Dvojni lijekovi s identičnim i neidentičnim podjedinicama

Huzjak, M.; Rajić, Zrinka; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Kemija u industriji : Časopis kemičara i kemijskih inženjera Hrvatske, 2008, 57, 511 - 519**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:985194

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Dvojni lijekovi s identičnim i neidentičnim podjedinicama

KUI – 22/2008
Prispjelo 5. lipnja 2008.
Prihvaćeno 19. rujna 2008.

M. Huzjak, Z. Rajić i B. Zorc*

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Dvojni lijekovi su lijekovi koji sadrže dvije farmakoforne skupine povezane kovalentnom vezom u jednu molekulu. Farmakoforne skupine mogu biti jednake (dvojni lijekovi s identičnim podjedinicama) ili različite (dvojni lijekovi s neidentičnim podjedinicama). Identični dvojni lijekovi mogu djelovati na receptore (receptori biogenih amina, peptidni receptori, Ca^{2+} kanali, σ-receptori u mozgu, leukotrienski B_4-receptori), inhibirati različite enzime (enzimi HIV-a, protein-kinaze, prolil-hidrolaza, acil-CoA kolesterol aciltransferaza, spermidin-spermin-N_1-acetiltransferaza, *S*-adenozilmetionin dekarboksilaza), te kao ligandi DNA. Neidentični dvojni lijekovi mogu djelovati na dva različita receptora, dva vezna mjesta na jednom receptoru, dva enzima ili na receptor i enzim.

Ključne riječi: *Dvojni lijekovi, farmakološko djelovanje, receptor, enzim*

Uvod

Dvojni lijekovi su lijekovi koji sadrže dvije farmakoforne skupine povezane kovalentnom vezom u jednu molekulu. Ta definicija ne obuhvaća soli dviju ljekovitih tvari kao što je npr. prokain penicilin.[1] Dvojni lijekovi se mogu sastojati od dvije jednake ili dvije različite podjedinice. Prvi nastaju metodom umnažanja, a drugi su rezultat asocijativne sinteze (slika 1).

Dvije podjedinice lijeka moraju biti smještene na udaljenosti koja je najpogodnija za interakciju sa specifičnim veznim mjestima, a mogu biti povezane pomoću razmaknice, smještene jedna uz drugu ili se čak preklapati. Kao i kod polimera, dio molekule može se nazvati *glava*, a dio *rep,* pa postoje tri moguća načina povezivanja: glava-glava, glava-rep i rep-rep.[2]

Ako se dvojni lijek može pocijepati *in vivo* na svoje sastavne dijelove, smatra se prolijekom. Međutim, postoje i dvojni lijekovi koji ne podliježu metaboličkim reakcijama cijepanja. Njihov način djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Vjerovatno je ciljna makromolekula građena simetrično ili je moguće vezanje na dodatno vezno mjesto.[2]

Najvažnija prednost primjene dvojnog lijeka u odnosu na djelovanje sastavnih lijekova je u farmakokinetici. Kod davanja smjese ljekovitih tvari farmakološko djelovanje ovisi o pojedinačnoj apsorpciji, metabolizmu i eliminaciji, dok hibrid ima vlastiti farmakokinetički profil s očekivanim povećanjem djelotvornosti *in vivo*. Napose, dvojni lijek mora ispoljiti oba djelovanja u odgovarajućoj ravnoteži. Bitna je i činjenica da spoj ne može istodobno djelovati na dva različita receptora iako pokazuje jednak afinitet prema njima.[2]

* E-mail: zrajic@pharma.hr

Dvojni lijekovi s identičnim podjedinicama

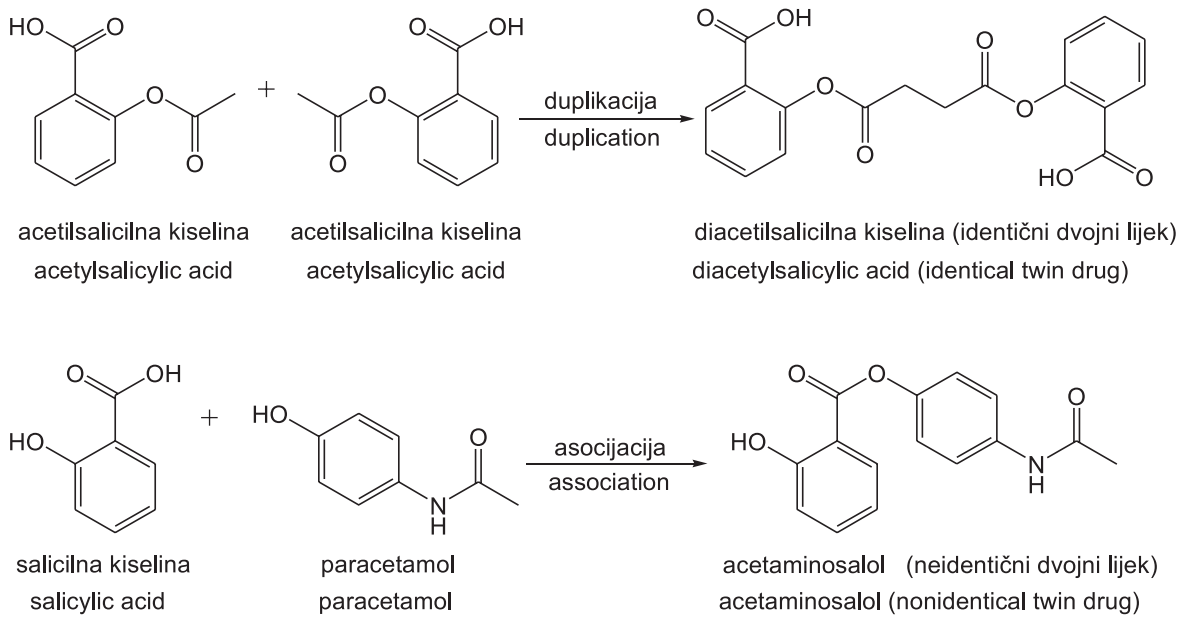
Većina je poznatih dvojnih lijekova simetrična i veže se za jednu ciljnu makromolekulu. Dvije farmakoforne jedinice su identične i povezane na simetričan način, tj. glava-glava ili rep-rep. Ti lijekovi su djelotvorniji, ali manje selektivni ligandi receptora u odnosu na odgovarajuće podjedinice.

Djelovanje dvojnih lijekova na receptore

Mnogi lijekovi djeluju kao ligandi receptora za kateholamine (noradrenalin, adrenalin, dopamin). Ti receptori, kao i receptori kvaternih amonijevih spojeva (acetilkolin, PAF) i peptida (angiotenzin, endotelin), pripadaju skupini receptora spregnutih s G-proteinom. Ti su receptori peptidne građe, a svinuti su u uzvojnice koje prolaze kroz staničnu membranu, tj. imaju sedam transmembranskih segmenata.[2] Na α-adrenergičke receptore djeluju poliaminski disulfidi kao što su APC ili benekstramin[3] te dibozan, koji je nastao duplikacijom benzodioksana piperoksana.[1] Duplikacijom propanolamina oksprenolola nastalo je nekoliko β-selektivnih antagonista.[4] Metoktramin je selektivni antagonist muskarinskih M_1-receptora (slika 2). Zamjenom 2-metoksibenzilne skupine u metoktraminu pirenzepinom (selektivni M_1-antagonist) nastao je vrlo snažan antagonist M_2-receptora.[5]

Prirodni spoj veragvenzin inhibira vezanje faktora aktivacije trombocita (PAF) na specifične receptore. Polazeći od njega, dizajniran je djelotvorniji simetrični spoj L 652 731 2 i nesimetrični analog L 659 989 3.[6]

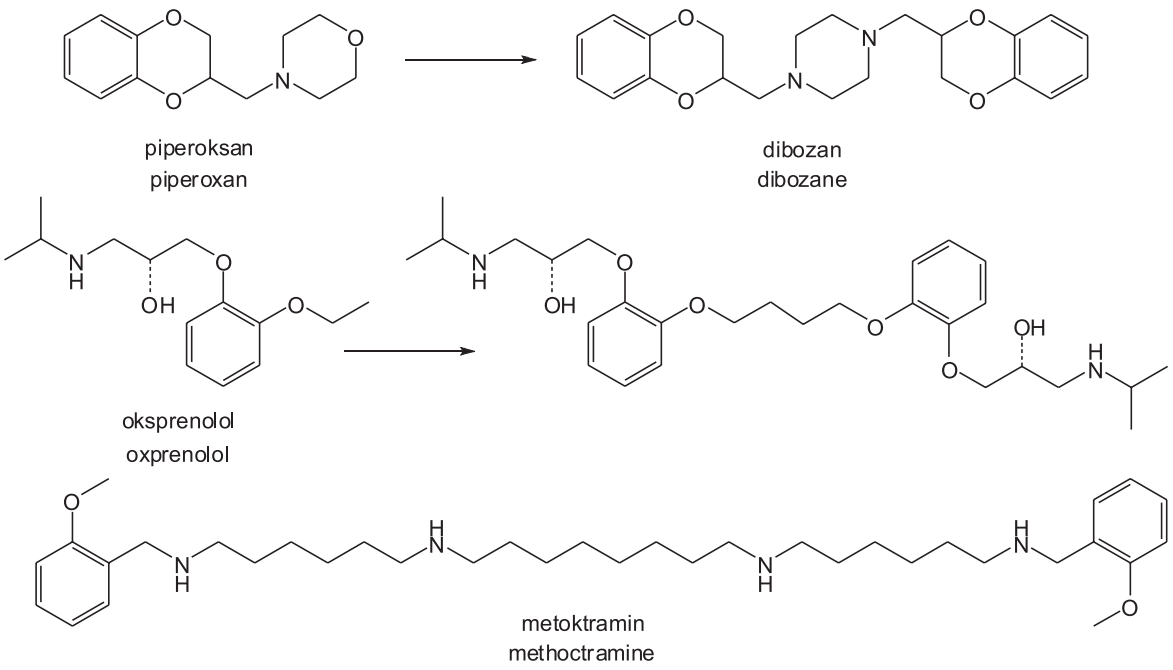
Dimerizacija liganada peptidnih receptora ima za posljedicu povećanje afiniteta, aktivnosti i/ili otpornosti na metetaboličku razgradnju. Sustavna istraživanja dimerizacije peptidnih analoga bradikinina koji sadrže cistein, pomoću



S l i k a 1 – *Dvojni lijekovi s identičnim i neidentičnim podjedinicama*
F i g. 1 – *Identical and nonidentical twin drugs*

bimaleidoalkanskih veza, dovela su do spojeva s 10–50 zavoja i većom aktivnošću *in vitro*.[7] Selekcija je urodila otkrićem malih molekula simetričnih bikationskih fosfonijevih soli, koje su djelotvorniji ligandi bradikininskih receptora.[8]

Kako bi se dokazalo da su opioidni receptori međusobno povezani, dimerizirani su opioidni peptidi, alkaloidi opija i benzomorfani. U nekoliko slučajeva dimeri su pokazali znatno povećanje djelovanja u odnosu na monomere. Jače djelovanje u korelaciji je s afinitetom prema specifičnoj vrsti opioidnih receptora i ovisi o duljini vezne skupine.[9,10] Dimeri enkefalina pokazuju bolja analgetska svojstva od njihovih monomera.[11] Norbinaltorfimin, dimer morfinskog derivata, selektivni je antagonist κ-opioidnih receptora.[12] Zanimljivo, strukturno sličan C_2-simetričan ditiobisdihidromorfinon (TAMO) kovalentno se veže za μ-receptore i ima dugotrajno antagonističko djelovanje (slika 3).[13] Beneks-tramin (BTX) je snažni antagonist neuropeptidnih Y-receptora.[14]



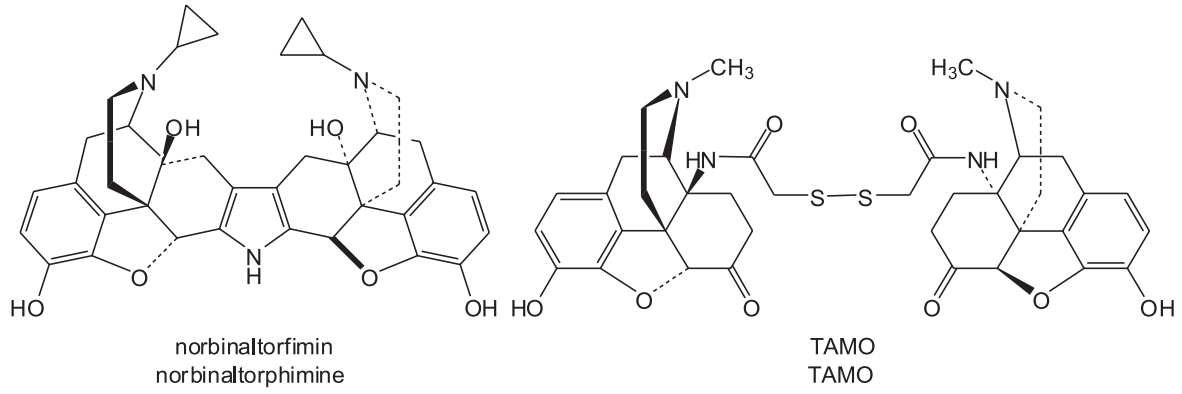
S l i k a 2 – *Ligandi adrenergičkih i muskarinskih kolinergičkih receptora*
F i g. 2 – *Ligands of the adrenergic and of the muscarinic acetylcholine receptors*

Nifedipin, antagonist iona Ca^{2+}, najvažniji je predstavnik 1,4-dihidropiridina. Sintetiziran je niz 1-*n*-diilbis-1,4-dihidropiridina i testiran u odnosu na [^{3}H]nitrendipin te je pokazano da je simetrični bisdihidropiridin (BDHP) deset puta djelotvorniji od nitrendipina.[15]

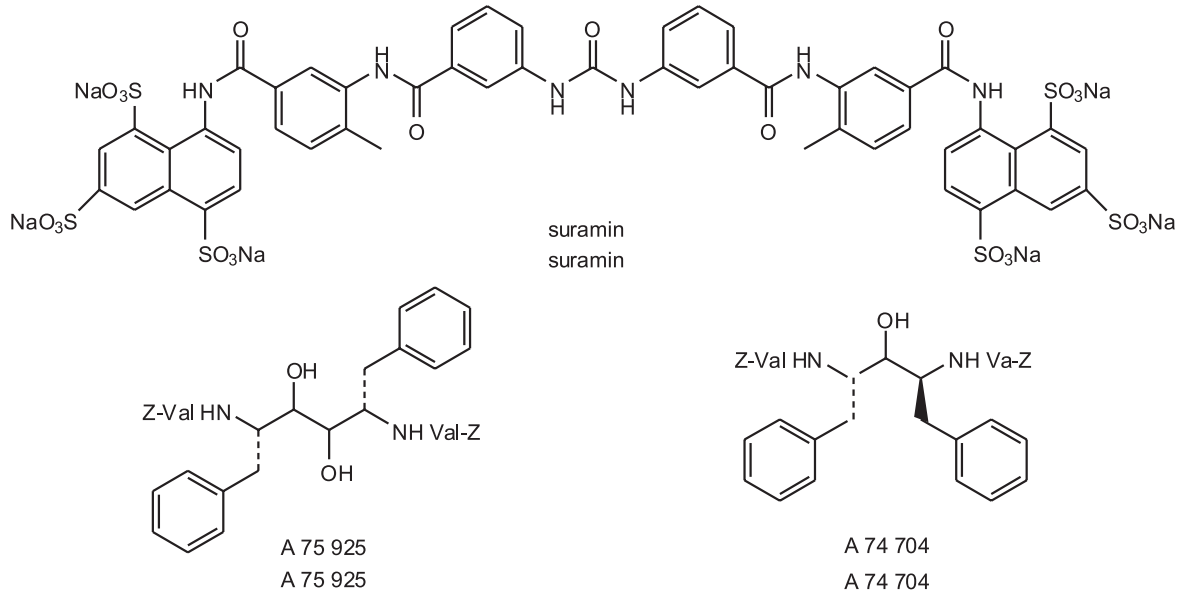
Ditolilgvanidin (DTG) je selektivni i snažni ligand σ-receptora u mozgu i pokazuje razlike u svom djelovanju u odnosu na opioide i fenciklidinu (PCP) slične lijekove.[16] Srodni se spojevi (R = adamantanil, naftil) snažno vežu za PCP-receptore i potencijalni su neuroprotektivni agensi.[17] *N*-metilni derivat alkaloida leucetamina A, 2-aminoimidazola, izoliranog iz morske spužve, antagonist je leukotrienskih B_4-receptora (LTB4).[18]

Mnogi dvojni lijekovi djeluju kao inhibitori enzima. Simetrično uređenje enzima u homodimere ili tetramere ima kao posljedicu i simetričan oblik aktivnog mjesta enzima. Takvom simetričnom veznom mjestu u većini slučajeva odgovara i simetričan inhibitor (dvojni lijek). Primjer takvih dvojnih lijekova nalazimo kod virustatika. Kao anti-HIV-spojevi djeluju inhibitori reverzne transkriptaze HIV-a (tip 1 i tip 2) i HIV-proteaze (slika 4). Oba enzima su simetrične građe, HIV-reverzna transkriptaza je heterodimer građen iz dva lanca s gotovo homolognim aminokiselinskim slijedom, a HIV-proteaza homodimer simetrične prirode. Derivat bisnaftalentrisulfonske kiseline, suramin, poznati je inhibitor HIV-1 reverzne transkriptaze i poslužio je kao vodeći spoj u traženju novih anti-HIV-lijekova.[19] Inhibitori HIV-proteaza mogu se podijeliti u dvije skupine: simetrični (diol A 75925) i pseudosimetrični spojevi (diol A 74704).[20,21]

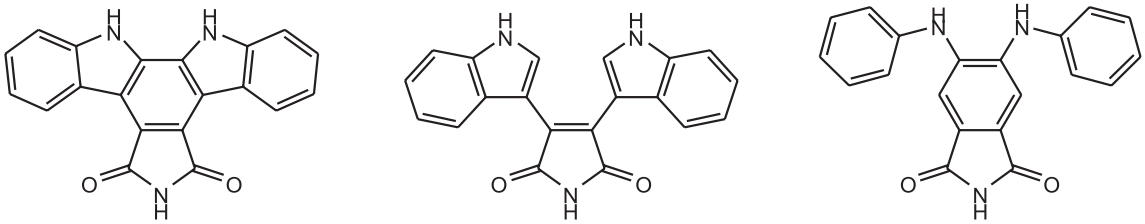
Porodica izoenzima protein-kinaze C (PKC) ima središnju ulogu u signalnim putevima hormona, neurotransmitora i drugih endogenih tvari. Vezanje PKC na receptor i daljna aktivacija tog enzima dovodi do katalitičkog prijenosa γ-fosfata s ATP-a na serin ili treonin u proteinima. Iz toga slijedi da je PKC modulator mehanizama stanične proliferacije i ekspresije gena.[2] Alkaloid staurosporin je snažni PKC-inhibitor, ali je neselektivan i inhibira i mnoge druge protein-kinaze.



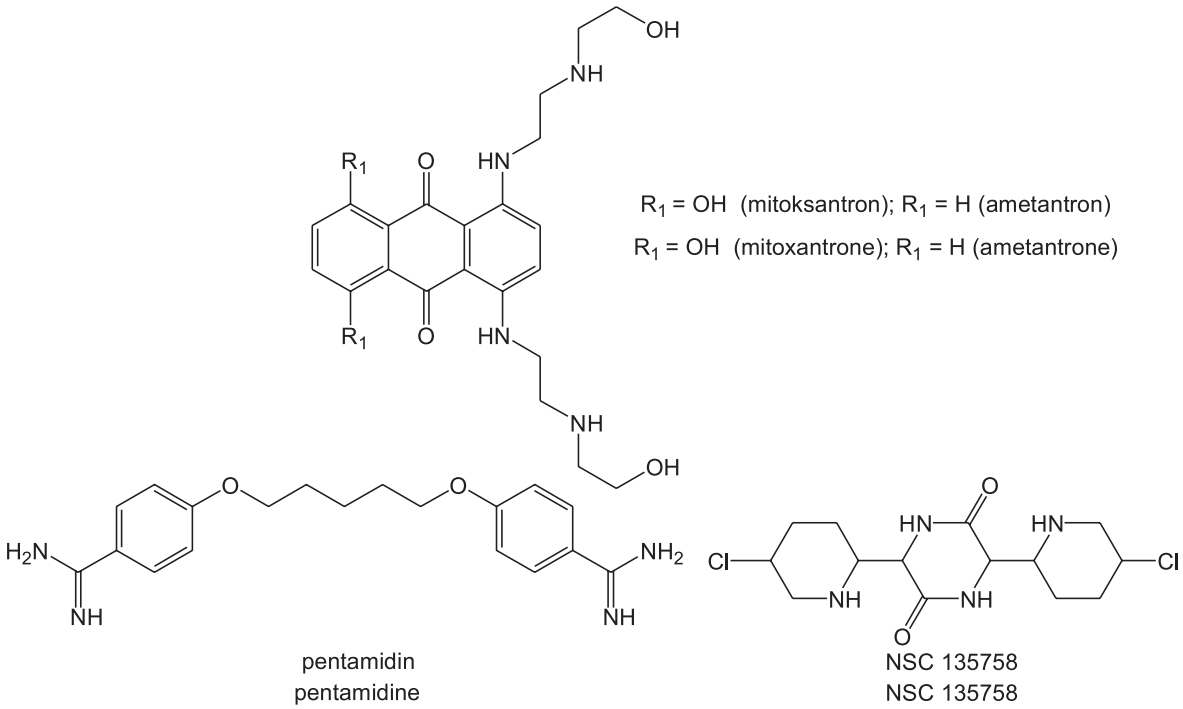
S l i k a 3 – *Dimerni ligandi opioidnih receptora*
F i g. 3 – *Dimeric ligands for opioid receptors*



S l i k a 4 – *Inhibitori enzima HIV-a*
F i g. 4 – *HIV-enzyme inhibitors*



S l i k a 5 – *Inhibitori protein-kinaze*
F i g. 5 – *Protein kinase inhibitors*



S l i k a 6 – *DNA-ligandi*
F i g. 6 – *DNA ligands*

Krenuvši od njegovog aglikona kao početnog spoja, sintetizirani su dianilinoftalimidi i diindolilmaleimidi, koji su snažni inhibitori protein-kinaze, ali s obrnutom selektivnošću prema receptoru protein-kinaze epidermalnog faktora rasta (EGF) i protein-kinazi C (slika 5).[22]

Navest ćemo samo neke enzime čija bi inhibicija mogla imati terapijsko značenje: inhibicija enzima prolil-hidrolaze u terapiji fibroze,[23] inhibitori acetil-CoA-kolesterol-acetiltransferaze kao mogući hipoglikemici,[24] inhibitori enzima uključenih u metaboličke puteve poliamina kao potencijalni antitumorski i antiparazitni lijekovi (spermidin-spermin-N_1-acetiltransferaza i *S*-adenozilmetionin dekarboksilaza).[25]

Nadalje, lijekovi pa tako i dvojni lijekovi, mogu djelovati kao ligandi na DNA. Molekula DNA je primarni cilj mnogih antitumorskih lijekova. Zbog simetričnog uređenja dvostruke uzvojnice, simetriju u svojoj strukturi sadrže i ligandi DNA. Tako policiklički sustavi, koji imaju simetrično vezane bočne lance poliamina, mogu kao polikationi reagirati s fosfatnim skupinama DNA. Nakon otkrića antraciklinskih antibiotika koji djeluju na DNA sintetizirani su manje toksični simetrični derivati antrakinona (mitoksantron, ametantron) koji sadrže vezane aminoetilaminoetanolne skupine (slika 6).[26]

Pentamidin i bisamidinobenzimidazoli vežu se za manje utore DNA i imaju veći afinitet za područja koja sadrže više parova baza AT nego GC.[27] Spojevi kod kojih benzimidazolske prstene povezuje paran broj metilenskih skupina imaju veći afinitet za DNA u odnosu na one s neparnim brojem. Netropsin i distamicin također se vežu za manje utore DNA. U svojoj strukturi sadrže jedinice *N*-metilpirolkarboksamida koje se ponavljaju.[28] Za velike utore DNA veže se niz dvojnih lijekova izvedenih iz 1,4-bis(etil)piperazina (piperazindion NSC 135758 i kinoksalinski antitumorski antibiotik ehinomicin koji stvara stabilni kompleks s tetramerima DNA $d(ACGT)_2$ i $d(TCGA)_2$) (slika 6).[29–31]

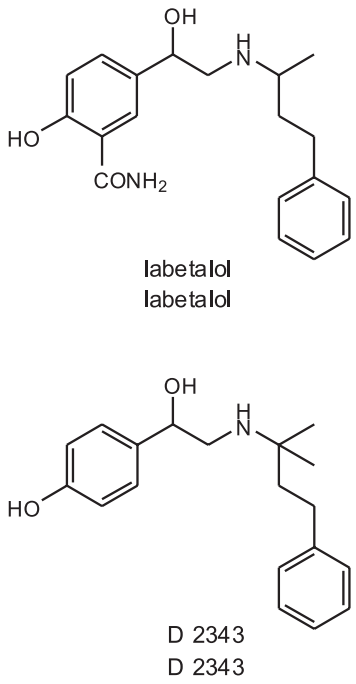
Postoje i dvojni lijekovi koje ne možemo svrstati u prethodne kategorije. Tu pripradaju površinski aktivna antibakterijska sredstva klorheksidin i heksaklorofen,[1] anksiolitik meprobamat te antialkoholik disulfiram. Sulbutiamin i piritinol su disulfidni dvojni lijekovi vitamina B_1, odnosno B_6. Sulbutiamin (*O,O′*-diizobutirat-tiamin-disulfid) može poboljšati dugotrajno pamćenje u miševa, a piritinol se upotrebljava kod poremećaja metabolizma glukoze, demencije i cerebrovaskularnih oštećenja.[32] Nadalje, antioksidans probukol snižava koncentraciju kolesterola u krvi, etambutol djeluje kao tuberkulostatik, kromolin kao antiasmatik, a dikumarol kao antikoagulans. Bis-kvaterne amonijeve soli heksametonij i dekametonij su ganglioblokatori, odnosno miorelaksansi. Sukcinil, suberil i sebakoildikolini pripadaju kolinergičkim dvojnim lijekovima.[2]

Lijekovi s dvojnim djelovanjem

Učinak lijekova s dvojnim djelovanjem posljedica je njihovog vezivanja na dva različita receptora, dva vezna mjesta na jednom receptoru, dva enzima ili na receptor i enzim.[2] Prvo ćemo razmotriti hibridne molekule koje djeluju kao ligandi dvaju različitih receptora. Primjere takvih lijekova nalazimo među ligandima receptora biogenih amina. Receptori biogenih amina (noradrenalin, serotonin, dopamin, histamin) fizički i biokemijski su slični. Uzajamnim djelovanjem s G-proteinima potiču čitav niz događaja koji dovode do fiziološke promjene. Svi ligandi receptora spregnutih s G-proteinom sadrže bazični dušikov atom koji je protoniran i povezan ionskom vezom s karboksilatnim anionom asparaginske kiseline smještene u trećem transmembranskom heliksu. Osim toga, dodatna vezna mjesta na aminokiselinskim ostacima u blizini asparaginske kiseline povećavaju afinitet i selektivnost prema različitim tipovima receptora kao što su receptori za 5-hidroksitriptamin (5-HT), dopamin (D), noradrenalin (NA), acetilkolin (ACK) ili podtipovima 5-HT receptora ($5\text{-}HT_{1A}$, $5HT_{1B}$, $5\text{-}HT_2$, $5\text{-}HT_4$). Kontrola selektivnosti predstavlja velik izazov farmaceutskim kemičarima zbog sličnosti farmakofora kod svih liganada. Za terapijske svrhe zanimljiva je sinteza hibridnih lijekova koji se vežu za receptore spregnute s G-proteinom kao agonisti, antagonisti, odnosno agonisti/antagonisti.[2] Tako npr. antihipertenziv labetalol blokira α- i β-adrenergičke receptore,[33] dok je u spoju D2343 kombinirano β-agonističko i α-antagonističko djelovanje (slika 7).[34]

Disfunkcija dopaminskog i serotoninskog sustava uzrokuje brojne psihičke poremećaje. Ritanserin, $5\text{-}HT_2$ antagonist, upotrebljava se zajedno s klasičnim neurolepticima u liječenju shizofrenije jer reducira pojavljivanje ekstrapiramidalnih simptoma. Prema tome, predlaže se kombinacija spoja koji ima svojstva antagonista i $5\text{-}HT_2$- i D_2-receptora.[35] Premošteni γ-karbolini, prethodno opisani kao ligandi σ-receptora, imaju visok afinitet prema $5\text{-}HT_2$-receptorima i umjeren prema D_2-receptorima. Povećanjem duljine veze između odgovarajućih homologa nastaje novi spoj s jednakim afinitetom za oba receptora.

Razvijeni su i novi antihistaminici koji djeluju antagonistički na H_1- i agonistički na H_2-histaminske receptore. H_1-antihistaminik loratadin ima slabo PAF-antagonističko djelovanje.[36] Ako se uzme u obzir fiziološka uloga PAF-a u astmi, od terapijskog je interesa jednom molekulom antagonizirati aktivnost oba medijatora. Supstitucija *N*-acilom mijenja



S l i k a 7 – *Ligandi s dvojnim vezanjem na receptore spregnute s G-proteinom*

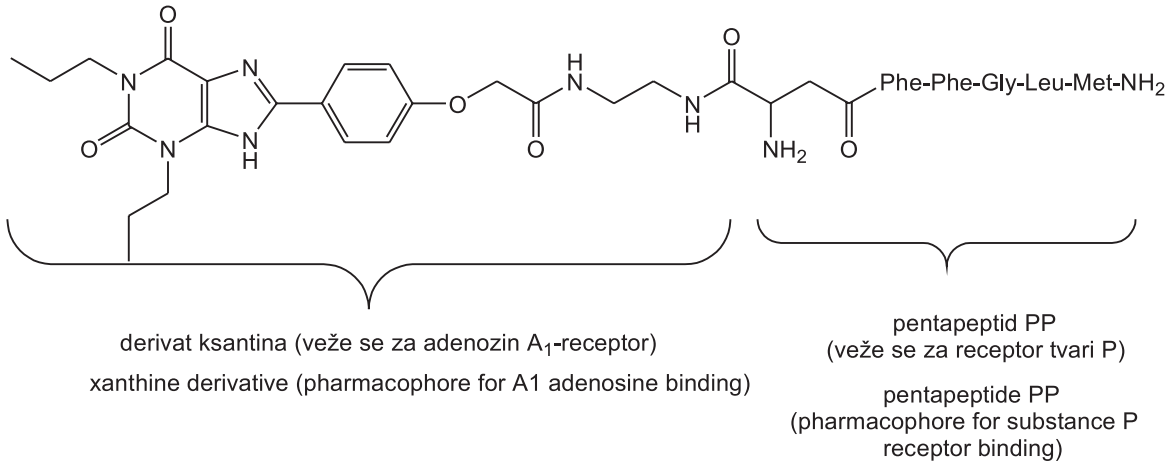
F i g. 7 – *Dual binding ligands on G-protein-coupled receptors*

ravnotežni omjer afiniteta H_1/PAF za tu skupinu spojeva. Tromboksan A_2 (TXA_2) je također povezan s astmom. Simbiotski pristup doveo je do otkrića dibenzoksepinskih derivata koji djeluju kao antagonisti i histaminskih H_1 i TXA_2 receptora. Spoj KF 15766 ima takva svojstva, ima veliku terapijsku širinu i može se primijeniti peroralno.[37]

Angiotenzin II (AT) je odgovoran za kontrakciju glatkih mišića i otpuštanje drugih endogenih tvari. AT_1- i AT_2-receptori su prisutni u različitom omjeru u mnogim tkivima i organima. Uravnotežen dvostruki afinitet AT_1- i AT_2-antagonista imao bi kao posljedicu vrlo učinkovito farmakološko djelovanje.[38]

Lijekovi s dvostrukim djelovanjem mogu nastati i kombinacijom liganada koji sadrže potpuno različite farmakofore. Na slici 8 prikazan je dvojni lijek koji se može vezati na adenozinske receptore i receptore za tvar P te svaki na svoj način doprinose snižavanju krvnog tlaka i analgeziji jer aktivacija i jednog i drugog receptora ima jednak učinak.[39] Taj dvojni lijek ima podjednake afinitete za oba receptora. Da bi se istodobno vezao za oba receptora, potrebno je da se A_1- i SP-receptori nalaze u blizini na istoj membrani.

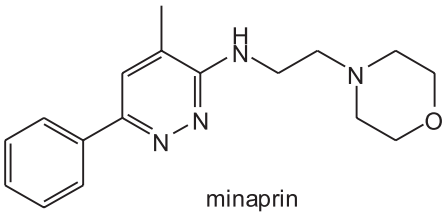
Sljedeću skupinu dvojnih lijekova sačinjavaju hibridi koji inhibiraju dva različita enzima. Enzimski se sustavi mogu podijeliti u porodice, a svaki enzimski tip ima nekoliko izoformi. Za farmakološke i terapijske svrhe od interesa je dizajnirati spoj koji može inhibirati dva različita izoenzima, dva enzima koja pripadaju istoj porodici ili dva enzima čiji inhibitori imaju farmakoforne sličnosti.[2] Tako su npr. inhibitori ciklooksigenaza (COX) i 5-lipooksigenaze (5-LO) potencijalni protuupalni lijekovi, jer obje skupine enzima sudjeluju u biosintezi prostaglandina i leukotriena. Tiazolon je jedan takav peroralno djelotvoran, vodotopljiv, neulcerogen antiinflamatorik.[40]



S l i k a 8 – *Primjer hibrida koji djeluje na dva različita receptora*
F i g. 8 – *Example of a hybrid acting on two different receptors*

Minaprin je antidepresiv, inhibitor monoaminooksidaze koji pojačava serotonergičku i dopaminergičku transmisiju (slika 9).[41] Suprotno tricikličkim antidepresivima, minaprin nema parasimpatolitičko djelovanje, već naprotiv, djeluje kao parasimpatomimetik (prije svega kao posljedica agonističkog djelovanja na muskarinske M_1-receptore).[42]

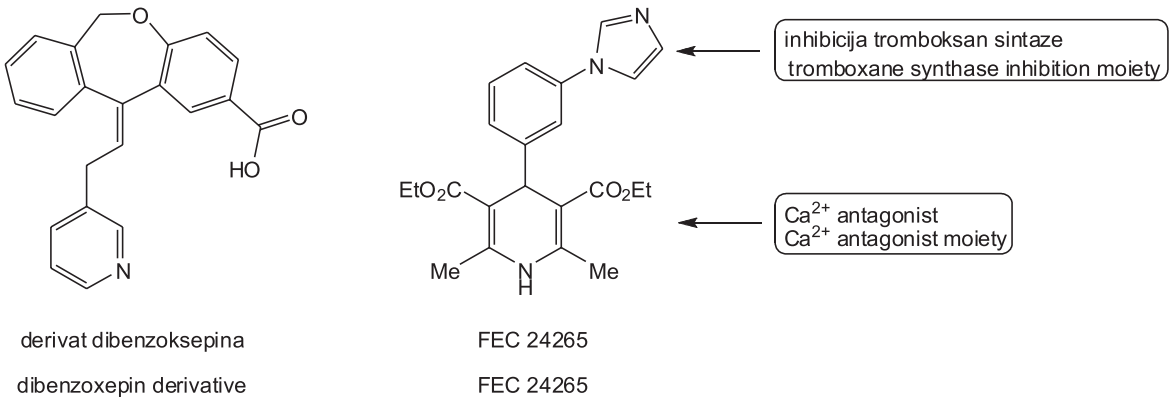
Hibridne molekule koje djeluju na receptor i enzim mogu imati jake sinergističke učinke. Primjer je interakcija derivata dibenzoksepina i tromboksana A_2, snažnog induktora agregacije trombocita i kontrakcije glatkih mišića krvnih žila. Kontrola djelovanja TXA može se postići inhibicijom njegove sinteze (inhibitori TXA_2-sintetaze, TXS) ili inhibicijom njegovih receptora (antagonisti TXA_2-receptora). Iz farmakoloških i kliničkih zapažanja proizašla je ideja da se svojstva TXS-inhibitora i TXA_2-antagonista udruže u jednu molekulu. Dibenzoksepin pokazuje dvojno djelovanje u pokusima *ex vivo* i ima značajni zaštitni učinak kod akutne renalne insuficijencije u štakora.[43]



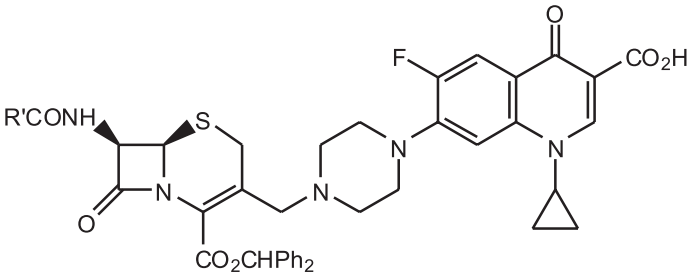
S l i k a 9 – *Hibrid koji djeluje na dva različita enzima*
F i g. 9 – *Hybrid acting on two different enzymes*

Prema fiziološkoj hipotezi ciljevi djelovanja mogu pripadati različitim sustavima. Tako je inhibitor TXS i antagonist Ca^{2+}, dihidropiridin, doveo do novog spoja FEC 24265 s povoljnijim farmakološkim profilom, posebno kod patoloških stanja s povećanom sintezom TXA_2 i povećanom koncentracijom iona kalcija u stanici (slika 10).[44]

Nadalje, sintetizirani su hibridni antibiotici kombinacijom strukturnih karakteristika kloramfenikola, sparsomicina i purimicina.[45] Drugi antibakterijski lijekovi s dvojnim djelovanjem nastali povezivanjem kinolona i cefalosporina imaju snažno djelovanje na širok spektar Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija, uključujući sojeve otporne na β-laktamazu (slika 11).[46]



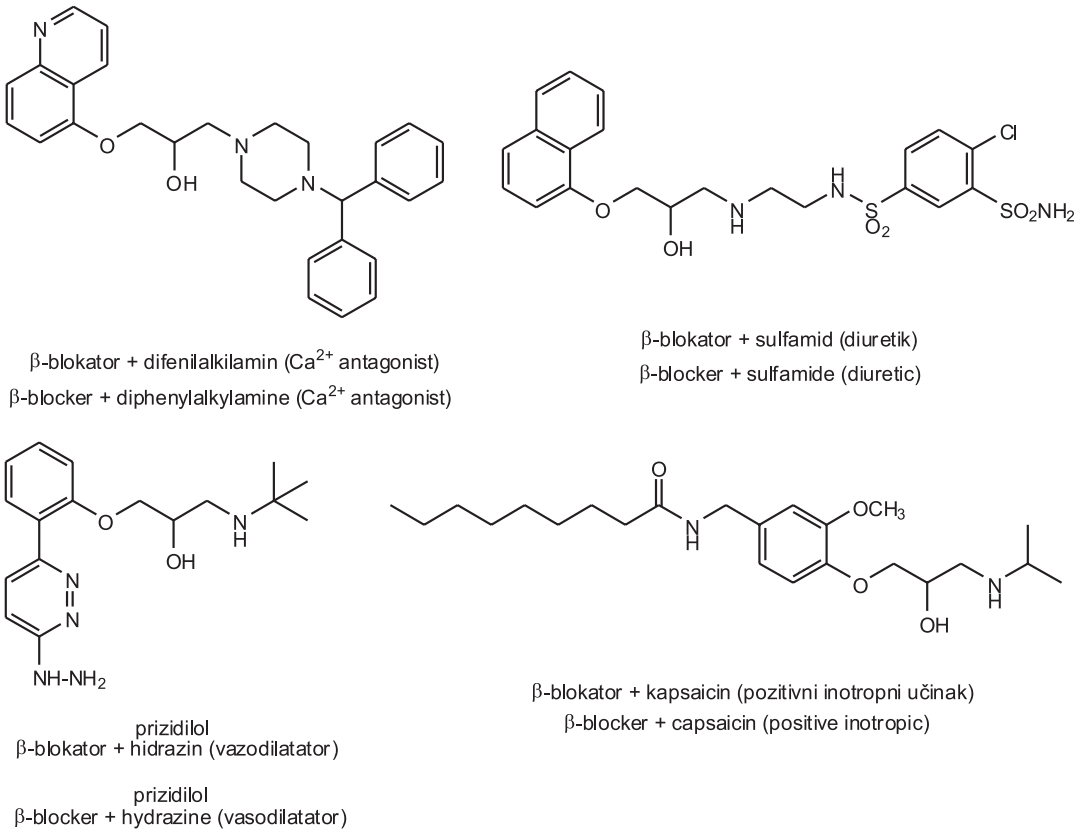
S l i k a 10 – *Hibridi koji djeluju na jedan receptor i jedan enzim*
F i g. 10 – *Hybrids acting at one receptor and at one enzyme*



S l i k a 11 – *Hibridni antibakterijski lijek*
F i g. 11 – *Hybrid antibacterial drug*

Niti jedan pojedinačni lijek u potpunosti ne zadovoljava u dugotrajnom liječenju hipertenzije. Da bi se postigao optimalni rezultat, nužna je kombinirana terapija, u prvom redu kombinacija β-blokatora i diuretika. Zbog toga bi vrlo interesantan bio lijek koji bi u istoj molekuli sadržavao svojstva β-blokatora i diuretika. Prednost takvog spoja u odnosu na kombinaciju pojedinačnih lijekova bila bi uravnoteženo djelovanje (dva lijeka se apsorbiraju, metaboliziraju i eliminiraju neovisnim brzinama). Opisano je tek nekoliko pokušaja sinteze hibridne molekule kombinacijom struktura β--adrenoreceptora i diuretika. Primjer na slici 12 dobiven je zamjenom uobičajenog alkilnog supstituenta na atomu dušika u bočnom lancu β-blokatora 2-klorbenzensulfonamidom, što je rezultiralo diuretičkim djelovanjem. Između dva farmakofora je etilenska skupina.[34]

Na sličan način povezivanje β-blokatora i difenilalkilamina rezultiralo je spojem koji djeluje pozitivno inotropno, pa se upotrebljava u liječenju kongestivnog zatajenja srca.[47] Kombinacija hidrazinopiridazinske jezgre s propanololom u prizidilolu dovela je do dvojnog učinka tipa vazodilatator/β-blokator.[34] U drugom primjeru je ariloksipropanolamin vezan za kapsaicin (kardiotonik) (slika 12).[48]



S l i k a 12 – *Lijekovi s dvojnim učinkom izvedeni iz β-blokatora*
F i g. 12 – *Dual-acting drugs derived from* β-blockers

Popis kratica
List of abbreviations

ACK – acetilkolin
– acetylcholine

BDHP – bishidropiridin
– bishydropyridine

BTX – benekstramin
– benextramine

COX – ciklooksigenaza
– cyclooxygenase

D – dopamin
– dopamine

DTG – ditolilgvanidin
– ditolylguanidine

EGF – epidermalnog faktora rasta
– epidermal growth factor

5-H – 5-hidroksitriptamin, serotonin
– 5-hydroxytriptamine, serotonine

LO – lipooksigenaza
– lipoxygenase

LT – leukotrien
– leukotriene
NA – noradrenalin
– noradrenaline
PAF – faktor aktivacije trombocita
– platelet activation factor
PC – protein-kinaza
– protein kinase
PCP – fenciklidin
– fencyclidine
TAMO – ditiobisdihidromorfinon
– dithiobisdihydromorphinone
TX – tromboksan
– thromboxane

Literatura
References

1. *E. J. Ariëns (uredn.),* Drug Design, Academic Press, New York, 1971.
2. *C. G. Wermuth (uredn.),* The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996.
3. *C. Melchiore,* Tr. Pharmacol. Sci. **2** (1981) 209.
4. *R. W. Kierstead, A. Faraone, F. Mennona, J. Mullin, R. W. Gutrie, H. Crowley,* J. Med. Chem. **26** (1983) 1561.
5. *C. Melchiore, M. L. Bolognesi, A. Chiarini, A. Minarini, S. Spampinato,* J. Med. Chem. **36** (1993) 3734.
6. *T. Biftu, J. C. Chabala, J. Acton, T. Beattle, D. Brooker, R. Bugianesi,* Prostaglandins **35** (1988) 846.
7. *J. C. Cheronis, E. T. Whalley, K. T. Nguyen, S. R. Eubanks, L. G. Allen, M. J. Duggan, S. D. Loy, K. A. Bonham, J. K. Blodgett,* J. Med. Chem. **35** (1992) 1563.
8. *M. Salvino, P. R. Seoane, B. D. Douty, M. A. Awad, R. E. olle, W. T. Houck, D. M. Faunce, D. G. Sawutz,* J. Med. Chem. **36** (1993) 2583.
9. *Y. Shimohigashi, T. Costa, H. –C. Chen, D. Rodbart,* Biohem. Pharmacol. **34** (1985) 25.
10. *Y. Shimohigashi, T. Ogasawara, T. Koshizaka, M. Waki, T. Kato, N. Izumyia, M. Kurono, K. Yagi,* Biochem. Biophys. Res. Commun. **145** (1987) 1109.
11. *J. J. Baldwin, W. C. Lumma, G. F. Lundell, G. S. Ponticello, A. W. Raab, E. L. Engelhardt, R. Hirschmann, C. S. Sweet, A. Scriabine,* J. Med. Chem. **22** (1979) 1284.
12. *C. E. Lin, A. E. Takemori, P. S. Portoghese,* J. Med. Chem. **36** (1993) 2412.
13. *S. Archer, A. Seyed-Mozaffari, Q. Jiang, J. M. Bidlack,* J. Med. Chem. **37** (1994) 1578.
14. *M. B. Doughty, C. S. Chaurasia, K. Li,* J. Med. Chem. **36** (1993), 272.
15. *A. F. Joslyn, E. Luchowski, D. J. Tiggle,* J. Med. Chem. **31** (1988) 1489.
16. *S. G. Holtzman,* J. Pharmacol. Exp. Ther. **248** (1989) 1054.
17. *S. M. Goldin, S. Katragadda, L. Y. Hu, N. L. Reddy, J. B. Fisher, A. G. Knapp, L. D. Margolin,* WO 9214697, Chem. Abstr. **118** (1993) 80645g.
18. *G. W. Chan, S. Mong, M. E. Hemling, A. J. Freyer, P. H. Offen, C. W. DeBrosse,* Leucetta microraphis. J. Nat. Prod. **56** (1993) 116.
19. *G. T. Tan, A. Wickramasinghe, S. Verma, R. Singh, S. R. Hughes, J. M. Pezzuto, M. Baba, P. Mohan,* J. Med. Chem. **35** (1992) 4846.
20. *K. Appelt,* Persp. Drug Discov. Des. **1** (1993) 23.
21. *J. W. Erickson, D. J. Neidhardt, J. VanDrie et al.,* Science **249** (1990) 527.
22. *U. Trinks, E. Buchdunger, P. Furet et al.,* J. Med. Chem. **37** (1994) 1015.
23. *N. J. Hales, J. F. Beattie,* J. Med. Chem. **36** (1993) 3853.
24. *N. Ito, T. Yasunaga, Y. Iizumi, T. Araki,* EP 325397, Chem. Abstr. **112** (1990) 55271a.
25. *N. H. Saab, E. E. West, N. C. Bieszk, C. V. Preuss, A. R. Mank, J. R. A. Casero, P. M. Woster,* J. Med. Chem. **36** (1993) 46.
26. *B. Stefanska, M. Dzieduszycka, S. Martelli, J. Tarasiuk, M. Bontemps-Gracz, E. Borowski,* J. Med. Chem. **36** (1993) 46.
27. *T. A. Fairley, R. R. Tidwell, I. Donkor, N. A. Naiman, K. A. Ohemeng, R. J. Lombardy, J. A. Bentley, M. Cory,* J. Med. Chem. **30** (1987) 1746.
28. *C. Combet-Farnoux (uredn.)* Actualités de Chimie Thérapeutique, Société de Chimie Thérapeutique, Chatenay, Malabry, 1991.
29. *A. W. McConnaughie, J. Spychala, M. Zhao, D. Boykin, W. D. Wilson,* J. Med. Chem. **37** (1994) 1063.
30. *E. B. Skibo, I. Islam, M. J. Heileman, W. G. Schulz,* J. Med. Chem. **37** (1994) 78.
31. *J. Gallego, R. A. Ortiz, F. Gago,* J. Med. Chem. **36** (1993) 1548.
32. *W. Fröstl, L. Maîte,* Pharmacopsychiatr. **22** (1989) 54.
33. *R. T. Brittain, G. M. Drew, G. P. Levy,* Br. J. Pharmacol. **69** (1980) 282P.
34. *F. Gross (uredn.),* Decision Making in Drug Research, Raven Press, New York, 1983.
35. *K. Andersen, T. Liljefors, K. Grundertofte, J. Perregaard, K. P. Bogeso,* J. Med. Chem. **37** (1993) 950.
36. *A. Buschauer,* J. Med. Chem. **32** (1989) 1963.
37. *E. Ohshima, H. Takami, H. Harakawa et al.,* J. Med. Chem. **36** (1993) 417.
38. *S. E. Laszlo, C. S. Quagliato, W. J. Greenlee et al.,* J. Med. Chem. **36** (1993) 3207.
39. *K. A. Jacobson, A. W. Lipkowski, T. W. Moody, W. Padgett, E. Pijl, K. L Kirk, J. W. Daly,* J. Med. Chem. **30** (1987) 1529.
40. *P. C. Unangst, D. T. Connor, W. A. Cetenko, R. J. Sorenson, C. R. Kostlan, J. C. Sircar, C. D. Wright, D. J. Schrier, R. D. Dyer,* J. Med. Chem. **37** (1994) 322.
41. *C. G. Wermuth, G. Schlewer,* J. Med. Chem. **32** (1989) 528.
42. *P. Worms, J. P. Kan, R. Steinberg, J. P. Terranova, A. Périoe,* Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **340** (1989) 411.
43. *E. Ohshima, H. Sato, H. Obase, I. Miki, A. Ishii, M. Kawakage, S. Shirakura, A. Karasawa, K. Kubo,* J. Med. Chem. **36** (1993) 1613.
44. P. Cozzi, G. Carganico, D. Fusar, M. Grossoni, M. Menichi-encheri, V. Pinciroli, R. Tonani, F. Vaghi, P. Salvati, J. Med. Chem. **36** (1993) 2964.
45. *J. Zemlicka, M. C. Fernandez-Moyano, M. Ariatti, G. E. Zurenko, J. E. Grady, J. P. G. Ballesta,* J. Med. Chem. **36** (1993) 1239.
46. *H. A. Albrecht, G. Beskid, J. G. Christenson, K. H. Deitcher, N. H. Georgopapadakou, D. D. Keith, F. M. Konzelmann, D. L. Pruess, C. C. Wei,* J. Med. Chem. **37** (1994) 400.
47. *I. Sircar, S. J. Haleen, S. E. Burke,* J. Med. Chem. **35** (1992) 4442.
48. *I. J. Chen, J. L. Yeh, S.–J. Liou, A. Y. Shen,* J. Med. Chem. **37** (1994) 938.

SUMMARY

Identical and Nonidentical Twin Drugs

M. Huzjak, Z. Rajić, and B. Zorc*

Twin drugs contain two pharmacophoric groups combined covalently in a single molecule. Pharmacophoric groups can be identical moieties (identical twin drugs) or different (nonidentical twin drugs). Identical twin drugs can act on receptors (biogenic amine receptors, peptide receptors, Ca^{2+} channel, σ receptors in the brain, leukotriene B_4 receptors), as enzyme inhibitors (HIV-enzyme, protein kinase, prolyl hydrolase, acyl-CoA cholesterol acyl transferase, spermidine-spermine-N_1-acetyltransferase, *S*-adenosylmethionine decarboxylase), and as DNA ligands. Nonidentical twin drugs exert their dual action on two different receptors, on two binding sites of a single receptor, on two enzymes, or on both a receptor and an enzyme.

Faculty of Pharmacy and Biochemistry,
University of Zagreb, A. Kovačića 1,
10000 Zagreb, Croatia

Received June 5, 2008
Accepted September 19, 2008