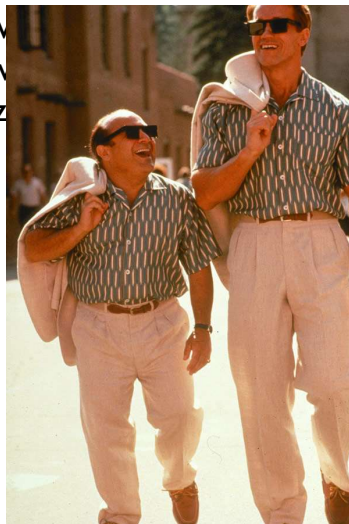


# Projektowanie związków biologicznie czynnych **wykład 5**

Łukasz Berlicki

## Analogi

- ▶ **Analog** – od słów **związek o**  
podobnych właściwościach **ub**  
biologicznych do z



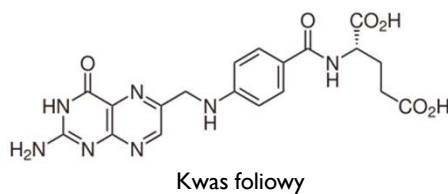
## Analogi w poszukiwaniu leków

- ▶ Analogi naturalnych ligandów (w tym substratów i produktów enzymów)
- ▶ Analogi znanych substancji aktywnych (inhibitorów/agonistów/antagonistów) – optymalizacja właściwości
- ▶ Analiza aktywności biologicznej analogów pozwala na zbudowanie bazy informacji o zależności struktura aktywność (**structure-activity relationships, SAR**).



## Metotreksat – analog kwasu foliowego

- ▶ Sidney Farber badał wpływ kwasu foliowego (witamina B<sub>9</sub>) na pacjentów z białaczką.
- ▶ Kwas foliowy powodował szybszy rozwój choroby.
- ▶ Niedobór kwasu foliowego powinien zahamować białaczkę.

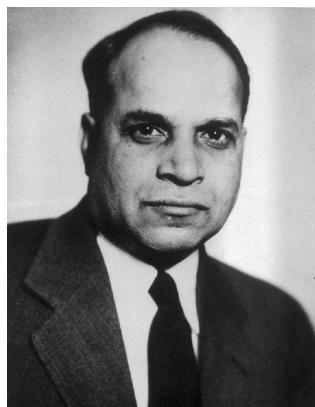


Sidney Farber

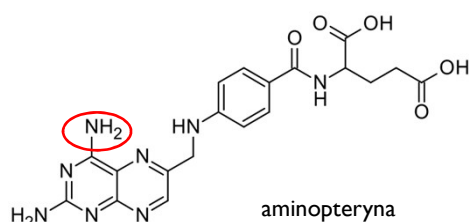


## Metotreksat – analog kwasu foliowego

- ▶ Y. Subbarow otrzymał kwas foliowy i jego szereg analogów.
- ▶ S. Faber (1948) wykazał, że analog kwasu foliowego - aminopteryna hamuje rozwój białaczki u dzieci.

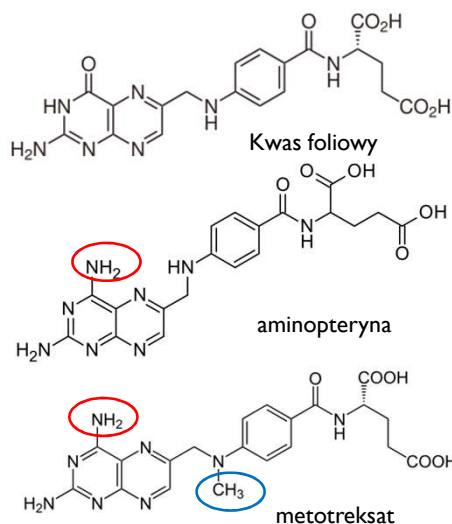


Yellapragada Subbarow



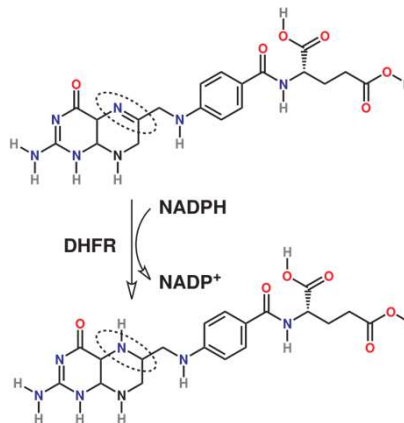
## Metotreksat – analog kwasu foliowego

- ▶ W 1950, wykazano, że metotreksat jest równie skuteczny jak aminopteryna, ale mniej toksyczny.
- ▶ W 1951, Jane Wright pokazała skuteczność metotreksatu w przypadku innych nowotworów (np. nowotwór piersi).



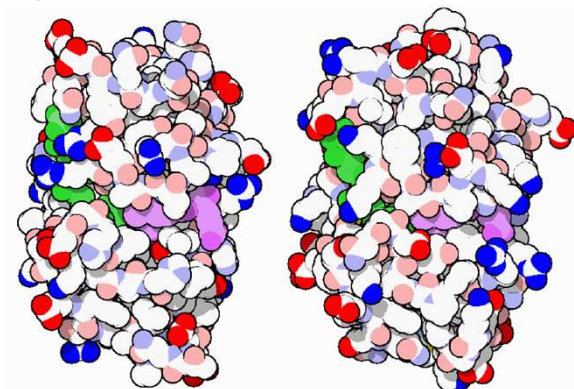
## Metotreksat – mechanizm działania

- ▶ Metotreksat jest kompetycyjnym inhibitorem reduktazy dihydrofolianu
- ▶ Metotreksat wiąże się 10 tys. razy silniej do enzymu w porównaniu do substratu.
- ▶ Tetrahydrofolian jest niezbędny do syntezy tymidyny i dalej DNA oraz RNA



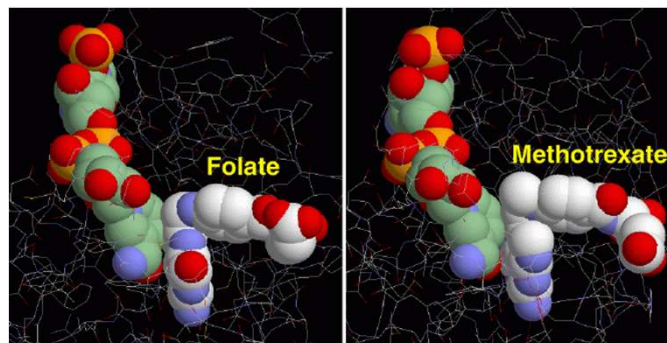
## Metotreksat – mechanizm działania

- ▶ Sposób wiązania folianu i metotreksatu jest bardzo podobny. Związki te różnią się znacząco energią oddziaływania z białkiem.

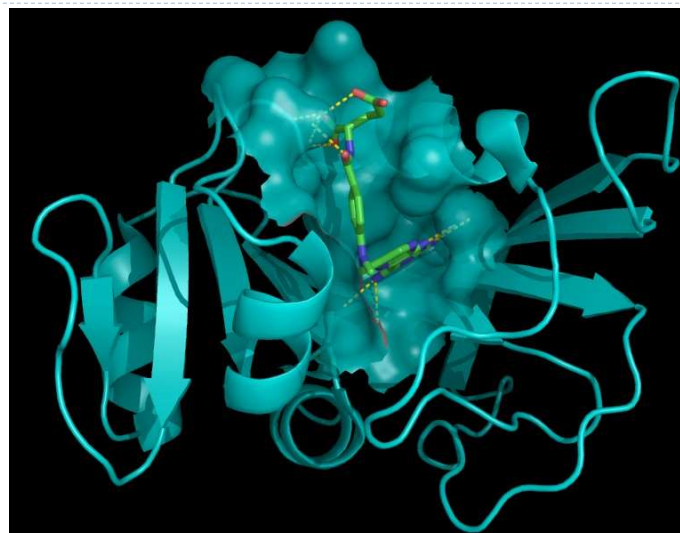


## Metotreksat – mechanizm działania

- ▶ Sposób wiązania folianu i metotreksatu jest bardzo podobny. Związki te różnią się znacząco energią oddziaływania z białkiem.



## Metotreksat – mechanizm działania



## Analogi

---

- ▶ Nawet bez znajomości struktury celu molekularnego można racjonalnie poszukiwać analogów o znacząco lepszych właściwościach:
  - ▶ aktywności;
  - ▶ selektywności;
  - ▶ właściwości fizycznych;
  - ▶ metabolizmie leku;
  - ▶ toksyczności;
- ▶ Dodatkowo, badanie analogów pozwala na ominięcie praw patentowych.



## Typy analogów

---

- ▶ Homologi
- ▶ Izomery pozycyjne
- ▶ Izomery optyczne
- ▶ Związki izosteryczne
- ▶ Transformacja układów cyklicznych



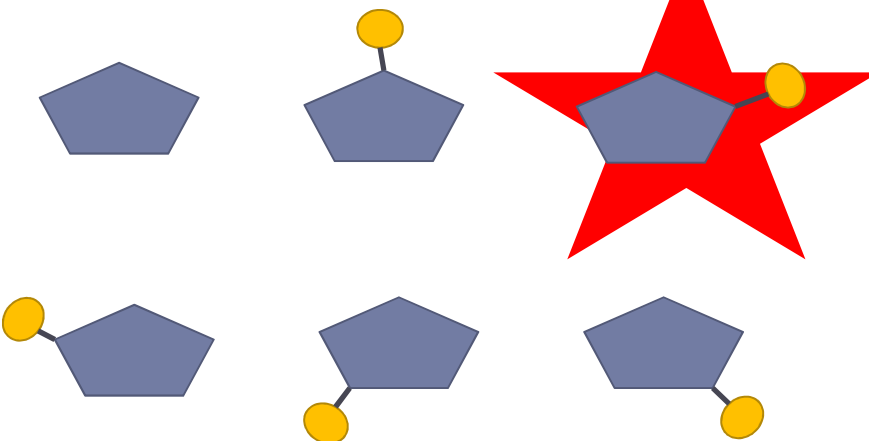
## Analogi

- ▶ **Homologi** są związkami różniącymi się o powtarzającą się jednostkę, typowo  $\text{CH}_2$
- ▶ **Winylogi** – związki różniące się o grupę winylową -  $\text{CH}=\text{CH}$
- ▶ **Izomery pozycyjne (regioizomery)** – związki, w których grupy funkcyjne (lub podstawniki) zajmują różne pozycje względem szkieletu cząsteczki.



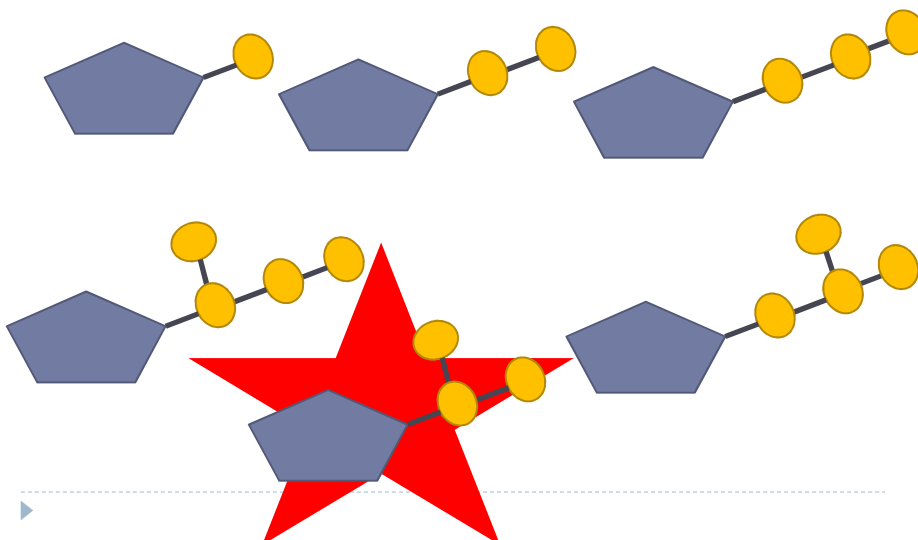
## Analogi

- ▶ Testowanie izomerów pozycyjnych.



## Analogi

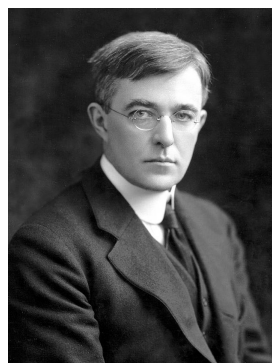
### ▶ Testowanie homologów



## Związki izosteryczne

▶ Związki izosteryczne – (Langmuir, 1919), związki lub grupy atomów mające taką samą liczbę atomów i elektronów.

- ▶  $N_2$  i  $CO$
- ▶  $N_2O$  i  $CO_2$
- ▶  $N_3^-$  i  $NCO^-$



Irving Langmuir



## Związki izosteryczne

### ▶ Grimm (1925):

„Atoms anywhere up to four places in the periodic system before an inert gas change their properties by uniting with one to four hydrogen atoms, in such a manner that the resulting combinations behave like pseudoatoms, which are similar to elements in the groups one to four places respectively, to their right.”

C	N CH	O NH CH <sub>2</sub>	F OH NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ne FH OH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub> CH <sub>4</sub>	Na – FH <sub>2</sub> <sup>+</sup> OH <sub>3</sub> <sup>+</sup> NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>
---	---------	----------------------------	---	---	---



## Związki izosteryczne

### ▶ Erlenmayer:

- ▶ Związki i grupy atomów o tej samej liczbie elektronów walencyjnych.

Liczba elektronów walencyjnych				
4	5	6	7	8
N <sup>+</sup>	P	S	Cl	ClH
P <sup>+</sup>	As	Se	Br	BrH
S <sup>+</sup>	Sb	Te	I	IH
As <sup>+</sup>		PH	SH	SH <sub>2</sub>
Sb <sup>+</sup>			PH <sub>2</sub>	PH <sub>3</sub>



## Związki bioizosteryczne

- ▶ **Związki bioizosteryczne** – cząsteczki lub grupy atomów o podobnych chemicznych i fizycznych właściwościach i wykazujące podobną aktywność biologiczną.
- ▶ Parametry związane ze zmianami bioizosterycznymi:
  - ▶ Rozmiar, konformacje, efekty indukcyjny i mezomeryczny, polaryzowalność, możliwość tworzenia wiązań wodorowych, kwasowość, rozpuszczalność, hydrofobowość, reaktywność i stabilność



## Klasyczne wymiany bioizosteryczne

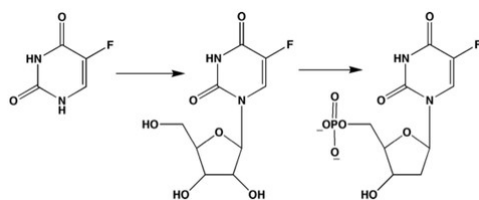
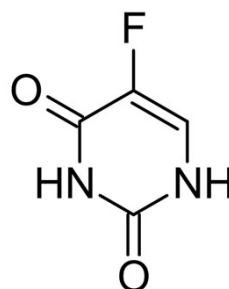
- ▶ Wymiana H – F
- ▶ Atom fluoru ma podobną wielkość do atomu wodoru a znacząco inne właściwości.

	H	F	Cl	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
Promień Van der Waalsa	1.2	1.35	1.8	2	2
Refrakcja molekularna	1.03	0.92	6.03	5.65	5.02
Efekt indukcyjny	-	3.08	2.68	0.0	2.85
Efekt rezonansowy	0.0	-0.34	-0.15	-0.13	0.19



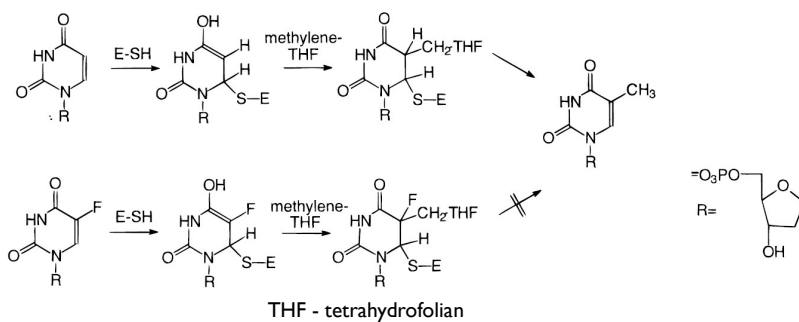
## Fluorouracyl

- ▶ Lek przeciwnowotworowy
- ▶ Nieodwracalny inhibitor syntazy timidylanowej
- ▶ Zahamowanie tego enzymu powoduje zahamowanie syntezy DNA.
- ▶ Pierwsze etapy metabolizmu podobne do uracylu.



## Fluorouracyl

- ▶ Zwiększona aktywność fluoro-pochodnej (związana z efektem indukcyjnym) powoduje nieodwracalne wiązanie się do enzymu - syntazy timidylanowej



## Podstawienia bioizosteryczne

- ▶ Podstawienia grup jednowiązalnych
  - ▶  $\text{-NH}_2$  i  $\text{-OH}$
  - ▶  $\text{-SH}$  i  $\text{-OH}$
  - ▶  $\text{-F}$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-NH}_2$  i  $\text{-CH}_3$
  - ▶  $\text{-Cl}$ ,  $\text{-Br}$ ,  $\text{-SH}$  i  $\text{-OH}$
- ▶ Podstawienie grup dwuwiazalnych
  - ▶  $\text{C=C}$ ,  $\text{C=N}$ ,  $\text{C=O}$ ,  $\text{C=S}$
  - ▶  $\text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{-NH-}$ ,  $\text{-O-}$ ,  $\text{-S-}$
- ▶ Podstawienie grup trójwiązalnych
  - ▶  $\text{-CH=}$ ,  $\text{-N=}$
- ▶ Podstawienie grup czterowiązalnych
  - ▶  $\text{R}_4\text{C}$ ,  $\text{R}_4\text{Si}$ ,  $\text{R}_4\text{N}^+$



## Bisfosfoniany

- ▶ Herbert Fleisch wykazał, że krew i mocz zawierają substancje, które zapobiegają wytrącaniu się nieorganicznych fosforanów (np.: fosforan wapnia).
- ▶ Taki efekt wykazywały pirofosforany.
- ▶ Zaproponował, że pirofosforany są odpowiedzialne za mineralizację i demineralizację kości.
- ▶ Takie związki mogłyby być użyte w chorobach związanych z tymi procesami (np.: osteoporoza).

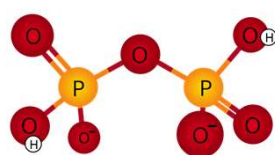


Herbert Fleisch

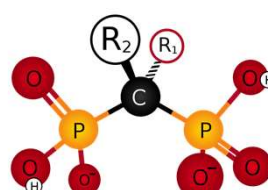


## Bisfosfoniany

- ▶ Pirofosforany okazały się mieć zbyt niską stabilność i były szybko metabolizowane w żywym organizmie
- ▶ H. Fleisch zaproponował użycie wysoko stabilnych analogów pirofosforanów – bisfosfonianów.



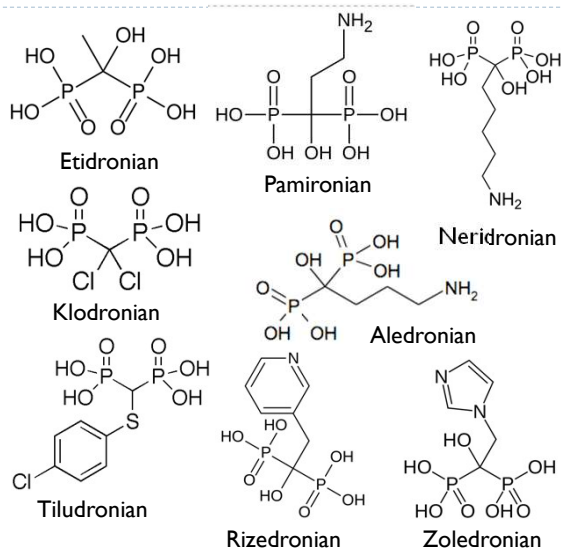
pirofosforan



bisfosfonian

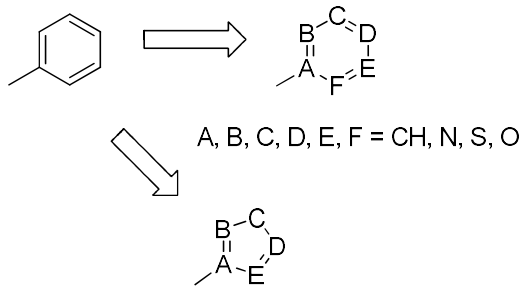
## Bisfosfoniany

- ▶ Kwasy bisfosfonowe są efektywnymi lekami przeciw osteoporozie
- ▶ Kolejne modyfikacje łańcucha bocznego pozwoliły na skuteczną optymalizację aktywności
- ▶ Zoledronian jest 10 000 razy bardziej skuteczny niż etidronian.



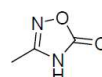
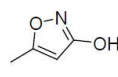
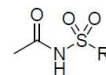
## Podstawienia bioizosteryczne

### ► Zmiany pierścienia aromatycznego



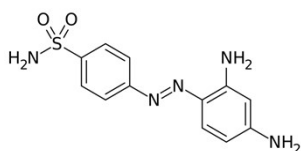
## Podstawienia bioizosteryczne

### ► Wymiana grupy COOH



## Antybiotyki sulfonamidowe

- ▶ W laboratoriach firmy Bayer badano barwniki w kierunku właściwości antybakteryjnych.
- ▶ W 1932, Gerhard Domagk odkrył, że związek nazywany Prontosil ma właściwości antybakteryjne w testach *in vivo* (myszy).



Prontosil

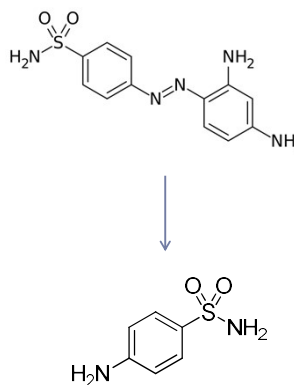


Gerhard Domagk



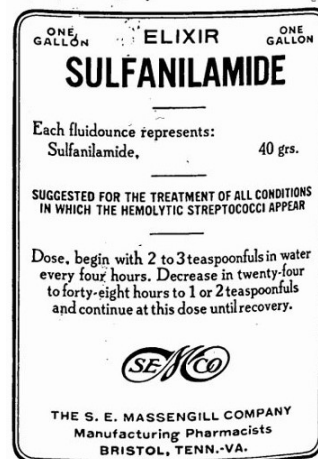
## Antybiotyki sulfonamidowe

- ▶ Prontosil był pierwszym lekiem sulfonamidowym i znacząco polepszył możliwości leczenia infekcji bakteryjnych.
- ▶ Gerhard Domagk otrzymał nagrodę Nobla (1939) za to odkrycie
- ▶ Grupa Ernesta Fourneau (Instytut Pasteura, 1935) wykazała, że Prontosil jest metabolizowany do sulfanilamidu, który ma właściwości antybakteryjne.



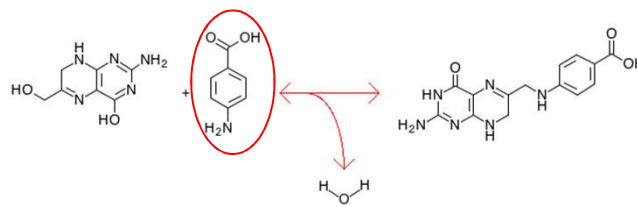
## Antybiotyki sulfamidowe

- ▶ Prontosil stał się sławny po udanych terapiach znanych osób: Franklina Roosevelta Jr i Winstona Churchila.
- ▶ Pojawiło się wiele formułacji leku. 'Elixir Sulfanilamide' okazał być się silnie toksyczny ze względu na użycie glikolu etylenowego.
- ▶ To spowodowało konieczność ściślejszej kontroli produkcji leków – powołano **Food and Drug Administration**.



## Antybiotyki sulfamidowe

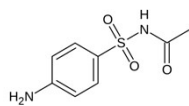
- ▶ Sulfanilamidy są kompetywnymi inhibitorami syntezy dihydrofolianu
- ▶ Sulfanilamidy są **analogami strukturalnymi** kwasu p-aminobenzoowego.



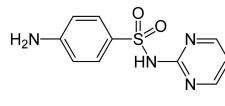


## Antybiotyki sulfamidowe

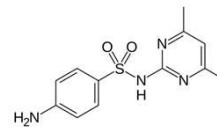
- ▶ Obecnie stosowane jest szerokie spektrum antybakteryjnych leków sulfamidowych.



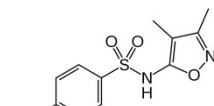
sulfacetamid



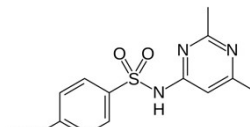
sulfadiazyna



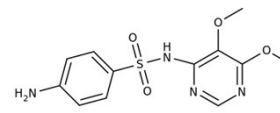
sulfadimidyna



sulfafurazol



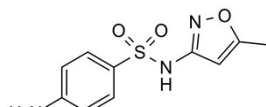
sulfizomidyna



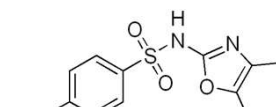
sulfadoksyna

## Antybiotyki sulfamidowe

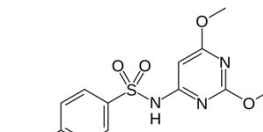
- ▶ Obecnie stosowane jest szerokie spektrum antybakteryjnych leków sulfamidowych.



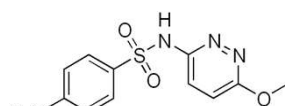
sulfametoksazol



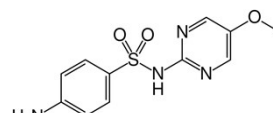
sulfamoksazol



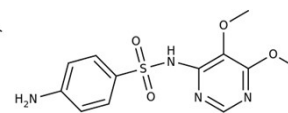
sulfadimetoksyna



sulfametoksypirydazyna



sulfametoksydiazyna



sulfadoksyna

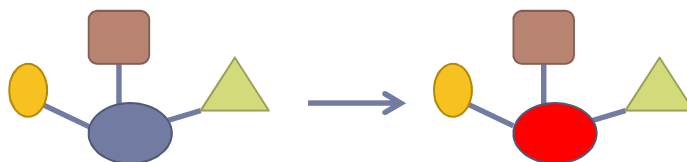
## Scaffold hopping

- ▶ *„Scaffold hopping”* – metodologia mająca na celu znajdowanie nowych strukturalnie zróżnicowanych klas związków poprzez zmianę centralnej części cząsteczki aktywnej.
- ▶ *Scaffold hopping* może wpłynąć na:
  - ▶ polarność,
  - ▶ metabolizm,
  - ▶ sztywność,
  - ▶ aktywność biologiczną.



## Scaffold hopping

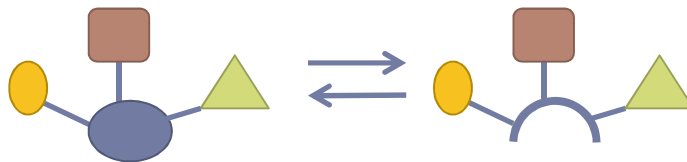
- ▶ **Typy:**
  - ▶ Wymiana układów heterocyklicznych:
    - ▶ wysokie prawdopodobieństwo sukcesu;
    - ▶ łatwe projektowanie;
    - ▶ mały zakres możliwych zmian cech związku.



## Scaffold hopping

### ▶ Typy:

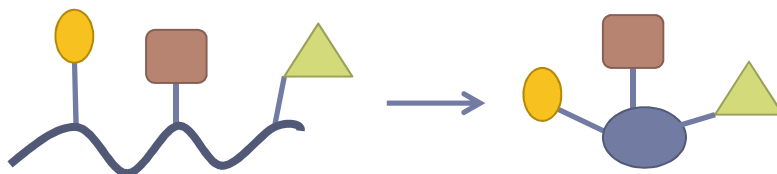
- ▶ Zamknięcie/otwarcie układów cyklicznych:
  - ▶ może zwiększyć aktywność lub/i stabilność;
  - ▶ może pogorszyć rozpuszczalność i dostępność syntetyczną.



## Scaffold hopping

### ▶ Typy:

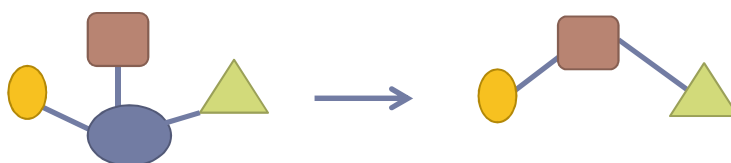
- ▶ peptydomimetyki
  - ▶ znane peptydy o aktywności biologicznej;
  - ▶ problemy ze stabilnością metaboliczną.



## Scaffold hopping

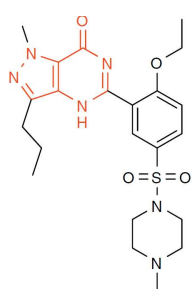
### ▸ Typy:

- Zmiany na podstawie topologii
  - znacząco nowy motyw strukturalny, który może doprowadzić do ciekawych właściwości;
  - nietrywialne projektowanie.

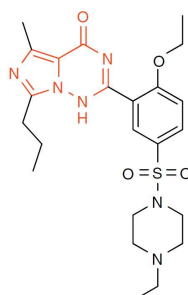


## Zmiana układu heterocyklicznego

### ▸ Inhibitory fosfodiesterazy typu 5, PDE5



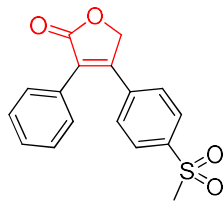
Sildenafil  
(Viagra)



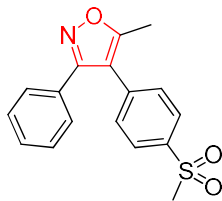
Wardenafil  
(Levitra)

## Zmiana układu heterocyklicznego

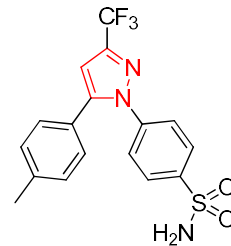
### ► Niestereoidowe leki przeciwzapalne – inhibitory COX-2



rofekoksyb  
(Vioxx)



waldekoksyb  
(Bextra)

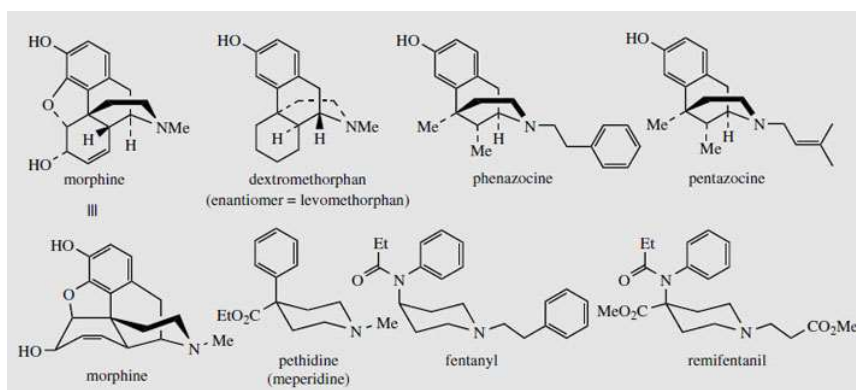


celekoksyb  
(Celebrex)



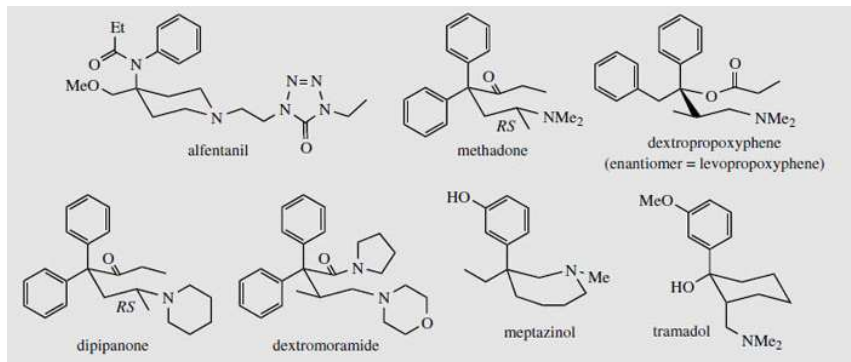
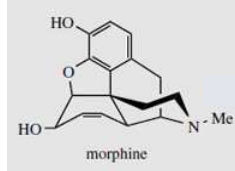
## Otwieranie pierścieni

### ► Analogi morfiny

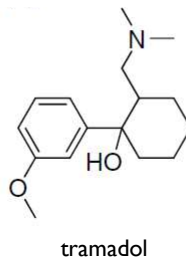
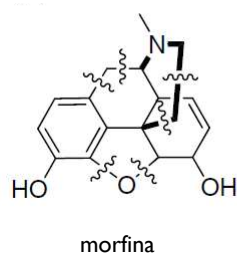


## Leki przeciwbólowe

### ► Analogi morfiny



## Leki przeciwbólowe



## Podsumowanie

---

- ▶ Badanie analogów związku wyjściowego jest jedną z podstawowych metod poszukiwania związków o optymalnych właściwościach.
- ▶ Konstruowanie analogów może być racjonalne.

