

# Lek - miejsce działania

## DEFINICJE

**Agonista** jest to substancja łącząca się z receptorem, wywołując reakcję w komórce. Jest przeciwieństwem **antagonisty**, który łącząc się z receptorem, blokuje go nie wywołując reakcji. **Antagonista** blokuje także receptor przed aktywowaniem go przez **agonistę**.

Znane jest także pojęcie **częściowego agonisty**, który wywołuje reakcję receptora, jednakże nie tak silną jak pełny **agonista**. **Agonista** to substancja naturalna (hormon, neurotransmitter) lub sztuczna (narkotyk, lek).

**Inhibitor** to związek chemiczny powodujący zahamowanie bądź spowolnienie reakcji chemicznej. **Inhibitorem** można nazwać zarówno substancję powodującą spowolnienie lub zatrzymanie reakcji niekatalizowanej jak i substancję obniżającą aktywność katalizatorów reakcji katalizowanej.



## **PROJEKTOWANIE LEKÓW**

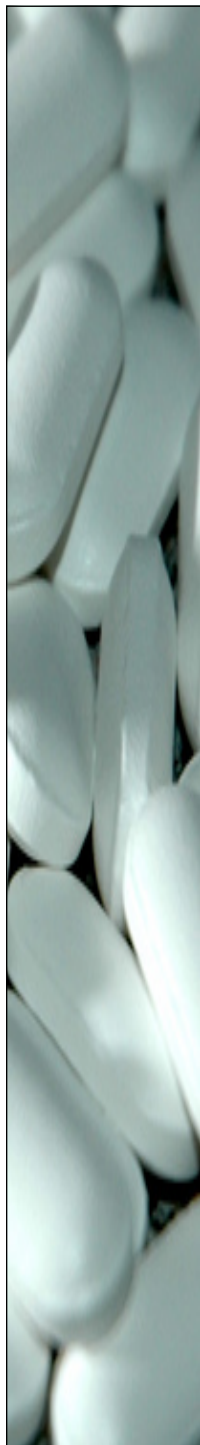
**Zmiana powinowactwa „leku” do miejsca działania przeprowadzona może być przez:**

- wymianę podstawników**
- powiększenie cząsteczki**
- wydłużenie lub skrócenie łańcucha**
- powiększenie lub zmniejszenie pierścienia**
- wymianę pierścieni**
- kondensację pierścieni**
- wprowadzenie grup izosterycznych**
- uproszczenie struktury cząsteczki**
- usztynienie cząsteczki**

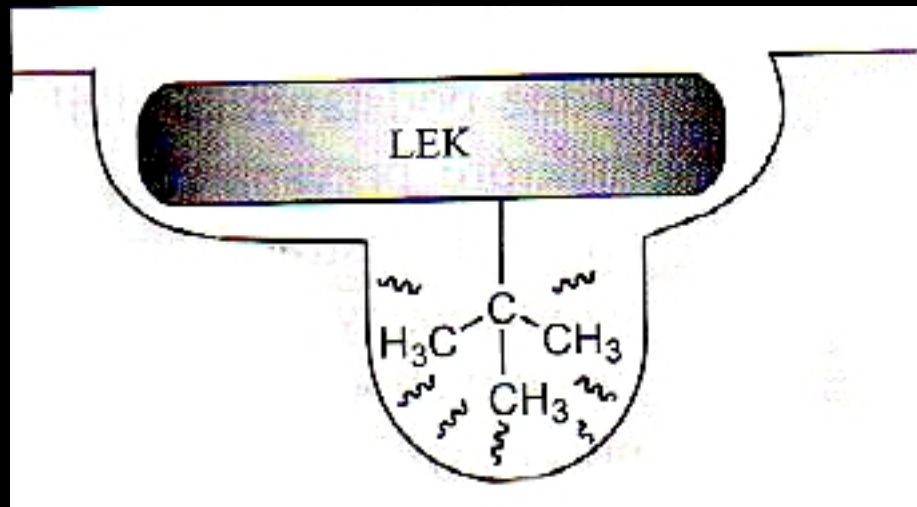
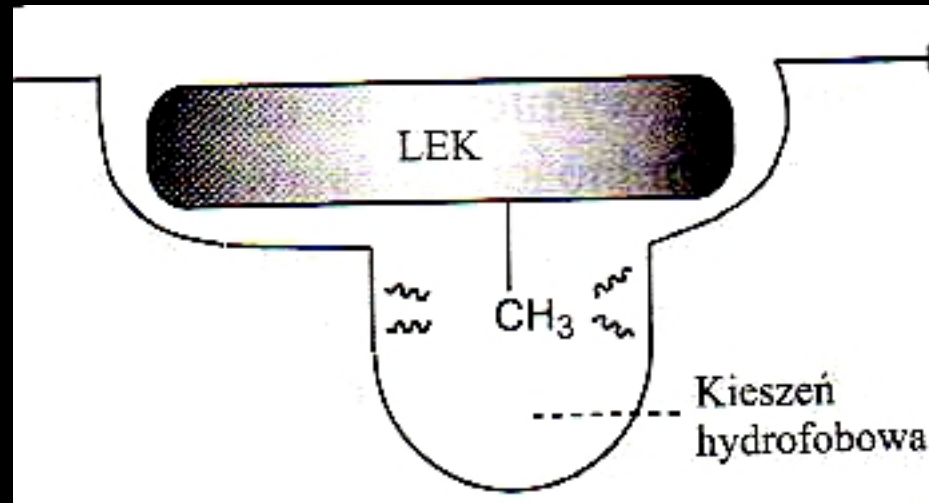
# WYMIANA PODSTAWNIKÓW

**Podstawniki alkilowe**

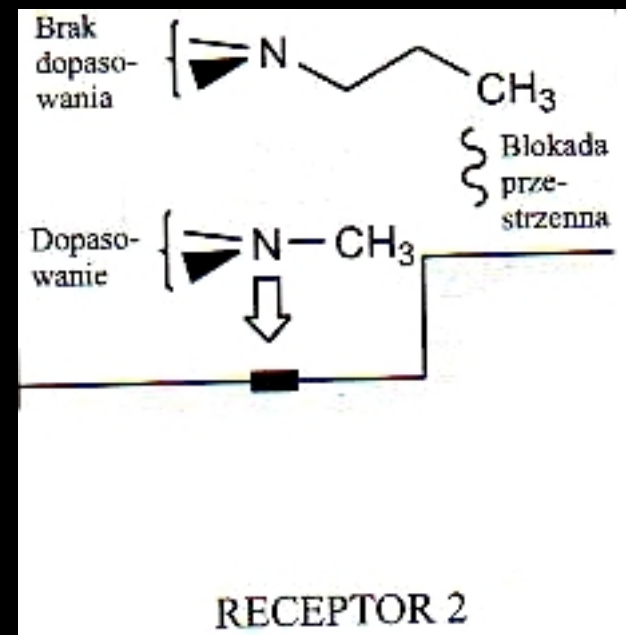
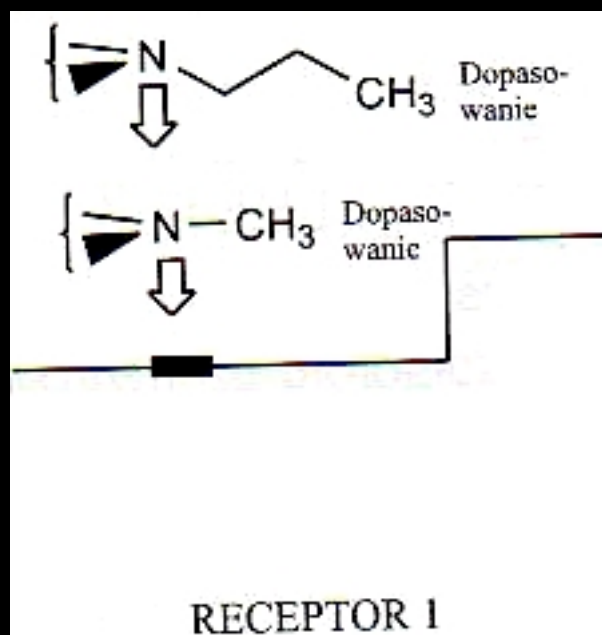
**Podstawniki w pierścieniu aromatycznym**



# PODSTAWNIKI ALKILOWE

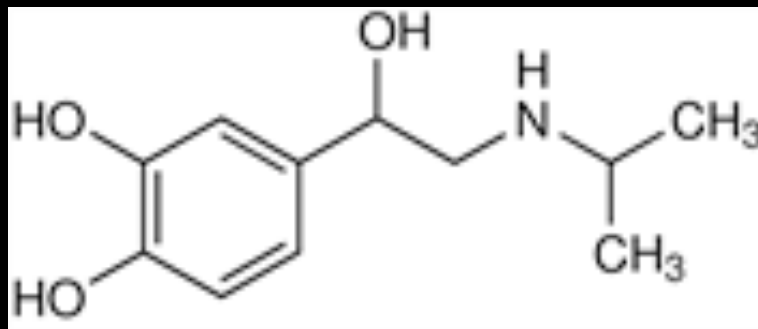


# PODSTAWNIKI ALKILOWE

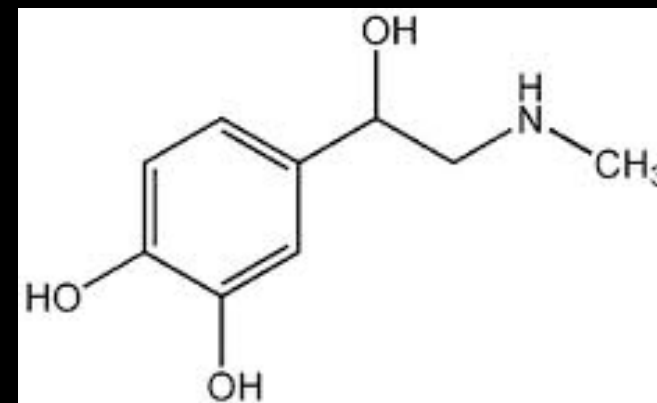


# PODSTAWNIKI ALKILOWE

izoprenalina

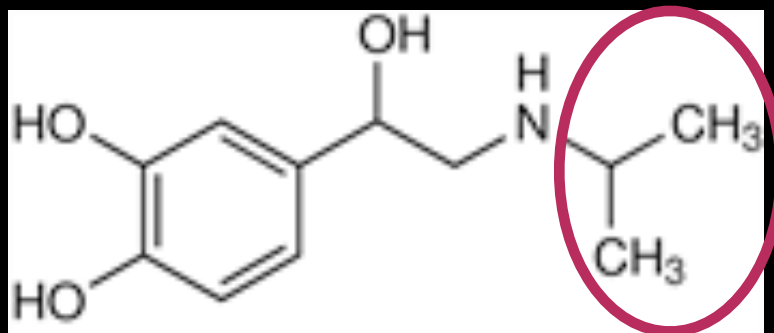


adrenalina

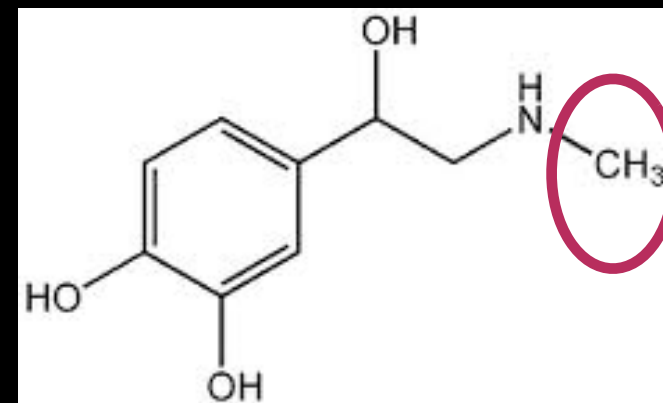


# PODSTAWNIKI ALKILOWE

izoprenalina



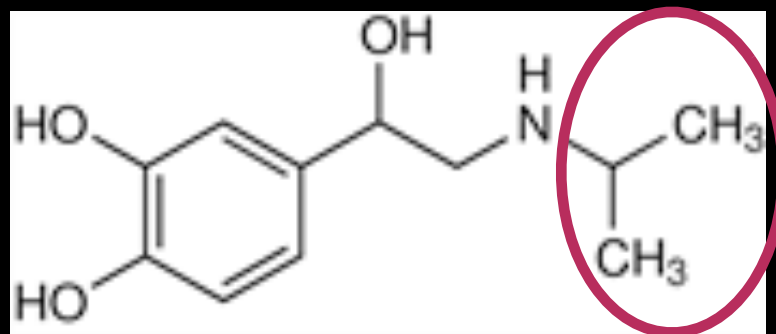
adrenalina





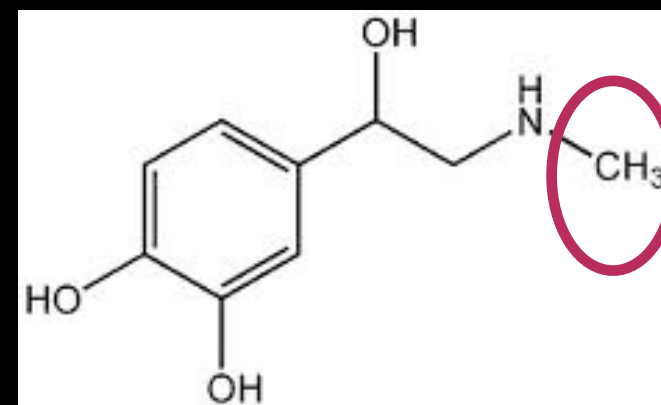
# PODSTAWNIKI ALKILOWE

izoprenalina



receptor  
 $\beta$ -adrenergiczny

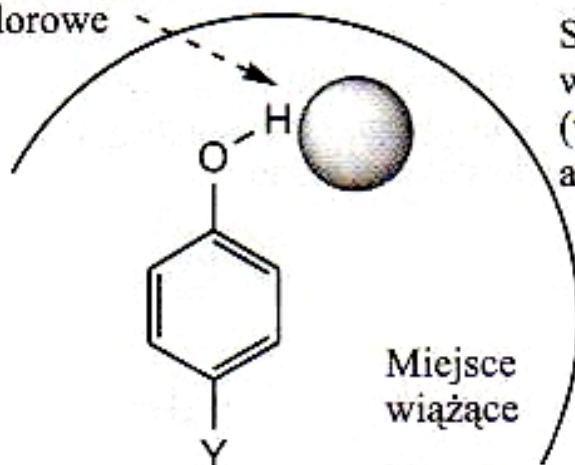
adrenalina



receptor  
 $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergiczny

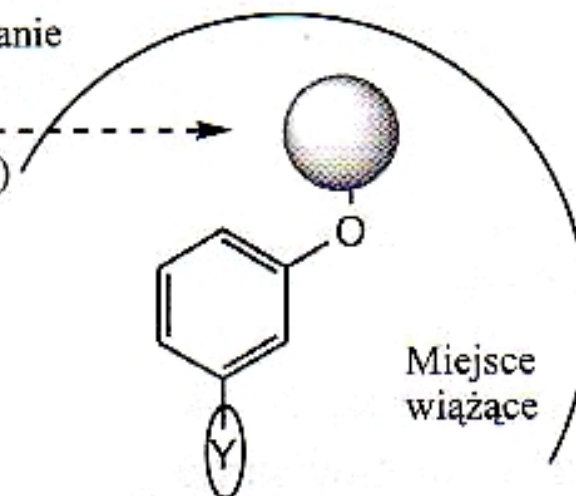
# PODSTAWNIKI W PIERŚCIENIU AROMATYCZNYM

Słabe wiązanie wodorowe



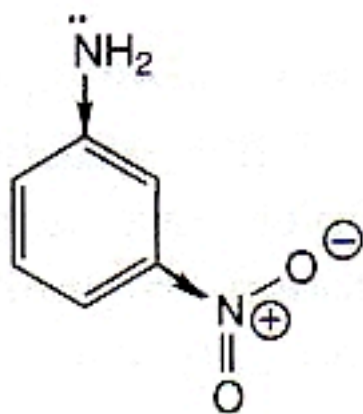
Podstawienie w pozycję *para*

Silne wiązanie wodorowe (większa aktywność)

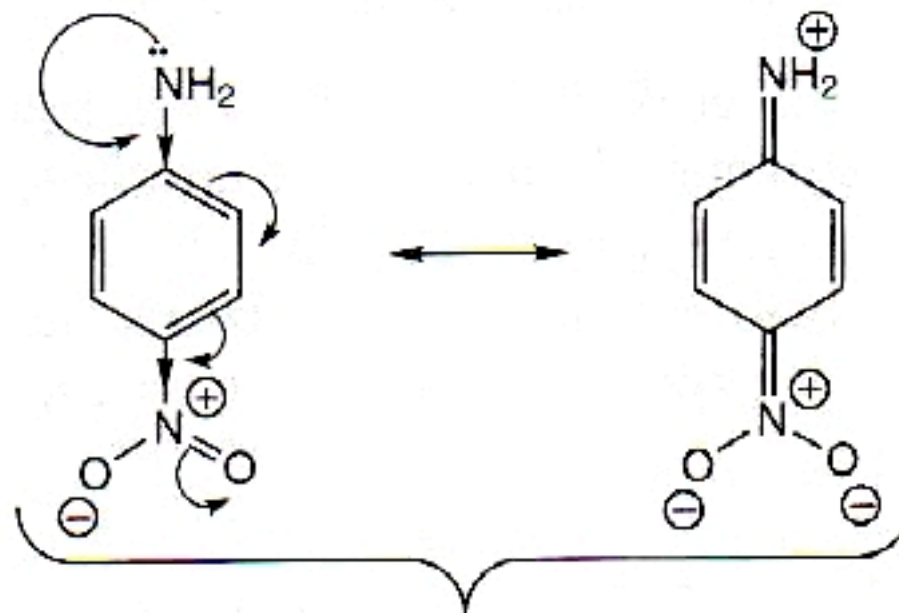


Podstawienie w pozycję *meta*

# PODSTAWNIKI W PIERŚCIENIU AROMATYCZNYM

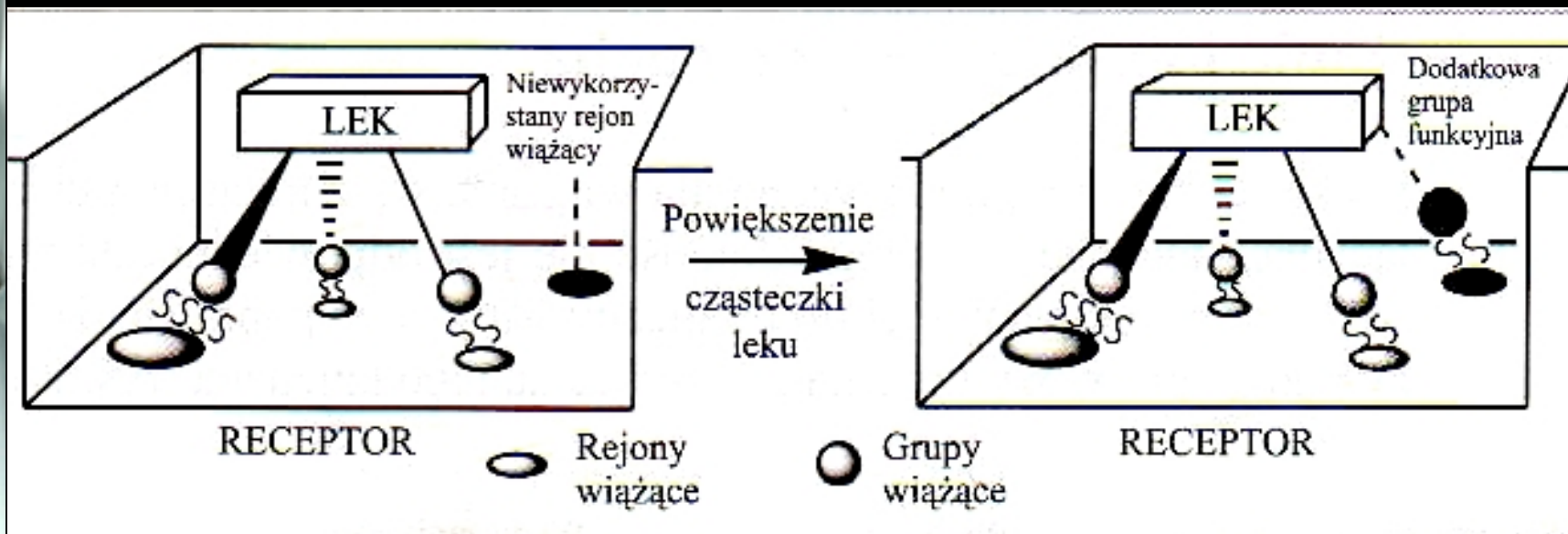


*META* (elektronoakceptorowy efekt indukcyjny)

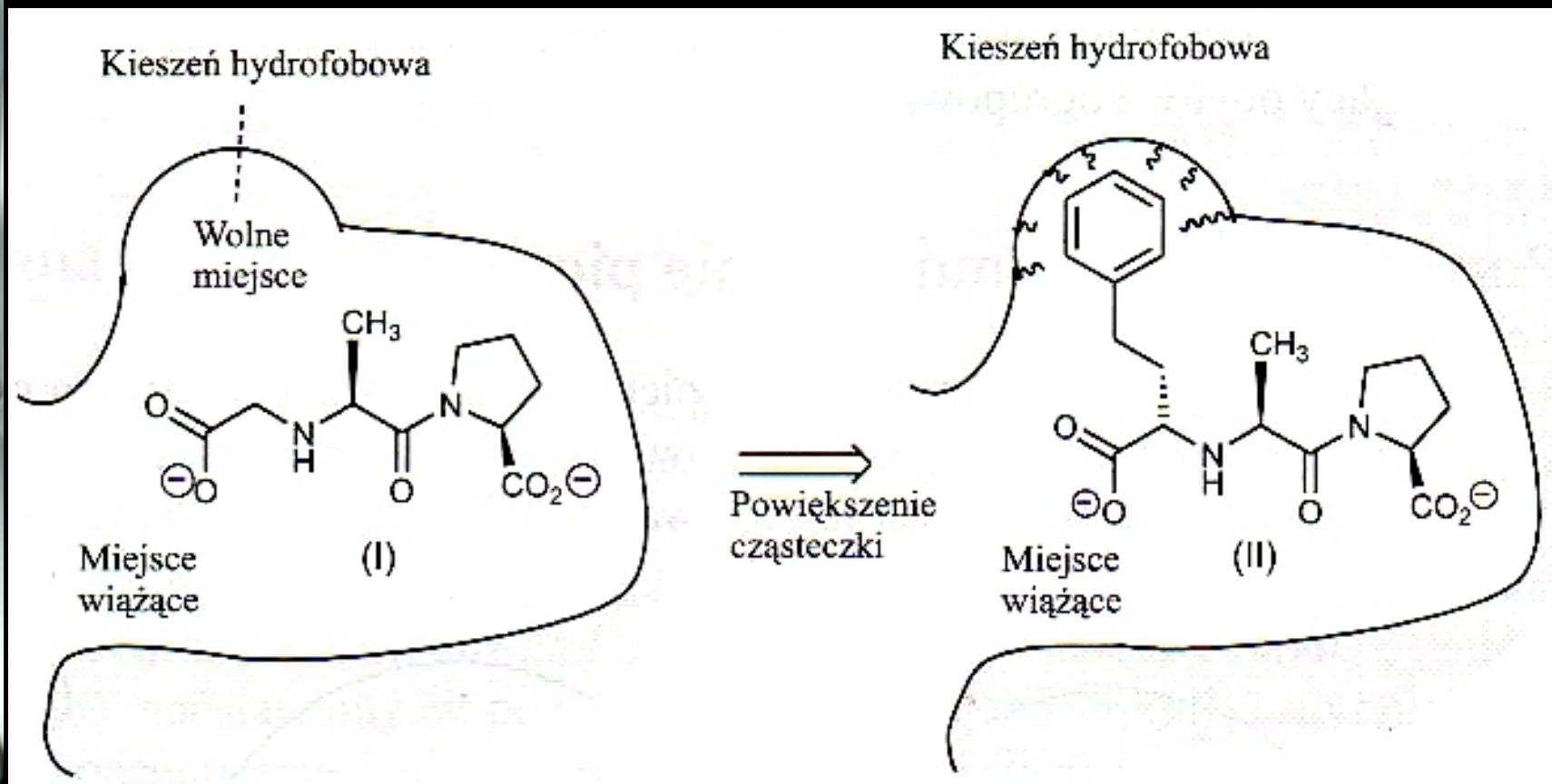


*PARA* (elektronoakceptorowy efekt wynikający z efektu rezonansowego i indukcyjnego, prowadzący do słabszej zasady)

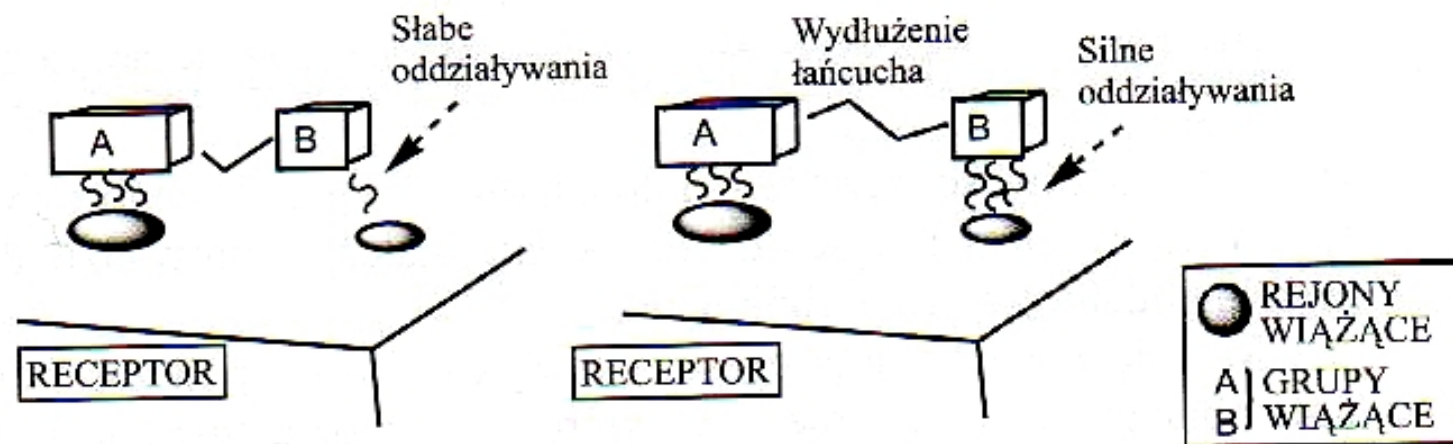
# POWIĘKSZANIE CZĄSTECZKI



# POWIĘKSZANIE CZĄSTECZKI

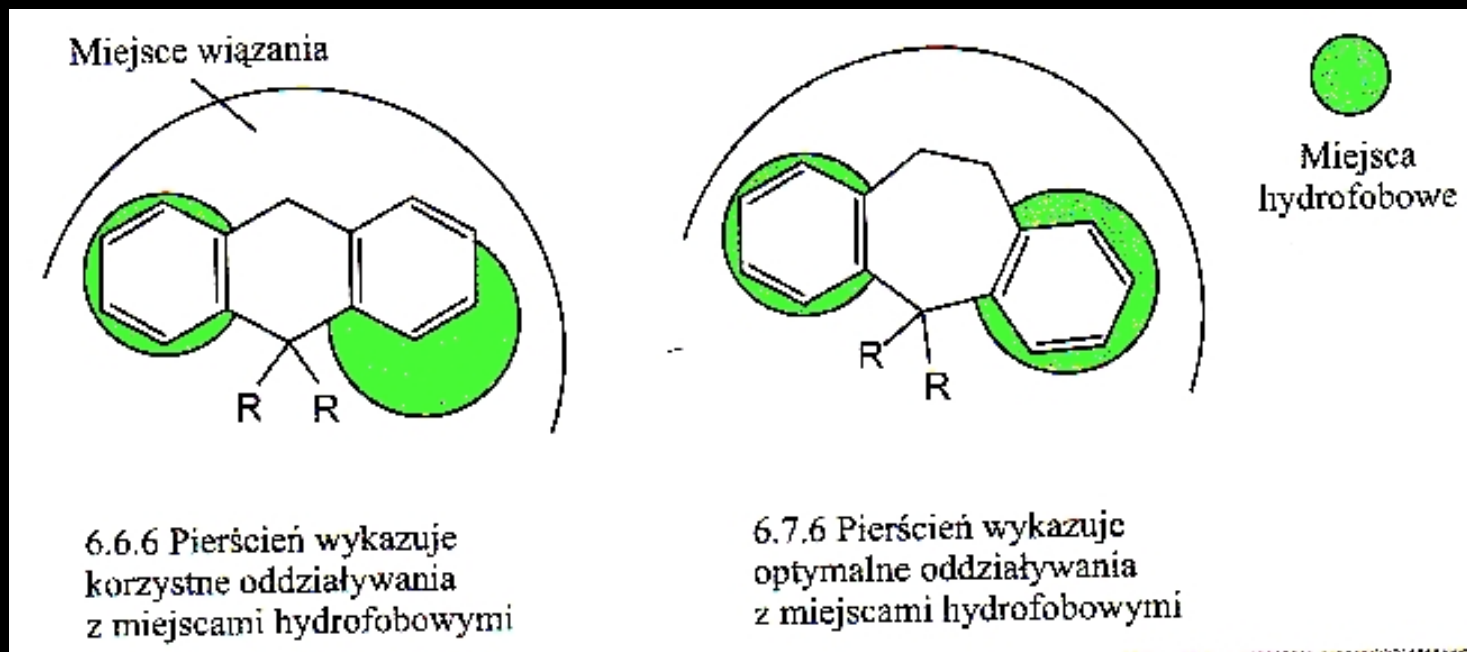


# WYDŁUŻANIE LUB SKRACANIE ŁAŃCUCHA

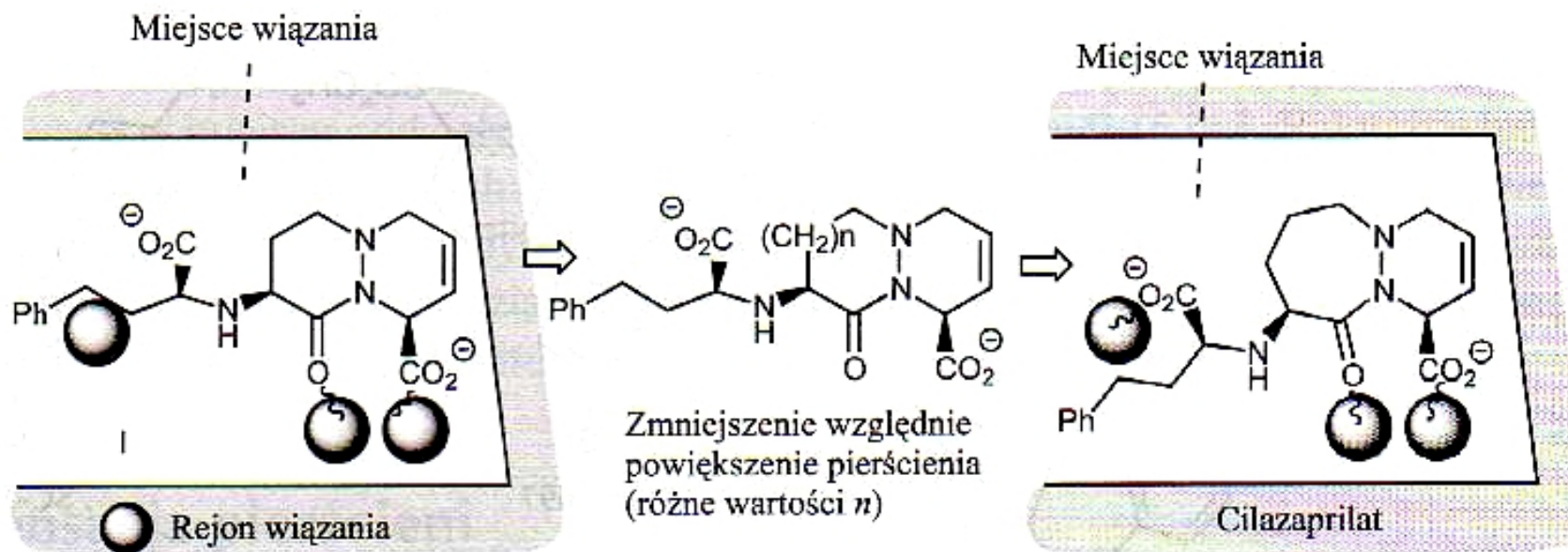




# POWIĘKSZANIE LUB ZMNIEJSZANIE PIERŚCIENIA

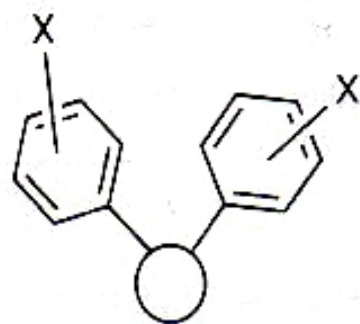


# POWIĘKSZANIE LUB ZMNIEJSZANIE PIERŚCIENIA

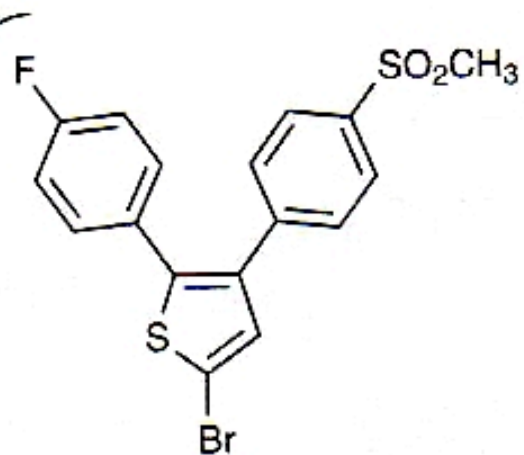




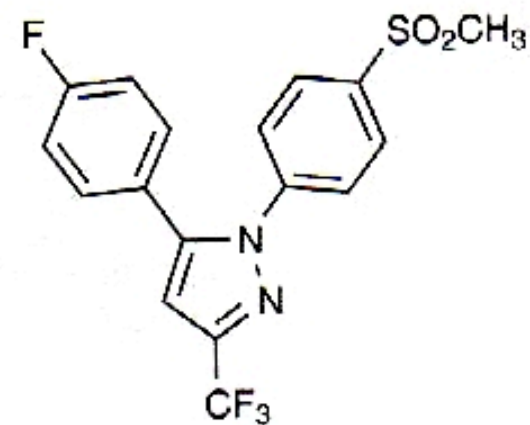
# WYMIANA PIERŚCIENI



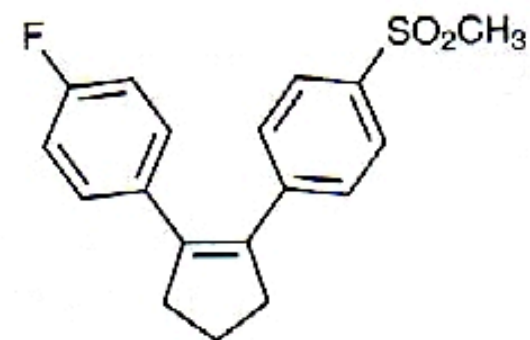
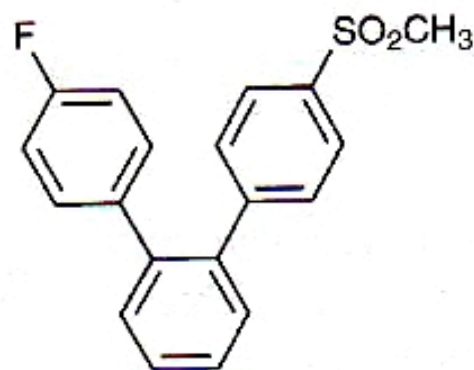
Ogólny wzór niesteroidowych leków przeciwzapalnych



DuP697

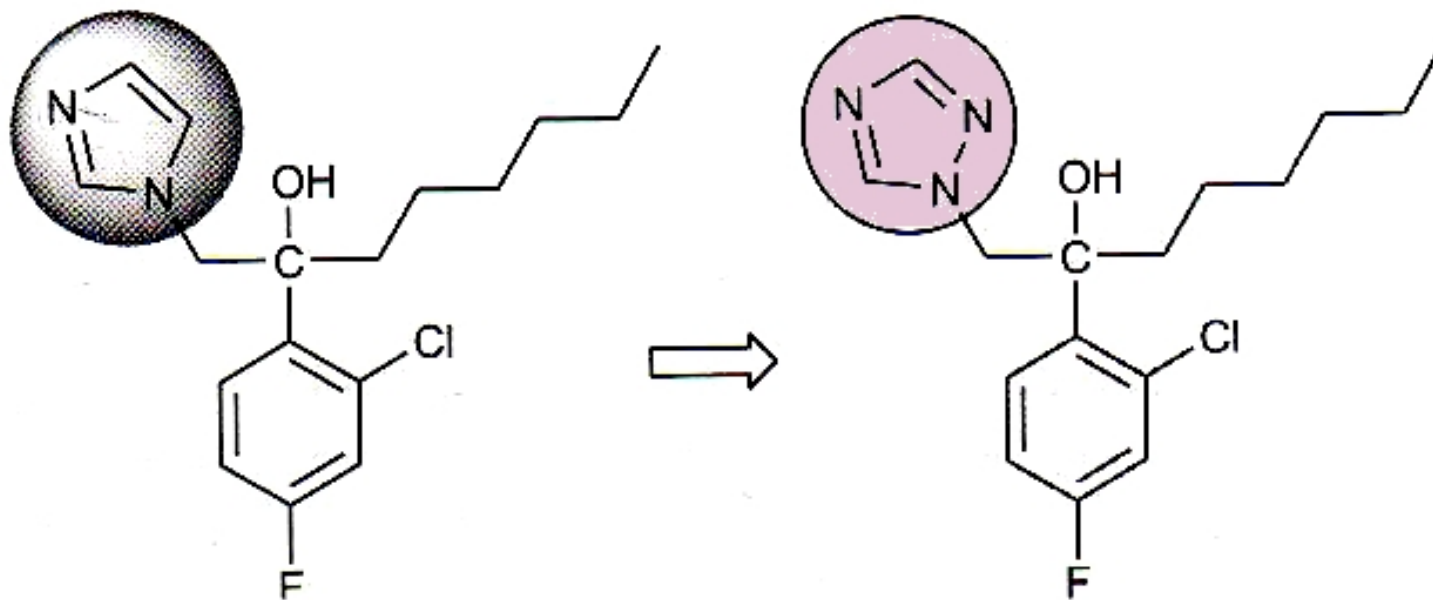


SC-58125

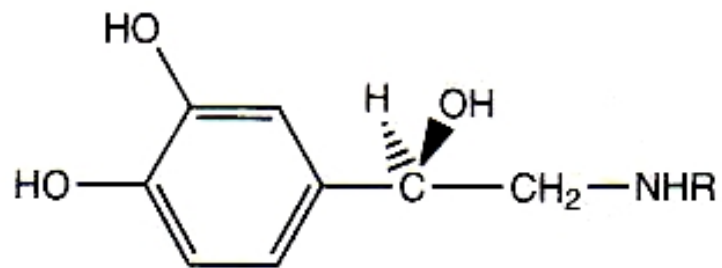


SC-57666

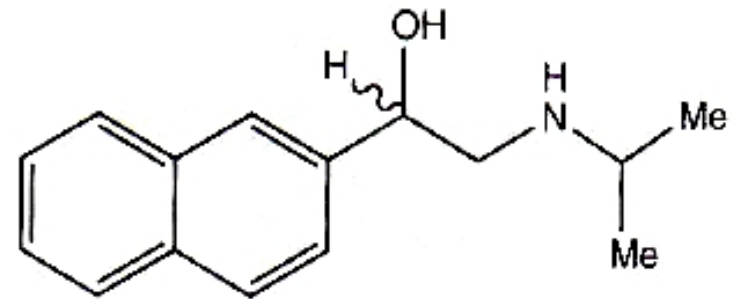
# WYMIANA PIERŚCIENI



# KONDENSACJA PIERŚCIENI



R = Me ADRENALINA  
R = H NORADRENALINA



PRONETALOL

# GRUPY IZOSTERYCZNE

Izosterami nazywamy atomy lub grupy atomów mające tą samą wartościowość lub liczbę elektronów walencyjnych.

np.:

SH NH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> to izostery OH

SH (000000x), NH<sub>2</sub> (00000xx), CH<sub>3</sub> (0000xxx), OH (000000x)

# GRUPY IZOSTERYCZNE

Izosterami nazywamy atomy lub grupy atomów mające tą samą wartościowość lub liczbę elektronów walencyjnych.

np.:

SH NH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub> to izostery OH

S NH CH<sub>2</sub> to izostery O

O → CH<sub>2</sub> ten sam kształt przy zmienionej polarności, rozkładzie gęstości elektronowej i wiązaniach.

OH → SH rozkład elektronowy zachowany, wielkość zmieniona.

H → F ta sama wielkość ale F silnie elektroujemny

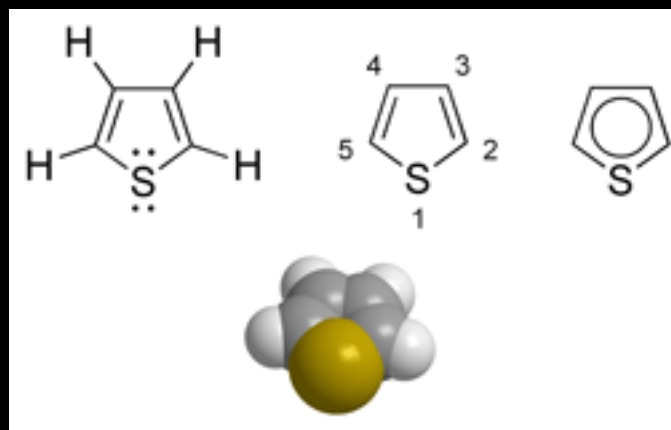
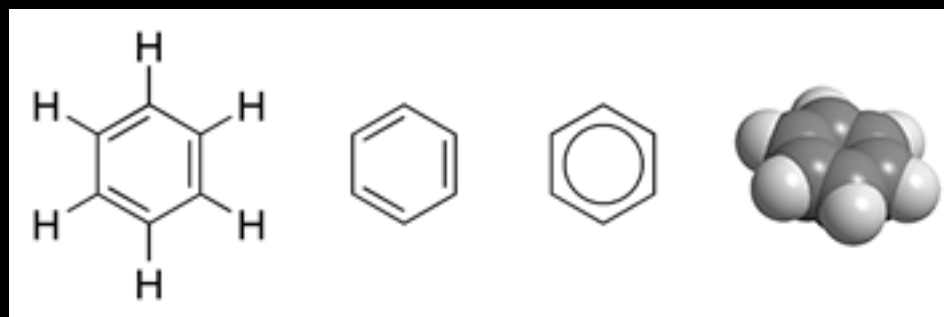


## GRUPY IZOSTERYCZNE

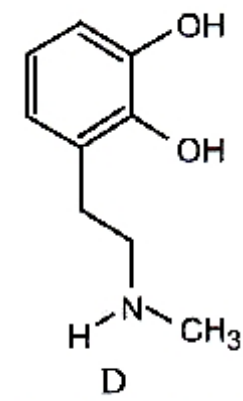
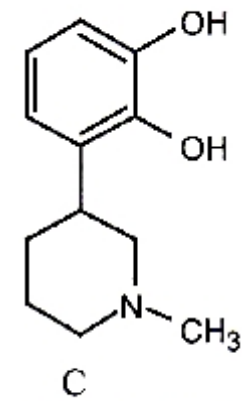
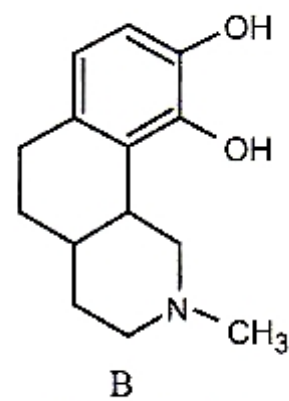
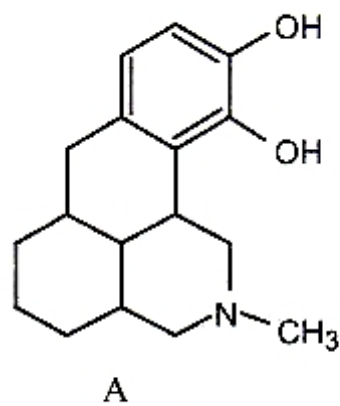
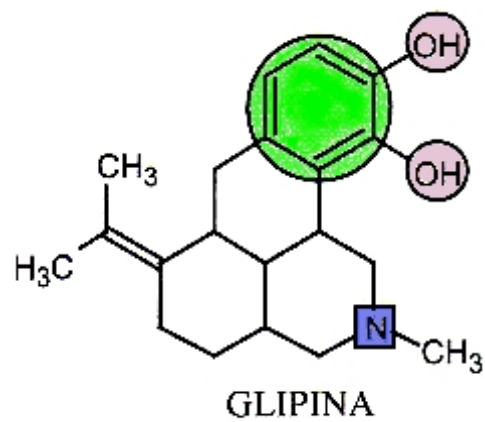
**Bioizosterami nazywamy atomy lub grupy atomów które po wymianie na inne atomy lub grupy atomów nie zmieniają działania leku.**

# GRUPY IZOSTERYCZNE

Bioizosterami nazywamy atomy lub grupy atomów które po wymianie na inne atomy lub grupy atomów nie zmieniają działania leku.

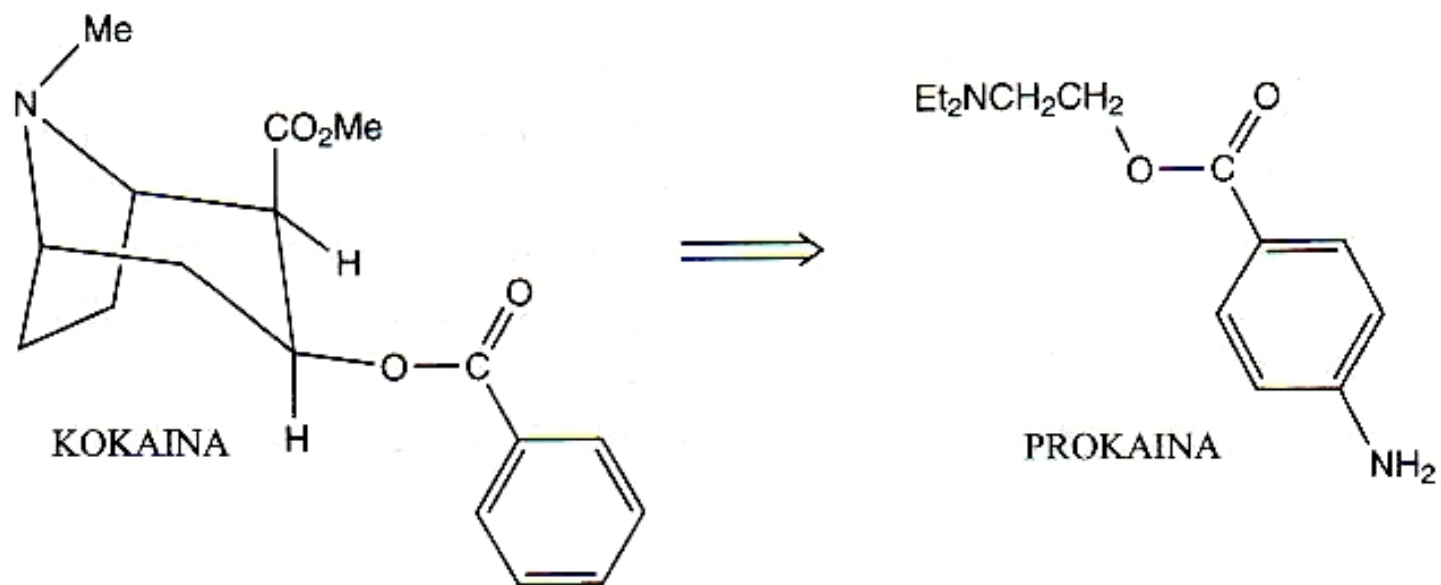


# UPRASZCZANIE STRUKTURY CZĄSTECZKI

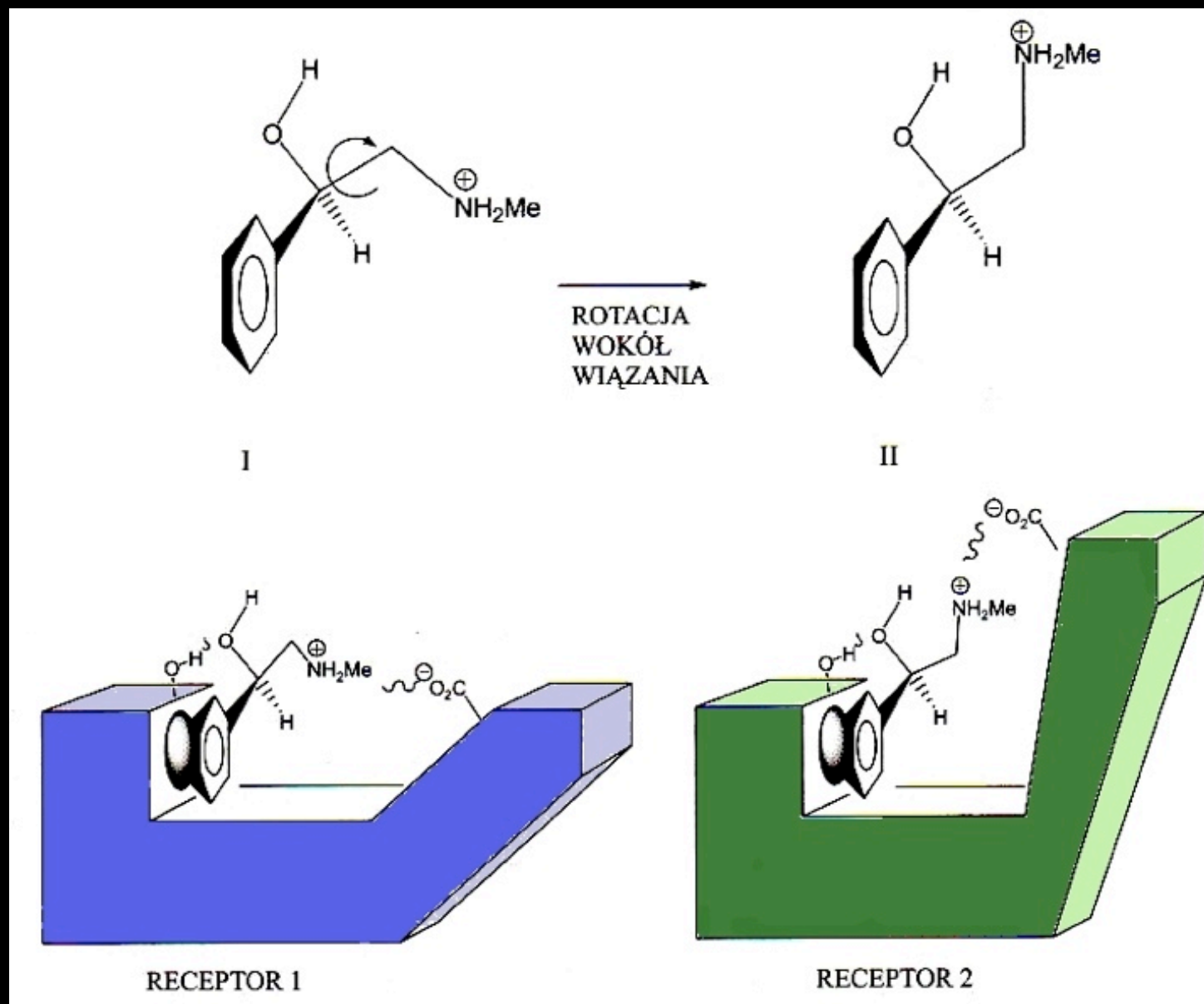




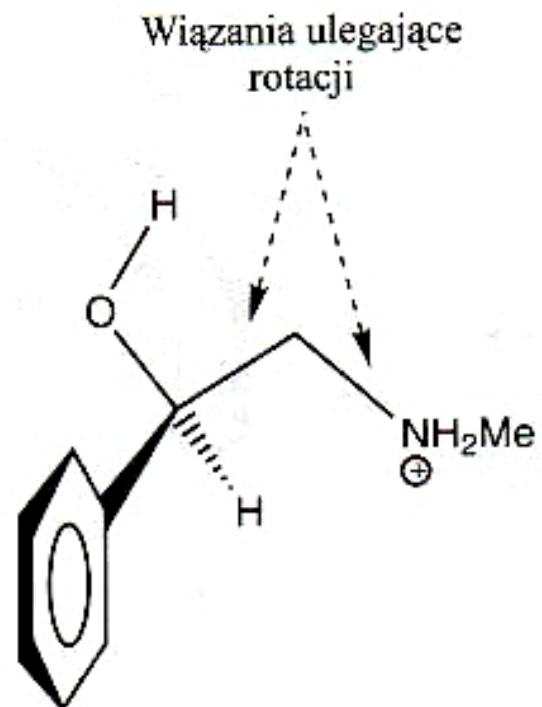
# UPRASZCZANIE STRUKTURY CZĄSTECZKI



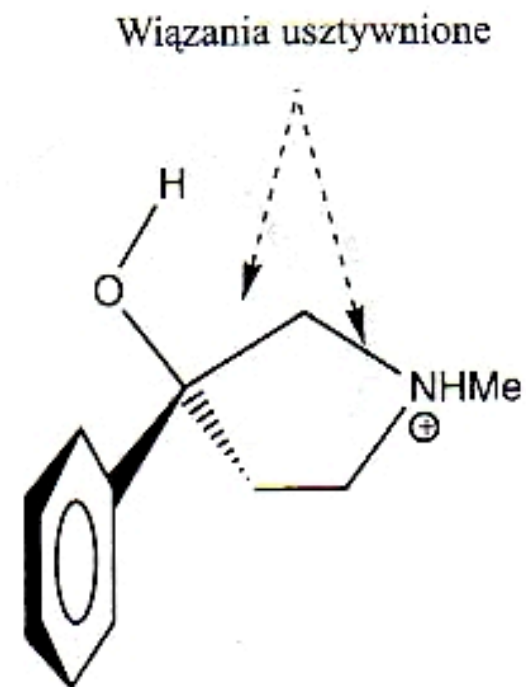
# USZTYWNIENIE STRUKTURY CZĄSTECZKI



# USZTYWNIENIE STRUKTURY CZĄSTECZKI

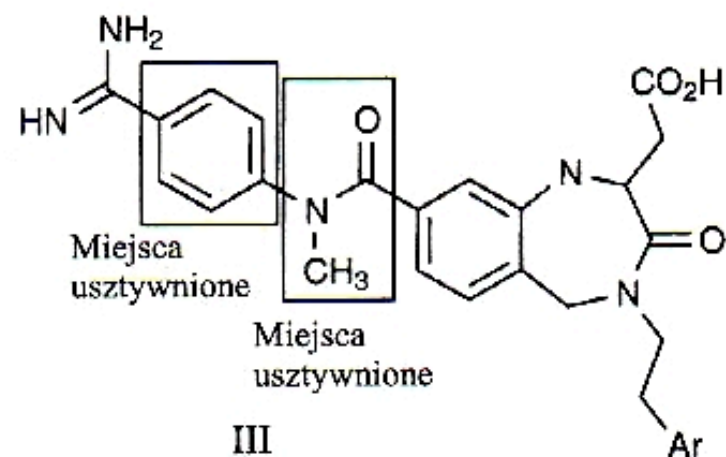
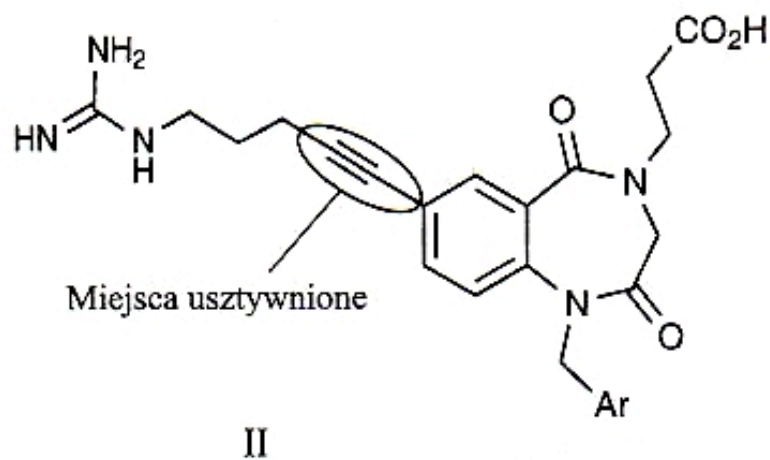
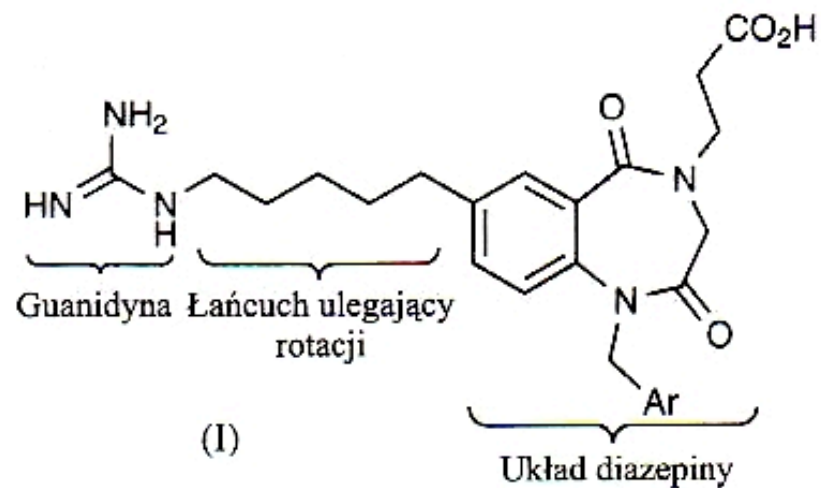


Przebiegający przyjmujący  
wiele konformacji

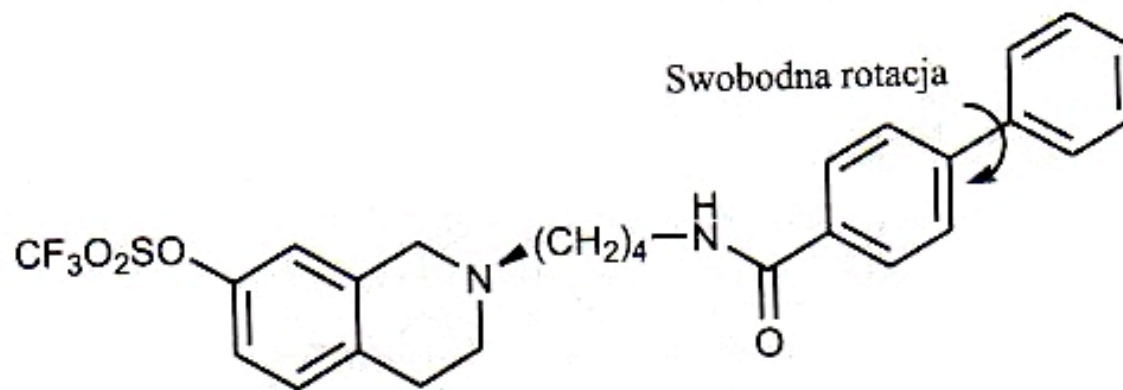


Przebiegający o usztywnionej  
budowie

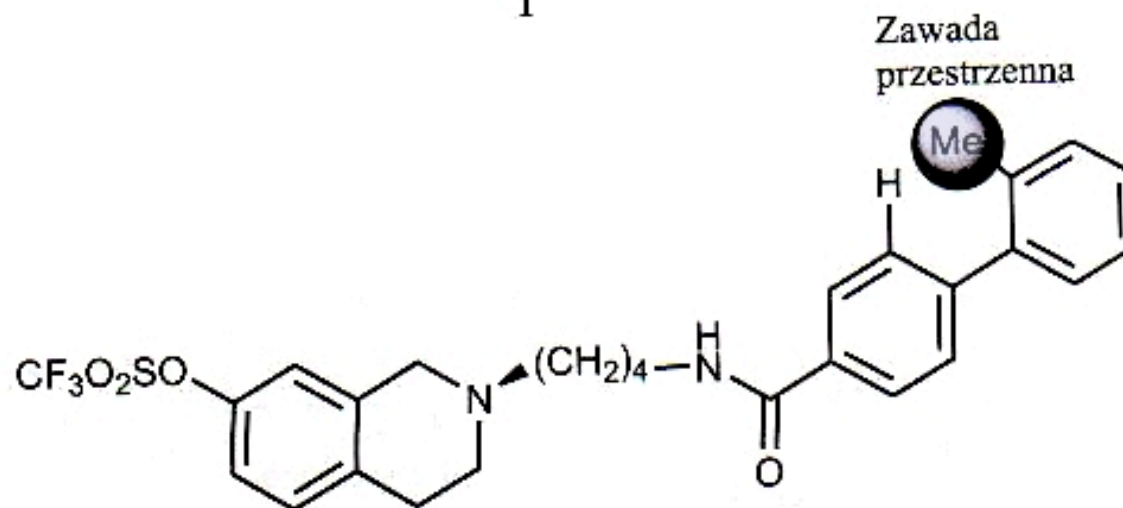
# USZTYWNIENIE STRUKTURY CZĄSTECZKI



# GRUPY STABILIZUJĄCE KONFORMACJĘ



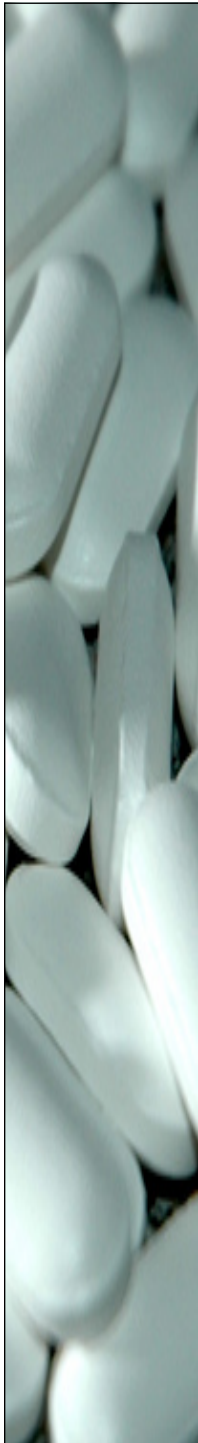
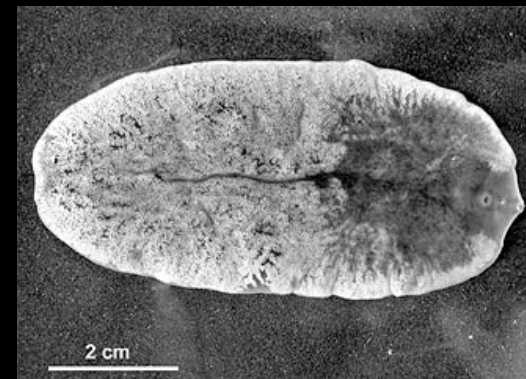
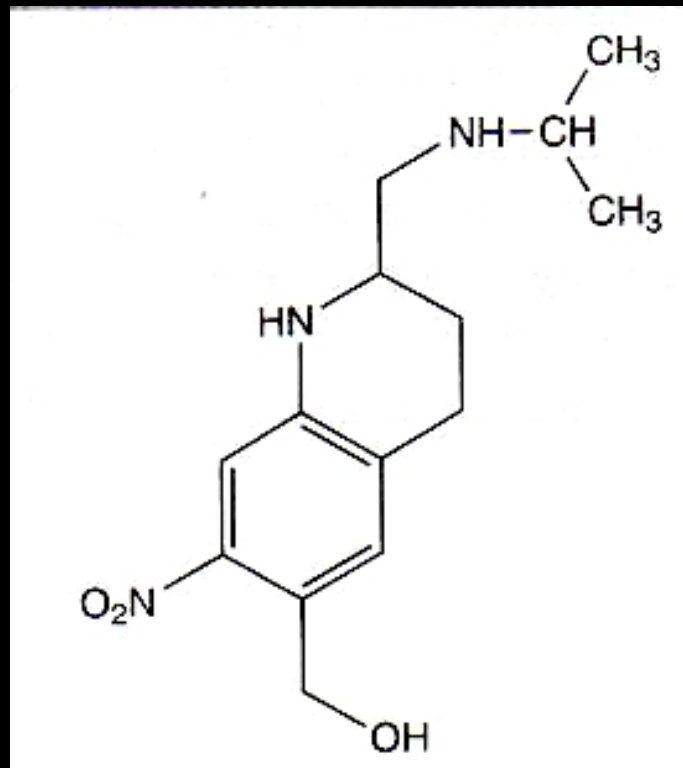
I



II

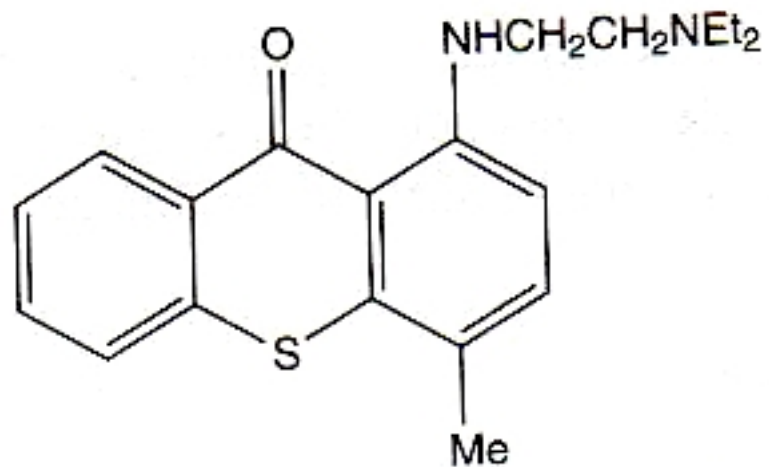
# OKSAMNICHINA

Oksamnichina to lek na schorzenie zwane schistosomatozą.



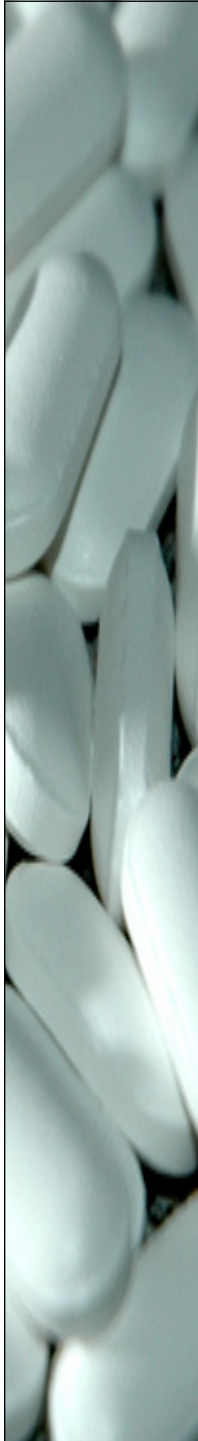
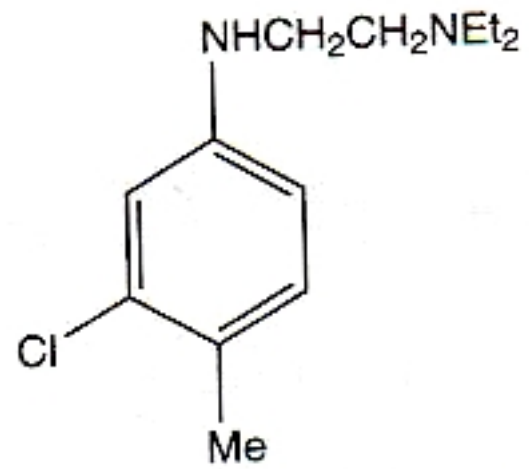


# OKSAMNICHINA



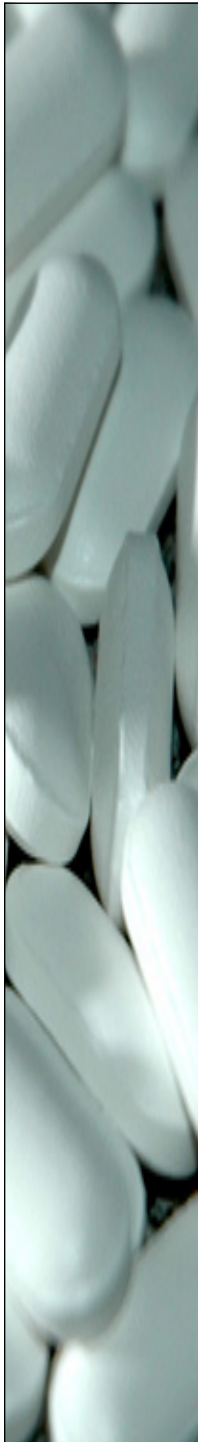
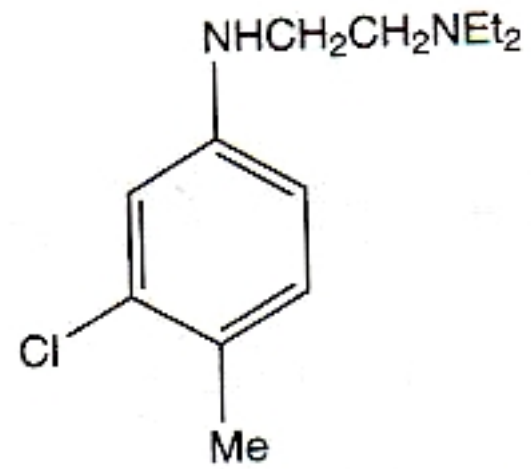
**Nowy związek ma być : aktywniejszy, ma mieć szersze spektrum działania, ma być mniej toksyczny i najlepiej w formie doustnej.**

# OKSAMNICHINA

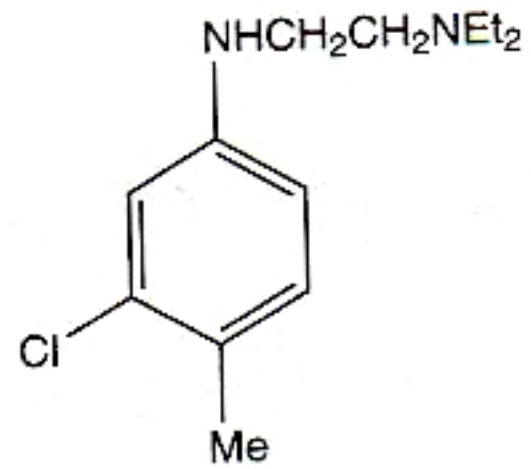




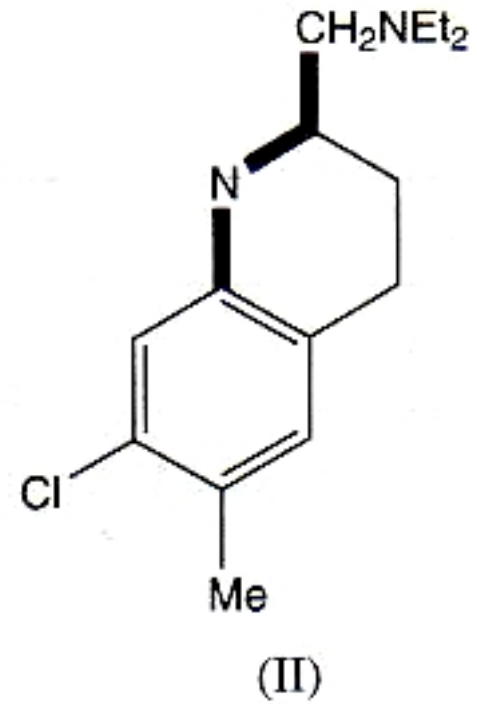
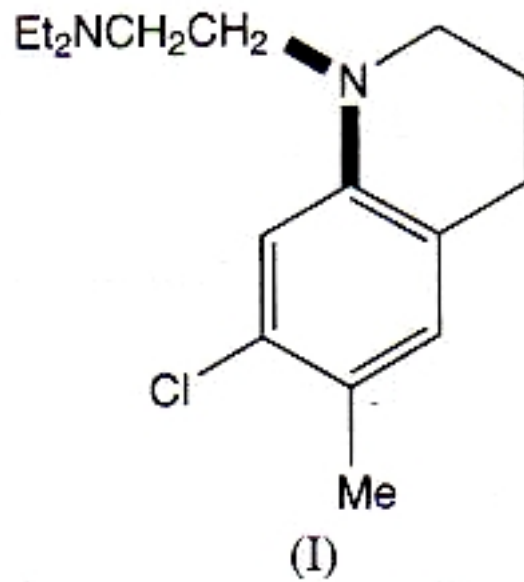
# OKSAMNICHINA



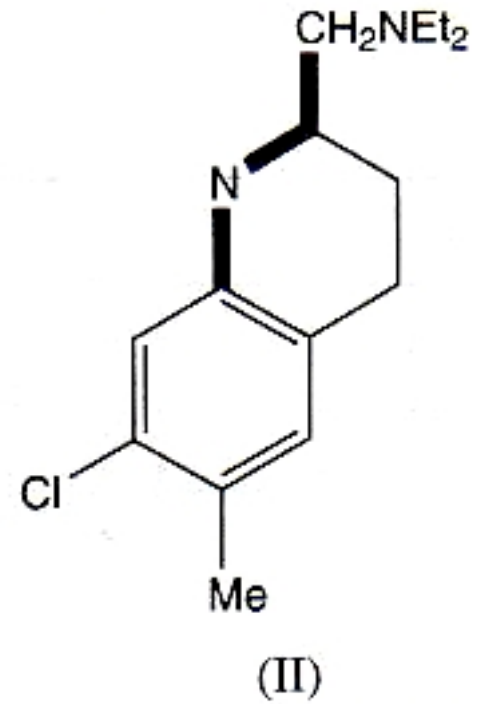
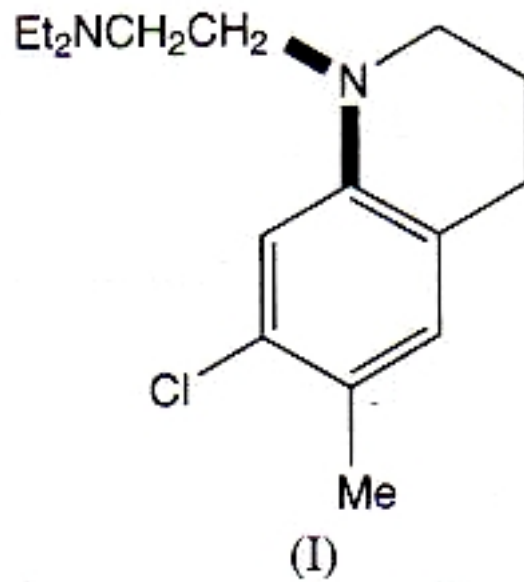
# OKSAMNICHINA



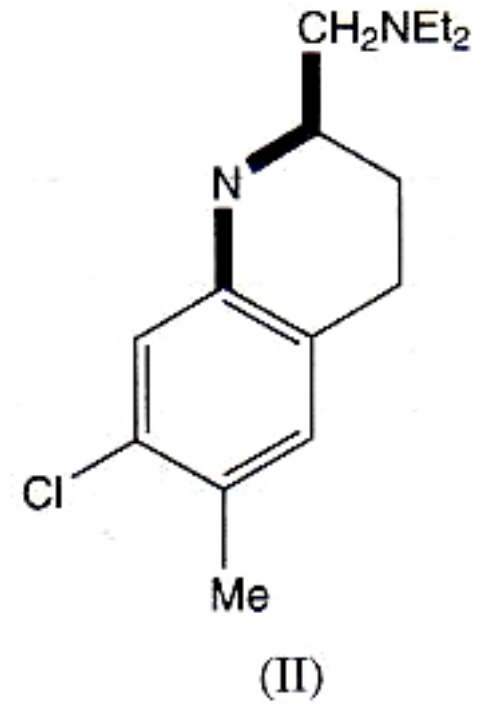
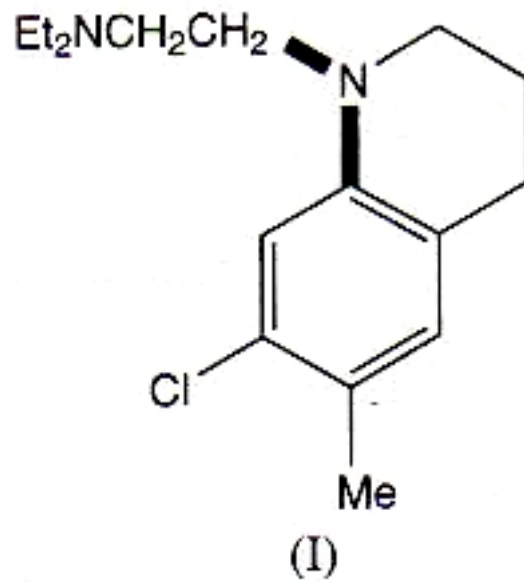
# OKSAMNICHINA



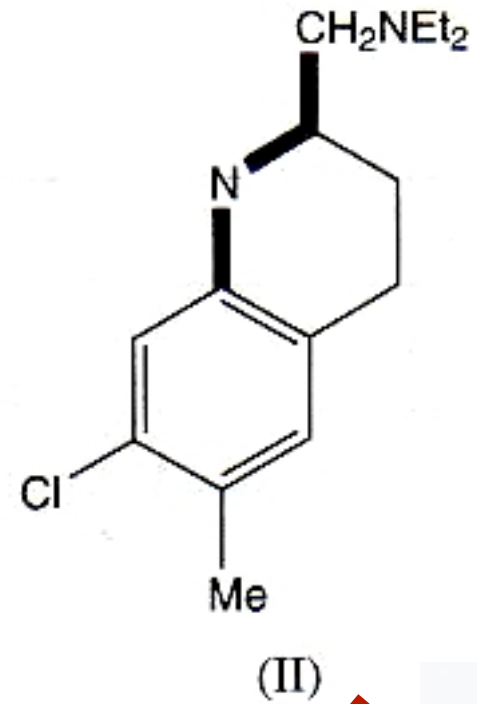
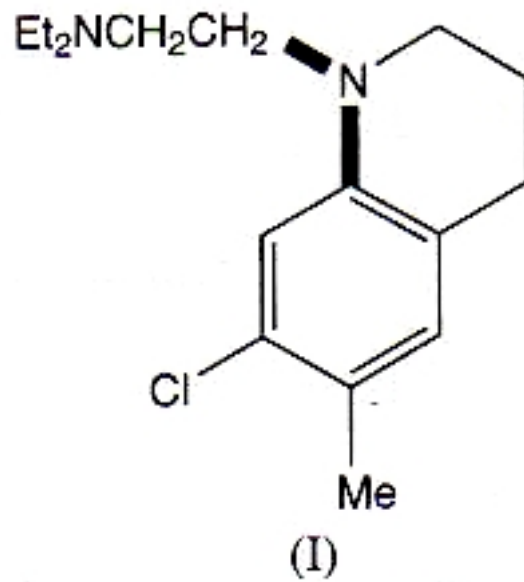
# OKSAMNICHINA



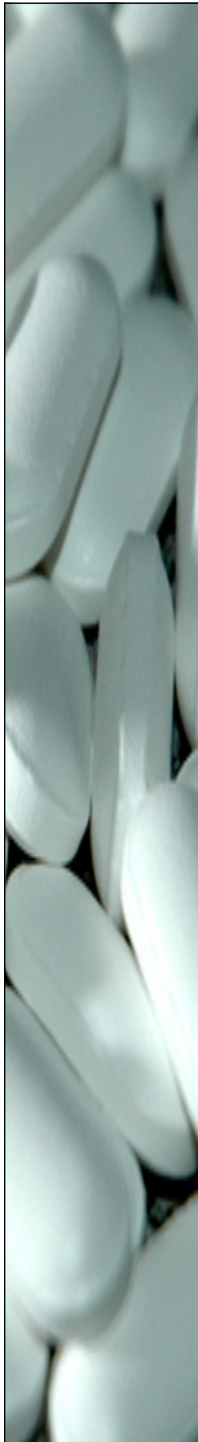
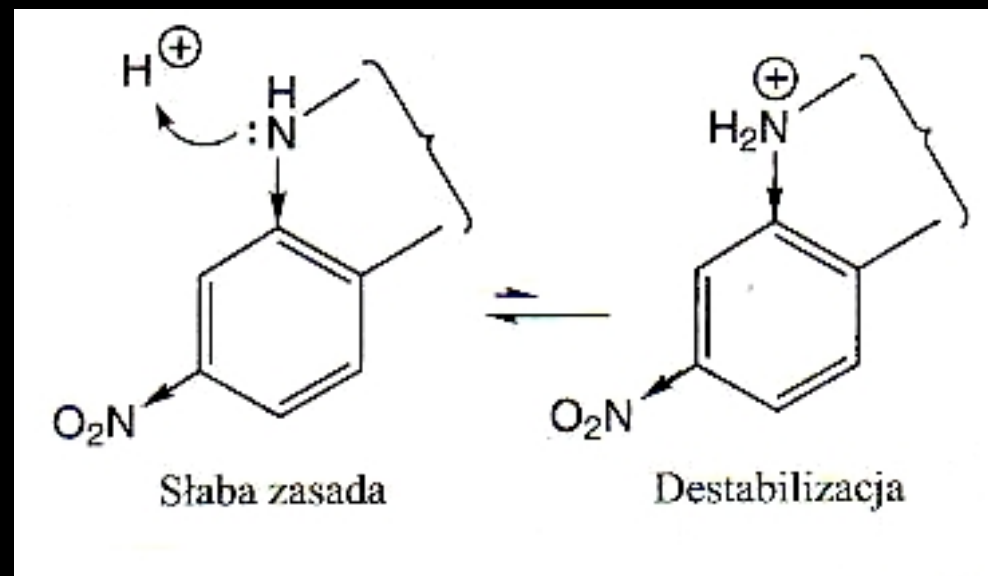
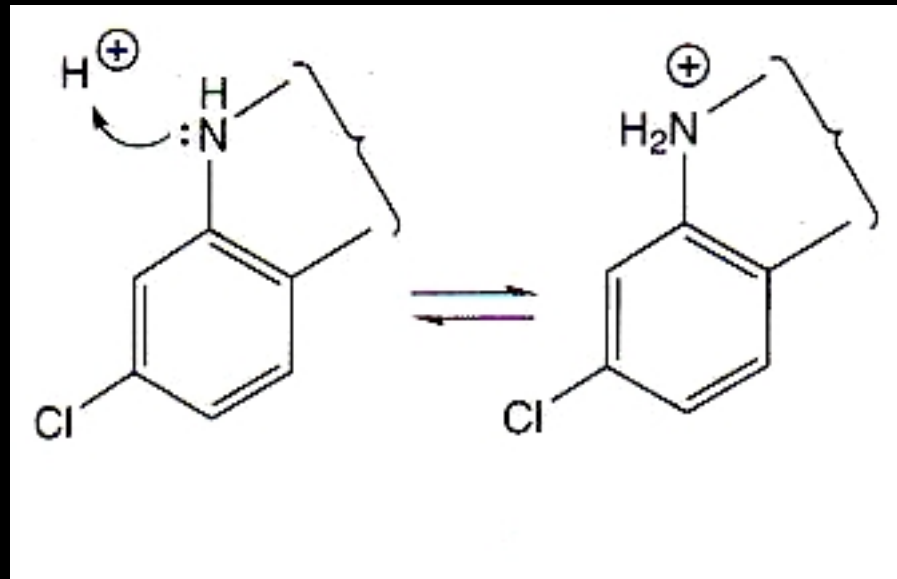
# OKSAMNICHINA



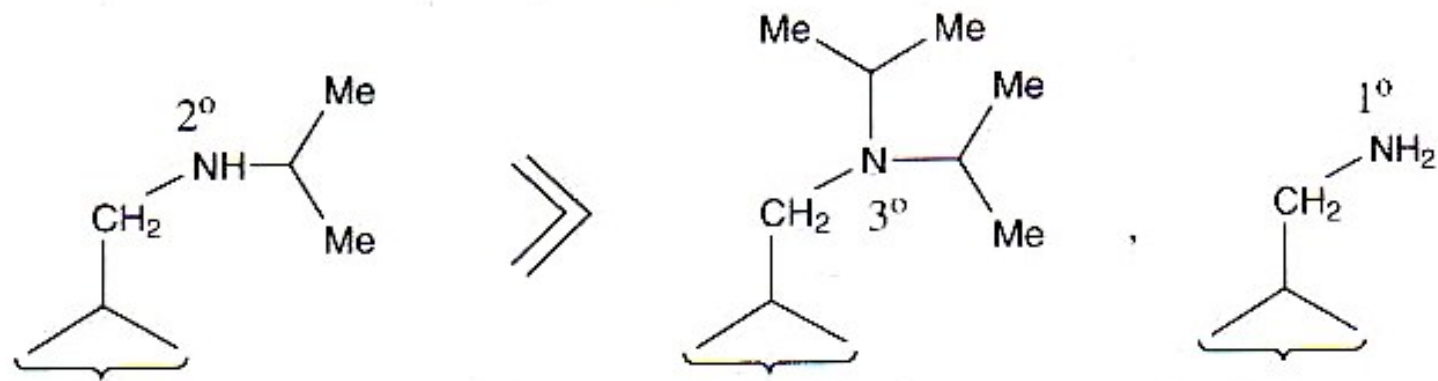
# OKSAMNICHINA



# OKSAMNICHINA

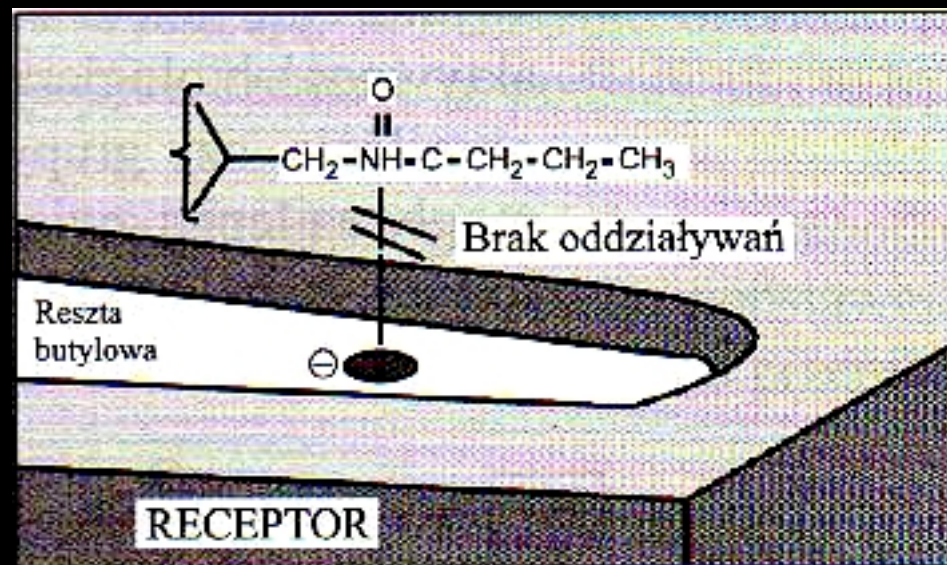
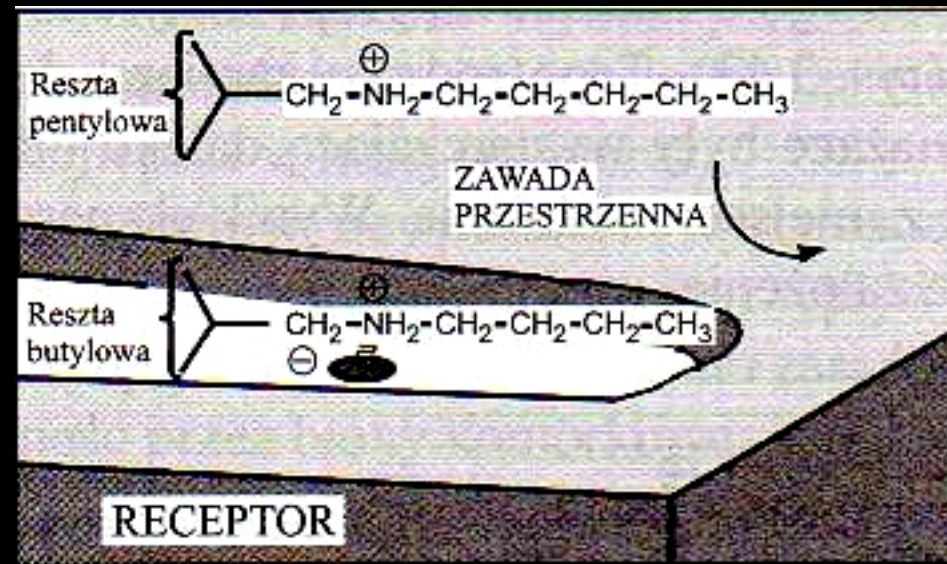


# OKSAMNICHINA

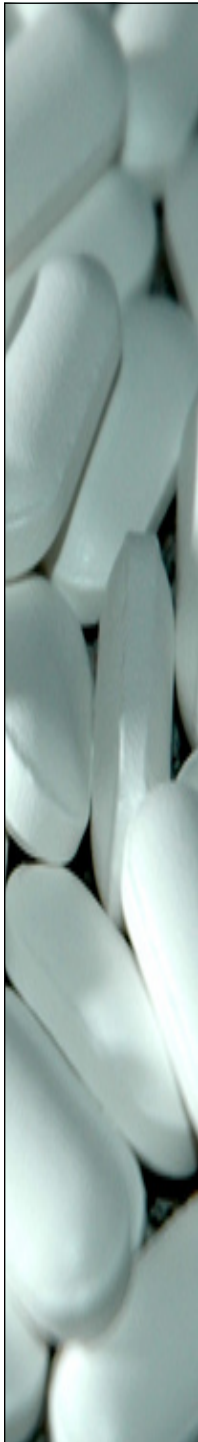
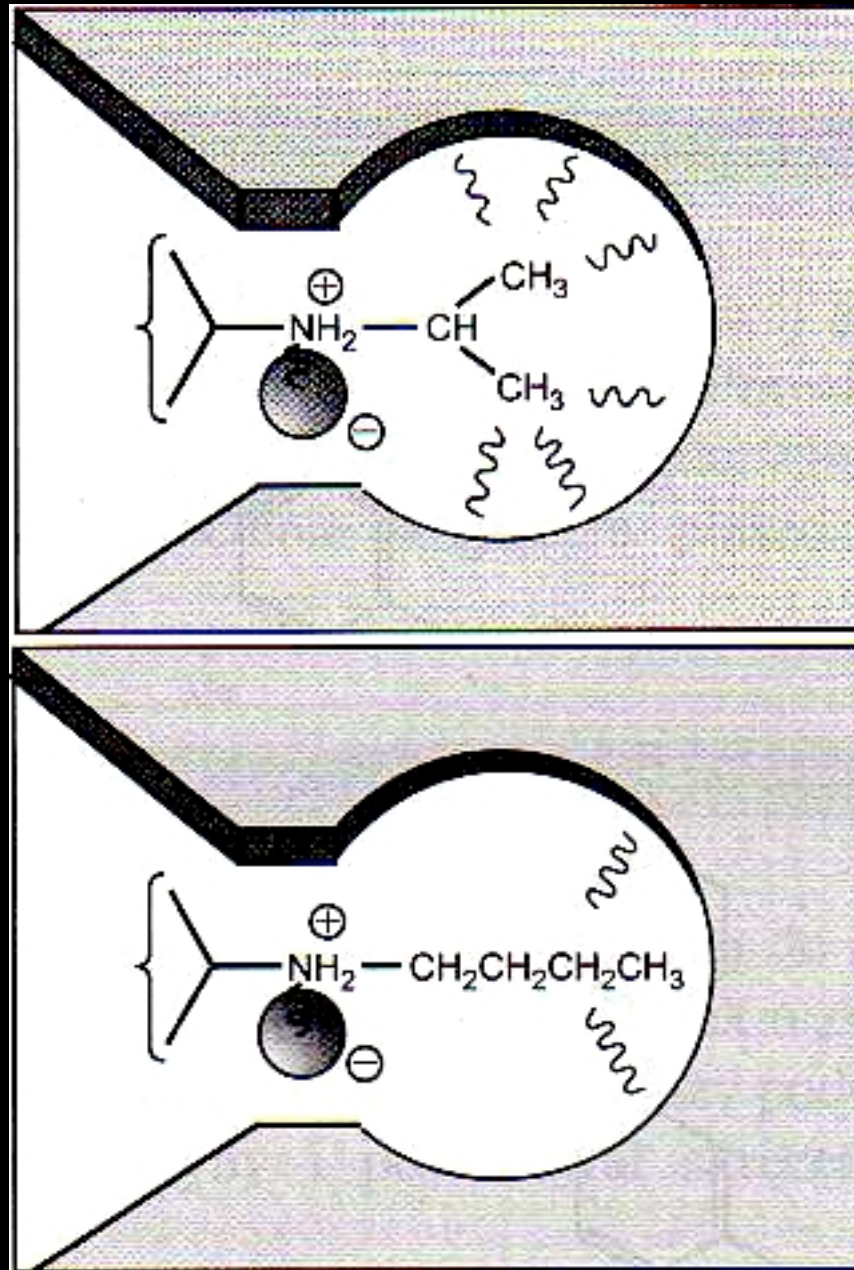




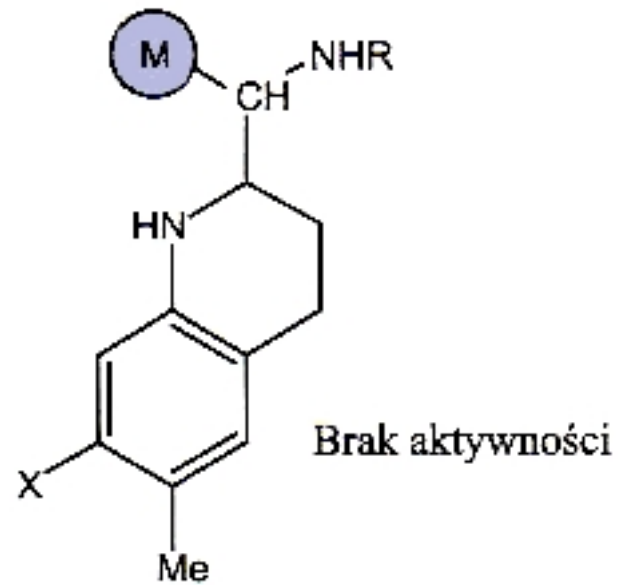
# OKSAMNICHINA



# OKSAMNICHINA

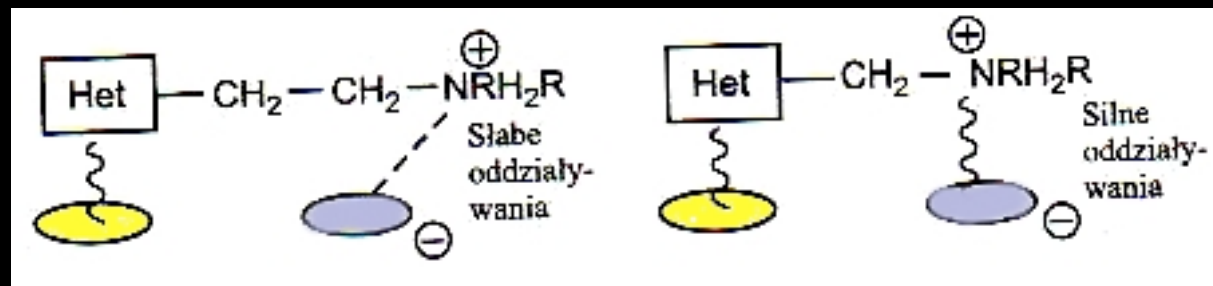


# OKSAMNICHINA



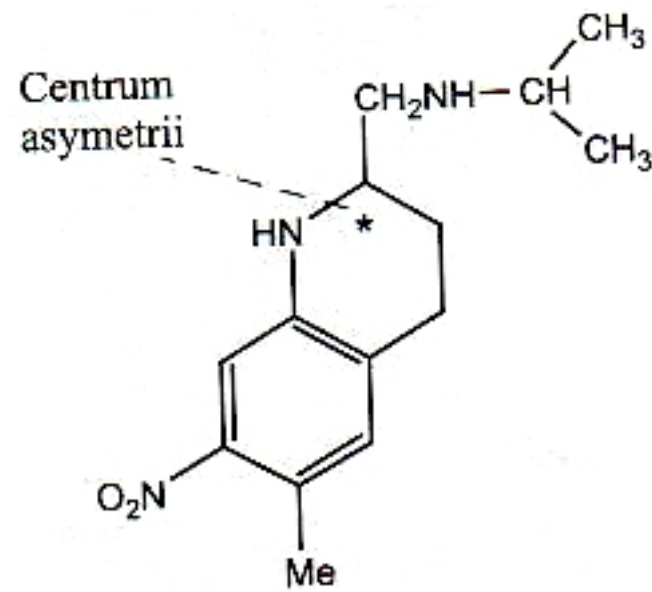


# OKSAMNICHINA

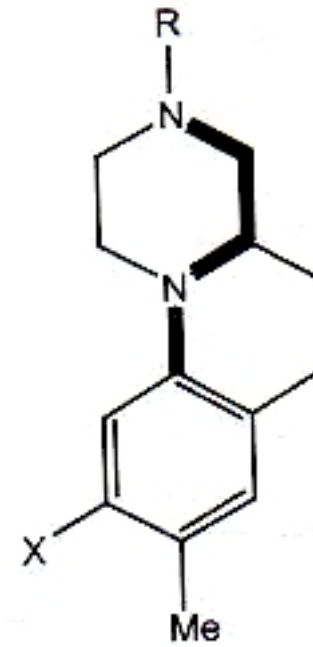


- Rejon oddziaływań jonowych
- Rejon oddziaływań van der Waalsa

# OKSAMNICHINA

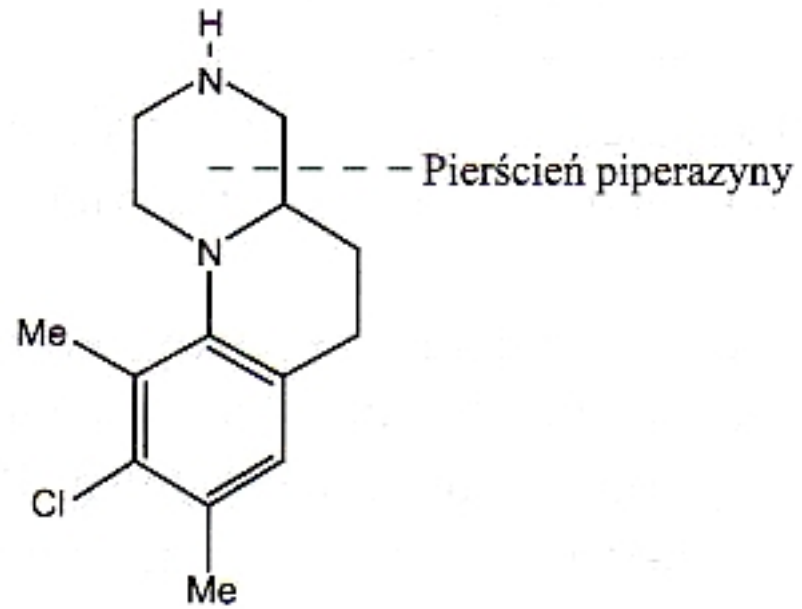


(III)

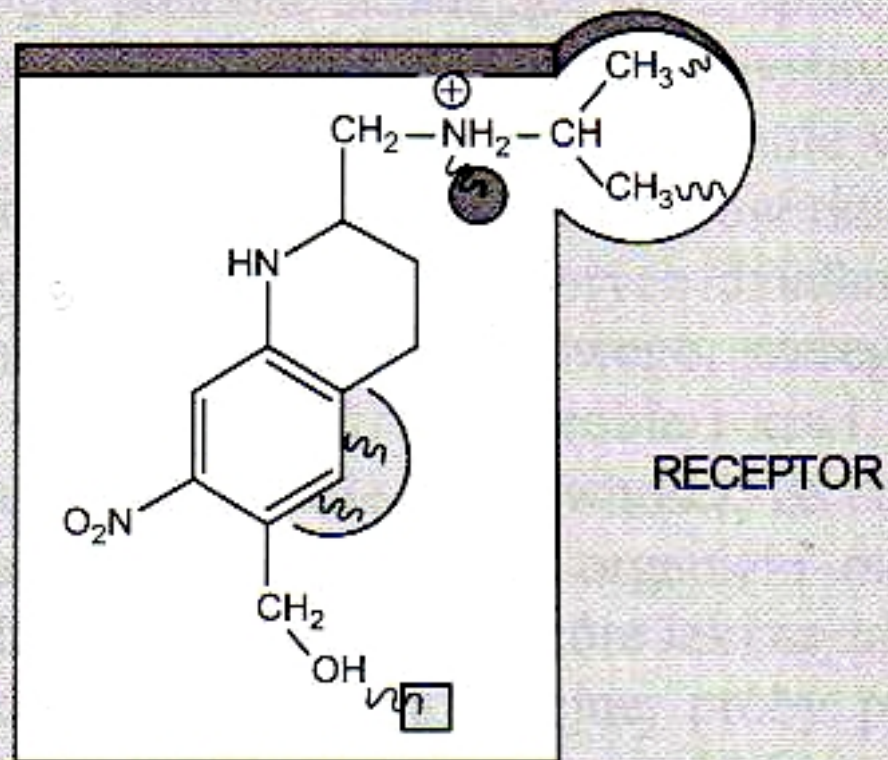


(IV)

# OKSAMNICHINA



# OKSAMNICHINA

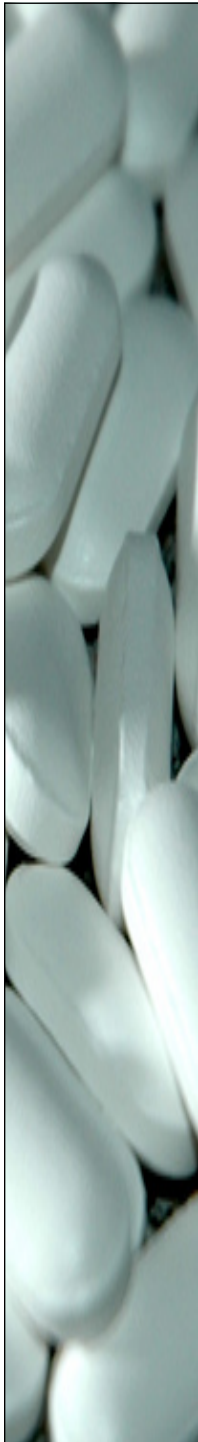
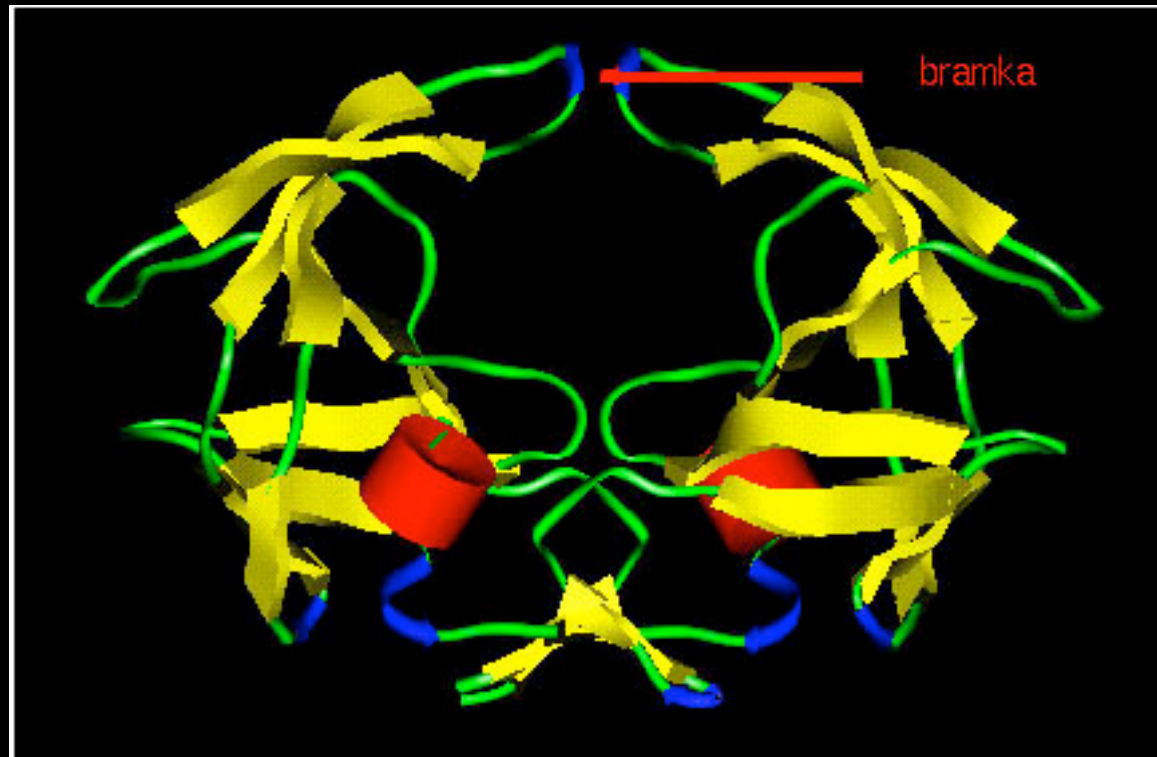


REJONY  
WIĄZĄCE

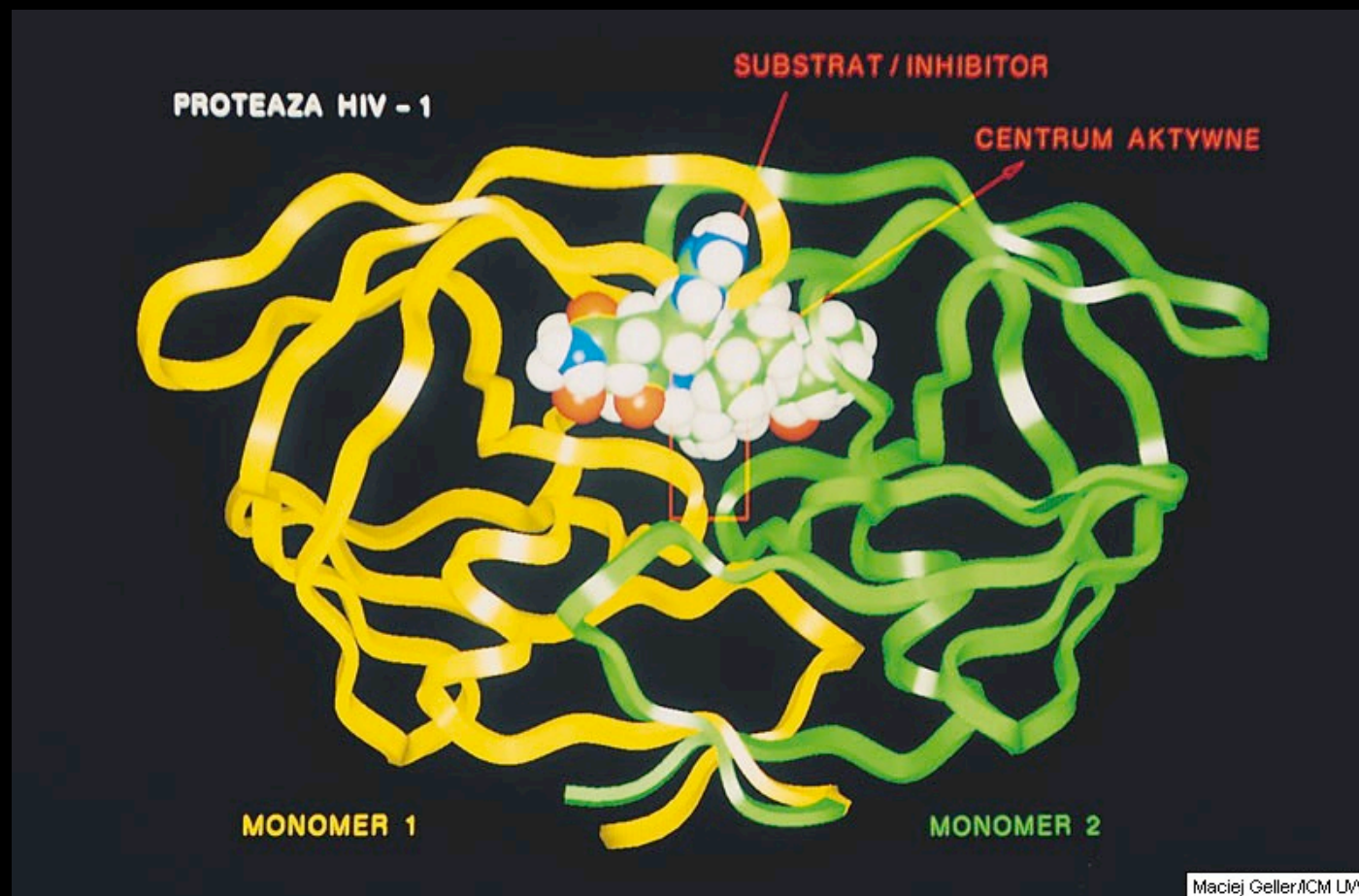
- Jonowo
- Siłami van der Waalsa
- Wiązaniem wodorowym



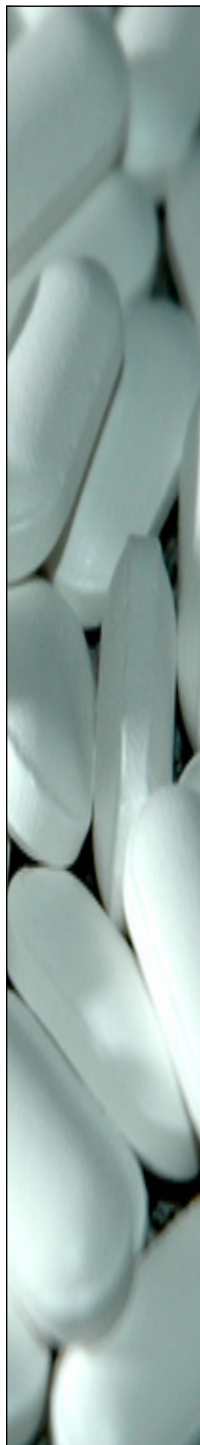
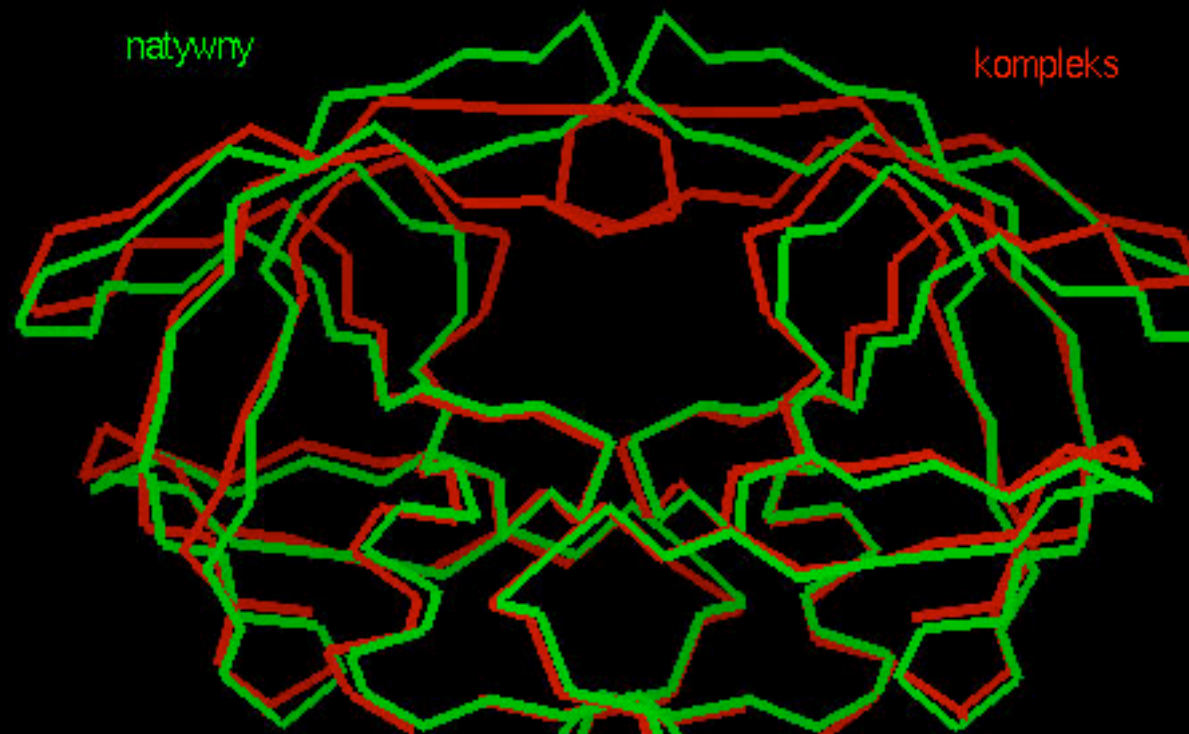
# PROJEKTOWANIE INHIBITORA PROTEAZY WIRUSA HIV-1



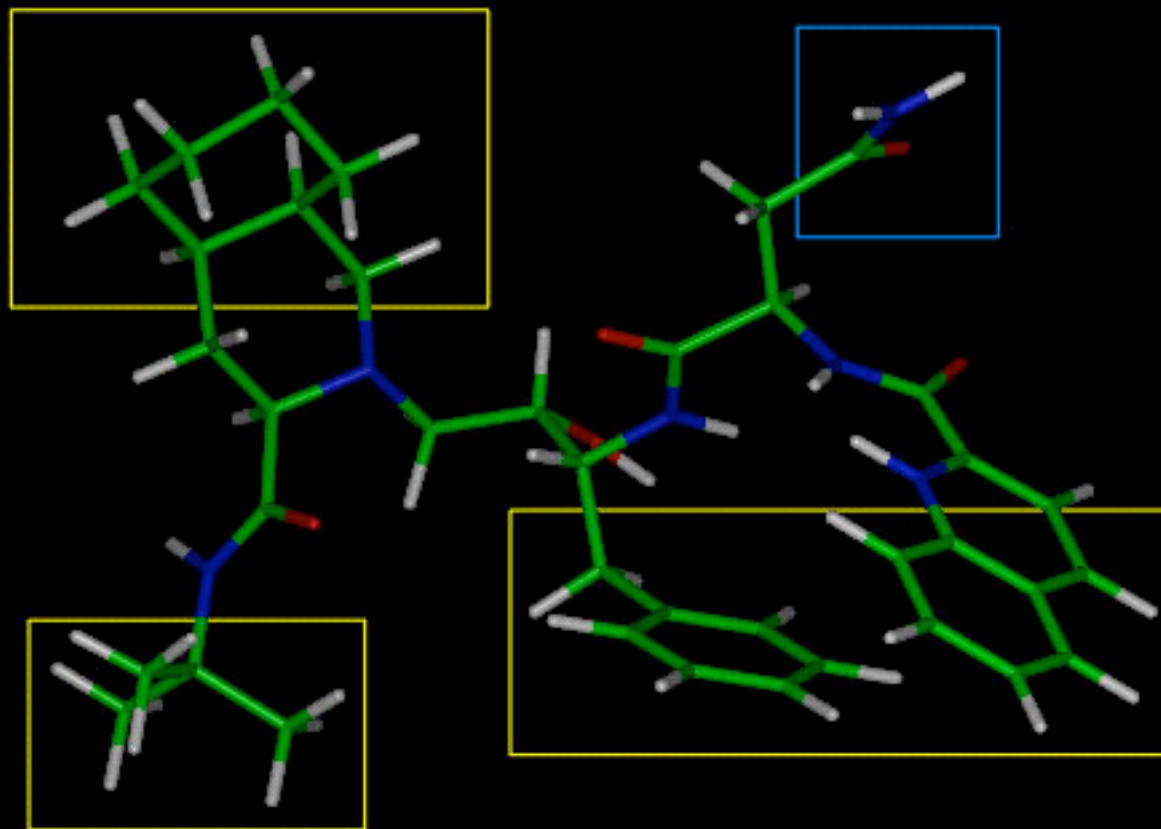
# PROJEKTOWANIE INHIBITORA PROTEAZY WIRUSA HIV-1



# PROJEKTOWANIE INHIBITORA PROTEAZY WIRUSA HIV-1

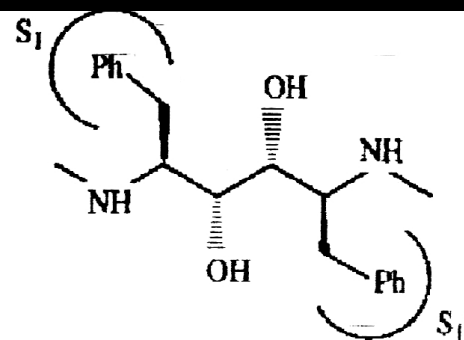


# PROJEKTOWANIE INHIBITORA PROTEAZY WIRUSA HIV-1

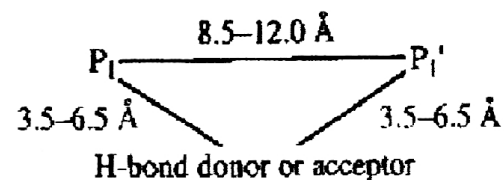


# PROJEKTOWANIE INHIBITORA PROTEAZY WIRUSA HIV-1

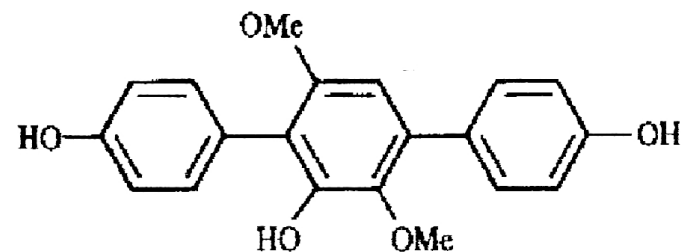
symetryczny diol  
dokowany do miejsca  
aktywnego



3D farmakofor



wynik poszukiwań w  
bazach danych:  
dodatkowe atomy tlenu  
mogą usuwać związaną  
cząsteczkę wody - efekt  
korzystny entropowo;





# PROJEKTOWANIE INHIBITORA PROTEAZY WIRUSA HIV-1

zamiana benzenu na cykloheksanon - łatwiej ustawiać podstawniki w odpowiedniej pozycji;

powrót do diolu, zwiększenie rozmiaru pierścienia i grupa mocznikowa: zwiększenie siły wiązania z "klapkami" + łatwiejsza synteza;

dalsze modelowanie pozwoliło ustalić stereochemię wiązań i znaleźć że podstawniki przy N wiążą się lepiej z miejscami hydrofobowymi  
synteza wielu analogów  
→ produkt końcowy.

