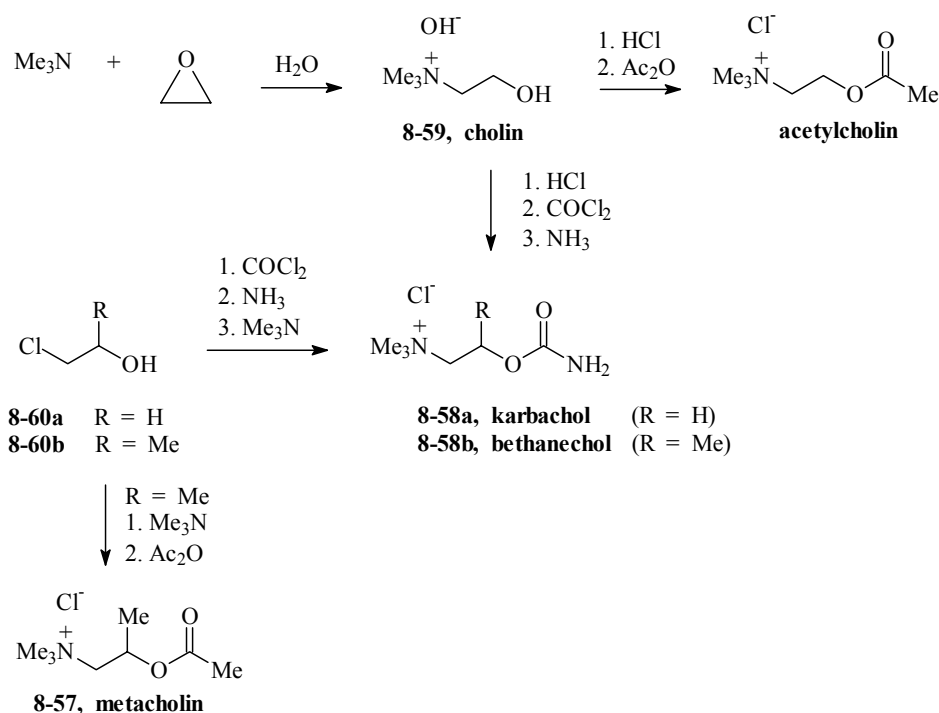


Schéma 8.23 Syntézy nepřímých cholinergik

8.3.2 Nepřímá cholinergika - inhibitory acetylcholinesterasy

Acetylcholinesterasa (AChE) patří mezi tzv. serinové hydrolasy (schéma 8.24). Nukleofilem atakujícím esterovou funkci acetylcholinu je deprotonizovaný hydroxyl aminokyseliny serinu (tzv. esteratické centrum enzymu). Vysokou afinitu acetylcholinu

¹ Ačkoliv se karbachol **8-58a** a bethanechol **8-58b** řadí většinou mezi přímá cholinergika, je otázkou, zda mechanismus jejich účinku není s ohledem na přítomnost karbamátové skupiny kombinovaný, tj. zda nedochází částečně k přenosu karbamátové skupiny na serinový hydroxyl AChE (viz odst. 8.3.2).

k enzymu zajišťuje coulombická interakce mezi kvartérním dusíkem substrátu a karboxylátovým aniontem asparagové kyseliny (tzv. anionické centrum)¹.

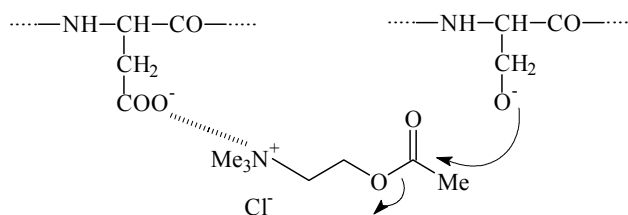


Schéma 8.24 Mechanismus štěpení acetylcholinu acetylcholinesterasou

Inhibitory acetylcholinesterasy mohou být principiálně dvojího druhu. První typ obsadí vazebné místo enzymu, a tak brání přístupu acetylcholinu. Jde tedy o kompetitivní inhibici, při které se nevytváří mezi inhibitorem a enzymem kovalentní vazba a proces je tedy vratný (reverzibilní). Druhý typ reaguje s esteratickým centrem. Vzniklá kovalentní vazba mezi inhibitorem a enzymem může být za fyziologických podmínek natolik stabilní, že se pak jedná o inhibici nevratnou (ireverzibilní).

Nejstarším známým nepřímým cholinergikem je **fysostigmin (8-61, 1,2,3,3aα,8,8aα,-hexahydro-1,3a,8-trimethylpyrrolo[2,3-b]indol-5-yl-methylkarbamát, PHYSOSTIGMIN, ANTICHOLIUM)**, který se izoluje z kalabarských bobů (*Physostigma venenosum*). Za fyziologických podmínek je protonizován na dusíku v poloze 1, a proto interaguje s vazebným místem acetylcholinesterasy. Kromě toho je jeho karbamátová skupina transesterifikována serinovým hydroxylem (schéma 8.25). Přestože v tomto případě vzniká kovalentní vazba s esteratickým centrem enzymu, nejedná se o ireverzibilní inhibici, neboť vzniklý karbamát acetylcholinesterasy se postupně za fyziologických podmínek hydrolyzuje.

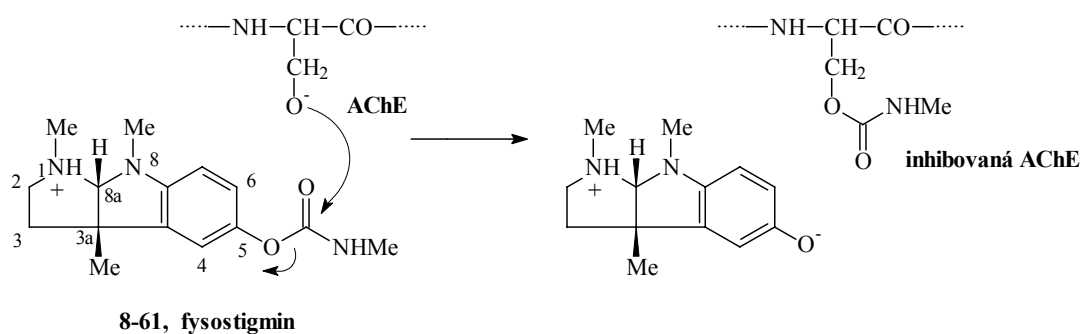


Schéma 8.25 Fysostigmin **8-61** a mechanismus jeho inhibičního účinku na acetylcholinesterasu

¹ V posledních letech se objevily úvahy o tom, zda je vazba acetylcholinu k acetylcholinesterase skutečně zprostředkována pouze jeho coulombickými interakcemi s aniontem kyseliny asparagové či zda se nejedná spíše o kation- π interakce trimethylamoniové skupiny s aromatickým jádrem fenylalaninu. Fenylalaninů se v oblasti vazebného místa pro trimethylamoniovou skupinu vyskytuje několik.

Syntetickými karbamátovými cholinergiky jsou **neostigminbromid (8-62)**, 3-[[[(dimethylamino)karbonyl]oxy]-*N,N,N*-trimethylbenzenaminium-bromid, SYNTOSTIGMIN, NEOSTIGMIN) a **pyridostigminbromid (8-63)**, 3-[[[(dimethylamino)karbonyl]oxy]-1-methylpyridinium-bromid, KALYMIN, REGONOL). Neostigminbromid **8-62** se připravuje z 3-(dimethylamino)benzensulfonové kyseliny alkalickým tavením, převedením vzniklého 3-(dimethylamino)fenolu fosgenem na chlorformiát, aminolýzou a kvarternizací methylbromidem. Analogicky se z 3-hydroxypyridinu připraví pyridostigminbromid **8-63** (schéma 8.26).

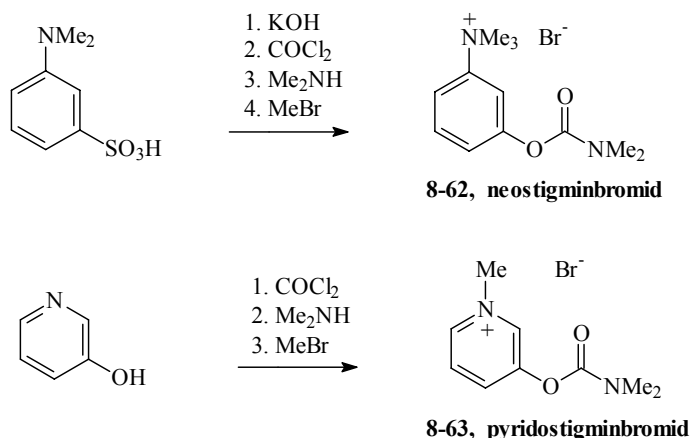


Schéma 8.26 Syntéza neostigminbromidu **8-62** a pyridostigminbromidu **8-63**

Příkladem nepřímého cholinergika, interagujícího pouze s vazebným místem acetylcholinesterasy, je **edrofoniumchlorid (8-64)**, *N*-ethyl-3-hydroxy-*N,N*-dimethylbenzenaminium-chlorid, ENLON, TENSILON). Edrofoniumchlorid **8-64** je dostupný z 3-(dimethylamino)fenolu, meziproductu syntézy neostigminbromidu **8-62**, kvarternizací ethylbromidem a následovanou výměnou aniontu (schéma 8.27).

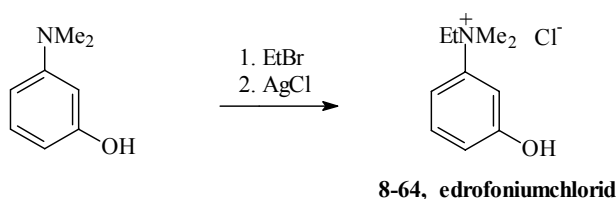
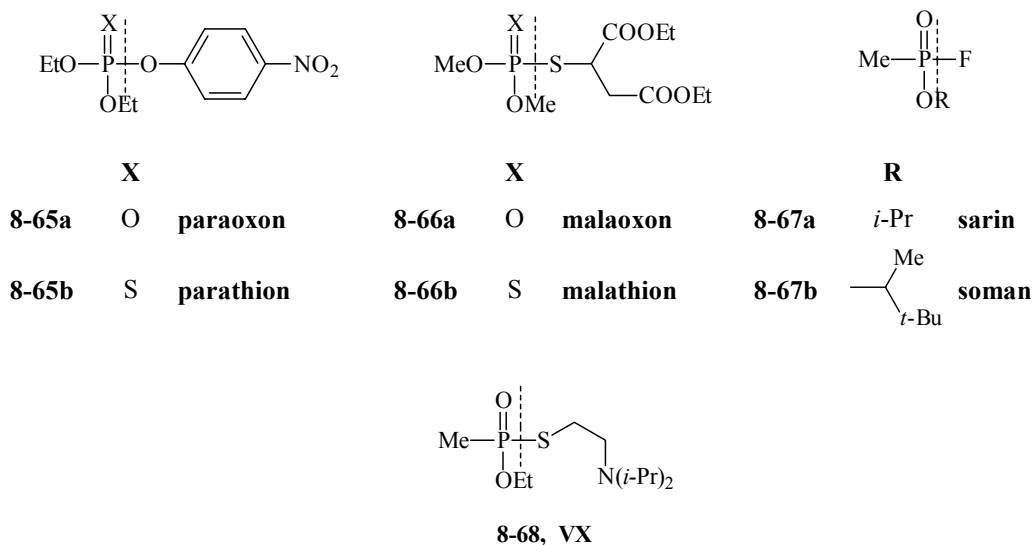


Schéma 8.27 Syntéza edrofoniumchloridu **8-64**

Všechna uvedená nepřímá cholinergika se používají stejně jako cholinergika přímá v očním lékařství a k léčení atonií gastrointestinálního traktu. Kromě toho však slouží též jako antidota při předávkování nedepolarizujícími myorelaxancii (viz odst. 9.2.1). Inhibicí acetylcholinesterasy se zvýší koncentrace acetylcholinu v oblasti nervosvalových plotének, čímž dojde k „vytěsnění“ myorelaxancia; jde tedy o kompetici mezi přirozeným neurotransmitérem a inhibitorem na cholinergním receptoru.

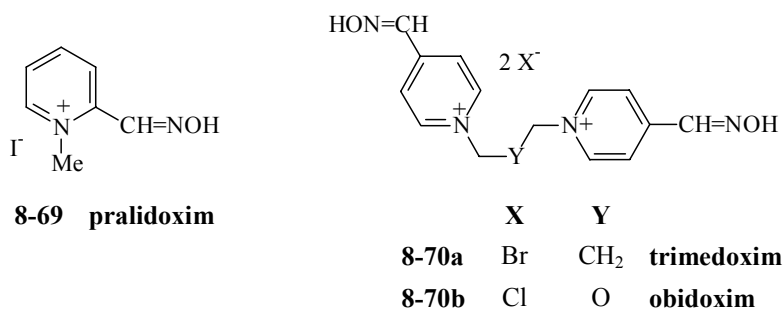
8.3.3 Ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterasy

Zvláštní skupinu anticholinergik představují reaktivní deriváty kyseliny fosforečné a fosfonové, které fosforylují, resp. fosfonylují serinový hydroxyl v tzv. esteratickém centru acetylcholinesterasy (schéma 8.28). Hydrolyza P-O vazby vedoucí k reaktivaci fosforylovaného (fosfonylovaného) enzymu za fyziologických podmínek prakticky neprobíhá a uvedené látky lze proto považovat za ireverzibilní inhibitory acetylcholinesterasy. Z hlediska terapeutického využití jsou organofosforové sloučeniny prakticky bez významu¹. Jsou totiž velmi toxické a již v nepatrných dávkách jsou schopné v krátké době zablokovat přenos nervového signálu v cholinergních synapsích vegetativního i centrálního nervového systému, stejně tak jako na nervosvalových ploténkách (tzv. depolarizační blokáda - viz kap. 9). Řada z nich se používá jako insekticida, jako např. **paraoxon** (**8-65a**, diethyl-(4-nitrofenyl)-fosfát), **parathion** (**8-65b**, *O,O*-diethyl-*O*-(4-nitrofenyl)-thiofosfát), **malaoxon** (**8-66a**, *S*-[1,2-bis(ethoxykarbonyl)ethyl]-*O,O*-dimethyl-thiofosfonát) a **malathion** (**8-66b**, *S*-[1,2-bis(ethoxykarbonyl)ethyl]-*O,O*-dimethyl-dithiofosfonát). Extrémní toxicitu vykazují některé fosfonáty zneužívané jako tzv. nervově paralytické bojové chemické látky, jako např. **sarin** (**8-67a**, *O*-isopropyl-methylfluorofosfonát), **soman** (**8-67b**, *O*-(1,2,2-trimethylpropyl)-methylfluorofosfonát) a **VX** (**8-68**, *O*-ethyl-*S*-[2-(diisopropylamino)ethyl]-methylthiofosfonát). Ve strukturních vzorcích látek **8-65** až **8-68** jsou vyznačeny skupiny odstupující při fosfonylaci, resp. fosforylaci enzymu.



¹ Jedinou výjimkou je využití cholinergního účinku paraoxonu **8-65a** při léčbě glaukomu (pouze v ojedinělých případech). Rovněž byly činěny pokusy o využití některých organických sloučenin fosforu k léčení Alzheimerovy choroby, viz M.Brufani, L. Filocamo, S. Lappa, A. Maggi: *Drugs of the Future* 22, 397 (1997).

Na tomto místě rovněž zmíníme příklady tzv. reaktivátorů acetylcholinesterasy používaných jako antidota při intoxikacích uvedenými sloučeninami fosforu, třebaže by měly být spíše zařazeny mezi anticholinergiky (odd. 8.4). Jsou to vesměs kvartérní a biskvartérní pyridiniové aldoximy, jako např. **pralidoxim (8-69)**, 2-[(hydroxyimino)-methyl]-1-methylpyridinium-jodid, CONTRATHION, PROTOPAM), **trimedoxim (8-70a)**, 1,1'-trimethylen-bis[4-[(hydroxyimino)methyl]pyridinium]-dibromid, TMB-4) a **obidoxim (8-70b)**, 1,1'-[oxybis(methylen)]bis[4-[(hydroxyimino)methyl]pyridinium]-dichlorid, TOXOGONIN). Tyto látky spolehlivě reaktivují inhibovanou acetylcholinesterasu, pokud jsou podány bezprostředně po intoxikaci.



Anion vzniklý deprotonací poměrně kyselé hydroxyiminoskupiny solí **8-69** a **8-70** je silný nukleofil, který je schopný atakovat atom fosforu ve fosforylované (fosfonylované) acetylcholinesterase. Výsledkem je obnovení esteratického centra enzymu za současné fosforylace (fosfonylace) oximu (schéma 8.28).

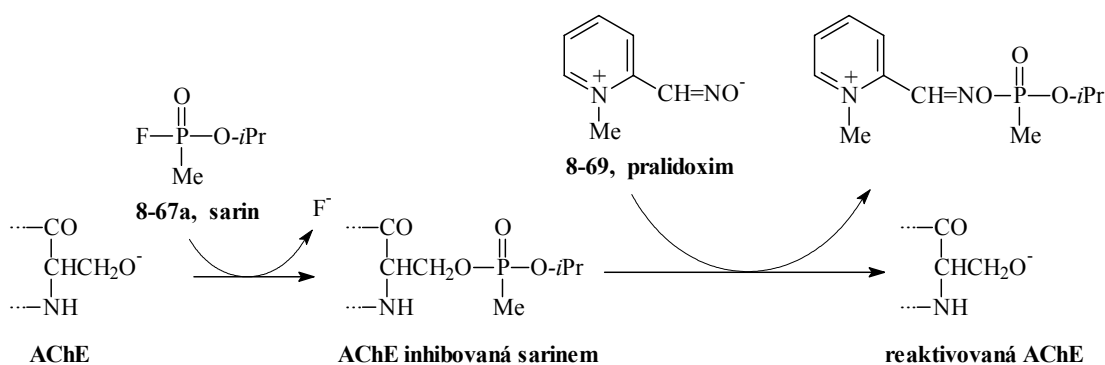


Schéma 8.28 Mechanismus inhibice acetylcholinesterasy sarinem **8-67a** a její následné reaktivace pralidoximem **8-69**

Reaktivátory acetylcholinesterasy **8-69** a **8-70** se snadno připraví z příslušných pyridinkarbaldehydů reakcí s hydroxylaminem a kvarternizací vzniklých aldoximů (schéma 8.29).

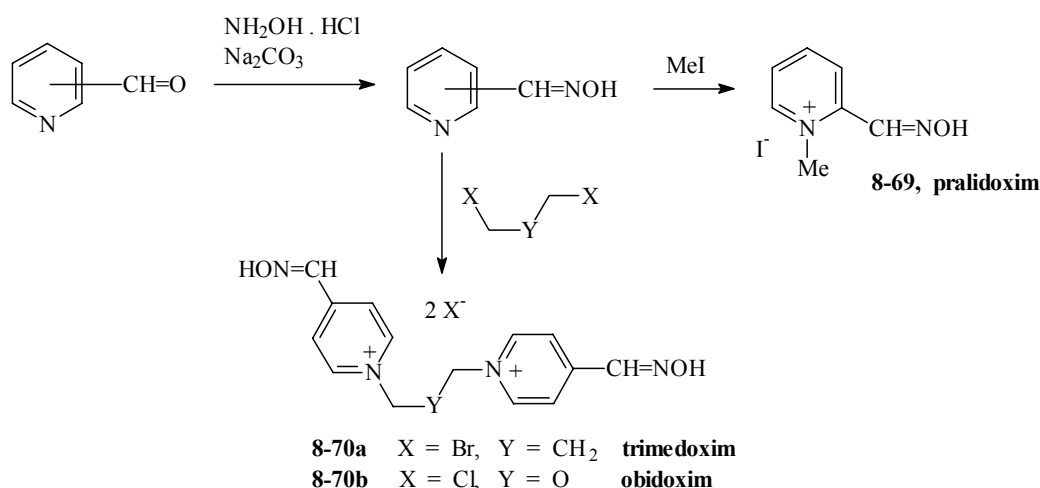


Schéma 8.29 Syntézy reaktivátorů acetylcholinesterasy

8.4 Anticholinergika

Anticholinergika (parasympatolytika, cholinolytika) jsou kompetitivní antagonisté (inhibitory) acetylcholinu a cholinomimetik v cholinergních receptorech nacházejících se převážně v blízkosti cílových orgánů ovládaných vegetativním nervstvem (hladké svalstvo, srdce a exokrinní žlázy). Typickými vnějšími projevy působení anticholinergik jsou rozšíření zornic (mydriáza), zvýšená srdeční frekvence a snížená sekrece slz, slin a potu a pokles napětí hladkého svalstva. Anticholinergika však mohou působit i na cholinergní synapse v CNS. Tohoto účinku se využívá při léčení Parkinsonovy choroby: anticholinergika pomáhají v mozku obnovit narušenou rovnováhu mezi dopaminergními a cholinergními neurotransmisemi (viz odd. 7.6). Z terapeutického hlediska však lze považovat u anticholinergik za nejvýznamnější snižování napětí hladkého svalstva. Toho se využívá při uvolňování spasmů¹ především u gastrointestinálního traktu tzv. **neurotropními** či **atropinovými spasmolytiky** (na rozdíl od spasmolytik **myotropních** či **muskulotropních (papaverinových)** působících přímo na hladké svalstvo bez ovlivnění parasympatiku²).

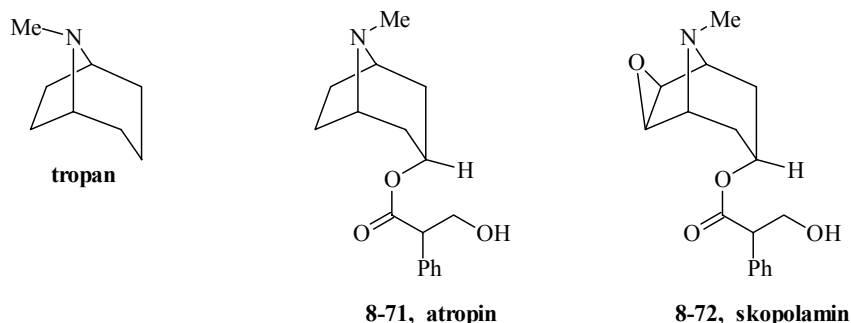
8.4.1 Neurotropní a neurotropně-myotropní spasmolytika

Přírodními neurotropními spasmolytiky jsou **tropanové** alkaloidy, z nichž nejznámější je **atropin (8-71)**, (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[(*RS*)-(3-hydroxy-2-fenylpropionyl)oxy]-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan, ATROPIN, součást přípravků BELLASPON,

¹ Spasmy jsou křečovitě stahy svalstva (řecky *spasmos* = křeč).

² Na rozdíl od přírodních látek atropinu a papaverinu není možno většinu syntetických spasmolytik jednoznačně zařadit pouze do jedné z uvedených skupin, neboť často vykazují současně neurotropní i myotropní aktivitu.

SPASMOCYSTENAL a dalších). Hlavním zdrojem atropinu **8-71** je rulík zlomocný (*Atropa belladonna*). Použití atropinu je poměrně široké. Jeho mydriatického účinku se využívá k diagnostickým účelům v očním lékařství. Vnitřně se používá jako spasmolytikum při léčení kolik zažívacího traktu. Dříve se rovněž používal jako antiparkinsonikum (viz odd. 7.6). Jako účinné anticholinergikum se rovněž používá v kombinaci s trimedoximem **8-70a** jako antidotum při otravách organofosfáty (viz odst. 8.3.3). Dalším známým přírodním anticholinergikem je **skopolamin (8-72)**, $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -9-methyl-3-oxa-9-azatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]non-7-yl-($\pm$) α -(hydroxy-methyl)benzenacetát, SCOPOLAMIN), který se izoluje z listů durmanu (*Datura stramonium*), jehož použití je obdobné jako u atropinu. S jistou dávkou fantazie lze u protonizovaných forem tropanových alkaloidů nalézt strukturní prvky acetylcholinu, a tak vysvětlit jejich schopnost interagovat s cholinergními receptory (srovnej rovněž se strukturou lokálních anestetik a myorelaxancií příčně pruhovaných svalů, kap. 9).



Příkladem polosyntetického spasmolytika je **butylskopolamonium-bromid (8-73)**, $[7(S)-(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)]$ -9-butyl-7-(3-hydroxy-1-oxo-2-fenylprooxy)-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyklo[3.3.1.0^{2,4}]nonan-bromid, BUSCOPAN), který se získá kvarternizací skopolaminu **8-72** butylbromidem (schéma 8.30). Kvarternizací se potlačí nežádoucí vedlejší účinky na CNS (sníží se schopnost látky prostupovat přes hematoencefalickou bariéru).

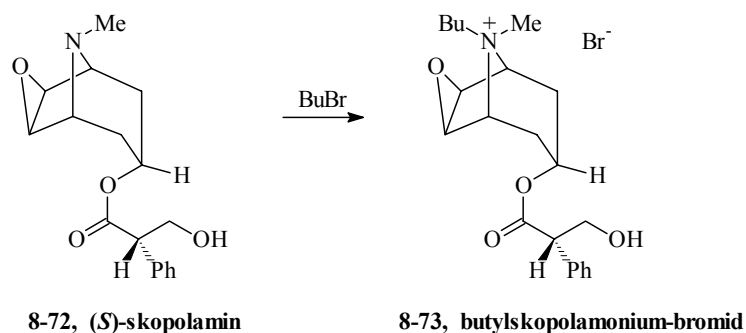


Schéma 8.30 Syntéza butylskopolamonium-bromidu **8-73**

Oxyfenonium-bromid **8-74** se připravuje parciální hydrogenací benzi-
lové kyseliny a esterifikací vzniklé α -cyklohexylmandlové kyseliny **8-77** diethylamino-
ethanolem. Posledním stupněm syntézy je kvarternizace 2-(diethylamino)ethylesteru
kyseliny **8-77** methylbromidem (schéma 8.32).

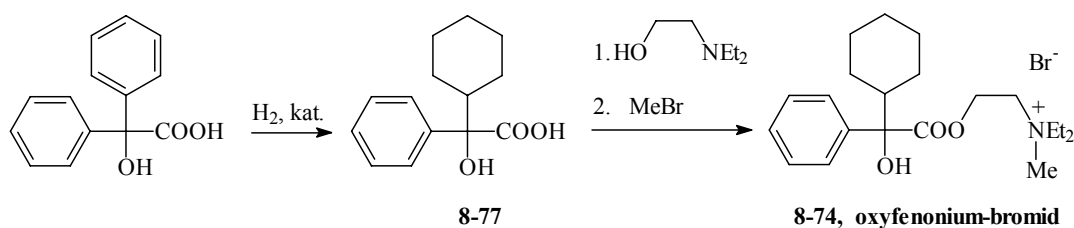


Schéma 8.32 Syntéza oxyfenonium-bromidu **8-74**

Glykopyrronium-bromid **8-75** se připravuje z methyl-fenylglyoxylátu. Adicí
cyklopentylmagnesiumbromidu se získá ester **8-78**, který se transesterifikuje 3-hydroxy-
-1-methylpyrrolidinem. V posledním stupni syntézy se vzniklý derivát pyrrolidinu **8-79**
kvarternizuje methylbromidem (schéma 8.33).

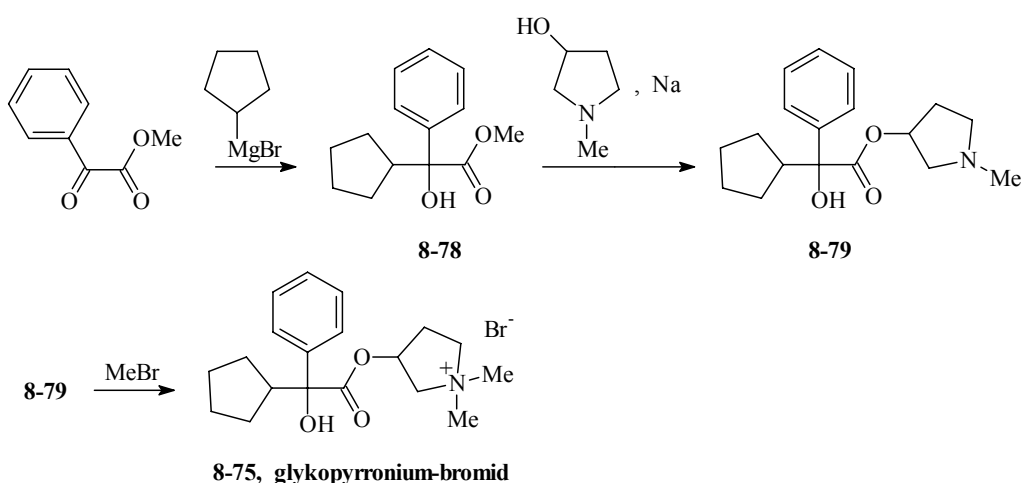


Schéma 8.33 Syntéza glykopyrronium-bromidu **8-75**

Výchozí látkou syntézy poldin-methylsulfátu **8-76** je diethyl-glutamát, který
termickou cyklizací a redukcí poskytne (pyrrolidin-2-yl)methanol (**8-80**). Z něj se
Eschweilerovou-Clarkovou methylací a následnou reakcí s chloridem thionylu získá
pyrrolidinový derivát **8-81**, kterým se *O*-alkyluje sodná sůl benzi-
lové kyseliny. Alkylace
pyrrolidinového dusíku ve vzniklém esteru dimethyl-sulfátem poskytne poldin-methyl-
sulfát **8-76** (schéma 8.34).

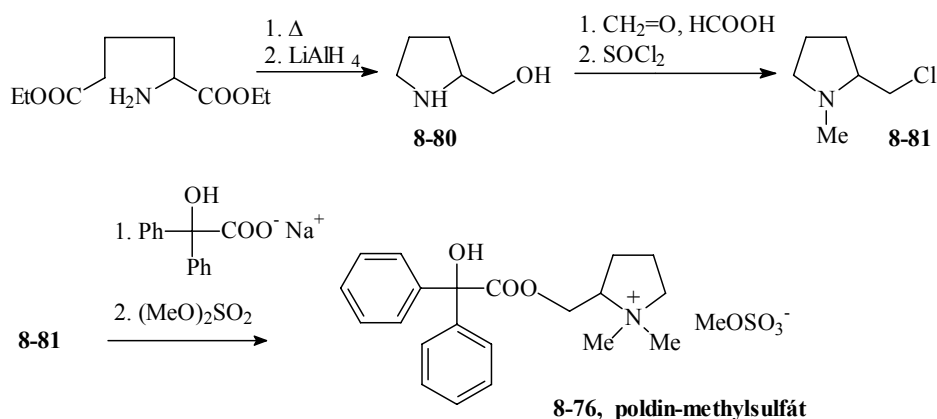


Schéma 8.34 Syntéza poldin-methylsulfátu **8-76**

Od výše uvedených anticholinergik se strukturně odlišuje **pirenzepin (8-82)**, 5,11-dihydro-11-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]pyrido[2,3-b][1,4]-benzodiazepin-6(6*H*)-on, GASTROZEPIN, GASTRICUR). Přestože pirenzepin **8-82** svojí strukturou připomíná spíše tricyklická antidepresiva, je selektivním inhibitorem muskarinových cholinergních receptorů (tzv. typu M_1) žaludečního traktu a potlačuje sekreci žaludečních šťáv. Je proto významným antiulcerózem doplňujícím H_2 antihistaminika (viz odd. 10.3). Jedna ze známých syntéz této látky je znázorněna ve schématu 8.35. Acylací 2-chlor-3-aminopyridinu 2-nitrobenzoylchloridem vznikne 2-nitrobenzamid, který po redukci nitroskupiny cyklizuje na pyridobenzodiazepinon **8-83**. Acylací této látky chloracetylchloridem a následnou reakcí vzniklého *N*-chloracetylderivátu **8-84** s *N*-methylpiperazinem se získá pirenzepin **8-82**.

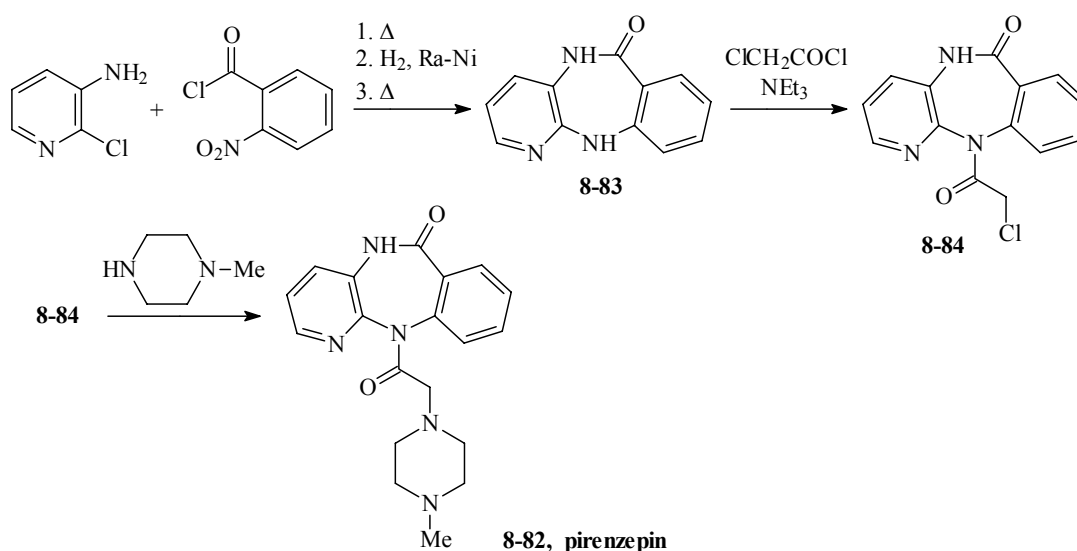


Schéma 8.35 Syntéza pirenzepinu **8-82**

8.4.2 Myotropní spasmolytika

Na tomto místě zmíníme i myotropní spasmolytika, třebaže se jedná o farmaka, která neovlivňují vegetativní nervový systém, nýbrž působí přímo na hladké svalstvo. Většina z nich patří k derivátům isochinolinu a jejich nejznámějším zástupcem je alkaloid **papaverin (8-85, 1-[(3,4-dimethoxyfenyl)methyl]-6,7-dimethoxyisochinolin, PAPAVERIN, ATROPAVERIN**, součást přípravků SPASMOEUNALGIT, SPASMOVERALGIN a dalších). Papaverin **8-85** je v malé míře obsažen v opiu. Tento surovinový zdroj však nestačí krýt jeho spotřebu, a proto se většina papaverinu získává postupem, jehož základem je Bischlerova-Napieralského syntéza isochinolinu. Výchozí látkou je veratrol, který chlormethylací a reakcí s kyanidem poskytne nitril **8-86**. Ten se jednak redukuje na amin **8-87**, jednak hydrolyzuje na kyselinu **8-88**. Zahříváním kyseliny **8-88** s aminem **8-87** na teplotu cca 160 °C vznikne amid **8-89**, který cyklizuje účinkem fosforoxytrichloridu na dihydroisochinolinový derivát **8-90**. Následující dehydrogenací na palladiu se aromatizuje dihydroisochinolin **8-90** za vzniku papaverinu **8-85** (schéma 8.36).

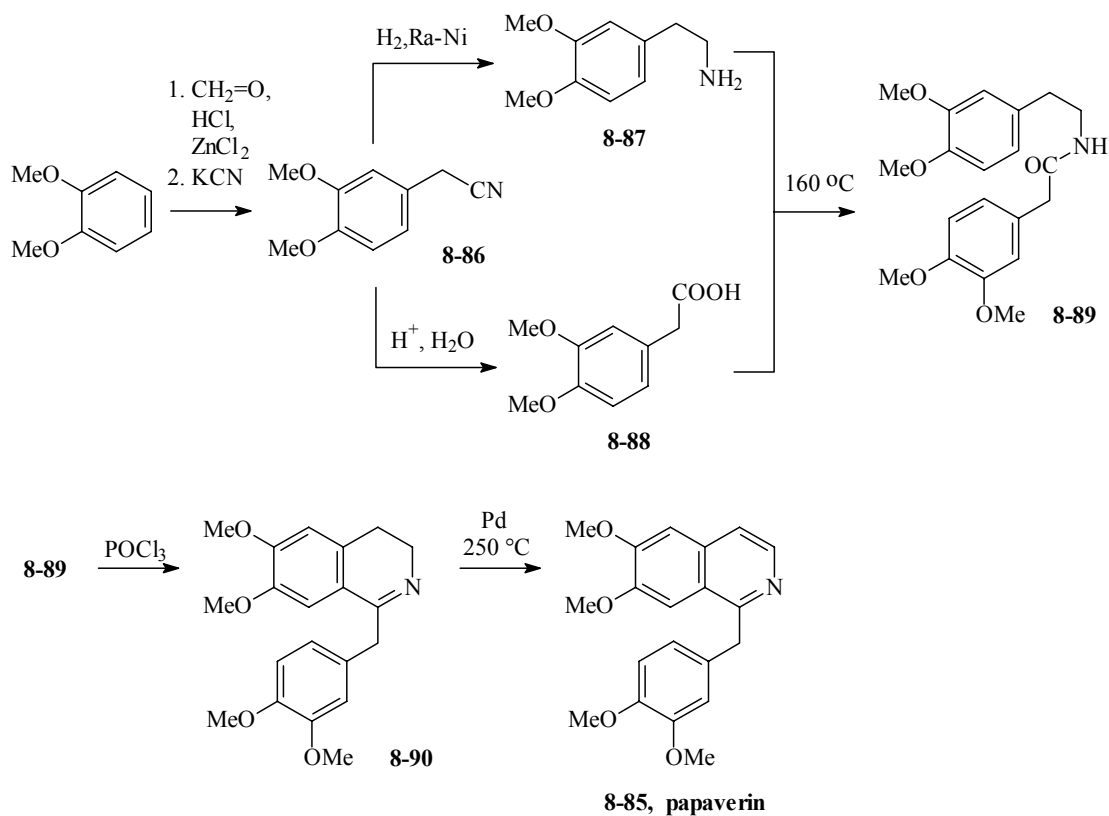
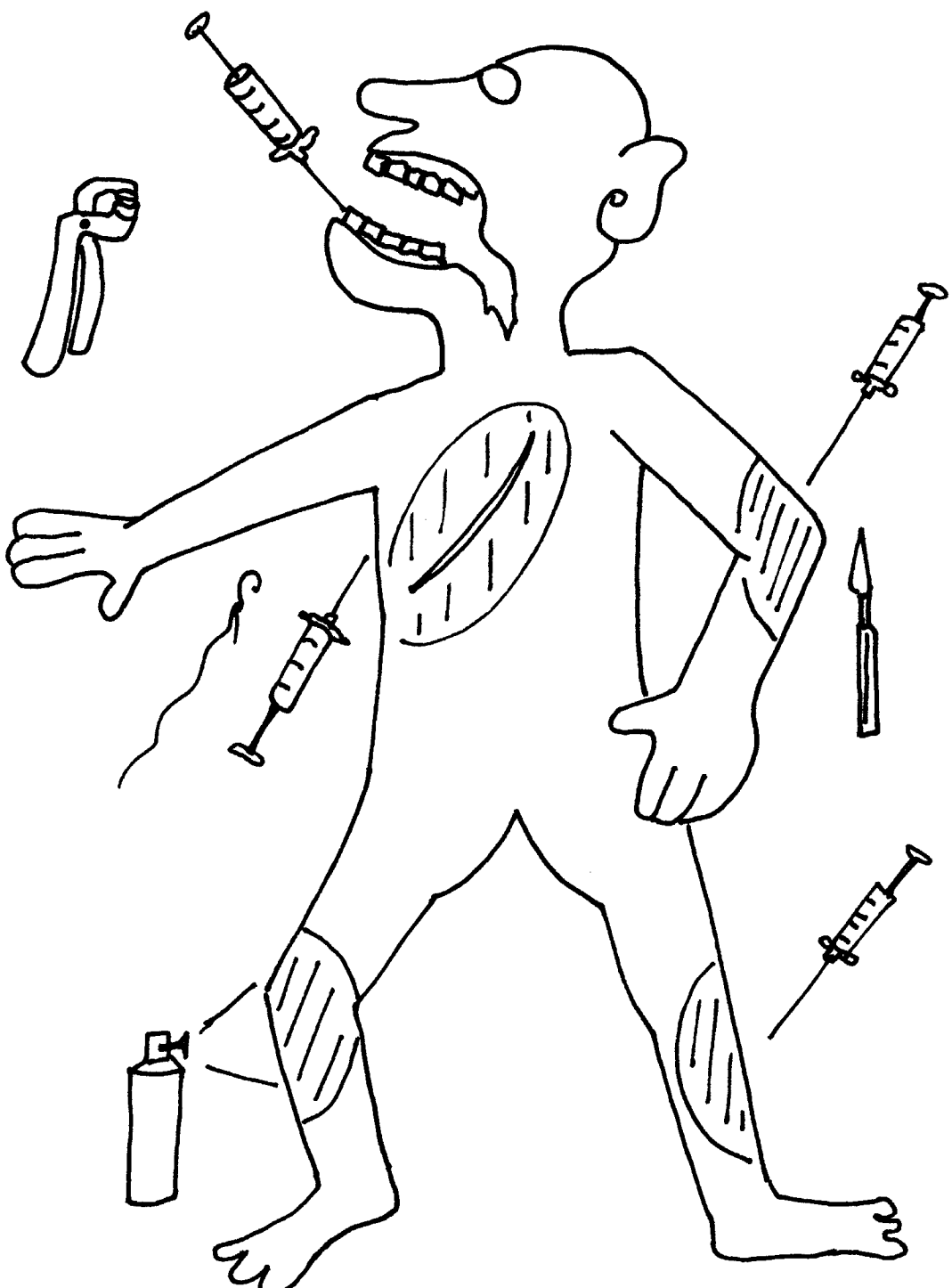


Schéma 8.36 Syntéza papaverinu **8-85**



9. LOKÁLNÍ ANESTETIKA A MYORELAXANCIA

Důvodem pro zařazení těchto rozdílných skupin léčiv do jedné kapitoly je shodný princip jejich účinku - dočasné potlačení nebo úplná blokáda šíření nervového vzruchu reverzibilním zablokováním receptorů sodíkových kanálů v neuronálních membránách¹. **Lokální anestetika** vyvolávají v místě aplikace znecitlivění potlačením šíření nervového vzruchu v axonech. **Myorelaxancia** příčně pruhovaných svalů snižují tonus kosterního svalstva (svalová relaxace) potlačením přenosu nervového vzruchu v nervosvalových ploténkách² v důsledku inhibice cholinergních receptorů (periferní myorelaxancia) či v synapsích v centrální části reflexního oblouku mezi příčně pruhovaným svalem a CNS (centrálně působící myorelaxancia).

9.1 Lokální anestetika

Znecitlivění tkáně vyvolané lokálními anestetiky se využívá především při menších chirurgických a stomatologických zákrocích. Podle způsobu aplikace se lokální anestézie dělí na

- **povrchovou**, vyvolávající blokaci na zakončeních senzitivních nervů (kůže, sliznice),
- **infiltrační**, aplikovanou do tkáně a způsobující blokaci jak na nervových zakončeních, tak na silnějších nervových vláknech,
- **svodnou**, aplikovanou v blízkosti nervového kmene a znecitlivující celou, příslušným nervem inervovanou oblast (např. interkostální³, plexus brachialis⁴); sem patří rovněž anestézie epidurální⁵.

Schopnosti lokálních anestetik znecitlivovat tkáně se využívá i v preparátech používaných při bolestech ústní dutiny a krku, v přípravcích pro snížení dráždivosti penisu a oddálení ejakulace apod.

Prvním lokálním anestetikem byl tropanový alkaloid **kokain** (**9-1**, methyl-[1*R*-(*exo,exo*)]-3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyklo[3.2.1]oktan-2-karboxylát), izolovaný z listů jihoamerického stromu koka (*Erythroxylon coca*), jejichž psychostimulační účinky znali a využívali jihoameričtí Indiáni již před staletími. Kokain **9-1** byl zaveden do klinické praxe již v 19. století, od jeho používání se však postupně upustilo. Je totiž značně toxický a navozuje pocity euforie, pro které bývá zneužíván. Vyvolává silnou závislost (viz

¹ Uvedené vysvětlení je značně zjednodušené, neboť receptorů ovládajících sodíkové kanály v neuronálních membránách je více typů. Jsou umístěny uvnitř i vně membrán a interagují s látkami rozdílných struktur. Rovněž důsledky obsazení těchto různých receptorů se dramaticky liší. Lokální anestetika reverzibilně obsazují receptory na vnitřní (cytoplazmatické) straně neuronální membrány. Naopak např. tetrodotoxin (toxin produkovaný rybami rodu *Tetrododon*, v Japonsku nazývanými *fugu*) a některé další toxiny ireverzibilně blokuji receptory na vnější straně membrány a způsobují tak ochrnutí až smrt.

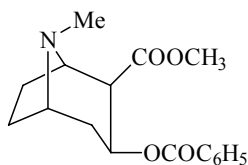
² Místo připojení nervového vlákna na příčně pruhovaný sval. K přenosu signálu dochází podobně jako v synapsích (viz odd. 7.1), transmitérem je acetylcholin.

³ Mezižeberní (lat. *inter* = mezi, *costa* = žebro).

⁴ Pažní nervová pletěň (lat. *plexus* = svazek, pletěň, *brachium* = paže).

⁵ Anestézie aplikovaná do epidurálního prostoru, tj. do prostoru nad tvrdou míšní plenu (lat. *epi* = nad, *dura mater* = tvrdá plena).

odst. 7.4.6). Proto byla systematickým obměňováním jeho struktury hledána syntetická analoga bez uvedených nežádoucích účinků.



9-1, kokain

Prvními syntetickými lokálními anestetiky byly estery kyseliny 4-aminobenzoové. **Benzokain (9-2a)**, ethyl-4-aminobenzoát, objevený již r. 1892, se dodnes používá jako povrchové anestetikum v různých přípravcích pro zevní užití (zásypy, masti, čípky). **Prokain (9-2b)**, 2-(diethylamino)ethyl-4-aminobenzoát, PROCAIN, NOVOCAIN) byl lokálním anestetikem první volby v první polovině 20. století; používá se však dodnes. Z celé řady analogických struktur zmíníme ještě **tetrakain (9-2c)**, 2-(dimethylamino)ethyl-4-butylaminobenzoát, PANTOCAIN, GINGICAIN), vhodný pro všechny typy lokální anestézie, používaný však především jako povrchové anestetikum. Uvedené látky a jejich analoga se často označují jako **lokální anestetika esterového typu**.

Výchozí látkou pro přípravu benzokainu **9-2a** je *p*-nitrotoluen. Jeho oxidací se získá kyselina 4-nitrobenzoová, která esterifikací s ethanolem a následnou redukcí nitroskupiny poskytne benzokain **9-2a**. Lze samozřejmě provést nejprve redukcí nitroskupiny a poté esterifikovat kyselinu 4-aminobenzoovou (schéma 9.1). Prokain **9-2b** se získá z benzokainu **9-2a** bázičky katalyzovanou transesterifikací 2-(diethylamino)ethanolem (schéma 9.1).

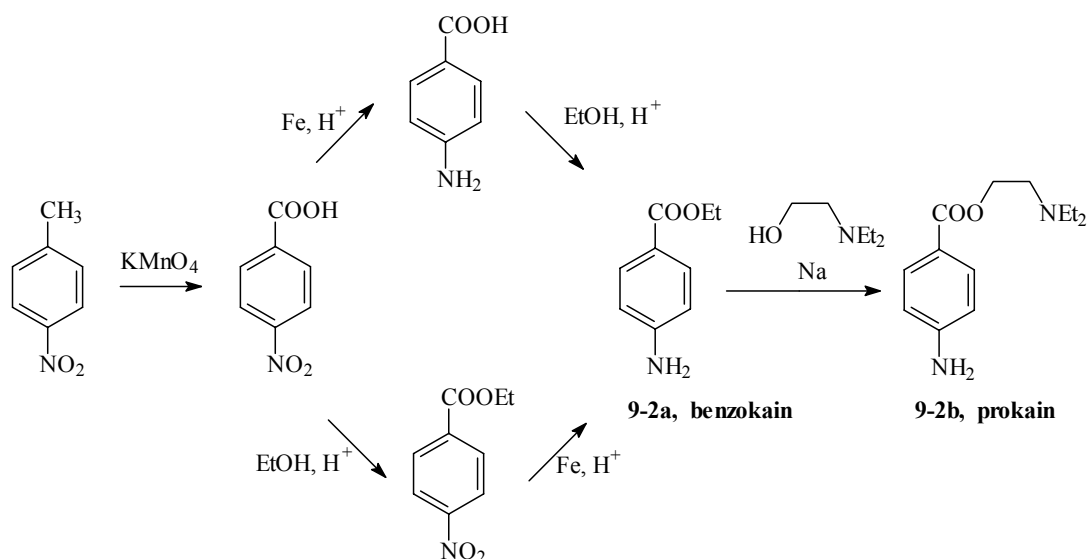


Schéma 9.1 Syntéza benzokainu **9-2a** a prokainu **9-2b**

Tetrakain **9-2c** se připravuje z benzokainu **9-2a**. Jeho bázičky katalyzovanou transesterifikací s 2-(dimethylamino)ethanolem se získá ester **9-2d** (analogie se syntézou prokainu **9-2b**), který reakcí s butanalem poskytne Schiffovu bázi **9-3**. Redukcí iminu **9-3** zinkem v kyselině octové se získá tetrakain **9-2c** (schéma 9.2).

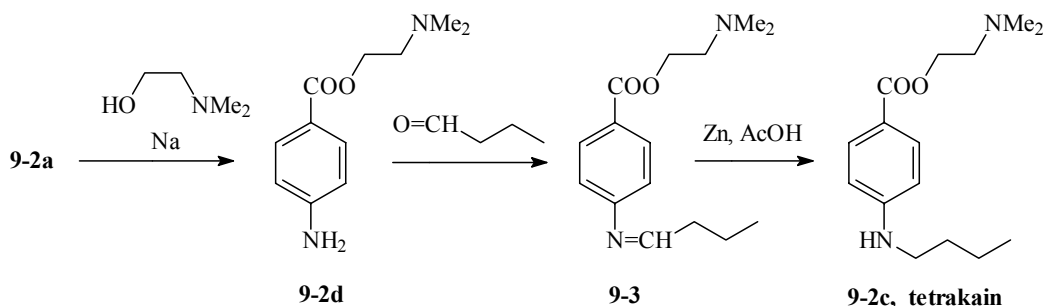


Schéma 9.2 Syntéza tetrakainu **9-2c**

Další velkou skupinu tvoří tzv. **amidová** či **anilidová lokální anestetika**. Jako příklady anestetik tohoto typu uvádíme **lidokain** (**9-4a**, *N*-(2,6-dimethylfenyl)-2-(diethylamino)acetamid, XYLOCAIN), **trimekain** (**9-4b**, *N*-(2,4,6-trimethylfenyl)-2-(diethylamino)acetamid, MESOCAIN), **bupivakain** (**9-5a**, 1-butyl-*N*-(2,6-dimethylfenyl)piperidin-2-karboxamid, BUPIVICAIN, MARCAIN) a **mepivakain** (**9-5b**, *N*-(2,6-dimethylfenyl)-1-methylpiperidin-2-karboxamid, MECAIN, ESTRADURIN). Pro jejich účinnost je nezbytná substituce alespoň jednou methylovou skupinou v *ortho* poloze anilinového zbytku.

Lidokain **9-4a** a trimekain **9-4b** se připravují acylací příslušného anilinu chloracetylchloridem následovanou substitucí atomu chloru diethylaminem (schéma 9.3).

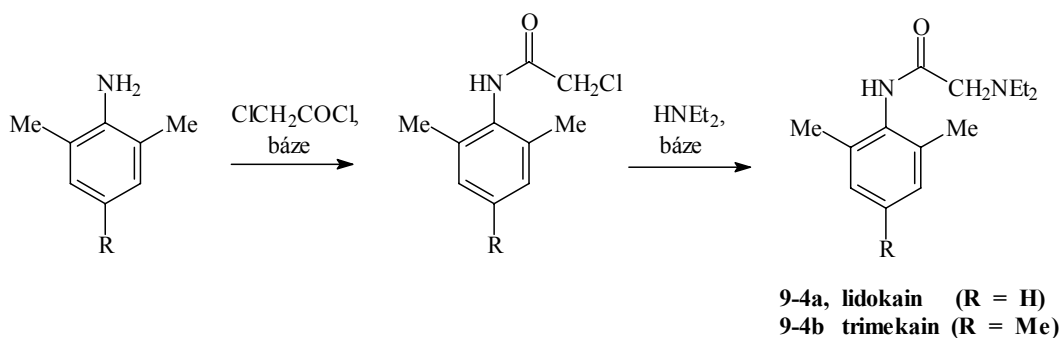


Schéma 9.3 Syntéza lidokainu **9-4a** a trimekainu **9-4b**

Výchozí látkou v syntéze bupivakainu **9-5a** a mepivikainu **9-5b** je kyselina pikolinová. Ta se převede reakcí s ethyl-chlorformiátem na směsný anhydrid kyseliny mravenčí a pikolinové **9-6**. Jeho aminolýzou 2,6-dimethylanilinem se získá amid **9-7**, který se alkyluje na pyridinovém dusíku butylbromidem. Hydrogenací vzniklé kvartérní pyridiniové soli se získá bupivakain **9-5a**. V poslední době bylo

zjištěno, že (*S*)-stereoisomer bupivakainu **9-5c** je méně kardiotoxický než racemát **9-5a**. Jde o příklad tzv. *chiral switch* (viz odst. 4.1.1). (*S*)-Bupivakain **9-5c** lze připravit z racemátu **9-5a** jeho štěpením kyselinou dibenzoyl-D-vinnou. Analogickým způsobem jako racemický bupivakain **9-5a** se syntetizuje i mepivakain **9-5b** (schéma 9.4).

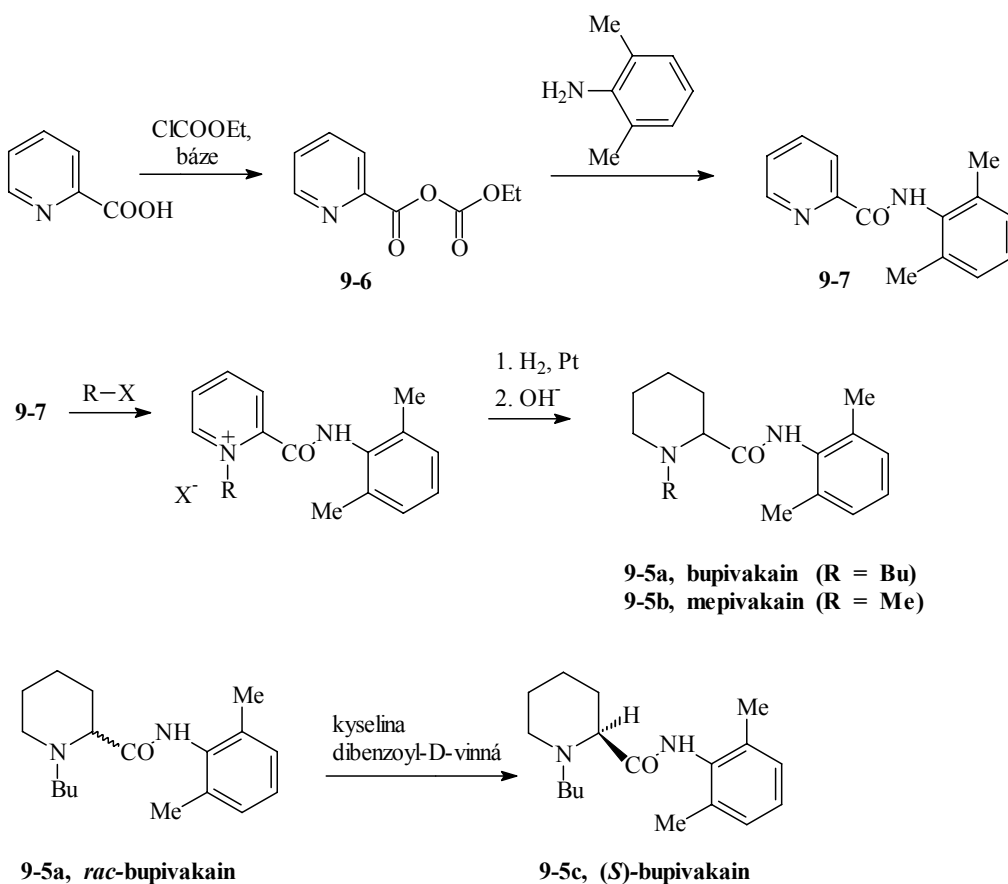


Schéma 9.4 Syntéza bupivakainu **9-5a**, (*S*)-bupivakainu **9-5c** a mepivakainu **9-5b**

Existuje významný rozdíl v době trvání účinku lokálních anestetik esterového a amidového typu. Esterová anestetika se v organismu snáze hydrolyzují, a proto působí kratší dobu. Naopak mimořádně dlouho působícím anestetikem je bupivakain **9-5a** se stericky bráněnou amidickou skupinou. Používá se proto např. k delším zákrokům prováděným s epidurální anestézií.

Porovnáním všech uvedených struktur zjistíme, že s výjimkou benzokainu **9-2a** se molekula každého lokálního anestetika skládá z části lipofilní (substituované aromatické jádro), spojovacího řetězce a hydrofilní skupiny (protonizovatelný terciární dusík). Optimální vzdálenost hydrofilní a lipofilní části činí 0,6 - 0,9 nm. Tuto obecnou strukturu lokálních anestetik formuloval již ve 40. letech 20. století Löfgren¹, který mimo jiné v roce 1943 objevil lokálně anestetickou účinnost

¹ Lit. [13], 2. díl, str. 147.

lidokainu **9-4a**. Důležitou charakteristikou lokálních anestetik je i bazicita terciárního dusíku. Optimální hodnota aciditní konstanty pK_a konjugované kyseliny se pohybuje v intervalu 7,5 až 9,0. Tento interval je (jako v mnoha jiných případech) kompromisem mezi požadavky farmakodynamickými a farmakokinetickými. Receptory ovládající sodíkové kanály obsazuje protonizovaná forma anestetika. Tyto receptory se však nacházejí na vnitřní straně neuronální membrány a anestetikum prostupuje přes tuto membránu nejnáze v neionizované (lipofilní) formě.

9.2 Myorelaxancia

Látky potlačující tonus příčně pruhovaných svalů se používají jednak k prohloubení účinku celkových anestetik, jednak při chirurgických zákrocích, kdy je třeba naprostého uvolnění kosterního svalstva (náprava zlomenin, luxací apod.). Podle místa působení a mechanismu účinku se dělí myorelaxancia na periferní a centrálně působící.

9.2.1 Periferní myorelaxancia - kurarimimetika

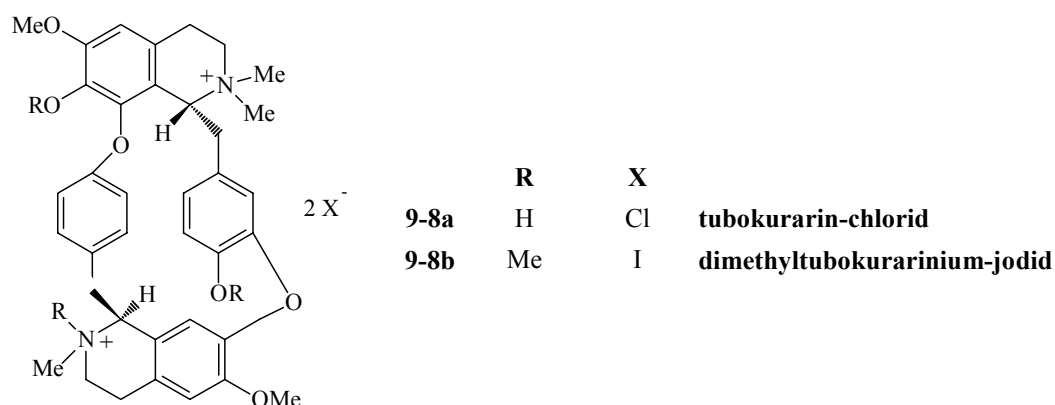
Jak již bylo řečeno v úvodu kapitoly, tyto látky obsazují cholinergní receptory nervosvalových plotének. Podle typu interakce se myorelaxancia dělí na **nedepolarizující** a na **depolarizující**.

Nedepolarizující myorelaxancia kompetitivně inhibují cholinergní receptory, avšak na rozdíl od acetylcholinu neotevívají sodíkové iontové kanály.

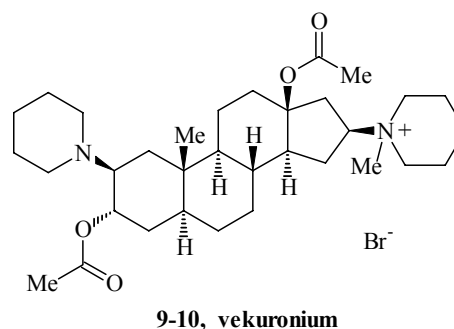
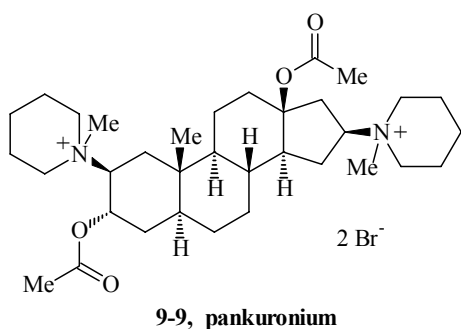
Depolarizující myorelaxancia otvírají podobně jako acetylcholin sodíkové kanály. Na rozdíl od acetylcholinu, který je okamžitě hydrolizován acetylcholinesterasou (jedním z nejúčinnějších a nejrychleji působících enzymů) setrvávají v oblasti receptoru delší dobu a ponechávají tak neuronální membránu v trvale depolarizovaném stavu a tudíž neschopnou přenosu dalšího vzruchu.

Prvními známými myorelaxancii byly tzv. šípové jedy (kurare), používané jihoamerickými Indiány k lovu. Účinnou složkou těchto jedů, vyvolávajících ochrnutí kosterního svalstva, bývají oniové soli, z nichž patrně nejznámější je **tubokurarin 9-8a**, tvořený dvěma propojenými tetrahydroisochinoliny, z nichž jeden je kvartérní amoniovou solí a druhý je protonizovanou bází. *O*- a *N*-Methylace tubokurarinu **9-8a** vedoucí k **dimethyltubokurarinium-jodidu 9-8b** (METUBIN) zvyšuje myorelaxační účinnost. Kurariny a jejich polosyntetická a syntetická analoga patří mezi nedepolarizující myorelaxancia. Jelikož tyto látky vykazují shodné účinky s výše zmíněným šípoým jodem, nazývají se často **kurarimimetika**.

Nákladná a obtížná izolace kurarových látek z přírodního materiálu vedla (zejména po objasnění struktury tubokurarinu **9-8a**) k hledání jednodušších, synteticky dostupných myorelaxancií.



Z řady polosyntetických nedepolarizujících (kompetitivních) myorelaxancií, která se dnes používají, uvádíme jako příklad **pankuronium (9-9)**, 1,1'-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-bis(acetyloxy)androstan-2,16-diyl]bis[1-methylpiperidinium]-dibromid, PAN-CURONIUM-CURAMED, PAVULON) a **vekuronium (9-10)**, 1-[(2β,3α,5α,16β,17β)-3,17-bis(acetyloxy)-2-(1-piperidiny)androstan-16-yl]-1-methylpiperidinium-bromid, MUSCULAX, VECRON). Pankuronium **9-9** a vekuronium **9-10** jsou látky steroidní povahy lišící se pouze kvarternizací piperidinu vázaného v poloze 2 steroidního skeletu.. Syntézy látek **9-9** a **9-10** jsou popsány např. v lit. [11].



Z depolarizujících myorelaxancií se dnes ve většině případů používá buď **dekamethonium (9-11)**, dekamethylen-bis(trimethylamonium-jodid), PROCURAN) nebo diester kyseliny butandiové (jantarové) s cholinem **suxamethonium (9-12)**, 2,2'--[(1,4-dioxobutan-1,4-diyl)bis(oxy)]bis[N,N,N-trimethylethanaminium]-dijodid, SUCCI-CURAN, ANECTIN, MYORELAXIN, SUCCINOLIN). Dekamethonium **9-11** se používá převážně v očním lékařství, suxamethonium **9-12** při repozicích kostí.

Dekamethonium **9-11** lze připravit např. z dinitrilu kyseliny dekandiové (sebakové) redukcí, Eschweilerovou-Clarkovou methylací dekamethylendiaminu a alkylací N,N,N',N'-tetramethyldekamethylendiaminu methyljodidem (schéma 9.5). Suxamethonium **9-12** se připravuje alkylací bis(2-dimethylaminoethyl)-butandioátu **9-13** methyljodidem. Ester **9-13** lze získat např. transesterifikací diethyl-butandioátu 2-dimethylaminoethanolem v přítomnosti báze (schéma 9.5).

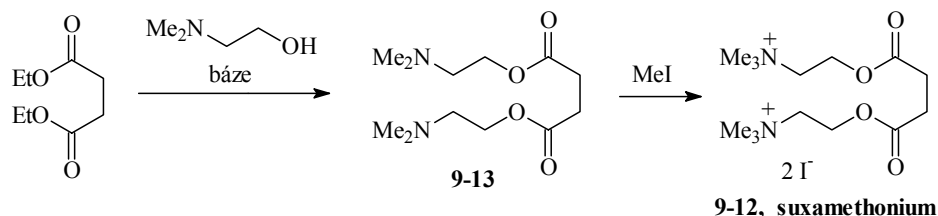
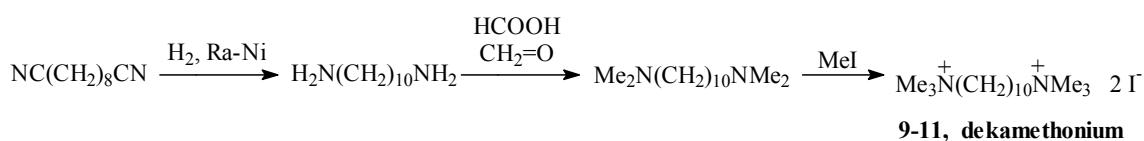
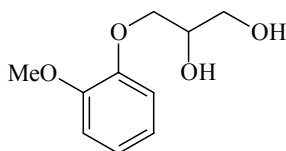


Schéma 9.5 Syntéza dekamethonia **9-12** a suxamethonia **9-13**

9.2.2 Centrální myorelaxancia

Jedná se o látky rozličných struktur působící v synapsích CNS. Používají se především jako spasmolytika¹ v neurologii a revmatologii a dále v chirurgii při repozicích luxací a zlomenin. Na rozdíl od periferních myorelaxancií se podávají většinou perorálně.

Nejnámější skupinou centrálních myorelaxancií jsou deriváty glycerolu, z nichž některé vykazují rovněž anxiolytické účinky (viz odst. 7.4.3). Příkladem může být **guajfenesin 7-120** (GUAJACURAN), jehož syntéza byla popsána v odst. 7.4.3 (schéma 7.46).



7-120, guajfenesin

Zahříváním guajfenesinu **7-120** s močovinou na teplotu 180 – 200 °C vzniká myorelaxans **mefenoxalon (9-14)**, 5-[(2-methoxyfenoxy)methyl]-2-oxazolidinon, DIME-XOL, DORSIFLEX). Reakce probíhá tak, že guajfenesin se aduje na kyselinu kyanatou, vzniklou rozkladem močoviny. Vzniklý karbamát **9-15** dekarboxyluje na aminoalkohol **9-16**. Ten se aduje na další molekulu kyseliny kyanaté za vzniku substituované močoviny **9-17**, která cyklizuje na mefenoxalon **9-14** (schéma 9.6).

¹ Látky uvolňující křečovitě stažení kosterního nebo hladkého svalu. Z řeckého *spasmos* = křeč, *lyein* = uvolňovat.

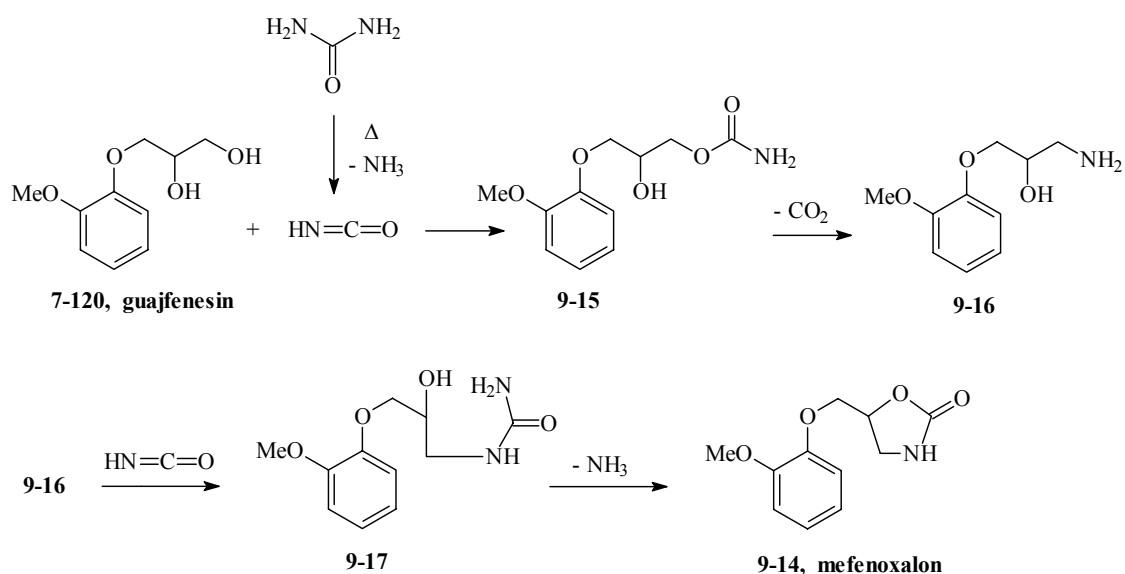


Schéma 9.6 Syntéza meprobamátu 9-14

U meprobamátu 7-17 (viz odst. 7.3.1) převažují sedativní a anxiolytické účinky nad myorelaxačními. Je-li však jeden z karbamátových dusíků substituován alkylem, klesá sedativní a anxiolytický účinek a naopak stoupá účinek myorelaxační. Jako příklad mohou posloužit **karisoprodol** (9-18a, *N*-isopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol-dikarbamát, SCUTAMIL, FLEXARTAL, RELA) a **lorbamát** (9-18b, *N*-cyklopropyl-2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol-dikarbamát). Klíčovým meziproduktem jejich syntézy je stejně jako v případě meprobamátu 7-17 (viz odst. 7.3.1, schéma 7.9) 2-methyl-2-propyl-1,3-propandiol (7-20). Adicí diolu 7-20 na příslušný alkylisokyanát vznikne karbamát 9-19, který reakcí s urethanem poskytne karisoprodol 9-18a, resp. lorbamát 9-18b (schéma 9.7).

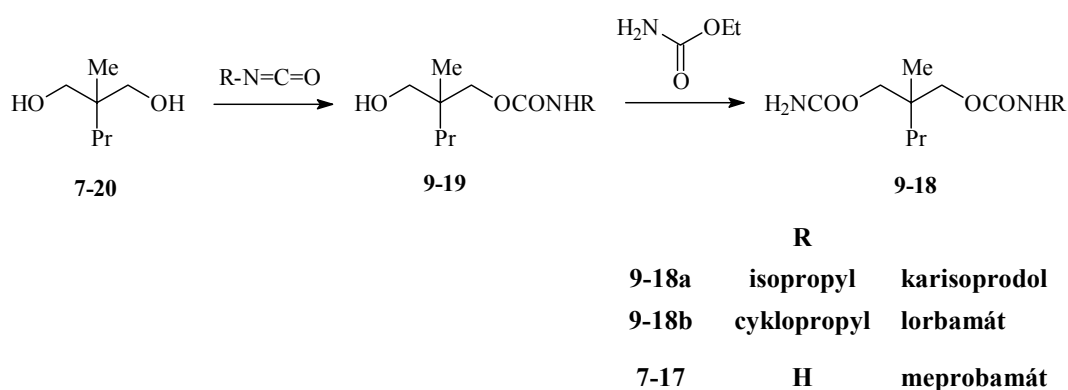


Schéma 9.7 Syntéza karisoprodolu 9-18a a lorbamátu 9-18b

Myorelaxační účinky vykazují i některé benzodiazepiny, které jsme zmínili již jako sedativa a hypnotika (viz odst. 7.3.4). Předpokládaným místem zásahu jsou GABA receptory. Jako GABA-mimetikum s myorelaxačním účinkem působí i **baklofen (9-20)**, 4-amino-3-(4-chlorfenyl)butanová kyselina, BACLOFEN, BACLON). Výchozí látkou syntézy baklofenu **9-20** je ethylester kyseliny 3-(4-chlorfenyl)propenové (*p*-chlor-skořicové), na který se aduje nitromethan (Michaelova adice). Následuje redukce nitroskupiny a hydrolýza esteru, která poskytne baklofen **9-20** (schéma 9.8).

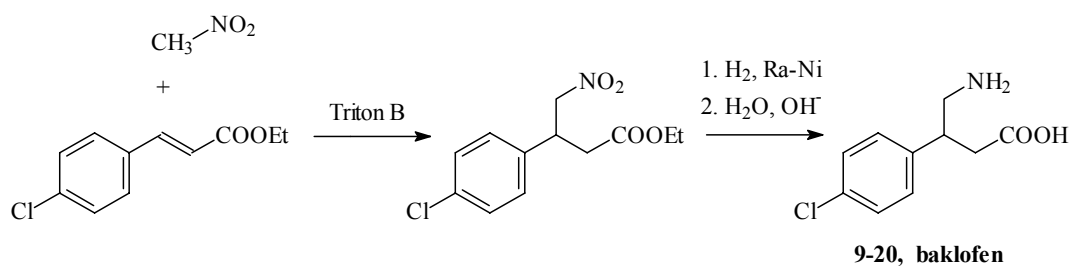


Schéma 9.8 Syntéza baklofenu **9-20**



10. ANTIALERGIKA A ANTIHISTAMINIKA

V posledních desetiletích se stále zvyšuje počet osob trpících některým z mnoha typů alergie. Farmaka umožňující vést alergikům normální nebo téměř normální způsob života proto nabývají na stále větším významu.

10.1 Alergická reakce

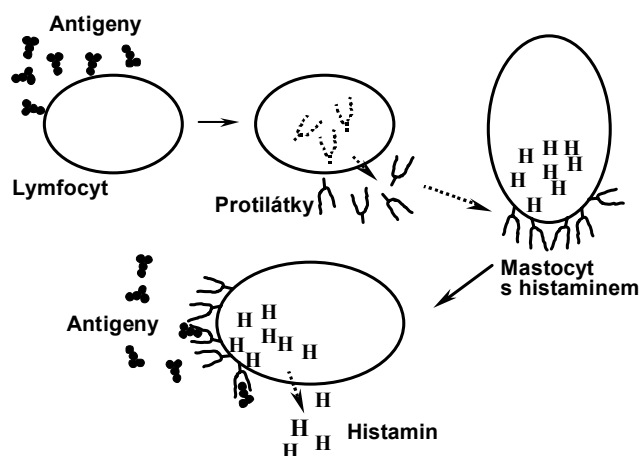
V tomto oddíle ve stručnosti definujeme základní pojmy, vysvětlíme podstatu alergické reakce a zmíníme obecné principy léčení alergií.

Imunitní systém je poměrně složitý systém specializovaných buněk a vzájemných vztahů mezi těmito buňkami. Jeho posláním je:

- rozlišovat vlastní struktury organismu od struktur cizorodých, jako jsou např. bakterie, viry, abnormální (nádorové) buňky, mechanické nečistoty organického i anorganického původu a nízkomolekulární xenobiotika,
- aktivovat procesy vedoucí k odstranění cizorodých struktur.

Alergie je hypersenzitivita imunitního systému vedoucí k nepřiměřené reakci organismu na přítomnost některých cizorodých látek - **antigenů**¹. **Alergeny** jsou cizorodé látky vyvolávající alergickou reakci organismu.

Imunitní systém a jeho působení je značně komplikované; co do složitosti si nezádá např. se systémem nervovým. Mechanismus vzniku imunitní odpovědi organismu je ve zjednodušené formě znázorněn na obr. 10.1.



Obr. 10.1 Mechanismus vzniku imunitní reakce organismu

¹ Antigeny jsou pro daný organismus cizorodé látky, které jsou schopné vyvolat specifickou imuno-biologickou odpověď (z řeckého *anti* = proti, *gennan* = tvořit).

Vnikne-li do organismu **antigen**, lymfocyty (druh bílých krvinek) začnou tvořit protilátky. Protilátky jsou proteiny (tzv. imunoglobuliny), jejichž struktura je v určitých místech nazývaných **hapteny**¹ komplementární ke struktuře charakterizující antigen (touto charakterizující strukturou může být protein, polysacharid apod.). Pomocí haptenu, představujícího vazebná místa protilátek, se tak mohou vytvářet komplexy protilátka-antigen. Protilátky schopné rozpoznání cizorodých struktur se „zakotví“ na povrch **mastocytů** (žírných buněk). Dojde-li k opakovanému vniknutí téže cizorodé látky do organismu (může však jít i o jinou látku velice podobné struktury), naváže se k protilátkám na povrchu mastocytů. Vznik komplexu protilátka-antigen na povrchu mastocytů představuje signál, jehož odezvou je uvolňování **histaminu** (4-(2-aminoethyl)imidazolu) z mastocytů do krevního řečiště. Histamin (podobně jako adrenalin, noradrenalin, dopamin a serotonin - viz odd. 7.1) se řadí k tzv. biologicky aktivním aminům. V organismu vzniká dekarboxylací aminokyseliny L-histidinu účinkem enzymu histidin-dekarboxylasy (schéma 10.1).

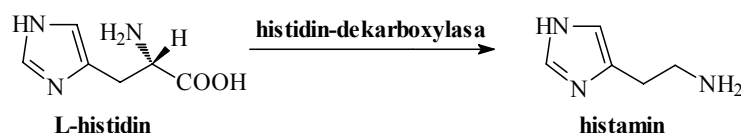


Schéma 10.1 Vznik histaminu

Histamin interaguje v organismu se specifickými receptory, označovanými H_1 , H_2 a H_3 . H_1 receptory se nacházejí v hladkém svalstvu, H_2 receptory především v žaludeční sliznici a srdci a H_3 receptory v některých strukturách centrálního nervového systému. Poslední z uvedených typů histaminových receptorů byl objeven teprve nedávno a jeho funkce není dosud příliš jasná. Důsledky působení histaminu na tkáň a orgány jsou:

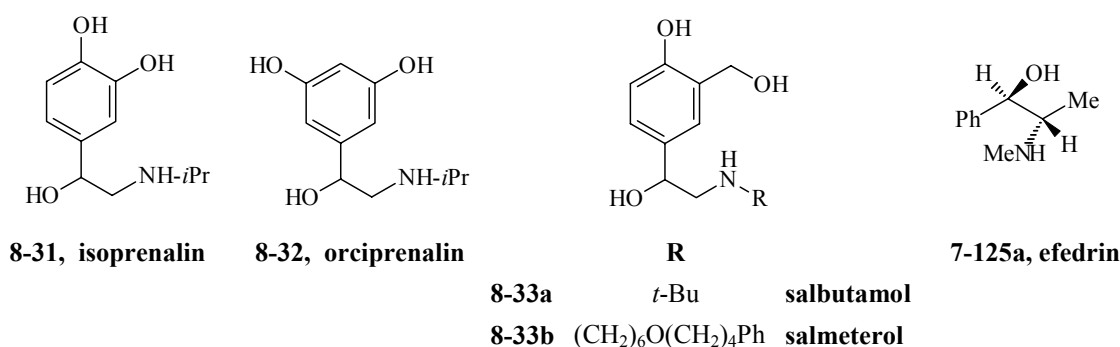
- snížení krevního tlaku vyvolané vasodilatací,
- pokles tepové frekvence (bradykardie),
- bronchokonstrikce vyvolaná kontrakcí hladkého svalstva bronchů,
- zvýšená sekrece žaludečních šťáv,
- zvýšená propustnost kapilár vedoucí k hromadění extracelulárních tekutin (vznik otoků),
- dráždění nervových zakončení v kůži (kopřivková reakce).

Uvedené odezvy, zejména periferní vasodilatace a zvýšená produkce sekretu (dýchací cesty, oči apod.) jsou jedním ze způsobů, kterými se organismus brání proti infekci. Alergie je „nezvládnutí“ míry výše uvedených odpovědí organismu na přítomnost alergenů. V extrémních případech může např. po podání některých léčiv (nejčastěji antibiotik a lokálních či celkových anestetik), po hmyzím bodnutí či hadím

¹ Z řeckého *haptein* = chytat.

ušknutí nabývat až formy **anafylaktického šoku**¹ (otok obličeje, prudký pokles krevního tlaku a tepové frekvence a dušnost způsobená konstrikcí bronchů, vedoucí až ke kolapsu).

Při léčení těžších případů alergické reakce se uplatňuje především **symptomatická léčba** vedoucí k potlačení efektu vyvolaného histaminem. V případě anafylaktického šoku se podávají α -adrenergika adrenalin a noradrenalin (odst. 8.1.1), která stimulují srdeční činnost a zvyšují vasokonstrikci krevní tlak. V případě dýchacích potíží (alergické astma) se aplikují bronchodilatačně působící β_2 -adrenergika isoprenalin **8-31**, orciprenalin **8-32**, salbutamol **8-33a**, salmeterol **8-33b** a další (viz odst. 8.1.3) a efedrin **7-125a** (viz odst. 7.4.4).



Další skupinu léčiv představují **antialergika**. Antialergika potlačují alergickou reakci buď inhibicí tvorby a uvolňování histaminu (**hypohistaminika**) nebo kompetitivní inhibicí H₁ histaminových receptorů (**antihistaminika**).

Velice významnou metodou používanou při léčení alergií je tzv. **desenzibilizace**. Uvádíme ji zde pouze pro úplnost, neboť se nejedná o léčbu s využitím chemoterapeutik. Desenzibilizace je kontrolované podávání malých, postupně se zvyšujících dávek alergenu. Trvalé vystavení organismu přítomnosti alergenu vede ke snížení tvorby antigenů imunitním systémem. Důsledkem je méně bouřlivá reakce organismu na přítomnost alergenu.

V této kapitole zmíníme rovněž H₂ antihistaminika. Tyto látky selektivně působí na H₂ histaminové receptory žaludeční sliznice a potlačují sekreci žaludečních šťáv. Nejedná se tedy o antialergika, nýbrž o antiulceróza (viz odst. 12.1.2).

¹ Anafylaxe je prudká alergická reakce vyvolaná masivním uvolněním histaminu z mastocytů v reakci na přítomnost antigenu – alergenu v organismu (spojení řeckých slov *ana* = znovu, opět a *fyxis* = ochrana vystihuje mechanismus imunitní reakce). Anafylaktický šok je alergická reakce s příznaky selhání krevního oběhu a dýchání.

10.2 Antialergika

10.2.1 Hypohistaminika

Nejznámějším a neúčinnějším farmakem této skupiny je **kromoglykan sodný** (**10-1**, synonymum **kromolyn-dinatrium**, dvojsodná sůl kyseliny 5,5'-[(2-hydroxy-1,3-propandiyl)bis(oxy)]-bis[4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-karboxylové], INTAL, LOMUSOL, CROMOGEN, OPTICROM) inhibující enzym histidin-dekarboxylasu. Kromoglykan sodný se používá především v terapii astmatu. Aplikuje se inhalačně (jako spray). S ohledem na mechanismus účinku působí pouze profylakticky; nepomáhá v případech, kdy působením alergenů došlo již k rozvinutí astmatického záchvatu. Syntéza kromoglykanu sodného **10-1** vychází z 1-(2,6-dihydroxyfenyl)ethan-1-onu. Jeho reakcí s chlor-methyloxiranem (epichlorhydrinem) vznikne diether glycerolu **10-2**, který po Claisenově kondenzaci s diethyl-oxalátem cyklizuje na diester kyseliny kromoglykové **10-4**, jehož zmýdlením se získá kromoglykan sodný **10-1** (schéma 10.2).

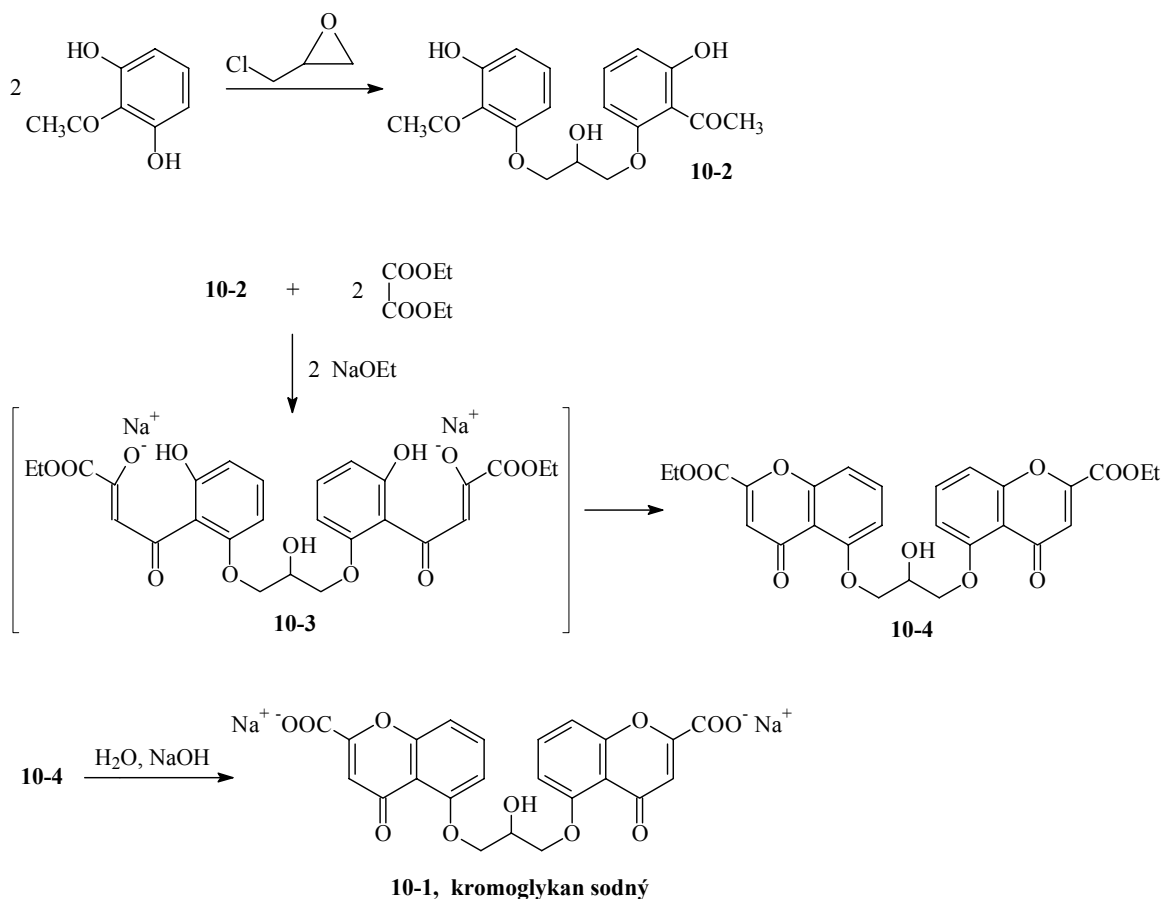
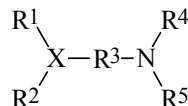


Schéma 10.2 Syntéza kromoglykanu sodného **10-1**

10.2.2 H₁ Antihistaminika

Strukturu většiny H₁ antihistaminik lze zapsat obecným vzorcem



kde R¹ a R² znamená aryl, arylmethyl, heteroaryl nebo heteroarylmethyl, X je dusík (deriváty ethylendiaminu), seskupení CHO (aminoalkylethery) nebo CH (propylaminy); R¹, R² a X mohou být součástí cyklického systému, R³ je spojovací řetězec tvořený dvěma uhlíky, R⁴ a R⁵ jsou nejčastěji methyly nebo dusíkaté heterocykly (pyrrolidin).

Většina H₁ antihistaminik vykazuje v různé míře řadu vedlejších účinků, které se nevztahují k blokádě H₁ receptorů. Značná část těchto účinků pravděpodobně vyplývá z podobného strukturního základu H₁ antihistaminik, antimuskarinik a některých antiadrenergik (kap. 8.2). Většina z těchto vedlejších účinků je pochopitelně nežádoucí, jako např. útlum a sedace způsobená blokádou adrenergických receptorů v CNS či anticholinergní účinky (sucho v ústech, retence moče, neostře vidění apod.) vyvolané obsazením muskarinových receptorů. Naopak některé z vedlejších anticholinergních účinků mají dokonce terapeutické využití, jako např. potlačení nausey¹ využívané v prevenci kinetózy².

Prvními H₁ antihistaminiky, která se prosadila v terapii alergií, byly deriváty ethylendiaminu. **Fenbenzamin (10-5a)**, *N*-benzyl-*N*-fenyl-*N*',*N*'-dimethylethylendiamin, ANTERGAN) byl zaveden do klinické praxe počátkem 40. let. Přestože se dnes již nepoužívá, stal se předlohou pro mnoho dalších H₁ antihistaminik tohoto strukturního typu, např. pro **antazolin (10-5b)**, 4,5-dihydro-*N*-fenyl-*N*-benzyl-1*H*-imidazol-2-methanamin, součást přípravků SANORIN-ANALERGIN, SPERSALLERG, OPHTALMIN a dalších). Antazolin **10-5b** je sice slabým antihistaminikem, jeho výhoda však spočívá v nízké dráždivosti, což umožňuje jeho uplatnění např. v očním lékařství. Uvedené deriváty ethylendiaminu se připravují alkylací *N*-benzylanilinu získaného z anilinu a benzylchloridu nebo reduktivní aminací benzaldehydu anilinem. 2-Chlormethyl-Δ²-imidazolin **10-6** potřebný k syntéze antazolinu **10-5b** se připraví z chloracetonitrilu, který po převedení na imoniumether **10-7** cyklizuje s ethylendiaminem (schéma 10.3).

Častým isosterem ethylendiaminu bývá piperazin. Jako příklad piperazinových antihistaminik může posloužit **meklozin (10-8)**, 1-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]-4-[(3-methylfenyl)methyl]piperazin, BONAMINE, DIADRYL, POSTAFEN). Meklozin **10-8** je příkladem antihistaminika s výraznými antiemetickými³ a sedativními účinky. Připravuje se z chlor-(4-chlorfenyl)fenylmethanu, kterým se nejprve alkyluje 1-(ethoxykarbonyl)piperazin. Poté se odstraní chránící karbamátová skupina a vzniklý

¹ Pocit nevolnosti, nucení ke zvracení, mořská nemoc (řecky *nausia*).

² Nevolest vyvolaná drážděním tzv. vestibulárního aparátu ve vnitřním uchu v důsledku pohybu v dopravních prostředcích, např. mořská nemoc (z řeckého *kinein* = pohybovat).

³ Antiemetika jsou látky potlačující zvracení (řecky *emesis* = zvracení).

derivát piperazinu **10-9** reaguje s 3-methylbenzaldehydem za vzniku Schiffovy báze, která se *in situ* redukuje na meklozin **10-8** (schéma 10.4).

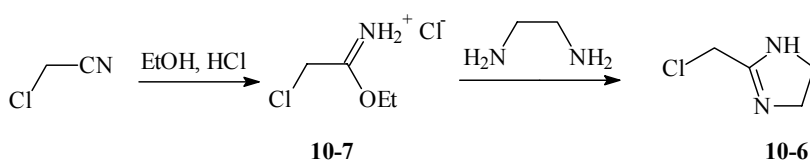
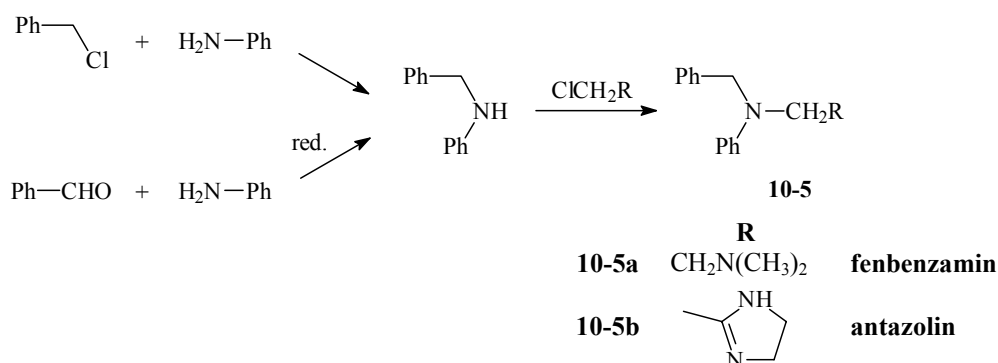


Schéma 10.3 Syntéza fenbenzaminu **10-5a** a antazolinu **10-5b**

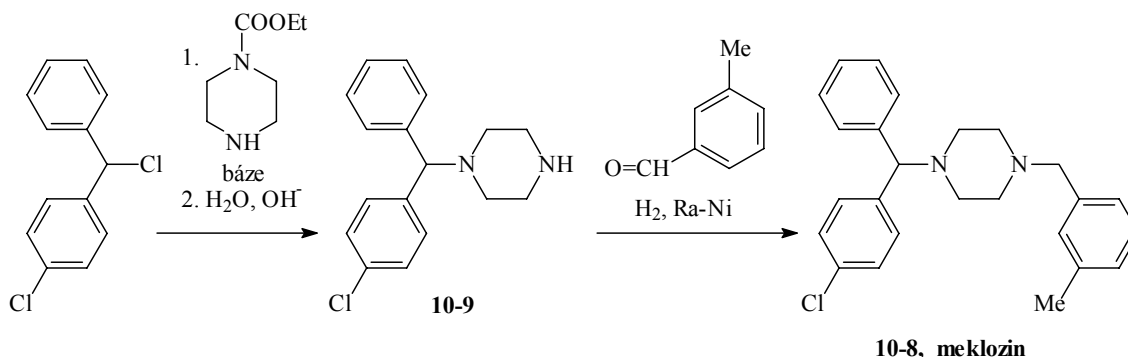


Schéma 10.4 Syntéza meklozinu **10-8**

Cetirizin (10-10), kyselina (±)-[2-[4-[(4-chlorfenyl)fenylmethyl]piperazinyl-1-yl]ethoxy]octová, ZODAC, ZYRTEC) je dalším příkladem piperazinového anti-histaminika. Na rozdíl od výše uvedeného meklozinu **10-8** však působí selektivně pouze na H₁ receptory, bez ovlivnění cholinergních, adrenergních a serotoninových receptorů. Potlačení sedativních účinků u cetirizinu **10-10** vyplývá z jeho malé schopnosti prostupovat hematoencefalickou bariérou (jde o důsledek přítomnosti karboxylové skupiny a bazického piperazinu; při fyziologickém pH cetirizin **10-10** existuje jako *zwitter-ion*). Potlačené sedativní účinky má většina moderních H₁ antihistaminik

(tzv. 2. generace antihistaminik). Při užívání farmak tohoto typu lze proto bez obav provozovat i aktivity vyžadující zvýšenou pozornost a koncentraci (řízení motorových vozidel apod.). Cetirizin **10-10** se připravuje z meziprojektu syntézy meklozinu **10-8**, piperazinového derivátu **10-9** alkylací methyl-(2-chlorethoxy)acetátem a následnou hydrolýzou (schéma 10.5).

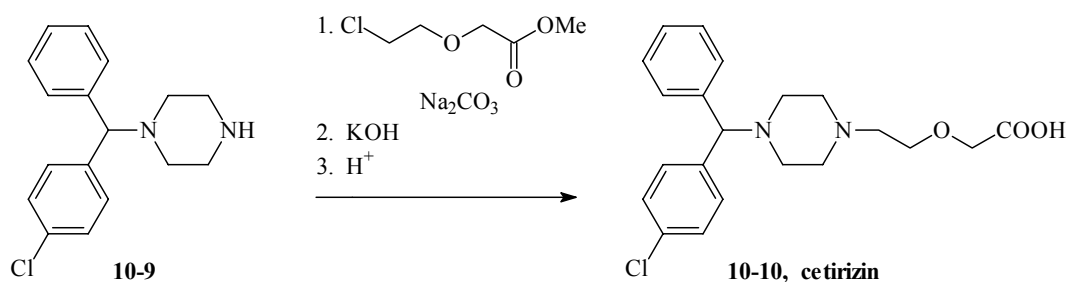


Schéma 10.5 Syntéza meklozinu **10-10**

Podobnou strukturu má i derivát piperidinu **terfenadin** (**10-11**, 1-(4-*terc*-butyl-fenyl)-4-[(hydroxydifenylmethyl)piperidin-1-yl]butan-1-ol, LOTANAX, TELDAN, TERIDIN). Terfenadin **10-11** se připravuje *N*-alkylací piperidinového derivátu **10-12** chlorbutanolem **10-13** (schéma 10.6). Ve schématu 10.6 je rovněž uvedena syntéza eduktů **10-12** a **10-13**.

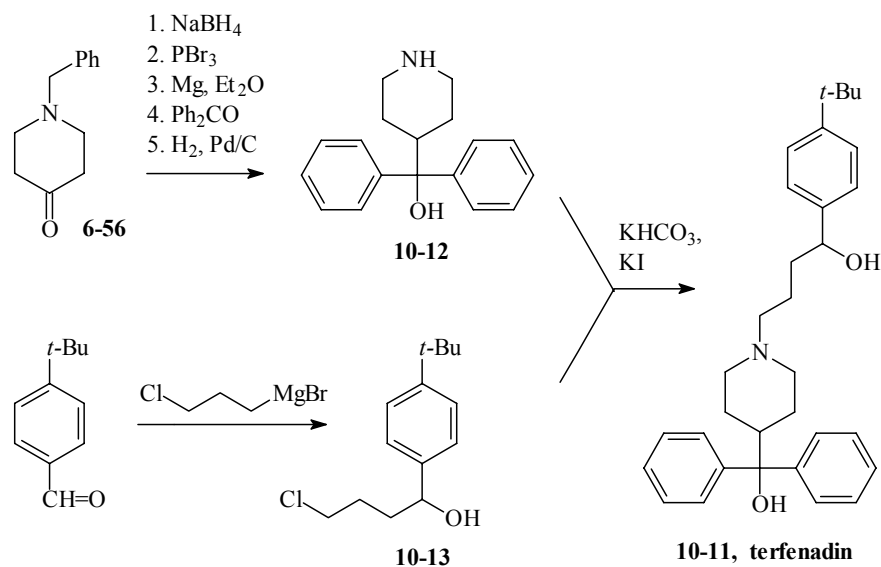


Schéma 10.6 Syntéza terfenadinu **10-11**

Derivátem piperidinu je i **astemizol** (**10-14**, 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-*N*-[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]piperidin-4-yl]-1*H*-benzimidazol-2-amin, HISMANAL). Astemi-

zol **10-14** je poměrně novým preparátem (poprvé byl připraven koncem 70. let 20. století). Vysoká a selektivní antihistaminová aktivita jej řadí k antihistaminikům 2. generace. Výchozí sloučeninou v syntéze astemizolu **10-14** je [1-(ethoxykarbonyl)piperidin-4-yl]isothiokyanát. Adicí benzen-1,2-diaminu se získá thiomocovina **10-15**, která účinkem oxidu rtuťnatého a síry cyklizuje na benzimidazol **10-16**. Následuje alkylation dusíku v poloze 1 benzimidazolu **10-16** *p*-fluorbenzylbromidem a deprotektce piperidinového dusíku. Posledním stupněm syntézy je *N*-alkylace piperidinu 2-(4-methoxyfenyl)ethyl-methansulfonátem (schéma 10.7).

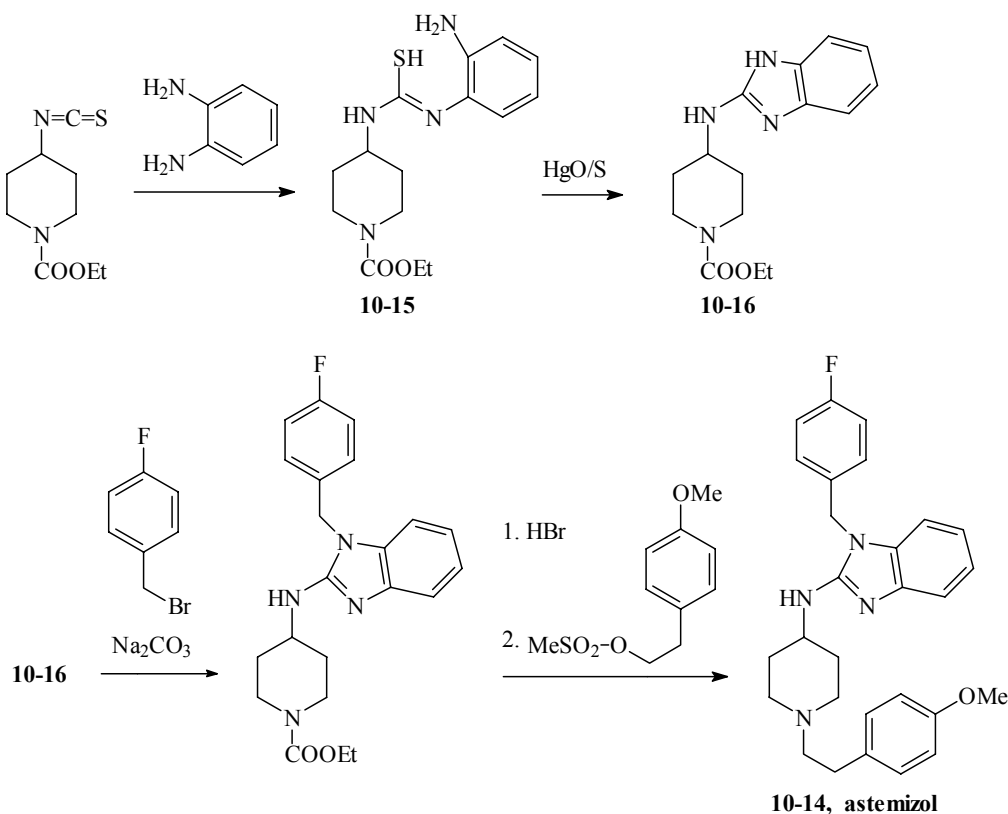


Schéma 10.7 Syntéza astemizolu **10-14**

Velkou skupinu antihistaminik tvoří tzv. aminoalkylethery. Většina aminoalkyletherů vykazuje poměrně značné sedativní účinky, a proto se při léčení alergií dnes již prakticky neužívají. Velice cenné je však antiemetické působení těchto sloučenin; řada z nich je součástí přípravků používaných při potlačování kinetóz. Prototypem této skupiny farmak je **difenhydramin** (**10-17a**, 2-(difenylnmethoxy)-*N,N*-dimethylethanamin, BENADRYL). Z celé řady analogických látek uvádíme alespoň **moxastin** (synonymum **mefenhydramin**) (**10-17b**, 2-[1-fenyl-1-(4-methylfenyl)ethoxy]-*N,N*-dimethylethanamin, součást přípravků THEADRYL, NOKINAL a KINEDRYL) a **embramin** (synonymum **mebrofenhydramin**) (**10-17c**, 2-[1-(4-bromfenyl)-1-(4-methylfenyl)ethoxy]-*N,N*-dimethylethanamin, BROMADRYL, součást přípravků XANTEDRYL a MEDRIN). Poslední dvě uvedené látky jsou původní česká antihistaminika připravená ve

Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii skupinou M. Protivy. Aminoalkylethery **10-17** se připravují Williamsonovou syntézou z příslušného 1,1-diaryl-1-bromalkanu **10-18** a 2-(dimethylamino)ethanolu. Bromdifenylnmethan **10-18a** se získá redukcí benzo-fenonu a reakcí s kyselinou bromovodíkovou. Diarylbromethany **10-18b** a **10-18c** lze připravit např. adicí fenylmagnesiumbromidu na odpovídající *p*-substituovaný acetofenon a reakcí vzniklého alkoholu s kyselinou bromovodíkovou (schéma 10.8).

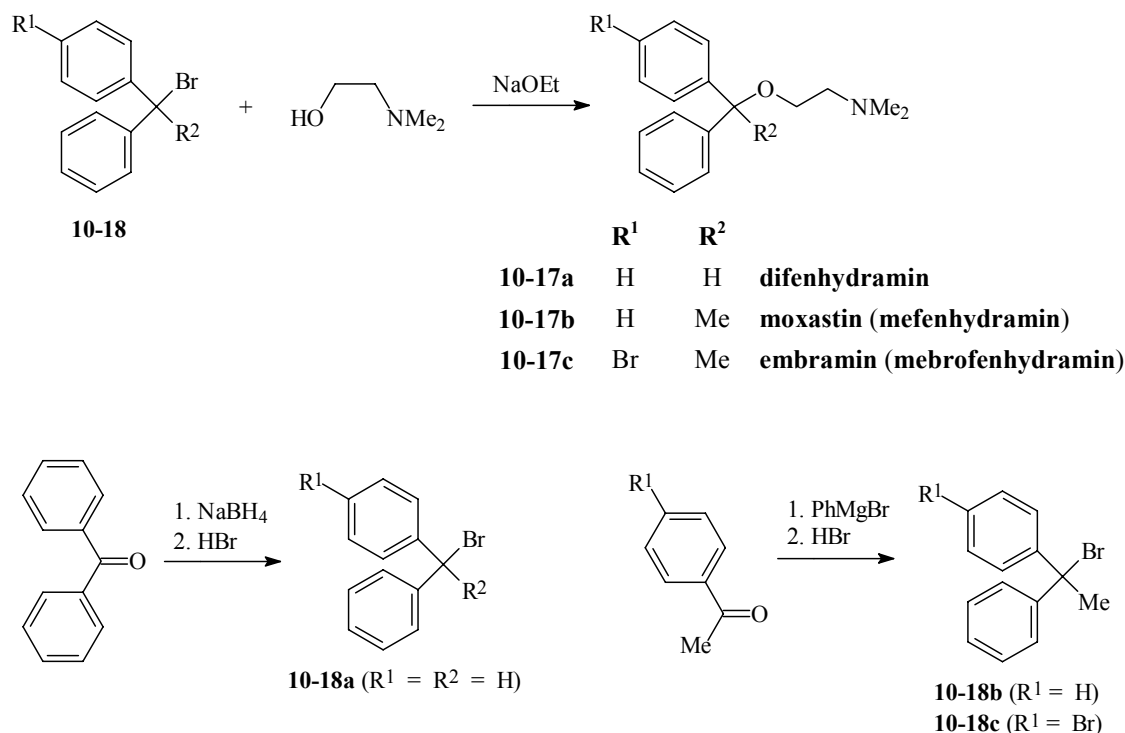


Schéma 10.8 Syntéza fenhydraminů **10-17**

Analogem výše uvedených fenhydraminů **10-17** je i **difenylypyralin (10-19, 4-(difenyloxy)-1-methylpiperidin, ARBID, PROCTOSPREE, LERGEBAN)**. Analogický je i jeho způsob přípravy ze 4-hydroxy-1-methylpiperidinu a bromdifenylnmethanu **10-18a** (schéma 10.9).

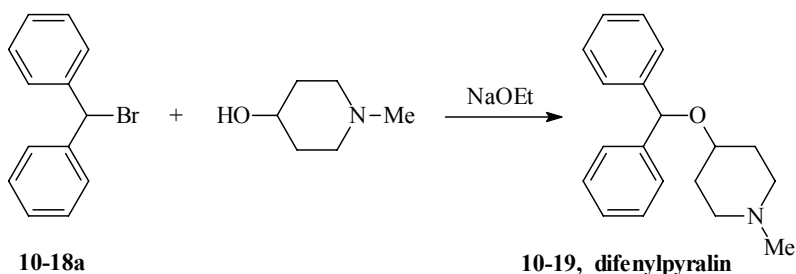


Schéma 10.9 Syntéza difenylypyralinu **10-19**

Další velmi početnou skupinu antihistaminik představují alkylaminy s dvěma aromatickými jádry v poloze γ nebo δ k dusíku. K nejdéle používaným farmakům z této skupiny sloučenin patří **chlorfeniramin (10-20a)**, ($\pm$)- γ -(4-chlorfenyl)-*N,N*-dimethyl-2-pyridinpropanamin, PYRITON, TELDRIN) a **bromfeniramin (10-20b)**, ($\pm$)- γ -(4-bromfenyl)-*N,N*-dimethyl-2-pyridinpropanamin, DIMOTAN, DIMEGAN). V obou případech se jedná o velmi účinná antihistaminika s poměrně slabými sedativními účinky. Účinnější než racemáty **10-20a** a **10-20b** jsou jejich (*S*)-(+)-stereoisomery, **dexchlorfeniramin** (POLARAMINE, CETRANE), resp. **dexbromfeniramin** (DISOFROL, RETARD), dostupné z racemátů rezolucí pomocí kyseliny (*R*)-fenyljantarové. Syntézu těchto látek uvádí schéma 10.10. Dvojnásobná alkylation příslušného fenylacetonitrilu **10-21**, následovaná hydrolýzou, dekarboxylací, případně rezolucí poskytne příslušné deriváty feniraminu **10-20**.

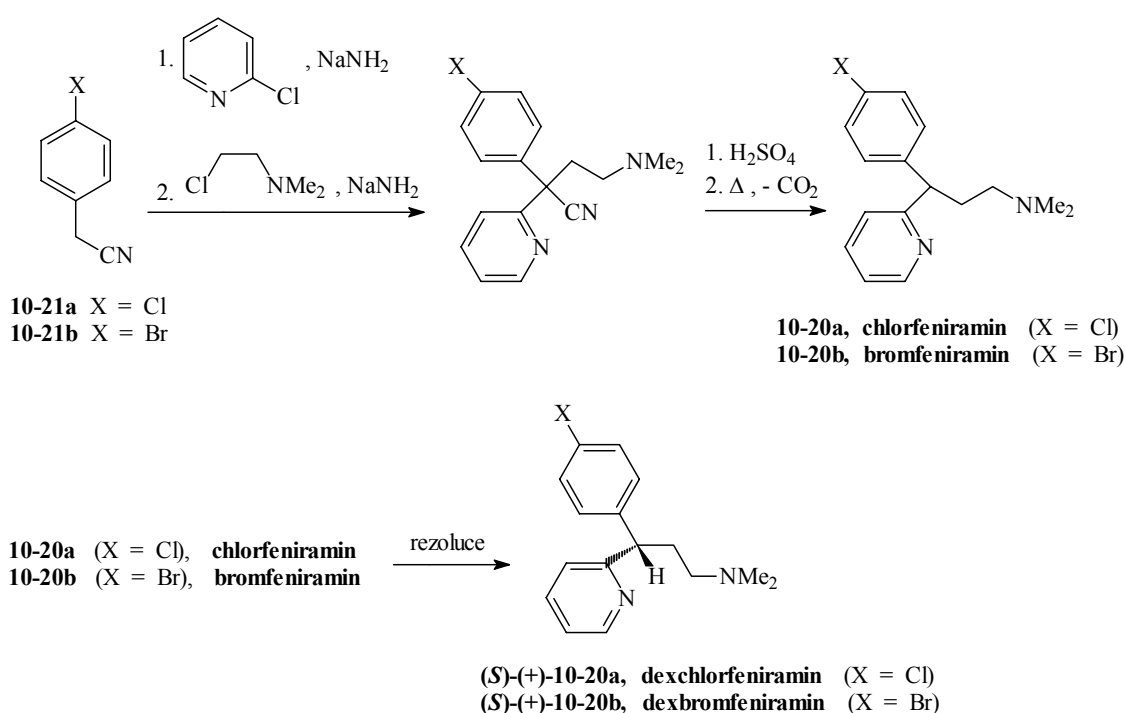


Schéma 10.10 Syntéza feniraminů **10-20**

Jedním z novějších alkylaminů je **akrivastin (10-22)**, (*E,E*)-3-[6-[1-(4-methylfenyl)-3-(pyrrolidin-1-yl)propen-1-yl]pyridin-2-yl]-2-propenová kyselina, SEMPRESX). Výchozí látkou v syntéze akrivastinu **10-22** je 2,6-dibrompyridin. Z něj se připraví hetarylithium, které se aduje na *p*-tolunitril za vzniku ketonu **10-23**. Po ochránění jeho karbonylové skupiny se provede formylace v poloze α' pyridinového jádra. Vzniklý aldehyd **10-24** poskytne Wittigovou-Hornerovou reakcí s ethyl-(diethyl-fosfono)-acetátem propenoát **10-25**; při rozkladu reakční směsi dochází zároveň k deprotekcí fenonového karbonylu. Následuje Wittigova reakce s [2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl]trifeny-

fosfonium-bromidem, kterou se do molekuly zavede 3-(pyrrolidin-1-yl)propylidenový zbytek. Posledním stupněm syntézy je hydrolýza esterové funkce (schéma 10.11).

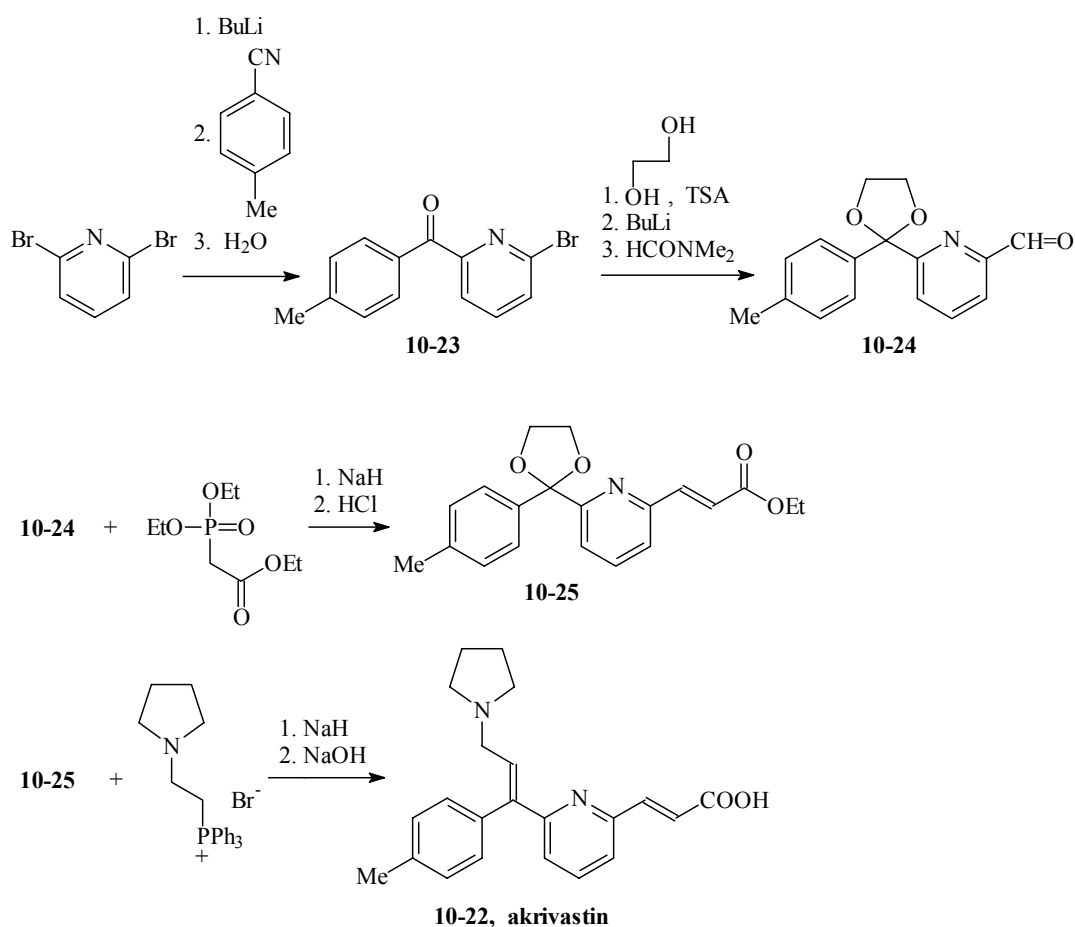


Schéma 10.11 Syntéza akriavastinu **10-22**

K alkylaminům lze řadit i antihistaminika připomínající svojí strukturou tricyklická neuroleptika a antidepresiva - koneckonců neuroleptické vlastnosti některých derivátů fenothiazinu (viz odst. 7.4.1) byly objeveny při systematickém studiu biologické aktivity fenothiazinových antihistaminik.

Původním českým preparátem, vyvinutým skupinou M. Protivy je **bisulepin (10-26, (Z)-4-(3-dimethylaminopropyliden)-4,9-dihydrothieno[2,3-*b*]benzo[*e*]thiepin, DI-THIADEN)**, strukturní analog tricyklických antidepresiv (srovnej s dosulepinem **7-74c**, odst. 7.4.2.1). Bisulepin **10-26** se pro svoji relativně nízkou cenu stále používá v hojné míře při alergiích nejrůznějšího druhu (alergická rýma, alergické reakce na bodnutí hmyzem, medikamentózní alergie), přestože vykazuje vedlejší sedativní a anticholinergní účinky. Bisulepin **10-26** se připravuje analogicky jako dosulepin **7-74c**. Nukleofilním atakem ftalidu 2-merkaptothiofenem vznikne kyselina **10-27**. Ta cyklizuje účinkem polyfosforečné kyseliny na tricyklický keton **10-28**. Adicí Grignardova činidla

10-29 na keton **10-28** a dehydratací vzniklého terciárního alkoholu se získá bisulepin **10-26** (schéma 10.12).

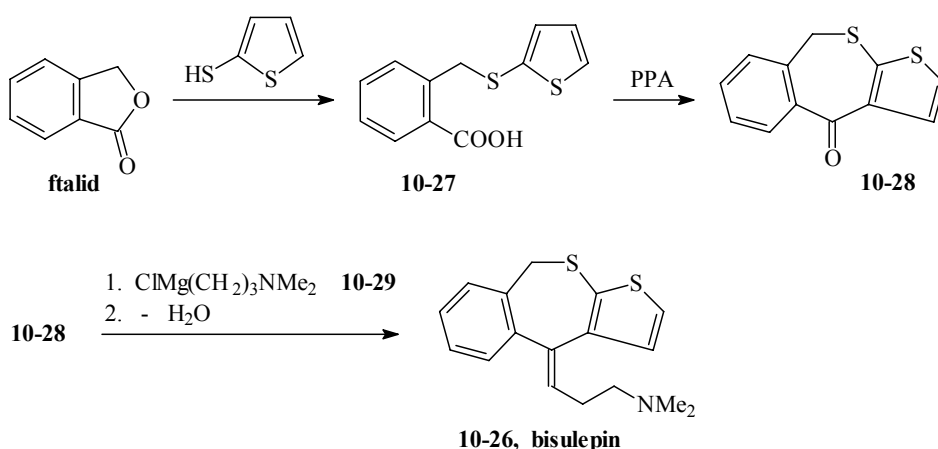


Schéma 10.12 Syntéza bisulepinu **10-26**

Dalším z alkylaminů obsahujících v molekule tricyklické seskupení je **cypheptadin** (**10-30**, 4-(5*H*-dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5-yliden)-1-methylpiperidin, PERITOL, PERIACTIN), připomínající thymoleptika amitriptylin **7-74a** a nortriptylin **7-74b** (viz odst. 7.4.2.1), který vykazuje středně silné sedativní účinky. Cypheptadin **10-30** se připravuje adicí (1-methylpiperidin-4-yl)magnesiumchloridu na dibenzo[*a,d*]cyklohepten-5(5*H*)-on **10-31** a dehydratací vzniklého terciárního alkoholu **10-32** (schéma 10.13). Keton **10-31** se získá dehydrogenací ketonu **7-77** (viz odst. 7.4.2.1) bromem.

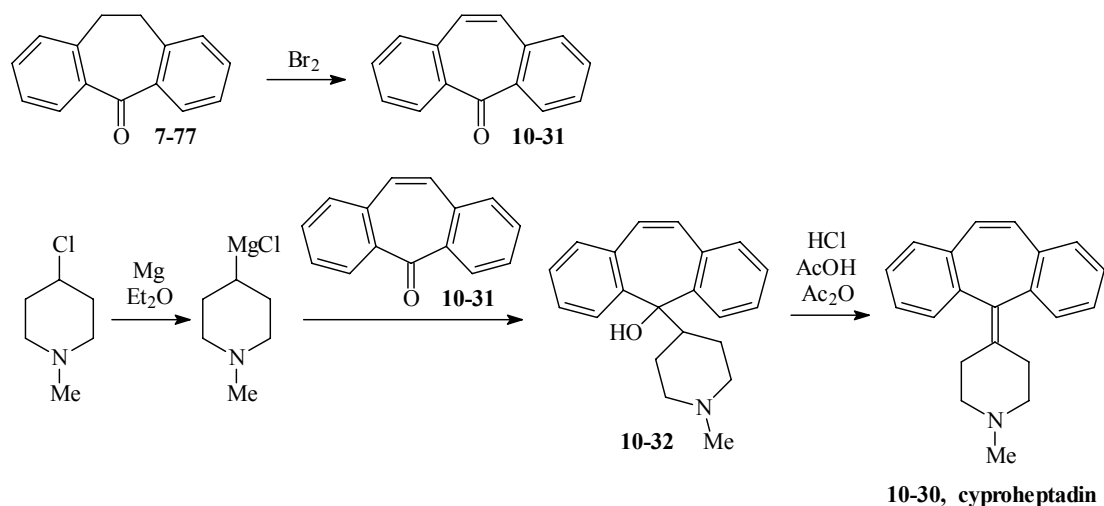


Schéma 10.13 Syntéza cypheptadinu **10-32**

Jedním z nejčastěji používaných antihistaminik se v poslední době stal **loratadin** (**10-33**, ethyl-4-(8-chlor-5,6-dihydro-11*H*-benzo[5,6]cyklohepta[1,2-*b*]pyridin-11-yliden)-piperidin-1-karboxylát, CLARITINE). Jde o antihistaminikum 2. generace bez anticholinergních a sedativních účinků. Jeho účinek nastupuje během 1 až 2 hodin a přetrvává více hodin, takže ke kontrole alergických příznaků stačí obvykle jediná dávka denně. Výchozí sloučeninou v syntéze loratadinu **10-33** je 3-methylpyridin-2-karbonitril. Ten se nejprve převede reakcí s *terc*-butylalkoholem v přítomnosti kyseliny sírové na odpovídající *N-terc*-butylamid **10-34**. Z aktivované methylové skupiny v poloze 3 pyridinového jádra se butyllithiem generuje karbanion, kterým se substituuje chlor v chlormethylové skupině *m*-chlorbenzylchloridu. Následující reakcí s fosforoxytrichloridem se získá 3-[2-(3-chlorfenyl)ethyl]pyridin-2-karbonitril (**10-35**), klíčový meziprodukt syntézy loratadinu **10-33**. Adicí (1-methylpiperidin-4-yl)magnesiumchloridu na nitril **10-35** vznikne keton **10-36**. Ten účinkem tzv. superkyselin (např. trifluormethansulfonové kyseliny či fluoridu boritého v bezvodém fluorovodíku) cyklizuje na tricyklický derivát **10-37**, který reakcí s ethyl-chlorformiátem v benzenu demethyluje na piperidinovém dusíku zároveň se převede na karbamát - loratadin **10-33** (schéma 10.14).

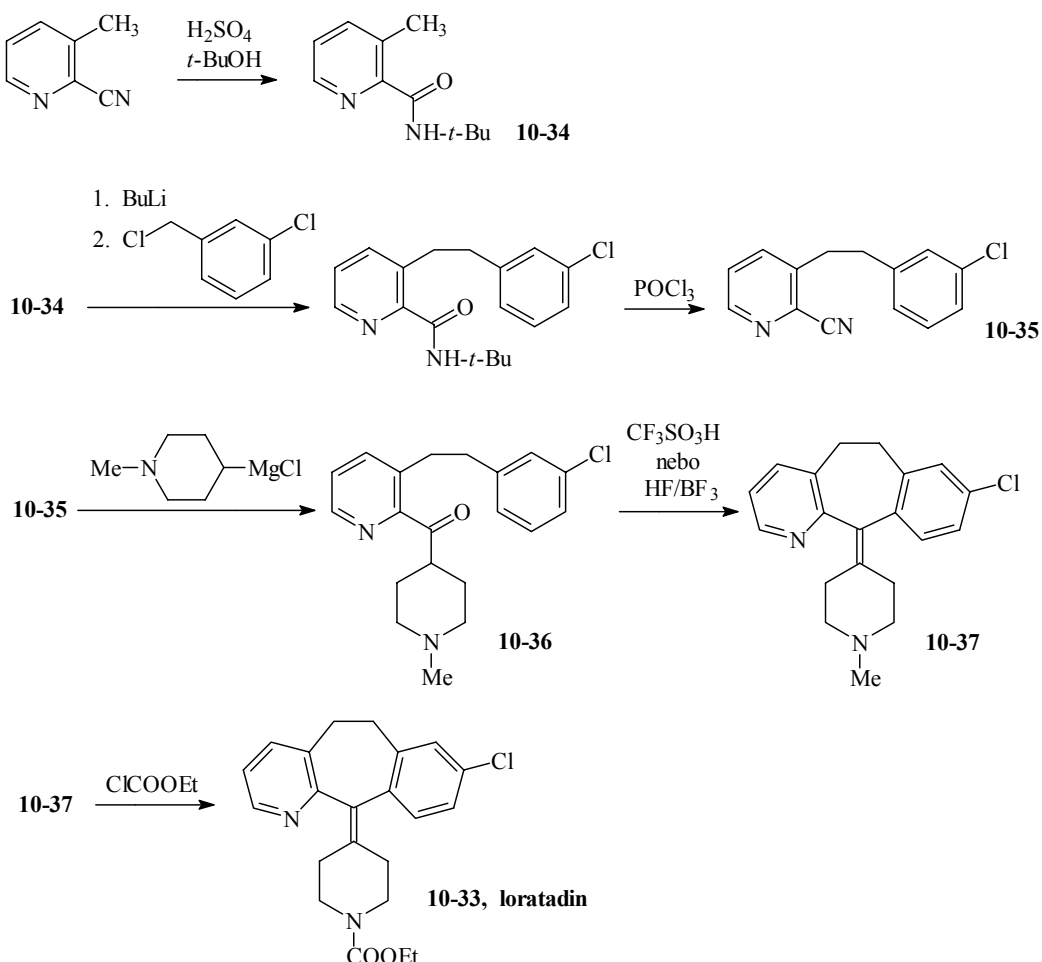
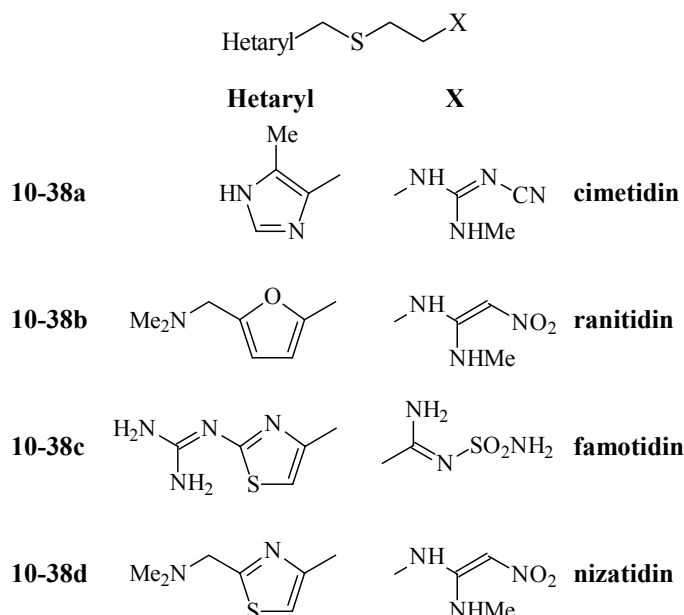


Schéma 10.14 Syntéza loratadinu **10-33**

10.3 H₂ Antihistaminika

Jak jsme již uvedli v odd. 10.1, histaminové H₂ receptory nejsou součástí imunitního systému. Tyto receptory se vyskytují v žaludeční sliznici a ovlivňují sekreci žaludečních šťáv obsahujících mj. kyselinu chlorovodíkovou. V poslední době se podařilo nalézt látky se selektivním antagonistickým účinkem na H₂ histaminové receptory. Tyto látky se nazývají antagonisté H₂ receptorů nebo též H₂ antihistaminika a v klinické praxi se široce využívají k léčbě žaludečních a dvanáctníkových vředů. H₂ antihistaminika tlumí jak bazální (základní), tak i stimulovanou sekreci žaludečních kyselin indukovanou histaminem, kofeinem, potravou, nesteroidními antiflogistiky, stresem apod. Prvním z řady těchto léčiv, jejichž objevení v 70. letech 20. století znamenalo skutečný převrat v léčbě vředové choroby, byl **cimetidin (10-38a)**, *N*-kyano-*N'*-methyl-*N''*-[2-[[5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin, TAGAMET, GASTROMET). Po jeho objevení byla do klinické praxe zavedena celá řada strukturně příbuzných H₂ antihistaminik. V těchto látkách je obměňován jak pětičlenný heterocyklus, tak polární bazická skupina. Jedním z nejpoužívanějších H₂ antihistaminik v současné době je derivát furanu **ranitidin (10-38b)**, *N*-[2-[[[5-[(dimethylamino)methyl]-2-furyl)methyl]thio]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, ZANTAC, RANISAN), jehož účinnost je několikrát vyšší než u cimetidinu **10-38a**. Jako další příklady uvádíme deriváty thiazolu **famotidin (10-38c)**, 3-[[[2-[(aminoiminomethyl)amino]thiazol-4-yl)methyl]-thio]-*N*-(aminosulfonyl)propanimidamid, PEPCID, PEPDUL), látka s dlouhodobým účinkem srovnatelným s účinkem ranitidinu **10-38b**, a **nizatidin (10-38d)**, *N*-[2-[[[2-[(dimethylamino)methyl]thiazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, AXID, NIZAX, GASTRAX).



Syntézy všech uvedených H₂ antihistaminik uvádí např. lit. [11]; zde zmíníme alespoň syntézu cimetidinu **10-38a** a ranitidinu **10-38b**.

Syntéza cimetidinu **10-38a** (schéma 10.15) vychází z [(5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methanolu (**10-39**) dostupného z ethyl-2-chlor-3-oxobutanoátu. Kondenzací alkoholu **10-39** s hydrochloridem 2-aminoethanthioliu vznikne sulfid **10-40**, který reakcí s dimethyl-kyanokarboimidodithioátem (**10-41**) poskytne derivát thiomočoviny **10-42** a následně reakcí s methylaminem cimetidin **10-38a**. Dimethyl-kyanokarboimidodithioát (**10-41**) se připraví reakcí sirouhlíku s kyanamidem a dimethyl-sulfátem v přítomnosti hydroxidu draselného.

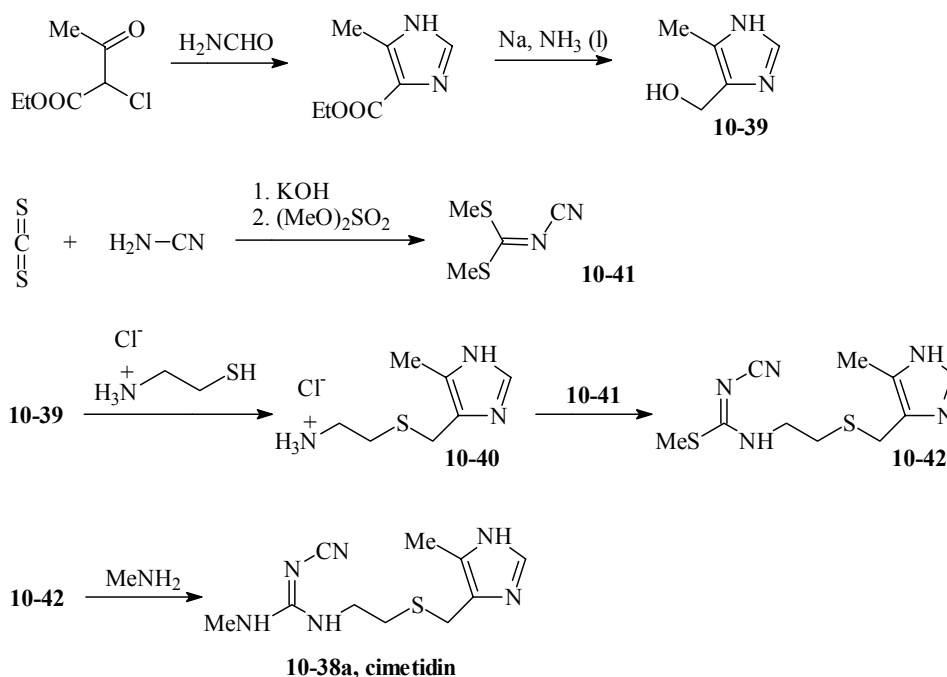


Schéma 10.15 Syntéza cimetidinu **10-38a**

Analogicky se syntetizuje i ranitidin **10-38b** (schéma 10.16). Výchozí sloučeninou je [5-(dimethylamino)furan-2-yl]methanol **10-43**, který lze získat v jednom reakčním stupni z (furan-2-yl)methanolu (furfurylalkoholu). Z alkoholu **10-43** se připraví sulfid **10-44**. Ten reaguje s *N*-methyl-1-methylthio-2-nitroethenaminem (**10-45**) za vzniku ranitidinu **10-38b**. Ethenamin **10-45** se připraví následujícím postupem: adicí nitromethanu na sirouhlík v přítomnosti báze se získá dithioacetát **10-46**, který po methylaci dimethylsulfátem a substitucí methylsulfanylové skupiny methylaminem (tato reakce ve skutečnosti probíhá adičně-eliminačním mechanismem) poskytne *N*-methyl-1-methylthio-2-nitroethenamin (**10-45**).

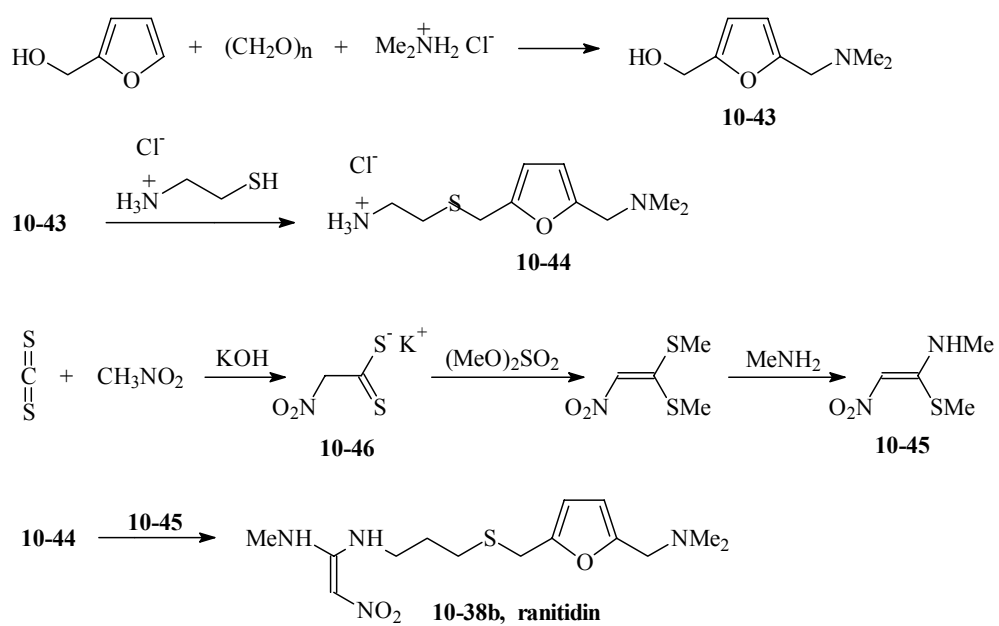
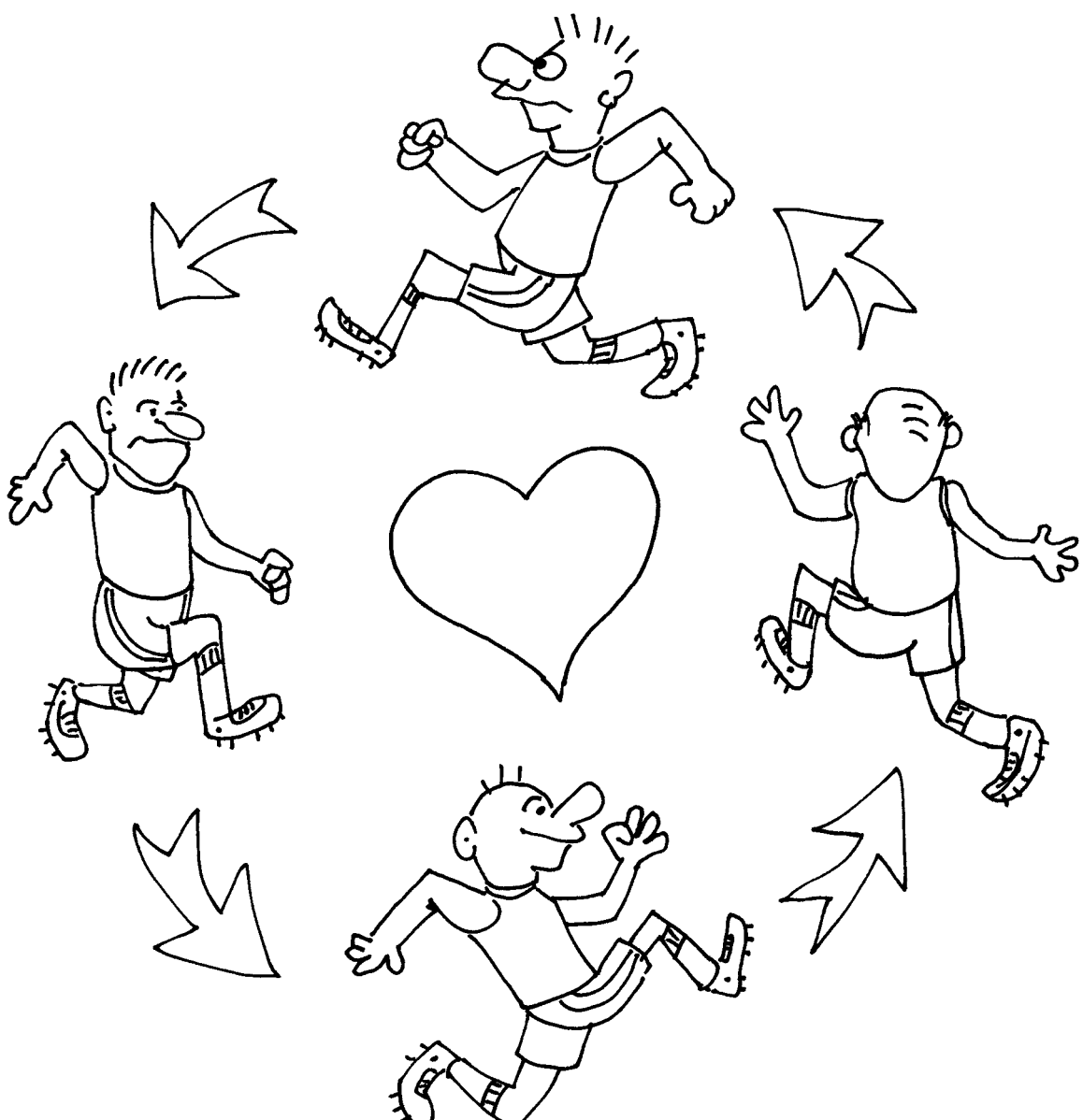


Schéma 10.16 Syntéza ranitidinu **10-38b**



11. LÉČIVA OBĚHOVÉ SOUSTAVY

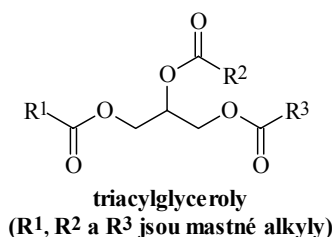
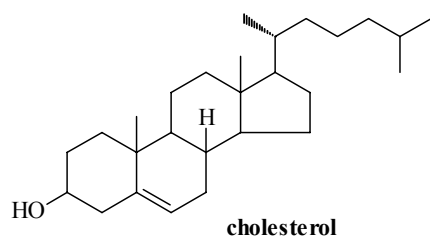
Kardiovaskulární¹ systém je integrovaný čerpací a rozvodný systém tvořený srdcem jako čerpadlem, cévami (tepny, tepénky, kapiláry, žíly) jako rozvody a krví jako transportním médiem. Jeho základní funkcí je zásobování tkání kyslíkem a živinami a odvádění zplodin metabolismu, především oxidu uhličitého. Kromě toho je krev rovněž významným informačním kanálem endokrinního systému, neboť zprostředkovává přenos signálů pomocí různých endogenních působků (eikosanoidů, hormonů apod.).

Existuje celá řada poruch kardiovaskulárního systému, které mají za následek zhoršení cirkulace krve a tím i zásobování tkání kyslíkem a živinami. Především to může být **nedostatečný výkon srdce** v důsledku **snížené kontraktility srdečního svalu** nebo v důsledku jeho **nepravidelné činnosti (dysrytmie)**. Další skupina poruch je způsobena zúžením cév, nejčastěji v důsledku ukládání tuku ve stěnách cév (**ateroskleróza**²). Cirkulace krve může být rovněž porušena nadměrnou tvorbou **trombů**³ (**trombóza**), která skýtá nebezpečí **embolie**⁴. Častou oběhovou poruchou je **vysoký krevní tlak (hypertenze)**. V mnoha případech však bývají onemocnění krevního oběhu kombinací výše uvedených poruch.

Poruchy oběhového systému stojí na předním místě mezi příčinami úmrtí ve vyspělých zemích. Jejich četnost je dána tím, že kromě genetické dispozice mohou být u daného jedince vyvolány tzv. civilizačními rizikovými faktory (nevhodná strava, potrava a její vysoký příjem, málo pohybu, stres, kouření apod.).

11.1 Antihyperlipidemika

Většina kardiovaskulárních onemocnění mívá přímou či nepřímou souvislost s aterosklerotickými změnami způsobenými ukládáním tuků na cévních stěnách. Tuky (lipidy⁵) jsou estery mastných kyselin s cholesterolem (tzv. cholesteryl-estery) a glycerolu (tzv. triacylglyceroly).



¹ Týkající se srdce a cév (z řeckého *kardia* = srdce a lat. *vas* = céva).

² Z řeckého *athere* = kaše a *skleros* = tvrdý.

³ Řecky *thrombos* = krevní sraženina.

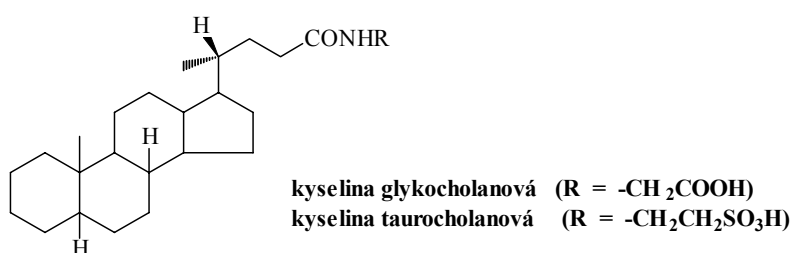
⁴ Embolie (z řeckého *embole* = vniknutí) je zavlčení pohyblivého vmetku (krevní sraženiny, tuku, vzduchu) na místo, kde zúžení cévy brání jeho dalšímu pohybu; následkem je ucpání cévy.

⁵ Řecky *lipos* = tuk.

V organismu jsou nezbytné především jako stavební součást buněčných membrán a dále jako zásobárna energie. Lipidy jsou transportovány krví ve formě asociátů s proteiny, tzv. lipoproteinů. Ty se dělí podle své hustoty na HDL (*high density lipoproteins*), IDL (*intermediate density lipoproteins*), LDL (*low density lipoproteins*) a VLDL (*very low density lipoproteins*). Významným rizikovým faktorem vzniku **aterosklerózy** je zvýšená hladina LDL (obsahujících převážně cholesteryl-estery) a VLDL (obsahujících převážně triacylglyceroly), označovaná jako **hyperlipidémie** či **hyperlipoproteinémie**, naopak HDL se považují za faktor podílející se na regresi aterosklerózy. Zatímco tzv. primární hyperlipidémie je většinou důsledek genetické poruchy metabolismu lipidů, sekundární hyperlipidémie bývá důsledkem a příznakem onemocnění (např. cukrovka, hypotyreóza¹, nemoci jater a ledvin) nebo vyvolaná léčivý (diuretika² - viz odst. 12.4.1, hormonální kontraceptiva³ - viz odst. 17.3.1 a 17.3.3). Léčba aterosklerózy bývá kombinovaná; jejím základem je dieta doplněná podáváním **hypolipidemik**. Hypolipidemika tvoří skupinu léčiv, která svým působením snižují hladinu lipoproteinů v plazmě. Neovlivňují základní poruchu, která bývá příčinou zvýšené hladiny lipidů v krvi. Podle mechanismu účinku se tato farmaka dělí do několika skupin: pryskyřice vážící žlučové kyseliny, léčiva ovlivňující syntézu lipoproteinů, léčiva podporující vylučování lipoproteinů a inhibitory β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktasy.

11.1.1 Pryskyřice vážící žlučové kyseliny

Tato skupina léčiv snižuje obsah cholesteryl-esterů v LDL tím, že brání absorpci žlučových kyselin ve střevech. Žlučové kyseliny (např. **kyselina glykocholanová** a **kyselina taurocholanová**) vznikají v játrech biotransformací cholesterolu. Mají charakter anionických tenzidů, a proto jsou schopné solubilizovat tuky obsažené v potravě a tak napomáhat jejich vstřebávání v tenkém střevě. Za normálních okolností se žlučové kyseliny rovněž vstřebávají ve střevě a s účinností cca 95% jsou „recyklovány” enterohepatálním⁴ cyklem.



¹ Hypotyreóza je chorobný stav vyvolaný nedostatečnou činností štítné žlázy (z řeckého *hypo* = pod, *glandula thyroidea* = štítná žláza).

² Diuretika jsou látky podporující vylučování moči (z řeckého *dia* = skrz, *uron* = moč).

³ Kontraceptiva jsou prostředky bránící početí (z lat. *contra* = proti, *conceptio* = početí).

⁴ Cyklus, ve kterém se žlučové kyseliny vstřebané v tenkém střevě vrací zpět do jater (z řeckého *enteron* = střevo, *hepar*, *hepatos* = játra).

Silně bazické anexy nerozpustné ve vodě (a tím i neschopné se vstřebávat) na sebe poutají v gastrointestinálním traktu anionty žlučových kyselin a nevratně je odvádějí se stolicí z těla. Tím urychlují katabolismus LDL obsahujících cholesterol. Za typického představitele lze považovat **cholestyramin (11-1, CHOLYBAR, QUESTRAN)** a **colestipol (11-2, CHOLESTABYL, COLESTID)**.

Cholestyramin **11-1** je kopolymer styrenu a divinylbenzenu funkcionalizovaný (trimethylamonio)methylovými skupinami. Připravuje se ze polystyrenu síťovaného divinylbenzenem. Tento polymer se nejprve chlormethyluje a poté reaguje s trimethylaminem (schéma 11.1).

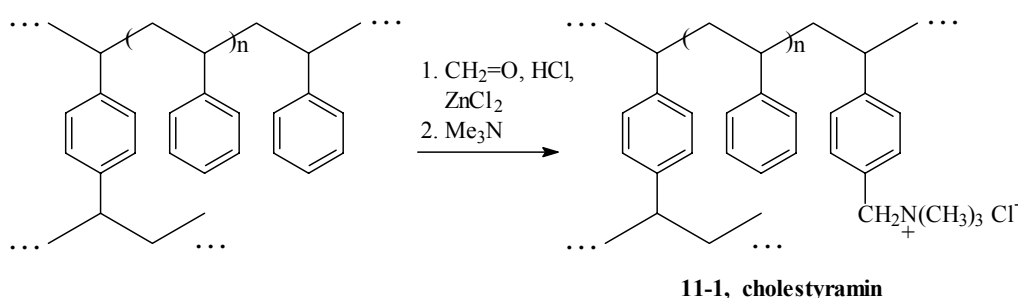


Schéma 11.1 Syntéza cholestyraminu **11-1**

Colestipol **11-2** je bazický polymer vzniklý reakcí diethylentriaminu s 2-(chlor-methyl)oxiranem (epichlorhydrinem) (schéma 11.2). V jeho struktuře lze nalézt všechny aminoskupiny (sekundární i terciární) a kvartérní amoniové skupiny, které mohou vzniknout atakem obou elektrofilních center epichlorhydrinu nukleofilními aminoskupinami pocházejícími buď z výchozího diethylentriaminu nebo ze vznikajícím polymeru. Kromě toho mohou být přítomné i nezreagované primární aminoskupiny.

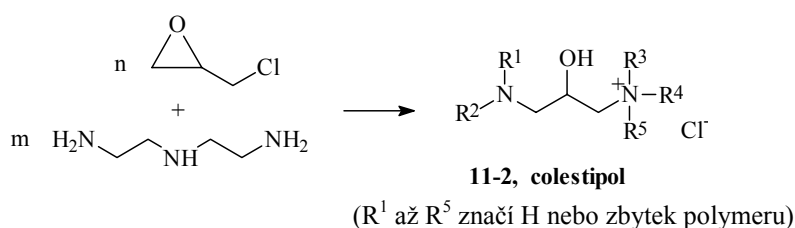


Schéma 11.2 Vznik colestipolu **11-2**

11.1.2 Léčiva ovlivňující syntézu lipoproteinů

Kyselina nikotinová (11-3, kyselina pyridin-3-karboxylová, niacin, ANTI-SKLEROSIN, NIACOR) pravděpodobně inhibuje sekreci VLDL a následně i LDL. Kromě antihyperlipidemických účinků působí kyselina nikotinová **11-3** rovněž jako periferní vasodilatans (viz odst. 11.3.3) a vitamin B₃ (viz odst. 16.2.1.3). Kyselinu **11-3** lze získat buď oxidací 3-methylpyridinu (β-pikolinu) manganistanem draselným nebo

oxidací 5-ethyl-2-methylpyridinu kyselinou dusičnou. 5-Ethyl-2-methylpyridin je dostupný zahříváním paraldehdu a amoniaku za vysokého tlaku (schéma 11.3).

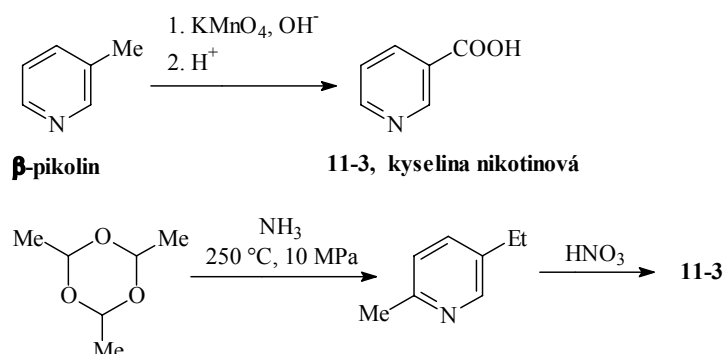


Schéma 11.3 Syntéza kyseliny nikotinové **11-3**

Strukturu podobnou kyselině nikotinové **11-3** má i pyrazinový derivát **acipimox** (**11-4**, 5-methylpyrazinkarboxylová kyselina-4-oxid, OLBETAM). Připravuje se z 2,5-dimethylpyrazinu, který se převede peroxidem vodíku v kyselině octové na *N*-oxid a poté reakcí s acetanhydridem na acetát **11-5**. Hydrolyzou acetátu **11-5** se získá alkohol **11-6**, který se oxiduje nejprve manganistanem draselným na karboxylovou kyselinu a poté peroxidem vodíku na *N*-oxid - acipimox **11-4** (schéma 11.4).

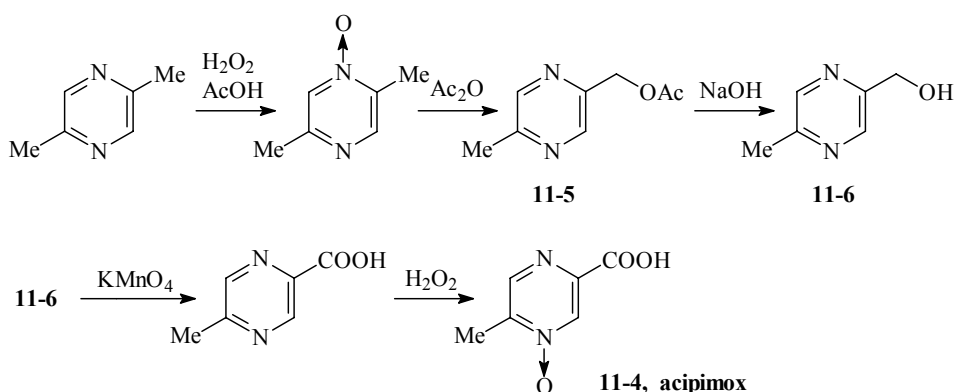
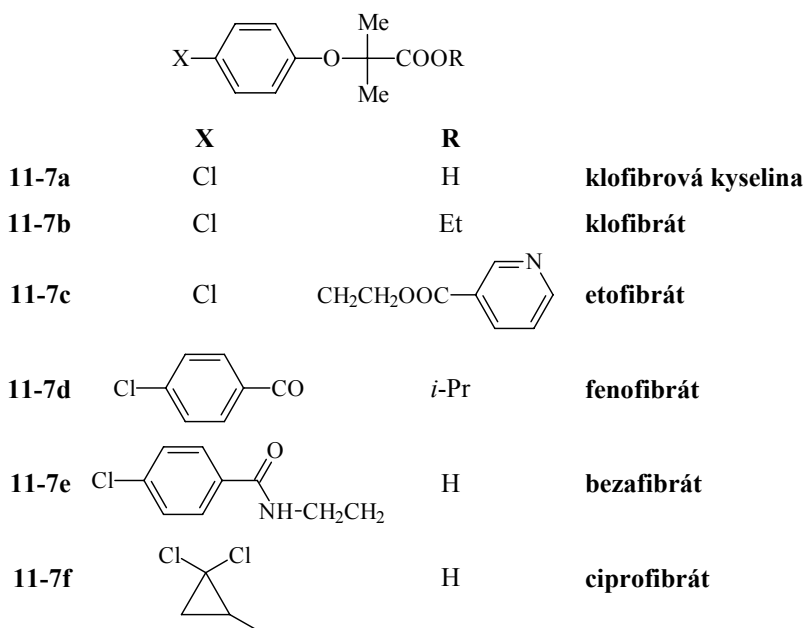


Schéma 11.4 Syntéza acipimoxu **11-4**

11.1.3 Deriváty α -aryloxyalkanových kyselin - fibráty

Deriváty α -aryloxyalkanových kyselin (fibráty) patří dnes k nejpoužívanějším antihyperlipidickým. Hlavním mechanismem jejich účinku je zvýšení aktivity lipoproteinové lipasy mající za následek zvýšené vylučování VLDL bohatých na triacylglyceroly. Nejznámějšími zástupci této skupiny jsou deriváty kyseliny 2-aryloxy-2-methylpropanové (α -aryloxyisomáselné) **kyselina klofibrová (11-7a)**, 2-(4-chlorfenoxy)-2-

-methylpropanová kyselina, REGULIPID), **klofibrát**, (**11-7b** ethyl-2-(4-chlorfenoxi)-2-methylpropanoát, CLOBERAT), **etofibrát** (**11-7c**, 2-[2-(4-chlorfenoxi)-2-methyl-1-oxo-propoxy]ethyl-pyridin-3-karboxylát, LIPO-MERZ) a **fenofibrát** (**11-7d**, 1-methylethyl-2-[4-(4-chlorbenzoyl)fenoxi]-2-methylpropanoát, LIPANTHYL, LIPOCLAR, FENOBRAT). Z novějších látek to jsou **bezafibrát** (**11-7e**, 2-[4-[2-[(4-chlorbenzoyl)amino]ethyl]fenoxi]-2-methylpropanová kyselina, CASODEX) a **ciprofibrát** (**11-7f**, 2-[4-(2,2-dichlorcyklopropyl)fenoxi]-2-methylpropanová kyselina, LIPANOR).



Skelet α -aryloxyisomáselných kyselin **11-7** lze syntetizovat buď alkylací příslušného 4-substituovaného fenolu **11-8** esterem kyseliny α -halogenisomáselné **11-9** v bazickém prostředí nebo reakcí acetonu s chloroformem a fenolem **11-8** v přítomnosti hydroxidu sodného nebo draselného. Získaný ester resp. kyselina α -aryloxyisomáselné **11-7** se převede na požadovaný derivát obvyklými transformacemi, tj. hydrolýzou, transesterifikací či esterifikací (schéma 11.5).

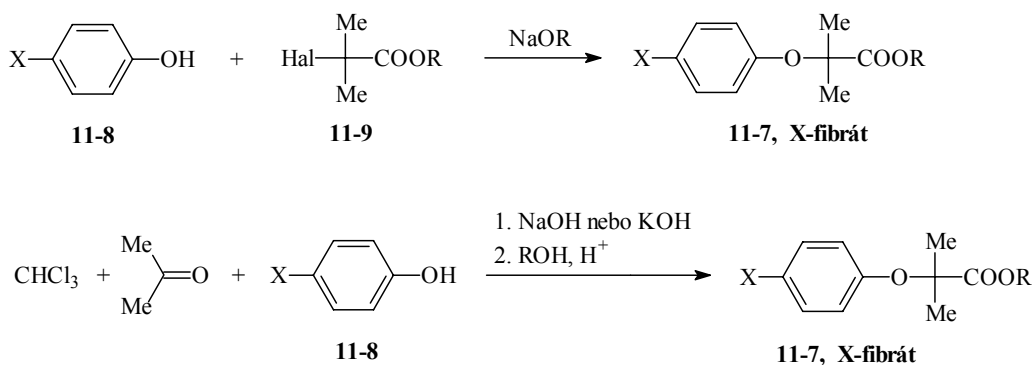


Schéma 11.5 Syntéza fibrátů **11-7**

11.1.4 Inhibitory HMG-CoA reduktasy - statyny

Bylo zjištěno, že látky **kompaktin (11-10a, 1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-7-methyl-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]naftalen-1-yl-(2S)-2-methylbutanoát** a **lovastatin (11-10b, synonymum mevinolin, (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]naftalen-1-yl-(2S)-2-methylbutanoát, LOVACARD, MEVINACOR, MEVACOR)** izolované z některých kultur *Penicillium citricum* a *Aspergillus terreus*, významně snižují hladinu cholesterolu v krevní plasmě.

Uvedený typ látek (souborně nazývaných též **statiny**) inhibuje enzym β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reduktasu, která hraje významnou úlohu při biosyntéze cholesterolu v organismu¹. HMG-CoA reduktasa redukuje β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA na mevalonovou kyselinu². Zmíněná reakce (schéma 11.6) je rychlost určujícím stupněm biosyntézy cholesterolu.

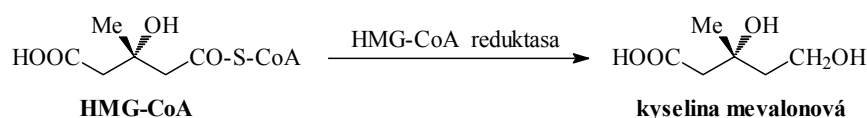


Schéma 11.6 Vznik mevalonové kyseliny účinkem HMG-CoA reduktasy

Od r. 1989, kdy byl lovastatin **11-10b** zaveden do klinické praxe, byly na trh uvedeny další strukturně podobné statiny, jako např. **pravastatin (11-11**, ($\beta R, \delta R, 1S, 2S, 6S, 8aR$)-1,2,6,7,8,8a-hexahydro- $\beta, \delta, 6$ -trihydroxy-2-methyl-8-[(2*S*)-2-methyl-1-oxobutoxy]-1-naftalenheptanová kyselina, PRAVASIN, LIPOSTAT) a **simvastatin (11-12**, (1*S*,3*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[(2*R*,4*R*)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2*H*-pyran-2-yl]ethyl]naftalen-1-yl-2,2-dimethylbutanoát, SIMVACARD, SIMGAL, DENAN, ZOCOR).

Statiny **11-10** a **11-11** se získávají fermentačně, třebaže jsou v literatuře³ popsány jejich totální syntézy. Simvastatin **11-12** se připravuje z lovastatinu **11-10b**. Nejprve se hydroxidem lithným provede hydrolýza esterové vazby. Ve vzniklém diolu se *tert*-butyldimethylsilylchloridem regioselektivně ochrání hydroxylová skupina vázaná na laktonový kruh a poté se 2,2-dimethylbutanoylchloridem acyluje hydroxyl v poloze 1

¹ Zhruba polovina cholesterolu je do organismu přiváděna v potravě, zbytek je syntetizován *de novo*, tj. totální biosyntézou.

² Kyselina mevalonová je prekurzorem isoprenu. Vznik isoprenu z kyseliny mevalonové si můžeme teoreticky představit jako její dekarboxylaci a následnou eliminaci dvou molekul vody. Ve skutečnosti v organismu proběhne postupně dekarboxylace, fosforylace koncové hydroxymethylové skupiny difosfátem a eliminace terciární hydroxyskupiny. Produktem uvedených reakcí je tzv. isopentenyl-difosfát, někdy nazývaný též jako „aktivní isopren“. Jeho oligomerizací vznikají terpenoidy, které jsou transformovány na cholesterol.

³ Hiram M., Iwashita M.: Tetrahedron Lett. 24, 1811 (1983), Majewski M. et al: Tetrahedron Lett. 25, 2101 (1984), Clive D. L. et al: J. Am. Chem. Soc. 110, 6914, (1988) a Wowkulich P. M. et al: J. Am. Chem. Soc. 111, 2596 (1989).

hexahydronaftalenu (reakce vyžaduje katalýzu „supernukleofilem“ 4-(pyrrolidin-1-yl)-pyridinem). Posledním stupněm syntézy je odstranění chránicí *tert*-butyldimethylsilylové skupiny (schéma 11.7).

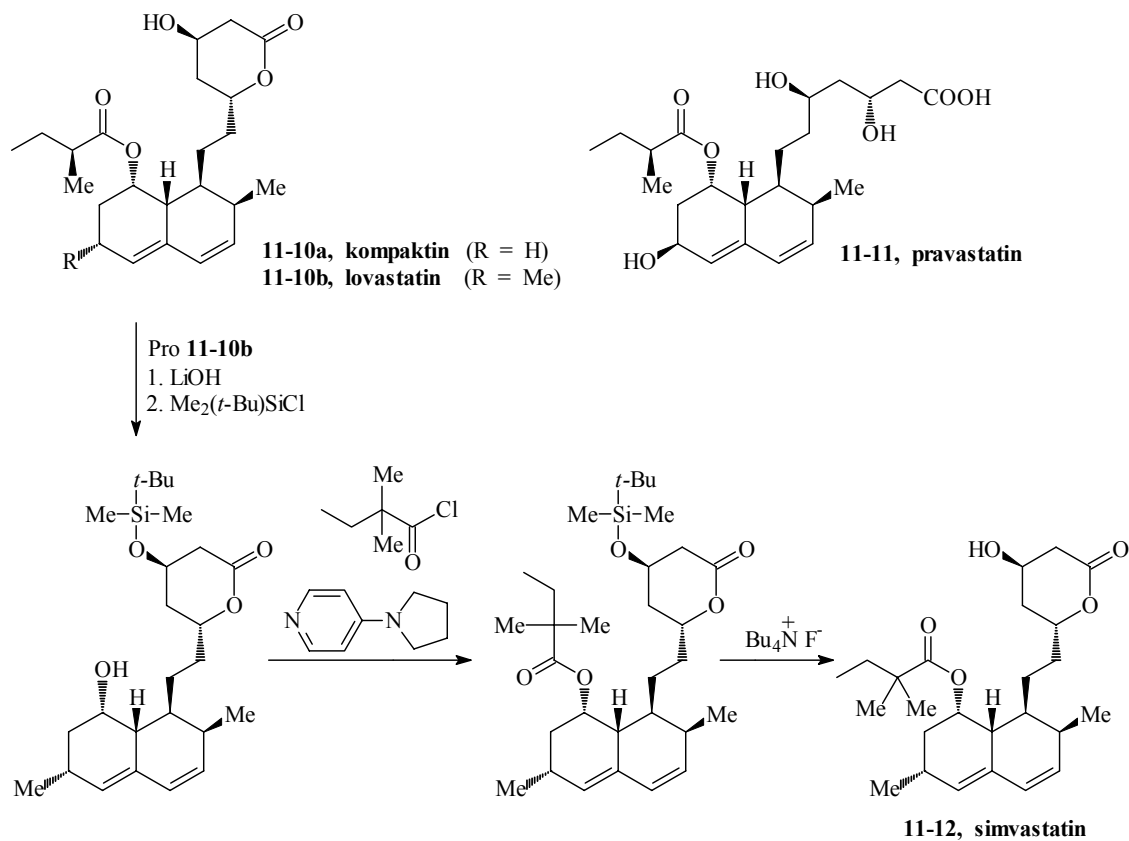
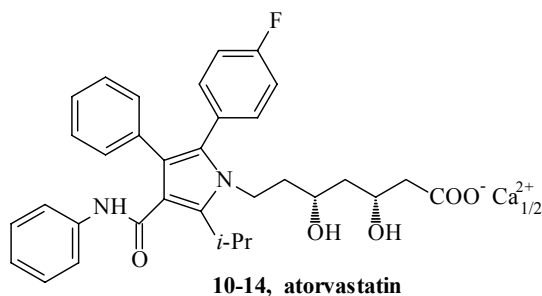
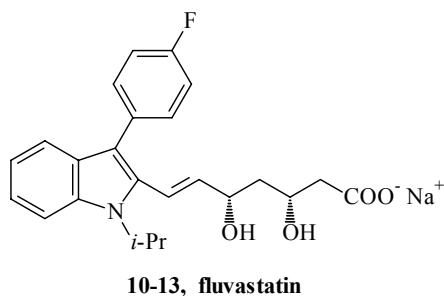


Schéma 11.7 Příprava simvastatinu 11-12

Fluvastatin (11-13, natrium-(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[3-(4-fluorfenyl)-1-(1-methylethyl)-1*H*-indol-2-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoát, CRANOC, LOCOL, LESCOL) a atorvastatin (11-14, kalcium-(β*R*,δ*R*)-2-(4-fluorfenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-fenyl-4-[(fenyl-amino)karbonyl]-1*H*-pyrrol-heptanoát, TORVACARD, SOTIS, LIPITOR) jsou syntetické statiny uvedené na trh ve zcela nedávné době. Pro přípravu obou látek bylo popsáno několik syntéz, vesměs poměrně komplikovaných. Jejich přehled včetně odkazů na původní práce uvádí lit. [11].



11.1.5 Ostatní antihyperlipidemika

Probukol (11-15, 4,4'-[(1-methylethyliden)bis(thio)]bis[2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-fenol], LORELCO, LURSELLE) nelze zařadit do žádné z předchozích skupin antihyperlipidemik. Mechanismus jeho účinku není dosud znám. Předpokládá se, že rovněž potlačuje biosyntézu cholesterolu, avšak nikoliv inhibicí HMG-CoA reduktasy. Probukol **11-15** snižuje významně hladinu LDL; současně však snižuje i hladinu HDL. Hlavním důvodem, proč se však probukol **11-15** používá, jsou jeho antioxidační účinky vyplývající z přítomnosti sulfidických vazeb. Ty chrání lipoproteiny před hydroperoxidací, která usnadňuje jejich ukládání v cévní stěně ve formě ateromu. Probukol **11-15** je vlastně thioketal acetonu s 2,6-di-*terc*-butyl-4-merkaptofenolem; takto se také připravuje (schéma 11.8).

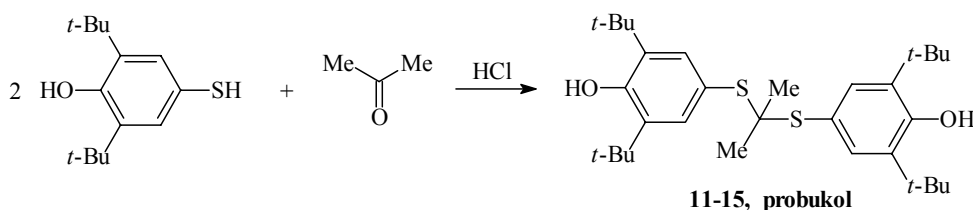


Schéma 11.8 Syntéza probukolu 11-15

11.2 Léčiva ovlivňující srážlivost krve

Hemostáza¹ je spontánní zastavení krvácení z poškozené krevní cévy vznikem **trombu** (krevní sraženiny). **Koagulace**² (srážení) krve je poměrně složitý proces, který je zahájen **agregací krevních destiček** (trombocytů) na poraněné cévní stěně. Podstatou koagulace a zpevnění primárně vzniklé a poměrně málo soudržné trombocytové zátky v trombusu je přeměna v plazmě rozpustného proteinu fibrinogenu na nerozpustný fibrin. Po zahojení poraněného místa je trombus odstraněn **fibrinolýzou**. Fibrinolýza je opět komplikovaný proces, ve kterém hraje rozhodující úlohu proteolytický enzym plasmin. Oba procesy, tj. hemokoagulace i fibrinolýza jsou ve zdravém organismu v rovnováze. Nadměrná hemokoagulace může vést k trombózám, naopak nedostatečná hemokoagulace nebo nadměrná fibrinolýza má za následek zvýšenou krvácivost.

11.2.1 Antitrombotika

Antitrombotika je souhrnný název pro několik skupin léčiv. Zahrnuje v sobě jednak **antiagregancia** a **antikoagulancia**, tj. látky potlačující vznik trombů, jednak **fibrinolytika**, která rozpouštějí již vzniklé tromby.

¹ Z řeckého *haima* = krev, *stasis* = stání, zastavení.

² Lat. *coagulare* = srážet.

Nejznámější z látek s antiagregačním účinkem je **kyselina acetylsalicylová 6-3** (odst. 6.1.2). Mechanismus jejího účinku spočívá v inhibici agregačního faktoru tromboxanu A_2 , patřícího mezi metabolity kyseliny arachidonové (tzv. eikosanoidy - viz odst. 16.2.5). Dalším příkladem inhibitoru COX (viz kap. 6) vykazujícím jak protizánětlivé, tak antiagregační účinky je **indobufen 11-16**, $(\pm)$ -2-[4-(1,3-dihydro-1-oxo-2H-isoindol-2-yl)fenyl]butanová kyselina, IBUSTRIN). Indobufen **11-16** se připravuje z kyseliny 2-fenylbutanové (dostupné např. z fenylacetonitrilu alkylací a následnou hydrolyzou), která nitrací, estrifikací a redukcí nitroskupiny poskytne ester **11-17**. Ten se reakcí s ftalanhydridem převede na ftalimid **11-18**. Redukcí jedné karbonylové skupiny ve ftalimidu **11-18** a následnou hydrolyzou se získá indobufen **11-16** (schéma 11.9).

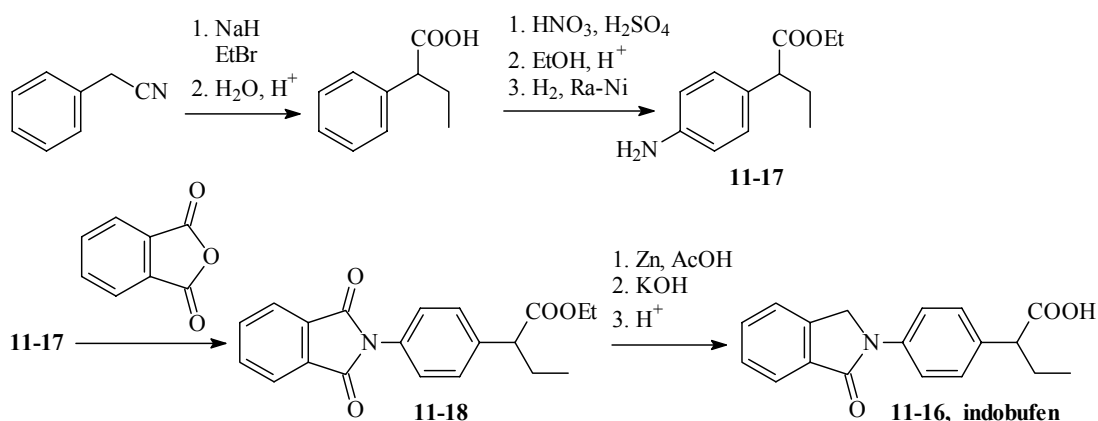
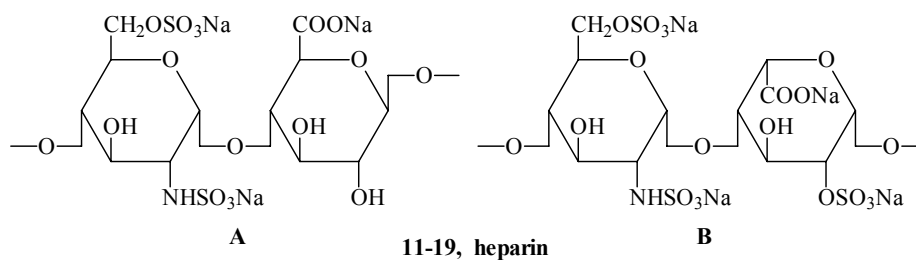


Schéma 11.9 Syntéza indobufenu **11-16**

Antikoagulantia snižují normální i patologickou srážlivost krve přímým blokováním faktorů koagulace (přímá antikoagulantia) nebo nepřímo inhibicí biosyntézy faktorů koagulace (nepřímá antikoagulantia).

K nejznámějším zástupcům přímých antikoagulantů patří **heparin 11-19** (HEPARIN), směs vysoce sulfatovaných mukopolysacharidů o molekulové hmotnosti 6×10^3 až 20×10^3 , v jehož molekule jsou zastoupeny strukturní jednotky disacharidů tvořené glukosaminem a glukuronovou kyselinou (jednotka **A**) resp. glukosaminem a iduronovou kyselinou (jednotka **B**). Získává se výlučně izolací ze zvířecích orgánů (játra, plíce, střevní mukóza). Podává se výhradně parenterálně - při perorálním podání je neúčinný, neboť se rozkládá v GIT. Hlavní indikací je terapie a profylaxe tromboembolických onemocnění.



Heparinoidy (synonymum **heparoidy**) jsou polosyntetická či zcela syntetická strukturní analoga heparinu **11-19** na bázi polyhemisulfátů rozmanitých polysacharidů, dextranů a polyaldonových kyselin. Zcela syntetickým analogem je **natrium-apolát (11-20)**, polyethylensulfonan sodný, PERGALEN, HEPARINOID). Natrium-apolát **11-20** se vyrábí radikálovou polymerací ethylensulfonanu sodného. Ten se získá reakcí ethylenu s oxidem sírovým a následnou neutralizací reakční směsi (schéma 11.10).

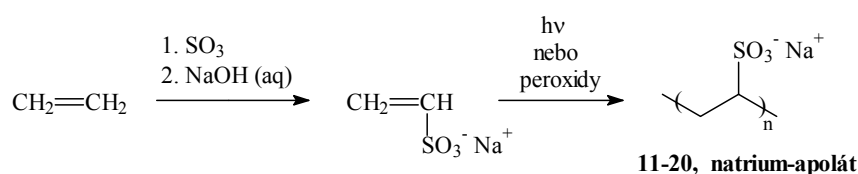
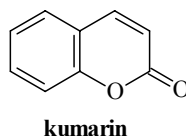


Schéma 11.10 Syntéza natrium-apolátu **11-20**

Účinek většiny nepřímých antikoagulancií je založen na kompetitivní inhibici vitaminů řady K (kap. 12.1.4). Mezi nejznámější antikoagulancia patří deriváty **kumarinu**, jako např. **dikumarol (11-21)**, 3,3'-metylenbis(4-hydroxy-2*H*-1-benzopyran-2-on), DI-



KUMOL), **ethylbiskumacetát (11-22)**, ethyl-bis(4-hydroxy-2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-yl)-acetát, TROMEXAN, PELENTAN), který je původním českým preparátem, a **warfarin (11-23)**, 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-fenylbutyl)-2*H*-1-benzopyran-2-on, COUMADIN, RODEX). Klíčovým meziproduktem syntézy uvedených látek je 4-hydroxykumarin **11-24**, který se připravuje buď Dieckmannovou kondenzací působením sodíku na methylester kyseliny acetylsalicylové nebo intramolekulární acylací difenyl-propandioátu (difenyl-malonátu) a následnou hydrolýzou takto vzniklého 4-fenoxykumarinu. Dikumarol **11-21** a ethylbiskumacetát **11-22** se získají kondenzací 4-hydroxykumarinu **11-24** s odpovídajícími oxosloučeninami, tj. formaldehydem v případě dikumarolu **11-21** resp. kyselinou glyoxylovou v případě ethylbiskumacetátu **11-22**. Warfarin **11-23** je produktem Michaelovy adice 4-hydroxykumarinu **11-24** na 4-fenylbut-3-en-2-on (schéma 11.11).

Fibrinolytika (trombolytika) napomáhají rozpouštění trombů tím, že katalyzují přeměnu neaktivního plasminogenu na proteolytický enzym **plasmin** štěpící fibrin. Klinicky se používá enzymů **streptokinasy** (proteinu produkovaného některými kmeny streptokoků) nebo **urokinasy** (produkované buněčnými kulturami izolovanými z ledvin).

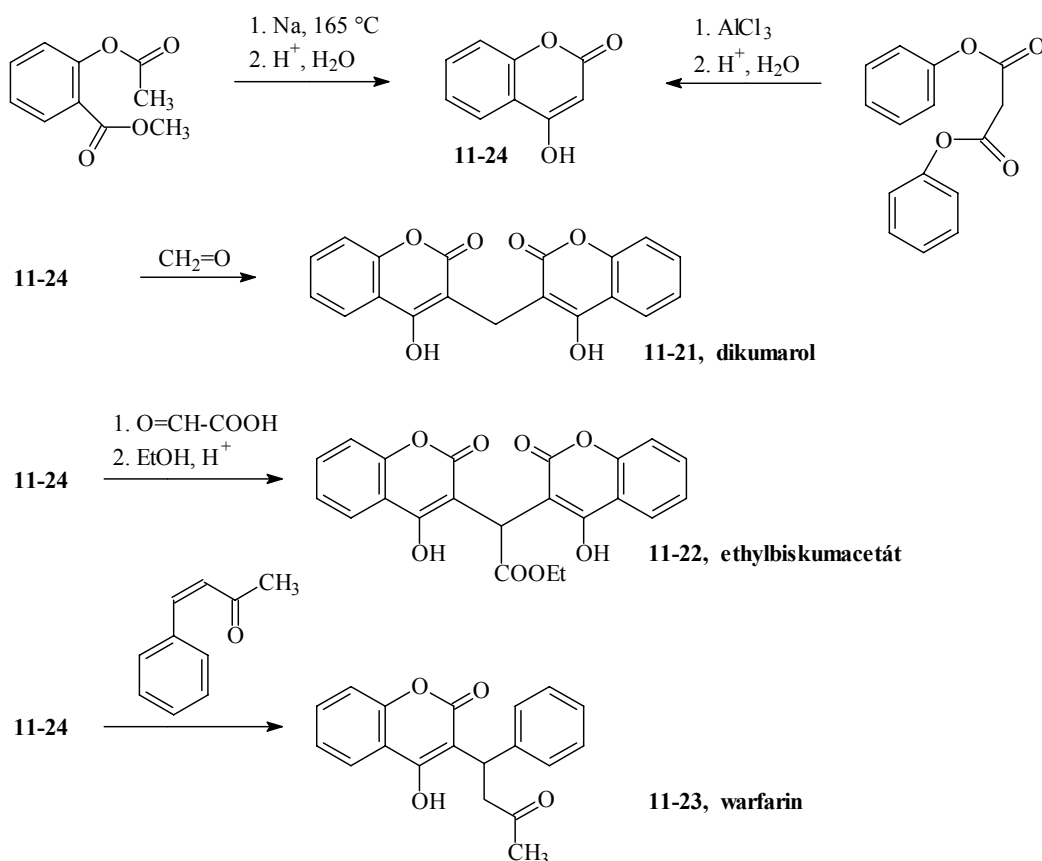


Schéma 11.11 Syntéza nepřímých antikoagulancií odvozených od kumarinu

11.2.2 Hemostatika

Tato farmaka, nazývaná též **antifibrinolytika**, blokují nadměrnou fibrinolýzu vyvolanou patologickými procesy nebo léčivý, jedná se tedy o antagonisty fibrinolytik. V klinické praxi našly použití zejména **kyselina ε-aminokapronová (11-25)**, kyselina 6-aminohexanová, AMICAR, EACA). Syntéza této látky je znázorněna ve schématu 11.12. Cyclohexanonoxim připravený z cyklohexanonu přesmykuje působením silné kyseliny (Beckmannův přesmyk) na ε-kaprolaktam **11-26** (hexahydroazepin-2-on), který po hydrolýze poskytne kyselinu ε-aminokapronovou **11-25**.

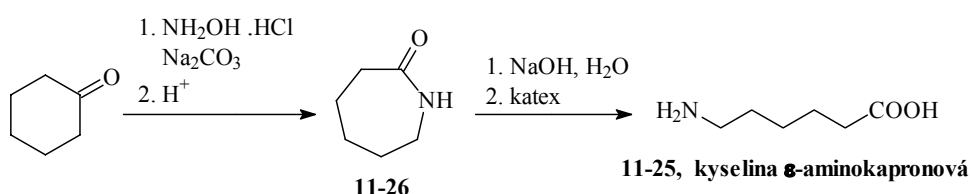


Schéma 11.12 Syntéza kyseliny ε-aminokapronové 11-25

Dalšími zástupci této skupiny léčiv jsou **kyselina *p*-(aminomethyl)benzoová (11-27, PAMBA, GUMBIX)** a **kyselina tranexamová (11-28, kyselina *trans*-4-(aminomethyl)-cyklohexankarboxylová, HEXATRON)**. Jejich syntéza je uvedena ve schématu 11.13. *p*-Tolunitril se oxiduje oxidem chromovým v kyselém prostředí na kyselinu 4-kyano-benzoovou. Selektivní hydrogenaci kyanoskupiny na Raneyově niklu se získá kyselina *p*-(aminomethyl)benzoová **11-27**. Vysokotlakou hydrogenací kyseliny *p*-(aminomethyl)-benzoové **11-27** na platině se získaná směs *cis*- a *trans*- isomeru kyseliny 4-(aminomethyl)cyklohexankarboxylové, která po vytavení s hydroxidem sodným (320 až 350 °C) a následujícím okyselením poskytne žádaný *trans*- isomer **11-28**, který je cca 10x účinnějším antifibrinolytikem než kyselina ϵ -aminokapronová **11-25**.

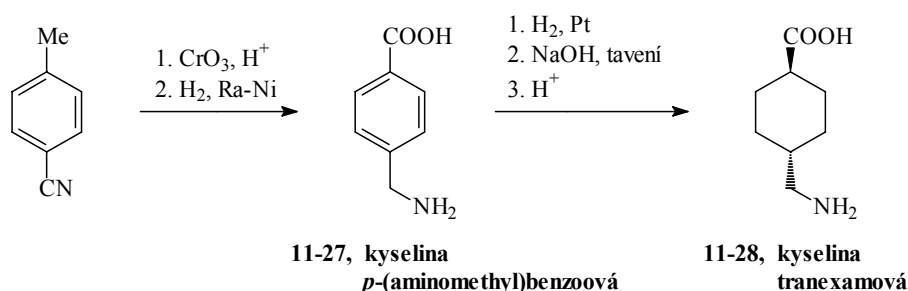


Schéma 11.13 Syntéza kyseliny *p*-(aminomethyl)benzoové **11-27** a tranexamové **11-28**

11.3 Vasodilatancia

Vasodilatancia způsobují dilataci koronárních¹ i periferních tepen a tím zlepšují prokrvení tkání a snižují krevní tlak bez významnějších změn průtoku krve. Poruchy prokrvení tkání mají rozmanitý původ, např. spazmy, zánětlivé procesy a aterosklerotické změny cév. Život ohrožující jsou poruchy prokrvení srdečního svalu (myokardu) projevující se jako **angina pectoris** a v těžších případech jako **infarkt myokardu**². Hlavním cílem podání vasodilancií je obnovit průtok krve v postižených oblastech a tím i zásobování srdce kyslíkem a živinami. K tomuto účelu se používají rozmanité typy farmak, které se sice liší v mechanismu svého účinku, nicméně výsledkem bývá vždy relaxace vazokonstrikčního hladkého svalstva.

11.3.1 Estery kyseliny dusité a dusičné

Z esterů kyseliny dusité a dusičné se v buňkách uvolňuje oxid dusnatý, který aktivuje enzym guanlylcyclasu produkující **cyklický guanosin-monofosfát (cGMP)**

¹ Věňčité tepny (z lat. *corona* = věnec, koruna) jsou cévy vedoucí okysličenou a živinami obohacenou krev k srdečnímu svalu.

² Odumření tkáně části srdečního svalu po zamezení přívodu z uzavřené věňčité tepny (z lat. *infarcire* = napěchovat a řeckého *mys* - *myos* = sval, *kardia* = srdce).

z guanosin-trifosfátu (GTP) (schéma 11.14). cGMP účinkuje jako druhý posel v mechanismu vedoucím ke snížení koncentrace iontů Ca^{2+} v buňkách hladkého svalstva ovládajícího cévy. Důsledkem poklesu koncentrace Ca^{2+} je relaxace těchto hladkých svalů.

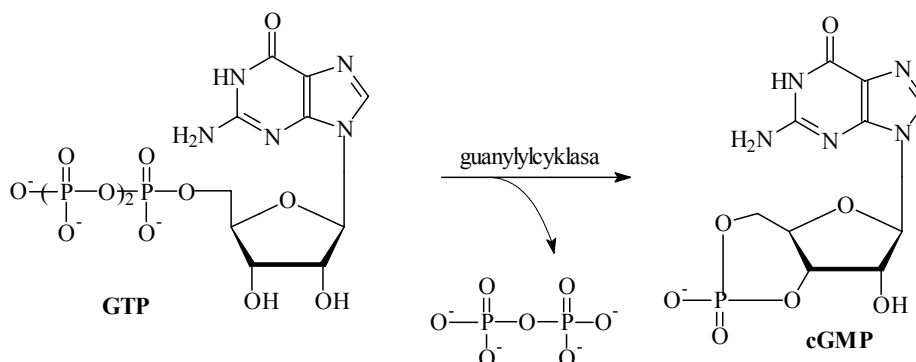


Schéma 11.14 Vznik cGMP

Amylnitrit (11-29), isoamylnitrit, 3-methylbutylnitrit, ASPIRAL) byl jedním z prvních léčiv používaných v terapii anginy pectoris. Jedná se o rychle nastupující inhalační vasodilatans¹. Připravuje se reakcí isoamylalkoholu s kyselinou dusitou uvolněnou *in situ* z alkalického dusitanu minerální kyselinou (schéma 11.15).

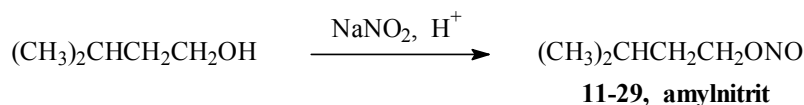


Schéma 11.15 Syntéza amylnitritu 11-29

Mezi nejznámější zástupce esterů kyseliny dusičné patří **nitroglycerín (11-30)**, 1,2,3-propantriol-trinitrát, NITROGLYCERIN, NITRO-MACK), **erythritol-tetranitrát (11-31)**, (2*S*,3*R*)-1,2,3,4-butanetetrol-tetranitrát, CARDILAT), **pentaerythritol-tetranitrát (11-32)**, 2,2-[bis(nitrooxy)methyl]-1,3-propandiol-dinitrát, DILCORAN, MYCARDOL, PENTRIUM), **isosorbid-mononitrát (11-33a)**, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-5-nitrát, COLEB, CORANGIN), **isosorbid-dinitrát (11-33b)**, 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol-dinitrát, ISO-MACK, MAYCOR, CEDOCARD) a **nikorandil (11-34)**, *N*-[2-(nitrooxy)ethyl]-3-pyridinkarboxamid, IKOREL, PERISALOL).

Všechny uvedené nitráty **11-30 až 11-33** se připravují reakcí odpovídajících alkoholů (polyolů) s kyselinou dusičnou v přítomnosti kyseliny sírové nebo octové (schéma 11.16). Ve schématu 11.16 jsou rovněž uvedeny syntézy některých výchozích alkoholů.

¹ Amylnitrit **11-29** se rovněž používá jako antidotum při otravách oxidem uhelnatým, kyanovodíkem a inhalačními anestetiky.

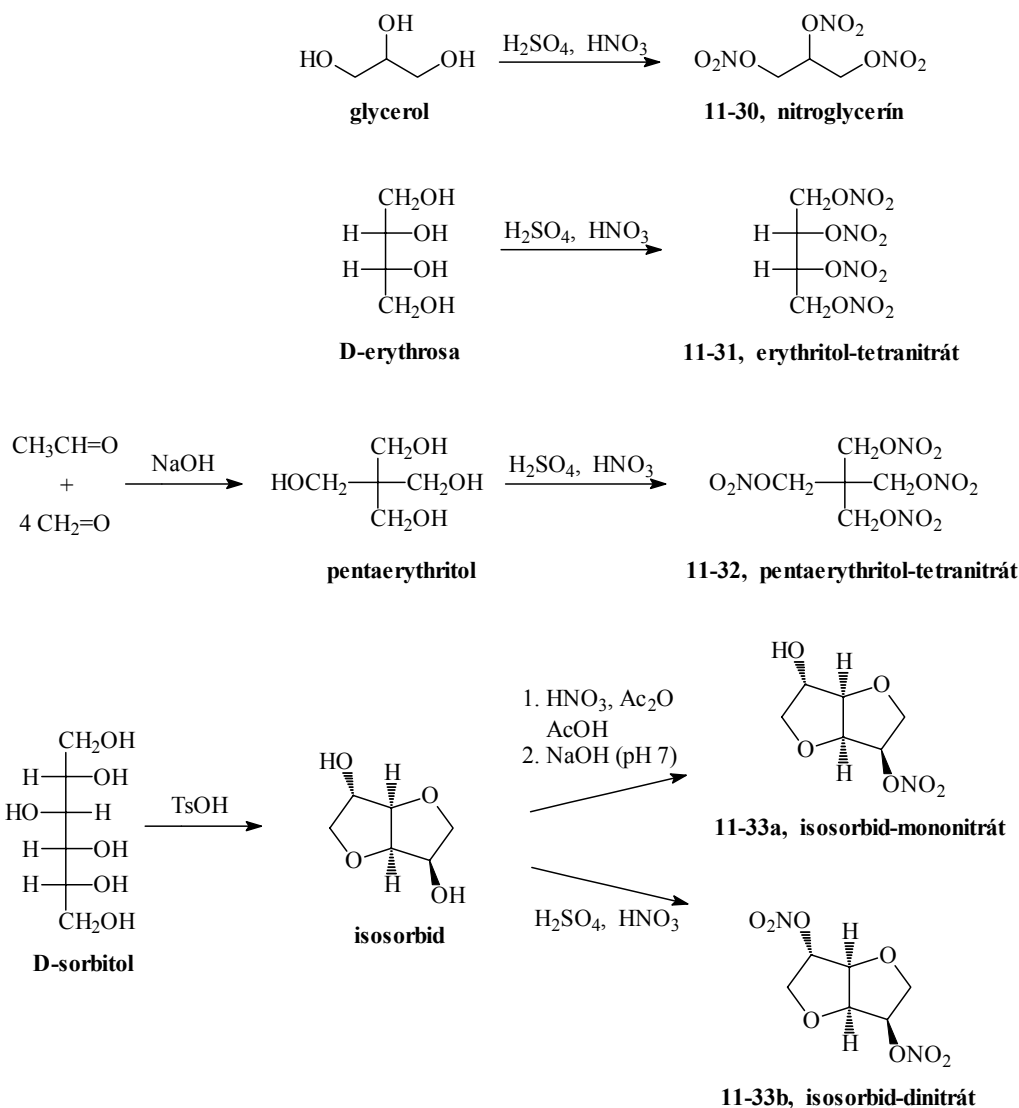


Schéma 11.16 Syntézy vasodilancií na bázi esterů kyseliny dusičné

Nikorandil **11-34** se syntetizuje z kyseliny nikotinové. Nejprve se připraví její methylester, který se převede ethanolaminem na amid **11-35**. Z amidu **11-35** se získá nikorandil **11-34** reakcí s alkalickým dusičnanem v prostředí minerální kyseliny (schéma 11.17).

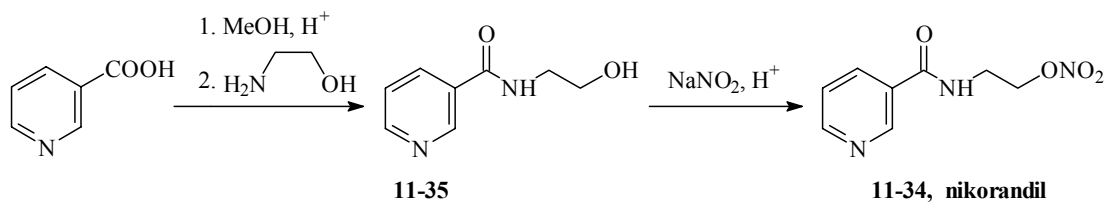


Schéma 11.17 Syntéza nikorandilu **11-34**

11.3.2 Antagonisté iontů vápníku

Klidový tonus a kontraktilní odpověď většiny typů hladkého svalstva a myokardu závisí na transmembránovém influxu iontů Ca^{2+} . Depolarizace membrán v důsledku otevření Ca^{2+} kanálů zvyšuje tonus hladkého svalstva cév, a tak vyvolává vasokonstrikci. Mechanismus vasodilatačního účinku antagonistů iontů vápníku (synonyma: antagonisté kalcia, blokátory kalciových kanálů, *calcium-channel blockers*) spočívá v zablokování receptorů Ca^{2+} kanálů tzv. typu L^1 v buněčných membránách myokardu a hladkého svalstva cév. Antagonisty kalcia lze rozdělit zhruba do tří strukturně odlišných skupin: arylalkylaminy, deriváty dihydropyridinu a benzothiazepinu.

Nejvýznamnějším zástupcem první skupiny blokátorů vápníkového kanálu je **verapamil (11-36)**, $(\pm)$ - $\square$ -[3-[[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]methylamino]propyl]-3,4-dimethoxy- α -(1-methylethyl)benzenacetonitril, ISOPTIN, VERAPAMIL, VASOLAN, CORDILOX). Jeho syntéza vychází z nitrilu **7-165** (jeho příprava je popsána v odd. 7.6), který hydrogenací na Raneyově niklu v přítomnosti methylaminu poskytne fenetylaminový derivát **11-37**. Jeho alkylací 1-brom-3-chlorpropanem se získá terciární amin **11-38**. Nukleofilní substituce chloru v aminu **11-38** aniontem vzniklým z 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-3-methylbutannitrilu (**11-39**) účinkem báze poskytne verapamil **11-36**. Nitril **11-39** se připraví rovněž z výchozího nitrilu **7-165**, jeho alkylací isopropylchloridem v přítomnosti báze (schéma 11.18). V poslední době se zjistilo, že oba stereoisomery verapamilu **11-36** se poněkud liší ve svém farmakodynamickém působení. (*S*)-(-)-Verapamil je specifickým antagonistou Ca^{2+} kanálů, který se osvědčuje spíše při léčení srdečních arytmií a hypertenze, zatímco jeho antipod (*R*)-(+)-verapamil vykazuje širší spektrum účinků (ovlivňuje mj. i sodíkové kanály) a je zřejmě vhodnější pro léčení anginy pectoris².

Druhou skupinu antagonistů kalcia tvoří deriváty 1,4-dihydropyridinu. Nejstarším zástupcem této skupiny léčiv je **nifedipin (11-40a)**, dimethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylát, CORDIPIN, ADAPRESS, ADALAT). Z řady dihydropyridinů druhé generace vyznačujících se vyšší selektivitou vasodilatačního účinku uvádíme **nitrendipin (11-40b)**, ethyl methyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylát, BAYOTENZIN, BAY-PRESS), **nisoldipin (11-40c)**, methyl-(2-methylpropyl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrofenyl)pyridin-3,5-dikarboxylát, BAYMYCARD, SYSCOR) a **amlodipin (11-40d)**, 3-ethyl-5-methyl-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorfenyl)-1,4-dihydro-6-methylpyridin-3,5-dikarboxylát, AGEN, AMLOR, ORCAL, NORVASC), který dnes patří k nejpoužívanějším antagonistům kalcia. Symetrický nifedipin **11-40a** se připravuje klasickou Hantzschovou syntézou, reakcí 2-nitrobenzaldehydu s methyl-3-oxobutanoátem (methyl-acetoacetátem) a amoniakem. Nesymetrické dihydro-

¹ Vápníkové kanály typu L se liší od neuronálních vápníkových kanálů typu N zmíněných v odd. 7.1, jejichž otevření způsobuje v důsledku influxu Ca^{2+} iontů do neuronu uvolnění neurotransmitéru ze zásobních vesíků presynaptického axonu do synaptické štěrbin. Vzhledem k tomu, že oba kanály mají odlišné receptory, neovlivňují léčiva uvedená v tomto odstavci přenos nervového signálu.

² Podrobnosti o účincích obou stereoisomerů včetně jejich syntézy uvádí např. R. M. Bannister et al: Org. Proc. Res. Develop. 4, 467 (2000).

pyridiny, jako nitrendipin **11-40b** a nisoldipin **11-40c**, se připravují reakcí esteru kyseliny 3-aminobut-2-enové (3-aminokrotonové) (**11-41**) s kondenzačním produktem esteru kyseliny 3-oxobutanové s příslušně substituovaným benzaldehydem¹ (schéma 11.19).

O něco složitější (i když ve svém principu podobná) je syntéza amlodipinu **11-40d**. 2-Chlorbenzaldehyd nejprve kondenzuje s 3-aminokrotonátem **11-41**. (2-Aminoethoxy)methylová skupina se do polohy 2 zavádí ve formě ethyl-4-(2-azidoethoxy)-3-oxobutanoátu (**11-42**). Posledním stupněm syntézy je hydrogenolýza azidové skupiny na aminoskupinu (schéma 11.20).

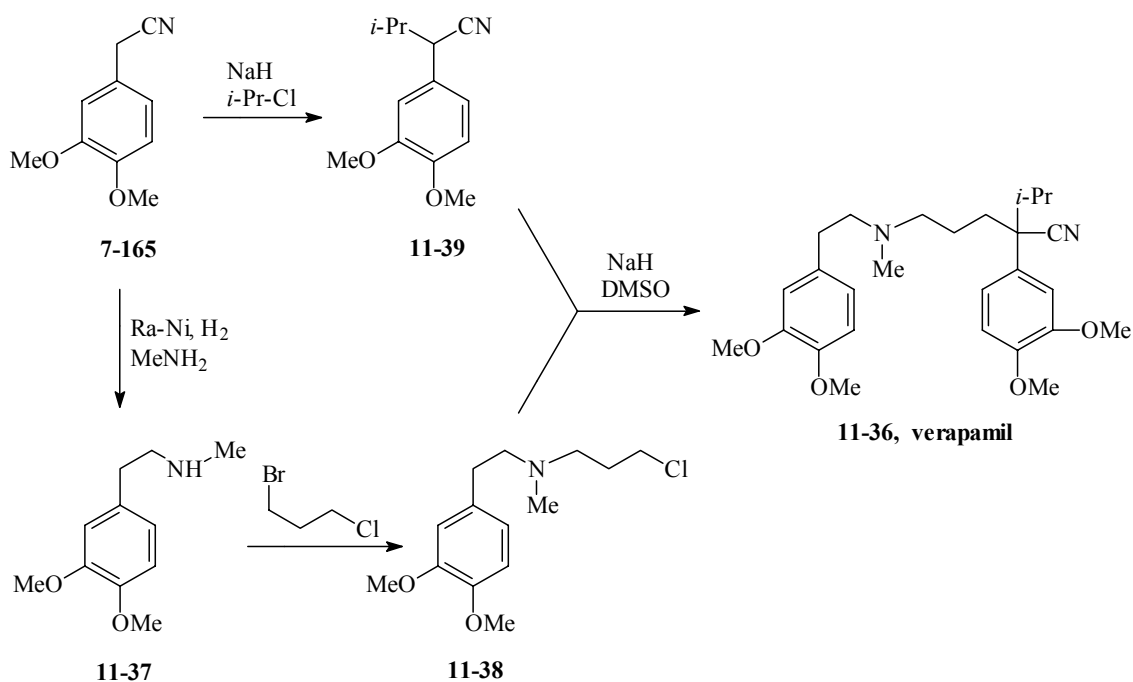


Schéma 11.18 Syntéza verapamilu **11-36**

¹ Ve schématech 11.19 a 11.20 není uvedeno kondenzační činidlo. Reakce uvedeného typu bývají katalyzovány nejčastěji piperidinem. V mnoha případech se používá katalytického systému piperidin-kyselina octová. Jsou však popsány i příklady kyselé katalýzy účinkem chlorovodíku.

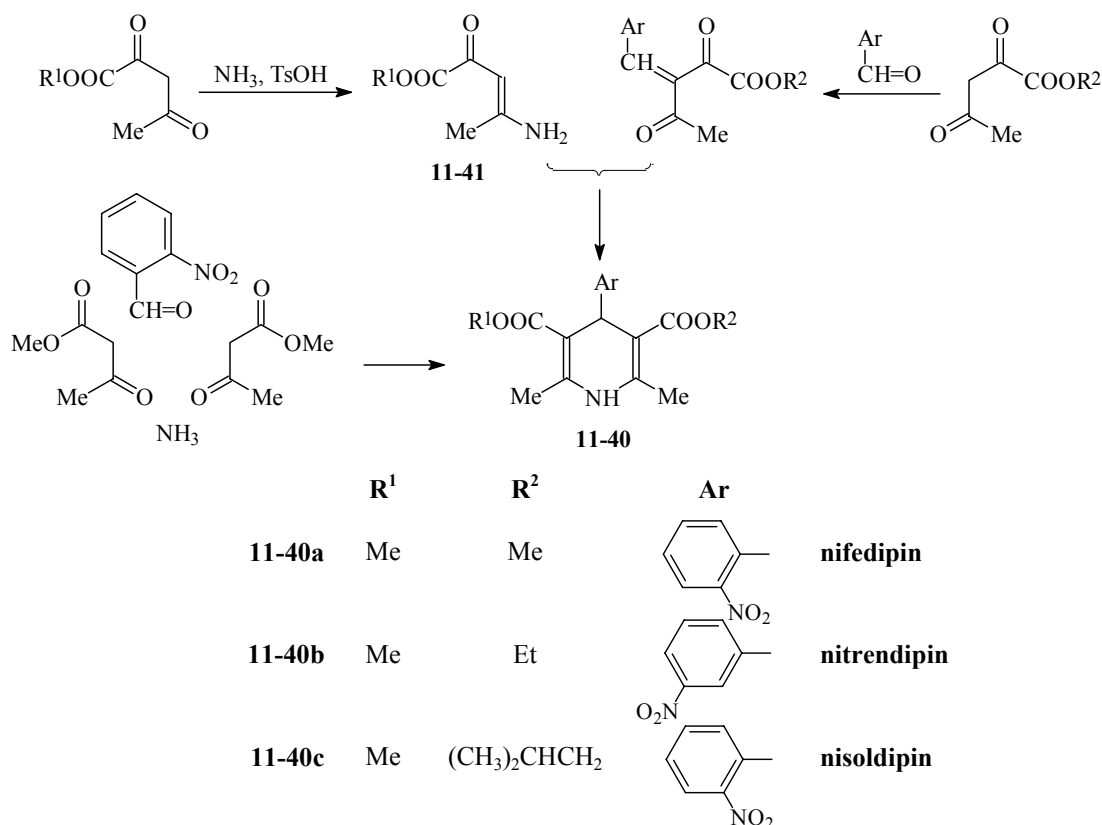


Schéma 11.19 Syntéza některých dihydropyridinových antagonistů kalcia

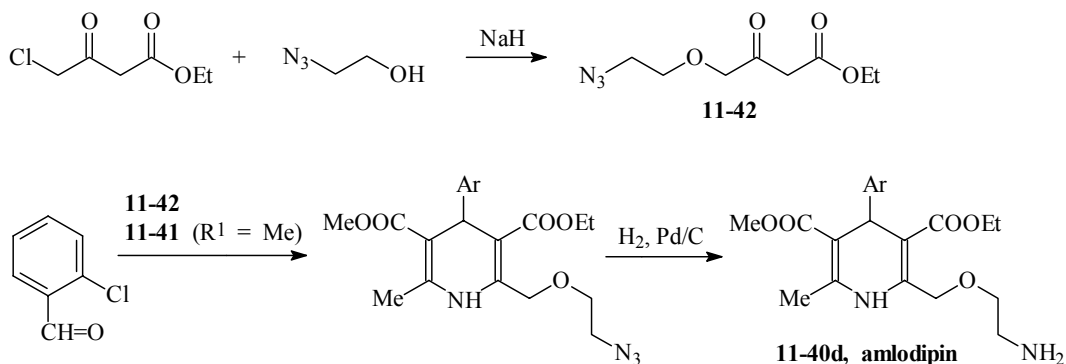


Schéma 11.20 Syntéza amlodipinu **11-40d**

Třetím strukturním typem antagonistů kalcia jsou deriváty benzothiazepinu. Nejvýznamnějším představitelem této skupiny farmak je **diltiazem (11-43)**, (*2S-cis*)-3-(acetyloxy)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyfenyl)-1,5-benzothiazepin-4(*5H*)-on, DIACORDIN, DELTRAZEN, DILZEM), jehož syntéza je znázorněna ve schématu 11.21 Nejprve se Darzensovou reakcí připraví ze 4-methoxybenzaldehydu

racemický glycidester **11-44**. Otevřením epoxidu 2-aminothiofenolem, alkalickou hydrolyzou a rezolucí α -fenetylaminem se získá kyselina **11-45** požadované (2*S*,3*S*) konfigurace. Následuje uzavření benzothiazepinového cyklu, *O*-acetylace a alkylace dusíku v poloze 5.

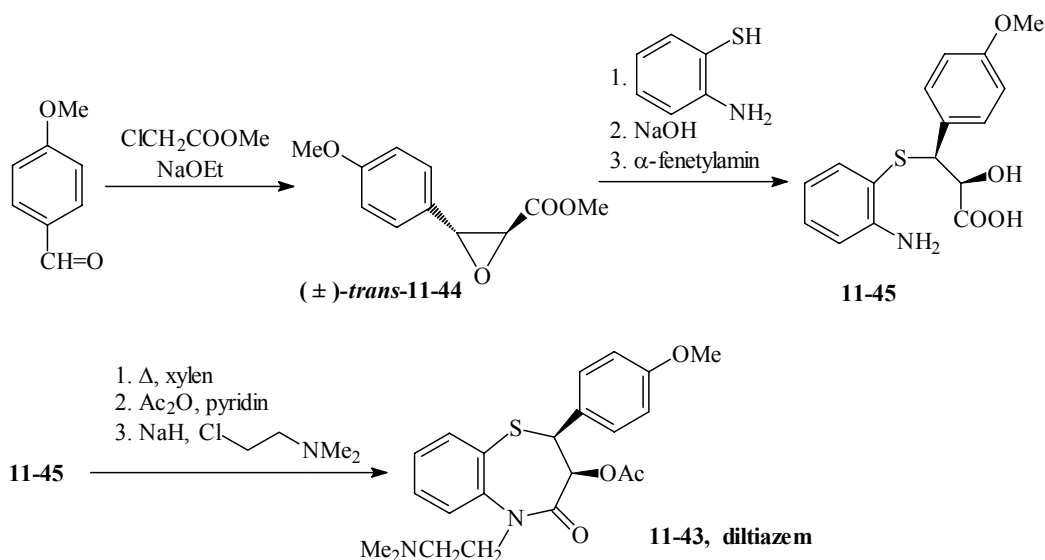


Schéma 11.21 Syntéza diltiazemu **11-43**

11.3.3 Periferní vasodilatancia

K prokrvení periferních částí organismu se využívá kyseliny nikotinové **11-3** a příbuzných látek. Tato farmaka vyvolávají dilataci kožních cév, cév hlavy a celé horní poloviny těla. Kyselina nikotinová **11-3** vykazuje pestrou paletu účinků. V odst. 11.1.2 jsme již tuto látku a její analoga zmínili jako antihyperlipidemika. Kromě toho představuje kyselina **11-3** a některé její deriváty vitamin B₃ (viz odst. 16.2.1.3). K vasodilataci se používá jak kyselina nikotinová **11-3**, tak její soli, jako je např. **xantinol-nikotinát (11-46)**, 1:1 sloučenina kyseliny pyridin-3-karboxylové s 3,7-dihydro-7-[2-hydroxy-3-[(2-hydroxyethyl)methylamino]propyl]-1,3-dimethyl-1*H*-purin-2,6-dionem (xantinolem), COMPLAMIN). Stejně účinky však má i **nikotinyl-alkohol (11-47)**, (pyridin-3-yl)methanol, RONICOL). Přehled syntéz uvedených látek je shrnut ve schématu 11.22. Xanthinol **11-48** se připraví přidavkem theofylinu **7-121c** (viz odst. 7.4.4) v přítomnosti báze k ekvimolární směsi epichlorhydrinu s 2-(methylamino)-ethanolem. Redukcí kyseliny **11-3** (nebo lépe jejího esteru) komplexním hydridem se získá nikotinyl-alkohol **11-47**.

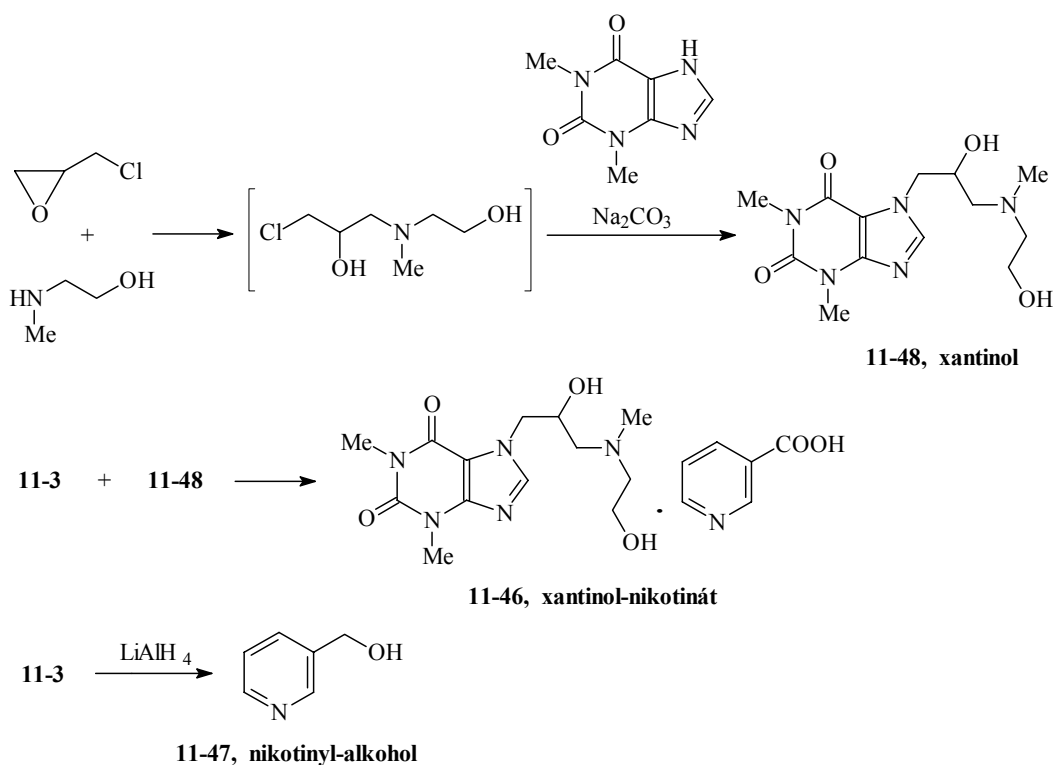


Schéma 11.22 Syntézy periferních vasodilatancií na bázi derivátů kyseliny nikotinové

11.3.4 Léčiva erektilních poruch

Zvláštní skupinou vasodilatačních látek jsou selektivní inhibitory fosfodiesterasy typu 5 (PDE5). Tento enzym rozkládá cGMP (viz odst 11.3.1), který aktivuje protein-kinasu G odpovědnou za dilataci kavernózních těles v penisu. Do klinické praxe byl nedávno zaveden **sildenafil (11-49)**, 1-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyfenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazin, VIAGRA). Sildenafil **11-49** však je účinný pouze tehdy, kdy dochází ke zvýšené tvorbě cGMP v důsledku centrální nebo reflexní stimulace. Sildenafil **11-49** proto není schopen vyvolat erekci sám o sobě, bez sexuální stimulace. V posledních letech velmi populární „modrá tableta“ však může mít nežádoucí vedlejší účinky na kardiovaskulární systém, a proto smí být podáván pouze pod lékařským dohledem. Jedna ze syntéz sildenafilu **11-49** je znázorněna ve schématu 11.23. Významným meziproduktem syntézy je derivát pyrazolu **11-50**, který se připravuje z ethyl-2,4-dioxoheptanoátu cyklizací s hydrazinem, *N*-methylací dimethylsulfátem, nitrací a následnými jednoduchými transformacemi skupin vázaných na pyrazolovém jádře. Aminoskupina v látce **11-50** se acyluje 2-ethoxybenzoylchloridem a vzniklý amid **11-51** cyklizuje účinkem báze v přítomnosti peroxidu vodíku na pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidinový derivát **11-52**. Chlorsulfonací fenylu v látce **11-52** do *p*-polohy k ethoxyskupině a následnou reakcí s *N*-methylpiperazinem se získá sildenafil **11-49**.

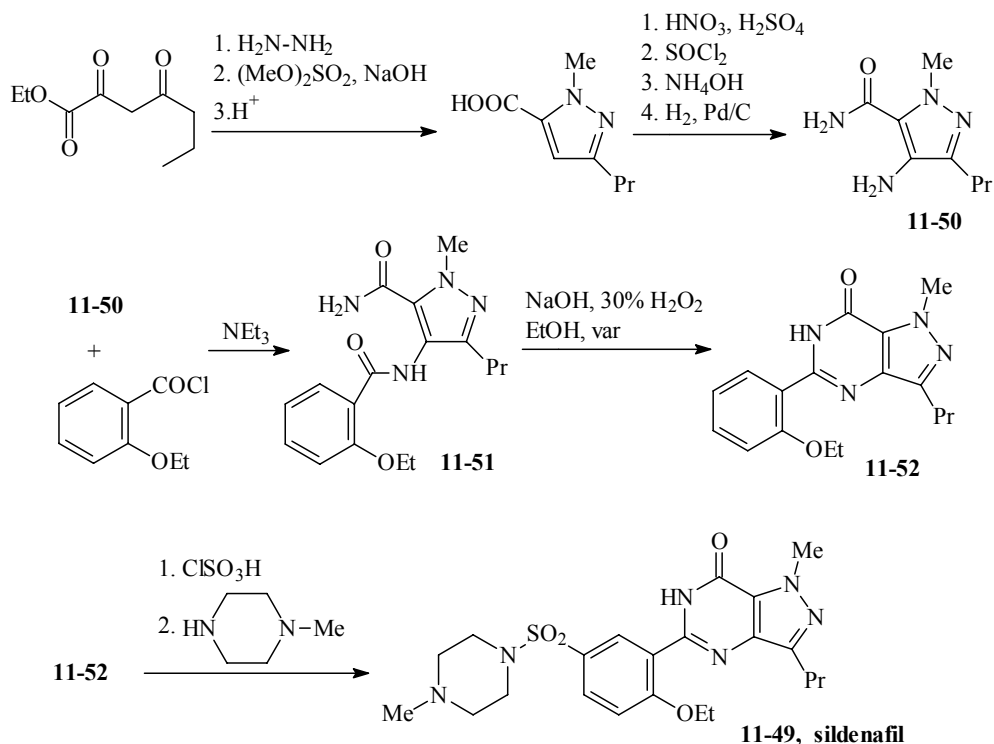


Schéma 11.23 Syntéza sildenafilu **11-49**

Komerční úspěch sildenafilu **11-49**, zároveň však také jeho nežádoucí vedlejší účinky podnítily intenzivní výzkum v oblasti inhibitorů PDE5. Ve třetím stadiu klinických testů¹ se nachází **vardeafil** (**11-53**, 2-[2-ethoxy-5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]-fenyl]-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4(3*H*)-on, Bay-38-9456). Tento inhibitor PDE5 je strukturně velmi podobný sildenafilu **11-49**, podle dosavadních výsledků klinických testů má však nižší nežádoucí účinky na kardiovaskulární systém. Imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazinový skelet se připravuje v jediném stupni kondenzací 2-ethoxybenzohydrazidimidu, *N*-butyrylanalinu a ethyl-oxalylchloridu v přítomnosti „supernukleofilu“ 4-(dimethylamino)pyridinu (DMAP)². Vzniklý derivát imidazo-[5,1-*f*][1,2,4]-triazin-4(3*H*)-onu **11-54** následnou chlorsulfonací a reakcí s *N*-ethylpiperazinem poskytne vardeafil **11-53** (schéma 11.24).

Před nástupem sildenafilu **11-49** se k léčení erektilní dysfunkce používal **alprostadil** (**11-55**, (11 α ,13*E*,15*S*)-11,15-dihydroxy-9-oxoprost-13-en-1-ová kyselina, CAVERJECT (injekční roztok), TOPIGLAN (gel pro lokální aplikaci)). K nevýhodám tohoto prostaglandinu E₁ patří především nepříjemný způsob lokální aplikace do kavernózních těles (v případě injekčního roztoku) a jeho poměrně nízká stabilita (v případě gelu). Na rozdíl od sildenafilu **11-49** však není kontraindikován u kardiaků užívajících nitráty.

¹ Popisujeme stav v době, kdy dokončujeme tento text, tj. v lednu 2002. Předpokládá se, že vardeafil **11-53** bude schválen k prodeji v listopadu 2002.

² Mechanismus této kondenzace (Dakinova-Westova reakce popisuje např. I. Charles et al: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1139 (1980).

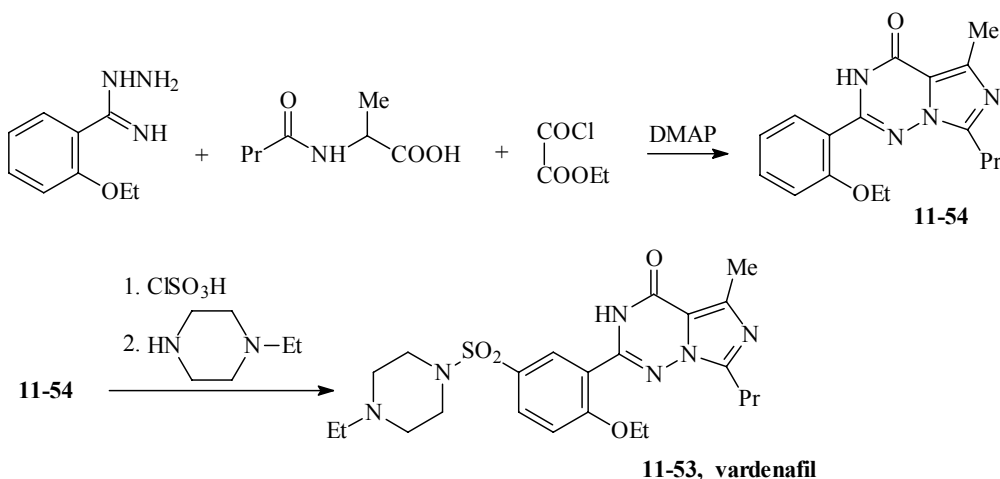
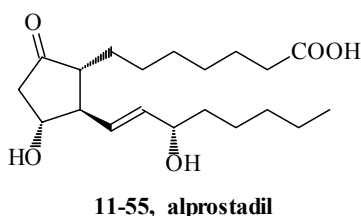


Schéma 11.24 Syntéza vardenafilu **11-53**



11.4 Antihypertenziva

Za hypertenzi se označuje opakovaný nález zvýšeného krevního tlaku. Příčinami hypertenze, která patří k nejrozšířenějším civilizačním chorobám, jsou nejčastěji poruchy vegetativního nervového systému. Léčení těchto poruch, mnohdy neznámé etiologie, je založeno buď na rozšíření periferních cév nebo na snížení objemu cirkulující krve. Těchto efektů se dosahuje především α_2 adrenergiky a α_1 a β_1 antiadrenergiky (viz odst. 11.4.1). Další možnosti terapie hypertenze představuje podávání diuretik (odst. 12.4.1), blokátorů vápníkových kanálů (odst. 11.3.2) a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) (odst. 11.4.3).

11.4.1 Látky blokující sympatikus

Stimulace sympatiku stresem, emocemi apod. vyvolává mimo jiné zvýšenou srdeční činnost, zvýšení periferního odporu krevního řečiště a tím i zvýšení krevního tlaku. Snížení krevního tlaku lze docílit různými typy léčiv interagujících s adrenergickým nervovým systémem. Především to jsou α_2 adrenergika působící na nervová zakončení v oblasti mozkového kmene (centrálně působící antihypertenziva). Ta zpětnovazebním

mechanismem potlačují produkci katecholaminů v periférii (viz odst. 8.1.2). Typickými představiteli této skupiny farmak jsou **methyldopa 8-17** a **klonidin 8-18**. Další skupinou antihypertenziv působících prostřednictvím sympatiku jsou antagonisté α_1 receptorů, jako např. **prazosin 8-44a**, **terazosin 8-44b** a **urapidil 8-45** (viz odst. 8.2.1). Z β_1 blokátorů se jako antihypertenziva používá celá řada aryloxyaminopropanolů uvedených v odst. 8.2.2, jako **propranolol 8-53a**, **metoprolol 8-53e** a **atenolol 8-53f**. Významným antihypertenzivem s kombinovaným α i β antiadrenergním účinkem je **labetalol 8-55**.

11.4.2 Přímá antihypertenziva

Tato léčiva působí přímo na hladké svalstvo cév bez účasti sympatiku nebo adrenergních receptorů. K nejznámějším patří **hydralazin (11-56, 1-hydrazinoftalazin, HYPEREX)** a **dihydralazin (11-57, 1,4-dihydrazinoftalazin, NEPRESOL, DIHYDRALAZIN, DEPRESSAN)**. Syntéza těchto látek je uvedena ve schématu 11.25. Ftalid **11-58**, získaný z ftalanhydridu redukcí zinkem v kyselém prostředí, se chlorací převede na chlorftalid **11-59**, jehož hydrazinolýza poskytne ftalazon **11-60**. Působením směsi chloridu a oxychloridu fosforečného vznikne chlorftalazin **11-61**, který substitucí hydrazinem poskytne hydralazin **11-56**. Analogickým způsobem se připraví z ftalanhydridu dihydralazin **11-57**.

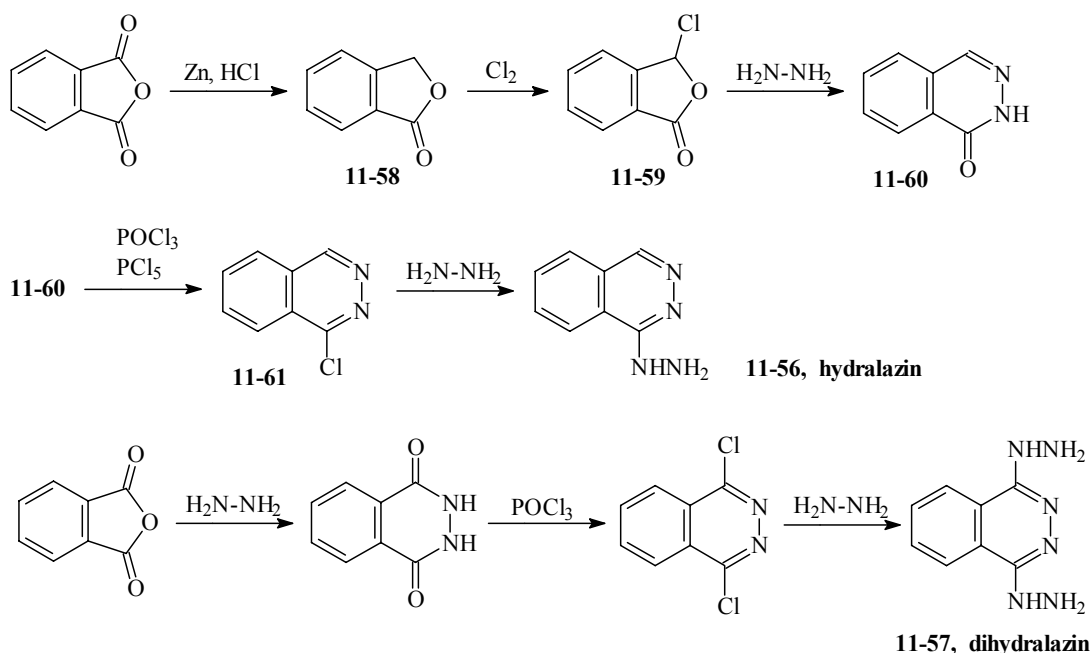


Schéma 11.25 Syntéza hydralazinu 11-56 a dihydralazinu 11-57

11.4.3 Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté angiotensinu II

Ve fyziologii regulace krevního tlaku má klíčovou úlohu proteolytický enzym **renin**. Vylučování této látky ledvinami je reakcí na snížený krevní tlak a stimulaci β -adrenergických receptorů. Renin odštěpuje z α_2 -globulinu **angiotensinogenu** dodekapeptid **angiotensin I**, který je ACE konvertován na **angiotensin II**. Angiotensin II je vysoce účinný vasokonstrikční působek¹. Inhibicí ACE tedy lze potlačit vasokonstrikci a tím dosáhnout snížení krevního tlaku. Některé inhibitory ACE vykazují i kardiotonické účinky. K nežádoucím vedlejším účinkům patří zejména suchý kašel.

Inhibiční účinek na ACE vykazují deriváty L-prolinu. Prvním z řady těchto inhibitorů ACE byl **kaptopril (11-62)**, (*S*)-1-(3-merkapt-2-methyl-1-oxopropyl)-L-prolin, CAPTOTEN, CAPOZIDE, ACEPRESS). Jedna z řady syntéz kaptoprilu **11-62** vychází z methakrylové kyseliny, která adicí kyseliny thiooctové poskytne racemickou 3-(acetylthio)-2-methylpropanovou kyselinu (**11-63**). Její (*R*)-isomer **11-63a** získaný z racemátu mikrobiální rezolucí, se převede na chlorid **11-64**, kterým se *N*-acyluje *tert*-butylester L-prolinu. Z takto připraveného derivátu L-prolinu **11-65** se kaptopril **11-62** získá postupnou deprotekcí karboxylové a merkaptoskupiny (schéma 11.26).

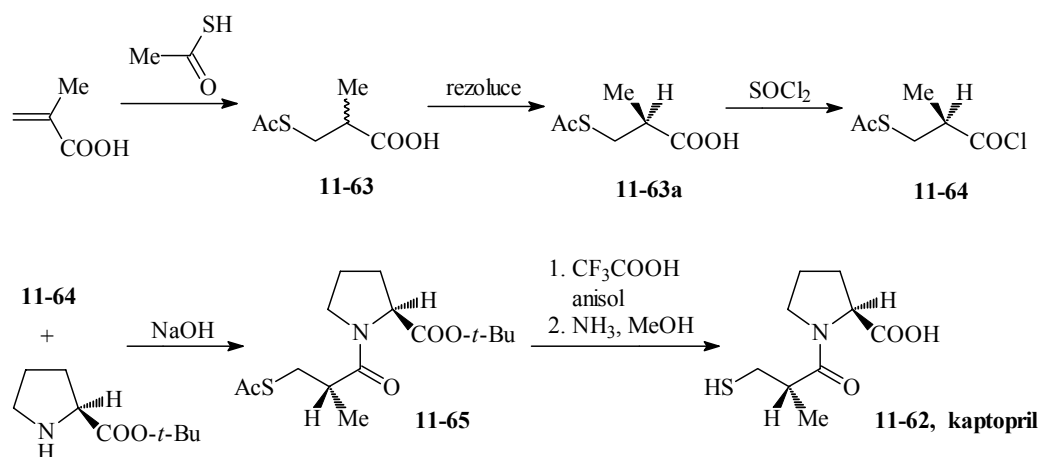


Schéma 11.26 Syntéza kaptoprilu **11-62**

Dalšími příklady ACE inhibitorů jsou **enalaprilát (11-66a)**, (*S*)-1-[*N*-(1-karboxy-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolin, PRES, VASOTEC) a **enalapril (11-66b)**, (*S*)-1-[*N*-(1-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl)-L-alanyl]-L-prolin, ENAP, ENAPIREX, VASOTEC). Enalapril **11-66b**, ethylester enalaprilátu **11-66a**, je proléčivo a má nízkou aktivitu až do doby, než se zhydrolyzuje v játrech na kyselinu **11-66a**. Výhoda podávání proléčiva

¹ Mechanismus působení angiotensinu II je poměrně komplikovaný a jeho podrobný popis přesahuje rámec této publikace. Bližší informace lze nalézt např. v literatuře [1,2]. Na tomto místě se spokojíme pouze s konstatováním, že angiotensin II ovlivňuje krevní tlak jednak přímými vasokonstrikčními účinky (tzv. rychlá presorická odpověď), jednak prostřednictvím ovlivňování reabsorpce Na^+ iontů v tubulech ledvin (tzv. pomalá presorická odpověď).

spočívá ve výrazném prodloužení poločasu retence v organismu, což umožňuje snížit frekvenci podávání preparátu na 1 až 2 dávky denně. Enalapril **11-66b** a enalaprilát **11-66a** se připravují reakcí kyseliny 4-fenyl-2-oxobutanové (**11-67a**) nebo jejího ethylesteru **11-67b** s dipeptidem L-alanyl-L-prolinem (**11-68**) v přítomnosti natrium-kyanoborohyridu. Produkt **11-66** vzniká jako směs dvou diastereoisomerů, ze které lze získat požadovaný stereoisomer chromatograficky (schéma 11.27).

V současné době je v klinické praxi zavedena celá řada nových, strukturně podobných inhibitorů ACE, jako např. **ramipril** (**11-69**, [2*S*-[1[*R**(*R**),2 α ,3 α ,6 α]]-1-[2-[[1-(ethoxykarbonyl)-3-fenylpropyl]amino]-1-oxopropyl]oktahydrocyklopenta[*b*]-pyrrol-2-karboxylová kyselina, TRITACE, ALTACE, DELIX, VESDIL) či **lisinopril** (**11-70**, (*S*)-1-[*N*²-(1-(karboxy-3-fenylpropyl)-L-lysyl]-L-prolin, ZESTRIL, ACEBRON). Přestože je lisinopril **11-70** účinnou látkou a nikoliv proléčivem, účinkuje déle než např. enalapril **11-66b**. Syntézy ramiprilu **11-69** a lisinoprilu **11-70** uvádí např. lit. [11].

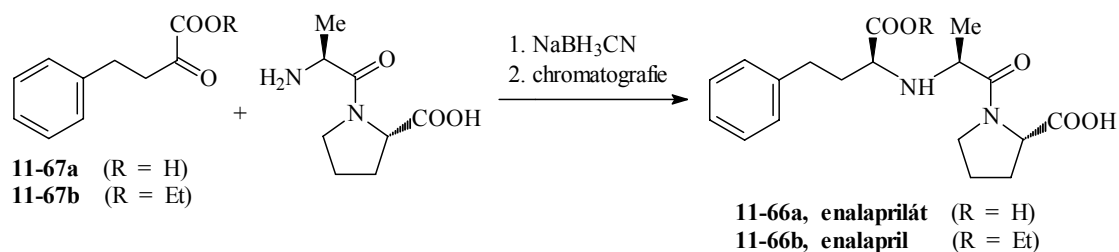
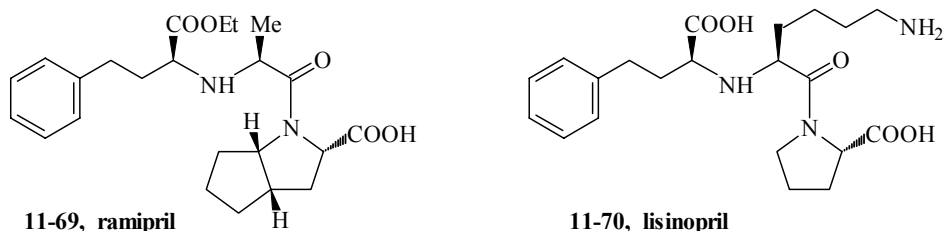
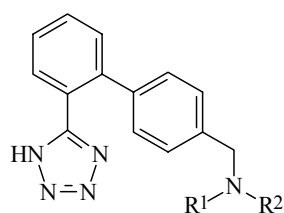


Schéma 11.27 Syntéza enalaprilátu **11-66a** a enalaprilu **11-66b**



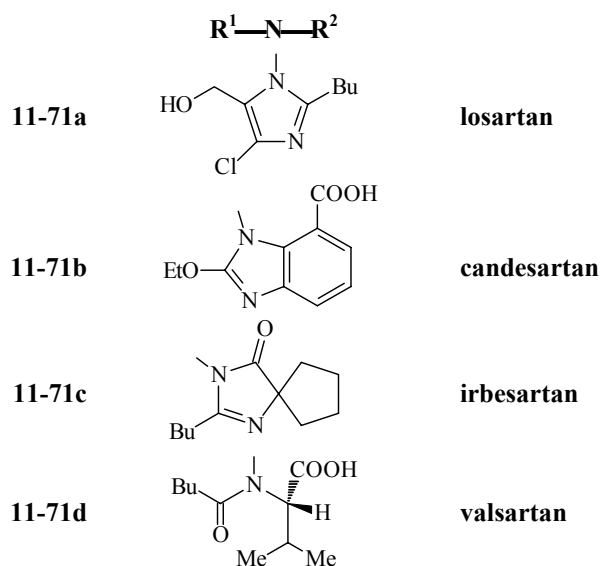
Ve svém důsledku stejné účinky jako inhibitory ACE mají i selektivní antagonisté angiotensinu II. Jde o poměrně novou skupinu antihypertenziv, obvykle nazývanou souborně **sartany**. Prvním léčivem tohoto druhu, které bylo zavedeno do klinické praxe, byl **losartan** (**11-71a**, draselná sůl 2-butyl-4-chlor-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-1*H*-imidazol-5-methanolu, LORZAAR, COZAAR). Po něm následovaly další sartany, jako např. **candesartan** (**11-71b**, kyselina 2-ethoxy-1-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-1*H*-benzimidazol-7-karboxylová, ATACAND), **irbesartan** (**11-71c**, 2-butyl-3-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)[1,1'-bifenyl]-4-yl]methyl]-1,3-diazaspiro[4,4]non-en-4-on, APROVEL) a **valsartan** (**11-71d**, *N*-(1-oxopentyl)-*N*-[[2'-(1*H*-tetrazol-5-yl)-

[1,1'-bifenyl]-4-yl)methyl]-L-valin, DIVAN, TAREG). Přehled syntéz všech uvedených sartanů uvádí např. lit. [11].



11-71, sartany

- R^1-N-R^2 může být součástí heterocyklu
- tetrazol je zhruba stejně kyselé jako karboxyl (viz odst. 4.1.1) a některé sartany se připravují jako soli alkalických kovů (např. losartan **11-71a**)



11.5 Léčiva ovlivňující činnost srdečního svalu

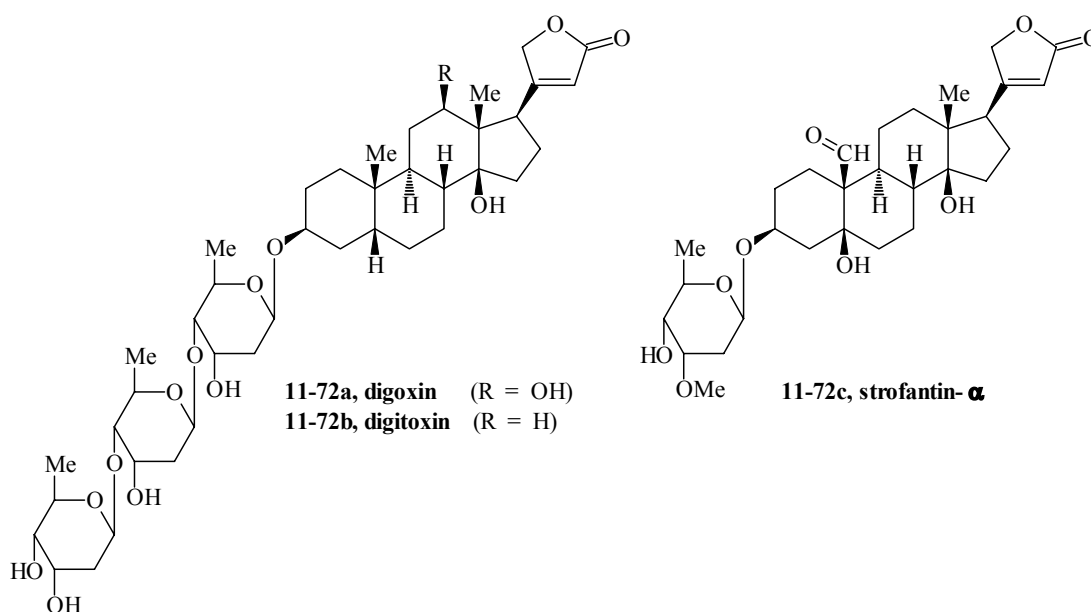
K nejčastějším poruchám funkce srdečního svalu patří jeho nedostatečný výkon (daný buď nízkou kontraktilitou srdce nebo abnormálně zvýšenou tepovou frekvencí) a jeho nepravidelná činnost (různé typy dysrytmií).

11.5.1 Kardiotonika

Ke zvýšení stažlivosti (kontraktility) srdečního svalu se používají glykosidy izolované z rostlin rodu *Digitalis* (náprstníky); tato skupina látek se podle indikace někdy označuje též jako srdeční glykosidy. Jedná se o steroidní alkoholy vázané glykosidicky na oligosacharidy různých deoxyaldohexos. Pro kardiotonickou aktivitu je nutná přítomnost butenolidu v poloze 17. Za reprezentativní zástupce srdečních glykosidů lze považovat **digoxin (11-72a)**, (3 β ,5 β ,12 β)-3-[(*O*-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-12,14-dihydroxykard-20(22)-enolid, DIGOSIN, LANOXIN,

DIGOXIN), **digitoxin (11-72b)**, (3 β ,5 β)-3-[(*O*-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-*O*-2,6-dideoxy- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-hydroxykard-20(22)-enolid, DIGICOR, DIGIMED, DIGITOXIN) a **strofantin- α (11-72c)**, (3 β ,5 β)-3-[(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- β -D-ribo-hexopyranosyl)oxy]-5,14-dihydroxy-19-oxokard-20(22)-enolid, ALVONAL).

Kromě náprstníkových glykosidů nacházejí uplatnění rovněž β_1 -adrenergika, jako **dobutamin 8-25** a **ibopamin 8-26** (viz odst. 8.1.2).



11.5.2 Antidysrytmika

Kromě vrozených vad mohou být poruchy srdečního rytmu vyvolány ischemickou chorobou, hyperaktivitou štítné žlázy a mnoha dalšími příčinami. Aktivace srdečních svalových buněk závisí na transmembránovém potenciálu, který je řízen Ca^{2+} , K^+ i Na^+ kanály. K léčbě dysrytmií se tedy podle typu poruchy používá celá řada léčiv ovlivňujících iontové kanály.

Jako antidysrytmika se používají blokátory vápníkového kanálu **verapamil 11-36** a **diltiazem 11-43** (viz odst. 11.3.2) a dále látky s β -adrenergními účinky **propranolol 8-53a**, **metipranolol 8-53b** a **labetalol 8-55** (viz odst. 8.2.2.), které ovšem také zasahují do mechanismu transportu Ca^{2+} přes buněčnou membránu.

Z blokátorů sodíkového kanálu to jsou látky, které jsme poznali jako lokální anestetika - **lidokain 9-4a** a **trimekain 9-4b** (viz odst. 9.1). **Prokainamid (11-73)**, 4-amino-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]benzamid, BIOCORYL, PROCAN) třebaže je strukturně velmi podobný prokainu **9-2b**, se používá výhradně jako antidysrytmikum. Připravuje se z 4-nitrobenzoylchloridu reakcí s *N,N*-diethylethyldiaminem a následnou redukcí nitroskupiny (schéma 11.28).

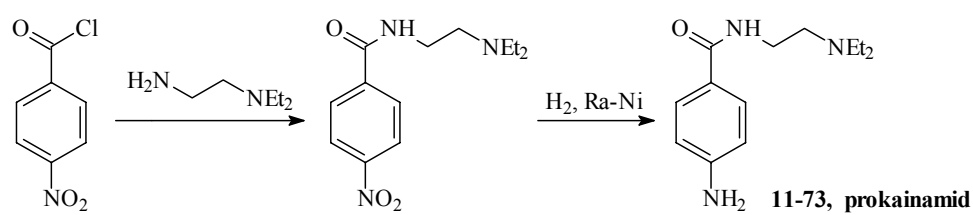
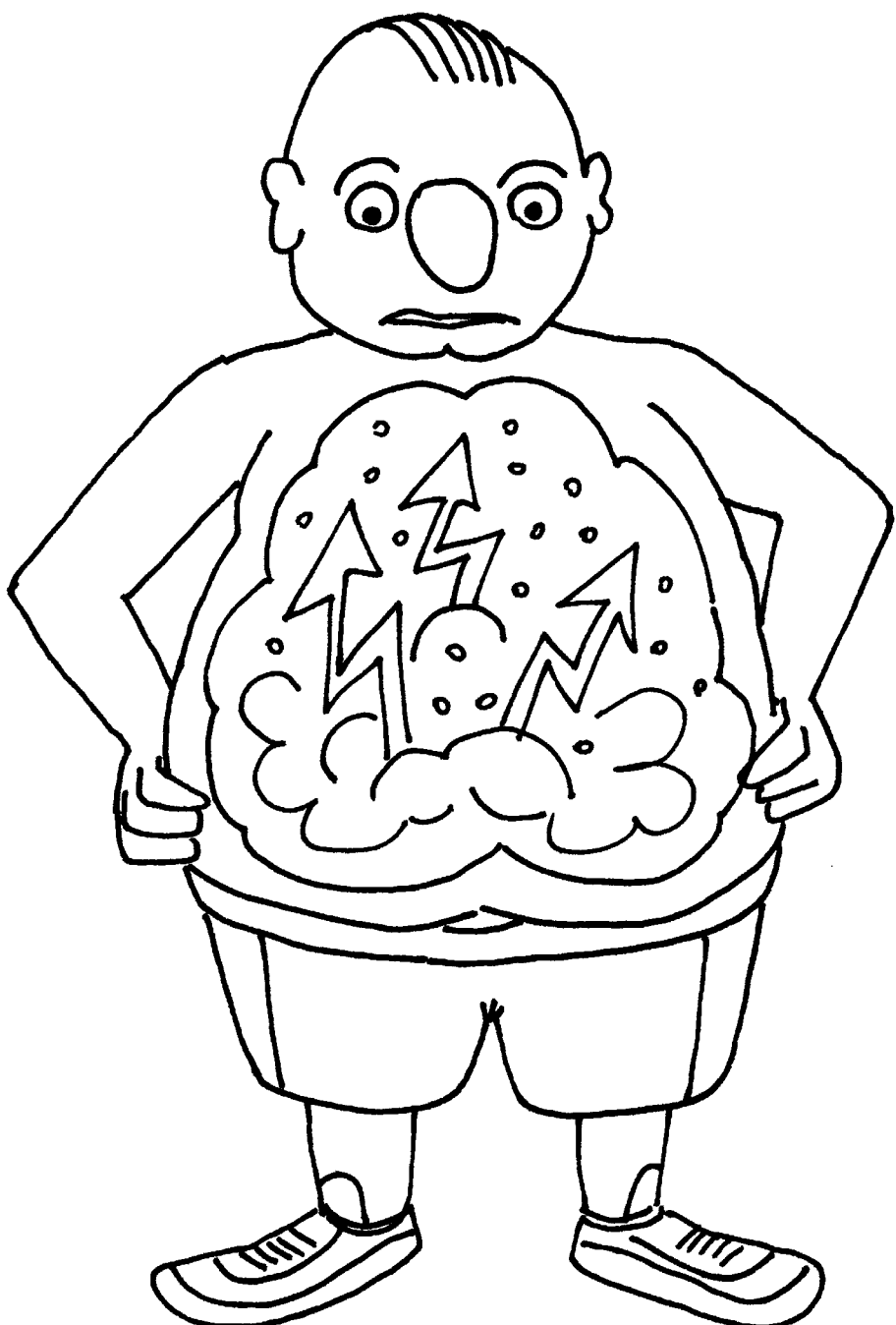


Schéma 11.28 Syntéza prokainamidu **11-73**



12. LÉČIVA TRÁVICÍ A VYLUČOVACÍ SOUSTAVY

Trávicí ústrojí (gastrointestinální¹ trakt, GIT) slouží k přijímání potravy a k jejímu zpracování. Trávení (digescce²) je proces, při kterém se potrava zpracovává mechanicky i chemicky do takové formy, ve které je organismus schopný ji využít. Biopolymery obsažené v potravě (proteiny, polysacharidy) jsou štěpeny až na aminokyseliny, resp. monosacharidy, které se z trávicího ústrojí vstřebávají do krevního oběhu. Lipidy, které jsou nerozpustné ve vodě, se solubilizují pomocí žlučových kyselin (viz odst. 11.1.1), představujících vlastně anionické tenzidy. Z trávicího ústrojí přecházejí do krevního oběhu rovněž různé esenciální látky (především vitaminy) a minerální látky. Nestrávitelné zbytky potravy jsou vylučovány z trávicího ústrojí ve formě stolice.

V ledvinách se tvoří moč, kterou se z organismu vylučuje především močovina, představující konečný produkt metabolismu dusíkatých látek. Kromě močoviny se močí vylučují nadbytečné soli, voda a většina cizorodých látek. Ledviny řídí množství i složení vylučované moče a tím zajišťují homeostázu³ vnitřního prostředí z hlediska objemu a složení elektrolytů.

V následujícím přehledu uvádíme nejvýznamnější skupiny léčiv trávicí a vylučovací soustavy. Některá z farmak používaných v terapii poruch GIT jsme již zmínili v předchozích kapitolách, jako např. spasmolytika (viz odst. 8.4.1) a H₁ antihistaminika s antiemetickými účinky (viz odst. 10.2.2).

12.1 Antacida⁴, antiulceróza⁵ a cytoprotektiva⁶

Na procesu trávení probíhajícím v GIT se podílejí různé typy hydrolytických enzymů a kyselina chlorovodíková. Jejich vylučování je řízeno vegetativním nervovým systémem. Zvýšená sekrece kyselých žaludečních šťáv, označovaná jako žaludeční dyspepsie⁷ a projevující se navenek nepříjemnými pocity („pálení žáhy“), může dlouhodobě vést k tvorbě peptických (žaludečních nebo dvanáctíkových⁸) vředů. Epizoda vředové choroby se vyskytuje přibližně u 10% populace žijící tzv. západním stylem života. Vředová choroba je multifaktorové onemocnění, na jehož vzniku se může

¹ Z řeckého *gastér* = žaludek a lat. *intestinum* = střevo.

² Z lat. *digerere* = rozdělovat, trávit.

³ Pojem homeostáza se rozumí dynamická rovnováha vnitřního prostředí (pH, teplota, koncentrace elektrolytů apod.) nezbytná pro zachování systému a procesy vedoucí k jejímu udržení (z řeckého *homoios* = stejný a *stasis* = zastavení).

⁴ Látky neutralizující kyselinu chlorovodíkovou v žaludečních šťávách (z řeckého *anti* = proti a lat. *acidum* = kyselina).

⁵ Látky používané při léčbě peptických vředů (z lat. *ulcus* = vřed).

⁶ Látky chránící buňky epitelu žaludeční sliznice (z řeckého *kytos* = buňka a lat. *protegere* = chránit).

⁷ Nazývaná též dyspepsie kyselá (*dyspepsia acida*); z řeckého *dys-* = předpona označující poruchu a *pepsis* = trávení.

⁸ Dvanáctník (*duodenum*) je počáteční část tenkého střeva, do které je přes tzv. vrátník vpouštěn natrávený obsah žaludku. Do dvanáctníku ústí též žlučovod a vývody slinivky břišní.

podílet stres, nesprávná životospráva (zejména kouření a nadměrné pití kávy a alkoholu), působení farmak (zejména nesteroidních protizánětlivých látek - viz odd. 6.1), přítomnost mikroorganismu *Helicobacter pylori* a mnohé další. K jejímu léčení se vedle nezbytné úpravy životosprávy používají různé typy farmak. V případě vředové choroby vyvolané *Helicobacter pylori* se kombinují antiulcerózní látky (především tzv. inhibitory protonové pumpy - viz odst. 12.1.2) s chemoterapeutiky a antibiotiky.

12.1.1 Antacida

Tyto látky přímo snižují aciditu žaludečních šťáv v GIT neutralizací, případně svojí tlumivou (pufrační) schopností. Jedná se tedy o symptomatickou terapii hyperacidit. Mezi nejběžnější substance používané v různých lékových formách patří **hydrogenuhličitan sodný** (NaHCO_3), **uhličitan vápenatý** (CaCO_3), **oxid hořečnatý** (MgO), **trikřemičitan hořečnatý** ($2\text{MgO} \cdot 3\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), **fosforečnan hlinitý** (AlPO_4), **křemičitan hlinito-hořečnatý** ($\text{MgAl}_2(\text{SiO}_4)_2$), **aluminiumdihydroxyglycinát** [$\text{Al}(\text{OH})_2(\text{OOCCH}_2\text{NH}_2)$], **tromethamol**¹ (**12-1**, 2-amino-2-(hydroxymethyl)propan-1,3-diol, THAM) a různé typy katexů.

Tromethamol **12-1** se připravuje adicí nitromethanu postupně na tři molekuly formaldehydu (mechanismus této reakce je podobný mechanismu aldolizace) a následnou katalytickou redukcí nitroskupiny na Raneyově niklu. Namísto formaldehydu lze použít i jeho trimer 1,3,5-trioxan (schéma 12.1).

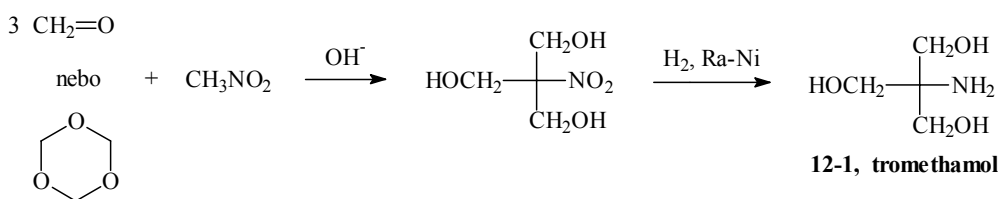


Schéma 12.1 Syntéza tromethamolu **12-1**

12.1.2 Antiulceróza

Antiulceróza se používají ke zmírnění příznaků peptického vředu (bolesti, zvracení a nechutenství) a zároveň napomáhají jeho hojení. Podstatou jejich účinku je omezení produkce žaludečních šťáv, a proto se někdy označují jako nepřímá antacida. K tomuto účelu se dnes používají anticholinergika, jako **oxyfenonium-bromid 8-74**, **glykopyrronium-bromid 8-75**, **poldin-methylsulfát 8-76** a především **pirenzepin 8-82**. Uvedené látky a jejich syntézy jsme již zmínili v odst. 8.4.1.

¹ Roztoky tromethamolu **12-1** s halogenovodíkovými kyselinami se používají rovněž v analytické chemii jako tlumivé roztoky, tzv. tris-pufry. Označení „tris“ pochází z nesprávného, nicméně stále hojně používaného názvu látky **12-1** tris(hydroxymethyl)aminomethan.

Významnou skupinou látek používaných v terapii vředové choroby jsou H_2 antihistaminika, jako např. **cimetidin 10-38a**, **ranitidin 10-38b**, **famotidin 10-38c** a **nizatidin 10-38d**. O těchto látkách pojednáváme podrobněji v odd. 10.3.

Inhibitory enzymu H^+/K^+ -ATPasy, nazývané též inhibitory protonové pumpy, představují nejnovější skupinu farmak potlačujících sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku. Tyto látky mají v porovnání s anticholinergiky a H_2 antihistaminiky přinejmenším dvě výhody: účinkují bez ohledu na typ původního podnětu vyvolávajícího hyperaciditu a při jejich podávání nedochází k ovlivnění sekrece proteolytických enzymů. Nejznámějším a nejpoužívanějším léčivem ze skupiny inhibitorů H^+/K^+ -ATPasy je **omeprazol (12-2a)**, 5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, HELICID, ANTRA, LOSEC). Syntéza omeprazolu **12-2a** je uvedena ve schématu 12.2. Prvním z eduktů syntézy je 2-merkpto-5-methoxy-benzimidazol (**12-3**), který se získá kondenzací 4-methoxybenzen-1,2-diaminu (4-methoxy-*o*-fenyldiaminu) s kalium-*O*-ethylthiokarbonátem (kalium-xanthogenátem). Druhým eduktem je 2-(chlormethyl)-4-methoxy-3,5-dimethylpyridin (**12-4**), který se připravuje z 2,3,5-trimethylpyridin-*N*-oxidu. Ten se nejprve převede nitrací, následovanou reakcí s methoxidem sodným, na 4-methoxy-2,3,5-trimethylpyridin-*N*-oxid (**12-5**). Reakcí *N*-oxidu **12-5** s acetanhydridem se získá acetát **12-6**, který se alkalicky hydrolyzuje a vzniklý alkohol se převede reakcí s chloridem thionylu na látku **12-4**. Nukleofilní substitucí chloru v eduktu **12-4** thiolátovým aniontem generovaným z 2-merkpto-5-methoxy-benzimidazolu (**12-3**) a oxidací vzniklého sulfidu *m*-chlorperbenzoovou kyselinou (MCPBA) se získá omeprazol **12-2a**.

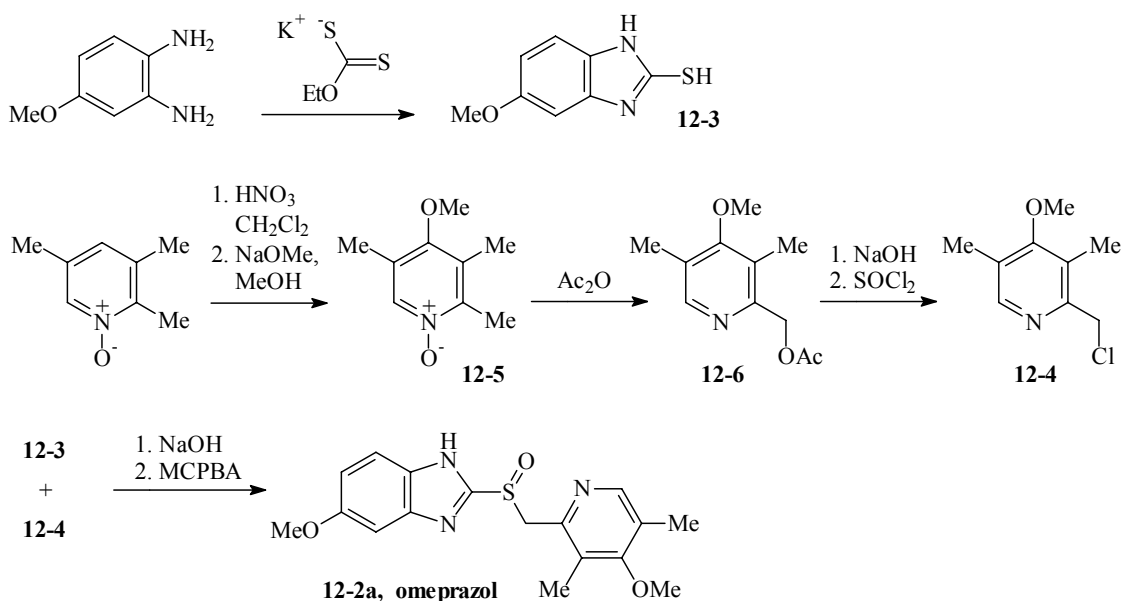
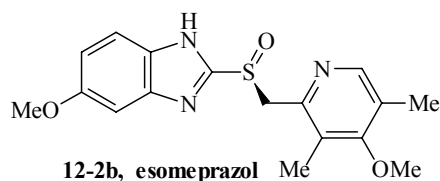


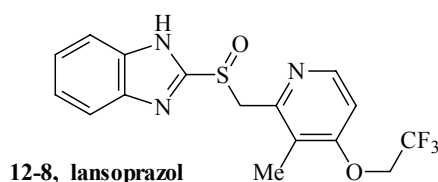
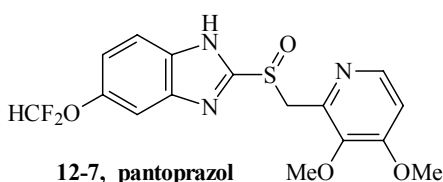
Schéma 12.2 Syntéza omeprazolu **12-2a**

V r. 2000 byl do klinické praxe zaveden **esomeprazol (12-2b)**, (*S*)-5-methoxy-2-[[[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, NEXIUM),

což je *S*-isomer omeprazolu **12-2a**. Esomeprazol **12-2b** se podává ve formě hořečnaté soli. Uvedená látka¹ je účinnější a díky nižším dávkám i bezpečnější.



Podobným způsobem jako omeprazol **12-2a** (viz lit. [11]) se syntetizují i další inhibitory H^+/K^+ -ATPasy, jako např. **pantoprazol (12-7)**, 5-(difluormethoxy)-2-[[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, PANTOZOL, RIFUN) a **lansoprazol (12-8)**, 2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)pyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1*H*-benzimidazol, PREVACID, LANZOR, AGOPTON). Všechny uvedené „prazoly“ **12-2**, **12-7** a **12-8** se používají ve formě sodných solí, které lze snadno připravit neutralizací uvedených látek hydroxidem sodným (disociuje vodík v poloze 1 benzimidazolu).



12.1.3 Cytoprotektiva

Tyto sloučeniny různými mechanismy chrání buňky epitelu sliznic GIT před působením žaludečních kyselin. Podávají se jak preventivně, tak v kombinaci s anti-ulcerózy (viz předchozí odstavec) při léčení již existujících vředů.

Sukralfát (12-9), hexadeka- μ -hydroxytetrakosahydroxy[[μ_8 -[[1,3,4,6-tetra-*O*-sulfo- β -D-fruktofuranosyl α -D-glukopyranosid tetrakis(sulfato- $\kappa O'$)](8-)]hexadekaaluminium, ULCOGANT, SUCRAL, GASTROGEL) vytváří ochrannou vrstvu nad žaludeční sliznicí a působí též jako slabé antacidum. Nemá vliv na sekreci žaludečních kyselin. Připravuje se ze sacharosy **12-10**, která se nejprve převede kyselinou chlórsírovou nebo pyridinsulfotrioxidem na oktakis(hydrogensulfát) sacharosy (**12-11**). Ten reakcí s dihydroxyaluminium-chloridem poskytne sukralfát **12-9** (schéma 12.4).

¹ Syntézu esomeprazolu **12-2b** popisuje např. H. Cotton et al: Tetrahedron Asymm. 11, 3819 (2000).

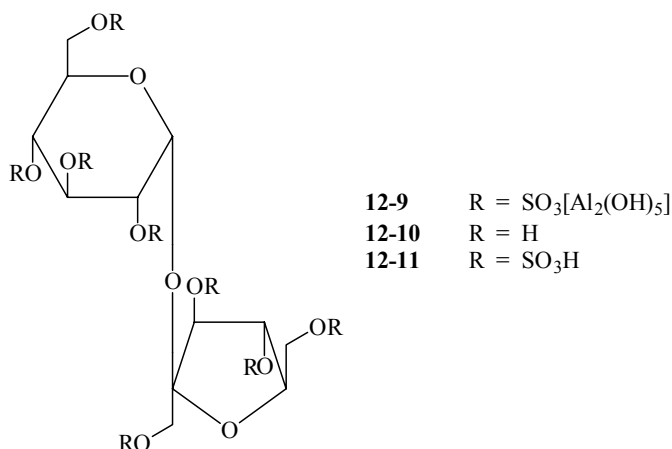
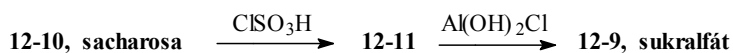
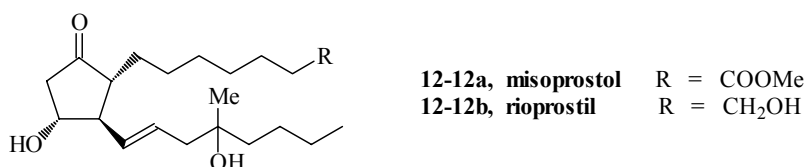


Schéma 12.3 Syntéza sukralfátu 12-9

Poměrně nedávno byl objeven cytoprotektivní účinek prostaglandinů řady E, a to jak přírodních, tak jejich syntetických analogů. Tyto látky kromě cytoprotektivního působení výrazně ovlivňují sekreci žaludečních šťav. Jako perorální antiulcerózní léčiva byla do klinické praxe zavedena analoga prostaglandinu E₁, jako např. **misoprostol (12-12a)**, (±)-methyl-(11α,13E)-11,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oát, CYTOTEC) a **rioprostil (12-12b)**, (±)-(11α,13E)-1,11,13-trihydroxy-16-methylprost-13-en-9-on, ROSTIL). Syntézy uvedených derivátů prostaglandinu E₁ jsou popsány např. v lit. [11].



12.2 Léčiva používaná k terapii jaterních poruch

Tato skupina farmak se člení na **cholagoga**¹ (látky stimulující tvorbu a vylučování žluče) a **hepatoprotektiva**², která příznivě ovlivňují regeneraci jaterního parenchymu³ a která se používají při hepatitidách (zánětech jater) nebo při poškození jater vyvolaném různými typy intoxikací. Cholagoga se někdy dále dělí na **choleretika**⁴

¹ Z řeckého *chole* = žluč a *agogos* = vedoucí.

² Z řeckého *hepar-hepatos* = játra a lat. *protegere* = chránit.

³ Tkáň s určitou funkcí, např. jaterní parenchym (z řeckého *parenchein* = vylévat).

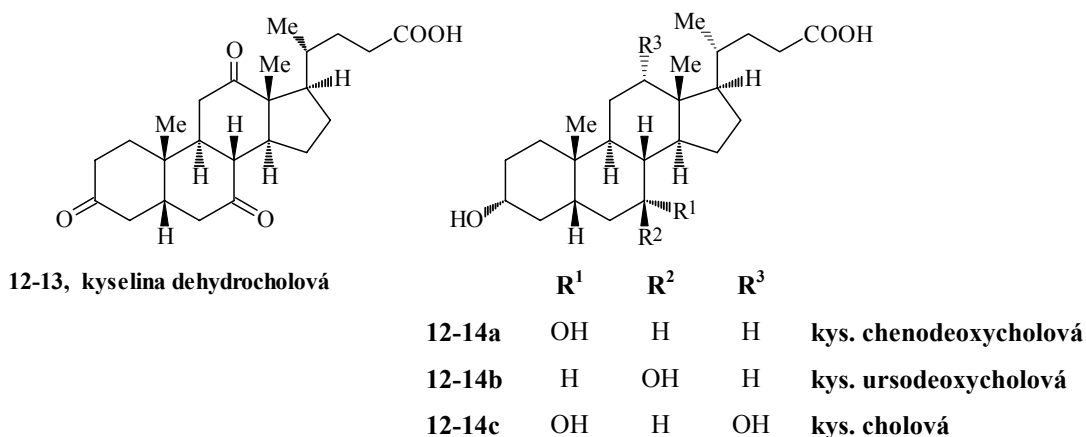
⁴ Z řeckého *chole* = žluč a *hairesis* = odstraňování.

(látky stimulující tvorbu žluči), **cholekinetika**¹ (látky podporující odtok žluče do žlučníku), hranice mezi těmito skupinami léčiv však není ostrá a jednoznačná.

12.2.1 Cholagoga

Poruchy v systému tvorby a vylučování žluči mohou mít genetické příčiny, mohou však být vyvolány i nesprávnou výživou, působením některých léčiv, stresem apod. Stejně rozmanité jsou i typy látek, které působí jako cholagoga.

Z přírodních látek nalezly terapeutické použití různé léčivé rostliny s obsahem hořkých látek, používané ve formě nálevů, extraktů a macerátů. Mezi klinicky významné patří např. vlašovičník větší (*Chelidonium majus*), vodilka kanadská (*Hydrastis canadensis*), dřišťál obecný (*Berberis vulgaris*), smetanka lékařská (*Teraxacum officinale*), kurkuma a další. Kromě léčivých rostlin se dále používají deriváty kyseliny cholové, např. **kyselina dehydrocholová** (**12-13**, (5 β)-3,7,12-trioxo-cholan-24-ová kyselina, DECHOLIN, CHOLAN), **kyselina chenodeoxycholová** (**12-14a**, (3 α ,5 β ,7 α)-3,7-dihydroxycholan-24-ová kyselina, CHENOFALK), a **kyselina ursodeoxycholová** (**12-14b**, (3 α ,5 β ,7 β)-3,7-dihydroxycholan-24-ová kyselina, URSOFALK, URSOBIL). Poslední dvě jmenované sloučeniny se uplatňují především jako **cholelitolytika**² (látky rozpouštějící žlučové kameny). Uvedené látky se připravují transformací kyseliny cholové **12-14c**, izolované ze žluči zvířat (lit. [11]).



Syntetická cholagoga představují soubor sloučenin velmi odlišných struktur. **Hymekromon** (**12-15**, 7-hydroxy-4-methyl-2H-1-benzopyran-2-on, CHOLESTIL, CHOLE-SPASMIN) se získává kondenzací resorcinolu s ethyl-3-oxobutanoátem (ethyl-acetoacetátem) účinkem kyselých činidel, např. oxidem fosforečným, kyselinou sírovou nebo trifluoroctovou (schéma 12.4).

¹ Z řeckého *chole* = žluč a *kinein* = pohybovat.

² Z řeckého *chole* = žluč, *lithos* = kámen a *lyein* = uvolňovat.

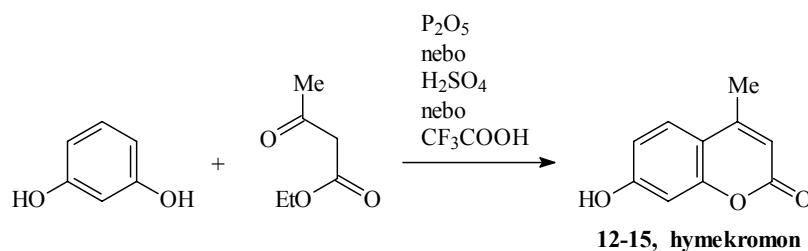


Schéma 12.4 Syntéza hymekromonu 12-15

Fenipentol (12-16, 1-fenylpentan-1-ol, FEBICHOL) je choleretikum používané u chronických zánětů jater a slinivky. Přípravuje se adicí butylmagnesiumbromidu na benzaldehyd (schéma 12.5).

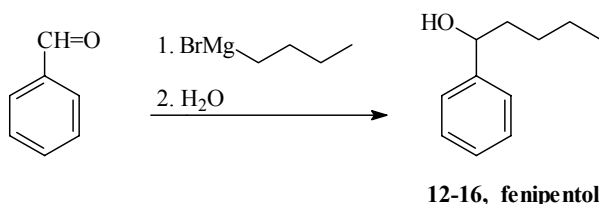


Schéma 12.5 Syntéza fenipentolu 12-16

12.2.2 Hepatoprotektiva

Hepatoprotektivní účinky vykazuje celá řada aminokyselin (L-arginin, kyselina L-glutamová, L-cystein, L-homocystein, L-methionin) a jejich derivátů, cholin (odd. 7.1) a některé další látky. Mechanismus jejich příznivého účinku na jaterní buňky není přesně znám.

Jako příklady hepatoprotektivních derivátů aminokyselin lze uvést deriváty cysteinu a homocysteinu **timonacik (12-17, (S)-thiazolidin-4-karboxylová kyselina, DETOXEPA)** a **citiolon (12-18, 3-acetylamino-2-oxo-tetrahydrothiofen, HEPASTERIL, THIOXIDRENE)**. Jejich syntézy jsou uvedeny ve schématu 12.6. Timonacik **12-17** se získá cyklizací L-cysteinu s formaldehydem v kyselém prostředí a následným uvolněním báze pomocí pyridinu. Citiolon **12-18** se připravuje z racemického *N*-acetylmethioninu. Ten se nejprve demethyluje amidem sodným na *N*-acetylhomocystein, jehož intramolekulární cyklizací za zvýšené teploty vznikne citiolon **12-18**.

Orazamid (směs kyseliny orotové (1,2,3,6-tetrahydro-2,6-dioxypyrimidin-4-karboxylové) (**12-19**) a 4(5)-aminoimidazol-5(4)-karboxamidu (**12-20**) v poměru 1:1, AICORAT) je velmi účinné hepatoprotektivum, které normalizuje narušenou látkovou výměnu v játrech. Kyselina orotová **12-19** se připravuje kondenzací močoviny s ethyl-2-oxobutandioátem (ethyl-ketojantarátem) a následujícím zmýdlením vzniklého esteru **12-21** (schéma 12.7). Syntéza imidazolkarboxamidu **12-20** vychází z 4-methylimidazolu. Ten reakcí s kyselinou dusičnou poskytne nitroderivát **12-22**, který

v přítomnosti chloridu zinečnatého kondenzuje s benzaldehydem na styrylderivát **12-23**, jehož oxidací manganistanem draselným se získá kyselina 4-nitroimidazol-5-karboxylová (**12-24**). Kyselina **12-24** se převede na amid **12-25**, který katalytickou redukcí nitroskupiny poskytne požadovaný produkt **12-20** (schéma 12.7).

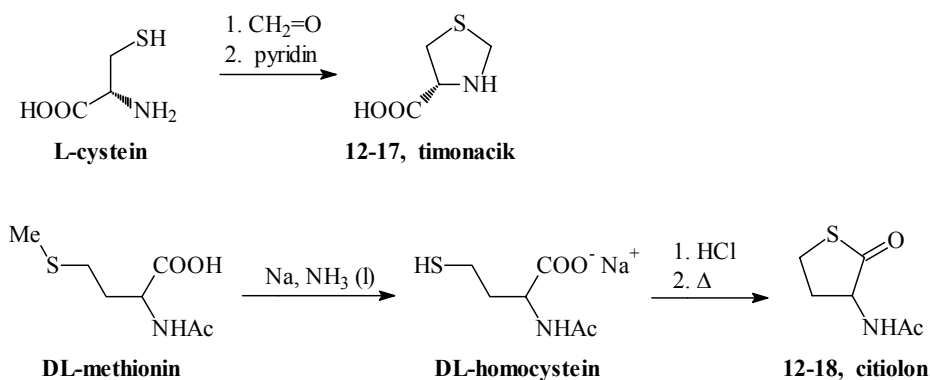


Schéma 12.6 Syntéza timonaciku **12-17** a citiolonu **12-18**

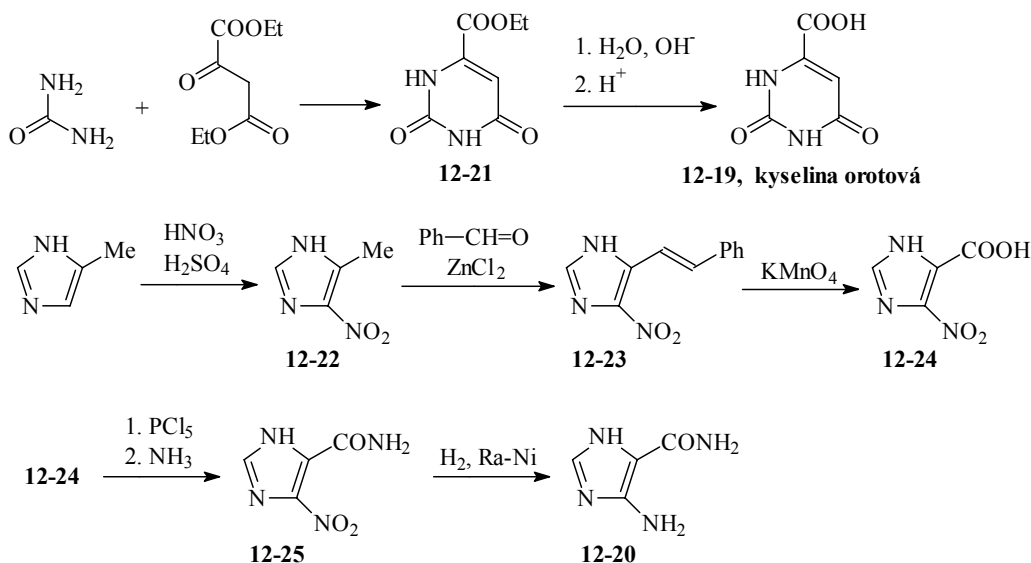


Schéma 12.7 Příprava orozamidu

R Isomer **thioktové (α-lipoové) kyseliny** (**12-25**, 1,2-dithiolan-3-pentanová kyselina, BILETAN, THIOACID, THIOCTAN) je růstovým faktorem jak u rostlin, tak u živočichů. U obratlovců je spotřeba kyseliny **12-25** kryta biosyntézou. Racemická

kyselina thioktová **12-25** se používá v terapii chronických hepatitid a jaterní cirhózy¹ a dále při poškození jater např. v důsledku otrav houbami. Výchozí látkou v syntéze kyseliny **12-25** je monoethylester kyseliny hexandiové (adipové), který se reakcí s chloridem thionylu převede na odpovídající esterchlorid. Ten se za katalýzy bezvodým chloridem hlinitým aduje na ethylen za vzniku ethyl-8-chlor-3-oxooktanoátu (**12-26**). Redukcí oxoskupiny a reakcí vzniklého hydroxyderivátu s chloridem thionylu se připraví dichlorderivát **12-27**, který se disulfidem sodným cyklizuje na ester thioktové kyseliny **12-28**. Kyselina **12-25** se získá hydrolýzou esteru **12-28** (schéma 12.8).

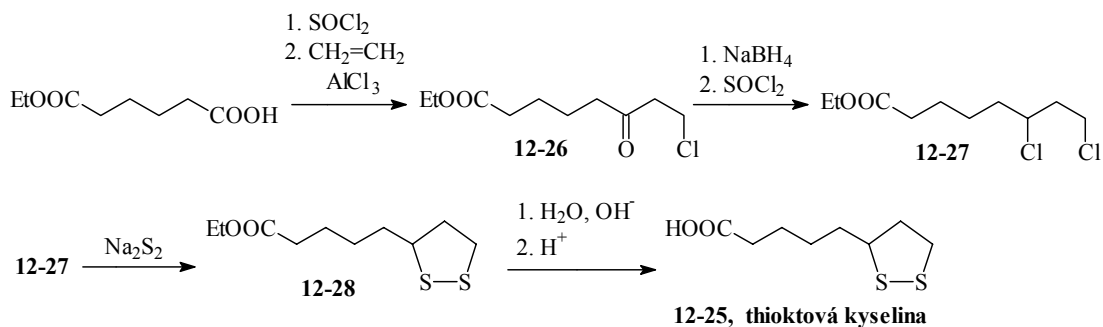
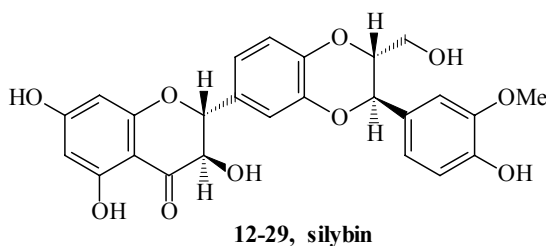


Schéma 12.8 Syntéza thioktové kyseliny **12-25**

Často užívaným hepatoprotektivem je **silymarin** (LEGALON, FLAVOBION), směs flavonoidů izolovaná z bodlákovité rostliny ostropeře mariánského (*Silybum marianum* (L.)), jejíž hlavní složkou je **silybin** (**12-29**, [2*R*-[2*α*,3*β*,6(2*R**,3*R**)]]-2-[2,3-dihydro-3-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-6-yl]-2,3-dihydro-3,5,7-trihydroxy-4*H*-1-benzopyran-4-on). Silymarin se používá při léčení jaterních poruch způsobených různými hepatotoxickými látkami.



¹ Cirhóza (cirrhosis) je zatvrdnutí orgánu při novotvoření vaziva (z řeckého *kirrhos* = žlutohnědý). *Cirrhosis hepatis* (cirhóza jater) je jaterní onemocnění charakteristické nekrózou a degenerací jaterních buněk. Nekróza je místní odumření tkáně nebo orgánů v živém organismu (z řeckého *nekros* = mrtvola).

12.3 Perorální antidiabetika

Perorální antidiabetika jsou látky, které normalizují nebo redukují hladinu glukosy v krvi a moči osob trpících insulin-independentní formou choroby *diabetes mellitus* (úplavice cukrová). Důraz na způsob podávání (perorální) je kladen proto, aby se tato léčiva odlišila od parenterálně aplikovaného insulinu používaného v léčbě insulin-dependentního diabetu¹. Většina perorálních antidiabetik jsou sloučeniny na bázi sulfonylmočoviny, biguanidu a nově též thiazolidin-2,4-diony.

12.3.1 Deriváty sulfonylmočoviny

Již ve 40. letech 20. století byla při studiu antibakteriální aktivity některých sulfonamidů objevena jejich schopnost snižovat hladinu glukosy v krvi. Přesto to trvalo celé další desetiletí než byl tento poznatek využit v terapii diabetu a do klinické praxe byla zavedena první perorální antidiabetika na bázi sulfonylmočoviny. Tyto látky patrně stimulují uvolňování insulinu z β -buněk Langerhansových ostrůvků v pankreatu (viz odst. 17.2.2). Z celé řady sulfonylmočoviny uvádíme jen několik reprezentativních příkladů.

První farmaka tohoto typu byla uvedena na trh v 50. letech 20. století. Šlo o **tolbutamid (12-30a)**, *N*-[(butylamino)karbonyl]-4-methylbenzensulfonamid, DIABEN, DIRASTAN) a **karbutamid (12-30b)**, 4-amino-*N*-[(butylamino)karbonyl]benzensulfonamid, CARBUTIL, GLIPON). Z dalších látek to byl např. **acetoexamid (12-30c)**, 4-acetyl-*N*-[(cyklohexylamino)karbonyl]benzensulfonamid, DIMELOR) a **chlorpropamid (12-30d)**, 4-chlor-*N*-[(propylamino)karbonyl]benzensulfonamid, DIABENESE, CHLORPROPAMID). Nevýhodou této tzv. 1. generace sulfonylmočoviny byly vysoké dávky potřebné k dosažení terapeutického efektu (až 2 000 mg denně). V 80. letech se objevila tzv. druhá generace derivátů sulfonylmočoviny, která vykazuje podstatně vyšší účinnost ve srovnání s předchozími látkami. Jako příklady uvádíme **glibenklamid** (synonymum **glyburid, 12-30e**, 5-chlor-*N*-[2-[4-[[[(cyklohexylamino)karbonyl]amino]sulfonyl]fenyl]ethyl]-2-methoxybenzamid, MANINIL, GLUCOBENE), **glipizid (12-30f)**, *N*-[2-[4-[[[(cyklohexylamino)karbonyl]amino]sulfonyl]fenyl]ethyl]-5-methylpyrazinkarboxamid, MINIDIAB, GLUCONTROL) a **glimepirid (12-30g)**, *trans*-3-ethyl-2,5-dihydro-4-methyl-*N*-[2-[4-[[[(4-methylcyklohexyl)amino]karbonyl]amino]sulfonyl]fenyl]ethyl]-2-oxo-1*H*-pyrrol-1-karboxamid, AMARYL). Struktury všech zmíněných sloučenin uvádí schéma 12.9. Přípravy sulfonylmočoviny jsou založeny na následujících postupech (schéma 12.9):

- adice sulfonamidů **12-31** na isokyanáty v přítomnosti bazických činidel,
- reakce *N*-sulfonylkarbamátů **12-32** s aminy,
- adice aminů na sulfonylisokyanáty **12-33**.

¹ Podrobněji viz odst. 17.2.2.

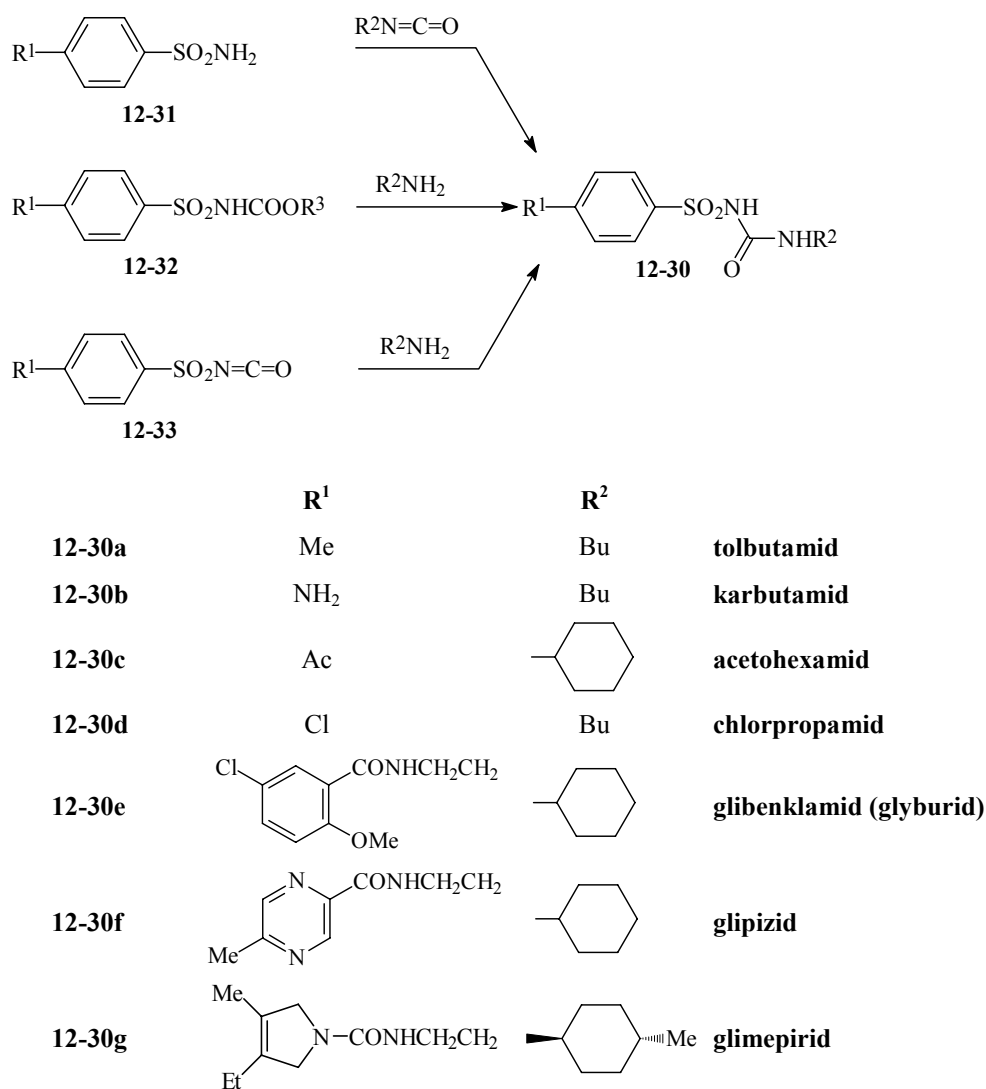


Schéma 12.9 Příprava perorálních antidiabetik na bázi derivátů sulfonfylmočoviny

12.3.2 Deriváty biguanidu

Použití derivátů biguanidu je omezeno na pacienty, u kterých je léčba deriváty sulfonfylmočoviny neúčinná. Rizika spojená s jejich vedlejšími účinky (vznik laktátové acidózy¹, kardiovaskulární komplikace) značně omezují jejich nasazení. Předpokládá se, že deriváty biguanidu snižují hladinu glukosy v krvi stimulací glykolýzy² v periferních tkáních, snížením glukoneogeneze³, zpomalením absorpce glukosy v GIT a zvýšením

¹ Pokles pH tělních tekutin v důsledku nahromadění kyseliny mléčné vyskytující často u diabetiků.

² Odbourávání sacharidů provázené vznikem ATP.

³ Tvorba glukosy z necukerných prekurzorů (např. glycerolu a většiny aminokyselin) probíhající v játrech).

vazby insulinu na insulinové receptory. Deriváty jsou účinné i u pacientů s poruchou Langerhansových ostrůvků.

Z derivátů biguanidu se dnes používá prakticky pouze **metformin (12-34, *N,N*-dimethylimidodikarbodiamid, 1,1-dimethylbiguanid, DIFORMIN, GLUCOPHAGE)**. Metformin **12-34** se připravuje adicí dimethylaminu na dikyandiamid (schéma 12.10).

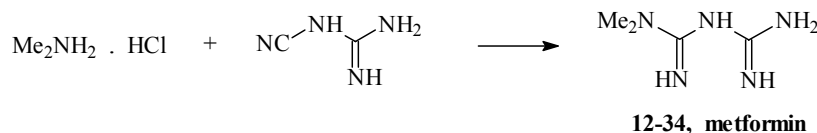
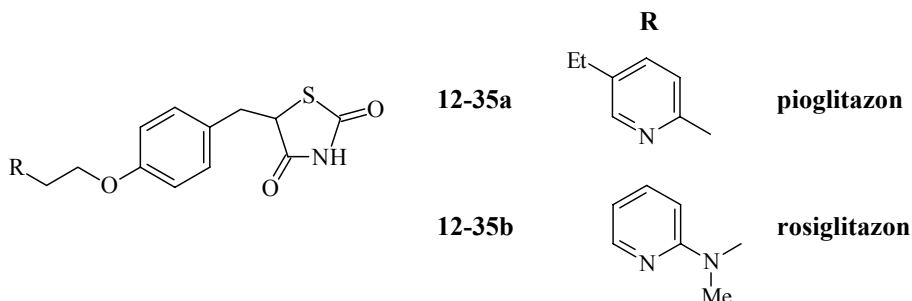


Schéma 12.10 Příprava perorálních antidiabetik na bázi derivátů biguanidu

12.3.3 Thiazolidindiony

Zcela novou skupinu perorálních antidiabetik představují thiazolidindiony obecné struktury **12-35**. Tyto látky zvyšují citlivost periferních tkání k insulinu a zlepšují tak jeho využití. Kromě toho potlačují uvolňování glukosy z glykogenu jater. Jako příklady uvádíme **pioglitazon (12-35a, ($\pm$)-5-[[4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]fenyl]methyl]thiazolidin-2,4-dion, ACTOS)** a **rosiglitazon (12-35b, 5-[[4-[2-[(*N*-methyl-*N*-(pyridin-2-yl)-amino]ethoxy]fenyl]methyl]thiazolidin-2,4-dion, AVANDIA)**.



Syntéza thiazolidindionů **12-35** je demonstrována na příkladu rosiglitazonu **12-35b** (schéma 12.11). Nukleofilní substitucí chloru v 2-chlorpyridinu 2-(methylamino)-ethanolem vznikne aminoalkohol **12-36**. Reakcí alkoxidového aniontu generovaného z alkoholu **12-36** s 4-fluorbenzaldehydem se získá aldehyd **12-37**. Ten v přítomnosti piperidinu kondenzuje s thiazolidin-2,4-dionem na alkylidenderivát **12-38**, který se redukcí převede na rosiglitazon **12-35b**.

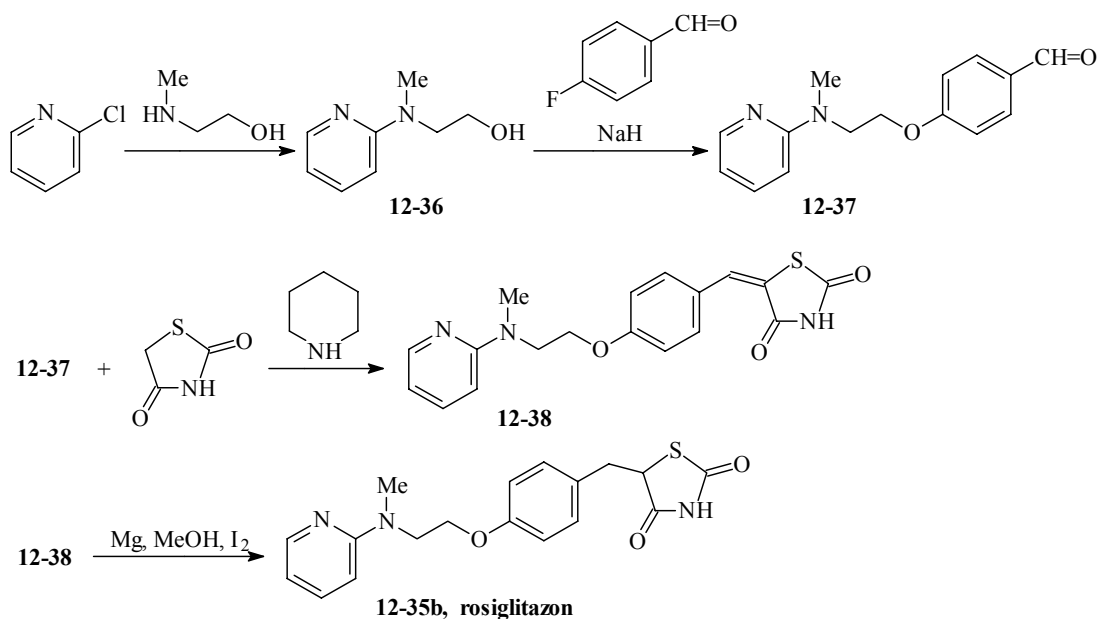


Schéma 12.11 Syntéza rosiglitazonu 12-35b

12.4 Léčiva ovlivňující vylučování

12.4.1 Diuretika a saluretika

Diuretika¹ jsou látky, které vyvolávají zvýšenou produkci moče (diurézu). Používají se v případech, kdy je zapotřebí vyloučit z organismu větší množství extracelulárních kapalin, např. při léčení otoků (edémů). Snížení množství vody v organismu má rovněž za následek pokles objemu cirkulující krve a tím i snížení krevního tlaku. Proto se diuretika používají též při léčení hypertenzí (viz odd. 11.4). Mechanismus účinku diuretik spočívá v ovlivnění celé řady membránových transportních procesů v tubulech (kanálcích) nefronů². Látky způsobující zvýšené vylučování solí inhibicí reabsorpce elektrolytů v tubulech se nazývají saluretika (saldiuretika). Nebezpečí hypokalémie (poklesu obsahu draslíku v krvi) snižují tzv. draslík šetřící diuretika. Ukazuje se, že strukturně podobná diuretika mohou působit na rozdílné oblasti tubulu, a tak vykazovat rozdílné vlastnosti z hlediska vlivu na hospodaření organismu s elektrolyty. Detailní popis místa a způsobu zásahu jednotlivých diuretik na

¹ Z řeckého *dia* = skrz, *uron* = moč.

² Z řeckého *nefros* = ledvina. Základní morfologická a funkční jednotka ledvin skládající se z glomerulu (lat. *glomerulum* = klubičko) a tubulů (lat. *tubulus* = trubička, kanálek) odvádějících moč. Filtrací krve v glomerulech vzniká tzv. primární moč, která je definitivně upravena reabsorpcí vody a některých iontů v tubulech a poté je odvedena sběrnými kanálky do ledvinové pánvičky a odtud močovodem do močového měchýře.

nefronu přesahuje rámec této publikace; pro podrobnější informace odkazujeme čtenáře např. na lit. [1,2]. V dalším textu uvádíme příklady nejužívanějších diuretik seřazené na základě jejich strukturní podobnosti.

12.4.1.1 Deriváty thiadiazolu

Látky z této skupiny působí jako inhibitory karboxyanhydrazy¹. Tato poměrně slabá diuretika zvyšují alkalitu moče, a proto také mohou v některých případech usnadnit vylučování látek kyselé povahy (kyseliny salicylové, barbiturátů apod.) z organismu. Mezi vážné nežádoucí vedlejší účinky derivátů thiadiazolu patří vysoká exkrece iontů draslíku. Nejpoužívanějším preparátem z této skupiny farmak je perorálně podávaný **acetazolamid (12-39)**, *N*-[5-(aminosulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamid, DILURAN, DIAMOX). Výchozí látkou pro syntézu acetazolamidu **12-39** je thiomčovina, která působením chloru v prostředí zředěné kyseliny octové cyklizuje na *N*-(5-merkpto-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamid (**12-40**). Oxidací merkptoskupiny v látce **12-40** chlorem vznikne příslušný sulfonylchlorid, který se reakcí s amoniakem převede na acetazolamid **12-39** (schéma 12.12). Podobnou látkou je **metazolamid (12-41)**, *N*-[5-(aminosulfonyl)-3-methyl-1,3,4-thiadiazol-2(3*H*)-yliden]acetamid, NEPTAZAN). Metazolamid **12-41** lze snadno připravit z meziproductu syntézy acetazolamidu **12-39**, thiadiazolu **12-40**. Po ochránění merkptoskupiny benzylchloridem se regioselektivně alkyluje dusík v poloze 3 methyljodidem. Oxidací sulfidu **12-42** chlorem a amonolýzou vzniklého sulfonylchloridu se získá metazolamid **12-41** (schéma 12.12).

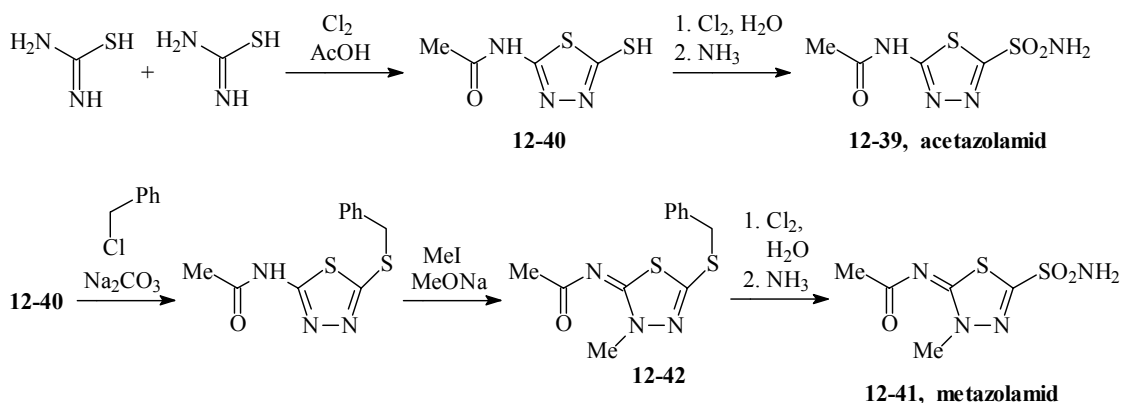


Schéma 12.12 Syntéza acetazolamidu **12-39** a metazolamidu **12-41**

¹ Metaloenzym (v jeho aktivním místě se vyskytuje Zn²⁺ kation) napomáhající ustavení rovnováhy mezi volným oxidem uhličitým a hydrogenuhličitanem. Součástí systému udržujícího konstantní hodnotu pH v organismu.

12.4.1.2 *o*-Chlorbenzensulfonamidy

Furosemid (12-43), 5-(aminosulfonyl)-4-chlor-2-[(2-furylmethyl)amino]benzoová kyselina, DIURAPID, DIURAL, LASIX) je účinné a málo toxické saldiuretikum. Jeho syntéza vychází z kyseliny 2,4-dichlorbenzoové. Její chlorsulfonací a následnou amonolýzou vzniklého sulfonylchloridu se získá kyselina 2,4-dichlor-5-sulfamoyl-benzoová (12-44), která se nukleofilní substitucí chloru v poloze 2 furfurylaminem převede na furosemid 12-43 (schéma 12.13).

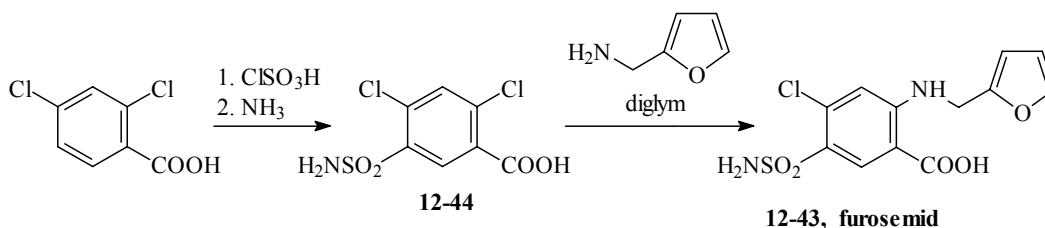


Schéma 12.13 Syntéza furosemidu 12-43

Klopamid (12-45), *cis*-3-(aminosulfonyl)-4-chlor-*N*-(2,6-dimethylpiperidin-1-yl)-benzamid, ALDURIX, VISKALDIX) je saldiuretikum, které v porovnání s furosemidem více šetří draslík. Používá se léčení edémů, při srdeční nedostatečnosti a hypertenzi. Připravuje se z kyseliny 4-chlorbenzoové, která se chlorsulfonací a amonolýzou vzniklého sulfonylchloridu převede na 4-chlor-3-sulfamoylbenzoovou kyselinu. Reakcí 4-chlor-3-sulfamoylbenzoylchloridu 12-46 s 1-amino-*cis*-2,6-dimethylpiperidinem (12-47) vznikne klopamid 12-45. Derivát hydrazinu 12-47 se získá z 2,6-dimethylpyridinu (2,6-lutidinu) následujícím postupem: katalytická hydrogenace heteroaromatického jádra, *N*-nitrosace *cis*-2,6-dimethylpiperidinu a redukcí nitrososkupiny (schéma 12.14).

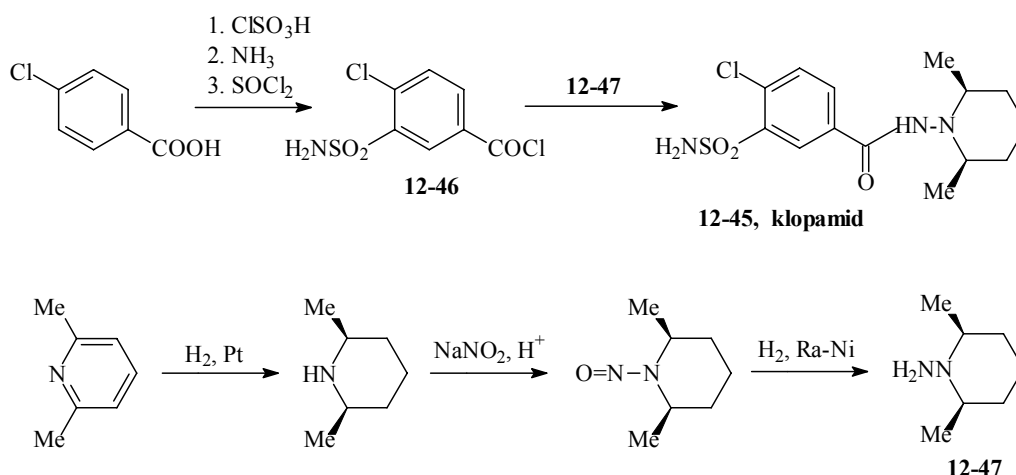


Schéma 12.14 Syntéza klopamidu 12-45

Klopamidu **12-45** velmi podobný, a to jak strukturou, tak i účinky, je **indapamid** (**12-48**, 3-(aminosulfonyl)-4-chlor-*N*-(2,3-dihydro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)benzamid, INDAMOL, INDAP, NATRILIX). Jeho syntéza vychází z 2-methylindolinu, který nitrosací a následnou redukcí převede na 1-amino-2-methylindolin (**12-49**). Ten reakcí s chloridem **12-46** poskytne indapamid **12-48** (schéma 12.15).

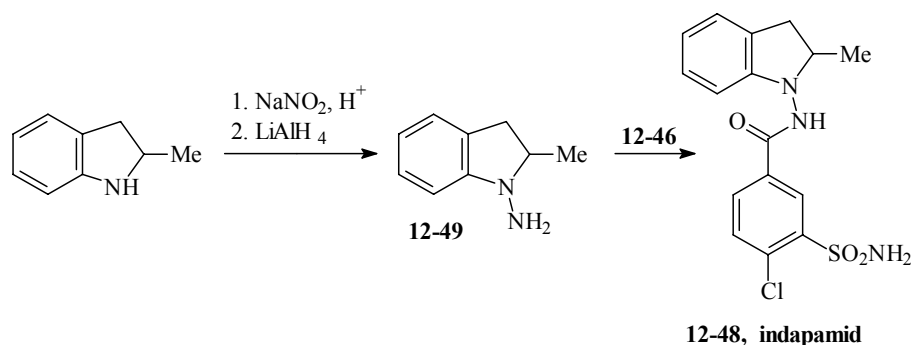


Schéma 12.15 Syntéza indapamidu **12-48**

Chlortalidon (**12-50**, 2-chlor-5-(2,3-dihydro-1-hydroxy-3-oxo-1*H*-isoindol-1-yl)-benzensulfonamid, TRASITENSIN, HYGROTON) se používá k léčbě edémů a dlouhodobě u hypertenze. Jedna z jeho syntéz je znázorněna ve schématu 12.16. Chlorbenzen se acyluje ftalanhydridem a vzniklá kyselina **12-51** se redukuje zinkem na ftalid **12-52**. Chlorsulfonací ftalidu **12-52** se získá sulfonylchlorid **12-53**, který se postupně reakcí s chloridem fosforečným a amoniakem převede na chlortalidon **12-50**.

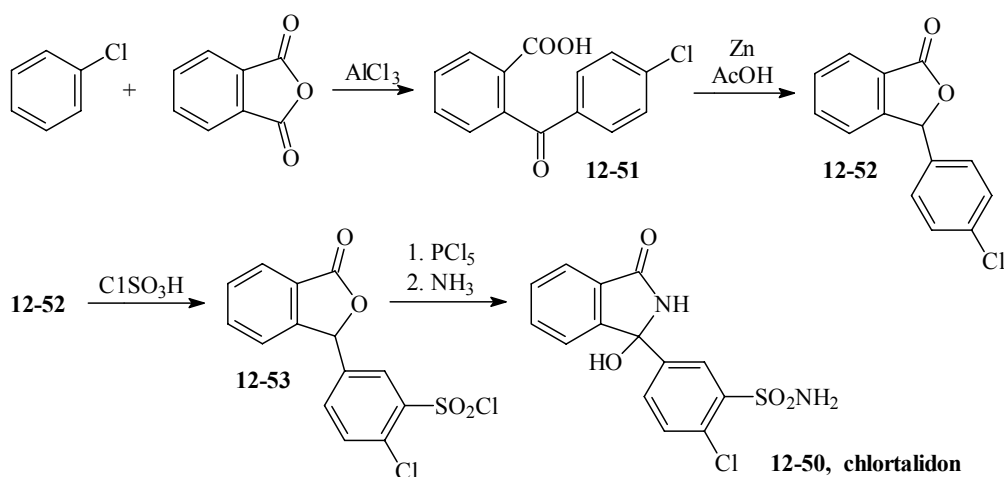


Schéma 12.16 Syntéza chlortalidonu **12-50**

Diklofenamid (**12-54**, 4,5-dichlor-1,3-benzendisulfonamid, DARANIDE, ORATROL) je inhibitorem karbonátanhydrasy. Snižuje účinně nitrooční tlak, a proto se využívá v očním lékařství při léčbě glaukomu. Jeho syntéza vychází z 2-chlorfenolu, ze

kterého se obvyklým způsobem připraví disulfonamid **12-55**. Amid **12-55** se působením chloridu fosforitého převede na diklofenamid **12-54** (schéma 12.17).

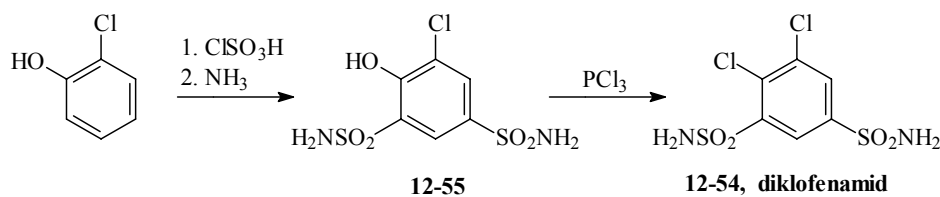


Schéma 12.17 Syntéza diklofenamidu **12-54**

12.4.1.3 Deriváty benzothiadiazinu

Benzothiadiaziny se často uvádějí jako zvláštní skupina diuretik, třebaže i v jejich molekule existuje sekupení *o*-chlorbenzensulfonamidu. Nejznámějšími zástupci této skupiny farmak jsou **hydrochlorothiazid (12-56a)**, 6-chlor-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxid, CIDREX, DISALUNIL) a **buthiazid (12-56b)**, 6-chlor-3,4-dihydro-3-(2-methylpropyl)-2*H*-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxid, SALTUCIN). Uvedená léčiva bývají součástí kombinovaných preparátů, které našly použití při léčení kardiálních, renálních a těhotenských edémů a hypertenzí. Obě látky se připravují z 3-chloranilinu. Jeho chlorsulfonací a amonolýzou vzniklého dichloridu kyseliny disulfonové se získá diamid kyseliny 4-amino-6-chlor-1,3-benzendisulfonové **12-57**. Tento meziprodukt reakcí s příslušným aldehydem poskytne hydrochlorothiazid **12-56a** resp. buthiazid **12-56b** (schéma 12.18).

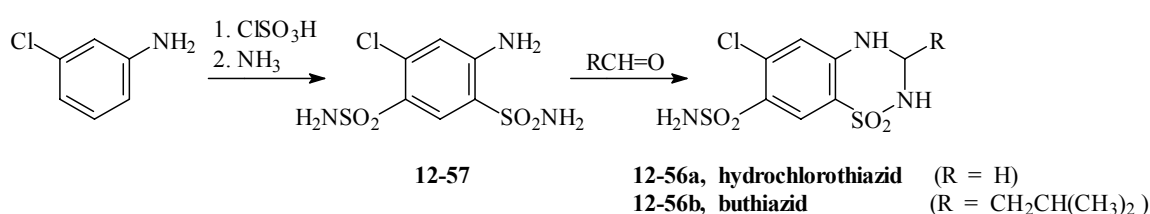


Schéma 12.18 Syntéza hydrochlorothiazidu **12-56a** a buthiazidu **12-56b**

12.4.1.4 Ostatní diuretika

Z ostatních diuretik zmíníme ještě **kyselinu etakrynovou (12-58)**, [2,3-dichlor-4-(2-methylen-1-oxobutyl)fenoxyl]octová kyselina, EDECRIN, HYDROMEDIN), která má účinky velmi podobné účinkům furosemidu **12-43** a **amilorid (12-59)**, 3,5-diamino-*N*-(aminoiminomethyl)-6-chlorpyrazinkarboxamid, AMICLARAN, MIDAMOR), který je významným draslík šetřícím diuretikem používaným k léčbě hypertenze.

Výchozí sloučeninou v syntéze kyseliny etakrynové **12-58** je kyselina (2,3-dichlorfenoxy)octová. Ta se nejprve acyluje butyrylchloridem a vzniklá kyselina butyrylfenoxyoctová **12-60** se podrobí Mannichově reakci s formaldehydem a dimethylaminem. Eliminací dimethylaminu z Mannichovy báze **12-61** se získá kyselina etakrynová **12-58** (schéma 12.19).

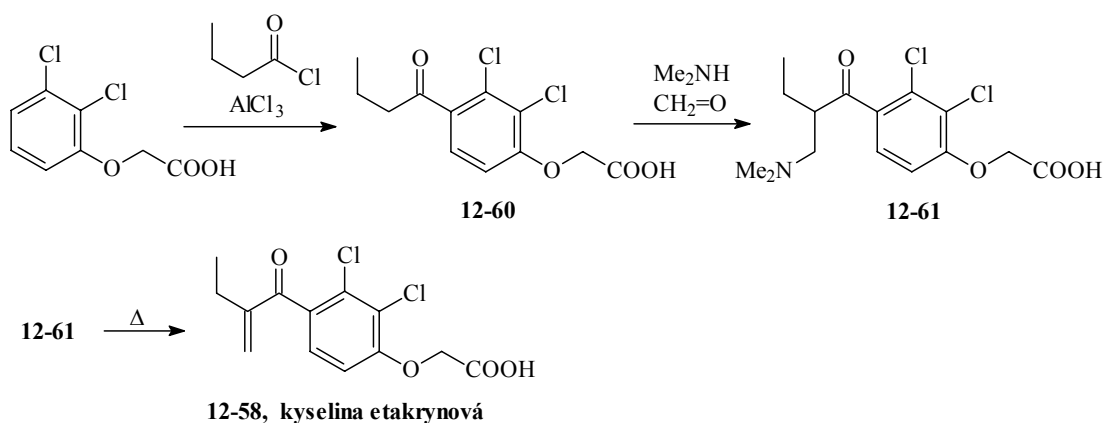


Schéma 12.19 Syntéza kyseliny etakrynové **12-58**

Syntéza amiloridu **12-59** vychází z 5,6-diaminouracilu. Jeho kondenzací s glyoxalem vznikne lumazin **12-62**, který alkalickou hydrolýzou poskytne 3-aminopyrazin-2-karboxylovou kyselinu **12-63**. Její methylester **12-64** se reakcí s chloridem sulfurylu následovanou amonolýzou převede na methyl-3,5-diamino-6-chlorpyrazin-2-karboxylát **12-65**. Reakcí esteru **12-65** s guanidinem se získá amilorid **12-59** (schéma 12.20).

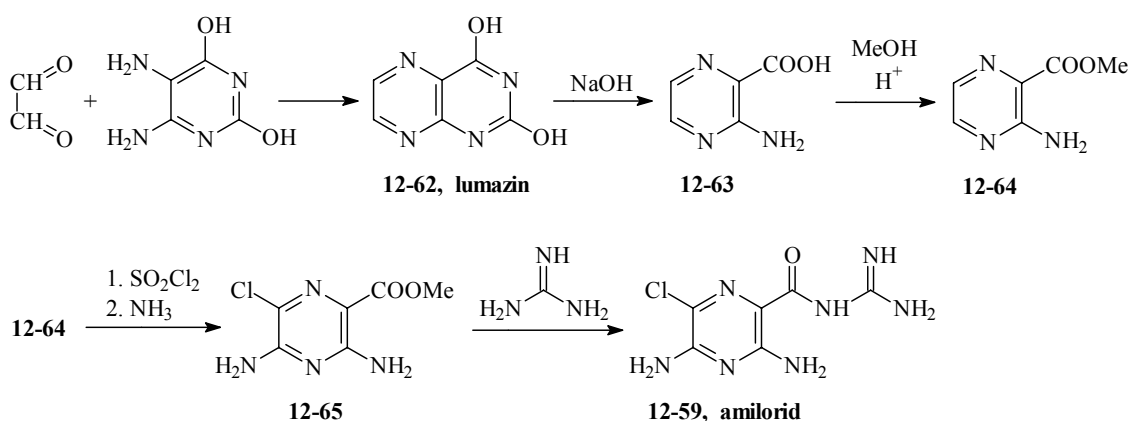


Schéma 12.20 Syntéza amiloridu **12-59**

12.4.2 Laxativa

Laxativa¹ (laxancia, projímadla) změkčují zahuštěnou stolicí a iniciují vyprazdňování v případě zácpy (obstipace). Zácpa může mít různé příčiny. Nejčastěji se jedná o přechodnou reakci na změnu výživy a prostředí. Může však jít i o důsledek onemocnění, např. zánětu slepého střeva, rakoviny, hemoroidů, nebo o důsledek podávání léčiv (tzv. symptomatická zácpa). Obstipace je také typickým vedlejším příznakem zneužívání opiátů drogově závislími. V některých případech jde o psychickou poruchu (zácpa návyková). Léčení zácpy vyžaduje proto individuální přístup. V praxi používaná laxativa představují pestrskou skupinu látek přírodního i syntetického původu. Podle účinku na organismus a podle složení se laxancia dělí na několik podskupin.

12.4.2.1 Prostředky změkčující (lubrikancia, lubrikanty)

Mezi látky, které mechanicky změkčují konzistenci a klouzavost střevního obsahu patří např.: parafinový olej, glycerol a anionický tenzid **dokuzát sodný (12-66, natrium-bis(2-ethyl-hexyl)sulfojantarát, REGULEX)**. Dokuzát **12-66** dosáhl značného rozšíření zejména ve směsných preparátech. Připravuje se z bis(2-ethylhexyl)esteru kyseliny maleinové, získaného reakcí maleinanhidridu s 2-ethylhexan-1-olem a následnou adicí hydrogensířičitanu sodného (schéma 12.21).

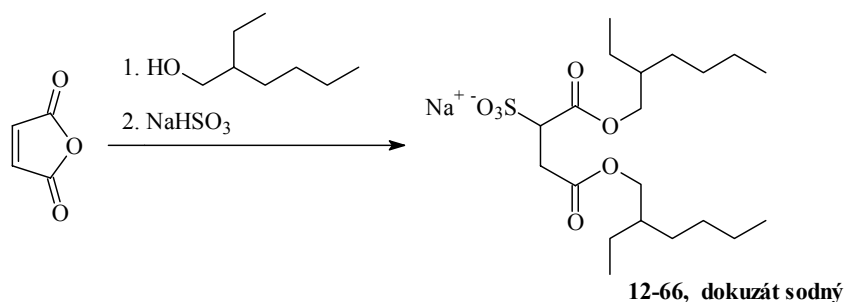


Schéma 12.21 Syntéza dokuzátu sodného **12-66**

12.4.2.2 Objemová činidla

Do této skupiny laxativ patří různé hydrofilní koloidy, které ve střevech botnají a zvětšením objemu stimulují střevní peristaltiku. V praxi se používá agar, lněné semeno, otruby, karboxymethylcelulosa apod.

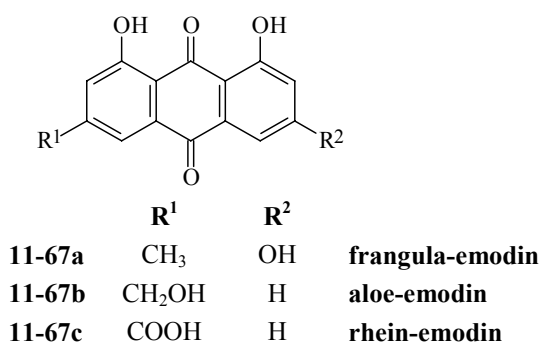
K objemovým činidlům se řadí i tzv. salinická laxativa. Jsou to sloučeniny s hořečnatým kationtem (např. citrát hořečnatý, hydroxid hořečnatý a síran hořečnatý). Tyto nevstřebatelné soli zadržují vlivem osmózy ve střevě vodu. Tím zvětšují objem obsahu střev a podporují střevní peristaltiku.

¹ Z lat. *laxare* = uvolňovat.

12.4.2.3 Laxativa dráždiví střevní stěnu

Tato skupina látek se také označuje jako kontaktní nebo stimulační laxativa. Drážděním střevní sliznice snižují absorpci vody a zvyšují střevní motilitu (pohyblivost).

Z přírodních látek takto působí produkty z různých druhů aloe (*Aloë*) a kaskara (*Cascara*), obsahující tzv. anthraglykosidy (emodiny). Anthraglykosidy jsou deriváty 1,8-dihydroxy-anthrachinonů **12-67** glykosidicky vázané na různé typy cukrů (především 6-deoxy-L-mannosu, D-glukosu a další). K nevýhodám anthrachinonových laxativ patří v některých případech jejich toxicita (především nefrotoxicita) a dále pak potlačení spontánního vyměšovacího (defekačního) reflexu při jejich dlouhodobém užívání.



Nejpočetnější skupinu syntetických laxativ působících na střevní stěnu tvoří triarylmethany. Tyto látky dnes také patří k nejpoužívanějším laxativům. Nejstarším zástupcem této skupiny je **fenolftalein** (**12-68**, 3,3-bis(4-hydroxyfenyl)-1(3*H*)-isobenzofuranon, AGAROL). Fenolftalein **12-68** se snadno připraví reakcí ftalanhydridu s fenolem (schéma 12.22).

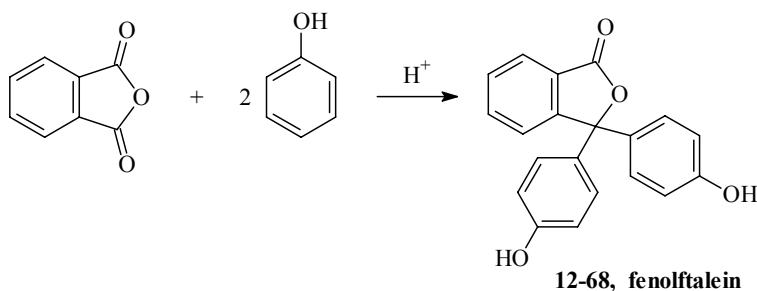


Schéma 12.22 Syntéza fenolftaleinu **12-68**

Dnes se však dává přednost diaryl(pyridin-2-yl)methanům, jako jsou např. **piko-síran sodný** (**12-69a**, dinatrium 4,4'-[(pyridin-2-yl)methylen]bis[fenol] bis(hydrogensulfát) (ester), GUTTALAX) a **bisakodyl** (**12-69b**, 4,4'-[(pyridin-2-yl)methylen]bis[fenol] diacetát (ester), PYRILAX, EXTRALAX). Syntéza těchto látek vychází z pyridin-2-karbaldehydu, který reakcí s fenolem v přítomnosti kyseliny sírové poskytne 2-(4,4'-

-dihydroxybenzhydyl)pyridin (**12-69c**). Reakcí bis(fenolu) **12-69c** s kyselinou chlorsírovou a neutralizací vzniklého bis(hydrogensulfátu) sodou se získá pikosíran sodný **12-69a**. Acetylace bis(fenolu) **12-69c** acetanhydridem poskytne bisakodyl **12-69b** (schéma 12.23).

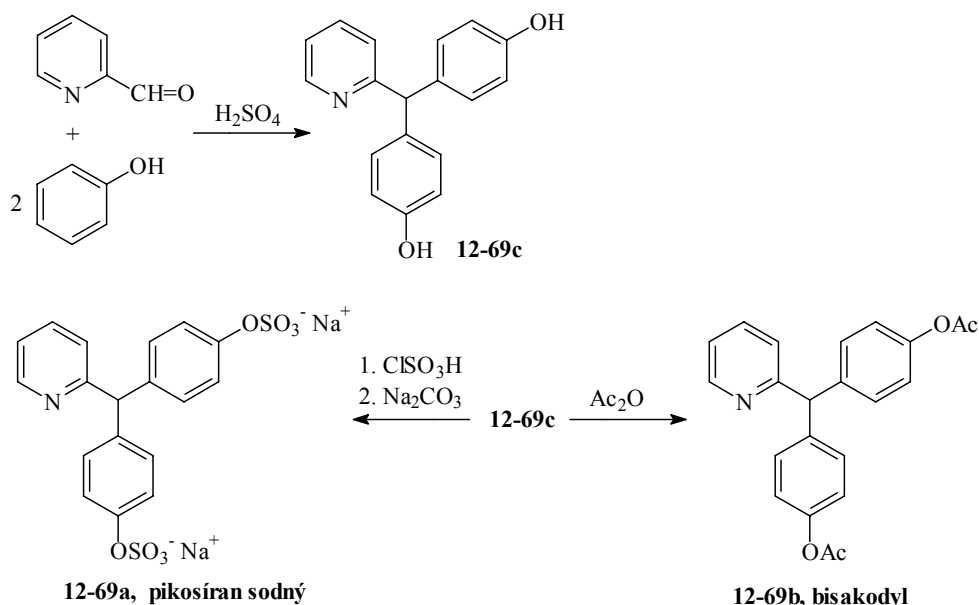


Schéma 12.23 Syntéza pikosíranu sodného **12-69a** a bisakodylu **12-69b**

12.4.3 Antidiaroika

Antidiaroika¹ jsou léčiva působící proti průjmům. Při alimentárních² intoxikacích se používají různé adsorbenty, nejčastěji **aktivní uhlí**, méně často různé typy **hlinitokřemičitanů**. Při střevních infekcích se používají střevní dezinficiencia, která zmiňujeme v odst. 14.1.4. Za zmínku stojí i obstipační³ působení opioidních látek, které snižují motilitu GIT. Tyto látky se podávají v případech, kdy průjem přetrvává i po odstranění původní příčiny. K nejúčinnějším protiprůjmovým lékům patří opium (viz odd. 6.2), které se podává jako tinktura⁴ (*Tinctura opii*), **kodein (6-46b, CODEIN)** a **ethylmorfin (6-46d, DIOLAN, TRACHYL)** - viz odd. 6.2.

¹ Z řeckého *anti* = proti, *diarrhoe* = průjem.

² Potravní, související s výživou (z lat. *alimentum* = potrava, pokrm).

³ Působící zácpu (z lat. *obstipare* = ucpat).

⁴ Lihový roztok získaný buď rozpouštěním substance nebo macerací drogy.



13. ANTITUSIKA A EXPEKTORANCIA

Antitusika a expektorancia jsou léčiva dýchacího (respiračního) traktu. Obě skupiny léčiv se však značně liší svými účinky. **Antitusika**¹ jsou látky potlačující četnost a intenzitu kašle. **Expektorancia**² jsou látky, které napomáhají odstranit z dýchacích cest nadbytečný sekret vzniklý chorobnými procesy.

13.1 Antitusika

Kašel je obranný reflex, kterým organismus reaguje na podráždění senzitivních nervových zakončení v dýchacím traktu. Jeho smyslem je odstranit příčinu podráždění (mechanické nečistoty, dráždivé látky, nadbytečný sekret). Kašel však vyvolávají i záněty horních cest dýchacích nebo bronchokonstrikce, vyvolaná různými podněty (bronchiální astma). Podle produkce hlenu se kašel dělí na normální, **produktivní** (vlhký, spojený s vykašláváním hlenu) a na **neproduktivní** (suchý, dráždivý). Neproduktivní kašel bývá bolestivý a pro organismus vyčerpávající (zatížení bránice, dýchacích svalů a kardiovaskulárního systému, zvýšená spotřeba kyslíku).

Antitusika dělíme na **antitusika kodeinového typu (opioidní, centrálně působící)** a na **antitusika nekodeinového typu (periferně působící)**. Centrálně působící antitusika (většina z používaných antitusik) inhibují tzv. „centrum kašle“ v prodloužené míše, které vyvolává kašlací reflex. Periferně působící antitusika blokují senzitivní recepční místa v průdušnici a průduškách.

13.1.1 Antitusika opioidního typu

Prvními antitusiky byly opiové alkaloidy (viz odd. 6.2). Dodnes se hojně používá **kodein (6-46b, CODEIN)** a **ethylmorfin (6-46d, DIOLAN, TRACHYL)**. Návykovost, zácpa a poruchy dýchání vyskytující se často při podávání morfinanů, vedly k hledání antitusik bez uvedených vedlejších účinků.

Folkodin (13-1, (5 α ,6 β)-7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-methyl-3-[2-(morfolin-4-yl)-ethoxy]morfinan-6-ol, CONTRAPECT) je účinnějším antitusikem než kodein **6-46b**, zatímco analgetická složka jeho účinku je potlačena. Přípravuje se z morfinu **6-46a** alkylací jeho fenolické hydroxylové skupiny 4-(2-chlorethyl)morfolinem v přítomnosti báze (schéma 13.1).

Dextrometorfan (13-2, (9 α ,13 α ,14 α)-3-methoxy-17-methylmorfinan, ACTIFED, NORTUSSIN) je antitusikum prakticky bez analgetického účinku. Je dobře snášen a při jeho používání nehrozí nebezpečí návyku. Jeho syntézu uvádí např. lit. [11].

¹ Z řeckého *anti* = proti a lat. *tussis* = kašel.

² Z lat. *expectorare* = z hrudi trhat.

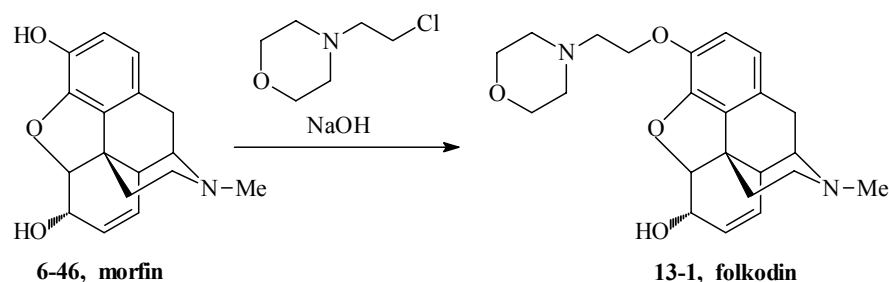
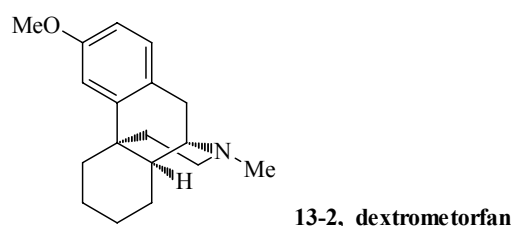


Schéma 13.1 Syntéza folkodinu **13-1**



13.1.2 Antitusika neopioidního typu

Většinu antitusik neopioidního typu lze z hlediska chemické struktury rozdělit do dvou základních skupin: na deriváty fenylalkylaminů a bazické estery alkylfenyl-octových kyselin.

K derivátům fenylalkylaminů se dospělo systematickým obměňováním struktury opioidního analgetika methadonu **6-54** (viz odd. 6.2). Výsledkem byla celá řada látek s vystupňovanou antitusickou a potlačenou analgetickou aktivitou. Nejznámějším zástupcem této skupiny farmak je **klobutinol (13-3)**, 1-(4-chlorfenyl)-4-dimethylamino-2,3-dimethylbutan-2-ol, SILOMAT), který se připravuje adicí (4-chlorfenyl)methylmagnesiumchloridu na 4-dimethylamino-3-methylbutan-2-on získaný Mannichovou reakcí z 2-butanonu (schéma 13.2). Klobutinol **13-3** je stejně účinný jako kodein **6-46b**, avšak bez jeho nežádoucích vedlejších účinků. Používá se k tlumení kašle provázejícího infekce horních dýchacích cest a kuřáckého kašle.

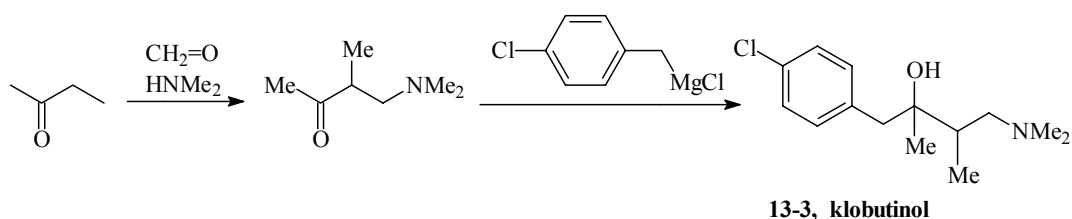


Schéma 13.2 Syntéza klobutinolu **13-3**

Antitusická aktivita esterů alkylfenyloctových kyselin byla objevena při studiu spasmolytik odvozených od difenyloctových kyselin (viz odst. 8.4.1). Prvním významným antitusikem tohoto typu byl **butetamát (13-4a)**, [2-(diethylamino)ethyl]-2-fenylbutanoát, PERTIX). Z celé řady strukturně obdobných látek dosáhl v současné době největšího rozšíření **butamirát (13-4b)**, [2-[2-(diethylamino)ethoxy]ethyl]-2-fenylbutanoát, SINECOD, INTUSSIN, součást kombinovaného přípravku STOPTUSSIN (spolu s guaifenesinem **7-120**, viz odst. 9.2.2). Syntéza esterů **13-4** je uvedena ve schématu 13.3. Fenylacetonitril se alkyluje ethylbromidem a vzniklý butannitril **7-29** (viz odst. 7.3.3) se obvyklým sledem reakcí převede na chlorid **13-5**, kterým se acyluje příslušný alkohol.

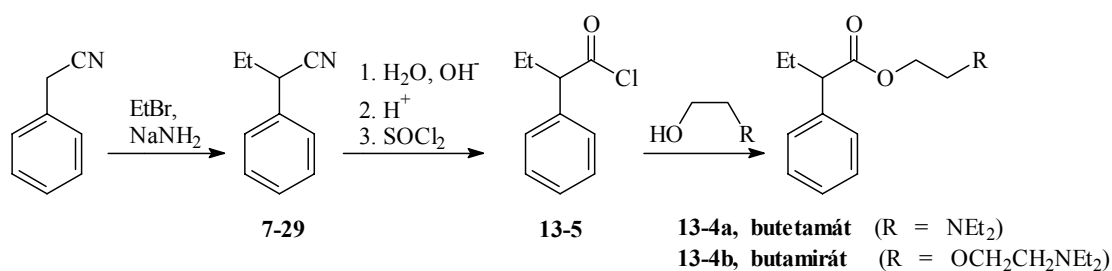
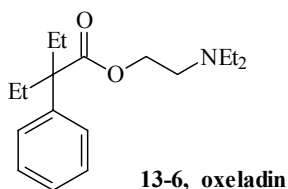


Schéma 13.3 Syntéza butetamátu **13-4a** a butamirátu **13-4b**

Analogem esterů **13-4** je **oxeladin (13-6)**, [2-(diethylamino)ethyl]-2-ethyl-2-fenylbutanoát, PECTAMOL, SILOPENTOL). Syntetizuje se analogicky jako estery **13-4**. Jediný rozdíl spočívá v tom, že reakce fenylacetonitrilu s ethylchloridem se provádí v přebytku alkylačního činidla tak, aby vznikl produkt dvojnásobné alkylace.



Z ostatních antitusik je třeba zmínit ještě **dropropizin (13-7)**, 3-(4-fenylpiperazin-1-yl)propan-1,2-diol, DITUSTAT) používaný proti dráždivému kašli. Připravuje se reakcí 1-fenylpiperazinu s hydroxymethyloxiranem (schéma 13.4).

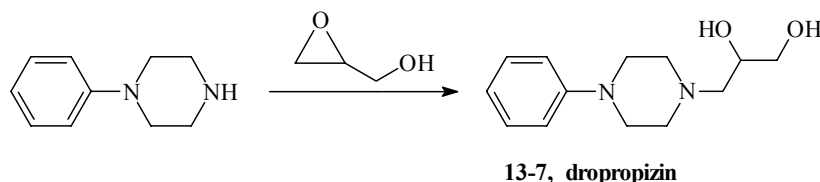


Schéma 13.4 Syntéza dropropizinu **13-7**

Jako periferní antitusika působí lokální anestetika typu benzokainu, tj. nebazické estery kyseliny 4-aminobenzoové (viz odd. 9.1). Tyto látky působí na zakončení senzitivních nervů dýchacího traktu a potlačují přenos vzniklého nervového signálu. Zvýšení antitusického účinku lze docílit esterifikací s poly(ethylen glykol)monomethylethery. Zavedením hydrofilní poly(ethylenoxy)skupiny tak vznikne lokální anestetikum s vlastnostmi neionického tenzidu. Optimálního efektu bylo dosaženo u esteru s 9 ethylenoxy jednotkami, **benzonatátu (13-8)**, (3,6,9,12,15,18,21,24,27-nona-oxaoktako-1-yl)-4-(butylamino)benzoát, TESSALON). Benzonatát **13-8** se připravuje z benzokainu **9-2a**, který se nejprve převede reakcí s butanalem a redukcí vzniklého iminu na ethyl-4-(butylamino)benzoát **13-9** a poté se transesterifikuje nona(ethylen glykol)monomethyletherem (schéma 13.5).

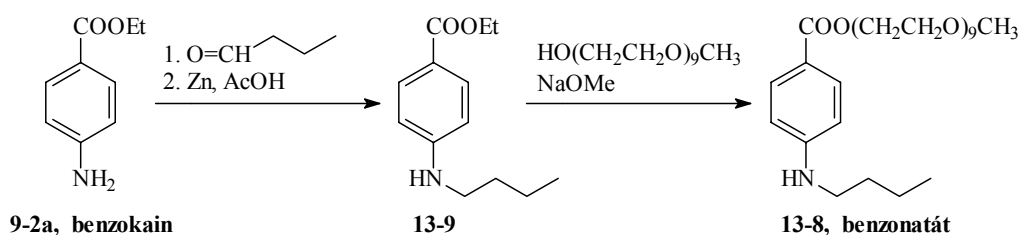


Schéma 13.5 Syntéza benzonatátu 13-8

13.2 Expektorancia

Povrch průdušnice (trachey) i průdušek (bronchů) je kryt hlenem tvořeným převážně mukoproteiny, proteiny a fosfolipidy. Hlen slouží ke zvlhčování a čištění vdechovaného vzduchu (zachycování prachu, bakterií apod.) a je průběžně odstraňován pomocí fyziologického kašle. Většina onemocnění horních dýchacích cest je spojena s nadměrnou tvorbou sekretu, případně s jeho zvýšenou viskozitou, což vede k dýchacím obtížím. Expektorancia usnadňují vykašlávání a odstraňování nadbytečného nebo tuhého bronchiálního sekretu. Přestože mechanismus jejich účinku bývá komplexní, lze je rozdělit podle základního mechanismu působení do tří skupin, mezi kterými existuje plynulý přechod.

- **Sekretolytika** stimulují činnost bronchiálních žlázek. Zvýšenou produkcí sekretu snižují viskozitu hlenu již přítomného v dýchacích cestách.
- **Mukolytika** ovlivňují fyzikálně-chemické vlastnosti vylučovaného sekretu, především jeho viskozitu.
- **Sekretomotorika** usnadňují transport hlenu a jeho odkašlávání tím, že zvyšují aktivitu řasinkového epitelu, kterým je kryt povrch dýchacích trubíc.

Jako sekretolytika působí anorganické soli, např. **chlorid draselný, jodid draselný (SOLUTAN)** a **uhličitán amonný** podávané ve formě roztoků perorálně či inhalačně. Vhodné jsou k tomuto účelu i některé minerální vody, např. VINCENTKA.

Zvýšená sekrece řídkého hlenu je důsledkem osmotického působení uvedených solí na povrchu dýchacích trubic.

Další velkou skupinu sekretolytik tvoří přírodní látky - saponiny a alkaloidy získávané z kořene prvosenek (*Radix primulae*) či hlavěnky dávivé (*Radix ipecacuanhae* - např. dříve užívaný IPECARIN) a dále pak různé etherické oleje - např. anýzový a eukalyptový. Zvýšené sekrece řídkého hlenu je v těchto případech dosaženo aktivací vláken parasymptiku (odd. 8.2).

Mukolytické účinky vykazuje dále řada merkaptosloučenin. Mechanismus jejich působení spočívá v reduktivním štěpení disulfidických můstků proteinů přítomných v bronchiálním sekretu účinkem redox-aktivní thiolové skupiny. Jako příklady uvádíme **acetylcystein** (**13-10**, *N*-acetyl-L-cystein, FLUIMUCIL) a **mesnu** (**13-11**, natrium-2-merkaptioethan-1-sulfonát, MISTABRONCO, MUCOFLUID).

Acetylcystein **13-10** se získává acetylací cystinu a redukcí disulfidu zinkovým prachem. Z reakční směsi po redukci se produkt izoluje ve formě olovnaté soli (sraženina), ze které se uvolní sirovodíkem (schéma 13.6).

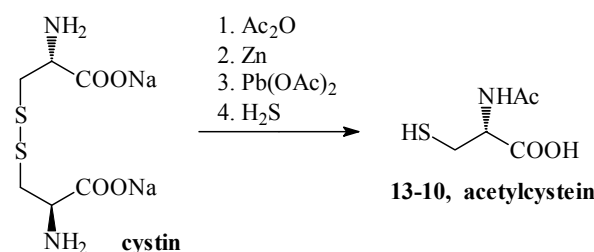


Schéma 13.6 Syntéza acetylcysteinu **13-10**

Mesna **13-11** se připravuje z oxiranu, který se reakcí s thiomocovinou nebo rhodanidem draselným převede na thiiran. Otevřením thiiranového cyklu hydrogen-siřičitanem sodným se získá mesna **13-11** (schéma 13.7).

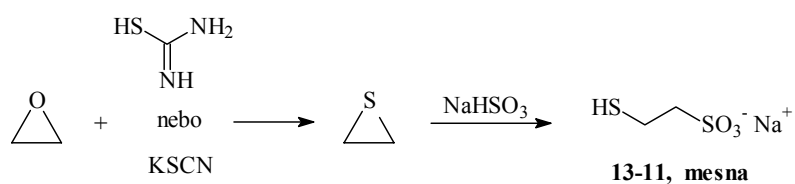


Schéma 13.7 Syntéza mesny **13-11**

Mukolytický působí i **karbocystein** (**13-12**, *S*-karboxymethyl-L-cystein, MUCOPRONT). Jelikož tato látka nemá reaktivní thiolovou skupinu, nemůže působit přímo jako výše uvedená farmaka. Její mukolytické působení je proto o něco pomalejší. Předpokládá se, že mechanismus jeho účinku spočívá v interferenci s intracelulární biosyntézou proteinů obsažených v hlenu. Karbocystein **13-12** se připravuje z L-cysteinu *S*-alkylací kyselinou chloroctovou (schéma 13.8).

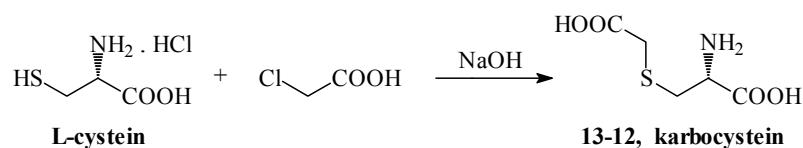


Schéma 13.8 Syntéza karbocysteinu **13-12**

Významnou skupinu mukolytik představují deriváty benzylaminu **bromhexin** (**13-13**, 2-amino-3,5-dibrom-*N*-cyklohexyl-*N*-methylbenzenmethanamin, BROMHEXIN, BISOLVON) používaný při akutních a chronických zánětlivých onemocněních dýchacích cest a v pooperačním období po operacích plic, bronchů a trachey. Bromhexin **13-13** se připravuje z 2-nitrobenzylbromidu nukleofilní substitucí *N*-methyl-cyklohexylaminem, po které následuje redukce nitroskupiny a bromace aromatického jádra (schéma 13.9).

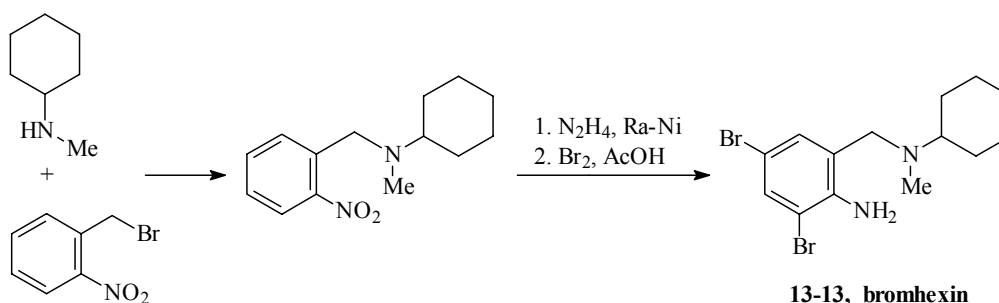


Schéma 13.9 Syntéza bromhexinu **13-13**

Strukturně obdobným mukolytikem je **ambroxol** (**13-14**, *trans*-4-[[*N*-(2-amino-3,5-dibromfenyl)methyl]amino]cyklohexanol, MUCOSOLVAN, MUCOSIN), který má podobné vlastnosti jako bromhexin, je však účinnější. Výchozí sloučeninou pro přípravu ambroxolu **13-14** je paracetamol **6-1b** (viz odst. 6.1.1), který katalytickou hydrogenací a alkalickou hydrolýzou vzniklého amidu poskytne *trans*-4-aminocyklohexanol. Jeho reakcí s anhydridem kyseliny isatinové se získá amid **13-15**, jehož redukcí a bromací vznikne ambroxol **13-14**. Podle alternativního postupu se Schiffova báze **13-16** připravená z *trans*-4-aminocyklohexanolu a 2-amino-3,5-dibrombenzaldehydu redukuje kyselinou mravenčí nebo tetrahydroboritanem sodným na ambroxol **13-14** (schéma 13.10).

Poslední skupinu expektorancií tvoří sloučeniny, které ve své molekule obsahují vázanu aminokyselinu homocystein (jako thiolakton) a dále kyselinu thioglykolovou. Jako příklady uvádíme **erdostein** (**13-17**, (±)-[[2-oxo-2-[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)-amino]ethyl]thio]octová kyselina, EDIREL, VECTRINE) a **letostein** (**13-18**, 2-[2-[(2-ethoxy-2-oxoethyl)thio]ethyl]thiazolidin-4-karboxylová kyselina, VISCOTIOL, LETOFORT).

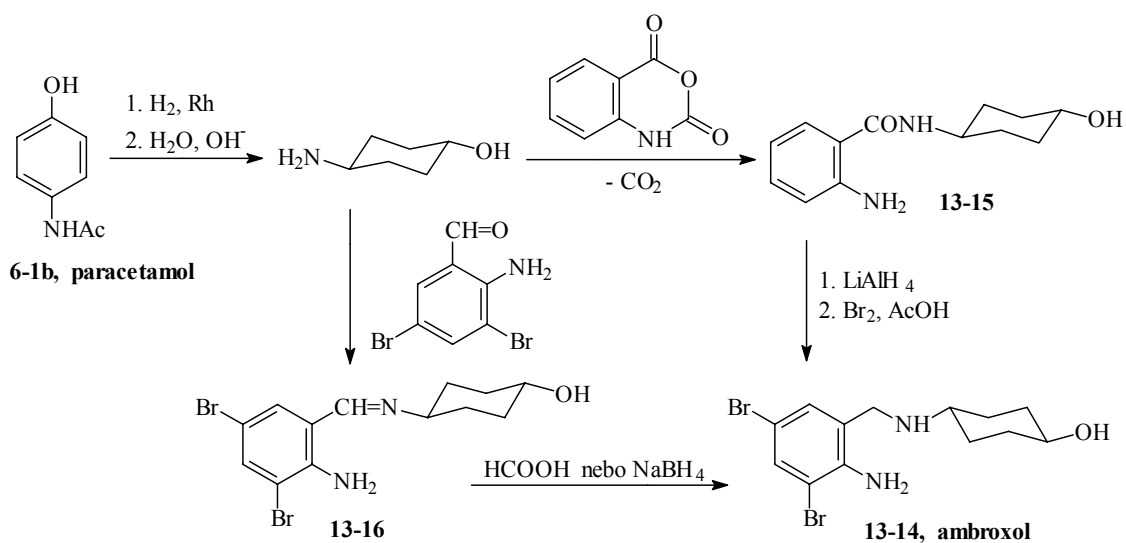


Schéma 13.10 Syntéza ambroxolu 13-14

Erdostein 13-17 se připravuje dvojstupňovou syntézou z thiolaktonu racemického homocysteinu. Nejprve se acyluje aminoskupina uvedeného thiolaktonu chloracetylchloridem. Ve druhém stupni se provede nukleofilní substituce chloru v amidu 13-19 thiolátovým aniontem generovaným z kyseliny thioglykolové (schéma 13.11).

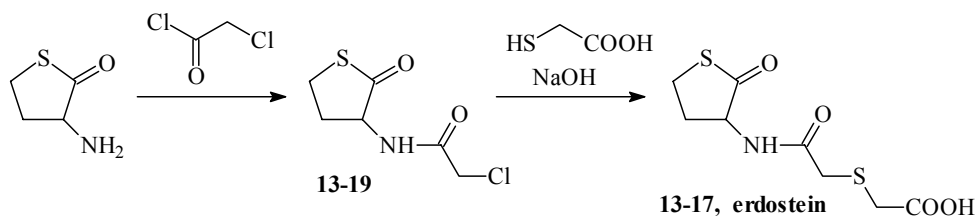


Schéma 13.11 Syntéza erdosteinu 13-17

Letostein 13-18 se získá cyklizací cysteinu se substituovaným propanalem 13-20. Aldehyd 13-20 se připraví adicí ethyl-thioglykolátu na akrolein (schéma 13.12).

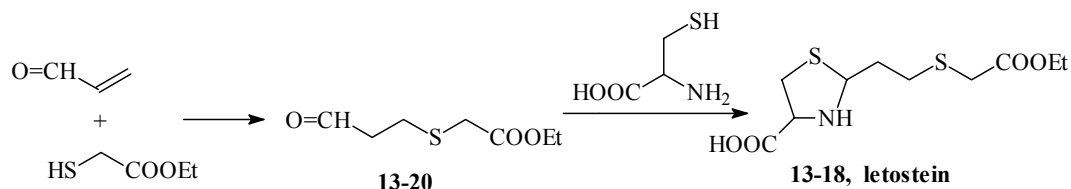


Schéma 13.12 Syntéza letosteinu 13-18



14. LÁTKY POUŽÍVANÉ K PREVENCI A TERAPII INFEKČNÍCH A PARAZITÁRNÍCH CHOROB

Infekce¹ je proniknutí (**invaze**) choroboplodných (patogenních²) mikroorganismů (bakterií, virů, plísní, prvoků) nebo cizopasných mnohobuněčných organismů (např. červů) do organismu a jejich pomnožení, které může vést ke vzniku **infekční choroby**. V této kapitole pojednáme o látkách působících preventivně proti infekcím a dále o látkách, kterými se různé typy již vzniklých infekcí potlačují.

Proti infekcím preventivně působí **dezinficiencia**, **antiseptika** a **germicidy**. Uvedené pojmy se často zaměňují a jejich definice se i v odborné literatuře značně překrývají, neboť hranice mezi uvedenými skupinami látek není příliš ostrá. **Dezinficiencia**³ ničí patogenní mikroorganismy ve vnějším prostředí (povrch předmětů, podlahy, stěny apod.). **Antiseptika**⁴ ničí mikroorganismy nebo inhibují jejich rozmnožování jak na neživém povrchu, tak na živých tkáních (kůže, sliznice). **Germicidy**⁵ usmrcují všechny mikroorganismy s výjimkou spor (klidové stadium některých mikroorganismů odolné proti působení nepříznivých vlivů).

K potlačování již vzniklých infekcí se používají **látky antibakteriální**, **antimykotika**⁶ nazývaná též **antifungální**⁷ **látky** působící proti plísním, **chemoterapeutika protivirová**, **chemoterapeutika antiprotozoární**⁸ (látky potlačující protozoární infekce) a **antibiotika**⁹ (látky produkované mikroorganismy, které zabírají růstu jiných mikrobů).

Ideální antimikrobiální léčivo vykazuje **selektivní toxicitu** vůči parazitům, aniž by bylo škodlivé pro hostitele. Ve většině případů však je selektivita toxicity spíše relativní, což znamená, že léčivo poškozuje mikroorganismy v koncentracích, které jsou pro hostitele ještě únosné. Antimikrobiální léčiva působí na mikroorganismy následujícími mechanismy:

- inhibicí syntézy buněčné stěny; takto působí např. β -laktamová antibiotika - (viz odst. 14.6.1),
- změnou permeability buněčné membrány nebo ovlivněním aktivního transportu přes tuto membránu; takto působí např. antifungální azoly (odst. 14.3.2),
- inhibicí syntézy proteinů, tj. inhibicí transkripce a translace genetického materiálu; takto působí např. erythromyciny, tetracykliny a aminoglykosidy (viz odst. 14.6.2 a 14.6.3),
- inhibicí syntézy nukleových kyselin; takto působí např. chinolony a sulfonamidy (viz odd. 14.2).

¹ Z lat. *infectere* = nakazit).

² Z řeckého *pathos* = choroba a *genesis* = vznik.

³ Lat. předpona *de* = z, od.

⁴ Z řeckého *anti* = proti, *sepsis* = hniloba, rozklad.

⁵ Z lat. *germen* = zárodek (zde ve smyslu „choroboplodný“) a *caedere* = zabíjet.

⁶ Z řeckého *mykés* = houba.

⁷ Z lat. *fungus* = houba.

⁸ Protozoa (prvoci) jsou nejjednodušší jednobuněční živočichové (z řeckého *protos* = první a *zoon* = živočich).

⁹ Z řeckého *bios* = život.

Antimikrobiální léčiva se někdy dělí na **bakteriostatická** a **baktericidní**. **Bakteriostatická léčiva** svým působením inhibují růst mikroorganismů. Terapeutická účinnost těchto léčiv často závisí na spoluúčasti obranných mechanismů organismu. Příkladem bakteriostatických léčiv jsou např. sulfonamidy (odst. 14.2.1) a tetracykliny (odst. 14.6.2). **Baktericidní léčiva** usmrcují mikroorganismy. Typickým příkladem jsou β -laktamová antibiotika peniciliny a cefalosporiny (odst. 14.6.1).

Antimikrobiální spektrum je výčet mikrobiálních druhů a kmenů citlivých k danému chemoterapeutiku. Ta se podle toho dělí na látky s úzkým, rozšířeným a širokým spektrem účinku.

Antimikrobiální účinnost charakterizuje míru účinku chemoterapeutik. Vyjadřuje se buď pomocí **minimální inhibiční koncentrace (MIC)**, tj. nejnižší koncentrace dané látky, která *in vitro* zastaví růst příslušného mikroorganismu, nebo pomocí **minimální baktericidní koncentrace (MBC)**, tj. nejnižší koncentrace dané látky, která *in vitro* způsobí usmrcení příslušného mikroorganismu¹.

Rezistence mikroorganismu je definována jako jeho schopnost odolávat účinku antimikrobiální látky. Rezistence může být **absolutní** (v případě, že mikrob nemá tzv. cílové struktury ovlivňované danou antimikrobiální látkou) nebo **relativní** (v případě, že není dosaženo potřebné koncentrace chemoterapeutika v plazmě). Rezistence může být dále **primární** (daná genetickou výbavou mikroorganismu) nebo **sekundární** (získaná např. mutacemi). Zejména tento poslední typ rezistence představuje značný problém v terapii infekčních chorob.

14.1 Dezinfekční látky a antiseptika

Jedná se o látky s nespecifickým účinkem, působící v závislosti na použité koncentraci a na čase buď bakteriosticky nebo baktericidně. Většina z těchto látek je toxická nejen pro parazita, nýbrž i pro hostitelskou buňku. Nejznámější a nejpoužívanější dezinfekční látky a antiseptika uvádíme v následujícím přehledu seřazené podle jejich chemické struktury či chemických vlastností.

14.1.1 Oxidační činidla

Z oxidačních činidel je třeba zmínit především peroxosloučeniny. **Peroxid vodíku** (H_2O_2) se ve formě 3% vodného roztoku používá k dezinfekci ústní dutiny a malých poranění. Antimikrobiálně působí rovněž **peroxyhydrát boritanu sodného** ($\text{NaBO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), dezinficiens obsažené např. v mastech BOROZAN a ICHTOXYL. **Peroxyoctová kyselina** (CH_3COOOH) se dodává ve formě 30% roztoku v kyselině octové (PERSTERIL). Patří k nejúčinnějším dezinfekčním prostředkům, působícím i proti sporulujícím mikroorganismům. Její roztoky se používají k dezinfekci zařízení ve farmaceutickém průmyslu a jako antimykotikum. Dříve se peroxyoctovou kyselinou

¹ Tyto koncentrace se stanovují zředěvacími (dilučními) experimenty.

dezinfikovaly chirurgické nástroje, dnes se však dává přednost jiným dezinficiencím, neboť tato kyselina má silné korozivní účinky.

Kromě peroxosloučenin se jako dezinficiens stále používá **manganistan draselný** (KMnO_4) ve formě vodných roztoků o koncentraci 0,05%.

14.1.2 Halogeny a látky uvolňující „aktivní halogeny“

Elementární **jod** (I_2) je mimořádně účinným antiseptikem. Působí nejen na bakterie, plísně, viry a patogenní prvoky, nýbrž i na spory. Jeho 6,5% ethanolickeý roztok s přísadou 2,5% jodidu draselného se nazývá **jodová tinktura**. Jod vytváří komplexy s poly(vinylpyrrolidonem) (JODISOL) a neionickými tenzidy nazývané **jodofory** (např. JODONAL A, JODONAL B, které obsahují ethylenoxidovaný nonylfenol). Jodofory patří k nejúčinnějším antiseptickým činidlům pro neporušenou pokožku (např. při odběrech krve).

Elementární **chlor** (Cl_2) se z technických důvodů (problémy s aplikací) v praxi prakticky neuplatňuje.

Desinfekčními látkami obsahujícími „aktivní chlor“ se rozumí sloučeniny uvolňující účinkem vody kyselinu chlornou, jako jsou chlornany, *N*-chloramidy apod.

K dezinfekci vody v bazénech a k sanitaci¹ potravinářských zařízení se používá **chlornan sodný** (NaClO), ať již samotný nebo s různými přísadami, především detergenty. **Chlorové vápno** je směs chlornanu, chloridu a hydroxidu vápenatého; používá se především pro dezinfekci v terénu. Chlornany vznikají vedle chloridů disproportionací chloru v alkalickém prostředí; chlornan sodný při uvádění plynného chloru do vodného roztoku hydroxidu sodného, chlornan vápenatý do vodné suspenze hydroxidu vápenatého (vápenného mléka).

N-Chlorarensulfonamidy, jako je **chloramin B** (**14-1a**, sodná sůl *N*-chlorbenzensulfonamidu, CHLOROGEN) a **chloramin T** (**14-1b**, sodná sůl *N*-chlor-4-methylbenzensulfonamidu, CHLORSEPTOL) se používají především k dezinfekci neživých předmětů. **Halazon** (**14-3**, 4-(*N,N*-dichlorsulfamoyl)benzoová kyselina, PANTOCID) lze použít jako dezinficiens k přípravě malých množství pitné vody v terénu. Tablety halazonu **14-3** patří k polnímu vybavení vojáků prakticky všech armád.

Uvedené látky lze získat z arensulfonamidů **14-4** (schéma 14.1). Jejich reakcí s chlornanem sodným nebo vápenatým vzniknou příslušné *N,N*-dichlorarensulfonamidy **14-2**, ze kterých vzniknou účinkem hydroxidu sodného soli **14-1**. Tyto soli jsou na rozdíl od dichloramidů **14-2** rozpustné ve vodě. Sulfonamidy **14-4** se připraví chlor-sulfonací příslušného arenu a amonolýzou vzniklého arensulfonylchloridu. Výroba chloraminu T **14-1b**, dichloraminu T **14-2b** a případně i halazonu **14-3** tak vhodně doplňují výrobu sacharinu klasickým Remsenovým-Fahlbergovým způsobem².

¹ V potravinářství se pod pojmem sanitace rozumí procesy vedoucí k zajištění mikrobiální nezávadnosti (z lat. *sanus* = zdravý).

² Při chlorsulfonaci toluenu vznikají v různém poměru v závislosti na podmínkách (především však na teplotě) oba teoreticky možné isomery: *o*- a *p*-toluensulfonylchlorid. Amonolýzou *o*-toluensulfonylchloridu se připraví *o*-toluensulfonamid, jehož oxidací manganistanem draselným vznikne imid kyseliny *o*-sulfobenzoové, sacharin.

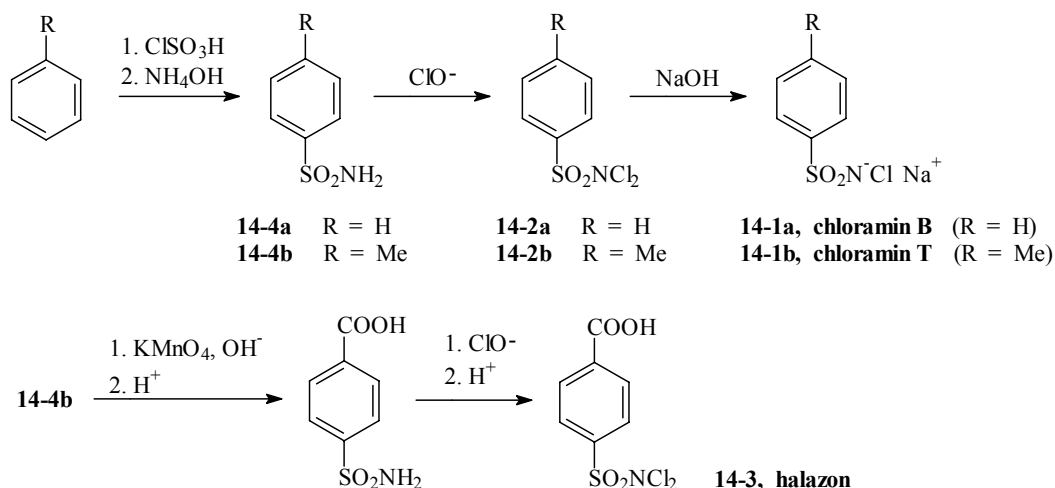


Schéma 14.1 Syntéza *N*-chlorarensulfonamidů

Deriváty kyseliny kyanurové **troklosen (14-5a)**, sodná nebo draselná sůl 1,3-dichlor-1,3,5-triazin-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trionu) a **symklosen (14-5b)**, 1,3,5-trichlor-1,3,5-triazin-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trion) se používají k dezinfekci vody v bazénech, dezinfekci místností a různých předmětů v domácnostech. Tyto látky se připravují z kyseliny kyanurové **14-6** získané tepelným rozkladem močoviny. Reakcí kyseliny **14-6** s alkalickým chlornanem se získá troklosen **14-5a**, který lze chlorací převést na symklosen **14-5b** (schéma 14.2).

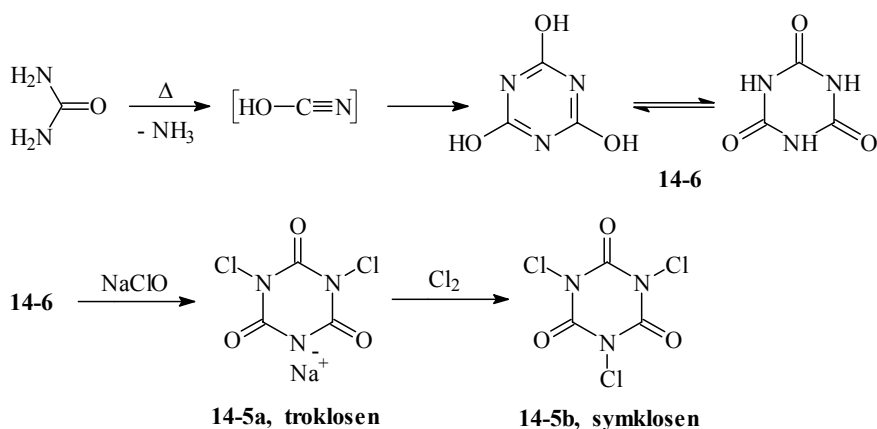


Schéma 14.2 Syntéza troklosenu **14-5a** a symklosenu **14-5b**

14.1.3 Sloučeniny kovů

Baktericidní a bakteriostatické účinky vykazuje celá řada kovových iontů a organokovových sloučenin. Počet těchto látek používaných jako dezinficiencia a anti-septika však je poměrně omezený.

Na prvním místě stojí především sloučeniny rtuti **fenylhydrargyrium-acetát (14-7, PMA)** a **fenylhydrargyrium-borát (14-8, FAMOSEPT)**, které se využívají jako antiseptika (např. nosní sliznice), antikoncepční přípravky (ANTI-KRÉM Spofa) a k dezinfekci chirurgických nástrojů. Dále se používají jako konzervační přísady v různých biologických produktech k omezení náhodné kontaminace (především plísněmi¹). Podstatou účinku sloučenin rtuti je inaktivace mikrobiálních enzymů tvorbou komplexů s merkaptoskupinami cysteinu. Fenylhydrargyrium-acetát **14-7** se získá reakcí benzenu s octanem rtuťnatým za zvýšené teploty (jedná se v podstatě o elektrofilní substituci). Fenylhydrargyrium-borát **14-8** se připravuje z acetátu **14-7**. Ten se účinkem hydroxidu draselného za zvýšené teploty převede na fenylhydrargyrium-hydroxid, který reakcí s odpovídajícím množstvím kyseliny borité poskytne fenylhydrargyrium-borát **14-8** (schéma 14.3).

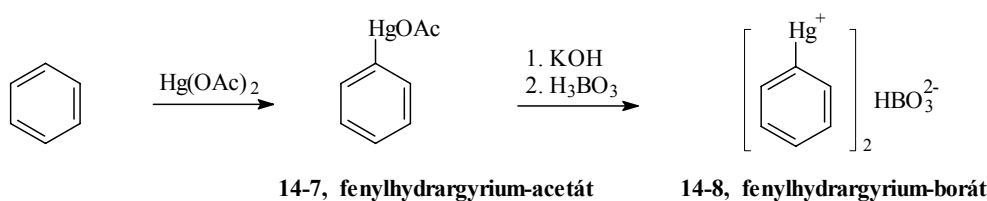


Schéma 14.3 Příprava fenylrtuťnatých sloučenin **14-7** a **14-8**

Z ostatních sloučenin kovů je třeba zmínit anorganické soli stříbra, především **dusičnan stříbrný** (AgNO_3), jejichž baktericidní účinek² spočívá v precipitaci proteinů. Používá se např. při léčení popálenin - obvazy obsahující 0,5% vodný roztok dusičnanu stříbrného významně potlačují riziko infekce. Z dalších aplikací lze uvést dezinfekci nádob na pitnou vodu a studní. K tomuto účelu existuje celá řada přípravků obsahujících dusičnan stříbrný (např. SAGEN).

14.1.4 Alkoholy, fenoly, aldehydy a kyseliny

Alifatické alkoholy působí baktericidně v důsledku denaturace mikrobiálních proteinů, neúčinkují však na spory. **Ethanol** a **isopropylalkohol** se používají jako povrchová dezinficiencia pokožky. Kromě těchto alkoholů nalezní uplatnění ještě **1,2-propan-diol (propylenglykol)**, jehož parami se dezinfikuje vzduch ve veřejných místnostech.

Častěji než alifatické alkoholy se používají fenoly. Vykazují vysokou účinnost proti bakteriím a houbám, méně účinné však jsou proti virům a neúčinné jsou proti sporám. Používají se jak k dezinfekci neživých předmětů, tak jako antiseptika.

¹ K ochraně osivového obilí před kontaminací plísněmi se používá fenylhydrargyrium-chlorid, který se připravuje analogickým způsobem jako výše uvedené látky **14-7** a **14-8**.

² Baktericidní účinek stříbra byl pozorován již ve středověku, aniž by však byla známa jeho podstata. Při morových epidemiích býval nižší výskyt onemocnění v bohatých domech, kde se používalo stříbrné stolní nádobí.

K dezinfekci neživých předmětů se často používá **fenolu (14-9)**. Většina fenolu **14-9** se dnes vyrábí z benzenu kumenovým způsobem (schéma 14.4). Isopropylbenzen (kumen) **14-10** získaný Friedelovou-Craftsovou alkylací benzenu propenem se oxiduje kyslíkem na kumenhydroperoxid **14-11**, který se v kyselém prostředí štěpí na fenol **14-9** a aceton.

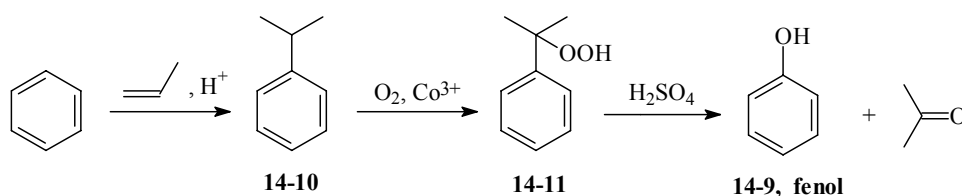
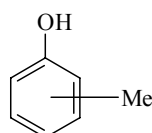


Schéma 14.4 Výroba fenolu **14-9** kumenovým způsobem

Kromě fenolu **14-9** se používají též **kresoly 14-12** (obvykle směs *o*-, *m*- a *p*-kresolu), které se izolují z černouhelného dehtu. Tyto fenoly lze rovněž získat např. z toluenu postupem uvedeným ve schématu 14.4; meziproductem syntézy je směs isopropylmethylbenzenů (*o*-, *m*- a *p*-cymenu).



14-12, kresoly

Významnou skupinu dezinfekčních prostředků tvoří chlorované fenoly. Jako příklad uvádíme **chlorofen (14-13, 4-chlor-2-(fenylmethyl)fenol, ORTHOSAN BF-12)**. Chlorofen **14-13** se připravuje reakcí fenolu s benzylchloridem v toluenu v přítomnosti kovového sodíku a následnou chlorací takto vzniklého fenolu **14-14**. Za uvedených podmínek reaguje fenoxid sodný převážně jako C-nukleofil (schéma 14.5).

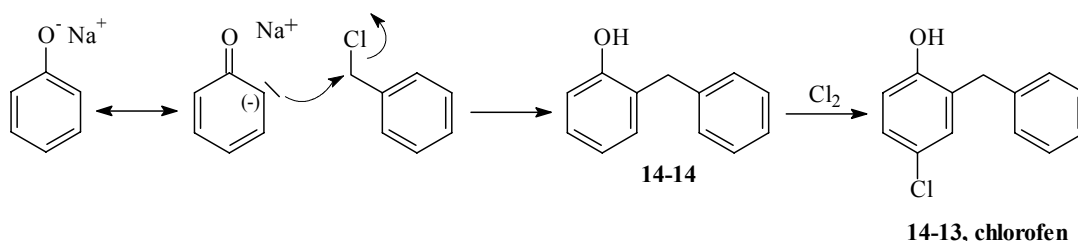


Schéma 14.5 Syntéza chlorofenu **14-13**

Strukturně podobný je **triklosan** (synonymum **kloxifenol**) (**14-15, 5-chlor-2-(2,4-dichlorfenoxy)fenol, RUTISEPT, MANUSEPT**), který se přidává jako anti-septická přísada do mýdel a šampónů. Jeho syntéza vychází z 1,4-dichlorbenzenu, který po nitraci a následné nukleofilní substituci chloru 2,4-dichlorfenoxidem poskytne ether

14-16. Redukcí nitroskupiny, diazotací a rozkladem vzniklé diazoniové soli se získá triklosan **14-15** (schéma 14.6).

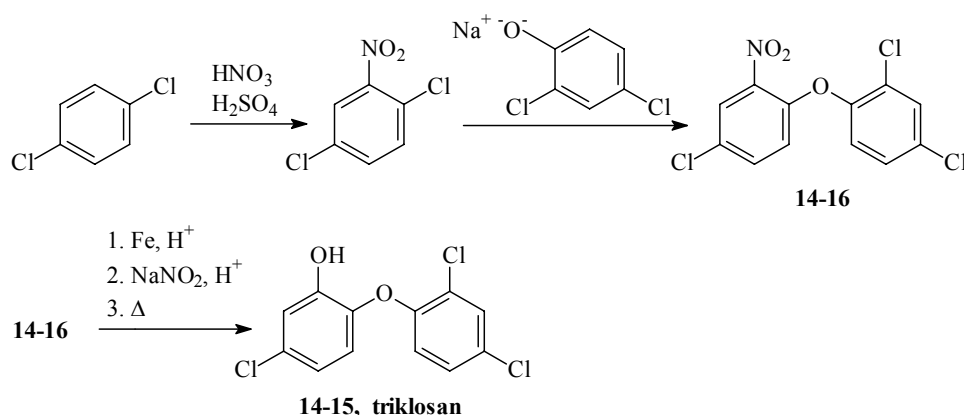


Schéma 14.6 Syntéza triklosanu **14-15**

Hexachlorofen (**14-17**, 2,2'-metylenbis[3,4,6-trichlorfenol], GAMOPHEN, AKNEFUG) se připravuje reakcí 2,4,5-trichlorfenolu s formaldehydem (schéma 14.7). Hexachlorofen **14-17** se často přidává jako antiseptická složka do mýdel. V České republice se však od jeho užívání již prakticky upustilo pro řadu jeho nepříznivých vlastností¹.

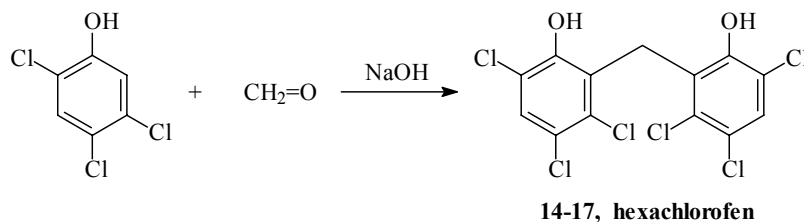


Schéma 14.7 Syntéza hexachlorofenu **14-17**

Hexachlorofen **14-17** byl vytlačen **chlorhexidinem** (**14-18a**, *N,N'*-bis(4-chlorfenyl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraazatetradekandiimidamid, HIBITAN). Třebaže se nejedná o halogenovaný fenol, uvádíme chlorhexidin **14-18a** na tomto místě vzhledem k jeho použití, které je podobné jako u předchozích látek (součást přípravků pro předoperační přípravu kůže, přísada do antiseptických mýdel, zubních past, roztoků pro uchovávání kontaktních čoček apod.). Předpokládá se, že bis(diguanidové) seskupení v molekule chlorhexidinu **14-18a** rozrušuje cytoplazmatickou membránu mikroorganismů. Z mnoha způsobů přípravy chlorhexidinu **14-18a** uvádíme syntézu vycházející z 1,6-hexandiaminu (hexamethylendiaminu). Ten reakcí s dikyanamidem sodným

¹ Šlo zejména o navození rezistence mikrobů a zvýšený výskyt degenerace bílé mozkové hmoty u novorozenců a nedonošených dětí v ústavech, kde byl profylakticky hexachlorofen **14-17** používán.

(dostupným např. reakcí kyanamidu sodného s bromkyanem) poskytne hexamethylen-bis(dikyanamid) **14-19**. V posledním stupni syntézy se adují dvě molekuly *p*-chloranilinu na nitrilové skupiny bis(dikyanamidu) **14-19**. Chlorhexidin **14-18a** se nejčastěji používá jako diacetát **14-18b** nebo diglukonát **14-18c** (schéma 14.8).

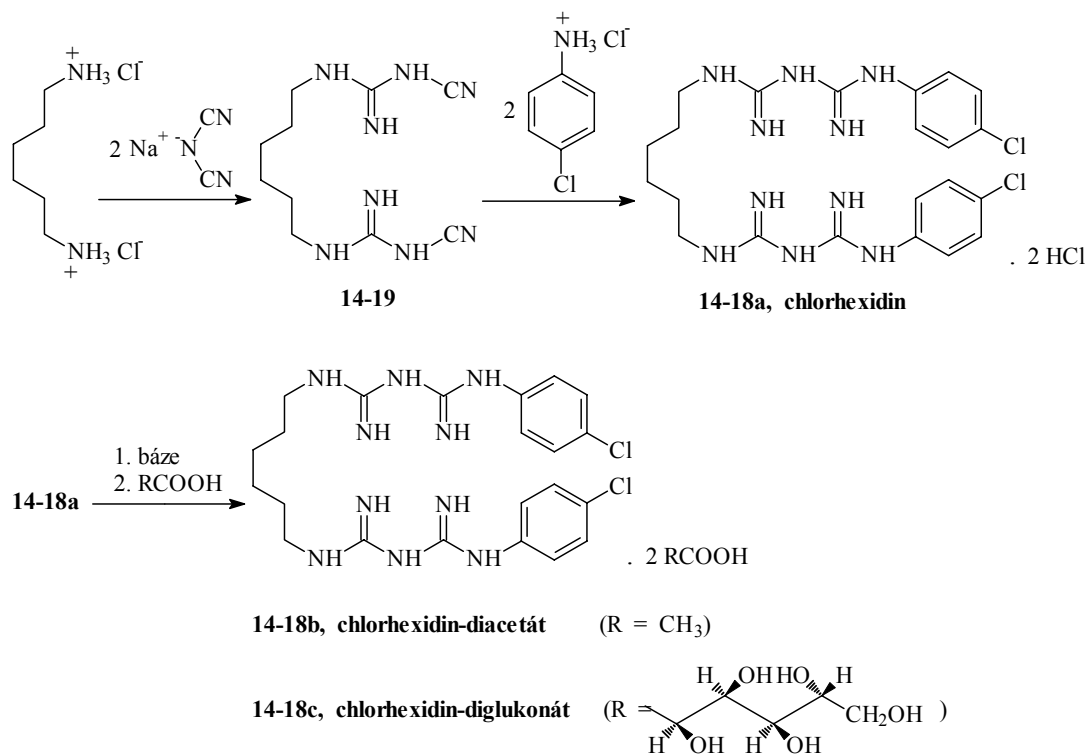


Schéma 14.8 Syntéza chlorhexidinu **14-18**

Dichlorchinolinol (14-20, 5,7-dichlor-8-hydroxychinolin, ENDIARON-N), používaný jako antiseptikum střevního traktu, však mezi halogenfenoly patří. Prvním stupněm syntézy této látky je Skraupova syntéza s *o*-aminofenolem a 2-propenalem (akroleinem), připravovaným *in situ* z glycerolu účinkem koncentrované kyseliny sírové. Jako oxidační činidlo aromatizující dihydrochinolinový derivát **14-21** se používá *o*-nitrofenol, který se takto zredukuje na *o*-aminofenol, vstupující rovněž do reakce. Syntéza se tedy provádí s ekvimolárním množstvím *o*-aminofenolu a *o*-nitrofenolu, přičemž obě látky se spotřebují na 8-hydroxychinolin (**14-22**). Chlorace 8-hydroxychinolinu (**14-22**) probíhá regioselektivně do poloh 5 a 7 za vzniku dichlorchinolinolu **14-20** (schéma 14.9).

Jednoduché alifatické aldehydy, jako **formaldehyd (14-23)** a **glutaraldehyd (14-24, pentandial, CIDEX, VERUCASEPT)** působí proti bakteriím, plísním, virům a dokonce i proti sporám. Mechanismus jejich účinku spočívá v denaturaci bílkovin v důsledku reakce s volnými aminoskupinami proteinů. Aldehydy se využívají především k dezinfekci chirurgických nástrojů. Syntézy aldehydů **14-23** a **14-24** jsou uvedeny ve schématu 14.10. Formaldehyd **14-23** se vyrábí dehydrogenací methanolu. Glutaraldehyd

14-24 se připravuje Dielsovou-Alderovou reakcí 2-propenal (akroleinu) s ethyl(vinyl)-etherem a následnou kyselou hydrolyzou takto vzniklého dihydropyranu **14-25**.

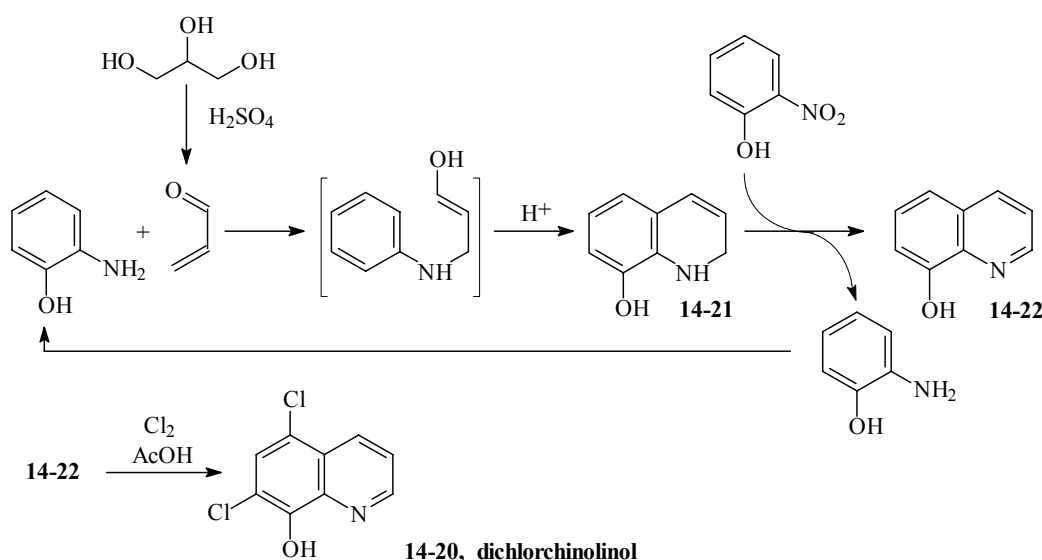


Schéma 14.9 Syntéza dichlorochinolinolu **14-20**

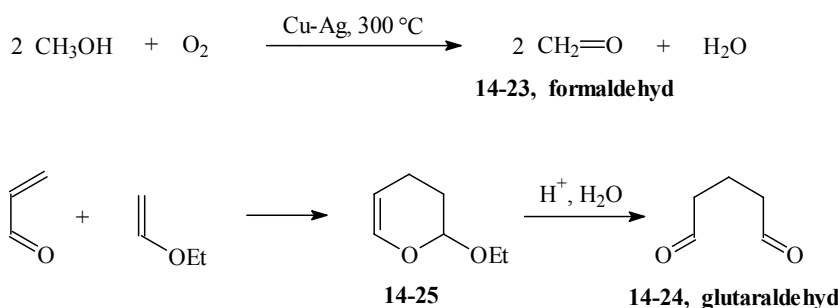


Schéma 14.10 Výroba formaldehydu **14-23** a glutaraldehydu **14-24**

Dezinfekční účinky má i celá řada organických kyselin, např. **kyselina benzoová (14-26)** a **kyselina sorbová (14-27, kyselina (2*E*,4*E*)-hexa-2,4-dienová)**, **kyselina salicylová (6-2, kyselina 2-hydroxybenzoová, viz odst. 6.1.2)** a zejména **kyselina 4-hydroxybenzoová (14-28)** a její estery nazývané **parabeny**, např. **methylparaben (14-29a, methyl-4-hydroxybenzoát, NIPAGIN M)** a **propylparaben (14-29b, propyl-4-hydroxybenzoát, NIPASOL)**. Tato skupina látek našla uplatnění především při konzervování potravin a farmaceutických produktů (injekčních roztoků a gelů). Přehled syntéz zmíněných kyselin a jejich esterů uvádí schéma 14.11. Kyselina benzoová **14-26** se dnes nejčastěji vyrábí katalytickou oxidací toluenu vzduchem. Kyselinu sorbovou **14-27** lze získat např. aldolovou kondenzací acetonu s 2-butenalem (krotonaldehydem) a Liebenovou

oxidací vzniklého ketonu **14-30**. 4-Hydroxybenzoová kyselina **14-28** se připravuje Kolbeho-Schmittovou karboxylací fenoxidu draselného.

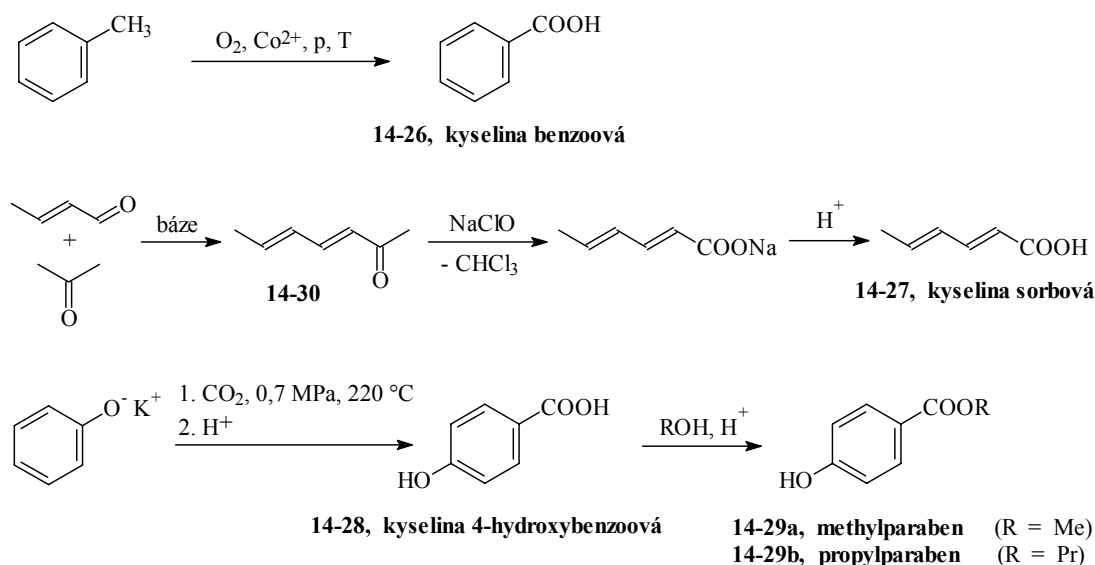


Schéma 14.11 Syntézy kyselin s dezinfekčními a antiseptickými účinky

14.1.5 Povrchově aktivní látky

Mýdla (sodné či draselné soli různých mastných kyselin) jsou anionické tenzidy. Jejich účinek spočívá v solubilizaci a odstranění vrstvy špíny, sekretů a odloučených částí epitelu z povrchu pokožky. Tímto způsobem se poměrně účinně odstraní též většina mikroorganismů přítomných na povrchu těla. Pro zvýšení účinku se někdy do mýdel přidávají další dezinfekční látky, jako triklosan **14-15**, chlorhexidin **14-18** apod.

Amfifilní¹ kvartérní amoniové soli s hydrofobní alkylovou skupinou (**kationické tenzidy**, dříve též nazývané „**inverzní mýdla**“) vykazují vysokou dezinfekční účinnost. Mechanismus účinku spočívá pravděpodobně v ovlivnění permeability buněčných membrán v důsledku zabudování hydrofobních alkylových skupin do struktury membrány. K nejznámějším sloučeninám tohoto typu patří **benzalkonium-bromid (14-31)**, benzyldodecyldimethylamonium-bromid, AJATIN). Benzalkonium-bromid **14-31** se připravuje kvarternizací terciárního aminu (dodecyldimethylaminu resp. benzyldimethylaminu) odpovídajícím alkylhalogenidem (benzylbromidem resp. dodecylbromidem). Potřebné terciární aminy se získají z aminů primárních Eschweilerovou-Clarkovou methyloací (schéma 14.12). **Karbethopendecinium-bromid (14-32)**, *N*-[1-(ethoxy-

¹ Doslova „milující obojí“. U tenzidů to znamená, že mají jak hydrofilní charakter, daný přítomností polární skupiny, tak lipofilní (hydrofobní) charakter, daný přítomností jednoho nebo více delších nepolárních alkylových řetězců. Podle charakteru polární skupiny se tenzidy dělí na kationické (např. kvartérní amoniové nebo fosfoniové soli), anionické (např. soli karboxylových kyselin, fosfáty, sulfonáty nebo sulfáty) či neionické (např. v oligomery ethylenoxidu a propylenoxidu).

karbonyl)pentadecyl]trimethylamonium-bromid, SEPTONEX), lze použít i pro dezinfekci prádla, neboť je bezbarvý. Vyrábí se z ethylesteru kyseliny palmitové. Působením bromu v přítomnosti červeného fosforu se nejprve připraví ethylester α -brompalmitové kyseliny, který substitucí bromu dimethylaminem a následnou kvarternizací s methylbromidem poskytne karbethependecinium-bromid **14-32** (schéma 14.12).

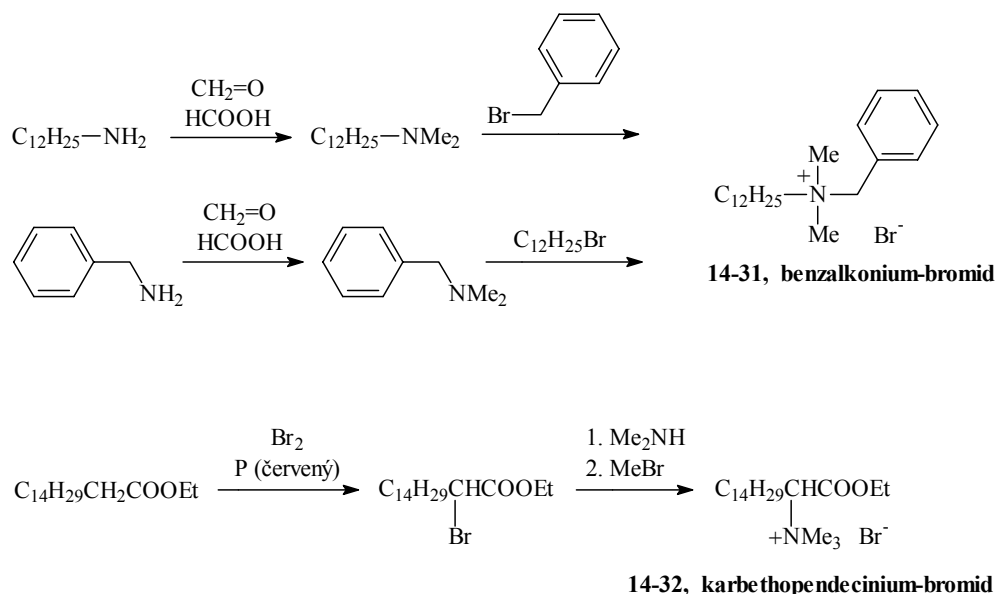


Schéma 14.12 Syntéza některých dezinfekčních látek na bázi kationických tenzidů

14.1.6 Trifenylmethanová barviva

Trifenylmethanová barviva se zejména v minulosti hojně využívala díky svým neobyčejně jasným a brilantním odstínům. Tyto sloučeniny však vykazují rovněž baktericidní účinky, a proto se používají jako místní povrchová (topická) antiseptika. Intenzita zabarvení těchto látek vyplývá ze skutečnosti, že jejich chromoforem je trifenylmethylový karbokation stabilizovaný kladným konjugacním efektem amino-, alkylamino- či dialkylaminoskupin. Jelikož se však ve většině učebnic uvádějí trifenylmethanová barviva s rezonančními strukturami obsahujícími chinoidní seskupení v jednom z fenylových jader, přidržíme se této konvence i my. Z trifenylmethanových barviv se jako antiseptika používají **malachitová zeleň** (**14-33a**, N -[4-[[4-(dimethylamino)fenyl]fenylmetylen]-2,5-cyklohexadien-1-yliden]- N -methylmethanaminium-chlorid, případně hydrogensulfát), **brilantní zeleň** (synonymum **smaragdová zeleň**, **14-33b**, N -[4-[[4-(diethylamino)fenyl]fenylmetylen]-2,5-cyklohexadien-1-yliden]- N -ethylethanaminium-sulfát, případně oxalát) a **krystalová violet** (synonymum **genciánová violet**, **14-33c**, N -[4-[bis[4-(dimethylamino)fenyl]metylen]-2,5-cyklohexadien-1-yliden]- N -methylmethanaminium-chlorid). Zeleně **14-33a** a **14-33b** se připravují kondenzací benzaldehydu s příslušným N,N -dialkylanilinem a následnou oxidací oxidem olovičím.

tým. Krystalová violet se připraví reakcí tzv. Michlerova ketonu (dostupného z *N,N*-dimethylanilinu a fosgenu) s *N,N*-dimethylanilinem (schéma 14.13).

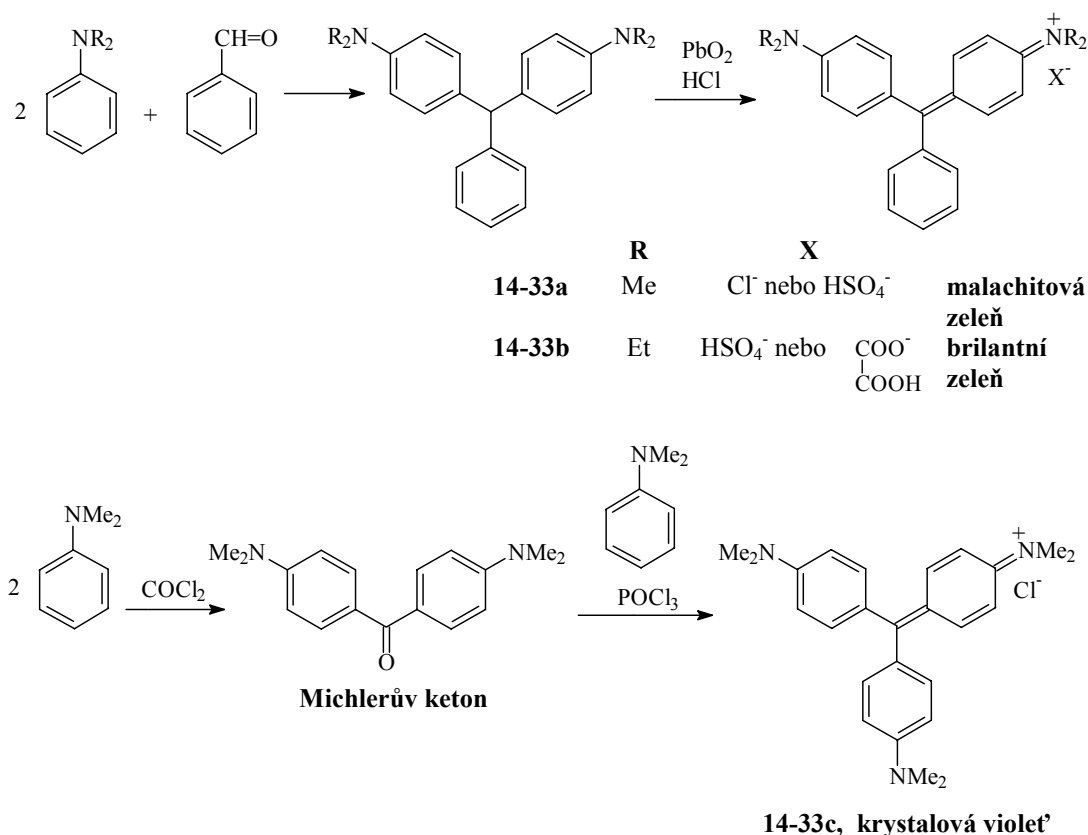


Schéma 14.13 Syntézy trifenylmethanových barviv

14.2 Antibakteriální chemoterapeutika

V současné době existuje celá řada rozmanitých strukturních typů chemoterapeutik používaných k léčení bakteriálních infekcí. K nejvýznamnějším patří především **sulfonamidy** a **chinolony**. Podrobné informace o problematice diskutované v tomto oddíle lze získat např. v lit. [14].

14.2.1 Sulfonamidy

Zavedení sulfonamidů do terapeutické praxe ve druhé polovině 30. let 20. století znamenalo převrat v léčení celé řady bakteriálních infekcí. Přestože pak byly sulfonamidy poměrně krátce nato (koncem 40. a zejména pak v 50. letech) vytlačeny antibiotiky s účinností do té doby nevídanou, prožívají tato léčiva v současné době určitou renesanci. Ta souvisí se vznikem rezistence vůči mnoha antibiotikům u celé

řady bakteriálních kmenů. Stojí zato zmínit stručně i historii sulfonamidů. Na počátku byla azobarviva vyvíjená ve 30. letech v Německu u firmy Bayer. U těchto látek byly studovány též jejich terapeutické vlastnosti. Jednou z nich bylo i červené barvivo **Prontosil rubrum (14-34, 4-[(2,4-diaminofenyl)azo]benzensulfonamid)**. Třebaže tato látka nebyla při testech *in vitro* účinná, vykazovala - jak bylo později zjištěno - pozoruhodnou aktivitu proti streptokokovým infekcím *in vivo*. Tento rozdíl v účinnosti byl záhy vysvětlen: v organismu dochází k odbourávání neúčinného prontosilu **14-34** na antimikrobiálně účinný **sulfanilamid (14-35, 4-aminobenzen-sulfonamid, DIPRON)** (schéma 14.14).

Podstata účinku sulfanilamidu **14-35** spočívá v jeho strukturní podobnosti s *p*-aminobenzoovou kyselinou (**PABA**), kterou mikroorganismy využívají k tvorbě kyseliny listové (odst. 16.2.2), potřebné pro syntézu DNA. Sulfanilamid **14-35** soutěží s **PABA** o enzym dihydropteroátsyntetasu a vytváří nefunkční analoga kyseliny listové. Důsledkem je bakteriostatický účinek sulfanilamidu **14-35**. Živočišné buňky nejsou schopny syntetizovat kyselinu listovou, jsou závislé na exogenních zdrojích (vitamin M), a proto nejsou vůči působení sulfonamidů citlivé.

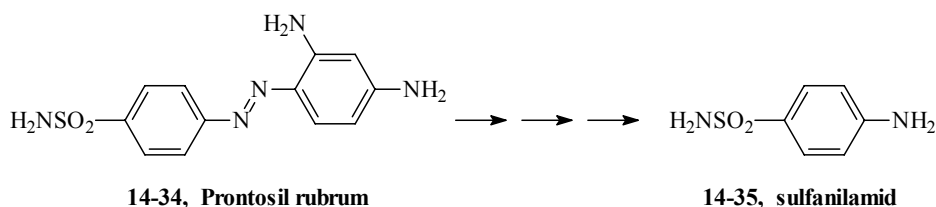
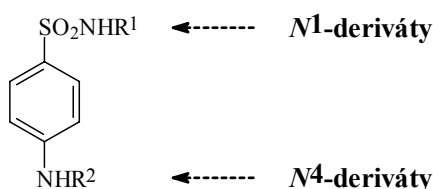


Schéma 14.14 Transformace prontosilu **14-34** na sulfanilamid **14-35**

V průběhu let bylo syntetizováno a testováno několik tisíc různých sulfonamidů. Do praxe bylo zavedeno cca 150 těchto substancí. Veškeré strukturní modifikace byly motivovány dosažením vyšší antibakteriální účinnosti nebo širšího antibakteriálního spektra, prodloužením doby účinku apod. V následujícím přehledu je uvedeno několik typických příkladů nejznámějších a nejrozšířenějších sulfonamidů.

Základní strukturní jednotkou všech sulfonamidů je sulfanilamid **14-35**. Obměny této matečné sloučeniny spočívají buď v substituci dusíkového atomu sulfonamidové skupiny (tzv. *N*¹-deriváty) nebo aminoskupiny v poloze 4 (*N*⁴-deriváty), popřípadě v kombinaci obou možností. Převážnou většinu v současné době využívaných sulfonamidů tvoří *N*¹-substituované deriváty.



Základem výroby prakticky všech sulfonamidů je reakce *N*-[4-(chlorsulfonyl)-fenyl]acetamidu (**14-36**) (často nazývaného *p*-acetamidobenzensulfonylchlorid) s příslušným primárním nebo sekundárním aminem v přítomnosti báze (obvykle terciárního aminu) a následující hydrolytické odstranění ochranné acetylové skupiny v poloze 4. Sulfonylchlorid **14-36** je snadno dostupný chlorsulfonací acetanilidu. Ve schématu 14.15 uvádíme tento postup na příkladu syntézy sulfanilamidu **14-35**.

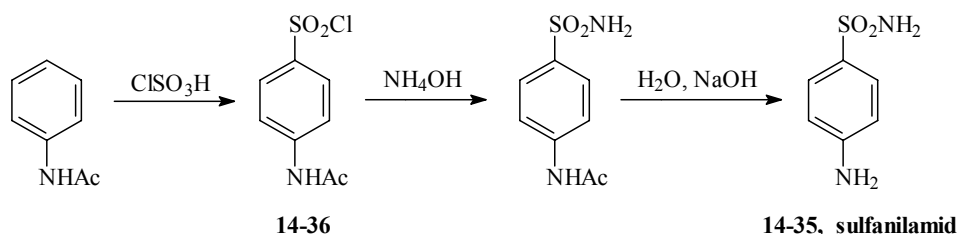


Schéma 14.15 Syntéza sulfanilamidu **14-35**

Pro lokální aplikace v dermatologii a při léčbě popálenin a bércových vředů se používají **sulfadiazin** (**14-37**, 4-amino-*N*-(pyrimidin-2-yl)benzensulfonamid, SULFADIAZIN, BRANDIAZINE, FLAMAZINE) a **sulfathiazol** (**14-38**, 4-amino-*N*-(thiazol-2-yl)-benzensulfonamid, CIBAZOL, SULFATHIAZOL).

Sulfadiazin **14-37** se připravuje reakcí sulfonylchloridu **14-36** s 2-amino-pyrimidinem. Vzniklý amid **14-39** se hydrolyzuje na sulfadiazin **14-37** (schéma 14.16).

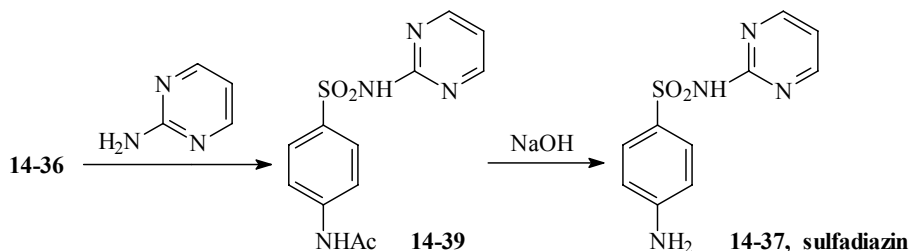


Schéma 14.16 Syntéza sulfadiazinu **14-37**

2-Aminothiazol (**14-40**) potřebný k syntéze sulfathiazolu **14-38** lze připravit několika způsoby; k nejběžnějším patří kondenzace thiomocoviny a diethylacetalem chloracetaldehydu (schéma 14.17).

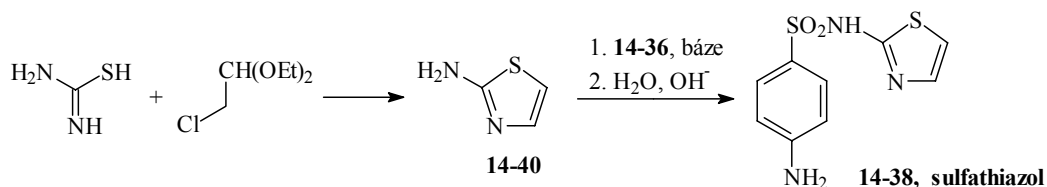


Schéma 14.17 Syntéza sulfathiazolu **14-38**

Reakcí aminoskupiny sulfathiazolu **14-38** s ftalanhydridem (schéma 14.18) se získá **ftalylsulfathiazol (14-41)**, kyselina 2-[[[4-[[[(thiazol-2-yl)amino]sulfonyl]fenyl]amino]-karbonyl]benzoová, SULFENTERAL, SULFATHALIDINE), používaný u infekcí gastrointestinálního traktu. Ftalylsulfathiazol **14-41** se prakticky nevstřebává v žaludku a v nezměněné podobě se dostává do střev, kde se z něj uvolňuje sulfathiazol **14-38**.

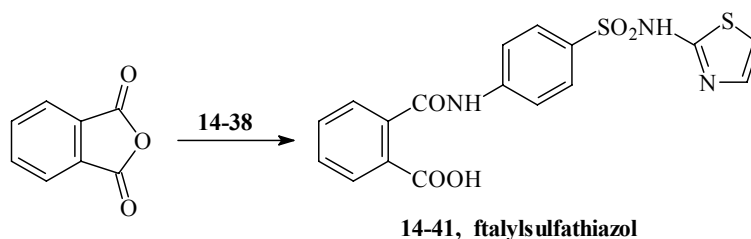


Schéma 14.18 Syntéza ftalylsulfathiazolu **14-41**

Sulfafurazol (synonymum **sulfisoxazol**) (**14-42**, 4-amino-*N*-(3,4-dimethylisoxazol-5-yl)benzensulfonamid, GANTRISIN, SULFAGAN) patří mezi krátkodobě působící sulfonamidy. Vyznačuje se dobrou snášenlivostí a minimálním výskytem nežádoucích účinků. Hlavní indikací jsou infekce močových cest. 5-Amino-3,4-dimethylisoxazol (**14-43**) se získává kondenzací 2-methyl-3-oxobutanitrilu s hydroxylaminem (schéma 14.19).

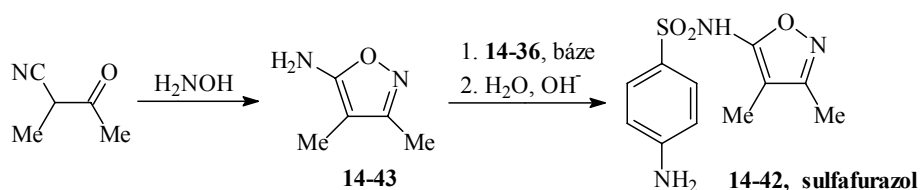
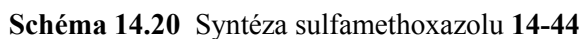


Schéma 14.19 Syntéza sulfafurazolu **14-42**

Sulfamethoxazol (14-44), 4-amino-*N*-(5-methylisoxazol-3-yl)benzensulfonamid, UROBAK) se využívá při léčení urogenitálních infekcí, zvláště v kombinaci s **trimethoprimem** (viz dále). Výchozí látkou v syntéze 3-amino-5-methylisoxazolu (**14-45**) je methyl-2,4-dioxopentanoát, který s hydroxylaminem kondenzuje na methyl-5-methylisoxazol-3-karboxylát (**14-46**). Ten se postupně převede na hydrazid **14-47**, azid **14-48** a karbamát **14-49**. Alkalickou hydrolýzou karbamátu **14-49** a dekarboxylací se získá 3-amino-5-methylisoxazol (**14-45**). Popsaný postup (schéma 14.20) je příkladem Curtiova odbourávání. Isoxazol **14-45** se pak obvyklým způsobem převede na sulfamethoxazol **14-44**.

Na tomto místě zmiňujeme i **trimethoprim (14-50)**, 5-[(3,4,5-trimethoxyfenyl)-methyl]-2,4-pyrimidindiamin, SYRAPRIM), třebaže tato látka není sulfonamidem. Podobně však jako sulfonamidy brání syntéze kyseliny listové v mikroorganismech (je inhibítozem dihydrofolátreduktasy). Nejčastěji se používá ve směsích se sulfonamidy

Hámpel F., Paleček J.: *Farmakochemie*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2002. **ISBN 80-7080-495-5**
Knihu lze objednat ve vydavatelství VŠCHT Praha, <http://vydavatelstvi.vscht.cz>, e-mail: vydavatelstvi@vscht.cz, tel.: 220 443 21



14.2.2 Deriváty chinolonů

Tato skupina farmak byla zavedena do klinické praxe koncem 60. let 20. století. Jedná se o inhibitory DNA gyrazy¹. Zatímco první generace derivátů chinolonů působily pouze proti gramnegativním bakteriím, chinolony poslední generace účinkují jak proti gramnegativním, tak proti grampozitivním bakteriím². Většina z derivátů chinolonů našla uplatnění při léčbě infekcí močových cest. Novější deriváty chinolonů se používají při infekčních onemocněních respiračního systému.

První generaci chinolonů představují **kyselina nalidixová (14-53)**, 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina, CYBIS, NEGRAM), která je derivátem 1,8-naftyridinu, a **kyselina oxolinová (14-54)** 5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]chinolin-7-karboxylová kyselina, UROXOL, UROTRATE).

Syntéza kyseliny nalidixové **14-53** vychází z 2-amino-6-methylpyridinu, který kondenzací s diethyl-ethoxymethylenmalonátem **14-55** poskytne diester **14-56**, cyklizující po zahřátí na derivát 1,8-naftyridinu **14-57**. Hydrolýzou esterové funkce a alkylationí dusíku v poloze 1 se získá kyselina nalidixová **14-53** (schéma 14.22).

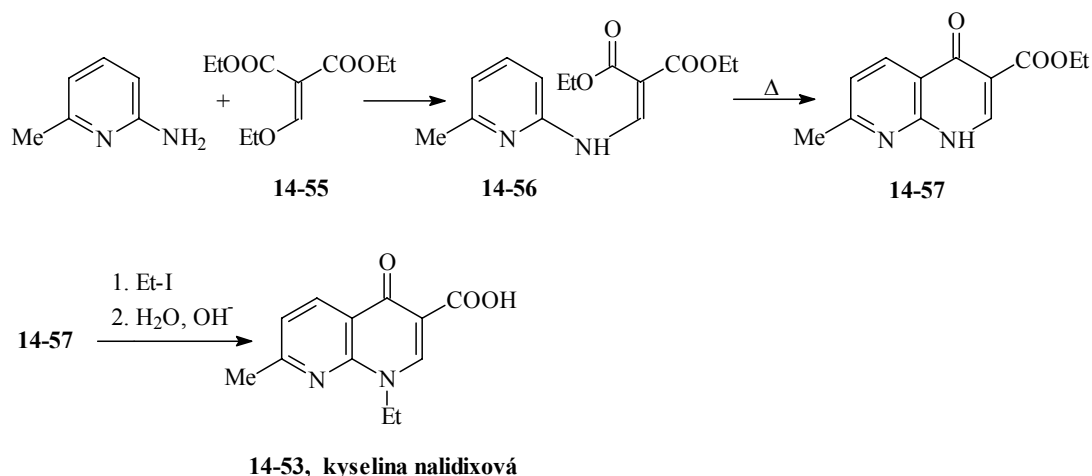


Schéma 14.22 Syntéza kyseliny nalidixové **14-53**

Analogickým způsobem se připravuje kyselina oxolinová **14-54** z 1-amino-3,4-methylenedioxybenzenu **14-58**, který je snadno dostupný z 1,2-methylenedioxybenzenu nitrací a redukcí nitroskupiny (schéma 14.23).

¹ Gyraza (topoisomerasa II) je enzym, který umožňuje uspořádání dvojšroubovice DNA do chromosomů.

² Grampozitivní bakterie jsou pozorovatelné po obarvení trifenylmethanovými barvivy. Gramnegativní bakterie nelze těmito barvivy zbarvit. Toto rozdělení mikroorganismů se nazývá podle dánského bakteriologa H. Ch. J. Grama (1855 - 1938), který je autorem uvedené diagnostické metody.

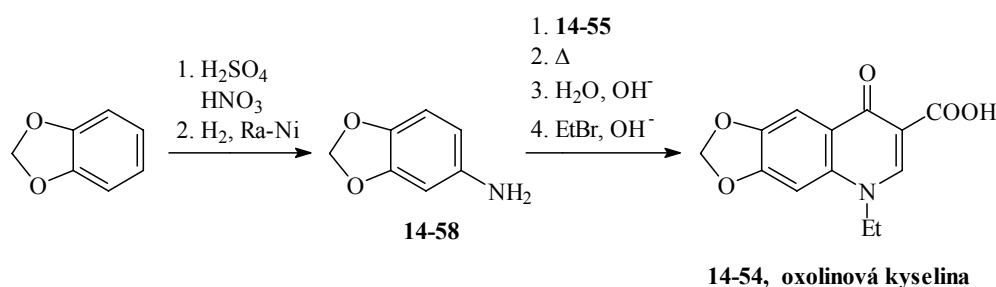


Schéma 14.23 Syntéza kyseliny oxolinové **14-54**

Systematickým obměňováním struktury chinolonů se postupně zjistilo, že při zachování „farmakoforu“ (viz odst. 4.1.1) se zavedením fluoru do polohy 6 se zvýší aktivita chinolonů, sníží toxicita a rozšíří spektrum jejich antibakteriálních účinků. Významná je rovněž substituce v poloze 7 sekundární aminoskupinou, nejlépe takovou, která je součástí nasyceného heterocyklu. Nejvýhodnějším substituentem v poloze 1 je ethylová skupina nebo její isoster (cyklopropyl, vinyl apod.). Tyto skutečnosti dokumentují uvedené příklady tzv. **fluorchinolonů** reprezentující již třetí generaci tohoto typu farmak. Typickým názvoslovným znakem pro většinu těchto látek je zakončení *-floxacin*: **norfloxacin (14-59a)**, kyselina 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)chinolin-3-karboxylová, CHIBROXIN, FULGRAM), **pefloxacin (14-59b)**, kyselina 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-oxochinolin-3-karboxylová, PEFLACIN), **ciprofloxacin (14-59c)**, kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)chinolin-3-karboxylová, CIFLOX, CIPROXIN).

Ve schématu 14.24 je uvedena obecná syntéza fluorchinolonů **14-59**. Výchozí sloučeninou je 1,3-dichlor-4-fluorbenzen, ze kterého se acetylací a Liebenovou reakcí připraví kyselina 2,4-dichlor-5-fluorbenzoová (**14-60**). Ta po převedení na chlorid, alkylaci hořečnatým enolátem diethyl-malonátu, šetrné kyselé hydrolýze a dekarboxylaci poskytne ethyl-3-(2,4-dichlor-5-fluorfenyl)-3-oxopropanoát (**14-61**). Reakcí s triethyl-orthoformiátem v přítomnosti acetanhydridu vznikne ethyl-2-(2,4-dichlor-5-fluorbenzoyl)-3-ethoxypropenoát (**14-62**), který se působením alkylaminu převede na odpovídající 3-alkylaminopropenoát **14-63**. Ten účinkem báze cyklizuje na ethylester chinolonkarboxylové kyseliny **14-64**, který po hydrolýze a substituci atomu chloru v poloze 7 příslušným sekundárním cyklickým aminem poskytne fluorchinolon **14-59**.

Z nejnovějších analogů stojí za zmínku **gatifloxacin (14-65)**, kyselina 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methylpiperazin-1-yl)-4-oxo-chinolin-3-karboxylová, TEQUIN), který je dvakrát až čtyřikrát účinnější proti různým gram-pozitivním bakteriím (především stafylokokům a streptokokům) než ciprofloxacin **14-59c**. V současné době byly ukončeny klinické testy dalších látek z této skupiny léčiv. Na trh přichází např. **trovafloxacin (14-66)**, 7-[1 α ,5 α ,6 α ,]- (6-amino-3-azabicyklo[3.1.0]-hex-3-yl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naftyridin-3-karboxylová kyselina, TROVAN). Trovafloxacin **14-66** vykazuje vysokou účinnost i vůči bakteriálním kmenům, které již získaly rezistenci proti zavedeným chinolonům. Spektrum jeho antibakteriální aktivity je velmi široké a zahrnuje mimo jiné i *Streptococcus pneumoniae* (původce infekčního zápalu plic), *Streptococcus pyogenes* (původce zánětu

krčních mandlí - angíny) a *Helicobacter pylori* (jedna z možných příčin vzniku vředové choroby GIT - viz odd. 12.1).

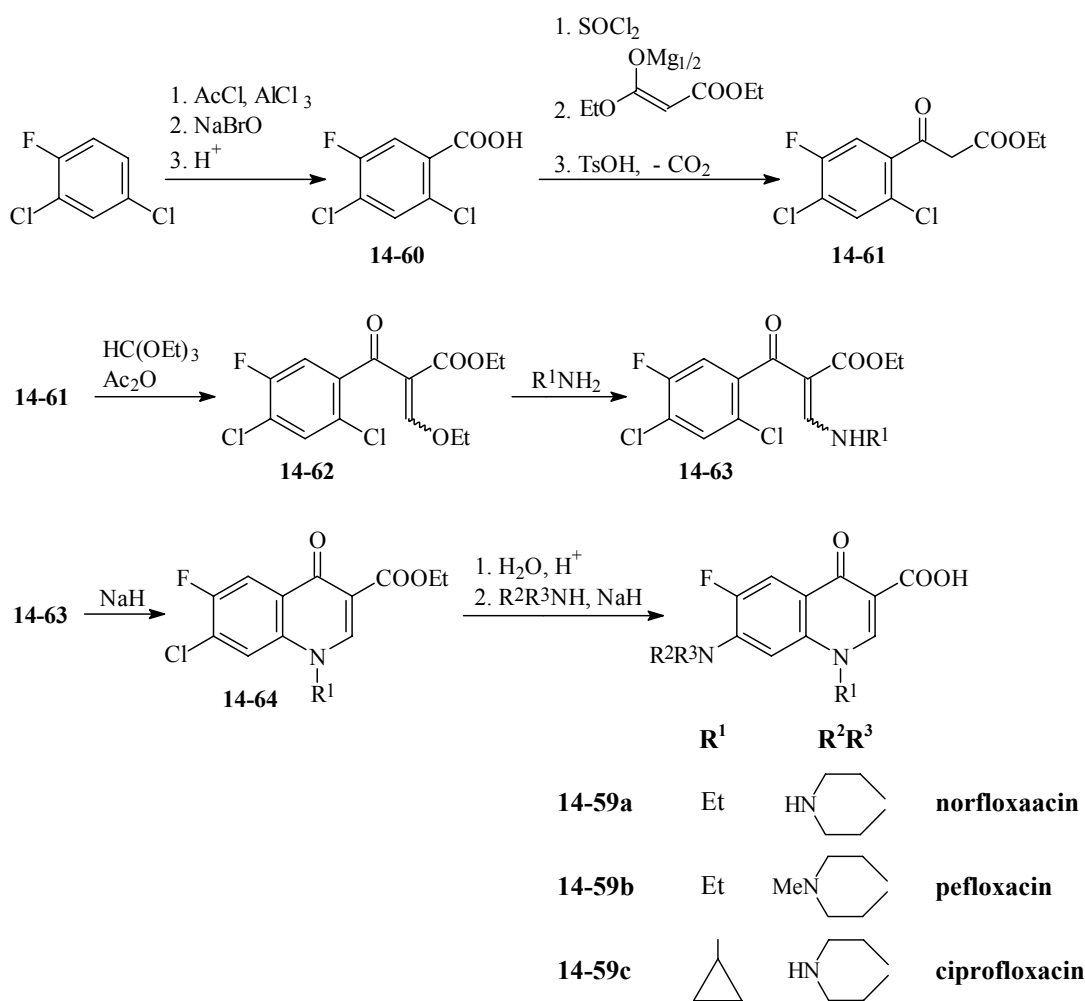
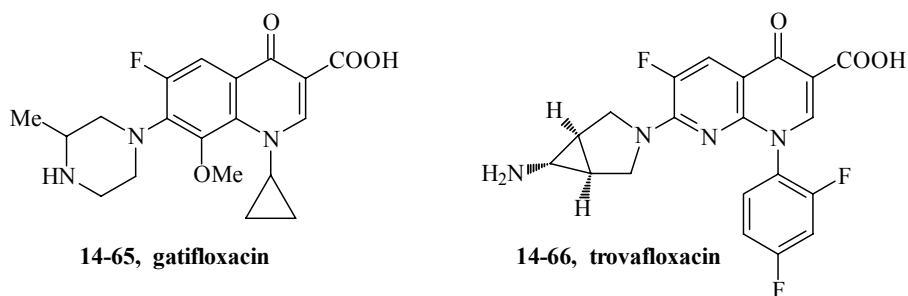


Schéma 14.24 Syntéza fluorchinolonů 14-59



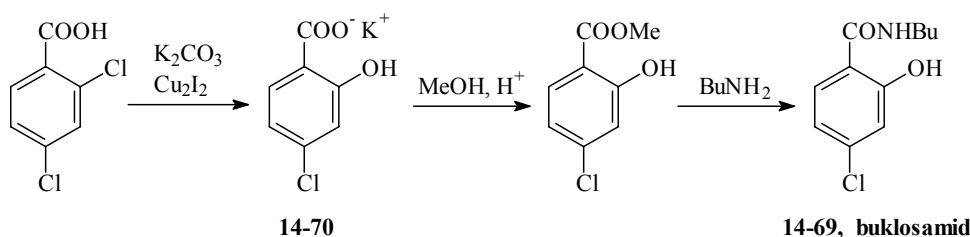


Schéma 14.26 Syntéza buklosamidu 14-69

14.3.2 Deriváty imidazolu

Syntetické antifungální azoly vykazují široké spektrum aktivity zahrnující téměř všechny druhy patogenních hub. Mechanismus účinku těchto farmak spočívá v inhibici syntézy fungálních lipidů. Uváděné tři látky představují základní strukturní typy těchto farmak.

Klotrimazol (14-71), 1-[(2-chlorfenyl)difenylmethyl]-1*H*-imidazol, CANESTEN) je účinný proti většině kožních a vaginálních mykóz). Přípravuje se z 2-chlor-trichlor-methylbenzenu získaného radikálovou chlorací *o*-chlortoluenu. Ten reakcí s benzenem v přítomnosti bezvodého chloridu hlinitého (dvojnásobná Friedelova-Craftsova alkylace) poskytne derivát tritylchloridu **14-72**, kterým se v přítomnosti triethylaminu alkyluje imidazol za vzniku klotrimazolu **14-71** (schéma 14.27).

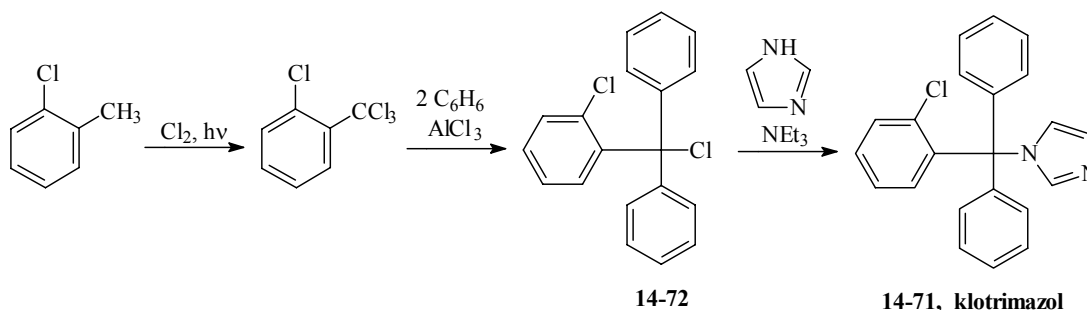


Schéma 14.27 Syntéza klotrimazolu 14-71

Podobné indikace jako klotrimazol **14-71** mají i **mikonazol (14-73a)**, 1-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-[(2,4-dichlorfenyl)methoxy]ethyl]-1*H*-imidazol, DAKTARIN, GYNO-MONISTAT), **ekonazol (14-73b)**, 1-[2-[(4-chlorfenyl)methoxy]-2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-1*H*-imidazol, AMICEL, DERMAZOL, PEVARYL), **fentikonazol (14-73c)**, 1-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-[[4-(fenylthio)fenyl]methoxy]ethyl]-1*H*-imidazol, FALVIN, FENTIDERM), **enilkonazol (14-73d)**, 1-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-[(2-propenyl)oxy]ethyl]-1*H*-imidazol, IMAVEROL) a **sulkonazol (14-73e)**, 1-[2-[[4-(4-chlorfenyl)methyl]thio]-2-(2,4-dichlorfenyl)ethyl]-1*H*-imidazol, EXELDERM). Jejich syntézy (schéma 14.28) vycházejí z 2,4-dichloracetofenonu, který se bromací převede na odpovídající fenacylbromid **14-74**.

Bromidem **14-74** se alkyluje imidazol za vzniku fenacylimidazolu **14-75**, který se zredukuje na alkohol **14-76**. Tento alkohol poskytne Williamsonovou syntézou s odpovídajícími alkylhalogenidy **14-77** antimykotika **14-73a-d**. V případě syntézy sulkonazolu **14-73e** se alkohol **14-76** převede nejprve účinkem chloridu thionylu na chlorid **14-78**, který reakcí s (4-chlorfenyl)methanthiolátem poskytne sulkonazol **14-73e**.

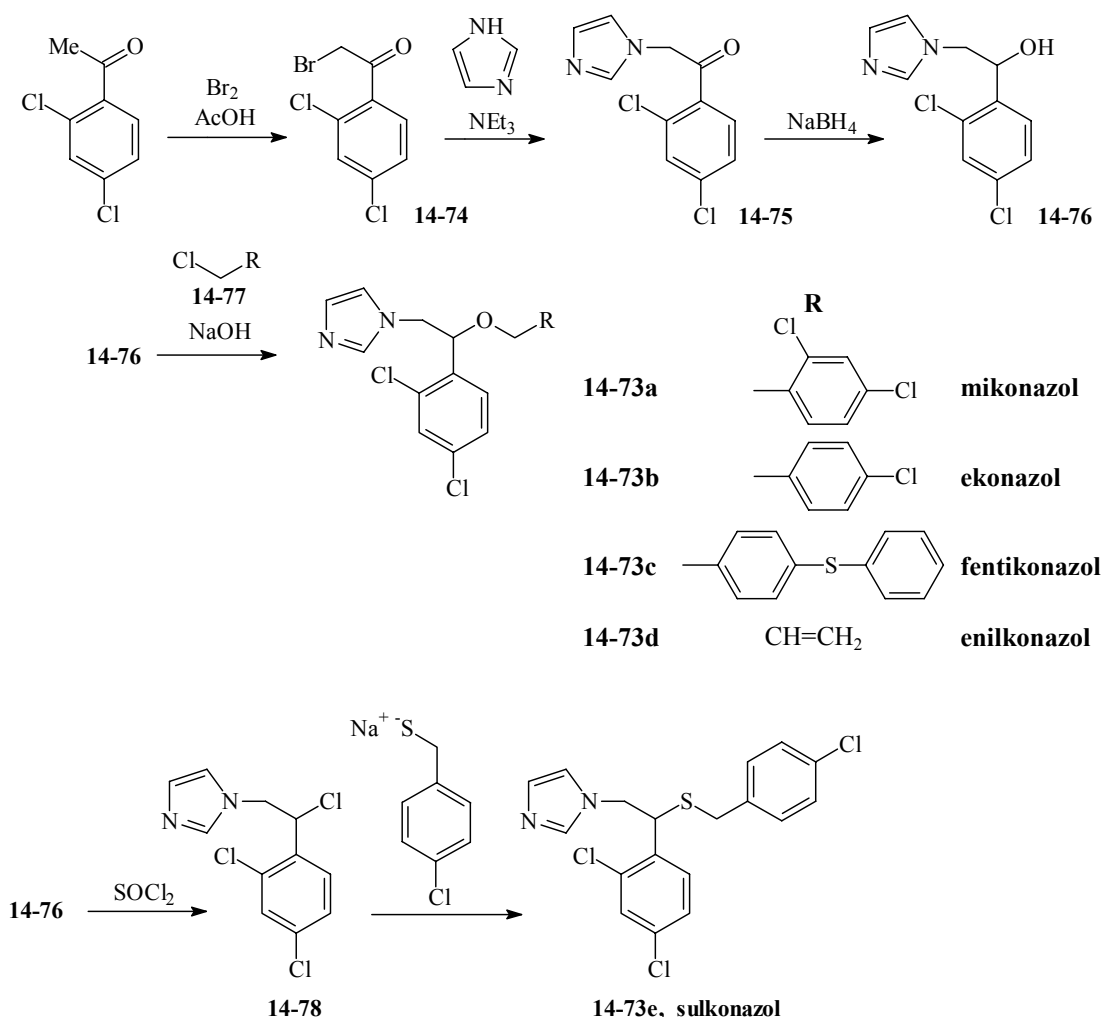


Schéma 14.28 Syntéza azolů **14-73**

Ketokonazol (14-79), ($\pm$)-*cis*-1-acetyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]piperazin, NIZORAL, ORONAZOL), byl v této skupině látek prvním léčivem které mohlo být podáváno též perorálně a které bylo účinné i u některých celkových mykóz. Výchozí sloučeninou v jeho syntéze je 2,4-dichloracetofenon, který reakcí s glycerolem za katalýzy *p*-toluensulfonovou kyselinou a za azeotropického odstraňování vody směsí 1-butanolu a benzenu poskytne ketal **14-80**. Jeho bromací a benzoylací se získá bromderivát **14-81**, který reakcí s imidazolem a následnou bazickou hydrolyzou benzoátu poskytne primární alkohol **14-82**. Ten po

převedení na methansulfonát (mesylát) **14-83** reaguje v přítomnosti báze s 1-acetyl-4-(4-hydroxyfenyl)piperazinem za vzniku ketokonazolu **14-79** (schéma 14.29).

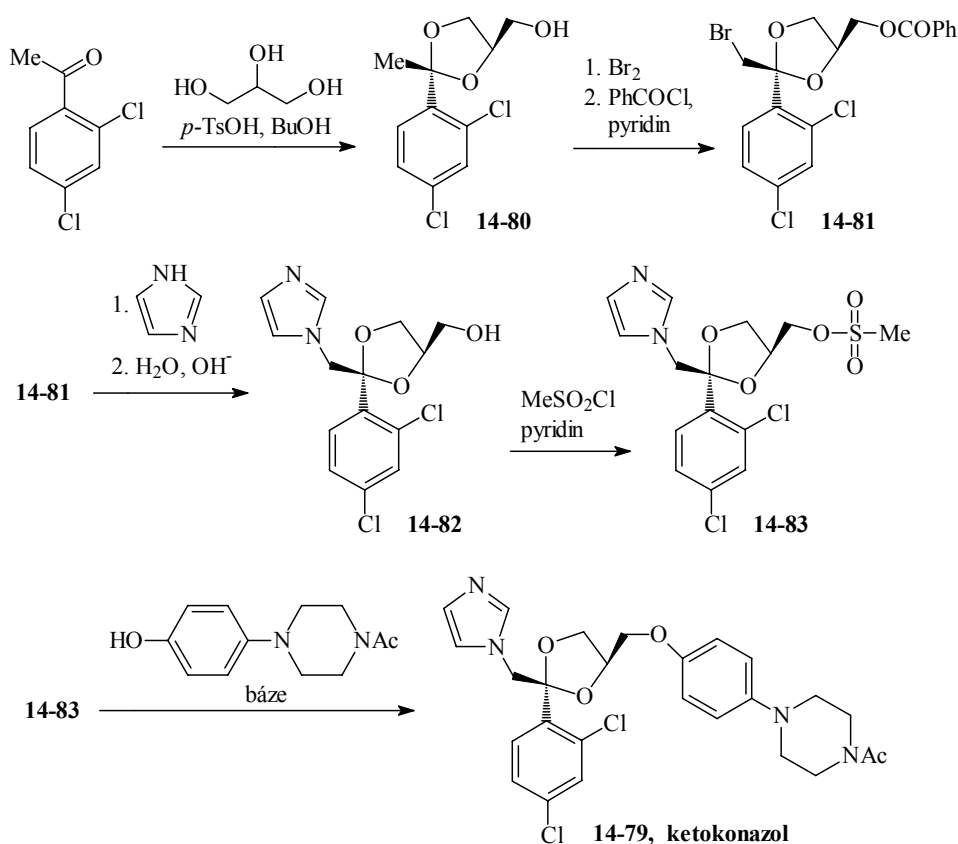


Schéma 14.29 Syntéza ketokonazolu **14-79**

14.3.3 Ostatní antimykotika

Z ostatních antifungálních látek stojí za zmínku ještě **ciklopirox (14-84a)**, 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1*H*)-pyridon, **BATRAFEN**, **MICLAST**) a **ciklopirox olamin (14-84b)**, podvojná sloučenina ciklopiroxu s ethanolaminem) představující nový strukturní typ antimykotika se širokým spektrem aktivity. Kromě dermatofytů, kvasinek, plísní a mykoplastů je účinný též proti grampozitivním a gramnegativním bakteriím a trichomonádám¹. Přípravuje se z methyl-5-cyklohexyl-3-methyl-5-oxopent-2-enoátu (**14-85**), jehož oxim **14-86** cyklizuje na ciklopirox **14-84a** (schéma 14.30).

¹ Prvoci rodu *Trichomonas* (bičenky) vyvolávají řadu onemocnění u člověka i u hospodářských zvířat (zejména skotu). Na člověku nejčastěji parazituje bičenka poševní (*Trichomonas vaginalis*) vyvolávající záněty sliznic pohlavních orgánů; u mužů postupuje infekce i do močových cest.

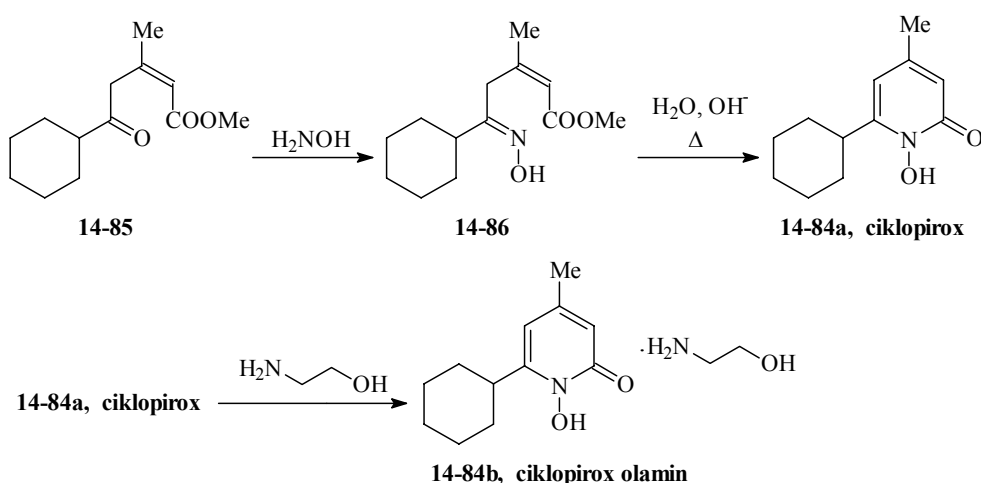


Schéma 14.30 Syntéza ciklopiroxu **14-84a** a ciklopiroxu olaminu **14-84b**

14.4 Antimykobakteriální léčiva

Mykobaktérie způsobují závažná onemocnění. V našich podmínkách je to tuberkulóza (TBC) vyvolávaná kmeny *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. bovis*. V subtropických a tropických oblastech se vyskytuje *Mycobacterium leprae* způsobující lepru (malomocenství).

V následujícím přehledu uvádíme pouze nejvýznamnější látky používané v terapii TBC. V současné době začíná být tuberkulóza opět závažným problémem. V posledních letech stále narůstá počet případů této choroby¹. Kromě toho mají mykobakteriální infekce tendence k chronickému průběhu a ke vzniku rezistence na používaná léčiva². Proto se obvykle používá kombinovaná terapie, tj. současné nasazení několika léčiv. K antituberkulotikům „první linie“, kterými se obvykle zahajuje léčba TBC, patří **isoniazid**, **pyrazinamid**, **ethambutol** a antibiotika **streptomycin** a **rifampicin** (viz odst. 14.6.3 a 14.6.6). Do „druhé linie“ patří např. **cykloserin** (viz odst. 14.6.6), **kyselina p-aminosalicylová** a **ethionamid**.

Isoniazid (14-87, isonikotinhydrazid, INH, NICAZID, ISOZID) patří k nejúčinnějším antituberkulotikům, používaným proti všem formám TBC. Představuje rovněž standard, s kterým bývá porovnávána účinnost ostatních antituberkulotik. Přípravuje se hydrazinolýzou methyl- nebo ethylesteru kyseliny isonikotinové, který je snadno dostupný z γ -pikolinu oxidací a následnou esterifikací vzniklé kyseliny (schéma 14.31).

¹ V České republice onemocní ročně na TBC cca 1200 lidí a toto číslo bude v budoucnu pravděpodobně stoupat. Tento nepříznivý vývoj má dvě hlavní příčiny. Především je to důsledek zhroucení celostátního systému prevence TBC, který zahrnoval povinné monitorování veškerého obyvatelstva a jeho očkování. Dále je to důsledek zvýšené migrace obyvatel, zejména z oblastí východní Evropy a Asie.

² Zejména v poslední době se objevují mimořádně nebezpečné tzv. isoniazid-rezistentní (INH-R) kmeny, tj. kmeny rezistentní vůči isoniazidu, jednomu z nejúčinnějších antituberkulotik.

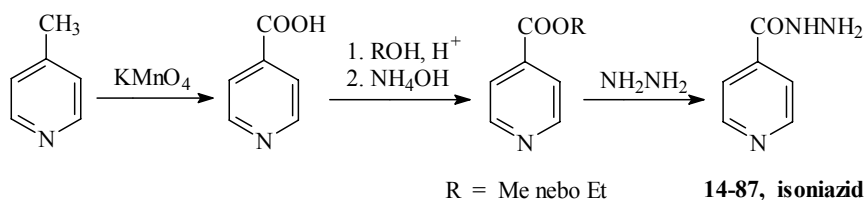


Schéma 14.31 Syntéza isoniazidu **14-87**

Pyrazinamid (**14-88**, pyrazinkarboxamid, EPRAZIN) se vzhledem ke své hepatotoxicitě používá pouze ke krátkodobé terapii. Přípravuje se esterifikací pyrazinkarboxylové kyseliny **14-89** a amonolýzou vzniklého esteru. Kyselinu **14-89** lze získat z *o*-fenylendiaminu, který s glyoxalem kondenzuje na chinoxalin **14-90**. Ten se oxiduje na pyrazin-2,3-dikarboxylovou kyselinu, která v přítomnosti mědi (ve formě bronzu) dekarboxyluje na kyselinu **14-89** (schéma 14.32).

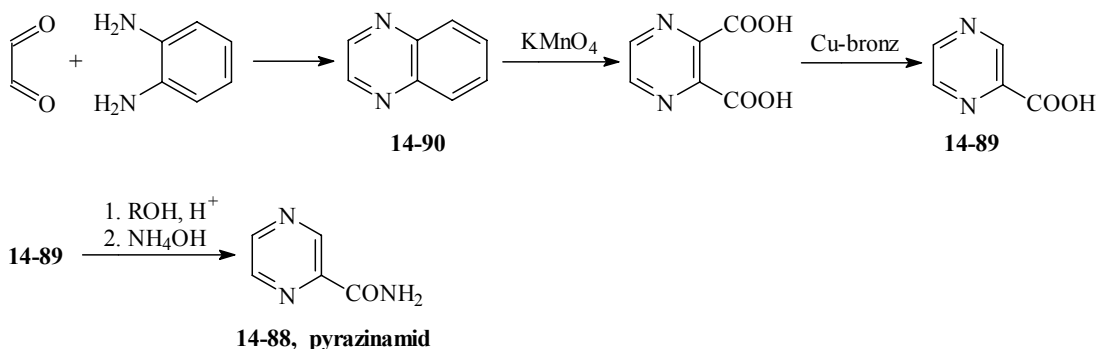
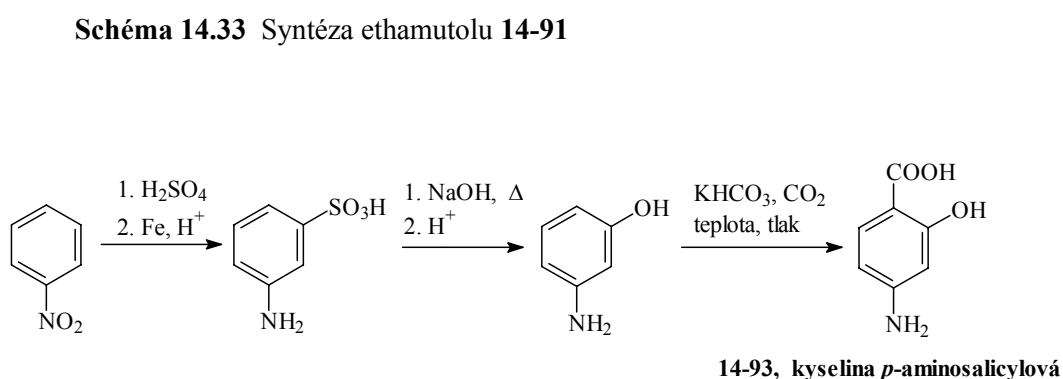
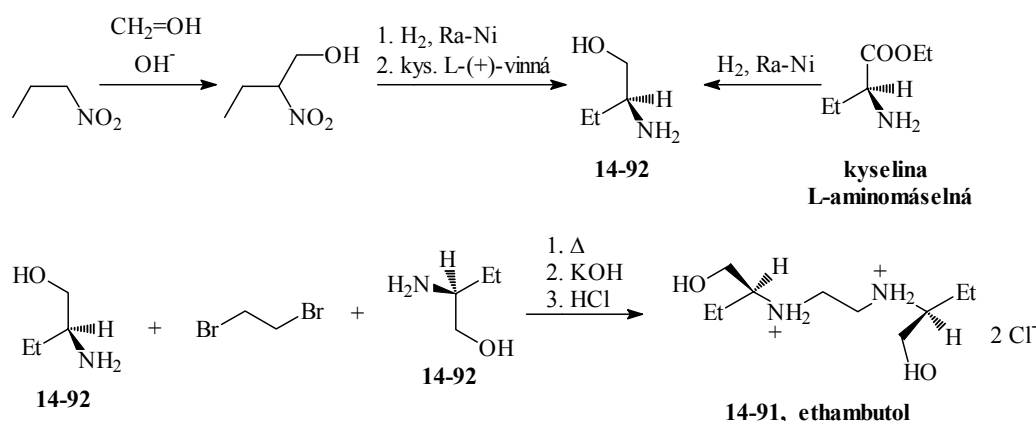


Schéma 14.32 Syntéza pyrazinamidu **14-88**

Ethambutol (14-91, [(S)-(R*,R*)]-2,2'-(1,2-ethandiyl-diimino)bis(butan-1-ol) dihydrochlorid, MYAMBUTOL, DEXAMBUTOL) je novým, poměrně účinným anti-tuberkulotikem s minimem nežádoucích vedlejších účinků. Přípravuje se nukleofilní substitucí atomů bromu v ethylendibromidu 2 moly (*S*)-(+)-2-aminobutanolu (**14-92**). Ze vzniklého dihydrobromidu se hydroxidem draselným uvolní báze a převede na ethambutol **14-91**. Aminobutanol **14-92** se získá buď redukcí ethylesteru kyseliny L-2-aminomáselné nebo kondenzací 1-nitropropanu s formaldehydem, redukcí vzniklého nitrobutanolu a následnou rezolucí (schéma 14.33).

Kyselina *p*-aminosalicylová (14-93, 4-amino-2-hydroxybenzoová kyselina, PAS) se pro špatnou snášenlivost (nežádoucí účinky na gastrointestinální trakt, bolesti kloubů apod.) v současné době používá v omezené míře. K dispozici jsou dnes účinnější a lépe snášená antituberkulotika, jako např. ethambutol **14-91**. Kyselina *p*-aminosalicylová **14-93** se připravuje Kolbeho syntézou z 3-aminofenolu. Ten se získá z nitrobenzenu sulfonací, redukcí na kyselinu 3-aminobenzensulfonovou (metanilovou) a tavením sodné soli této kyseliny s hydroxidem sodným (schéma 14.34).



Ethionamid (14-94, 2-ethylpyridin-4-karboxthioamid, TRECATOR, ETHIMID) je dnes na určitém ústupu, neboť silně dráždí gastrointestinální trakt a vyvolává neurologické poruchy. Mimoto u mykobaktérií vzniká vůči ethionamidu **14-94** rychle rezistence. Jeden ze způsobů jeho syntézy uvádí schéma 14.35. Kondenzací α -pikolinu s formalddehydem a hydrogenací vzniklého 2-vinylpyridinu se získá 2-ethylpyridin. Ten se standardním postupem (*N*-oxidace, nitrace) převede na 4-nitro-2-ethylpyridin (**14-95**). Jeho redukcí se získá 4-aminoderivát **14-96**, který diazotací a Sandmeyerovou reakcí s kyanidem měďným poskytne nitril **14-97**. Adicí sulfanu na nitril **14-97** v přítomnosti triethanolaminu vznikne ethionamid **14-94**.

Pouze pro úplnost zmiňujeme **dapson (14-98, 4,4'-sulfonylbis[benzenamin], DAPSON, DISULON)** používaný v kombinaci s antibiotiky k léčbě lepry. Tato poměrně jednoduchá látka se připravuje z 1-chlor-4-nitrobenzenu, který se nukleofilní substitucí sulfidem sodným převede na sulfid **14-99**. Jeho oxidací dichromanem nebo kyselinou chlornou se získá sulfon, který se chloridem cínatým redukuje na dapson **14-98** (schéma 14.36).

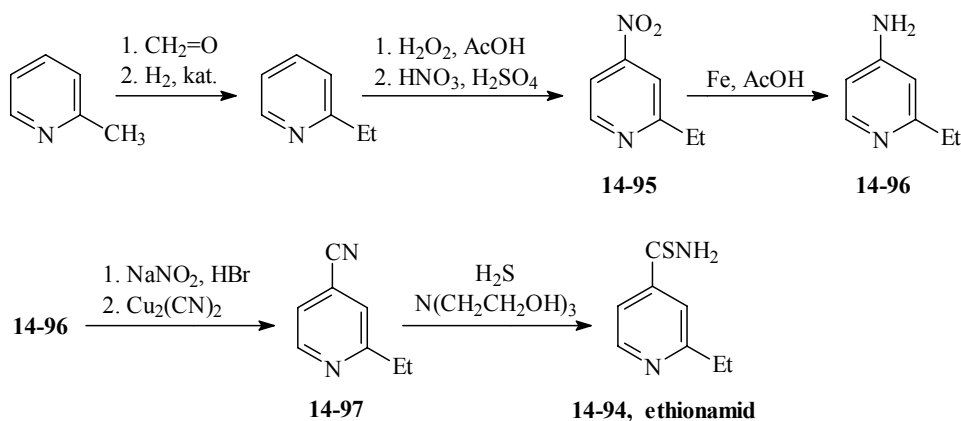


Schéma 14.35 Syntéza ethionamidu 14-94

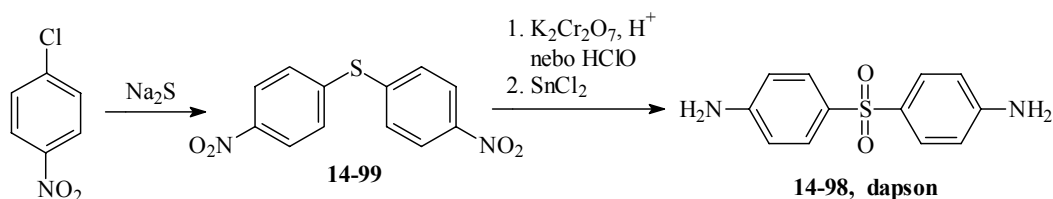


Schéma 14.36 Syntéza dapsonu 14-98

14.5 Antiprotozoární léčiva

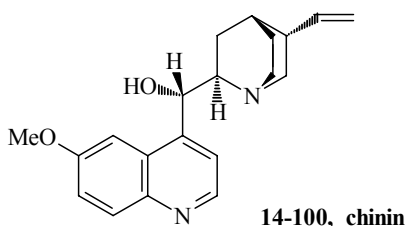
Prvoci (*Protozoa*) jsou jednobuněčné organismy. Některé druhy parazitují na teplokrevných živočiších a způsobují různá onemocnění. Značné problémy v rozvojových zemích se subtropickým a tropickým klimatem působí patogenní prvoci rodů *Plasmodium* (původci malárie, přenášení komáry rodu *Anopheles*), *Trypanosoma* (původci spavé nemoci, přenášení mouchami *tse-tse*, rod *Glossina*) a *Leishmania* (původci různých druhů leishmaniózy¹, přenášení rovněž bodavým hmyzem). *Entamoeba histolytica* způsobuje amébovou² úplavici (průjemové střevní onemocnění); přenáší se vodou a kontaminovanou potravou. V našich krajích jsou poměrně rozšířeni bičíkovci rodu *Trichomonas* (viz též odst. 14.3.3), cizopasíci v urogenitálním traktu, kteří se šíří pohlavním stykem.

¹ Leishmanióza je choroba mající řadu forem a postihující různé orgány. Nejčastější formou je kožní leishmanióza, projevující se vznikem obtížně se hojících vředů.

² Améby (měňavky) jsou jednou ze tříd prvoků (*Amoebina*).

14.5.1 Antimalarika

Již v 17. století byla používána kůra chininovníku (rod *Cinchona*) k léčení malárie. Účinnou látkou obsaženou v této kůře je **chinin** (**14-100**, (-)-(R)-(6-methoxychinolin-4-yl)[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylchinuklidin-2-yl]methanol¹). Třebaže má chinin **14-100** řadu nežádoucích vedlejších účinků - např. poškozuje sluchový nerv, způsobuje zrakové poruchy (světloplachost, dvojité vidění) a je abortivem², používá se k léčení malárie i v současnosti. Důvodem je vznik rezistence některých *Plasmodií* vůči celé řadě syntetickým antimalarik; jejich rezistence vůči chininu **14-100** se však vyskytuje velmi vzácně.



Řada syntetických antimalarik obsahuje ve své struktuře rovněž chinolin nesoucí v poloze 4 substituent s bazickou aminoskupinou. Předpokládá se, že tato farmaka interagují s DNA parazita. Jejich typickým představitelem je **chlorochin** (**14-101**, *N*⁴-(7-chlorchinolin-4-yl)-*N*¹,*N*¹-diethyl-1,4-pentandiamin, RESOCIN, CAPCHIN). Z novějších chinolinových antimalarik je to **meflochin** (**14-102**, (*R*^{*},*S*^{*})-(±)-α-(piperidin-2-yl)-[2,8-bis(trifluormethyl)chinolin-4-yl]methanol, LARIAM), používaný především k terapii malárie rezistentní na chlorochin **14-101**. Vzhledem k dlouhé retenci v organismu (poločas vylučování je 2 až 3 týdny) se podává též profylakticky.

Syntéza chlorochinu **14-101** vychází z *m*-chloranilinu, který kondenzací s diethyl-2-oxobutanedioátem (ketojantaránem ethylnatým) a cyklizací meziprojektu poskytne ethyl-7-chlor-4-hydroxychinolin-2-karboxylát (**14-103**). Hydrolyzou tohoto esteru a dekarboxylací vzniklé kyseliny se získá 7-chlor-4-hydroxychinolin, který se reakcí s fosforoxytrichloridem převede na 4,7-dichlorchinolin (**14-104**). Ten nukleofilní substitucí s *N*¹,*N*¹-diethyl-pentan-1,4-diaminem poskytne chlorochin **14-101** (schéma 14.37).

Jedna z mnoha syntéz meflochinu **14-102** vychází z 4-brom-2,8-bis(trifluormethyl)chinolinu (**14-105**), který lithiací a následnou adicí na pyridin-2-karbaldehyd poskytne alkohol **14-106**. Katalytickou hydrogenací pyridinového jádra alkoholu **14-106** se získá meflochin **14-102** (v reakčním schématu 14.38 je uveden pouze jeden z obou vznikajících antipodů). 4-Brom-2,8-bis(trifluormethyl)chinolin (**14-105**) se připravuje z 2-(trifluormethyl)anilinu a ethyl-4,4,4-trifluor-3-oxobutanoátu (ethyl-trifluoracetoacetátu) a reakcí vzniklého chinolinolu **14-107** s fosforoxytribromidem.

¹ Pravotočivý stereoisomer se nazývá chinidin. Je rovněž antimalarikem, avšak jeho hlavní indikací jsou srdeční arytmie.

² Abortiva jsou látky způsobující potrat (lat. *abortus* = potrat).

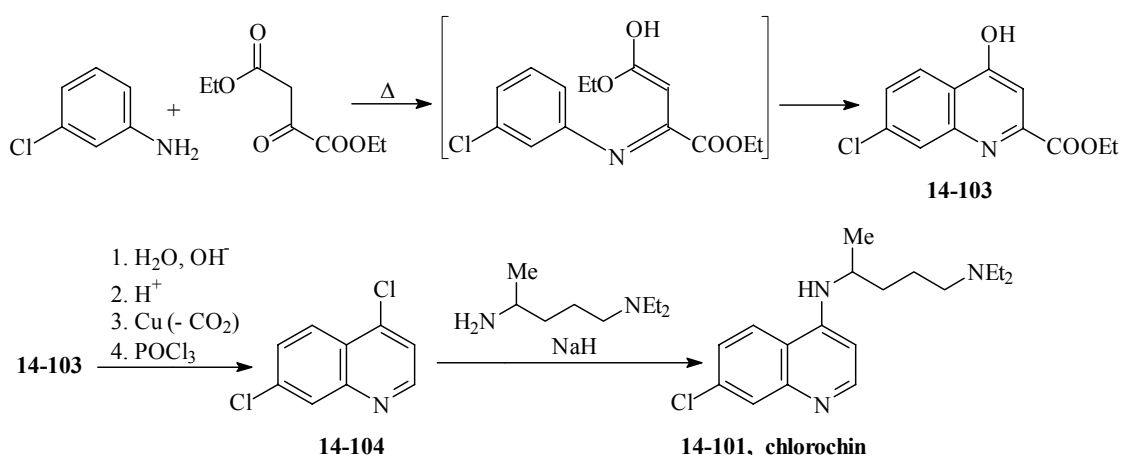


Schéma 14.37 Syntéza chlorochinu **14-101**

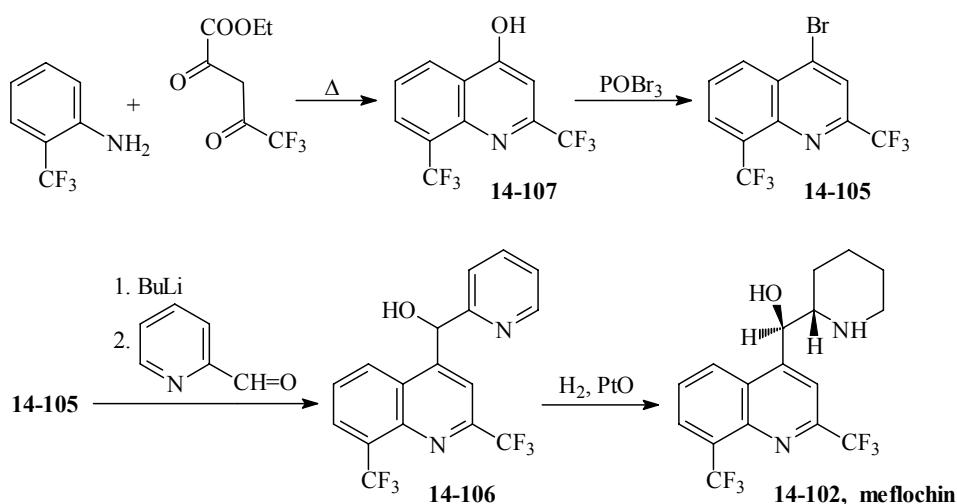


Schéma 14.38 Syntéza meflochinu **14-102**

Dalším typem antimalarik jsou deriváty pyrimidinu působící jako inhibitory syntézy kyseliny listové. Kromě trimethoprimu **14-50** zmíněného již v odst. 14.2.1 je to **pyrimethamin (14-108)**, 5-(4-chlorfenyl)-6-ethyl-2,4-pyrimidindiamin, DARAPRIM). Výchozí látkou syntézy pyrimethaminu **14-108** je (4-chlorfenyl)acetonitril, který Claisenovou kondenzací s ethyl-propanoátem dává 2-(4-chlorfenyl)-3-oxopentannitril (**14-109**). Ten reakcí s diazomethanem (methylace enolformy látky **14-109**) poskytne nitril **14-110**, který s guanidinem kondenzuje na pyrimethamin **14-108** (schéma 14.39).

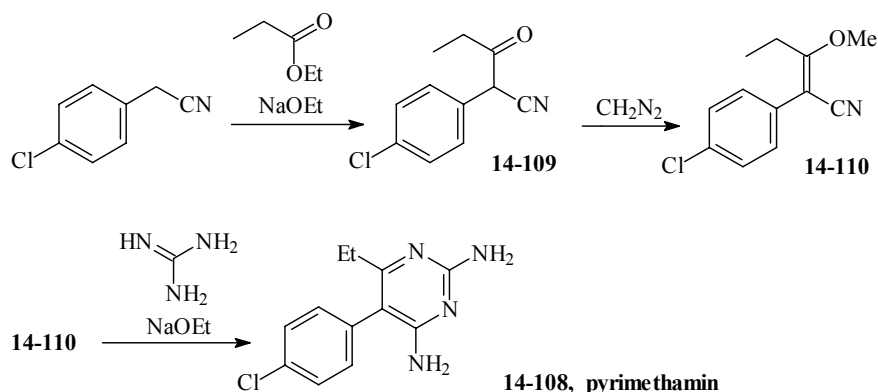


Schéma 14.39 Syntéza pyrimethaminu 14-108

14.5.2 Ostatní antiprotozoika

Významného úspěchu v terapii protozoárních nemocí bylo dosaženo s trichomonocidními a amébocidními nitroimidazoly. Jako zástupce této skupiny farmak užívaných v terapii trichomoniáz urogenitálního traktu a amébózy uvádíme **metronidazol** (14-111, 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol, ENTIZOL) a **ornidazol** (14-112, 1-(3-chlor-2-hydroxypropyl)-2-methyl-5-nitroimidazol, ORNIDAL). Obě látky se připravují z *o*-fenylendiaminu, který s kyselinou octovou cyklizuje na 2-methylbenzimidazol. Jeho oxidací se získá kyselina 2-methyl-4,5-imidazoldikarboxylová, která v přítomnosti mědi termicky dekarboxyluje na 2-methylimidazol (14-113). Nitrací 2-methylimidazolu (14-113) vznikne klíčový intermediát 2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol (14-114). Jeho alkyací 2-chlorethanolem se získá metronidazol 14-111, alkyací bis(3-chlor-2-hydroxypropyl)sulfátem se získá ornidazol 14-112 (schéma 14.40).

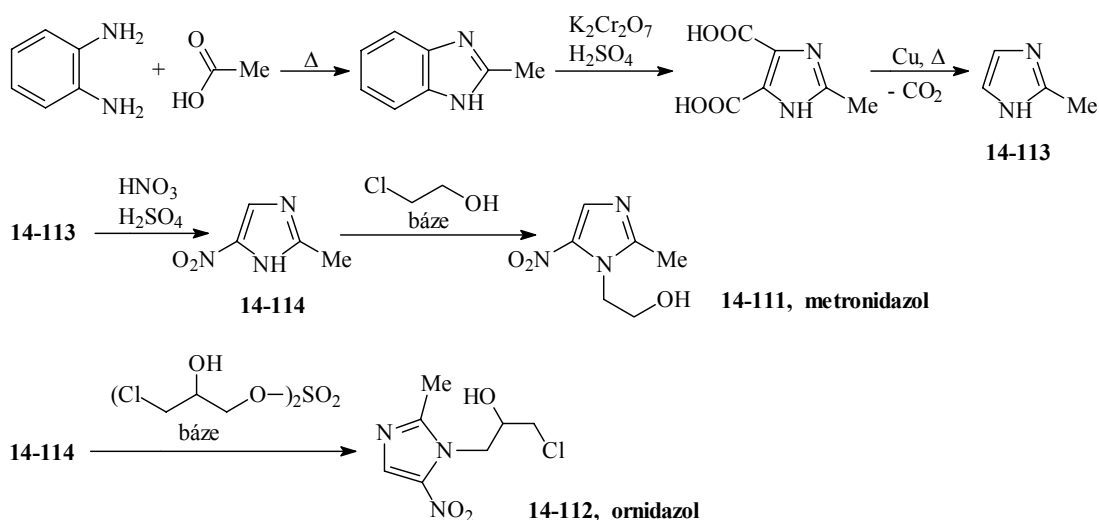


Schéma 14.40 Syntéza nitroimidazolových antiprotozoik

K léčbě trypanosomózy se v současné době používá především **pentamidin (14-115, 4,4'-[1,5-pentandiylbis(oxy)]bis[benzenkarboxamidin], PENTACARINAT, LOMIDIN)**. Skelet cílové molekuly se připraví v jediném stupni Williamsonovou syntézou z 4-hydroxybenzonitrilu a 1,5-dibrompentanu. Vzniklý dinitril **14-116** se převede na sůl imidoetheru, jejíž amonolýzou se získá pentamidin **14-115** (schéma 14.41). Pentamidin **14-115** se aplikuje ve formě solí (např. jako methansulfonát).

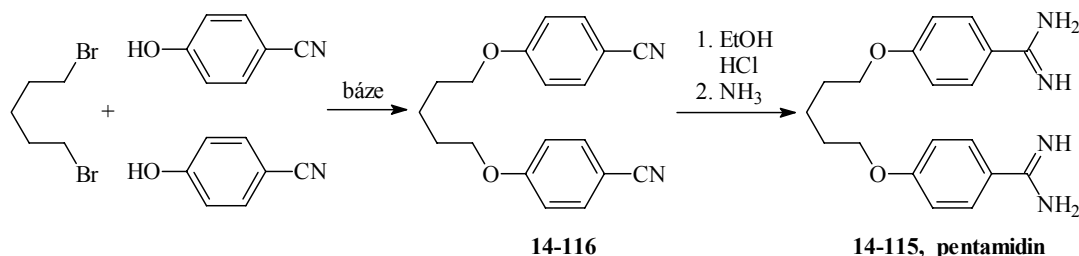


Schéma 14.41 Syntéza pentamidinu 14-115

14.6 Antibiotika

Antibiotika se obvykle definují jako **látky produkované mikroorganismy, zasahující do růstu jiných mikroorganismů**. Od syntetických chemoterapeutik popisovaných v předchozích kapitolách se tedy odlišují především způsobem svého vzniku.

Historie antibiotik sahá až do devatenáctého století. R. 1877 popsal L. Pasteur antagonistické působení některých anaerobních bakterií na růst bacilu *B. anthracis* a poukázal na možnost využití tohoto poznatku v medicíně. Praktickému využití prvních známých antibiotik (např. pyocyanasy z *B. pyogenes*, popsané R. Emerichem a O. Lowem r. 1894) bránila jejich toxicita. Éru antibiotik zahájil až objev penicilinu (A. Fleming, r. 1929); trvalo však více než deset let, než byla zvládnuta jeho příprava v technologickém měřítku (H. W. Florey a E. Chain). Ve 40. a 50. letech byly učiněny další zásadní objevy v této oblasti: streptomycin (1944), bacitracin (1945), chloramfenikol (1947), chlor-tetracyklin (1948), erythromycin (1952) a mnoho dalších. Počet dodnes izolovaných a charakterizovaných antibiotik se odhaduje na stovky, využití v medicíně však našla pouze malá část z těchto látek. Důvodem je vysoká toxicita většiny antibiotik.

K definici antibiotik uvedené v prvním odstavci je třeba doplnit dvě poznámky.

- Za antibiotika se považují i jejich analoga (např. penicilin V, ampicilin a další), získávaná syntetickými postupy ze základních látek nebo polosyntetických prekurzorů.
- Označení „antibiotikum“ se váže k příslušné struktuře, nikoliv k reálnému původu látky; antibiotikem je tedy i synteticky vyráběný cykloserin.

Hlavní indikační oblastí antibiotik jsou infekční onemocnění bakteriálního a fungálního původu; často se však též podávají jako prevence proti druhotné nákaze např. v případech těžších viróz. Antibiotika vykazují v řadě případů pozoruhodnou antimikrobiální aktivitu, a proto byla v počátcích svého používání ve 40. a 50. letech považována za zázračné a všemocné léky. Postupem doby se však objevily mnohé

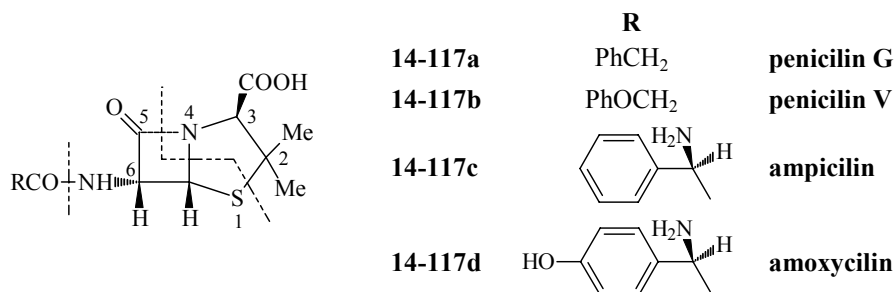
problémy provázející jejich nasazení. Řada pacientů vykazuje alergickou reakci na některá antibiotika (nejčastěji na peniciliny). Hlavní problém však představuje vznik rezistence mikroorganismů vůči antibiotikům. Antibiotika (podobně jako ostatní antimikrobiální léčiva) působí na mikroorganismy některým z mechanismů zmíněných v úvodu kap. 14. Detailní popis těchto procesů přesahuje rámec této publikace. Pro podrobnější informace odkazujeme čtenáře např. na kap. 42 v lit. [1].

Mezi antibiotiky nacházíme látky rozličných strukturních typů; základní strukturní typy uvádíme v následujícím přehledu zároveň s ilustrativními příklady.

14.6.1 β -Laktamová antibiotika

Charakteristickým strukturním rysem těchto antibiotik je β -laktamový kruh kondenzovaný s heterocyklem - např. thiazolidinem (peniciliny), dihydrothiazinem (cefalosporiny a cefamyciny) a thiazolinem (penemy).

Nejdéle používanými antibiotiky jsou peniciliny **14-117** izolované z plísní *Penicillium notatum* nebo *P. chrysogenum*. Ve struktuře **14-117** je schematicky znázorněna biogeneze penicilinů z aminokyselin valinu a cysteinu; proto jsou někdy tato antibiotika označována jako dipeptidová. Z penicilinů doznal největšího rozšíření **penicilin V 14-117b**, především díky své stabilitě, umožňující perorální podání. Z tzv. polosyntetických penicilinů patří k nejznámějším **ampicilin 14-117c** a **amoxycilin 14-117d**. Peniciliny působí jako inhibitory tvorby bakteriální buněčné membrány u grampozitivních bakterií. Rezistentní kmeny bakterií rozkládají peniciliny účinkem enzymu β -laktamasy.



Peniciliny se připravují polosyntetickou cestou (schéma 14.42). Fermentačně připravený penicilin G **14-117a** se hydrolyzuje účinkem penicilin-amidasy na 6-aminopenicilanovou kyselinu (6-APA) **14-118**, která se acyluje chloridy odpovídajících kyselin nebo se kondenzuje přímo s těmito kyselinami pomocí dicyklohexylkarbodiimidu (DCC).

Cefalosporiny 14-119, izolované z hub *Cephalosporium*, obsahují ve své molekule dihydrothiazinový cyklus. Jedná se rovněž o dipeptidová antibiotika biogeneticky odvozená od valinu a cysteinu. Cefalosporiny **14-119** jsou účinné převážně proti gram-negativním bakteriím. Na rozdíl od penicilinů bývají odolné vůči β -laktamase. Jejich spektrum účinků a stabilita však závisí na typu substituce. Příprava většiny cefalosporinů **14-119** je obdobná přípravě penicilinů **14-117**. Fermentačně získaný **cefalosporin C 14-119a** se enzymaticky hydrolyzuje na 7-aminocefalosporanovou kyselinu (7-ACA) **14-120**, jejíž acylací (analogicky jako v případě penicilinů **14-117**) lze připravit požadovaný cefalosporin

14-119. 3-Methylderiváty, jako např. **cefalexin 14-119b** a **cefadroxil 14-119c**, se připravují z příslušných methylesterů penicilin-S-oxidů **14-121** expanzí kruhu (schéma 14.43).

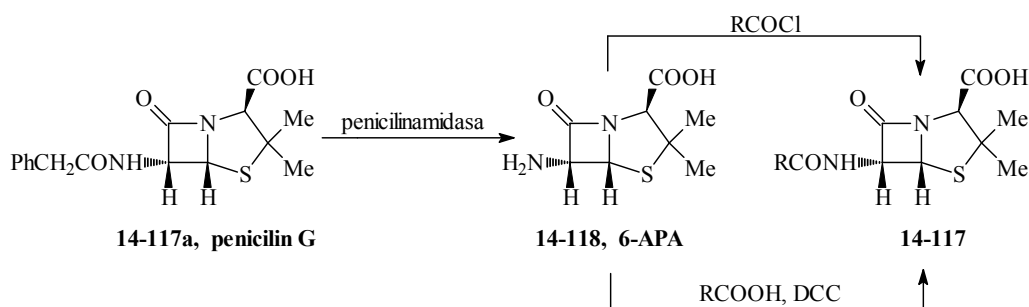


Schéma 14.42 Syntéza penicilinových antibiotik

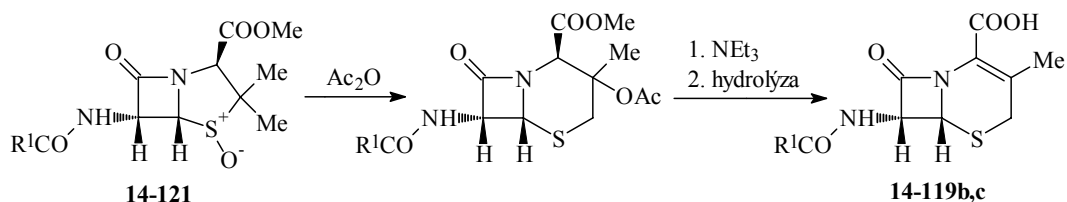
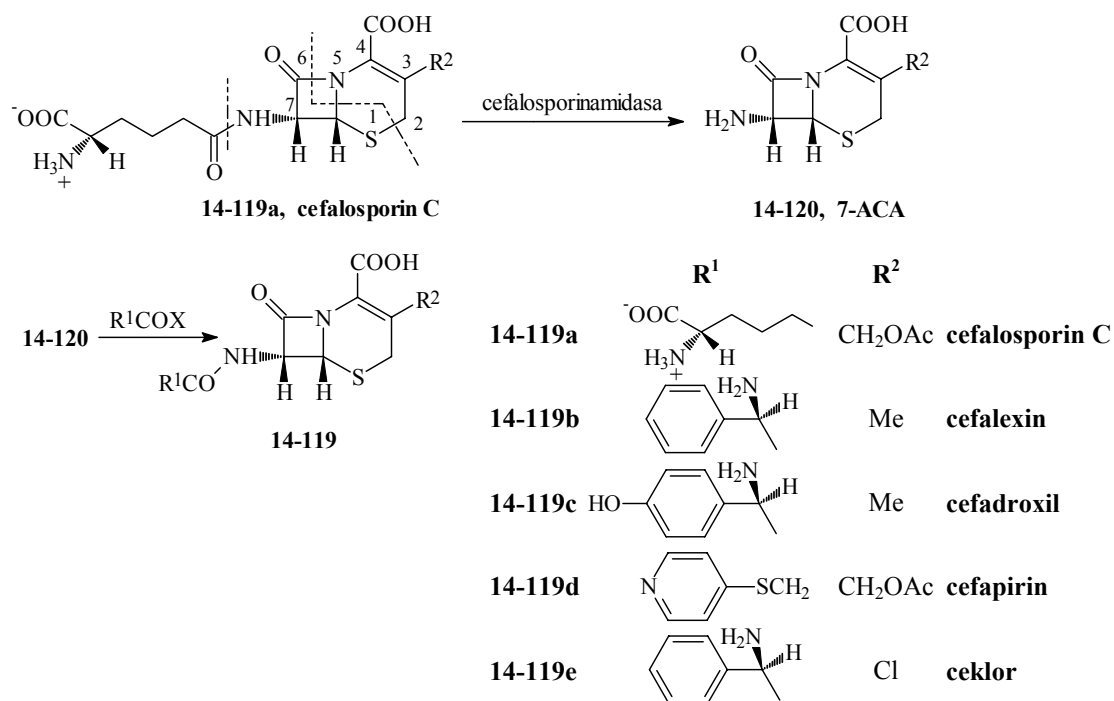
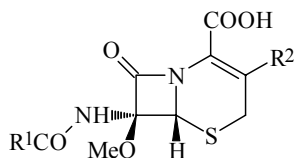


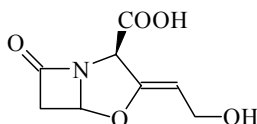
Schéma 14.43 Syntéza cefalosporinových antibiotik

Cefalosporinům **14-119** jsou podobné **cefamyciny 14-122** produkované houbami rodu *Streptomyces*; od cefalosporinů **14-119** se liší přítomností methoxyskupiny v poloze 7.



14-122, cefamyciny

Klavulanová kyselina 14-123 izolovaná ze *Streptomyces clavuligerus* vykazuje široké spektrum účinků, avšak nízkou aktivitu. Je však silným inhibitorem β -laktamasy, a proto vykazuje výrazný synergický účinek při podávání s antibiotiky citlivými vůči uvedenému bakteriálnímu enzymu (peniciliny, některé cefalosporiny).



14-123, klavulanová kyselina

14.6.2 Tetracykliny a anthracykliny

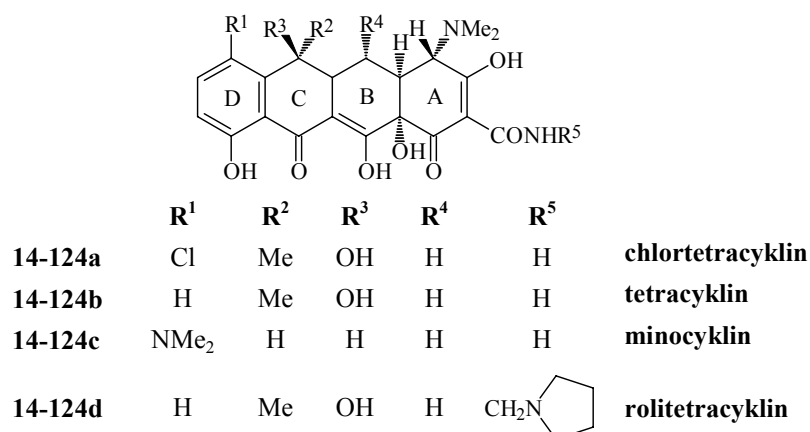
Tetracykliny produkované houbami rodu *Streptomyces* jsou deriváty částečně hydrogenovaného naftacenu. Jedná se o antibiotika se širokým spektrem účinků. Působí proti grampozitivním i gramnegativním bakteriím, spirochetám¹, rickettsiím² a chlamydiím³. Tetracykliny však vykazují i celou řadu nežádoucích vedlejších účinků; k nejzávažnějším patří deformace kostí a zubů někdy i inhibice jejich růstu. Z tohoto důvodu je nevhodné jejich dlouhodobé podávání dětem mladším 6 let nebo těhotným ženám.

Prvním objeveným a do praxe zavedeným tetracyklinem byl **chlortetracyklin 14-124a**. Z polosyntetických derivátů je to např. **tetracyklin 14-124b**. Z novějších generací jmenujme alespoň **minocyklin 14-124c** a **rolitetracyklin 14-124d**.

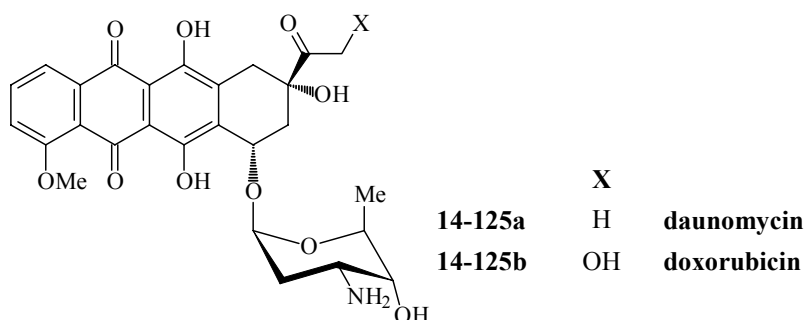
¹ Spirochety jsou bakterie charakteristického spirálovitého tvaru. Patrně nejznámější z nich je *Treponema pallidum*, původce syfilidy.

² Rickettsie (*Rickettsia*) je rod velmi malých gramnegativních bakterií. Pro člověka jsou patogenní. Podobně jako viry jsou intracelulárními parazity a nemohou existovat bez hostitelské buňky. Způsobují např. skvrnitý tyfus, horečku Skalistých hor, balkánskou horečku a další onemocnění.

³ Chlamydie (*Chlamydia*) je rod kulovitých nepohyblivých gramnegativních bakterií. Intracelulární parazité způsobující různé druhy zánětlivých nemocí, z nichž nejnebezpečnější je trachom (zánět spojivek a zjizvení rohovky, které může vést až k oslepnutí).

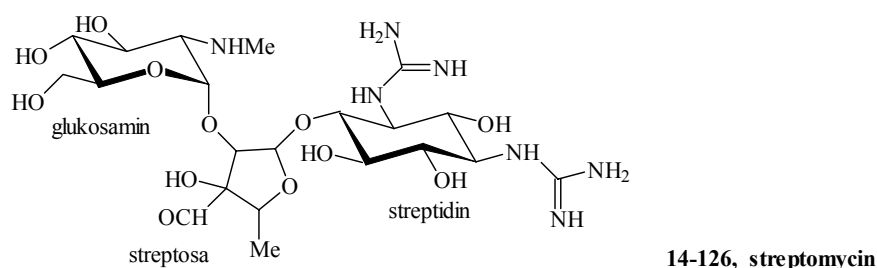


Ke skupině tetracyklinů se řadí i anthracyklinová antibiotika, izolovaná z různých druhů rodu *Streptomyces*. Anthracykliny obsahují ve své molekule kromě derivátu naftalenu (s anthrachinonovým seskupením) též cukernou složku, tzv. daunosamin (3-amino-2,3,6-trideoxy-L-lyxopyranosu). Anthracykliny se používají při léčení různých nádorových onemocnění (odd. 15.3). Významnými zástupci jsou např. **daunomycin 14-125a** a **doxorubicin 14-125b**.



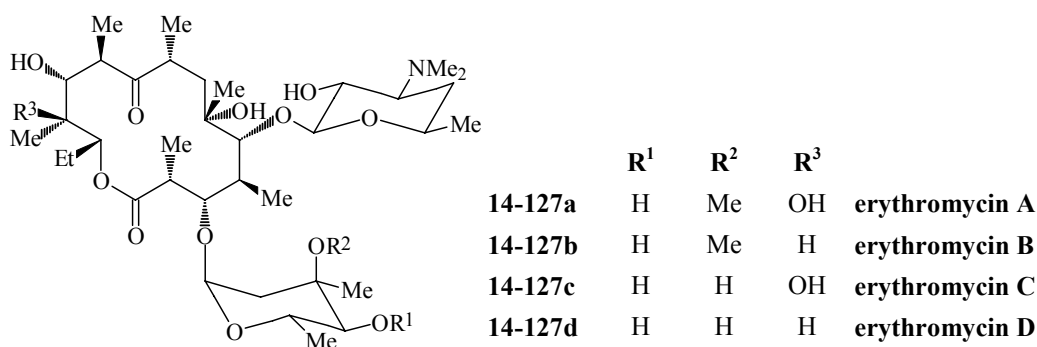
14.6.3 Aminoglykosidy

Nejznámějším zástupcem této skupiny antibiotik je **streptomycin 14-126**, trisacharid obsahující *N*-methyl-L-glukosamin, 3-formyl-5-deoxy-L-lyxosu (streptosu) a tzv. streptidin. Streptomycin je produktem *Streptomyces griseus*; je účinný proti gram-negativním mikroorganismům. Patří k léčivům „první linie“ používaným proti *Mycobacterium tuberculosis* (viz odst. 14.4).

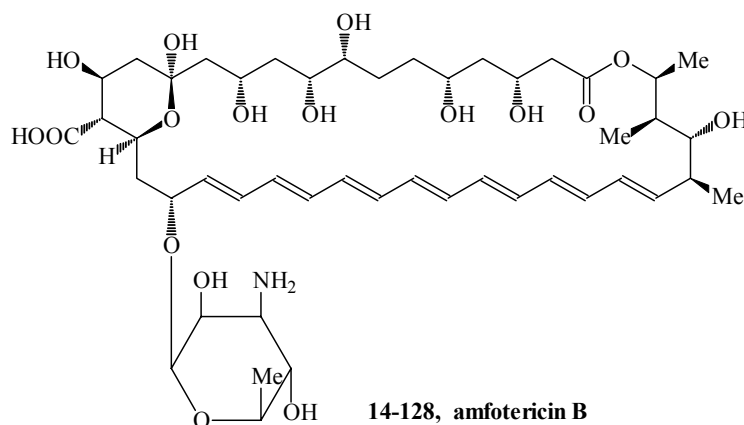


14.6.4 Makrolidy

Makrolidy jsou charakterizovány polyfunkčním makrocyclickým laktonovým kruhem (obsahujícím obvykle 14 až 16 atomů), ke kterému jsou připojeny cukry. K nejvýznamnějším patří **erythromyciny 14-127** ze *Streptomyces erythreus*. Používají se k léčení stafylokokových infekcí rezistentních vůči penicilinu a dále u pacientů s alergií na penicilin.



Amfotericiny, z nichž nejvýznamnější je **amfotericin B (14-128, FUNGIZONE)** produkovaný mikroorganismy *Streptomyces nodosus*, nalezly uplatnění především při léčbě celkových infekcí vyvolaných patogenními houbami (viz odd. 14.3). Aplikuje se většinou intravenózními infúzemi.

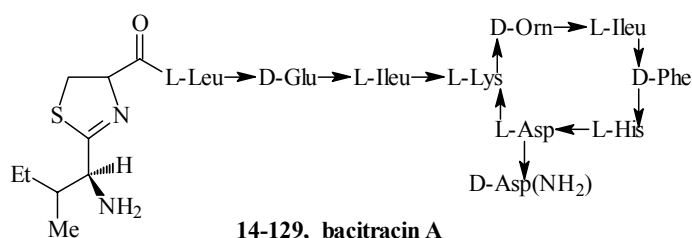


14.6.5 Peptidová antibiotika

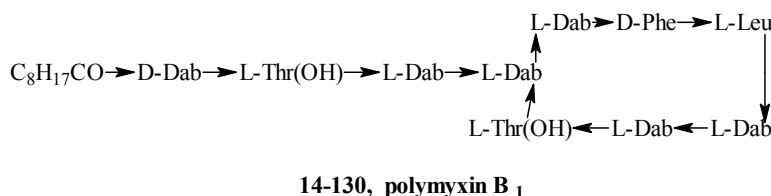
Nízkomolekulární proteiny a oligopeptidy ovlivňují v organismu řadu významných funkcí (viz odd. 17.2). Není tedy příliš překvapující, že četné peptidy účinkují též jako antibiotika. Na rozdíl od peptidových hormonů vykazují jisté odlišnosti.

- Jde výhradně o nízkomolekulární oligopeptidy, jejichž molekulová hmotnost nepřesahuje hodnotu 1500 (srovnej např. s insulinem **17-13**, odst. 17.2.2).
- Peptidová antibiotika často obsahují aminokyseliny, které se obvykle v živočišných a rostlinných proteinech nevyskytují. Výjimkou nebývají ani aminokyseliny řady D.
- Součástí molekuly těchto antibiotik často bývají strukturní jednotky, které nejsou aminokyselinami.
- Prakticky veškerá peptidová antibiotika bývají poměrně rezistentní vůči působení proteolytických enzymů; tato skutečnost je obvykle důsledkem přítomnosti „nepřirozených“ strukturních elementů (D-aminokyseliny apod.).

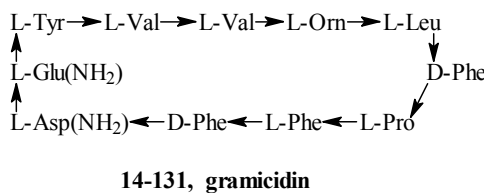
Bacitracin je směsí **bacitracinu A 14-129** s ostatními bacitraciny. Uvedené peptidy byly izolovány z kultury *Bacillus licheniformis*. Zinečnatá sůl bacitracinu je součástí přípravku FRAMYKOIN určeného k zevnímu použití (mast, zásyp).



Různé kmeny *Bacillus polymyxa* produkují **polymyxiny** (označované písmeny A až E), obsahující L- a D-2,4-diaminomáselnou kyselinu (Dab). Z terapeutického hlediska jsou významné pouze polymyxiny B a E, používané především k léčení infikovaných poranění kůže. Ostatní polymyxiny jsou pro vysokou nefrotoxicitu nepoužitelné. Jako ukázkou uvádíme strukturu **polymyxinu B₁ 14-130**.



Gramicidiny produkované kmenem *Bacillus brevis* jsou směsí nejméně čtyř peptidů. Učinkují na grampozitivní a anaerobní mikroorganismy a využívají se převážně k zevní a lokální aplikaci. Hlavní složkou je **gramicidin S 14-131**.



14.6.6 Ostatní antibiotika

Cykloserin (14-132, synonymum **orientomycin**, (*R*)-4-amino-isoxazolidin-3-on, CYCLOSERINE, SEROMYCIN) ze *Streptomyces garyphalus* resp. *Streptomyces orchidaceus* je antibiotikum se širokým spektrem účinku. Působí na grampozitivní i gramnegativní bakterie, včetně mykobaktérií; často se proto používá při léčení tuberkulózy. Přípravuje se výhradně synteticky (schéma 14.44) z hydrochloridu methylesteru D-serinu, který se se reakcí s chloridem fosforečným převede na methyl-2-amino-3-chlorpropanoát. Ten s hydroxylaminem cyklizuje na cykloserin **14-132**.

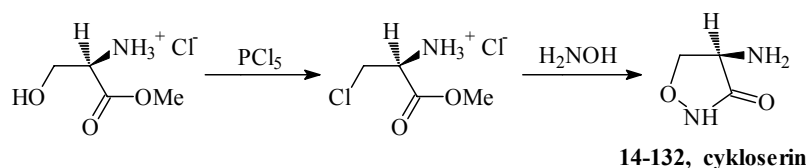
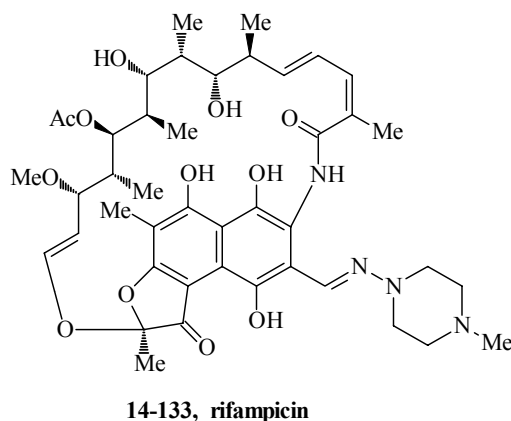
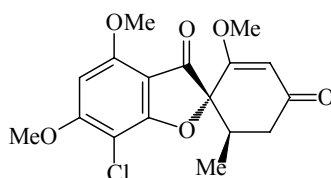


Schéma 14.44 Syntéza cykloserinu **14-132**

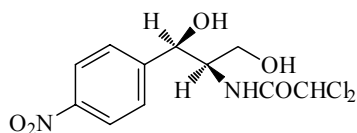
Rifampicin 14-133 je antibiotikum ze skupiny tzv. ansamycinů. Přípravuje se z rifamycinu produkovaného *Streptomyces mediterranei*. Používá jako antituberkulotikum „první linie“ (viz odd. 14.4).



Griseofulvin (14-134, (1*S*-*trans*)-7-chlor-2',4,6-trimethoxy-6'-methylspiro[benzofuran-2(3*H*),1'-[2]cyklohexen]-3,4'-dion, GRICIN, GRISOVIN, GRISEOFULVIN), produkováný plísní *Penicillium griseofulvum* je antifungálním léčivem používaným k léčení dermatomykóz.



Chloramfenikol (14-135, [R-(R*,R*)]-2,2-dichlor-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrofenyl)ethyl]acetamid), původně izolovaný ze *Streptomyces venezuelae*, se po mnoho let používal jako širokospektré antibiotikum účinné proti gram-pozitivním i gramnegativním bakteriím, spirochetám a rickettsiím. Pro celou řadu nežádoucích vedlejších účinků, především na kostní dřeň, je dnes jeho používání prakticky po celém světě zakázáno.



14-135, chloramfenikol

14.7 Antivirotika

Viry jsou nejjednodušší formou života. Jejich „organismus“ tvoří pouze vlákno DNA nebo RNA s proteinovým obalem; proto jsou též někdy nazývány nukleoproteiny. Viry nemají vlastní metabolický a enzymový aparát, a proto jsou se svojí replikací zcela závislé na metabolismu hostitelské buňky. Informaci o syntéze enzymů potřebných pro svoji existenci si nesou ve své DNA (RNA) a tyto enzymy jsou pak syntetizovány v hostitelské buňce. Jedná se tedy o intracelulární parazity.

Virovými chorobami jsou chřipka, spalničky, různé typy oparů vyvolávané tzv. herpetickými viry, hepatitida, vzteklin, dětská obrna, pravé neštovice a mnoho dalších. Od 80. let 20. století se po celém světě hrozivým způsobem šíří syndrom získané imunodeficiency (AIDS¹) vyvolávaný retroviry² HIV³.

Řadu virových onemocnění se podařilo zvládnout imunoterapií (např. pravé neštovice, vzteklinu a dětskou obrnu) a chemoterapie byla donedávna považována za málo nadějnou. Přesto se postupem doby objevila řada chemoterapeutik účinných proti virům. Zejména v posledních letech probíhá v této oblasti intenzivní výzkum v souvislosti s hledáním farmak účinných proti viru HIV.

Antivirová chemoterapeutika mohou zabránit rozmnožování virů a jejich šíření různými mechanismy. Prvním z nich je inhibice procesu adsorpce viru na buňku a jeho průniku přes buněčnou membránu. Tímto způsobem působí bazické deriváty adaman-tanu, jako je např. **amantadin (7-169, 1-adamantanaminium-chlorid, VIROFRAL, VIREGYT)**. Předpokládá se, že pro spojení viru s buněčnou membránou a její překonání jsou nezbytné nižší hodnoty pH při povrchu membrány. Bazický amantadin **7-169** adsorbovaný na buněčných membránách hodnotu pH při jejich povrchu zvyšuje, a tak brání průniku virů do buňky. Uvedený předpoklad je v souladu se skutečností, že

¹ Z angl. *Acquired Immunodeficiency Syndrom*.

² Retroviry jsou RNA viry obsahující enzym RNA-transkriptázu. Při infekci retrovirem přepisuje reverzní transkriptáza virovou RNA do komplementárního vlákna DNA za vzniku hybridu RNA-DNA. Enzym poté odbourá původní RNA a replikuje vzniklou jednovláknovou DNA za vzniku dvoušroubovice DNA, která pak již řídí zbytek virové infekce.

³ Z angl. *Human Immunodeficiency Virus*.

bazické deriváty adamantanu jsou vhodné spíše k profylaxi některých virových onemocnění než k jejich léčení. Amantadin **7-169** působí proti viru chřipky typu A (nikoliv však proti typu B, tzv. typu Hong Kong), proti viru zarděnek apod. Syntéza amantadinu **7-169**, který se používá též jako antiparkinsonikum, je popsána v odd. 7.6.

Další velkou skupinu antivirových látek tvoří látky inhibující syntézu nukleových kyselin virů. Jedná se o různé strukturní modifikace nukleových bází a především nukleosidů, které mají pozměněnou strukturu báze nebo cukerné složky. Dojde-li k zabudování atypického nukleosidu, působícího jako antimetabolit¹, do virové DNA (RNA), ztrácí parazit schopnost replikace. Naskytá se samozřejmě otázka, zda tyto antimetabolity nejsou nebezpečné též pro pacienta, neboť mohou stejným mechanismem inhibovat rovněž syntézu lidské DNA. Vysvětlení podává schéma 14.45, popisující princip účinku antivirových acyklovirů (viz dále) na herpetické viry. Je zřejmé, že se jedná se o „kineticky“ řízené selektivní působení farmaka vůči virové DNA. Antivirových, která tuto selektivitu nemají, lze používat pouze lokálně.

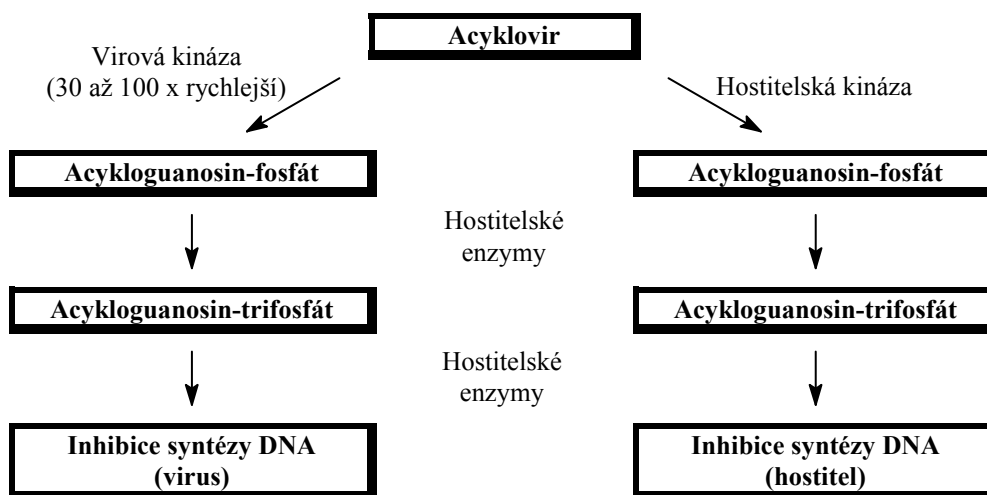


Schéma 14.45 Princip inhibice virových nukleových kyselin

Počet syntetizovaných a testovaných analogů nukleosidů se dnes pohybuje snad v řádu tisíců. V následujícím přehledu uvádíme ukázky v klinické praxi užívaných antivirových látek na bázi nukleosidových antimetabolitů.

Idoxuridin (14-136a, 2'-deoxy-5-joduridin, HERPLEX) a **trifluridin (14-136b, 2'-deoxy-5-(trifluormethyl)uridin, VIROPTIC)** se používají při léčbě herpetických onemocnění, zejména při napadení oční rohovky virem *Herpes simplex*. Jeden ze syntetických postupů vedoucích k látkám uvedeného typu je znázorněn ve schématu 14.46. 5-Substituovaný uracil se po acetylaci dusíku v poloze 1 převede reakcí s hydrargyrium-acetátem na organortuťnaté činidlo **14-137**. Látka **14-137** reaguje s 3',5'-di-*O*-tosyl-2'-

¹ Antimetabolity jsou strukturně obměněné přirozené metabolity, které jsou schopné interakce s příslušným enzymem nebo enzymovým systémem. Mohou tedy vstoupit do metabolické cesty jako alternativní substráty, a tak tuto cestu zablokovat buď inhibicí některého enzymu nebo syntézou nefunkčních produktů.

-deoxyribosylchloridem¹ **14-138** (připraveným z 2'-deoxyribosy reakcí s chlorovodíkem a následnou tosyací) za vzniku *N*-glykosidu **14-139**. Posledním stupněm syntézy je deprotektce hydroxylových skupin v polohách 3' a 5'.

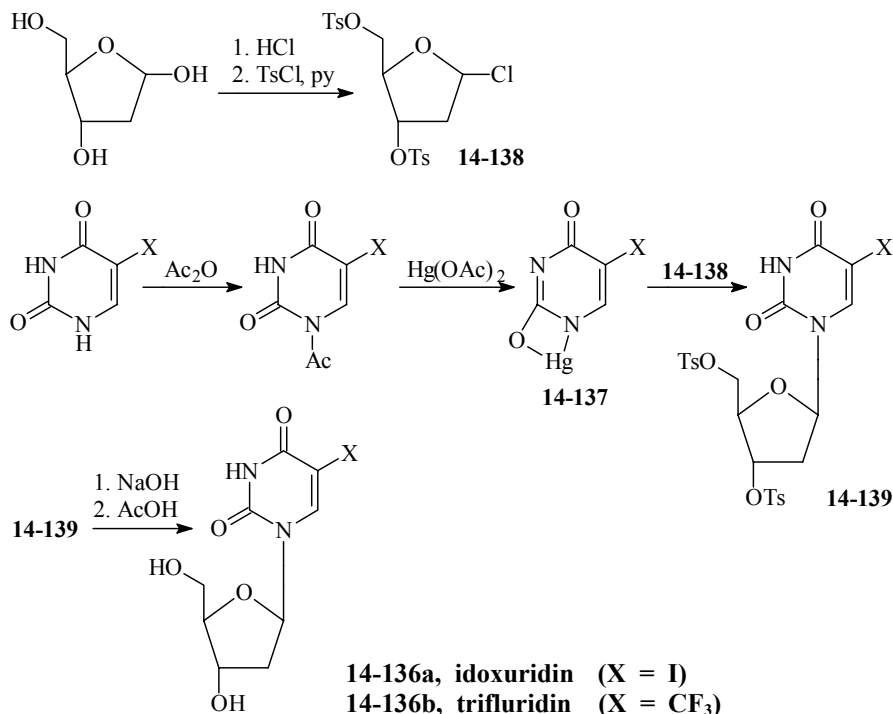


Schéma 14.46 Syntéza idoxuridinu **14-136a** a trifluridinu **14-136b**

Aciklovir (14-140a, 2-amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6*H*-purin-6-on, HERPESIN, ZOVIRAX) a **ganciklovir (14-140b, 2-amino-1,9-dihydro-9-[[2-(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl]-6*H*-purin-6-on, CYMEVEN, CYTOVEN)** jsou příklady tzv. acyklických analogů nukleosidů, ve kterých je k bázi vázán polyol simulující větší nebo menší část cukerného kruhu. První z uvedených acyklických analogů guanosinu se působí proti herpetickým virům, včetně jejich genitální formy (HSV-2). Ganciklovir **14-140b** je výrazně účinnějším antivirotem, má však rovněž vyšší toxicitu, a proto se používá pouze v případě život ohrožujících infekcí cytomegaloviry² a dále u pacientů s defektem imunity (AIDS, deficit imunity po podávání cytostatik³ apod.).

Z řady popsaných syntéz acikloviru **14-140a** a gancikloviru **14-140b** uvádíme postupy, jejichž klíčovým stupněm je kondenzace *N*²,9-diacetylguaninu (**14-141**) s odpovídajícím „aktivním“ formaldehydem - chlormethyletherem **14-142** resp. (acetoxymethyletherem **14-143**).

¹ Hydroxyskupiny v polohách 3 a 5 mohou být chráněny i jinými skupinami, např. 4-nitrobenzoylovou.

² Cytomegaloviry (z řeckého *kytos* = buňka a *megas* = veliký) vytvářejí v tkáních obrovské buňky (cytomegalie).

³ Cytostatika (z řeckého *statikos* = stavící) jsou látky zastavující růst a dělení buněk, zejména nádorových; viz kap. 15.

methyl)glycerolem **14-143** (schéma 14.47). *N*²,9-Diacetylguanin (**14-141**) se získá acetylací guaninu acetanhydridem v dimethylformamidu.

Chlormethylether **14-142** se připraví z ethylenglykolu jeho acylací benzoylchloridem a následnou reakcí s formaldehydem a chlorovodíkem. Posledním stupněm syntézy acikloviru **14-140a** je deprotektace aminoskupiny v poloze 2 a primární hydroxyskupiny v „cukerné“ části molekuly methylaminem (schéma 14.47).

(Acetoxymethyl)glycerol **14-143** se připraví z chlormethyloxiranu (epichlorhydrinu) následujícím sledem reakcí: nukleofilní atak benzylalkoholem, převedení di-*O*-benzylglycerolu **14-144** na chlormethylether reakcí s paraformaldehydem v přítomnosti chlorovodíku a substituce chloru acetátem. Kondenzace *N*²,9-diacetylguaninu (**14-141**) s (acetoxymethyl)glycerolem **14-143** se provádí v kyselém prostředí. Následuje hydrogenolýza benzylových skupin a deprotektace aminoskupiny v poloze 2 účinkem amoniaku (schéma 14.47).

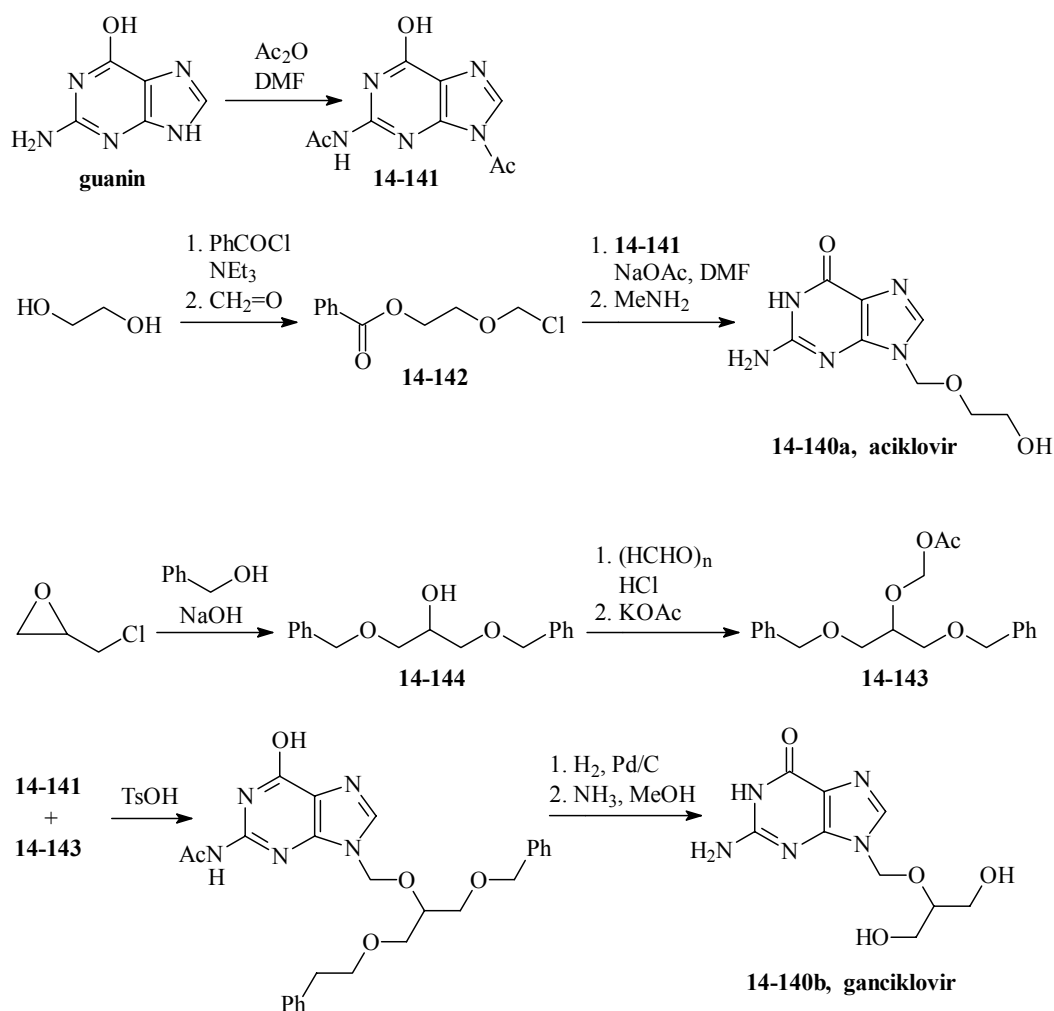


Schéma 14.47 Syntéza acikloviru **14-140a** a gancikloviru **14-140b**

Hámpel F., Paleček J.: *Farmakochemie*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2002. **ISBN 80-7080-495-5**
Knihu lze objednat ve vydavatelství VŠCHT Praha, <http://vydavatelstvi.vscht.cz>, e-mail: vydavatelstvi@vscht.cz, tel.: 220 443 21

$$\begin{array}{c} \text{OEt} \\ | \\ \text{EtO}-\text{P}-\text{OEt} \\ | \\ \text{OEt} \end{array} \xrightarrow{\text{ClCOOEt}} \left[\begin{array}{c} \text{OEt} \\ | \\ \text{EtO}-\text{P}^+-\text{COOEt} \\ | \\ \text{Et}-\text{O}^- \\ | \\ \text{Cl}^- \end{array} \right] \xrightarrow{-\text{EtCl}} \begin{array}{c} \text{OEt} \\ | \\ \text{EtO}-\text{P}-\text{COOEt} \\ || \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{NaOH}} \begin{array}{c} \text{O}^- \text{Na}^+ \\ | \\ \text{Na}^+ \text{O}^- - \text{P} - \text{COO}^- \text{Na}^+ \\ || \\ \text{O} \end{array}$$

14-146 **14-145, foskarnet**

Pandémie AIDS¹ vyvolala intenzivní výzkum zaměřený jednak na poznání životního cyklu retroviru HIV, který tuto smrtelnou chorobu způsobuje, jednak na hledání možností, jak do tohoto cyklu zasáhnout s cílem vyléčit chorobu nebo alespoň potlačit její klinické příznaky a prodloužit dobu její latence (tj. od okamžiku nákazy do manifestace klinických příznaků). Žádné z léčiv, které jsou v současnosti dispozici, není schopné AIDS vyléčit.

HIV napadá CD4 T-lymfocyty² a makrofágy³. Po době latence trvající v průměru 10 let dojde v důsledku poklesu počtu CD4 T-lymfocytů k takovému snížení imunity organismu, že není schopen se vypořádat s oportunními infekcemi⁴ a patogeny. Tehdy propuká klinické stadium AIDS, pro něj je typický výskyt četných infekcí a tumorů, a které po několika letech končí smrtí.

¹ Podle údajů Světové zdravotnické organizace zemřelo na světě v r. 1998 v důsledku AIDS přibližně 2,28 milionu osob. AIDS se tak mezi chorobami dostal na čtvrté pořadí v počtu úmrtí (po ischemické chorobě, mozkové mrtvici a akutních infekcích dýchacího systému). Odhaduje se, že je ve světě virem HIV nakaženo celkem 33,4 milionů osob.

² Imunitu organismu zajišťují poměrně složitým mechanismem (podrobnosti uvádí např. lit. [1]) různé lymfocyty (druh bílých krvinek). Zjednodušeně lze konstatovat, že tzv. B-lymfocyty produkují specifické protilátky, které se váží na antigenní částice - cizorodé proteiny a sacharidy, které jsou součástí např. virů a cizích nebo nádorových buněk, a navodí jejich precipitaci, inaktivaci (např. viru), lýzu (roztuštění) vlastních poškozených buněk apod. T-lymfocyty se podle charakteristických strukturních znaků na svém povrchu (rozlišitelných např. pomocí monoklonálních protilátek) označují písmeny CD (*clusters of differentiation*) a identifikačním číslem. Některé T-lymfocyty působí samy cytotoxicky (např. na nádorové buňky), jiné mají regulační úlohu a ovlivňují v B-lymfocytech tvorbu protilátek.

³ Makrofág je druh bílých krvinek schopný fagocytózy, tj. pohlcení velkých částic (cizorodých částic, rozpadlých tkáňových buněk z vnitřního prostředí organismu apod.).

⁴ Oportunními se rozumí takové infekce, jejichž původce je trvale přítomen v organismu a patogenním se stává pouze za určitých okolností (oslabení, snížení imunity).

HIV se nejprve váže prostřednictvím určitého druhu glykoproteinu k CD4 receptoru T-lymfocyту, spojí se s membránou hostitelské buňky a poté uvolní svoji RNA (jedno vlákno) dovnitř buňky. Enzym reverzní transkriptasa „přepíše“ virovou RNA do odpovídající dvojité šroubovice DNA, která je transportována do buněčného jádra, kde ji enzym integrasa inkorporuje do jaderné chromosomální DNA. Tak vzniká „provirus“ a lymfocyt se stává trvale infekčním. Po určité době latence provirus vyvolá replikaci viru (syntézu virové RNA) a její uvolnění z jádra. V cytoplasmě proběhne syntéza proteinů tvořících obal „nezralého“ viru. Posledním stupněm vývoje HIV je odštěpení části proteinového obalu „nezralého“ viru účinkem enzymu HIV proteasy a uvolnění takto vzniklých nových infekčních virů z buňky.

V současné době se k léčení infekci HIV používají kombinace několika léčiv (tzv. koktejly) působící různými mechanismy. Tyto „koktejly“ obsahují nukleosidové inhibitory reverzní transkriptasy, integrasy a virové proteinasy.

První skupinu léčiv používaných proti viru HIV tvoří inhibitory reversní transkriptasy. Nejstarším a také nejznámějším léčivem z této skupiny je **zidovudin** (synonymum **azidothymidin**, **14-147**, 3'-azido-3'-deoxythymidin, AZT, RETROVIR). Zidovudin **14-147** potlačením produkce HIV prodlužuje období, ve kterém probíhá onemocnění bez klinických příznaků imunodeficeince. Prodlužuje rovněž dobu života v případech, kdy již došlo k manifestaci příznaků choroby. Připravuje se z thymidinu **14-148**, ve kterém se nejprve ochrání primární hydroxyskupina v poloze 5' trifenylnmethylou (tritylovou) skupinou. Reakcí sekundární hydroxyskupiny v poloze 3' s methansulfonylchloridem (mesylchloridem) se připraví methansulfonát (mesylát) **14-149**. Ten se ftalimidem draselným převede na 5'-O-trityl-2,3'-anhydrothymidin **14-150**. Následuje reakce s azidem sodným a hydrolytické odstranění tritylové skupiny (schéma 14.49).

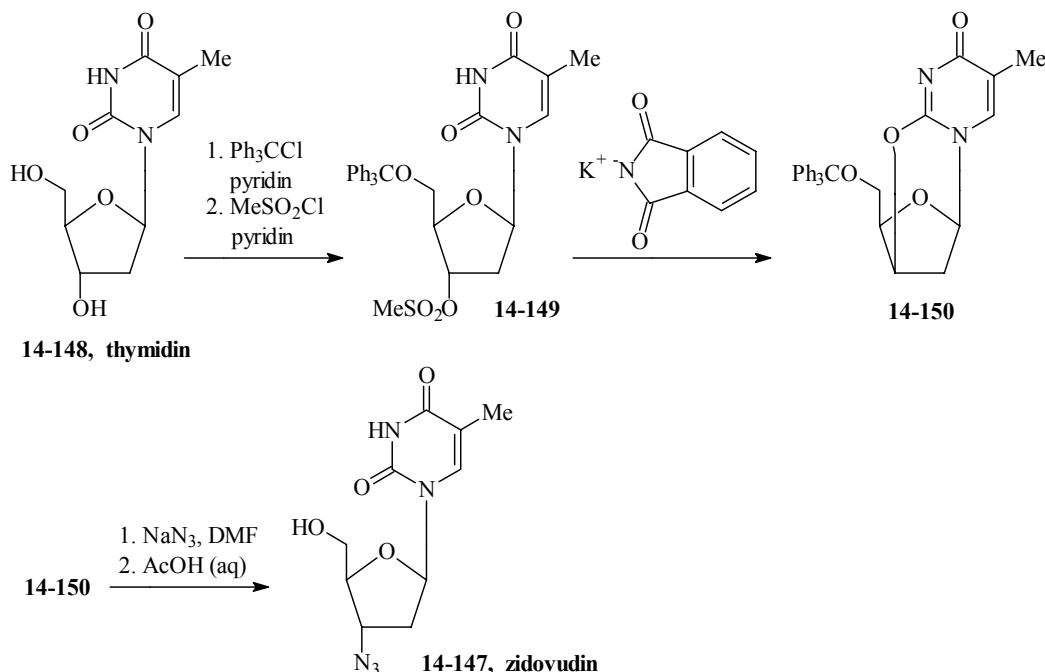


Schéma 14.49 Syntéza zidovudinu 14-147

Po zavedení zidovudinu **14-147** do klinické praxe se objevila celá řada jeho analogů inhibujících rovněž reverzní transkriptasu. Za všechny uvádíme alespoň **stavudin (15-151, 2',3'-didehydro-3'-deoxythymidin, ZERIT)**. Jedna z mnoha jeho popsaných syntéz vychází rovněž z thymidinu **14-148**, který se mesylací obou hydroxyskupin deoxyribosy následovanou reakcí s hydroxidem sodným převede na 3',5'-anhydrothymidin **14-152**. Posledním stupněm syntézy je eliminace alkoxy skupiny v poloze 3' *tert*-butoxidem draselným (schéma 14.50).

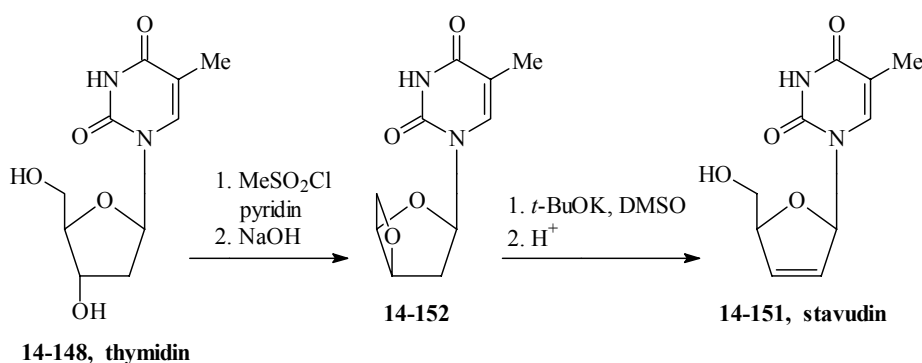


Schéma 14.50 Syntéza stavudinu **14-151**

Nové perspektivní inhibitory reverzní transkriptasy byly připraveny A. Holým a spolupracovníky v Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. Z těchto látek¹ se již dnes některé zavádí do klinické praxe v celé řadě zemí. Jde např. o deriváty adeninu **adefovir (14-152a, 9-[2-(fosfonomethoxy)ethyl]adenin)** a **tenofovir (14-152b, 9-(*R*)-[2-(fosfonomethoxy)propyl]adenin, VIREAD)** a derivát cytosinu **cidofovir (14-153, (*S*)-1-[3-hydroxy-2-(fosfonomethoxy)propyl]cytosin, VISTIDE)**. Uvedené látky (zejména adefovir **14-152a**) jsou rovněž účinné proti viru hepatitidy B.

Adefovir **14-152a** i tenofovir **14-152b** se připravují z adeninu. Ten se reakcí s karbonátem **14-154** převede na alkohol **14-155**, který s diisopropyl-(tosyloxy-methyl)fosfonátem v přítomnosti hydridu sodného poskytne fosfonát **14-156**. Převedení diesteru **14-156** na adefovir **14-152a** resp. tenofovir **14-152b** se provádí brom-trimethylsilanem (schéma 14.51).

Výchozí látkou v syntéze cidofoviru **14-153** je *N*⁴-benzoylcytosin, který reakcí s (*S*)-2-[(trifenylylmethyl)oxy]methyloxiranem poskytne alkohol **14-157**. Další postup je podobný jako v případě přípravy adefoviru **14-152a** a tenofoviru **14-152b** - převedení na fosfonát **14-158** a odstranění chraničích skupin (schéma 14.52).

¹ A. Holý et al: J. Med. Chem. 42, 2064 (1999).

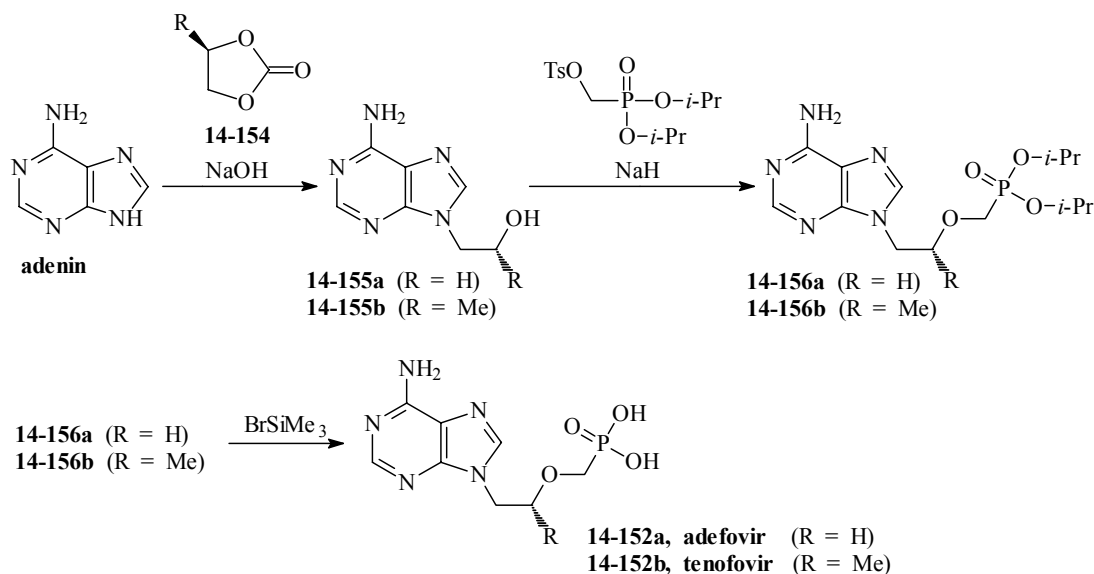


Schéma 14.51 Syntéza adefoviru **14-152a** a tenofoviru **14-152b**

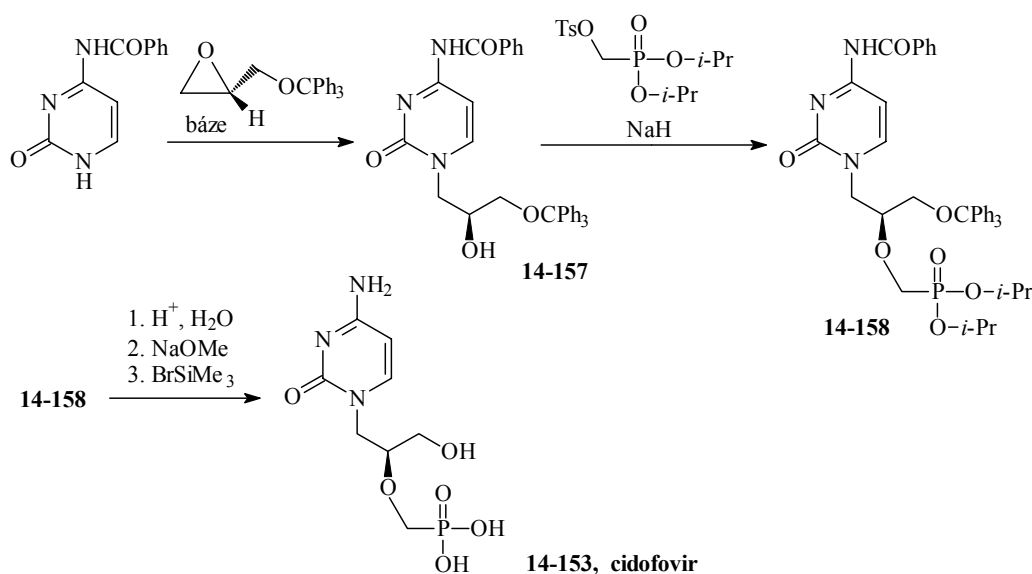


Schéma 14.52 Syntéza cidofoviru **14-153**

Reverzní transkriptasu inhibují i látky, které nemají charakter nukleotidů, jako např. deriváty benzoxazinonu. Prvním povoleným léčivem tohoto typu (schváleno FDA v r. 1999) byl **efavirenz** (**14-159**, (*S*)-6-chlor-4-(cyklopropylethynyl)-1,4-dihydro-4-trifluor-methyl-2*H*-3,1-benzoxazin-2-on, STOCRIN, SUSTIVA). Připravuje se adicí 2-cyklo-propylethynylmagnesiumchloridu na 4-chlor-2-(trifluoracetyl)anilin; takto vzniklý alko-hol **14-160** následně cyklizuje s fosgenem na efavirenz **14-159** (schéma 14.53).

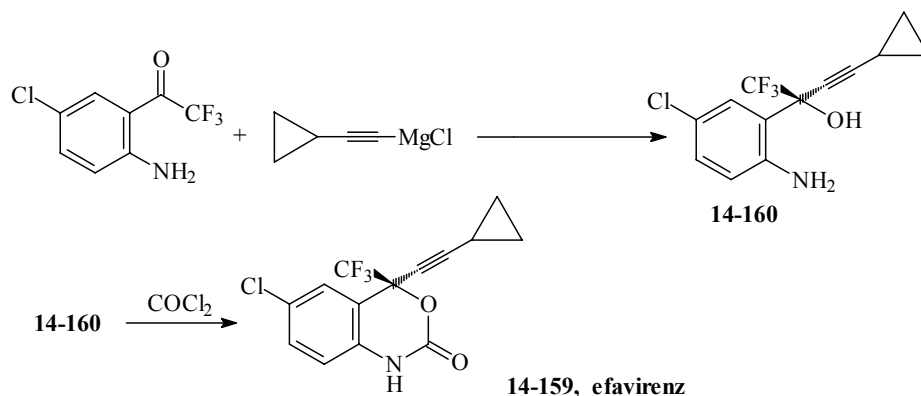
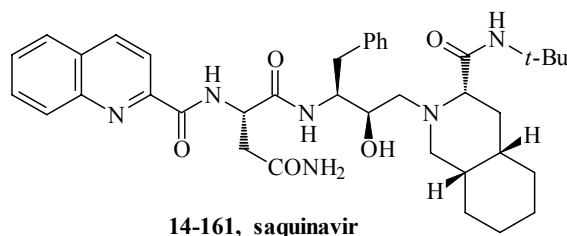


Schéma 14.53 Syntéza efavirenzu **14-159**

Druhou skupinou léčiv používaných v terapii HIV pozitivních osob jsou inhibitory HIV-proteasy. Tento enzym dokončuje životní cyklus HIV odštěpením části proteinového obalu „nezralého“ viru, a tak umožňuje vznik nových infekčních částic. V r. 1995 byl v USA do klinické praxe zaveden **saquinavir** (**14-161**, [3*S*-[2[1*R**(*R**),2*S**]-3 α ,4 α ,8 α]]-*N*¹-[3-[3-[(*terc*-butylamino)karbonyl]oktahydro-2(1*H*)-isochinoliny]-2-hydroxy-1-(fenylmethyl)propyl]-2-[(2-chinolinylnylkarbonyl)amino]butandiamid, INVIRASE). Několik dalších inhibitorů HIV proteasy uvedeného strukturního typu (modifikované dipeptidy obsahující ve své molekule L-asparagin a transformovaný L-fenylalanin) je ve stadiu klinických testů. Mnohastupňová syntéza saquinaviru **14-161** je popsána např. v lit.¹ a v patentech².

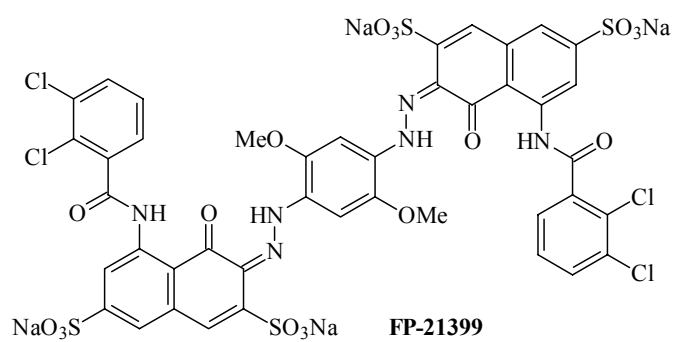
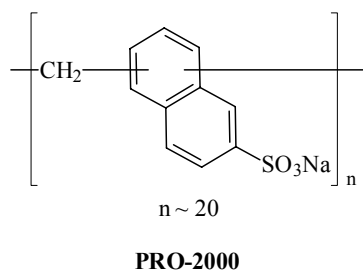


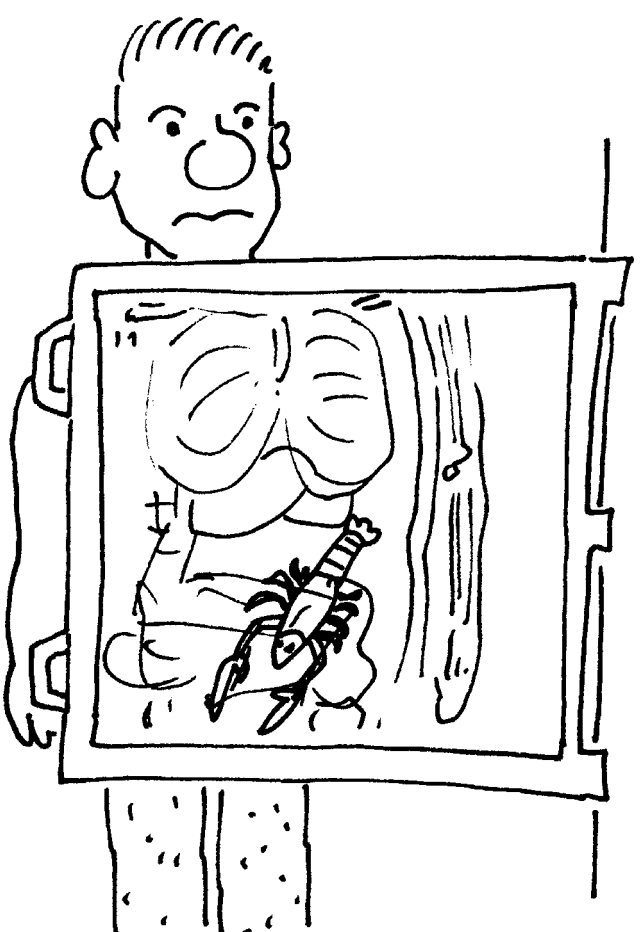
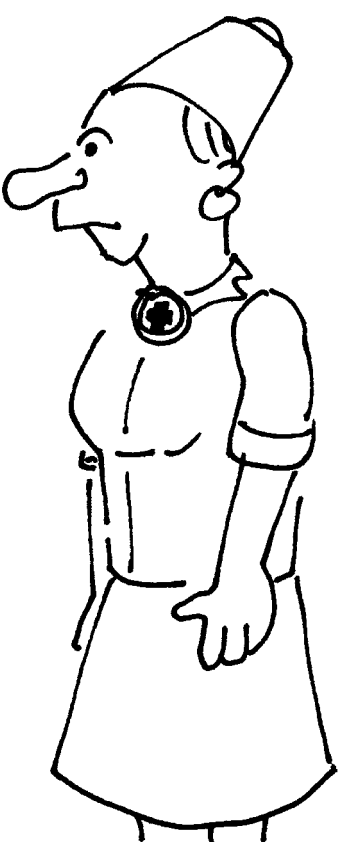
Ve stadiu klinických testů je další generace léčiv proti HIV. Jde o inhibitory interakce virového glykoproteinu (gp120) s povrchem CD4 T-lymfocytu. Předpokládá se, že léčiva tohoto typu by mohla účinkovat jako prevence proti infekcím HIV. Uvádíme dva příklady těchto *no entry for HIV* léčiv. Jde o deriváty naftalensulfonových kyselin označované jako **PRO-2000** a **FP-21399** (lit.³).

¹ K. E. B. Parkes et al: J.Org. Chem. 59, 3656 (1994).

² EP 346 847 (Hoffmann-LaRoche, 1989), EP 432 694 (Hoffmann-LaRoche, 1992), EP 432 695 (Hoffmann-LaRoche, 1990).

³ O. Wallace: Chem. Brit. 36(10), 38 (2000).





15. CYTOSTATIKA¹

Nádorová onemocnění jsou v současné době po chorobách oběhového systému nejčastější příčinou úmrtí v technicky vyspělých oblastech světa.

Nádory (novotvary) vznikají nadměrným a neregulovaným bujením tkáně při současném selhání „dozoru“ imunitního systému, který za normálních okolností atypické buňky odstraňuje. Přestože vznikají z buněk vlastního těla, rostou trvale a bez zřetele k potřebám organismu a vyznačují se tvarovými i funkčními odlišnostmi od normální tkáně. Nádory se dělí na **benigní**² (nezhoubné), které rostou pomalu, bývají přesně ohraničené od normální tkáně a netvoří **metastázy** (sekundární nádory), a na **maligní**³ (zhoubné), které rostou rychle, metastázuje a prorůstáním do okolní tkáně způsobují její destrukci. Termín zhoubné bujení (neoplastická onemocnění, rakovina) zahrnuje široký okruh onemocnění od leukémie (různé typy zhoubného bujení leukocytů⁴) až po celistvé nádory různých tkání a orgánů. Bez ohledu na příčiny vzniku (chemické karcinogeny, fyzikální vlivy, onkogenní viry⁵) je zhoubné bujení ve své podstatě onemocněním buněk, spočívajícím ve ztrátě kontroly nad jejich množením, růstem a diferenciací.

Při léčení nádorů se v závislosti na typu a stadiu onemocnění uplatňuje léčba chirurgická, fyzikální (ozařování), chemoterapie a imunoterapie. Nejčastěji se uvedené terapeutické postupy kombinují. Chemoterapie zhoubných nádorů spočívá v podávání **cytostatik**, tj. látek zpomalujících či zastavujících růst buněk nebo dokonce způsobujících jejich destrukci. Ideální protinádorová látka by měla zcela zničit nádorové buňky, aniž by přitom poškodila buňky normální. Žádná z dosud používaných látek bohužel takové vlastnosti nemá; selektivita jejich účinku je řízena pouze „kineticky“. Nádorové buňky se dělí a rostou rychleji než buňky normální, a proto jsou citlivější vůči zásahu cytostatik. Při chemoterapii zhoubných nádorů jde o hledání kompromisu mezi terapeutickým ziskem a poškozením pacienta toxickými účinky cytostatik. Opakují-li se však léčebné kúry s dostatečnou frekvencí, lze v kombinaci s ostatními léčebnými postupy dosáhnout sestupného trendu počtu maligních buněk a dokonce i trvalého vyléčení. Tato skutečnost je znázorněna na obr. 15.1: svislé čáry na časové závislosti počtu nádorových buněk představují léčebné kúry, čárkovaná čára průběh neléčeného onemocnění. Obrázek zřetelně dokazuje, že včasná diagnóza a kombinovaná léčba zvyšují šanci na přežití.

Podle mechanismu účinku se cytostatika dělí na **alkylační činidla**, **anti-metabolity**, **inhibitory mitózy**⁶ a další. Nejznámější zástupce těchto skupin uvádíme v následujícím přehledu. Jelikož se indikace u jednotlivých látek často prolínají a jelikož se často při léčení nádorových onemocnění aplikuje kombinovaná chemoterapie, zmiňujeme příklady použití uvedených farmak až v závěru kapitoly v tab. 15.1.

¹ Cytostatika (z řeckého *kytos* = buňka a *statikos* = stavící) jsou látky zastavující růst a dělení buněk, zejména nádorových.

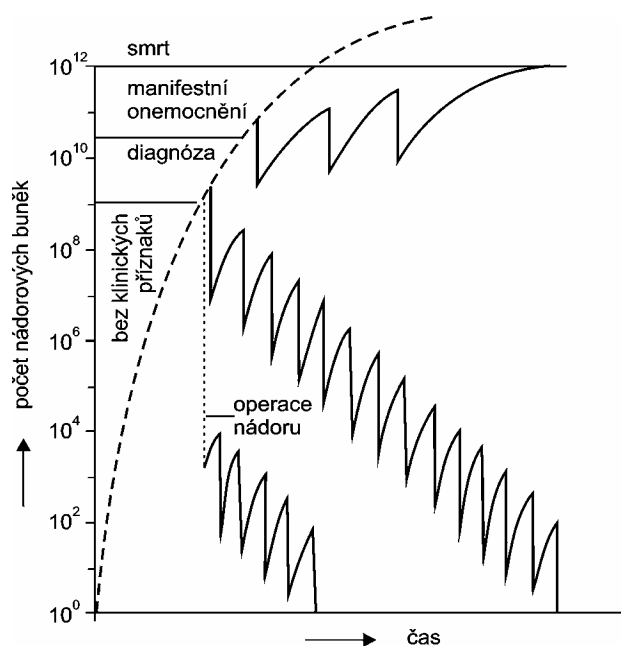
² Lat. *benignus* = neškodný.

³ Lat. *malignus* = zhoubný

⁴ Bílé krvinky (z řeckého *leukos* = bílý a *kytos* = buňka).

⁵ Viry, které jsou schopné za určitých okolností vyvolat zhoubné nádory (z řeckého *onkos* = nádor a *genesis* = vznik, vývoj).

⁶ Dělení buněčného jádra (z řeckého *mitos* = vlákno - podle chromosomů, které jsou při dělení mikroskopicky pozorovatelné a jeví se jako vlákna).



Obr. 15.1 Časový průběh růstu zhoubného nádoru při různých léčebných režimech (Katzung B.: *Základní a klinická farmakologie*. Str. 821. H&H, Praha 1994.)

15.1 Alkylační činidla

Při léčení osob, které byly v průběhu 1. světové války zasaženy yperitem¹ (bis(2-chlorethyl)sulfidem), bylo kromě jiných poškození pozorováno též potlačení růstu buněk lymfatického systému². Toto pozorování podnítilo intenzivní výzkum s podobnými látkami. Bylo zjištěno, že **mechloretoamin** nazývaný též **dusíkatý yperit (15-1**, bis(2-chlorethyl)methanamin, MUSTARGEN), způsobuje výraznou regresi tumorů³ lymfatického systému.

Cytotoxické působení mechloretoaminu **15-1** a analogických látek spočívá v přenesení alkylových skupin na báze DNA. Mechanismus alkylace je znázorněn ve schématu 15.1 na příkladu guaninu v DNA. Jednou molekulou dusíkatého yperitu **15-1** mohou být dokonce propojena obě vlákna dvoušroubovice DNA. Modifikovaná DNA pak přestává plnit svoji funkci.

¹ Yperit, nazývaný někdy též „hořčičný plyn“ (v anglické literatuře *mustard*), je zpuchýřující bojová látka, která byla poprvé použita za první světové války u belgického města Ypres (odtud název).

² Mízní soustava - systém cév, jimiž protéká lymfa, a orgánů odpovědných za imunitu organismu a tvorbou lymfocytů (druh bílých krvinek uplatňujících se především v imunitních procesech).

³ Tumor (z lat. *tumescere* = zduřet) je označení pro zduření, zvětšení, nádor, novotvar.

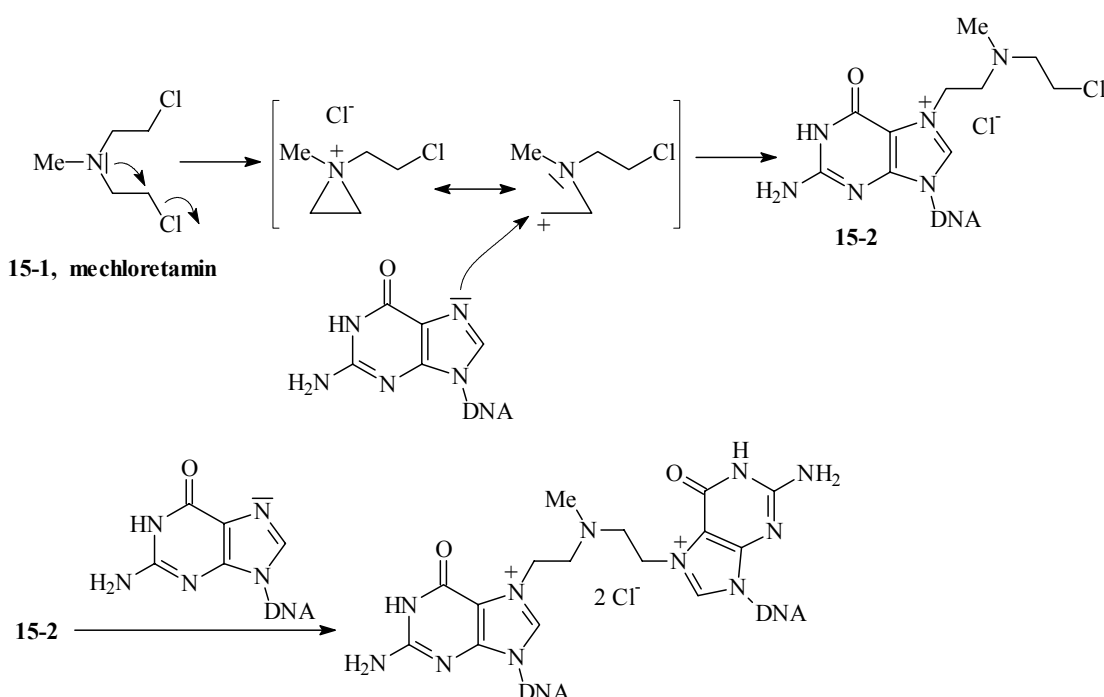


Schéma 15.1 Mechanismus účinku alkylačních činidel

Kromě mechlorethaminu **15-1**, který lze považovat za prototyp cytostatik působících jako alkylační činidla, se používá celá řada jeho analogů. Jako příklady uvádíme **melfalan** (**15-3**, 4-[bis(2-chlorethyl)amino]-L-fenylalanin, ALKERAN), **chlorambucil** (**15-4**, 4-[bis(2-chlorethyl)amino]benzenbutanová kyselina, LEUKERAN) a fosforový analog **cyklofosamid** (**15-5**, *N,N*-bis(2-chlorethyl)tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazafosforin-2-amin-2-oxid, CYCLOSTIN, ENDOXAN).

Syntéza mechlorethaminu **15-1** je velmi jednoduchá (schéma 15.2). Reakcí methylaminu se dvěma molekulami oxiranu se získá *N,N*-bis(2-hydroxyethyl)methanamin, který se chloridem thionylu převede na mechlorethamin **15-1**.

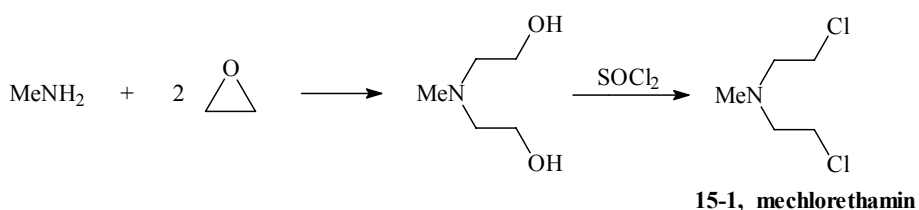


Schéma 15.2 Syntéza mechlorethaminu **15-1**

Výchozí sloučeninou v syntéze melfalanu **15-3** je L-fenylalaninu, ze kterého se nitrací, následnou reakcí s ftalanhydridem (chránění aminoskupiny) a esterifikací připraví ester **15-6**. Redukcí nitroskupiny se získá aminoderivát, který s oxiranem poskytne bis(2-hydroxyethyl)aminoderivát **15-7**. Ten se reakcí s chloridem thionylu převede na bis(2-chlorethyl)derivát **15-8**. Posledním stupněm syntézy je hydrolýza esteru a deprotektce aminoskupiny (schéma 15.3).

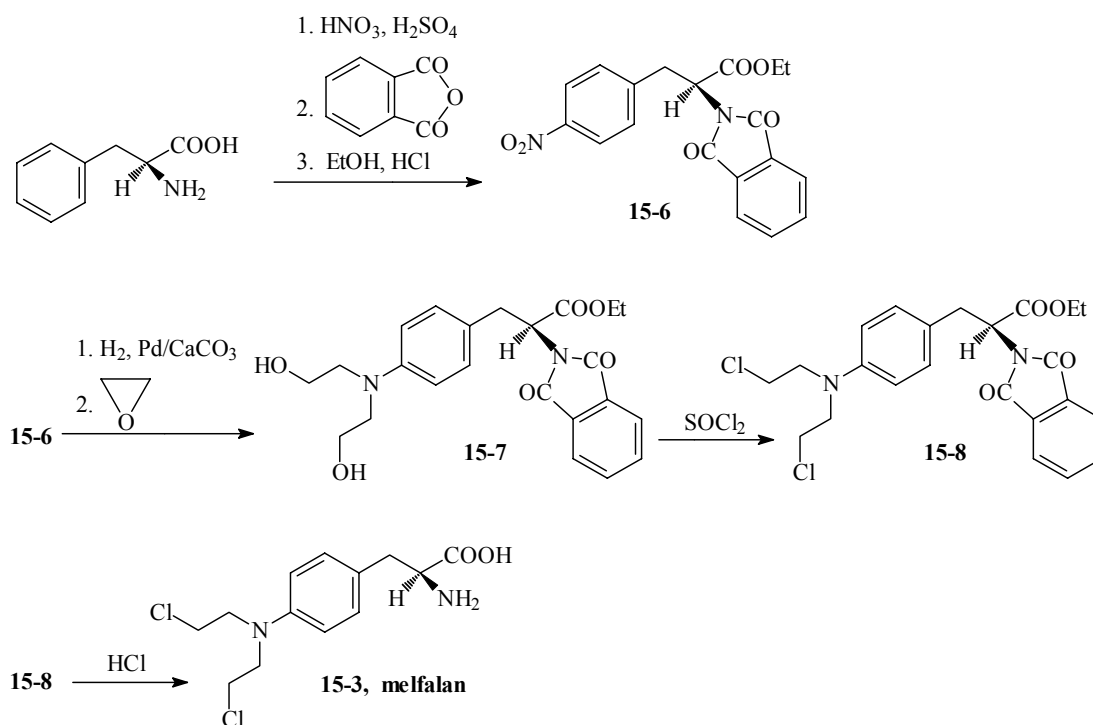


Schéma 15.3 Syntéza melfalanu **15-3**

Syntéza chlorambucilu **15-4** v mnohém připomíná syntézu melfalanu **15-3**. Výchozí sloučeninou je 4-fenylbutanová kyselina **15-9** (dostupná např. Willgerodtovou-Kindlerovou reakcí z butyrofenonu), která nitrací a esterifikací poskytne ester **15-10**. Ten se analogicky jako v případě syntézy melfalanu převede na bis(2-chlorethyl)derivát **15-11**, jehož hydrolýzou se získá chlorambucil **15-4** (schéma 15.4).

Syntéza cyklofosfamidu **15-5** vychází z hydrochloridu bis(2-chlorethyl)aminu, který reakcí s fosforoxytrichloridem v přítomnosti pyridinu poskytne dichlorid kyseliny *N,N*-bis(2-chlorethyl)fosforamidové **15-12**. Ten s 3-aminopropan-1-olem v přítomnosti triethylaminu cyklizuje na cyklofosfamid **15-5** (schéma 15.5).

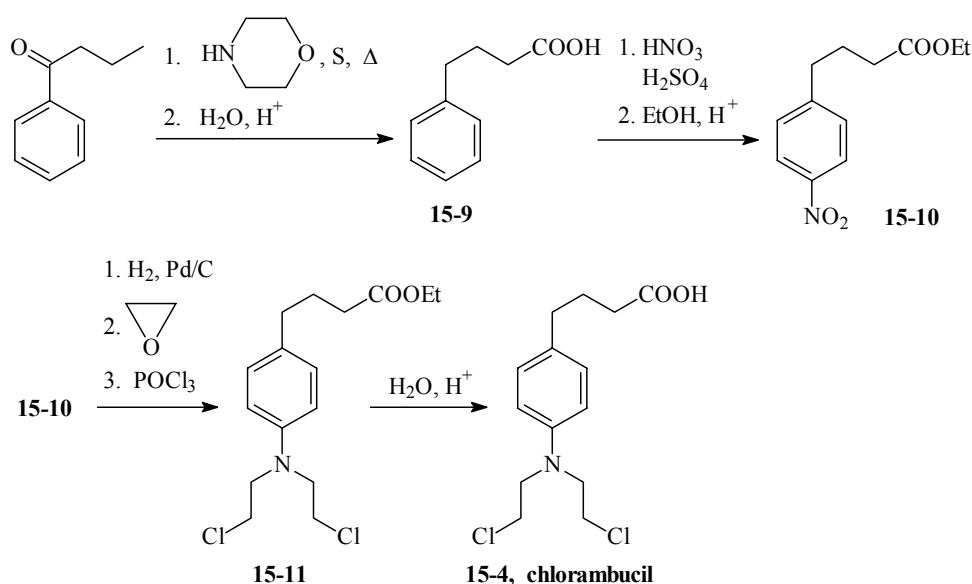


Schéma 15.4 Syntéza chlorambucilu **15-4**

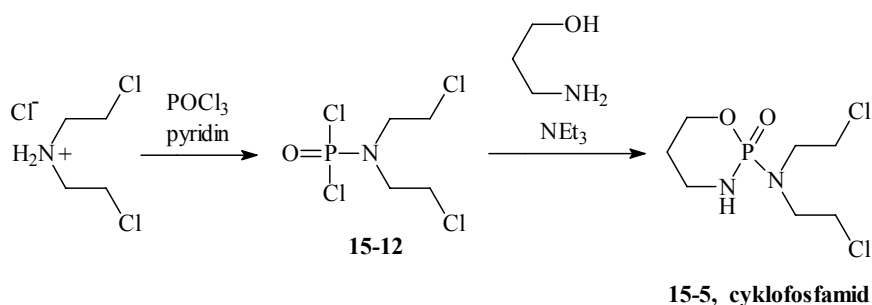


Schéma 15.5 Syntéza cyklofosfamidu **15-5**

Alkylačními činidly jsou i deriváty *N*-nitrosomočoviny. Jako příklad uvádíme **lomustin (15-13)**, *N*-(2-chlorethyl)-*N'*-cyklohexyl-*N*-nitrosomočovina, BELUSTIN, CITO-STAL), **karmustin (15-14)**, *N,N'*-bis(2-chlorethyl)-*N*-nitrosomočovina, CARMUBRIS, BECENUM) a **fotemustin (15-15)**, diethyl-[1-[[[(2-chlorethyl)nitrosamino]karbonyl]-amino]ethyl]fosfonová kyselina, MUPHORAN).

Výchozí látkou v syntéze lomustinu **15-13** je cyklohexylisokyanát, který adicí ethanolaminu poskytne *N*-(2-hydroxyethyl)-*N'*-cyklohexylmočovinu. Ta se převede reakcí s chloridem thionylu na *N*-(2-chlorethyl)-*N'*-cyklohexylmočovinu **15-16**, jejíž nitrosace poskytne lomustin **15-13** (schéma 15.6).

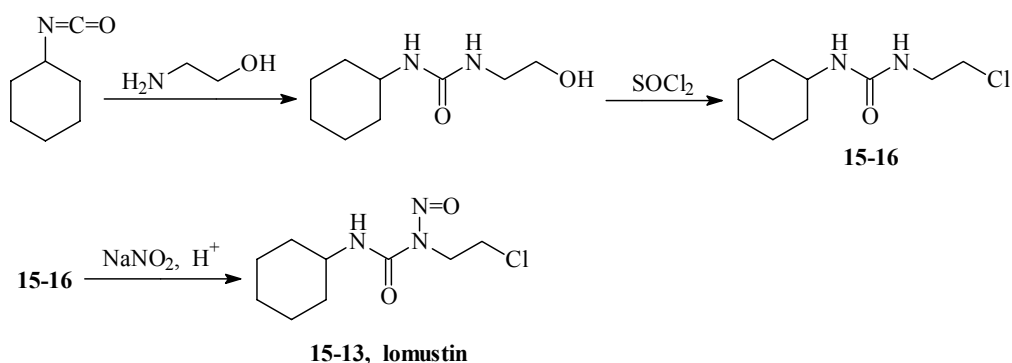


Schéma 15.6 Syntéza lomustinu **15-13**

Karmustin **15-14** se připravuje nitrosací *N,N'*-bis(2-chlorethyl)močoviny **15-17**. Močovinu **15-17** lze získat reakcí aziridinu (produktu intramolekulární nukleofilní substituce v 2-aminoethyl-*p*-toluensulfonátu) s fosgenem. Alternativní syntézu močoviny **15-17** představuje adice 2-chlorethylaminu na 2-chlorethylisokyanát (produkt reakce hydrochloridu 2-chlorethylaminu s fosgenem) (schéma 15.7).

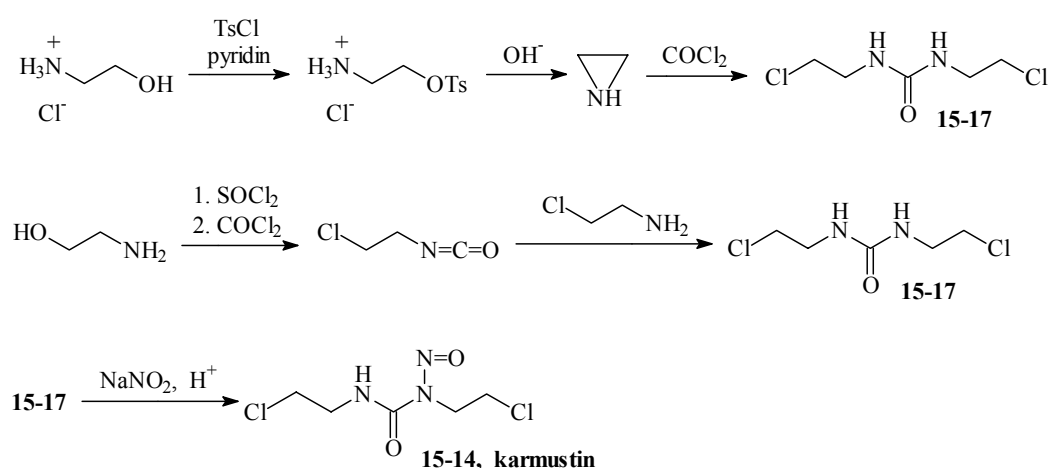


Schéma 15.7 Syntéza karmustinu **15-14**

Výchozí látkou v syntéze fotemustinu **15-15** je diethylester acetylfosfonové kyseliny (**15-18**), který se připraví Arbuzovovou reakcí triethyl-fosfitu s acetylchloridem. Acetylová skupina v esteru **15-18** se hydroxyaminem převede na α -hydroxyiminoethylovou skupinu, která se zredukuje zinkem v kyselině mravenčí na α -aminoethylovou skupinu. Takto vzniklý diethylester kyseliny α -aminoethylfosfonové (**15-19**) reaguje s 2-chlorethylisokyanátem na močovinu **15-20**, jejíž nitrosací se získá fotemustin **15-15** (schéma 15.8).

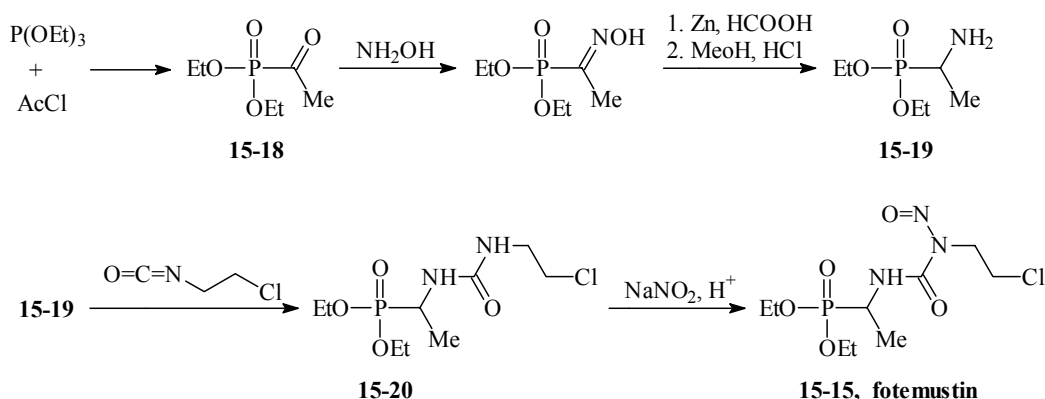


Schéma 15.8 Syntéza fotemustinu **15-15**

Deriváty aziridinu se vzhledem ke své vysoké toxicitě používají v omezené míře. Nejznámějším z nich je **thiotepa** (**15-21**, 1,1',1''-fosfinothioylidyntrisaziridin, THIOTEPA-LEDERLE, ONCO-TIOTEPA). Připravuje se reakcí aziridinu s chloridem thiofosforylu (schéma 15.9).

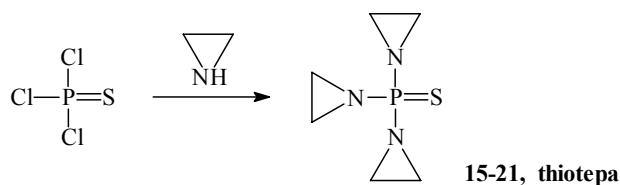


Schéma 15.9 Syntéza thiotepy **15-21**

Busulfan (**15-22**, butan-1,4-diol-dimethansulfonát, MYLERAN, MISULBAN) je účinným alkylačním činidlem (jako ostatně většina esterů alkansulfonových kyselin). Jelikož je bifunkční sloučeninou, může nevratně spojit dvě vlákna DNA kovalentními vazbami podobně jako mechloretoamin **15-1** (viz schéma 15.1). Připravuje se reakcí butan-1,4-diolu s methansulfonylchloridem (schéma 15.10).

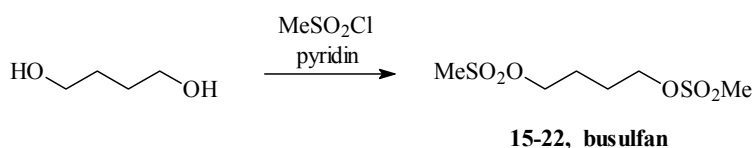


Schéma 15.10 Syntéza busulfanu **15-22**

Významnou a početnou skupinu cytostatik představují komplexy platiny. Mechanismus účinku těchto komplexů není detailně znám, soudí se však, že katalyzují alkylace DNA. V následujícím přehledu uvádíme několik typických zástupců této skupiny cytostatik. K nejstarším z nich patří **cisplatina** (**15-23**, *cis*-diamin-dichlor-

platina (SP-4-2), CISPLATIN, PLATINEX, PLATIDIAM). Její syntéza je uvedena ve schématu 15.11. Výchozí hexachloroplatičitan draselný se nejprve zredukuje hydrazinem na tetrachloroplatnatán draselný a poté se provede série výměn ligandů v koordinační sféře Pt^{2+} : reakcí s jodidem draselným se připraví tetrajodoplatnatán draselný a následně působením vodného amoniaku diamokomplex **15-24**. Z komplexu **15-24** se reakcí s dusičnanem stříbrným připraví diamodiaquokomplex **15-25a**. Poslední výměnou ligandů (vody za chloridové ionty) vznikne cisplatina **15-23**.

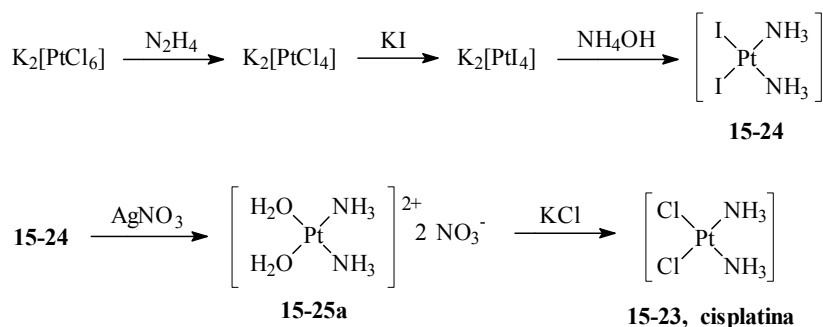


Schéma 15.11 Syntéza cisplatiny **15-23**

Problémy s nefrotoxicitou cisplatiny **15-23** vedly k hledání nových látek s vhodnějšími vlastnostmi. Zástupci druhé generace platinových cytostatik jsou např. **karboplatina** (**15-26**, (SP-4-2)-diamin[1,1-cyklobutandi(karboxyláto-κO)(2-)]platina, CARBOPLAT, PARAPLATIN) a **oxaliplatina** (**15-27**, [SP-4-2-(1R-trans)](cyklohexan-1,2-diamin-N,N')[ethandioáto(2-)-O,O']platina, ELOXATIN, IOHP), používaná zejména v terapii rakoviny tlustého střeva a vaječníků.

Karboplatina **15-26** se připravuje analogicky jako cisplatina **15-23**. Komplex **15-24** se reakcí se síranem stříbrným převede na diamodiaquokomplex **15-25b**, který reakcí s barium-1,1-cyklobutandikarboxylátem poskytne karboplatinu **15-26** (schéma 15.12).

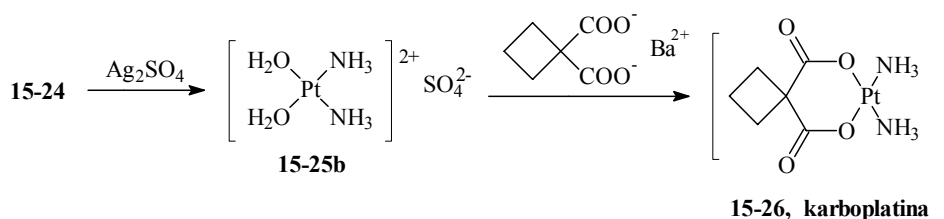


Schéma 15.12 Syntéza karboplatiny **15-26**

Oxaliplatina **15-27** se připravuje z tetrachloroplatnatanu draselného a (1R,2R)-cyklohexan-1,2-diaminu. Vzniklý dichlorokomplex **15-28** se dusičnanem stříbrným převede na diaquokomplex **15-29**. Ten reakcí s kyselinou šťavelovou poskytne oxaliplatinu **15-27** (schéma 15.13).

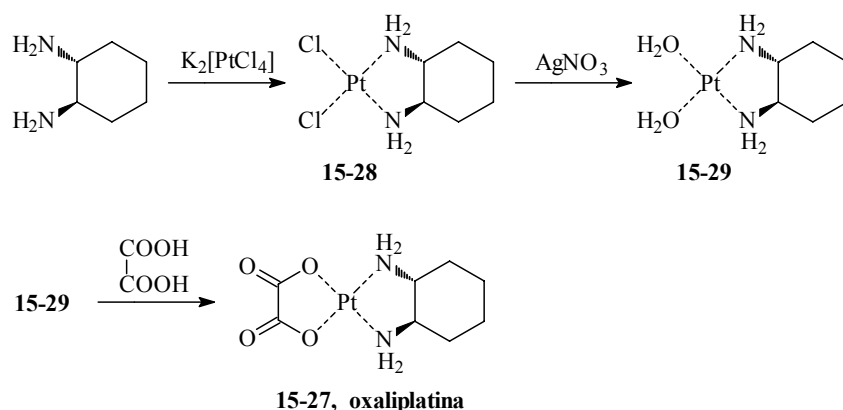
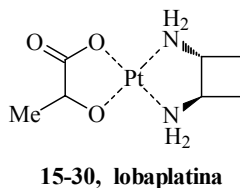


Schéma 15.13 Syntéza oxaliplatiny **15-27**

Analogem oxaliplatiny **15-27** je **lobaplatina (15-30, [SP-4-2-(1*R*-*trans*)]-(cyklobutan-1,2-diamin-*N,N'*)[2-hydroxypropanoáto(2-)-*O,O'*]platina, D19466)**, která je představitelem již třetí generace platinových cytostatik. V porovnání s předchozí generací mají tyto látky nižší toxicitu a vyšší účinnost. Lobaplatina **15-30** se připravuje analogicky jako oxaliplatina **15-27** z tetrachloroplatinatanu draselného, (1*R*,2*R*)-cyklobutan-1,2-diaminu a kyseliny mléčné.



V poslední době byla do klinické praxe zavedena cytostatika na bázi komplexů Pt^{4+} , jako např. **ormaplatina (15-31a, [(±)-(trans)]tetrachlor(cyklohexan-1,2-diamin-*N,N'*)platina, TETRAPLATIN)** a jeho pravotočivá forma **dexormaplatina (15-31b, [(+)-(1*R*,2*R*)]tetrachlor(cyklohexan-1,2-diamin-*N,N'*)platina)**. Uvedené komplexy se připravují z *trans*-cyklohexan-1,2-diaminu a hexachloroplatičitanu draselného. V případě dexormaplatiny **15-31b** se použije (1*R*,2*R*)-cyklohexan-1,2-diamin (schéma 15.14).

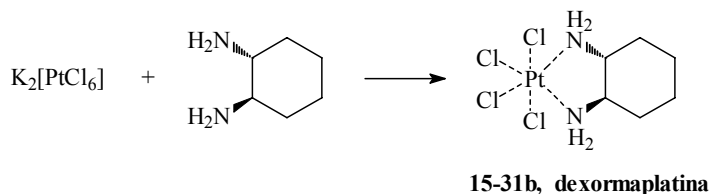


Schéma 15.14 Syntéza ormaplatiny **15-31a** a dexormaplatiny **15-31b**

15.2 Antimetabolity

S pojmem antimetabolit jsme se již setkali v odd. 14.7 u nukleosidových antivirotik. Připomínáme, že se jedná o strukturní analoga přirozených metabolitů, která po vstupu do metabolického procesu jsou schopná některý z jeho stupňů zablokovat. Zatím není jasné, zda existuje nějaká významná metabolická odlišnost, která je společná **všem** nádorovým buňkám a kterou by se tyto buňky lišily od buněk normálních. Ukazuje se však, že pomocí antimetabolitů jsou nejsnáze ovlivnitelné procesy, které vedou k syntéze nukleotidů a nukleových kyselin. Největší význam v terapii nádorových onemocnění mají proto antimetabolity listové kyseliny (kyselina listová účinkuje při biosyntéze pyrimidinových a purinových bazí - viz odst. 16.2.2) a antagonisté pyrimidinových a purinových nukleotidů.

Ukázkou antimetabolitu kyseliny listové (srovnej se strukturou **16-45** v odst. 16.2.2) je **metotrexát (15-32)**, *N*-[4-[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]methylamino]-benzoyl]-L-glutamová kyselina, METHOTREXATE, MAXTREX). Syntéza metotrexátu **15-32** je znázorněna ve schématu 15.15. Nejprve se acyluje aminoskupina L-glutamové kyseliny 4-nitrobenzoylchloridem. Poté se zredukuje nitroskupina a vzniklým aminem se provede reaktivní aminace formaldehydu. Takto připravená *N*-(4-methylaminobenzoyl)-L-glutamová kyselina **15-33** kondenzuje s 2,3-dibrompropanalem a 2,4,5,6-tetraaminopyrimidinem na metotrexát **15-32**; primárně vzniklý produkt kondenzace se aromatizuje jodem.

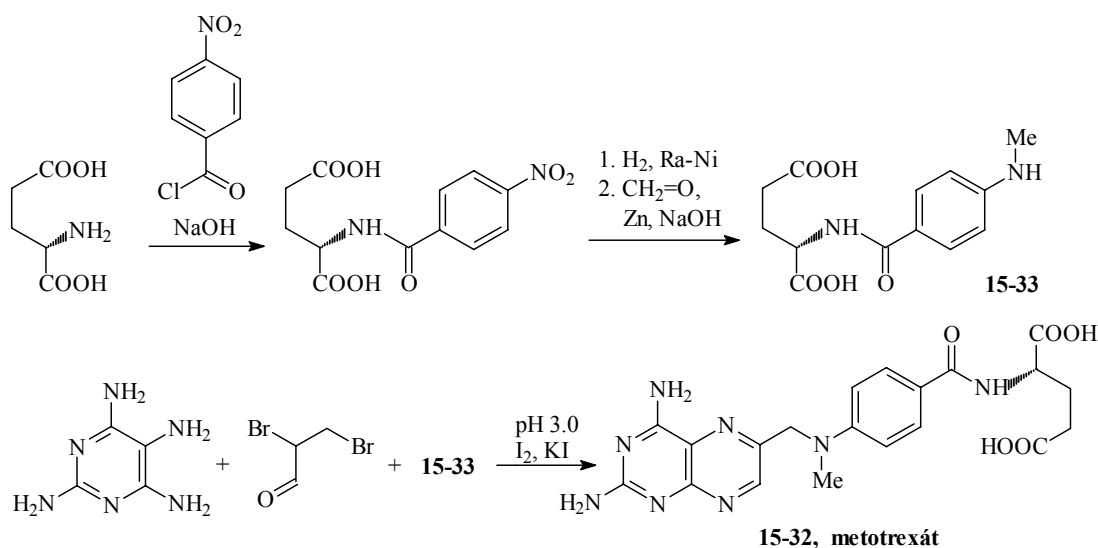


Schéma 15.15 Syntéza metotrexátu **15-32**

Z mnoha antagonistů nukleových bazí a nukleotidů uvádíme pro ilustraci ty nejznámější: **5-fluoruracil (15-34)**, 5-fluorpyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dion, EFUDIX, FLUROBLASTIN), **cytarabin (15-35)**, 4-amino-1-(β-D-arabinofuranosyl)pyrimidin-2(1*H*)-on, ALEXAN, ARACYTIN, CYTOSTAR) a **merkaptopurin (15-36)**, 1,7-dihydropurin-6(6*H*)-thion, PURINETHOL, LEUKERIN).

5-Fluoruracil **15-34** se připravuje kondenzací draselného enolátu ethyl-2-fluor-3-oxopropanoátu **15-37** s *S*-ethylisothiuronium-sulfátem a následnou kyselou hydrolyzou ethylmerkaptoskupiny. Enolát **15-37** se získá Claisenovou kondenzací ethyl-fluoracetátu s ethyl-formiátem (schéma 15.16).

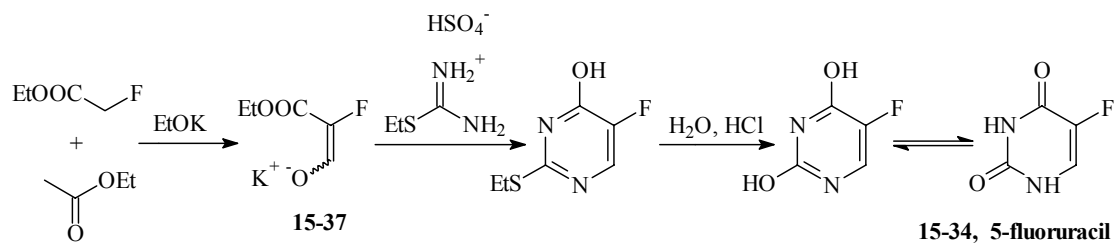


Schéma 15.16 Syntéza 5-fluoruracilu **15-34**

Cytarabin **15-35** se připravuje kondenzací 2,3,5-tri-*O*-benzyl-D-arabinofuranosylchloridu **15-38** s 2,4-dimethoxypyrimidinem (di-*O*-methyluracilem). Vzniklý *N*-glykosid uracilu **15-39** se převede reakcí s amoniakem na *N*-glykosid cytosinu. Posledním stupněm syntézy je deprotektace hydroxylových skupin arabinosy (schéma 15.17).

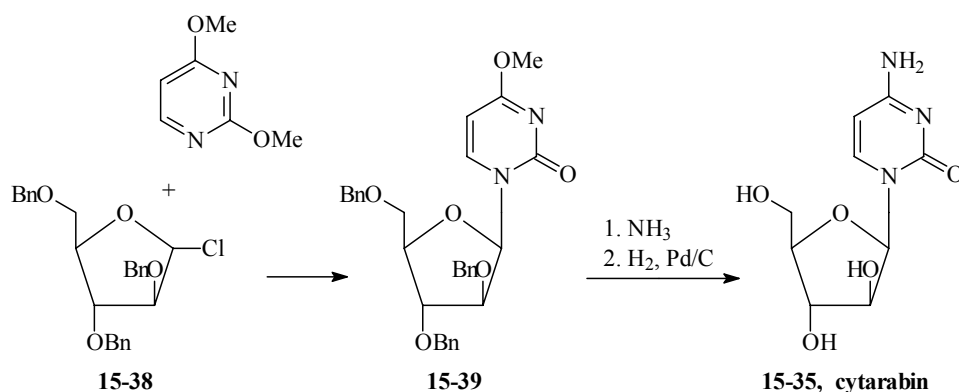


Schéma 15.17 Syntéza cytarabinu **15-35**

Syntéza merkaptopurinu **15-36** začíná vybudováním pyrimidinové části molekuly kondenzací thioinočoviny s ethyl-kyanacetátem. Zavedením aminoskupiny do polohy 5 (nitrosací a redukcí dithioničtanem) a následným hydrogenolytickým odštěpením merkaptoskupiny v poloze 2 se získá 5,6-diamino-4-hydroxypyrimidin (**15-40**). Ten kondenzuje s kyselinou mravenčí na 6-hydroxypurin, který účinkem sulfidu fosforečného přechází na 6-merkaptopurin **15-36** (schéma 15.18).

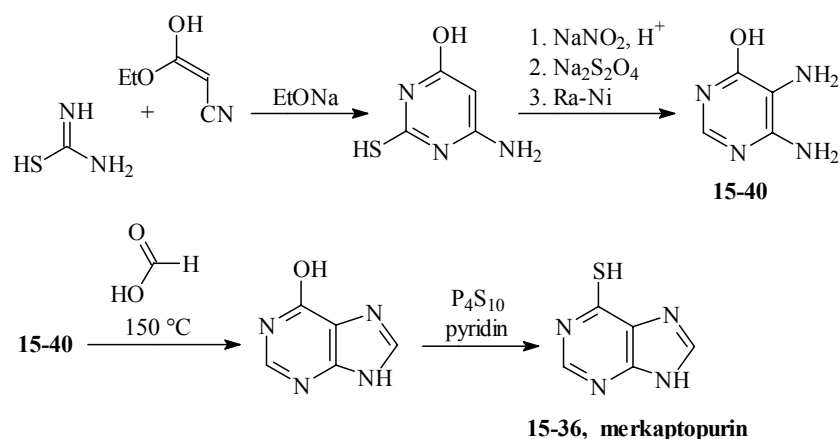


Schéma 15.18 Syntéza merkaptopurinu 15-36

15.3 Ostatní protinádorová léčiva

Jako protinádorová léčiva se rovněž používají deriváty některých hormonů nebo jejich antagonisté. Při léčení rakoviny ženských pohlavních orgánů a rakoviny prsu se často využívají syntetické estrogény, např. ethinylestradiol **17-18e** a diethylstilbestrol **17-19** (odst. 17.3.1) a dále antiestrogeny, jako např. tamoxifen **17-24** (odst. 17.3.2).

Naopak v terapii nádorů, které jsou stimulovány testosteronem **17-31a** (odst. 17.3.4), jako je např. karcinom prostaty, se často používají antiandrogeny. Významným léčivem z této skupiny je **bikalutamid (15-41)**, ($\pm$)-*N*-[4-kyano-3-(trifluormethyl)fenyl]-3-[(4-fluorfenyl)sulfonyl]-2-hydroxy-2-methylpropanamid, CASODEX). Bikalutamid **15-41** se připravuje jako racemát (schéma 15.19), účinný však je (*R*)-(-)-stereoisomer. Výchozí látkou v syntéze bikalutamidu **15-41** je methyl-2-methylpropenoát (methyl-methakrylát), který po epoxidaci dvojné vazby a otevření oxiranového cyklu 4-fluor-thiofenolem poskytne ester **15-42**. Jeho hydrolýza a následná reakce s 4-amino-2-(trifluormethyl)benzonitrilem a chloridem thionylu v dimethylacetamidu poskytne amid **15-43**. Oxidací sulfidického můstku v amidu **15-43** *m*-chlorperbenzoovou kyselinou se získá sulfon - bikalutamid **15-41**.

Cytostatické účinky vykazují rovněž některá antibiotika, jako např. anthracykliny daunomycin **14-125a** a doxorubicin **14-125b** (viz odst. 14.6.2).

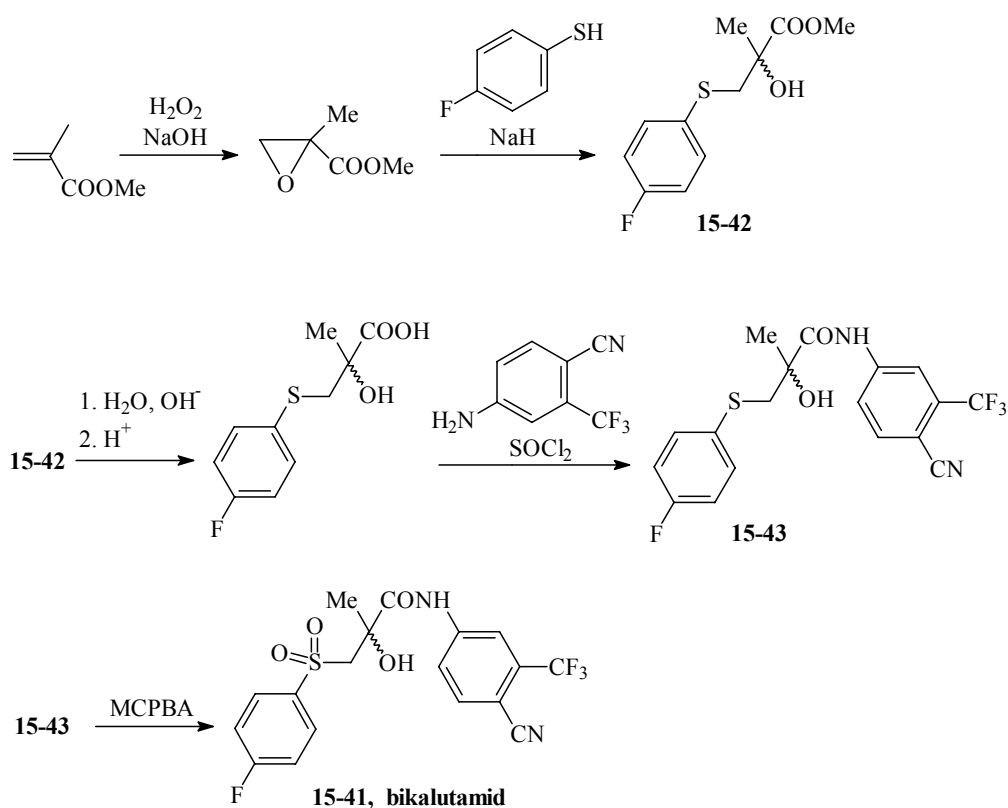
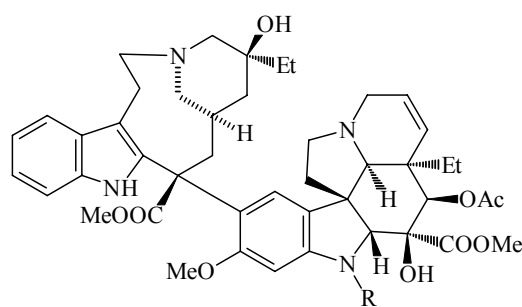


Schéma 15.19 Syntéza bikalutamidu **15-41**

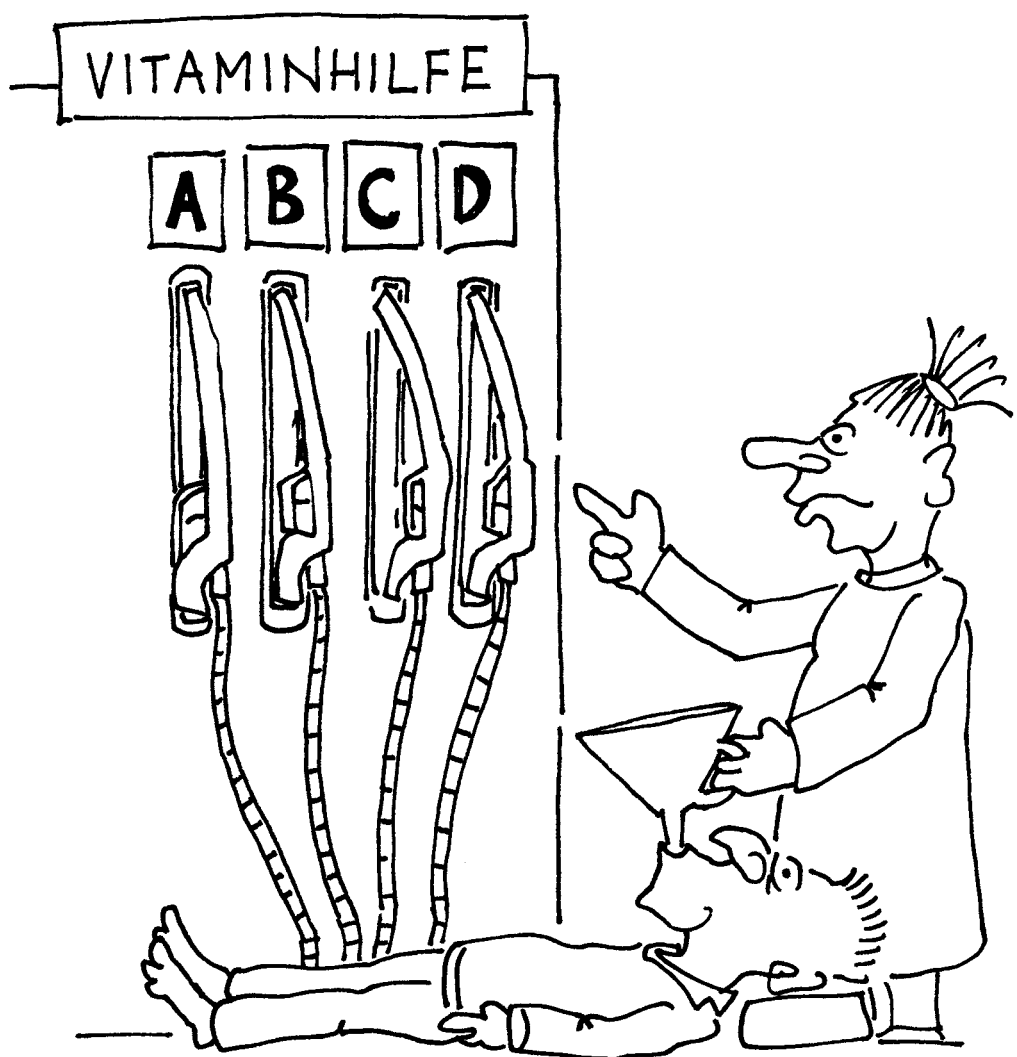
Významnými cytostatiky jsou alkaloidy izolované z rostlin rodu *Vinca*, např. **vinblastin (15-44a, VELSAR, BLASTOVIN, EXAL)** a **vinblastin (15-44b, VINCRIN, VINKREX)**. Mechanismus jejich účinku spočívá v inhibici mitózy.



15-44a, vinblastin ($\text{R} = \text{Me}$)
15-44b, vinkristin ($\text{R} = \text{CHO}$)

Tabulka 15.1 Citlivost různých typů nádorů k chemoterapii

Diagnóza	Léčivo první volby	Ostatní vhodné látky
akutní leukémie	metotrexát vinkristin merkaptopurin cyklofosfamid	doxorubicin karmustin cytarabin
chronické leukémie	busulfan chlorambucil	vinkristin melfalan doxorubicin merkaptopurin
nádory lymfatického systému	mechloreタミン vinkristin doxorubicin cyklofosfamid	vinblastin lomustin karmustin
karcinom plic	cisplatina	metotrexát vinkristin vinblastin doxorubicin
karcinomy ženských pohlavních orgánů	cyklofosfamid cisplatina karboplatina lobaplatina oxaliplatina tamoxifen gestageny	melfalan vinkristin lomustin metotrexát doxorubicin
karcinom prsu	tamoxifen	cyklofosfamid vinkristin metotrexát doxorubicin
karcinomy mužských pohlavních orgánů	cisplatina estrogeny bikalutamid	metotrexát vinblastin cyklofosfamid fluorouracil
karcinomy zažívacího traktu	fluoruracil doxorubicin	cyklofosfamid cisplatina lomustin



16. VITAMINY

Podle definice jsou vitaminy¹ „látky vyskytující se v potravě jen v malých množstvích, avšak nezbytné pro růst a zachování živočišného těla“. Vitaminy se zabudovávají do **koenzymů** nebo **prostetických² skupin enzymů**; mají tedy funkci biokatalyzátorů. Jejich nedostatek v potravě (karence³) má za následek různé funkční poruchy (karenční choroby). Vitaminy - podle výše uvedené, velmi obecně pojaté definice - představují široký a z hlediska chemické struktury nesourodý soubor organických sloučenin. Označování vitaminů písmeny abecedy má historický původ; číselné indexy svědčí o tom, že řada vitaminů původně považovaných za chemická individua jsou ve skutečnosti směsi sloučenin, někdy zcela odlišných struktur. Vitaminy se často dělí do dvou základních skupin, na **vitaminy rozpustné v tucích** a **vitaminy rozpustné ve vodě**. Třebaže se tato klasifikace může na první pohled zdát velmi povrchní, poukazuje na to, v jakém druhu potravy se vitamin bude vyskytovat.

16.1 Vitaminy rozpustné v tucích

16.1.1 Vitaminy skupiny A

Vitamin A **retinol (16-1a)** (all *E*)-3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol, axeroftol, vitamin A₁) je diterpenoid, který hraje významnou úlohu v biochemii zrakového vnímání. Vázán na bílkovinu regeneruje vitamin A oční purpur rhodopsin (fotosenzitivní chromoprotein obsažený v tyčinkách oční sítnice). Vitamin A je obsažen ve formě esterů s mastnými kyselinami v tuku mořských ryb, vaječném žloutku a v mléce. V rostlinách (např. mrkev, šípek a rajče) jsou přítomné karoteny α , β a γ **16-2**, které jsou provitaminy A.

Při léčení poruch způsobených nedostatkem vitaminu A se kromě **retinolu 16-1a** a jeho esterů (např. acetátu nebo palmitanu) používá i jeho aldehyd **retinal 16-1b** a **kyselina retinová (16-1c, AIROL, RETIN A)**. Klíčovým intermediátem všech průmyslových výrob těchto látek je β -jonon **16-3**, který se připravuje z citralu **16-4** nebo dehydrolinaloolu **16-5** (schéma 16.1). Z mnoha známých syntéz uvádíme relativně jednoduchý postup vyvinutý firmou BASF (schéma 16.1). Podle počtu uhlíkových atomů obou synthonů v klíčovém stupni syntézy (Wittigově reakci) se tento postup označuje jako (15+5). Z β -jononu **16-3** se připraví β -vinylinol **16-6**, a to buď adicí acetylenu v přítomnosti báze následovanou parciální hydrogenací nebo adicí vinylmagnesiumbromidu. β -Vinylinol **16-6** se převede působením trifenyfosfinu a halogenovodíkové kyseliny na fosfoniovou sůl **16-7a**. Ta účinkem báze poskytne alkylidenfosforan **16-7b**, z něhož vznikne reakcí s aldehydem **16-8** následovanou hydrolýzou

¹ Název „vitamin“ (z lat. *vita* = život) dal původně polský biochemik K. Funk látce bazického charakteru, kterou v r. 1911 izoloval z rýžových otrub (0,4 g látky z 50 kg rýžových otrub). Šlo o vitamin B₁, postupně se však název vžil pro všechny látky s podobnými účinky.

² Z řeckého *prosthesis* = připojení.

³ Z lat. *carere* = postrádat.

acetátu retinol **16-1a** nebo reakcí s aldehydacetalem **16-9** retinal **16-1b** nebo reakcí s laktonem **16-10** retinová kyselina **16-1c**.

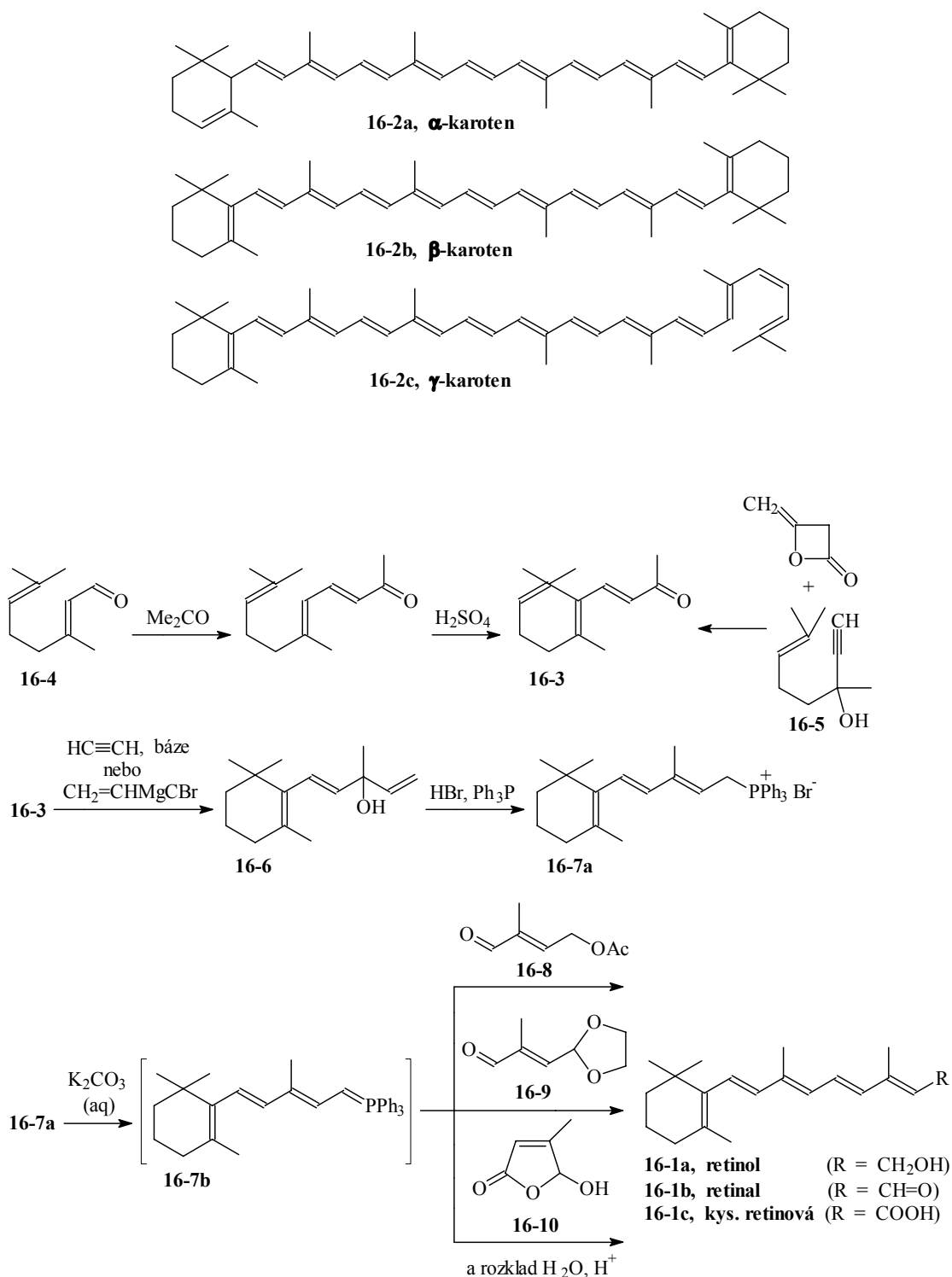


Schéma 16.1 Syntéza vitaminu A **16-1**

16.1.2 Vitaminy skupiny D

Vitaminy skupiny D, obsažené zejména v tuku mořských ryb, ovlivňují v organismu metabolismus vápníku a fosforu - např. řízením absorpce vápníku ve střevech, ovlivňováním depozice obou prvků v kostech a mnoha dalšími mechanismy, jejichž přesný průběh není dosud znám. Příznaky avitaminózy jsou rachitis¹, osteomalacie² apod. Vitaminy této skupiny (D₂ až D₇) jsou v úzkém generickém a strukturním vztahu ke sterolům, ze kterých vznikají účinkem ultrafialového záření rozštěpením vazby mezi uhlíkovými atomy 9 a 10 cyklu B. Vzniklé látky patří ke strukturnímu typu seko-steroidů. Uvedený proces je ve zjednodušené podobě znázorněn ve schématu 16.2 na příkladu vzniku vitamínu D₂ (**16-11a**, (3*S*,5*Z*,7*E*,22*E*)-9,10-seko-5,7,10(19),22-ergostatetraene-3-ol, erkalciol, ergokalciferol) z jeho provitaminu ergosterolu **16-12a**, resp. vitamínu D₃ (**16-11b**, (3*S*,5*Z*,7*E*)-9,10-seko-5,7,10(19)-cholestatien-3-ol, kalciol, cholekalciferol) z jeho provitaminu 7-dehydrocholesterolu **16-12b**. Působením slunečního záření probíhá přeměna provitaminů D na vitaminy D rovněž v kůži živočichů; tato skutečnost vysvětluje zvýšený výskyt rachitidy v oblastech s nižší intenzitou slunečního záření.

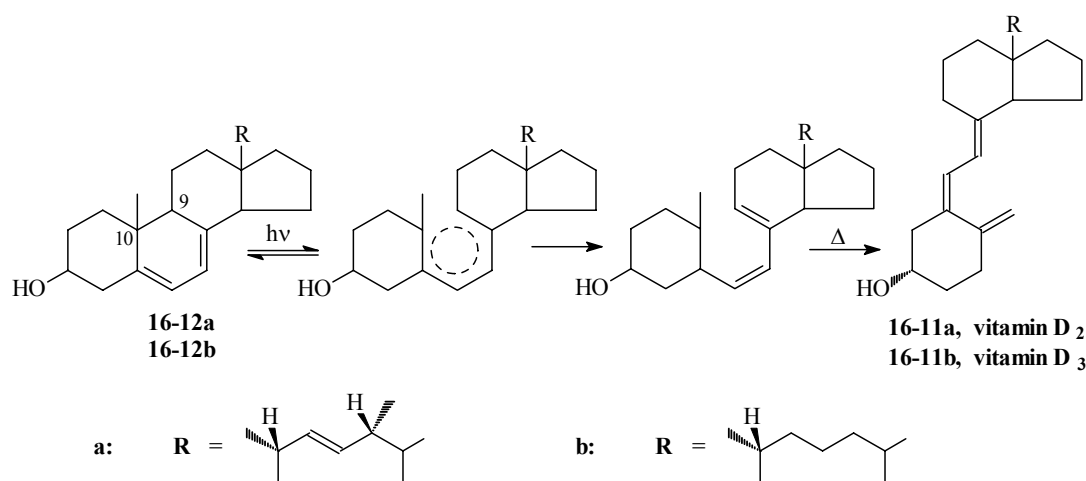


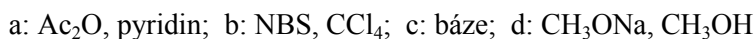
Schéma 16.2 Vznik vitaminů D **16-11** z jejich provitaminů

Výroba vitaminů D₂ **16-11a** a D₃ **16-11b** je totožná s jejich biosyntézou. Na provitaminy D se působí UV zářením ($\lambda = 290$ až 315 nm) při teplotě 60 až 80 °C (schéma 16.2). Zatímco provitamin D₂ (ergosterol **16-12a**) je k dispozici z přírodních zdrojů (z pivovarských nebo pekařských kvasnic), provitamin D₃ (7-dehydrocholesterol **16-12b**) se připravuje z cholesterolu **16-13**. Po ochránění hydroxyskupiny v poloze 3 acetylací se bromuje uhlík v poloze 7 *N*-bromsukcinimidem (Zieglerova allylová bromace). 7-Bromderivát **16-14** účinkem báze dehydrohalogenuje na acetát

¹ Křivice (z řeckého *rhachis* = páteř).

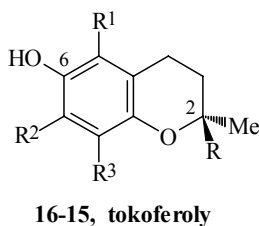
² Měknutí kostí (z řeckého *osteon* = kost, *malakia* = měkkost).

Hámpel F., Paleček J.: *Farmakochemie*. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2002. **ISBN 80-7080-495-5**
Knihu lze objednat ve vydavatelství VŠCHT Praha, <http://vydavatelstvi.vscht.cz>, e-mail: vydavatelstvi@vscht.cz, tel.: 220 443 21



16.1.3 Vitaminy skupiny E (tokoferoly)

Všech osm dosud popsaných látek ze skupiny vitamínu E jsou deriváty 6-chromanolu obecné struktury **16-15** (tokoferoly), substituované různým počtem methylů na benzenovém jádře. V poloze 2 je vázán isoprenoidní řetězec. Podle počtu a polohy methylových skupin na benzenovém jádře se tokoferoly označují písmeny řecké abecedy (α až δ). Postranní řetězec R obsahuje 16 uhlíků a může být buď nasycený nebo obsahovat tři dvojné vazby v polohách 3', 7' a 11'. Počet uhlíků isoprenoidního řetězce R v poloze 2 neznámá výjimku z isoprenového pravidla. Chromanový systém vzniká z tokochinonů (substituované 1,4-benzochinony s vázaným diterpenickým zbytkem) redukcí a intramolekulární cyklizací; methylová skupina v poloze 2 a uhlíky v polohách 2, 3 a 4 jsou tedy rovněž „terpenické“. Vitamin E je obsažen v obilných klíčcích. Nedostatek tokoferolů v potravě vede především k poruchám reprodukce (odtud pochází někdy používané označení „antisterilní vitamín“), dále k poškození svalů, poruchám tvorby krve a poruchám nervového a kardiovaskulárního systému. Vitaminy E působí jako antioxidanty. Díky své lipofilitě se váží na buněčné a subbuněčné membrány, které pomáhají stabilizovat svým antioxidačním účinkem, daným schopností reagovat s volnými radikály.



Přírodní tokoferoly se získávají z rostlinných olejů molekulární destilací a následnou rafinací. Nejznámější a nejúčinnější látkou ze skupiny vitaminů E je **α -tokoferol (16-16, (2*R*,4*R*,8*R*)-2,5,7,8-tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyltridecyl)-6-chromanol)**. Průmyslová výroba **α -tokoferolu 16-16** je založena na kondenzaci 2,3,5-trimethylhydrochinonu **16-17** s fytolem **16-18a**, fytolhalogenidy **16-18b** nebo isofytolem **16-19**, katalyzované Lewisovými i Brønstedovými kyselinami (chlorid zinečnatý nebo minerální kyseliny v prostředí ethylacetátu nebo kyseliny octové). Fytol **16-18a** se získává z přírodních materiálů nebo synteticky. V případě použití syntetického fytolu nebo isofytolu obsahuje konečný produkt všech 16 stereoizomerů, a proto je označován jako *all-rac*- **α -tokoferol**. 2,3,5-Trimethylhydrochinon **16-17** se připraví alkylací *m*-kresolu na kyselých katalyzátorech a katalytickou oxidací vzniklého 2,3,5-trimethylfenolu (**16-20**) kyslíkem na chinon **16-21**. Katalytickou redukcí chinonu **16-21** se získá hydrochinon **16-17** (schéma 16.4).

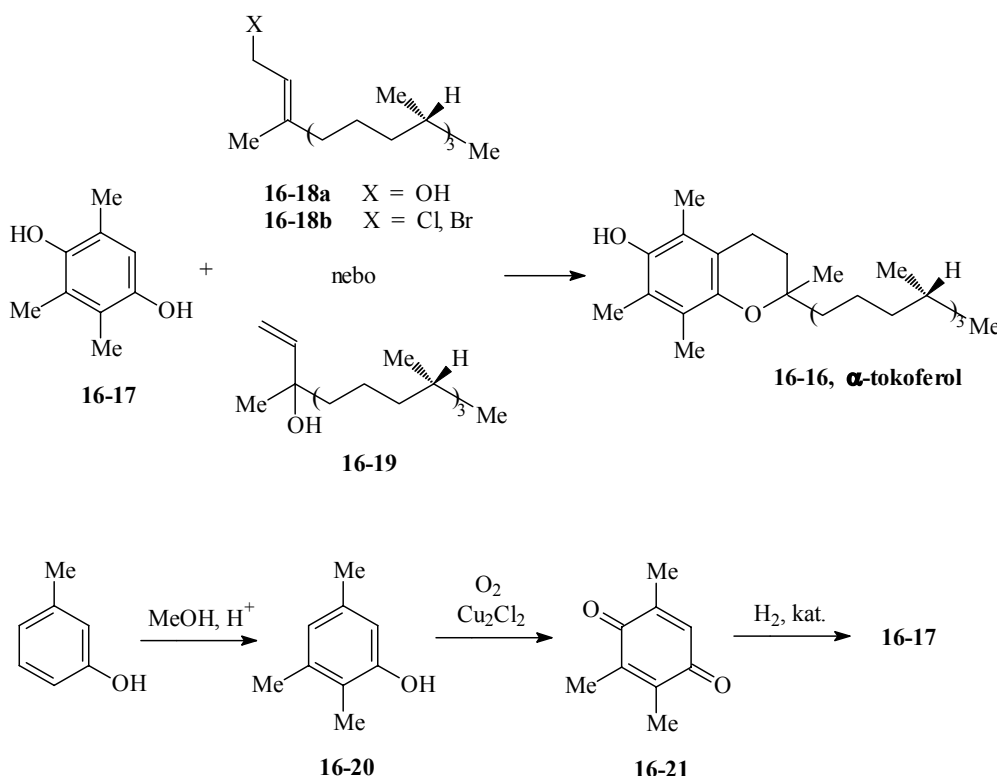
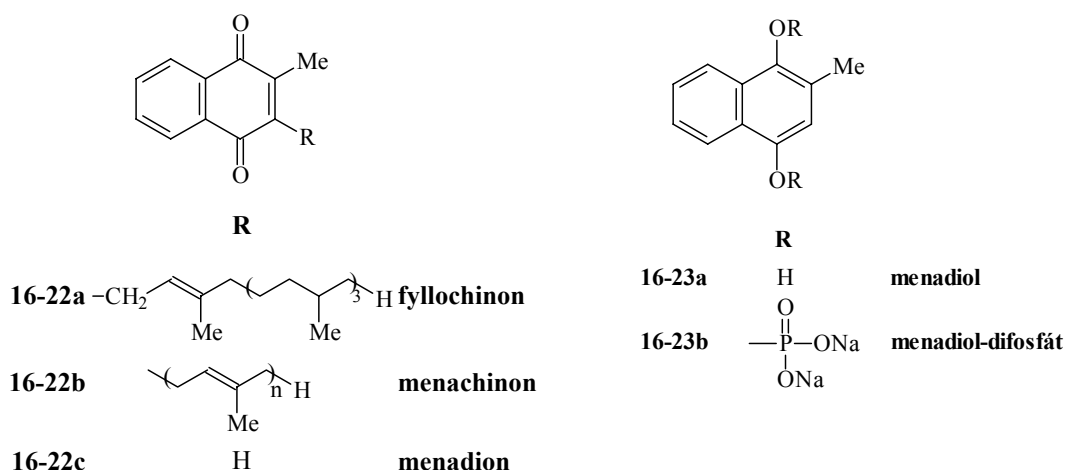


Schéma 16.4 Syntéza α -tokoferolu 16-15

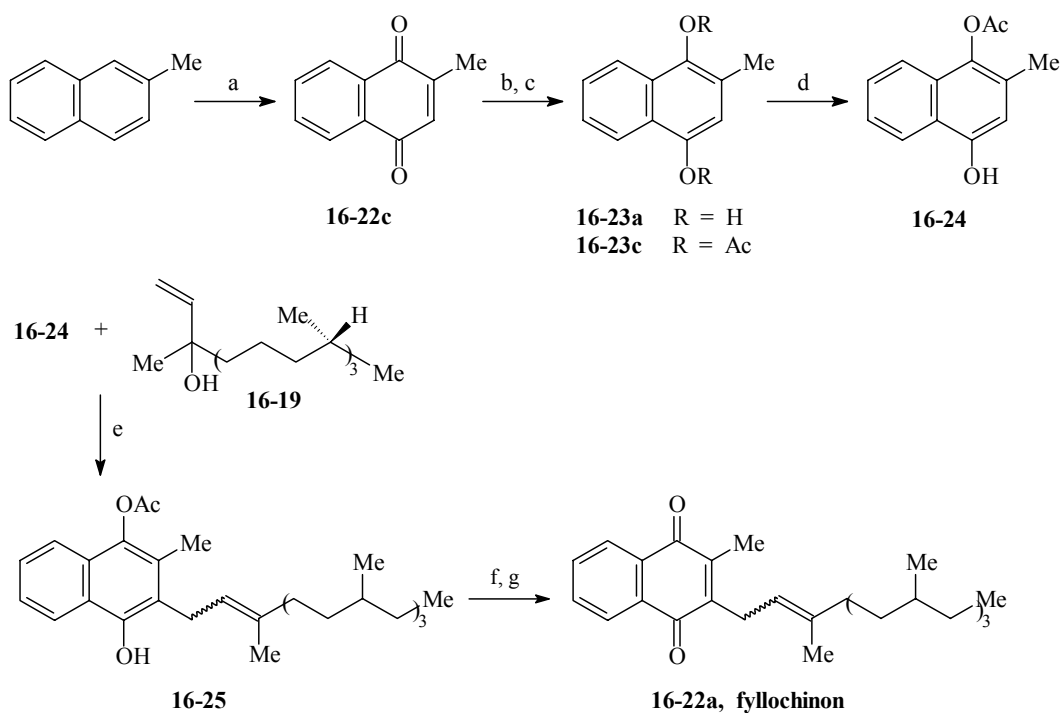
16.1.4 Vitaminy skupiny K

Termín vitamin K se používá jako společný generický název pro všechny deriváty 2-methyl-1,4-naftochinonu, které vykazují biologickou aktivitu obdobnou jako **fylochinon (16-22a, 2'*E*,7'*R*,11'*R*)-2-methyl-3-fytyl-1,4-naftochinon, vitamin K₁)**.

Kromě fylochinonu **16-22a**, který se nachází především v chloroplastech vyšších rostlin, je dále známý **menachinon (16-22b)**, 2-methyl-3-polyprenyl-1,4-naftochinon, vitamin K₂), produkovaný různými kmeny bakterií. Menachinonů **16-22b** existuje celá řada. Označují se zkratkou MK-n, kde n značí počet prenylových zbytků, který může nabývat hodnot 3 až 13. Přírodní menachinony mají obvykle *all-trans* konfiguraci. Účinky fylochinonu **16-22a** má i **menadion (16-22c)**, 2-methyl-1,4-naftochinon, vitamin K₃) a **menadiol (16-23a)**, 2-methyl-1,4-naftalendiol, vitamin K₄). Pro zvýšení rozpustnosti ve vodě se menadiol **16-23a** převádí na difosfát **16-23b**. Všechny uvedené sloučeniny působí jako reverzibilní redox systémy účastníci se přenosu elektronů při fotosyntéze (fylochinon) a při přeměně prothrombinu na thrombin v mechanismu srážení krve (vitaminy K₂ až K₄). Hypovitaminóza K se projevuje krváčovostí (sníženou srážlivostí krve). Vliv na krevní srážlivost dal dokonce této skupině látek jméno: K v názvu vitaminu pochází ze slova koagulace. Avitaminóza K se vyskytuje u člověka poměrně vzácně, neboť střevní bakterie produkují za normálních okolností dostatečné množství vitaminu K₂. Výjimky však mohou nastat po podávání některých léčiv, zejména širokospektrých antibiotik, která vyhubí střevní mikroorganismy.



Průmyslová výroba těchto látek vychází z 2-methylnaftalenu, který se nejprve oxiduje na 2-methyl-1,4-naftochinon (menadion, **16-22c**). Ten se redukuje na menadiol **16-23a**. Jeho diacetylderivát **16-23c** parciální deacetylací poskytne monoacetylderivát **16-24**, který se za katalýzy Lewisovými kyselinami alkyluje isofytolem **16-19** na monoacetylderivát **16-25** (alkylace probíhá s allylovým přesmykem). Deacetylace látky **16-25** (odstranění chránicí skupiny) následovaná oxidací poskytne vitamin K₁ (schéma 16.5).



a: $\text{O}_2/\text{kat.}$; b: $\text{H}_2/\text{kat.}$; c: $\text{Ac}_2\text{O/py}$; d: KOH ; e: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; f: NaOH ; g: $\text{O}_2/\text{katal.}$

Schéma 16.5 Syntéza fylllochinonu 16-22a

16.2 Vitaminy rozpustné ve vodě

16.2.1 Vitaminy skupiny B

Tato skupina životně důležitých vitaminů zahrnuje látky rozmanitých strukturních typů, které jako koenzymy jsou součástí mnoha významných metabolických pochodů.

16.2.1.1 Vitamin B₁ - thiamin

Thiamin (**16-26**, 3-[(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium-chlorid, vitamin B₁) je jako koenzym součástí lyas uskutečňujících přenos acetaldehydu a glykolaldehydu („aktivní acetaldehyd” a „aktivní glykolaldehyd”). Thiamin **16-26** se vyskytuje hlavně v obilných klíčcích, celozrnné mouce, droždí, vaječném žloutku a vnitřnostech savců (játra, ledviny, srdce). Ne-

dostatek thiaminu **16-26** v dietě způsobuje nemoc beri-beri (polyneuritis¹), která může vést až k ochrnutí končetin.

Ve schématu 16.6 je znázorněna jedna z mnoha využívaných syntéz thiaminu **16-26**, spočívající v kvarternizaci thiazolového derivátu **16-27** 4-amino-5-chlormethyl-2-methylpyrimidinem (**16-28**). Pyrimidinový derivát **16-28** se získá následujícím postupem: kondenzace acetamidinu a dinitrilu ethoxymethylenmalonové kyseliny v přítomnosti ethoxidu sodného poskytne 4-amino-2-methyl-5-pyrimidinkarbonitril (**16-29**). Ten se hydrogenací převede na 5-(aminomethyl)derivát **16-30**, který reakcí s kyselinou dusitou poskytne odpovídající 5-(hydroxymethyl)derivát, z něhož se působením thionylchloridu získá 4-amino-5-chlormethyl-2-methylpyrimidin (**16-28**). Derivát thiazolu **16-27** se připraví kondenzací thioformamidu s 3-chlor-4-oxo-pentylacetátem (**16-31**) a následnou hydrolýzou acetátu **16-32**.

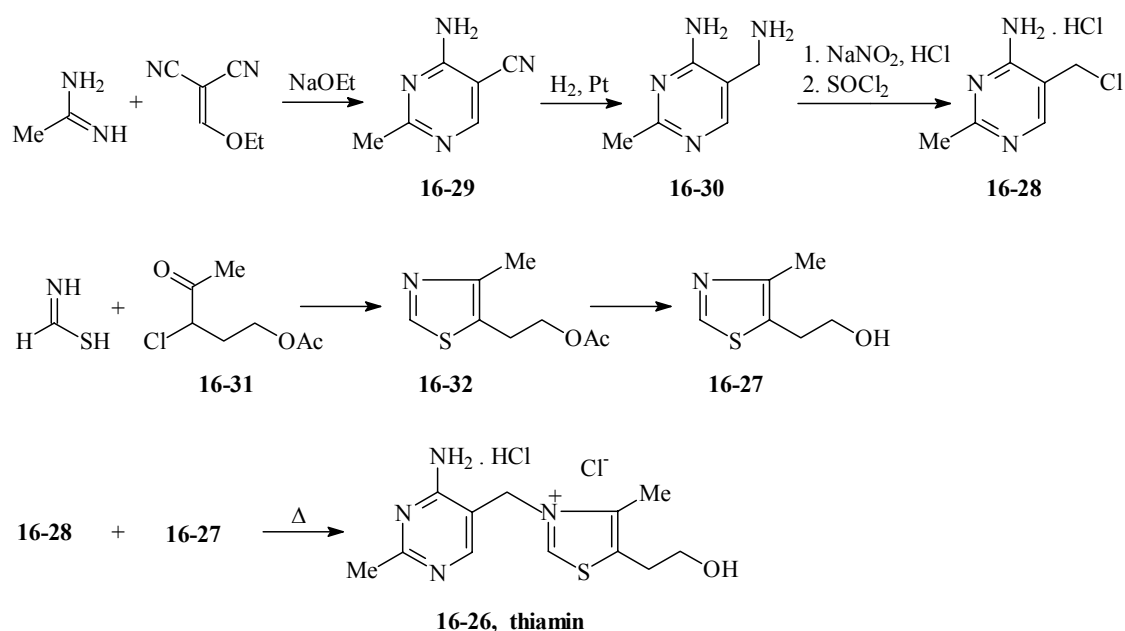


Schéma 16.6 Syntéza thiaminu **16-26**

16.2.1.2 Vitamin B₂ - riboflavin

Riboflavin (**16-33**, 7,8-dimethyl-10-(D-1'-ribityl)izoalloxazin, vitamin B₂, dříve též laktoflavin) patří do skupiny žlutých barviv rostlinného a mikrobiálního původu, vyznačujících se typickou fluorescencí. Tyto sloučeniny jsou jako koenzymy součástí tzv. flavoproteinů, které jsou významnými oxidoreduktasami. Volný riboflavin **16-33** je obsažen v mléce. Jeho nedostatek může mít za následek různé dermatitidy. Ve schématu 16.7 je uveden ilustrativní příklad jedné z průmyslových výrob riboflavinu **16-33**. Schiffova báze připravená z 4,5-dimethyl-2-nitroanilinu a ribosy se zredukuje na diamin

¹ Polyneuritis (z řeckého *polys* = mnohý, *neuron* = nerv) je současný zánět mnoha nervů.

16-34, který následující kondenzací s alloxanem **16-35** poskytne riboflavin **16-33**. Riboflavin **16-33** se dnes vyrábí rovněž fermentačně.

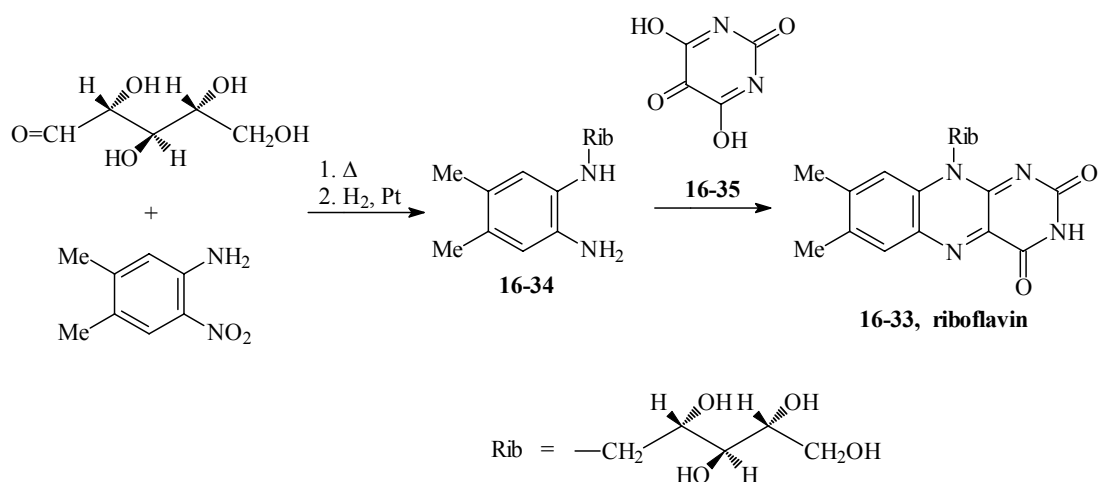


Schéma 16.7 Syntéza riboflavinu **16-33**

16.2.1.3 Vitamin B₃ - nikotinamid

Nikotinamid (**16-36**, pyridin-3-karboxamid, PP-faktor, vitamin B₃) je součástí koenzymu I (nikotinamidadenindinukleotid - NAD) a koenzymu II (nikotinamidadenindinukleotidfosfát - NADP) v řadě oxidoreduktas. V přírodě se vyskytuje v rostlinách jako volná kyselina, zatímco v živočišných tkáních jako amid fixovaný v NAD a NADP. Nikotinamid **16-36** a volná kyselina nikotinová **11-3** (viz odst. 11.1.2 a 11.3.3) se dříve označovaly též jako vitamin PP. V obou případech se jedná o jednoduché deriváty pyridinu, jejichž biosyntéza probíhá ve všech organismech včetně lidského. Hypovitaminóza a avitaminóza (pelagra) projevující se jako dermatitidy a zánětlivá onemocnění sliznic se proto vyskytovaly pouze v oblastech, kde hlavním zdrojem potravy byla kukuřice, která obsahuje složky bránící biosyntéze nikotinamidu **10-36** a zároveň je chudá na tryptofan, který je jeho prekurzorem. Nikotinamid **16-36** se získá z kyseliny nikotinové **11-3** obvyklým sledem reakcí (schéma 16.8).

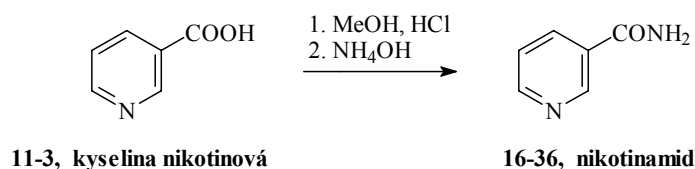


Schéma 16.8 Syntéza nikotinamidu **16-36**

16.2.1.4 Vitamin B₅ - kyselina pantothenová

Kyselina pantothenová (16-37, (R)-(+)-N-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-β-alanin, vitamin B₅) je součástí koenzymu A, který působí v organismu jako acylační činidlo přenášející různé zbytky kyselin (acetyl-CoA, malonyl-CoA, glutaryl-CoA apod.). Podílí se na řadě biologicky důležitých procesů, jako je metabolismus tuků a cukrů, biosyntéza steroidů a vitaminů. Účinný je pouze R-enantiomer. Hypovitaminóza se projevuje výskytem různých poruch kůže, štítné žlázy a pohlavních orgánů. Vitamin B₅ se rovněž používá ve formě příslušného alkoholu (**pantenuolu**), který se v organismu snadno oxiduje na kyselinu pantothenovou **16-37**.

Klíčovým meziproduktem syntézy kyseliny pantothenové (schéma 16.9) je racemický pantolakton **16-38**. Připravuje z isobutyraldehydu, formaldehydu a kyanovodíku bez izolace meziproduktů 3-hydroxy-2,2-dimethylpropanal **16-39** a 2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyronitrilu **16-40**, z něhož se kyselou hydrolyzou získá racemický lakton **16-38**. Rezoluce racemátu (diastereoisomerním nebo mikrobiálním štěpením) poskytne požadovaný (R)-isomer laktonu **16-38a**, který reakcí s vápenatou solí β-alaninu ve vroucím alkoholu poskytne pantothenát vápenatý **16-37a**.

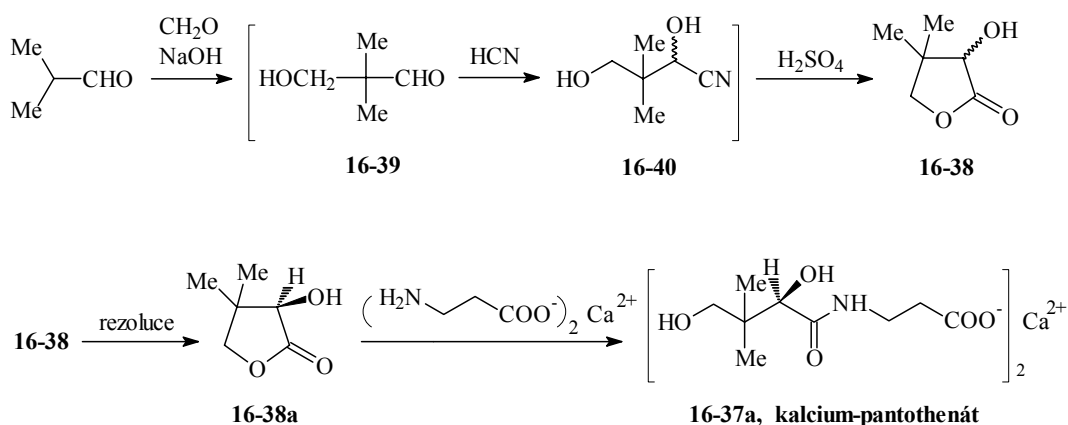


Schéma 16.9 Syntéza kalcium-pantothenátu **16-37a**

16.2.1.5 Vitamin B₆ - pyridoxin

Termínem pyridoxin se označuje všech šest pyridinových derivátů s aktivitou vitaminu B₆: **pyridoxol (16-41a, 3-hydroxy-4,5-bis(hydroxymethyl)-2-methylpyridin, vitamin B₆)**, jeho aldehyd **pyridoxal 16-41b**, **pyridoxylamin 16-41c** a jejich 5-fosfáty. Látky této skupiny se zapojují do metabolismu jako koenzymy při dekarboxylacích a transaminacích aminokyselin. Nedostatek vitaminů skupiny B₆ se projevuje degenerativními změnami CNS, krve a dermatitidami. Ve schématu 16.10 je znázorněna jedna z průmyslově využívaných syntéz vitaminu B₆. Kondenzací kyanacetamidu s methoxyacetylacetonem vznikne pyridinový derivát **16-42**. Nitrací látky **16-42** do polohy 3 a náhradou hydroxylové skupiny v poloze 2 za chlor (např. thionylchloridem) se získá

pentasubstituovaný pyridin **16-43**. Jeho katalytickou hydrogenací se zredukují nitro skupina, nitrilová skupina a zároveň proběhne hydrogenolytické odštěpení chloru. Vzniklý 5-aminomethylpyridin **16-44** reakcí s kyselinou dusitou a následným varem s kyselinou bromovodíkovou (deprotektace hydroxymethylové skupiny v poloze 4) poskytne pyridoxol **16-41a**. Pyridoxal **16-41b** se získá oxidací pyridoxolu **16-41a** oxidem mangančitým v kyselině sírové. Pyridoxylamin **16-41c** se syntetizuje z pyridoxalu **16-41b**, redukcí jeho oximu.

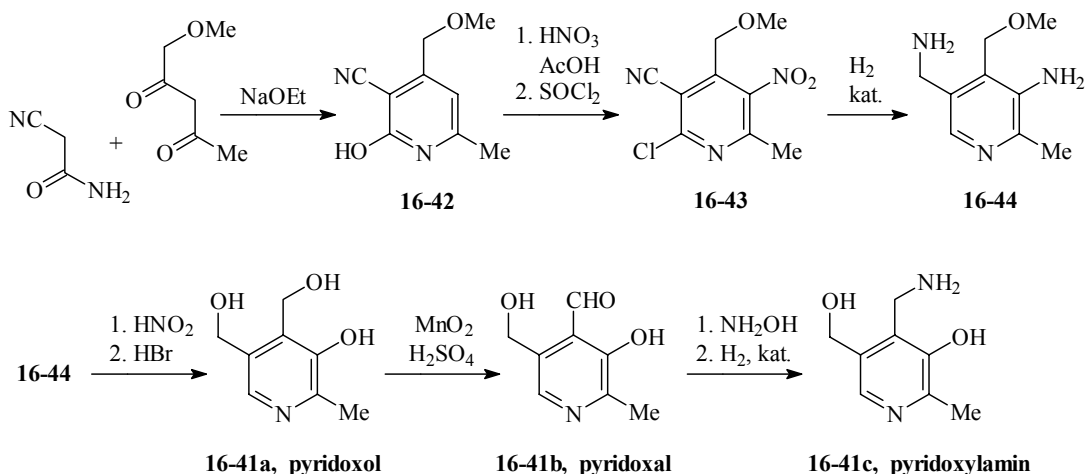


Schéma 16.10 Syntéza vitaminu B₆ **16-41**

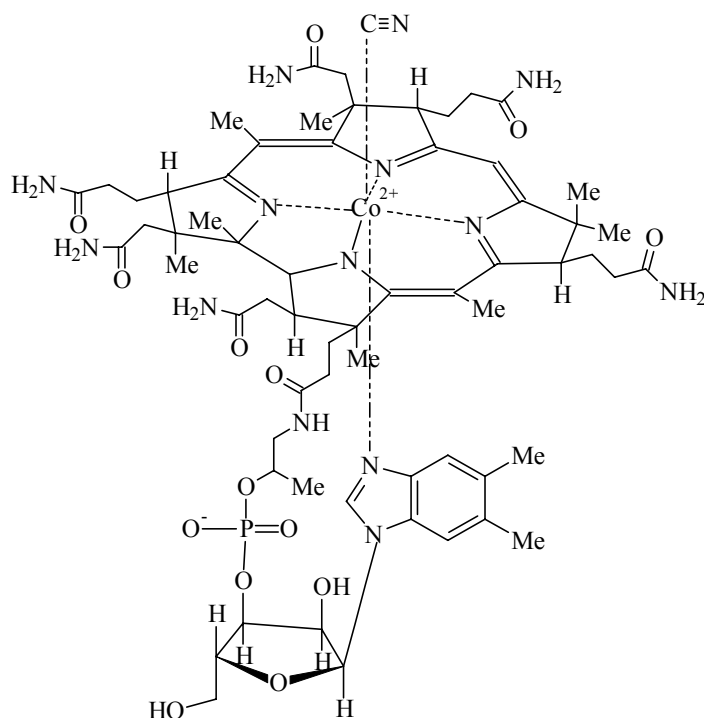
16.2.1.6 Vitamin B₁₂ - kobalamin

Vitamin B₁₂ patří do skupiny korinoidů - látek, ve kterých je komplexně vázán kobalt k modifikovanému porfyrinovému¹ skeletu. Vitamin B₁₂ je syntetizován mikroorganismy střevní flóry. K jeho nejbohatším zdrojům patří játra, ledviny a maso obecně. Nedostatek vitaminu B₁₂ se projevuje zhoubnou chudokrevností. Struktura této složité látky byla vyřešena až r. 1955 (A. Todd²). Dosud bylo popsáno několik kobalaminů; na tomto místě uvádíme **kyanokobalamin**, který je ve vitaminu B₁₂ nejvíce zastoupen. Ve struktuře kyanokobalaminu uvádíme kobalt v oxidačním stupni Co²⁺, ve skutečnosti se však může vyskytovat i v oxidačním stupni Co³⁺, neboť se účastní reakcí spojených s přenosem nepárového elektronu. Totální syntézu vitaminu B₁₂ uskutečnil v r. 1971 R. B Woodward³.

¹ V korinoidech jsou dvě ze čtyř pyrrolových jader spojena přímo a nikoliv methinovým můstkem, jak je tomu v porfyrinech. V tomto systému je navíc porušena konjugace.

² Alexander Robertus Todd, baron z Trumpingtonu (1907 - 1997). Britský chemik, profesor university v Macestru a Cambridgi. Určil strukturu vitaminů B₁, E a B₁₂. Syntetizoval vitaminy B₁ a E. V r. 1957 získal Nobelovu cenu za výzkum nukleotidů a koenzymů.

³ Robert Burns Woodward (1917 - 1979). Profesor Harvardské university v Cambridge (USA). V r. 1965 mu byla udělena Nobelova cena za provedení totální syntézy celé řady přírodních látek: chininu (1941), cholesterolu a kortisonu (1951), chlorofylu (1965) a dalších.



kyanokobalamin - vitamin B₁₂

16.2.2 Kyselina listová - vitamin M

Kyselina listová (**16-45**, kyselina pteroylmonoglutamová, *N*-[4-[[[(2-amino-1,4-dihydro-4-oxo-6-pteridiny)l)methyl]amino]benzoyl]-L-glutamová, folová) a její soli foláty se jako tzv. koenzym F účastní enzymových reakcí, které katalyzují přenos jednouhlíkatých zbytků (methyl, formyl apod.), a při biosyntéze purinových a pyrimidinových zásad. V lidském těle byl prokázán jejich vliv na regeneraci červených krvinek. V přírodě se kyselina listová **16-45** vyskytuje hlavně v zelených rostlinách, játrech a droždí. Molekulu kyseliny listové (schéma 16.11) lze rozdělit na tři strukturní podjednotky: (a) 6-methylpterin a (b) *p*-aminobenzoovou kyselinu tvořící dohromady kyselinu pteroovou a (c) L-glutamovou kyselinu. Syntéza kyseliny listové (schéma 16.11) je založena na současné kondenzaci tří složek: 2,5,6-triaminopyrimidin-4(3*H*)-onu (**16-46**), 2,3-dibrompropanalu (**16-47**) a *p*-aminobenzoyl-L-glutamové kyseliny (**16-48**) v přítomnosti hydrogensířičitanu sodného. Klíčový intermediát **16-46** se připraví následujícím sledem reakcí: 2,6-diaminopyrimidin-4-ol (**16-49**) získaný kondenzací ethyl-kyanacetátu s guanidinem se nitrosuje do polohy 5 a poté redukuje siříkem amonným na pyrimidon **16-46**.

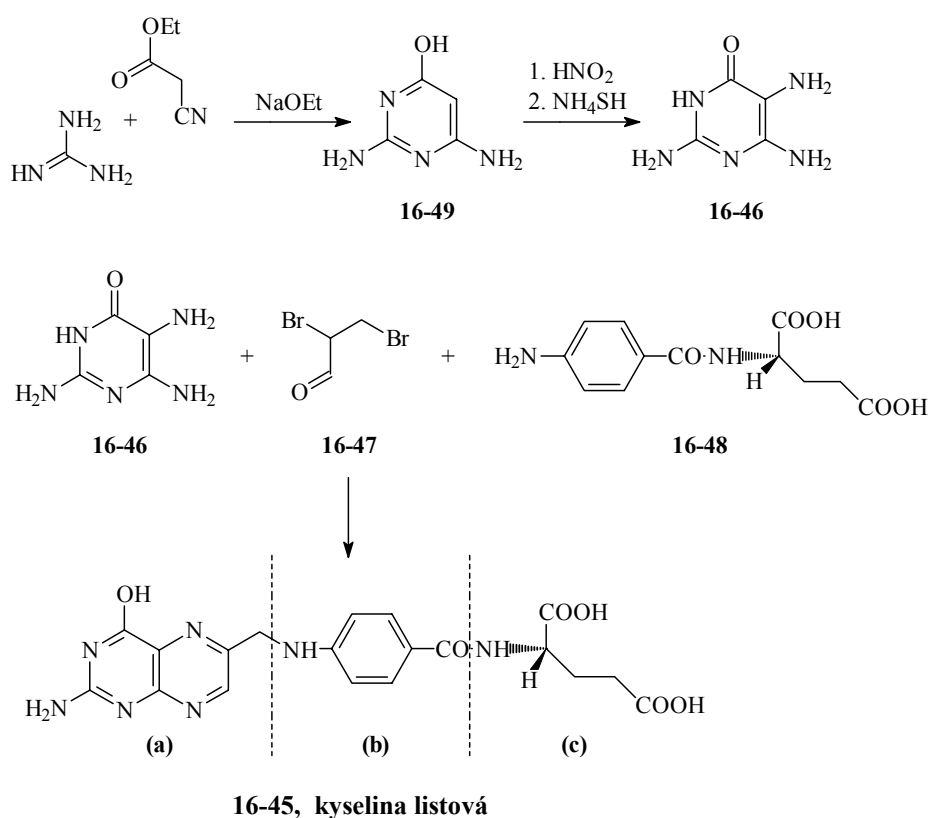


Schéma 16.11 Syntéza kyseliny listové **16-45**

16.2.3 Vitamin C - kyselina askorbová

Kyselina askorbová (**16-50**, 2,3-endiol γ -laktonu kyseliny 2-oxo-L-gulonové, vitamin C) patří mezi biochemické reverzibilní oxidačně-redukční systémy (2,3-endiol $\rightleftharpoons$ 2,3-dioxo). Působí většinou nepřímo jako nespecifický donor vodíku (zabraňuje např. oxidaci Fe^{2+} na Fe^{3+} v různých oxygenasách). Snižuje toxicitu řady xenobiotik (sloučenin těžkých kovů, dusitanů a dusičnanů) a potlačuje některé typy rakoviny. Avitaminóza C, dnes poměrně vzácná, se nazývá kurděje (skorbut). Jejími příznaky jsou poškození kapilár a krvácení, zánět dásní a viklání zubů. Pro většinu savců není kyselina askorbová **16-50** vitaminem, neboť svou spotřebu této látky dokáží krýt vlastní biosyntézou. Pro člověka je hlavním zdrojem vitaminu C čerstvé ovoce a zelenina. Průmyslová výroba kyseliny askorbové (schéma 16.12) vychází z D-glukosy, která se katalytickou hydrogenací převede na D-sorbitol (**16-51**). Ten mikrobiální oxidací (*Acetobacter suboxidans*) poskytne L-sorbose (16-52). L-Sorbose s acetonem v přítomnosti kyseliny sírové poskytne 2,3:4,6-bis-(O-isopropyliden)- α -L-sorbofuranosu (**16-53**), jejíž oxidací manganistanem draselným v alkalickém prostředí se získá kyselina diaceton-2-oxo-L-gulonová (**16-54**), která po hydrolýze chránicích skupin (ketalů) poskytne vitamin C.

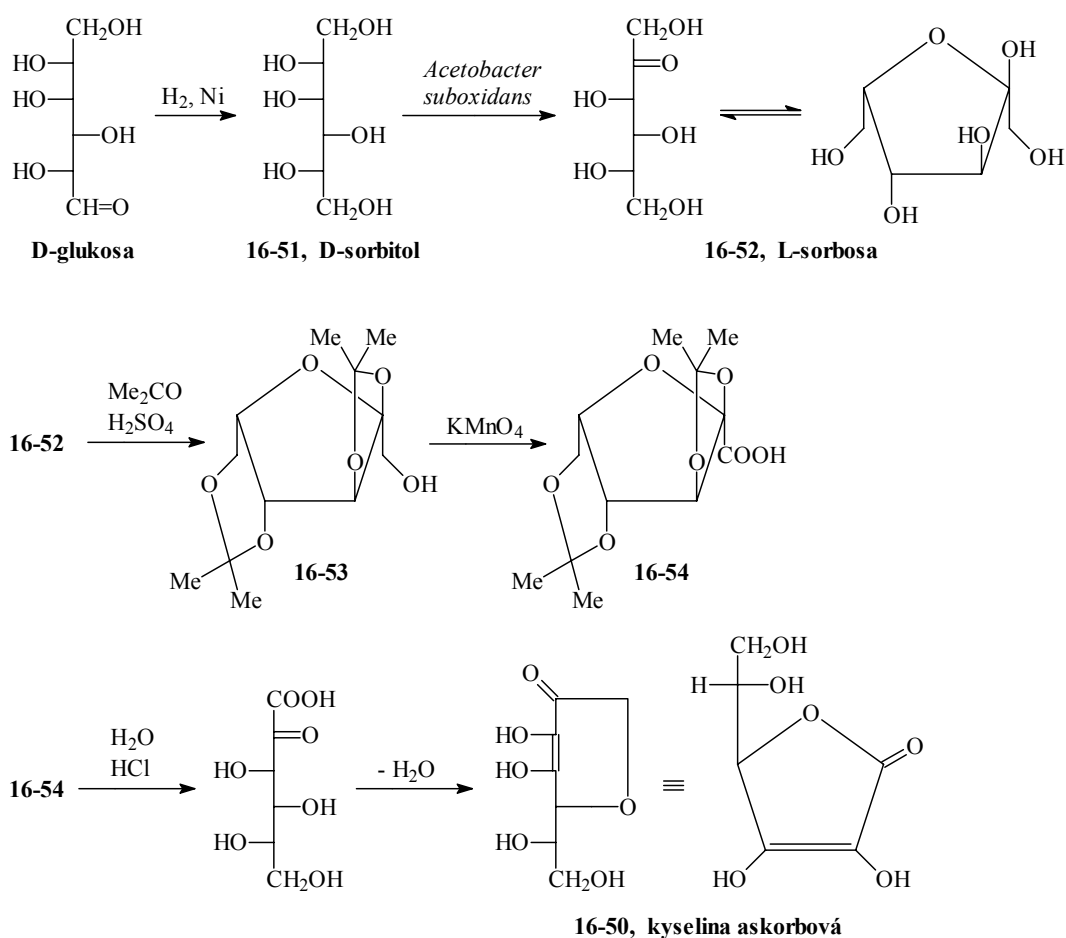


Schéma 16.12 Syntéza kyseliny askorbové 16-50

16.2.4 Vitamin H - biotin

Biotin (16-55, [3,aS-(3α,4β,6α)]-hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-pentanová kyselina), který byl objeven jako růstový faktor pro kvasinky a některé druhy plísní, je prostetickou skupinou celé řady karboxylas. Biotin **16-55** je nezbytný pro normální funkci kůže a sliznic (někdy se rovněž označuje jako kožní faktor). Avitaminóza se projevuje různými dermatitidami a záněty sliznic, bývá však poměrně vzácná, neboť je v přírodě poměrně rozšířený, byť v nepatrných koncentracích. Je obsažen především v játrech, ledvinách, vaječném žloutku, droždí a mléce.

Biotin **16-55** se průmyslově vyrábí synteticky i fermentačně. Jeho syntéza vychází z kyseliny fumarové, na kterou se aduje brom za vzniku kyseliny *meso*-2,3-dibromjantarové. Následuje nukleofilní substituce benzylaminem a cyklizace na imidazolidindikarboxylovou kyselinu **16-56** účinkem fosgeny. Z dikyseliny **16-56** se připraví její anhydrid **16-57**, který redukcí zinkem a následnou reakcí se sulfanem (sirovodíkem) poskytne thieno[3,4-d]imidazolidinový derivát **16-58**. Adicí 3-ethoxy-

propylmagnesiumbromidu, dehydratací vzniklého alkoholu a hydrogenací dvojné vazby vzniklé eliminací vody se do polohy 4 zavede ethoxypropylový řetězec. V následujícím stupni dojde účinkem bromovodíku k stěpení etherové vazby a intarmolekulární cyklizaci na sulfoniovou sůl **16-59**. Rezolucí racemické soli pomocí stříbrné soli D-kafrsulfonové kyseliny se získá stereoisomer **16-59a** sulfoniové soli. Nukleofilní otevření „vnějšího“ tetrahydrothiofenového cyklu sulfoniové soli **16-59a** sodnou solí diethylpropandioátu (diethylmalonátu) poskytne diester **16-60**. Zahříváním s kyselinou bromovodíkovou dojde jednak k odštěpení benzylů, jednak k hydrolýze esterových skupin a následné dekarboxylaci za vzniku biotinu **16-55** (schéma 16.13).

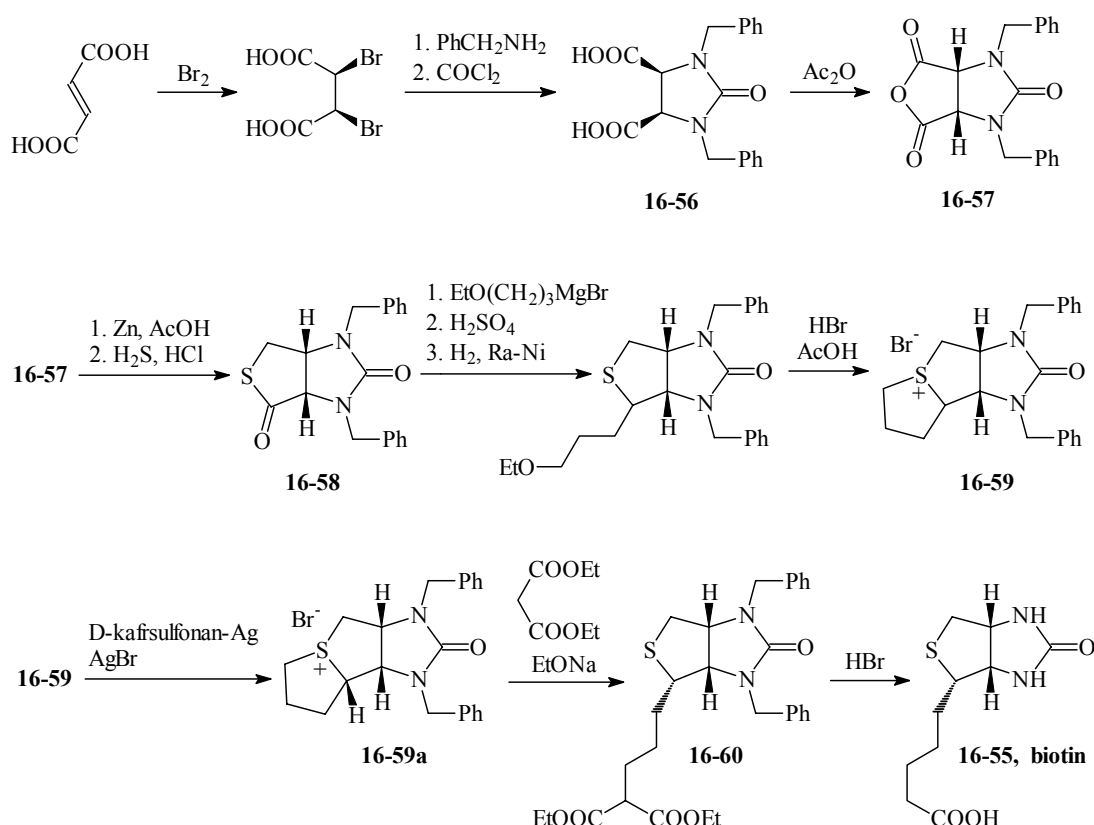


Schéma 16.13 Syntéza biotinu 16-55

16.2.5 Ostatní sloučeniny s účinky vitaminů

V literatuře se někdy jako vitaminy zmiňují ještě další sloučeniny nebo skupiny sloučenin. Jako vitamin F se označují mastné kyseliny s více dvojnými vazbami, jako např. **kyselina linolová** (**16-61**, kyselina (9Z,12Z)-oktadeka-9,12-dienová), **kyselina linolenová** (**16-62**, kyselina (9Z,12Z,15Z)-oktadeka-9,12,15-trienová) a **kyselina arachidonová** (**16-63**, kyselina (5Z,8Z,11Z,14Z)-eikosa-5,8,11,14-tetraenová). Tyto kyseliny

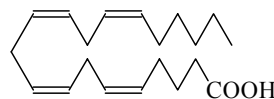
se nacházejí v rostlinných olejích. V lidském těle jsou transformovány na eikosanoidy (prostaglandiny, tromboxany, leukotrieny apod.), které patří mezi nejúčinnější známé autakoidy¹.



16-61, kyselina linolová

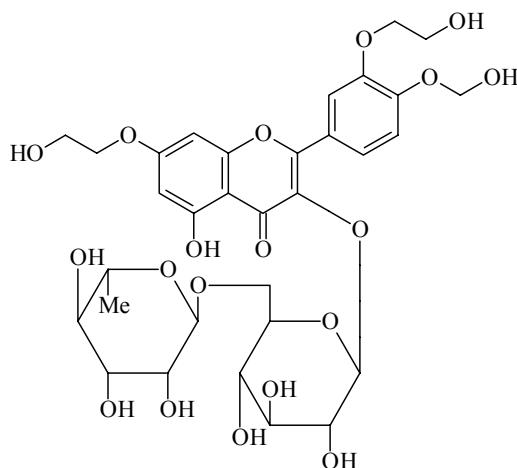


16-62, kyselina linolenová



16-63, kyselina arachidonová

Flavonoidy typu rutinu používané v terapii žilních onemocnění (venofarmaka), např. **trioxyethylrutin (10-64)**, 3,5-dihydroxy-3',4',7-tris(2-hydroxyethoxy)flavon-3-[6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glukopyranosid], se někdy označují jako vitamin P. Tyto glykosidy jsou obsaženy v pohance, routě² apod.



10-64, trioxyethylrutin

¹ Příímým prekurzorem eikosanoidů je vlastně kyselina arachidonová **16-61**. Lidský organismus však dokáže transformovat i kratší nenasycené mastné kyseliny (např. linolovou **16-59** a linolenovou **16-60**) na tuto kyselinu. Podrobnosti (včetně biosyntézy eikosanoidů) uvádí např. lit. [1].

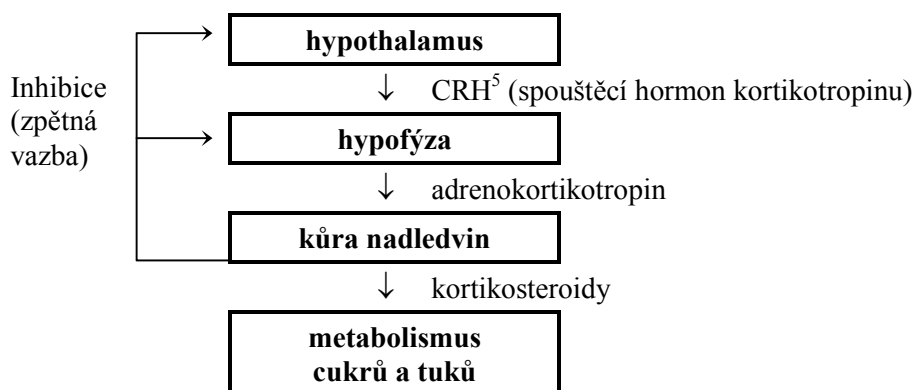
² Název rutin pro uvedený typ glykosidů byl odvozen z latinského názvu rostlin z rodu *Ruta* (*Ruta*).



17. HORMONY

Hormony¹ jsou látky produkované **žlázami s vnitřní sekrecí (endokrinními² žlázami)** a vylučované do krevního oběhu. Žlázy s vnitřní sekrecí a jimi produkované hormony tvoří **endokrinní systém**, který řídí a ovlivňuje periferní tkáň a dále celou řadu funkcí organismu (metabolismus, růst, reprodukci apod.). Na rozdíl od neurotransmiterů (viz kap. 7 a 8) a lokálních působků - autakoidů (viz vysvětlivky v kap. 6 a odst. 16.2.5) jsou hormony vyplavovány do krevního oběhu a krví jsou transportovány k cílovým orgánům.

Hormony působí na cílové buňky buď přímo nebo tím, že ovlivňují syntézu a sekreci sekundárního hormonu, který pak působí na cílovou tkáň. Tento proces může být i víceúrovňový, tvořící pak jakousi „hormonální kaskádu“. V hierarchii žláz s vnitřní sekrecí stojí na prvním místě **hypofýza**³, ovládající prostřednictvím svých hormonů sekreci hormonů všech ostatních endokrinních žláz (štítné žlázy, nadledvin, slinivky břišní, pohlavních žláz). Činnost hypofýzy je řízena hormony **hypothalamu**⁴, které představují spojovací článek mezi nervovou a endokrinní regulací. Syntéza a sekrece veškerých hormonů je řízena různými typy zpětných vazeb. Popsaný systém je ilustrován na řízení sekrece kortikosteroidů (hormony kůry nadledvin) ovládajících metabolismus cukrů a tuků (obr. 17.1).



Obr. 17.1 Řízení sekrece hormonů

Specifický účinek hormonů na cílové tkáň lze vysvětlit existencí specifických receptorů na povrchu cílových buněk, které umějí „rozpoznat“ strukturu příslušného hormonu. Vytvořením komplexu hormon-receptor se spustí jeden ze dvou primárních mechanismů působení hormonů: syntéza cyklického adenosin-3',5'-monofosfátu (cAMP) po aktivaci adenylcyklosového systému nebo proteosyntéza enzymu po tzv. genové aktivaci.

¹ Z řeckého *horman* = pohánět.

² Z řeckého *endon* = v, uvnitř a *krinein* = oddělovat, třídit.

³ Podvěsek mozkový; žláza uložená na spodní části mozku (z řeckého *hypo* = pod, *fyein* růst).

⁴ Část mezimozku, která působí jako centrum neuroendokrinního systému (z řeckého *hypo* = pod, *thalamos* = dutina).

⁵ Z angl. *Corticotropin Releasing Hormone*.

Prvním z uvedených mechanismů se stimuluje enzym adenylylcyklasa, převádějící adenosintrifosfát (ATP) na cAMP (schéma 17.1). cAMP, který je nezbytný pro účinek celé řady enzymů uvnitř buňky, tak představuje „druhého posla“ (*second messenger*) v metabolických procesech řízených hormony (obr. 17.2). Účinek hormonů působících popsaným mechanismem nastupuje velice rychle.

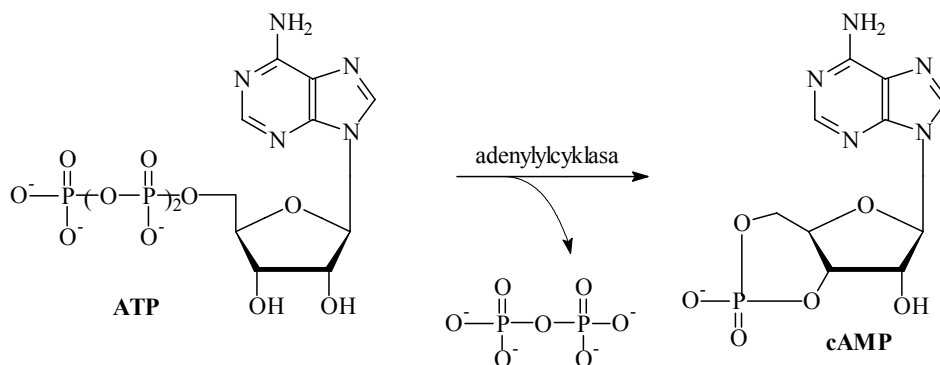
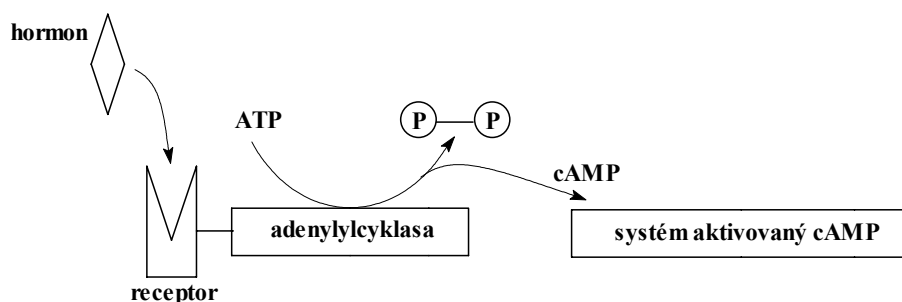


Schéma 17.1 Vznik cAMP



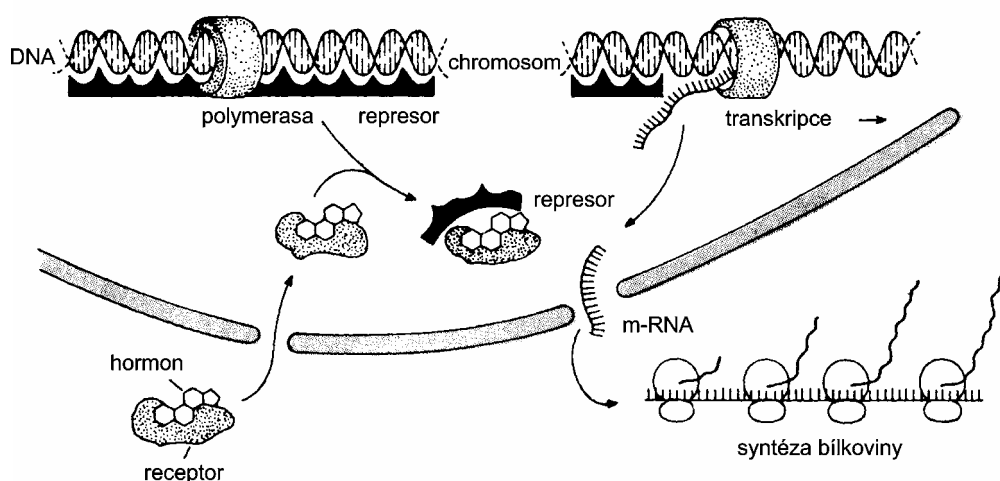
Obr. 17.2 Působení hormonů prostřednictvím „druhého posla“ cAMP

Četné hormony (zejména steroidní) indukují syntézu určitých enzymů nebo jiných bílkovin mechanismem znázorněným na obr. 17.3. Předpokládá se, že komplex hormon-receptor se naváže na tzv. represor, tj. na protein blokující transkripci informace z DNA na *m*-RNA¹, a odstraní jej. Tím se spustí syntéza *m*-RNA a v ribosomech se počne tvořit příslušný protein - enzym. Tento mechanismus působení hormonů je pomalejší než mechanismus aktivace adenylylcyklasy.

¹ *m*-RNA - informační RNA (*messenger*-RNA) slouží k přenosu genetické informace z buněčného jádra do ribosomů, kde probíhá proteosyntéza.

Hormony lze třídit podle různých hledisek:

- podle místa vzniku (anatomické hledisko) - např. hormony hypofýzy, hormony pankreatu, hormony kůry nadledvinek a hormony štítné žlázy,
- podle fyziologické funkce - např. hormony růstové a pohlavní,
- podle chemické struktury - např. hormony steroidní, hormony odvozené od aminokyselin a hormony peptidové.



Obr. 17.3 Působení hormonů mechanismem genové aktivace. (Karlson P.: *Základy biochemie*. Str.385. Academia, Praha 1981.)

V následujícím přehledu uvádíme ukázky nejdůležitějších typů hormonů, rozdělené především podle jejich struktury. Kromě hormonů uvádíme též některé příklady látek, které působí jako agonisté či antagonisté přirozených hormonů.

17.1 Hormony - aminokyseliny

Do této skupiny hormonů patří především hormony **štítné žlázy**, ze kterých uvádíme **thyroxin** (synonyma **levothyroxin**, **tetraiodthyronin**) (**17-1a**, *O*-(4-hydroxy-3,5-dijodfenyl)-3,5-dijod-L-tyrosin, LEVAXIN) a **liothyronin** (synonymum **trijodthyronin**) (**17-1b**, *O*-(4-hydroxy-3-jodfenyl)-3,5-dijod-L-tyrosin, THYBON, JOTIRON). Zastavení nebo snížení produkce těchto hormonů vede k těžkým poruchám vývoje a v těžších případech až ke kreténismu¹. V dospělém organismu ovlivňuje štítná žláza celkový

¹ Kreténismus (z franc. *cretin* = blb) představuje soubor vnějších projevů hypofunkce štítné žlázy: opoždění růstu a pohlavní zralosti, deformace kostry (zejména lebky), sklon k otýlosti, mentální zaostalost.

metabolismus. Hyperfunkce štítné žlázy (hyperthyreóza) se navenek projevuje jako Gravesova-Basedowova choroba¹.

Při snížené sekreci hormonů štítné žlázy (hypothyreóze) se nejčastěji ordinují hormony thyroxin **17-1a** a liothyronin **17-1b**, které se získávají buď izolací z přírodního materiálu nebo synteticky (schéma 17.2). Reakcí bis(4-methoxyfenyl)jodonia (**17-2**) s methylesterem 3,5-dijod-*N*-acetyl-L-tyrosinu (**17-3**) vznikne methylester 3,5-dijod-*O*-(4-methoxyfenyl)-*N*-acetyltyrosinu (**17-4**). Působením kyseliny bromovodíkové dojde k deprotekcí jak fenolického hydroxylu, tak karboxylu a aminoskupiny za vzniku 3,5-dijodthyroninu (**17-5**), který se působením jodu v roztoku jodidu draselného převede na thyroxin **17-1a**, resp. liothyronin **17-1b**.

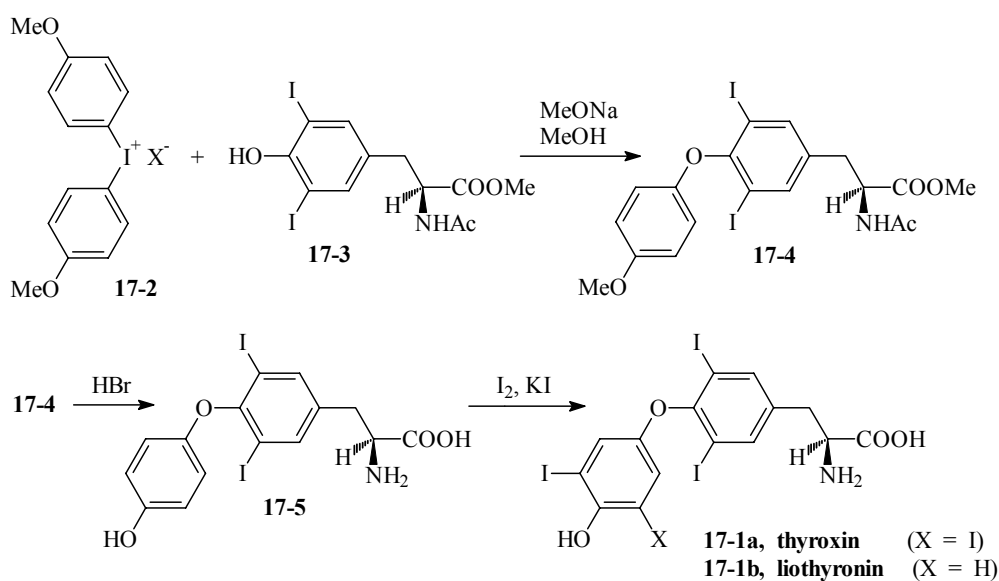


Schéma 17.2 Syntéza thyroxinu **17-1a** a liothyroninu **17-1b**

Hyperfunkce štítné žlázy (hyperthyreóza) se léčí **thyreostatiky**. K nejpoužívanějším thyreostatikům dnes patří deriváty thioimidazolu a thiouracilu, jako např. **thiamazol** (**17-6**, 1,3-dihydro-1-methyl-2*H*-imidazol-2-thion, THIAMAZOL, THYROZOL), **karbimazol** (**17-7**, ethyl-2,3-dihydro-3-methyl-2-thioxo-1*H*-imidazol-1-karboxylát, NEO-THYROSTAT, NEO-MERCAZOLE), a **propylthiouracil** (**17-8**, 2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidin-4(1*H*)-on, THYREOSTAT, PROPYCIL). Všechny uvedené látky inhibují syntézu hormonů štítné žlázy.

Syntézu thiamazolu **17-6** a karbimazolu **17-7** uvádí schéma 17.3. Cyklizací diethylacetalu (methylamino)acetaldehydu (přípraveným *in situ* reakcí diethylacetalu bromacetaldehydu s methylaminem) s thiokyanatanem draselným vznikne thiamazol² **17-6**. Ten se ethyl-chlorformiátem v přítomnosti pyridinu převede na karbimazol **17-7**.

¹ Podle německého lékaře Karla Adolpha von Basedowa (1799 - 1854), který tuto chorobu v r. 1840 popsal. K jejím příznakům patří zvětšená štítná žláza, zrychlená srdeční činnost (tachykardie), hubnutí, dušnost, zvýšená vlhkost a teplota kůže, třes, nervová labilita, neklid, výrazně lesklé a vystouplé oči.

² Lze předpokládat, že thiamazol **17-6** bude existovat spíše jako 1-methyl-2-merkaptio-1*H*-imidazol.

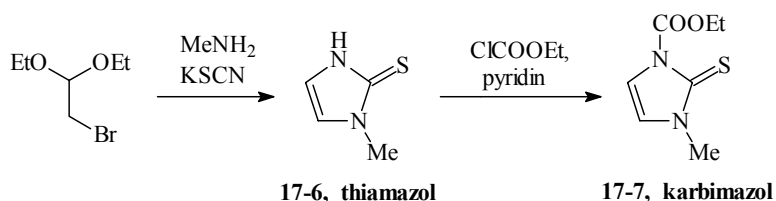


Schéma 17.3 Syntéza thiamazolu 17-6 a karbimazolu 17-7

Propylthiouracil 17-8 se připravuje kondenzací thiomocoviny s ethyl-3-oxo-hexanoátem (schéma 17.4).

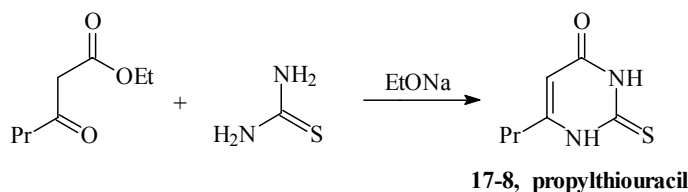


Schéma 17.4 Syntéza propylthiouracilu 17-8

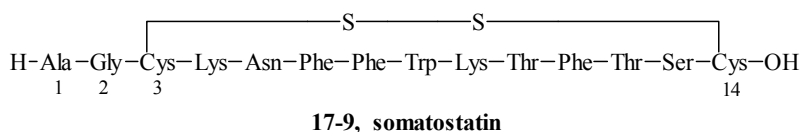
17.2 Peptidové hormony

Z hlediska místa vzniku, struktury i účinku představují peptidové hormony velice pestrý soubor látek. V následujícím přehledu uvedeme některé příklady hormonů hypothalamických, hypofyzárních a hormonů pankreatu.

17.2.1 Hormony hypothalamu a hypofýzy

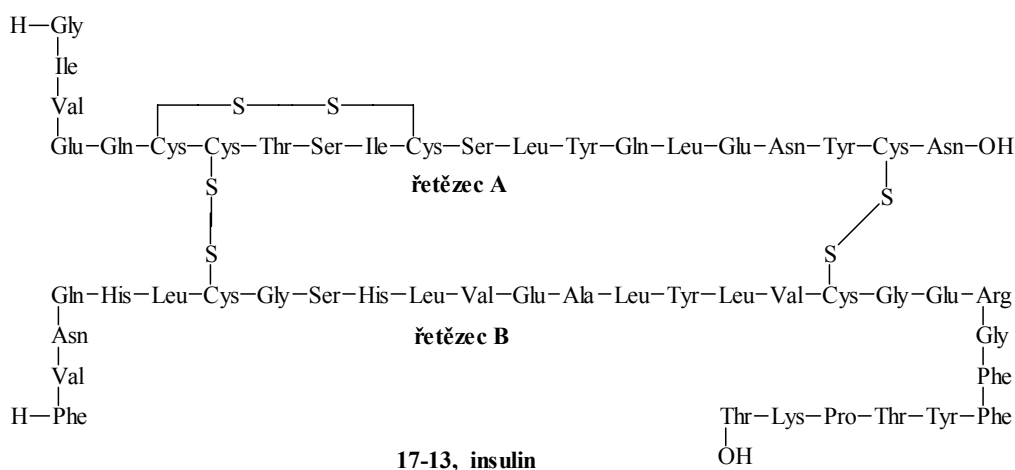
Jak již bylo uvedeno v úvodu této kapitoly, hormony hypothalamu řídí činnost hypofýzy. Hormony uvolňující příslušné hypofyzární hormony jsou označovány koncovkou *-liberin*, hormony inhibující jejich uvolňování koncovkou *-statin*.

Jako příklad uvádíme **somatoliberin**, označované též jako **GHRH** (*Growth Hormone Releasing Hormone*). Jedná se o peptidy tvořené 40 (GHRH₄₀) nebo 44 (GHRH₄₄) aminokyselinami. Bylo však zjištěno, že aktivní část molekuly je tvořena pouze prvními 29 aminokyselinami (GHRH₂₉). Inhibujícím enzymem je **somatostatin** (vzorec 17-9) označovaný též jako **SRIF** (*Somatotropin Release Inhibiting Factor*). Somatostatin 17-9 je tetradekapeptid s disulfidickým můstkem mezi 3-Cys a 14-Cys. Účinná však jsou i syntetická analoga, jako např. SMS 201-995 (vzorec 17-10).



17.2.2 Hormony slinivky břišní

Hlavními hormony slinivky břišní (pankreatu) jsou **glukagon**, produkovaný α -buňkami, a **insulin 17-13**, produkovaný β -buňkami Langerhansových ostrůvků. Oba hormony jsou polypeptidy působící vzájemně protikladně. Zatímco glukagon zvyšuje hladinu glukosy v krvi, insulin 17-13 naopak výrazně snižuje hladinu krevního cukru. Insulin 17-13 se dále podílí na syntéze proteinů a potlačuje hydrolýzu lipidů. Insulin 17-13 je peptid složený z 51 aminokyselin, tvořený dvěma řetězci spojenými disulfidickými můstky. Řetězec A obsahuje 21 aminokyselin, v řetězci B je vázáno 30 aminokyselin. Insuliny z různých zdrojů (vepřový, hovězí, ovčí, velrybí apod.) se liší některými aminokyselinami v řetězci A, mají však shodnou biologickou aktivitu a lze je terapeuticky využít.



Porucha tvorby insulinu 17-13 vedoucí k hyperglykémii se nazývá *diabetes mellitus*¹ (úplavice cukrová, cukrovka). Úplná ztráta schopnosti pankreatu produkovat insulin 17-13 představuje tzv. diabetes mellitus typu 1 (insulin-dependentní diabetes mellitus, IDDM) a vyžaduje substituční léčbu trvalým parenterálním podáváním insulinu. Perorální podávání insulinu je vyloučeno, neboť žaludeční proteasy tento hormon štěpí. Případy, kdy je pouze snížena sekrece insulinu 17-13, se nazývají diabetes mellitus typu 2 (insulin-nondependentní diabetes mellitus, INDDM). Tato forma diabetu se často vyskytuje u osob středního a vyššího věku a k úpravě hladiny cukrů v krvi obvykle stačí podávání perorálních antidiabetik (viz odd. 12.3).

Značná část insulinu potřebného k substituční léčbě diabetu 1. typu se dosud získává extrakcí z čerstvých zvířecích žláz. Takto získané zvířecí insuliny (vepřový, hovězí, ovčí apod.) se však většinou ještě modifikují enzymovými reakcemi (H-INSULIN, DEPOT-H-INSULIN, INSULIN-MONOTARD). Kromě toho je však již na trhu „lidský“ insulin 17-13, jehož výrobu jako první ve světě zavedla firma Eli Lilly (preparát

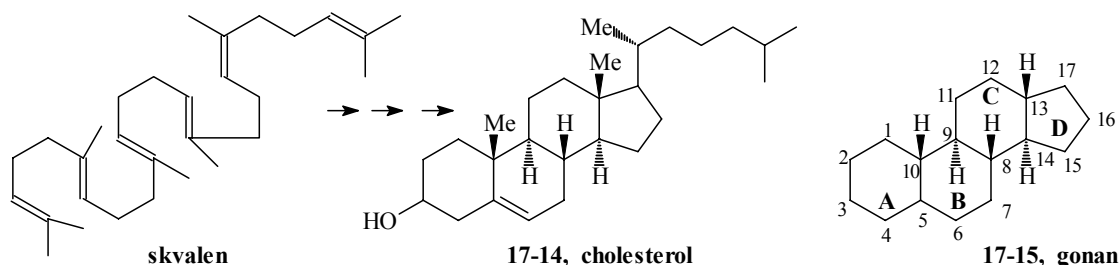
¹ Z řeckého *dia* = skrz, *bainein* = jít a lat. *mellitos* = med.

HUMULIN). Tento insulin se připravuje s využitím metod genového inženýrství, tzv. rekombinantní DNA technologií¹.

17.3 Steroidní hormony

Z hlediska anatomicko-fyziologického se steroidní hormony dělí na **kortikoidy**² produkované kůrou nadledvin a na **pohlavní hormony**, které se dále dělí na **androgeny**³ (mužské pohlavní hormony produkované varlaty) a na **estrogeny**⁴ a **gestageny**⁵ (ženské pohlavní hormony produkované převážně folikuly⁶ vaječníků).

Prakticky všechny živočišné steroidní látky (tedy i steroidní hormony) vznikají biotransformací **cholesterolu 17-14** (isoprenoid vznikající cyklizací triterpenoidu **skvalenu**), v jehož struktuře je obsažen tetracyklický skelet nazývaný **gonan 17-15**.



Označení jednotlivých kruhů gonanu **17-15**, jakož i číslování jeho skeletu je uvedeno ve vzorci **17-15**. Napojení kruhů B a C, stejně tak jako C a D je *trans*. Vzájemná konfigurace kruhů A a B může být obecně *trans* (uvedeno na obrázku) nebo i *cis*. Ve steroidních hormonech s aromatickým kruhem A (estrogeny) nebo s násobnou vazbou v jednom z kruhů A a B, např. mezi atomy C₄ a C₅ (3-oxo- $\Delta^{4,5}$ systém gestagenů, androgenů a glukokortikoidů) či mezi atomy C₅ a C₁₀ (3-oxo- $\Delta^{5,10}$ systém některých syntetických gestagenů), však tento typ isomerie nepřipadá v úvahu.

Přestože již byly publikovány totální syntézy u celé řady steroidních hormonů, výchozími surovinami pro účely farmaceutického průmyslu zůstávají steroidní látky z přírodních zdrojů, jako např. **diosgenin 17-16** z glykosidu dioscinu izolovaného z kořenů lian mexických rostlin rodu *Dioscoreaceae*, **stigmasterol 17-17** z oleje sojových bobů nebo **cholesterol 17-14**.

¹ Metody, při kterých se zavádí gen izolovaný z buněk jednoho druhu do jiných (produkčních) buněk, obvykle jiného živočišného druhu. Takto modifikované buňky jsou schopné produkovat různé látky (enzymy, monoklonální protilátky apod.) odpovídající přenesenému genu.

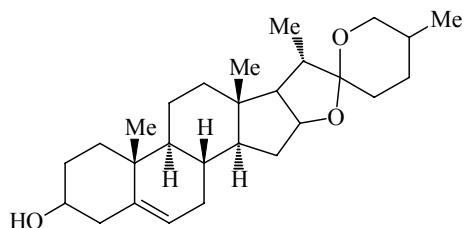
² Z lat. *cortex* = kůra a řeckého *eidos* = podoba.

³ Z řeckého *anér-andros* = muž, *gennán* = tvořit.

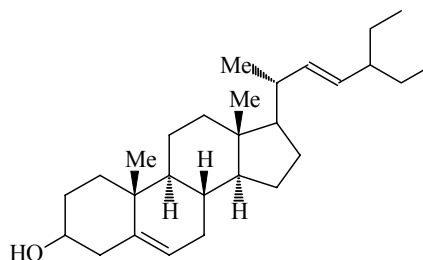
⁴ Z řeckého *oistros* = říje.

⁵ Z lat. *gestatio* = těhotenství.

⁶ Kulové útvary ve vaječniku, ve nichž dozrávají vajíčka.



17-16, diosgenin

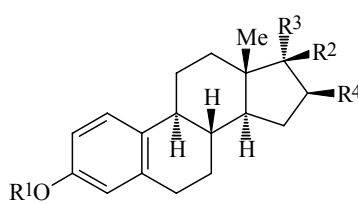


17-17, stigmasterol

17.3.1 Estrogeny

Estrogeny jsou ženské pohlavní hormony, nezbytné pro normální dospívání. Stimulují vývoj primárních i sekundárních ženských pohlavních znaků. V dospělosti estrogeny (spolu s gestageny) regulují menstruační (estrální) cyklus; hrají významnou roli v rozvoji endometria (děložní sliznice) v předovulačním¹ období. U zvířat uvedené látky navozují říji.

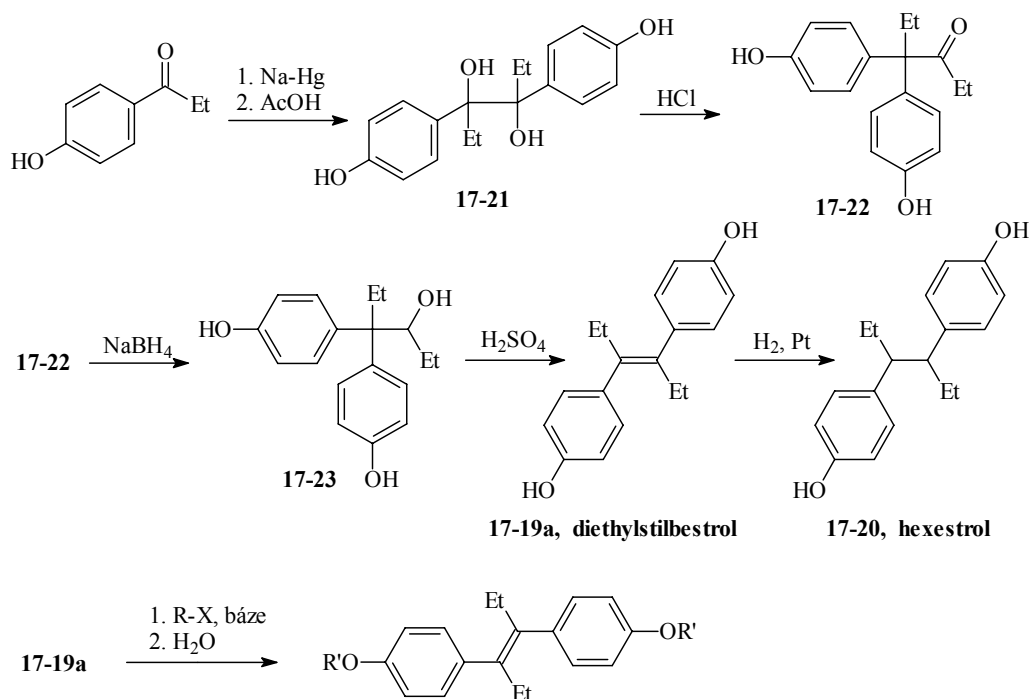
Přírodními estrogeny jsou **estron** (17-18a, 3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-on, DESTRON, MENRIUM), **estradiol** (17-18b, (17β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol, DIOGYN, ESTRING) a **estriol** (17-18c, (16α,17β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16,17-triol, ORTHO-GYNЕСТ, OVESTIN), vylučované především folikuly vaječníků. Tyto látky se v organismu relativně rychle odbourávají, a proto byla syntetizována řada stabilnějších derivátů a analogů, jako jsou např. **estradiol-valerát** (17-18d, (17β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol 17-pentanoát, PROGYNON-DEPOT, PROGYNOVA) a 17-ethinylestradioly **ethinyl-estradiol** (17-18e, (17α)-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-3,17-diol, spolu s gestageny součást celé řady kombinovaných preparátů používaných jako perorální kontraceptiva, jako např. CILEST, OVANON, TRINOVUM) a **mestranol** (17-18f, (17α)-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol, součást perorálních kontraceptiv, jako např. ORTHO-NOVUM, MENOPHASE, NORINYL). Syntézy uvedených estrogenů z různých dostupných steroidních prekurzorů uvádí např. lit. [11].

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
	17-18a	H	O	H	estron
	17-18b	H	OH	H	estradiol
	17-18c	H	OH	OH	estriol
	17-18d	H	n-C ₄ H ₉ CO	H	estradiol-valerát
	17-18e	H	OH	-C≡CH	ethinyl-estradiol
	17-18f	Me	OH	-C≡CH	mestranol

Kromě uvedených přírodních steroidních estrogenů je známa celá řada látek s estrogení aktivitou, jejichž struktura však v ničem nepřipomíná steroidní skelet. Takovými

¹ Ovulace - uvolnění zralého vajíčka z folikulu

sloučeninami jsou např. deriváty *trans*-stilbenu a odpovídající difenylethany, často označované jako syntetické estrogény. Z mnoha farmak tohoto typu uvádíme pouze nejznámější, a to deriváty **diethylstilbestrolu (17-19a, (*E*)-4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethendiyl)bis[fenol]**, DES, CYREN), jako **diethylstilbestrol-dipropionát (17-19b, (*E*)-4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethendiyl)bis[fenol] dipropanoát**, KLIMAX, DIBESTIL), **diethylstilbestrol-disulfát (17-19c, (*E*)-4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethendiyl)bis[fenol] bis(hydrogensulfát)**, IDROESTRIL), **fosfestrol (17-19d, (*E*)-4,4'-(1,2-diethyl-1,2-ethendiyl)bis[fenol] bis(fosfát)**, HONVOL, STILPHOSTROL) a **dimestrol (17-19e, (*E*)-1,1'-(1,2-diethyl-1,2-ethendiyl)bis[4-methoxybenzen]**, DEPOTOESTREMOM). Hydrogenovaným analogem stilbestrolů je **hexestrol (17-20, 4,4'-(1,2-ethendiyl)bis[fenol]**, ESTREN). Estrogenní účinnost diethylstilbestrolu **17-19a** je zhruba čtyřikrát vyšší než účinnost estradiolu **17-18b**, jeho využití v terapii však limituje skutečnost, že je karcinogenní¹, způsobuje impotenci u mužů a vyvolává transsexuální změny. Deriváty diethylstilbestrolu **17-19b** až **17-19e** se však využívají, např. v terapii karcinomu prostaty.



	R-X	R'	
17-19b	CH ₃ CH ₂ COCl	CH ₃ CH ₂ CO	diethylstilbestrol-dipropionát
17-19c	ClSO ₃ H	HOSO ₂	diethylstilbestrol-disulfát
17-19d	POCl ₃	(HO) ₂ PO	diethylstilbestrol-difosfát
17-19e	MeI	Me	dimestrol

Schéma 17.5 Syntéza nesteroidních estrogénů

¹ FDA na tuto skutečnost upozornil již v r. 1979.

Syntéza uvedených látek vychází z *p*-hydroxypropiofenonu. Ten se po převedení na příslušný pinakol **17-21** podrobí působením chlorovodíku pinakolinovému přesmyku. Redukcí vzniklého ketonu **17-22** se získá alkohol **17-23**, ze kterého se retro-pinakolinovým přesmykem účinkem kyseliny sírové připraví diethylstilbestrol **17-19a**. Katalytickou hydrogenací diethylstilbestrolu **17-19a** se získá hexestrol **17-20**. Reakcí diethylstilbestrolu **17-19a** s deriváty kyselin (propanoylchloridem, kyselinou chlorsírovou a fosforoxytrichloridem) resp. s methylačním činidlem v přítomnosti báze poskytne deriváty diethylstilbestrolu **17-19b** až **17-19e** (schéma 17.5).

17.3.2 Inhibitory estrogenů

Tato farmaka jsou většinou kompetitivními inhibitory estrogenů na příslušných receptorech hypofýzy, a tak vyvolávají zvýšenou produkci gonadotropinů (jde o potlačení zpětné vazby znázorněné na obr. 17.1). Inhibitory estrogenů stimulují ovulaci a tím zvyšují fertilitu¹ žen. Dále se používají se k tišení bolesti metastazujících karcinomů² prsu a prostaty a k léčení endometritid³. Struktury kompetitivních inhibitorů estrogenů do jisté míry připomínají nesteroidní estrogeny - součástí většiny z nich je *trans*-stilbenové seskupení. Významným představitelem této skupiny farmak je **tamoxifen (17-24)**, (Z)-2-[4-(1,2-difenyl-1-butenyl)fenoxy]-*N,N*-dimethylethanamin, TAMOFEN, TAMOX) a jeho deriváty. Jeden ze syntetických postupů pro přípravu této látky je uveden ve schématu 17.6. Výchozí látkou je methoxybenzen (anisol), ze kterého se acylací fenylacetylchloridem připraví fenon **17-25**. Ten po alkylaci ethyljodidem, deprotekcí fenolického hydroxyly a jeho alkylaci 2-(dimethylamino)-1-chlorethanem poskytne keton **17-26**. Adicí fenylmagnesiumhalogenidu na keton **17-26** se získá terciární alkohol **17-27**, který dehydratací poskytne tamoxifen **17-24**.

Klomifen (17-28), (Z)-2-[4-(2-chlor-1,2-difenylolethenyl)fenoxy]-*N,N*-diethylethanamin, DYNERIC, CLOMID, MERRELL) stimuluje ovulaci. Výchozí látkou syntézy klomifenu **17-28** je 4-hydroxybenzofenon, který se nejprve *O*-alkyluje *N*-(2-chlor-ethyl)diethylaminem a poté se na něj aduje benzylmagnesiumbromid. Dehydratace vzniklého terciárního alkoholu **17-29** a následná reakce s *N*-chlorsukcinimidem poskytne klomifen **17-28** (schéma 17.7).

¹ Plodnost (z lat. *fertilis* = úrodný, plodný).

² Karcinom (z řeckého *karkinos* = rak) je zhoubný nádor epitelu. Epitel (z řeckého *epithelium* = výstelka) je souvislá vrstva buněk, které nejsou odděleny mezibuněčnou hmotou. Epitel vystýlá dutiny těla a trubice nebo kryje exponované části těla. Metastáza (z řeckého *meta* = za, *stasis* = zastavení, postavení) je druhotný nádor, který může vzniknout i v místě vzdáleném od nádoru primárního.

³ Endometritida je zánět děložní sliznice (endometria).

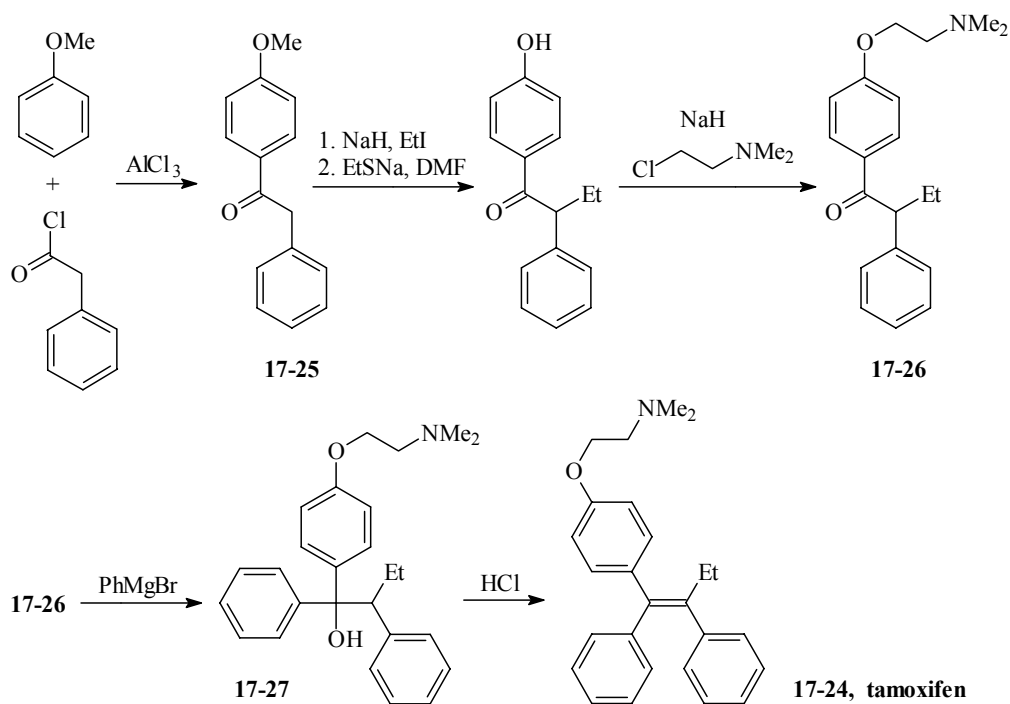


Schéma 17.6 Syntéza tamoxifenu 17-24

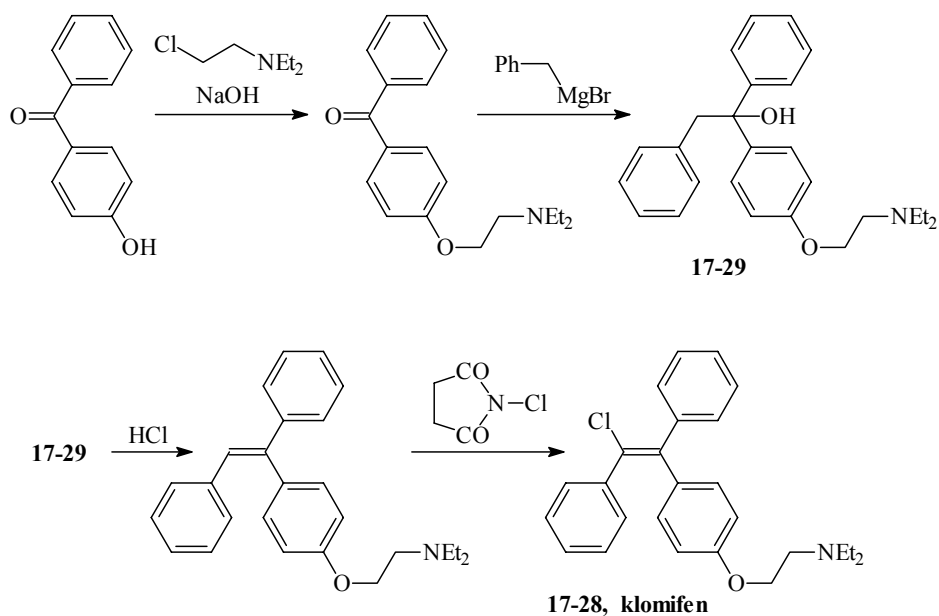
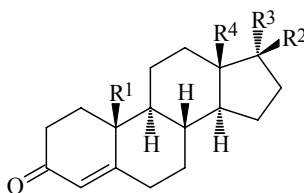


Schéma 17.7 Syntéza kломifenu 17-28

17.3.3 Gestageny

Gestageny jsou hormony ovlivňující druhou polovinu menstruačního cyklu a průběh těhotenství. Nejvýznamnější z gestagenů je **progesteron (17-30a)**, pregn-4-en-3,20-dion, PROGESTOGEL, LUTRON) produkovaný žlutým tělískem (*Corpus luteum*) vznikajícím ve vaječníku z prasklého folikulu po ovulaci. Kromě progesteronu se užívá celá řada jeho analogů, jako např. **hydroxyprogesteron-kapronát (17-30b)**, 17-[(1-oxo-hexyl)oxy]pregn-4-en-3,20-dion, PROGESTERON-DEPOT, PROLUTON), **etisteron (17-30c)**, (17 α)-17-hydroxypregn-4-en-20-yn-3-on, CYCLOESTROL, MENSTROGEN, LUTOCYCLIN), **noretisteron (17-30d)**, (17 α)-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-on, NORLUTEN, PRIMOLUT, TRINOVUM) a **norgestrel (17-30e)**, (17 α)-(±)-13-ethyl-17-hydroxy-17,18-dinorpregn-4-en-20-yn-3-on, CYCLO-PROGYNOVA, STEDIRIL, NEOGEST). Hlavní aplikací gestagenů (především stabilnějších analogů, jako jsou etisteron **17-30c**, noretisteron **17-30d** a norgestrel **17-30e**) jsou perorální kontraceptiva. Anti-koncepční účinek spočívá v zabránění ovulace selektivní inhibicí funkce hypofýzy zvýšenou hladinou gestagenů (viz obr. 17.1). Perorální kontraceptiva mohou obsahovat samotné gestageny nebo jejich kombinace s estrogeny, např. ethinylestradiolem **17-18e** nebo mestranolem **17-18f**. Kombinované přípravky mohou být jednofázové, s konstantním poměrem gestagenů a estrogenů po celý cyklus podávání kontraceptiva, bifázické, s odlišným poměrem gestagenů a estrogenů v první a druhé dekádě cyklu podávání kontraceptiva a trifázické, s odlišným poměrem gestagenů a estrogenů v každém ze tří týdnů cyklu podávání kontraceptiva.

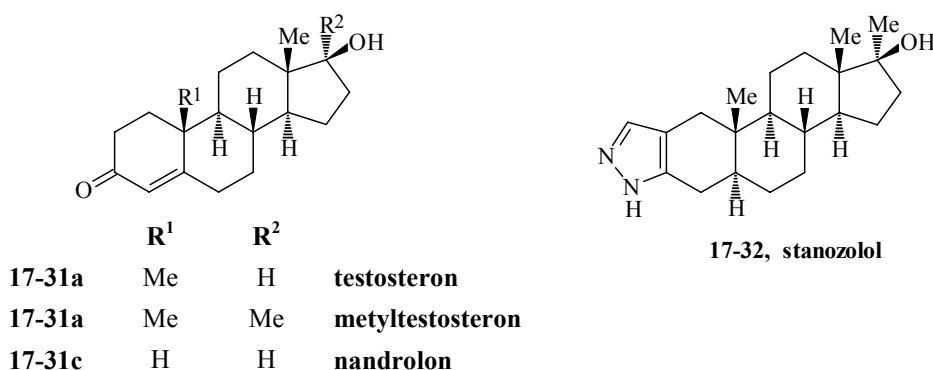


	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	
17-30a	Me	Ac	H	Me	progesteron
17-30b	Me	Ac	OCO(CH ₂) ₄ CH ₃	Me	hydroxyprogesteron kapronát
17-30c	Me	OH	–C≡CH	Me	etisteron
17-30d	H	OH	–C≡CH	Me	noretisteron
17-30e	H	OH	–C≡CH	Et	norgestrel

17.3.4 Androgeny a anabolika

Androgeny jsou mužské pohlavní hormony produkované varlaty. Odpovídají za rozvoj primárních a sekundárních mužských pohlavních znaků a za spermatogenezi. Mimoto stimulují též růst svalové hmoty (anabolický efekt). Androgeny se v klinické praxi používají především k náhradě nebo podpoře endogenní androgenní sekrece,

v menší míře jako stimulanty růstu, k regeneraci svalové hmoty (po traumatech, chirurgických zákrocích a dlouhodobé imobilizaci pacientů) a k léčení osteoporózy¹. Nejvýznamnějším androgenem je **testosteron (17-31a)**, (17 β)-17-hydroxyandrost-4-en-3-on, TESON). V klinické praxi se používají spíše jeho analogy; za všechny jmenujme alespoň **methyltestosteron (17-31b)**, (17 β)-17-hydroxy-17-methylandrost-4-en-3-on, součást kombinovaných přípravků ANDROID, FEMOVIRON, TESTIFORTAN). Anabolického efektu některých syntetických androgenů (většinou 17-substituovaných derivátů) se často zneužívá ve vrcholovém sportu, přestože byla jednoznačně prokázána rizika nadměrného podávání těchto látek. Nejčastěji jde o poruchy oběhového systému (které mohou končit i smrtí) a poruchy sexuální. U žen dochází k maskulinizaci². Z anabolik uvádíme alespoň **nandrolon (17-31c)**, (17 β)-17-hydroxyestr-4-en-3-on, KERATYL, DYNABOLON). K nejčastěji zneužívaným anabolickým steroidům patří **stanozolol (17-32)**, synonymum **stanazol**, (5 α ,17 β)-17-methyl-2'H-androst-eno[3,2-c]pyrazol-17-ol, STROMBA, WINSTROL).



17.3.5 Hormony kůry nadledvin (adrenokortikosteroidy)

Kůra nadledvin produkuje velké množství různých steroidních látek. Některé slouží pouze jako prekurzory v biosyntéze jiných steroidních hormonů. Existují dokonce takové kortikosteroidy, jejichž funkce nebyla dosud objasněna. Látky s hormonální aktivitou lze rozdělit do dvou základních skupin:

- **glukokortikoidy** ovlivňující metabolismus sacharidů, tuků a proteinů,
- **mineralokortikoidy** ovlivňující hospodaření s elektrolyty (především s ionty Na⁺ a K⁺), regulující jejich transport a vylučování a tím i osmotickou rovnováhu a distribuci vody v tkáních.

Charakteristickým strukturním znakem těchto látek je kromě α,β -nenasyceného systému konjugovaného s karbonylovou skupinou v poloze 3 (3-oxo- $\Delta^{4,5}$ -systému) 17 α -hydroxyskupina a 17 β -postranní řetězec s oxoskupinou v poloze 20. K nejznámějším

¹ Řídnutí a snižování pevnosti kostí v důsledku jejich demineralizace objevující se zejména u žen ve vyšším věku (z řeckého *osteon* = kost, *poros* = průchod).

² Získávání mužských sekundárních pohlavních znaků (z lat. *masculus* = mužský).

zástupcům této skupiny farmak patří **hydrokortison** (synonymum **kortisol**) (**17-33**, (11 β)-11,17,21-trihydroxypregn-4-en-3,20-dion, HYDROCORTISON, HYDROCORT, CORTEF) a **kortison** (**17-34**, 17,21-dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion, CORTISON, CORTON). Významného zvýšení aktivity bylo dosaženo zavedením další násobné vazby (do polohy 1,2-) pomocí mikrobiální oxidace. Takto se získá **prednisolon** (**17-35**, (11 β)-11,17,21-trihydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion, DECORTIN H, DONTISOLAN, DICORTOL) z hydrokortisonu **17-33** a **prednison** (**17-36**, 17,21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trion, DECORTIN, PREDNISON, DECORTISYL) z kortisonu **17-34** (schéma 17.8). Tyto látky se používají v substituční terapii nedostatečnosti nadledvin (např. Addisonova nemoc, jejímiž projevy jsou slabost, únava, ztráta tělesné hmotnosti, hypotenze, neschopnost udržet při hladovění stálou glykémii). Kromě toho vykazují glukokortikoidy významný protizánětlivý a imunosupresivní účinek, a proto se využívají při léčení akutní a chronické polyartritidy, revmatické horečky, dny a maligních tumorů. Ve formě mastí se lokálně aplikují při různých dermatózách (i bakteriálního původu). Protizánětlivý účinek glukokortikoidů však je pouze symptomatický. K nežádoucím účinkům terapie kortikoidy patří především metabolické komplikace: zvýšené ukládání tuku (zejména v obličeji a na trupu), zvýšená hmotnost, změna metabolismu aminokyselin směrem k tvorbě glukosy (hyperglykémie, možnost vzniku diabetu). Vysoké dávky kortikosteroidů mohou způsobit i celou řadu dalších komplikací, jako např. psychické změny, peptické vředy, zvýšení nitroočního tlaku a následně glaukom (zelený zákal).

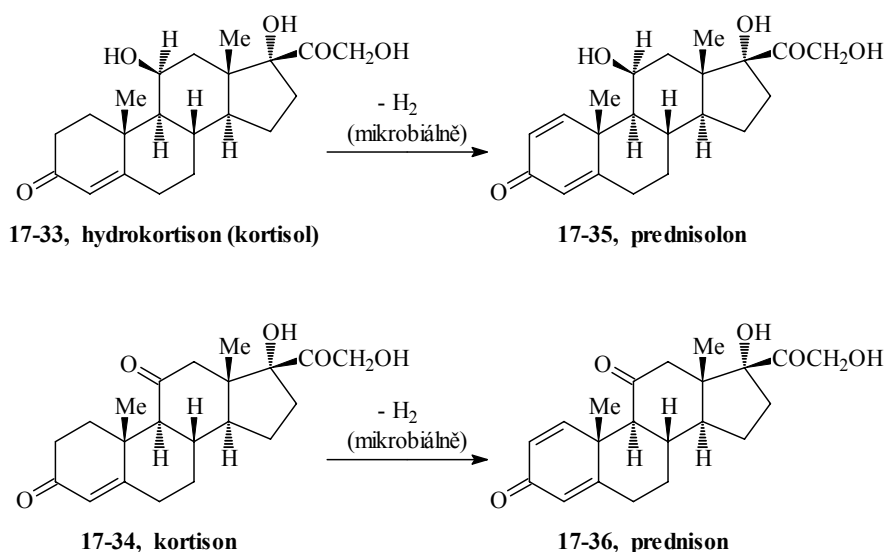
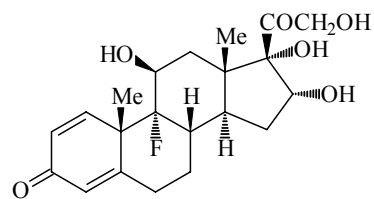


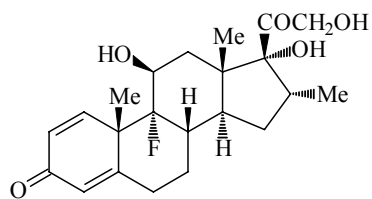
Schéma 17.7 Příprava prednisolonu **17-35** z kortisolu **17-33** a prednisonu **17-36** z kortisonu **17-34**

Zavedením atomu fluoru do polohy α na uhlíku 9 se dosáhne zvýšení účinku adrenokortikostreoidů. Jako příklady lze uvést **triamcinolon** (**17-37**, (11 β ,16 α)-9-fluor-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion, TRIAMCINOLON, RAMIDERM), který je cca patnáctkrát účinnější než kortison **17-34** a **dexamethazon** (**17-38**, (11 β ,16 α)-9-

-fluor-11, 17,21-trihydroxy-16-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion, LOCACORTEN), který je dokonce třicetkrát účinnější než kortison **17-34**.



17-37, triamcinolon



17-38, dexamethazon



18. INFORMAČNÍ ZDROJE VE FARMAKOCHEMII

Farmakochemie je nedílnou součástí chemie, a proto lze k získávání informací o farmakách, která vždy představují konkrétní chemické struktury, využít chemického informačního systému, tj. především **Chemical Abstracts** a „**Beilsteina**“, ať již v jejich tištěné¹ nebo elektronické podobě. Elektronickou verzí „Beilsteina“ je **Beilstein CrossFire** nebo nověji **Beilstein Commander**. Elektronickou verzí Chemical Abstracts je buď **Ultra_Net** nebo nověji **SciFinder**, poskytující vynikající uživatelský komfort. Kromě uvedených „tradičních“ sekundárních zdrojů informací z oboru chemie se zejména v posledních letech začínají prosazovat databáze přístupné online, jako např. **CHEMnetBASE** vydavatelství Chapman & Hall/CRS's (www.chemnetbase.com). **CHEMnetBASE** obsahuje mimo jiné tyto součásti: *The Combined Chemical Dictionary*, *Properties of Organic Compounds* a *Dictionary of Commonly Cited Compounds*.

Dalším zdrojem informací jsou lékopisy, které uvádějí farmaka zaregistrovaná a schválená k použití v daném státě, např. Český lékopis, *US Pharmacopoeia*, *British Pharmacopoeia*, *European Pharmacopoeia* (pro země EC). Lékopisy mají pro daný stát či oblast normativní charakter. U každé látky se uvádějí její analytické vlastnosti a předepsané postupy testování identity a kvality.

Užitečnými publikacemi jsou encyklopedie a farmaceutické slovníky, ve kterých obvykle nalezneme kromě struktury farmaka, indikací a kontraindikací též základní informace o syntéze a dokonce i odkazy na základní syntetické práce. Jsou to např.:

- **The Merck Index** (an Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals), 13th Edition. Merck & Co., Inc., Whitehouse Station 2001.
- J. Elks, C. R. Ganellin: **Dictionary of Drugs** (Chemical Data, Structures, and Bibliographies). Chapman & Hall, Cambridge 1991.
- **Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry**, 5th edition. Verlag Chemie, Weinheim 1996.
- **Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology**, 4th edition. Wiley & Sons, New York 1998.

Z příruček a monografií z oboru farmaceutické chemie lze doporučit:

- A. Kleemann, J. Engel: **Pharmaceutical Substances** (Syntheses, Patents, Applications), 4th edition. G. Thieme, Stuttgart 2001.
- J. L. McGuire (Ed.): **Pharmaceuticals** (Classes, Therapeutic Agents, Areas of Application). Wiley - VCH, New York, Weinheim 2000.
- D. Lednicher: **The Organic Chemistry of Drug Synthesis**, Vol. I - VI. Wiley & Sons, New York 1999 (Vol. VI).
- M. Negwer: **Organic-Chemical Drugs and their Synonyms**, 7th edition. Akademie Verlag, Berlin 1994.

¹ V tištěné verzi Chemical Abstracts můžeme s výhodou využít Index Guide, který umožňuje získat informace o daném léčivu pouze na základě jeho INN nebo dokonce i obchodního názvu, aniž bychom znali strukturu.

Pracuje-li někdo ve farmaceutickém výzkumu, je pro něho nezbytné průběžně sledovat původní práce publikované v různých periodících. Jako příklad uvádíme několik nejznámějších časopisů publikujících práce z oblasti farmacie a farmakochemie:

- **Advances in Drug Research,**
- **Advances in Pharmaceutical Sciences,**
- **Arzneimittel Forschung,**
- **Drugs,**
- **Drugs Future,**
- **Drugs of Today,**
- **European Journal of Medicinal Chemistry,**
- **European Journal of Pharmaceutists and Biopharmaceutists,**
- **Journal of Medicinal Chemistry,**
- **Journal of Pharmaceutical Sciences,**
- **Journal of Pharmacy and Pharmacology,**
- **Modern Drug Discovery.**

Kromě uvedených „všeobecných“ periodik existují ještě desítky dalších, která jsou zaměřena pouze na určitou terapeutickou oblast.

Current Medicinal Chemistry (podobně jako Current Contents pro oblast tzv. *Life Sciences* a *Earth Sciences*) jsou sekundárním zdrojem uvádějícím přehled o publikovaných původních pracích z oblasti medicínální chemie.

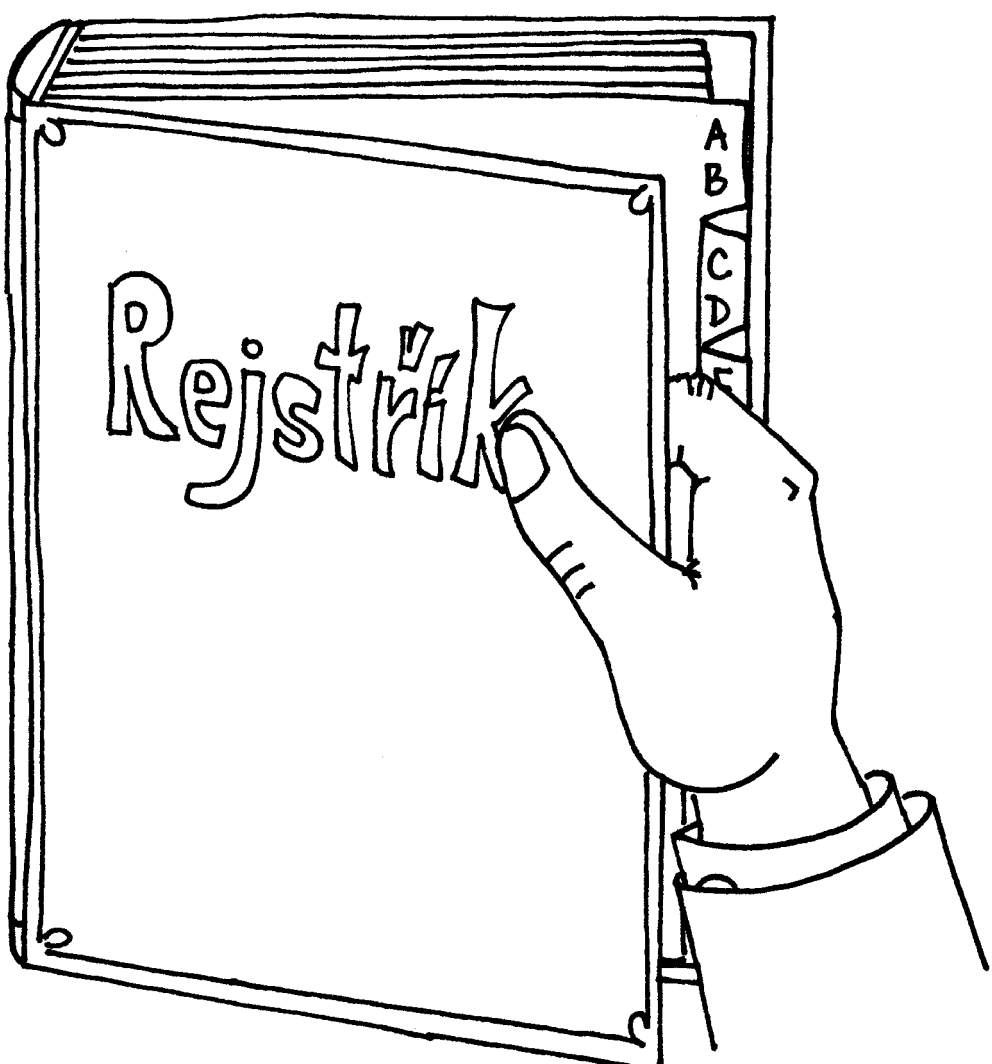
Z elektronických databází z oblasti farmacie a farmakochemie je třeba zmínit:

- **MEDLINE** (US National Library of Medicine, www.nlm.nih.gov), nejrozsáhlejší databáze literatury z oblasti léčiv,
- **Bibliographica Medica Czechoslovaca**, zahrnující informace o sděleních publikovaných v československých časopisech od r. 1977,
- **Drugs & Pharmacy**, zahrnující informace o sděleních publikovaných ve světě,
- **AISLP**, informační systém, jehož mikroverze je určena k autonomnímu využívání ve zdravotnických organizacích, včetně distributorů léků a zastoupení farmaceutických firem. Poskytuje informace o humánních i veterinárních léčivech včetně homeopatik, která jsou registrována v České republice.

Komplexním zdrojem informací o léčivech je placený internetový portál **Prons Science Integrity** (www.prons.com) Stejně vydavatelství zpřístupňuje on-line databáze **Synthline** (syntéza léčiv) a **Ensemble** (synonyma, struktura, aktivita a vlastnosti nových léčiv i léčiv ve všech fázích vývoje).

LITERATURA

1. B. G. Katzung (editor): *Základní a klinická farmakologie*. H&H, Praha 1994.
2. S. Hynie: *Farmakologie v kostce*. Triton, Praha 1999.
3. H. Lüllmann, K. Mohr, M. Wehling: *Farmakologie a toxikologie*. Grada Publishing, Praha 2002.
4. M. Kuchař, V. Rejcholec: *Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou*. Academia, Praha 1987.
5. O. Exner: *Korelační vztahy v organické chemii*. SNTL, Praha 1981.
6. O. Pytela: *Chemometrie pro organické chemiky (skriptum)*. Univerzita Pardubice, Pardubice 2000.
7. M. Meloun, J. Militký: *Statistické zpracování experimentálních dat*. PLUS, Praha 1994.
8. F. Sanz, J. Giraldo, F. Manaut (editoři): *QSAR and Molecular Modelling: Concepts, Computational Tools and Biological Applications*. J. R. Prous Science Publishers, Barcelona 1995.
9. S. Miertus, G. Fassina (editoři): *Combinatorial Chemistry and Technology*. M. Dekker Inc., New York 1999.
10. D. Voet, J. G. Voet: *Biochemie*. Victoria Publishing, Praha 1995.
11. J. Kleemann, B. Engel: *Pharmaceutical Substances, Syntheses, Patents, Applications, 3rd Edition*. Thieme, Stuttgart 1999.
12. M. Negwer: *Organic-Chemical Drugs and their Synonyms, 7th Edition*. Akademie Verlag, Berlin 1994.
13. A. Borovanský, J. Čížmárik: *Farmaceutická chemie všeobecná I - V*. Skriptum, Univerzita Komenského, Bratislava 1988 - 1992.
14. S. L. Dax: *Antibacterial chemotherapeutic agents*. Chapman & Hall, London 1997.
15. O. Červinka a kol. *Chemie organických sloučenin*. SNTL/ALFA, Praha 1985.



REJSTŘÍK

ACE		aminoglykosidy	327
viz angiotensin konvertující enzym		amitriptylin	130
acebutolol	181	amlodipin	243
acetanilid	80	amnésie	105
acetazolamid	272	amobarbital	113
acetoexamid	268	amoxycilin	324
acetylcystein	287	cAMP	
acetylcholin	103, 153, 165, 183	viz adenosin-3',5'-monofosfát cyklický	
	189	ampicilin	324
acetylcholinesterasa	333	amylnitrit	241
aciklovir	232	anabolika	389
acipimox	337	analgetika	79
adefovir	377	— narkotická	
adenosin-3',5'-monofosfát cyklický	377	viz analgetika opioidní	
adenylylcyklasa	377	— nenarkotická	79, 80
adrenalin	103, 165, 167, 168	— opioidní	79, 92
	166, 167	analgézie	105
adrenergika	168 , 213	analýza regresní	41
α- —	167	androgeny	384, 389
α ₁ - —	167	anestetika celková	101, 105
α ₂ - —	167	— inhalační	105
β ₁ - —	168, 173	— intravenózní	105, 107
β ₂ - —	174 , 213	— lokální	199
— nepřímá	178	— — amidová	201
adrenolytika		— — anilidová	
viz antiadrenergika		viz anestetika lokální amidová	
adrenomimetika		— — lokální esterová	200
viz adrenergika		anestézie celková	105
afektivita	124	— epidurální	199
agonista	29	— lokální infiltrační	199
agregace krevních destiček	236	— — povrchová	199
AIDS	335	— — svodná	199
akrivastin	220	<i>angel dust</i>	
aktivita iontů	102	viz fencyklidin	
alergen	211	<i>angina pectoris</i>	240
alergie	211	angiotensin I	251
alfentanil	96	— II	251
alkaloidy námelové	150, 159 , 178	— konvertující enzym	251
	190	angiotensinogen	251
— tropanové	113	aniracetam	144
allobarbitol	278	anodyna	
aloe-emodin	82	viz analgetika opioidní	
aloxipirin	118	antacida	260
alprazolam	181	antagonismus ireverzibilní	29
alprenolol	248	— kompetitivní	29
alprostadiol	260	antagonista	29
aluminiumdihydroxyglycinát	156 , 331	antagonisté Ca ²⁺	243
amantadin	288	antazolin	215
ambroxol	141 , 150, 178	anthracykliny	327
amfetamin	141	antiadrenergika	166, 178
	328	α- —	178
amfetaminil	275	β- —	178
amfotericiny		— nepřímá	178
amilorid		— přímá	178
4-aminobutanová kyselina		antiagregancia	236
viz GABA		antialergika	211, 213
aminofenazon	87	antibiotika	293, 323

antibiotika peptidová	328	bacitracin	329
— β-laktamová	324	baklofen	207
antidepresiva	124, 130	barbital	113
— tricyklická	130	barbituráty	108 , 111, 113 , 151
antidiabetika perorální	268		
antidiaroika	279	bariéra hematoencefalická	108
antidysrytmika	254	barviva trifenylmethanová	303
antiepileptika	101, 151	benzalkonium-bromid	302
antifibrinolytika		benzodiazepiny	111, 117 , 140
viz hemostatika			
antiflogistika	79	benzokain	200
antigen	211	benzomorfany	94
antihistaminika	211, 213	benzonatát	286
— H ₁	215	benzothiadiaziny	275
— H ₂	213, 224	bethanechol	184
antihyperlipidemika	229	bezafibrát	233
antihypertenze	249	biguanidy	269
— centrální	249	bikalutamid	354
— přímá	250	bioisoster	34
anticholinergika	166, 190	biotin	
antikoagulancia	236, 237	viz vitamin H	
antimalarika	320	biotransformace	26
antimanika	124	biperiden	157
antimetaboly	332, 352	bisakodyl	278
antimigrenika	101, 158	bisulepin	221
antimykotika	293, 312	β-blokátory	
antineurotika		viz β-antiadrenergika	
viz anxiolytika		blokátory kalciových kanálů	
antiparkinsonika	101, 153	viz antagonisté Ca ²⁺	
antipod		boritan sodný, peroxyhydrát	294
viz isomer optický		bromfeniramin	220
antipsychotika		bromhexin	288
viz neuroleptika		bromidy	111
antipyretika	79	bromisoval	113
antiseptika	293, 294	bromokryptin	156
antitrombotika	236	buklosamid	312
antitusika	283	buňka nervová	101
— neopioidního typu	283, 284	— žírná	212
— opioidního typu	283	bupivakain	201
antiulceróza	260	buspiron	116 , 140
antivirotika	331	busulfán	349
anxiolytika	111, 124, 140	butamirát	285
		butetamát	285
		buthiazid	275
		butylskopolamonium-bromid	191
arbuterol			
viz salbutamol			
arylethylaminy	182		
aryloxyaminopropanoly	181		
astemizol	217	CADD	
astma alergické	213	viz <i>Computer Aided Drug Design</i>	
ataraktika		<i>calcium-channel blockers</i>	
viz anxiolytika		viz antagonisté Ca ²⁺	
atenolol	181 , 250	candesartan	252
ateroskleróza	229	<i>Cannabis sativa</i>	151
atorvastatin	235	CD4 T lymfocyty	335
<i>Atropa belladonna</i>		cefadroxil	325
viz rulík zlomocný		cefalexin	325
atropin	157, 190	cefalosporin C	324
autakoidy	46	cefalosporiny	324
axon	101	cefamyciny	326
azidothymidin		cefapirin	325
viz zidovudin		ceklor	325

celecoxib	91	dexormaplatina	351
celiprolol	181	dextrometorfan	283
cetirizin	216	dezinficiencia	293
cidofovir	337	<i>diabetes mellitus</i>	268, 383
ciklopirox	315	— — insulin-dependentní	268, 383
ciklopirox olamin	315	— — insulin-independentní	383
cimetidin	224 , 261	diamorfin	93
ciprofibrát	233	diazepam	117
ciprofloxacin	310	dibenzepin	133
cirhóza	267	diethylether	106
cisplatina	349	diethylstilbestrol	354, 386
citalopram	136	— -dipropionát	386
citilolol	265	— -disulfát	386
<i>Claviceps purpurea</i>		difenhydramin	218
viz paličkovice nachová		difenylpyralin	219
colestipol	231	diflunisal	82
<i>Computer Aided Drug Design</i>	44	<i>Digitalis</i>	
COX	80	viz náprstníky	
COX-1	80	digitoxin	254
COX-2	80	digoxin	253
cukrovka		dihydralazin	250
viz <i>diabetes mellitus</i>		dihydroergotamin	159
cyklobarbitol	113	dichlorchinolinol	300
cyklofosfamid	345	diklofenak	85
cyklooxygenasa	79	diklofenamid	274
cyklopropan	106	dikumarol	238
cykloserin	316, 330	diltiazem	245 , 254
cyklus enterohepatální	230	dimestrol	386
— menstruační	385	dimethyltubokurarinium-jodid	203
cyproheptadin	222	diosgenin	384
cytarabin	352	dipyron	
cytoprotektiva	262	viz metamizol	
cytostatika	343	distomer	37
		diuretika	271
		DMF	
čínidla alkylační	344	viz <i>Drug Master File</i>	
— objemová	277	dobutamin	173 , 254
		dokuzát sodný	277
dapson	318	donepezil	146
databáze Cambridgeská	44	dopamin	103, 130,
<i>Datura stramonium</i>			153, 168
viz durman		dosulepin	130
daunomycin	327 , 354	doxepin	130
dávka letální	34	doxorubicin	327 , 354
— terapeutická	34	3D-QSAR	44
dekamethonium	204	dropropizin	285
delirogeny	123	<i>Drug Master File</i>	64
dendrit	101	durman	191
depolarizace membrány	103	dusičnan stříbrný	297
deprese endogenní	130	dusíkatý yperit	
— periodické	130	viz mechlorethamin	
— reaktivní	130	dysforika	124
— sekundární	130		
viz deprese reaktivní		ED	
deriváty chinolonů	309	viz dávka terapeutická	
desenzibilizace	213	edrofoniumchlorid	187
dexamethazon	391	efavirenz	338
dexbromfeniramin	220	efedrin	141
dexetimid	158	ekonazol	313
dexchlorfeniramin	220	embolie	229

embramin	218	FDA	
enalapril	251	viz <i>Food and Drug Administration</i>	
enalaprilát	251	fenacetin	81
enantiomer		fenamáty	83
viz isomer optický		fenazocin	94
endoadrenergika	168	fenazon	87
endocytóza	25	fenbenzamin	215
endorfiny	79	fencyklidin	150
energizéry		fenelzin	138
viz nootropika		fenipentol	265
enfluran	106	fenmetrazin	141
enilkonazol	313	fenobarbital	113 , 151
<i>Entamoeba</i>	319	fenofibrát	233
epilepsie	151	fenol	298
epinefrin		fenolftalein	278
viz adrenalin		fentanyl	96
erdocystein	288	fentikonazol	313
ergokalciferol	361	fenylbutazon	88
ergolen	159	fenylefrin	170
ergometrin	178	fenylhydrargyrium-acetát	297
ergotamin	159	— -borát	297
erythritol-tetranitrát	241	fentyoin	152
erythromyciny	328	fibráty	
<i>Erythroxylon coca</i>	199	viz kyseliny α -aryloxyalkanové	
esomeprazol	261	fibrin	236
estradiol	385	fibrinogen	236
— -valerát	385	fibrinolytika	236, 238
estriol	385	fibrinolýza	236
estrogeny	385	flufenazin	124
estron	385	flumazenil	119
etapa přírodních léčiv	17	flunitrazepam	117
ethambutol	316	fluorchinolony	310
ethanol	297	5-fluoruracil	352
ethinyl-estradiol	354, 385	fluoxetin	135
ethionamid	316	flupentixol	125
ethosuximid	152	fluvastatin	235
ethylbiskumacetát	238	fluvoxamin	135
ethylmorfin	93 , 279,	folkodin	283
	283	<i>Food and Drug Administration</i>	49
etisteron	389	forma léková	13
etofibrát	233	formaldehyd	300
etomidát	109	formoterol	176
eutomer	37	fosfestrol	386
exoadrenergika	170	fosforečnan hlinitý	260
exocytóza	25	foskarnet	335
expektorancia	283, 286	fotemustin	347
„extáze”		FP-21399	339
viz methylendioxyamfetamin		frangula-emodin	278
		ftalylsulfathiazol	307
		fugu	199
famotidin	224 , 261	furosemid	273
farmacie	13	fyllochinon	363
— galenická	13	fysostigmin	186
farmakodynamika	23, 28		
farmakofo	33		
farmakochemie	13	GABA	103, 108
— obecná	13	galanthamin	148
farmakokinetika	23	galenika	13
— klinická	27	ganciklovir	333
farmakologie	23	ganglia	165
		gatifloxacin	310

germicidy	293	hormony gonadotropní	382
gestageny	384, 389	— hypofýzy	381
GHRH		— hypothalamu	381
viz somatoliberiny		— kůry nadledvin	390
<i>Ginkgo biloba</i>	145	— pohlavní	384
ginkgolidy	145	— slinivky břišní	383
GIT		— steroidní	384
viz trakt gastrointestinální		— štítné žlázy	379
glibenklamid	268	hydralazin	250
glimepirid	268	hydrogenuhlíčan sodný	260
glipizid	268	hydrochlorothiazid	275
glukagon	383	hydrokortison	391
glukokortikoidy	390	hydroxyprogesteron-kapronát	389
glutaraldehyd	300	5-hydroxytryptamin	
glutethimid	116	viz serotonin	
glyburid	268	hymekromon	264
glykopyrronium-bromid	192 , 260	hyperlipidémie	230
glykosidy srdeční	253	hyperlipoproteinémie	
GMP		viz hyperlipidémie	
viz správná výrobní praxe		hyperpolarizace membrány	104
cGMP		hypertenze	229, 249
viz guanosin-3',5'-monofosfát cyklický		hyperthyreóza	380
gonadoliberin	382	hypnotika	101, 111
gonan	384	hypofýza	377
<i>Good Manufacturing Practise</i>		hypohistaminika	213, 214
viz správná výrobní praxe		hypokalémie	271
gramicidiny	329	hypolipidemika	230
griseofulvin	312, 330	hypothalamus	165
guajfenesin	140 , 205	hypothyreóza	380
guanosin-3',5'-monofosfát cyklický	240 , 247		
		chemie farmaceutická	13
halazon	295	— kombinatoriální	19, 45
haloperidol	128	— medicínální	33
halothan	106	chemoterapeutika	
halucinace	123	viz léčiva chemická	
halucinogeny	123	— antibakteriální	304
Hansch C.	39	— antiprotozoární	293
hapten	212	— protivirová	293
hašíš	151	chinin	320
HDL		<i>chiral switch</i>	37 , 175,
viz <i>high density lipoproteins</i>			202
<i>Helicobacter pylori</i>	260, 311	chiralita	36
hemokoagulace	236	chlamydie	326
hemostatika	239	chlor	295
hemostáza	236	chloralhydrát	112
heparin	237	chlorambucil	345
heparinoidy	238	chloramfenikol	331
heparoidy		chloramin B	295
viz heparinoidy		— T	295
hepatoprotektiva	263, 265	chlorfeniramin	220
hexachlorofen	299	chlorhexidin	299
hexestrol	386	chlorid draselný	286
<i>high density lipoproteins</i>	230	chlornan sodný	295
histamin	212	chlorofen	298
histidin-dekarboxylasa	212	chloroform	106
HIV	335	chlorochin	320
hlinitokřemičitany	279	chlorové vápno	295
hormon růstový	382	chlorpromazin	124
— thyreotropní	382	chlorpropamid	268
hormony	377	chlorprothixen	125

chlortalidon	274	irbesartan	252
chlortetracyklin	326	isofluran	106
cholagoga	263, 264	isokarboxazid	138
cholecalciferol	361	isomer konstituční	35
cholekinetika	264	— optický	36
cholelitolitika	264	— polohový	35
choleretika	263	isomerie geometrická	35
cholesterol	384	isoniazid	316
cholestyramin	231	isoprenalin	175
cholinergika	166, 183	isopropylalkohol	297
— nepřímá	185	isosorbid-dinitrát	241
— přímá	184	— -mononitrát	241
cholinolytika		isosterie	34
viz anticholinergika		isoxikam	89
cholinomimetika			
viz cholinergika			
choroba Alzheimerova	143	jakost, jištění	69
— Gravesova-Basedowova		jedy šípové	203
viz hyperthyreóza		jod	295
— Parkinsonova	153	jodid draselný	286
— vředová	259	jodofory	295
choroby infekční	293		
		kanály iontové	102
iatrochemie	17	— — řízené ligandem (chemicky)	102
ibopamin	173 , 254	— — řízené napětíově	102
ibuprofen	85	kancerogenita	50
IDL		kaptopril	251
viz <i>intermediate density lipoproteins</i>		karbachol	184
idoxuridin	332	karbethopendecinium-bromid	302
imipramin	130	karbidopa	154
<i>in vitro</i>	50	karbimazol	380
<i>in vivo</i>	50	karbocystein	287
indapamid	274	karboplatina	350
index terapeutický	34	kabromal	113
indobufen	237	karbutamid	268
indomethacin	84	kardiotonika	253
infarkt myokardu	240	karence	359
infekce	293	karisoprodol	206
inhibitory acetylcholinesterasy	185	karmustin	347
— acetylcholinesterasy ireverzibilní	188	karoteny	359
— COX-2	90	kašel neproduktivní	283
— DNA gyrasy	309	— produktivní	283
— estrogenů	387	katechol-O-methyltransferasa	168
— fosfodiesterasy typu 5	247	kebuzon	88
— H ⁺ /K ⁺ -ATPasy	261	ketokonazol	314
— HIV-proteasy	339	ketoprofen	86
— HMG-CoA reduktasy	234	kinetóza	215
— karbonátanhydrasy	272	klenbuterol	176
— monoaminoxidasy	130 , 178	klobutinol	284
— protonové pumpy		klofibrát	233
viz inhibitory H ⁺ /K ⁺ -ATPasy		klofifen	387
— zpětného vychytávání serotoninu	134	klonidin	172 , 250
INN		klopamid	273
viz název generický		klorotepin	126
insulin	268, 383	klotrimazol	313
interakce allosterické	29	kloxifenol	
<i>intermediate density lipoproteins</i>	230	viz triklosan	
inverzní mýdla		klozapin	126
viz tenzidy kationické		knihovny chemické	19, 45
iproniazid	138		

koagulace		kyselina cholová	264
viz hemokoagulace		— klavulanová	326
kobalaminy	369	— klofibrová	232
kodein	92, 279,	— linolenová	373
	283	— linolová	373
koeficient regresní	39	— α -lipoová	
— rozdělovací	39	viz kyselina thioktová	
koenzym	359	— listová	
kofein	141	viz vitamin M	
kognitiva		— lysergová	159, 178
viz nootropika		— mefenamová	83
koka	199	— meklofenamová	83
kokain	150, 199	— mevalonová	234
kompektin	234	— nalidixová	309
kompartiment	23	— niflumová	83
— hydrofilní	39	— nikotinová	231, 246
— lipofilní	39	— orotová	265
koncentrace minimální baktericidní	294	— oxolinová	309
— — inhibiční	294	— pantothenová	368
konstanta Hammettova	39, 40,	— peroxyoctová	294
	43	— retinová	359
— sterická	39, 40	— salicylová	81, 301
— Taftova	39, 40	— sorbová	301
kontraceptiva perorální	385, 389	— taurocholanová	230
kontrola jakosti	74	— thioktová	266
kortikoidy	384	— tiaprofenová	86
kortikoliberin	382	— tranexanová	240
kortikosteroidy		— undecylenová	312
viz hormony kůry nadledvin		— ursodeoxycholová	264
kortisol		— valproová	152
viz hydrokortison		kyseliny arylalkanové	84
kortison	391	— α -aryloxyalkanové	232
kresoly	298	— žlučové	230
kromoglykan sodný	214		
kromolyn-dinatrium		labetalol	182, 250,
viz kromoglykan sodný			254
„krystal”		lansoprazol	262
viz fencyklidin		látky antibakteriální	293
křemičitan hlinito-hořečnatý	260	— antifungální	293, 312
kumarin	238	— bojové chemické	188
kurare	203	— dezinfekční	294
kurarimetika	203	— léčivé	13
kyselina acetylsalicylová	81, 237	— nesteroidní protizánětlivé	79
— <i>p</i> -aminobenzoová	305	— pomocné	13
— 7-aminocefalosporanová	324	laxativa	277
— ϵ -aminokapronová	239	— anthrachinonová	278
— <i>p</i> -(aminomethyl)benzoová	240	LD	
— 6-aminopenicilanová	324	viz dávka letální	
— <i>p</i> -aminosalicylová	316	LDL	
— arachidonová	373	viz <i>low density lipoproteins</i>	
— askorbová	371	<i>lead</i>	
viz vitamin C		viz <i>leading structure</i>	
— benzoová	301	<i>leading structure</i>	33
— dehydrocholová	264	léčiva	13
— etakrynová	275	— antimykobakteriální	316
— flufenamová	83	— antiprotozoární	319
— folová		— baktericidní	294
viz vitamin M		— bakteriostatická	294
— glykocholanová	230	— erektilních poruch	247
— 4-hydroxybenzoová	301		
— chenodeoxycholová	264		

léčiva 1. generace	17	meklozin	215
— 2. generace	18	melfalan	345
— 3. generace	18	membrána	23
— 4. generace	18	— neuronální	102
— generická	55	menadiol	364
— humánní	13	menadion	364
— chemická	13	menachinon	364
— semisyntetická	49	meperidin	
— veterinární	13	viz pethidin	
<i>Leishmania</i>	319	mepivakain	201
leishmanióza	319	meprobamat	112 , 140,
lékopis	14		206
lepra	316	merkaptopurin	352
letocystein	288	mesna	287
levarbuterol	175	mestranol	385
levodopa	154	mesuximid	152
levothyroxin		metabolismus	26
viz thyroxin		metamfetamin	142 , 150,
lidokain	201 , 254		178
ligand	44	metamizol	87
liothyronin	379	metaproterenol	
lipoproteiny	230	viz orciprenalin	
lisinopril	252	metaraminol	170
list operační	72	metastázy	343
lisurid	156	metazocin	94
lobaplatina	351	metformin	270
lomustin	347	methadon	96
loratadin	223	methacholin	184
lorbamát	206	methazolamid	272
losartan	252	methlendioxy metamfetamin	150
lovastatin	234	methohexital	108
<i>low density lipoproteins</i>	230	methoxamin	170
loxapin	126	methyldopa	172 , 250
LSD	150	methyldioxy metamfetamin	143
lubrikanty	277	methylergometrin	178
lymfocyt	212	α -methylnoradrenalin	172
		methylparaben	301
		methyltestosteron	390
makrolidy	328	methysergid	161
malaoxon	188	metipranolol	181 , 254
malárie	319	metoda Merrifieldova	45
malathion	188	— rozpoznávání vzorů	41
malomocenství	316	— simplexová	43
viz lepra		— strukturních variací	33
manganistan draselný	295	metoprolol	181 , 250
maprotilin	133	metotrexát	352
marihuana	151	metronidazol	322
mastocyt	212	mevinolin	234
MBC		mezkalin	150
viz koncentrace minimální baktericidní		mianserin	133
MDMA		MIC	
viz methyldioxy metamfetamin		viz koncentrace minimální inhibiční	
mebrofenhydramin		migréna	158
viz embramin		mikonazol	313
mefenhydramin		mimetika	29
viz moxastin		mineralokortikoidy	390
mefenoxalon	205	minocyklin	326
mefenytol	152	misoprostol	263
meflochin	320	modelování molekulové	44
mechlorethamin	344	moklobemid	140
meklofenoxát	145	morfinany	92

morfin	92	noretisteron	389
moxastin	218	norfloxacin	310
mozaika tekutá	23	norgestrel	389
mukolytika	286	nortriptylin	130
muskarin	184	NSAID	
mutagenita	50	viz látky nesteroidní protizánětlivé	
mýdla	302	NSPZL	
mydriáza	170, 190	viz látky nesteroidní protizánětlivé	
mykobaktérie	316		
myorelaxancia	199, 203		
— centrální	199, 203,	obidoxim	189
	205	obstipace	277
— depolarizující	203	<i>o</i> -chlorbenszensulfonamidy	273
— nedepolarizující	203	omeprazol	261
— periferní	199, 203	opium	92
		orazamid	265
		orciprenalin	175
nádory benigní	343	orientomycin	
— maligní	343	viz cykloserin	
nalbufin	93	ormaplatina	351
nalorfin	93	ornidazol	322
naloxon	93	ostrůvky Langerhansovy	383
naltrexon	93	ovulace	385
námel	159	oxaliplatina	350
nandrolon	390	oxeladin	285
naproxen	86	oxid dusný	106
náprstníky	253	— hořečnatý	260
naratriptan	161	oxikamy	89
natrium-apolát	238	oxyfedrin	173
nausea	215	oxyfenonium-bromid	192 , 260
název generický	14	oxykodon	93
nefron	271	oxymorfon	93
neostigminbromid	187	oxytocin	382
nervy hlavové	165		
neuroleptanalgie	97, 105	PABA	
neuroleptika	124	viz kyselina <i>p</i> -aminobenzoová	
neuron		paličkovice nachová	159
viz buňka nervová		pankuronium	204
neurotransmitér	102, 165	panthenol	368
neuróza	123	pantoprazol	262
nifedipin	243	papaverin	93, 195
nikorandil	241	parabeny	301
nikotin	184	paracetamol	80
nikotinamid	367	parametr substituentový	40
nikotinyln-alkohol	246	paranoia	123
nimesulid	90	paraoxon	188
nisoldipin	243	parasimpatikus	165 , 183
nitrazepam	117	parasymptolytika	
nitrendipin	243	viz anticholinergika	
nitroglycerin	241	parasymptomimetika	
nizatidin	224 , 261	viz cholinergika	
<i>Non-Steroidal Antiinflammatory Agents</i>		parathion	188
viz látky nesteroidní protizánětlivé		paroxetin	135
nootropika	124, 143	<i>pattern recognition</i>	
noradrenalin	103, 130,	viz metoda rozpoznávání vzorů	
	165, 167,	„pěčko“	
	169	viz metamfetamin	
nordefrin		pefloxacin	310
viz α -methylnoradrenalin		penfluridol	129
norepinefrin		penicilin G	324
viz noradrenalin			

penicilin V	324	prokain	200
peniciliny	324	prokainamid	254
pentaerythritol-tetranitrát	241	proléčiva	14
pentamidin	323	proměnná indikátorová	40
pentazocin	94	Prontosil rubrum	305
<i>per os</i>	14	1,2-propandiol	297
<i>per rectum</i>	14	propofol	110
perfenazin	124	propranolol	181 , 250,
periciazin	124		254
peridoly	128	propyfenazon	87
„perník“		propylparaben	301
viz metamfetamin		propylthiouracil	380
peroxid vodíku	294	<i>Protozoa</i>	319
pethidin	95 , 128	prvoci	319
peyotl	150	přípravky léčivé	13
<i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>	68	pseudoefedrin	142
<i>pharmacopoeia</i>		<i>Psilocybe</i>	150
viz lékopis		psilocybin	150
<i>PIC</i>		psychodelika	150
viz <i>Pharmaceutical Inspection Convention</i>		viz psychodysleptika	
pikosíran sodný	278	psychoanaleptika	123
pindolol	181	psychodysleptika	150
pioglitazon	270	psychofarmaka	101, 123
piracetam	144	psycholeptika	123
pirenzepin	194 , 260	psychostimulancia	123, 141
piroxikam	89	psychotomimetika	
pirprofen	86	viz psychodysleptika	
placebo	51	psychotonika	
plasmin	238	viz psychostimulancia	
<i>Plasmodium</i>	319	psychóza	123
<i>p</i> -methoxyamfetamin	143, 150	psychózy bipolární	130
„plyn rajský“	106	viz psychózy maniodepresivní	
podání enterální	13	— maniodepresivní	130
— parenterální	13	pumpy iontové	103
poldin-methylsulfát	192 , 260	pyrazinamid	316
polymyxiny	329	pyridostigminbromid	187
poměr eudismický	37	pyridoxal	368
poruchy kareční	359	pyridoxol	368
posel druhý		pyridoxylamin	368
viz <i>second messenger</i>		pyrimethamin	321
postup standardní operační	72	pyritinol	144
potenciál elektrodový	102		
— standardní redukční	102	QSAR	
„prach andělský“		viz <i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i>	
viz fencyklidin		<i>Quality Assurance</i>	
pralidoxim	189	viz jakost, jištění	
pravastatin	234	<i>Quality Control</i>	74
prazosin	179 , 250	<i>Quantitative Structure-Activity Relationships</i>	38
prednisolon	391		
prednison	391		
PRO-2000	339		
probukol	236	<i>racemate-to-single-enantiomer switch</i>	
procyklidin	157	viz <i>chiral switch</i>	
<i>prodrugs</i>		ramipril	252
viz proléčiva		ranitidin	224 , 261
profarmaka		reaktivátory acetylcholinesterasy	189
viz proléčiva		receptor	28, 44
profil farmakologický	49	receptory adrenergní	167
progesteron	389	— GABA	117
projimadla		— H ₁	212, 215
viz laxativa			

receptory H ₂	212, 213,	spasmolytika myotropní	190, 195
— muskarinové	224	— neurotropní	190
— nikotinové	184	spektrum antimikrobiální	294
— opioidní	184	spirochety	326
registrace léčiv	79, 92	správná výrobní praxe	19, 55,
remifentanil	55		68
renin	96	SRIF	
repolarizace membrány	251	viz somatostatin	
retinal	104	stanazol	
retinol	359	viz stanozolol	
retrovalidace	359	stanozolol	390
retroviry	73	statiny	
<i>reuptake</i>	331	viz inhibitory HMG-CoA reductasy	
rezistence mikroorganismů	104, 130	Státní ústav pro kontrolu léčiv	49
rhein-emodin	294	stavudin	337
riboflavin	278	stigmasterol	384
rickettsie	366	streptokinasa	238
rifampicin	326	streptomycin	316, 327
rioprostil	316, 330	strofantin	254
rivastigmin	263	studie slepá dvojitá	51
rofecoxib	146	— — jednoduchá	51
rolitetracyklin	91	sufentanil	96
rosiglitazon	326	SÚKL	
rovnice Hanschova	270	viz Státní ústav pro kontrolu léčiv	
ruлік zlomocný	41	sukralfát	262
	191	sulfadiazin	306
		sulfafurazol	307
		sulfamethoxazol	307
salbutamol	175	sulfanilamid	305
salmeterol	175	sulfathiazol	306
saluretika	271	sulfisoxazol	
saponiny	287	viz sulfafurazol	
saquinavir	339	sulfonamidy	304
sarin	188 , 189	sulfonfylmočoviny	268
sartany	252	sulkonazol	313
screening farmakologický	49	sumatriptan	161
<i>second messenger</i>	104, 378	suprofen	86
sedativa	101, 111	suxamethonium	204
sekretytika	286	SVP	
sekreomotorika	286	viz správná výrobní praxe	
<i>Selective Serotonine Reuptake Inhibitors</i>	134	symklosen	296
selegilin	156	sympatikus	165
serotonin	103, 130,	sympatolytika	
	153, 159	viz antiadrenergika	
sertralin	137	sympatomimetika	
sevofluran	107	viz adrenergika	
schéma Toplissovo operační	42	synapse	101
schizofrenie	123	systém centrální nervový	101
sildenafil	247	— endokrinní	165, 377
silybin	267	— imunitní	211
silymarin	267	— kardiovaskulární	229
simplex	43	— nervový autonomní	165
simvastatin	234	— nervový somatický	165
skopolamin	157, 191	— nervový vegetativní	165
skupina prostetická	359		
skvalen	384		
soman	188	šok anafylaktický	213
somatoliberiny	381	štěrbina synaptická	101
somatostatin	381		
somatotropin			
viz hormon růstový			

takrin	146	tranylcypromin	139
tamoxifen	354, 387	triamcinolon	391
„taneční droga“		triazolam	117
viz <i>p</i> -methoxyamfetamin		trifluoperazin	124
tělisko žluté	389	trifluoperidol	128
tenofovir	337	trifluridin	332
tenoxikam	89	trihexyfenidyl	157
tenzidy kationické	302	trichlorethylen	106
teratogenita	50	trichomonády	319
terazosin	179 , 250	trijodthyronin	
terfenadin	217	viz liothyronin	
testosteron	390	triklosan	298
testy klinické	51	trikřemíčitan hořečnatý	260
— klinické zkřížené	52	trimeoxim	189
— na buněčné úrovni	50	trimekain	201 , 254
— na molekulární úrovni	50	trimethoprim	307
— na systémové úrovni	50	trimipramin	130
— preklinické	50	trioxyethylrutin	374
tetracykliny	326	triptany	161
Δ^9 -tetrahydrokanabinol	151	troklosen	296
tetrajodthyronin		trombóza	229
viz thyroxin		trombus	229, 236
tetrakain	200	tromethamol	260
<i>Tetrododon</i>	199	trovafloxacin	310
tetrodotoxin	199	<i>Trypanosoma</i>	319
thalidomid	36 , 116	tuberkulóza	316
THC		tubokurarin	203
viz Δ^9 -tetrahydrokanabinol		— -chlorid	204
thebain	93	tubulus	271
theobromin	141		
theofylin	141	uhlí aktivní	279
thiadiazoly	272	uhličitan amonný	286
thiamazol	380	— lithný	130
thiamin	365	— vápenatý	260
thiazolidindiony	270	úplavice	319
thiobarbituráty	108	urapidil	179 , 250
thiopental	108	urokinasa	238
thiotepa	349	ústrojí trávicí	
thymoeretika	130, 138	viz trakt gastrointestinální	
thymoleptika	130		
thyreostatika	380		
thyreotropin			
viz hormon thyreotropní		validace	73
thyroxin	379	valsartan	252
timonacik	265	vardenafil	248
tinktura jodová	295	vasodilatancia	240
tokoferoly		— periferní	246
viz vitaminy E		vasopresin	382
tolbutamid	268	vekuronium	204
toxicita akutní	50	venlafaxin	138
— chronická	50	verapamil	243 , 254
— selektivní	293	<i>very low density lipoproteins</i>	230
— subakutní	50	vesikl	25
trakt gastrointestinální	259	vigilita	123
trankvilizéry malé		vinblastin	355
viz anxiolytika		vinkristin	355
— velké		violet' genciánová	
viz neuroleptika		viz violet' krystalová	
transkriptasa reverzní	331, 336	— krystalová	303
transport aktivní	24	viry	331
— pasívní	23	vitamin C	371

vitamin H	372	xanthin	141
— M	370	xantinel-nikotinát	246
vitaminy	359		
— A	359		
— B	365	zaleplon	121
— D	361	zdroje informační	395
— E	362	zeleň brilantní	303
— F	373	— malachitová	303
— K	363	— smaragdová	
— rozpustné v tucích	359	viz zeleň brilantní	
— — ve vodě	359, 365	zidovudin	336
VLDL		zolmitriptan	161
viz <i>very low density lipoproteins</i>		zolpidem	121
vřed peptický	260	zopiclon	120
VX	188		
vychytávání zpětné		žlázy endokrinní	377
viz <i>reuptake</i>		— exokrinní	190
warfarin	238		

Doc. Ing. František Hampl, CSc.
Prof. Ing. Jaroslav Paleček, CSc.

Farmakochemie

Vydala	Vysoká škola chemicko-technologická v Praze Vydavatelství VŠCHT Praha Technická 5, 166 28 Praha 6 v roce 2002
Odpovědná redaktorka	Ing. Eva Dibuszová
Obálka a ilustrace	Ing. Jan Budka, PhD.
Tisk	FIRMA – JK, Křivoklátská 342, 273 51 Unhošť
Stran	413
Obrázků	42
Ilustrací	19
Vydání	první