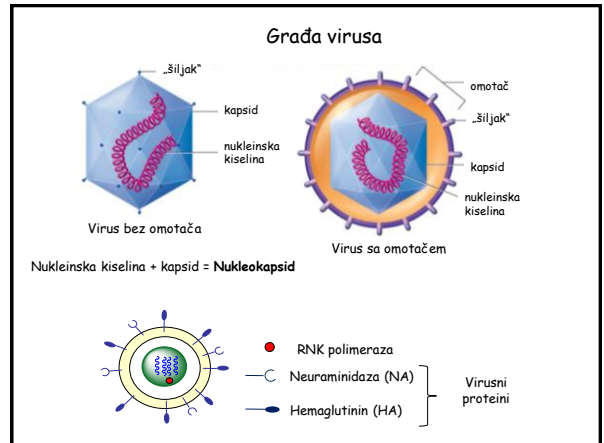


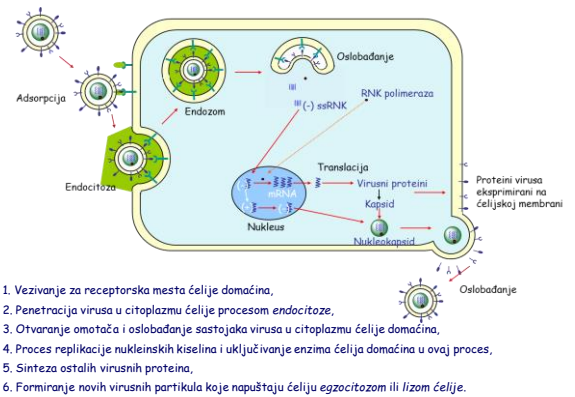
ANTIVIROTICI



Podela virusa

- porodice (-viridae), rodovi (-virus),
- prema morfologiji,
- osobinama genoma,
- vrsti nukleinske kiseline koju sadrže (**DNK ili **RNK, linearne ili kružne),
- strukturi proteina,
- mestu replikacije u ćeliji (citoplazma ili jedro),
- omotaču (sa ili bez omotača);
- serološkom tipu (antigene odlike);
- tipu ćelija koje inficiraju (B-, T-limfociti, monociti...)

Faze u razvoju virusne infekcije



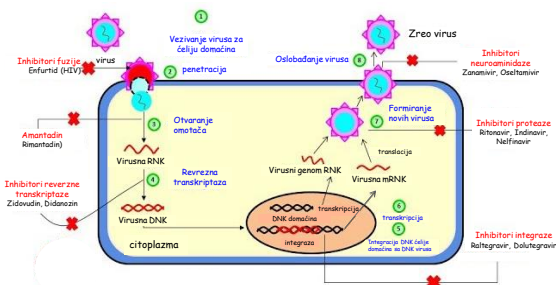
- DNK virusi-razmnožavaju se u **jedru domaćina** (prolifracija: DNK-zavisna RNK polimeraza, DNK-zavisna DNK-polimeraza)
 - **DNK-double stranded (ds)** - dvostruki DNK lanac
(Human Papiloma Virus, Hepatitis-B, Herpes Virus, Varicella Zoster, EBV, CMV).
 - **DNK-single stranded (ss)** - jednostruki DNK lanac (Parvoviridae).
- RNK virusi-razmnožavaju se u **citoplazmi domaćina** (prolifracija: RNK-zavisna RNK polimeraza, Reverzna Transkriptaza)
 - **RNK-double stranded (ds)** - dvostruki RNK lanac
(Reoviridae (GIT i respiratorni sistem)).
 - **RNK-single stranded (ss)** - jednostruki RNK lanac
(Hepatitis-C, Retrovirusi (HIV-1, HIV-2), Influenza A, B, C).

U prevenciji i terapiji virusnih infekcija se koriste:

- ❖ Vakcine (prevencija)
- ❖ Imunobiološki proizvodi (npr. interferoni)
- ❖ Hemoterapeutici - antivirusici

Antivirusici-visoka citotoksičnost.

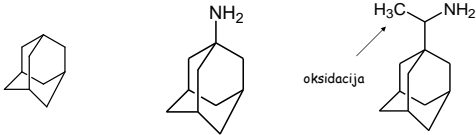
Mesto delovanja antivirusika



Podela antivirusika prema hemijskoj strukturi/mestu delovanja

- **Derivati adamantana (inhibitori vezivanja i penetracije virusa i rane virusne replikacije):** amantadin-hidrochlorid, rimantadin;
- **Analozi sijalinske kiseline (inhibitori neuroaminidaze):** zanamivir, oseltamivir,
- **Nukleozidni inhibitori sinteze virusnih NK i virusnih proteina (enzima)**
 - **Derivati purinskih baza:** aciklovir, valaciclovir, 6-deoksi aciklovir, famciklovir, penciklovir, ganciklovir, adefovir, vidarabin, didanosin (RTI), abakavir (RTI);
 - **Derivati pirimidinskih baza:** idoksuridin, 5'aminoidoksiridin, broksuridin, fluorodeksiridin, trifluorotimidin, citarabin, cidofovir, zidovudin (RTI), zalcitabin (RTI), stavudin (RTI), lamivudin (RTI)
- **Nenukleozidni agensi (inhibitori sinteze virusnih NK i virusnih proteina)**
 - Inhibitori reverzne transkriptaze: nevirapin, ateviridin, delaviridin;
 - Inhibitori HIV proteaze: sekinavir, indinavir, ritonavir

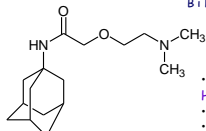
Inhibitori vezivanja i penetracije virusa



Adamantan
(triciklo(3,3,1,1^{3,7}) dekan)

Amantadin-hidrochlorid
(triciklo(3,3,1,1^{3,7}) dekan-1-amin)

Rimantadin



Tromantadin

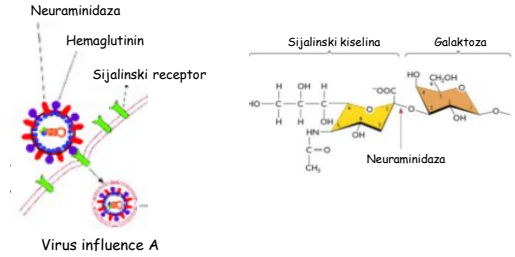
herpes simpleks virus tipa 1 i 2, herpes labijalis i herpes genitalis.

- Prvi efikasni lekovi protiv **influenze tipa A** (A2, H1N1, H2N2, H3N3)
- Efikasni u ranoj fazi virusne infekcije
- Blokiraju jonske kanale virusa
- Sprečavaju formiranje kisele sredine koja je neophodna za vezivanje membrane virusa sa membranom. Dolazi do razvoja rezistencije
- Sporedni CNS efekti

Inhibitori neuraminidaze (analozi sijalinske kiseline)

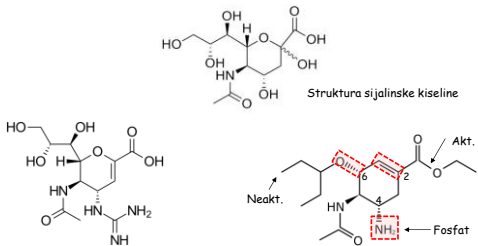
Hemaglutinin i neuraminidaza su značajni za vezivanje virusa za receptore ćelije domaćina. Hemaglutinin se vezuje za sijalinsku kiselinu (receptor ćelije domaćina) dok neuraminidaza pomaže virusu da probije ćelijski zid.

Neuraminidaza je poznata i kao sialidaza jer prekida veze između sijalne kiseline i ćelijskih glikoproteina čime se omogućava širenje virusa.



Virus influenza A

Inhibitori neuraminidaze

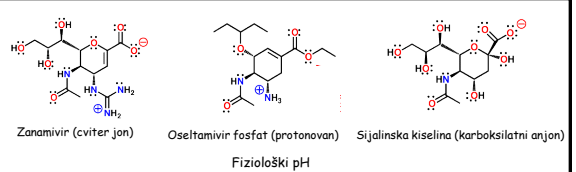


Zanamivir

(4-gvanidino-2,4-dideoksi-2,3-dehidro-N-acetilneuraminska kiselina)

Oseltamivir fosfat

((3R,4R,5S)-4-(Acetilamino)-5-amino-3-(1-etilpropoksi)-1-cikloheksen-1-karbonsilne kiseline etil ester)

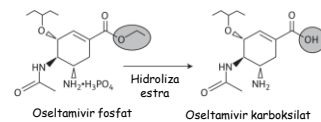


Zanamivir (cviter jon)

Oseltamivir fosfat (protonovan)

Sijalinska kiselina (karboksilatni anjon)

Fiziološki pH

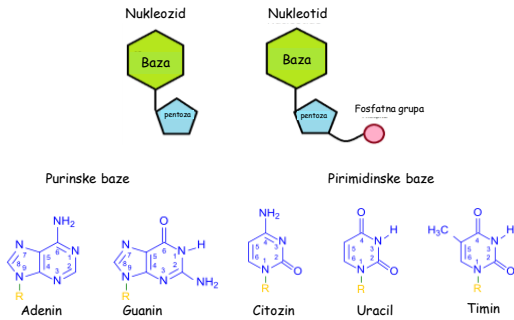


Oseltamivir fosfat

Oseltamivir karboksilat

Bioaktivacija oseltamivira

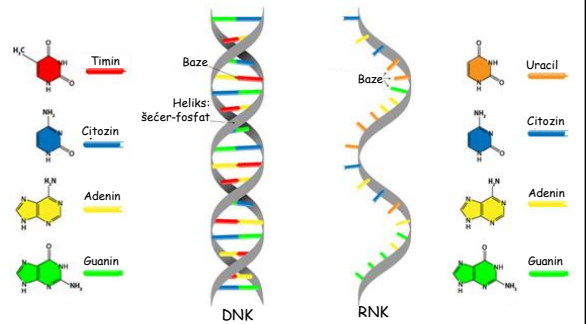
Nukleozidni inhibitori sinteze virusnih nukleinskih kiselina inhibitori DNK polimeraze



Nukleinske kiseline se sastoje od nukleotida.

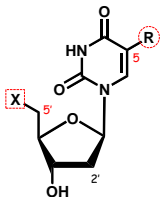
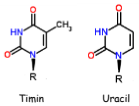
DNK: 2-deoksiriboza

RNK: riboza



Nukleozidni inhibitori DNK polimeraze

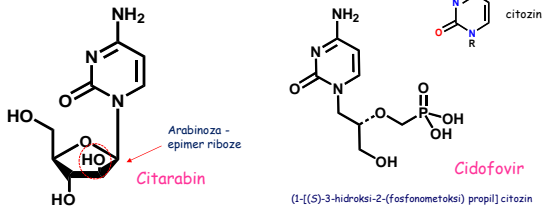
1. Analizi pirimidinskih baza : timin/uracil



NAZIV	R	X
Idoksuridin (2'-deoksi-5-jodouridin)	I	OH
Fluorodeoksiuridin	F	OH
Bromodeoksiuridin	Br	OH
5'-aminoidoksuridin	I	NH ₂
Trifluridin (Trifluorotimidin) iv	CF ₃	OH

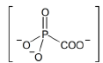
- Antivrotici nukleozidne strukture su antimetaboliti;
- Pro drug jedinjenja, aktiviraju se dejstvom **virusne timidinkinaze** do aktivnog mono-, di- i trifosfata;
- monofosfati inhibiraju formiranje nukleotidnih prekurzora neophodnih za sintezu DNK;
- difosfati inhibiraju DNK-polimerazu,;
- trifosfati se ugrađuju u DNK, stvarajući defektnu virusnu partikulu.

2. Analizi pirimidinskih baza: citozin



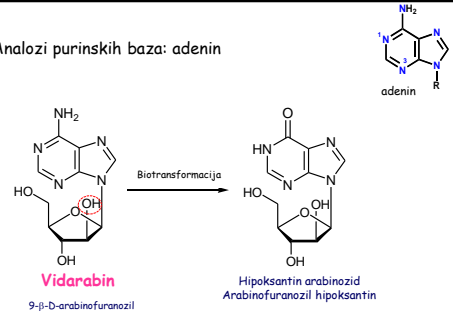
Citostatik (limfovi, leukemija) i antivirusik.

Aciklični nukleotidni analog, DNK, *produg* supstanca, fosforiliše ćelijskom kinazom do difosfatnog estra

**Foskarnet**

Trinatrijumova so karboksifosfata (fosfonat). Inhibira DNK polimeraze i reverzne transkriptaze (nije potrebna aktivacija virusnim ili ćelijskim enzimima, pošto je inhibicija nekompetitivna). Može sinergistički delovati sa drugim antivirusicima

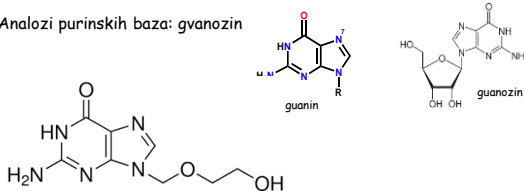
3. Analizi purinskih baza: adenin



Streptomyces antibioticus, Sintetisan je 1960. kao antineoplastik

3 % mast, 2 % intravenska injekcija, veće doze-supresija koštane srži.

4. Analizi purinskih baza: gvanozin



(2-Amino-1,9-dihidro-9-[[2-hidoksietoksi]metil]-6H-purin-6-on

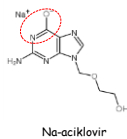
Aciklični analog 2'-deoksigvanozina;

Mala bioraspoloživost (15-30%);

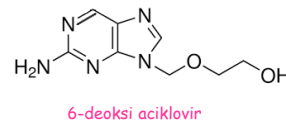
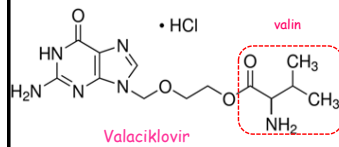
Koristi se lokalno u obliku masti za lečenje

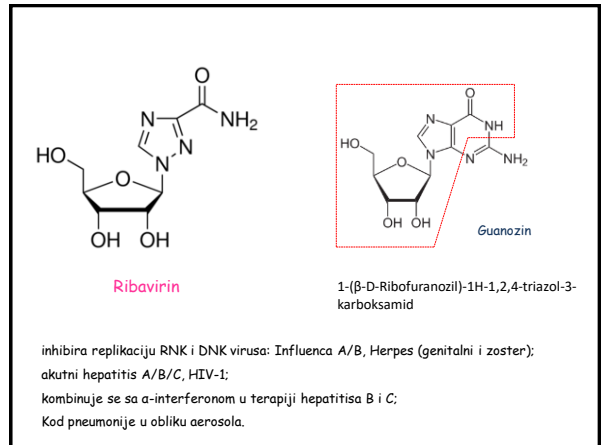
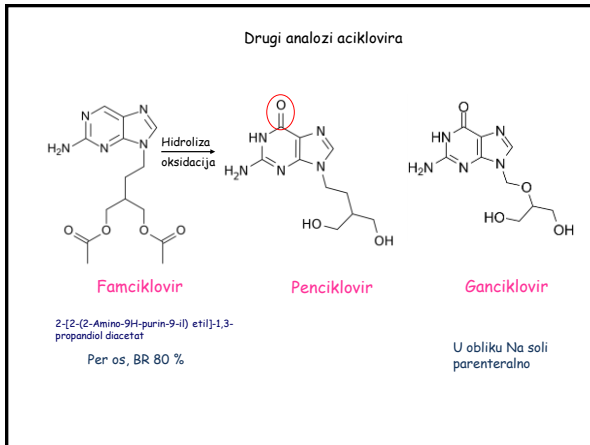
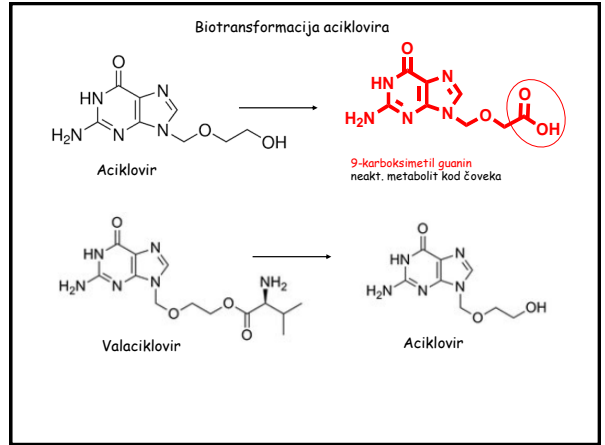
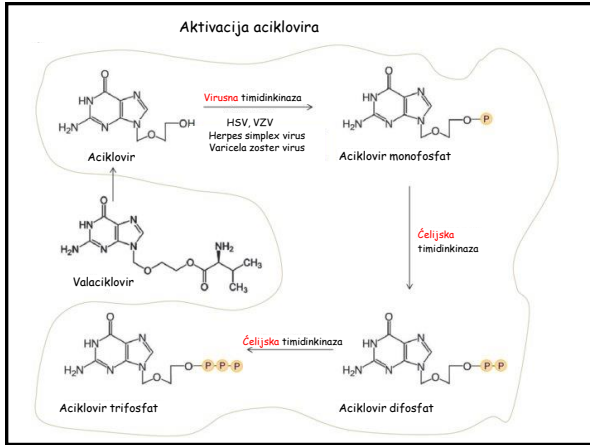
herpesnog keratitisa i herpesa genitalija

Na-so se koristi za parenteralnu primenu.

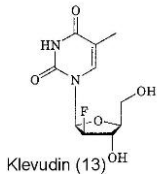


Analizi aciklovira

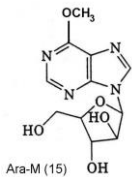




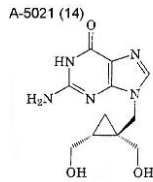
Različiti nukleozidni derivati pirimidina i purina



Klevudin (13)
Derivat deoksitimidina



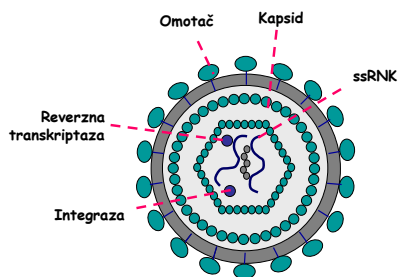
Ara-M (15)
Derivat adenoziina



A-5021 (14)
Derivat gvanoziina

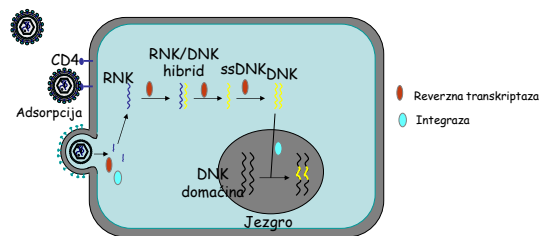
Virus humane imunodeficijencije (*human immunodeficiency virus - HIV*)

- HIV je RNK virus, pripada porodici Retroviridae (retrovirus);
- Genom virusa se sastoji se od dve identične kopije RNK molekula;
- Konverzija virusne RNK u DNK se odvija reverznom transkripcijom-enzim reverzna transkriptaza (RNK-zavisna DNK polimeraza).
- Infekcija virusom pokazuje hronični tok bolesti, sa dugim vremenskim trajanjem kliničke latencije i upornom virusnom replikacijom;
- Izvodi poremećaj imunog odgovora organizma prema HIV infekciji, a u terminalnoj fazi razvoja infekcije i u imunim odgovorima na druge endogene sekundarne infekcije uzrokovane: bakterijama (*M. tuberculosis*, *MAC*...), gljivicama (*Candida*, *Aspergillus*...) virusima (humani papiloma virus, herpes, *VZV*, *CMV*...), parazitima (*Pneumocystitis*, *Toxoplasma*...).....



Specifičnost HIV= RNK virus koji u ćeliji domaćina formira svoju DNK.

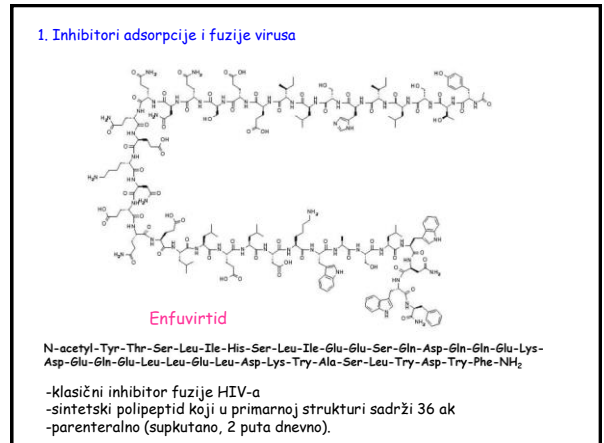
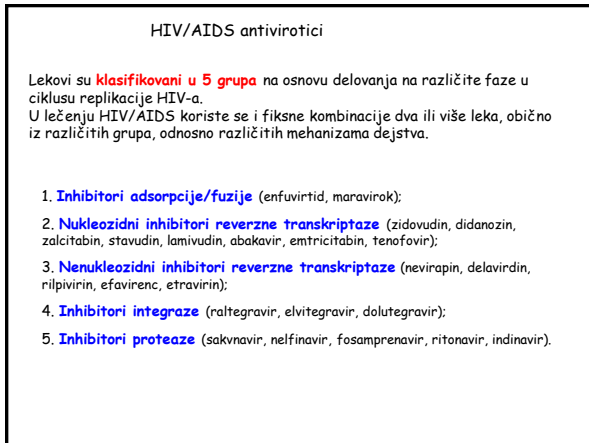
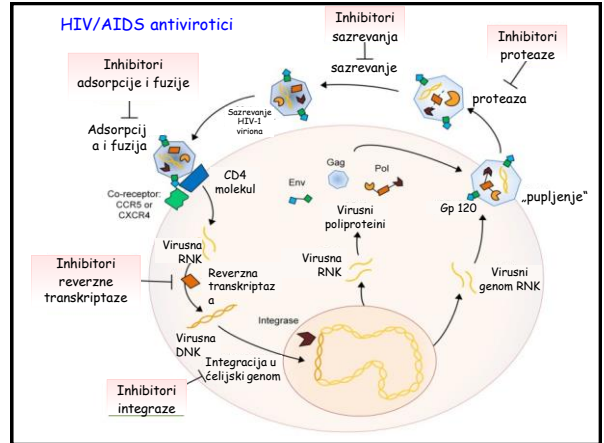
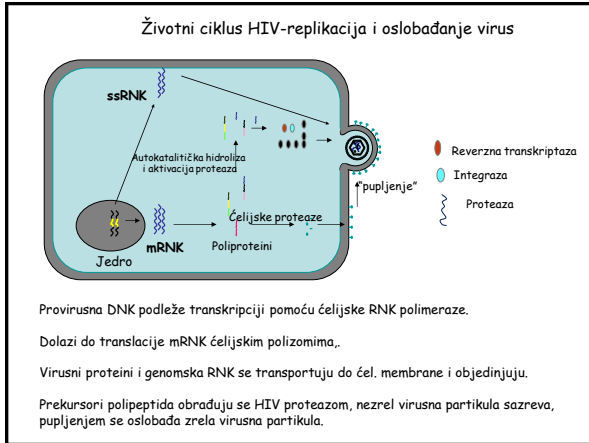
Životni ciklus HIV-infekcija



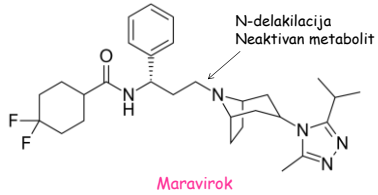
Infekcija započinje vezivanjem proteina gp120 virusnog omotača za receptorski protein ciljane ćelije, tj. za CD4+ T-limfocita,

Po ulasku u humanu ćeliju, nukleokapsid je bez omotača, na osnovu virusne RNK, reverzna transkriptaza (RT) sintetiše DNK kopiju virusne RNK.

Dvolančana provirusna DNK migrira u ćelijsko jezgro i integriše se u ćelijsku DNK pomoću enzima integraze.



1. Inhibitori vezivanja i penetracije virusa



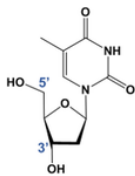
- inhibitor vezivanja HIV-a
- per os
- primenjuje sa drugim antiretrovirusnim lekovima

2. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

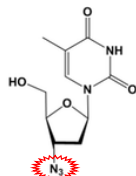
- Mehanizam antiretrovirusnog delovanja -**kompetitivna inhibicija reverzne transkriptaze**;
- Analizi prirodnih ćelijskih deoksinukleozida (**ne sadrže 3' OH grupu**);
- **Pro drug** -fosforilišu se u položaju 5' u odgovarajuće trifosfate;
- **Selektivno dejstvo**-imaju 20-100 puta veći afinitet vezivanja za virusni enzim RT nego za humane enzime polimeraze (reverzna transkriptaza nije prisutna u humanim ćelijama);
- Značajno za dejstvo:
 - Prisustva 5'- OH grupe
 - Strukturnim modifikacijama u položaju C3' ili C2' (azido grupa, nezasićena dvostruka veza, izosterna zamena metilenske grupe) dobijaju se analizi sa dobrim antiretrovirusnim delovanjem

2. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

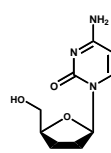
- Derivati piridinskih nukleozida



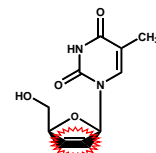
Timidin



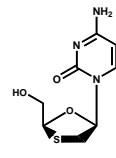
Zidovudin (AZT)
3'-Azido-3'-deoksitimidin
Per os, iv



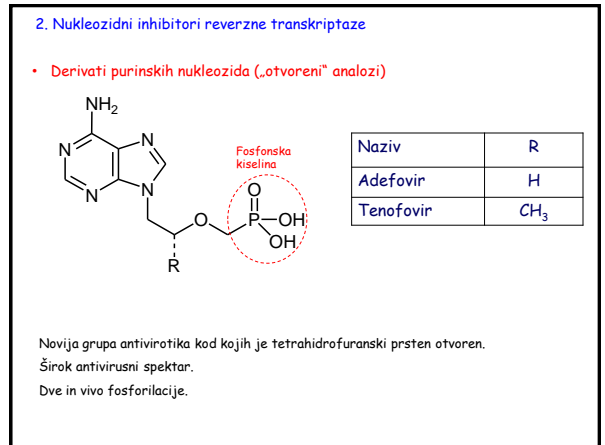
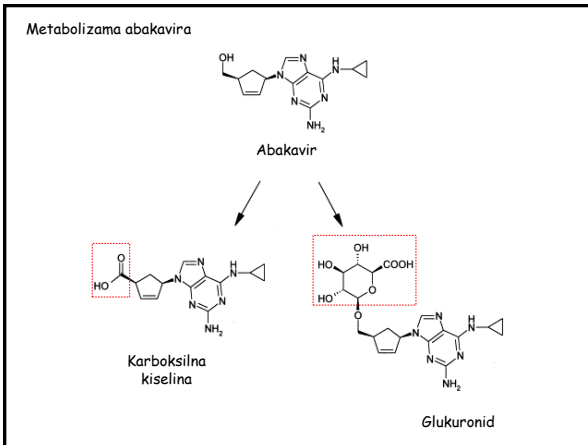
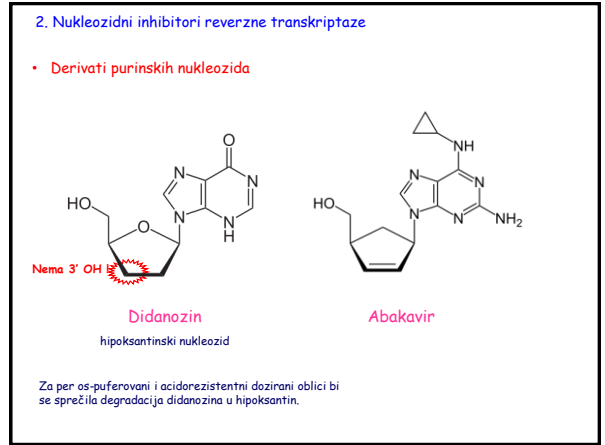
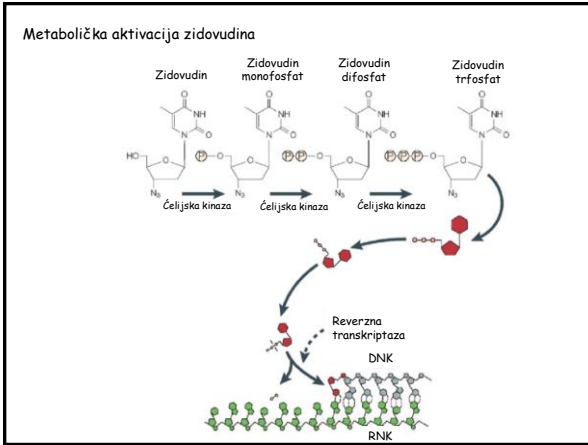
Zalcitabin
2',3'-dideoksicitidin

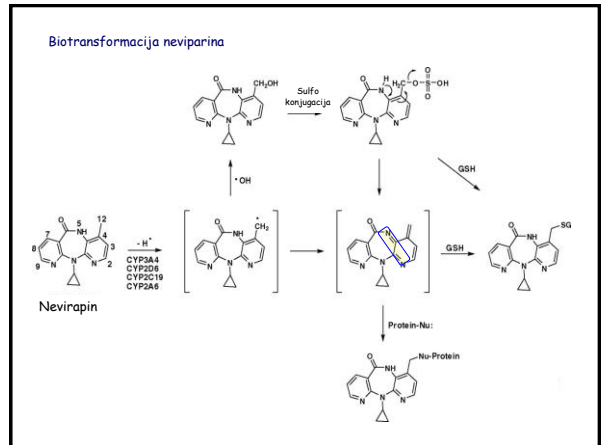
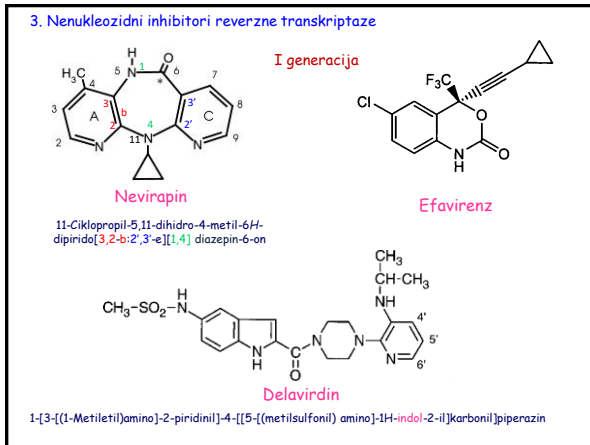
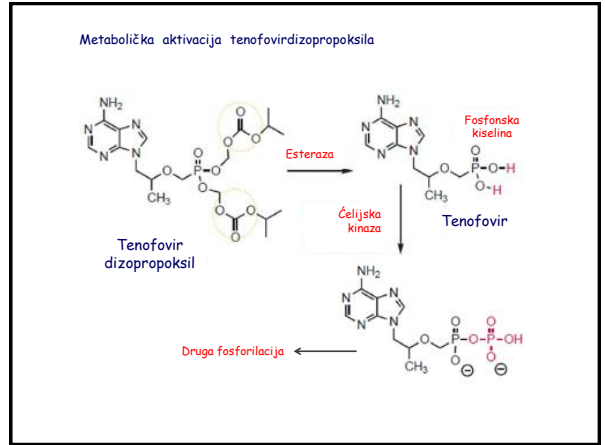
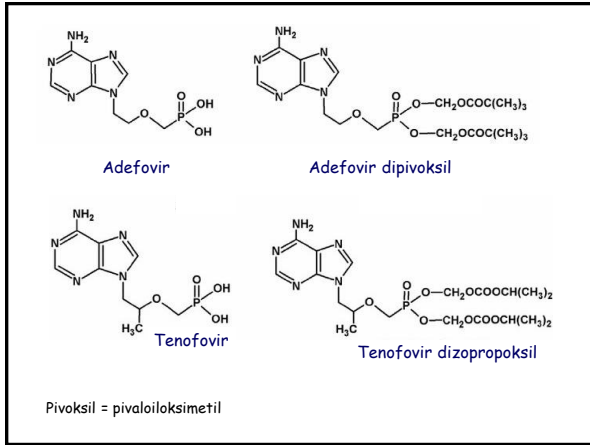


Stavudin
nezasićeni pirimidinski
nukleozid, der. timidina



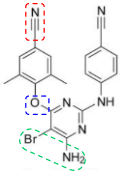
Lamivudin
(-)-2',3'-dideoksi-3'-
tiacitidin





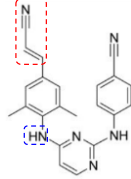
3. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

II generacija



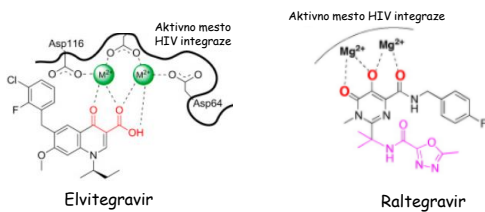
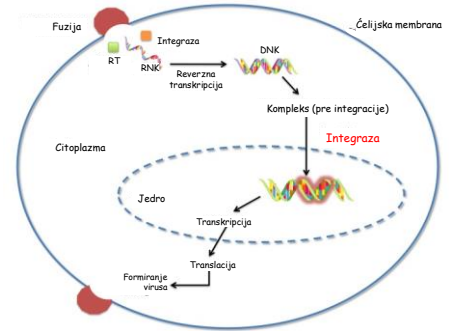
Etravirin

- derivati su dihidropirimidina
- veća konformaciona fleksibilnost
- hemijski analozi



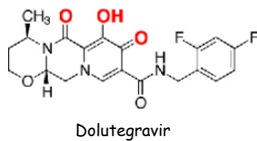
Rilpivirin

4. Inhibitori HIV-integaze



Elvitegravir

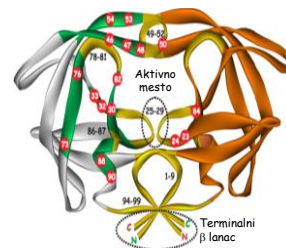
Raltegravir



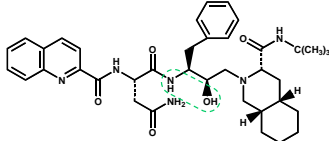
Dolutegravir

5. Inhibitori HIV-proteaze

- HIV-proteaza cepa poliproteine u male funkcionalne proteine koji su neophodni za sazrijevanje virusa.
- Za razliku od humanih proteaza koje su monomerni, HIV-proteaza je simetrični dimerni protein.
- HIV-proteaza se sastoji dva lanca od po 99 aminokiselina sa C-terminalnom sekvencom Asp²⁵-Thr²⁶-Gly²⁷ (aspartilproteaza). Dve Asp²⁵ rezidue služe kao katalitička mesta

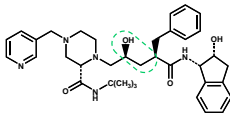


5. Inhibitori HIV-proteaze

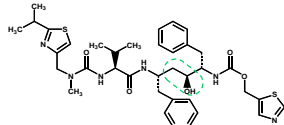


Sakvinavir

[3S-[2[1R*(R*),2S*],3a,4aD,8aD]]-N1[3-[3-[[[1,1-Dimetiletil]amino]karbonil] oktahidro-2(1H)-izohinolinil]-2-hidroksi-1-(fenilmetil)propil]-2-[(2-hinolinilkarbonil) amino]butandiamid



Indinavir



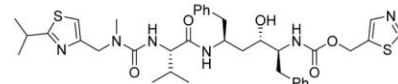
Ritonavir

Inhibitori HIV-proteaze su lipofilna jedinjenja, imaju malu bioraspodivnost i kratko biološko poluvreme eliminacije.

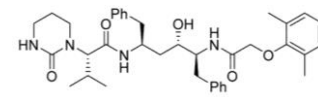
Predstavljaju disubstituisane analoge 2-aminoetanolu, pripadaju grupi peptidomimetika.

Osnovni ciljevi u razvoju novih inhibitora HIV-proteaze:

- da se poveća hidrofilitnost molekula (rastvorljivost u vodi),
- bioraspodivnost,
- metabolička stabilnost
- smanji molekulska masa i peptidni karakter inhibitora

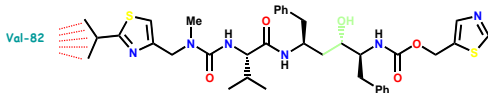


Ritonavir

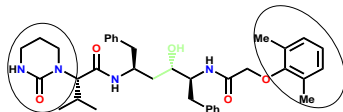


Lopinavir

Ritonavir i Lopinavir



Kada se ritonavir koristi sam u terapiji javlja se rezistencija. Rezistencija nastaje usled mutacije Val-82 (Val-82 ostvaruje hidrofobnu interakciju sa izopropil grupom ritonavira).



- Tiazolil grupa ritonavira je zamenjena cikličnom ureom što omogućava formiranje snažnih vodoničnih veza i kompenzuje gubitak hidrofobnih interakcija tiazolil grupe
- Ne stupa u interakciju sa Val-82 tako da ostvaruje aktivnost i kod ritonavir-rezistentnih sojeva HIV-a, kod kojih je došlo do mutacije na položaju 82.

ANTINEOPLASTICI

Lekovi koji se koriste u terapiji zloćudnih (malignih) tumora, odnosno neoplazmi.

Osnovne karakteristike tumorskog tkiva su: **hiperplazija, anaplazija i metastaza.**

Specifičnost u razvoju neoplazmi jeste **beznačajna uloga autoimunog sistema** (imunoglobulina, interleukina i drugih imunoloških faktora).

Za razliku od hemoterapije infektivnih oboljenja, hemoterapiju neoplazmi karakterišu **neselektivna toksičnost.**

Terapija malignih bolesti:

- primena hirurških metoda,
- primena jonizujućeg zračenja (radioterapije),
- primena hemoterapije (kod brzorastućih tumora),
- primena savremenih imunobioloških proizvoda

Faze u ćelijskom ciklusu

G1 faza, ćelija aktivno raste

S faza, sinteza DNK

G2 faza, priprema ćelije za deobu

M faza (mitoza), deoba ćelije na dve kćerke ćelije



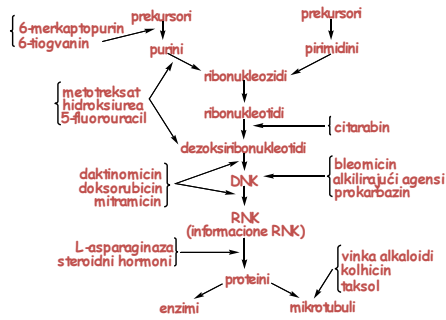
Antineoplastici specifični za određenu fazu ćelijskog ciklusa (npr. antimetaboliti deluju u S fazi; inhibitori mitoze deluju na ćelije u M fazi).

Antineoplastici koji nisu specifični za određenu fazu ćelijskog ciklusa i deluju toksično u svim fazama (npr. sredstva za alkilovanje DNK; većina antibiotika-antineoplastika).

Podela antineoplastika mehanizmu dejstva i poreklu:

- **alkilujućí agensi** (nitrogen mustardi, aziridini, epoksidi, derivati nitrozouree, hidrazini, kompleksi platine, α,β -nezasićeni ketoni i drugi),
- **antimetaboliti** (antagonisti folne kiseline, pirimidinskih i purinskih baza i drugi),
- **antibiotici** (bleomicin, antraciklini, mitomicin C i drugi),
- **alkaloidi** (vinka alkaloidi, kolhicin) i drugi biljni proizvodi (glikozidi),
- **steroidni** (glikokortikoidi i seksualni hormoni) i antihormoni,
- **ostali citostatici** (enzimi, imunobiološki preparati, interferoni i dr).

Ciljno mesto delovanja antineoplastika: DNK, RNK, prekursori, enzimi...

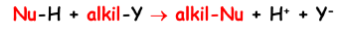


Istovremeno se koriste dva ili više hemoterapeutika i druge metode lečenja (hirurške metode i radioterapija).

Alkilujuči agensi

$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ Iperit, lost, senf gas

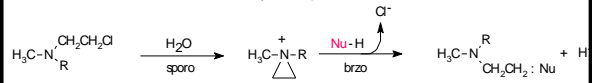
$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl}$ N-lost jedinjenja, nitrogen-mustard



Mehanizam alkilovanja

> Alkilujuči agensi koji deluju po *SN1* mehanizmu (alkil i aril nitrogen mustardi)

> Alkilujuči agensi koji deluju po *SN2* mehanizmu (epoksidi, aziridini, metansulfonati, derivati nitrozoureje i drugi)

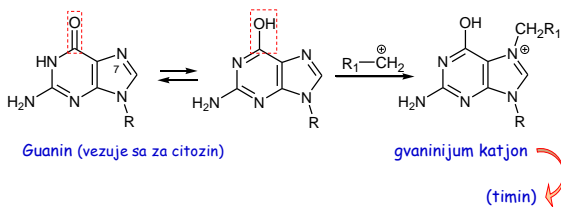


Aziridinijum jon (onijum jon)

tialna > amino > fosfatna > alkohalna funkcionalna grupa

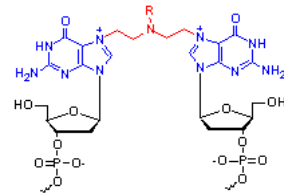
Stabilnost i brzina građenja elektrofila (intermedijernog onijum jona), određuje brzinu alkilovanja.

Alkiovanje na N7 položaju purinske baze gvanina.



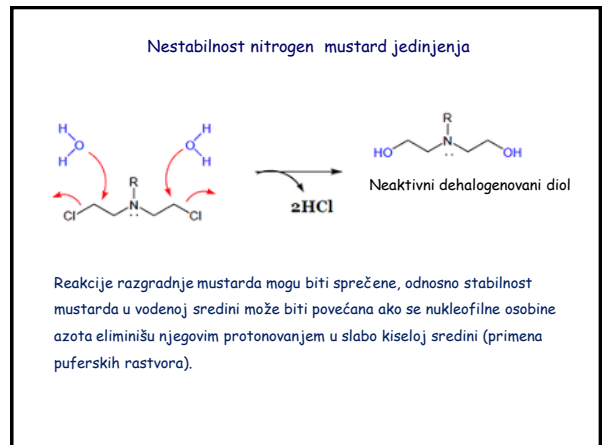
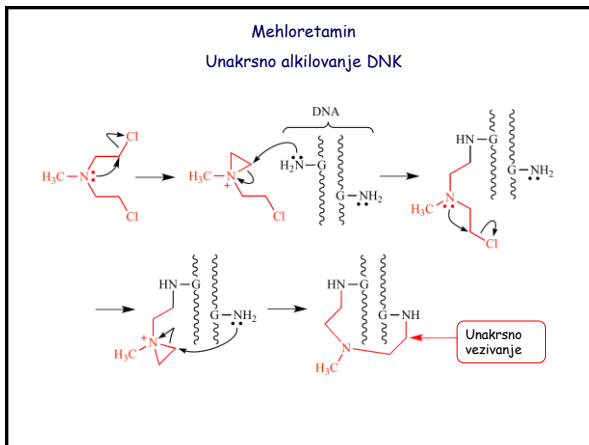
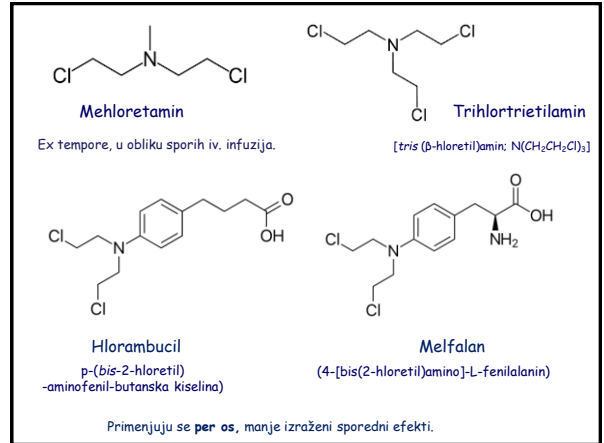
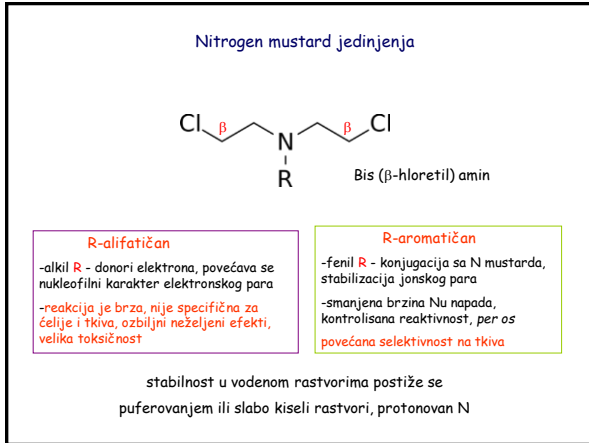
Većina alkilujućih supstanci je **bifunkcionalna**, odnosno ima dve reaktivne grupe za razdvajanje lanaca DNK!

Farmakofora- bis-β-hloretilamino grupe.



Alkilujuće supstance oštećuju i zdrava tkiva koja se sporije dele, ali su mnogo toksičnije za tkiva koja brzo proliferišu, odnosno imaju veći udeo ćelija koje su fazi deobe.

Alkilujuća sredstva su i neka nezasićena karbonilna jedinjenja, epoksidi i vicinalni dihalogenidi, α,β-nezasićeni ketoni...

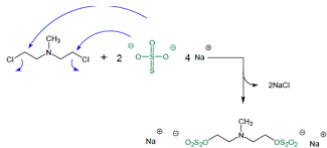


Primena mehloretamina

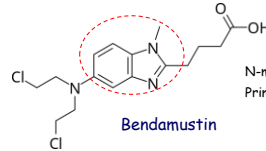
Mehloretamin (mustargen) je prvi korišćen alkilujućii agens u lečenju Hodgkinove bolesti. Veoma reaktivan, neselektivan, daje se intravenski, izaziva iritaciju na mestu primene.

U slučaju ekstravazacije (lek izlazi iz tumora u okolno tkivo), kao antidot koristi se natrijum-tiosulfat ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$).

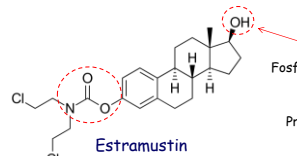
Natrijum-tiosulfat je snažan nukleofil koji reaguje sa elektrofilnim mestima mehloretamina i nastaje Na-tiosulfatniestar, rastvorljiv u vodi.



Nitrogen mustardi



N-metilbenzimidazolski analog hlorambucila. Primenjuje se isključivo intravenski.

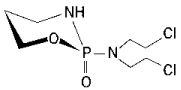


Fosfatni ester.

Pro dug, per os.

((17β)-estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol-3-[bis(2-hloretil) karbamat])

Ciklofosamid



(N,N-bis(2-hloretil)tetrahidro-2H-1,3,2-oksazafosforin-2-amin-2-oksid, monohidrat)

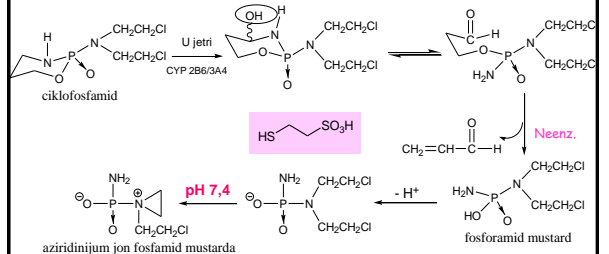
Diamid i ester. Horalan atom fosfora, stereospecifičan je u odnosu na biološku aktivnost (S stereozomer aktivniji).

Nukleofilnost azota je ublažena time što je deo fosforamidne grupe.

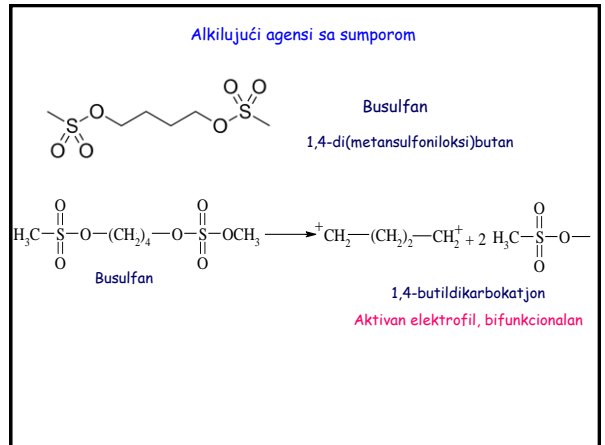
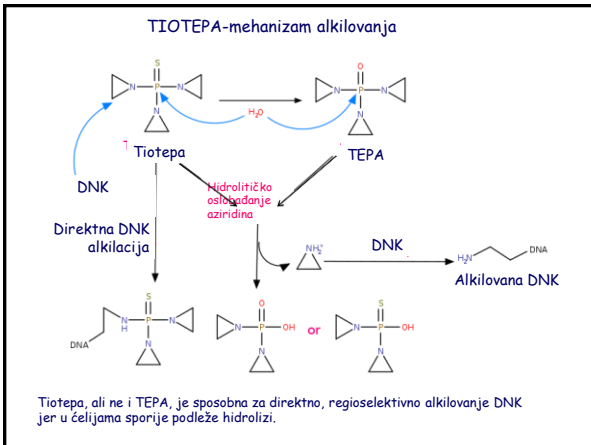
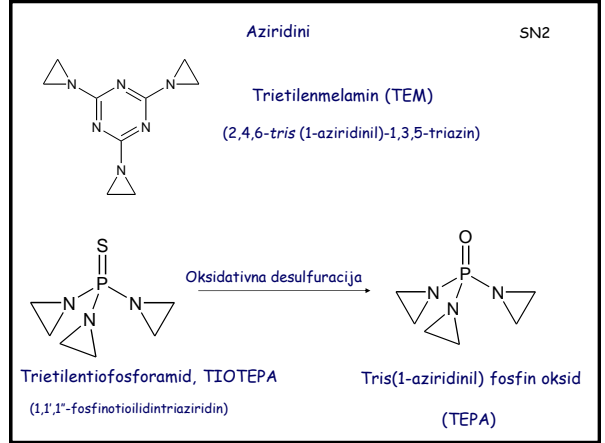
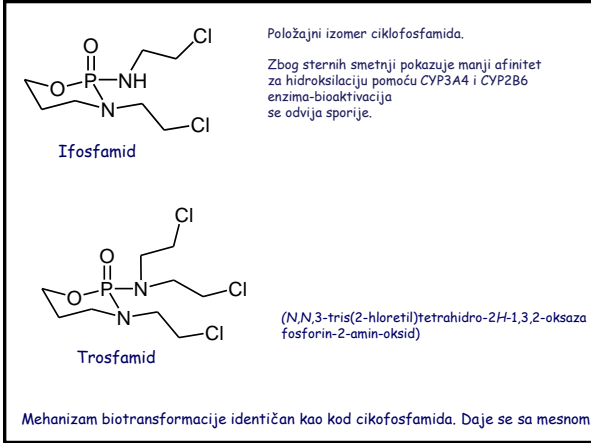
Pro drug, neophodna je aktivacija putem metaboličkih i neenzimskih procesa.

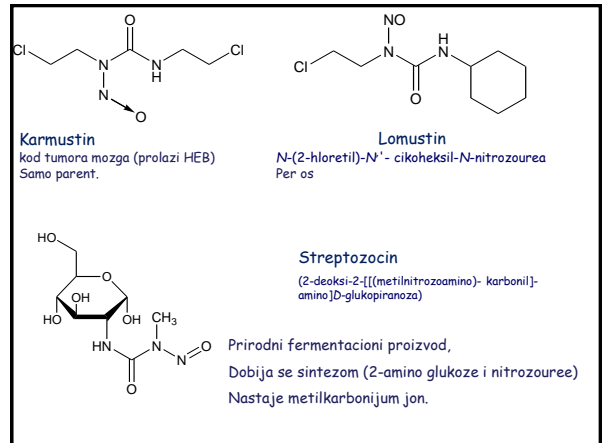
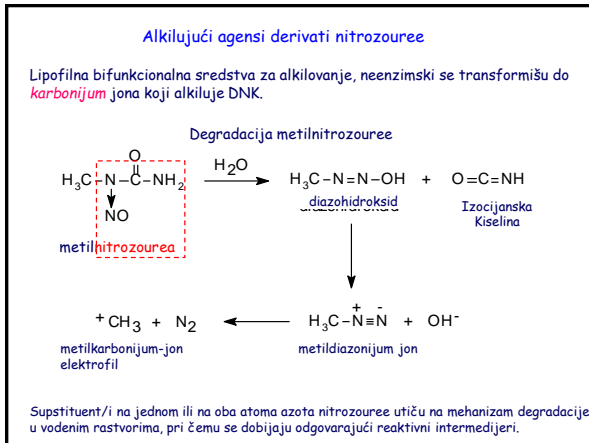
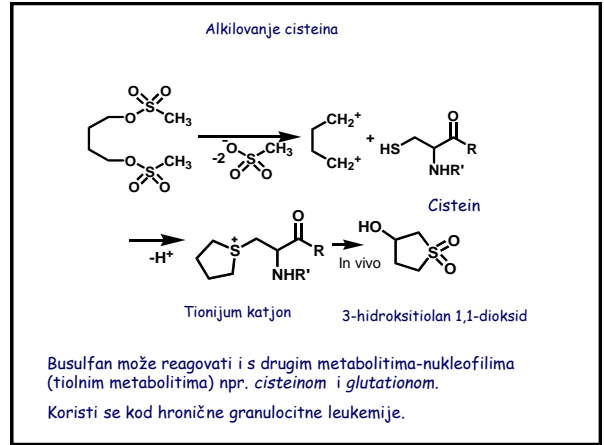
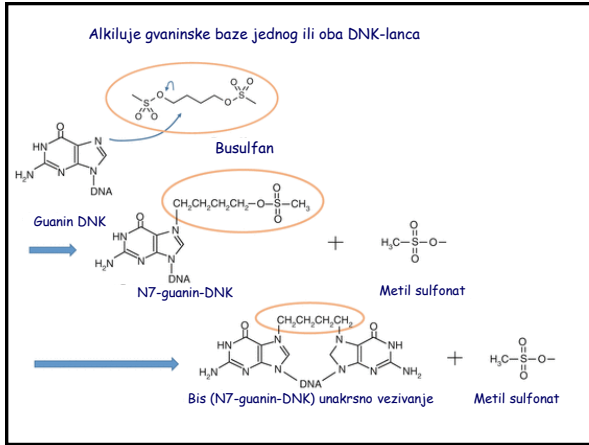


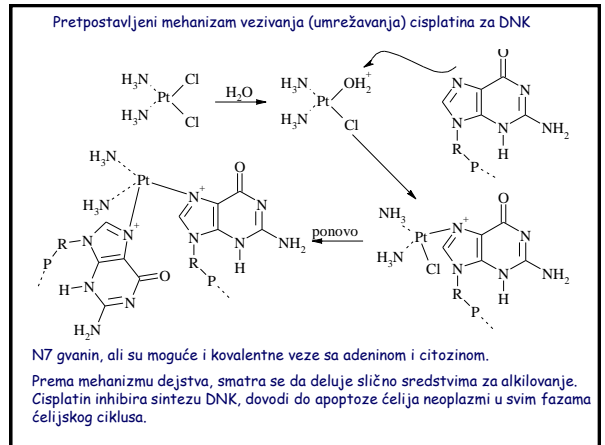
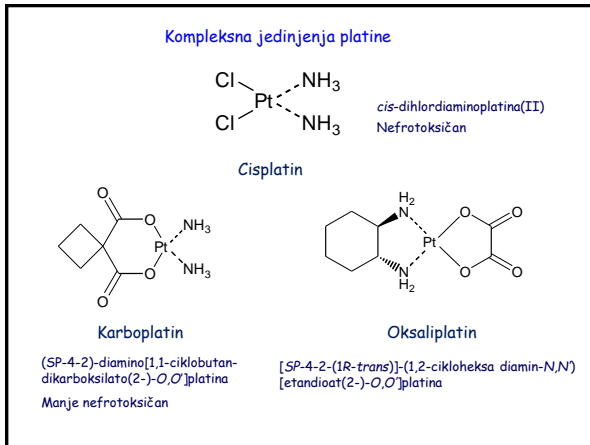
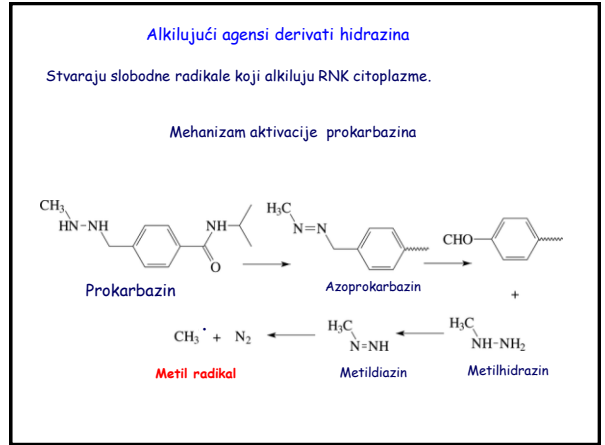
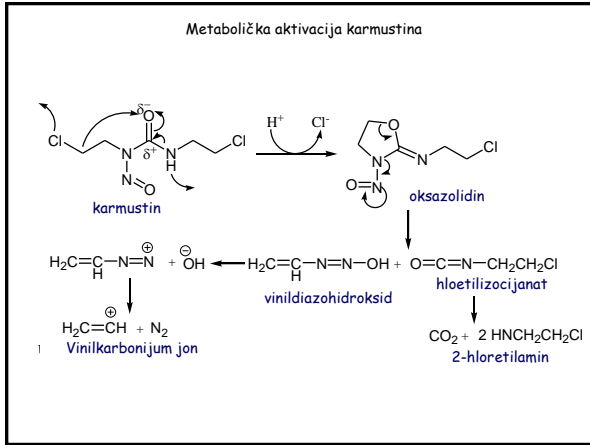
Biotransformacija i aktivacija ciklofosamida



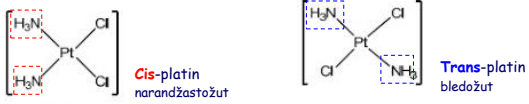
Mesna (natrijum-2-merkaptotansulfonat) - za detoksikaciju akroleina







Geometrijska izomerija cisplatina



Cis orijentacija je ključna za umrežavanje DNK (trans izomeri nisu terapijski aktivni).

Inaktivacija cisplatina sa Na-tiosulfatom



Da bi se izbegla nefrotoksičnost cisplatina, koristi se Na-tiosulfat (takođe se nakuplja u bubrenjnim tubulima) koji neutrališe aktivni oblik cisplatina u bubrezima. Reakcija cisplatina sa Na-tiosulfatom u serumu je mnogo manjeg značaja jer je lek vezan za serumске proteine.

ANTIMETABOLITI

➤ Derivati značajnih ćelijskih metabolita koji kompetitivno konkurišu prirodnim metabolitima u metaboličkim procesima ćelije. Deluju specifično, samo na određene faze ćelijskog ciklusa.

➤ **Supstitucija normalnog metabolita antimetabolitom** u biosredini dovodi do strukturnih promena proizvoda i biohemijskih osobina esencijalnih metabolita, značajnih za kompleksne ćelijske procese.

➤ **Kompetitivno vezivanje antimetabolita** umesto prirodnog metabolita (supstrata) za **aktivni centar enzima**, dovodi do promene aktivnosti enzima i njegove biohemijske uloge.

➤ **Privremeno zasedanje katalitičkog mesta** značajnih enzima,

➤ **Inaktivacija enzima.**

Podela antimetabolita koji imaju terapijsku primenu:

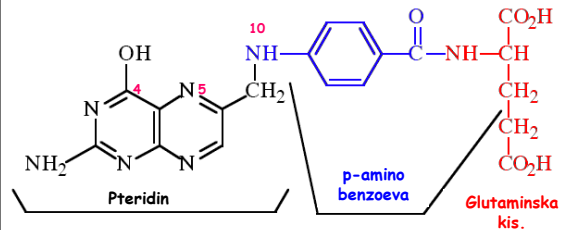
- antimetaboliti folne kiseline
- antimetaboliti pirimidinskih baza
- antimetaboliti purinskih baza

a) Antimetaboliti folne kiseline

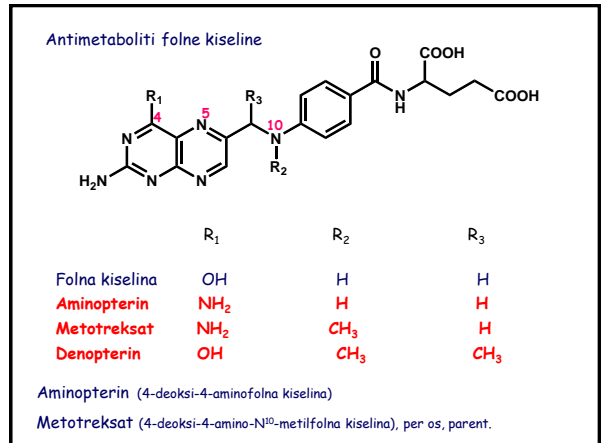
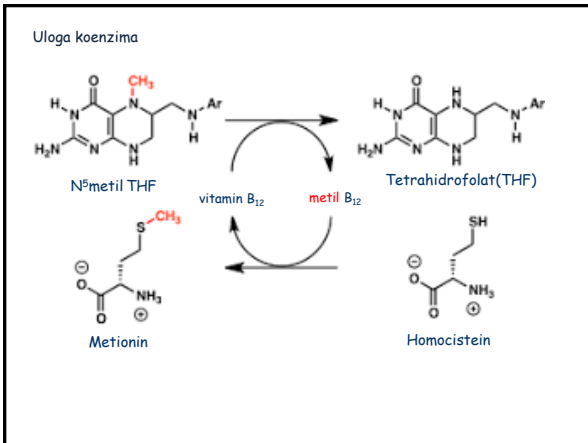
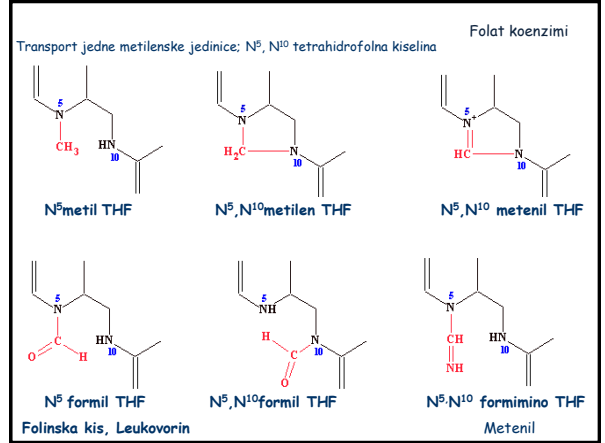
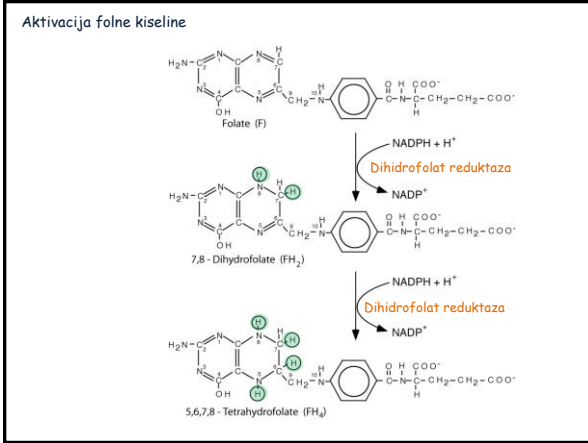
Najznačajnije metaboličke reakcije koje su zavisne od **aktivnih folata** kao koenzima su:

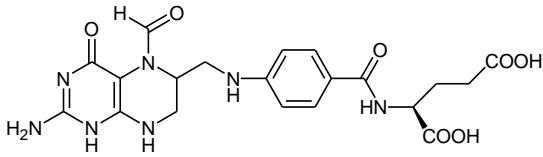
- ❑ biotransformacija *serina* u glicin (u prisustvu THFK),
- ❑ biosinteza *timina* (u prisustvu N⁵,N¹⁰ metilen-THFK),
- ❑ metabolizam *histidina* i biosinteza *glutaminske kiseline*,
- ❑ biosinteza purina (u prisustvu formil-THFK i hidroksimetil-THFK),
- ❑ biosinteza *holina*, *metionina*....

Struktura folne kiseline



[N(2-amino-4-hidroksi-6-pteridinilmetil)aminobenzoilglutaminska kiselina]



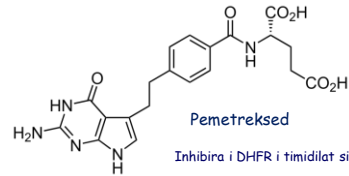


Folinska kiselina (Leukovorin)
(5-formil-5,6,7,8-tetrahydrofolna kiselina)

U prevenciji citotoksičnih efekata antimetabolita-derivata folne kiseline.

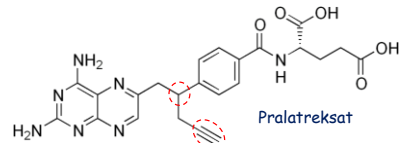
U slučaju trovanja metotreksatom, ali i u terapijskoj primeni većih doza metotreksata (štite se zdrave proliferativne ćelije, npr koštane srži koje se oporavljaju brže od tumorskih ćelija).

Noviji antimetaboliti folne kiseline



Pemetreksed

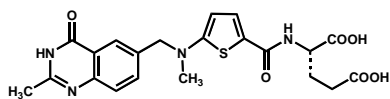
Inhibira i DHFR i timidilat sintazu



Pralatreksat

Inhibira DHFR

10-deaza analog metotreksata

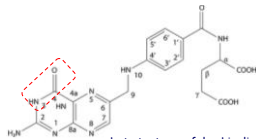


Raltitreksed

N(5-(((1,4-dihidro-2-metil-4-okso-6-hinazolil)metil)metilamino)2-tienil)karbonil L-glutaminska kiselina

Folatni inhibitor timidilat sintetaze.

Transformiše se u biosredini do aktivnih metabolita koji inhibiraju timidilat sintetazu.

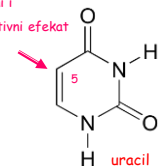


keto tautomer folne kiseline

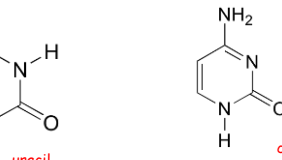
b) Antagonisti pirimidinskih baza

Pirimidinske baze:

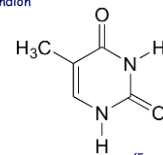
Sterni i
induktivni efekat



2,4(1H,3H)-pirimidindion

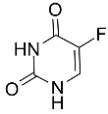


4-amino-2(1H)-pirimidindion



timin
(5-metil-2,4(1H,3H)-pirimidindion)

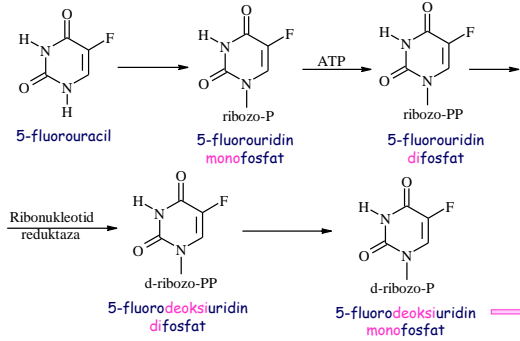
Antimetaboliti derivati uracila



5-fluorouracil (5-FU)

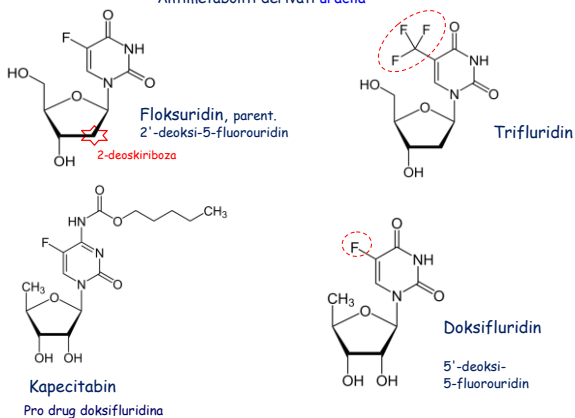
- Inhibira enzim timidilat sintazu i blokira reakciju građenja nukleotida timina (fenomen smrti bez timina).
- Atom fluora ima mali sterni uticaj ali (-I)-efektom pomera ravnotežu prema enolnom tautomenom obliku.
- Enolni oblik potencira kisele osobine vodonika i vezivanje za enzim.
- Pro drug, aktivira se metabolički.

Mehanizam aktivacije 5-fluorouracila

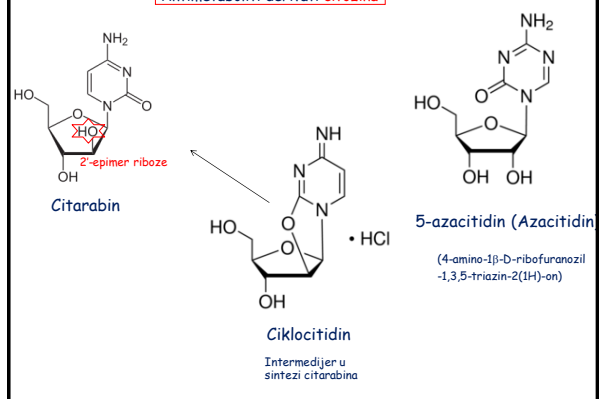


Kovalentno se vezuje sa enzimom **timidilat-sintetazom** i kofaktorom folatom i tako blokira reakciju građenja nukleotida **timina**.

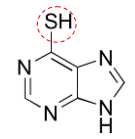
Antimetaboliti derivati uracila



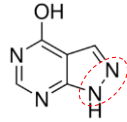
Antimetaboliti derivati citozina



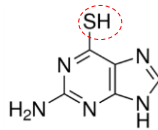
c) Antagonisti purinskih baza



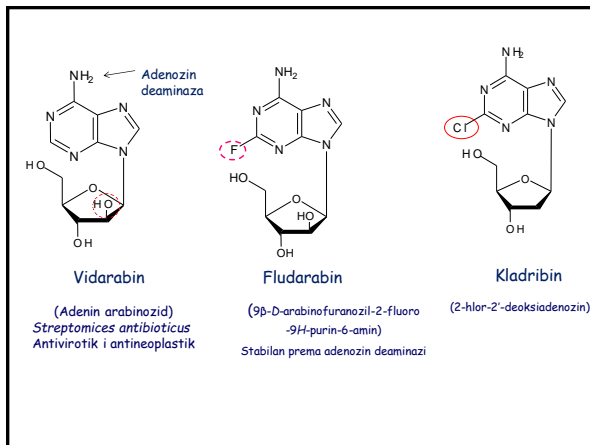
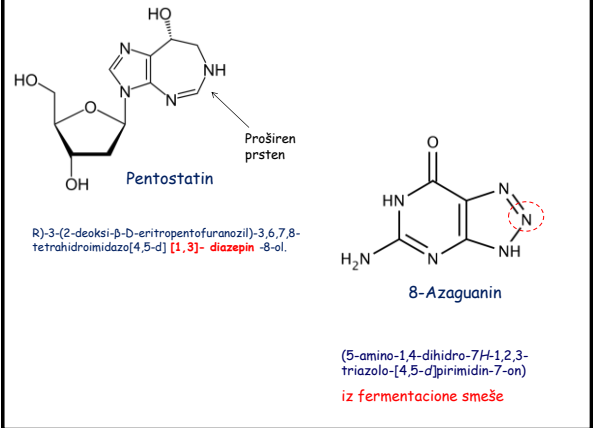
Merkaptopurin
(6-mercaptapurin)
Tion-tiol



Alopurinol
(1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin)
6 amino grupa analoga adenina
zamenjena sa 6 hidroksi



Tiogvanin



Antibiotici antineoplastici

Bleomicini, aktinomocini, antraciklini, mitomicini.

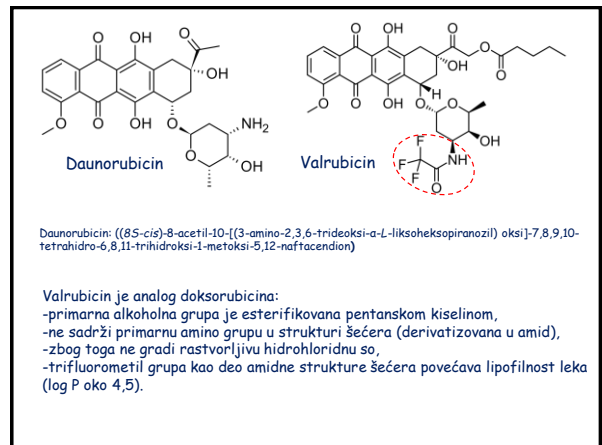
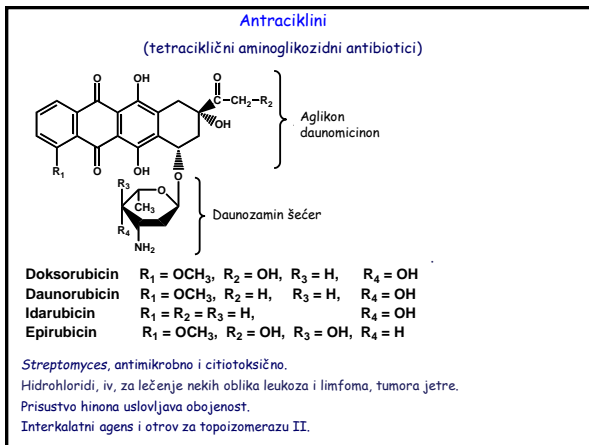
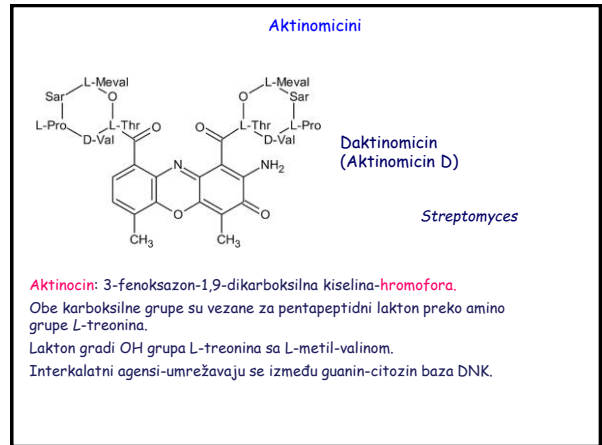
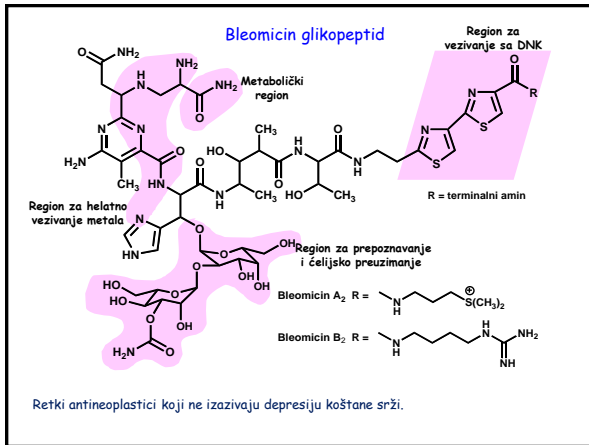
Bleomicini su smeša strukturno sličnih jedinjenja.

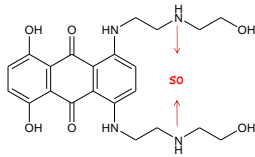
Pripadaju prirodnim proizvodima iz grupe **glikopeptida** sa veoma izraženim citotoksičnim efektom.

Nalaze su u obliku **bakarnih helatnih kompleksa**.

Slobodan antibiotik (bez prisustva bakra) je manje toksičan, i kao takav ulazi u sastav farmaceutskih proizvoda.

U biosredini bleomicin sa Fe(II)-jonom gradi helatne komplekse tetraedarske strukture.





Mitoxantron

1,4-dihidroksi-5,8-bis((2-(2-hidroksietil)amino)etil)amino) 9,10-antracendion

- pojednostavljen je sintetski analog antraciklina (triciklični)
- ne sadrže šećer
- meh. dejstva sličan doksorubicinu (interkalatni agens, interakcija sa topoizomerazom)
- metaboliše reakcijama dealkilacije (nastaje primarni amin), deaminacije (aldehid), oksidacije do karboksilne grupe.

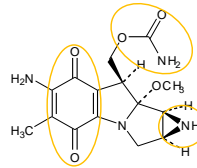
Mitomicini

Smeša strukturno sličnih antibiotika izolovanih iz fermentacione smeše *Streptomyces caespitosus* (griseovinaceus).

Hinon, karbamat i aziridinska struktura-odgovorne za antineoplastičnu aktivnost.

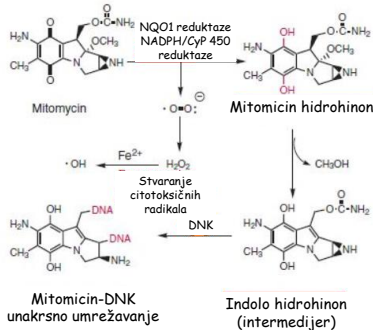
Redukcijom u slabo kiseloj sredini do odgovarajućeg hidrohina dobija se indolohidrohinon, koji je bifunkcionalni alkilujućii agens.

Kristali su obojeni intenzivnom crvenoljubičastom bojom. Mitomicini su nestabilni u jako kiseloj i baznoj sredini.

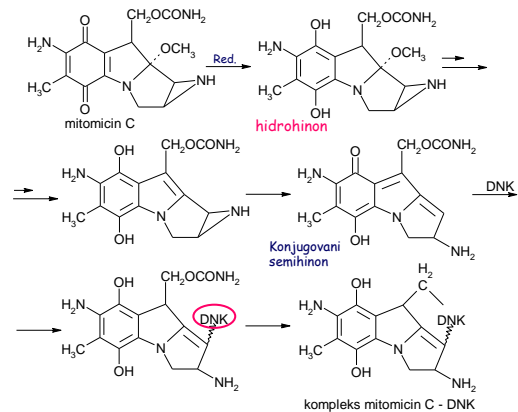


Mitomicin C

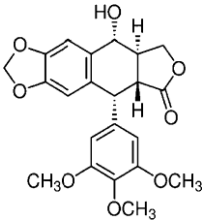
Metabolička aktivacija mitomicina



Umrežavanje i alkilovanje DNK mitomicinom C



Biljni proizvodi



Podofilotaksin

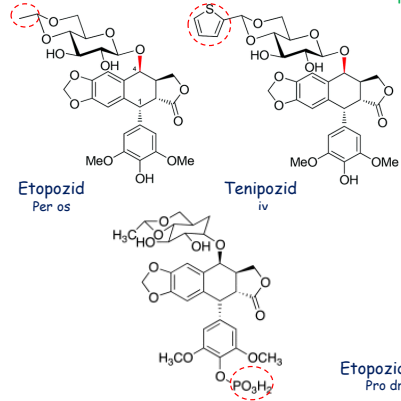
[5*R*-(5*a*,5*a**b*,8*a*,9*a*)]-5,8,8*a*,9-tetrahydro-9-hidroksi-5-(3,4,5-trimetoksifenil)furo [3',4':6,7] nafto[2,3-*d*]-1,3-dioksol-6-(5*aH*)-on

Prirodni proizvod, izolovan je iz rizoma severnoameričke biljne vrste *Podophyllum*, za sintezu *etopozida* i *tenipozida*.

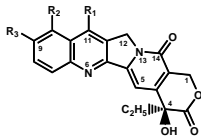
Otrov za topozimerazu II.

Polimorfizam, lipofilan, nestabilan u baznoj sredini.

Otrovi topozimeraze

Etopozid
Per osTenipozid
ivEtopozid fosfat
Pro drug, iv

Kamptotecini-inhibitori topozimeraze I



Kamptotecin $R_1 = R_2 = R_3 = H$

Topotekan $R_1 = H, R_2 = -CH_2N(CH_3)_2, R_3 = OH$

Irinotekan $R_1 = -C_2H_5, R_2 = H, R_3 =$

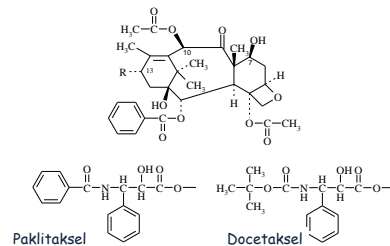
-**kamptotecin**: hinolinski derivati, izolovan iz kineskog drveta *Camptotheca* sp.

-inhibitori enzima topozimeraze I

-**irinotekan** polusintetski derivat, ester kamptotecina

hidroliza estera u biosredini - aktivan metabolit

Inhibitori mitoze -taksoli



Paclitaxel

Docetaxel

-inhibira deobu mitotskog vretena

-izrazito lipofilne osobine

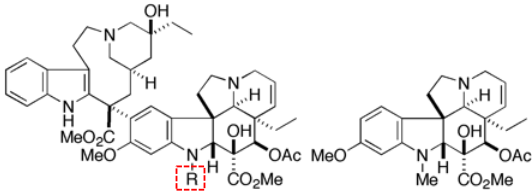
-infuzija u hidrogenizovanom ricinusovom ulju

-kancer jajnika, metastatskog kancera dojke, nekih kancera pluća

-kombinacija sa doksorubicinom, cisplatinom

Inhibitori mitoze -vinka alkaloidi

Izolovani iz biljke zimzelen.
Inhibitori su mitoze, zaustavljaju čel. ciklus u M fazi.
Strukturno slična jedinjenja kompleksne strukture.

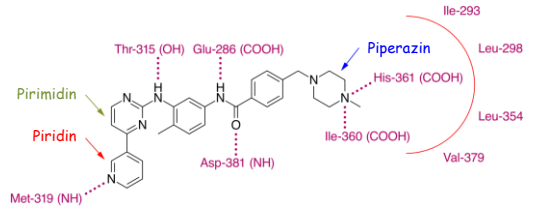


R=CH₃ (+) vinblastin
R=CHO (+) vinkristin

(-) vindolin

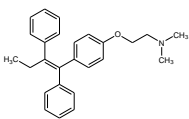
Inhibitori tirozin kinaze

TK prenose fosfatne grupe sa ATPa, na fenolne grupe tirozinskih rezidua.
Imatinib (mezilat) - prvi inhibitor tirozin kinaze.
Inhibitori su dizajnirani tako da mogu selektivno da se vežu za enzim.



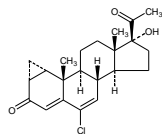
Hormoni

Terapijski značaj u lečenju nekih *hormon-zavisnih* neoplazmi.



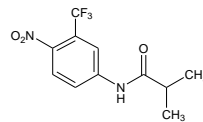
Tamoksifen (Z)

antiestrogen koji se primenjuje u lečenju raka dojke žena u postmenopauzi.

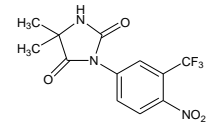


Ciproteron

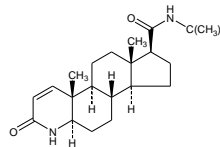
Antiandrogen



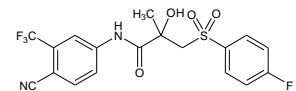
Flutamid



Nilutamid



Finasterid



Bikalutamid