ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ, ч.1

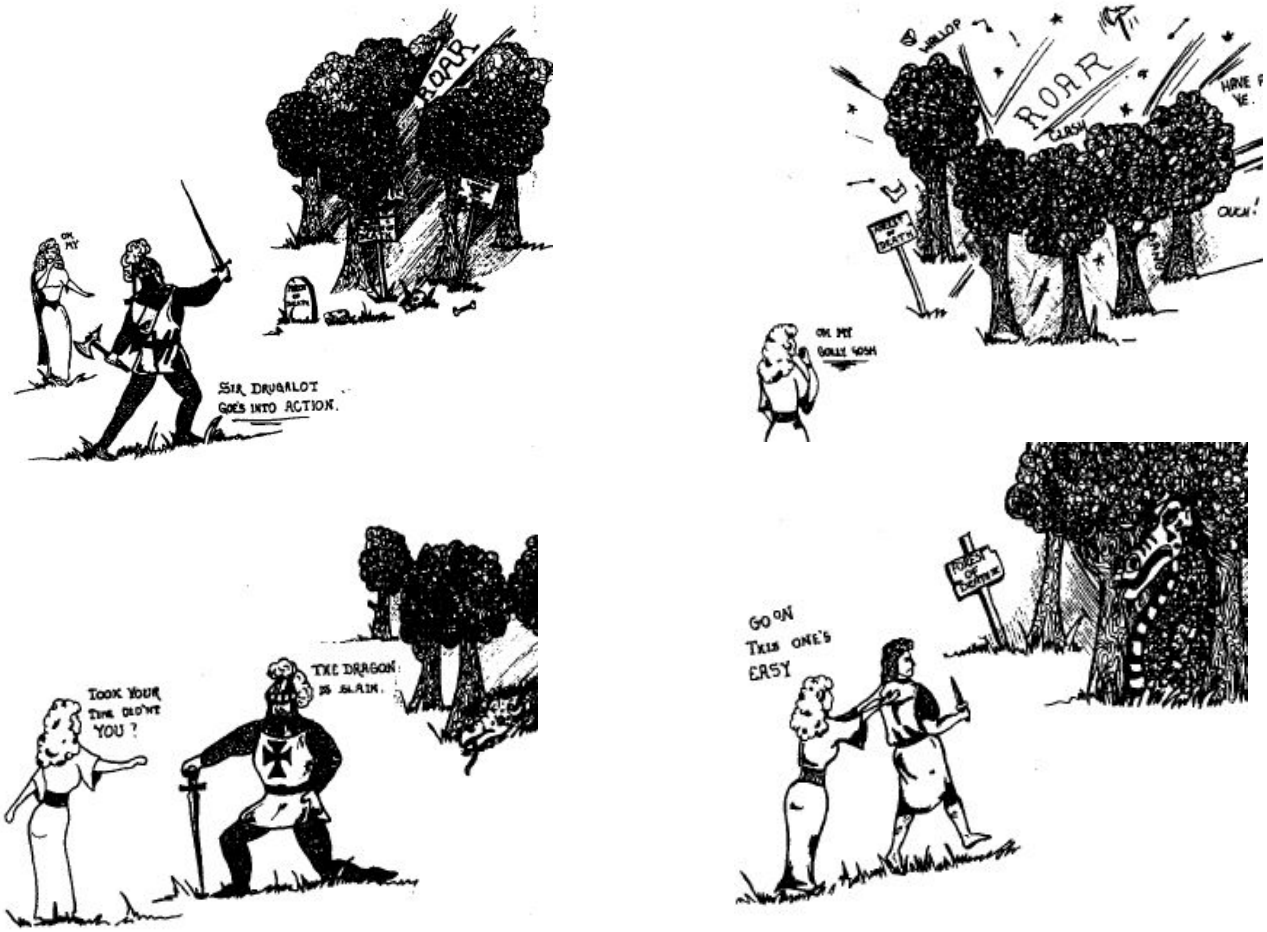
ОПТИМІЗАЦІЯ ВЗАЄМОДІЇ З МІШЕННЮ. **SAR-**ДОСЛІДЖЕННЯ

SAR-дослідження виявляють, які групи чи частини молекули-ліду є важливими для біологічної дії

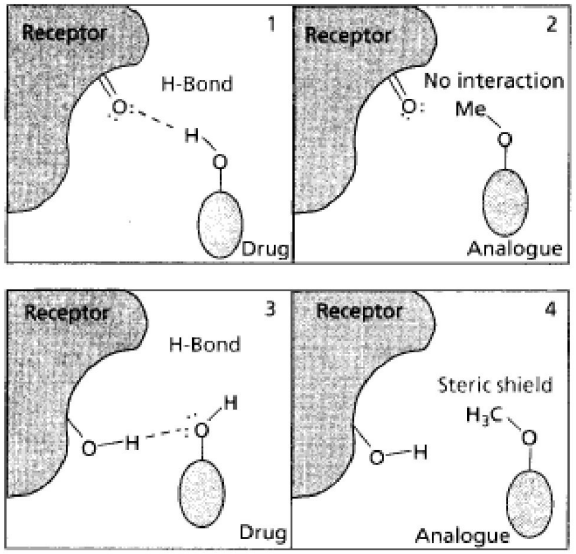
- Будова мішені і її функції відомі **(**структурно**-** орієнтований дизайн**)**

- Будова мішені невідома **(**ліганд**-**орієнтований дизайн**)**

ЛІГАНД-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



МОДИФІКАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП В **SAR-**ДОСЛІДЖЕННІ



- Зміна електронних властивостей та стеричного об’єму функціональних груп

- Біоізостерична заміна

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

ЛЕНГМЮР **1919** р.

ІЗОСТЕРИ – АТОМИ, ГРУПИ, РАДИКАЛИ ЧИ МОЛЕКУЛИ З ПОДІБНИМИ ФІЗИКОХІМІЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ. ВОНИ ПОВИННІ МАТИ ОДНАКОВЕ ЧИСЛО І РОЗТАШУВАННЯ В ПРОСТОРІ ВАЛЕНТНИХ ЕЛЕКТРОНІВ.

1	H^-, He, Li^+
2	O^{2-}, F^-, Ne, Na^+, Mg^{2+}, Al^{3+}
3	S^{2-}, Cl^-, Ar, K^+, Ca^{2+}
4	Cu^{2-}, Zn^{2+}
8	N_2, CO, CN^-
9	CH_4, NH_4^+
10	CO_2, N_2O, N^{3-}, CNO^-
20	MnO^{4-}, CrO_4^{2-}
21	SeO_4^{2-}, AsO_4^{3-}

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

ЕРЛЕНМЕЙЕР **1932** р.

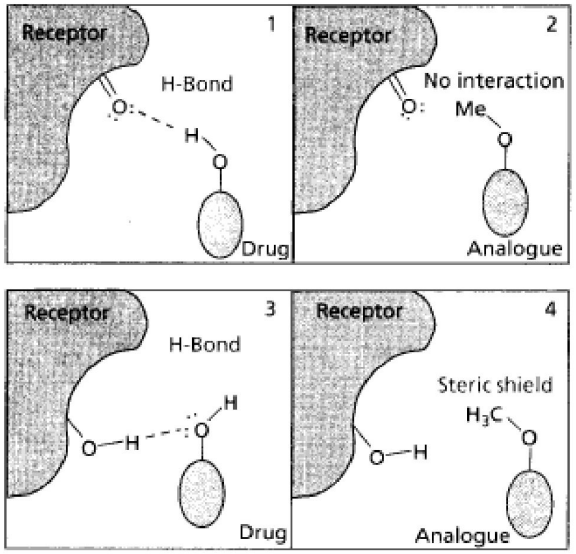
ІЗОСТЕРИ – АТОМИ, ЙОНИ ЧИ МОЛЕКУЛИ І ЯКИХ ПЕРИФЕРИЧНИЙ ШАР ЕЛЕКТРОНІВ МОЖЕ ВВАЖАТИСЯ ІДЕНТИЧНИМ

БУРГЕР **1991** р.

БІОІЗОСТЕРИ – СПОЛУКИ ЧИ ГРУПИ, ЯКІ МАЮТЬ МАЙЖЕ ІДЕНТИЧНІ ФОРМУ ТА ОБ'ЄМ, ПРИБЛИЗНО ОДНАКОВЕ РОЗПОДІЛЕННЯ ЕЛЕКТРОНІВ І ЯКІ ПРОЯВЛЯЮТЬ ПОДІБНІ ФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

БІОІЗОСТЕРИ Є СЕНС ОБГОВОРЮВАТИ ТІЛЬКИ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ПЕВНОЇ БІОЛОГІЧНОЇ МІШЕНІ

МОДИФІКАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП В **SAR-**ДОСЛІДЖЕННІ

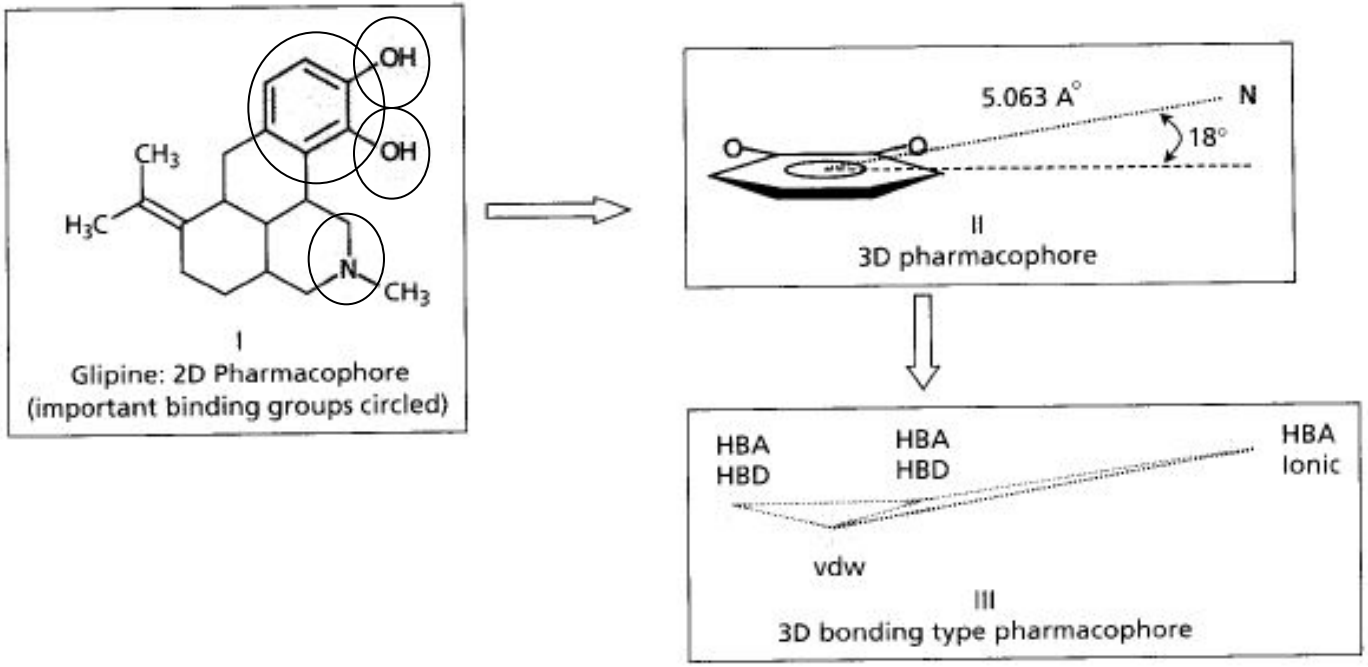


- Зміна електронних властивостей та стеричного об’єму функціональних груп

- Біоізостерична заміна

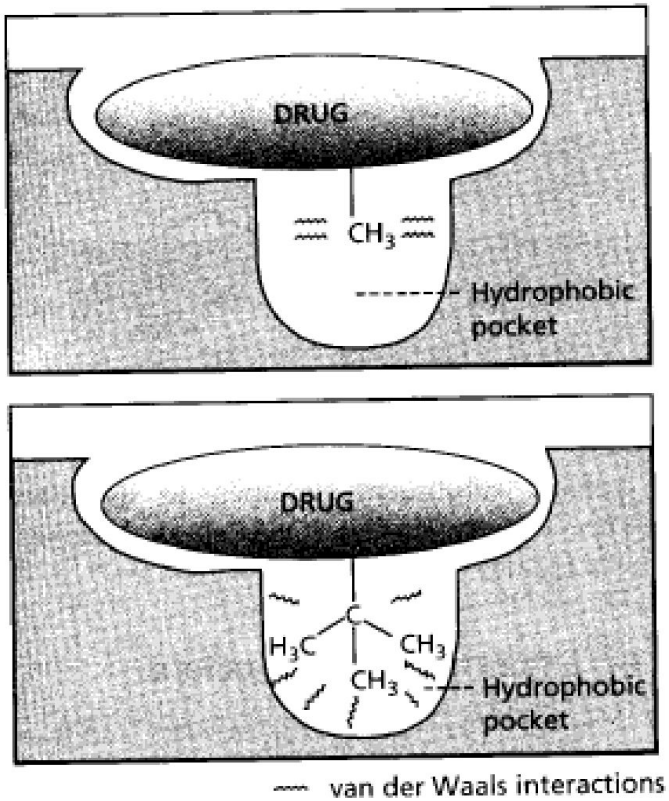
ІДЕНТИФІКАЦІЯ ФАРМАКОФОРУ – сукупності частин молекули, що визначають її біологічну властивість, та їх взаємне розташування в просторі

ФАРМАКОФОРНА МОДЕЛЬ - ПРИКЛАД



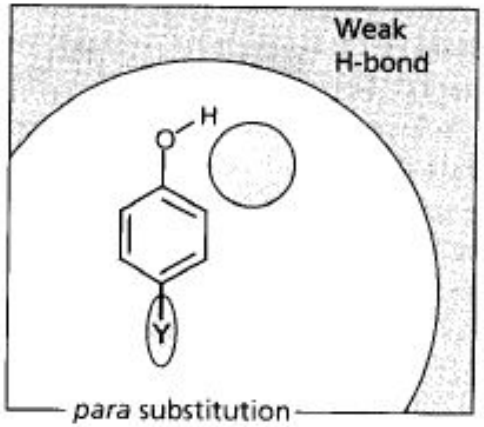
ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

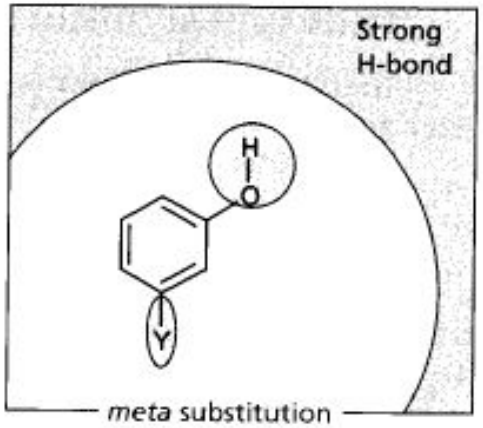
ВАРІАЦІЯ АЛКІЛЬНИХ ЗАМІСНИКІВ



ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

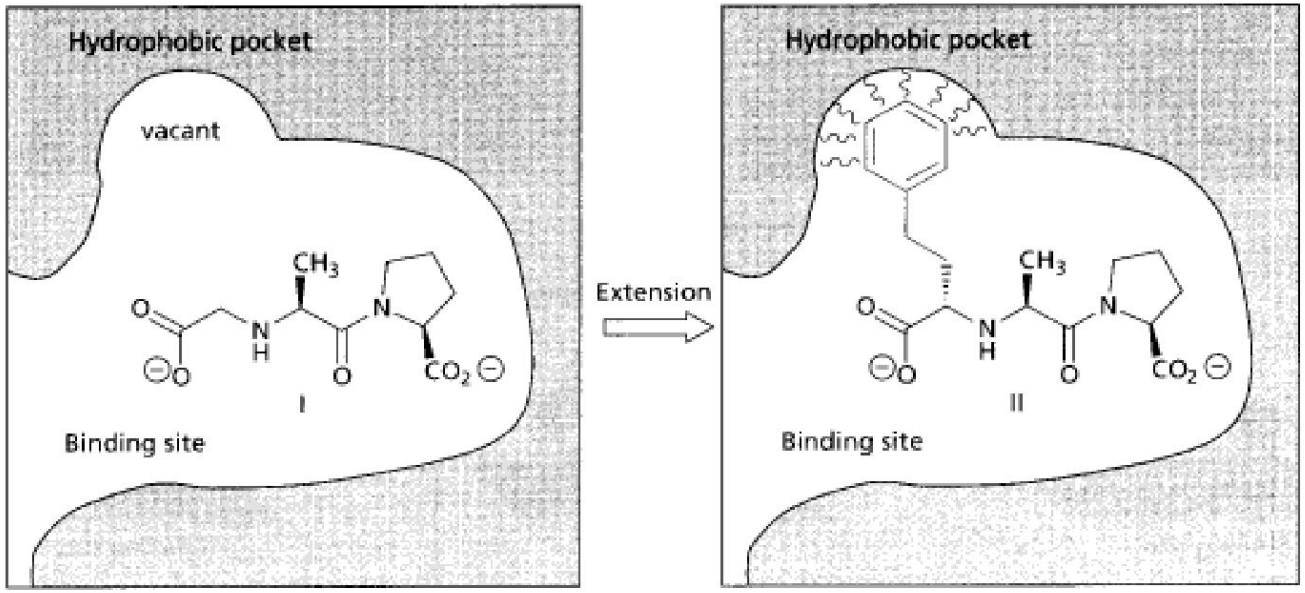
ВАРІАЦІЯ АРИЛЬНИХ ЗАМІСНИКІВ





ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

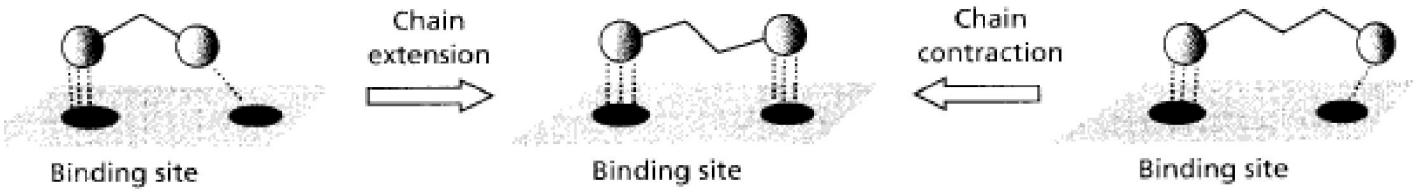
“РОЗШИРЕННЯ” СТРУКТУРИ



ACE inhibitors.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

ЗБІЛЬШЕННЯ/ЗМЕНШЕННЯ ЛІНКЕРА



ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

ВАРІАЦІЯ ЦИКЛІЧНИХ ФРАГМЕНТІВ

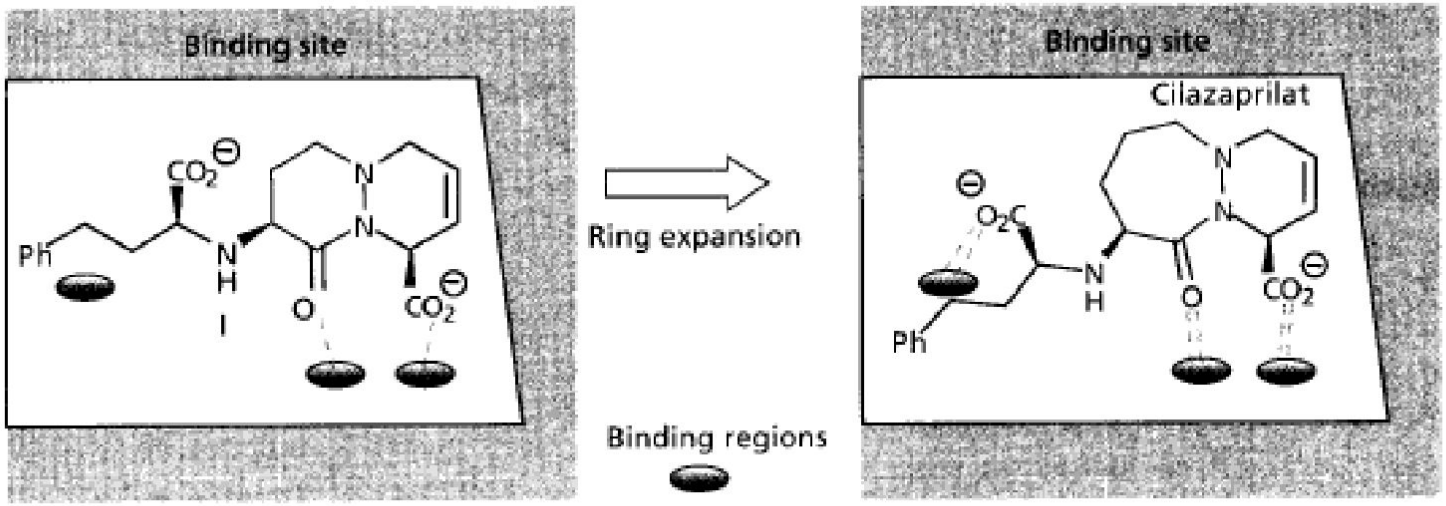
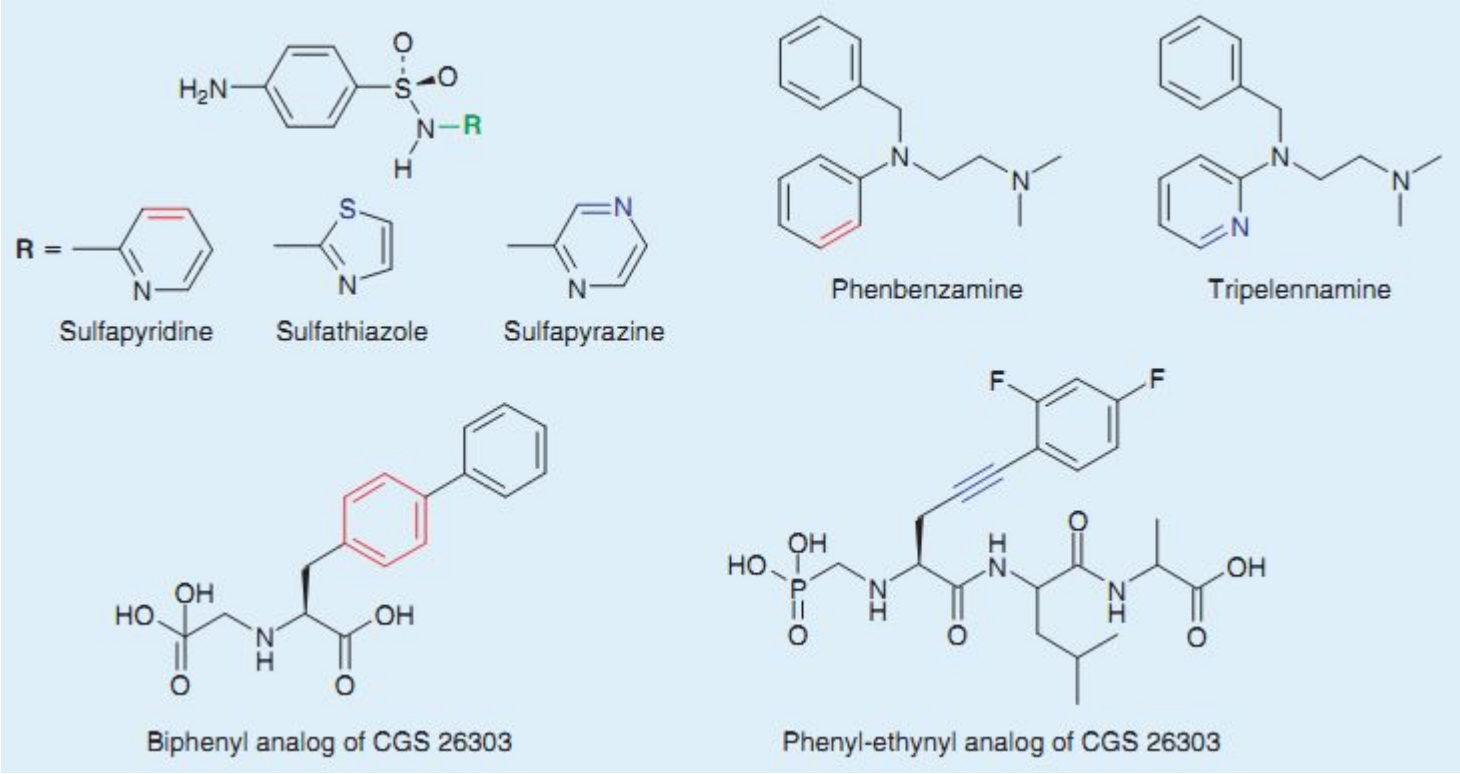


Figure 10.43 Development of cilazaprilat.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

ВАРІАЦІЯ ЦИКЛІЧНИХ ФРАГМЕНТІВ



ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

ВАРІАЦІЯ ЦИКЛІЧНИХ ФРАГМЕНТІВ

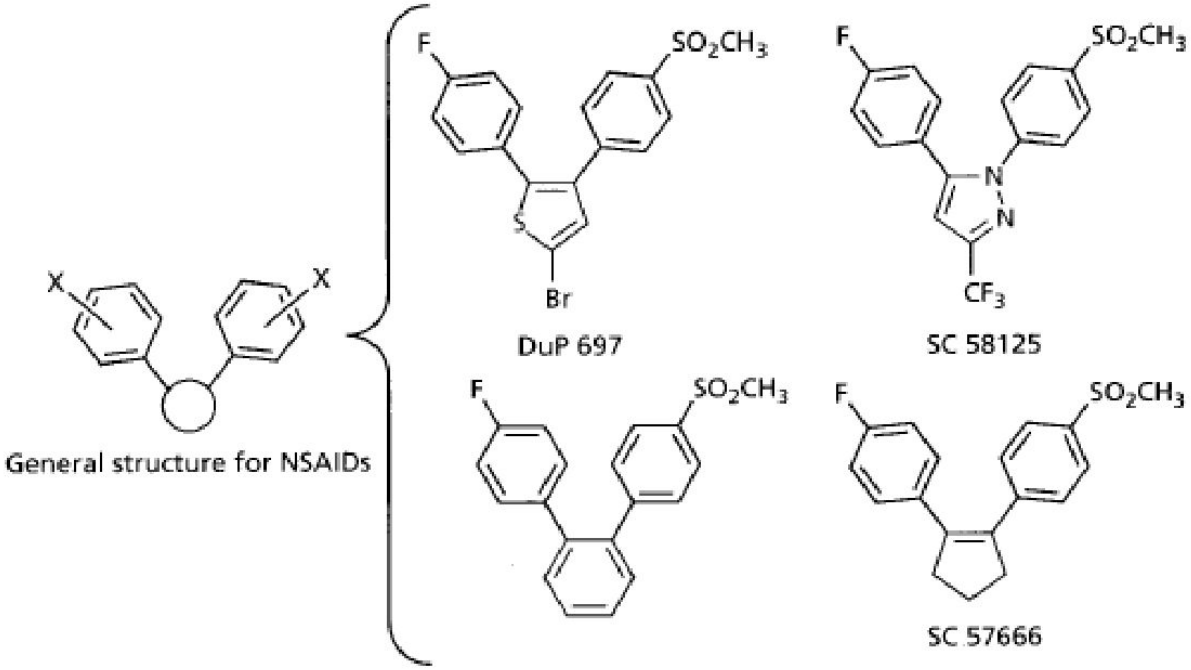
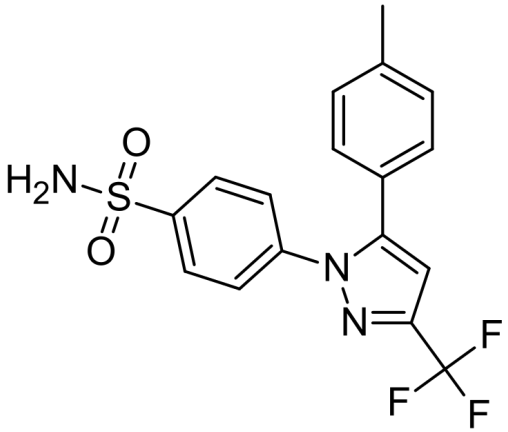
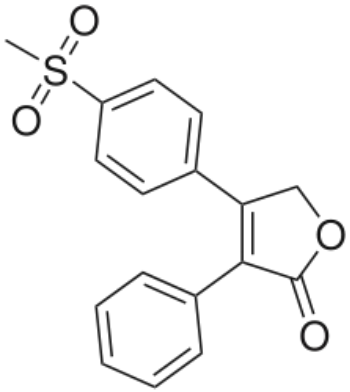


Figure 10.44 Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS).

НЕСТЕРОЇДНІ ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЗАСОБИ



Celecoxib, 1998, Pfizer
(Celebrex)

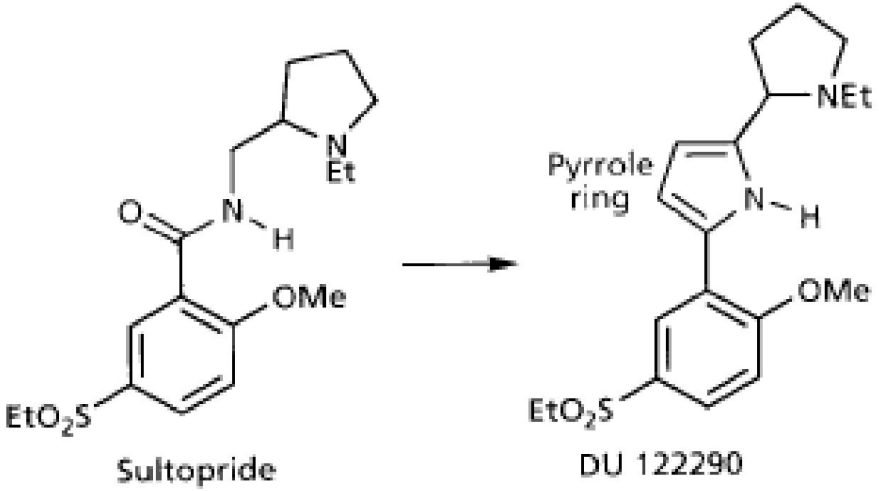


Rofecoxib, 1999, Merck

(Vioxx)

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

ВИКОРИСТАННЯ ІЗОСТЕРІВ ТА БІОІЗОСТЕРІВ



(лікування шизофренії)
Підвищена селективність до допамінових рецепторів D_3

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

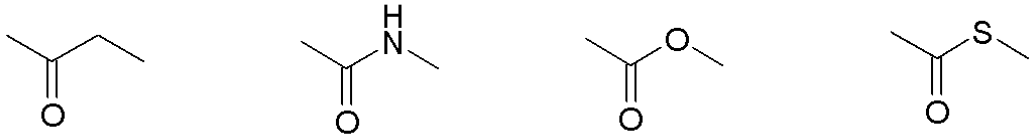
КЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ

одновалентні

CH_3, NH_2, OH, F, Cl, SH, Br, i-Pr, I, t-Bu

двовалентні

$-CH_2-$ -NH- -O- -S-



тривалентні

еквівалентні кільця

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

НЕКЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ

НЕ ПІДКОРЯЮТЬСЯ СУВОРИМ ЕЛЕКТРОННИМ ТА СТЕРИЧНИМ ВИМОГАМ, ЩО СТАВЛЯТЬСЯ ДО КЛАСИЧНИХ ІЗОСТЕР.

ВОНИ МОЖУТЬ НЕ МАТИ ТАКУ Ж САМУ КІЛЬКІСТЬ АТОМІВ, ЯК І ЗАМІСНИК, ДЛЯ ЯКОГО ВОНИ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ЯК ЗАМІНА.

ПОДІЛЯЮТЬСЯ НА ПІДГУПИ:

А) ЗАМІНА ЦИКЛІВ НА АЦИКЛІЧНІ ФРАГМЕНТИ І НАВПАКИ

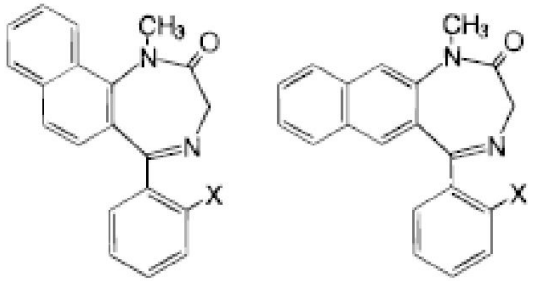
Б) ВЗАЄМОЗАМІННІ ГРУПИ

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

КЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ ОДНОВАЛЕНТНІ

H □ F

1.2 Å 1.35 Å



1 2

Figure 2.

Table 4. Benzodiazepine Receptor Binding Affinity for Naphthyl-Fused Diazepines

compound	X	IC_{50} (nM)[a]
1a	H	1000
1b	F	260
2a	H	1000
2b	F	55

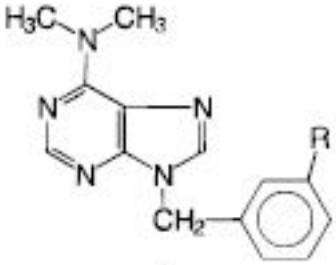
[a] *In vitro* potency of the compound to displace [^{3}H]flunitrazepam from the benzodiazepine receptor.

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

КЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ ОДНОВАЛЕНТНІ

OH □ NH_2

1.4 Å 1.5 Å



9

Figure 6.

Table 6. Benzodiazepine Receptor Binding Activity of Substituted 6-(Dimethylamino)-9-benzyl-9*H*-purines

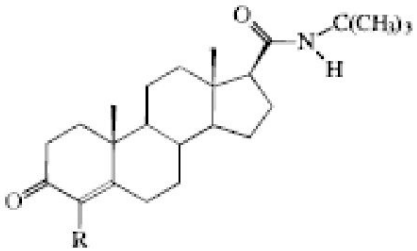
compound	R	IC_{50} (μM)[a]
9a	NH_2	0.9
9b	OH	1.2

[a] Concentration of compound that decreased specific binding of 1.5 nM [^{3}H]diazepam to rat brain receptors by 50%.

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

КЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ ОДНОВАЛЕНТНІ

OH □ Cl □ SH □ Br



29

Figure 20.

Table 16. *In Vitro* Inhibition of Human Type II 5α-Reductase of 4-Substituted *N*-(1,1-Dimethylethyl)-3-oxo-4-androstene-17*β*-carboxamides

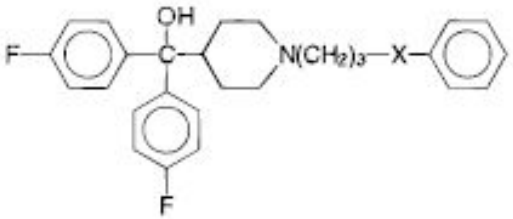
compound	R	effective van der Waal's radii[31] (Å)	electro-negativity[29]	IC_{50} (nM)
29a	OH	1.53	3.51	172
29b	Cl	1.73	3.00	192
29c	SH	1.80	2.32	437
29d	Br	1.86	2.80	387

[a] IC_{50} values represent the concentration of compounds required to inhibit 5α-reductase activity by 50%.

БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

КЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ ДВОВАЛЕНТНІ

-O- □ -S- □ -CH_2- □ -NH-



32

Figure 23.

Table 19. Oral Antiallergy Activity in the Passive Foot Anaphylaxis Assay of Analogues Containing Varied Heteroatoms

compound	X	electro-negativity[29]	bond angle[45] (deg)	passive foot anaphylaxis assay (10 mg/Kg)[a]
32a	−O−	3.51	108.0	+++
32b	−S−	2.32	112.0	+
32c	$-CH_2-$	2.27	111.5	+
32d	−NH−	2.61	111.0	+

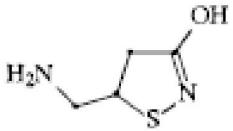
НЕКЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ

ЗАМІНА НЕЦИКЛІЧНОГО ФРАГМЕНТУ НА ЦИКЛІЧНИЙ

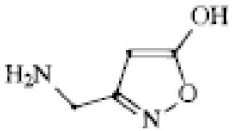
- ізостери карбоксильної групи

44

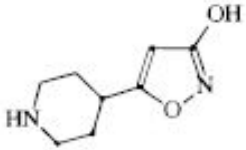
45



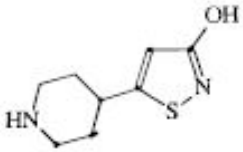
46



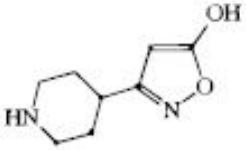
47



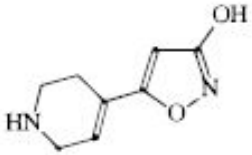
53



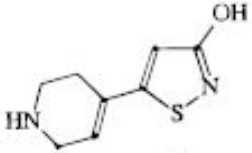
54



55



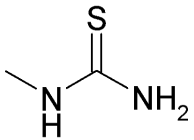
56

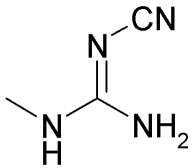


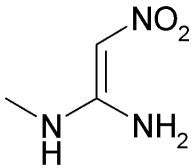
57

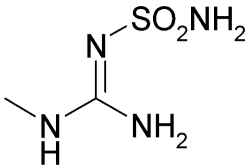
НЕКЛАСИЧНІ ІЗОСТЕРИ

ВЗАЄМОЗАМІННІ ГРУПИ









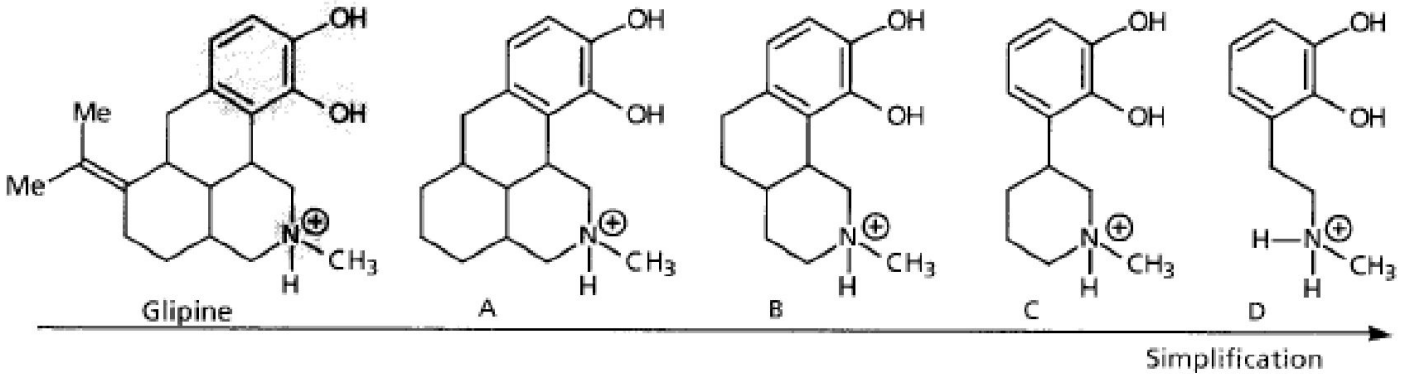
БІОІЗОСТЕРИЧНА ЗАМІНА

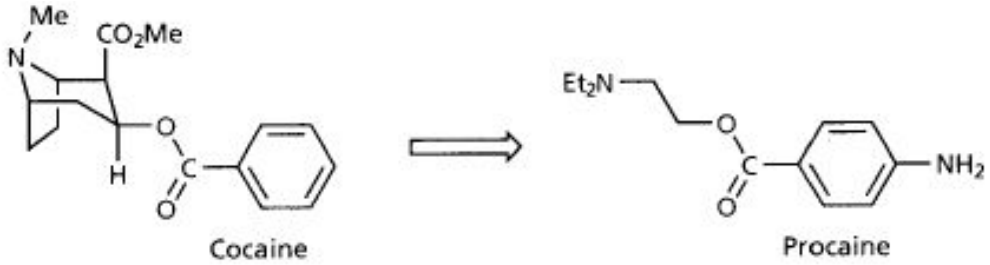
Об истории возникновения и развития концеции биоизостеризма. О.Н. Зефирова, Н.С. Зефиров. *Вест. Моск. Университета, Сер. 2. Химия***.** 2002. Т. 43. № 4, стр. 251-256.

Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design.
George A. Patani, Edmond J. LaVoie
Chem. Rev. **1996,** 96, 3147-3176.

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

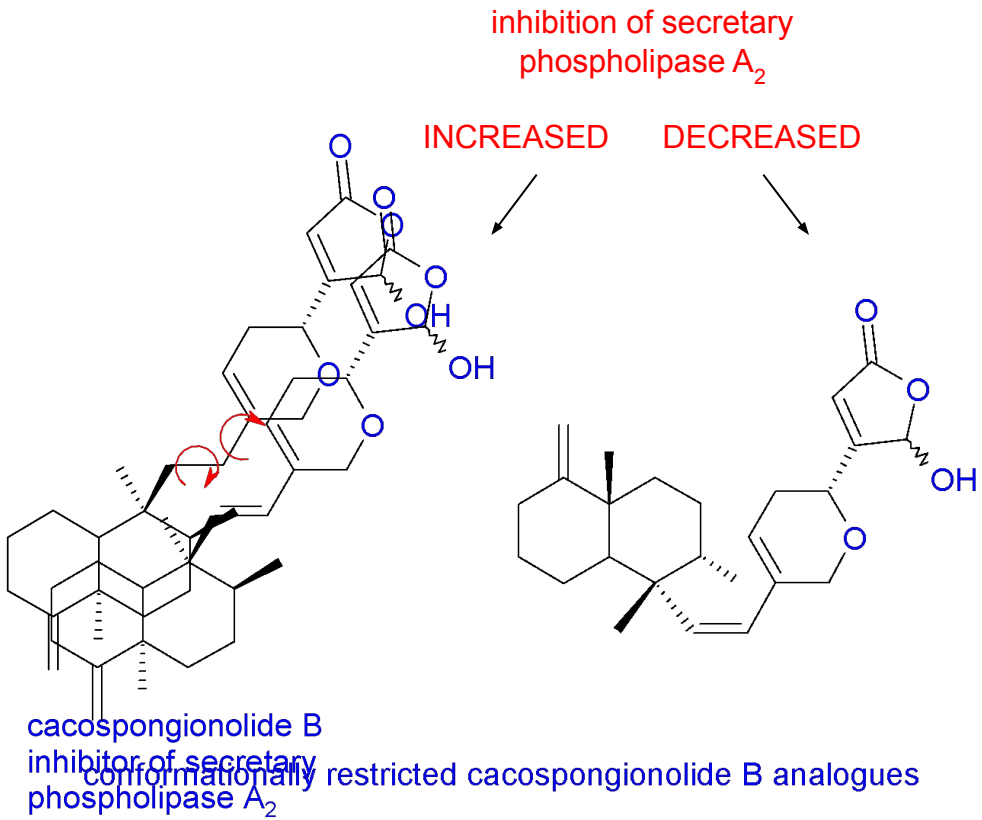
СПРОЩЕННЯ СТРУКТУРИ





ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

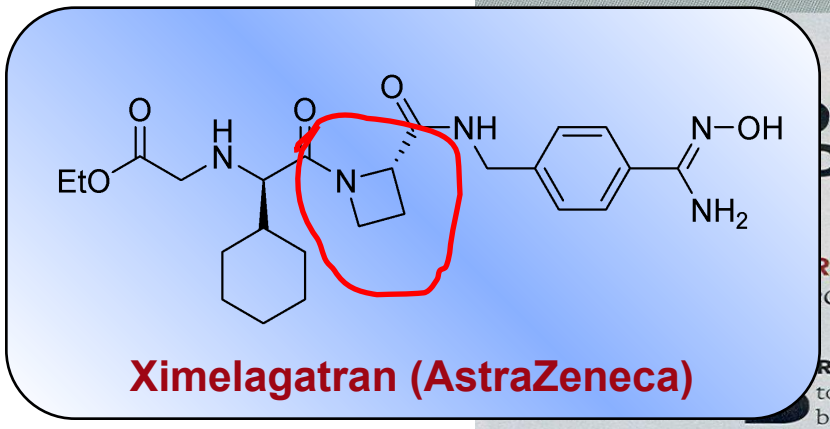
ЗМЕНШЕННЯ КОНФОРМАЦІЙНОЇ РУХЛИВОСТІ МОЛЕКУЛ

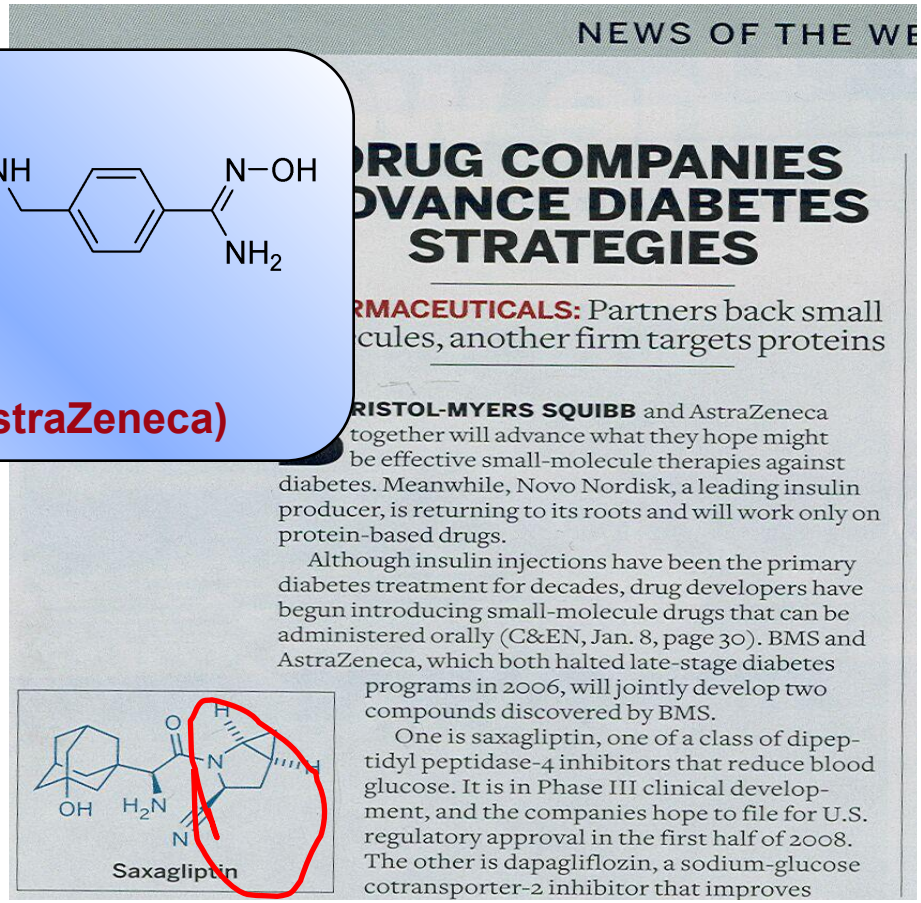


Ryan P. Murelli, Atwood K. Cheung, and Marc L. Snapper. *J. Org. Chem.* (**2007**), 72 (5), 1545-1552

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІДУ

ЗМЕНШЕННЯ КОНФОРМАЦІЙНОЇ РУХЛИВОСТІ МОЛЕКУЛ





NEWS OF THE WE

RUG COMPANIES OVANCE DIABETES STRATEGIES

RMACEUTICALS: Partners back small cules, another firm targets proteins

RISTOL-MYERS SQUIBB and AstraZeneca together will advance what they hope might be effective small-molecule therapies against diabetes. Meanwhile, Novo Nordisk, a leading insulin producer, is returning to its roots and will work only on protein-based drugs.

Although insulin injections have been the primary diabetes treatment for decades, drug developers have begun introducing small-molecule drugs that can be administered orally (C&EN, Jan. 8, page 30). BMS and AstraZeneca, which both halted late-stage diabetes programs in 2006, will jointly develop two compounds discovered by BMS.

One is saxagliptin, one of a class of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors that reduce blood glucose. It is in Phase III clinical development, and the companies hope to file for U.S. regulatory approval in the first half of 2008. The other is dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor that improves

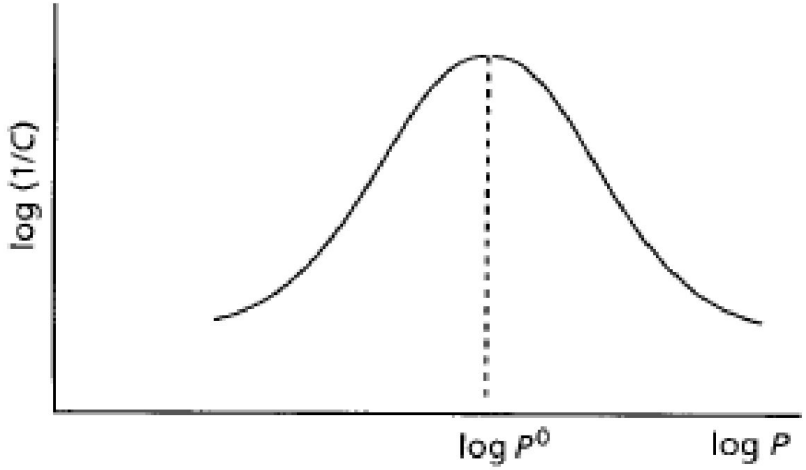
КІЛЬКІСНІ ЗАЛЕЖНОСТІ СТРУКТУРА-АКТИВНІСТЬ - **QSAR**

QSAR намагається зв’язати біологічну активність сполук з їхніми фізико-хімічними властивостями за допомогою математичних формул

Для QSAR синтезують ряд сполук і на основі статистичного аналізу будують математичну модель

Найчастіше варіюють гідрофобні, електронні та стеричні властивості молекул

QSAR – ЗАЛЕЖНІСТЬ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВІД ЛІПОФІЛЬНОСТІ



$$\log(1/C) = -0.22(\log P)^2 + 1.04\ \log P + 2.16$$

QSAR – ЗАЛЕЖНІСТЬ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВІД ДЕКІЛЬКОХ ФАКТОРІВ

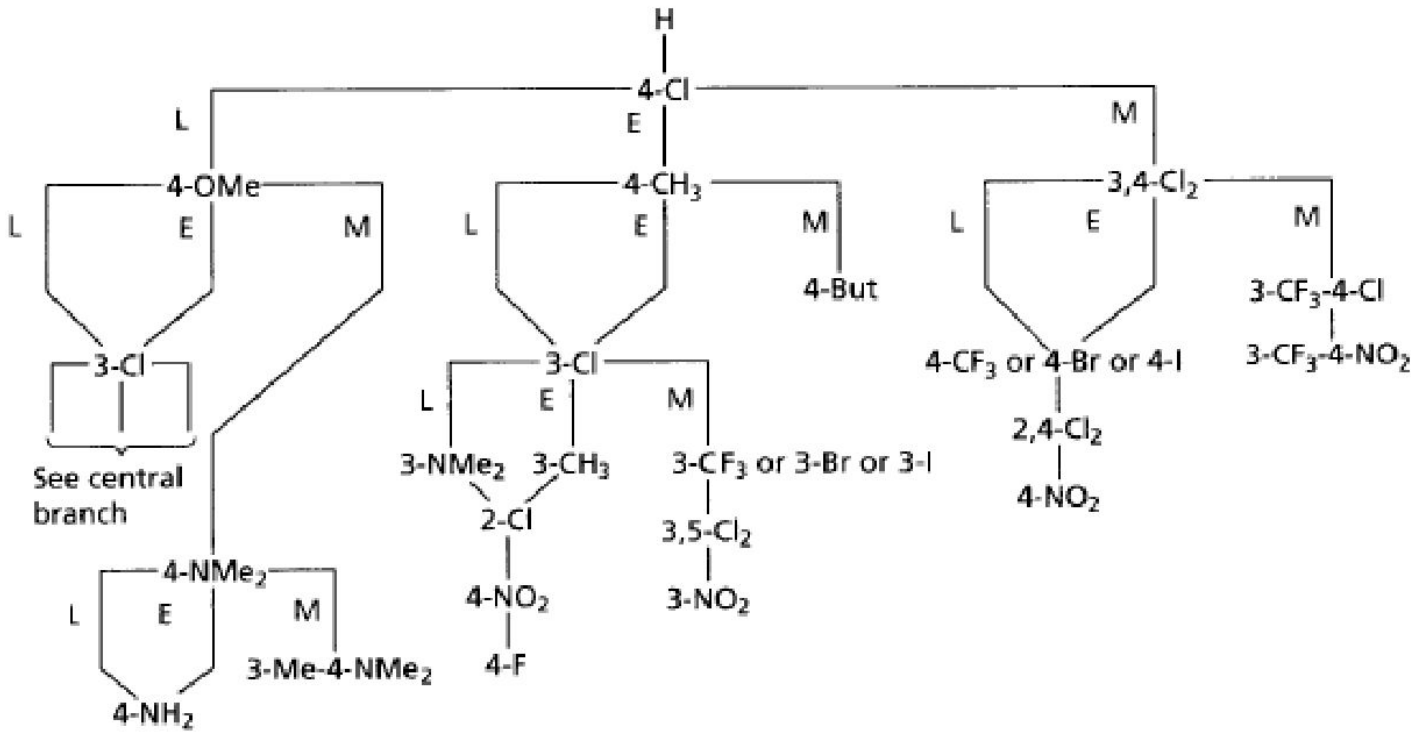


Figure 13.13 Topliss scheme for aromatic substituents.

ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

ІНГІБІТОРИ ACE **(Angiotensin Converting Enzyme)**

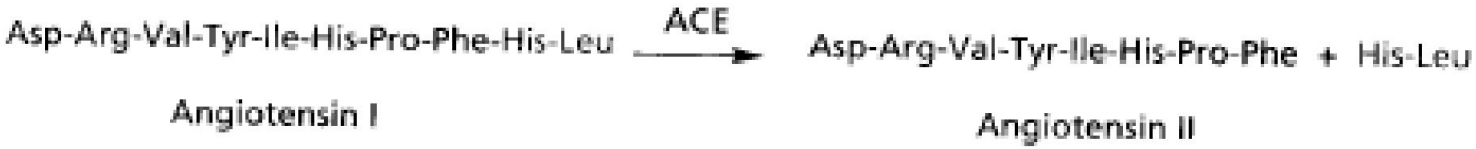


Figure 10.59 Reaction catalysed by ACE.

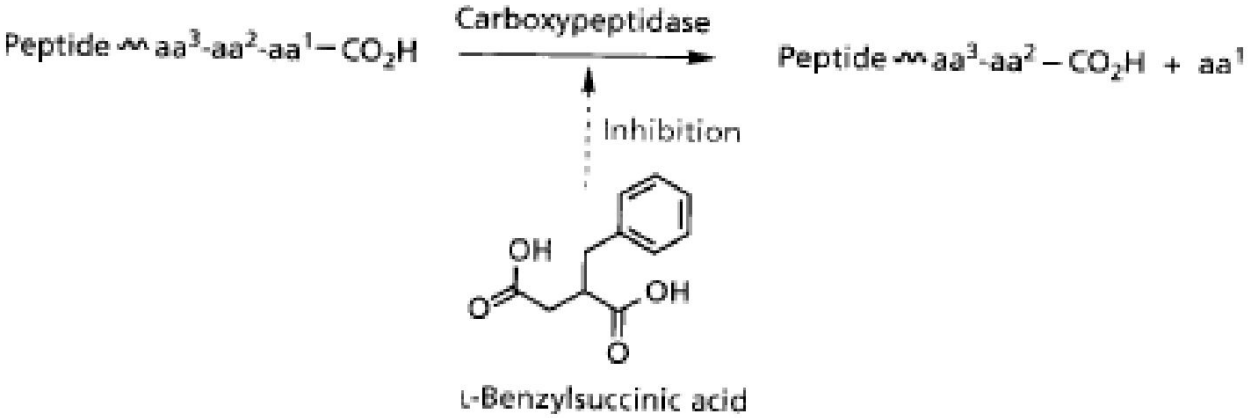
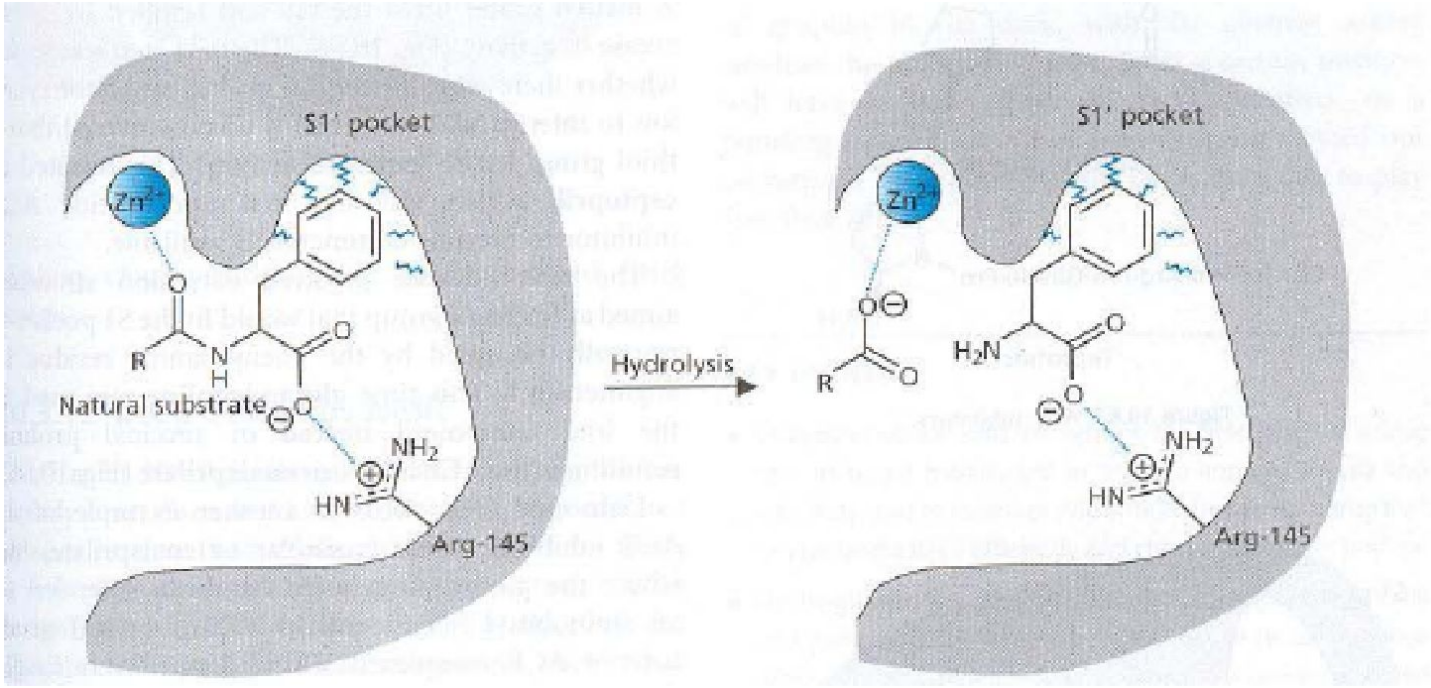


Figure 10.60 Hydrolysis by carboxypeptidase.

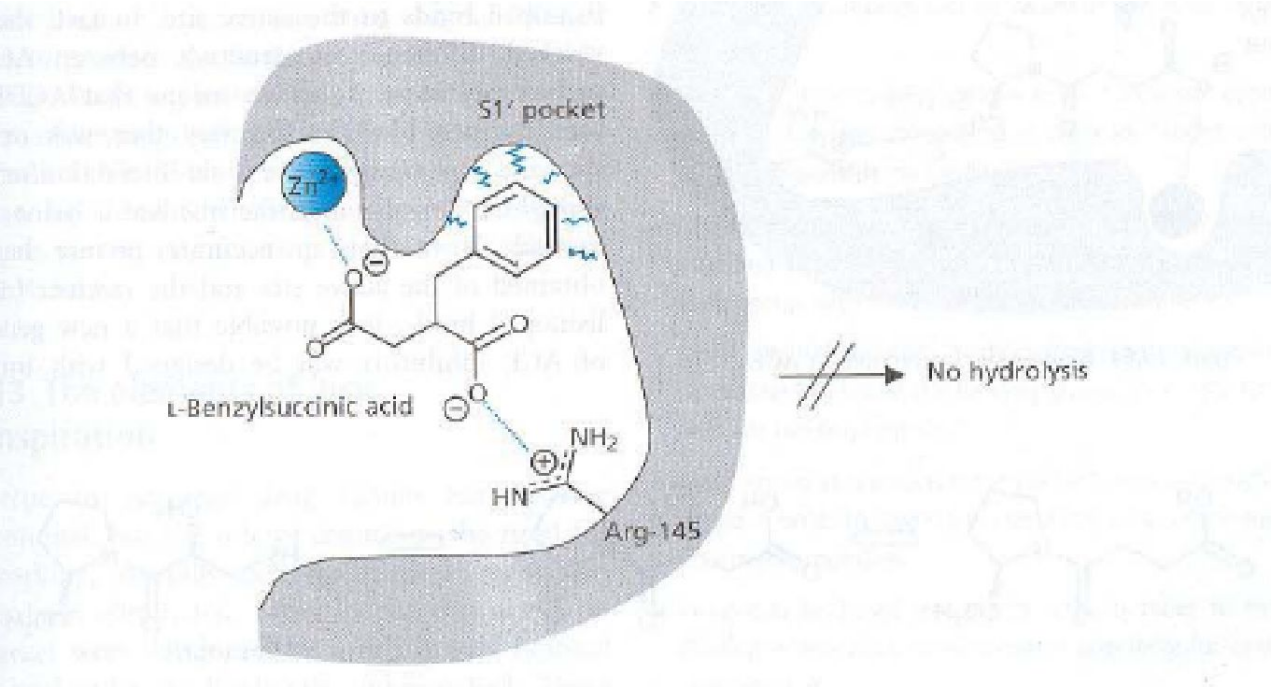
ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

Механізм гідролізу, що каталізує карбоксипептидаза



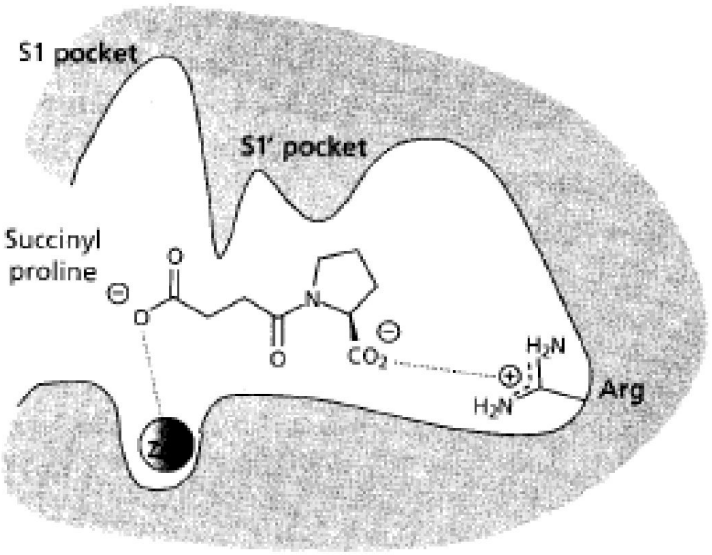
ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

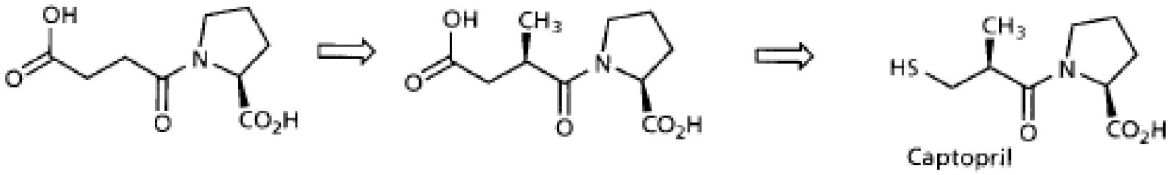
Інгібітор карбоксипептидази



ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

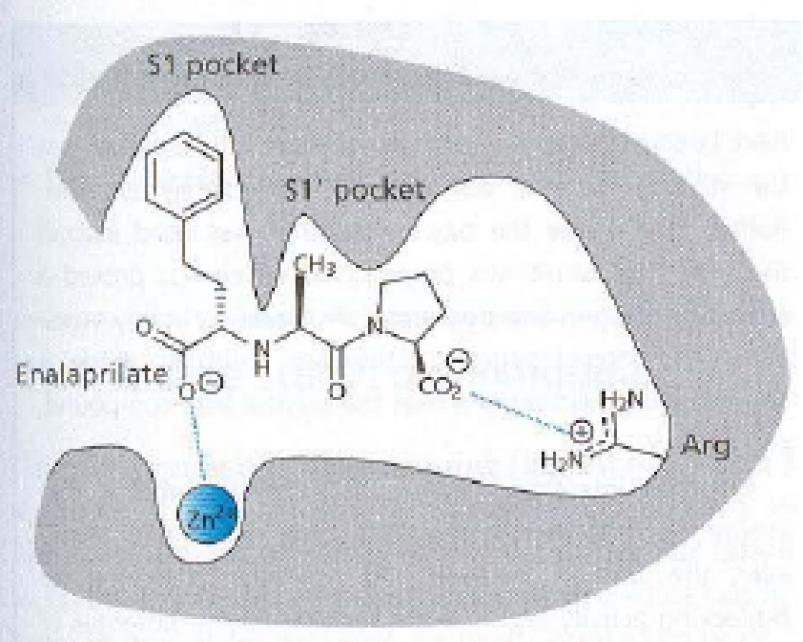
Інгібітори ACE





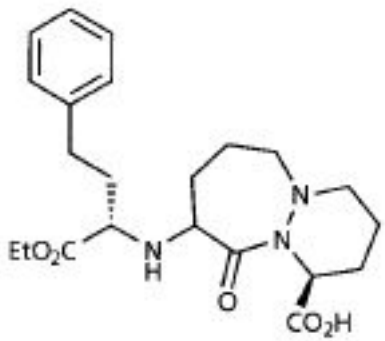
ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

Інгібітори ACE

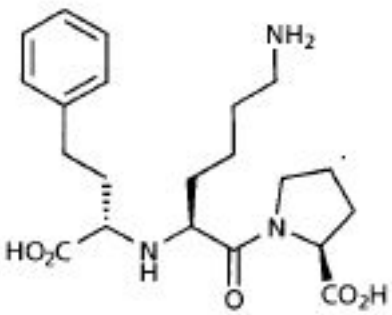


ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

Інгібітори ACE

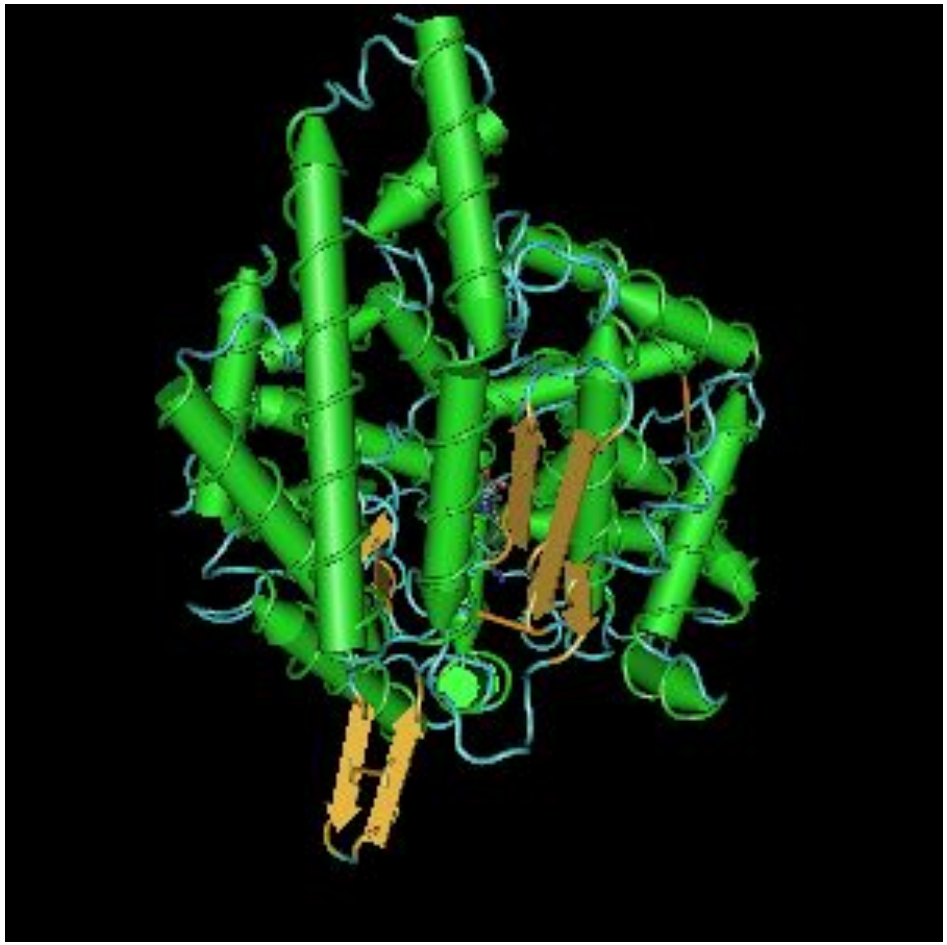


Cilazapril
(Hoffmann-LaRoche)



Lisinopril
(Merck)

Nature. 2003 Jan 30;421(6922):551-4.
Epub 2003 Jan 19.
Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex.
Natesh RNatesh R, Schwager SL

ЛІГАНДНО-ОРІЄНТОВАНИЙ ДИЗАЙН ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ – ПРИКЛАД 1

Структура ACE-лізінопріл комплексу