

JAK JE TO S NÁHODNÝM OBJEVEM NOVÝCH LÉČIV?

STANISLAV RÁDL

Zentiva, U kabelovny 130, 102 37 Praha 10
stanislav.radl@zentiva.com

Došlo 12.8.20, přijato 19.8.20.

Klíčová slova: serendipity, náhodný objev, syntetická léčiva, fenolftalein, sulfonamidy, chlorpromazin, mechlorethamin, disulfiram, warfarin, sulfonfylmočoviny, benzodiazepiny, cisplatina, omeprazol, chinolony, minoxidil, cyklosporin, metformin, sildenafil, acyklické nukleosidfosfonáty, terfenadin, fexofenadin, ibrutinib

Obsah

1. Úvod
2. Případové studie jednotlivých objevů
 - 2.1. Fenolftalein jako léčivo
 - 2.2. Prontosil rubrum a Prontosil album
 - 2.3. Penicilin
 - 2.4. Chlorpromazin
 - 2.5. Mechlorethamin
 - 2.6. Disulfiram
 - 2.7. Antikoagulancia dikumarol a warfarin
 - 2.8. LSD
 - 2.9. Antidiabetické sulfonfylmočoviny
 - 2.10. Benzodiazepiny
 - 2.11. Antibakteriální chinolony
 - 2.12. Cisplatina
 - 2.13. Omeprazol a esomeprazol
 - 2.14. Minoxidil
 - 2.15. Cyklosporin
 - 2.16. Metformin
 - 2.17. Sildenafil
 - 2.18. Protivirové ANP fosfonáty
 - 2.19. Terfenadin a fexofenadin
 - 2.20. Ibrutinib
3. Závěr

1. Úvod

Velmi zajímavým aspektem medicíně chemie je způsob objevení zcela nových léčiv. Jedním z nich je i to, co se v angličtině označuje jako „serendipitous drug discovery“ a pro co v klasické češtině nemáme ekvivalent, a tak jsem v nadpisu použil pojem *náhodný*, který budu používat i v dalším textu s vědomím, že je nepatřičný. Ten

výraz je nepatřičný z toho důvodu, že ten anglický výraz zahrnuje jednak prvek náhody, ale také prvek jakési intuíce nebo prozíravosti. Nemohu si ale odpustit krátký komentář, protože výraz „serendipity“ patří dle svazu britských překladatelů mezi deset nejhůře přeložitelných výrazů. Velký Anglicko-český slovník (Academia Praha, 1992) používá termín „dar nacházet neočekávané a příjemné věci“, jak ale vytvořit příslušné přídavné jméno nevím.

Slovo „serendipity“ bylo do angličtiny zavedeno v 18. století Horacem Walpolem, 4. hrabětem z Oxfordu, historikem a politikem, podle pohádky Three princes of Serendip¹. Tato stará, původně zřejmě perská pohádka, pojednává o 3 princích, které jejich otec naučil mimořádným schopnostem úsudku. Pohádka pak popisuje jejich cestu a to, jak tyto schopnosti využívají. Po přečtení musím konstatovat, že Sherlock Holmes byl proti nim obdoba českého hloupého Honzy.

Ve vědě je obvykle *náhoda* ve smyslu „serendipity“ chápána tak, že výzkum založený na určitém předpokladu sice nedosáhne původně zamýšleného cíle, ale dojde k objevení něčeho cenného a původně nepředpokládaného. Další možností je to, že sice původní předpoklad se ukáže nesprávným, ale výsledkem je zamýšlený cíl. Tento případ se někdy označuje jako „pseudoserendipity“.

Nechci a nemohu pokrýt veškerá *náhodně* objevená léčiva, uvedu několik případů klasických léčiv, několik z různých důvodů zajímavých příkladů a také několik méně známých, většinou nedávno zavedených léčiv. Pokud to nebude významné pro jejich *náhodné* objevení, nebudu ani diskutovat jejich mechanismus působení ani podrobnosti jejich terapeutického používání.

2. Případové studie jednotlivých objevů

V této části bude pojednáno o 20 případech *náhodných* objevů léčiv v časovém pořadí jejich první registrace jako léčiva. V úvahu bylo většinou bráno schválení americkým Food and Drug Administration (FDA), jejichž data jsou snadno dostupná a navíc prodeje v USA jsou rozhodující pro komerční úspěch léčiva.

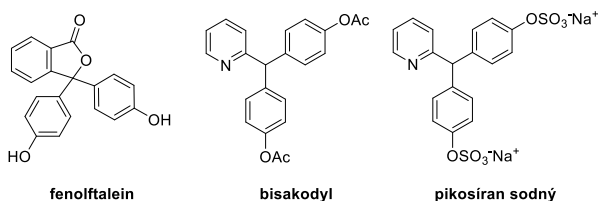
2.1. Fenolftalein jako léčivo

Když se řekne fenolftalein, každý chemik si představí acidobazický indikátor měnící při přechodu z kyselého nebo neutrálního prostředí barvu v alkalickém prostředí v intenzivně fialovou. A právě s tím souvisí i objevení projímavého účinku fenolftaleinu a jeho následné využití jako laxativa.

Po neúrodě hroznů v Uhersku v roce 1900 bylo do země dováženo bílé víno nevalné kvality a bylo vydáváno za autentické místní víno. Tehdejší vláda tomu chtěla za-

mezit přidáním fenolftaleinu do dováženého vína, čímž by se snadno alkalizací vzorků zjistil jeho původ. Bezpečnost fenolftaleinu byla zkoušena na tehdejší farmakologickém ústavu budapešťské univerzity a u myši se žádné problémy neobjevily. Poté se příslušný farmakolog Zoltán Vamossy rozhodl to vyzkoušet na sobě a pozoroval průjem a po opakování jedním z jeho kolegů toto publikoval². V literatuře se objevují i jiné verze, například že byl fenolftalein skutečně k uvedenému účelu použit a způsobil hromadný průjem všech uživatelů. Další verze tvrdí, že fenolftalein sloužil v Uhersku k dobarvování červených vín, což ale není v souladu s tím, že pro pH červených vín se uvádí rozmezí 3–4, kdy je fenolftalein bezbarvý.

Poté, co byl tento příběh uveřejněn v maďarském tisku, si v USA žijící maďarský farmaceut Max Kiss všiml této příhody a uvědomil si, že by bylo možné fenolftalein využít jako laxativum místo tehdy běžně používaného ricinového oleje. V roce 1906 začal s jeho prodejem pod názvem Ex-Lax, nejprve jako kousky čokolád s obsahem fenolftaleinu, později i ve formě tablet. Po objevení možné kancerogenity bylo používání fenolftaleinu jako léčiva zastaveno a místo něj se používají modernější přímá laxativa bisakodyl (Extralax) nebo pikosíran sodný (Guttalax) objevená právě na základě struktury fenolftaleinu³. Vzhledem k úspěšnosti značky Ex-Lax jsou produkty s tímto názvem nadále dostupné, neobsahují ale fenolftalein, ale extrakt z listů rostliny kasia sennová obsahující takzvané sennosidy.

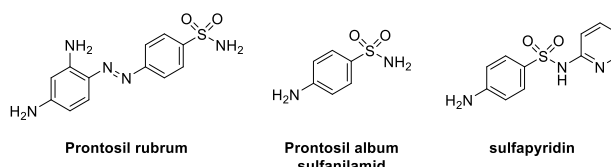


2.2. Prontosil rubrum a Prontosil album

Poté, co Paul Ehrlich objevil při vybarvování tkání a mikrobu antiprotozoální aktivitu barviv, byly činěny pokusy s řadou barviv s ideou, že vybarvením buněčné stěny dojde k úmrtí mikroba. Ve 30. letech 20. století byla řada barviv firmy Bayer (součást konglomerátu IG Farben) testována na myších. U jednoho červeného barviva byla nalezena významná aktivita proti systémové infekci *Streptococcus pyogenes* a později i proti dalším bakteriím. Látka se brzy dostala i do praktické terapie a byla firmou Bayer vyráběna pod názvem Prontosil⁴. V roce 1939 dostal

bakteriolog Gerhagd Domagk právě za tento objev Nobelovu cenu, jednu z mála Nobelových cen za fyziologii nebo medicínu udělených za objevení léčiva. Zajímavostí je, že Domagk byl přinucen gestapem se písemně ceny vzdát a převzal ji až v roce 1947.

Již v roce 1935 popsali francouzští autoři z Pasteur Institutu, že Prontosil není účinný *in vitro* a že vlastní účinnou látkou je bezbarvý sulfanilamid, který byl dále nazýván Prontosil album nebo Prontalbin, na rozdíl od červeného Prontosilu rubrum. Tím se vlastně stal Prontosil rubrum zřejmě prvním proléčivem používaným v terapii^{4,5}. Dnes už víme, že k metabolické přeměně dochází ve střevních působeníh reduktas tam působících bakterií. Na základě struktury sulfanilamidu pak byla postupně vyvinuta řada antibakteriálních sulfonamidů, např. sulfapyridin, z nichž některé mají dosud nezastupitelné místo v terapii⁵. Navíc na základě vedlejších účinků sulfonamidů byla objevena léčiva, jako jsou sulfonamidová diuretika nebo sulfonylmočovinná antidiabetika (viz část 2.9.).

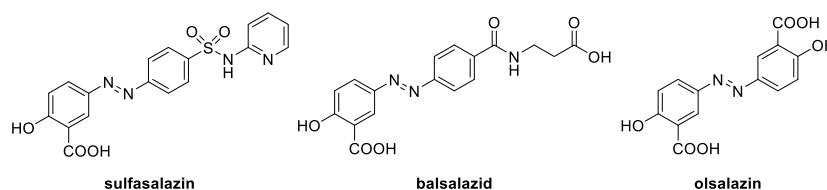


Jak je zřejmé z výše uvedeného, je případ objevení Prontosilu typickým případem *náhodného* objevu. Původně předpokládaný mechanismus účinku se ukázal nesprávným, navíc látka byla účinná jen *in vivo*, což by se při dnes prakticky výlučném použití *in vitro* screeningu vůbec neobjevilo.

Stejný způsob aktivace jako u Prontosilu, tedy redukce azoskupiny střevními bakteriemi, je využívána u několika proléčiv používaných k léčbě ulcerativní kolitidy, Crohnovy choroby a jiných zánětlivých onemocnění střev uvolňujících protizánětlivě působící kyselinu 5-aminosalicylovou a v případě sulfasalazinu ještě antibakteriálně působící sulfonamid. Do praxe byla zavedena léčiva sulfasalazin (Salazopyrin), balsalazid (Colazal) a olsalazin (Dipentum).

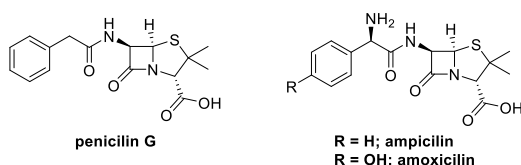
2.3. Penicilin

Krásným a všeobecně známým příkladem *náhodného* objevu je objevení penicilinu Flemingem, které způsobilo doslova revoluci v dosavadní léčbě bakteriálních infekcí. Vše začalo v roce 1928, kdy se Dr. Alexander Fleming vrátil z dovolené a zjistil, že v omylem nezakryté Petriho misce s koloniemi bakterie *Staphylococcus aureus* došlo



ke kontaminaci plísní *Penicillium*. Dr. Fleming si všiml, že v blízkém okolí plísně nebyly žádné kolonie *S. aureus* a dospěl k názoru, že plíseň vylučuje nějakou substanci, která růstu zabráňuje^{6,7}. Bližším zkoumáním zjistil aktivitu takto vzniklé substance nazvané penicilin proti řadě gram-pozitivních bakterií, nedařilo se mu ale penicilin izolovat. To se podařilo až v roce 1940 a díky značným vynaloženým prostředkům se během války Američanům podařilo vyrábět průmyslově větší množství. Z hlediska Československa je zajímavé, že během války skupina českých chemiků v závodě Benjamin Fragner v Horních Měcholupech (nynější Zentiva) tajně pracovala na izolaci penicilinu a i na základě jejich zkušeností mohla být v roce 1949 výroba penicilinu zahájena v závodě v Roztokách⁷.

To, co bylo označováno jako penicilin, je vlastně benzylpenicilin (penicilin G), mající řadu nevýhod zahrnující nutnost injekčního podání, úzké spektrum a dalších. Postupně byly objeveny mnohem výhodnější deriváty penicilinu, včetně ampicilinu nebo amoxicilinu^{7,8}.



2.4. Chlorpromazin

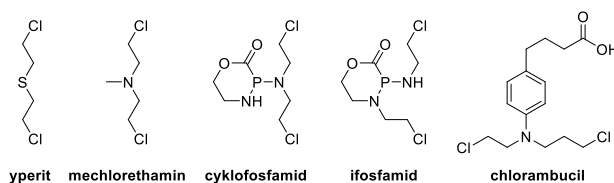
Zajímavý je případ chlorpromazinu, látky objevené ve francouzské firmě Rhone-Poulanc jako analog již dříve objeveného antihistaminika promethazinu. V době po 2. světové válce byly psychiatrické nemocnice ve Francii přeplněné pacienty ve špatném stavu a bylo běžnou praxí pacienty s halucinacemi připevňovat k postelím. Důsledkem byly časté otláčeniny a odřenyiny zápěstí spojené s vyrážkou. V literatuře věnované *náhodným* objevům se traduje, že soucitný lékař v jedné z nemocnic podal pacientům s vyrážkou tehdy nové antihistaminikum chlorpromazin a s překvapením zjistil, že zatímco vyrážka se podstatně nezlepšila, halucinace prakticky vymizely. A tak se prý zrodil chlorpromazin jako první účinné psychofarmakum. V literatuře věnující se historii medicíně⁹ se ale uvádí, že byl sice chlorpromazin objeven v rámci výzkumu antihistaminik, jeho potenciál v léčbě neurologických onemocnění byl ale zjištěn již během *in vivo* studií na zvířatech a lék byl v roce 1952 zaveden do praxe jako prostředek k zesílení celkové anestezie, mající jako vedlejší účinek snížení tělesné teploty. Protože psychiatrickí pacienti se záchvaty byli často léčeni ponořováním do studené vody, provedli v pařížské nemocnici Val de Grace na jednom takovém pacientovi léčbu opakovaným injekčním podáním chlorpromazinu. Nakonec se z něj stal přelomový lék v léčbě řady psychiatrických onemocnění a stal se základem jak pro vývoj dalších léčiv s fenothiazinovým skeletem (neuroleptika, antihistaminika, antiemetika), tak také podobných derivátů thioxanthenu, například chlorprotixenu zavedeného firmou Lundbeck v roce 1959.



2.5. Mechlorethamin

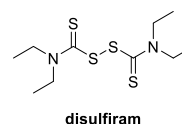
Po použití yperitu v první světové válce byly u zasažených pozorovány změny na kostní dřeni a leukocytech. Na základě těchto zpráv byla testována také protinádorová aktivita na laboratorních zvířatech¹⁰. V rámci meziválečného úsilí o vylepšení chemických zbraní bylo testováno několik derivátů takzvaného dusíkatého yperitu, mezi nimi mechlorethamin, poprvé syntetizovaný Prelogem a Štěpánem v roce 1935 (cit.¹¹). Po vstupu USA do 2. světové války dostaly americké univerzity Yale a University of Chicago za úkol studovat vliv dusíkatých yperitů na zvířatech. V rámci této studie se zjistilo, že mechlorethamin působí toxicitěji na nádorové buňky než na normální buňky, že tedy existuje určitá selektivita účinku potenciálně využitelná v terapii. To bylo potvrzeno po válce¹², a v roce 1949 bylo léčivo firmě Merck schválené FDA pro intravenózní aplikaci jako Mustargen¹³. V současné době je pro některé aplikace dostupný i ve formě topického gelu.

Úspěch terapie mechlorethaminem a také jeho značné vedlejší účinky vedly k zavedení řady podobných alkylačních činidel s vylepšenými vlastnostmi, např. cyklofosfamidu (Cytophosphane), ifosfamidu (Ifex), nebo chlorambucilu (Leukeran) a mnoha dalších¹³.



2.6. Disulfiram

Běžnému člověku název této látky zřejmě nic neřekne, jinak je tomu, pokud se použije jeho chráněný název Antabus. Většině populace je známo, že se tato látka používá k léčbě alkoholismu, nebo přesněji jako prostředek k odvykání konzumace alkoholu. Pokud se totiž osoba užívající disulfiram napije alkoholu, nedojde k jeho metabolismu, ale kyselina octová v organismu se hromadí a acetaldehyd způsobí závažné nepříjemné projevy.



Látka byla původně využívána v gumárenském procesu k urychlení vulkanizace a u tam pracujících dělníků byla po požití alkoholu pozorována nevolnost¹⁴. V té době ale nikoho nenapadlo možnost terapeutického využití.

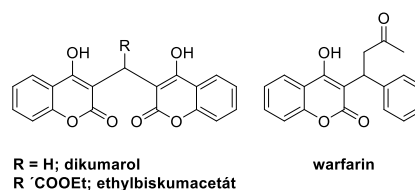
K tomu pomohly až studie Dánů Jacobsena a Halda, kteří studovali metabolismus střevních parazitů a zjistili, že disulfiram tvoří s měďnatými solemi komplex a blokuje tak růst červů. Po úspěšných pokusech na laboratorních zvířatech Dr. Jacobsen zkusil účinek sám na sobě a náhodně zjistil nepříjemné následky po požití alkoholu. To iniciovalo vývoj disulfiramu k odvykání alkoholu¹⁵, který vyústil v jeho schválení FDA v roce 1951.

V českém prostředí jsou v povědomí chemiků snahy o repurposing disulfiramu k léčbě nádorů. Tyto studie provedené v Olomouci pod vedením doc. Hajducha byly opět založeny na náhodném pozorování. Příběh *náhodného* objevu terapeutického využití disulfiramu je podrobně zpracován B. Cvekem¹⁵.

2.7. Antikoagulancia dikumarol a warfarin

Prvním používaným antikoagulanciem byl heparin zavedený do praxe mezi světovými válkami. Nutnost injekčního podání ale podněcovala snahy o objevení orálních antikoagulancií. Již v meziválečném období byly popisovány případy úmrtí skotu vykrvácením po požití špatně skladovaného sena, zvláště pokud seno obsahovalo komonici. Dlouho nebyla známa příčina, až v roce 1940 Karl Link na univerzitě ve Wisconsinu zjistil jako příčinu dikumarol¹⁶, látku vznikající z neškodného kumarinu účinkem plísní. Po jeho izolaci a vyvinutí chemické syntézy byl dikumarol krátce terapeuticky používán jako antikoagulant, hlavně k léčbě infarktu myokardu. Obměnou struktury byly objeveny výhodnější látky, například originální československý preparát ethylbiskumacetát (Pelentan), objevený v roce 1944. Nástup warfarinu ale znamenal neustávající pokles jeho užívání a v současné době není u nás registrován¹⁷.

Zajímavostí je pokračování příběhu Karla Linka. Na univerzitě ve Wisconsinu obměnou struktury dikumarolu vyvinuli účinný jed na krysy, který byl založen na zablokování srážlivosti krve. Výzkum byl financován Wisconsin Alumni Research Foundation, která se stala vlastníkem příslušného patentu a podle její zkratky WARF byl jed pojmenován warfarin. V roce 1948 byl warfarin zaregistrován jako rodenticid a byl považován za příliš toxický pro léčebné použití. Pro zavedení do humánní medicíny byl důležitý pokus o sebevraždu kadeta vojenské akademie ve West Pointu, který po požití značného množství warfarinu přežil. Až poté se zjistilo, že pro člověka je warfarin méně toxický než pro hlodavce a tak byl zaveden v roce 1954 i do humánní medicíny, kde se stal záhy léčivem volby¹⁸. U některých pacientů přetrvávající odpor k užívání „jedu na krysy“ částečně ustoupil poté, co byl warfarinem léčen i prezident Eisenhower. Warfarin je sice výborně účinný, interaguje ale s řadou léčiv a u pacientů je značná variabilita účinku. Až v posledním desetiletí byly zavedeny léky s podobnou účinností dabigatran, apixaban, rivaroxaban a edoxaban¹⁹.



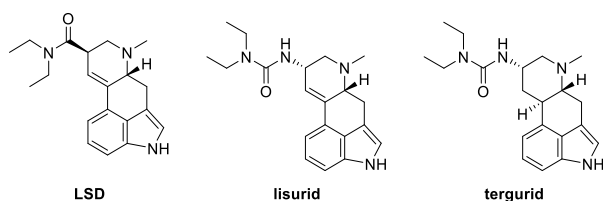
2.8. LSD

LSD (diethylamid kyseliny lysergové) je zřejmě nejznámějším halucinogenem, který se používal i léčebně. LSD je uvedeno v příloze zákona o návykových látkách (zák. č. 167/1998 Sb.) a jeho výroba, přechovávání nebo předávání jiné osobě bez povolení je trestné.

Biologické aktivity námelových alkaloidů jsou známy už od Středověku, racionální zkoumání jejich použitelnosti v medicíně nastalo hlavně po objasnění jejich struktury ve 30. letech minulého století a také po získání lysergové kyseliny hydrolyzou námele v roce 1933. Nejvíce se v této oblasti angažovala švýcarská firma Sandoz (nyní součást firmy Novartis). Není tedy žádným překvapením, že LSD (původně pod označením LSD-25) bylo poprvé syntetizováno v roce 1938 v této firmě Dr. Albertem Hofmannem, a to ve snaze získat účinné analeptikum. Při testech na zvířecích modelech byl ale pozorován jen uterotonický účinek podobný účinku ergometrinu. K náhodnému objevení psychoaktivních vlastností došlo až o 5 let později, kdy Dr. Hofmann opětovně syntetizoval tuto látku a přitom ho přepadly podivné pocity trvající několik hodin. Ty zahrnovaly stavy blízké opilosti plně extrémní představivosti spojené s tím, co Hofmann popsal jako „*an uninterrupted stream of fantastic images of extraordinary plasticity and vividness and accompanied by the intense, kaleidoscopic play of colors.*“ I když tento stav připisoval Hofmann LSD, nebyl si vědom kontaktu s látkou a navíc tyto stavy nebyly pro námelové deriváty dosud popsány. Provedl na sobě tedy experiment a požil extrémně nízkou dávku 0,25 mg LSD. V této dávce neočekával žádný efekt, ale místo toho měl dokonce silnější příznaky než minule a jak později prohlásil, dokonce se bál úmrtí. Celý příběh a další podrobnosti o fyziologických vlastnostech LSD popsal Hofmann v knize „*LSD My Problem Child*“²⁰. Až do své smrti ve 102 letech Hofmann propagoval používání LSD v psychiatrii.

Objev neobvyklých vlastností vedl k podrobnému zkoumání této látky, hlavně v experimentální psychiatrii. Pro tyto experimenty Sandoz v roce 1947 poskytl LSD ve formě tartrátu pod názvem Delysid. V 50. letech minulého století probíhaly rozsáhlé utajené studie organizované CIA v USA, jak bylo v roce 1975 zveřejněno ve zprávě takzvané Rockefellerovy komise²¹. Bohužel se LSD začalo také zneužívat a hlavně během 60. let minulého století bylo široce používáno příslušníky hnutí Hippies, a v omezené míře toto zneužívání pokračuje dodnes. V roce 1967 došlo k zákazu používání LSD ve většině zemí, v Československu bylo využití LSD v psychiatrii rozsáhle studováno, a proto došlo k zákazu až o 7 let později²².

Z našeho pohledu je zajímavé, že studium a syntéza derivátů námelových alkaloidů má u nás dlouholetou tradici. Ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii²³ se tomu věnovala skupina odborníků a kromě zavedení československého LSD po názvem Lysergamid bylo hlavním výsledkem objevení řady nových biologicky aktivních látek, včetně několika významných léčiv, z nichž nejznámějšími jsou lisurid (Lysenyl) a tergurid (Dironyl).



2.9. Antidiabetické sulfonylmočoviny

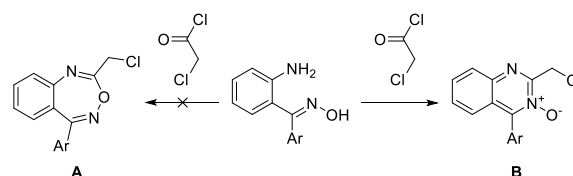
Po objevení moderních sulfonamidů se tato léčiva uplatňovala v léčbě řady bakteriálních infekcí. Ve 40. letech 20. století byli někteří pacienti nemocní tyfem léčení sulfonamidem glyprothiazolem, také označovaným jako IPTD. U některých pacientů docházelo k náhlému zhoršení zdravotního stavu vedoucímu někdy i k úmrtí. Protože jako příčina byla odhalena hypoglykemie, začaly být z tohoto pohledu studovány další sulfonamidy a ukázalo se, že nejvýhodnější jsou látky obsahující sulfonylmočoviny skelet²⁴. První léčivo této skupiny karbutamid²⁵ bylo ještě vyvíjeno a zavedeno v roce 1950 v NDR pro léčbu infekcí močových cest, pro vedlejší hypoglykemické účinky ale bylo staženo z trhu. Jeden z vedoucích vývoje uprchl na Západ a tam inicioval výzkum karbutamidu, který byl po prokázání hypoglykemické aktivity v roce 1956 schválený k léčbě diabetu 2. typu. Náhradou aminoskupiny methylem odvozený tolbutamid (Diaben), který díky absenci aromatické aminoskupiny byl již prostý antibakteriální aktivity, byl zaveden v témže roce, což vedlo ke stažení karbutamidu z trhu. V současné době je používána řada výhodnějších léčiv této skupiny²⁶, například glimepirid (Amaryl) zavedený do terapie v roce 1995.

2.10. Benzodiazepiny

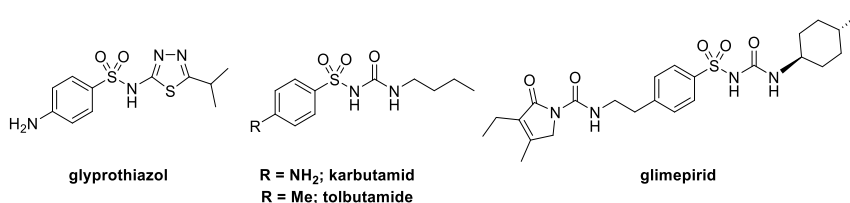
Benzodiazepiny objevil Dr. Leo Sternbach ve firmě Hoffmann-La Roche v New Jersey, kde jsem strávil téměř 2 roky svého profesního života. V době mého pobytu bylo Dr. Sternbachovi 85 let a stále chodil denně do své kance-

láře a když zjistil, že přijel někdo z Prahy, pozval mne k sobě. Od té doby jsme se jednou týdně scházeli a nad šálkem kávy často hovořili o mnoha aspektech medicínské chemie, včetně jeho objevení benzodiazepinů, o kterém bylo mnoho napsáno, a ne vždy se to shodovalo s tím, co mi Leo vyprávěl^{27–29}.

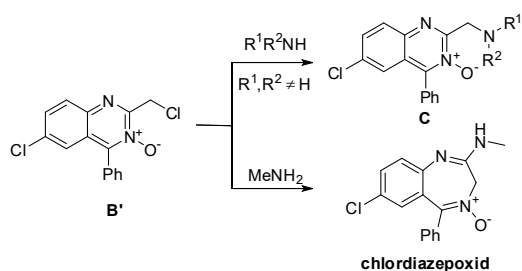
Vše začalo na začátku 50. let minulého století, kdy byla snaha vyvinout účinné anxiolytikum bez sedativních účinků a Dr. Sternbach byl tímto výzkumem pověřen. Jako základní skelet pro své nové látky si vybral látky v té době označované jako benzhexadiaziny (správně benzodiazepiny), na kterých pracoval během svých studií v Polsku před útekem před Němci. Při svých experimentech záhy zjistil, že původně předpokládaná struktura **A** při reakci nevzniká a místo toho vzniká poměrně neobvyklý chinazolinoxid **B**.



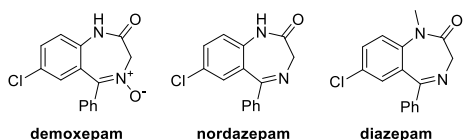
Reakcí chlorderivátu **B** s řadou sekundárních aminů připravil tedy poměrně rozsáhlou sérii příslušných aminoderivátů a dal je testovat. Protože nevykázaly žádnou anxiolytickou aktivitu, zbylé látky už nebyly testovány a celý anxiolytický projekt byl v roce 1956 zastaven. Po nějaké době v rámci úklidu v laboratoři objevil dvě takové na testování neposlané látky. Protože misky nebyly řádně označeny, olízl je a u jedné z nich cítil podivný pocit a látku poslal na testování. Poté, co mu kolega farmakolog přišel vzrušeně sdělit, že tak účinné anxiolytikum ještě neměl v ruce, zbývalo ještě zjistit, co to vlastně je. Dnes by to bylo celkem jednoduché, NMR a MS by strukturu lehce odhalilo. Tady po probírání protokoly usoudil, že se jedná o produkt reakce **B'** s methylaminem, což se po opětovné syntéze potvrdilo. Otázkou ale bylo, proč je látka na rozdíl od ostatních účinná a liší se také fyzikálně-chemickým chováním. Ukázalo se, že látka **B'** reakcí s primárními aminy přesmykuje na benzodiazepin. Jelikož vlastnosti byly opravdu v té době nebyvalé, látka byla pod označením Ro-5-0690 testována u geriatrických pacientů, kde vykazovala silné sedativní účinky a také řadu vedlejších účinků. Přes odpor vedení si Dr. Sternbach prosadil pokračování studie, tentokrát s řadově nižším dávkováním, při kterém se ukázala významná anxiolytická aktivita bez nežádoucích účinků. Látku byl přidělen generický název chlordiazepoxid a pod názvem Librium byla v roce 1960



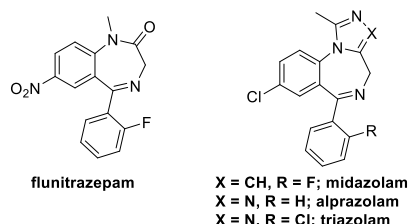
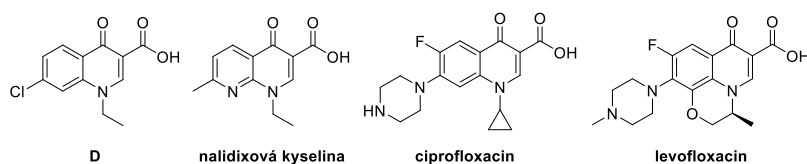
zavedena do terapie. Na dnešní dobu nevidané, první účinná látka série po 3 letech od prokázání aktivity zavedena jako léčivo.



Úspěšné tažení chlordiazepoxidu klinickou praxí ale nemělo dlouhého trvání. Studium metabolismu chlordiazepoxidu bylo zjištěno, že nejprve probíhá N-demethylace a poté dochází k hydrolyze na hlavní metabolit – demoxepam, který je mnohem účinnější než chlordiazepoxid. A záhy bylo zjištěno, že N-oxidy jsou méně účinné, a tak byl objeven nordazepam, jehož vývoj byl přerušen poté, co byl methylací nordazepamu získán diazepam, látka do té doby nebyvalých vlastností, která byla v roce 1963 schválena FDA a prodávána pod názvem Diazepam.



To vše svědčí o nebyvalé produktivitě skupiny Dr. Sternbacha, později následovalo zavedení více než 10 dalších benzodiazepinů firmou Roche a mnoha dalších konkurenčními firmami. Za zmínku stojí flunitrazepam (Rohypnol), jedno z neúčinnějších hypnotik, které ale bylo z důvodů zneužívání ve většině zemí staženo z trhu. Diazepam se v USA stal na několik desetiletí nejprodávanějším lékem na předpis a byl předstižen až na začátku našeho století hypolipidemikem atorvastatinem. Modifikace struktur benzodiazepinů vedla k objevení skupiny azolamů, z nichž hlavně midazolam (Dormicum), alprazolam (Xanax) a triazolam (Halcion) si našly své místo v terapii²⁹. Mezitím se ukázalo, že benzodiazepiny se stávají významnou skupinou v řadě dalších indikací (anxiolytika, hypnotika, antiepileptika) a benzodiazepinový skelet je považován za jeden z nejlepších privilegovaných struktur využívaných při návrhu léčiv.



2.11. Antibakteriální chinolony

Antibakteriální chinolony jsou další náhodně objevenou terapeutickou skupinou, ke které mám zvláštní vztah, protože jsem se jejich vývojem ve VÚFB a později u firmy Hoffmann-La Roche zabýval zhruba 15 let.

V polovině minulého století byla hlavně díky antibakteriálním sulfonamidům a penicilinům vyřešena problematika nejzávažnějších onemocnění způsobených gram pozitivními bakteriemi. Na druhou stranu zůstávala nedostatečně léčená řada onemocnění způsobených gramnegativními bakteriemi. Proto řada firem měla rozsáhlé screenovací programy, kde testovaly všemožné dostupné vzorky. Firma Sterling prováděla antibakteriální testování své sbírky a u látky izolované z matečného louhu po krystalizaci antimalarika chlorochinu byla zjištěna účinnost proti gramnegativním kmenům. Ukázalo se, že se jedná o 7-chlor-1-ethyl-1,4-dihydro-4-oxochinolin-3-karboxylovou kyselinu (D). Po syntetizování série 20 podobných látek pak byla vybrána do dalšího vývoje kyselina nalidixová, která byla v roce 1967 zavedena do terapie pro léčbu infekcí močových cest způsobených gramnegativy. Pro stejnou indikaci bylo poté zavedeno několik podobných látek. To povzbudilo další výzkum vedoucí k objevení řady fluorochinolonů, včetně látek účinných i proti gram pozitivům a některým anaerobům, jako je ciprofloxacín nebo levofloxacín³⁰.

Proč jsou chinolony zmiňovány jako náhodně objevená léčiva, když šlo vlastně o výsledek screeningu? Ona totiž ta kyselina D byla jako nečistota přítomna jen díky tomu, že při výrobě klíčového meziprojektu syntézy chlorochinu, chlorderivátu IV, nedošlo k dokonalé hydrolyze esteru I, takže při následné termické dekarboxylaci kyseliny II za podmínek reakce vznikla kromě jiných vedlejších produktů také kyselina D přesmykem nezhydrolyzovaného esteru (Schéma 1). Bližší podrobnosti lze nalézt v článku o historii objevu antibakteriálních chinolonů³⁰.

Zajímavým a ne zcela známým aspektem je fakt, že přitom antibakteriální aktivita některých chinolonů, včetně kyseliny D byla zmíněna již v patentu firmy ICI z roku 1958 (cit.^{31,32}). Vývoj těchto látek byl u firmy ICI zřejmě zastaven poté, co byly u neúčinnější látky série zjištěny závažné vedlejší účinky, včetně kataraktu.

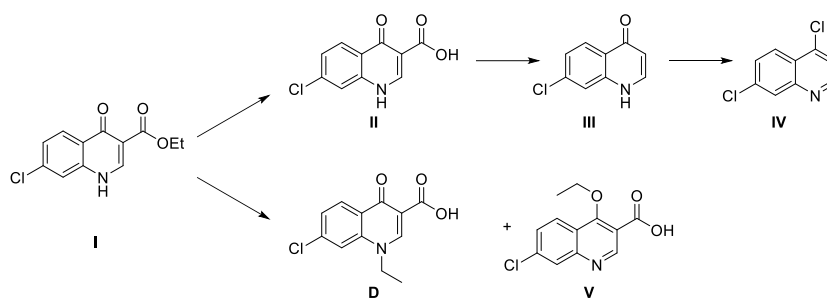
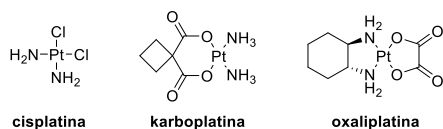


Schéma 1. Vznik kyseliny D termickým přesmykem esteru I

2.12. Cisplatina

Cisplatina byla prvním z platinových komplexů používaných v léčbě nádorových onemocnění ve formě intravenózní infuze. Látka byla objevena už v roce 1845 a byla nazvána podle svého objevitele Peyronova sůl, aniž by byly známy její biologické účinky. Ty byly objeveny zcela náhodně na Michigenské státní univerzitě. Místní skupina Dr. B. Rosenbergera studovala vliv elektřiny na bakteriální růst za použití platinové elektrody, kterou považovali za inertní. K jejich překvapení se v okolí elektrody tvořily bakteriální buňky 300násobně delší než buňky normální, protože u nich bylo zastaveno buněčné dělení. Poté, co si všimli, že současně dochází ke korozi elektrody, analyzovali elektrolyt z okolí Pt elektrody a zjistili přítomnost cisplatinu, vznikající z elektrody v přítomnosti pufru obsahujícího amoniak³³. Po zjištění antineoplastické účinnosti cisplatinu a současně její dobré tolerovatelnosti byly zahájeny úspěšné klinické studie. V roce 1978 byla cisplatina schválena FDA pro léčbu řady tumorů, u některých je i po zavedení dalších platinových komplexů (karboplatina, oxaliplatinu) stále lékem první volby³⁴.



2.13. Omeprazol a esomeprazol

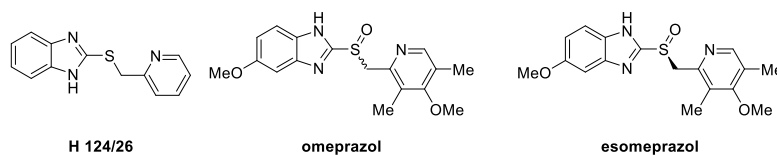
V současné době představují inhibitory protonové pumpy nejpoužívanější skupinu farmak potlačující sekreci kyseliny chlorovodíkové v žaludku a pro většinu pacientů jsou léčivou volbou.

Léčba u nemocí spojených s nadměrnou tvorbou žaludečních šťáv byla ještě v 70. letech minulého století velmi problematická. Vývoj nových léčiv se zaměřoval hlavně

na H₂-antihistaminika, první z nich, cimetidin (Tagamet) byl schválen FDA v roce 1979. Zcela jiný směr zvolila firma Astra, která se hlavně po objevení protonové pumpy (H⁺/K⁺-ATPasa) zaměřila na vývoj jejích inhibitorů. V roce 1973 se jim podařilo objevit první látku se zajímavou účinností H 124/26, byla ale už známá a patentovaná jako antituberkulotikum³⁵. Při volbě dalších modifikací měli výzkumníci firmy Astra štěstí, jednou z připravených látek byl i příslušný S-oxid, který byl mnohem účinnější a byl testován pod názvem timoprazol. Další obměnou struktury se podařilo odstranit nepříznivý vliv na štítnou žlázu a v roce 1976 byl nejvýhodnější derivát pod názvem picoprazol podrobně testován. Při tom byl potvrzen mechanismus účinku spočívající v inhibici protonové pumpy a další obměnou připravený omeprazol byl vybrán pro klinické hodnocení a v roce 1988 byl jako Losec zaveden do terapie v Evropě a o 2 roky později jako Prilosec v USA. V roce 2000 byl zaveden (S)-isomer esomeprazol pod názvem Nexium³⁶.

Během vývoje omeprazolu byl také zjištěn mechanismus účinku^{37,38} a bylo zjištěno, že omeprazol je vlastně prolečivo a že přítomnost S-oxidu je nutná pro toto působení. Pro účinek je důležité, aby se látka vyhnula silně kyselému prostředí žaludku, aby byla poté vstřebána ve střevě a přes krevní oběh se dostala do parietálních buněk žaludeční stěny, které právě prostřednictvím protonové pumpy uvolňují do žaludku kyselinu. V tomto prostředí pak dochází k přesmyku vedoucím k tvorbě tetracyklického produktu, který reakcí s cysteinem H⁺/K⁺-ATPasy vytváří kovalentní vazbu a nevratně zabraňuje funkci protonové pumpy (Schéma 2).

Vzhledem k úspěšnosti omeprazolu řada firem prováděla výzkum v této oblasti a výsledkem bylo zavedení rabeprazolu (Pariet), lansoprazolu (Prevacid) a pantoprazolu (Protonix). Firma Astra pak zavedla čistý enantiomer esomeprazol pod názvem Nexium³⁵.



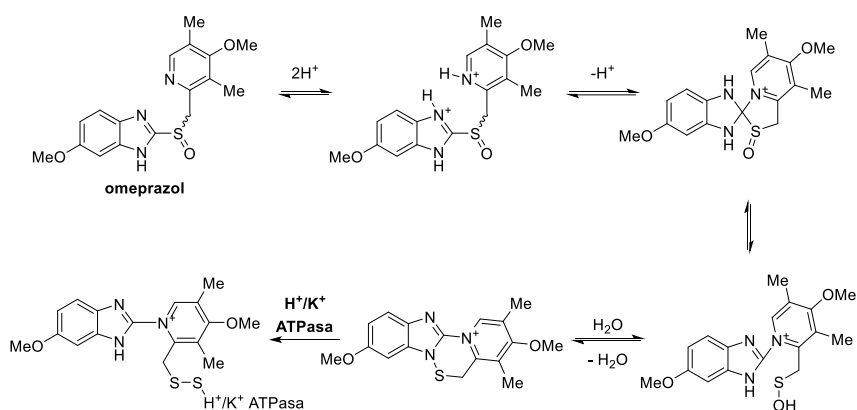
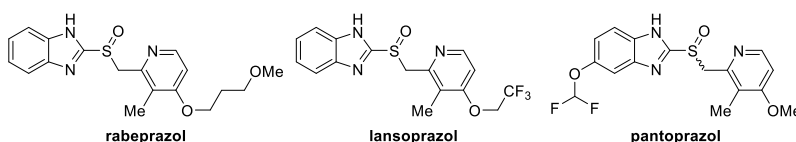


Schéma 2. Mechanismus aktivace omeprazolu



Právě zavedení esomeprazolu^{36,38} bylo překvapivé, neboť aktivní tetracyclická látka je na rozdíl od prazolů achirální. Protože byla látka uvedena na trh v době, kdy procházela patentová ochrana omeprazolu, byl tento krok chápán jako pouhý marketingový tah. Bližším studiem se ale ukázalo, že esomeprazol má některé výhody, jejichž detailní diskuse je nad rámec tohoto článku. Jen ve stručnosti lze konstatovat, že omeprazol je v játrech metabolizován hlavně isoenzymy cytochromu P450 CYP2C19 a CYP3A4 a především variabilita prvního jmenovaného subtypu způsobuje velké interindividuální rozdíly. Protože (*S*)-omeprazol je mnohem horším substrátem než jeho (*R*)-isomer, tyto rozdíly jsou u esomeprazolu menší.

2.14. Minoxidil

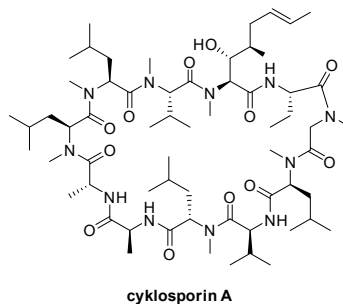
Minoxidil byl syntetizován u firmy Upjohn původně jako antiulcerikum, nevykázal ale požadovaný efekt. Při jeho testování si ale všimli jeho výrazné vasodilatační aktivity a látka byla v roce 1979 FDA schválena pod jménem Loniten pro léčbu vysokého krevního tlaku³⁹. S rozšířeným používáním léku se ale objevily i zprávy o neobvyklém vedlejším účinku, hlavně u žen jistě nežádoucího, totiž výrazného nárůstu ochlupení. Po podrobnějším studiu prováděném farmakologem Chidseyem a dermatologem Kahnem si firma Upjohn spolu s těmito externími spolupracovníky podala patent⁴⁰ na využití lokálně používaného minoxidilu pro prevenci plešatosti u mužů.



Účinek minoxidilu byl zcela jasný, takže dokud nebyl topický minoxidil v roce 1988 FDA schválen pro prevenci plešatění, byl Loniten často předepisován off-label v této indikaci. Schválení trvalo poměrně dlouho, protože šlo o neobvyklou indikaci a také proto, že FDA odmítala schválit název Regain, který by implikoval znovuoobnovný růst, a nakonec se obě strany shodly na názvu Rogain⁴¹. Od roku 1996 je v USA Rogain volně prodejný, stejně jako nyní v řadě dalších zemí.

2.15. Cyklosporin

Cyklosporin je přírodní látka široce používaná jako imunosupresivum. Vše začalo zkoumáním půdních mikroorganismů z Norska prováděným firmou Sandoz (nyní součást firmy Novartis), kdy se podařilo izolovat nový kmen houby nazvaný *Tolypocladium inflatum*, který produkoval příbuzné cyklické sloučeniny nazvané cyklosporiny. U dvou z nich se prokázala zajímavá antimykotická aktivita, a proto byly blíže zkoumány⁴². Mnohem zajímavější byla ale imunosupresivní aktivita, která byla nečekaně objevena v roce 1971 u látky označené jako cyklosporin



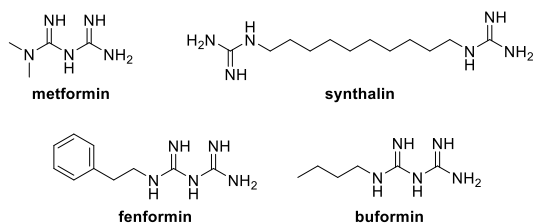
A, která je běžně označovaná jako cyklosporin⁴³. O složitosti struktury svědčí fakt, že struktura látky byla prokázána⁴⁴ teprve v roce 1976. Jako imunosupresivum byl cyklosporin schválen v roce 1983.

Z českého hlediska je zajímavé, že jedním z prvních generických cyklosporinů na trhu byl Consupren firmy Galena, která využila produkční kmen izolovaný pracovníky Entomologického ústavu ČSAV v Českých Budějovicích. Vzhledem k obtížím s registrací tohoto léčiva se objevila také řada konspiračních zpráv o vlivu firmy Sandoz nejen na proces registrace, jejich oprávněnost je ale obtížné posuzovat⁴⁵.

2.16. Metformin

Metformin je v současné době léčivem první linie v léčbě diabetu 2. typu a jeho využití je velmi široké také díky dobré tolerovatelnosti u většiny pacientů. Poprvé byla jeho syntéza publikována v roce 1922 a již v roce 1929 byla objevena jeho hypoglykemická aktivita u králíků⁴⁶. Důvodem, proč byla látka testována, byl fakt, že v lidovém léčitelství k léčbě diabetu využívána jestřabina lékařská (*Galega officinalis*) obsahuje některé látky mající ve své struktuře biguanidový fragment⁴⁷. Zpráva o hypoglykemickém účinku metforminu ale nezbudila větší pozornost. Některé deriváty guanidinu byly studovány mnohem podrobněji a firma Schering zavedla v roce 1926 do terapie synthalin (Synthalin). Pro značnou hepatotoxicitu byl v roce 1940 stažen z trhu⁴⁷.

Zájem o metformin byl oživen poněkud nečekaným způsobem, když ho v roce 1949 na Filipínách zavedli pro léčbu chřipky pod názvem Fluamin a zjistili i jeho hypoglykemickou aktivitu a dobrou tolerovatelnost⁴⁸. Poté se objevovaly další studie popisující tento účinek a v roce 1957 byla potvrzena účinnost metforminu v léčbě diabetu u lidí. V roce 1958 byl metformin jako orální antidiabeti-



kum ve Velké Británii zaveden malou firmou Aron Laboratories. Zhruba ve stejné době se ale objevily látky s výraznějším účinkem fenformin (DBI) a buformin (Silubin), které se poměrně rozšířily a byly používány celosvětově. Po zjištění závažných vedlejších účinků se ale postupně přestaly užívat a během 70. let minulého století byly staženy z trhu⁴⁹. Teprve poté se uvolnila cesta k výraznému nárůstu užívání metforminu a metformin byl zaveden v několika zemích. FDA ale jeho registraci dlouho odmítala a až v roce 1994 byl jako Glucophage schválen i v USA a poměrně rychle se stal tzv. „blockbusterem“ s prodeji přes 1 miliardu USD. V současné době je metformin užíván ve fixních kombinacích s většinou jiných orálních antidiabetik. Neznám jiné léčivo, které by se stalo

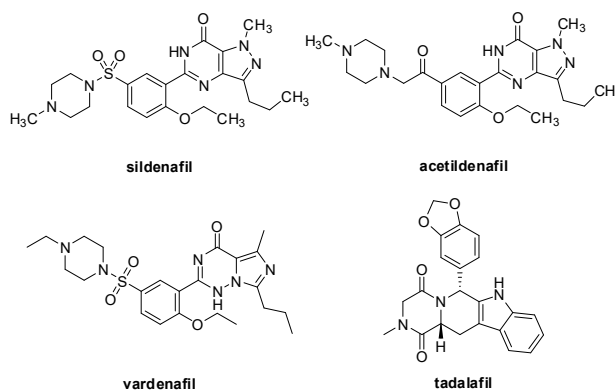
opravdu základním léčivem závažného onemocnění, které by se dočkalo schválení v USA po více než 60 letech od prokázání svého účinku.

2.17. Sildenafil

Firma Pfizer koncem 80. let minulého století začala projekt využití inhibitorů fosfodiesterasy 5 (PDE 5) v léčbě ischemické choroby a hypertenze. Myšlenka byla založena na faktu, že inhibice PDE 5 způsobuje vazodilataci, což je u uvedených onemocnění žádoucí faktor. Z programu vyšla nejlépe látka UK-92480, která později dostala generické jméno sildenafil. V průběhu fáze II ambulantně prováděného klinického hodnocení ale látka nesplnila očekávání a bylo rozhodnuto studii ukončit. Jak je to v takových případech běžné, pacienti byli vyzváni k odevzdání nespoteřovaného sildenafilu a příslušná úřednice si povšimla, že zatímco všechny ženy lék odevzdaly, značná část mužů ne. Anketa mezi těmito muži zjistila, že pociťovali zlepšení sexuálního života. Po prostudování dokumentace pak farmakologové zjistili, že řada mužů hlásila jako vedlejší účinek erekci. To vedlo vedení firmy k přeměření studie na léčbu erektilní dysfunkce^{50,51}. V roce 1998 byl sildenafil jako první orálně používané účinné léčivo schválen FDA a poté marketován jako známá modrá pilulka Viagra. Nezvyklý komerční úspěch vedl řadu firem k vývoji „me-too“ léčiv a tak se dostaly na trh další látky, jako je vardenafil (Levitra) nebo tadalafil (Cialis). Sildenafil, a později i jeho netestované náhražky jako acetildenafil, byly často detegovány i jako nelegální přídavek do tzv. přírodních prostředků léčby erektilní dysfunkce⁵². V roce 2005 pak byl sildenafil schválen jako Revatio i pro léčbu plicní arteriální hypertenze.

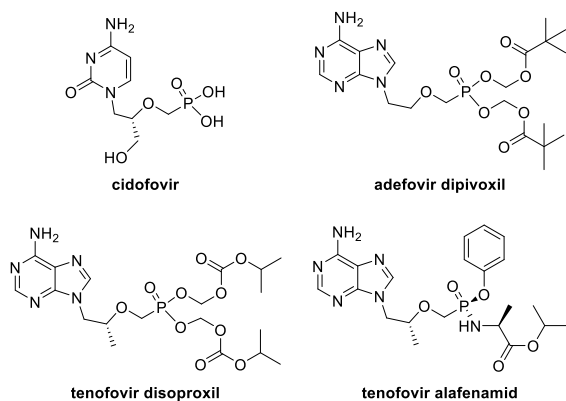
2.18. Protivirové ANP fosfonáty

V této části se zmíním o poněkud neobvyklé náhodě vedoucí k významným léčivům, tentokrát se jedná o léky objevené Antonínem Holým v ÚOCHB v Praze. Doktor Holý se dlouhá léta zabýval syntézou nukleosidových derivátů a antivirové testování bylo zpočátku prováděno ve Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii. Poté, co se seznámil na zahraniční konferenci s belgickým virologem Ericem De Clercqem, přesunul testování do jeho laborato-



ře⁵³. A to byl podle mého názoru významný faktor, kde se uplatnila *náhoda* ve smyslu serendipity. Já jsem v té době pracoval ve VÚFB na své disertaci týkající se protivirotických látek a pokud to sdělím velmi mírně, reprodukovatelnost výsledků tamního testování protivirotické aktivity byla mizerná.

Dalším důležitým faktorem bylo to, že Dr. Holý ve snaze zablokovat hydrolyzu fosfátů zavedl do struktury jeho látek fosfonátovou skupinu^{54,55}. Ta mimikovala fosfát a umožnila další fosforylaci těchto látek, přitom byla stabilní vůči hydrolyze. Prototypem těchto fosfonátů acyklických nukleosidů (ANPs), byl (*S*)-9-(3-hydroxy-2-fosfonylmethoxypropyl)adenin, jehož modifikací byly odvozeny látky, která se uplatnily v terapii cidofovir (Vistide), adefovir, a tenofovir⁵³. Adefovir (ADF) ve formě proléčiva ADF-dipivoxil (Hepsera) a tenofovir (TNF) jako proléčiva TNF-disoproxil (Viread) a TNF-alafenamid (Vemlidy) významně přispěly ke zlepšení terapie žloutenky typu B a HIV.



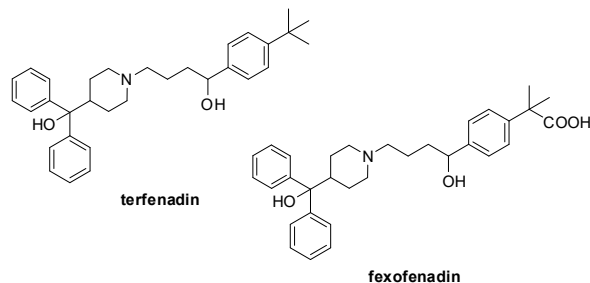
2.19. Terfenadin a fexofenadin

Terfenadin byl prvním H₁ antihistaminikem bez sedativního působení na CNS a často se uvádí jako první antihistaminikum 2. generace^{56,57}. V rámci výzkumu nových blokátorů vápníkového kanálu provádného v 70. letech minulého století firmou Marion Laboratories byla objevena výrazná antihistaminová aktivita některých přípravných derivátů. Další výzkum byl směřován tak, že byl do struktur zaváděn zbytek navržený tak, aby tyto látky neprocházely hematoencefalickou bariérou a neovlivňovaly CNS. To vedlo k objevení sloučeniny známé jako terfenadin, která byla v roce 1985 schválena FDA jako Seldane k léčbě alergických onemocnění, hlavně alergické rýmy. Její bezpečnostní profil se zdál být z klinických studií velmi dobrý, přesto se po masovém rozšíření začaly objevovat problémy týkající se hlavně kardiovaskulárního systému. Zjistilo se, že lék nelze kombinovat s inhibitory cytochromu P450 CYP3A4, jako jsou makrolidová antibiotika nebo antimykotikum ketokonazol, což naznačovalo vliv zablokování nějaké metabolické cesty. V případě zablokování metabolismu docházelo k vzniku arytmií, přičemž tato porucha měla v některých případech u citlivých jedin-

ců i smrtelné následky. Nejprve to bylo řešeno varovnou informací v příbalovém letáku, později FDA vydala výrazné varování (tzv. „black box warning“). V lednu 1997 FDA sice schválila firmě IVAX první generickou verzi terfenadinu, ale ještě tentýž měsíc doporučila všechny přípravky obsahující terfenadin stáhnout z trhu, což výrobce koncem roku udělal. Za dobu používání bylo terfenadinem léčeno více než 100 milionů lidí.

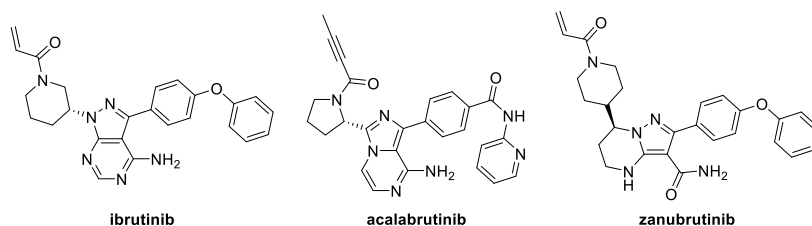
Terfenadin byl po svém objevení považován za velmi perspektivní léčivo, takže došlo několikrát k nákupu vlastníka práv větší firmou. To bylo jednou z příčin stavu, že farmakokinetika léčiva nebyla dostatečně prozkoumána. Teprve po objevení problémů s arytmiemi byl metabolismus terfenadinu rozsáhle studován a bylo zjištěno, že je terfenadin poměrně rychle metabolizován v játrech cytochromem CYP3A4, a proto jeho vliv na srdeční rytmus unikl pozornosti. Bylo zjištěno, že terfenadin ovlivňuje draslíkový kanál označovaný jako hERG a tím prodlužuje QT interval na EKG. Právě případ terfenadinu ukázal nebezpečnost tohoto jevu a další výzkum prokázal, že i řada dalších používaných léčiv má tendenci inhibovat hERG a tím způsobovat prodloužení QT intervalu. V současné době je inhibice hERG považována za významný „antitarget“, který je testován u potenciálních léčiv již ve stadiu preklinického výzkumu.

V době, kdy FDA řešila uvedené vedlejší účinky terfenadinu, malá firma Sepracor využila toho, že výrobce terfenadinu neměl dostatečné znalosti o tomto svém léku a identifikovala jako hlavní metabolit terfenadinu příslušnou kyselinu⁵⁸. Jejím studiem zjistila, že si látka zachovává příznivé vlastnosti, tedy vysokou aktivitu bez ovlivnění CNS, a přitom nemá tendenci způsobovat arytmiie, protože na rozdíl od terfenadinu tento metabolit prakticky neinhibuje hERG (IC₅₀ je o 3 řády vyšší). Později firma licencovala tuto látku původnímu výrobcí terfenadinu firmě Hoechst Marion Roussel (nyní součást Sanofi), takže ta mohla stažený lék nahradit novým. Látka dostala generický název fexofenadin a byla v roce 1996 zavedena jako Allegra. Léčivo je uváděno jako první antihistaminikum 3. generace (neovlivňuje CNS ani nezpůsobuje prodloužení QT intervalu). Komerční úspěšností navázal fexofenadin na terfenadin a stal se jedním z nejpoužívanějších antihistaminik s ročními prodeji v řádu miliard USD.



2.20. Ibrutinib

S prudkým vývojem inhibitorů proteinových kinas jako protirakovinných léčiv se pozornost dostala i do oblasti Brutonových kinas (BTK), které hrají klíčovou roli



hlavně v maturaci B-buněk a aktivaci žírných buněk.

Vše začalo ve firmě Celera, která se věnovala hlavně sekvenování lidského genomu, kam vkládala značnou část svých prostředků. Bohužel pro ni ale z veřejných zdrojů financovaný projekt dosáhl cíle dříve a firma Celera se dostala do finančních potíží. V rámci jiného projektu pak skupina vědců kolem Dr. Jima Palmera zkoumala potenciální inhibitory BTK (cit.^{59,60}). Ve snaze zmapovat příslušné vazebné místo modifikovali své látky zavedením akrylátového zbytku tak, aby se kovalentně vázal na cystein 481, který je blízko vazebného místa. Takto objevená látka CRA-032765 měla sloužit jen jako nástroj ke zmapování vazebného místa BTK, protože využití kovalentně vázaných inhibitorů nebylo pro léčivo považováno za vhodné. Další vývoj ve směru objevení možného kompetitivního inhibitoru se srovnatelnou aktivitou bylo ale neúspěšné a tak bylo rozhodnuto pokračovat s vývojem této látky jako léčiva. V té době ale firma Celera byla nucena prodat část svého vývojového portfolia firmě Pharmacyclics. Ta měla zájem hlavně o několik inhibitorů histondeacetylasy a vlastně jen jako přívaček dostala také zmíněný inhibitor BTK, vše za 3 miliony USD. Zatímco vývoj ostatních látek získaných od Celery byl postupně zastaven, zmíněný inhibitor již pod generickým názvem ibrutinib procházel hladce klinickým hodnocením a v roce 2013 byl schválen FDA jako Imbruvica pro léčbu chronické lymfocytické leukemie a lymfomu z pláštěvých buněk a později i v dalších indikacích. V současné době jsou roční prodeje v řádu miliard USD.

Ibrutinib se stal prvním inhibitorem kinas účinným v léčbě rakovinných onemocnění B-buněk, následován v roce 2017 acalabrutinibem (Calquence) a v roce 2019 zanubrutinibem (Brukinasa)⁶¹. Ibrutinib také oživil zájem medicínálních chemiků o vývoj kovalentně, tedy nevratně vázaných inhibitorů jako humánních léčiv. Jeho enormní komerční úspěch vedl nakonec ke koupi firmy Pharmacyclics firmou AbbVie za 21 miliard USD. Smutné je, že zatímco šéf firmy Pharmacyclics se stal miliardářem a řada tamních vývojářů milionáři, skuteční objevitelé této látky, včetně Dr. Palmera, nedostali za tento objev ani dolar.

3. Závěr

V tomto textu jsem se snažil shrnout v literatuře poměrně často diskutovaný problém role *náhody* při objevování léčiv. Na rozdíl od časných dob medicínální chemie, kdy hrála náhoda významnou roli, v současné době je tomu jinak. Převládá racionální návrh léčiv zaměřený hlavně na výzkum orientovaný na cílovou strukturu (target driven

research), nové pohledy přineslo využití kombinatoriální chemie, využívá se znalosti lidského genomu a začíná se prosazovat i umělá inteligence. Přesto je úloha lidského činitele, a tím i *náhody* ve smyslu „serendipity“, nezastupitelná. Tento aspekt je ale třeba hodnotit z hlediska doby. Například využití znalostí metabolismu vyvíjeného léčiva je dnes zcela běžný způsob optimalizace struktury během vývoje léčiva. V době objevení benzodiazepinů byla ale aplikace těchto studií něčím novým. Využití pozorovaných vedlejších účinků k vývoji nových léčiv je také v současné době běžné, tzv. SOSA (Selective Optimization of Side Activities) přístup vyplynul právě z náhodných případů vedoucích k úspěšným léčivům.

Nesnažil jsem se podat úplný seznam léků takto objevených, ale spíše jsem se snažil zahrnout léčiva, kde se *náhoda* projevovala v různých formách. Nemohl jsem opomenout klasické příklady, jako bylo objevení penicilinu, antibakteriálních sulfonamidů, nebo fenoltaleinu jako laxativa. Poněkud obtížnější je najít příklady z opravdu nedávné doby, autoři si spíše zakládají na tom, že objevili léčivo na základě striktně vědeckého přístupu a pokud tam nějaký náhodný aspekt byl, obvykle ho nezveřejňují. Přesto se mi podařilo najít příklad ibrutinibu. Pro zájemce o detailnější studium uvádím několik zásadních přehledů z této oblasti^{62–67}.

LITERATURA

1. Merton R. K., Barber E.: *The Travels and Adventures of Serendipity: A Study in Sociological Semantics and the Sociology of Science*, Princeton University Press, 2004.
2. Vamossy Z.: *Chemiker Ztg.* 24, 679 (1900).
3. Arney K.: *RSC Edu. Chem.* (2018). <https://edu.rsc.org/magnificent-molecules/phenolphthalein/3009833.article>, staženo 5. 8. 2020.
4. Greenwood D., v knize: *Antibiotic and Chemotherapy* (Ninth Edition), Chapter 1 – Historical Introduction. (Finch R. G., Norrby S. R., Greenwood D., Whitley R. J., ed.), str. 2. Elsevier, Londýn 2010.
5. Hampl F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. upravené a rozšířené vydání, str. 456. VŠCHT, Praha 2015.
6. Diggins F.: *Br. J. Biomed. Sci.* 56, 83 (1999).
7. Havlík J.: *Klin. Mikrob. Inf. Lék.* 1, 7 (2002).
8. Hampl F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. upravené a rozšířené vydání, str. 487. VŠCHT, Praha 2015.
9. Ban T. A.: *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 3, 495 (2007).
10. Berenblum I.: *J. Pathol. Bacteriol.* 40, 549 (1935).

11. Prelog V., Štěpán V.: Collect. Czech. Chem. Commun. 7, 93 (1935).
12. Einhorn J.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11, 1375 (1985).
13. Hampl F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. upravené a rozšířené vydání, str. 522. VŠCHT, Praha 2015.
14. Williams E. E.: J. Am. Med. Assoc. 109, 1472 (1937).
15. Cvek B.: Vesmír 97, 449 (2018).
16. Campbell H. A., Link K. P.: J. Biol. Chem. 138, 21 (1941).
17. Hrubý K.: Prakt. Lékař. 2, 24 (2006).
18. Wardrop D., Keeling D.: Br. J. Haematol. 141, 757 (2008).
19. Hampl F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. upravené a rozšířené vydání, str. 333. VŠCHT, Praha 2015.
20. Hofmann A., v knize: *LSD My Problem Child*, McGraw-Hill, New York 1980.
21. https://en.wikipedia.org/wiki/United_States_President%27s_Commission_on_CIA_Activities_within_the_United_States, staženo 21. 8. 2020.
22. Marks S.: Cah. Monde Russe 56, 53 (2015).
23. Kuchař M., Novotný Z.: Chem. Listy 97, 1181 (2003).
24. Loubatieres A.: Diabetes 6, 408 (1957).
25. Keinsorge H.: Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 106, 149 (1998).
26. Levine R.: Diabetes Care 7 (Suppl. 1), 3 (1984).
27. Sternbach L. H.: J. Med. Chem. 22, 1 (1979).
28. Wick J. Y.: Consult. Pharm. 28, 538 (2013).
29. Batlle E., Lizano E., Viñas M., Pujol M. D., v knize: *Medicinal Chemistry; Chapter 5, 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis*, str. 63. IntechOpen 2018,
30. Rádl S.: Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 329, 115 (1996).
31. Barton N., Crowther A. F., Hepworth W., Richardson D. N., Driver G. W. (Imperial Chemical Industries Ltd.): GB Patent 830832 (1960).
32. Bisacchi G. S.: J. Med. Chem 58, 4874 (2015).
33. Rosenberg B., Vancamp L., Krigas T.: Nature 205, 698 (1965).
34. Alderden R. A., Hall M. D., Hambley T. W.: J. Chem. Edu. 83, 728 (2005).
35. Hideg K., Hankovszky H. O., Mehes G., Vaczi L., Ordogh F. (Egyesult Gyoogyyszer - És Tápszergyár): HU Patent 156129 (1969).
36. Olbe L., Carlsson E., Lindberg P.: Nat. Rev. Drug Discov. 2, 132 (2003).
37. Wallmark B.: Scand. J. Gastroenterol. 21 (Suppl. 118), 1 (1986).
38. Hampl F., Rádl S., Paleček J., v knize: *Farmakochemie*, 3. upravené a rozšířené vydání, str. 368. VŠCHT, Praha 2015.
39. Bryan J.: Pharm. J. 287, 137 (2011).
40. Chidsey Ch. A., Kahn G. (Upjohn Co.): US Patent 4596812 (1986).
41. Suchonwanit P., Thammarucha S., Leerunyakul K.: Drug Des., Dev. Ther. 13, 2777 (2019).
42. Borel J. F., Kis Z. L., Beveridge T., v knize: *The search for anti-inflammatory drugs case histories from concept to clinic*, (Merluzzi V. J., Adams J., ed.) kapitola *The history of the discovery and development of Cyclosporin (Sandimmune®)*, str. 27. Birkhäuser, Boston 1995,
43. Borel J. F., Feurer C., Gubler H. U., Stähelin H.: Agents Actions 6, 468 (1976).
44. Rüeeggler A., Kuhn M., Lichti H., Loosli H. R., Huguenin R., Quiquerez C., von Wartburg A.: Helv. Chim. Acta 59, 1075 (1976).
45. Blažek P.: Necenzurované noviny 3, 26 (1993).
46. Slotta K. H., Tschesche R.: Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 1398 (1929).
47. Bailey C. J.: Pract. Diabetes Int. 21, 115 (2004).
48. Garcia E. Y.: J. Philippine Med. Assoc. 26, 287 (1950); Chem. Abstr. 45, 24828 (1951).
49. Bolzano K.: Acta Med. Austriaca 5, 85 (1978).
50. Ashburn T. T., Thor K. B.: Nat. Rev. Drug Discov. 3, 673 (2004).
51. Ghofrani H. A., Osterloh I. H., Grimminger F.: Nat. Rev. Drug Discov. 5, 689 (2006).
52. Rádl S.: Chem. Listy 107, 623 (2013).
53. De Clercq E.: Med. Res. Rev. 35, 698 (2015).
54. De Clercq E.: Biochem. Pharmacol. 73, 911 (2007).
55. Holý A.: *Principy bioorganické chemie ve vývoji antivirotik a cytostatik*, vydavatelství Univerzity Palackého, Olomouc 2004.
56. Blass B. E., v knize: *Basic Principles of Drug Discovery and Development*, kap. 13, str. 513. Academic Press 2015.
57. Thompson D., Oster G.: J. Am. Med. Assoc. 275, 1339 (1996).
58. <http://www.fundinguniverse.com/company-histories/sepracor-inc-history/>, staženo 3. 8. 2020.
59. Wu H. a 24 spoluautorů: ACS Chem. Biol. 9, 1086 (2014).
60. Shaywitz D.: Forbes (April 5, 2013). "The Wild Story Behind A Promising Experimental Cancer Drug" <https://www.forbes.com/sites/davidshaywitz/2013/04/05/the-wild-story-behind-a-promising-experimental-cancer-drug/#540a46265857>, staženo 30. 7. 2020.
61. Owen C., Berinstein N. L., Christofides A., Sehn L. H. Curr. Oncol. 26, 233 (2019).
62. Ban T. A.: Dialogues Clin. Neurosci. 8, 335 (2006).
63. Hargrave-Thomas E., Yu B., Reynisson J.: World J. Clin. Oncol. 3, 1 (2012).
64. Campbell W. C.: Inst. Lab. Anim. Res. J. 46, 352 (2005).
65. Garcia P.: Found. Chem. 11, 33 (2009).
66. Huttunen K. M., Raunio H., Rautio: J. Pharmacol. Rev. 63, 750 (2011).
67. Meyers M. A.: *Happy Accidents: Serendipity in Modern Medical Breakthroughs*. Arcade Publishing, New York 2007.

S. Rádľ (*Zentiva, Prague*): What is the Role of Serendipity in Discovery of New Drugs?

Serendipity is still one of the factors involved in drug discovery. Historically it has played a role in the discovery of a range of drugs that have had a great impact on the human therapy. This review presents 20 case studies of such serendipitous drug discoveries selected either for their importance in therapy or other interesting features. Of course, the selection is strictly subjective and many other examples could be added.

Keywords: serendipity, serendipitous discovery, synthetic drugs, phenolphthalein, sulfonamides, chlorpromazine, mechlorethamine, disulfiram, warfarin, sulfonyleureas, benzodiazepines, cisplatin, omeprazole, quinolones, minoxidil, cyclosporine, metformin, sildenafil, acyclic nucleoside phosphonates, terfenadine, fexofenadine, ibrutinib