

Интегрисане академске студије фармације

БО17 Фармацеутска хемија 1

1. Увод у Фармацеутску хемију и њен значај. Веза између функционалних група и фармаколошке активности лекова. Стратегије у дизајнирању лекова

доц. др Невена Јеремић

доц. др Милош В. Николић

Предмет се вреднује са 6 ЕСПБ.
Недељно има 5 часова активне
наставе (2 часа предавања, 1 час
семинара и 2 часа рада у малој
групи)

РБ	Име и презиме	Email адреса	звање
1.	др Невена С. Јеремић	nbarudzic@hotmail.com	Доцент-руководилац предмета
2.	др Марина Ж. Мијајловић	marina_kg87@yahoo.com	Доцент
3.	др Милош В. Николић	blizanci87@gmail.com	Доцент
4.	mr ph Ана Станковић	ana_stankovic@outlook.com	Фацилитатор
5.	mr ph Никола Недељковић	nikolaned95@gmail.com	Фацилитатор

Структура и оцењивање

МОДУЛ		МАКСИМАЛНО ПОЕНА		
		активност у току наставе	завршни тест	Σ
1	Увод у фармацеутску хемију и њен значај. Функционалне групе. Фармацеутски важни раствори. Стероидни хормони и друга једињења стероидне структуре у терапији. Пептидни хормони, антихипергликемици и тиреостатици.	10	22	32
2	β -лактам антибиотици. Аминогликозидни и макролидни антибиотици. Тетрациклини. Антибиотици пептидне и других структура. Сулфонамиди. Хинолони и оксазолидинони.	10	24	34
3	Антимикобактеријски лекови. Антимикотици и антипаразитици. Антисептици и дезинфицијенси. Исхрана и гојазност. Фармацеутска хемија биљака.	10	24	34
Σ		30	70	100

Да би студент положио предмет мора да стекне минимум 51 поен и да положи све модуле.

Да би положио модул студент мора да:

1. стекне више од 50% поена на том модулу
2. стекне више од 50% поена предвиђених за активност у настави у сваком модулу
3. положи модулски тест, односно да има више од 50% тачних одговора

број освојених поена	оцена
0 - 50	5
51- 60	6
61 - 70	7
71 - 80	8
81 - 90	9
91 - 100	10

Историја фармацеутске хемије

- Као и све гране науке, фармацеутска хемија заснована је на већ постојећим древним знањима
- Сматра се да најстарији записи о употреби биљака и минерала у терапеутске сврхе датирају из времена старих Египћана, древне Кине, народа Маја Централне Америке, Америчких Индијанаца и античких земаља Медитерана

Историја фармацеутске хемије

- Кинески император Шенонг (*Shen Nung*) је још 2735. године пре нове ере представио прву фармакопеју у којој су била описана антималаријска својства *Dichroa febrifuga* (*Ch 'ang Shan*) као и описи *Ephedra sinica* из које се изолује ефедрин
- XIII и XIV век окарактерисан су као период алхемије
- У току XVII и XVIII века највише се радило на опису и употреби тропских биљака
- XIX век са собом је донео велики помак у знањима везаним за органску хемију, почео је период модерне органске хемије и последично је уследило схватање појма медицинска/фармацеутска хемија

Историја фармацеутске хемије

- Синтеза супстанци које ће се циљано користити у медицинске сврхе започета је у другој половини XIX века
- Морфин, дигиталис, кокаин
- SAR - *Structure activity relationship*
- Мајер-Овертон корелација
- (QSAR - *Quantitative structure–activity relationship*)

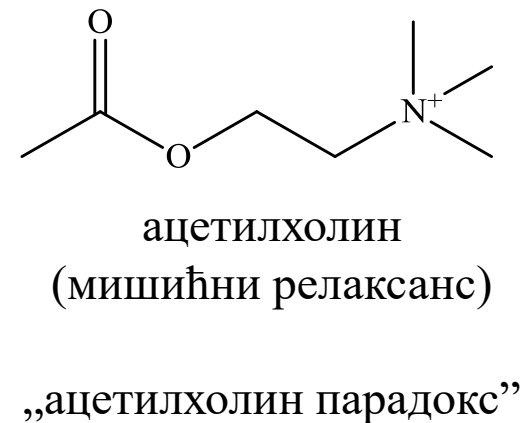
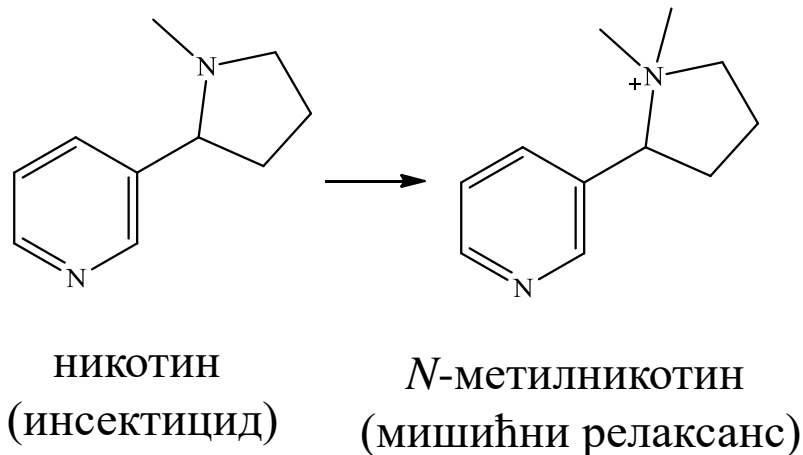
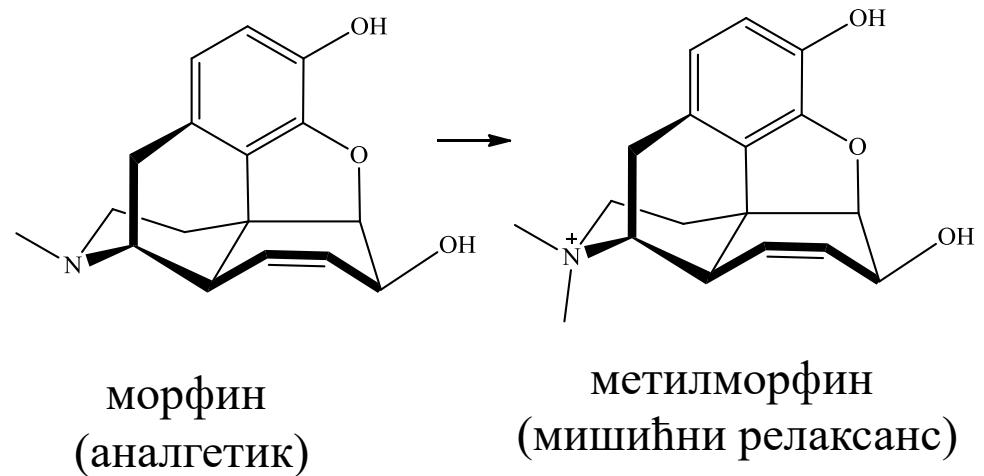


Фарамацеутска хемија

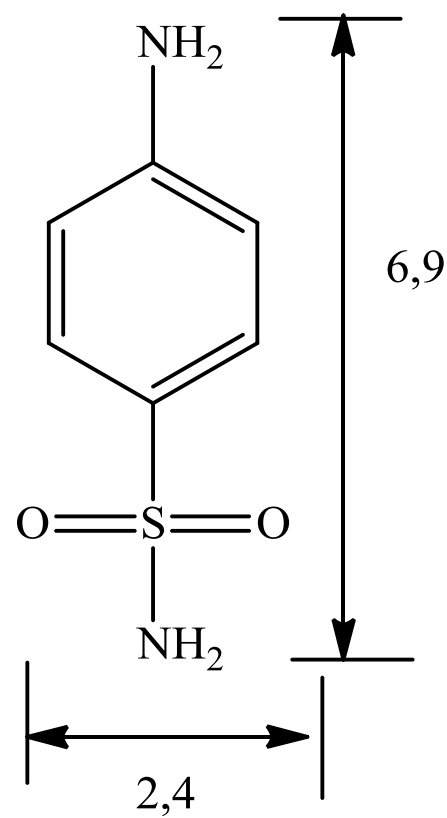
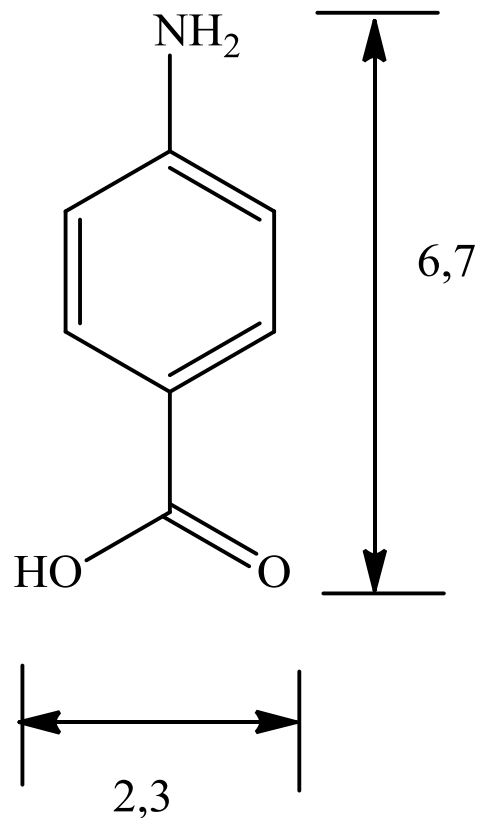
- Идентификација, дизајн, синтеза, и развој нових лекова који су безбедни и одговарајући за терапијску примену код људи.
- *QSAR (quantitative structure–activity relationship)*
- Утицај молекулских и физичко-хемијских особина молекула на фармакокинетику и фармакодинамику лека
- Процена релативног доприноса сваке функционалне групе (фармакофоре) укупним физичко-хемијским особинама молекула

Однос између молекулске структуре и биолошке активности

- Догма: „Једна хемијска група даје један биолошки ефекат”



Биолошке мете важне за механизам дејства лекова



Физичко-хемијске особине лекова

Киселинско-базне особине

- pK_a вредност представља меру киселости
- на основу pK_a вредности не може се закључити да ли је једињење киселина или база
- на основу познате pK_a вредности може се израчунати pH воденог раствора киселине или базе
- **pK_a базе = pK_a коњуговане киселине (протоноване базе)**
- **$pK_a < 2$** : јака киселина, нема базних особина у води
- **$pK_a = 4-6$** : слаба киселина, веома слаба коњугована база
- **$pK_a = 8-10$** : веома слаба киселина, слаба коњугована база
- **$pK_a > 12$** : нема особине киселине у води, јака коњугована база

Henderson-Hasselbalch-ова једначина

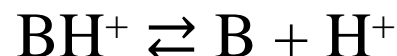
$$pK_a = -\log_{10} K_a$$

Киселине



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Базе (коњуговане киселине)



$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$$

$-\log K_a:$

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

Henderson-Hasselbalch-ова једначина

За киселине

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

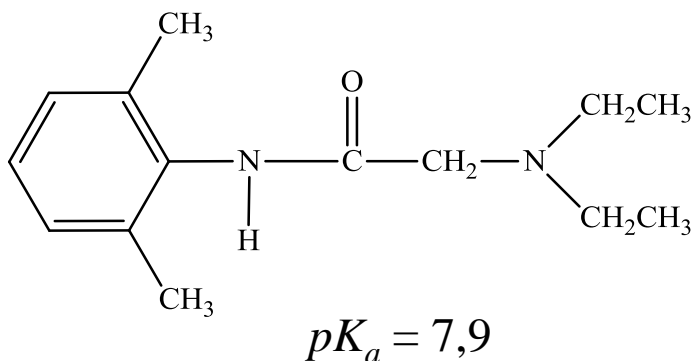
$$\% \text{ јон.} = \frac{1}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)}$$

За базе

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$

$$\% \text{ јон.} = \frac{1}{1 + \text{antilog}(pH - pK_a)}$$

Израчунати проценат дозе лидокаина који ће бити јонизован у плазми, pH 7,4.

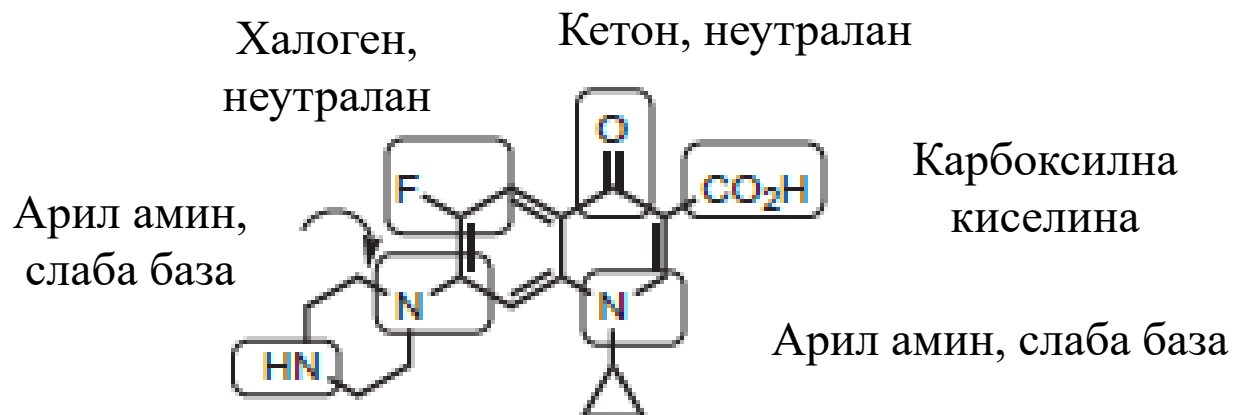


$$\% \text{ јонизованог лека} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(7,4 - 7,9)}$$

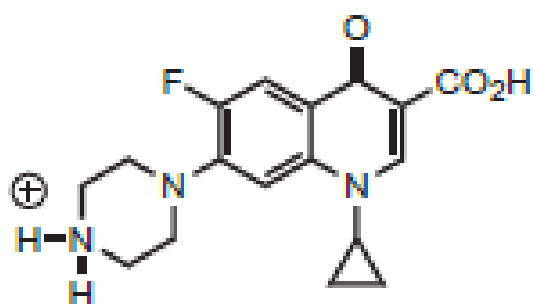
% јонизованог лека на pH 7,4 = 76%

% нејонизованог лека на pH 7,4 = 24%

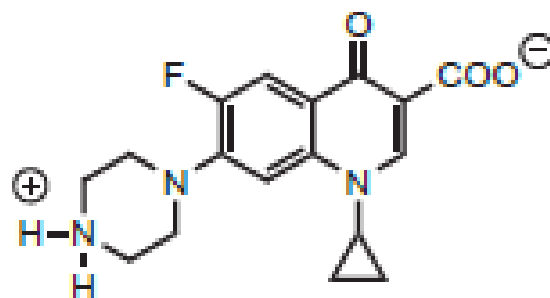
Киселинско-базне особине



Алкил амин, базан



Стомак, рН = 1-3,5

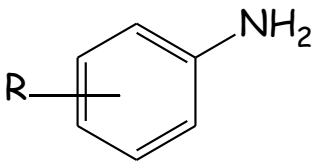
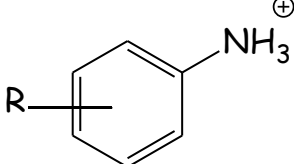
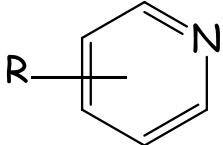
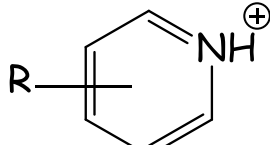
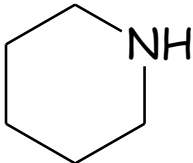
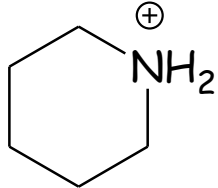
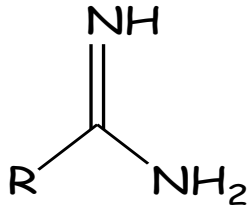
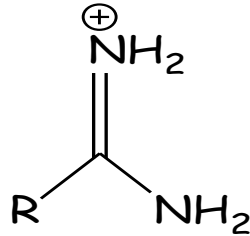
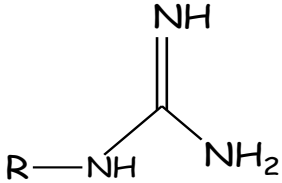
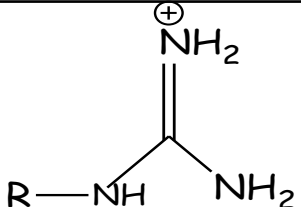


Колон, рН = 5,6-7

Важније функционалне групе киселих особина и њихове коњуговане базе

ФЕНОЛ pKa 9-11	Ar-OH	ФЕНОЛАТ	Ar-O⁻
СУЛФОНАМИД pKa 9-10	R-SO₂NH₂	СУЛФОНАМИДАТ	R-SO₂NH⁻
ИМИД pKa 9-10	R-CO-NH-COR₁	ИМИДАТ	R-CONC<u>OR</u>₁
АЛКИЛТИОЛ pKa 10-11	R-SH	ТИОЛАТ	R-S⁻
ТИОФЕНОЛ pKa 9-10	Ar-SH	ТИОФЕНОЛАТ	Ar-S⁻
N-АРИЛСУЛФОАМИД pKa 6-7	R-SO₂NH-Ar	N-АРИЛСУЛФОН-АМИДАТ	R-SO₂<u>N</u>-Ar
СУЛФОНИМИД pKa 5-6	R-SO₂-NH-COR₁	СУЛФОНИМИДАТ	R-SO₂-<u>N</u>-COR₁
КАРБОКСИЛНЕ КИС. АЛИФАТИЧНЕ pKa 5-6 АРОМАТИЧНЕ pKa 4-5	R-COOH Ar-COOH	КАРБОКСИЛАТ	R-COO⁻ Ar-COO⁻
СУЛФОНСКЕ КИСЕЛИНЕ pKa 0-1	R-SO₂-OH	СУЛФОНАТ	R-SO₂-O⁻

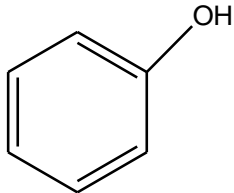
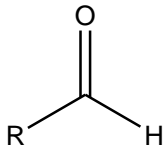
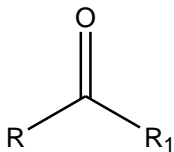
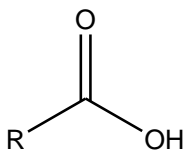
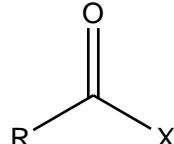
Важније функционалне групе базних особина и њихове коњуговане киселине

АРИЛАМИН <p>pKa 9-11</p>		АРИЛАМОНИЈУМ	
АРОМАТИЧНИ АМИН <p>pKa 5-6</p>		АРОМАТИЧНИ АМОНИЈУМ	
ИМИН <p>pKa 3-4</p>	$R-CH=NH$	ИМИНИЈУМ	$R-CH=NH_2^+$
АЛКИЛАМИНИ <p>2° (pKa 10-11) 1° (pKa 9-10)</p>		АЛКИЛ-АМОНИЈУМ	
АМИДИН <p>pKa 10-11</p>		АМИДИНИЈУМ	
ГВАНИДИН <p>pKa 12-13</p>		ГВАНИДИНИЈУМ	

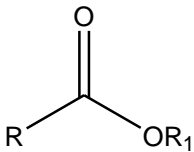
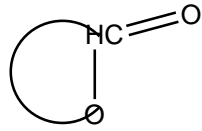
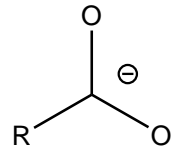
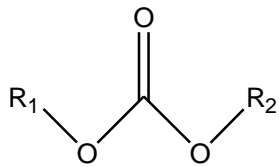
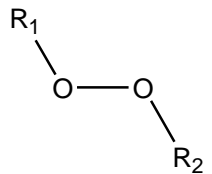
Важније функционалне групе - неутралне у физиолошким условима

<p>АЛКОХОЛИ</p> R-OH	<p>ЕТРИ</p> R-O-R_1	<p>ЕСТРИ</p> R-CO-OR_1	<p>ЕСТРИ СУЛФОНСКИХ КИСЕЛИНА</p> $\text{R-SO}_2\text{-OR}_1$
<p>АМИДИ</p> R-CO-NH_2	<p>ДИАРИЛАМИНИ</p> Ar-NH-Ar_1	<p>НИТРИЛИ</p> R-CN	<p>КВАТЕРН. АМОНИЈУМ</p> $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{R}-\text{N}^{\oplus}-\text{R}_2 \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$
<p>АМИН-N- ОКСИД</p> $\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{R}-\text{N} \rightarrow \text{O} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	<p>АЛДЕХИДИ КЕТОНИ</p> $\begin{array}{c} \text{R-CHO} \\ \text{R-CO-R}_1 \end{array}$	<p>ТИОЕТРИ (СУЛФИДИ)</p> R-S-R_1	<p>СУЛФОКСИДИ И СУЛФОНИ</p> $\begin{array}{c} \text{R-SO-R}_1 \\ \text{R-SO}_2\text{-R}_1 \end{array}$

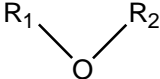
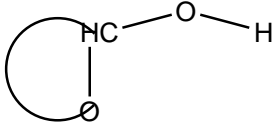
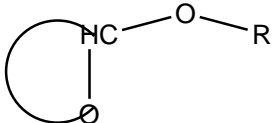
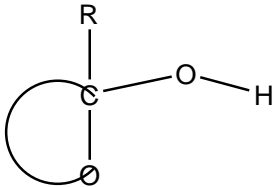
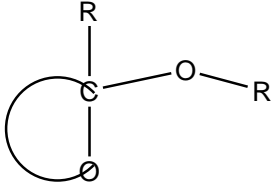
ФГ са кисеоником као хетероатомом

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Алкохоли	$R-OH$	Хидрокси-	-ол
Феноли		Хидрокси-	-ол
Алдехиди		Алдо-	-ал
Кетони		Кето- оксо-	-он
Карбоксилне киселине		Карбокси-	-киселина
Ацил халогениди		Халоформил-	-оил халогенид

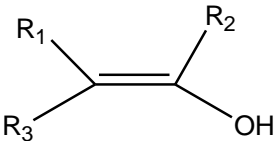
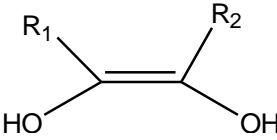
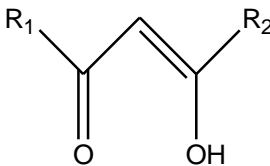
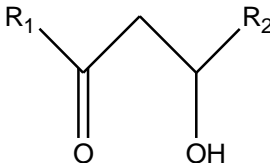
ФГ са кисеоником као хетероатомом

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Естри		/	Алкил-или арил- Алканоат или арилат
Лактони (циклични естри)		/	Лактон
Карбоксилати		карбокси-	-ат
Карбонати		/	-алкил карбонати
Пероксиди		Перокси-	Пероксид

ФГ са кисеоником као хетероатомом

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Етри		Алкокси- или арилокси-	Етар
Хемиацетали		Алкокси-ол	-ал алкил хемиацетал
Ацетали		Диалкокси-	-ал диалкил ацетал
Хемикетали		Алкокси-ол	-он алкил хемикетал
Кетали		Диалкокси-	-он диалкил кетал

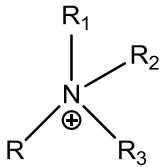
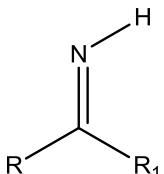
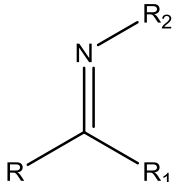
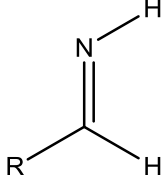
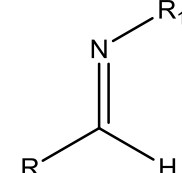
ФГ са кисеоником као хетероатомом

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Еноли		Хидрокси-	-ен –ол
Ендиоли		Ди хидрокси-	-ен –диол
Кетеноли		Кето- (оксо-) алкенил- хидрокси-	-он
Кетоли		Кето- (оксо-) хидрокси-	-он

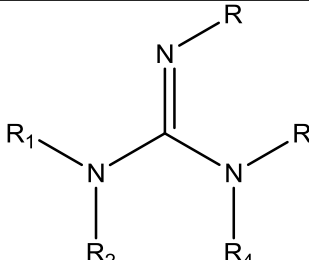
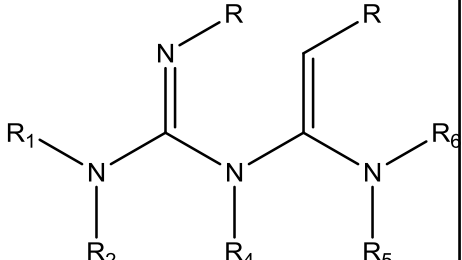
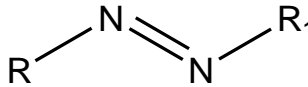
ФГ са азотом као хетроатомом

Хемијска класа	Поткласа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Амини	Примарни амини	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{H} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{H} \end{array}$	амино-	-амин
	Секундарни амини	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{R}_1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{R}_1 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{Ar} \end{array}$		
	Терцијарни амини	$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{R}_1 \end{array}$		
		$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{Ar} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{R}-\text{N}-\text{Ar} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{Ar}-\text{N}-\text{Ar} \end{array}$		

ФГ са азотом као хетроатомом

Хемијска класа	Поткласа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
	кватернерна амонијумова једињења			-амонијум
Имини	примарни кетимини		ИМИНО-	-ИМИН
	секундарни кетимини			
	примарни алдимини			
	секударни алдимини			

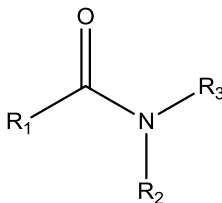
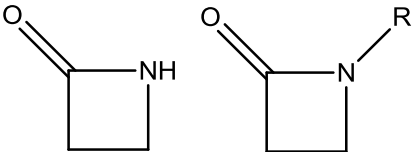
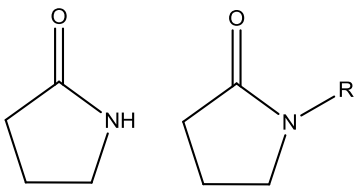
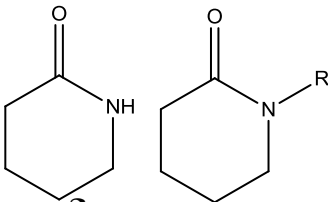
ФГ са азотом као хетроатомом

Хемијска класа	Поткласа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
гванидини	МОНО гванидини		гванидино-	-гванидин
	бигванидини		дигванидино-	-дигванидин
азо једињења			азо-	-дiazen

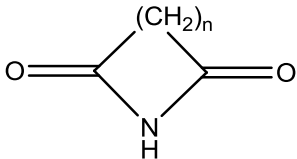
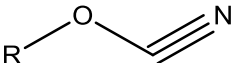
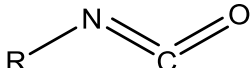
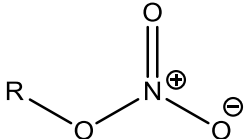
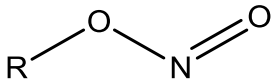
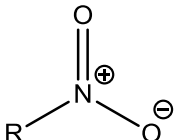
ФГ са азотом као хетроатомом

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Нитрили	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N}$	цијано-	-нитрил или –цијанид
Изонитрили	$\text{R}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\overset{\ominus}{\text{C}}$	изоцијано-	-изонитрил или -изоцијанид
Азиди	$\text{R}-\text{N}=\overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{N}}$	азидо-	-азид
Амидини	$\begin{array}{c} \text{R}_1-\text{N} \\ \quad \diagdown \quad / \\ \quad \text{C} \\ \quad / \quad \diagdown \\ \text{R} \qquad \text{N} \\ \qquad \diagup \quad \diagdown \\ \qquad \text{R}_3 \quad \text{R}_2 \end{array}$	амидино-	-амидин
Хидразини	$\begin{array}{c} \text{R} \qquad \text{R}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{N} - \text{N} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_3 \end{array}$	диамино-	-хидразин
Хидразони	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \qquad \text{R}_2 \\ \qquad \\ \text{C} = \text{N} - \text{N} \\ / \quad \diagdown \\ \text{R} \qquad \text{R}_3 \end{array}$	аминоимино-	-хидразон

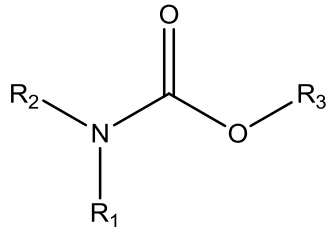
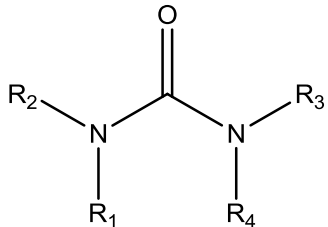
ФГ са азотом и кисеоником као хетероатомима

Хемијска класа	поткласа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Амиди	Ациклични амиди		карбониламино- карбамоил-	-амид
	Циклични амиди (лактами)	 <p>β лактам</p>	-	-лактам
		 <p>γ лактам</p>	-	
		 <p>δ лактам</p>	-	

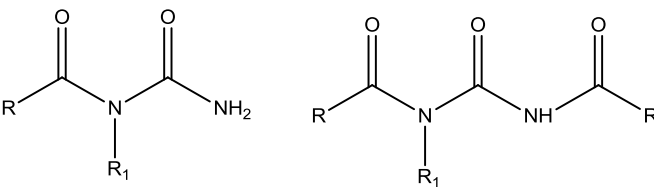
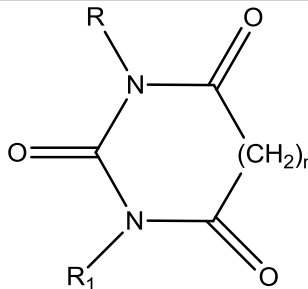
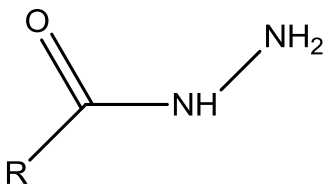
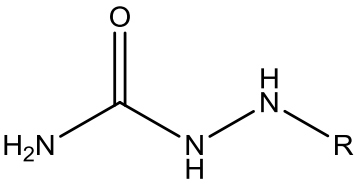
ФГ са азотом и кисеоником као хетероатомима

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Имиди		имидо-	–имид
Цијанати		цијанато-	-цианат
Изоцијанати		изоцијанато-	-изоцианат
Нитрати		нитроокси-	-нитрат
Нитрити		нитрозоокси-	-нитрит
Нитро једињења		нитро-	-

ФГ са азотом и кисеоником као хетероатомима

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Нитрозо једињења	$\text{R}-\text{N}=\text{O}$	нитрозо-	—
Карбамати		карбамоилокси -	-карбамат
Уреа		карбоксамидо-	-уреа

ФГ са азотом и кисеоником као хетероатомима

Хемијска класа	поткласа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Уреиди	ациклични		-	киселина уреид или ацил уреа
	циклични		-	Киселине уреид или ацетил уреа
Хидразиди			диамино карбонил-	-хидразид
Семикарбазид			карбамоил диамино-	-семикарбазид

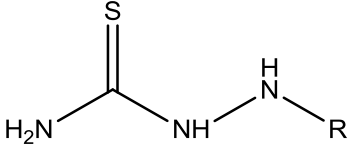
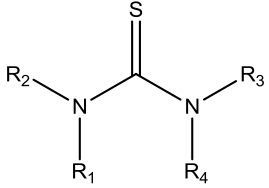
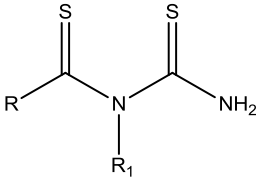
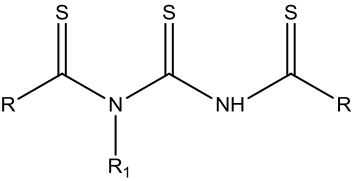
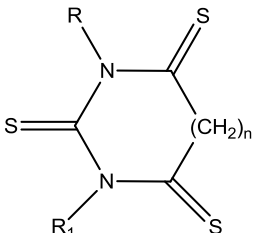
ФГ са азотом и кисеоником као хетероатомима

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Оксими	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ R-C=N-OH \\ \\ R \end{array} \quad \begin{array}{c} R_1 \\ \\ R-C=N-OR \\ \\ R \end{array}$	хидрокси имино- Алкокси имино-	-оксим
Хидроксамска киселина	$\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-NH-OH \end{array}$	хидроксиамино карбонил-	хидроксамска киселина

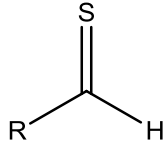
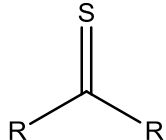
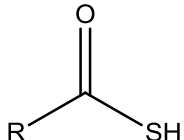
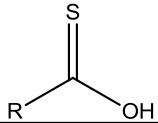
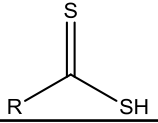
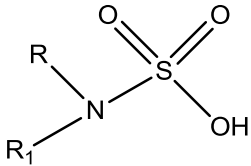
ФГ са сумпором, кисеоником и азотом као хетероатомима

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Сулфиди (тиоетри)	$\begin{array}{ccc} \text{R}-\text{S}-\text{R}_1 & \text{R}-\text{S}-\text{Ar} & \text{Ar}_1-\text{S}-\text{Ar} \end{array}$	алкил тио- арил тио-	-тиоетар -сулфид
Дисулфиди	$\begin{array}{ccc} \text{R}-\text{S}-\text{S}-\text{R}_1 & \text{Ar}_1-\text{S}-\text{S}-\text{R} & \\ & \text{Ar}_1-\text{S}-\text{S}-\text{Ar} & \end{array}$	-	-дисулфид
Тиоли	$\text{R}-\text{SH}$	тиоло- меркапто-	-тиол -меркаптан
Сулфоксиди	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_1-\text{S}-\text{R}_2 \end{array}$	сулфинил- тионил-	-сулфоксид
Сулфони	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \end{array}$	Сулфонил-	-сулфон

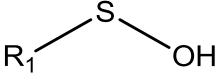
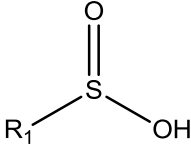
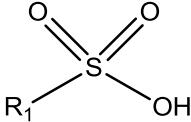
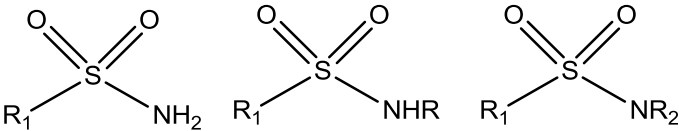
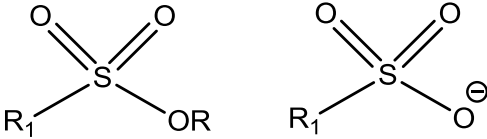
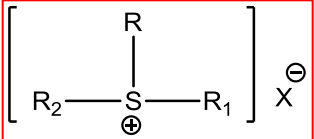
ФГ са сумпором, кисеоником и азотом као хетероатомима

Хемијска класа		Структурна формула	Префикс	Суфикс
Тиоцианати		$R-S-C \equiv N$	тиоцианато-	-тиоцианат
Тиосемикарбазиди			-	- тиосемикарбазид
Тиоуреа			тиокарбоксамидо-	-тиоуреа
тиоуреиди	ациклични	 	-	киселина тиоуреид или ацил тиоуреа
	циклични		-	тиоуреид

ФГ са сумпором, кисеоником и азотом као хетероатомима

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Теоалдехиди		тиокарбонил-	-тиал -тио алдехид
Тиокетони (тиони)		тиокарбонил-	-тион -тиокетон
		тиоло-	-тиолна киселина
Тео и дитео киселине		тионо-	-тионска киселина
		тионотиоло-	-дитионска киселина
Сулфаминска киселина		-	-сулфаминска киселина

ФГ са сумпором, кисеоником и азотом као хетероатомима

Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Сулфенске киселине		-хидрокситио	-сулфенска киселина
Сулфинске киселине		хидроксисулфинил -	-сулфинска киселина
Сулфонска киселина		/	-сулфонска киселина
Сулфонамиди		сулфониламино- сулфонамидо-	-сулфонамид
Естри или соли сулфонских киселина		алкоксисулфонил- 	-сулфонати -сулфонијум

ФГ са фосфором и кисеоником као хетероатомима

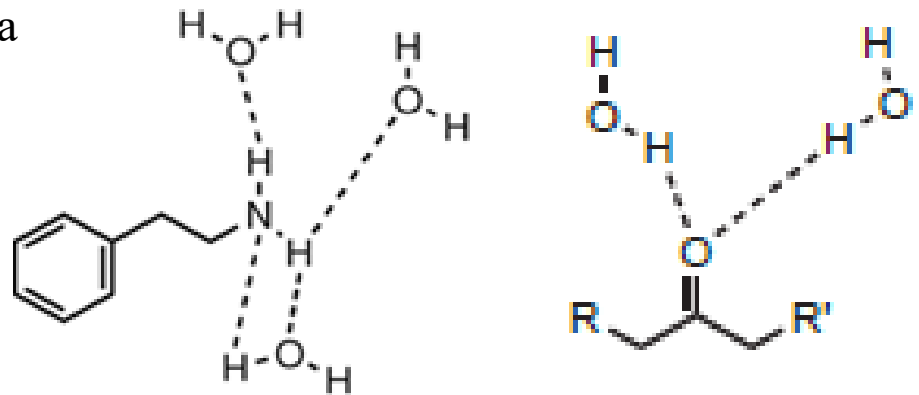
Хемијска класа	Структурна формула	Префикс	Суфикс
Фосфини	$\begin{array}{c} \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R} \quad \text{R}_2 \\ \\ \text{R}_1 \end{array}$	Фосфонил-	-фосфин
Фосфонска киселина	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Фосфоно-	-фосфонска киселина
Фосфорна киселина	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{OH} \\ \\ \text{OH} \end{array}$	Фосфоноокси- Фосфо-	-фосфат
Фосфодиестар	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{HO}-\text{P}-\text{OR}_1 \\ \\ \text{OR} \end{array}$	(алкокси)хидрокси фосфорилокси- О-алкокси хидрокси фосфорил	фосфорне киселине ди (алкил- или арил- естар)
Пирофосфорна киселина	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{RO}-\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{OH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$	/	дифосфорна киселина

Физичко-хемијске особине лекова

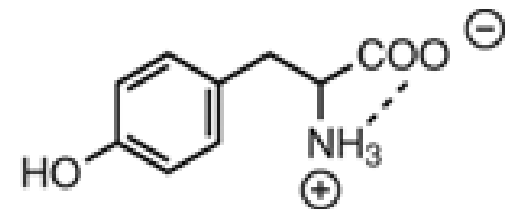
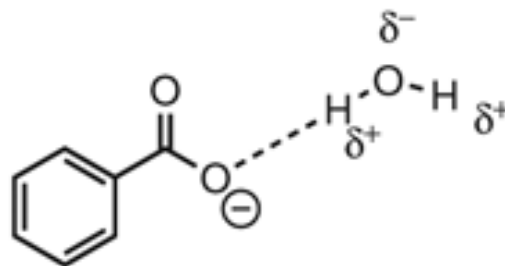
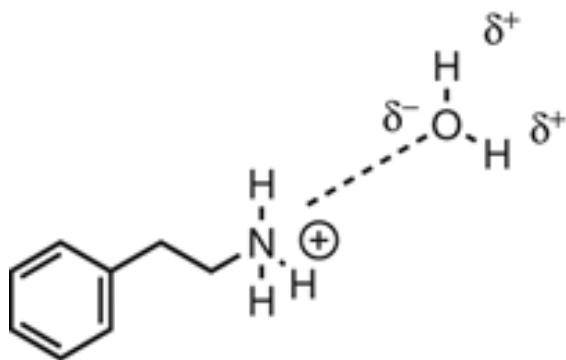
Растворљивост лекова

- Растворљивост лека представља максималну концентрацију нејонизованог облика лека у засићеним растворима, који се налазе у равнотежи са најстабилнијим чврстим обликом лека у вишку

водоничне везе са молекулама
воде



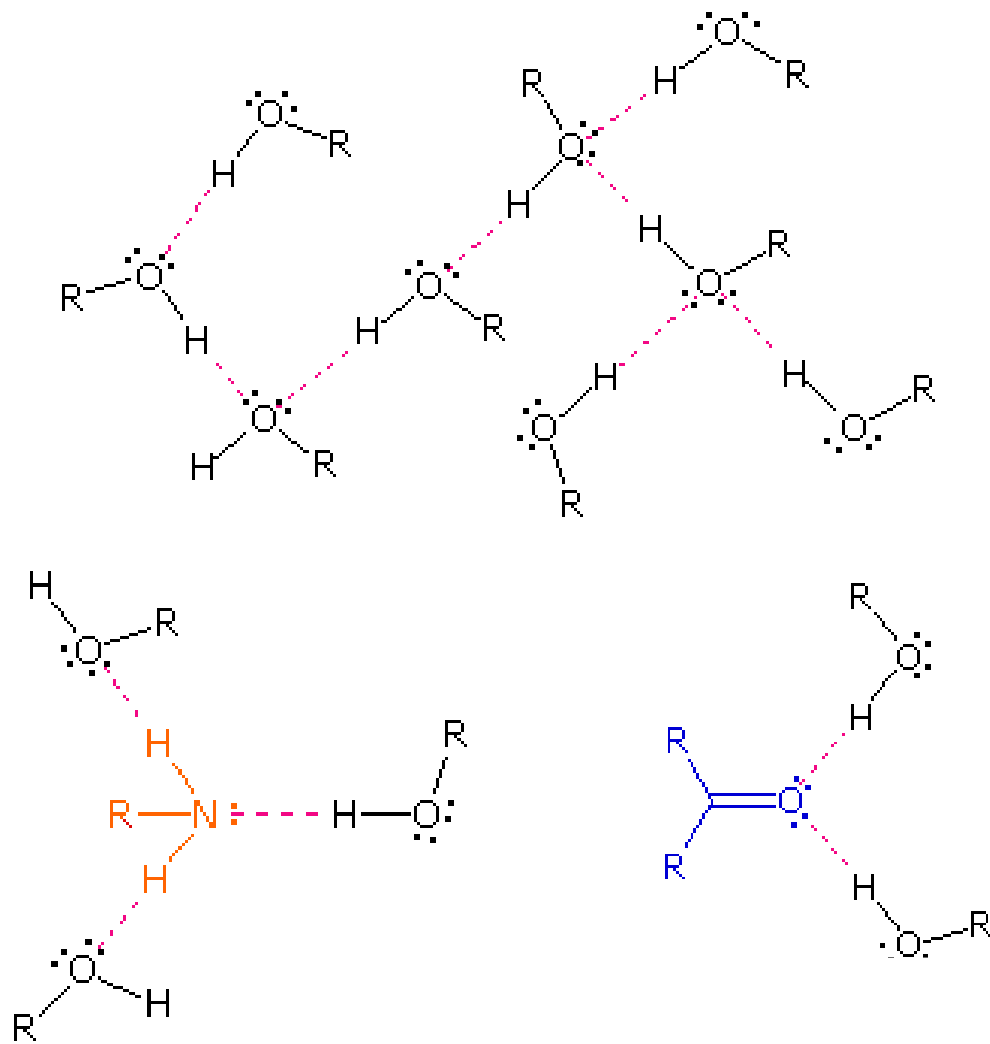
јон-дипол интеракције



цвистер јон тирозина

Честе функционалне групе и њихов потенцијал грађења водоничних веза

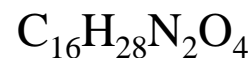
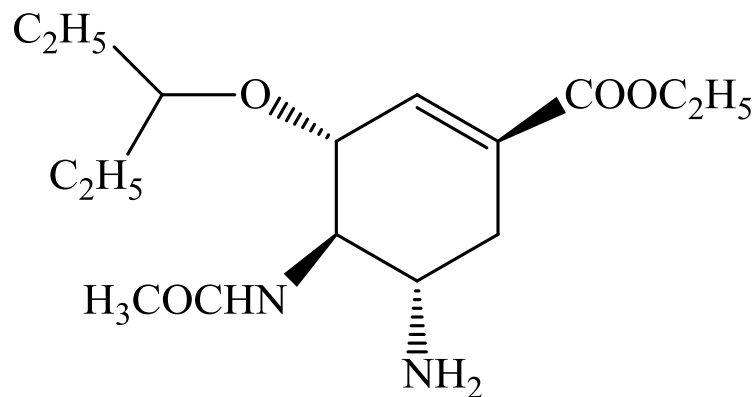
$R-OH$	3
$\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-R' \end{array}$	2
$R-NH_2$	3
$\begin{array}{c} R-NH \\ \\ R' \end{array}$	2
$\begin{array}{c} R-N-R'' \\ \\ R' \end{array}$	1
$\begin{array}{c} O \\ \\ R-C-O-R' \end{array}$	2



Предвиђање растворљивости у води. Емпиријски приступ

Потенцијал растварања функционалних група – *Lemke*-ова метода

Ф. група	Потенцијал растварања	
	МФ	ПФ
амин	6-7 С атома	3 С атома
етар	4-5 С атома	2 С атома
естар	6 С атома	3 С атома
амид	6 С атома	2-3 С атома
алкохол	5-6 С атома	3 С атома
к. киселина	5-6 С атома	3 С атома



Потенцијал растварања: 10-11 С атома < 16 - једињење је нерастворно у води, у циљу повећања растворљивости врши се формулација соли - фосфата

Липофилност лекова

- Основни квантитативни параметар расподеле лека између липофилне и хидрофилне средине је коефицијент расподеле P (партициони коефицијент)
- Партициони коефицијент представља однос концентрације неутралног облика лека у липофилној и воденој фази.

$$P = \frac{[\text{nejonizovani oblik}]_{\text{oktanol}}}{[\text{nejonizovani oblik}]_{\text{voda}}}$$

$\log P > 1$ (липофилно једињење)

$\log P < -1$ (хидрофилно једињење)

$\log P > 5$ (токсично једињење)

$\log P = 0$

једнако растворљив у води и органској фази

$\log P = 5$

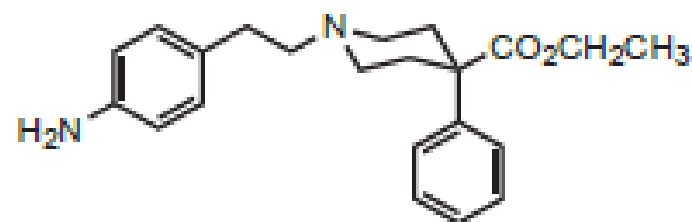
100,000 (10^5) пута растворљивије у органској фази

$\log P = -2$

100 пута растворљивији у води

Хидрофилно-липофилне вредности (πV) за органске фрагменте

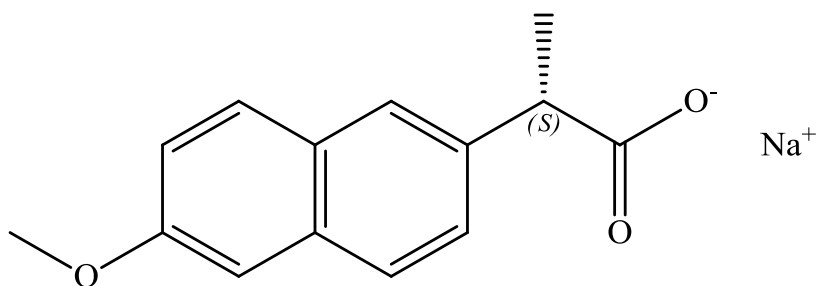
Functional Group	π value (aliphatic)	π value (aromatic)
H		0.00
Alkane	0.50	0.56 (CH_3); 1.02 (CH_2CH_3)
Alkene		0.82
C_6H_5 (phenyl)	2.15	1.96
Br, Cl, F, I	0.60; 0.39; -0.17; 1.00	0.86; 0.71; 0.14; 1.12
NO_2	-0.85	-0.28
NH_2 (primary amine)	-1.19	-1.23
NHR (secondary amine)	-0.67	0.47
NR_2 (tertiary amine)	-0.30	0.18
-NHC=OR (amide)	-0.97	
SC_6H_5	2.32	
OH	-1.12	-0.67
OCH_3		-0.02
-OC=OR (ester)	-0.27	-0.64
CHO (aldehyde)		-0.65
$\text{C}=\text{OCH}_3$ (ketone)		-0.55
CO_2H		-0.32
SO_2NH_2 (sulfonamide)		-1.82



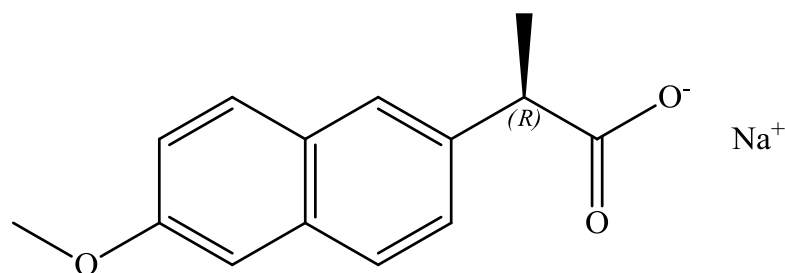
Fragments	π
1 primary alkylamine	-1.23
1 tertiary alkylamine	-0.30
9 aliphatic carbons	+4.5
2 phenyl rings	+4.30
1 ester	-0.27
logP	+7.0

Стереохемија и механизам дејства лекова

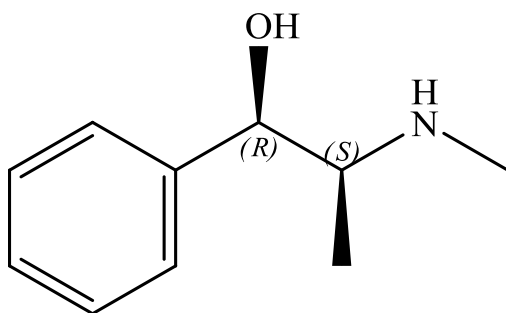
- енантиомери и диастереоизомери
- рацемске смеше честа појава



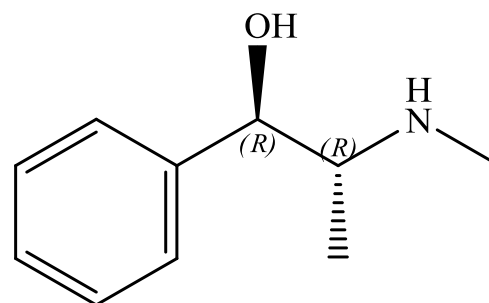
S-(+)-напроксен натријум



R-(+)-напроксен натријум



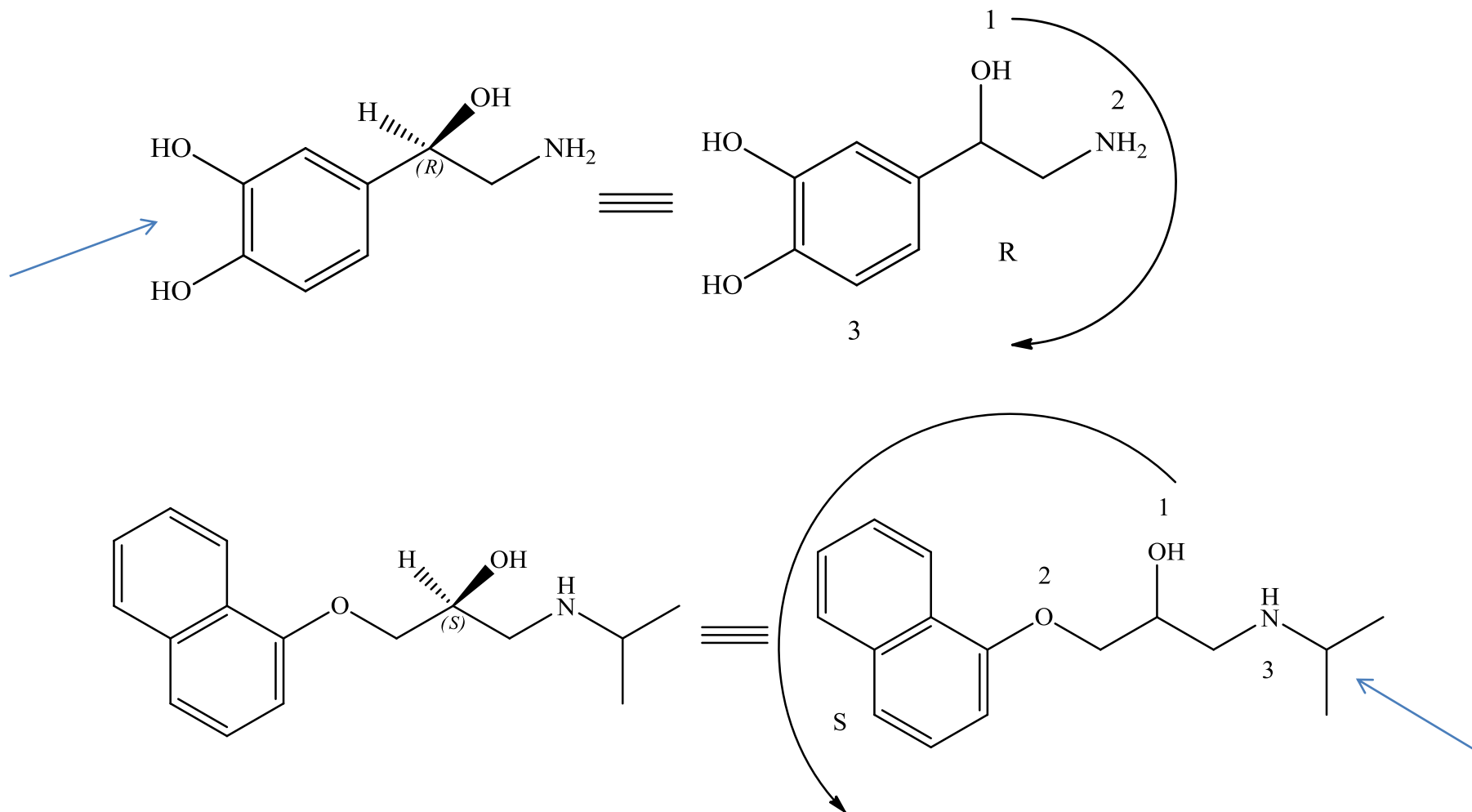
1*R*, 2*S*-(-)-ефедрин



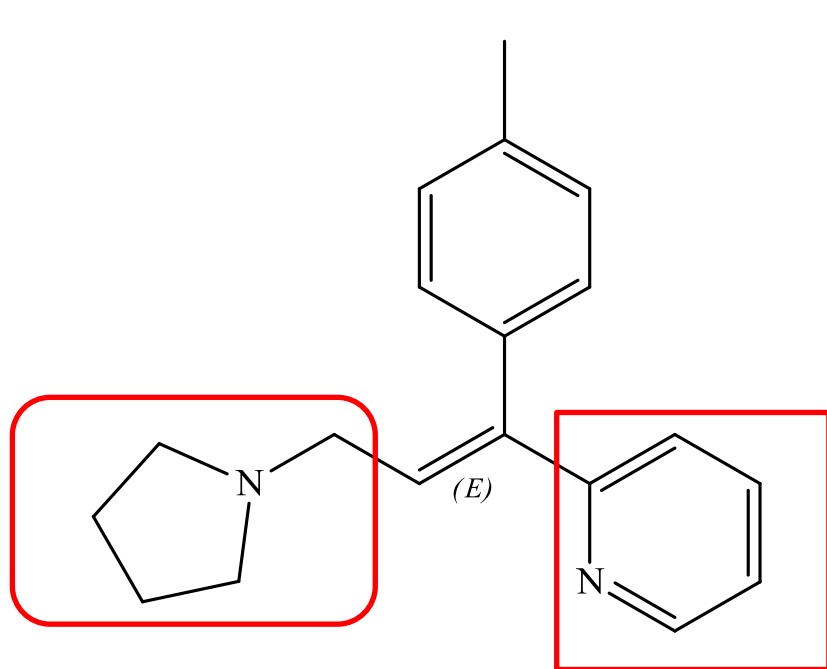
1*R*, 2*R*-(-)-псеудоефедрин

Апсолутна конфигурација

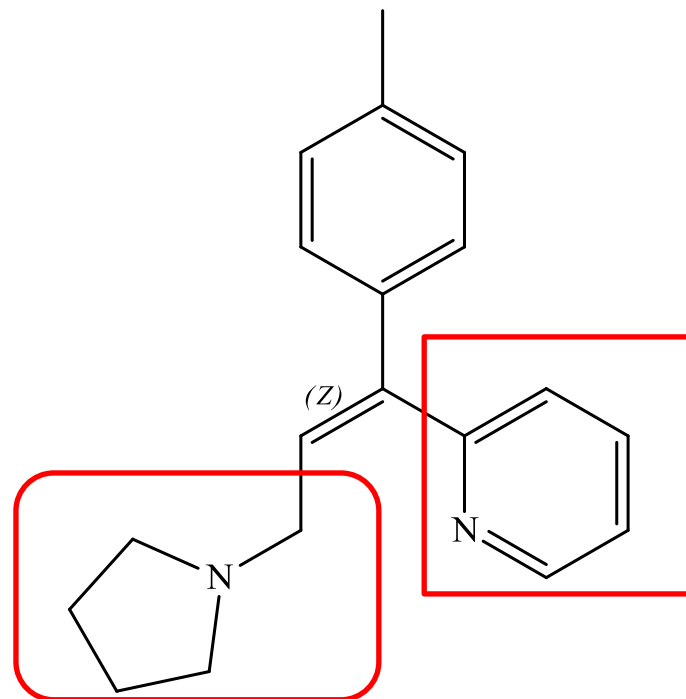
- Секвencionа правила



Геометријски *Z/E* изомери



E-триполидин (активан)



Z-триполидин (неактиван)

Одељци телесних течности

- 2/3 Интрацелуларна течност (ИЦТ) (55%-75%)
- 1/3 Екстрацелуларна течност (ЕЦТ):
 - ✓ Интерстицијумска течност
 - ✓ Интраваскуларна (крвна плазма)
 - ✓ Лимфа
 - ✓ Трансцелуларне течности и (ЦСТ, очна водица, секрет ГИТ-а...) и течности у потенцијалним просторима (перитонеална, перикардијална, плеурална, синовијална)

Осмолалност и осмоларност

- Осмол: број mol супстанце која не дисосује у литру растварача (раствор $1 \text{ mol/l NaCl} = 2 \text{ Osm/l}$ (1 mol Na^+ i 1 mol Cl^-))
- **Осмоларност** = број *osmol* растворене супстанце у једном литру раствора
- **Осмолалност** = број *osmol* растворене супстанце у $1 \text{ kg H}_2\text{O}$
- **Осмолалност** је мера укупне концентрације осмотски активних честица у раствору
- Са порастом осмоалности расте број осмотски активних честица док број молекула воде у раствору опада
- Осмоалност телесних течности износи приближно 300 mOsm/L

Састав интрацелуларне и екстрацелуларне течности

- Јонски састав у квалитативном смислу (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^{3-} итд.) је веома различит
- Осмолалност је скоро идентична — **принцип еквиосмолалности!**
- Збир свих анјона увек је једнак збиру свих катјона са једне стране мембране — **принцип електронеутралности!**
- Производ дифузибилних јона са обе стране мембране је исти.

Кретање течности и електролита

Осмоза

- Ћелијске мембране су високо селективно пропустљиве
- Вода пролази лако директно кроз липидни двослој или кроз водене канале аквапорине
- **Осмоза** - нето дифузија воде кроз семипермеабилну мембрану (од места мање ка месту веће концентрације растворене супстанце односно из раствора са већим у раствор са мањим хемијским потенцијалом воде).
- Хемијски потенцијал воде се повећава са повећањем:
 - ❖ хидростатског притиска и температуре раствора
 - ❖ смањује услед присуства других растворених (недифузибилних) честица.

Осмоза

- Вода се креће слободно све док се не изједначе концентрације осмотски активних честица.
- Осмотски притисак је притисак који је довољан да заустави осмозу
- Колигативна особина раствора — зависи од броја растворених недифузибилних честица (молекула или јона) а не од њихових хемијских карактеристика

$$\pi \text{ (mmHg)} = c \times R \times T$$

Изоосмоларни и изотонични раствори

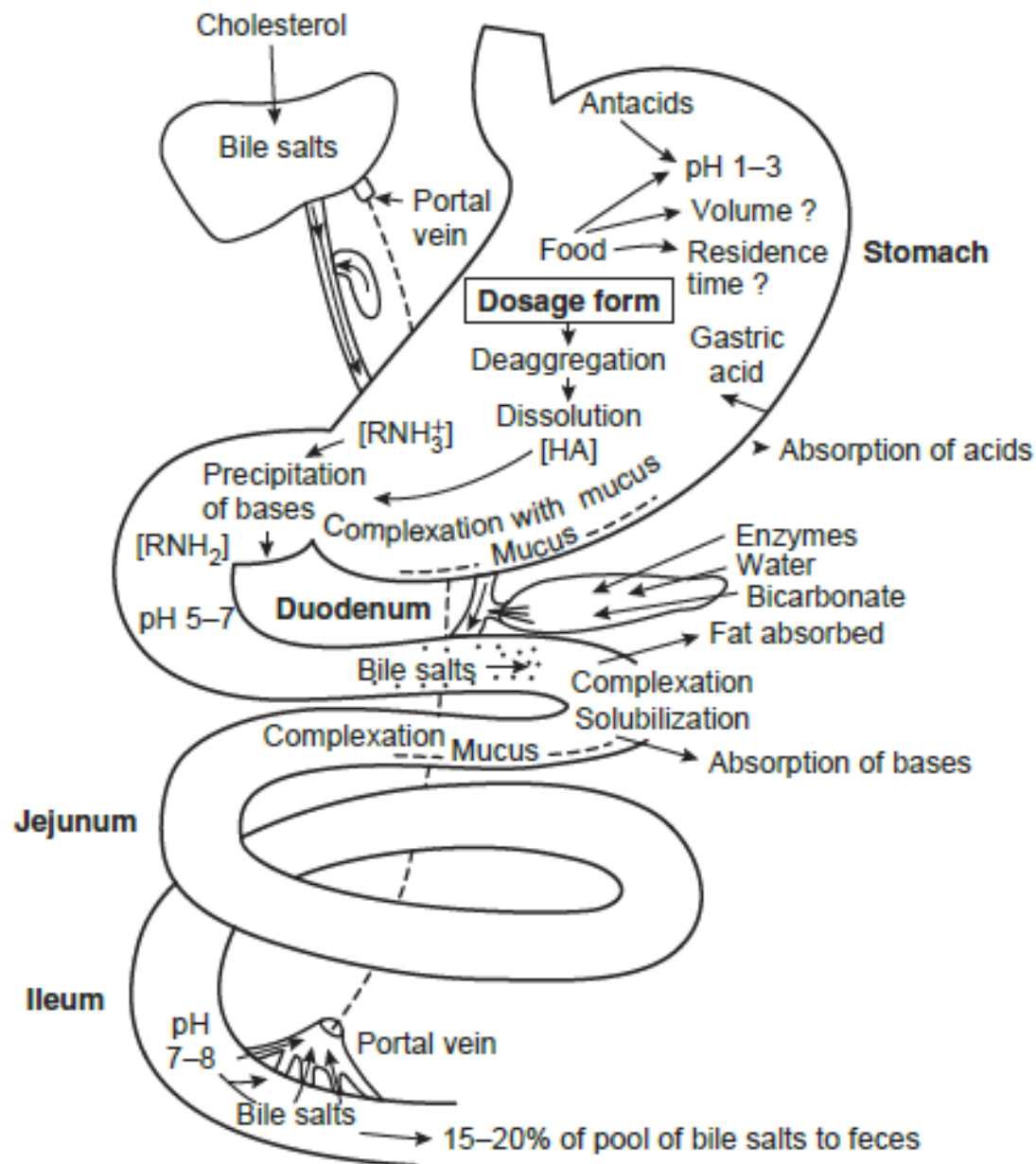
- **Изоосмотски раствори** – раствори исте осмотске концентрације
- **Изотонични раствори** - раствори истог осмотског притиска
- Изоосмотски раствор може али не мора бити и изотоничан!

0,9% NaCl (154 mmol/L)

1,8% уреја

280 mmol/L глицерол

- Сва три раствора су изоосмотска са крвном плазмом али је само 0,9% расвор NaCl изотоничан са крвном плазмом!

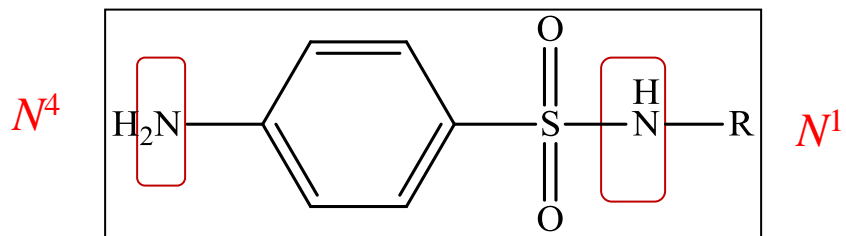


Стратегије у дизајнирању лекова

- „*hits*”
- Скрининг природних производа
- Откриће нових лекова методом случајног скрининга синтетичких органских једињења
- Откриће нових лекова путем циљног скрининга и рационални дизајн лекова
- Откриће нових лекова путем студија метаболизма лекова
- Откриће нових лекова посматрањем нежељених дејстава

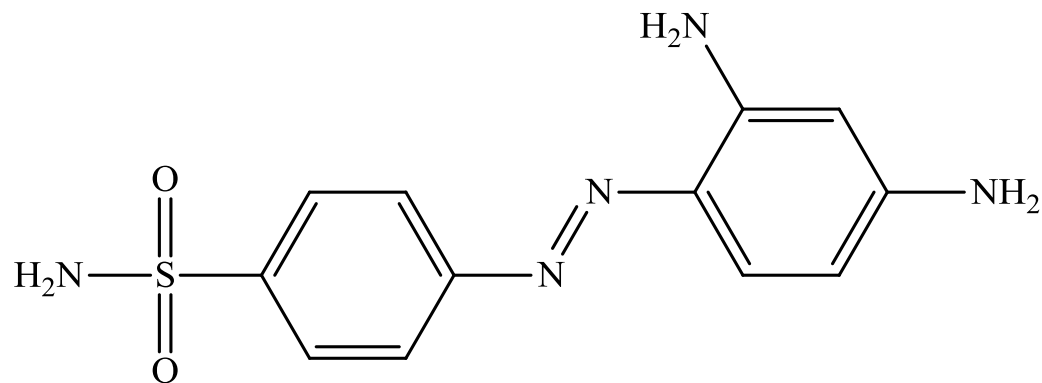
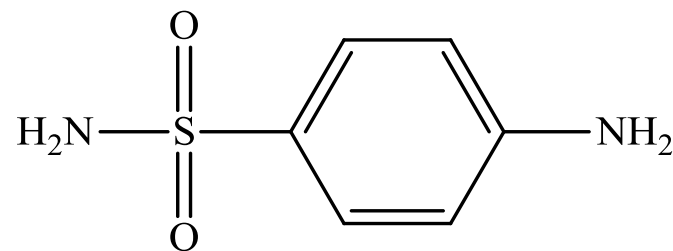
Откриће нових лекова путем студија метаболизма лекова

Сулфонамиди



Сулфаниламид

(*p*-аминобензенсулфонамид)



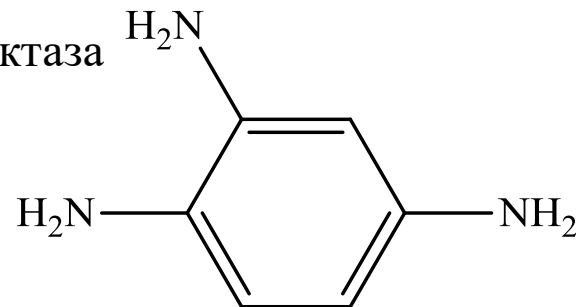
Пронтозил (*Prontosil rubrum*)
(синтетска боја)

in vivo



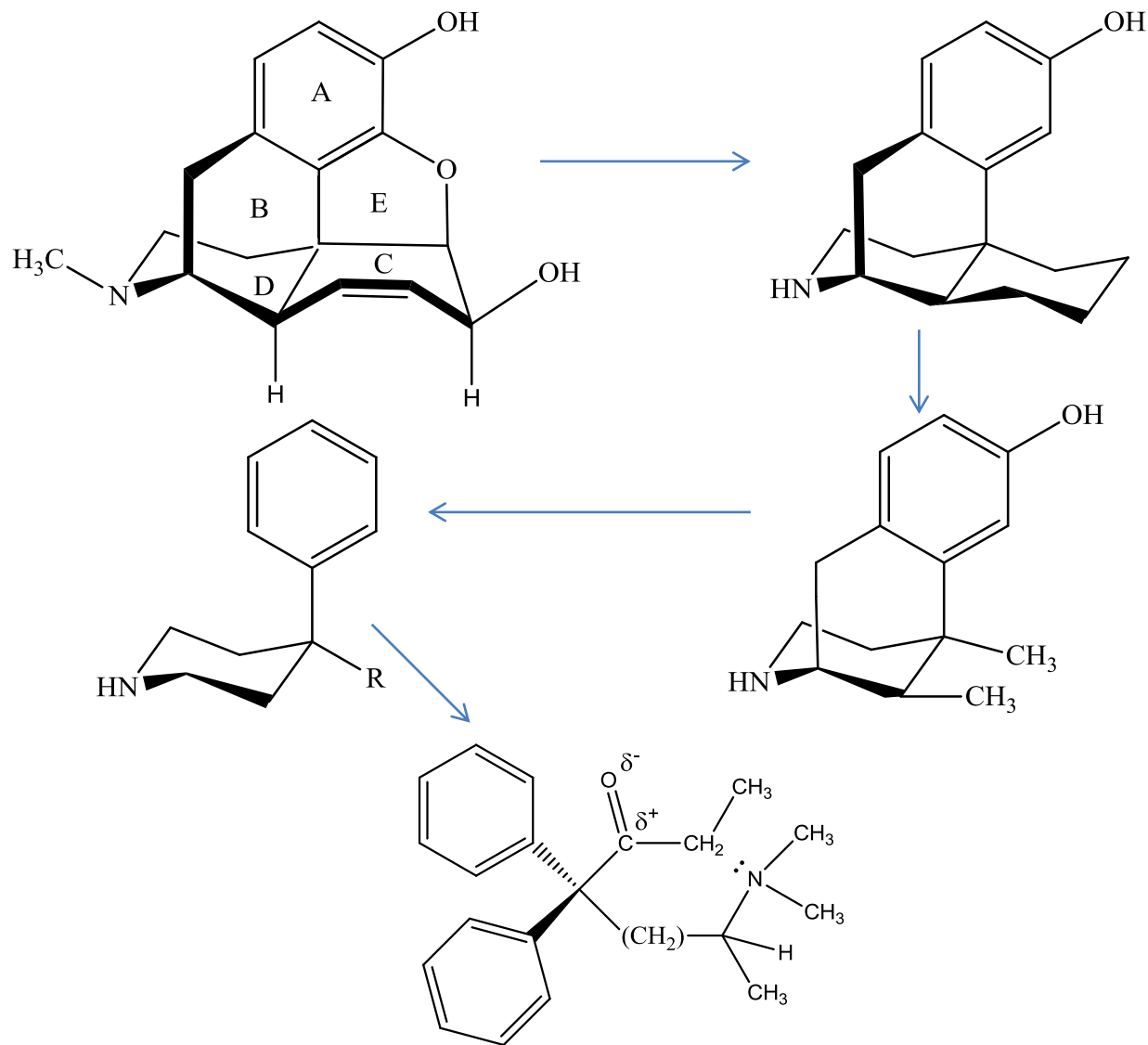
азо редуктаза

+



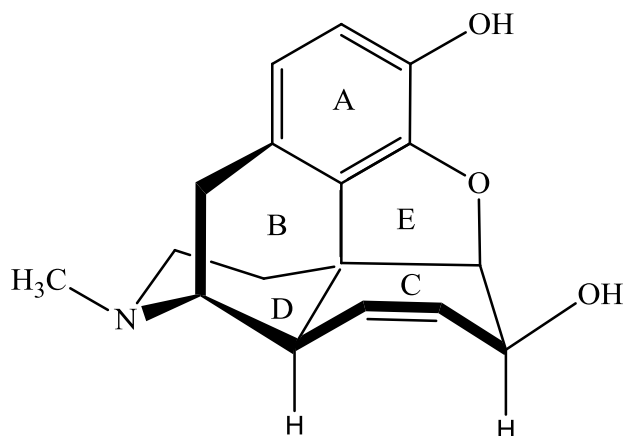
Пречишћавање „водеће структуре”

- Одређивање фармакофоре



Пречишћавање „водеће структуре”

- Промене у алкил ланцима: дужина ланца, рачвање и промена прстенова



Analgesic (morphine)



Opioid agonist activity decreased



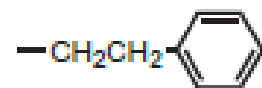
Opioid antagonist activity increased



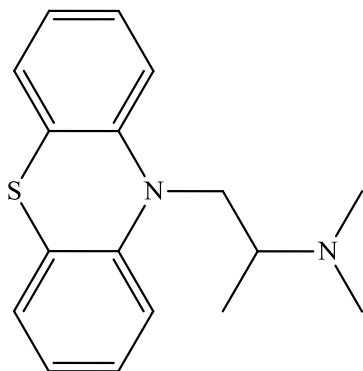
Inactive as opioid agonist or antagonist



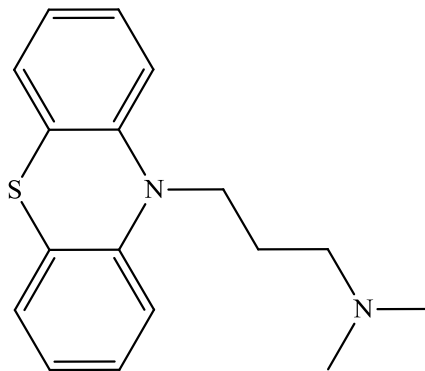
Opioid antagonist activity increased



14X potency of morphine



прометагин



промагин

Модификација функционалних група, биоизостерија

- Класични и некласични биоизостери

Monovalent bioisosteres

F, H

OH, NH

F, OH, NH or CH₃ for H

SH, OH

Cl, Br, CF₃

Divalent bioisosteres:

—C=S, —C=O, —C=NH, —C=C—

Trivalent atoms or groups:

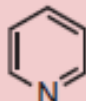
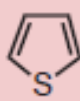
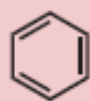
—C=, —N=

—P=, —As=

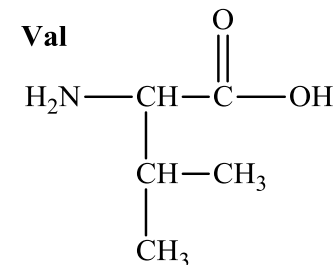
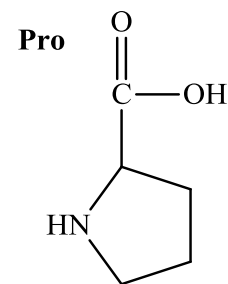
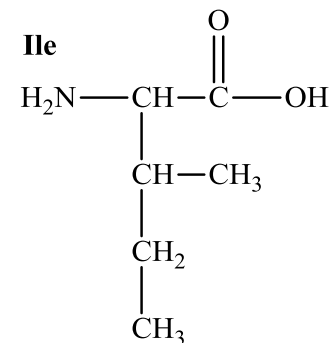
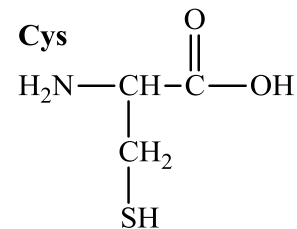
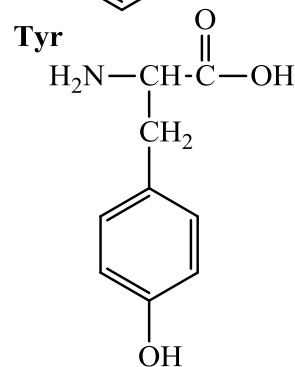
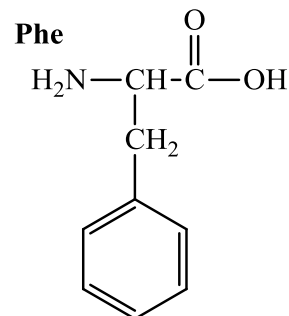
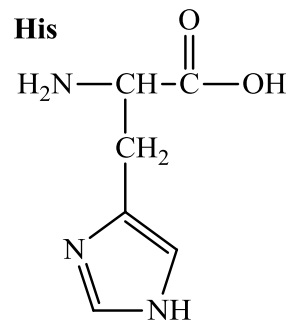
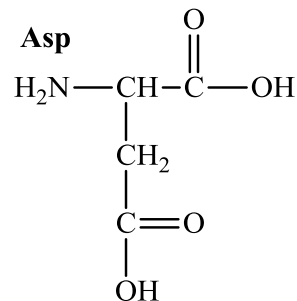
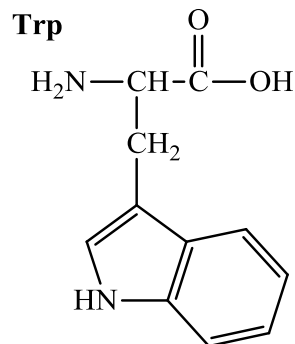
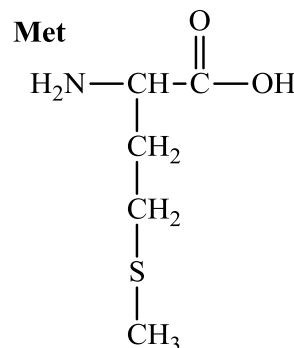
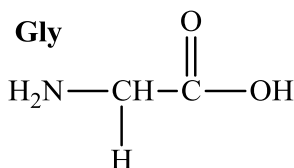
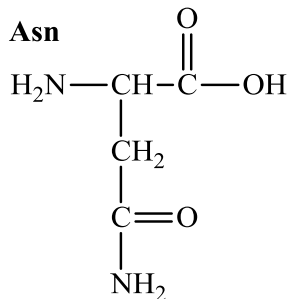
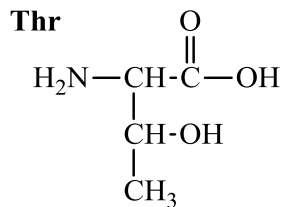
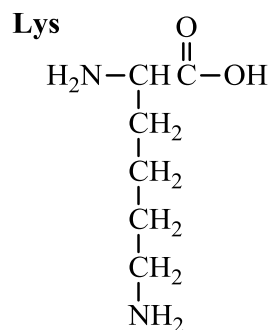
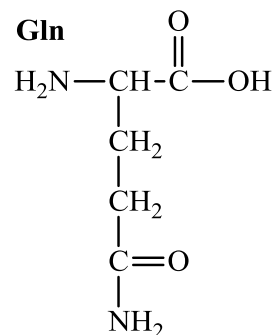
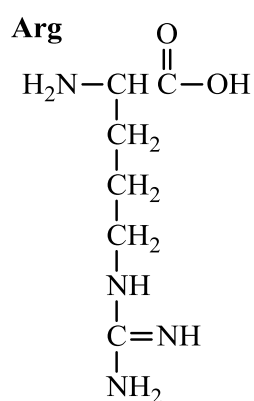
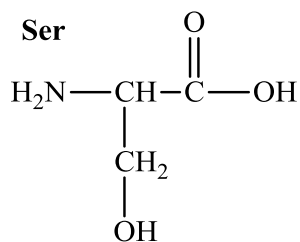
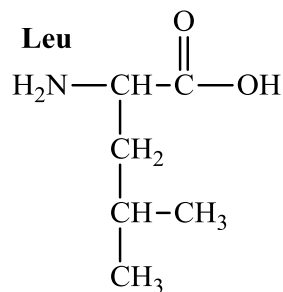
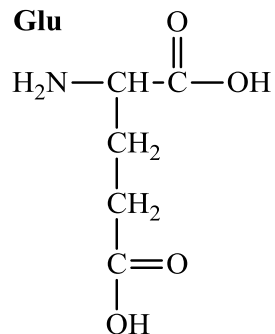
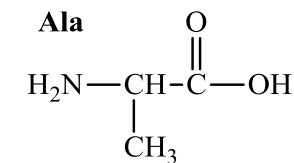
Tetrasubstituted atoms:



Ring equivalents:



Аминокиселине



Компјутерско дизајнирање и детекција молекула



CADD (Computer-Aided Drug Design)

- Примена:
- Структурална анализа *target*-а (могућа детекција везујућег места)
- Откриће молекула кандидата
- Молекулско уклапање молекула са циљним протеинима (молекулски *docking*)
- Фармакокинетика, предвиђање *ADMET* особина

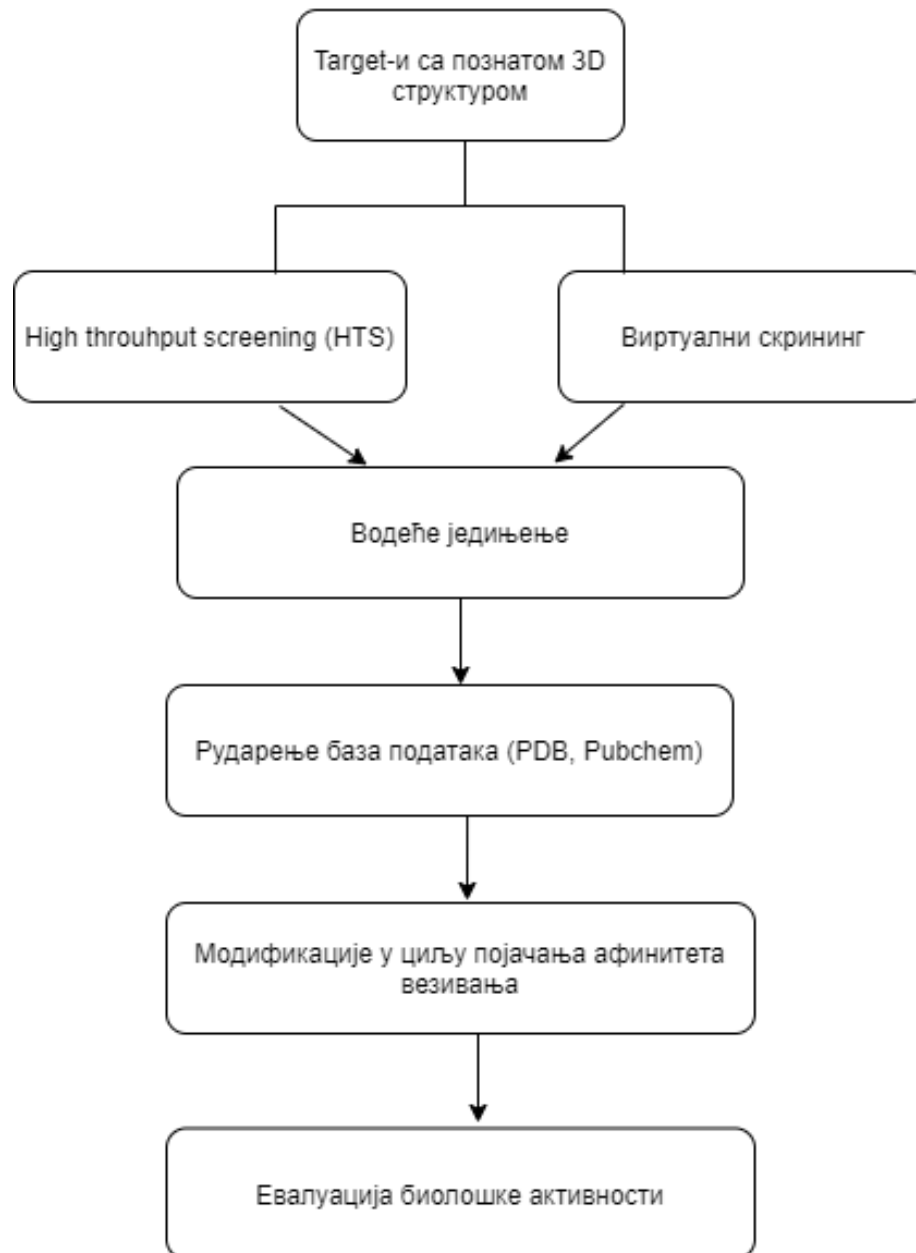
In silico процес открића нових лекова

- **Прва фаза:** Идентификација терапијског циља и стварање базе малих молекула за испитивање и скрининг према поменутом циљу
- **Друга фаза:** Испитивање интеракција изабраних молекула и циљних протеина, као и везујућих места методом молекулског уклапања
-
- **Трећа фаза:** Испитивање изабраних молекула у фармакокинетичким студијама, једињења која успешно прођу ове студије сматрају се водећим једињењима („*lead compound*”).

Приступи који се користе у рационалном дизајну лекова

- *Structure-based drug design* (SBDD)
- На основу података о везујућим местима 3D макромолекулске структуре приступа се дизајну и евалуацији различитих лиганада на основу предвиђених интеракција са везујућим местима на протеину
- Идентификација валидног терапијског циља и прикупљање структуралних информација (*X-ray* кристалографија, (*NMR*), крио-електронска микроскопија, хомолого моделирање

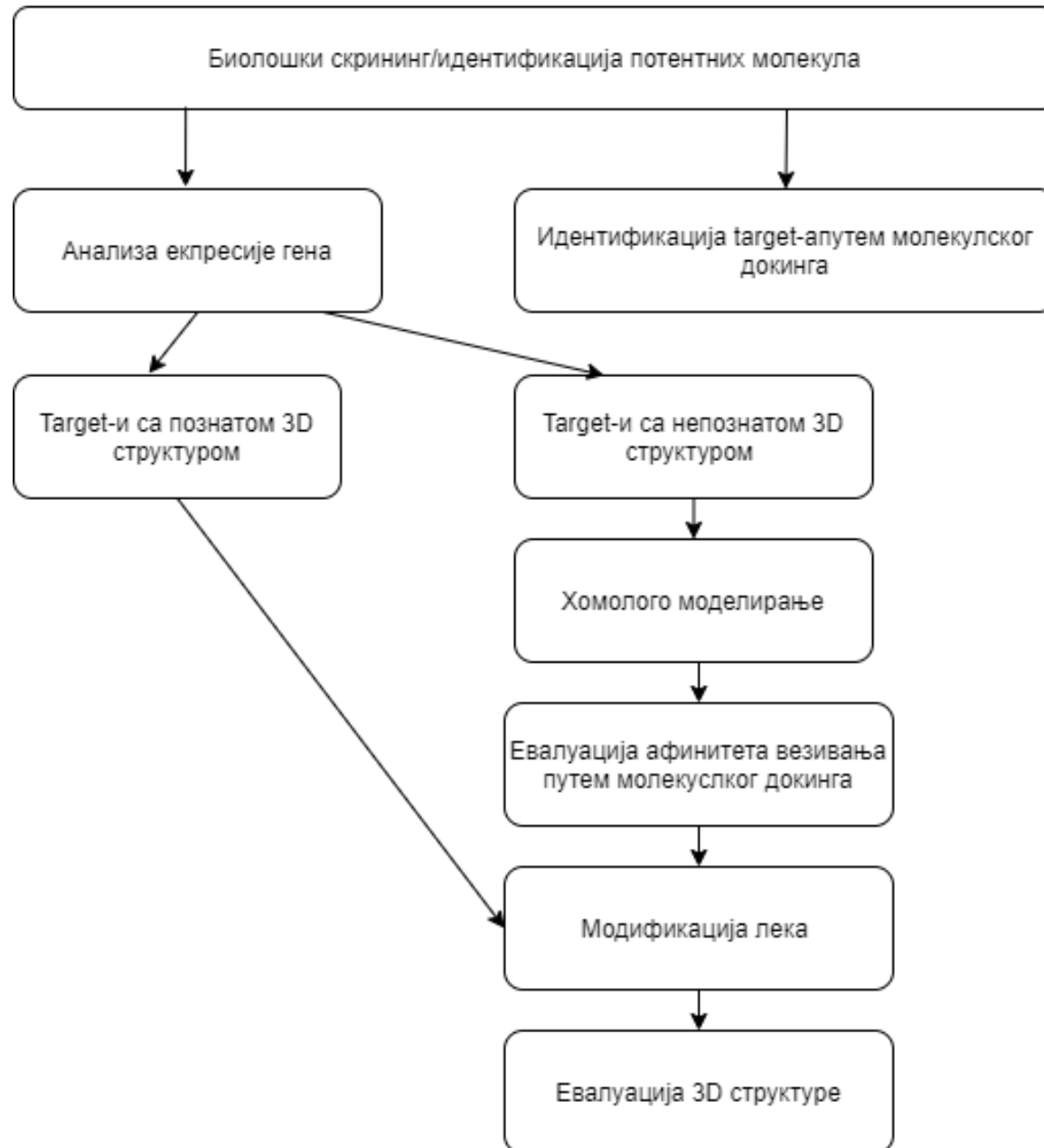
Structure-based drug design (SBDD)

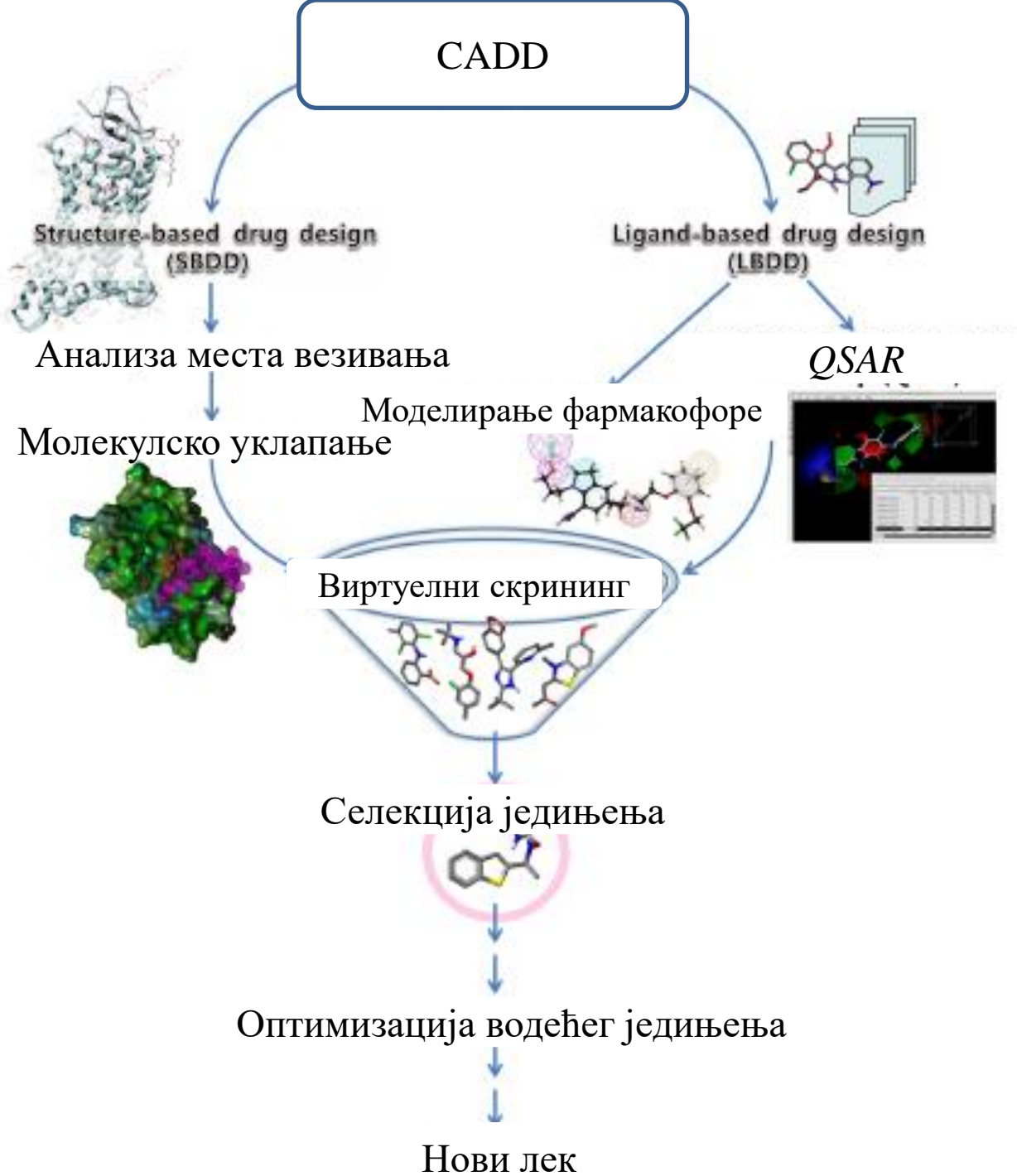


Ligand-based drug design (LBDD)

- Користи се када је 3D структура циљног протеина непозната
- Информације добијене од сета лиганада активних према одређеном терапијском циљу се користе у циљу идентификације значајних структурних и физичко-хемијских особина (молекулских дескриптора) који су одговорни за уочену биолошку активност
- Претпоставка: структурно слична једињења показују сличан биолошки одговор и интеракцију са циљним протеином

Ligand-based drug design (LBDD)

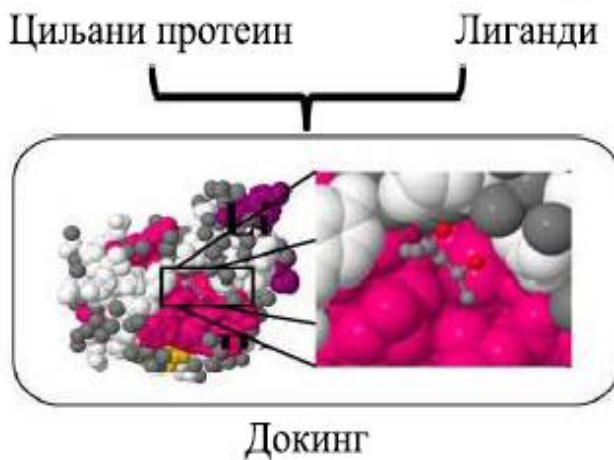
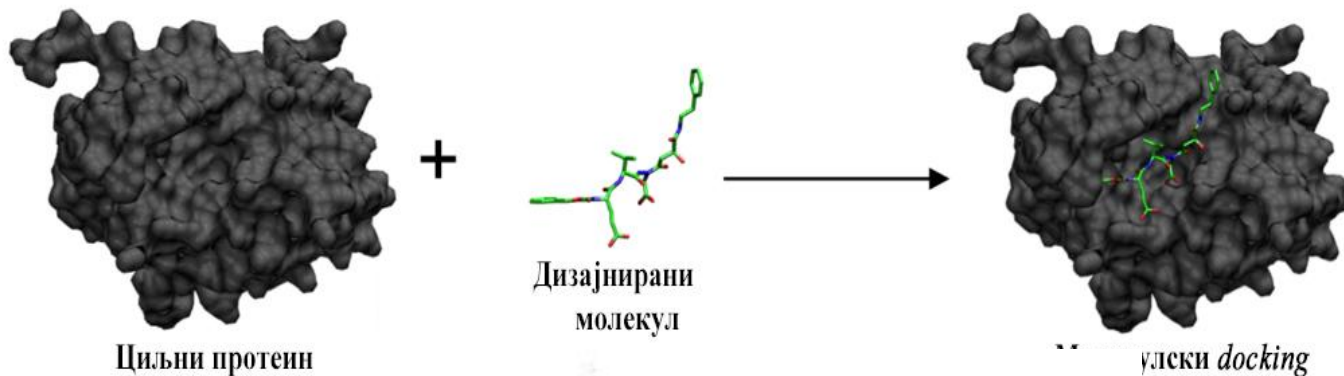




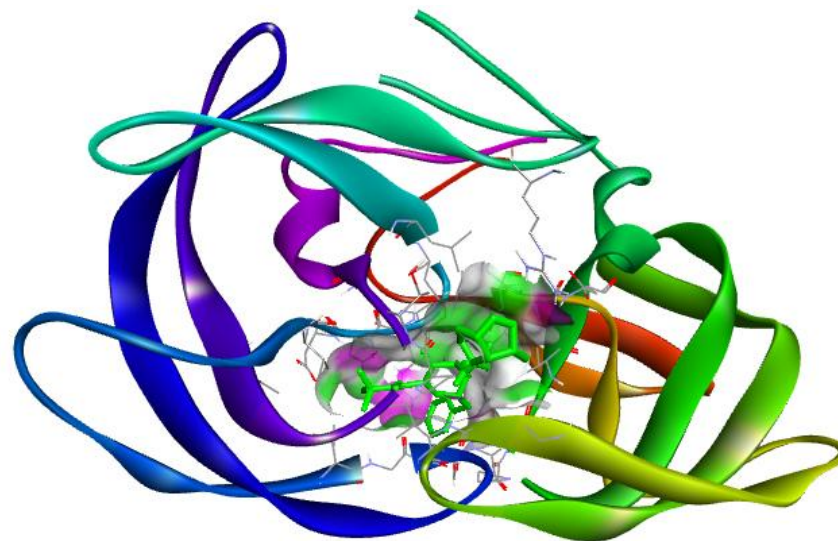
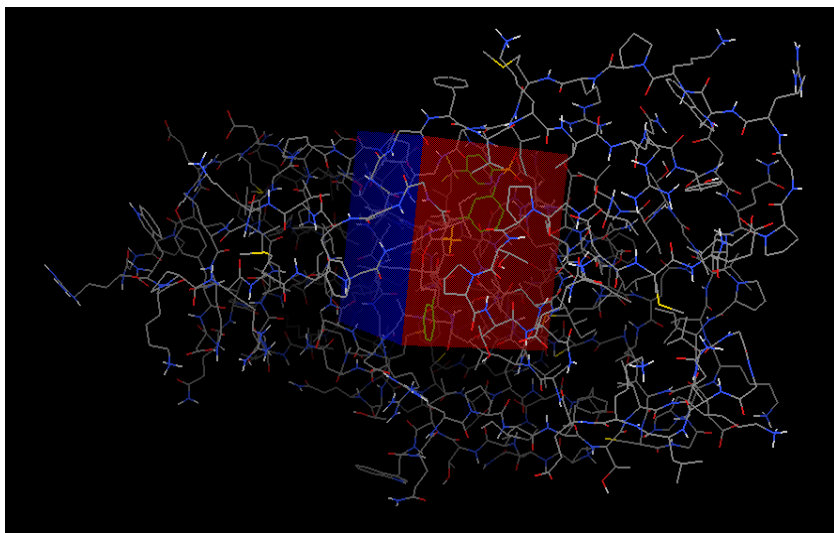
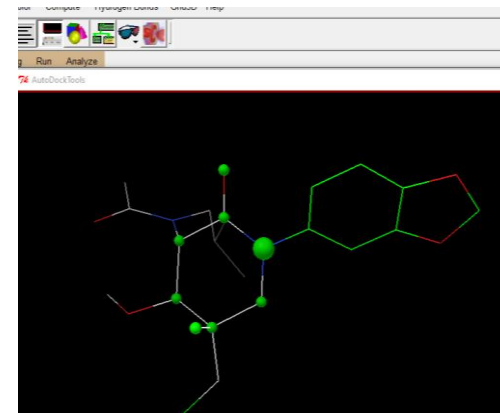
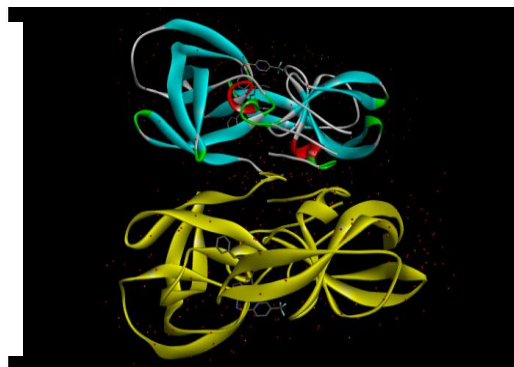
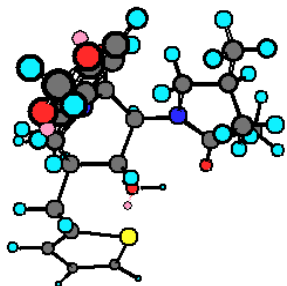
Значај CADD

- Претрага великог броја *target-based* нових једињења
- Предвиђање деривата са бољом биолошком активношћу
- Филтрација великих база молекула у циљу добијања мањих сетова једињења предвиђене активности који се могу даље испитивати експериментално
- Добијање информација о оптимизацији водећих једињења, како повећати афинитет везивања
- Предвиђања фармакокинетичких (ADME) параметара
- Предвиђање токсичности једињења
- Дизајнирање нових типова хемијских једињења спајањем различитих фрагмеаната са предвиђеном биолошком активношћу.

Анализа лек-рецептор интеракција коришћењем CADD метода

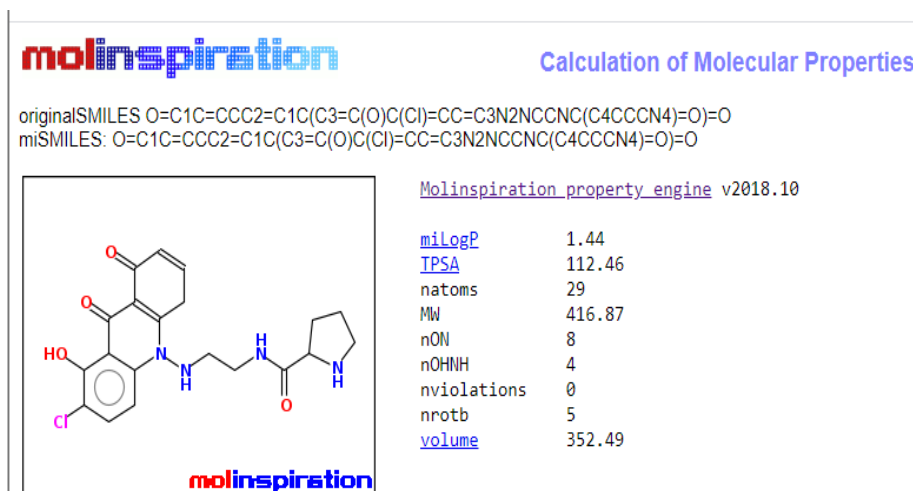


Молекулски докинг

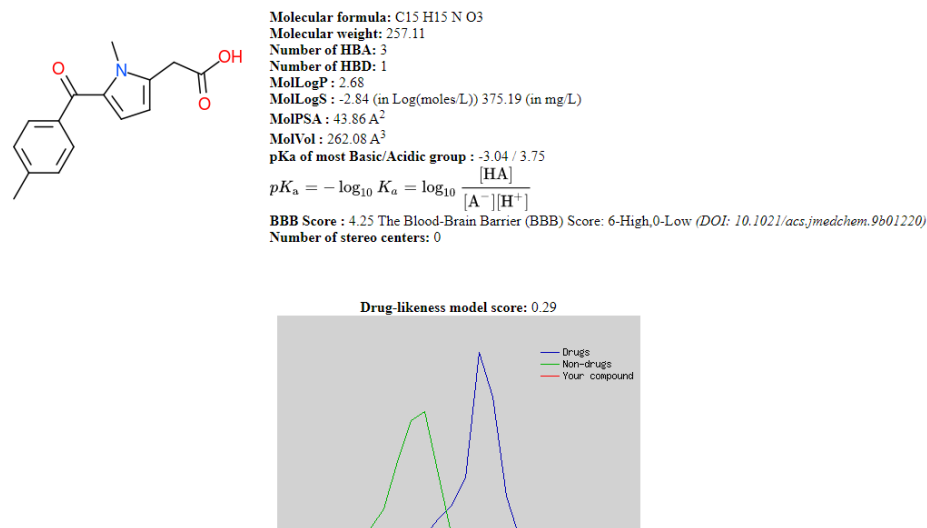


Емпиријска правила

- *drug-likeness* карактеристике једињења
- **Lipinski** правило петице: молекулска тежина < 500 D, $\text{LogP} \leq 5$, акцептори водоничне везе ≤ 10 , доноси водоничне везе ≤ 5
- **Veber**-ово правило: ≤ 10 ротирајућих веза, Polar surface $\leq 140 \text{ \AA}^2$
- **Egan**-ово правило: $\text{LogP} \leq 5,88$, Polar surface $\leq 131,6 \text{ \AA}^2$
- *Molinspiration, Molsoft*



<https://www.molinspiration.com>

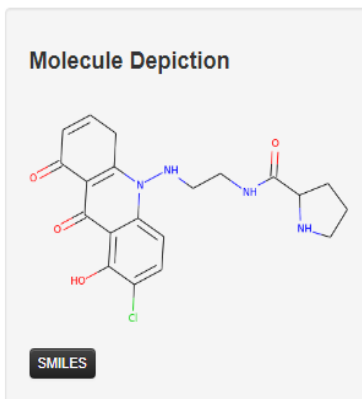


<https://molsoft.com/mprop/>

In silico проценка *ADMET* особина

pkCSM *ADMET* descriptors

Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. Journal of medicinal chemistry. 2015;58(9):4066-72.



Molecule properties:

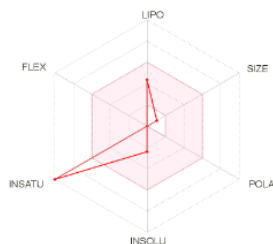
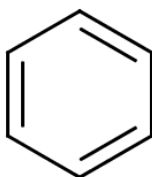
Descriptor	Value
Molecular Weight	416.865

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 substrate	Yes	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP1A2 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C19 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2C9 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP2D6 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Metabolism	CYP3A4 inhibitor	No	Categorical (Yes/No)

[Run another prediction](#)

[Back](#)

Molecule 1



SMILES c1ccccc1

Physicochemical Properties

Formula	C6H6
Molecular weight	78.11 g/mol
Num. heavy atoms	6
Num. arom. heavy atoms	6
Fraction Csp3	0.00
Num. rotatable bonds	0
Num. H-bond acceptors	0
Num. H-bond donors	0
Molar Refractivity	26.44
TPSA	0.00 Å²

Lipophilicity

Log P_{ow} (ILOGP)	1.58
Log P_{ow} (XLOGP3)	2.13

Water Solubility	
Log S (ESOL)	-2.41
Solubility	3.07e-01 mg/ml ; 3.92e-03 mol/l
Class	Soluble
Log S (Ali)	-1.76
Solubility	1.35e+00 mg/ml ; 1.73e-02 mol/l
Class	Very soluble
Log S (SILICOS-IT)	-2.27
Solubility	4.18e-01 mg/ml ; 5.35e-03 mol/l
Class	Soluble

Pharmacokinetics

GI absorption	Low
BBB permeant	No
P-gp substrate	No
CYP1A2 inhibitor	Yes
CYP2C19 inhibitor	No
CYP2C9 inhibitor	No
CYP2D6 inhibitor	No
CYP3A4 inhibitor	No
Log K_p (skin permeation)	-5.26 cm/s

Druglikeness

Lipinski	Yes; 0 violation
Ghose	No; 3 violations: MW<160, MR<40, #atoms<20
Veber	Yes
Egan	Yes
Muegge	No; 2 violations: MW<200, Heteroatoms<2

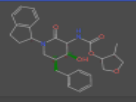
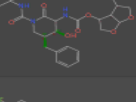
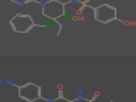
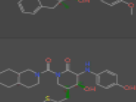
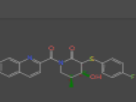
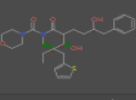
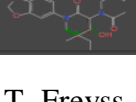
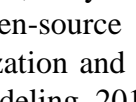
SwissADME

<http://www.swissadme.ch/>

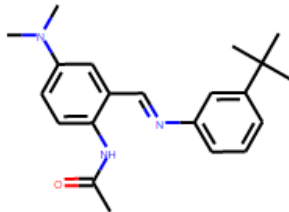
Процена токсиколошких особина

- *OSIRIS Datawarrior*
- *admetSAR*

matrica HIV proteaza novo.sdf

Table	Structure	Molecule Na...	Mutagenic	Tumorigenic
1		Untitled Docu...	none	none
2		Untitled Docu...	none	none
3		Untitled Docu...	none	none
4		Untitled Docu...	high	low
5		Untitled Docu...	none	none
6		Untitled Docu...	none	none
7		Untitled Docu...	none	none
8		Untitled Docu...	none	low

Sander T, Freyss J, von Korff M, Rufener C. DataWarrior: an open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. Journal of chemical information and modeling. 2015;55(2):460-73.

admetSAR <small>Old version is still available</small>		
Home > predict > Predict result		
Compound List		
<div>  </div>		
Carcinogenicity (binary)	+	0.6286
Carcinogenicity (trinary)	Non-required	0.5404
Eye corrosion	-	0.9388
Eye irritation	-	0.6003
Ames mutagenesis	+	0.5700
Human ether-a-go-go inhibition	+	0.9184
micronuclear	+	0.6900
Hepatotoxicity	+	0.6750
Acute Oral Toxicity (c)	III	0.4538
Estrogen receptor binding	+	0.9447
Androgen receptor binding	+	0.7204
Thyroid receptor binding	+	0.8218