



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ**  
**ФАКУЛТЕТ „ФАРМАЦИЯ“**

---

**ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ**

**Лекция № 27**

**АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ  
ЛЕКАРСТВА**

**Проф. Пламен Пейков, дф**

# АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ И ИМУНОМОДУЛИРАЩИ L

## ЦИТОСТАТИЦИ L01

### АЛКИЛИРАЩИ

### АНТИМЕТАБОЛИТИ

### РАСТИТЕЛНИ АЛКАЛОИДИ И

### ДРУГИ ПРИРОДНИ ПРОДУКТИ

### ЦИТОТОКСИЧНИ АНТИБИОТИЦИ

### ДРУГИ ЦИТОСТАТИЦИ:

### СЪЕДИНЕНИЯ НА ПЛАТИНАТА;

### ХОРМОНИ; ХОРМОНОАКТИВНИ И

### АНТИ-ХОРМОНОАКТИВНИ

### (ХОРМОНИ АНТАГОНИСТИ)

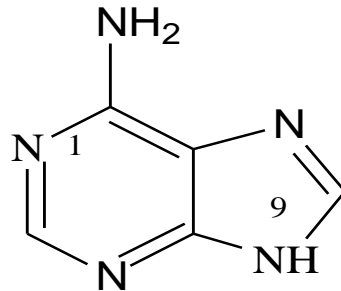
# Основни понятия

## Структура на DNA

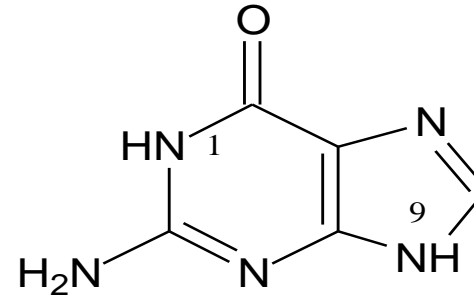
**Първична структура:** нуклеозид-два компонента – **деокси(дезокси)рибоза** и **база**; четири нуклеозида – **деоксиаденозин, деоксигуанозин, деоксицитидин, деокситимидин.**

# Четири бази на нуклеозиди

Adenine

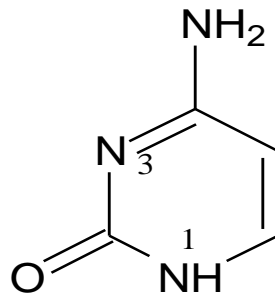


Guanine

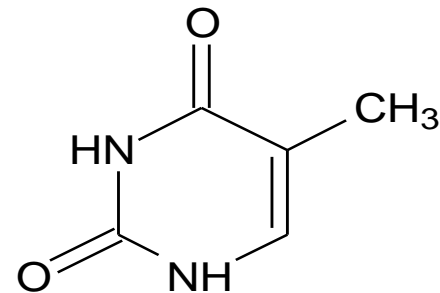


Purines

Cytosine



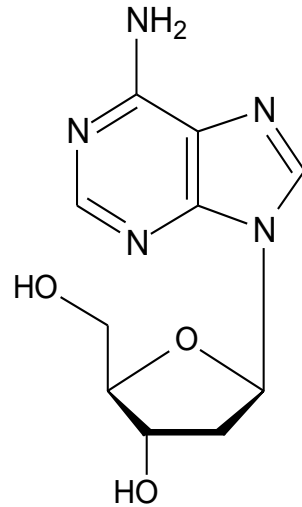
Thymine



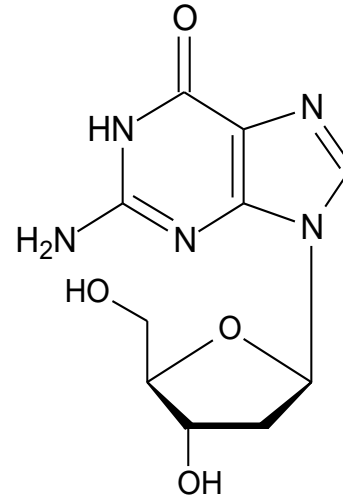
Pyrimidines

# DNA - нуклеозиди

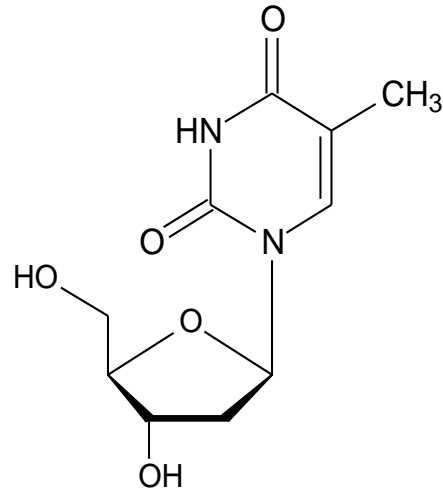
Deoxyadenosine



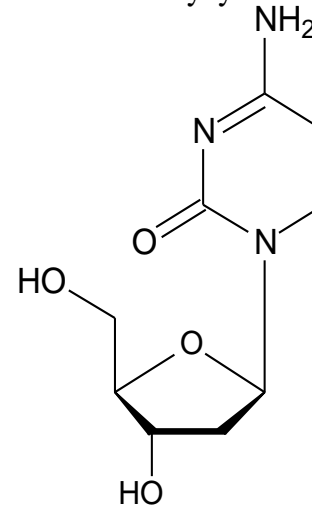
Deoxyguanosine



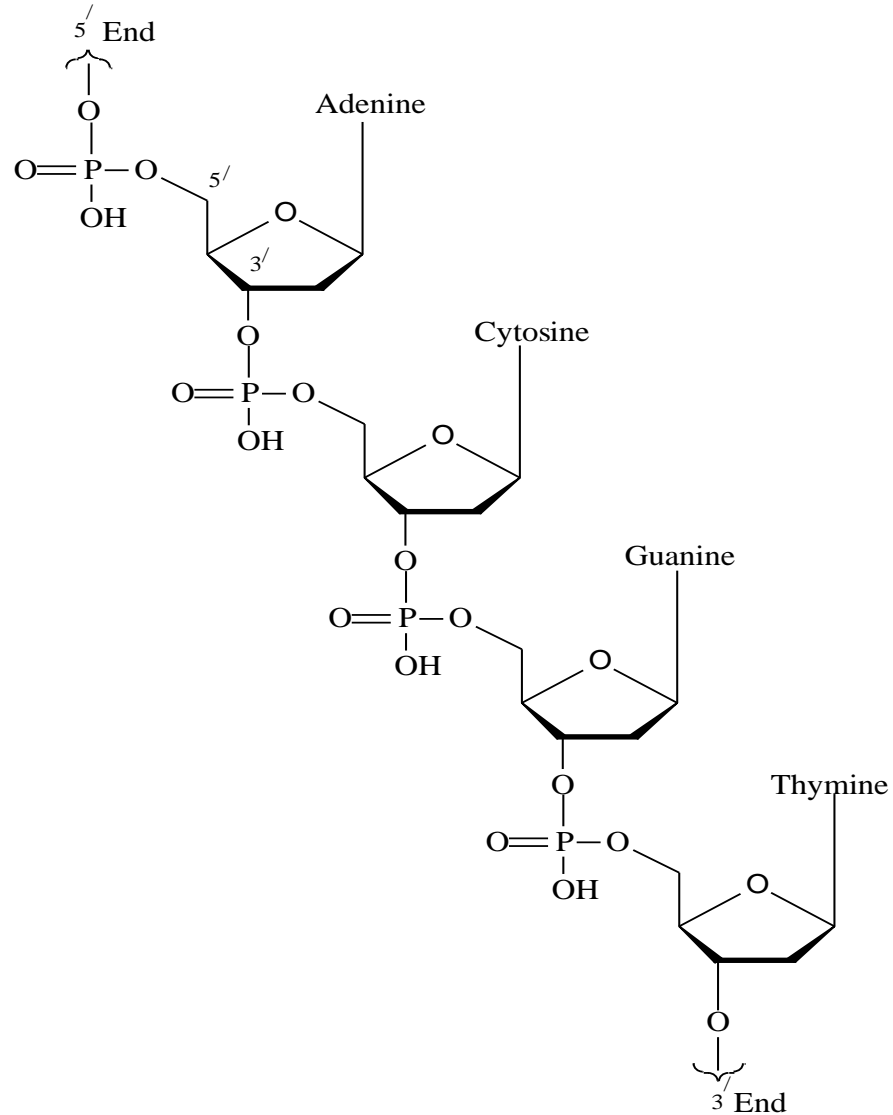
Deoxythymidine



Deoxycytidine



# Свързване на нуклеозидите чрез фосфатни групи



Вторична структура – от две DNA вериги  
(връзки между базите).

Третична структура – често е игнорирана,  
но е важна за действието на  
антибактериалните хинолони. Те  
инхибират бактериалната DNA спирала.

Раковите тумори се характеризират с клетъчно деление, което не се контролира, както е в нормалната тъкан. "Нормалната" клетка спира да се дели, когато влезе в контакт с подобни клетки, механизъм, известен като инхибиране на контакта. Раковите клетки губят тази способност. При раковите клетки **няма контрол и ограничаване на деленето на клетките.**

Процесът на клетъчно делене, независимо дали е нормален или раков, протича през клетъчния цикъл. Клетъчният цикъл преминава от фазата на покой, през активни фази на растеж и след това към митоза (деление).



Способността на химиотерапията да убива раковите клетки зависи от способността ѝ да спира клетъчното делене. Обикновено лекарствата действат, като увреждат РНК или ДНК, което казва на клетката как да се копира при разделяне. Ако клетките не могат да се разделят, те умират.

Лекарствата за химиотерапия, които засягат клетките само когато се делят, се наричат **специфични за клетъчния цикъл**. Лекарствата за химиотерапия, които засягат клетките, когато са в покой, се наричат **неспецифични за клетъчния цикъл**. Графикът на химиотерапията се определя въз основа на типа клетки, скоростта, с която се делят, и времето, в което дадено лекарство е вероятно да бъде ефективно. **Ето защо химиотерапията обикновено се прилага на цикли.**

Химиотерапията е най-ефективна при убиване на клетки, които бързо се делят. За съжаление химиотерапията не знае разликата между раковите клетки и нормалните клетки. "Нормалните" клетки ще растат обратно и ще бъдат здрави, но междувременно се появяват странични ефекти. "Нормалните" клетки, най-често засегнати от химиотерапията, са кръвните клетки, клетките в устата, стомаха и червата и космените фоликули; което води до ниска кръвна картина, язви в устата, гадене, диария и / или косопад.

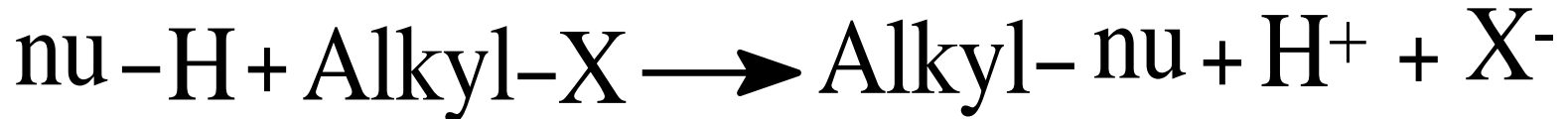
# Лекарства с действие върху **DNC**

## Класификация

1. Вмъкващи се цитостатични агенти: противотуморни антибиотици.
2. Алкилиращи агенти (електрофилни съединения).
3. “Режещи” веригата (Bleomycin).

# Алкилираци:

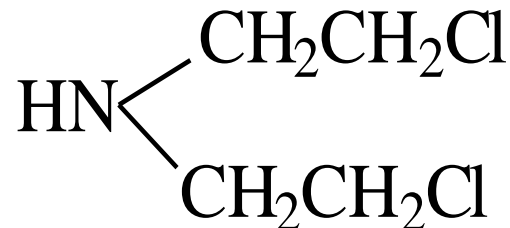
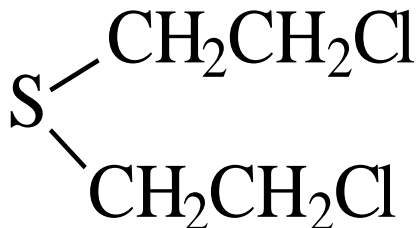
електрофилни с-я, кито реагират с нуклеофили, като формират здрави ковалентни връзки.



Има няколко нуклеофилни групи в DNS, особено **N7 на гуанина**.

Реакция на заместване: нуклеофилният агент от биополимера измества напускащата група от алкилирацията агент.

## 1. Бис-бета-хлоретиламини



**Алкилиращите агенти** са наречени така, поради способността им да добавят алкилови групи към много електроотрицателни структури при условия, присъстващи в клетките. Те спират растежа на тумора чрез кръстосано свързване на гуанинови бази в ДНК двойни спирални нишки - директно атакуващи ДНК. Това прави нишките да не могат да се разгънат и отделят. Тъй като това е необходимо при репликацията на ДНК, клетките вече не могат да се делят.

Алкилиращите агенти са неспецифични за клетъчния цикъл. Алкилиращите агенти работят по различни механизми, всички от които постигат един и същ краен резултат - нарушаване на функцията на ДНК и смърт на клетките.

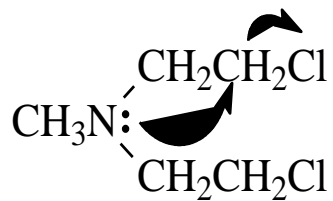
Алкилиращите агенти работят по три различни механизма:

- 1) прикрепване на алкилови групи към ДНК бази, в резултат на което ДНК се раздробява чрез ензими при опитите им да заменят алкилираните бази, предотвратявайки синтеза на ДНК и транскрипцията на РНК от засегнатата ДНК;
- 2) ДНК увреждане чрез образуване на кръстосани връзки (връзки между атомите в ДНК), което не позволява отделяне на ДНК за синтез или транскрипция;
- 3) индуциране на неправилно сдвояване на нуклеотидите, водещо до мутации.

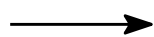
# Скорост на реакцията

Зависи от нуклеофилността на N, S, O-атоми, която се увеличава, ако нуклеофилът е йонизиран.

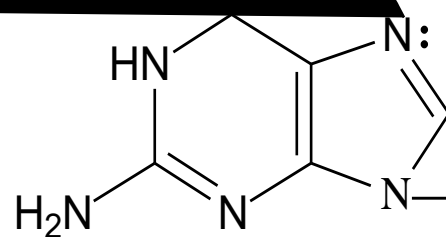
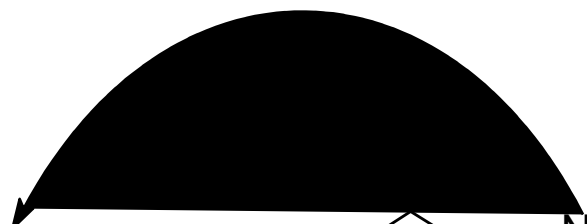
Зависи и от структурата на алкилиращия агент. Напускащата група да е с **-I** ефект, ако е протонирана – по-лесно протича, както и ако се отделя като стабилен анион.



Mechlorethamine



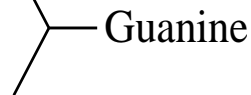
Aziridinium ion



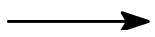
Guanine



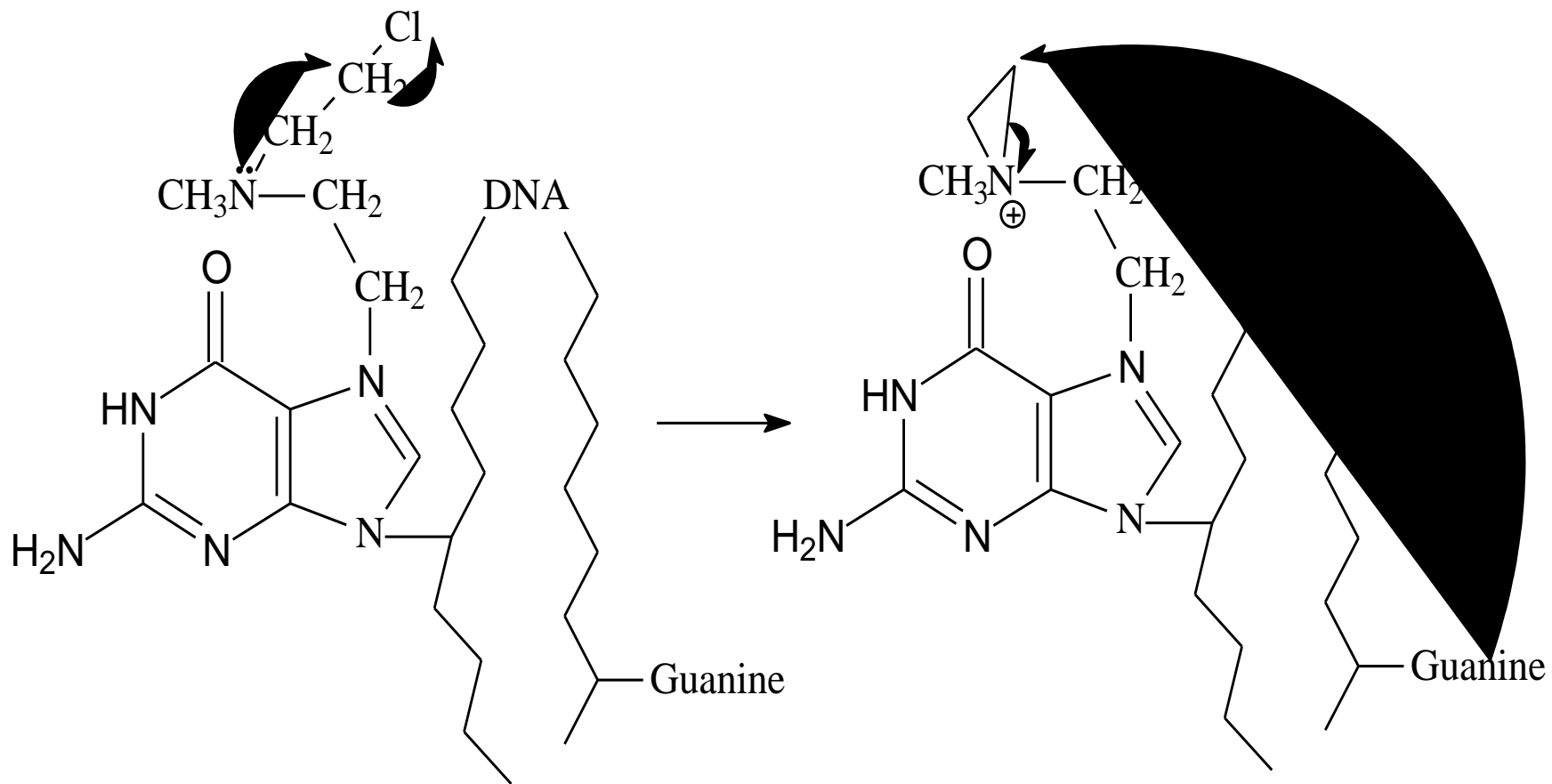
DNA

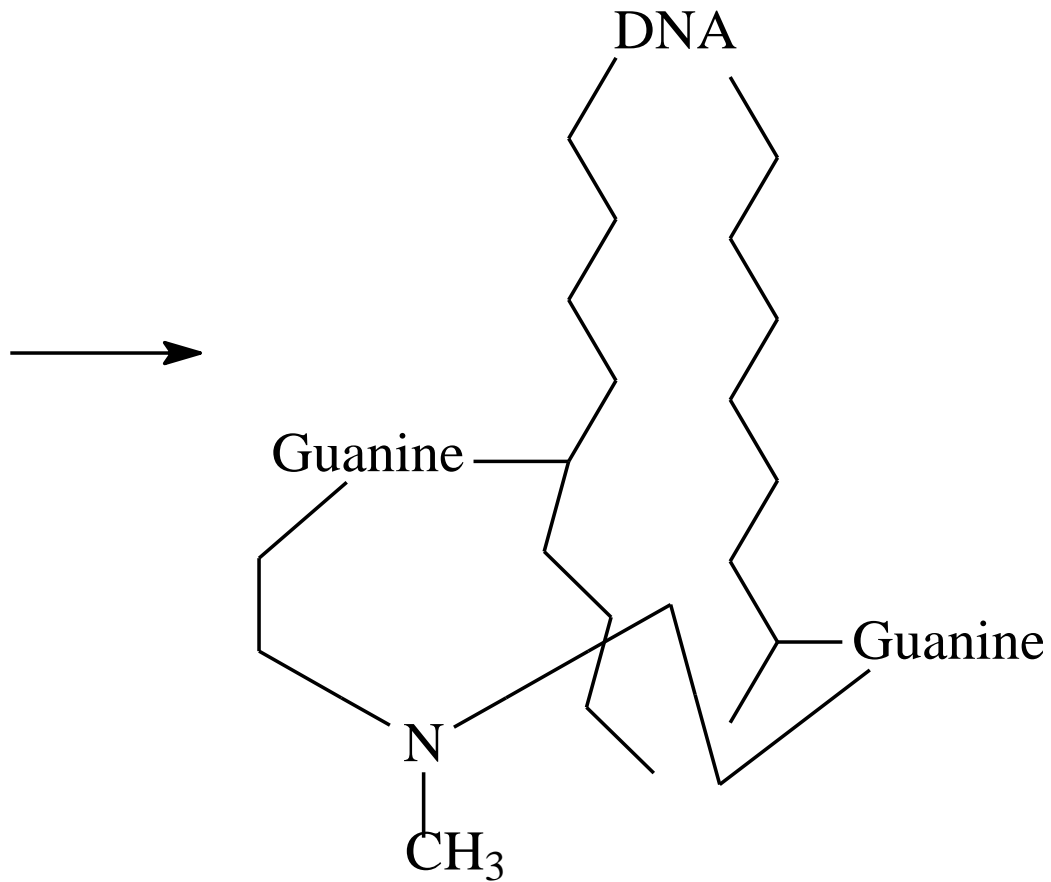


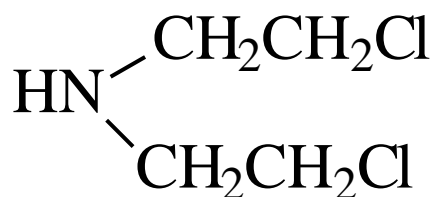
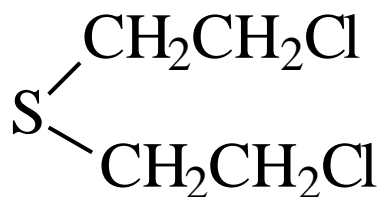
Guanine







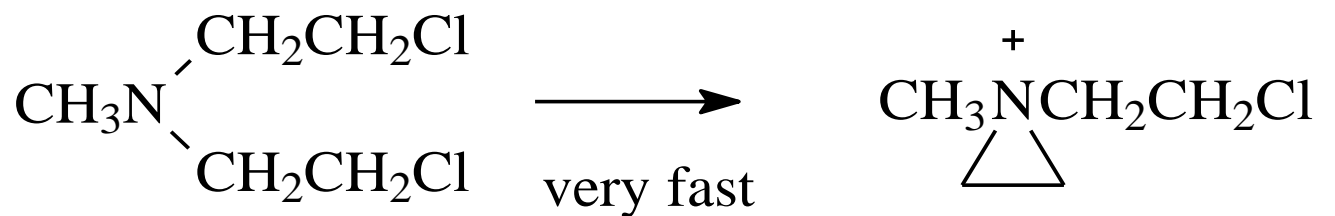




19 в. Токсичен ефект на S-иприт и азиридина при животни.

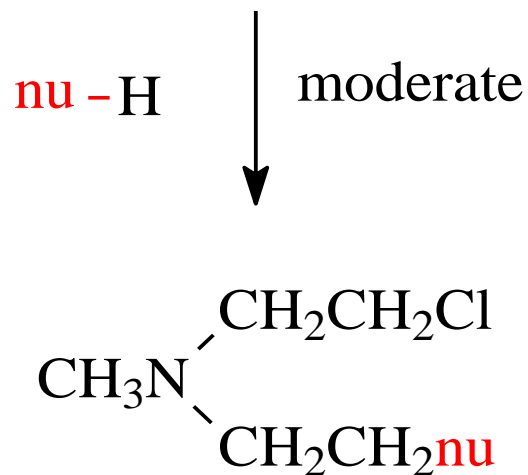
S-иприт е активен при някои тумори при животни,  
но е твърде неспецифичен.

N-иприт е синтезиран през II световна война, и е по-нетоксичен  
и е по-селективен.

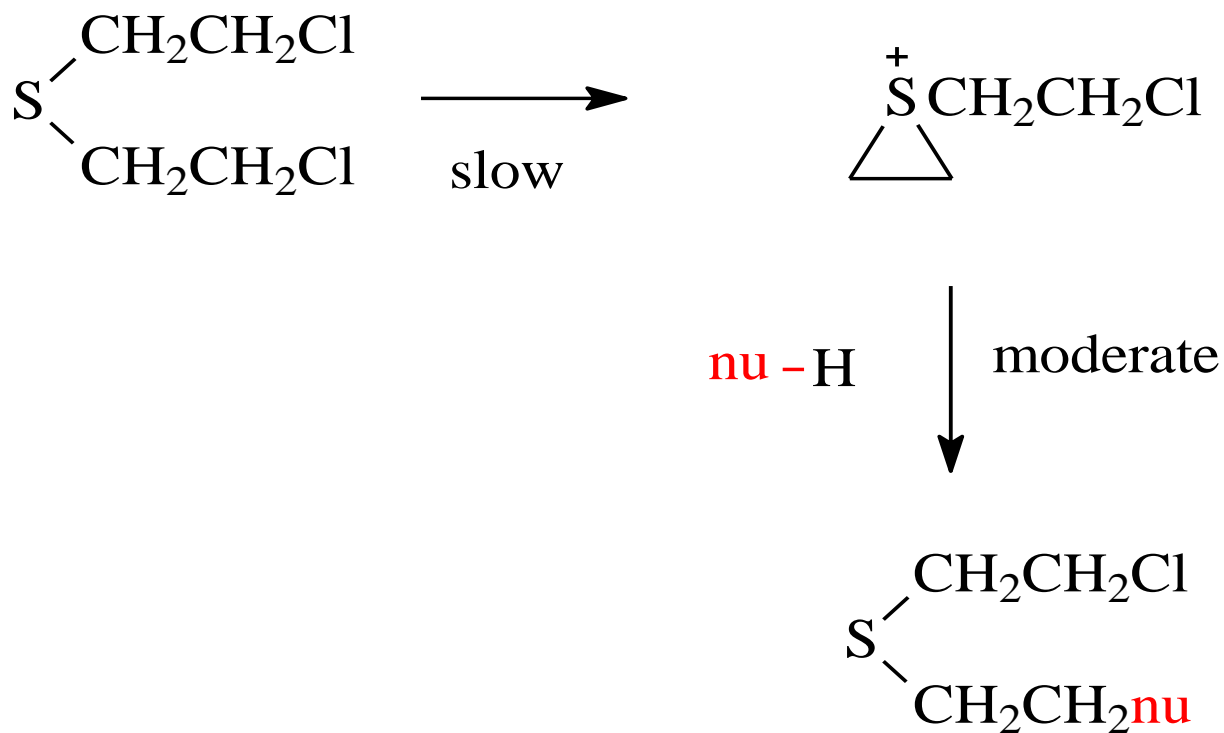


Mechlorethamine

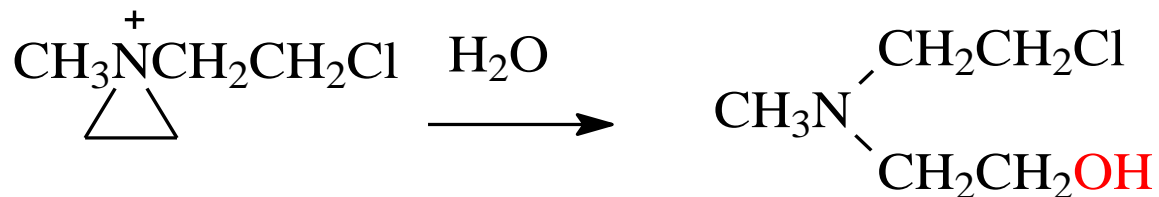
Първият алкилиращ агент, 1942 г.



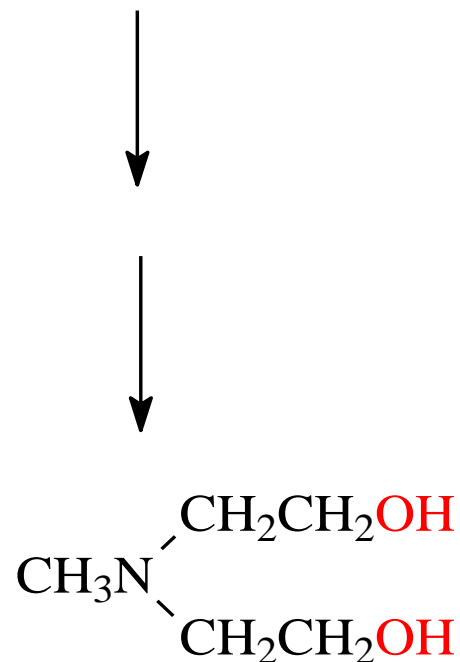
Реакцията с биополимера е по-бавна и тя определя скоростта.



Образуването на еписулфониевия йон е по-бавния етап.



Арилзаместените N-иприти са относително стабилни (Chlorambucil) по отношение формирането на азиридиновия йон и лекарствени форми.



# Melphalan (Sarcolysine)

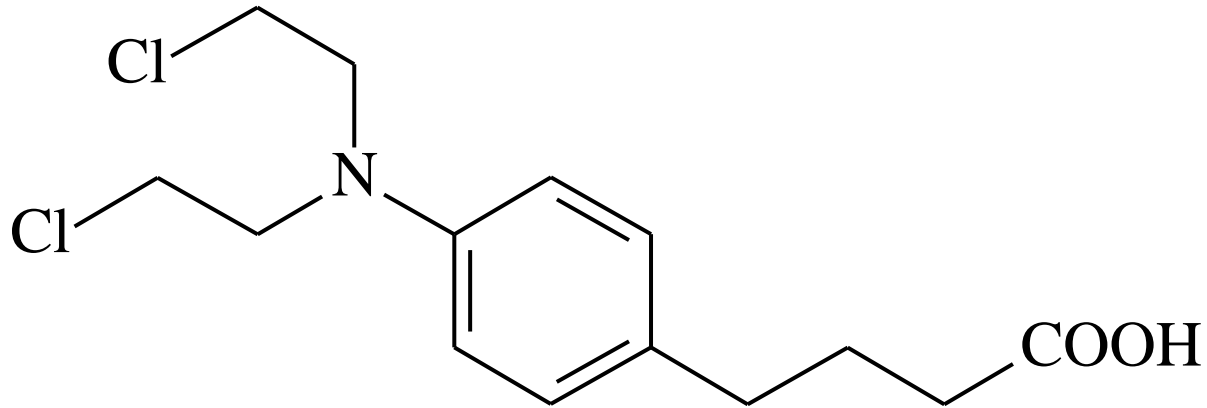
Melphalan hydrochloride инъекционная форма



4-[бис(2-хлороэтил)амино]-L-фенилаланин

BP 2007 4-bis(2-chloroethyl)amino-L-phenylalanine

# Chlorambucil



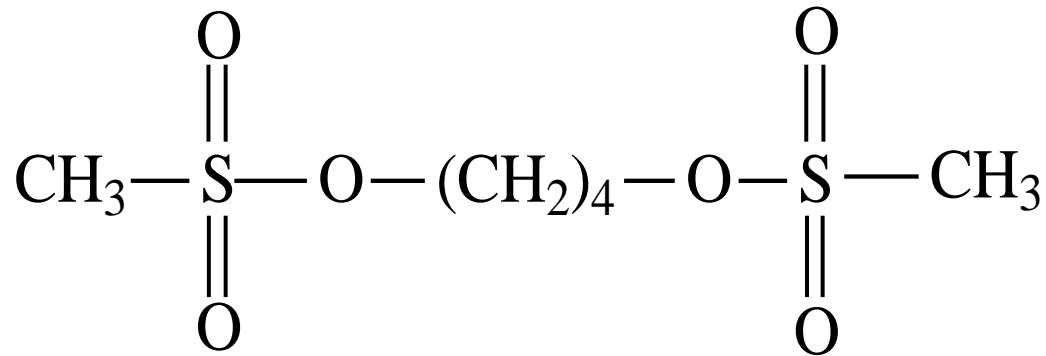
4-[бис(2-хлороетил)амино]бензенбутанова киселина

*Ph Eur* 4,4-[di(2-chloroethyl)amino]phenylbutyric acid



## 2. Алкилсулфонати Busulfan

1,4-бутандиол диметансулфонат естер (1,4-ди(метансулфонилокси)бутан)



1959

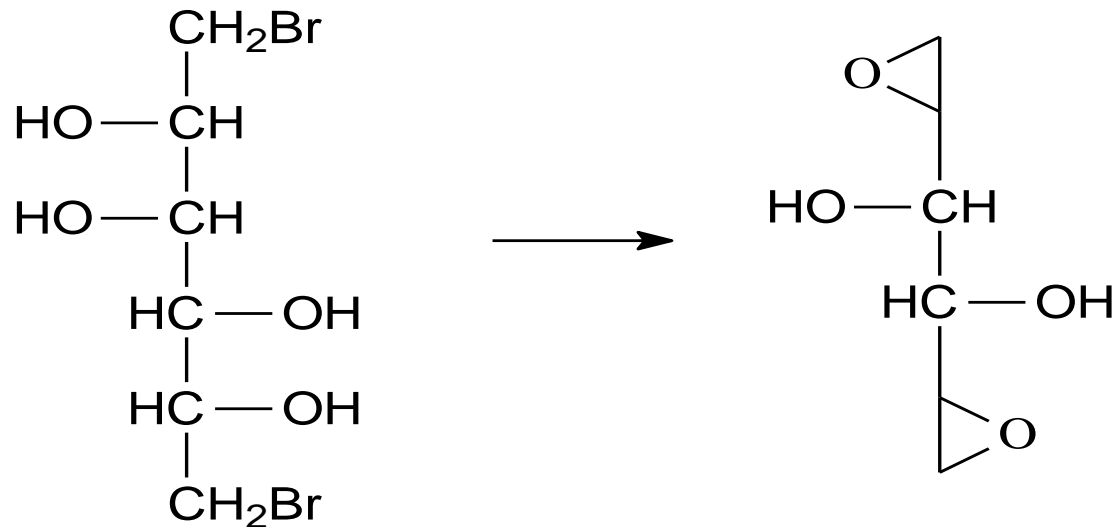
*Ph Eur*

butane-1,4-diyl di(methanesulphonate)

Неспецифичен алкилиращ агент.

# 3. Халогенполиоли

## Mitobronitol

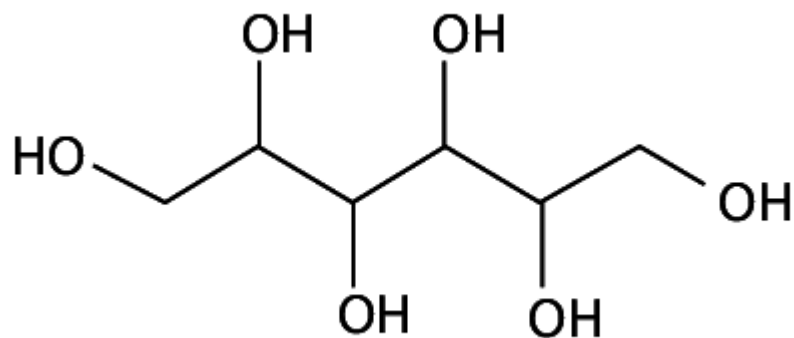


(2S,3S,4S,5S)-1,6-dibromohexane-2,3,4,5-tetrol

При рН 8, диепоксид, който има алкилиращ потенциал.

Mitobronitol е бромиян аналог на Mannitol.

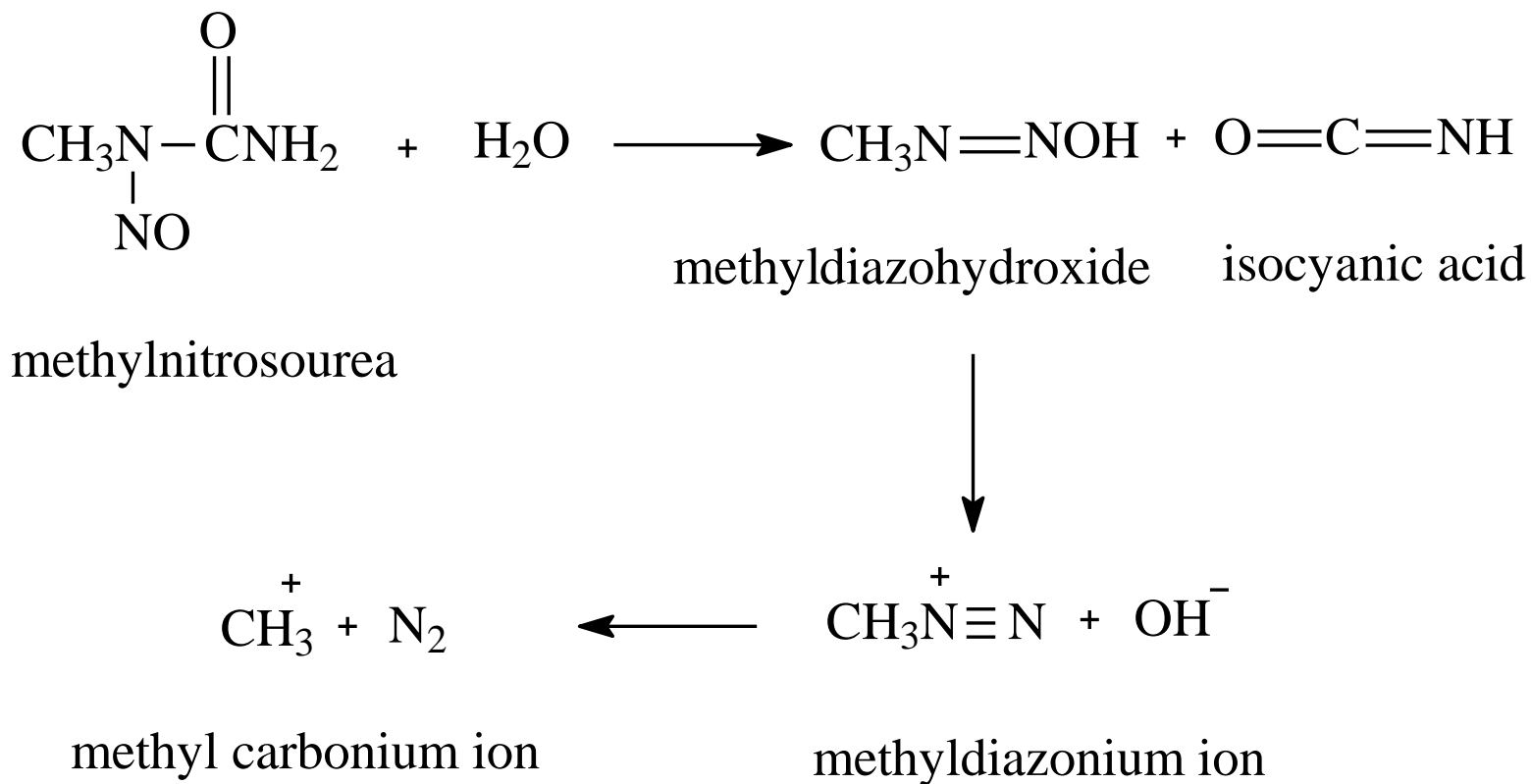
Mannitol е естествен алкохол, който се намира в плодовете и зеленчуците и се използва като осмотичен диуретик.



# 4. Нитрозоуреи

Във воден р-р образуват карбониеви йони (карбениеви), които могат да алкилират.

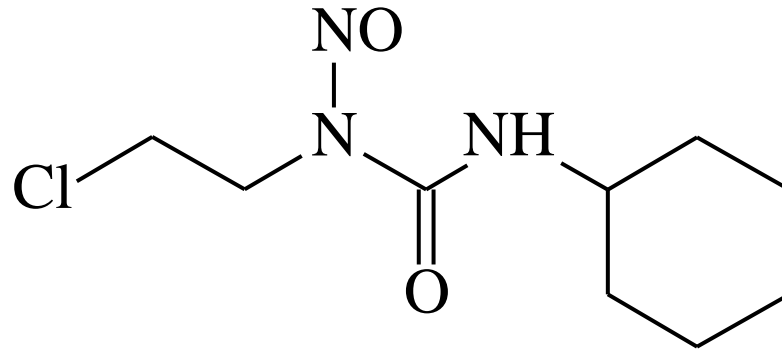
Нитрозуреите могат да преминат кръвно-мозъчната бариера и се използват за лечение на мозъчни тумори.



# Lomustine

1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea

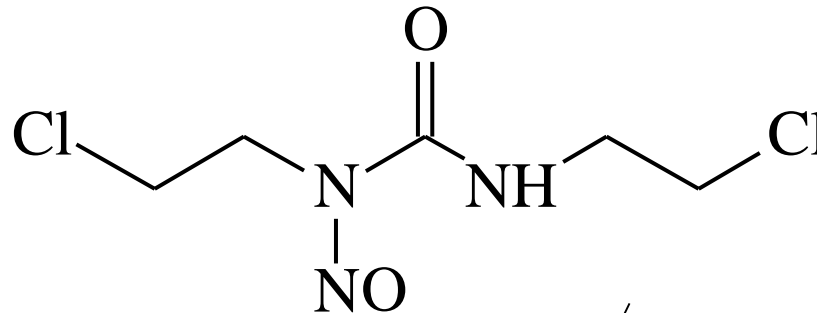
*Ph Eur*



N-(2-хлороетил)-N-циклохексил-N-нитрозоуреа

# Carmustine

*Ph Eur*

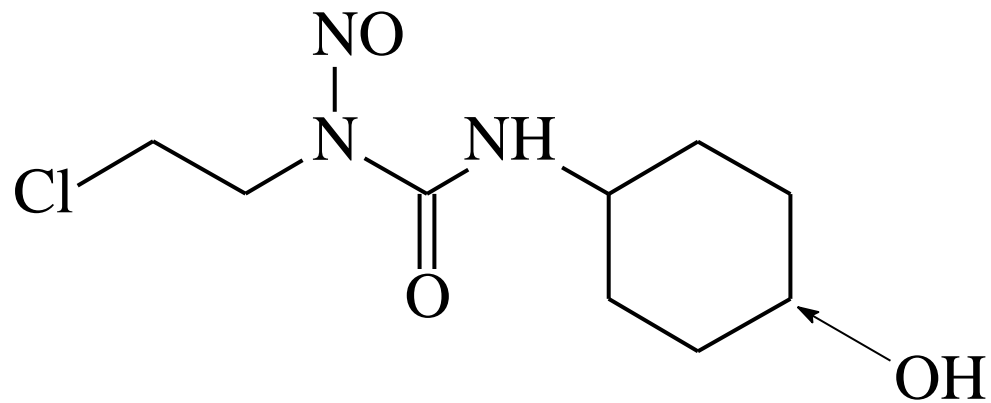


1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea

N,N'-бис(2-хлороетил)-N-нитрозоуреа

# Метаболизъм на Lomustine

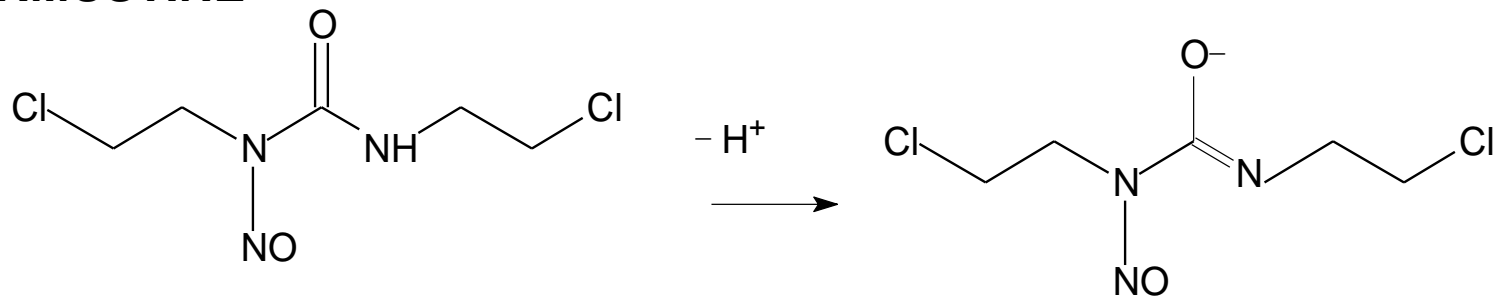
Lomustine



Заместителите при N-атоми са от значение за механизма на разпадане на структурата във вода, което обуславя различни видове, както и контрол на биологичния ефект

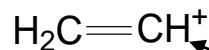
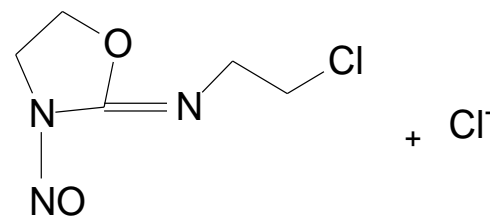
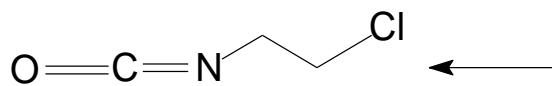
**Carmustine** се отклонява от нормалния механизъм, като се получава цикличен междинен продукт, който се разпада до винилдиазохидроксид, прекурсор на винилкарбониевия йон и 2-хлороетилизоцианат, като допълнителен алкилиращ агент.

# CARMUSTINE



винилдiazогидроксид

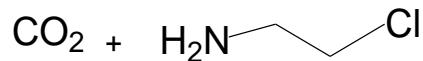
2-хлороэтилизотиоцианат



+



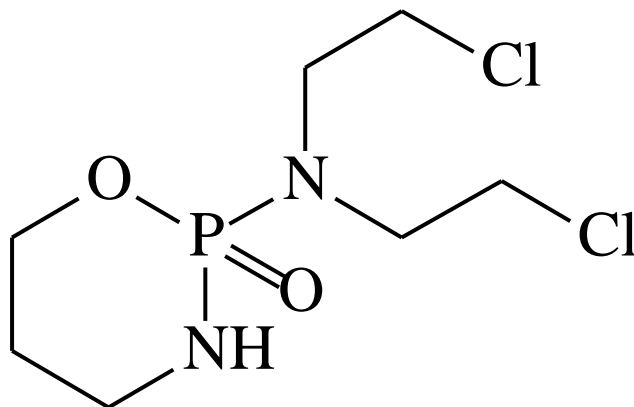
винилкарбониев йон





# Бис-бета-хлоретиламины

Cyclophosphamide



N,N- бис(2-хлороетил)тетрахидро-2H-1,3,2-оксазафосфорин-  
2-амин-2-оксид ; 2-[бис(2-хлороетил)амино]тетрахидро-  
2H-1,3,2-оксазафосфорин-2-оксид

*Ph Eur*

(2RS)-N,N-bis(2-chloroethyl)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide

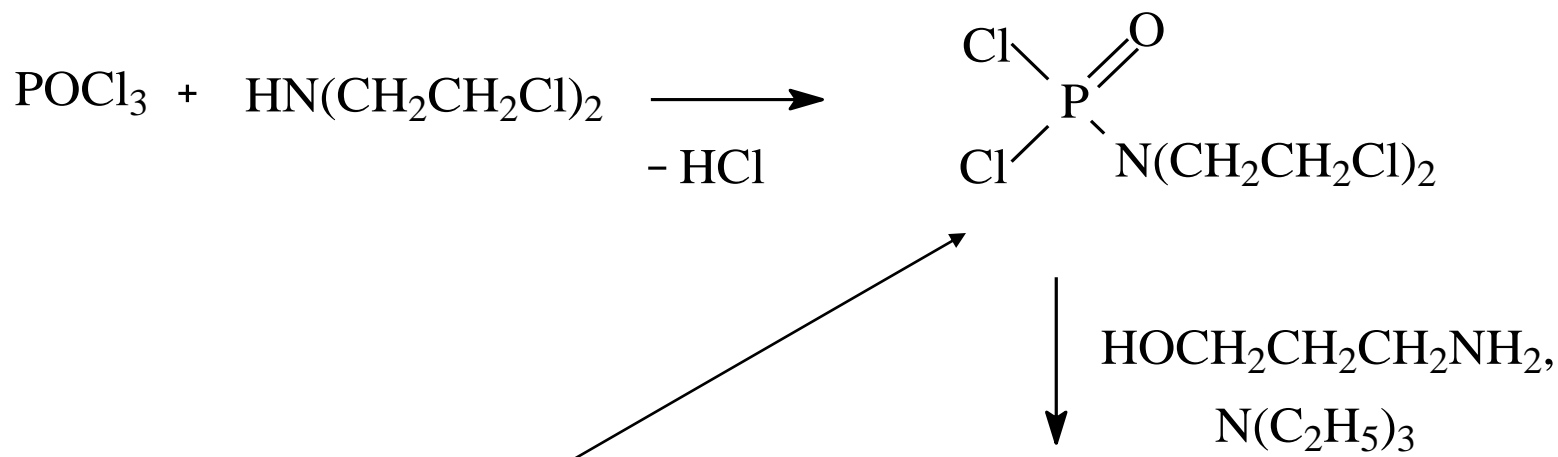
Някои алкилиращи агенти не са активни, докато не бъдат трансформирани от метаболитни процеси.

**Cyclophosphamide**, сполучливо лекарство, което не е токсично **само за себе си**.

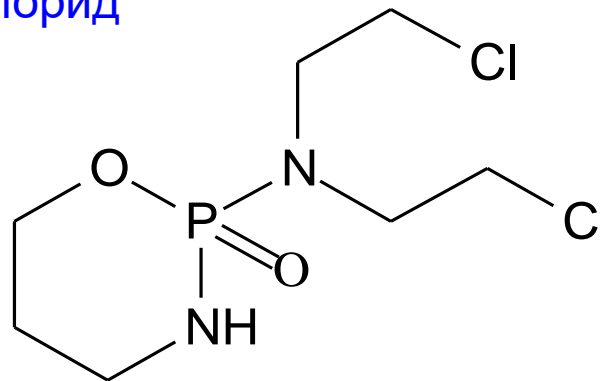
Като се приведе в активна форма в черния дроб се превръща в токсичен алкилиращ агент. По тази причина се приема орално, без дразнене на стомашната лигавица.

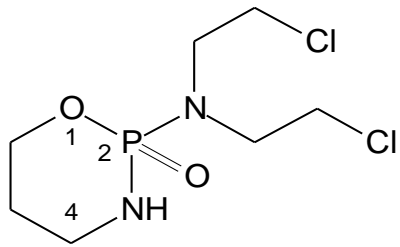
Група: **prodrugs** маскиращи токсични и странични ефекти.

Получаване на  
**Cyclophosphamide**  
група: oxazaphosphorines

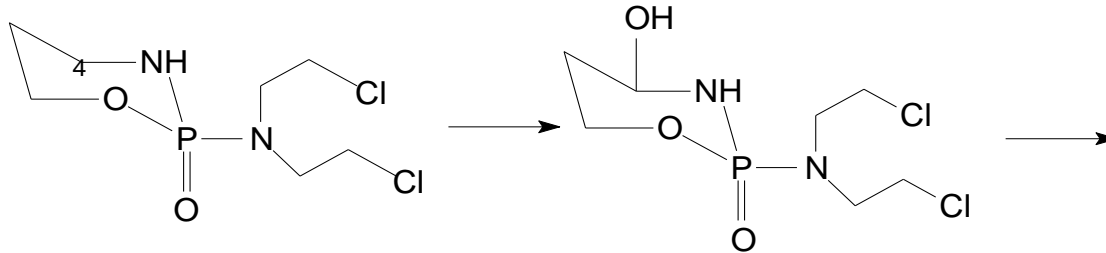


**N,N-бис(2-хлороетил)фосфорамидихлорид**

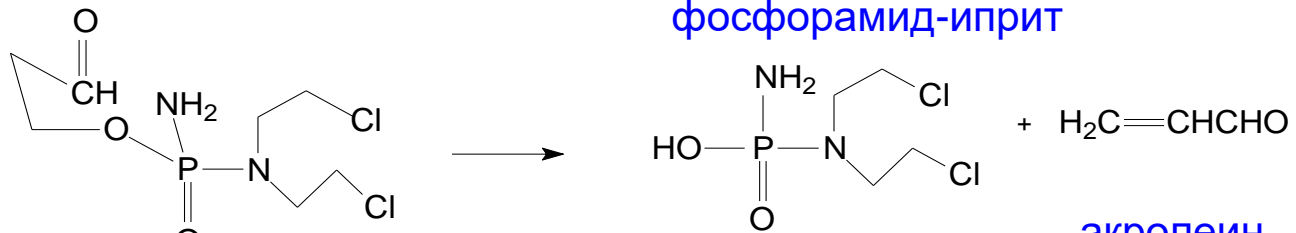




4-гидрокси производно



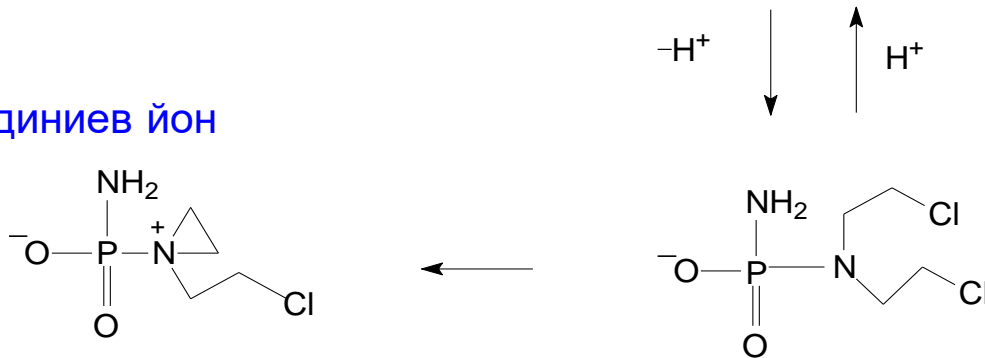
фосфорамида-иприт

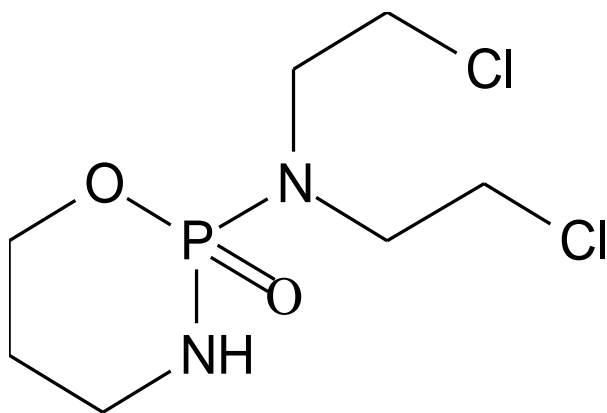


аминоалдехид

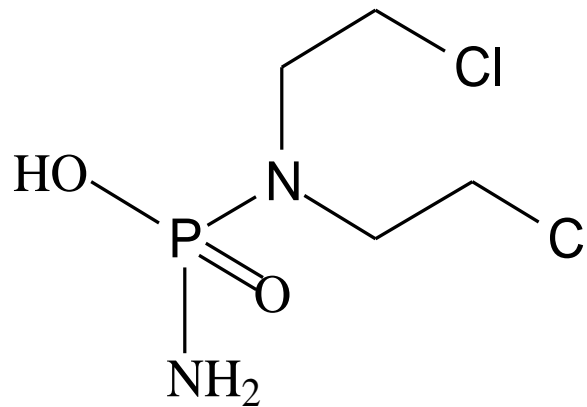
акролеин

азиридиниев йон





Cyclophosphamide

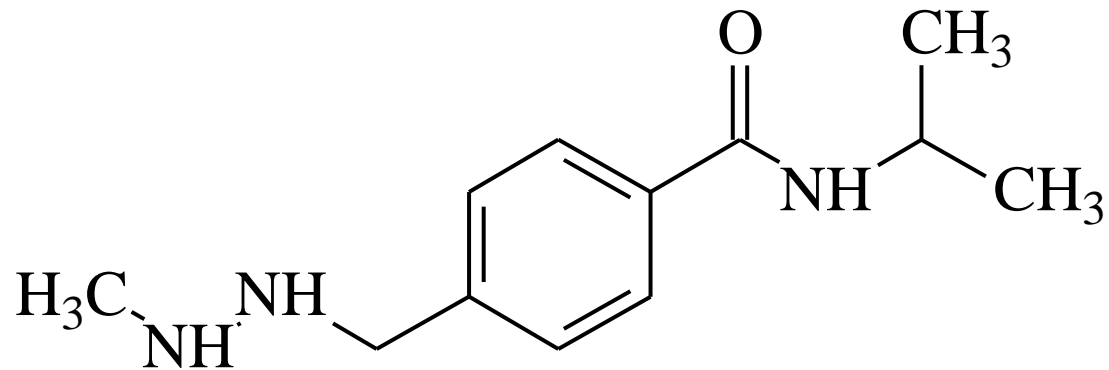


# 5. Метилхидразини

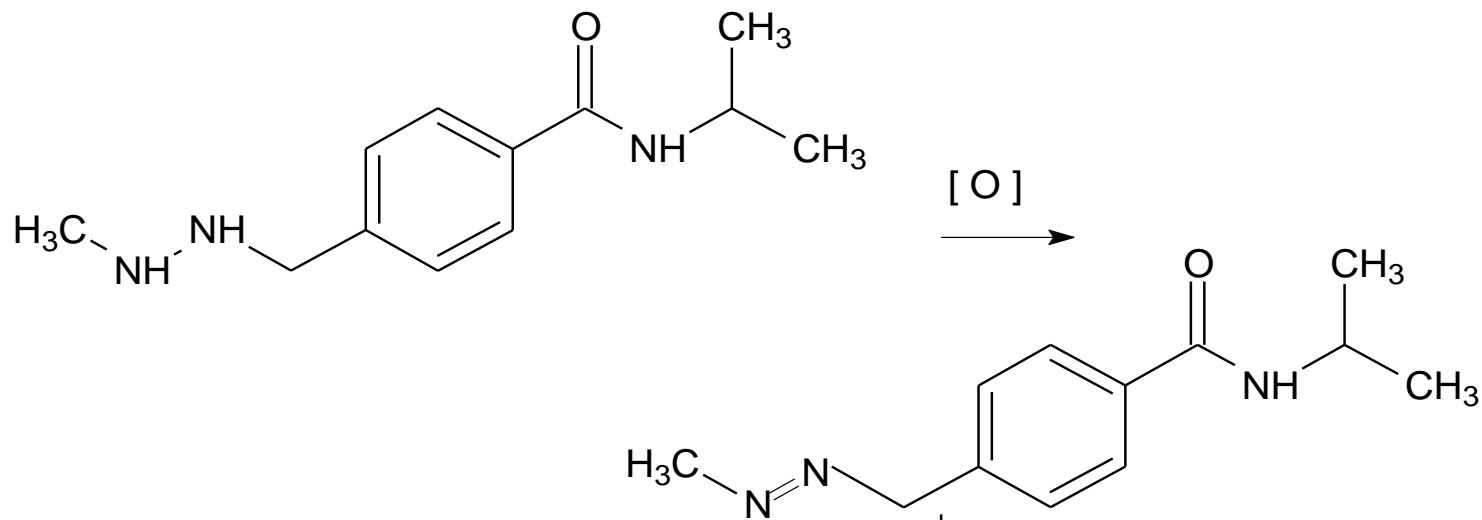
Алкилирането може да се осъществи и чрез свободни **радикалови реакции.**

N- (1-Methylethyl)-4-[(2-methylhydrazino)methyl]benzamide

1963 г. Procarbazine



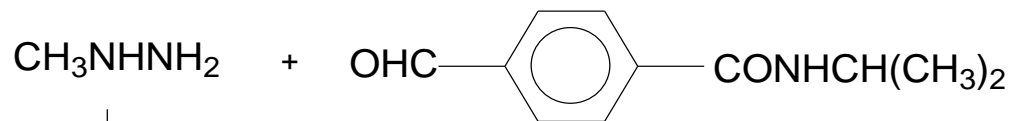
Относително е стабилен при рН 7,  
но се окислява на въздуха до азопрокарбазин,  
това става бързо и в присъствие на металпротеини, комплекси с Mg, S, напр.



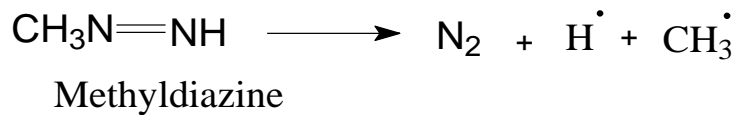
Azoprocarbazine

изомеризация - хидразон

метилхидразин

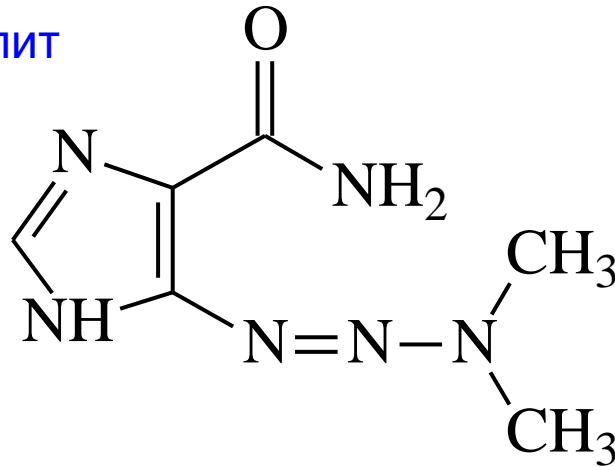


4-формил-N-изопропилбензамид



# Dacarbazine

алкилиращ и антиметаболит

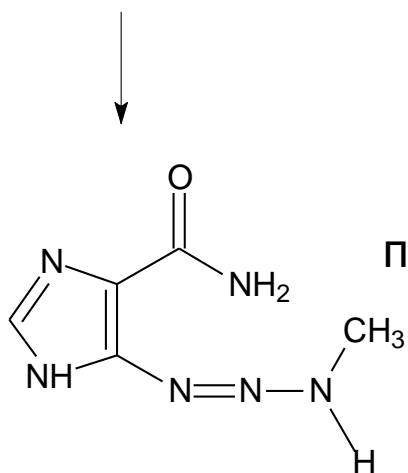
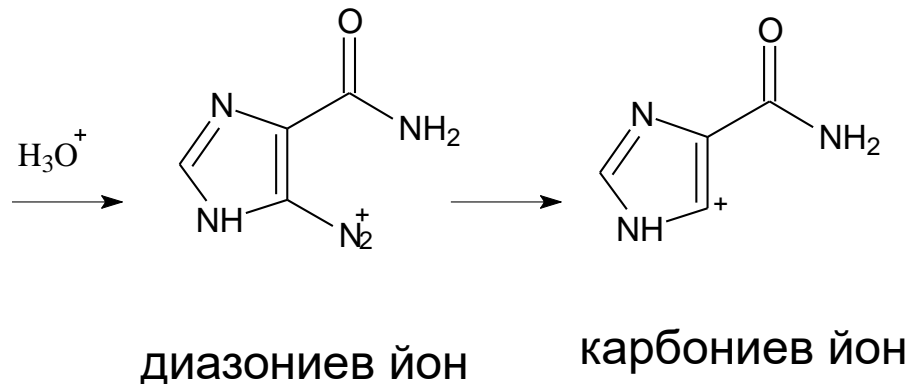
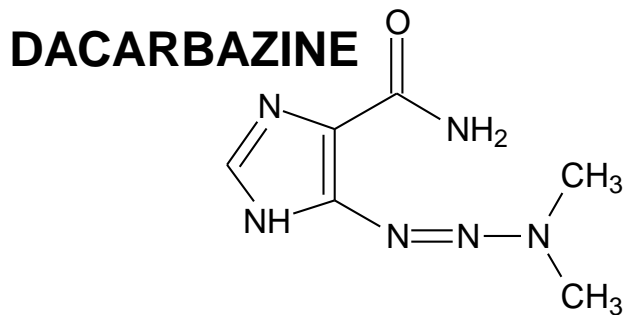


**5-(3,3-диметил-1-триазенил)-1H-имидазол-4-карбоксамид**

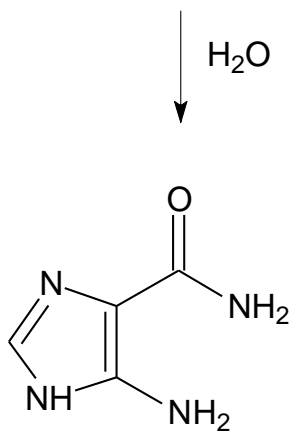
BP 2007

5-(3,3-dimethyltriazeno)imidazole-4-carboxamid



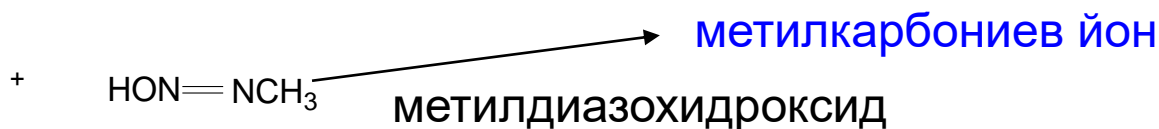


по-малко активен път



междинен продукт при биосинтез на пурина

5-амино-имидазол-4-карбоксамид



# Антиметаболити

## 1940 г. Антиметаболитна теория

Структурни аналози на нормалните клетъчни метаболити и действат като **инхибитори на междинните реакции от междинния метаболизъм** или като **неактивни аналози на компонентите на тези реакции**. Активни са по време на специфични фази на клетъчния цикъл. Те се конкурират с нормалните метаболити за активните места на редица ензими. В биологичните реакции, естествените(нормалните) метаболити са “хлабаво” свързани със съответните ензими, което осигурява динамика на процеса.

Антиметаболитите се свързват стабилно с ензимите и така прекъсват биолоичните реакции, като ги отклоняват по друго, несвойствено за клетката направление.

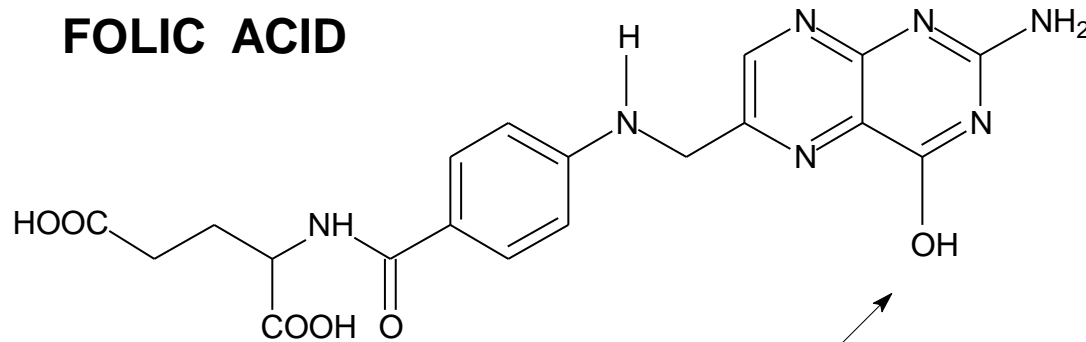
### Селективност:

Ензимът има 100 000 пъти по-голям афинитет към **МЕТНОТРЕХАТЕ**, от колкото към **Folic acid**.

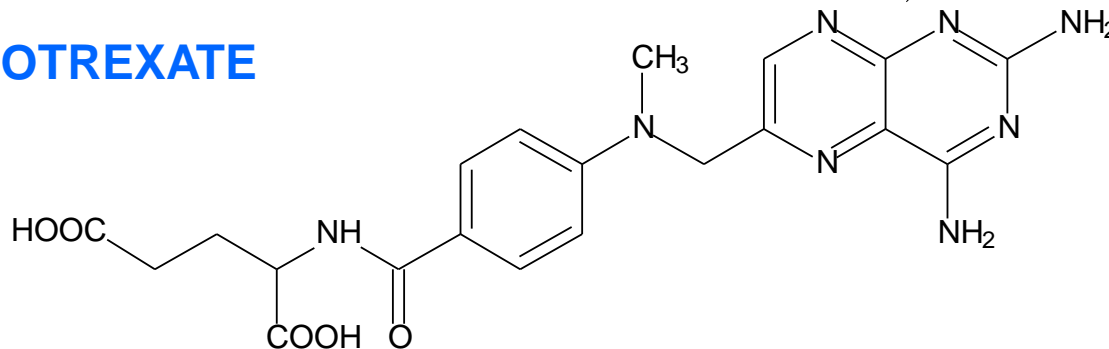
Клетъчен метаболизъм – биохимични реакции, които протичат в клетките.

# Антиметаболити

1940 г. FOLIC ACID



METHOTREXATE



N- [4-[[[(2,4-диамино-6-птеридинил)метил]-  
метиламино]бензоил]-L-глутаминова киселина

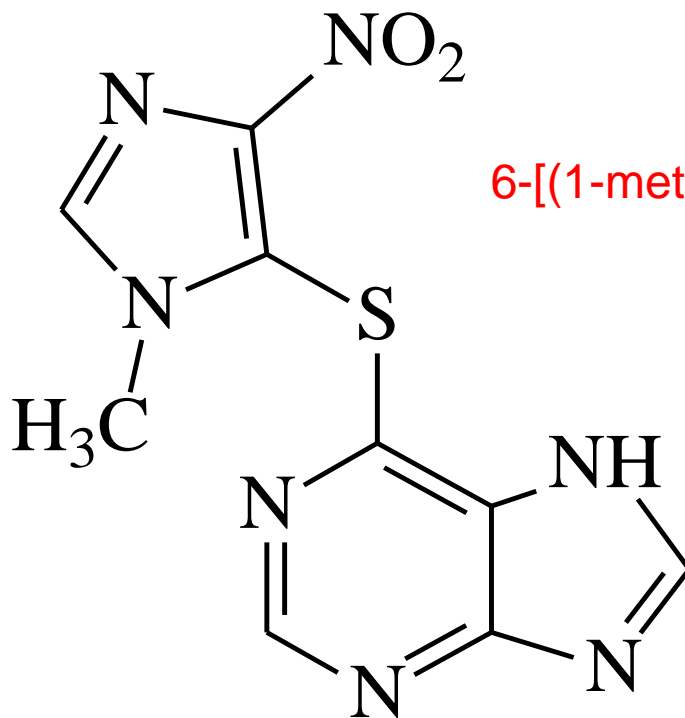
*Ph Eur* (2S)-2-[[4-[[[(2,4-diaminopteridin-6-yl)methyl]methylamino]benzoyl] amino]pentanedioic acid

**Methotrexate** инхибира дихидрофолат редуктаза (DHFR), ензимът, който редуцира фолиевата киселина до тетраhydroфолиева киселина.

**Methotrexate** е най-активен срещу бързо размножаващи се клетки.

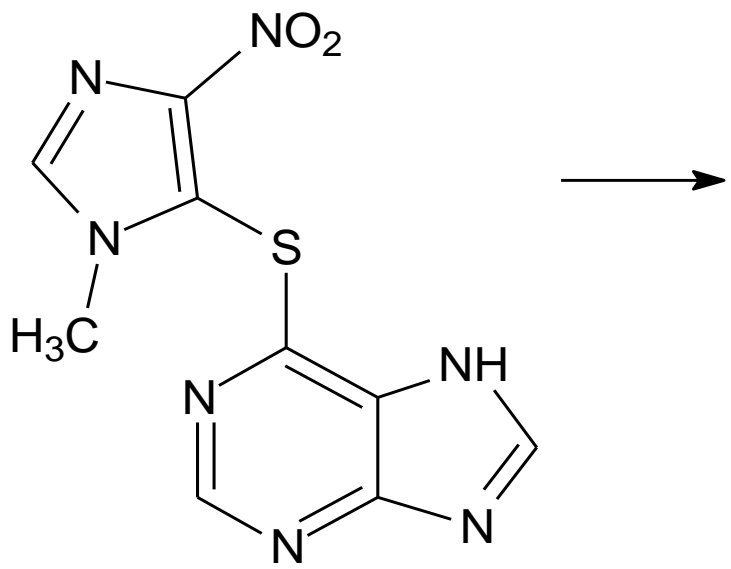
# Azathioprine

6-[(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-ил)тио]-1H-пурин

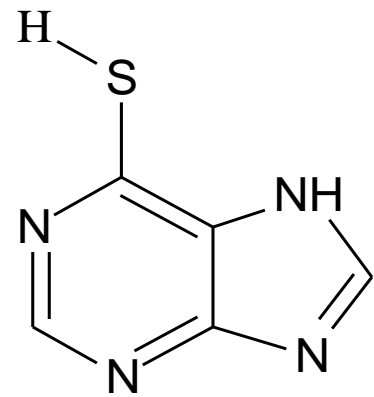


*Ph Eur*

6-[(1-methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)sulfanyl]-  
7H-purine



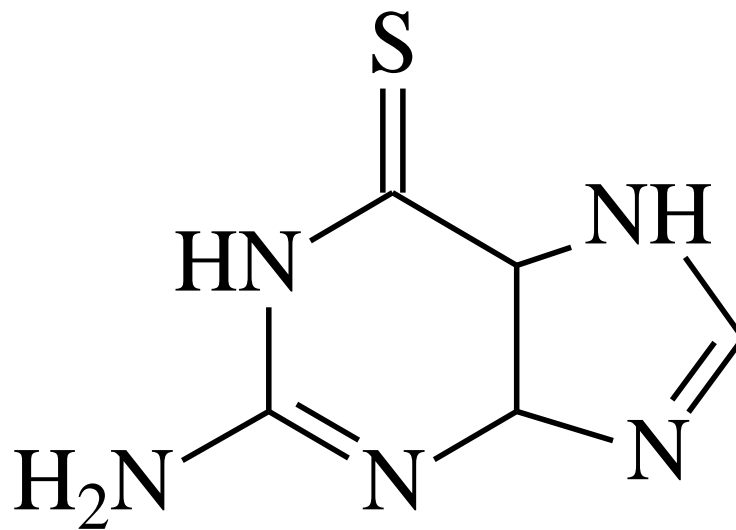
Azathioprine (prodrug)



6-Mercaptopurine

# Thioguanine

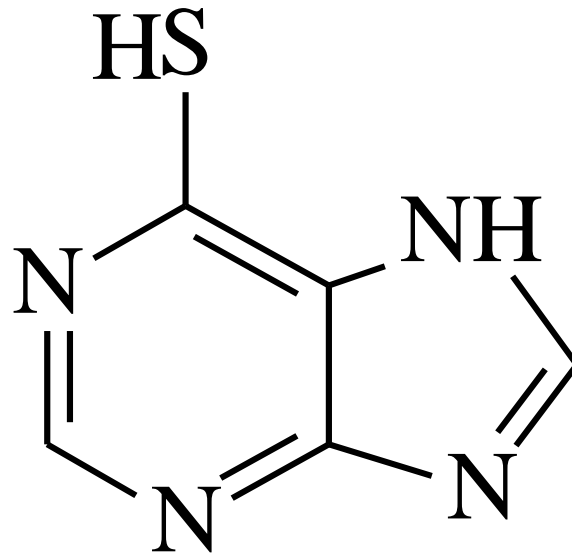
2-амино-1,7-дихидро-6H-пурин-6-тион  
(2-аминопурин-6-тиол)



2-amino-7H-purine-6-thiol



# Mercaptopurine



Ph Eur

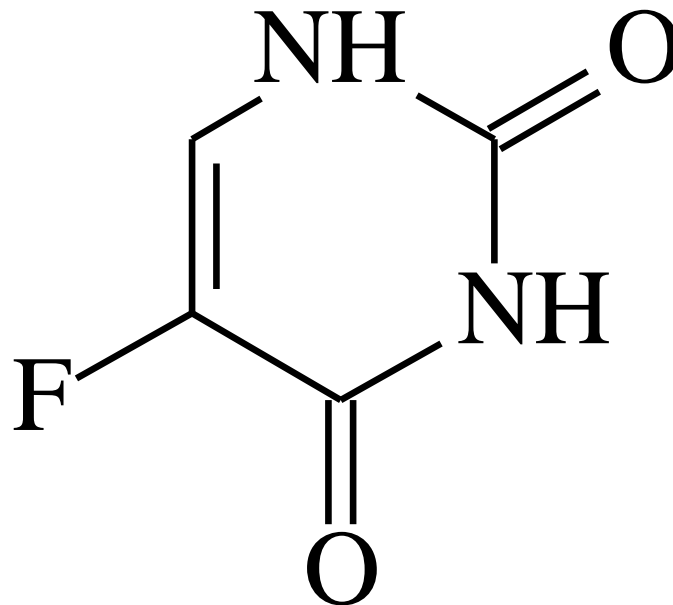
*7H*-purine-6-thiol

# Fluorouracil

5-флуоро-2,4(1H,3H)-пиримидиндион

*Ph Eur*

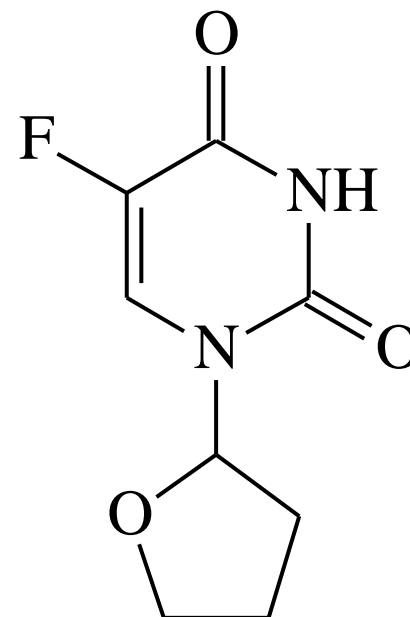
5-fluoropyrimidine-  
2,4(1H,3H)-dione



Главно - инхибитор на тимидилат синтазата (TS).  
Прекъсването на действието на този ензим блокира  
синтеза на пиримидин тимидин, който е нуклеозид,  
необходим за репликация на ДНК.

# Tegafur

5-флуоро-1-(тетрахидро-2-фуранил)-  
2,4(1H,3H)-пиримидиндион



# Антибиотици

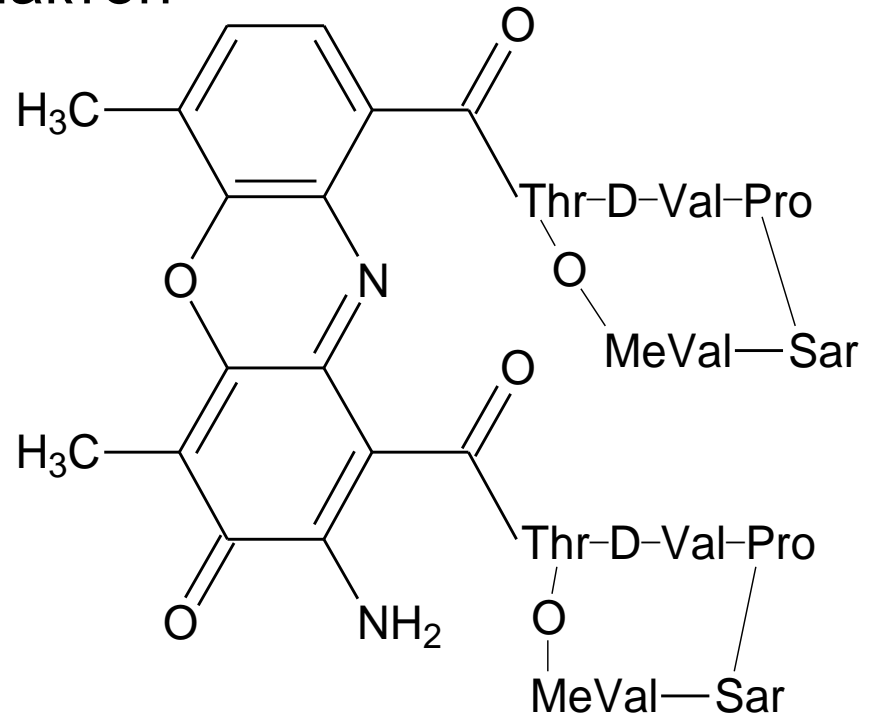
Потискат клетъчния растеж, като нарушават синтеза на нуклеиновите киселини (предимно DNA). Моат да образуват комплекси с DNA или да я разкъсат.

# Антибиотици

**ДАСТИНОМУСИН 1940 г.** *Streptomyces parvullus*

Група: Actinomycins

Структура: пентапептидлактон

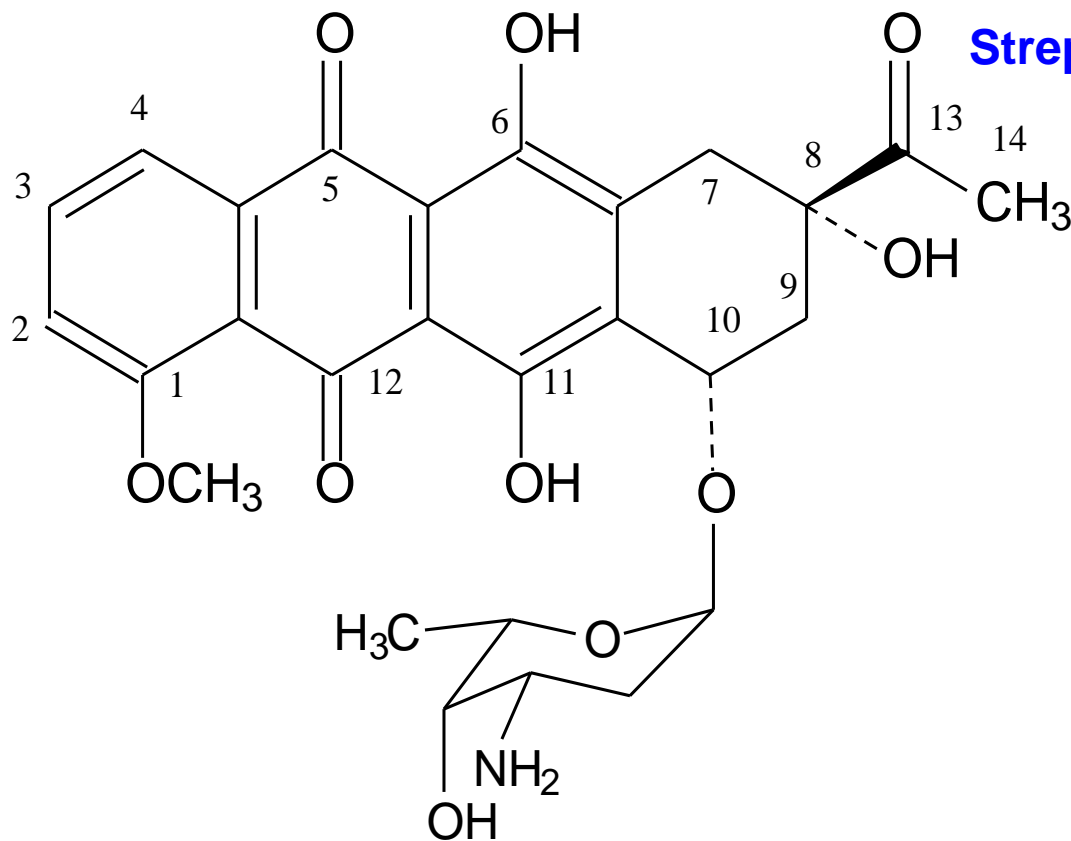


# DAUNORUBICIN 1963 г.

(дауномицин)

*Streptomyces peucetius*

*Streptomyces coeruleorubidus*



Daunomycinone

Daunosamine

Антрациклинов гликозиден антибиотик

# Daunorubicin Hydrochloride

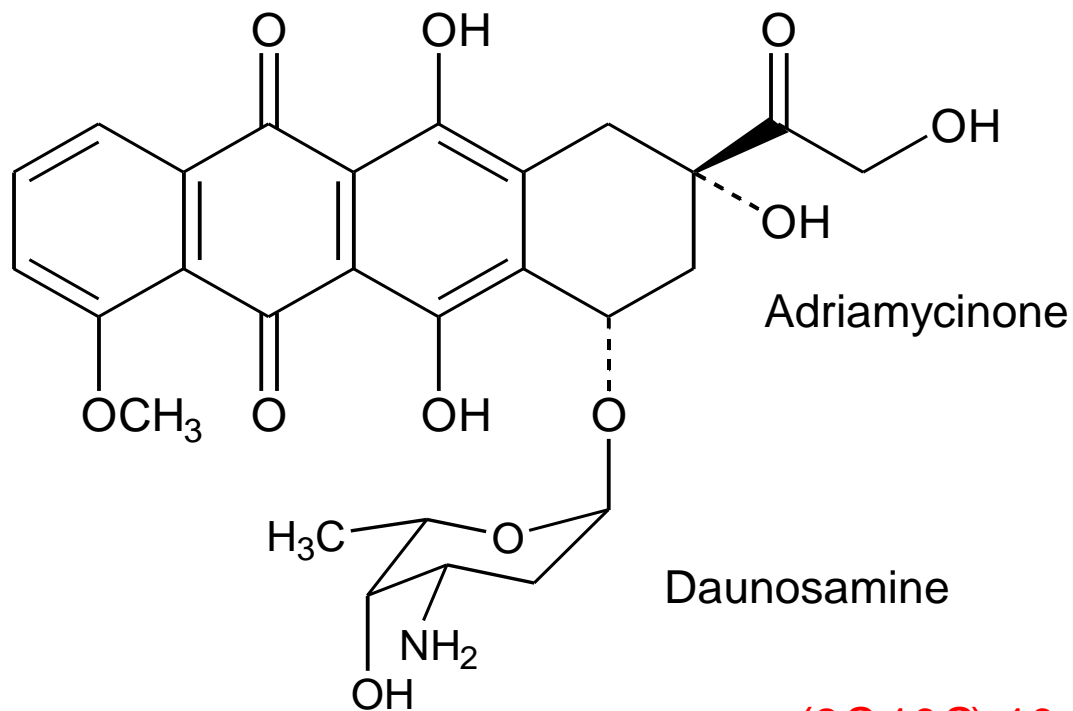
(8*S*,10*S*)-8-Acetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-lyxohexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione hydrochloride

*Ph Eur*

# DOXORUBICIN

Streptomyces peucetius

Streptomyces coeruleorubidus



14-гидрокси-дауномицин

*Ph Eur*

**Doxorubicin Hydrochloride**

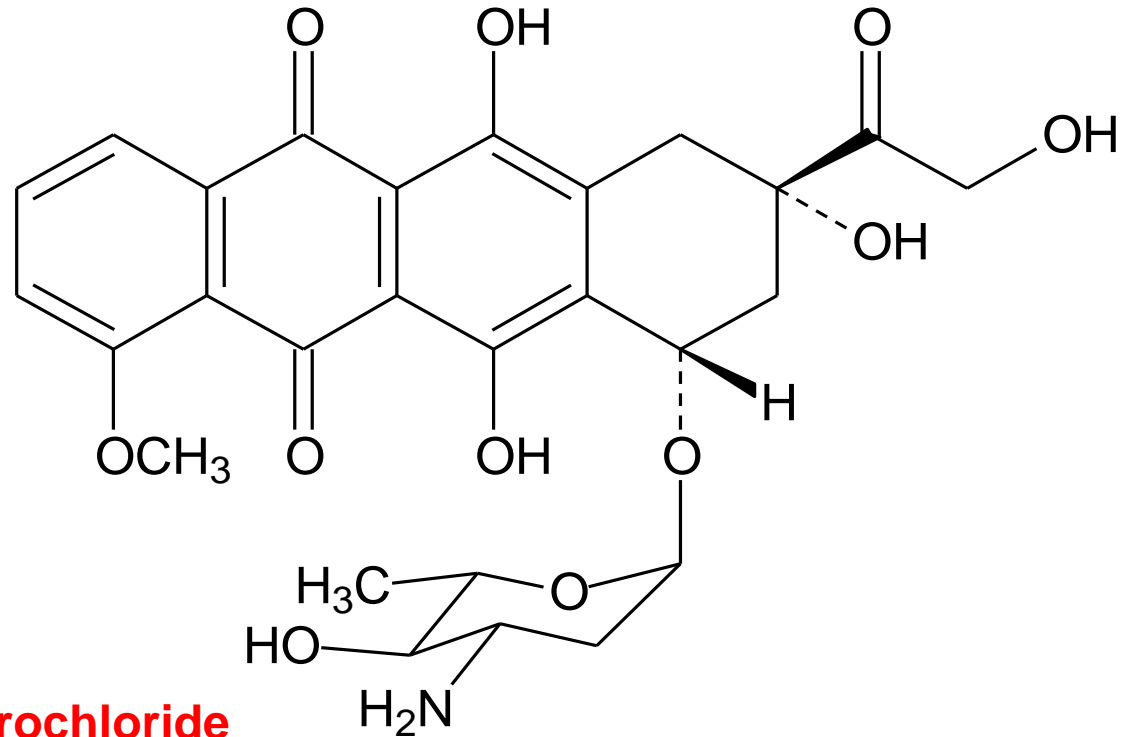
(8*S*,10*S*)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy-*a*-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione hydrochloride



# EPIRUBICIN

4-эпидоксорубицин

Епимер на Doxorubicin



Ph Eur

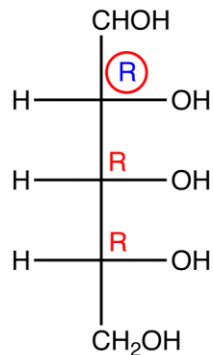
**Epirubicin Hydrochloride**

(8S,10S)-10-[(3-Amino-2,3,6-trideoxy- $\alpha$ -L-arabino-hexopyranosyl)oxy]-6,8,11-trihydroxy-8-(hydroxyacetyl)-1-methoxy-7,8,9,10-tetrahydrotetracene-5,12-dione hydrochloride

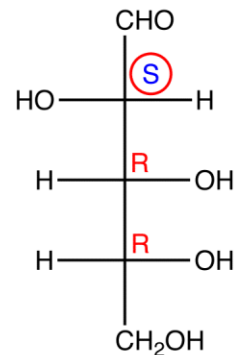
**Епимери** - стереоизомери, които се различават по своята конфигурация само на един хирален въглероден атом.

Напр., глюкозата и галактозата са епимери един на друг, тъй като се различават само по позицията на хидроксилна група при C4 (хирален въглероден атом).

Епимерите са диастереомери, които съдържат повече от един хирален център, но се различават един от друг в абсолютната конфигурация само в един хирален център.



1

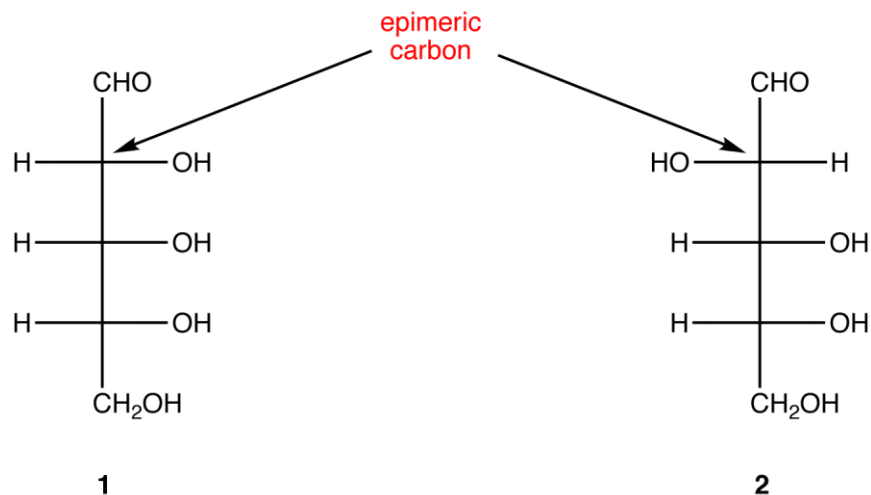


2

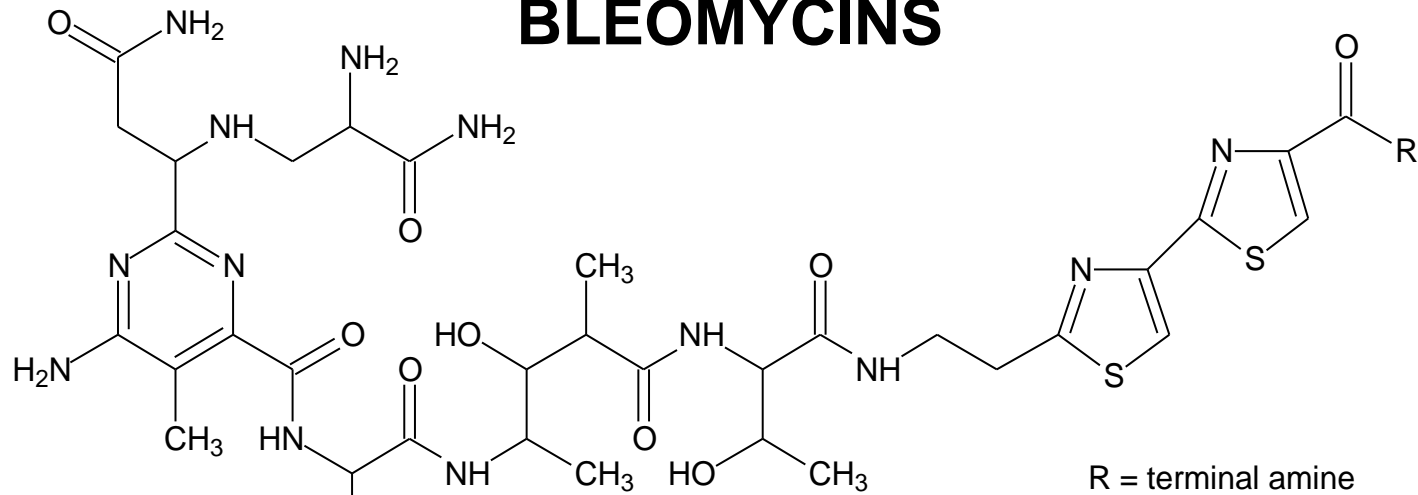
1 и 2 имат една и съща молекулна формула и една и съща структурна формула и следователно стереоизомери. 1 и 2 не са огледални изображения един на друг и следователно са диастереомери.

Диастереомерите 1 и 2 се различават един от друг в абсолютната конфигурация само в един хирален център. По този начин 1 и 2 са епимери.

В епимери хиралните въглеродни атоми, чиято абсолютна конфигурация прави двете съединения различни, се наричат епимерни въглероди.



# BLEOMYCINS



*Streptomyces verticillus*

Bleomycin A<sub>2</sub>

R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>S<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ~ 65%

Bleomycin B<sub>2</sub>

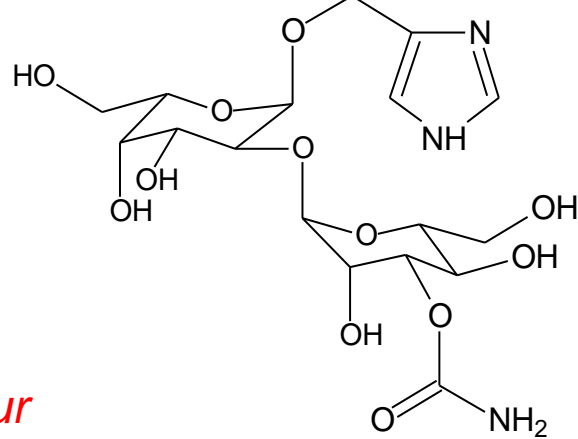
R = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NHCNH<sub>2</sub> ~ 20-30%



гликопептид

*Ph Eur*

**Bleomycin Sulphate**

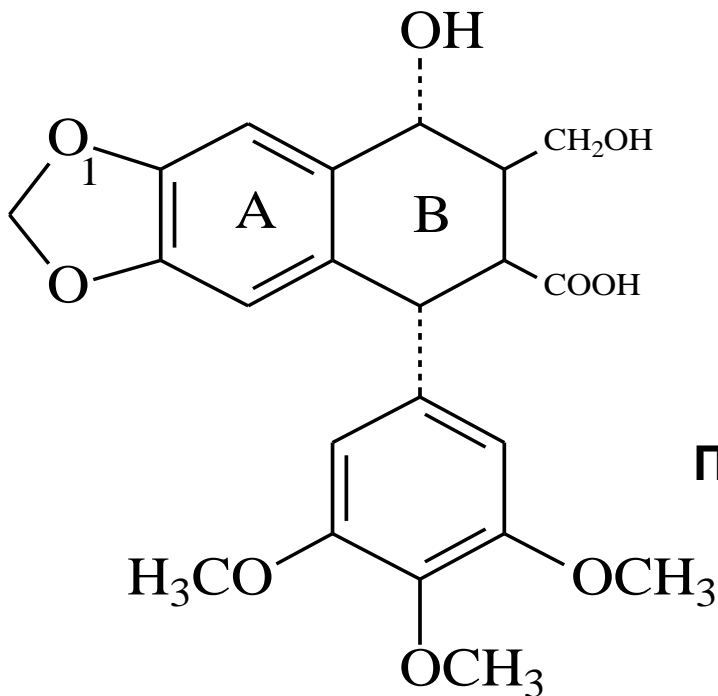


# Растителни продукти

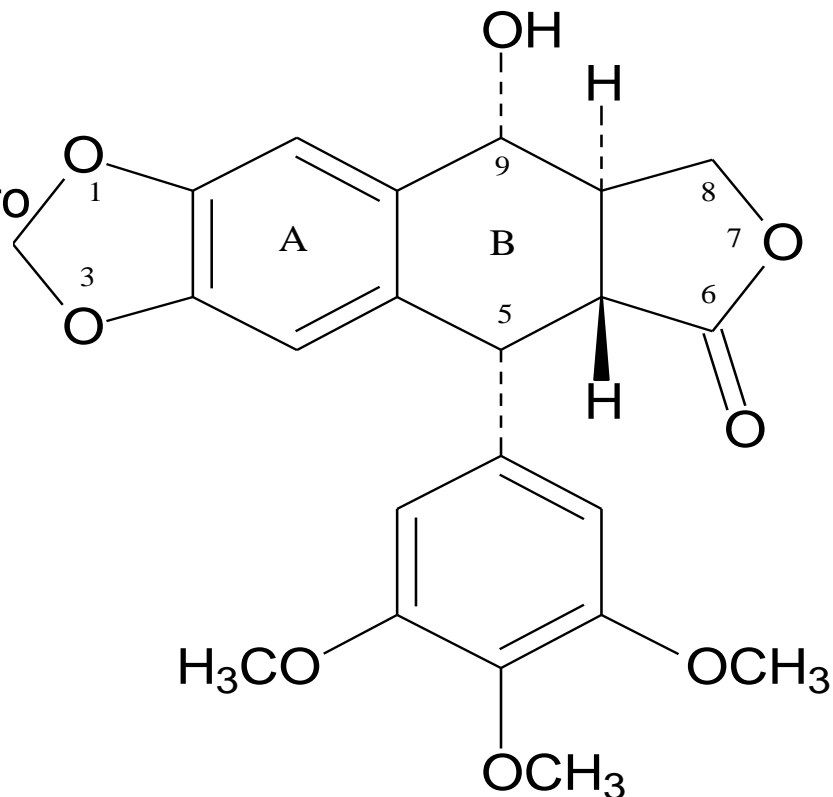
*Podophyllum peltatum*

## PODOPHYLLOTOXIN

Противотуморна активност, много  
ТОКСИЧНО с-е.

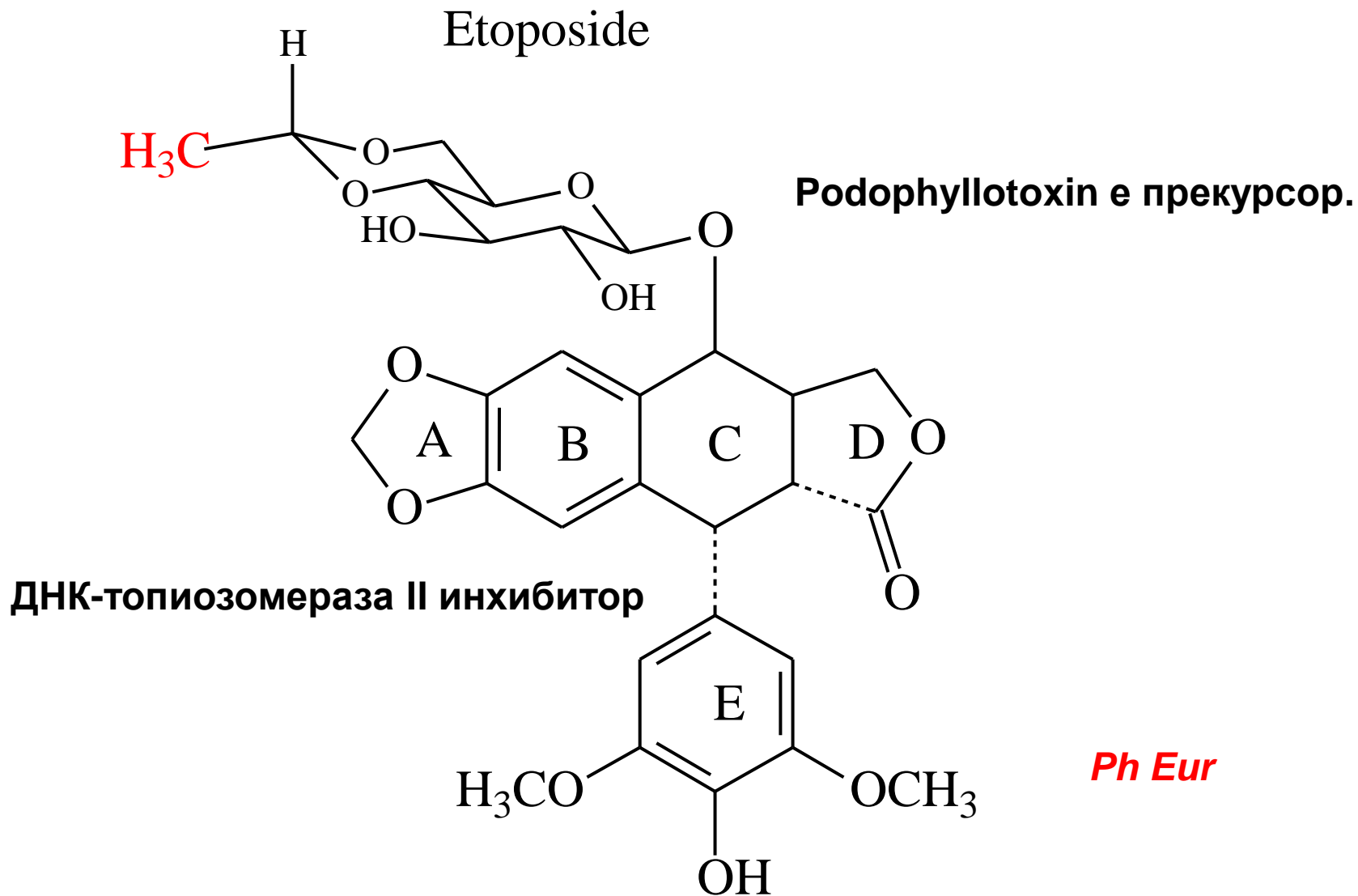


подофилова к-на



Приложение: дерматологията, антимиотик.

лактон на подофиловата к-на

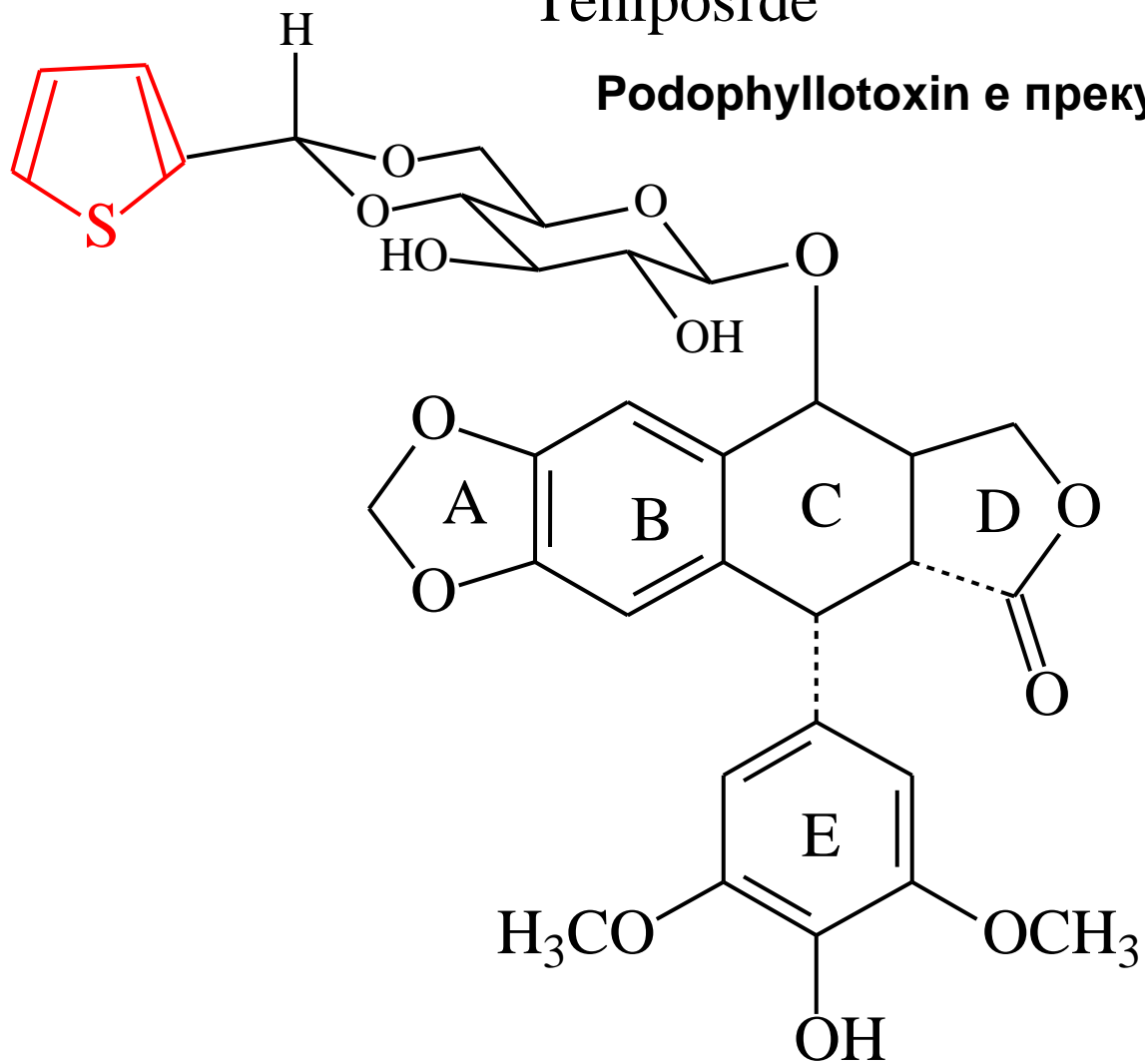


*(5R,5aR,8aR,9S)-9-[[4,6-O-[(R)-ethylidene]-β-D-glucopyranosyl]oxy]-5-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-5,8,8a,9-tetrahydroisobenzofuro[5,6-f][1,3]benzodioxol-6(5aH)-one*

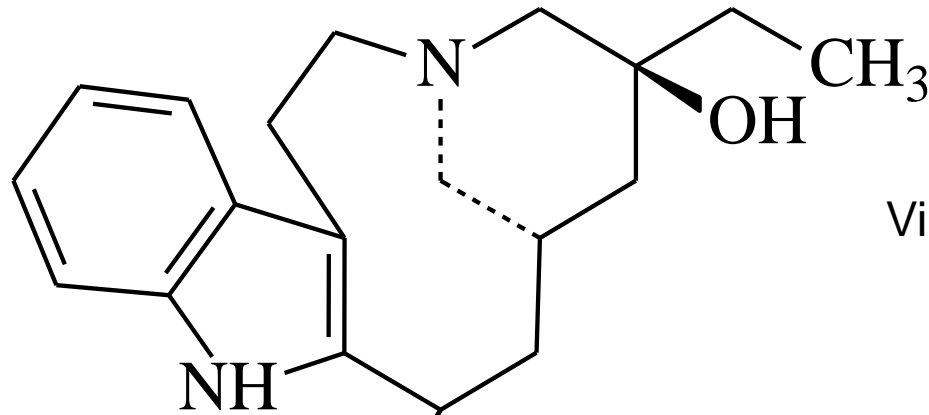


# Teniposide

**Podophyllotoxin е прекурсор.**



# Vinblastine

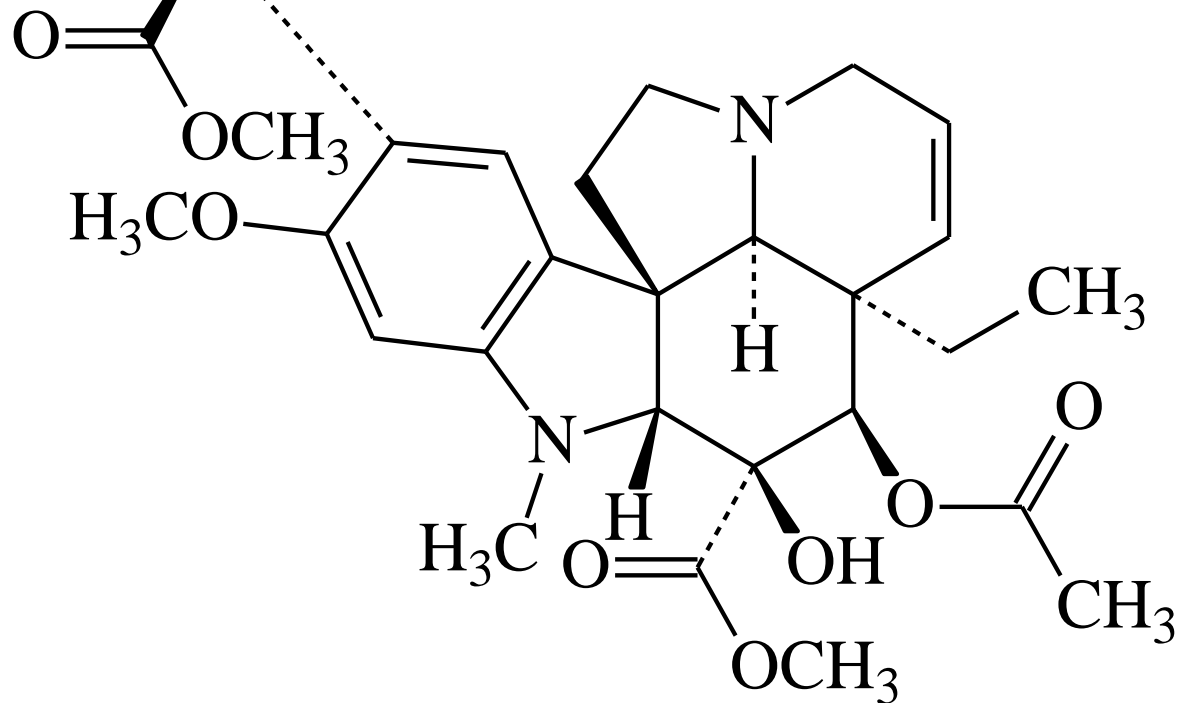


Vinca alkaloids

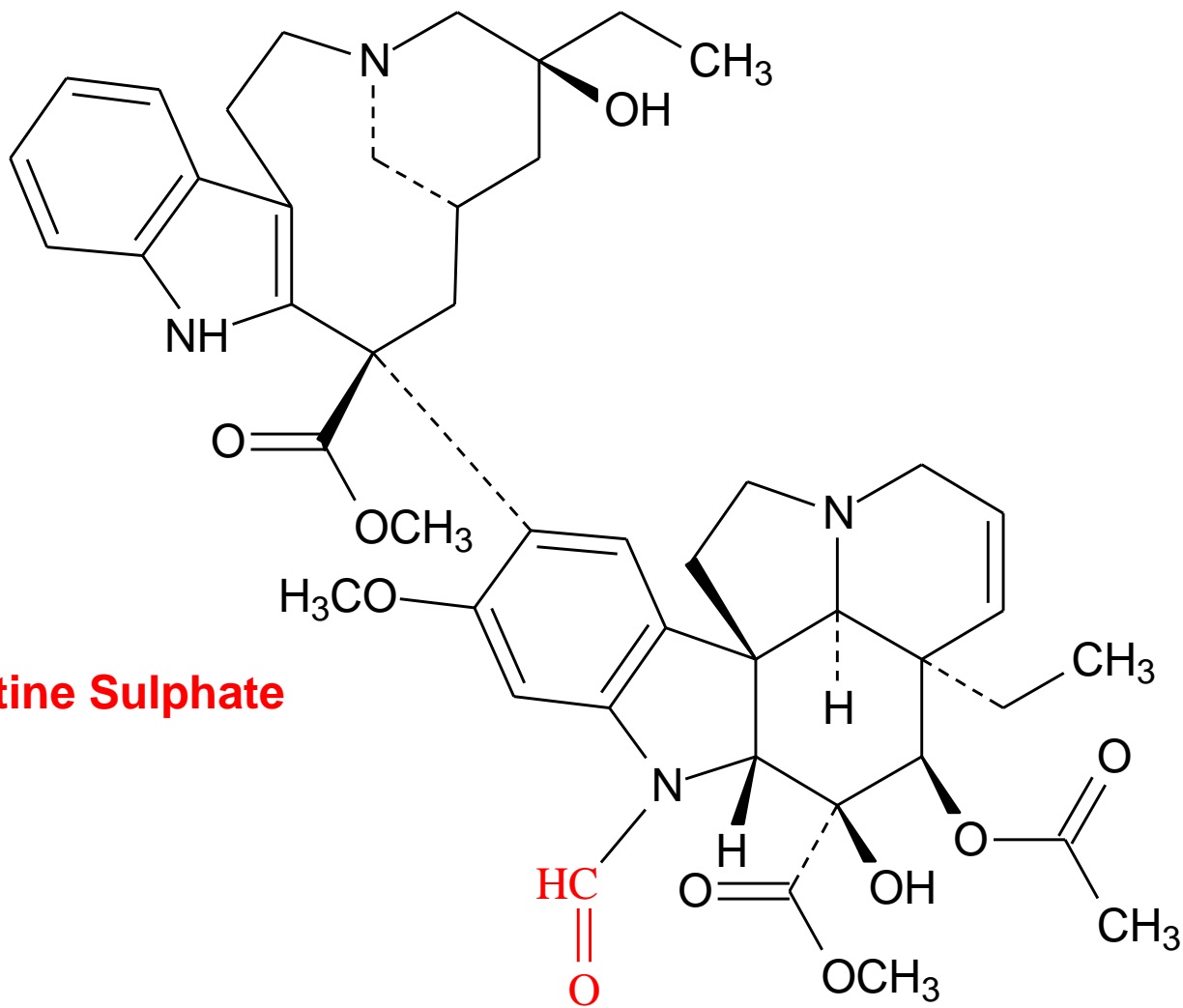
*Vinca rosea*

## Vinblastine Sulphate

*Ph Eur*



Vincristine



*Ph Eur*

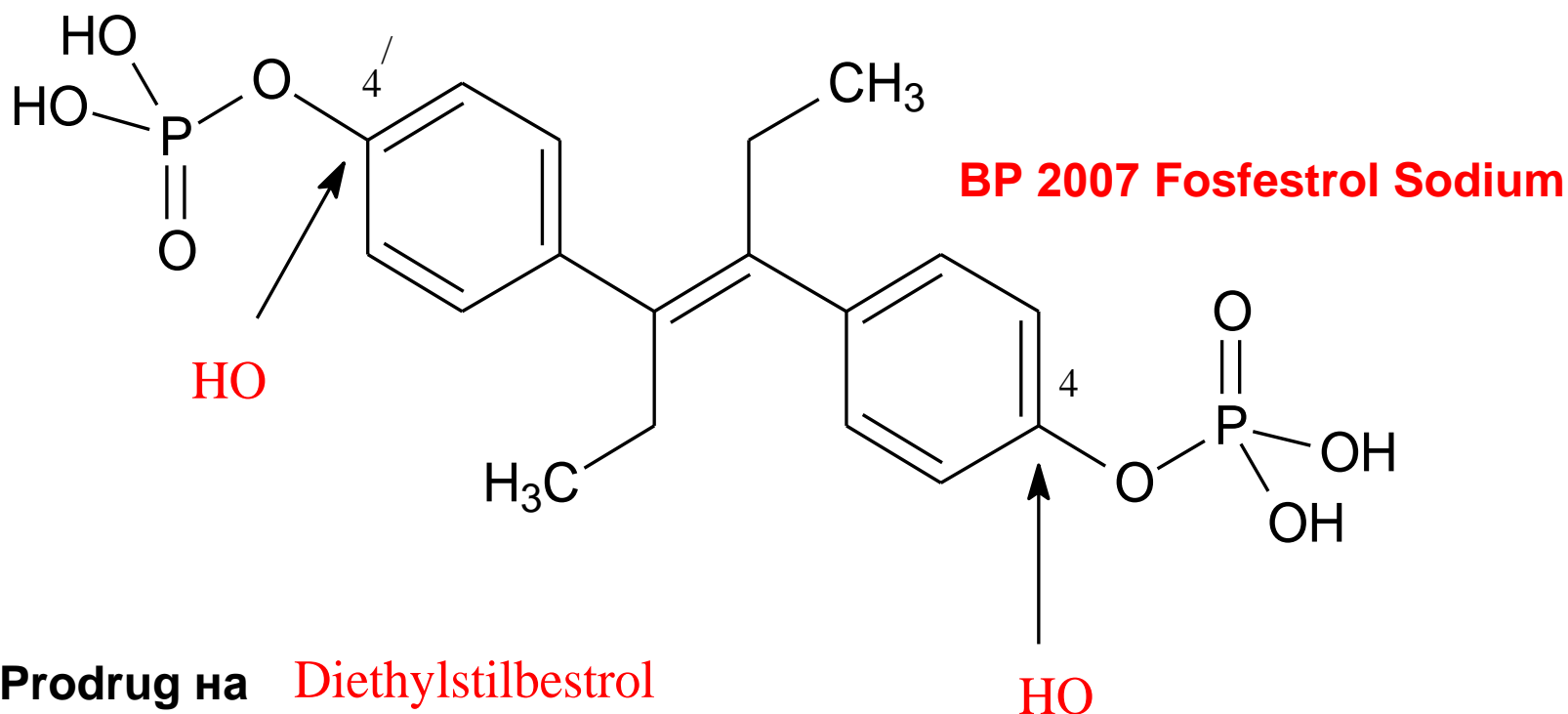
**Vincristine Sulphate**



# ХОРМОНИ, ХОРМОНОАКТИВНИ И АНТИ- ХОРМОНОАКТИВНИ (ХОРМОНИ АНТАГОНИСТИ)

Fosfestrol

Естрогенна активност



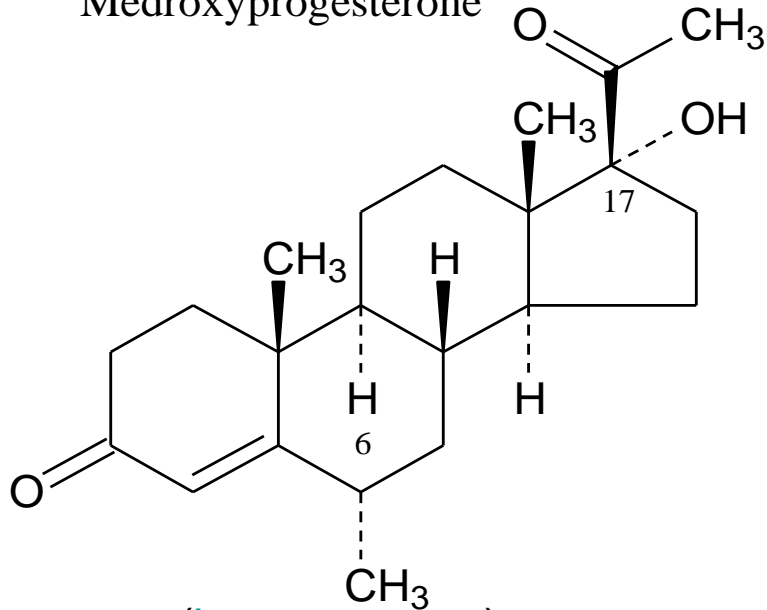
Prodrug на Diethylstilbestrol

В простатната жлеза ензимно се превръща в drug.

tetrasodium (*E*)-4,4'-(1,2-diethylvinylene)bis (phenyl orthophosphate)

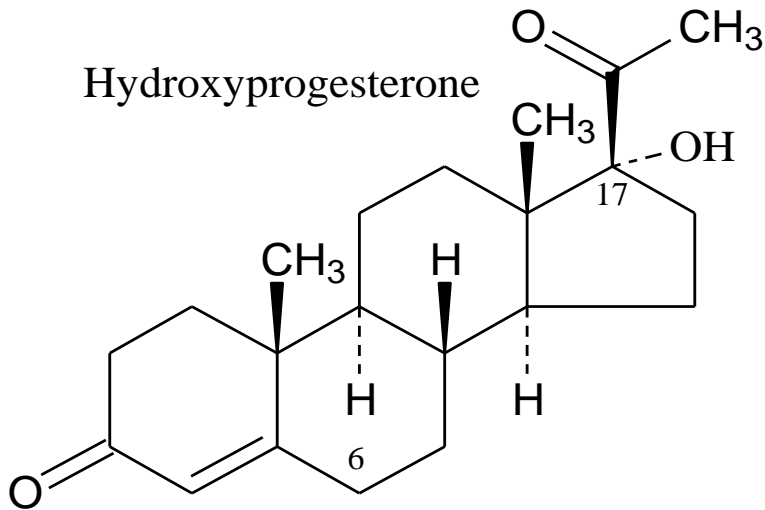
Агонист на прогестиновите рецептори (**progestin**)

Medroxyprogesterone

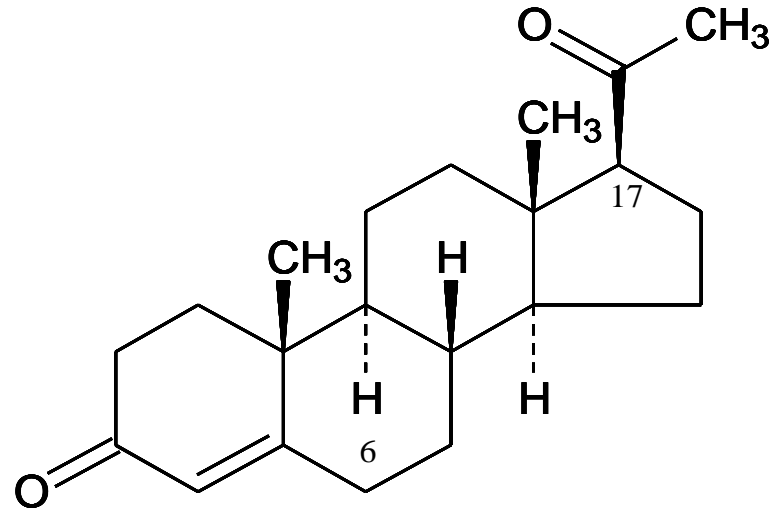


Рак на гърдата (**breast cancer**)

Hydroxyprogesterone

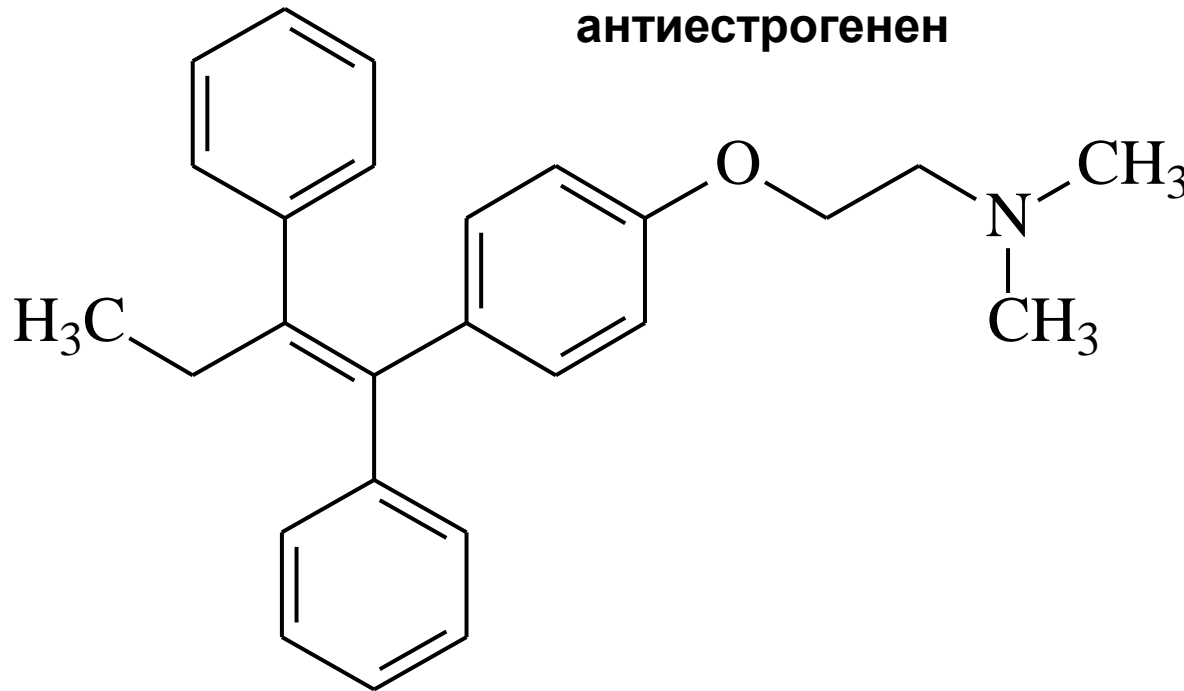


Progesterone



# Тамоксифен

антиестрогенен



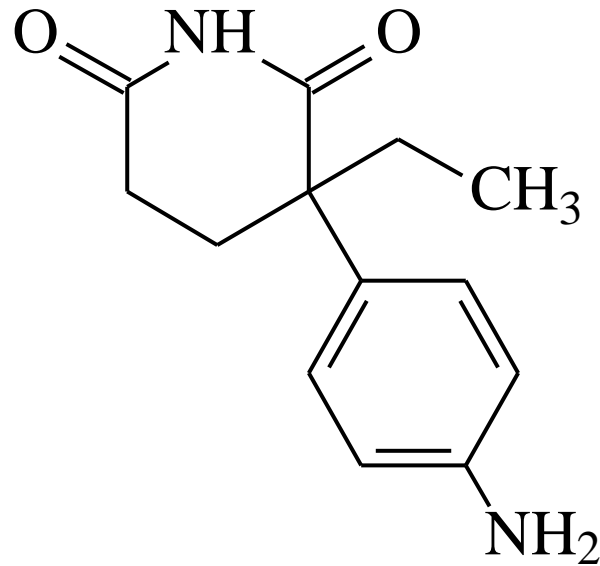
2-[4-[(Z)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-N,N-dimethylethanamine dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate,

*Ph Eur*

## Tamoxifen Citrate

Нестероиден естроген антагонист, при рак на гърдата, при жени, чиито тумори са естроген-зависими, както и профилактично при жени с риск за рак на гърдата.

Aminoglutethimide



Инхибира синтеза на кортикостероиди, естрогени, андрогени и алдостерон.  
Блокира превръщането на холестерола в делта-5-прегненолон,  
който е прекурсор при биосинтеза на стероиди.  
Приложение: при рак на гърдата и рак на простатата.

*Ph Eur* (3*RS*)-3-(4-aminophenyl)-3-ethylpiperidine-2,6-dione



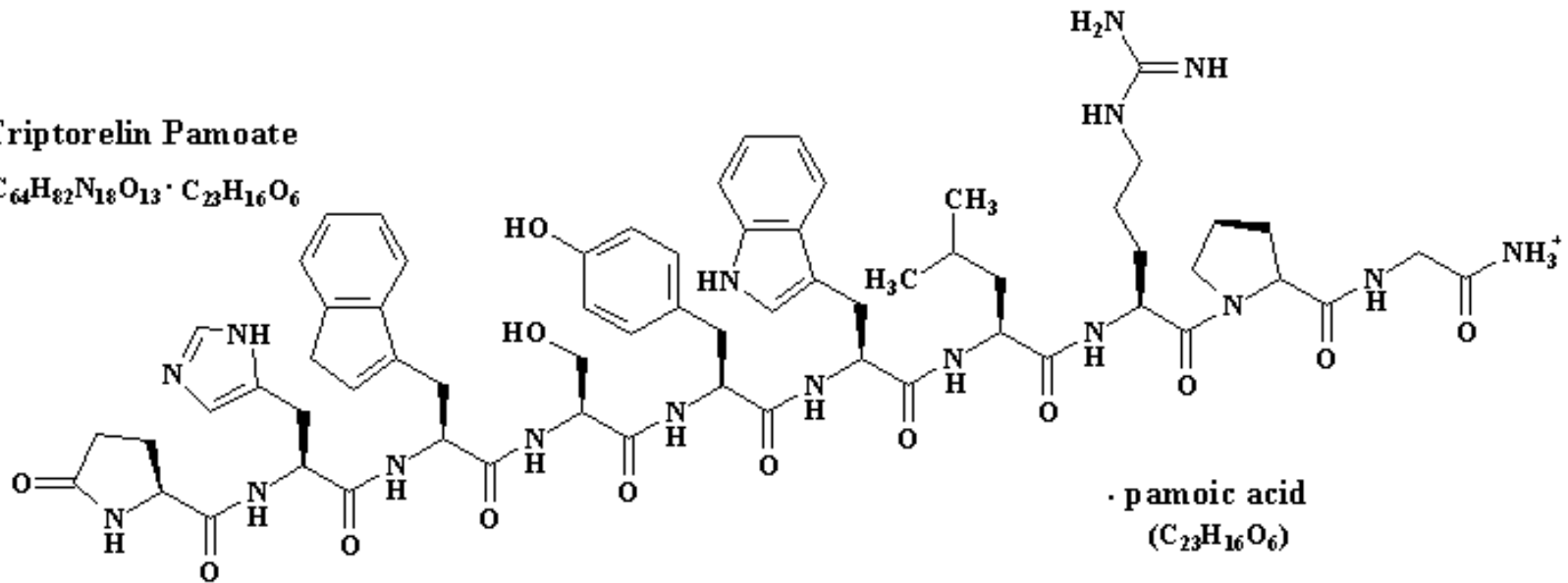
5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-GlyNH<sub>2</sub>

## Triptorelin

Генно инженерство  
Агонист на Luteinizing hormone-releasing factor

Triptorelin Pamoate

$C_{64}H_{82}N_{18}O_{13} \cdot C_{23}H_{16}O_6$



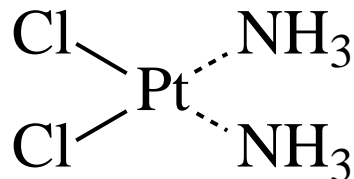
Selective estrogen receptor modulator

# Метални комплекси

Cisplatin

интравенозно

*Ph Eur*



*cis-diamminedi-chloroplatinum (II)*

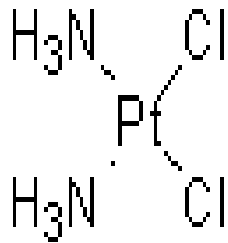
Атакува ДНК -  
апоптоза (програмирана клетъчна смърт).

Апроптоза - множество биохимични процеси, които причиняват редица необратими морфологични промени в клетката.

## Cisplatin – алкилиращ агент.

Спира раковите клетки да се размножават. Това прави, като свързва заедно нишките на генетичния материал на клетките, ДНК. ДНК е необходима за растеж и размножаване на клетките.

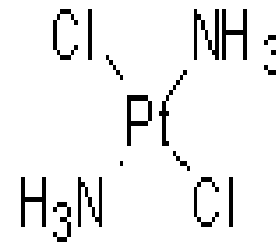
Образуването на всеки платинен координационен комплекс с ДНК не е достатъчно за цитотоксична (тоест убиване на клетки) активност. Съответният транс изомер на Cisplatin (транс-DDP) също образува координационен комплекс с ДНК, но за разлика от Cisplatin, транс-DDP не е ефективно химиотерапевтично средство.



**cisplatin**

*cis*diamminedichloroplatinum(II)

*cis*DDP

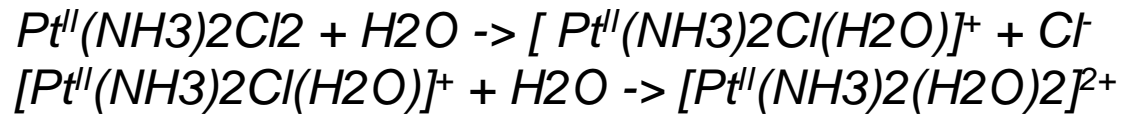


*trans*diamminedichloroplatinum(II)

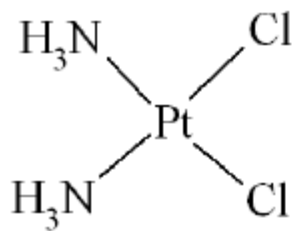
*trans*DDP

Поради разликата в геометрията между **цис-** и **транс-DDP**, видовете координационни комплекси, образувани от двете съединения с ДНК, **не са еднакви**. Тези различия са критично важни за определяне на ефикасността на определено съединение за лечение на рак.

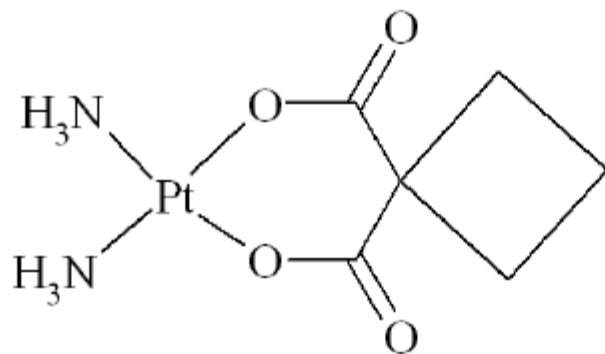
Вътре в клетката, неутралната молекула на Cisplatin се хидролиза, при която хлорният лиганд се заменя с молекула вода, генерира положително зареден вид.



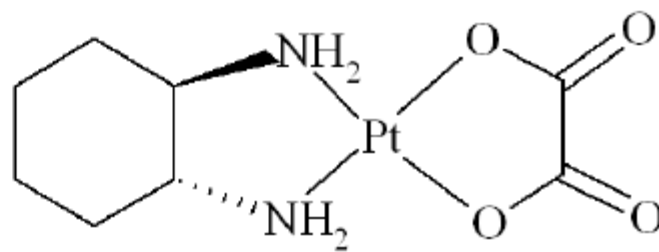
Вътре в клетката, Cisplatin има редица възможни мишени: ДНК; РНК; съдържащи сяра ензими като металотионеин и глутатион; и митохондрии.



Cisplatin



Carboplatin



Oxaliplatin

*Ph Eur*

## Carboplatin

Второ поколение с широк спектър от антинеопластични свойства.

intravenous infusion

7,7-diamino-6,8-dioxa-7-platinaspiro[3.5]nonane-5,9-dione

*Ph Eur*

## Oxaliplatin

(3aR,7aR)-octahydro-2',5'-dioxaspiro[cyclohexa[d]1,3-diaza-2-platinacyclopentane-2,1'-cyclopentane]-3',4'-dione

Второ/Трето поколение.