

MARTIN DOLEŽAL

A KOLEKTIV

FARMACEUTICKÁ CHEMIE
LÉČIV PŮSOBÍCÍCH
NA AUTONOMNÍ
NERVOVÝ SYSTÉM

KAROLINUM

Farmaceutická chemie léčiv působících na autonomní nervový systém

Martin Doležal a kolektiv

Recenzovali:

prof. RNDr. PhMr. Karel Palát, CSc.

doc. RNDr. Jiří Hartl, CSc.

Autoři:

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.



**Financováno
Evropskou unií**
NextGenerationEU



**Národní
plán
obnovy**



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Publikace byla vydána za podpory Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy a Národního plánu obnovy v rámci projektu Transformace pro VŠ na UK (reg. č. NPO_UK_MSMT-16602/2022).

Vydala Univerzita Karlova, Nakladatelství Karolinum
Praha 2023

Vydání druhé elektronické, podle třetího tištěného vydání

© Univerzita Karlova, 2023

© Martin Doležal, Veronika Opletalová, Miroslav Miletín, Petr Zimčík, Marta Kučerová, 2023

Text neprošel jazykovou ani redakční úpravou nakladatelství.

ISBN 978-80-246-5703-5

ISBN 978-80-246-5715-8 (pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

PŘEDMLUVA	6
1. ADRENOMIMETIKA (Miroslav Miletín).....	7
1.1 α 1-Adrenomimetika.....	12
1.1.1 Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu.....	12
1.1.2 Deriváty 2-imidazolinu	13
1.2 α 2-Adrenomimetika.....	15
1.2.1 α -Methyldopa.....	15
1.2.2 Deriváty 2-iminoimidazolidinu a odvozené látky	16
1.3 β -Adrenomimetika	20
1.3.1 β 1-Selektivní adrenomimetika.....	21
1.3.2 β 2-Selektivní sympatomimetika.....	22
1.4 Nepřímá sympatomimetika	24
2. ADRENOLYTIKA (Petr Zimčák)	28
2.1 α -Adrenolytika.....	31
2.1.1 Námelové alkaloidy.....	31
2.1.2 Ostatní α -adrenolytika	38
2.2 β -Adrenolytika	41
3. CHOLINOMIMETIKA (Veronika Opletalová)	50
3.1 Přímá cholinomimetika	51
3.1.1 Estery cholinu	51
3.1.2 Cholinomimetické alkaloidy	55
3.2 Nepřímá cholinomimetika.....	57
3.2.1 Neacylující inhibitory	58
3.2.2 Inhibitory karbamátového typu.....	59
3.2.3 Organofosforové inhibitory.....	61
3.3 Centrálně působící cholinomimetika.....	62
3.4 Reaktivátory AChE	64
4. CHOLINOLYTIKA A MUSKULOTROPNÍ SPASMOLYTIKA (Marta Kučerová).....	67
4.1 Cholinolytika.....	68
4.1.1 Přírodní látky a jejich analogy (tropanoidy)	69
4.1.2 Bazické estery substituované kyseliny octové a jejich analogy	74
4.2 Muskulotropní spasmolytika	79
4.2.1 Papaverin a jeho analogy	79
4.2.2 Sloučeniny jiných struktur	81
5. MYORELAXANCIA (Martin Doležal)	84
5.1 Myorelaxancia ze skupiny kationaktivních sloučenin	85
5.2 Myorelaxancia ze skupiny donorů elektronů.....	91
6. HISTAMIN A JEHO ANTAGONISTÉ (Martin Doležal).....	96
6.1 Skupina histaminu	97
6.2 Antagonisté histaminu.....	99
6.2.1 Inhibitory syntézy a uvolňování histaminu	100
6.2.2 Antihistaminika	101
7. MÍSTNÍ ANESTETIKA (Martin Doležal).....	121
7.1 Anestetika esterového typu	125
7.2 Anestetika amidového a anilidového typu.....	127
Použitá literatura.....	131

PŘEDMLUVA

Farmaceutická chemie poskytuje ucelený obraz o léčivech a pomocných látkách chemického charakteru. Z tohoto pohledu lze farmaceutickou chemii chápat jako interdisciplinární předmět se spojovací funkcí mezi chemickými, biologickými a specificky farmaceutickými obory. Farmaceutická chemie se zabývá studiem významu a vlivu chemické struktury na farmakokinetické i farmakodynamické procesy, které probíhají po podání léčiva do organismu. Specifickou oblastí farmaceutické chemie je tedy studium vztahů mezi chemickou strukturou a biologickými vlastnostmi chemicky definovaných látek a využití těchto poznatků pro navrhování a vývoj nových účinnějších a bezpečnějších látek. Sleduje se i příčinná souvislost mezi chemickou strukturou a stálostí léčiv, jakož i předpoklady k možným interakcím (chemické inkompatibility).

Farmaceutická chemie třídí léčiva primárně podle jejich funkčního hlediska a druhu jejich použití, třídící měřítko chemické zůstává až na druhém místě. Je tak dána možnost porovnání léčiv, která jsou si blízká svým klinickým využitím, ačkoliv mechanismem účinku a chemickým charakterem mohou být odlišná. Zvolený způsob klasifikace dokládá nejen logickou spojitost mezi farmaceutickou chemií a farmakologií, ale je významný i z hlediska praxe, neboť koresponduje s běžně používaným rozdělením léčiv v rámci jejich anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace (ATC).

Předkládané dílo je první částí zamýšlené série pojednávající o farmaceuticko-chemických aspektech léčiv v jednotlivých farmakodynamických skupinách. Podává přehled farmaceutické chemie léčiv ovlivňujících autonomní nervový systém (parasymptomimetika, parasympatolytika, sympatomimetika, sympatolytika), dále se zabývá problematikou léčiv ovlivňujících motorický systém (periferní a centrální myorelaxancia), věnuje se léčivům blokujícím histaminové receptory (antihistaminika) a nakonec je připojena kapitola pojednávající o léčivech s periferním blokováním nociceptivního systému (lokální anestetika). Pro názvy léčiv jsou důsledně používány mezinárodní nechráněné názvy (INN), upravené v souladu s pravidly pro jejich českou transkripci. Každá kapitola je členěna na část úvodní se stručnou, avšak nezbytnou farmakologickou charakteristikou, další informace se týkají historického vývoje dané farmakoterapeutické skupiny, těžištěm každé kapitoly je pasáž zaměřená na popis vztahů mezi strukturou a účinkem léčiv. Významnou součástí jsou chemické vzorce, které jsou upraveny tak, aby byly pokud možno zachovány logické vztahy mezi jednotlivými léčivy. Pro úplnost jsou na konci jednotlivých kapitol uvedeny stručné charakteristiky v praxi používaných léčiv s jejich mezinárodními nechráněnými názvy, lékopisnými (Český lékopis 2005 a doplňky 2006 a 2007), chemickými (IUPAC) a nakonec i s nejméně významnými chráněnými názvy.

Monografie je určena nejenom studentům farmaceutických fakult, může být vhodnou příručkou pro farmaceuty a další odborníky, kteří se profesně zabývají moderními farmaky.

Autoři děkují za cenné rady a připomínky recenzentům prof. RNDr. PhMr. Karlu Palátovi, CSc. a doc. RNDr. Jirěmu Hartlovi, CSc. Za pomoc při psaní chemických vzorců a konečnou úpravu textu patří dík paní Věnceslavě Hronové.

Hradec Králové, listopad 2008

autoři

1. ADRENOMIMETIKA

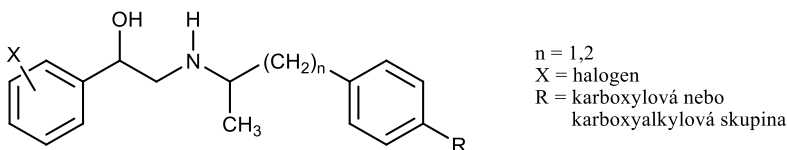
Adrenomimetika neboli sympatomimetika jsou léčiva působící stimulací sympatického nervového systému (sympatiku). Název adrenomimetika vychází z původního předpokladu, že hlavním mediátorem sympatiku je adrenalin. Z hlediska chemické struktury se jedná převážně o látky charakteru arylalifatických aminů a derivátů imidazolinu.

Sympatikus jako součást vegetativního nervového systému má důležitou funkci při regulaci vnitřních orgánů, tj. srdce, periferního cévního řečiště, zorničky oka, bronchů aj. Jako převážně katabolický systém se uplatňuje především v zátěžových a stresových situacích. Hlavním mediátorem na zakončeních sympatiku je **norepinefrin** (noradrenalin). Dále se uplatňuje jako mediátor sympatiku **epinefrin** (adrenalin), který je vyplavován z dřeně nadledvin při stresových situacích a krevní cestou transportován k cílovým tkáním. Látkou organismu vlastní, působící na adrenergní receptory, je rovněž **isoprenalin**. Specifickým mediátorem je také **dopamin**, intermediát biosyntézy noradrenalinu a adrenalinu (viz schéma Biosyntéza a metabolismus katecholaminů), který má vlastní receptorový systém a specifické účinky. Tyto důležité biogenní aminy se označují jako katecholaminy.

Vývoj

Ve druhé polovině 19. století byl poprvé pozorován presorický účinek extraktů dřeně nadledvin, ze které potom v r. 1897 Abel izoloval benzoilderivát sloučeniny, kterou nazval epinefrin. Čistou látku získali v letech 1900–1901 nezávisle na sobě 3 badatelé a jeden z nich, Takamine, ji nazval adrenalin. Chemická struktura byla vyřešena v r. 1904 a brzy poté byl synteticky připraven a zaveden do praxe *N*-demetylovaný derivát nazvaný noradrenalin. Ten byl později prokázán jako hlavní mediátor na zakončeních sympatiku. Významným podnětem pro výzkum adrenomimetik byl objev sympatomimetických a centrálně stimulačních účinků **efedrinu** v r. 1925. Efedrin byl izolován již v r. 1887, ale dlouhou dobu zůstal bez využití. Hlavní předností před epinefrinem byla stálost a perorální účinnost efedrinu. Srovnání struktury obou látek vedlo k chemickým obměnám a objevu řady nových adrenomimetik a centrálně stimulačních látek, např. oxedrinu, amfetaminu (Farmaceutická chemie II, str. 70–72). Obměnou substituentů na bazickém dusíku byl připraven *N*-isopropylderivát isoprenalin s výraznými bronchodilatačními účinky. Teprve později byl nalezen jako látka tělu vlastní. Na základě disociace účinků připravených látek Ahlquist v r. 1948 prezentoval domněnku, že katecholaminy působí prostřednictvím specifických receptorů a tyto pojmenoval α a β . V roce 1967 Lands a kol. rozlišili dva podtypy β -receptorů: β_1 jsou obsaženy především v srdci a mají srovnatelnou afinitu k přírodním katecholaminům epinefrinu a norepinefrinu a β_2 jsou převážně v bronších, cévách a děloze a mají vyšší afinitu k epinefrinu než k norepinefrinu. V následujících letech byl identifikován třetí podtyp, označovaný jako β_3 , lokalizovaný převážně v adipocytech, ale i v srdci a cévách. Interakce mediátorů s tímto receptorem v tukové tkáni má za následek stimulaci lipolýzy. Byla připravena již řada látek se specifitou k β_3 -receptoru. Jedná se vesměs o molekuly vycházející ze struktury fenylethylaminu. Společným znakem většiny z nich je objemný arylalkylový substituent na sekundární aminoskupině, obsahující často

heterocykl a polární funkci (karboxylovou, sulfonamidovou, tetrazol). Podobně i benzenový kruh fenylethylaminu může být nahrazen isosterním heterocyklem. První série těchto látek v klinickém hodnocení selhala a v současnosti je ve vývoji druhá generace β_3 -selektivních agonistů, prozatím v preklinickém hodnocení.



Potenciál těchto látek spočívá v možnosti využít je v budoucnosti, projdou-li klinickými zkouškami, v terapii obezity.

O něco později byly objeveny i podtypy α -receptorů: α_1 receptory jsou lokalizované v CNS i na periférii, zde především na zakončeních v cévách. α_2 -Receptory jsou lokalizované presynapticky. Interakce mediátoru s α_1 -receptorem vede k vazokonstrikci, zatímco stimulace α_2 -receptoru způsobí centrálním mechanismem vazodilataci (je blokováno uvolněním mediátoru do synaptické štěrbině). Receptory α_1 i α_2 mají ještě dále podtypy, které jsou předmětem dalšího výzkumu.

Pro dopamin existují v organismu receptory odlišné od α i β receptorů, jsou lokalizovány a mají význam převážně v CNS a existují nejméně dva podtypy označované jako D_1 a D_2 .

α -Adrenergní účinky byly objeveny i u látek struktury poněkud odlišné od katecholaminů, a to u derivátů 2-imidazolinu. První používanou látkou tohoto typu byl terapeuticky dodnes používaný **nafazolin**. Deriváty imidazolinu s vyšší lipofilitou a nižší bazicitou působí převážně centrálně, tedy na α_2 -receptory. Bylo ale zjištěno, že působí zároveň i na jiné centrálně lokalizované receptory, které byly označeny jako imidazolinové (I) receptory. Fyziologický efekt stimulace I-receptorů je analogický jako v případě α_2 -receptorů.

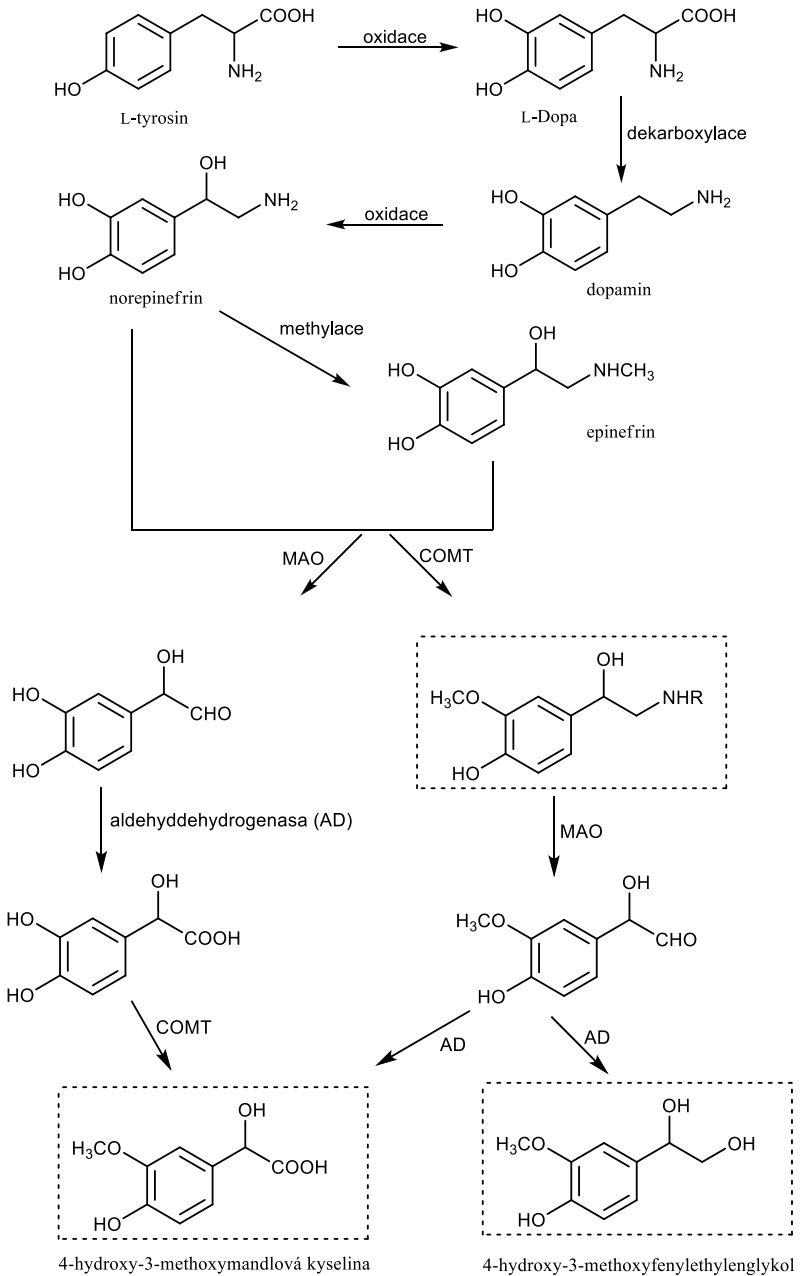
Mechanismus účinku

Receptorů α_1 i α_2 je více podtypů a mechanismy účinku na jednotlivých podtypech zahrnují více typů změn, které se liší na různých druzích buněk a v některých případech není ještě zcela objasněno. V řadě případů nějakým způsobem souvisí s regulací vstupu vápníku nebo draslíku do buňky.

Mechanismus účinku na β -receptorech je naproti tomu prostudován poměrně detailně. Základem je aktivace adenylátcyklasy a zvýšení přeměny ATP na cAMP, který je „druhým poslem“ aktivace β -receptorů a v buňkách různých orgánů má různé funkce.

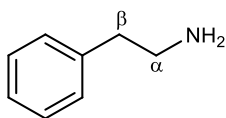
Také interakce ligandu s dopaminovými receptory je spojena s ovlivněním aktivity adenylátcyklasy. D_1 -receptor aktivitu tohoto enzymu stimuluje, naproti tomu receptor D_2 adenylátcyklasu inhibuje.

Biosyntéza a metabolismus katecholaminů:

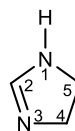


Vztah mezi strukturou a účinkem

Základními strukturními typy, od kterých sympatomimetika odvozujeme, jsou **β -fenylethylamin** a **2-imidazolin** (4,5-dihydroimidazol).



β -fenylethylamin



2-imidazolin

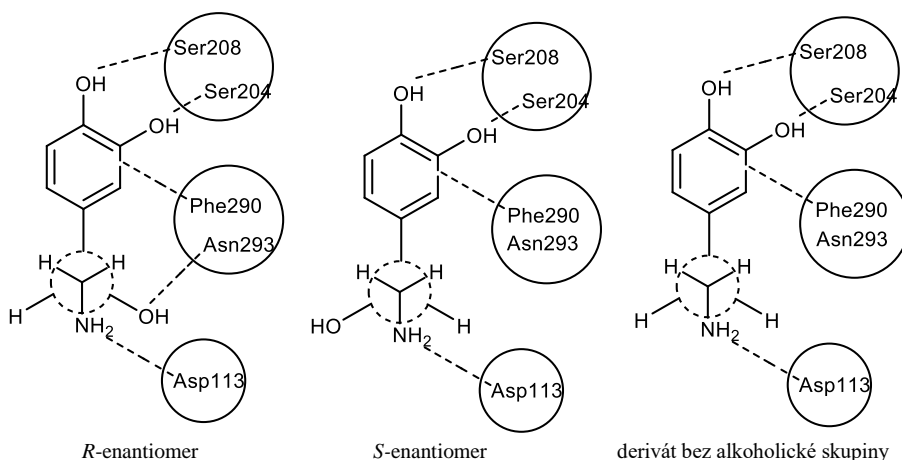
Podle toho, jak jsou základní předlohové molekuly substituovány, mají jednotlivé sloučeniny různou délku, místo, event. i mechanismus účinku.

Sympatomimetika můžeme rozdělit podle charakteru působení na **přímá** a **nepřímá**. Přímá sympatomimetika se váží přímo na adrenergní receptory, kde působí jako jejich agonisté. Nepřímá sympatomimetika nepůsobí na adrenergní receptory, ale díky strukturní podobnosti s noradrenalinem buď uvolňují endogenní katecholaminy ze zásobních granúl v presynaptických zakončeních, nebo omezují jejich zpětné vychytávání do nervových zakončení, čímž zvyšují koncentraci katecholaminů na adrenergních receptorech.

Nejlépe prozkoumané jsou vztahy struktury a účinku ve skupině **fenylethylaminů**. V současné době se předpokládá, že adrenomimetika tohoto typu se váží na 3 vazebná místa receptoru prostřednictvím:

- fenolických hydroxylů v poloze 3 a 4 aromatického jádra;
- sekundárně alkoholické skupiny a aromatického jádra;
- bazické aminoskupiny.

V případě, že některý z těchto strukturních prvků chybí, případně sekundárně alkoholický hydroxyl je v *S*-konfiguraci, látka se může vázat na receptor jen na dvou místech, má tedy menší afinitu k receptoru a nižší účinnost.



R-enantiomer

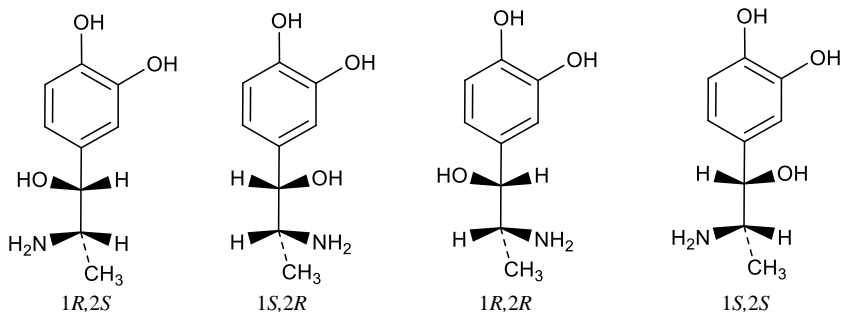
S-enantiomer

derivát bez alkoholické skupiny

V rámci strukturního typu derivátů fenylethylaminu platí následující pravidla:

- podmínkou přímého sympatomimetického účinku (tedy schopnosti vazby přímo na adrenergní receptor) je hydroxylová skupina na uhlíku sousedícím s aromatickým jádrem (látky, které ji neobsahují, působí pouze nepřímo) a alespoň 1 fenolická skupina v poloze 3 nebo 4 aromatického jádra (látky bez fenolických skupin působí převážně nepřímo);
- přímá adrenergní aktivita je zachována u látek s 2,5-dimethoxysubstitucí aromatického jádra;
- snižování počtu hydroxylových skupin v molekule vede kromě snížení schopnosti vazby na receptory také ke zvýšení lipofility a tím i centrálních účinků takových látek;
- aminoskupina nemůže být terciární. Je-li primární, tj. obsahuje-li dva vodíky, mají příslušné sloučeniny pouze α -účinky. Je-li sekundární, potom při substituci methylem působí takové látky na α - i β -receptory, při substituci vyššími alkyly se α -účinek ztrácí, zatímco se zvyšuje afinita k β -receptorům;
- methyl na uhlíku sousedícím s aminoskupinou stericky chrání tuto aminoskupinu proti MAO, a tím zvyšuje stabilitu takto substituovaných látek, v rámci jednotlivých typů receptorů zvyšuje také afinitu k α_2 -receptorům, resp. β_2 -receptorům (viz dále);
- zásadní vliv na účinek, resp. na afinitu k receptorům, má konfigurace na uhlíku se sekundární alkoholickou skupinou (β -uhlík). Izomery s *R*-konfigurací mají až 100x vyšší účinnost než *S*-izomery a deriváty bez hydroxylové skupiny. Toto pravidlo platí u derivátů fenylethylaminu pro všechny typy sympatomimetických receptorů (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) bez výjimky;
- u sloučenin s asymetrií na uhlíku sousedícím s dusíkem (α -methylderiváty, resp. deriváty fenylisopropylaminu) platí, že účinnější jsou *S*-enantiomery. Rozdíl v účinnosti je především při působení na α_2 -receptory (20x), zatímco na α_1 -receptory je *S*-enantiomer účinnější pouze asi dvojnásobně než jeho antipod (*R*-izomer);
- z uvedeného vyplývá, že u látek s 2 asymetrickými centry (na α i β uhlíku β -fenylethylaminů) jsou neúčinnější 1*R*,2*S*-izomery.

Stereoizomery α -methylnorepinefrinu:



Ve skupině derivátů **2-imidazolinu** platí pro vztahy struktury a účinku poněkud odlišná pravidla. Patří sem jak α -sympatomimetika, tak α -sympatolytika, přičemž rozlišení závisí převážně na charakteru substituentu, vázaného v poloze 2. Jestliže substituentem je buď

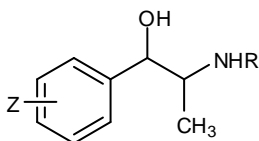
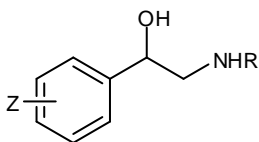
přímo nebo přes methylenovou či aminovou skupinu vázaný velký aryl (naftyl, tetrahydronaftyl), případně bohatě či velkými substituenty substituovaný fenyl, látky mají sympatomimetický účinek. Jestliže je poloha 2 u imidazolinu substituována fenylem či málo substituovaným fenylem, látky působí jako sympatolytika (viz kap. 2). U derivátů **2-imidazolinu** není v molekule chirální atom, ekvivalentní β -uhlíku u fenylethylaminů. Zavedení hydroxylové skupiny na atom, spojující aryl a imidazolin, který svou polohou v molekule imidazolinů chirálnímu uhlíku fenylethylaminů odpovídá, nevede ke zvýšení vazby na receptor, naopak se afinita snižuje. Proto se takto substituované látky nepoužívají.

Specifické postavení v rámci imidazolinů má **klonidin** a látky od něho odvozené. Aromatické jádro je na imidazolin vázáno přes dusík a objemná substituce lipofilními elektronegativními atomy chloru způsobuje změny fyzikálně-chemických vlastností a preferenci nekoplanárního uspořádání, které jsou podmínkou selektivity k α_2 -receptorům. Detailněji jsou tyto látky popsány v kapitole 1.2.2.

1.1 α_1 -Adrenomimetika

1.1.1 Deriváty fenylethylaminu a fenylisopropylaminu

Do této skupiny patří mediátor norepinefrin, částečně i epinefrin, který ale působí i na β -receptory. Prakticky používaná přímá α_1 -sympatomimetika mají jako základ struktury 1-fenyl-2-aminoethanol nebo 1-fenyl-2-aminopropanol s fenolickou hydroxylovou skupinou v poloze 4, ev. 3 aromatického jádra. Existuje celá řada látek, ale pouze málo z nich je v současnosti v klinickém použití (v ČR aktuálně kromě norepinefrinu např. fenylefrin, midodrin). U látek s methylskupinou na dusíku jsou zachované i β -účinky, nejsou to tedy selektivní α_1 -adrenomimetika.

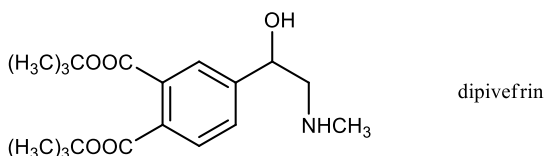


	R	Z		R	Z
norepinefrin	-H	3-OH, 4-OH	korbadrin	-H	3-OH, 4-OH
epinefrin	-CH ₃	3-OH, 4-OH	oxilofrin	-CH ₃	4-OH
fenylefrin	-CH ₃	3-OH	metaraminol	-CH ₃	3-OH
oxedrin	-CH ₃	4-OH	methoxamin	-H	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃
etilefrin	-C ₂ H ₅	3-OH			
midodrin	-OCCH ₂ NH ₂	2-OCH ₃ , 5-OCH ₃			

Látky obsahující pouze jednu fenolickou skupinu (zvláště v poloze 4), event. s vhodným způsobem pozměněnou fenolickou skupinou, mohou být podávány i per os a mají oproti základním catecholaminům prodlouženou účinnost, neboť jsou pomaleji metabolizovány. Hlavní metabolická cesta sympatomimetik totiž vede přes methylaci hydroxylové skupiny v poloze 3 aromatického jádra působením COMT (viz schéma biotransformace), takže pokud chybí příslušná fenolická skupina, enzymatická inaktivace je zpomalena. Navíc jsou takové látky lipofilnější, a proto lépe biologicky dostupné po p.o. podání. Methylace působením COMT probíhá vzhledem k lokalizaci enzymu především extracelulárně,

zatímco druhá cesta metabolizace, oxidativní deaminace na aldehyd kyseliny mandlové se děje převážně intracelulárně lokalizovaným enzymem MAO. Také tato cesta je častým místem zásahu léčiv, převážně však v oblasti CNS (více Farmaceutická chemie II, str. 62–69). Hlavní metabolity katecholaminů jsou metanefrin, 4-hydroxy-3-methoxymandlová kyselina a 4-hydroxy-3-methoxyfenyl-ethylenglykol.

Mezi přímá sympatomimetika se smíšeným α i β účinkem patří i dipivefrin. Je to proléčivo, dipivaloylester epinefrinu. Epinefrin je účinný při glaukomu, ale pro svůj hydrofilní charakter špatně proniká do oka. Esterifikací fenolických skupin vzniká lipofilní ester, který je po průniku přes vnější bariéru oka štěpen na výchozí účinnou látku.



1.1.2 Deriváty 2-imidazolinu

Přímé α_1 -sympatomimetické účinky mají také deriváty 2-imidazolinu. Jak je uvedeno výše, jedná se o látky s objemným aromatickým substituentem v poloze 2 imidazolinu. Pro lokální dekongesci nosní sliznice se tato léčiva používají v mnohem širší míře než deriváty fenylethylaminu.

α_1 -sympatomimetika odvozená od 2-imidazolinu:

