

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. Vjerojatno 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

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.

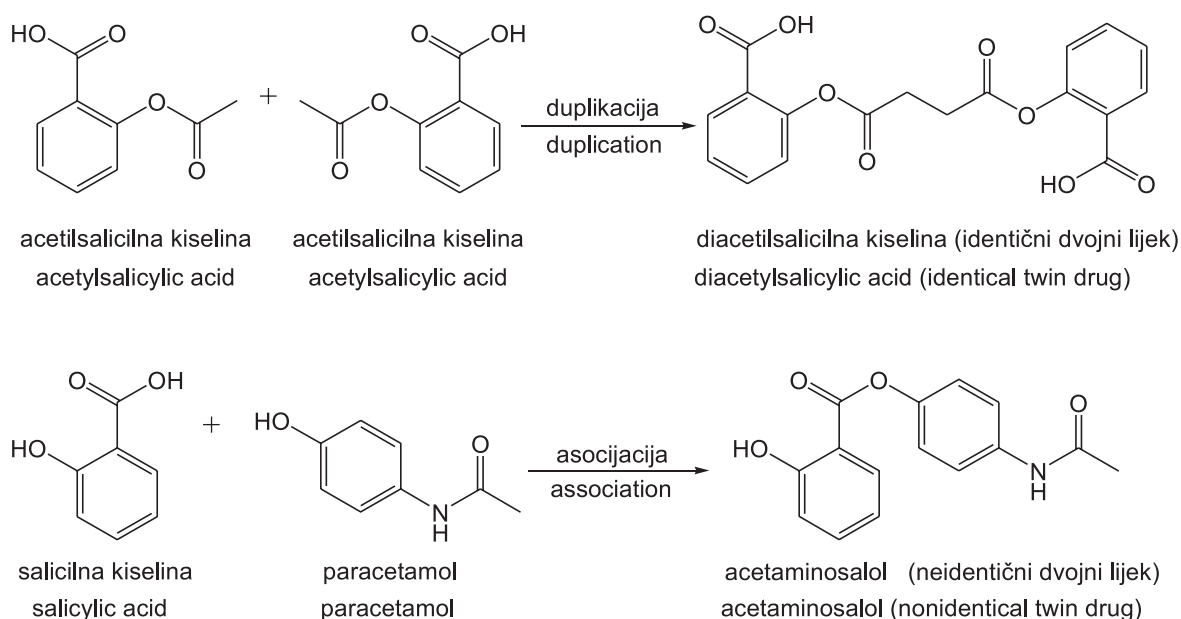
Djelovanje dvojnih lijekova na receptore

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 benekstramin³ 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 nje, 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 metaboličku razgradnju. Sustavna istraživanja dimerizacije peptidnih analoga bradikina koji sadrže cistein, pomoću

* E-mail: zrajic@pharma.hr



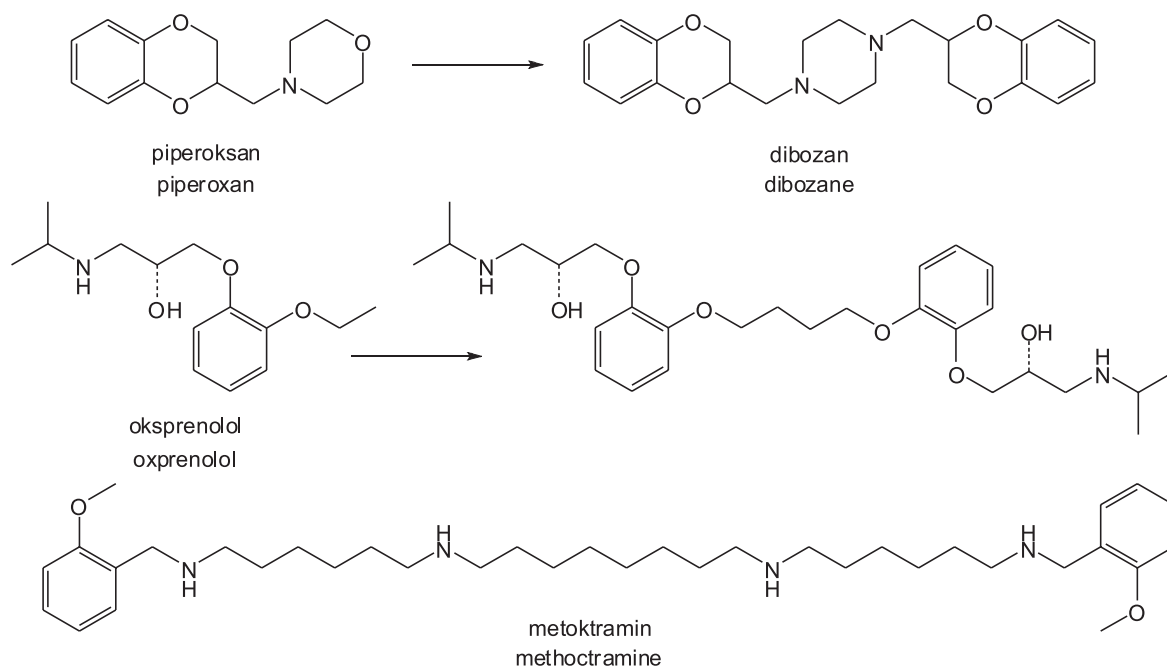
Slika 1 – Dvojni lijekovi s identičnim i neidentičnim podjedinicama

Fig. 1 – Identical and non-identical 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 benzomorfini. 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 Benextram (BTX) je snažni antagonist neuropeptidnih Y-receptora.¹⁴



Slika 2 – Ligandi adrenergičkih i muskarinskih kolinergičkih receptora

Fig. 2 – Ligands of the adrenergic and of the muscarinic acetylcholine receptors

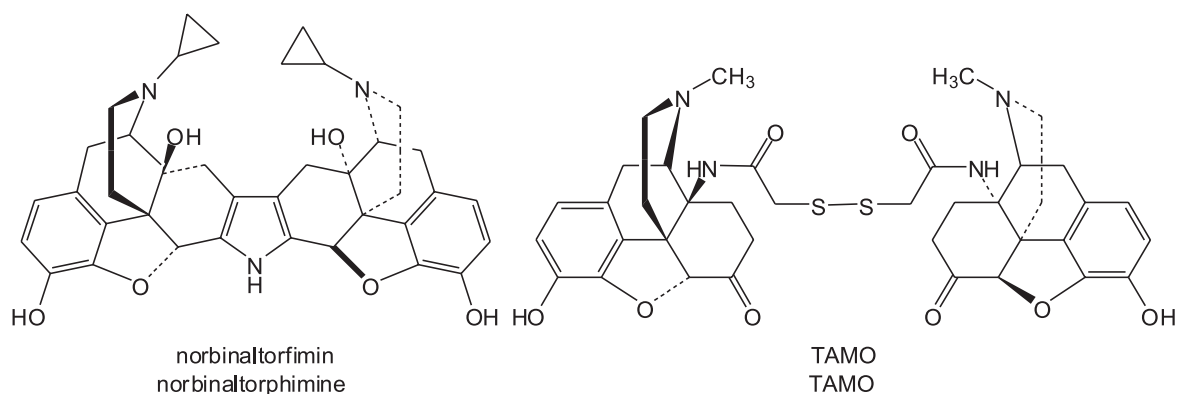
Nifedipin, antagonist iona Ca^{2+} , najvažniji je predstavnik 1,4-dihidropiridina. Sintetiziran je niz 1-*n*-diilbis-1,4-dihidropiridina i testiran u odnosu na [^3H]nitrendipin te je pokazano da je simetrični bisdihidropiridin (BDHP) deset puta djelotvorniji od nitrendipina.¹⁵

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 ($\text{R} = \text{adamantanil}$, 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

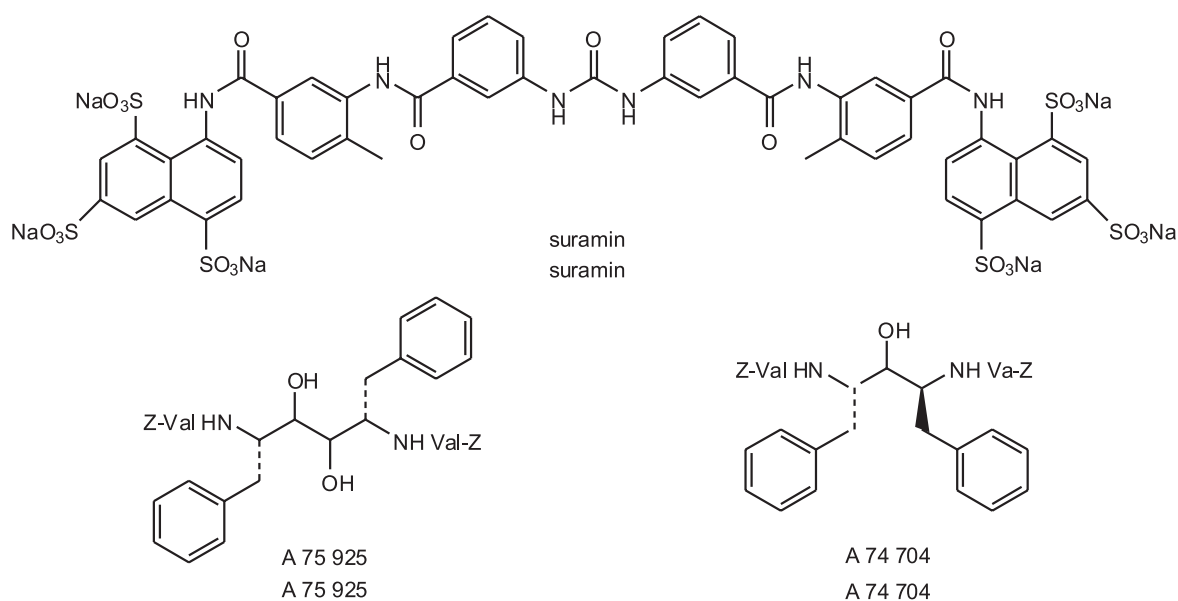
dvojnih lijekova nalazimo kod virustatika. Kao anti-HIV-spojevi djeluju inhibitori reverzne transkriptaze HIV-a (tip 1 i tip 2) i HIV-proteaze (slika 4). Oba enzima su simetrične građe, HIV-reverzna transkriptaza je heterodimer građen iz dva lanca s gotovo homolognim aminokiselinim slijedom, a HIV-proteaza homodimer simetrične prirode. Derivat bis-naftalentrisulfonske 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. Vežanje 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.



Slika 3 – Dimerni ligandi opioidnih receptora

Fig. 3 – Dimeric ligands for opioid receptors



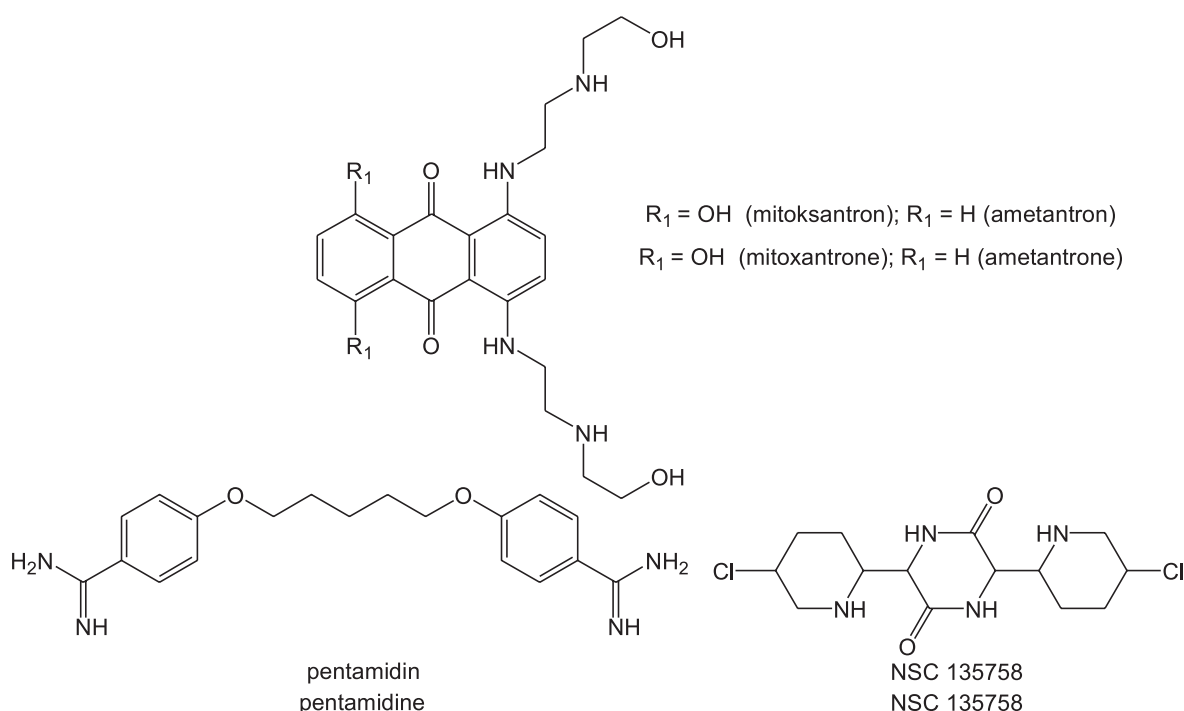
Slika 4 – Inhibitori enzima HIV-a

Fig. 4 – HIV-enzyme inhibitors



Slika 5 – Inhibitori protein-kinaze

Fig. 5 – Protein kinase inhibitors



Slika 6 – DNA-ligandi

Fig. 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-acetil-transferaze 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*-metilpirol-karboksamida 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 ehinomycin koji stvara stabilni kompleks s tetramerima DNA $d(\text{ACGT})_2$ i $d(\text{TCCA})_2$) (slika 6).^{29–31}

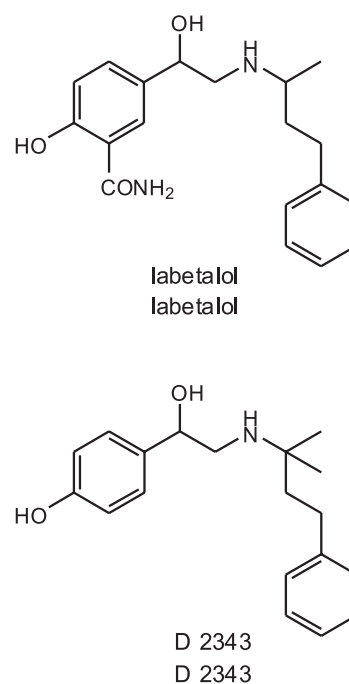
Postoje i dvojni lijekovi koje ne možemo svrstati u prethodne kategorije. Tu pripadaju površinski aktivna antibakterijska sredstva klorheksidin i heksaklorofen,¹ anksiolitik meprobamat te antialkoholik disulfiram. Sulbutiamin i piritinol su disulfidni dvojni lijekovi vitamina B₁, odnosno B₆. Sulbutiamin (*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 kolineričkim 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 dovede 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-HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5-HT₂, 5-HT₄). 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 serotoniniskog sustava uzrokuje brojne psihičke poremećaje. Ritanserin, 5-HT₂ 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-HT₂- i D₂-receptora.³⁵ Premošteni γ -karbolini, prethodno opisani kao ligandi σ -receptora, imaju visok afinitet prema 5-HT₂-receptorima i umjeren prema D₂-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 H₁- i agonistički na H₂-histaminske receptore. H₁-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



Slika 7 – Ligandi s dvojnim vezanjem na receptore spregnute s G-proteinom

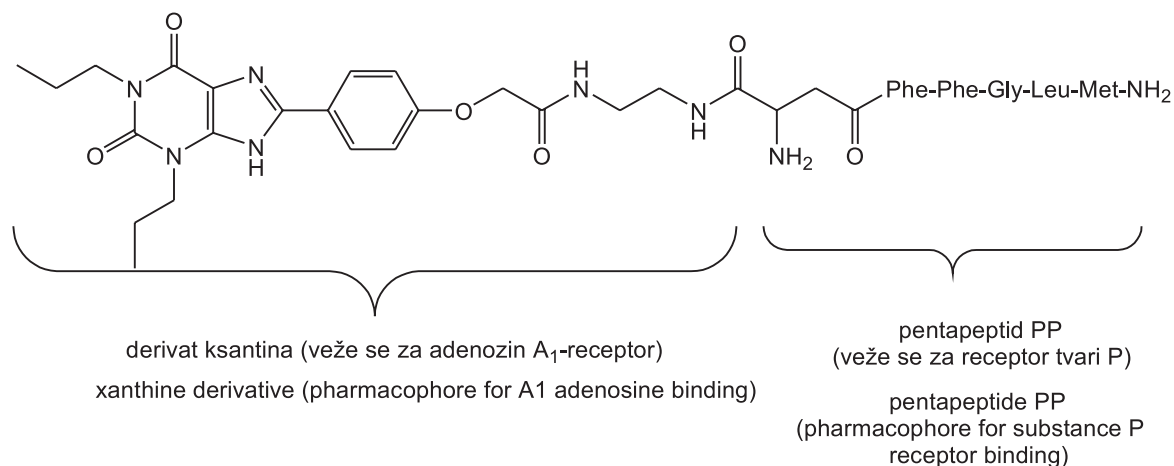
Fig. 7 – Dual binding ligands on G-protein-coupled receptors

ravnotežni omjer afiniteta H₁/PAF za tu skupinu spojeva. Tromboksan A₂ (TXA₂) je također povezan s astmom. Simbiotski pristup doveo je do otkrića dibenzoksepinskih derivata koji djeluju kao antagonisti i histaminskih H₁ i TXA₂ 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. AT₁- i AT₂-receptori su prisutni u različitom omjeru u mnogim tkivima i organima. Uravnotežen dvostruki afinitet AT₁- i AT₂-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 adenoziinske 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 A₁- 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



Slika 8 – Primjer hibrida koji djeluje na dva različita receptora

Fig. 8 – Example of a hybrid acting on two different receptors

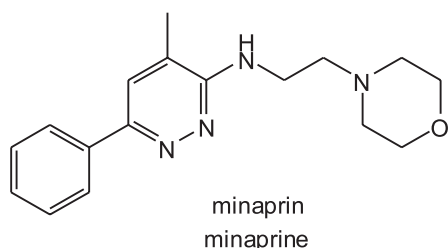
Minaprin je antidepresiv, inhibitor monoamino oksidaze koji pojačava serotonergičku i dopaminergičku transmisiju (slika 9).⁴¹ Suprotno tricikličkim antidepresivima, minaprin nema parasimpatolitičko djelovanje, već naprotiv, djeluje kao parasimpatomimetik (prije svega kao posljedica agonističkog djelovanja 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 ag-

regacije trombocita i kontrakcije glatkih mišića krvnih žila. Kontrola djelovanja TXA može se postići inhibicijom njegove sinteze (inhibitori TXA₂-sintetaze, TXS) ili inhibicijom njegovih receptora (antagonisti TXA₂-receptora). Iz farmakoloških i kliničkih zapažanja proizašla je ideja da se svojstva TXS-inhibitora i TXA₂-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

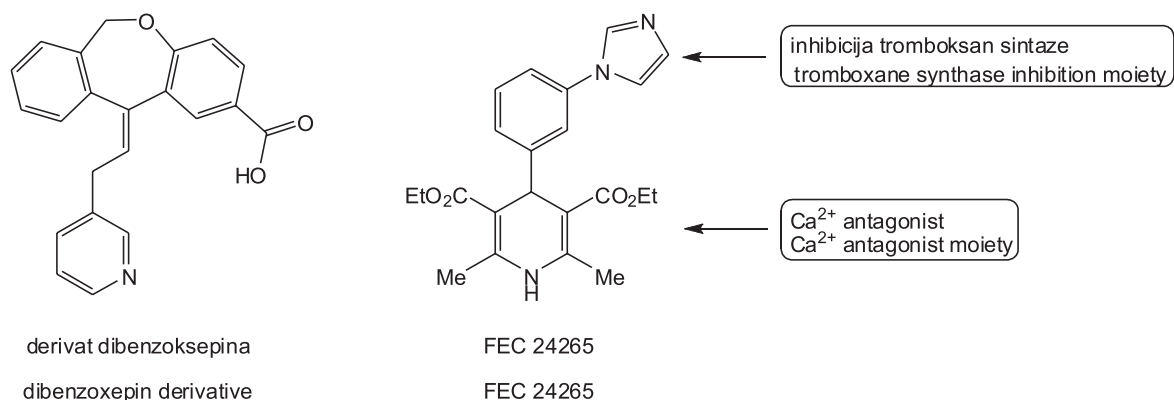
Prema fiziološkoj hipotezi ciljevi djelovanja mogu pripadati različitim sustavima. Tako je inhibitor TXS i antagonist Ca^{2+} , dihidropiridin, doveo do novog spoja FEC 24265 s povoljnijim farmakološkim profilom, posebno kod patoloških stanja s povećanom sintezom TXA₂ i povećanom koncentracijom iona 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



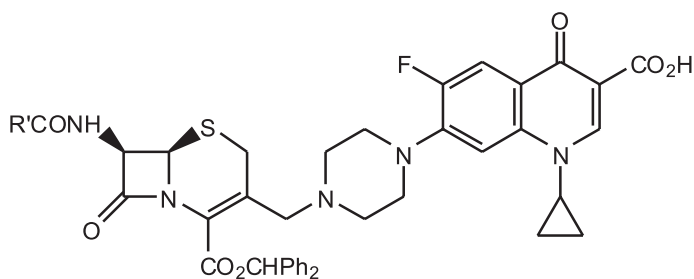
Slika 9 – Hibrid koji djeluje na dva različita enzima

Fig. 9 – Hybrid acting on two different enzymes



Slika 10 – Hibridi koji djeluju na jedan receptor i jedan enzim

Fig. 10 – Hybrids acting at one receptor and at one enzyme



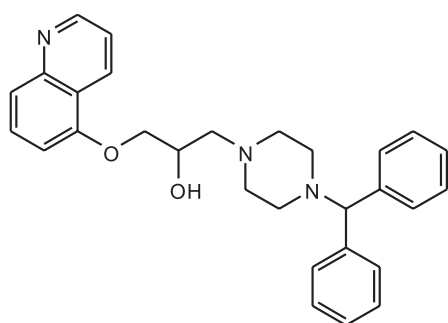
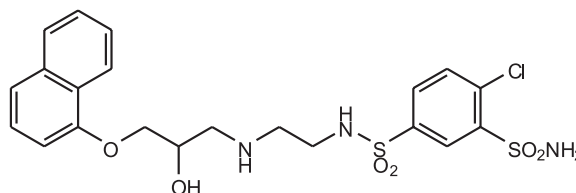
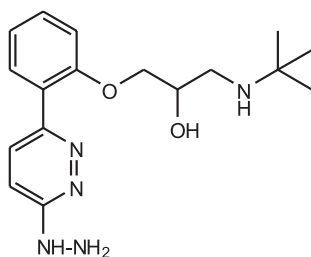
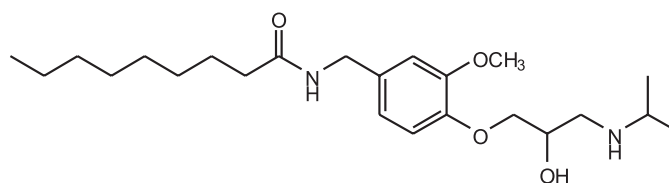
Slika 11 – Hibridni antibakterijski lijek

Fig. 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 propranololom u prizidilolu dovela je do dvojnog učinka tipa vazodilatator/ β -blokator.³⁴ U drugom primjeru je ariloksipropanolamin vezan za kapsaicin (kardiotonik) (slika 12).⁴⁸

 β -blokator + difenilalkilamin (Ca^{2+} antagonist) β -blocker + diphenylalkylamine (Ca^{2+} antagonist) β -blokator + sulfamid (diuretik) β -blocker + sulfamide (diuretic)prizidilol
 β -blokator + hidrazin (vazodilatator)prizidilol
 β -blocker + hydrazine (vasodilatator) β -blokator + kapsaicin (pozitivni inotropni učinak) β -blocker + capsaicin (positive inotropic)Slika 12 – Lijekovi s dvojnim učinkom izvedeni iz β -blokatoraFig. 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	– ditolilguanidin – ditolylguanidine
EGF	– epidermalnog faktora rasta – epidermal growth factor
5-H	– 5-hidroksitriptamin, serotonin – 5-hydroxytryptamine, serotonin
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
– ditiobisdihidromorfinone
- 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. Melchior, *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. Melchior, M. L. Bolognesi, A. Chiarini, A. Minarini, S. Spampinato, *J. Med. Chem.* **36** (1993) 3734.
6. T. Biftu, J. C. Chabala, J. Acton, T. Beattie, 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, *Biochem. Pharmacol.* **34** (1985) 25.
10. Y. Shimohigashi, T. Ogasawara, T. Koshizaka, M. Waki, T. Kato, N. Izumyia, M. Kuroko, 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. Bontempo-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. Maïte, *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. Pério, *Nanyn-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. Menicheneri, 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. Georgopapadaku, 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, Ca²⁺ channel, σ receptors in the brain, leukotriene B₄ receptors), as enzyme inhibitors (HIV-enzyme, protein kinase, prolyl hydrolase, acyl-CoA cholesterol acyl transferase, spermidine-spermine-N₁-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*