



Funkcionalne skupine

Izr. prof. dr. Marko Anderluh

11. oktober 2012



Diskretizacija glazbenega/ kemijskega fenomena

Nota

Atom, funkcionalna
skupina

Akord

Kemijska struktura



Diskretizacija farmaceutsko-kemijskega fenomena

Smoter: “razbiti” kemijsko strukturo učinkovine na manjše dele (diskretne strukture) => algoritem, ki omogoča izračun določenih fiz.-kem. lastnosti učinkovin (pKa, logP, QSAR)



Terapogene strukture

Skupine odgovorne za aktivnost!

- $\Sigma(\text{terapogene strukture}) = \text{farmakofor}$

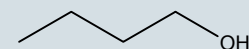
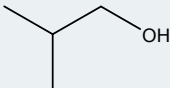
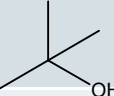
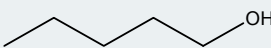
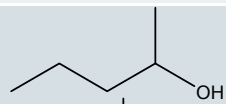
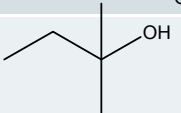
Farmakofor = skupine, ki sestavljajo učinkovino in so odgovorne za vezavo na receptor in zato biološko aktivnost (Gund, 1977)



Alkilne skupine

Fizikalno – kemijske lastnosti

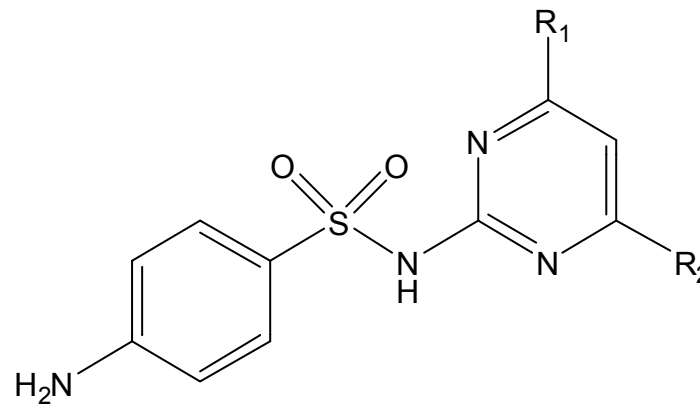
- Tetraedrična razporeditev okoli C
- C-C vez 348 kJ/mol
- Lipofilnost (logP)
- Vodotopnost
- VdW/hidrofobne interakcije

Ime	Struktura	Topnost v vodi (g/100g H ₂ O)
<i>n</i> -butanol		8.2
izobutanol		5
<i>tert</i> -butanol		meša v vseh razmerjih
<i>n</i> -pentanol		2.4
pentan-2-ol		4.9
neopentanol		12.2



Alkilne skupine

- Elektronske lastnosti - kislost

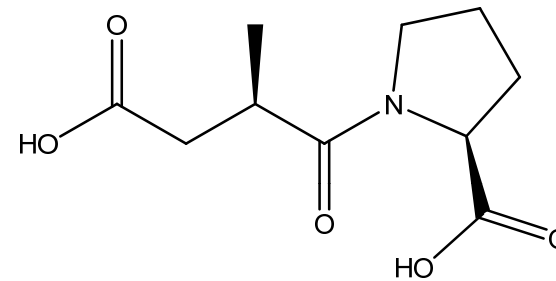
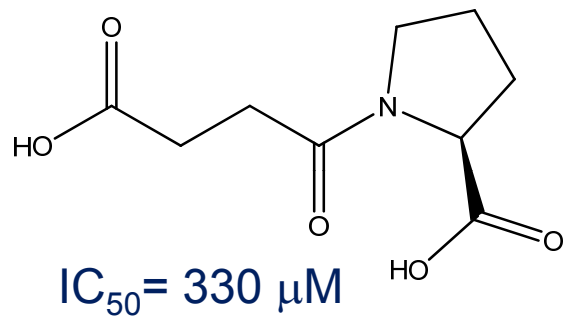


Učinkovina	R ₁	R ₂	pKa	Ionizacija (pH=5,2)
sulfadiazin	H	H	6,5	3,9%
sulfamerazin	H	CH ₃	7,1	1,4%
sulfametazin	CH ₃	CH ₃	7,4	0,7%

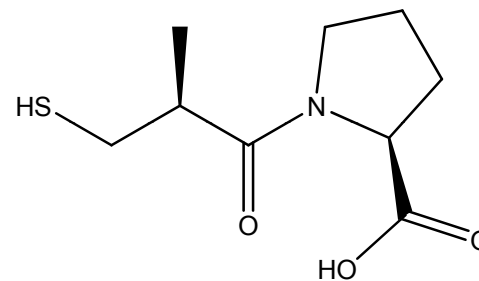


Alkilne skupine

VdW/Hidrofobne interakcije



$IC_{50} = 22 \mu M$



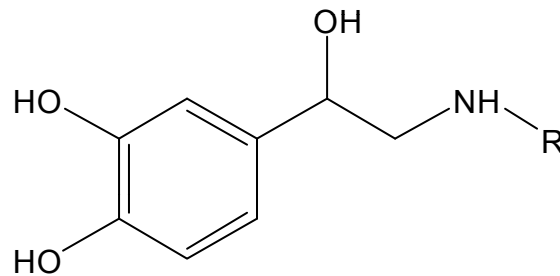
Kaptopril, $IC_{50} = 23 \text{ nM}$

**Inhibitorji ACE –
optimizacija vodnice**



Alkilne skupine

- Sterični efekti – selektivnost na receptorje



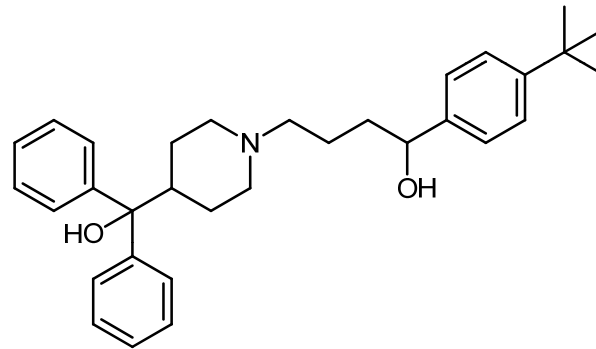
R	Hipertenzivno delovanje	Hipotenzivno delovanje
H	++	-
metil	++	-
etil	+	+
propil	-	+
izopropil	-	++
butil	-	++
izobutil	-	++



Alkilne skupine

Metabolizem

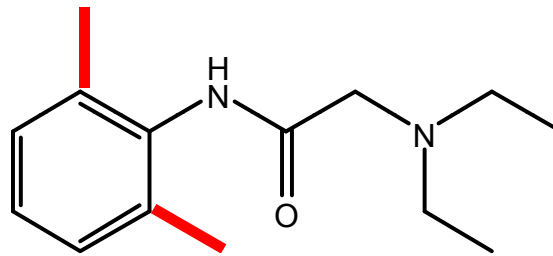
Terfenadin – predzdravilo!





Alkilne skupine

- Oviranje metabolizma



Lidokain

$t_{1/2} = 1,5-2h$

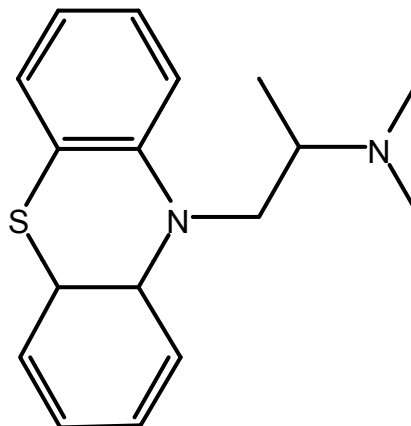


Alkilne skupine

Učinek!

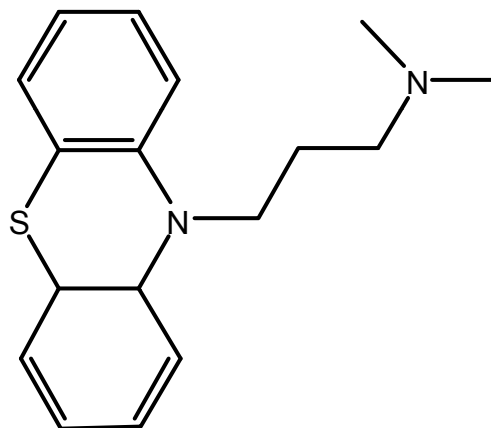
Prometazin

- Antihistaminik



Promazin

- antipsihotik

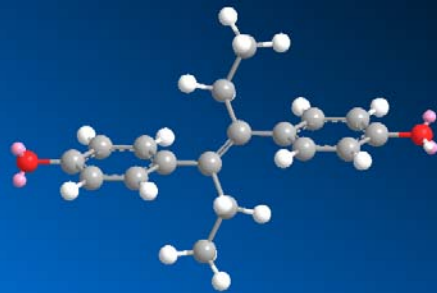




Alkilne skupine

Konformacijski učinki

- dietilstilbestrol – heksestrol





Nenasičeni sistemi

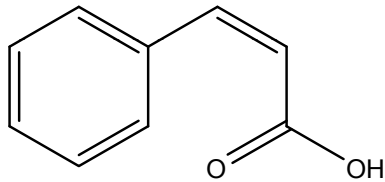
- Večinoma alkeni, alkini manj zastopani
- Rigidni sistem
- Cis-trans izomerija
- π -elektronski sistem: konjugacija, povečana reaktivnost
- ↓volumen



Nenasičeni sistemi

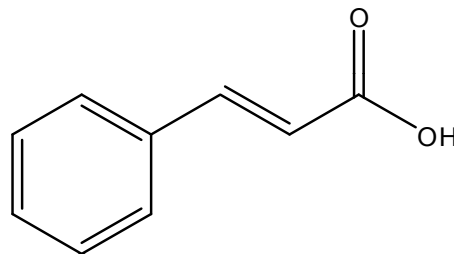
Sprememba stereokemije

- **Cimetova kislina**



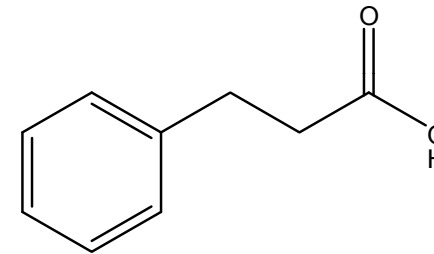
***cis*-cimetova kislina**

- pospeševanje rasti rastlin (auksin)



***trans*-cimetova kislina**

- Inhibicija rasti rastlin
• (antagonist auksinov)



fenilpropanojska kislina

- brez učinka

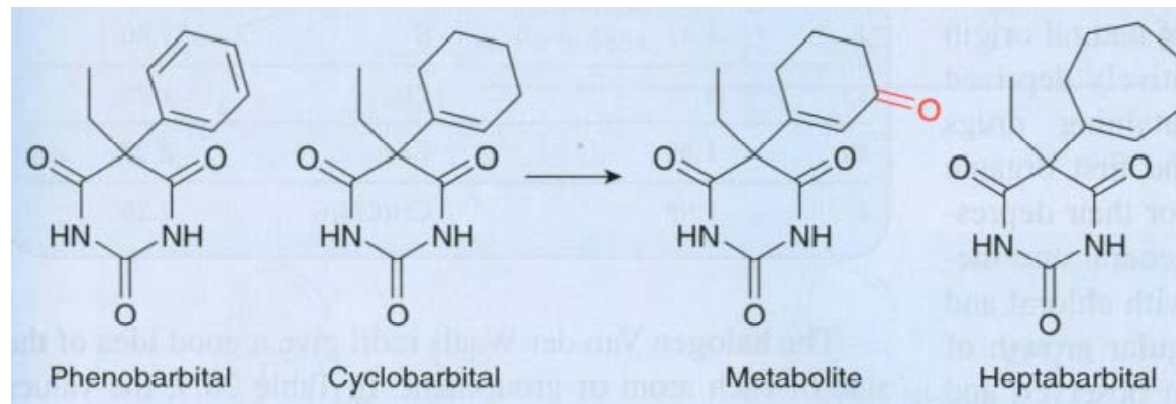
- **dietilstilbestrol** – učinkovit le E izomer



Nenasičeni sistemi

Sprememba fizikalno-kemijskih lastnosti

- Barbiturati – povečan učinek

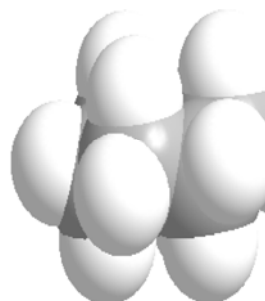




Obročni sistemi

- Nasičeni, nenasičeni
- Primerjava cikloheksan-benzen: lipofilnost (logP), elektronski efekti, sterični učinki, π - π interakcije

	cikloheksan	benzen
Vrelišče [°C]	80,74	80,1
Tališče [°C]	6,55	5,5
Gostota [g/ml]	0,779	0,8786
Topnost v vodi		79 g/L (25 °C)

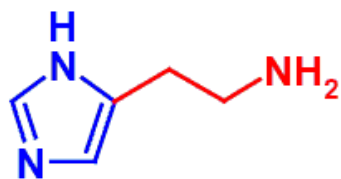




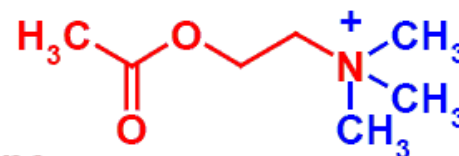
Obročni sistemi

- Sprememba delovanja

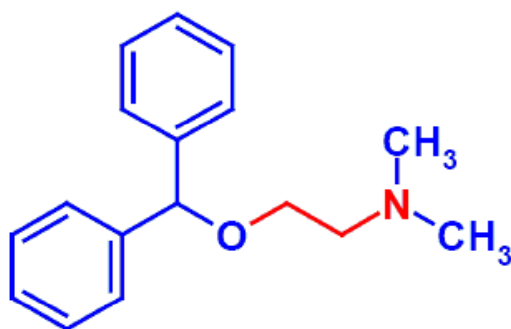
Agonists and Antagonists



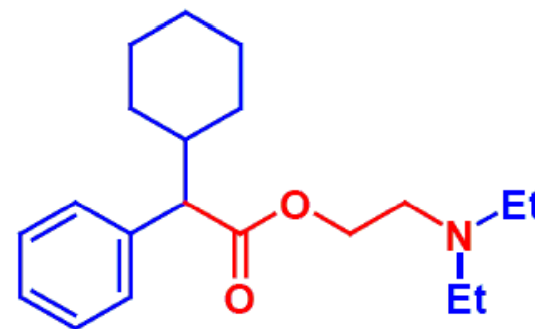
histamine
(agonist)



acetylcholine
(agonist)



diphenhydramine (antagonist)

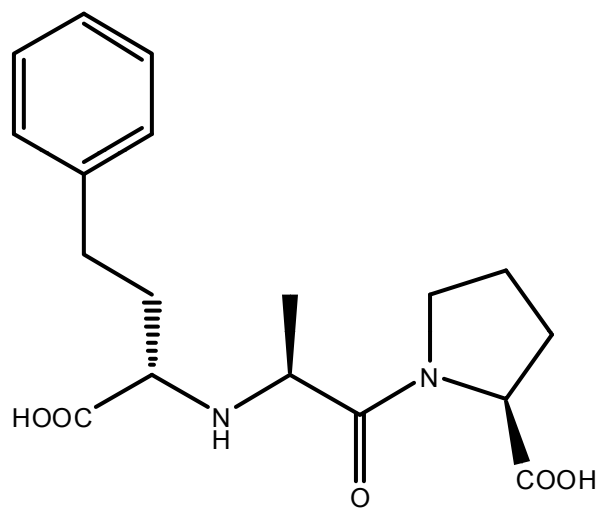


drofenine (antagonist)

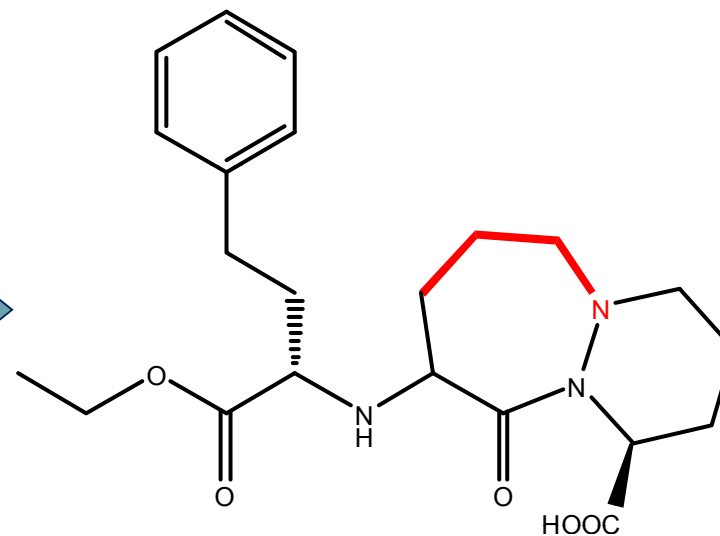


Obročni sistemi

- Rigidizacija strukture



enalaprilat



Cilazapril
4,5 x močnejši!



Obročni sistemi

- Napeti obročni sistemi: β -laktami, oksirani, aziridini



Heteroatomi

- Skupine z O, N, P, S, halogeni
- Kislinsko-bazične lastnosti
- Možnost tvorbe H-vezi

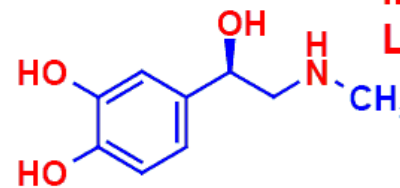


Heteroatomi

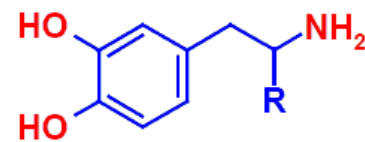
- Izločanje heteroatomov

Lipophilicity and Blood-Brain Barrier

Polar Compounds



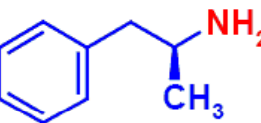
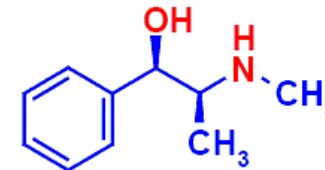
epinephrine



a, dopamine, R = H

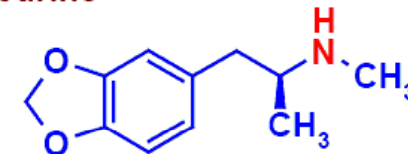
b, L-Dopa, R = COOH

Intermediate Lipophilicity



amphetamine
(speed)

ephedrine



MDMA (Ecstasy, XTC)



Heteroatom

- -O- eterske skupine
- Amini

Lipophilicity of Hydrocarbons, Ethers and Secondary Amines

n-Octanol/Water log P* values

(MedChem-Database, Daylight Chemical Information Systems, Mission Viejo, CA, USA)

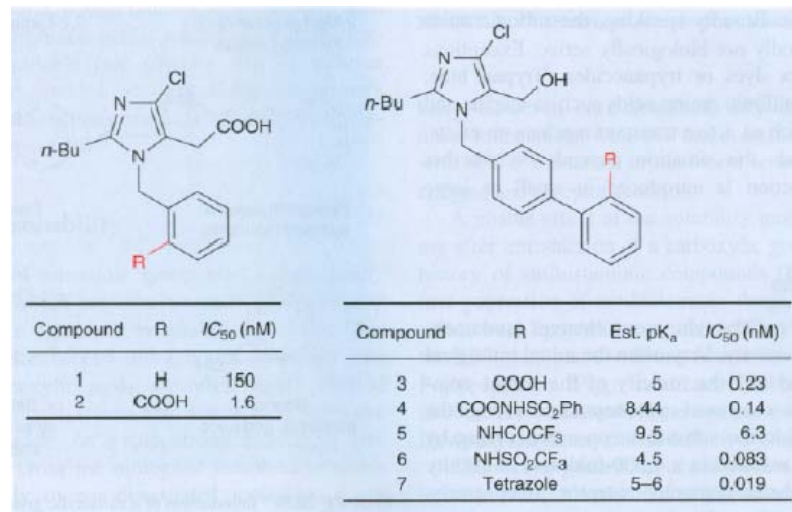
Compound	X = -CH ₂ -	X = -O-	Δ O/CH ₂
Et-X-Et	3.39	0.89	-2.50
Phe-X-Et	3.72	2.51	-1.21
Phe-X-Phe	4.14	4.21	+0.07

Compound	X = -CH ₂ -	X = -NH-	Δ NH/CH ₂
Et-X-Et	3.39	0.58	-2.81
Phe-X-Et	3.72	2.16	-1.56
Phe-X-Phe	4.14	3.50	-0.64

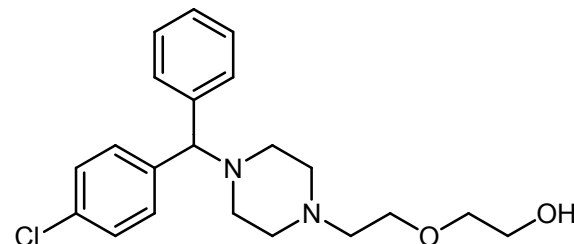


Alkohol – (aldehid) – kislina

- Losartan



- Hidroksizin – cetirizin





Alkohol – eter – ester

- Povečanje biološke uporabnosti – predzdravila (enalapril(at))



Amini – amonijeve soli - amidi



Halogeniranje

Jakost vezi $C_{(\text{alkil})}-X$

X	Jakost vezi C-X [kJ/mol]	Atomski radij [G]
H	415	0,29
F	485	0,64
Cl	331	0,99
Br	276	1,14
J	248	1,33

- F velikokrat zamenjava za H, ostali halogenidi alkilanti
- Arilhalogenidi večinoma stabilni (F-, Cl-, Br-)



Halogeniranje

Sterični (konformacijski) učinki

- Razmeroma velike skupine
- ↑lipofilnosti

Klonidin

Substitucija s klorom –
preprečevanje rotacije

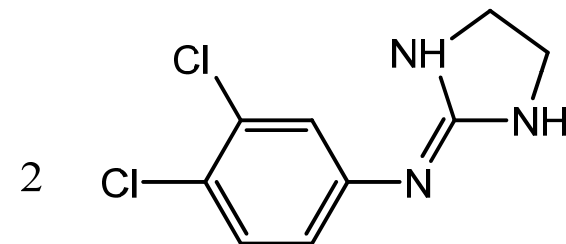
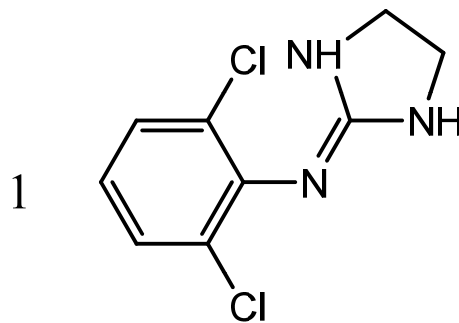




Halogeniranje

- Klonidin

oznaka	hipotenzivna aktivnost ED ₂₀ (mg/kg)
1	0.01
2	3.00

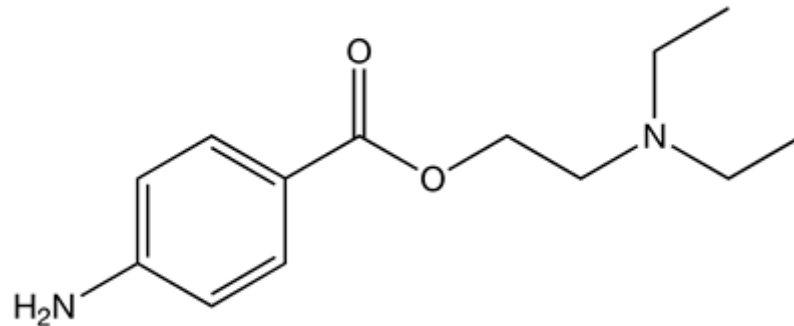




Halogeniranje

Elektronski učinki

- -I; močno elektronegativni, C-X vez reaktivna
- +M



spojina	Relativna hitrost hidrolize
prokain	1,00
2-kloroprokain	4,63
2-bromoprokain	2,44
3,5-dikloroprokain	0,26



Halogeniranje

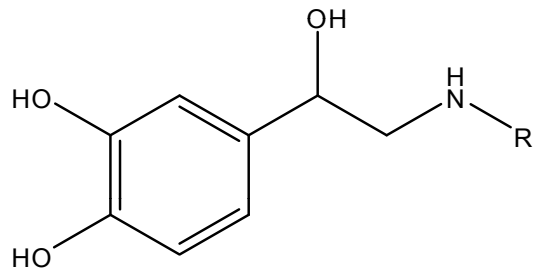
Metabolična stabilizacija (obstruktivna halogenacija)

- **Tolbutamid**; $t_{1/2} = 5,7\text{h}$
- *p*-kloro derivat, **klorpropamid**; $t_{1/2} = 33\text{h}$

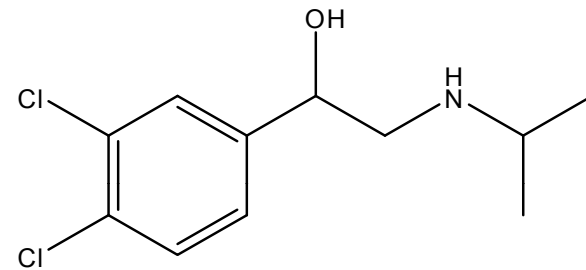


Halogeniranje

Antagonizem



R = H; noradrenalin
R = CH₃; adrenalin
R = iPr; izoproterenol



dikloroizoproterenol
•antagonist na β -receptorjih