



# Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)

**ΚΕΦ 13 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ:**

**ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ ΜΕ ΤΟΝ ΣΤΟΧΟ**

**Κ. Νεοχωρίτης**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2024**

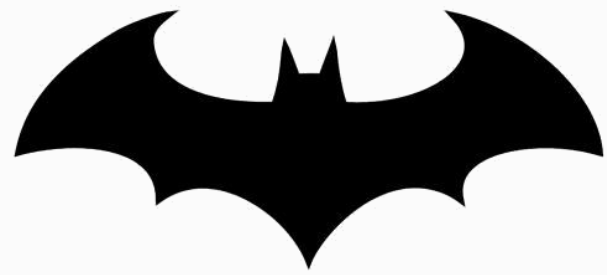
# 13.1 Σχέσεις δομής-δράσης (SAR)

## Σκοπός

- Αναγνώριση των λειτουργικών ομάδων που είναι σημαντικές για πρόσδεση και/ή για δράση

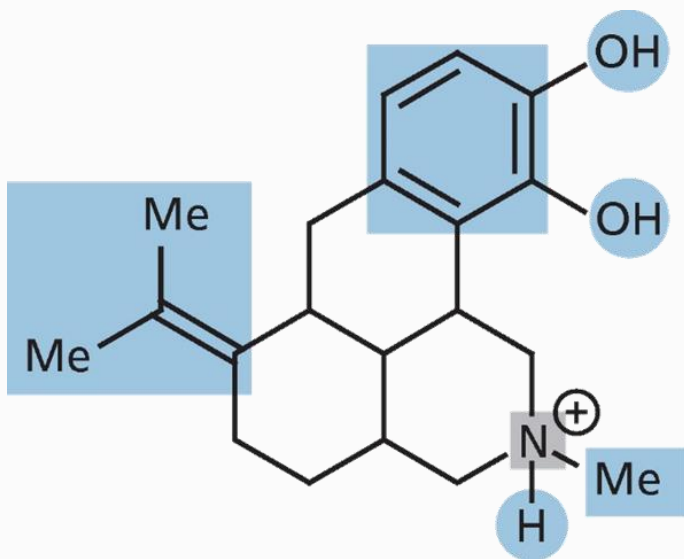
## Μέθοδος

- Μετασχηματισμός, απομάκρυνση ή προκάλυψη (μεταμφίηση) μιας λειτουργικής ομάδας
- Έλεγχος δραστικότητας του ανάλογου
- Τα συμπεράσματα εξαρτώνται από τη μέθοδο του ελέγχου
  - *in vitro* έλεγχος για αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης με το στόχο
  - *in vivo* έλεγχος για αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης και/ή φαρμακοκινητική
- Αν μειώνεται η *in vitro* δραστικότητα, συνεπάγεται ότι είναι η ομάδα είναι σημαντική για πρόσδεση
- Αν η *in vivo* δραστικότητα παραμένει ανεπηρέαστη, συνεπάγεται ότι η ομάδα δεν είναι σημαντική

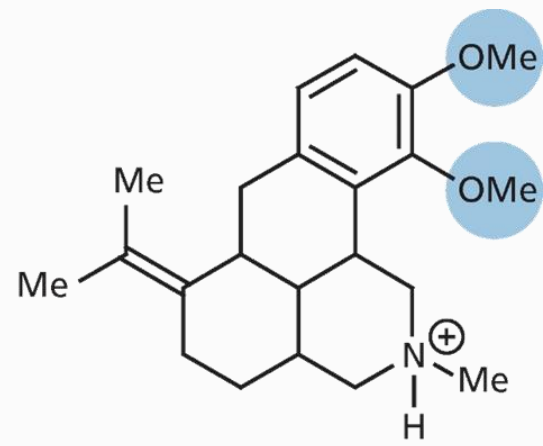
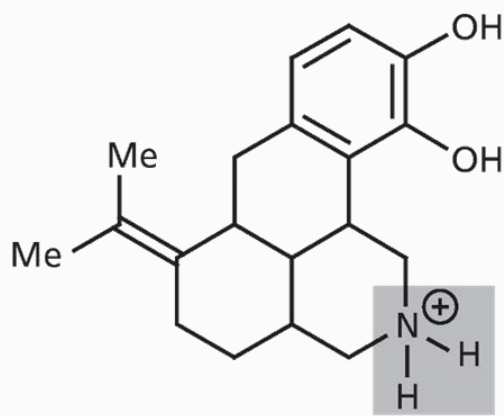
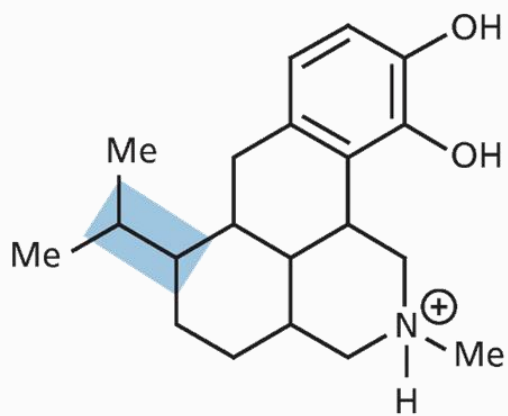


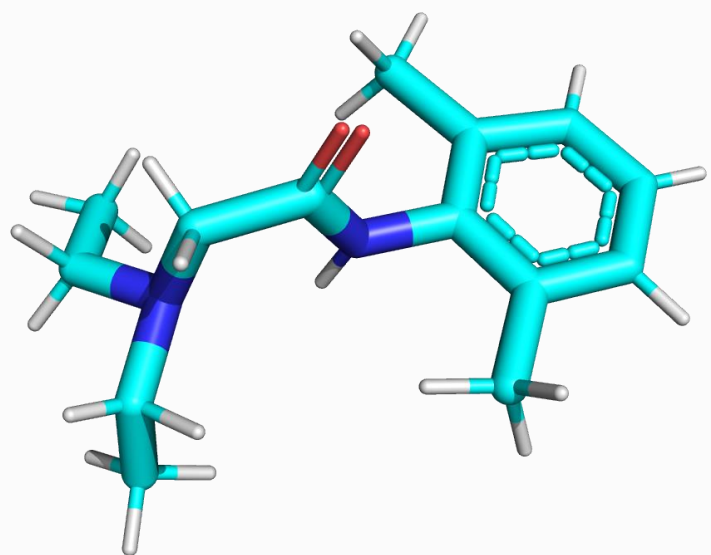
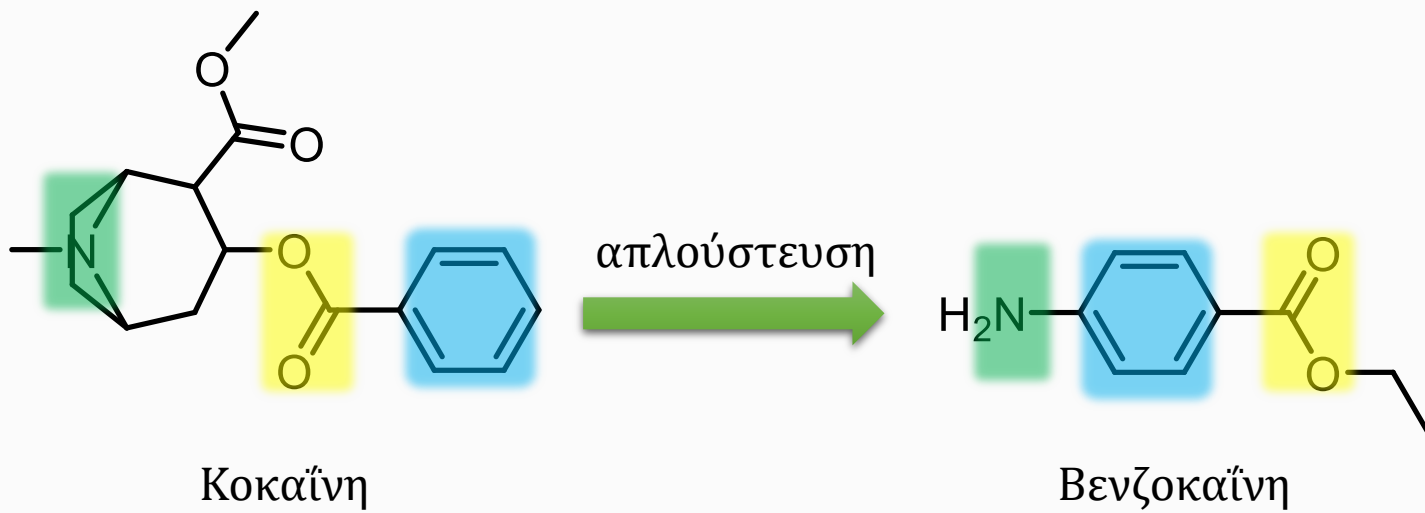
## Παρατηρήσεις για τα ανάλογα

- Οι τροποποιήσεις μπορεί να αποτρέψουν την πρόσδεση λόγω ηλεκτρονιακών/στεreoχημικών επιδράσεων
- Πιο εύκολα συντίθενται ανάλογα που προέρχονται από την ένωση-οδηγό
- Πιθανές τροποποιήσεις μπορεί να εξαρτώνται από την παρουσία άλλων ομάδων
- Κάποια ανάλογα ίσως χρειάζεται να συντεθούν μέσω ολικής σύνθεσης (π.χ. αντικατάσταση ενός αρωματικού δακτυλίου με έναν δακτύλιο κυκλοεξανίου)
- Επιτρέπεται η αναγνώριση σημαντικών ομάδων που συμμετέχουν στην πρόσδεση
- Επιτρέπεται ο προσδιορισμός της φαρμακοφόρου

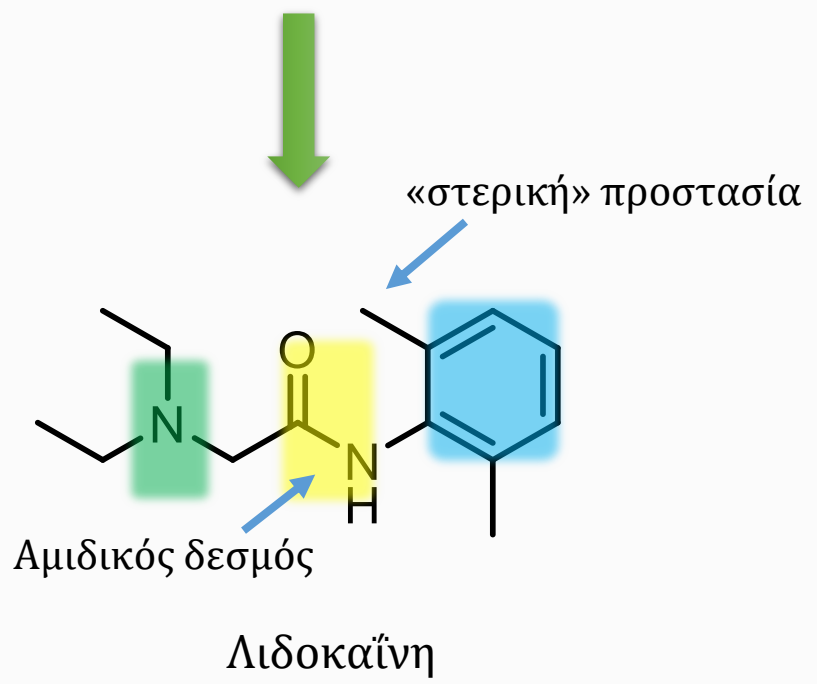


- Πιθανές αλληλεπιδράσεις van der Waals
- Πιθανές ιονικές αλληλεπιδράσεις
- Πιθανοί δεσμοί H



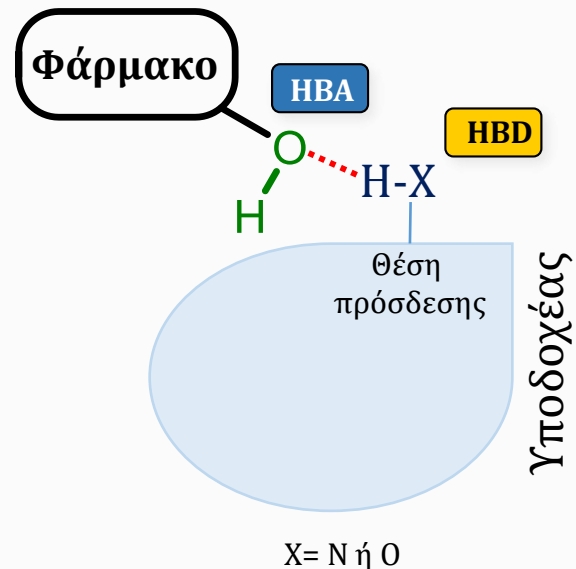
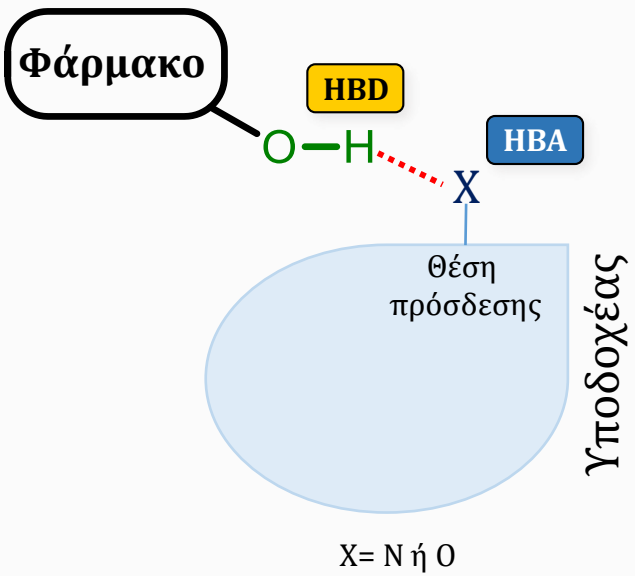


X-ray Λιδοκαΐνης  
(CCDC 1206786)

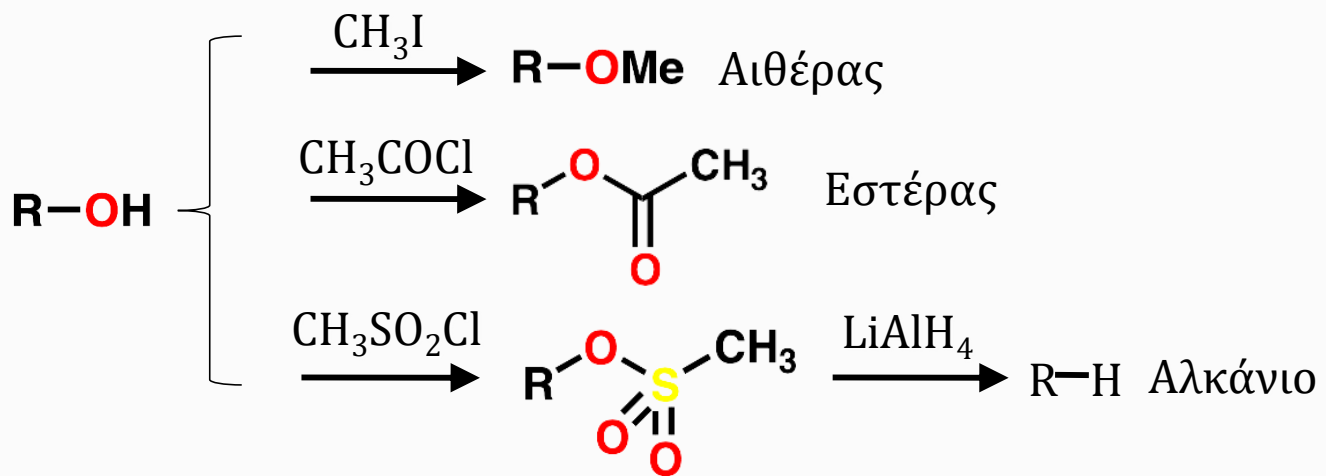


# 13.1.1 Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αλκοολών και φαινολών

➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης

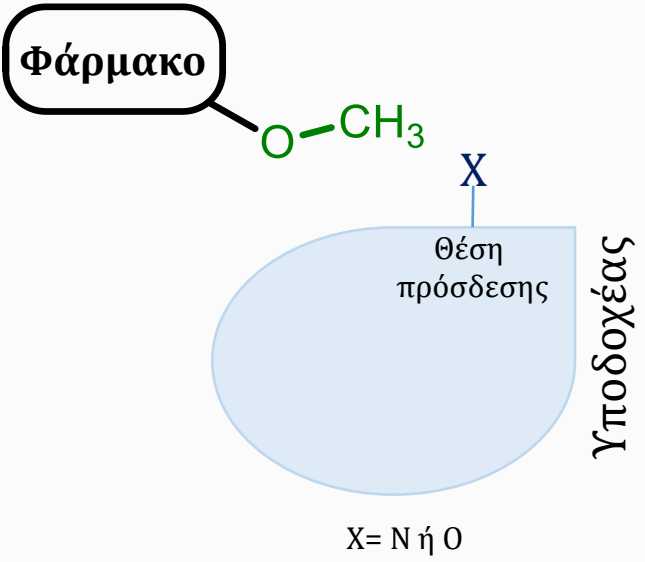


➤ Πιθανά ανάλογα

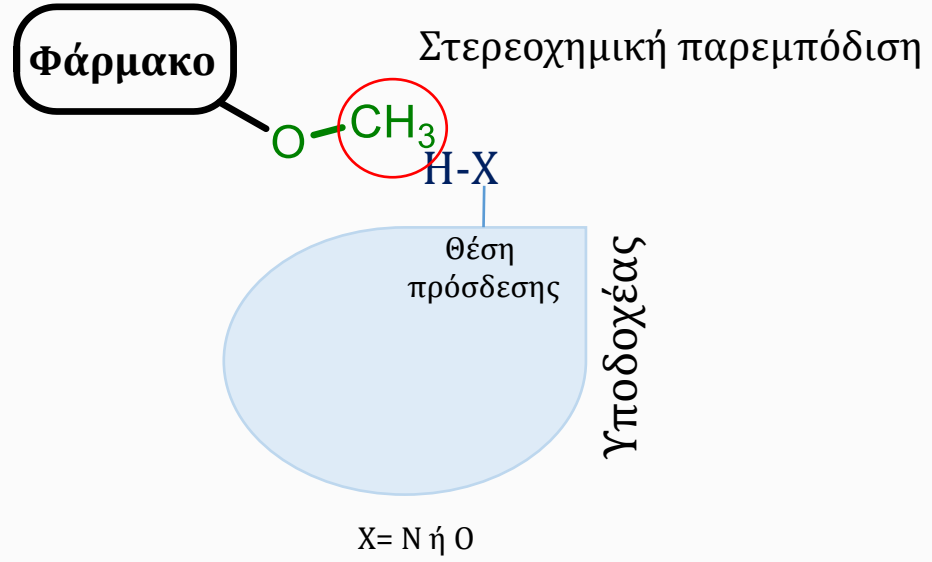


➤ Πιθανή επίδραση των αναλόγων στην πρόσδεση (π.χ. αιθέρας)

Ανάλογο αιθέρα



Καμία αλληλεπίδραση ως HBD

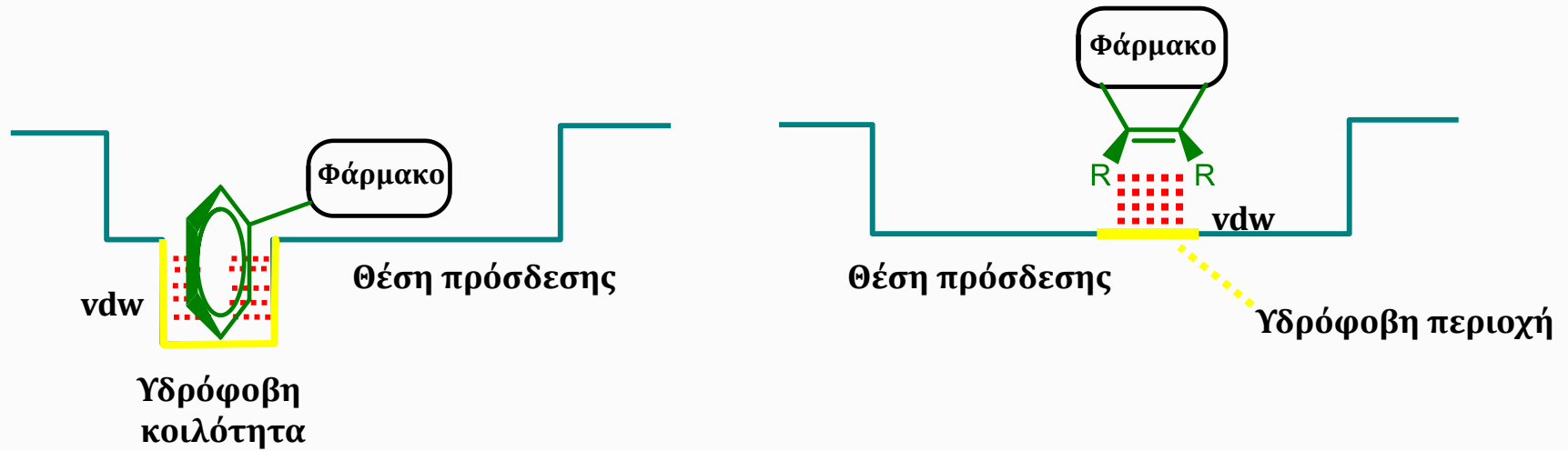


Καμία αλληλεπίδραση ως HBA

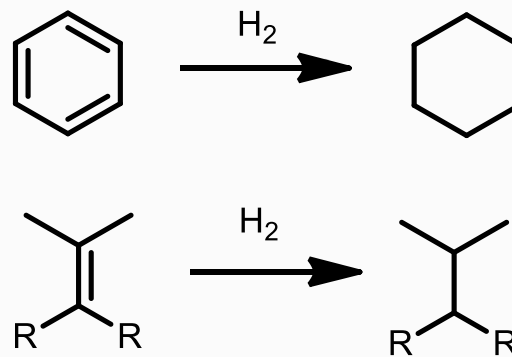


# 13.1.2-13.1.3 Προσδεδικές αλληλεπιδράσεις αρωματικών δακτυλίων & αλκενίων

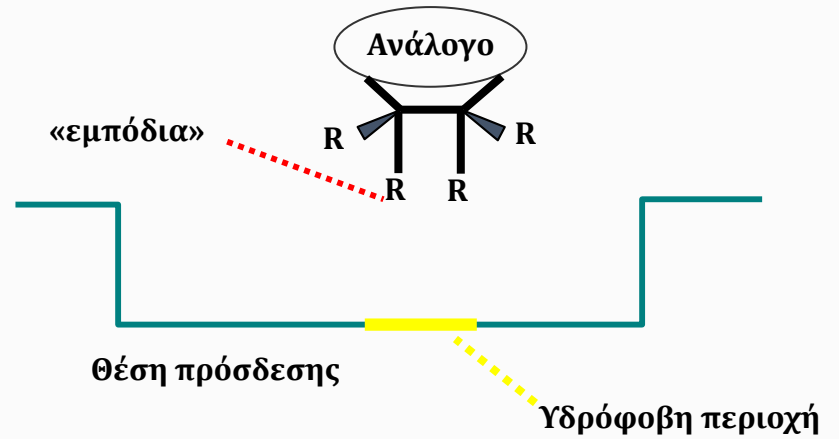
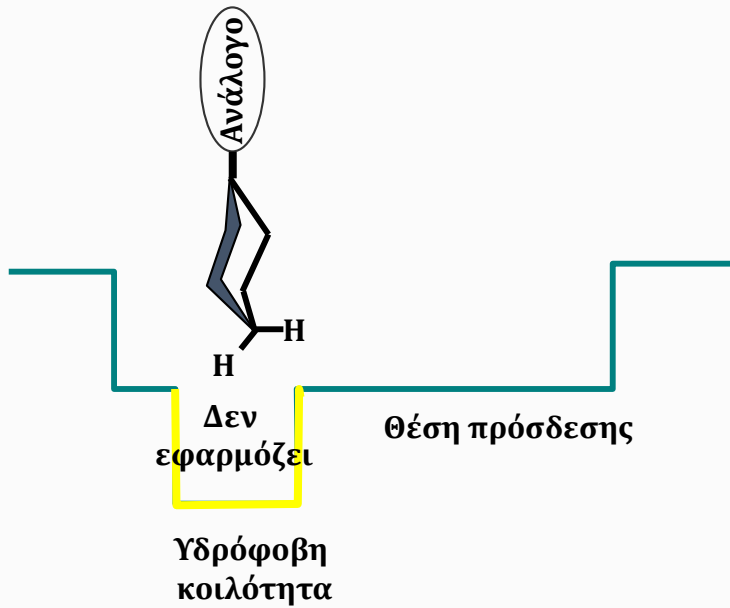
## ➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης



## ➤ Πιθανά ανάλογα

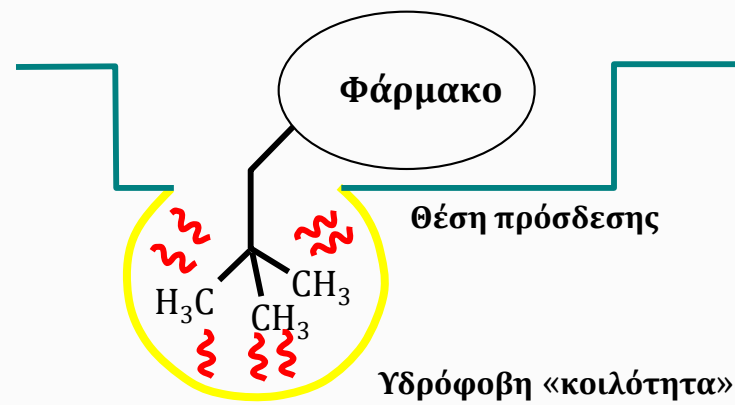
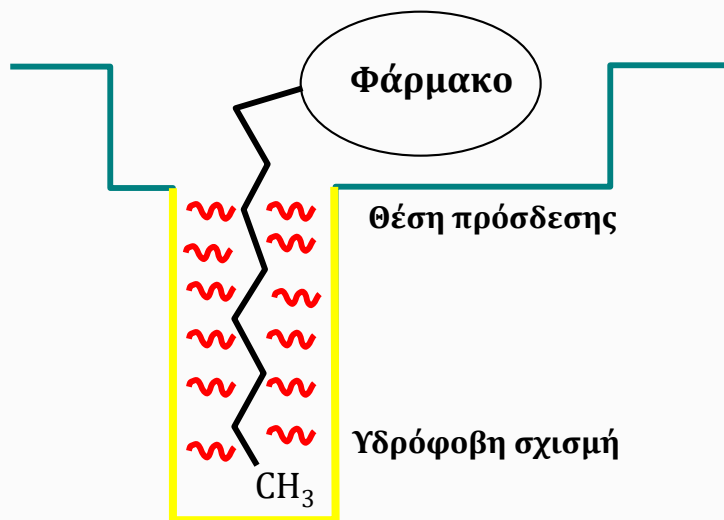


➤ Πιθανές επιπτώσεις στην πρόσδεση



# 13.1.13 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αλκανίων

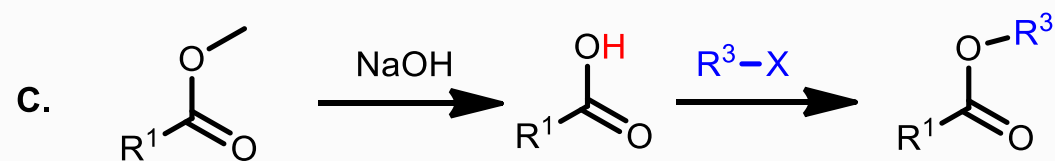
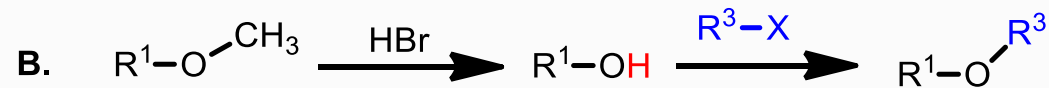
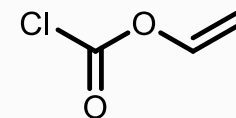
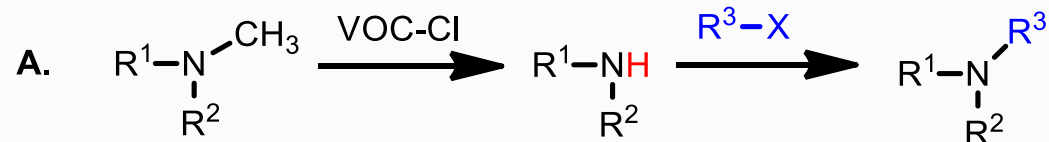
## ➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις



~ Αλληλεπιδράσεις  
van der Waals

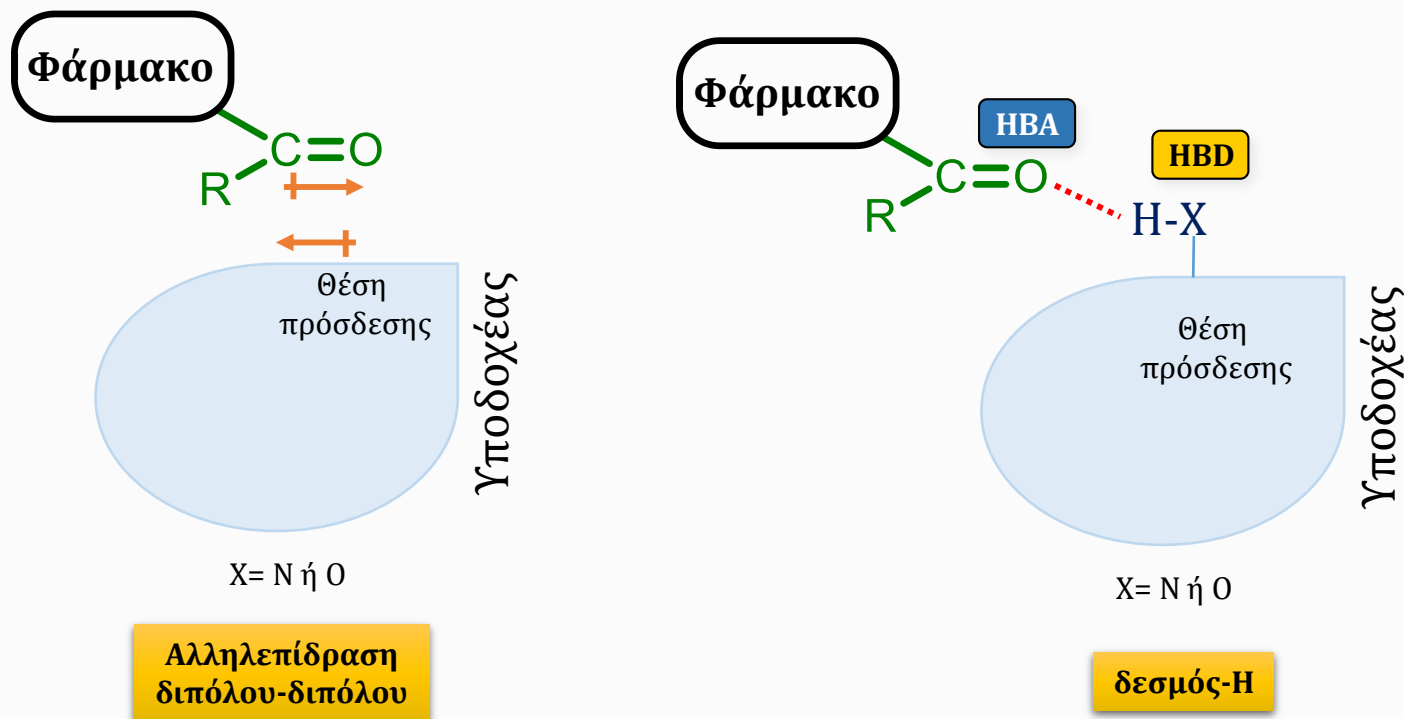
## Ανάλογα

- ✓ Οι πιο εύκολα διαχειρίσιμες αλκυλομάδες για διαφοροποίηση είναι υποκαταστάτες σε ετεροάτομα. Διαφοροποίηση στο μήκος και τον όγκο της αλκυλομάδας ώστε να ελεγχθεί ο διαθέσιμος χώρος.

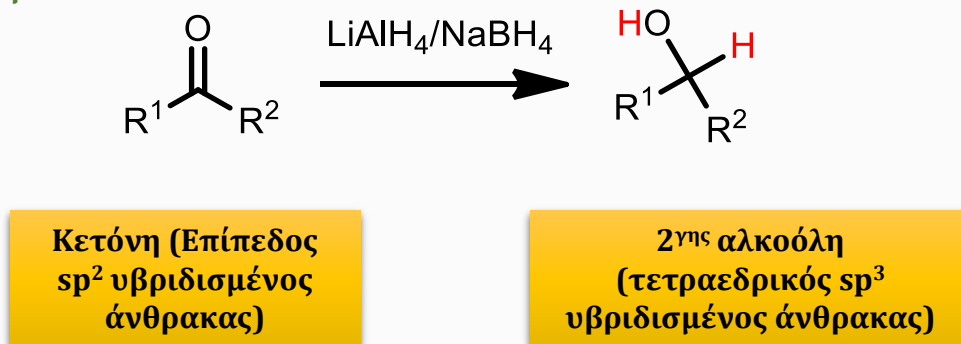


## 13.1.4 Προσδεδικές αλληλεπιδράσεις αλδεϋδών & κετονών

➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης



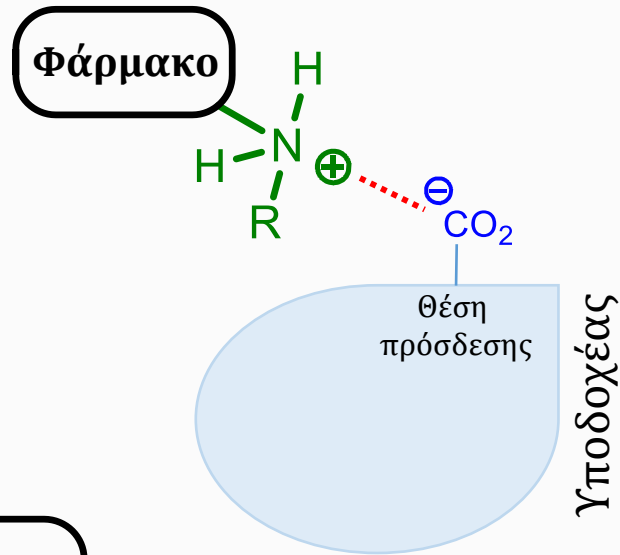
➤ Ανάλογα



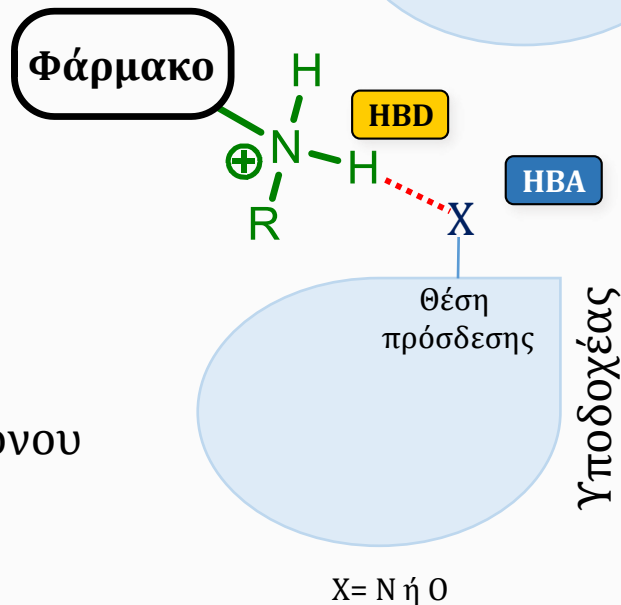
## 13.1.5 Προσδετικές αλληλεπιδράσεις αμινών

Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης αν η αμίνη είναι πρωτονιωμένη

Ιοντικός δεσμός



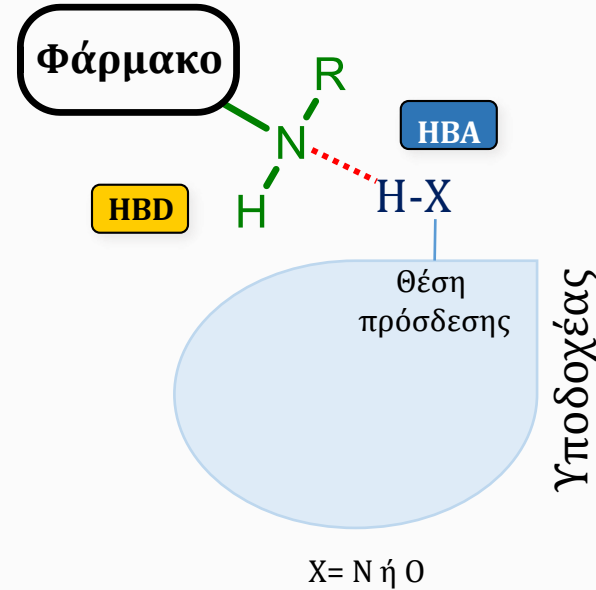
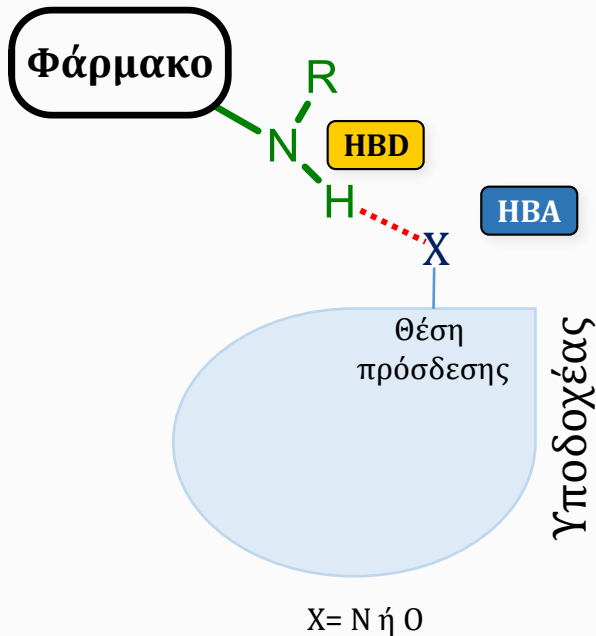
Δεσμός υδρογόνου



$R_3N^+H$  δρα ως ισχυρός HBD

## Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης για ελεύθερη βάση

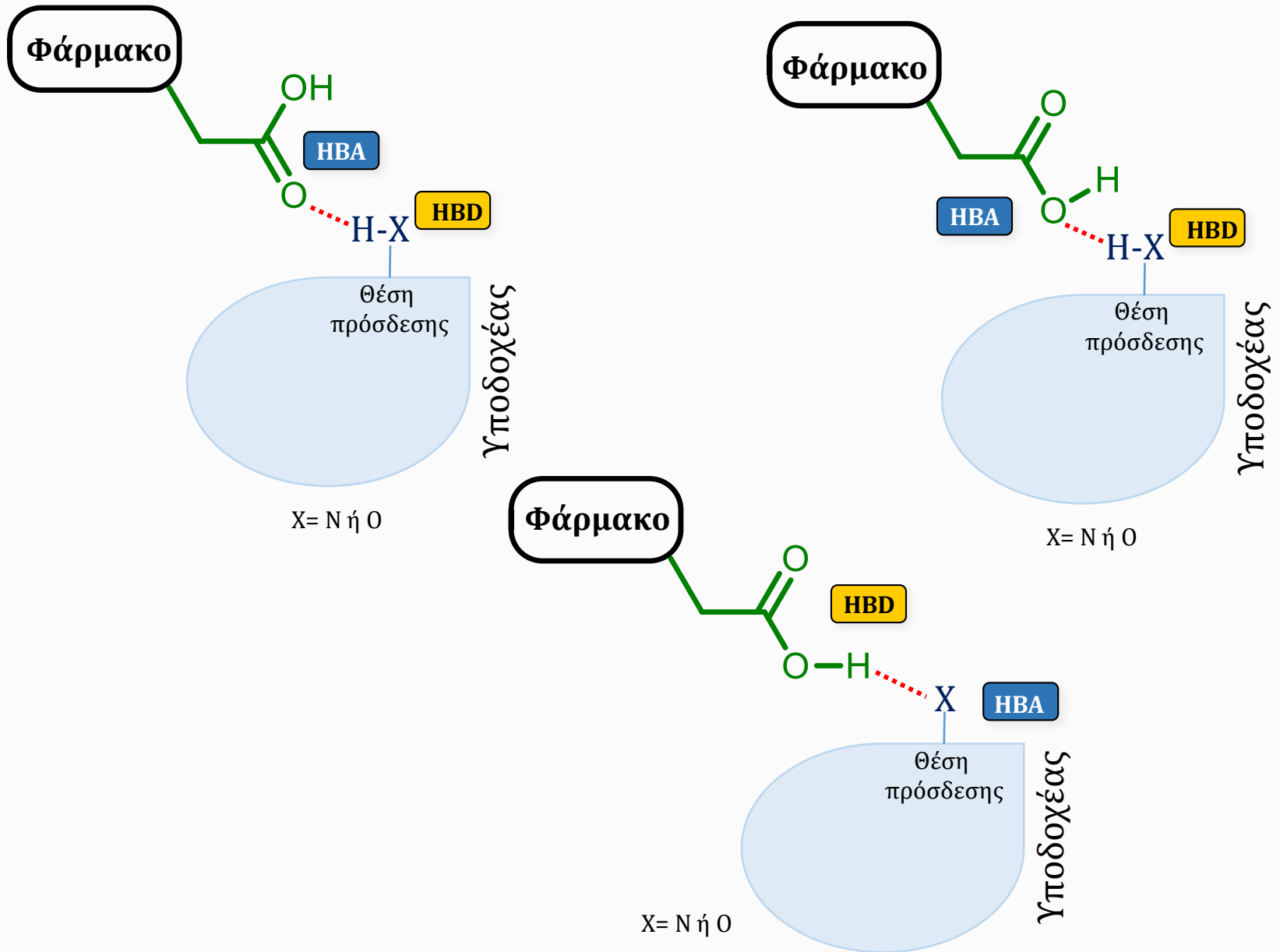
### Δεσμός υδρογόνου



- ✓ Οι τριτοταγείς αμίνες ( $3^{\circ}$ ) μπορούν να δράσουν μόνο ως αποδέκτες δεσμού υδρογόνου (HBA) – Δεν υπάρχει διαθέσιμο υδρογόνο να δράσει ως δότης δεσμού υδρογόνου (HBD)

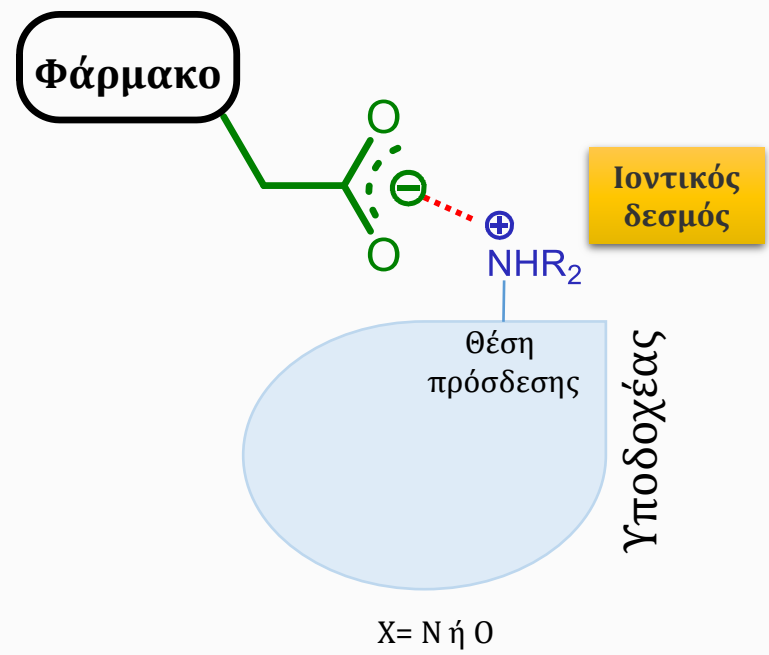
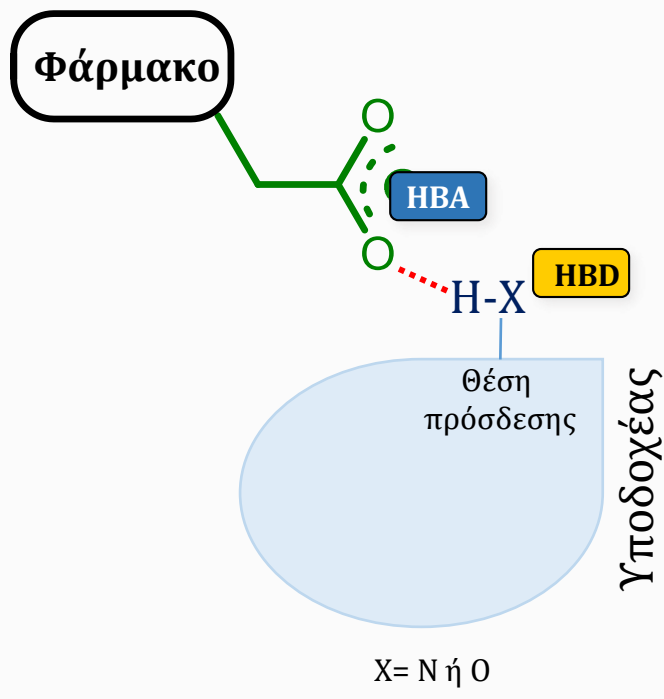
### 13.1.8 Προσδετικές αλληλεπιδράσεις καρβοξυλικών οξέων

➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης για ελεύθερα οξέα



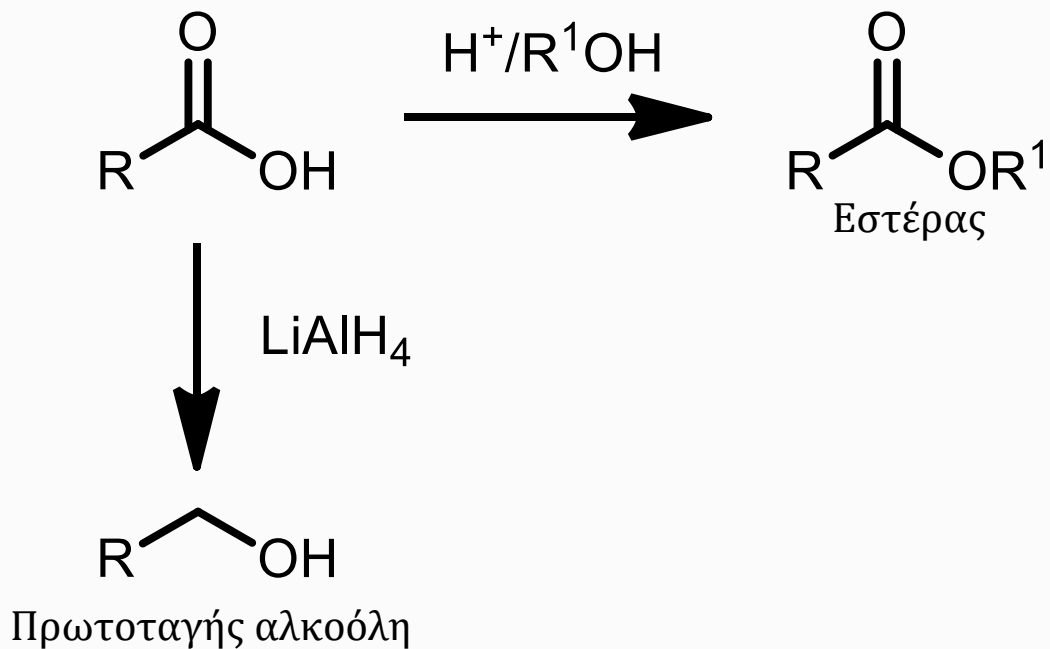


➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης για καρβοξυλικό ανιόν



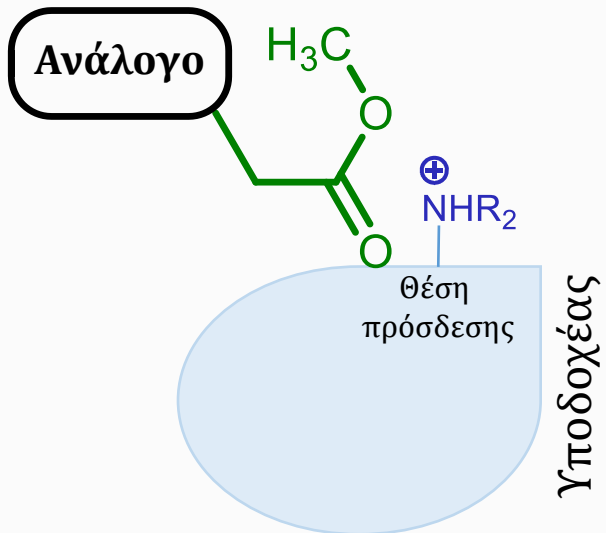
- Φορτισμένα άτομα οξυγόνου είναι ισχυροί HBA
- Μια ομάδα μπορεί να αλληλεπιδράσει με ιοντικό δεσμό και με δεσμό υδρογόνου την ίδια στιγμή

➤ Πιθανά ανάλογα

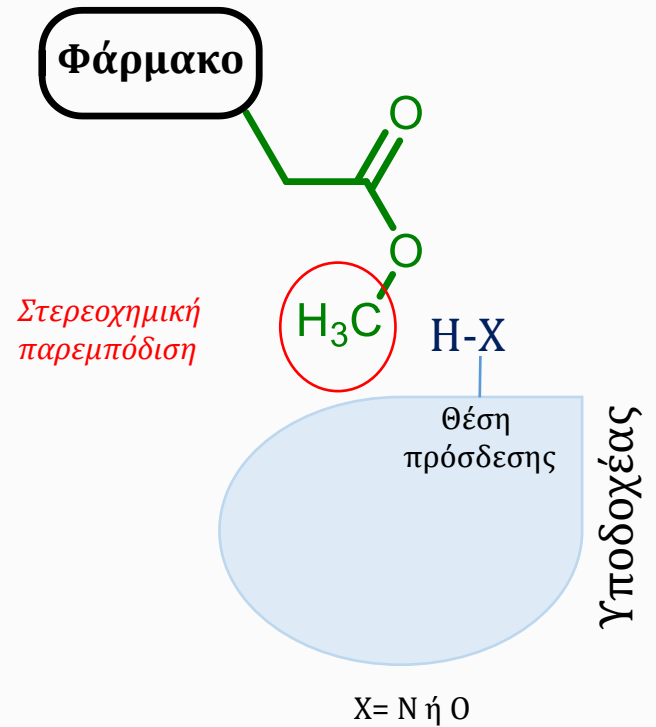


Πιθανές επιπτώσεις

- ✓ Η αναγωγή αφαιρεί το οξυγόνο του καρβονυλίου ως πιθανού αποδέκτη δεσμού υδρογόνου (HBA) και αποτρέπει τον ιοντισμό
- ✓ Η εστεροποίηση αποτρέπει τον ιοντισμο, τις αλληλεπιδράσεις HBD και μπορεί να παρεμποδίζει τον HBA μέσω στερεοχημικής δράσης



Κανένας ιοντικός δεσμός δεν είναι εφικτός



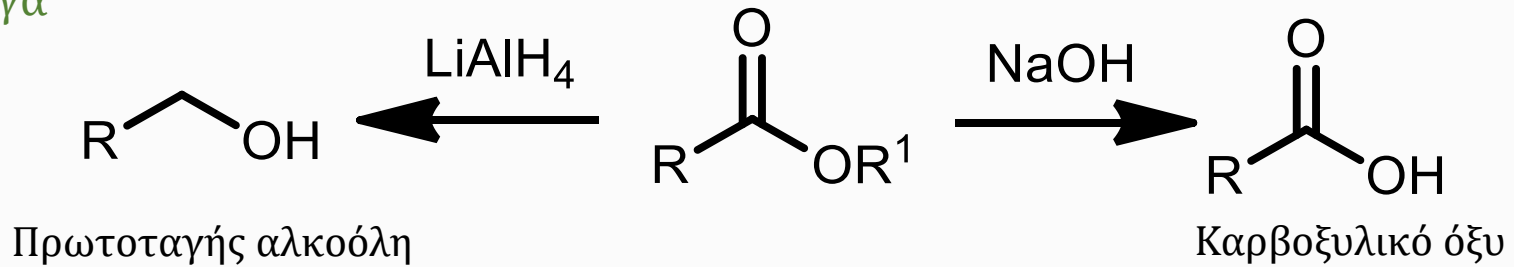
Παρεμποδισμένος δεσμός H

### 13.1.9 Προσδεδειγμένες αλληλεπιδράσεις εστέρων

#### ➤ Πιθανές αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης

- ✓ Δεσμός υδρογόνου ως HBA από κάθε οξυγόνο

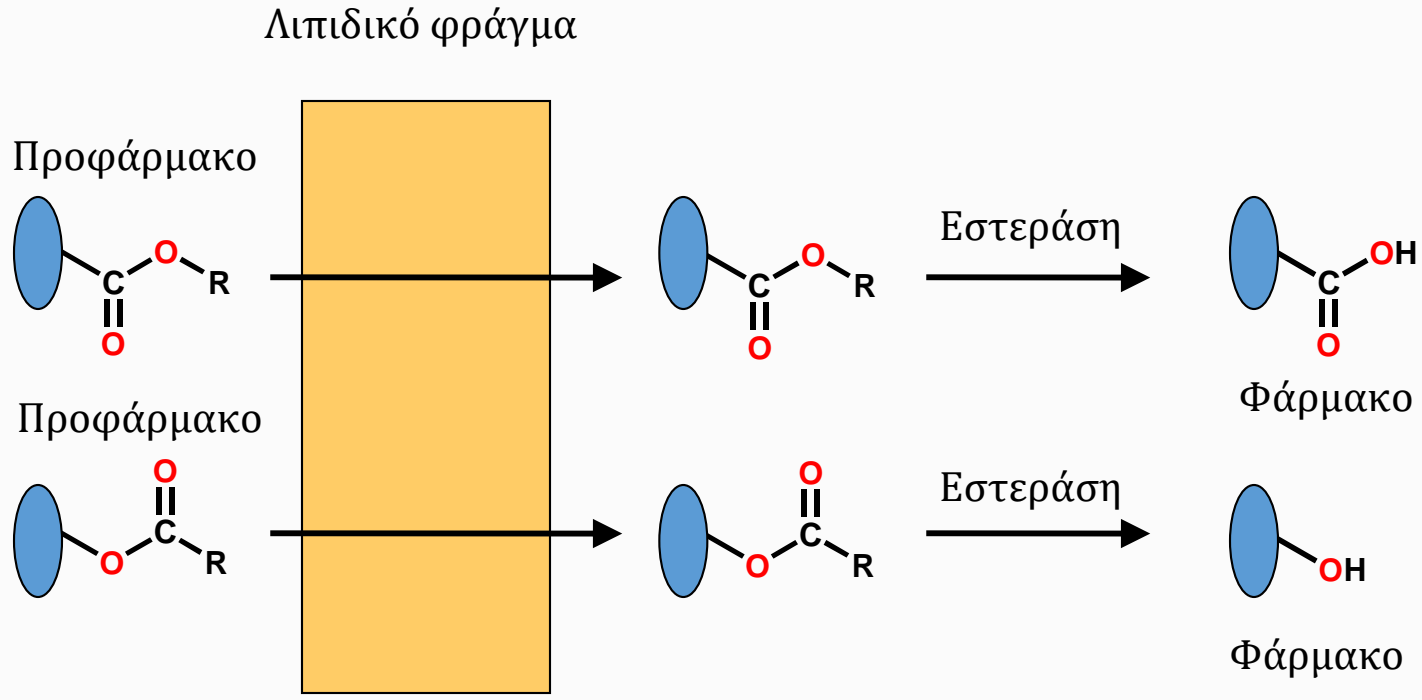
#### Ανάλογα



Η υδρόλυση διαχωρίζει το μόριο και μπορεί να προκαλέσει απώλεια δραστηριότητας λόγω της απώλειας των άλλων λειτουργικών ομάδων – είναι κατάλληλο μόνο για απλούς εστέρες.

- ✓ Η υδρόλυση προκαλεί μια δραματική αύξηση στην πολικότητα η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του ανάλογου να φτάσει στον στόχο αν πραγματοποιούνται *in vivo* δοκιμές
- ✓ Η αναγωγή στην αλκοόλη αφαιρεί την καρβonyλομάδα και καθορίζει την σημαντικότητα του οξυγόνου του καρβonyλίου, αλλά μπορεί να είναι δύσκολη πραγματοποίηση της αντίδρασης αν είναι παρούσες άλλες ασταθείς λειτουργικές ομάδες

- ✓ Οι εστέρες συνήθως υδρολύονται στο αίμα από τις εστεράσες
- ✓ Οι εστέρες είναι πιο πιθανό να είναι σημαντικοί για φαρμακοκινητικούς λόγους π.χ. δρουν ως προφάρμακα



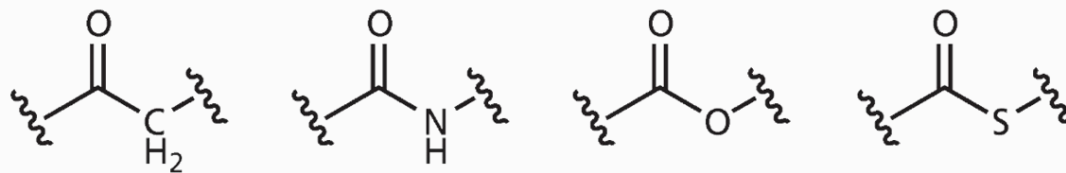
- ✓ Ο εστέρας προκαλύπτει τις πολικές ομάδες & επιτρέπει την διόδο μέσα από λιπώδεις μεμβράνες του κυττάρου

# MOLECULAR INTERACTIONS

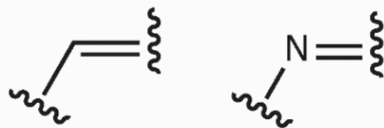
# 13.1.15 Ισοστερή

Univalent isosteres  $\text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{F}, \text{Cl}, \text{SH}$   
 $\text{Br}, \text{i-Pr}$   
 $\text{I}, \text{t-Bu}$

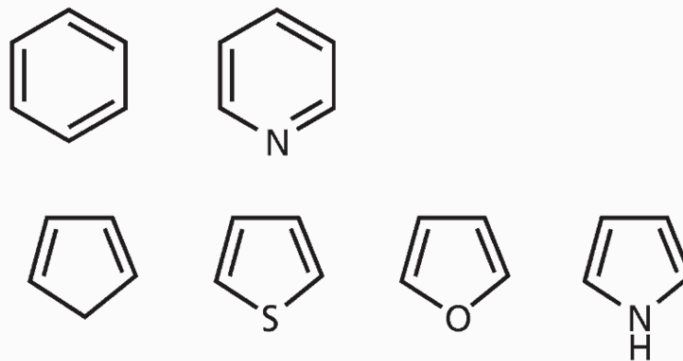
Bivalent isosteres  $\text{CH}_2, \text{NH}, \text{O}, \text{S}$



Trivalent isosteres



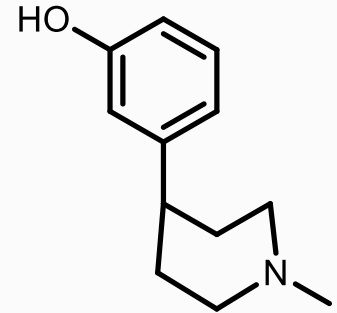
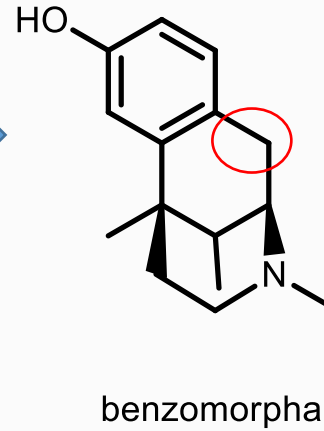
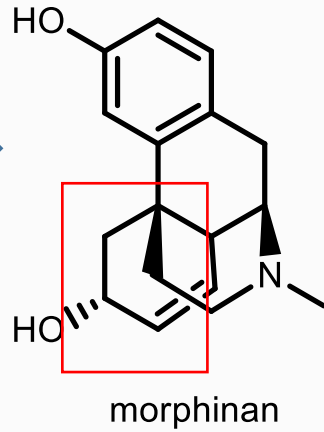
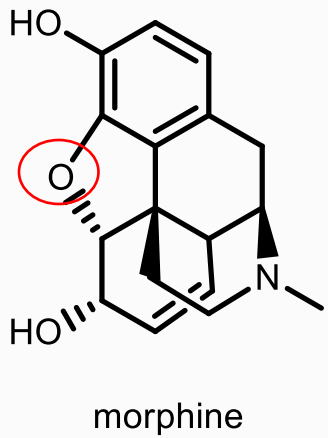
Ring equivalents



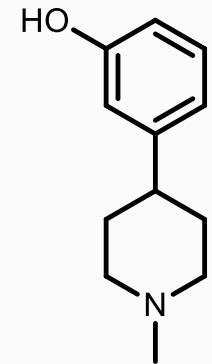
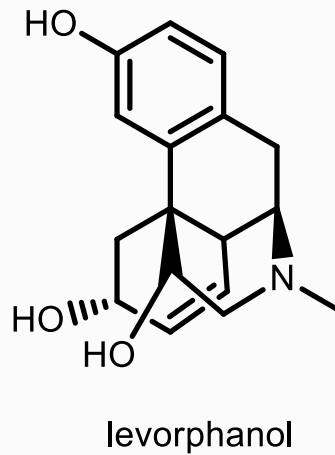
## 13.2 ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΟΦΟΡΟΥ ΔΟΜΗΣ

- Προσδιορίζει τις σημαντικές λειτουργικές ομάδες που εμπλέκονται στην πρόσδεση
- Προσδιορίζει τις σχετικές θέσεις των ομάδων πρόσδεσης
- Πρέπει να είναι γνωστή η ενεργή διαμόρφωση
- Σημαντική στον σχεδιασμό φαρμάκων
- Σημαντική στην ανακάλυψη φαρμάκων

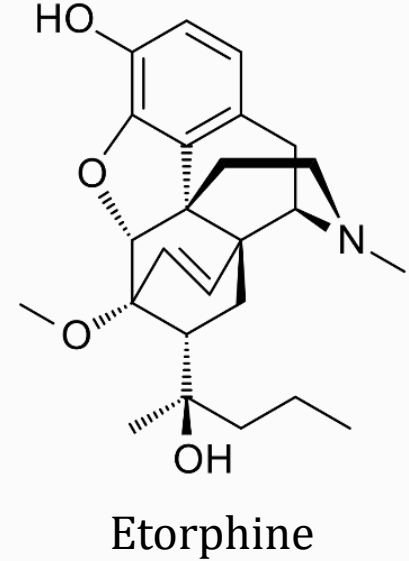
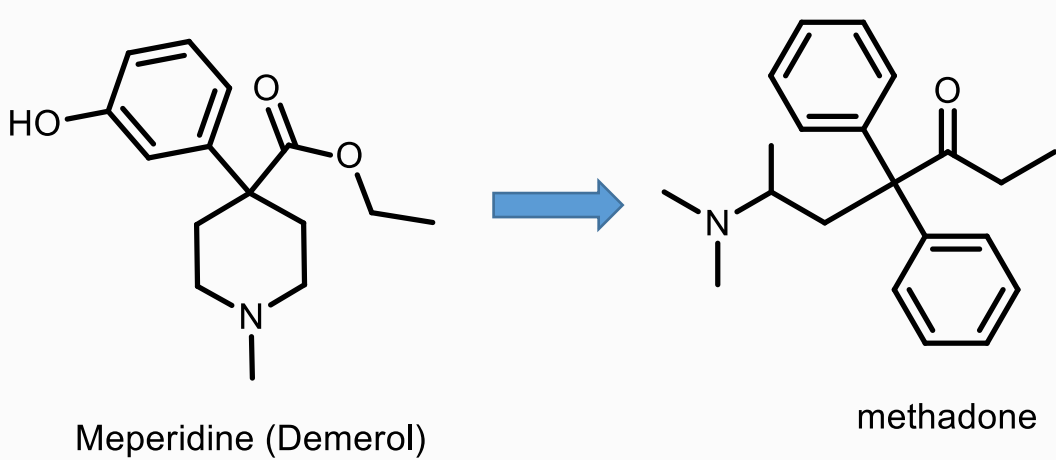




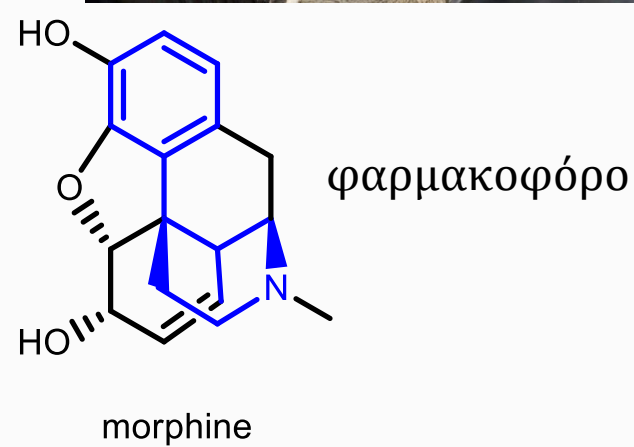
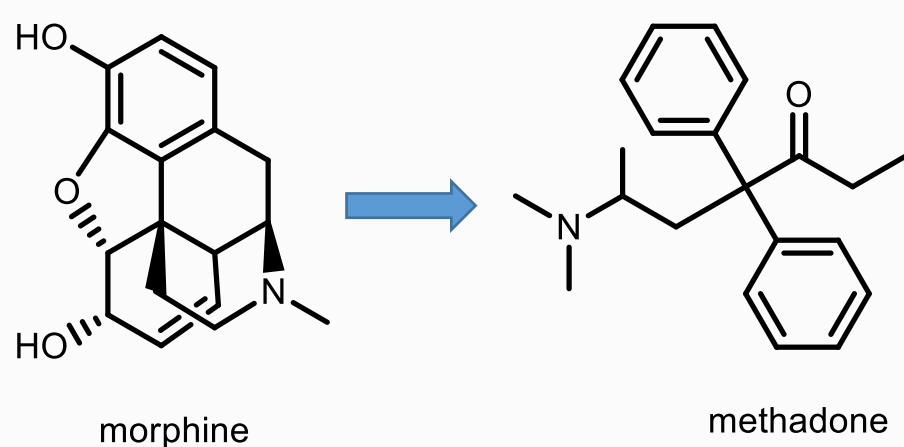
Αυξάνονται δεσμοί ελευθερίας



3-4 φορές πιο αποτελεσματική από μορφίνη  
με ίδια εξαρτησιογόνο δράση



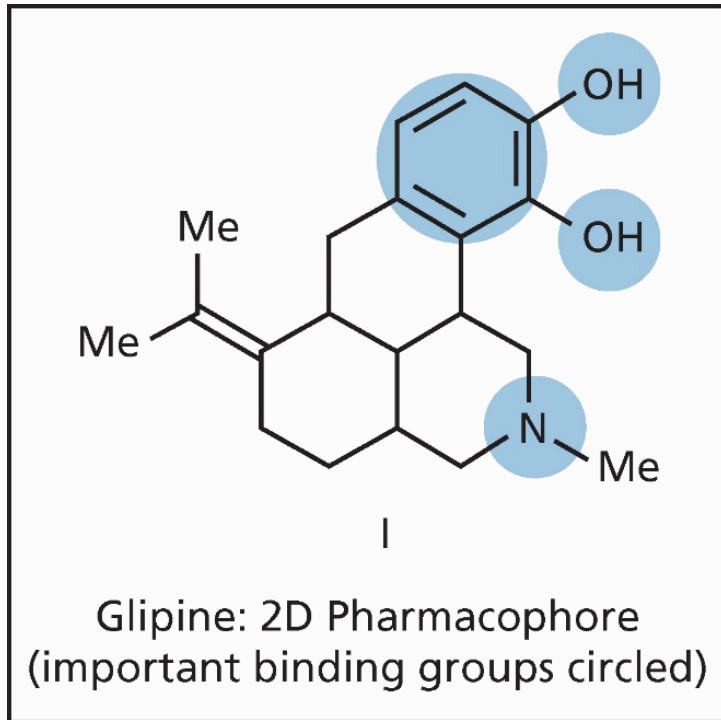
✓ 10-12% της δράσης της μορφίνης



Θα το φανταζόσασταν;

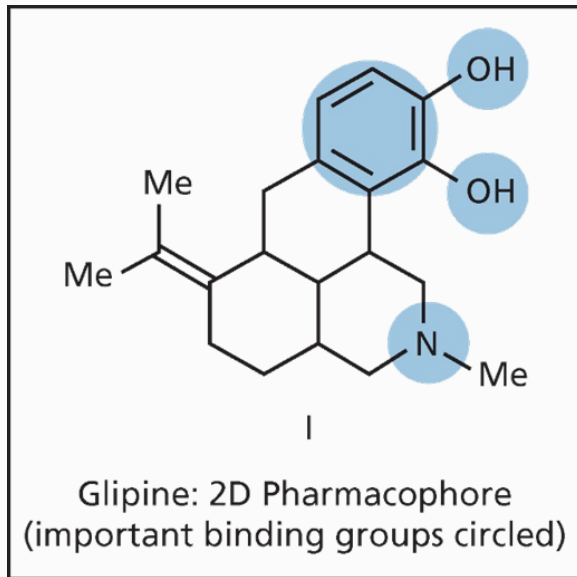
## 2D φαρμακοφόρος δομή

- Προσδιορίζει κατ' ελάχιστο το σκελετό που ενώνει τις σημαντικές ομάδες πρόσδεσης



## 3D φαρμακοφόρος δομή

- Προσδιορίζει τις σχετικές θέσεις στο χώρο των σημαντικών ομάδων πρόσδεσης

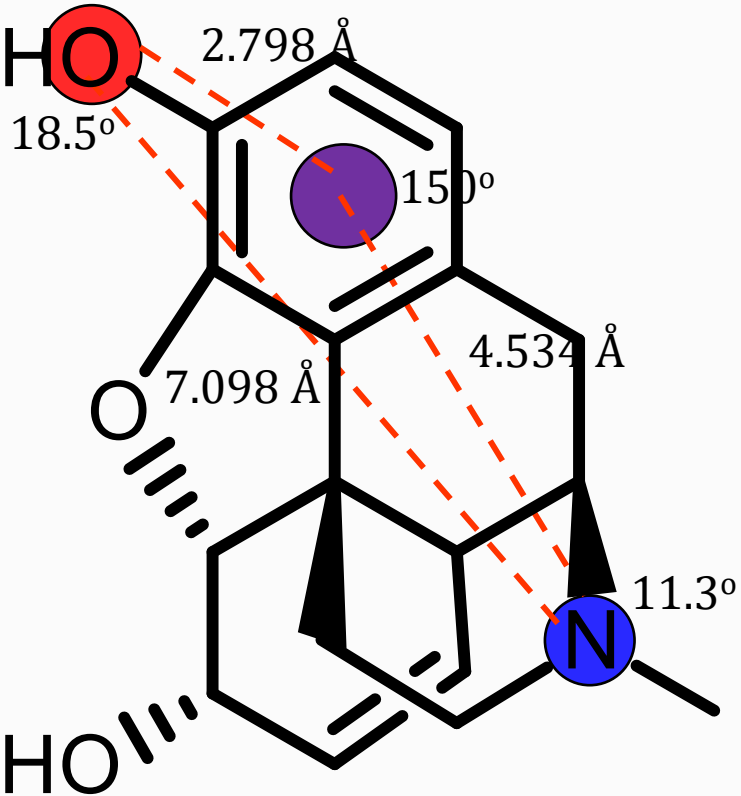


## 3D διασυνδεδεμένη απεικόνιση φαρμακοφόρου δομής

### Σημείωση

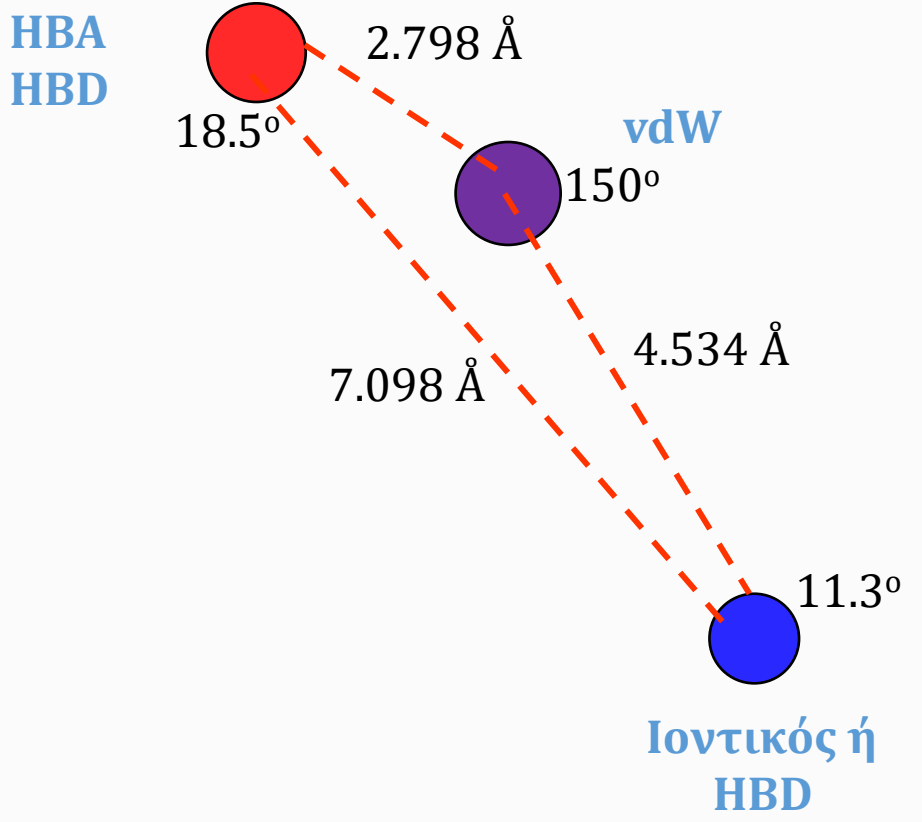
- ✓ Καθορίζει τις σχετικές θέσεις στο χώρο των σημαντικών αλληλεπιδράσεων πρόσδεσης που είναι απαραίτητες για τη δραστικότητα
  - Αποδέκτης δεσμού υδρογόνου
  - Δότης δεσμού υδρογόνου
  - Αλληλεπίδραση van der Waals
  - Ιοντική αλληλεπίδραση

### 3D φαρμακοφόρος δομή



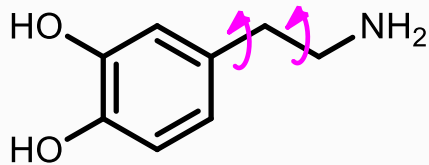
morphine

### Διασυνδεδεμένη απεικόνιση της φαρμακοφόρου δομής

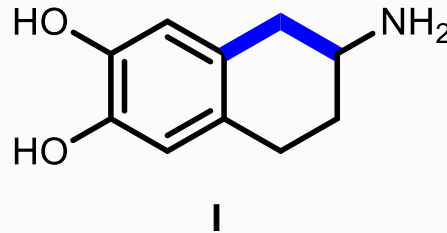


## Η ενεργή διαμόρφωση

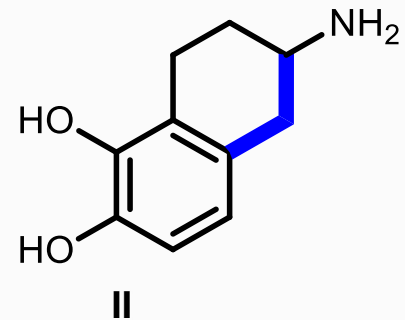
- Η διαμόρφωση υιοθετείται από το φάρμακο όταν αυτό προσδένεται στο στόχο του και παράγει το επιθυμητό αποτέλεσμα (επίδραση)
- Είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση της ενεργής διαμόρφωσης ώστε να προσδιοριστεί η 3D φαρμακοφόρος δομή
- Η διαμορφωτική ανάλυση αναγνωρίζει πιθανές διαμορφώσεις μαζί με τις σταθερότητές τους
- Η διαμορφωτική ανάλυση είναι δύσκολη για εύκαμπτα μόρια με μεγάλο αριθμό διαμορφώσεων
- Πιο εύκολη στη σύγκριση δραστηριοτήτων άκαμπτων αναλόγων



Ντοπαμίνη

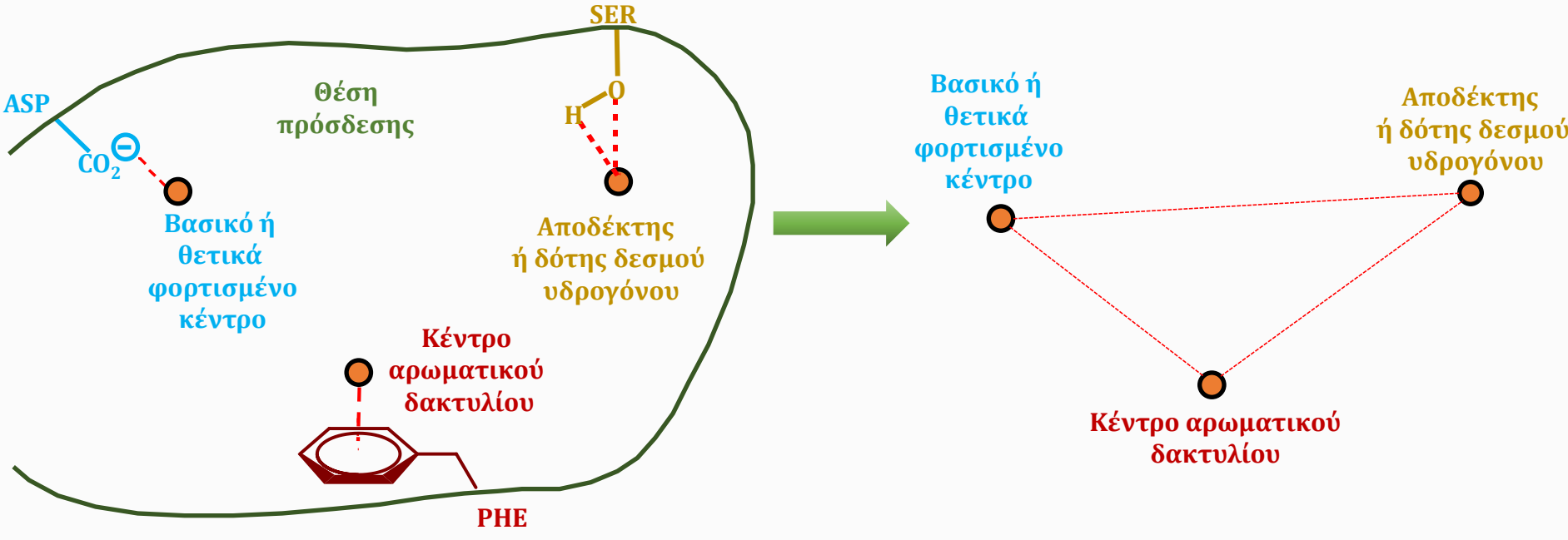


I



II

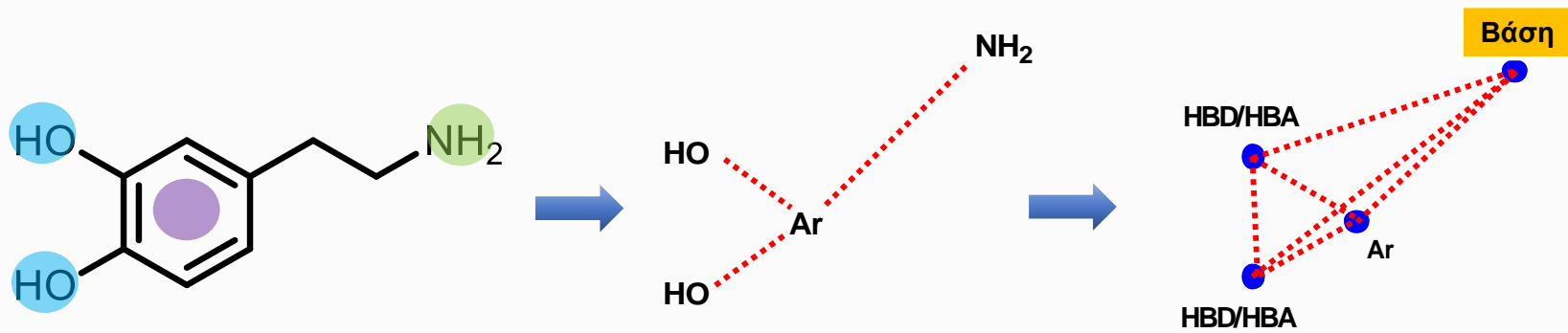
# Η φαρμακοφόρος από τη θέση πρόσδεσης του στόχου





# Φαρμακοφόρα τρίγωνα

## ➤ Φαρμακοφόρα τρίγωνα για τη ντοπαμίνη



## Μειονέκτημα των φαρμακοφόρων δομών

- ✓ Έμφαση στις λειτουργικές ομάδες, αλλά δεν είναι πάντα έτσι
- ✓ Ολόκληρος ο σκελετός του μορίου εμπλέκεται μέσω van der Waals και υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων

## 13.3 Βελτιστοποίηση ενώσεων-οδηγών: Στρατηγικές για τον σχεδιασμό φαρμάκων

### Λόγοι

- Αύξηση της δραστικότητας και μείωση της δόσης
- Αύξηση της εκλεκτικότητας και μείωση των παρενεργειών

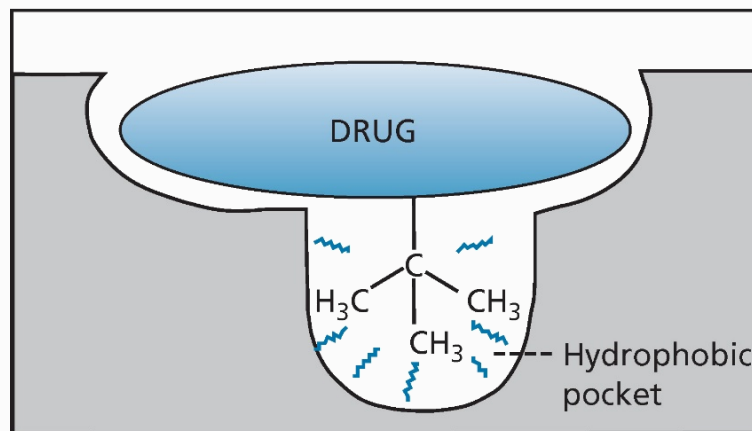
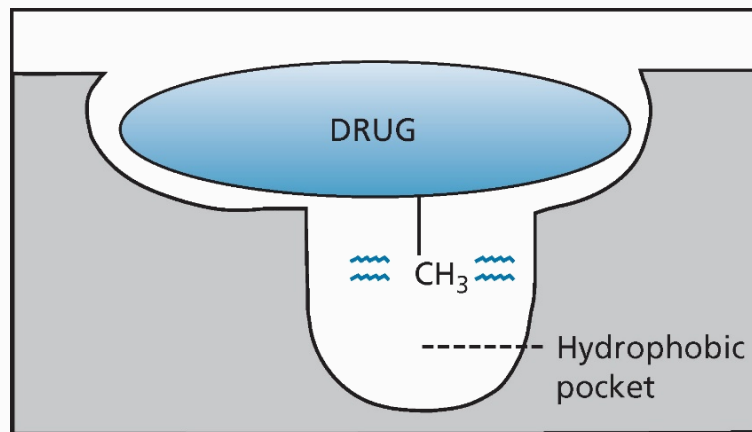
### Στρατηγικές

- Τροποποίηση στους άλκυλο υποκαταστάτες
- Τροποποίηση στους άρυλο υποκαταστάτες
- Επέκταση δομής
- Επιμήκυνση / σύντμηση αλυσίδας
- Διεύρυνση / συρρίκνωση δακτυλίου
- Παραλλαγή είδους δακτυλίου
- Ισοστερή
- Απλοποίηση της δομής
- Εισαγωγή ακαμψίας

## 13.3.1 Διαφοροποίηση υποκαταστατών

### Η λογική

- Μια αλκυλομάδα στην ένωση-οδηγό μπορεί να αλληλεπιδρά μια υδρόφοβη περιοχή στη θέση πρόσδεσης
- Διαφοροποίηση στο μήκος και τον όγκο της ομάδας βελτιστοποιεί την αλληλεπίδραση



~ van der Waals interactions

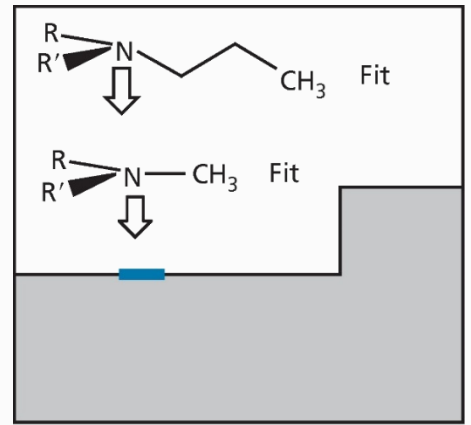
### 13.3.1.1 Τροποποίηση στους άλκυλο υποκαταστάτες

#### Η λογική

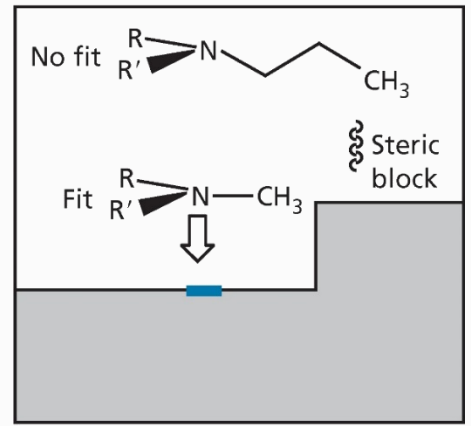
- Η διαφοροποίηση στο μήκος και/ή τον όγκο μια αλκυλομάδας μπορεί να προσδώσει εκλεκτικότητα μεταξύ δύο διαφορετικών θέσεων πρόσδεσης

#### Παράδειγμα

Η εκλεκτικότητα των αδρενεργικών φαρμάκων για  $\beta$ -αδρενοϋποδοχείς έναντι των  $\alpha$ -αδρενοϋποδοχέων



Receptor 1

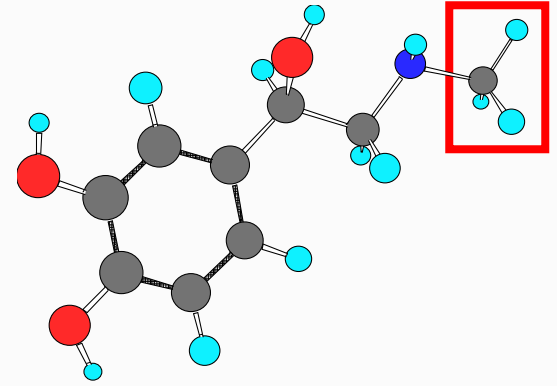
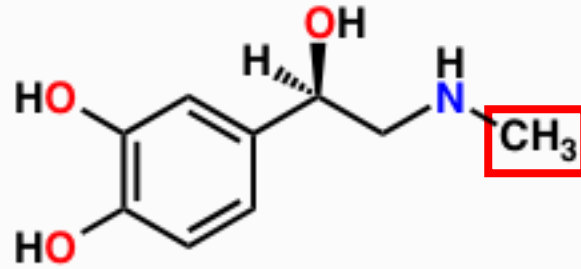


Receptor 2

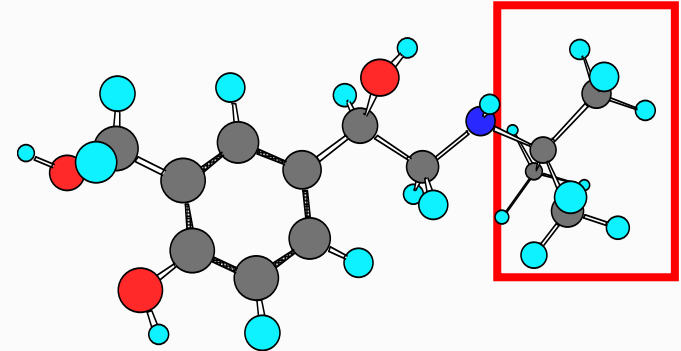
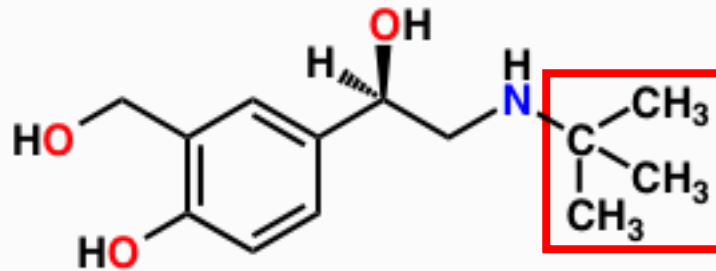
— Binding region for N

### 13.3.1.1 Τροποποίηση στους άλκυλο υποκαταστάτες

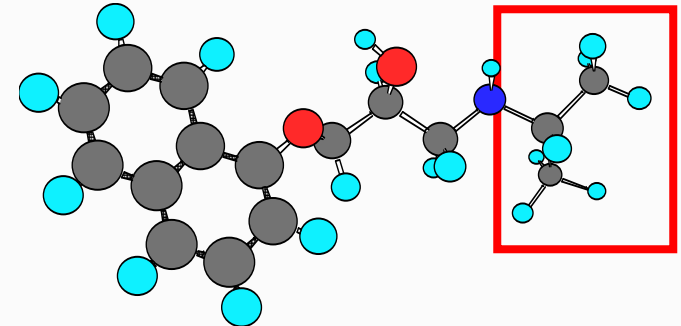
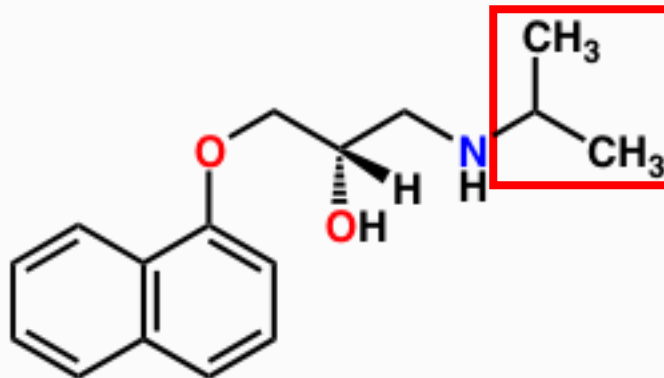
Αδρεναλίνη



Σαλβουταμόλη  
(Ventolin)  
(Αντιασθματικό)



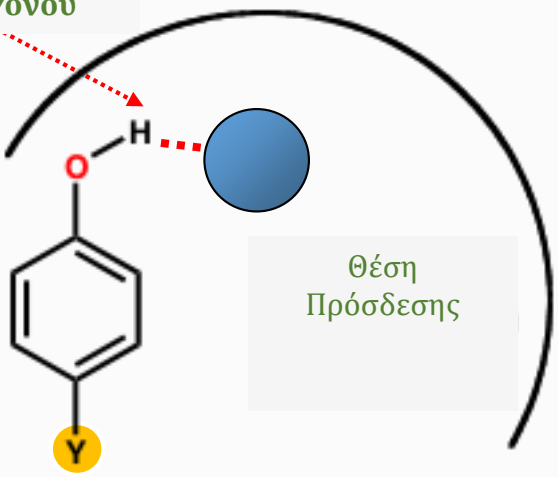
Προπρανολόλη  
(β-αποκλειστής)



# 13.3.1.2 Υποκαταστάτες σε αρωματικούς ή ετεροαρωματικούς δακτυλίους

- Αλλαγή υποκαταστατών
- Αλλαγή στο μοτίβο υποκατάστασης

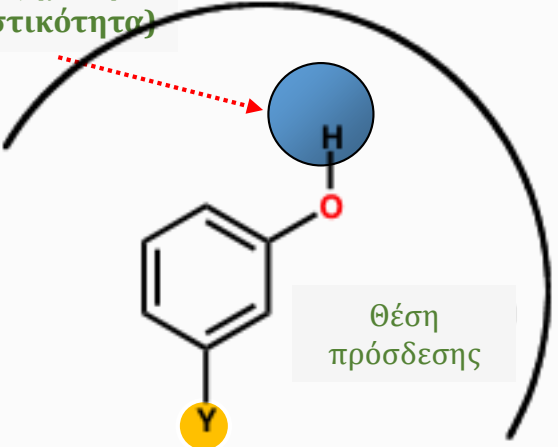
Ασθενής δεσμός υδρογόνου



Θέση Πρόσδεσης

πάρα υποκατάσταση

Ισχυρός δεσμός υδρογόνου (Αυξημένη δραστηριότητα)

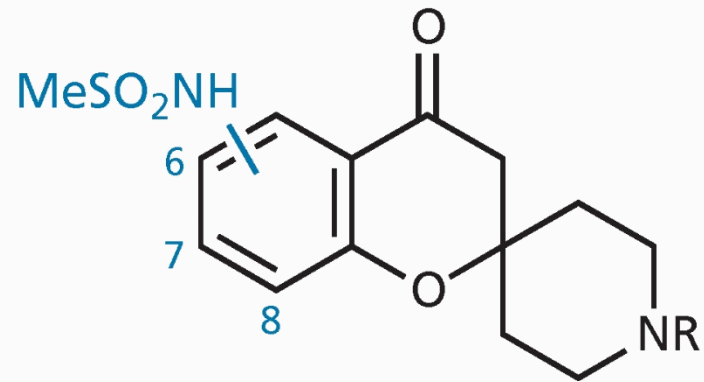


Θέση πρόσδεσης

μέτα υποκατάσταση

- Περιοχή πρόσδεσης (Δεσμός H)
- Περιοχή πρόσδεσης (για Y)

## Παράδειγμα



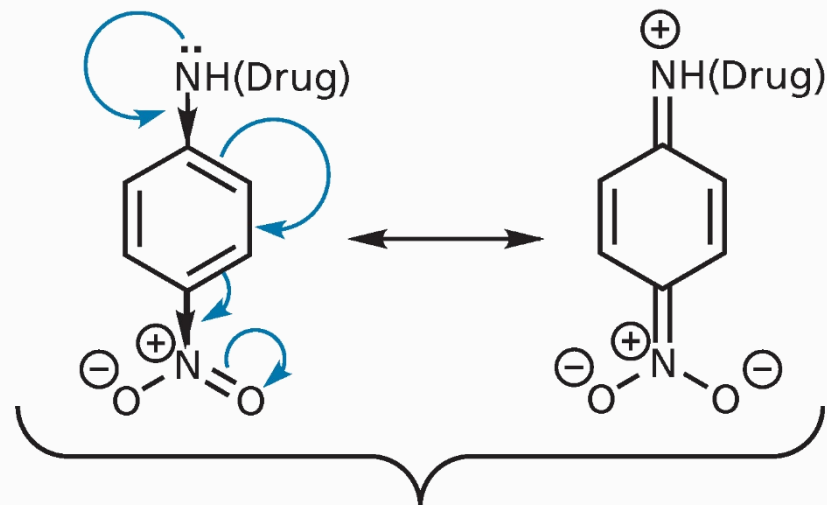
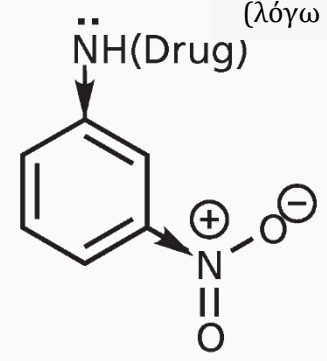
- ✓ Η βέλτιστη αντιαρρυθμική δράση παρατηρείται όταν ο υποκαταστάτης τοποθετείται στη θέση 7



# Παρατηρήσεις

- Η ισχύς της πρόσδεσης του  $\text{NH}_2$  ως HBD επηρεάζεται από τη σχετική θέση του  $\text{NO}_2$
- Ισχυρότερη όταν το  $\text{NO}_2$  είναι στην *πάρα* θέση
- Το N της αμίνης είναι ένας ασθενής HBA λόγω των φαινομένων που απεικονίζονται

Μέτα υποκατάσταση:  
ηλεκτρονιοελκτική επίδραση  
(λόγω επαγωγικού φαινομένου)



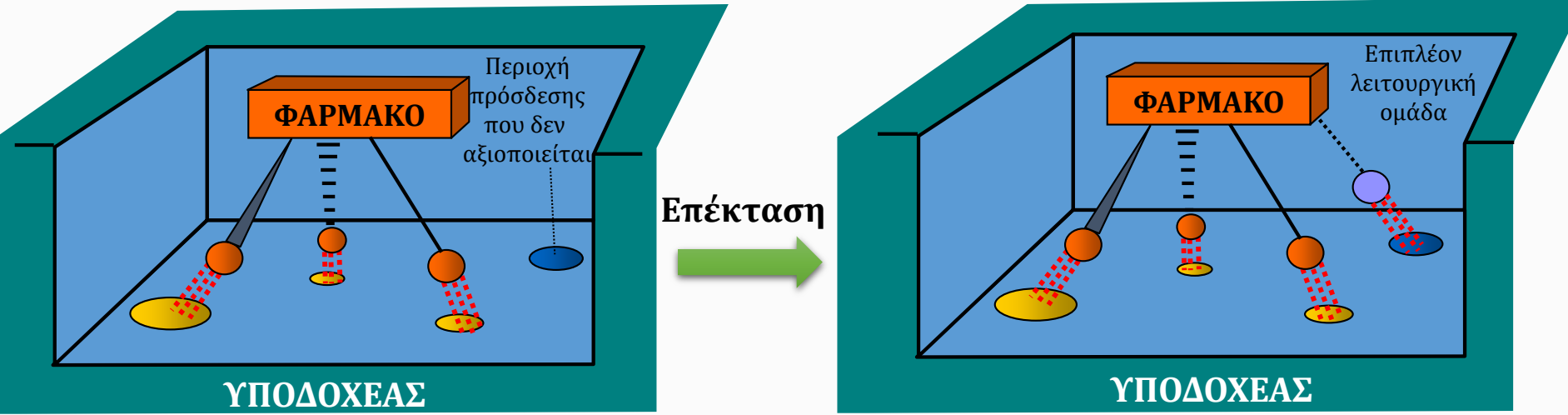
Πάρα υποκατάσταση:



ηλεκτρονιοελκτική επίδραση (λόγω φαινομένου συντονισμού και επαγωγικού φαινομένου που οδηγεί σε πιο ασθενή βάση)

### 13.3.2 Επέκταση της δομής

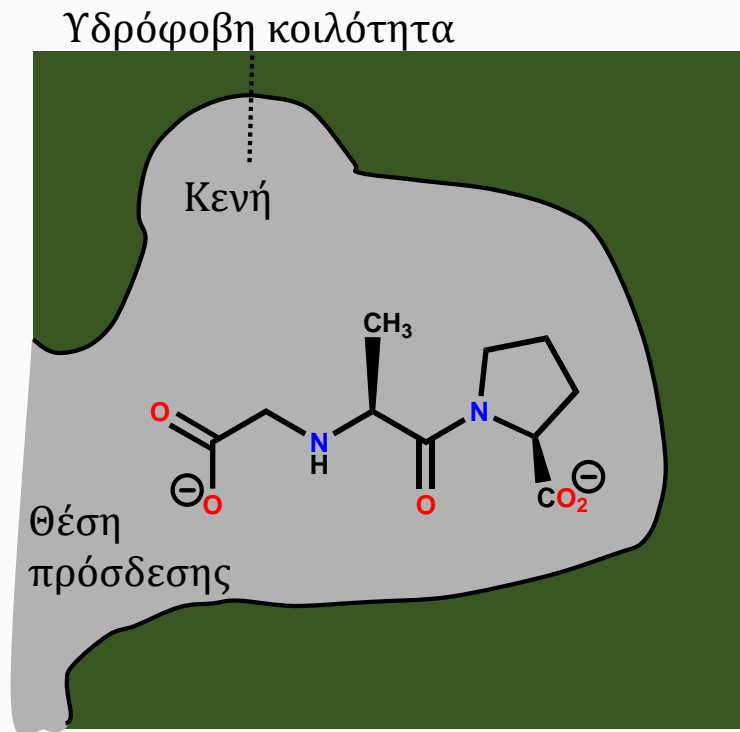
#### Η λογική

Η εξερεύνηση της θέσης πρόσδεσης του στόχου για περαιτέρω περιοχές πρόσδεσης με σκοπό την επίτευξη επιπρόσθετων προσδεδεικμένων αλληλεπιδράσεων

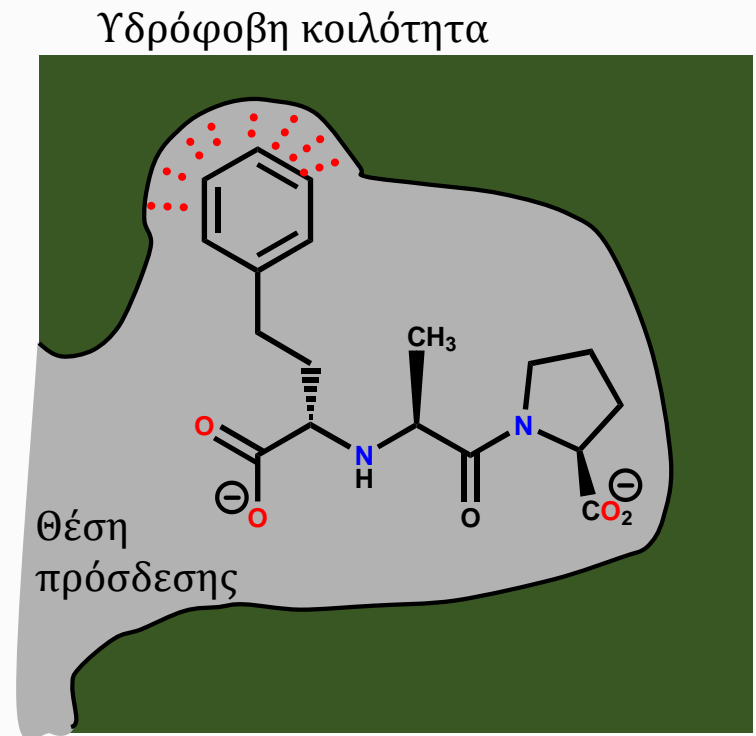


-  Περιοχές πρόσδεσης
-  Ομάδες πρόσδεσης

# Παράδειγμα: Αναστολείς ACE



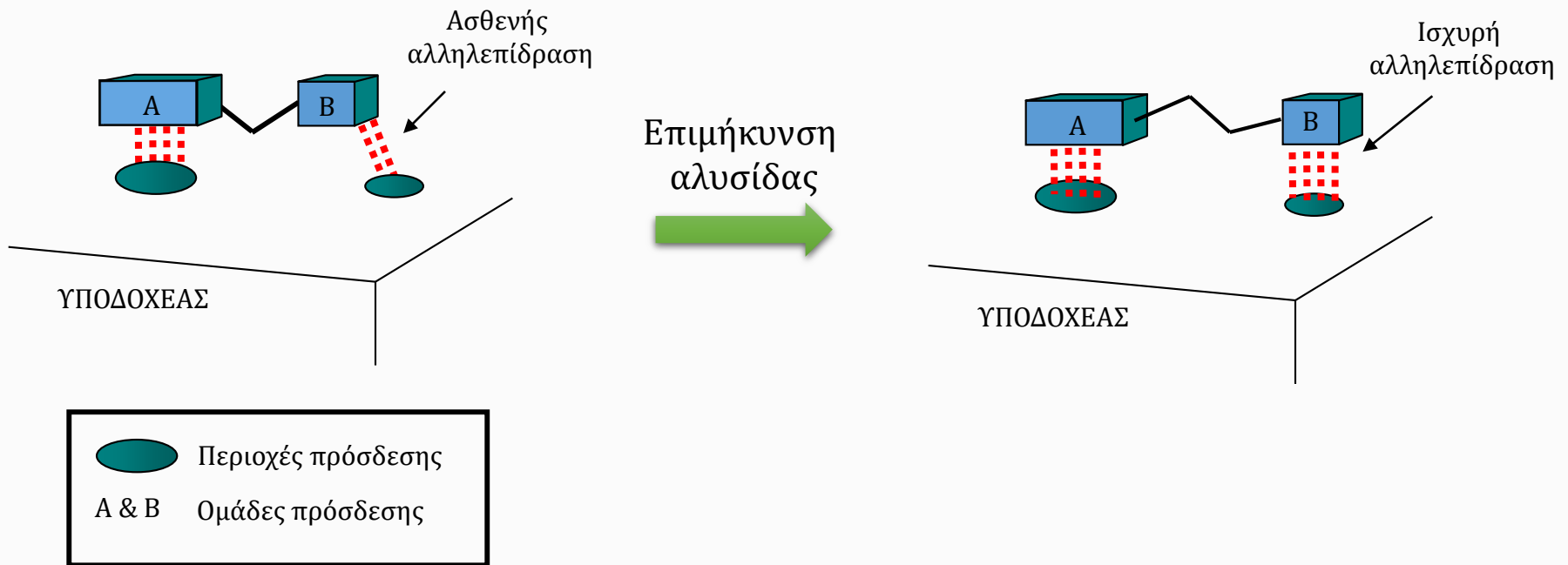
Επέκταση



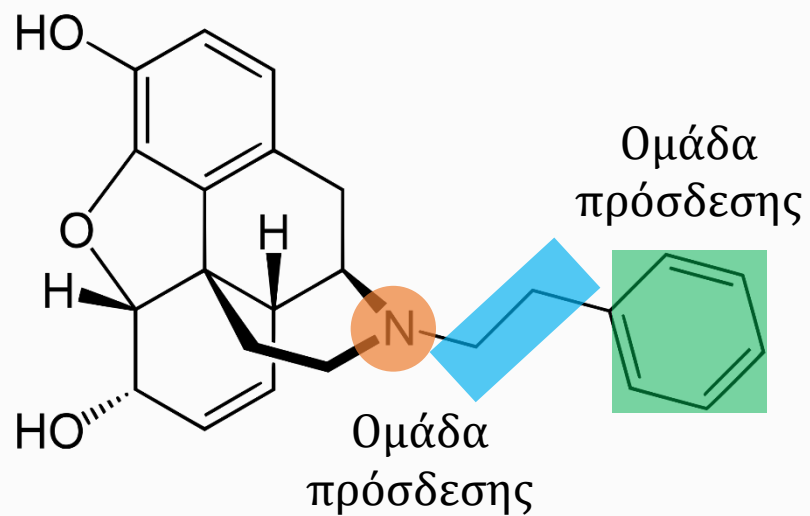
### 13.3.3 Επιμήκυνση / σύντμηση αλυσίδας

#### Η λογική

- Χρήσιμη αν είναι παρούσα μια αλυσίδα και συνδέει τις δύο ομάδες πρόσδεσης
- Διάφορα μήκη αλυσίδας για τη βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων



Παράδειγμα: N-φαιραιθυλομορφίνη

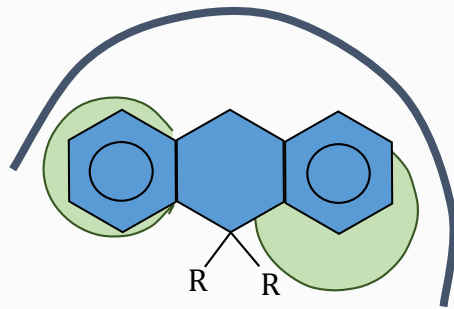


Βέλτιστο μήκος αλυσίδας  $n = 2$

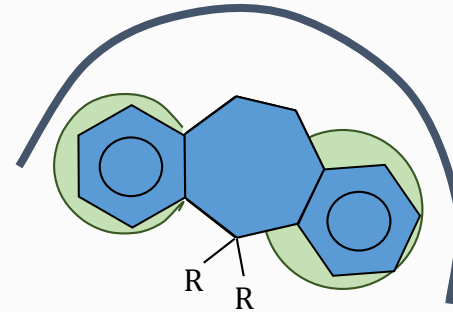
## 13.3.4 Διεύρυνση / συρρίκνωση δακτυλίου

Η λογική

- ✓ Η βελτίωση της αλληλοεπικάλυψης των ομάδων πρόσδεσης με τις περιοχές πρόσδεσής τους



Διεύρυνση  
δακτυλίου

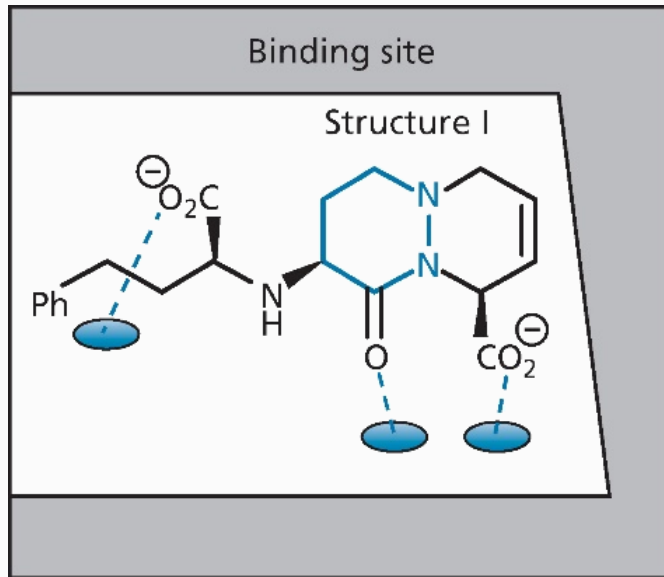


Καλύτερη αλληλοεπικάλυψη με  
υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις



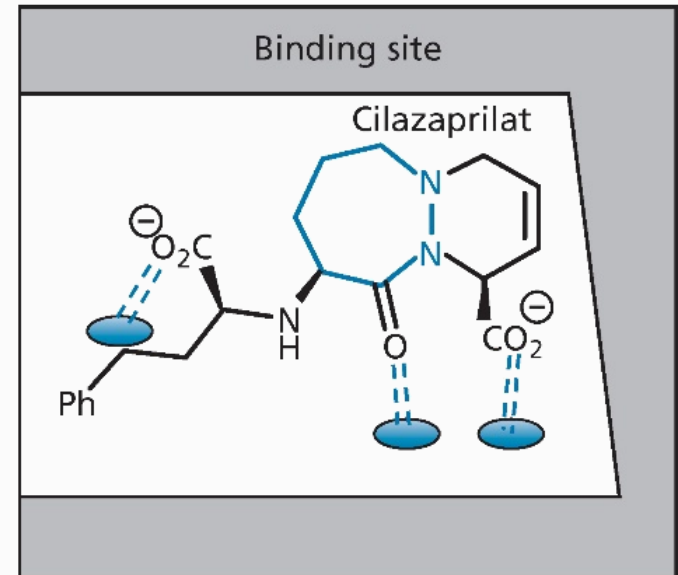
Υδρόφοβες περιοχές

# Παράδειγμα - Σχεδιασμός της σιλαζαπρίλης (αναστολέας ACE)



--- Weak interactions

**Ένωση - οδηγός (I)**  
Δύο αλληλεπιδράσεις  
Ιόν καρβοξυλίου εκτός εμβέλειας



--- Strong interactions

**Σιλαζαπρίλη**  
Τρεις αλληλεπιδράσεις  
Αυξημένη πρόσδεση

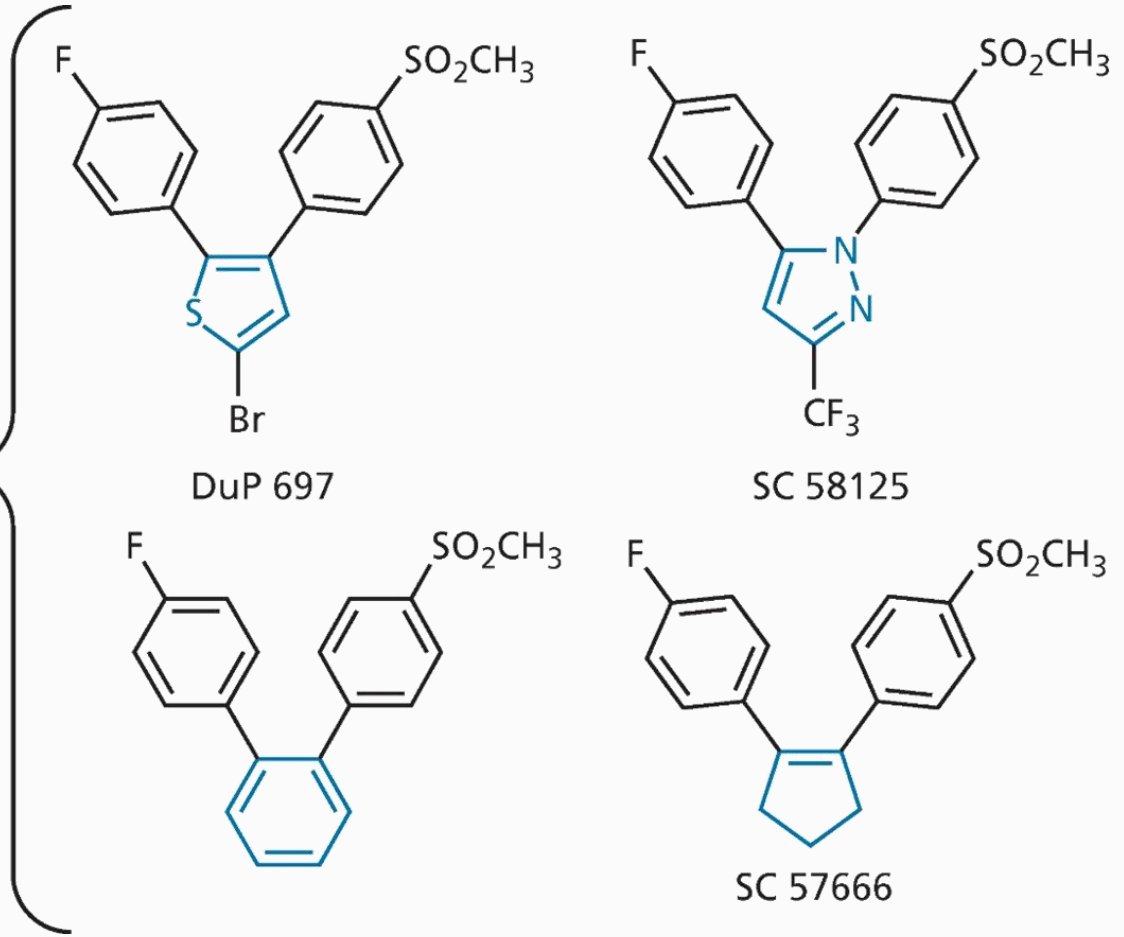
# 13.3.5 Παραλλαγή είδους δακτυλίου

## Η λογική

- ✓ Αντικατάσταση αρωματικών/ετεροκυκλικών δακτυλίων από άλλα συστήματα δακτυλίων
- ✓ Συμβαίνει συχνά για λόγους που αφορούν διπλώματα ευρεσιτεχνίας (πατέντες)

Πυρήνας δομικού υποβάθρου

Γενική δομή για Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

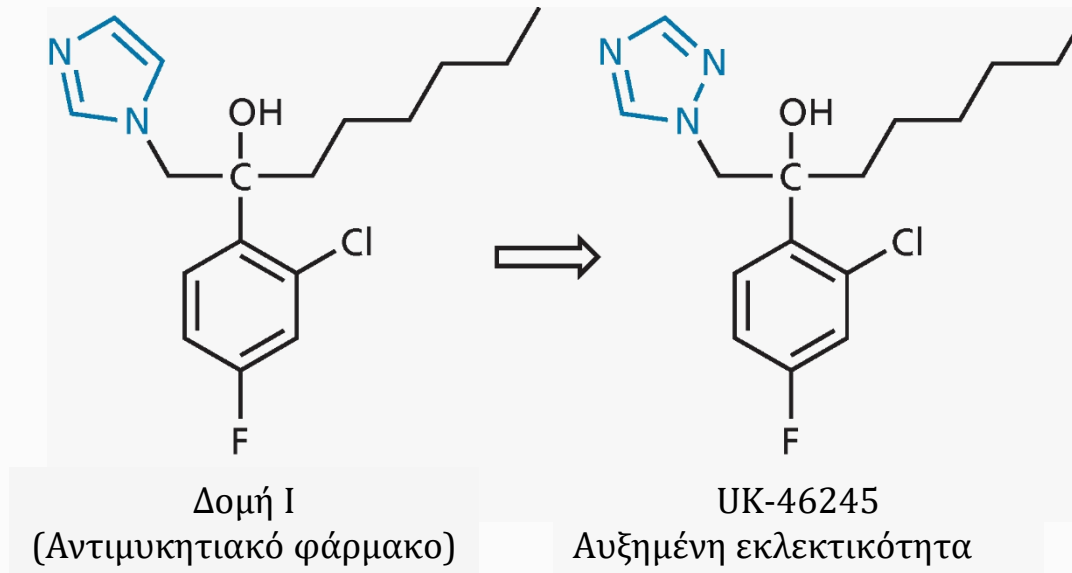




## Η λογική

- ✓ Η παραλλαγή του είδους του δακτυλίου σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε βελτιωμένες ιδιότητες

## Παράδειγμα



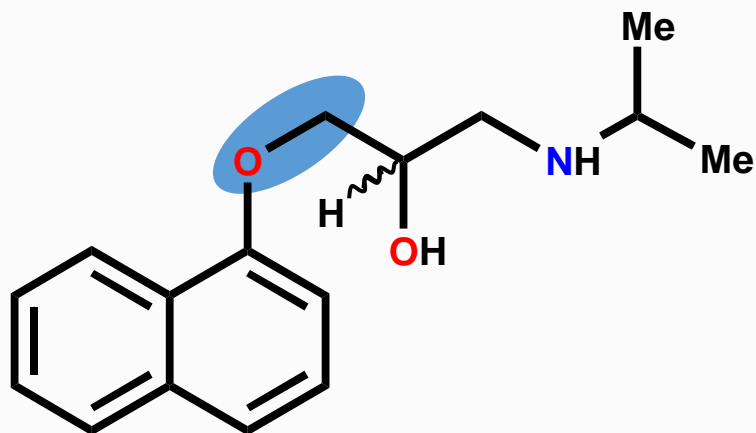
- ✓ Me too / me better drugs

## 13.3.7 Ισοστερή και βιοϊσοστερή

Η λογική για τα ισοστερή

- Αντικατάσταση μια λειτουργικής ομάδας από μια ομάδα με το ίδιο σθένος (ισοστερή)  
π.χ. OH αντικαθίσταται από SH, NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>  
π.χ. O αντικαθίσταται από S, NH, CH<sub>2</sub>
- Οδηγεί σε πιο ελεγχόμενες αλλαγές των στερεοχημικών/ηλεκτρονιακών ιδιοτήτων
- Μπορεί να επηρεάζουν την πρόσδεση και/ή τη σταθερότητα

## Χρήσιμα για SAR



Προπρανολόλη (β-αποκλειστής)

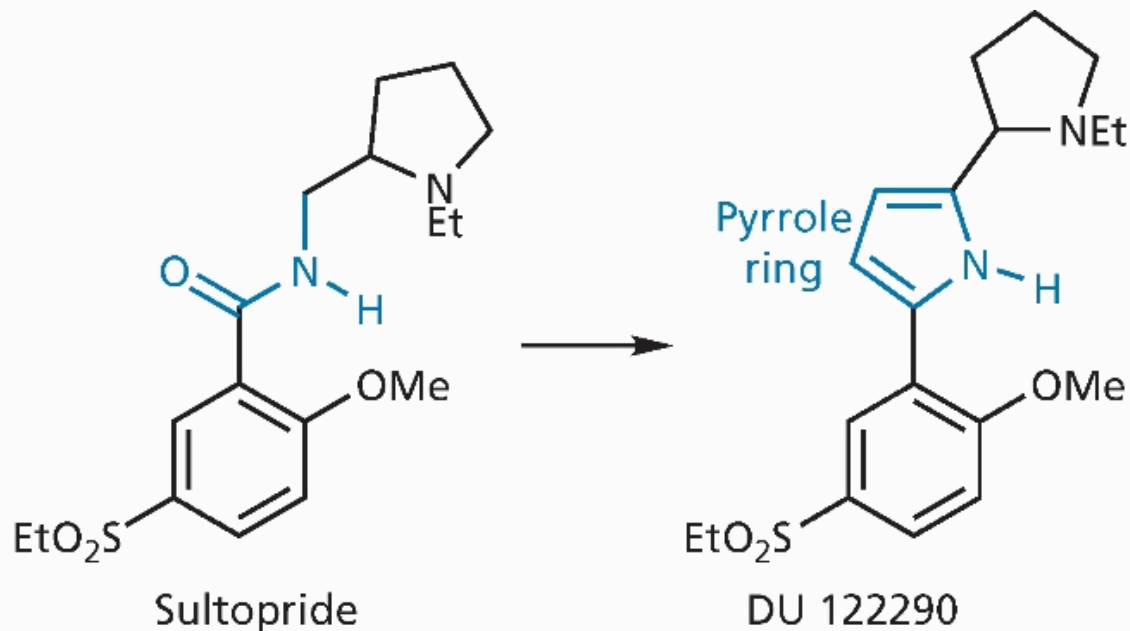
## Παρατηρήσεις

- ✓ Η αντικατάσταση  $\text{OCH}_2$  από  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{SCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  ελαχιστοποιεί τη δραστηριότητα
- ✓ Η αντικατάσταση  $\text{OCH}_2$  από  $\text{NHCH}_2$  διατηρεί τη δραστηριότητα
- ✓ Συνεπάγεται ότι το O εμπλέκεται στην πρόσδεση (HBA)

## Η λογική για τα βιοϊσοστερή

- ✓ Η αντικατάσταση μιας λειτουργικής ομάδας από μια άλλη η οποία διατηρεί την ίδια βιολογική δράση
- ✓ Δεν έχουν απαραίτητα το ίδιο σθένος

## Παράδειγμα - Αντιψυχωσικά



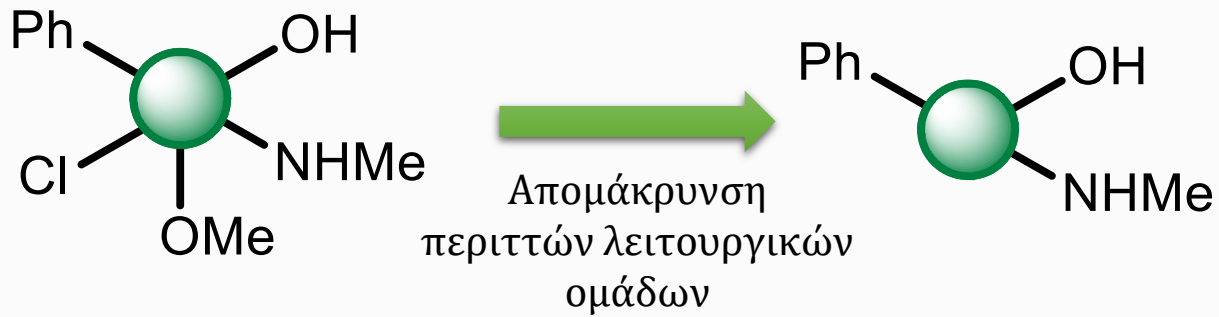
- ✓ Δακτύλιος πυρρολίου = βιοϊσοστεράς για την ομάδα αμιδίου

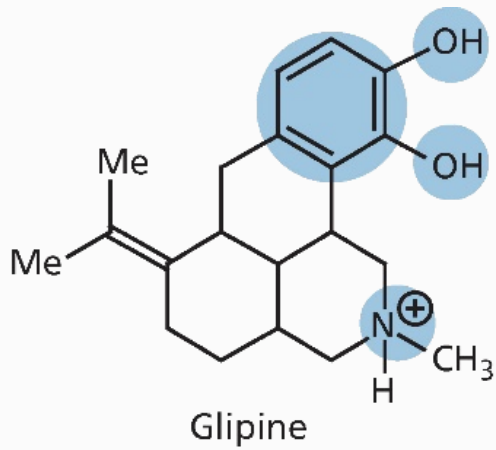
### 13.3.8 Απλοποίηση

- Η λογική
- Ενώσεις-οδηγοί από φυσικές πηγές είναι συχνά πιο περίπλοκες και δύσκολο να συντεθούν
- Η απλοποίηση των μορίων κάνει τη σύνθεση αναλόγων ευκολότερη, ταχύτερη και πιο οικονομική
- Οι απλούστερες δομές μπορεί να εφαρμόζουν ευκολότερα στη θέση πρόσδεσης και να αυξάνουν τη δραστικότητα
- Οι απλούστερες δομές μπορεί να είναι περισσότερο εκλεκτικές και λιγότερο τοξικές αν απομακρυνθούν οι περιττές λειτουργικές ομάδες

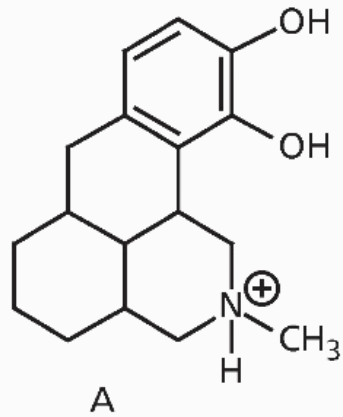
## Μέθοδοι

- Διατήρηση της φαρμακοφόρου
- Απομάκρυνση περιττών λειτουργικών ομάδων και δακτυλίων

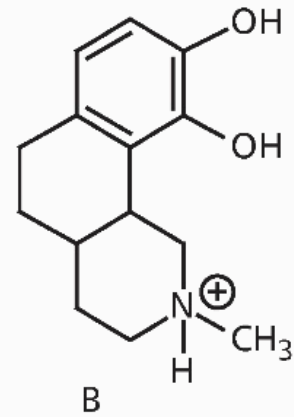




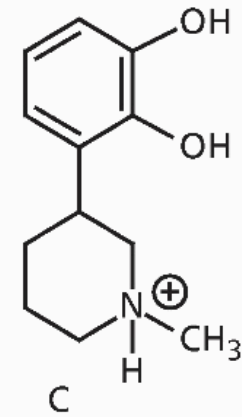
Excess functional groups removed



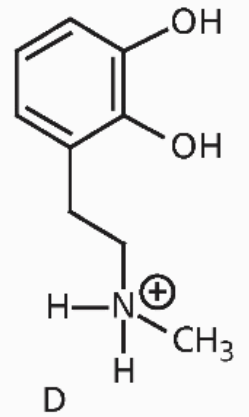
Ring removal



Ring removal



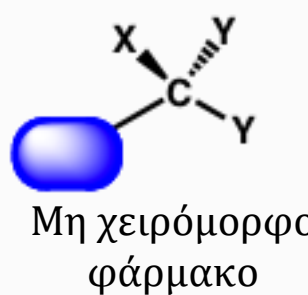
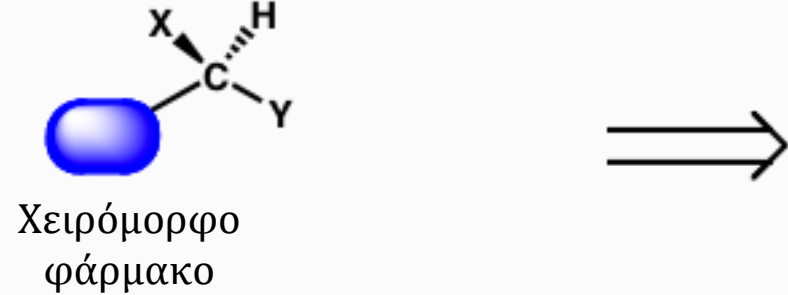
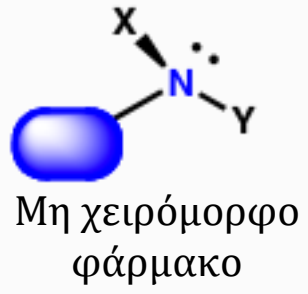
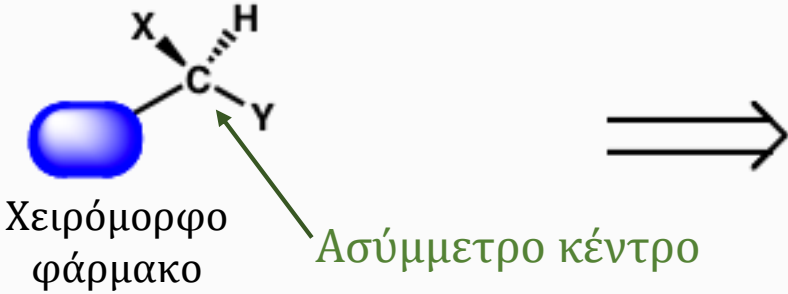
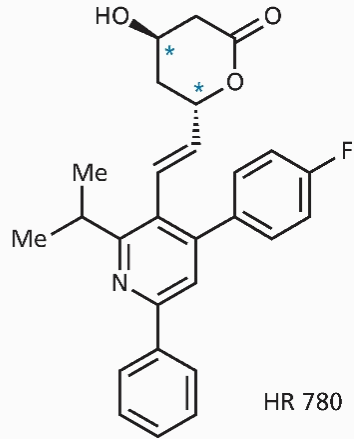
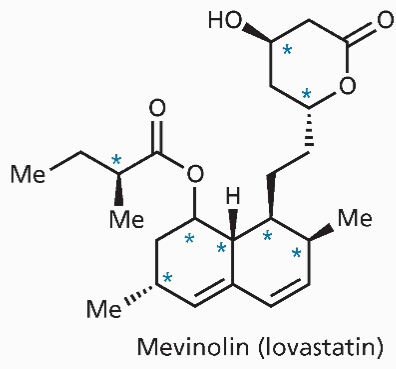
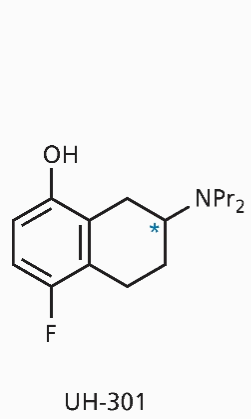
Ring removal



Simplification

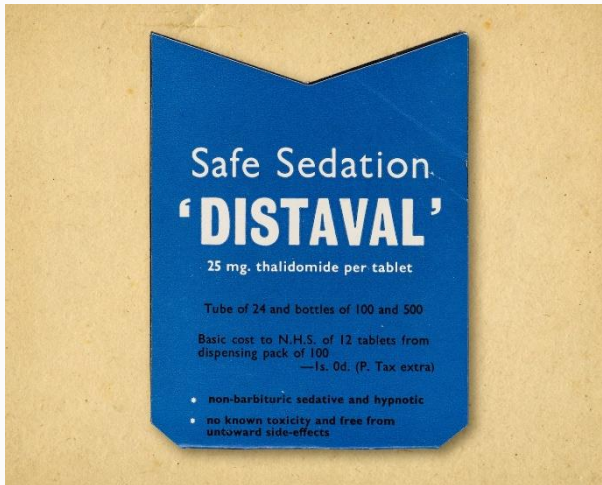
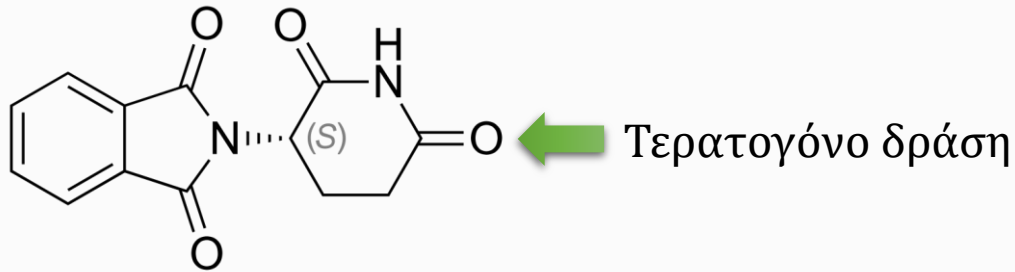
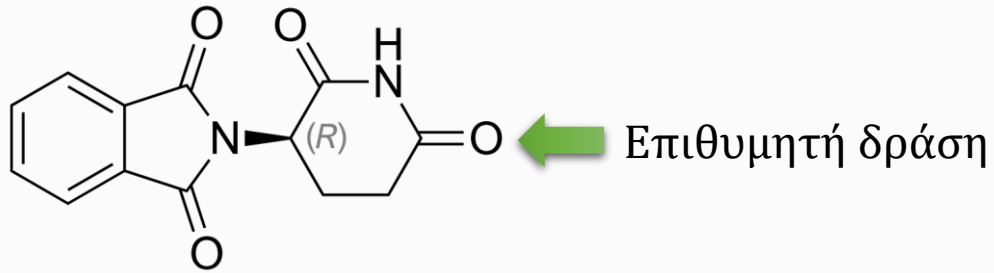
# Μέθοδοι

## ➤ Απομάκρυνση ασύμμετρων κέντρων



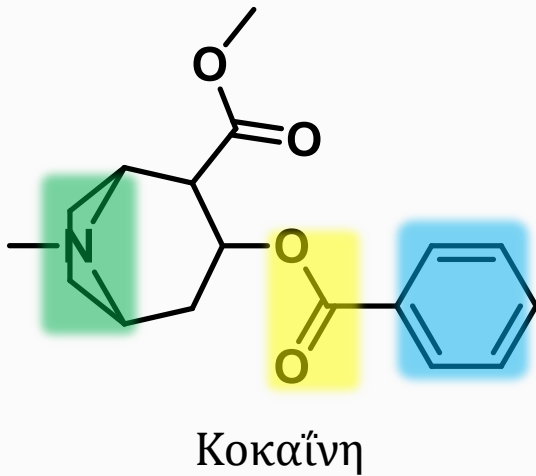


# Η περίπτωση της Θαλιδομίδης (Contergan and Thalomid)

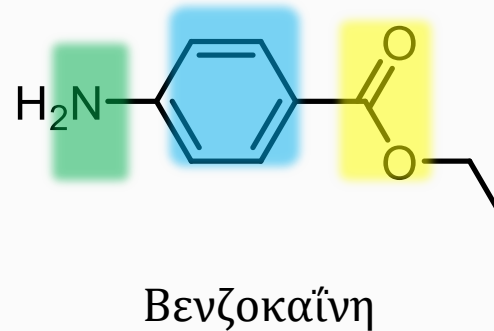
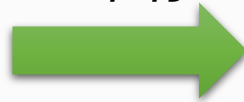


- Διατήρηση σημαντικών ομάδων πρόσδεσης
- Απομάκρυνση περιττών εστέρων
- Απομάκρυνση περίπλοκων συστημάτων δακτυλίων

### Παράδειγμα (I)



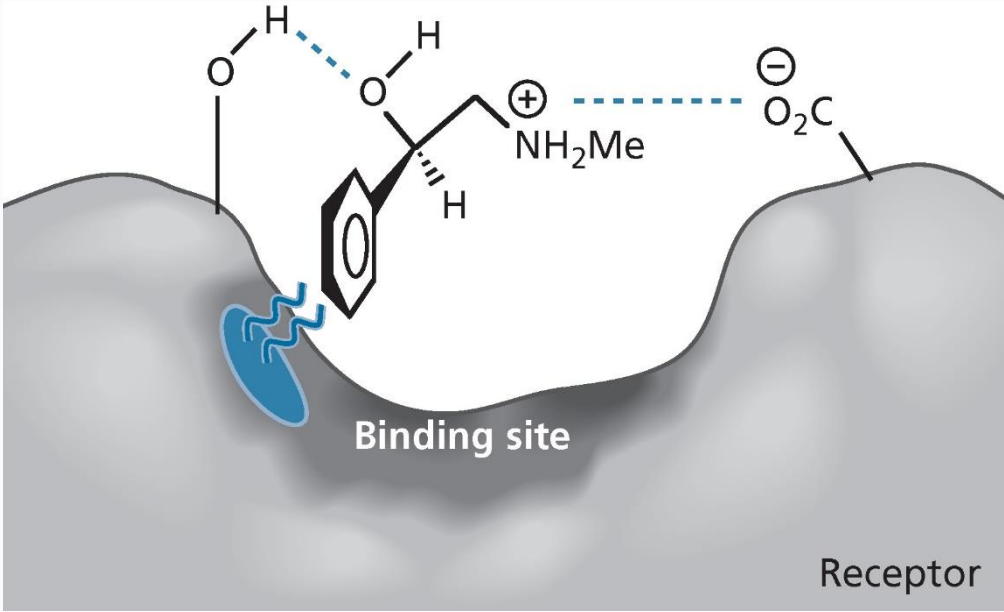
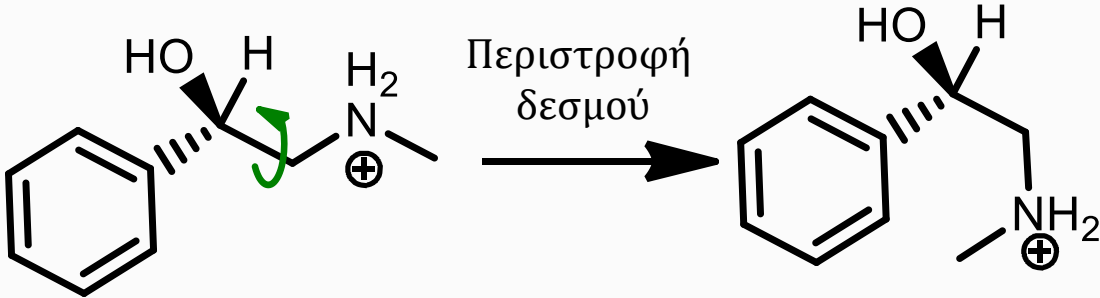
Απλούστευση  
δομής

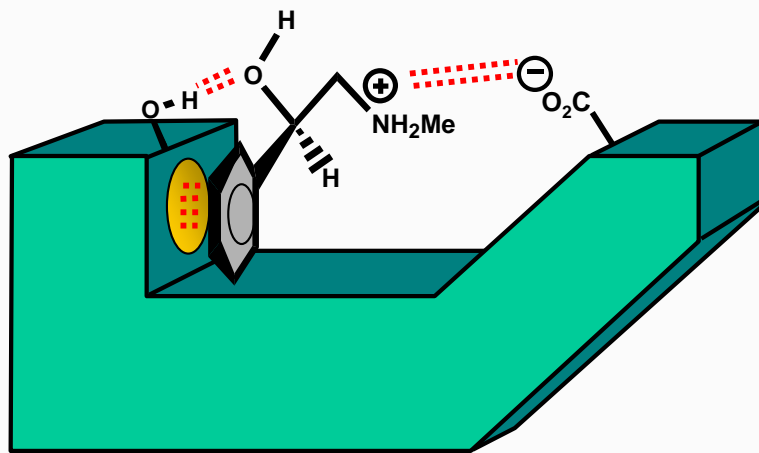


## Μειονεκτήματα

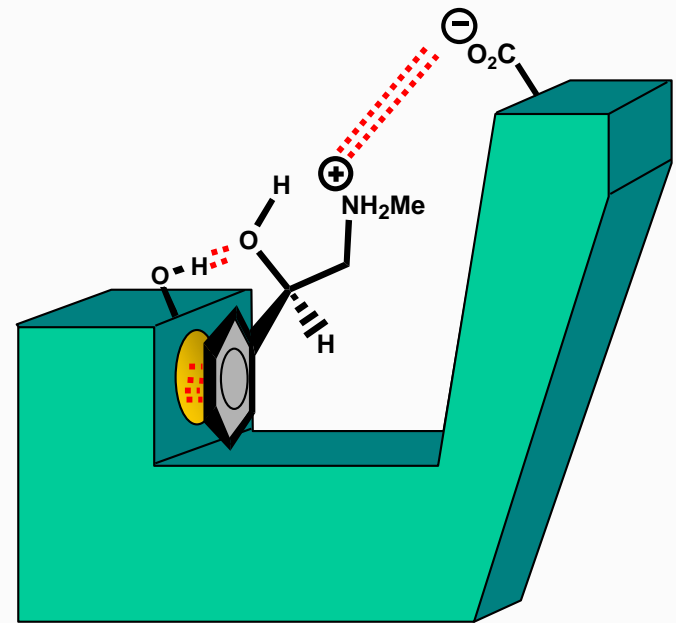
- Η υπερβολική απλοποίηση μπορεί να προκαλέσει μείωση της δραστικότητας και της εκλεκτικότητας
- Τα απλούστερα μόρια έχουν περισσότερες διαμορφώσεις
- Είναι πιο πιθανό να πραγματοποιηθεί αλληλεπίδραση με περισσότερες από μία θέσεις πρόσδεσης στον στόχο
- Μπορεί να προκληθεί αύξηση στις παρενέργειες

# 13.3.9 Εισαγωγή ακαμψίας





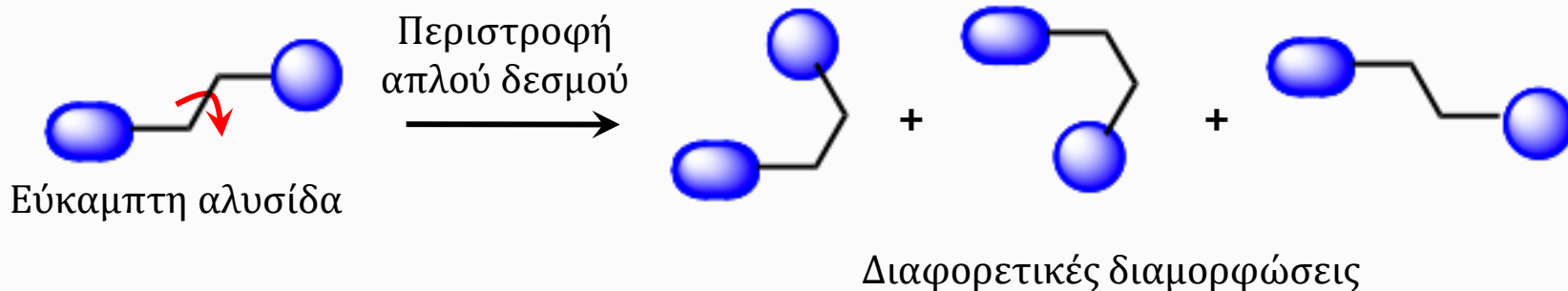
ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ 1



ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ 2

## Σημείωση

- Οι ενδογενείς ενώσεις-οδηγοί είναι συχνά απλές και εύκαμπτες
- Εφαρμόζουν σε αρκετούς στόχους λόγω των διαφορετικών ενεργών διαμορφώσεων
- Οδηγεί σε παρενέργειες



## Στρατηγική

- Ακαμπτοποίηση μορίου για τον περιορισμό των διαμορφώσεων – **διαμορφωτικός περιορισμός**
- Αύξηση δραστηριότητας – περισσότερες πιθανότητες να εμφανιστεί η επιθυμητή ενεργή διαμόρφωση
- Αύξηση εκλεκτικότητας – λιγότερες πιθανότητες για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργών διαμορφώσεων

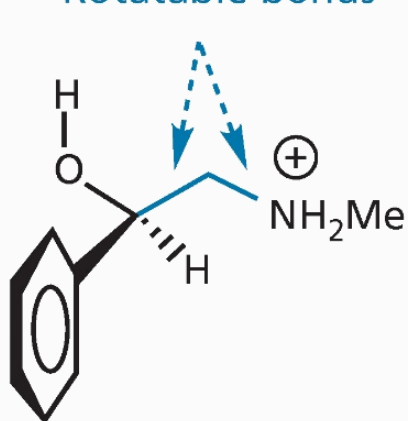
## Μειονέκτημα

- Το μόριο είναι πιο περίπλοκο και ενδέχεται να είναι πιο δύσκολο να συντεθεί

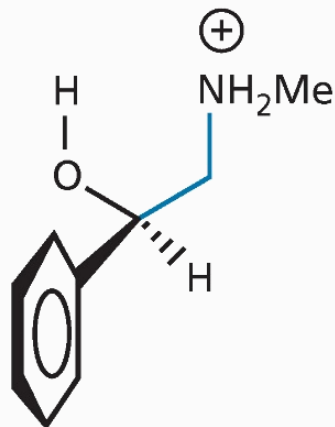
## Μέθοδοι – Εισαγωγή δακτυλίων

- Οι δεσμοί μεταξύ συστημάτων δακτυλίων είναι κλειδωμένοι και δεν περιστρέφονται ελεύθερα
- Έλεγχος των άκαμπτων δομών για να διαπιστωθεί ποια από αυτές έχει διατηρήσει την ενεργή διαμόρφωση

Rotatable bonds

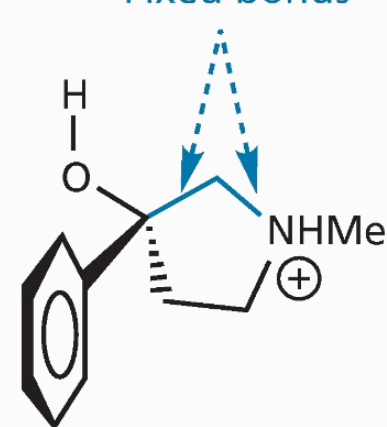


Flexible messenger  
in the active conformation

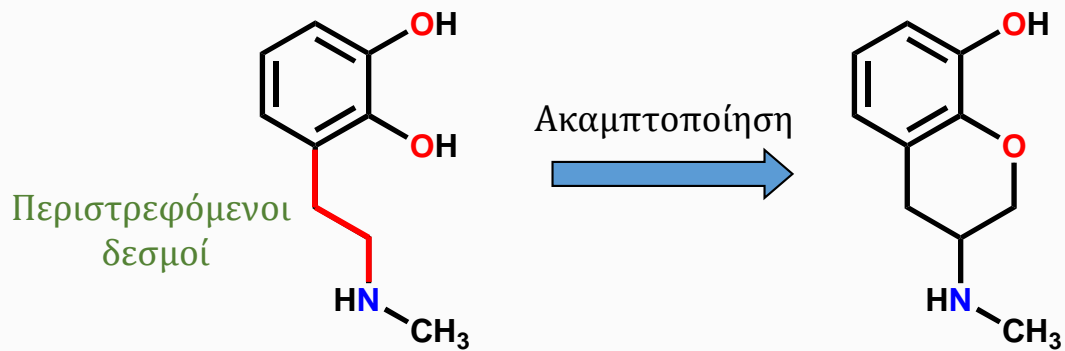
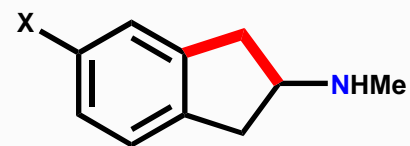
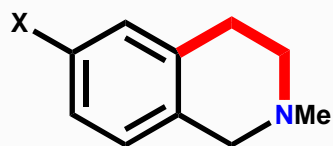
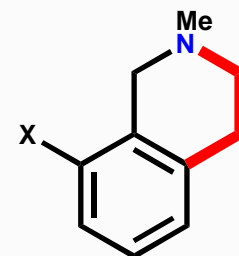
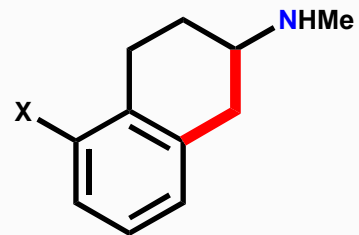
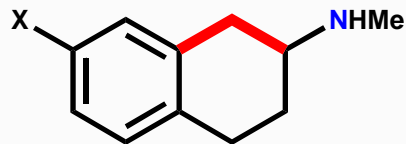
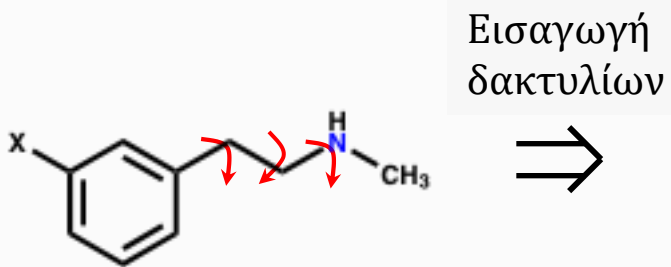


Flexible messenger  
in an inactive conformation

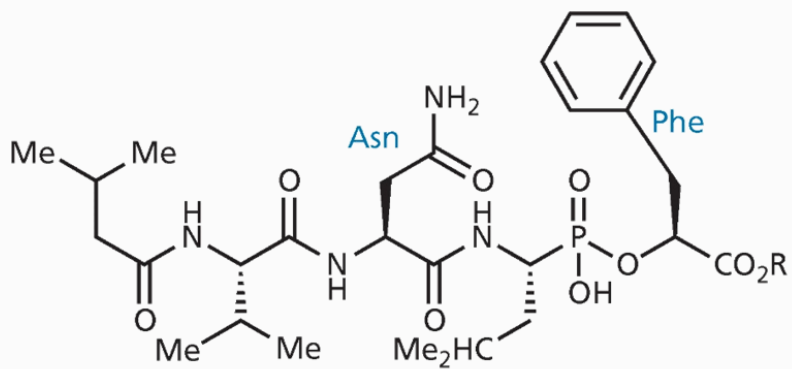
Fixed bonds



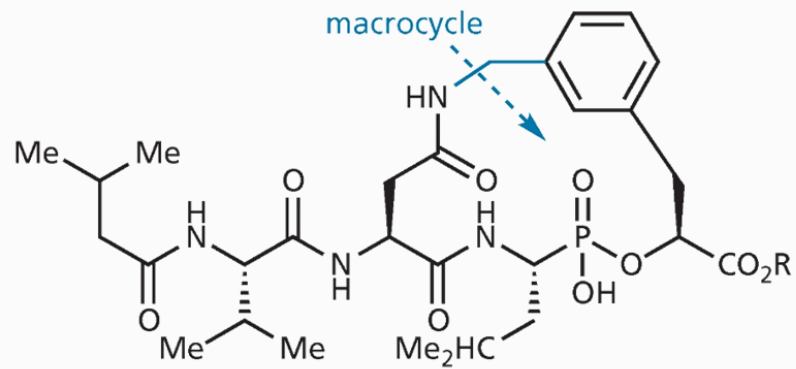
Rigid messenger held  
in the active conformation





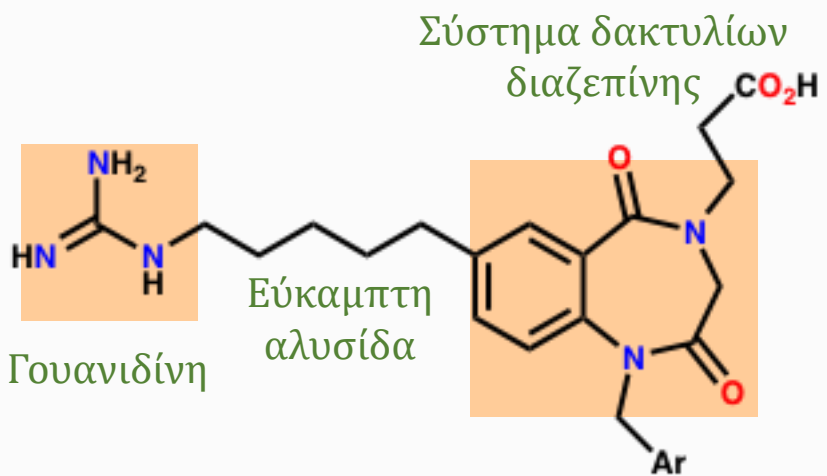


Acyclic pentapeptide ( $K_i$  42 nM)



Rigidified pentapeptide ( $K_i$  0.1 nM)

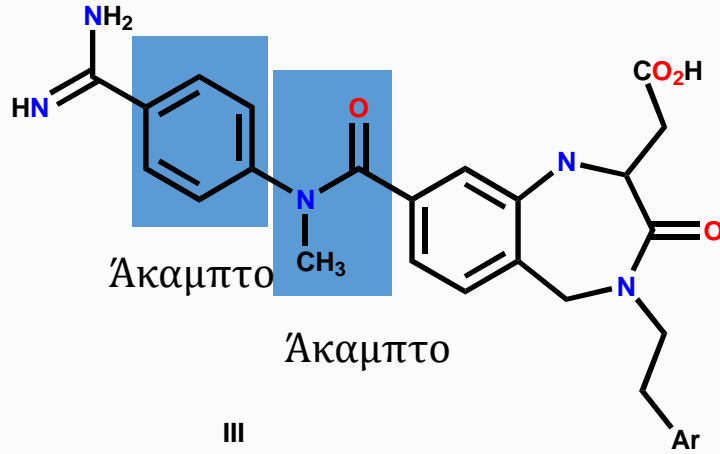
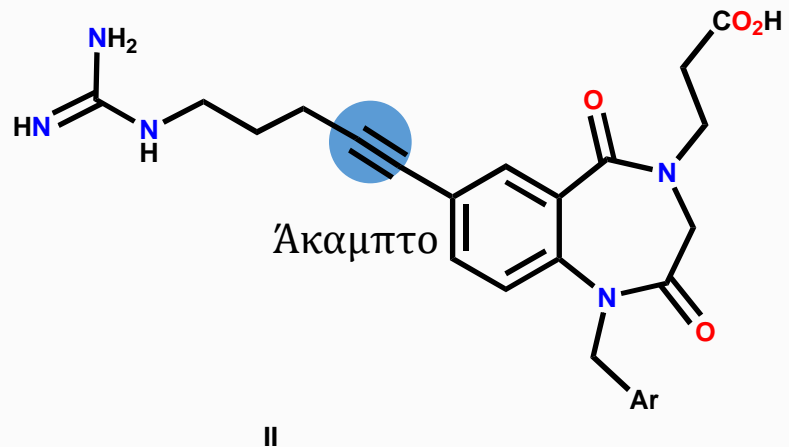
# Παράδειγμα – Αναστολείς αιμοπεταλίων

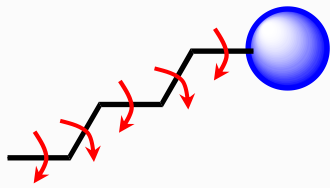


■ Σημαντικές ομάδες πρόσδεσης

Αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων

Ανάλογα

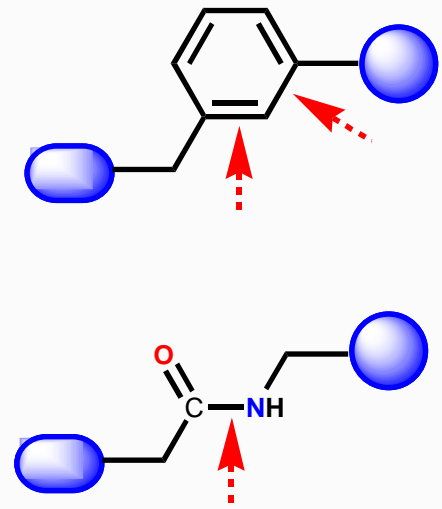
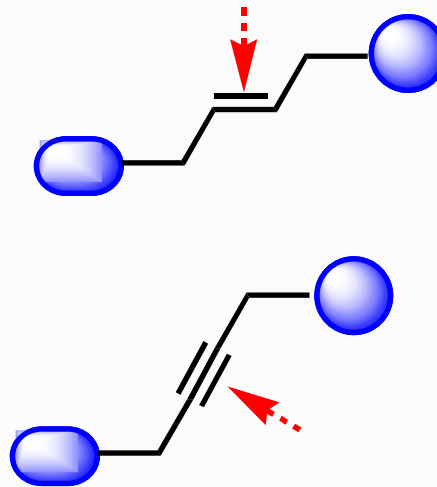




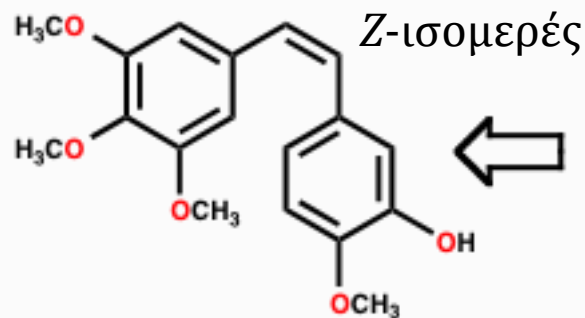
Εύκαμπτη  
αλυσίδα



«Κλειδωμένοι»  
δεσμοί

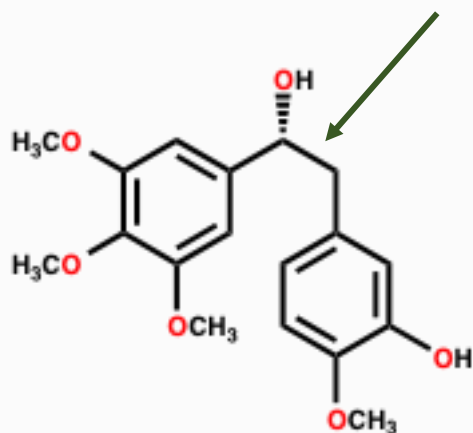


# Παράδειγμα - Κομπρεταστατίνη (αντικαρκινικό φάρμακο)

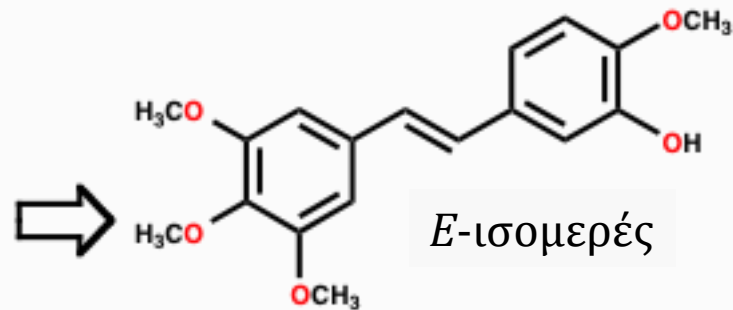


Κομπρεταστατίνη A-4  
Περισσότερο δραστικό

Περιστρεφόμενος δεσμός



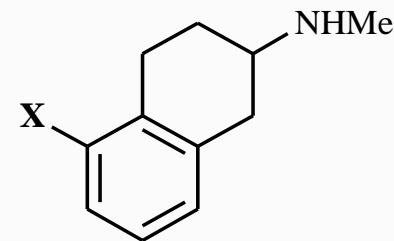
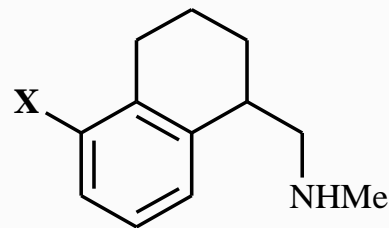
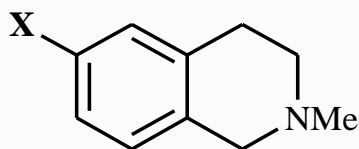
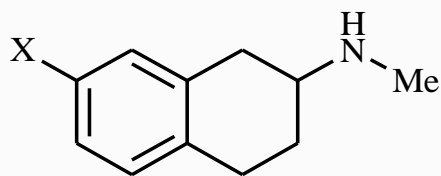
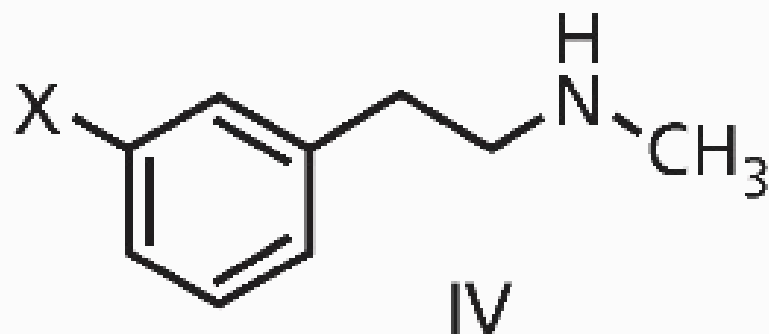
Κομπρεταστατίνη



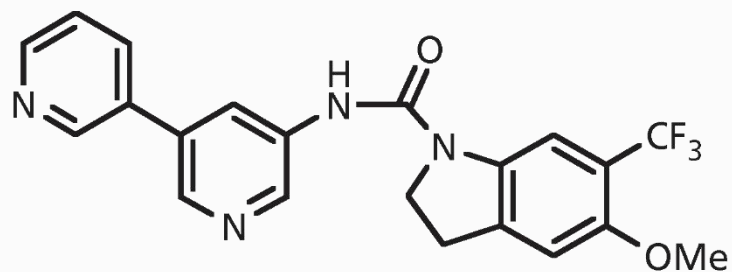
Λιγότερο δραστικό



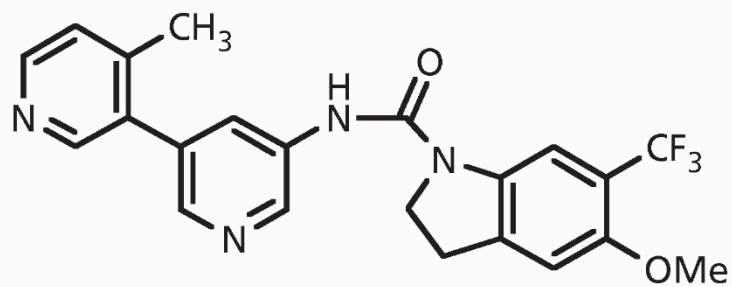
8. Πώς θα εισάγατε ακαμψία σε αυτήν την δομή;



10. Η δομή VII λόγω μεθυλίου έχει αυξημένη δραστηριότητα. Εξηγείστε

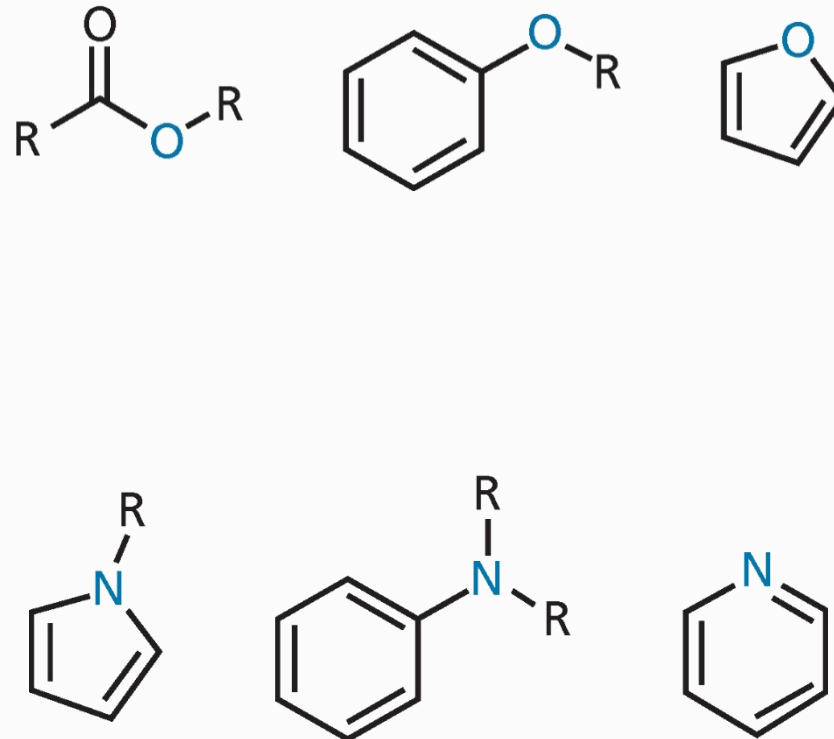


VII



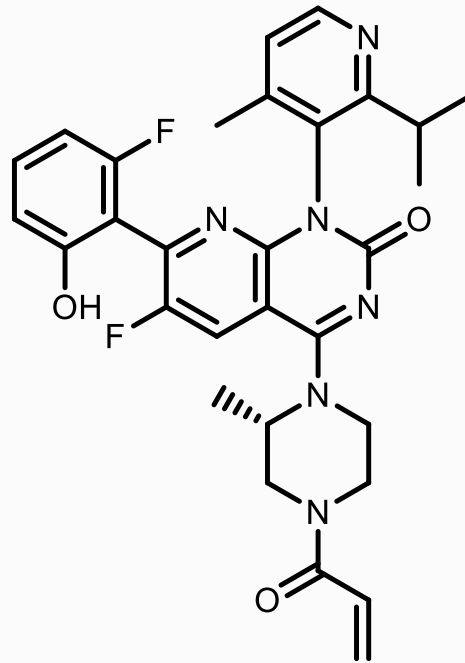
VIII

**14, 15.** Δείτε τα O και N. Πώς θα τα αξιολούσατε ως δέκτες δεσμών Η;



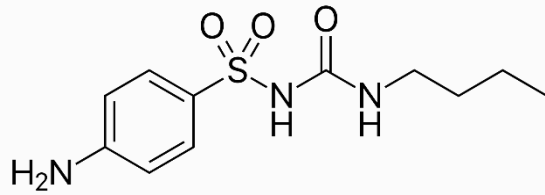


Αυτό είναι το Sotorasib, αναστολέας RAS. Μπορείτε να αναγνωρίσετε κάποια φαρμακοφόρα στοιχεία;

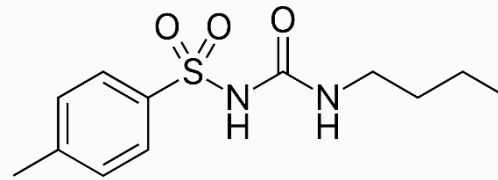


AMG 510

Το αντιβακτηριαδικό carbutamide βρέθηκε ότι έχει και αντιδιαβητική δράση. Το tolbutamide έχει μόνο αντιδιαβητική δράση. Εξηγείστε

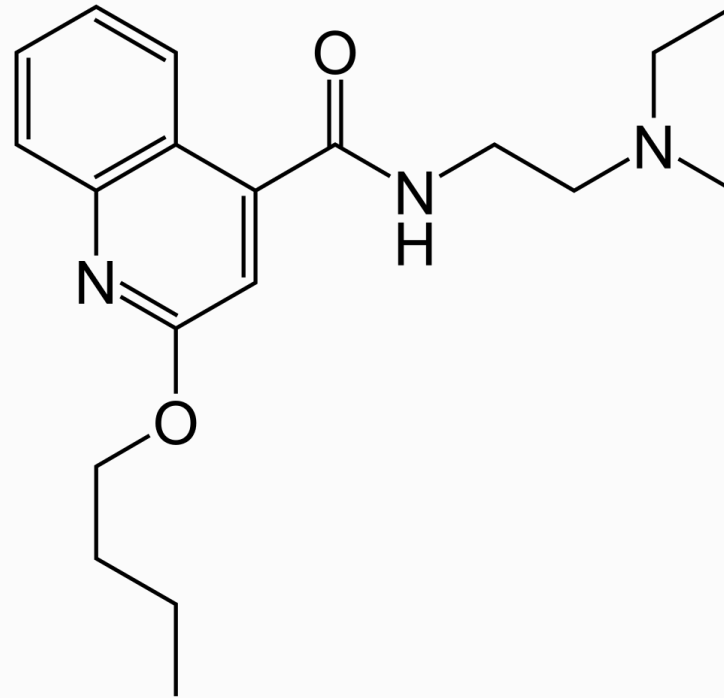


carbutamide



tolbutamide

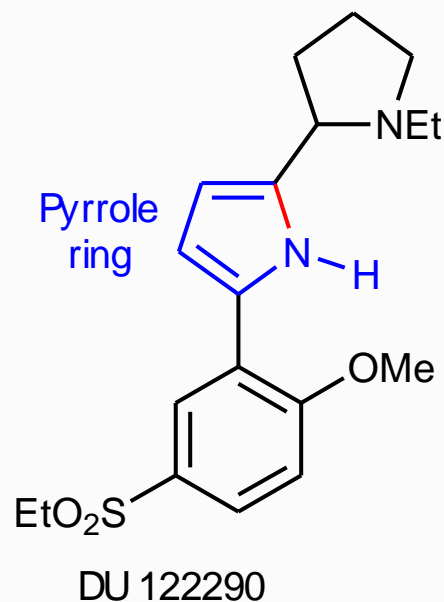
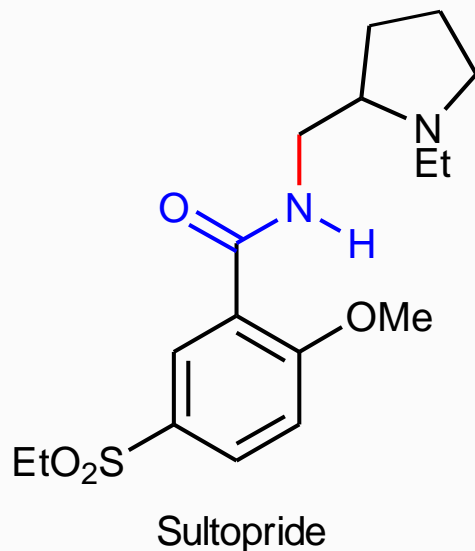
Η cinchocaine έχει αναισθητική δράση. Πείτε τις πιθανές αλληλεπιδράσεις των λειτουργικών ομάδων



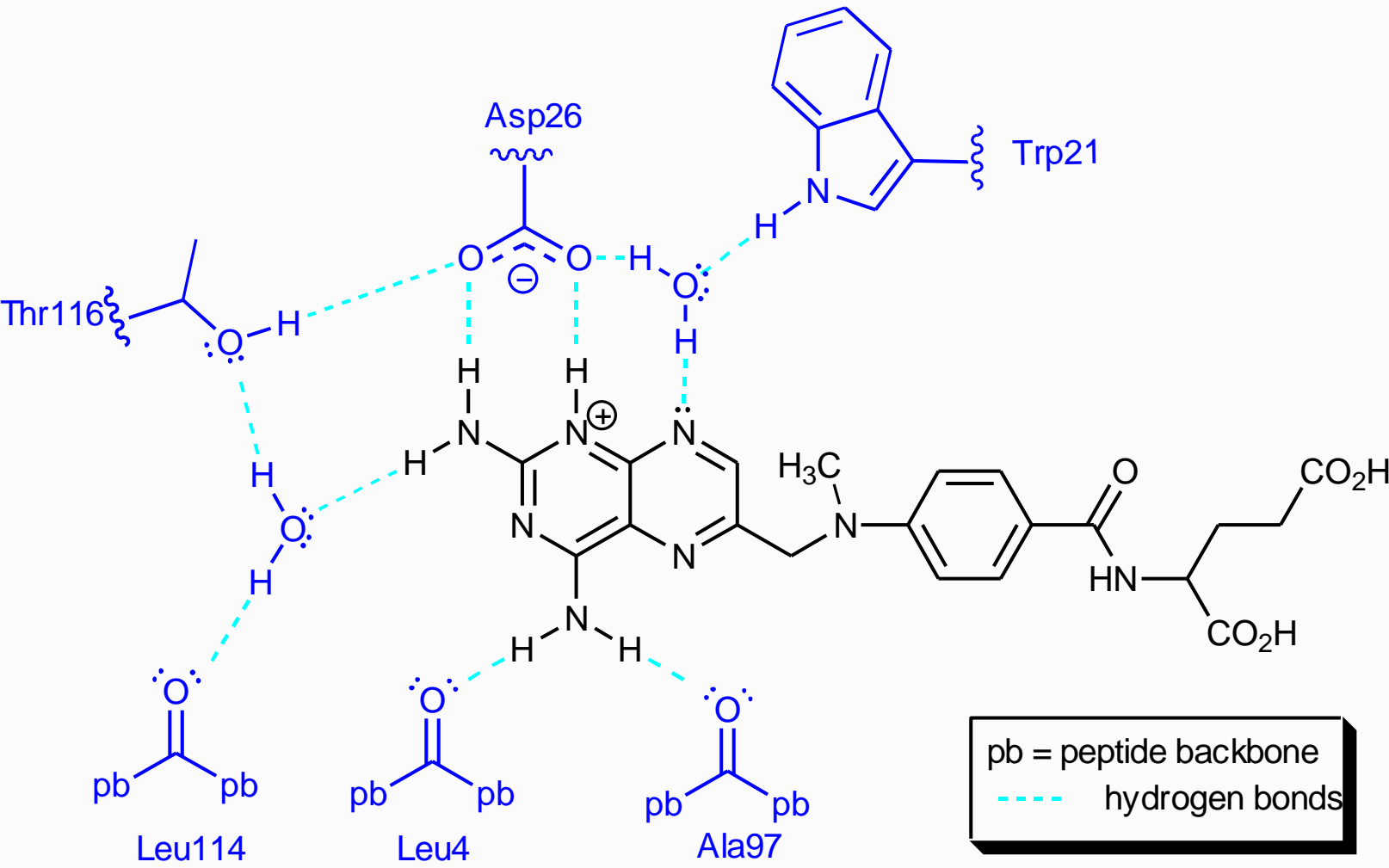
## Απαντήσεις

**1.** The pyrrole ring of DU 122290 serves to increase the rigidity of the side chain present in sultopride. The red coloured bond in sultopride is freely rotatable, but is locked within the pyrrole ring of DU 122290. This reduces the number of possible conformations that DU 122290 can adopt. If the active conformation is retained, it increases the chances of it being present when the drug enters the binding site. This leads to increased activity.

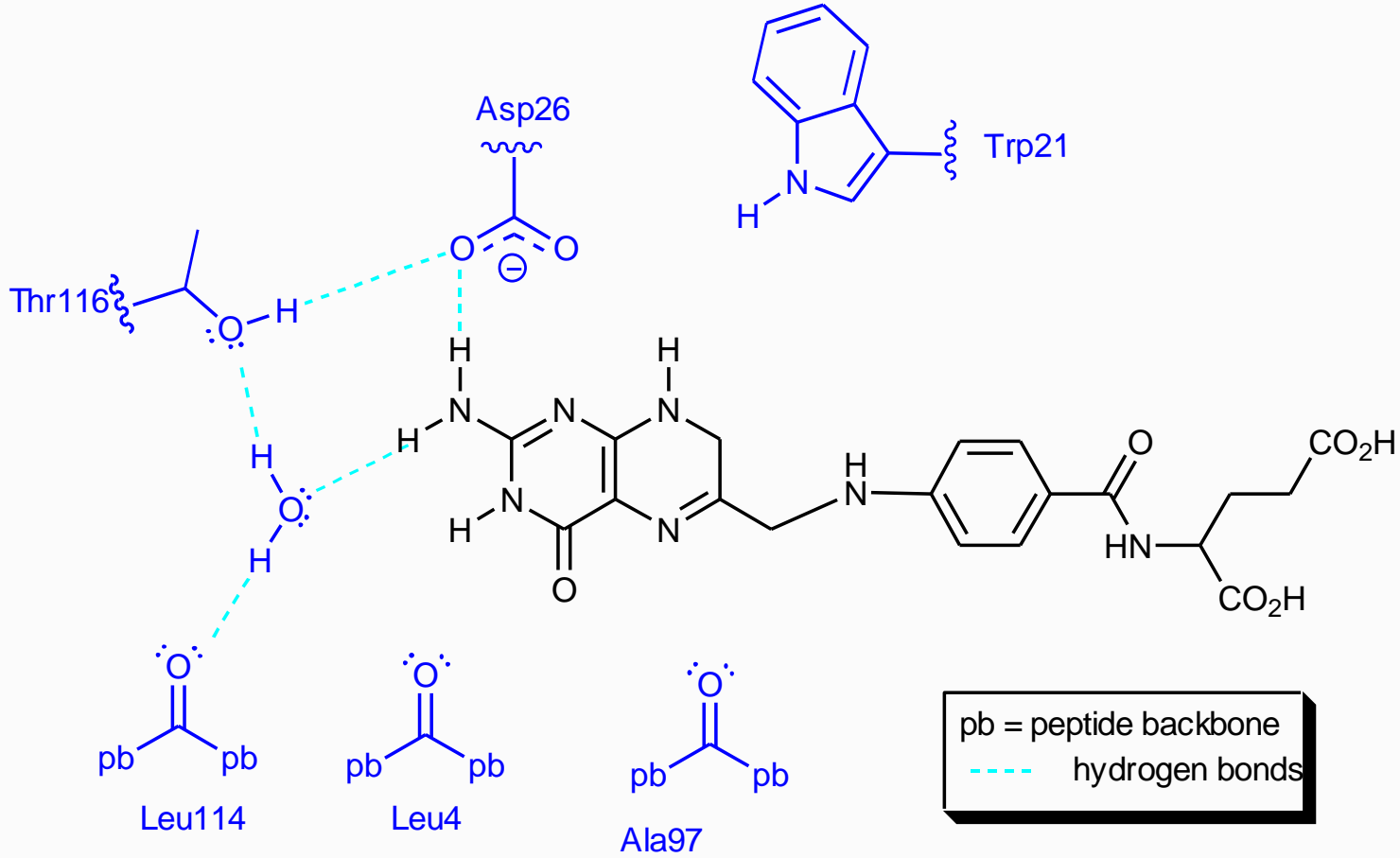
Moreover, some of the conformations that are now disallowed may be those which are adopted when sultopride binds to the D2-receptor. This would result in increased selectivity for the D3-receptor.



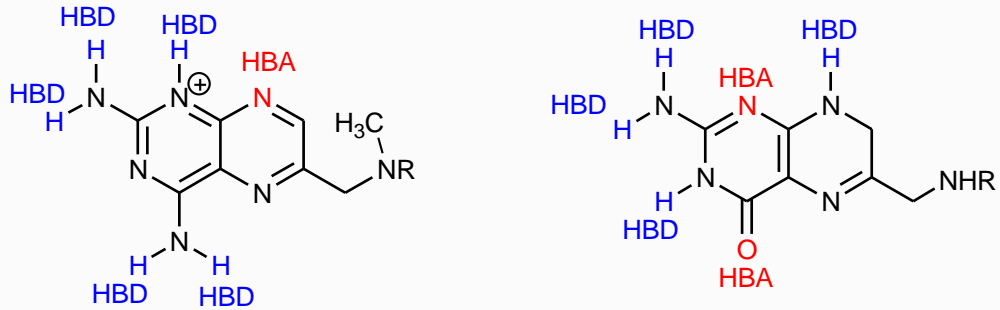
2. The binding interactions for methotrexate are shown below:



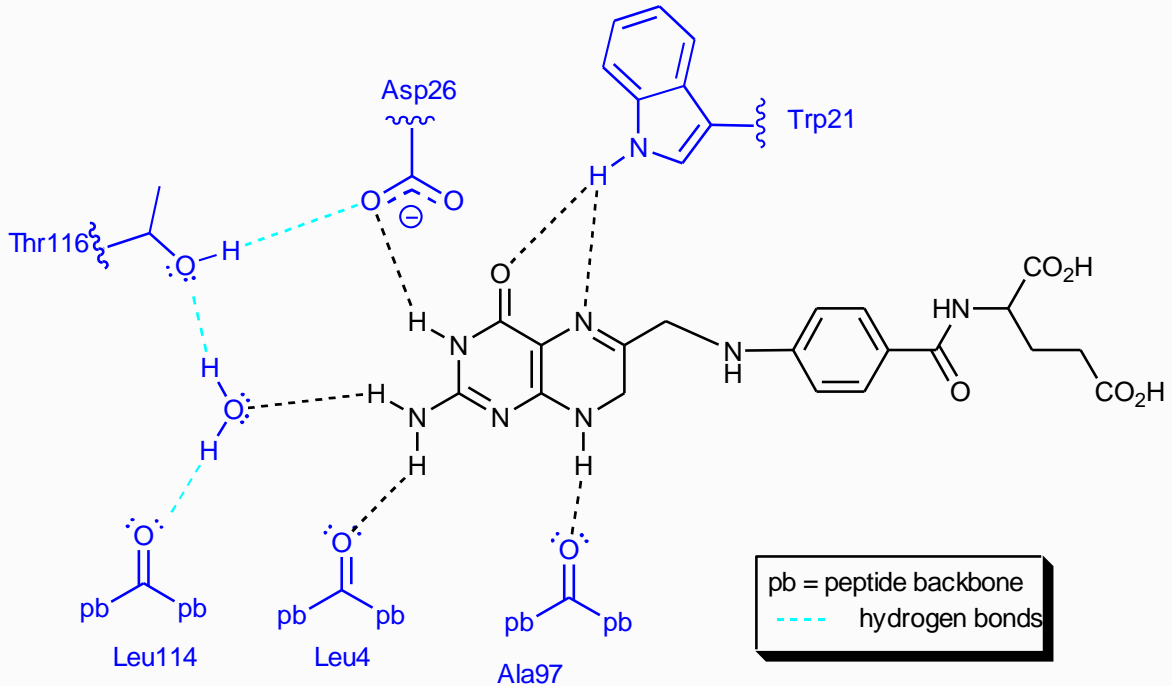
It is tempting to try and fit the natural substrate in the same manner. However, only the primary amino group interacting with Asp-26, Leu-114, and Thr-116 (via a bridging water) can form the same interactions.



Comparing the two structures, there are important differences in the nature of the hydrogen bonding groups present.



This suggests that different binding modes may be occurring here. For example, the binding mode shown below allows a greater number of interactions with the residues available in the binding site.

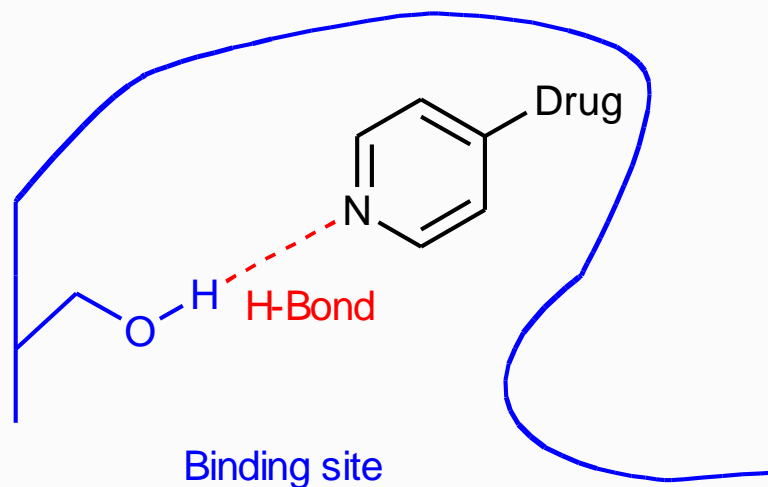


**3.** The results can be explained by proposing that the ester is acting as a prodrug. In the *in vivo* bioassays, the ester will be less polar than the carboxylic acid and so the prodrug will be able to cross the fatty cell membranes of the cells lining the gut wall. Once absorbed, esterases in the blood supply will hydrolyse the ester to reveal the carboxylic acid and generate the active drug. If the active drug is administered orally, the polar carboxylic acid hinders the drug crossing cell membranes and the drug fails to reach its target, accounting for the lack of activity.

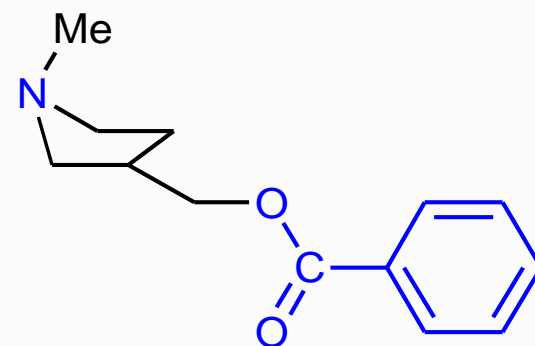
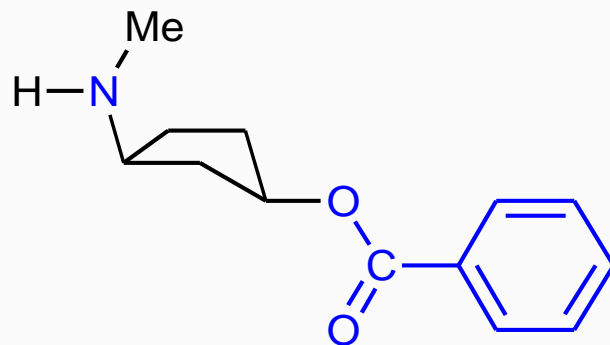
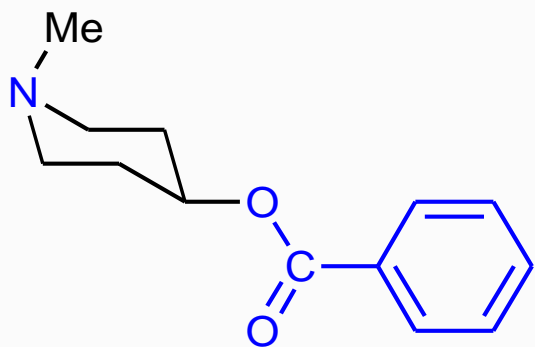
In the *in vitro* bioassay, the drug interacts directly with its target and is active, whereas the ester prodrug is inactive since the ester masks the important carboxylic acid group. There are no esterases present in the *in vitro* bioassay to hydrolyse the ester.



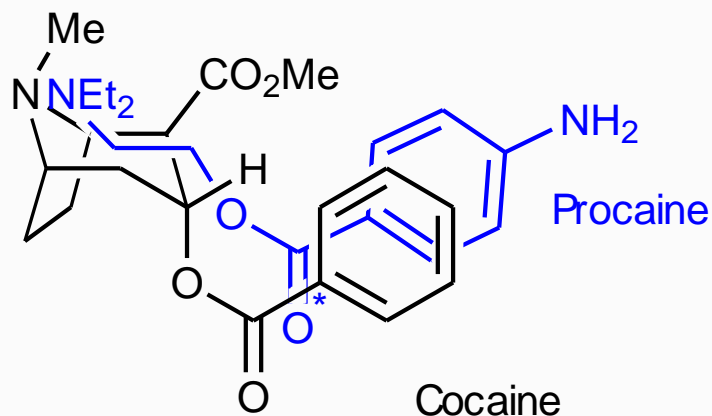
4. Structures I and II are similar in activity to the lead compound, which demonstrates that replacing the aromatic ring with a pyridine ring has no significant effect in itself. The aromatic and pyridine rings can both interact with a binding site by van der Waals interactions and/or  $\pi$ - $\pi$  interactions. The increased activity for structure III strongly suggests that there is an additional binding interaction taking place with the binding site, such as a hydrogen bond to a serine residue. The strategy used here is ring variation, but could also be described as extension since an extra binding interaction has been discovered.



5. There are several possibilities. The following are three examples, with the first of these being the most obvious. All the structures lack the methyl ester since this is not part of the pharmacophore.

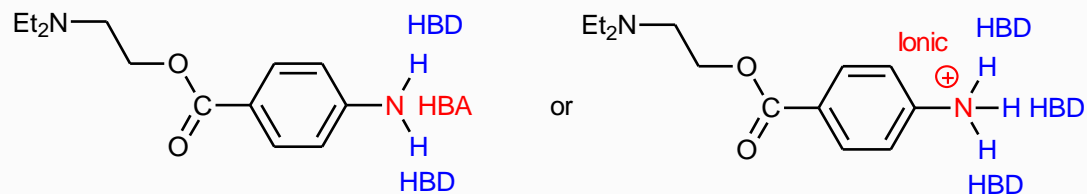


6. Cocaine is quite a rigid structure, whereas procaine has a flexible chain with several rotatable bonds. As a result, it can adopt several conformations, one of which positions the important functional groups (amine, ester and aromatic ring) in the same relative position as in cocaine. This can be seen in the overlay below, where the alkyl chain of procaine bisects the ring of cocaine to place the amine group in the same position as the amine group of cocaine.

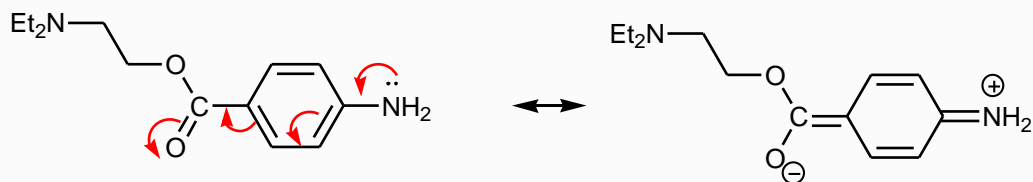


*This is an exercise which can be carried out using a molecular modelling programme such as Chem3D or Spartan.*

7. It could be interacting with an extra binding region in the binding site which is not used by cocaine. The interaction could be hydrogen bonding (HBD) and/or ionic bonding (if the amine is protonated). Note that the nitrogen of an aromatic amine is a poor HBA and is unlikely to be involved in a hydrogen bonding interaction.

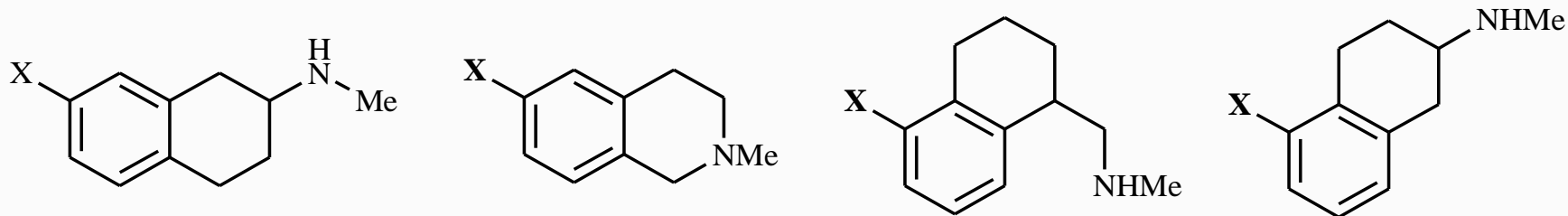


An alternative explanation is that the amine could have an electronic influence on the ester carbonyl group as shown below and increase its strength as a hydrogen bond acceptor.



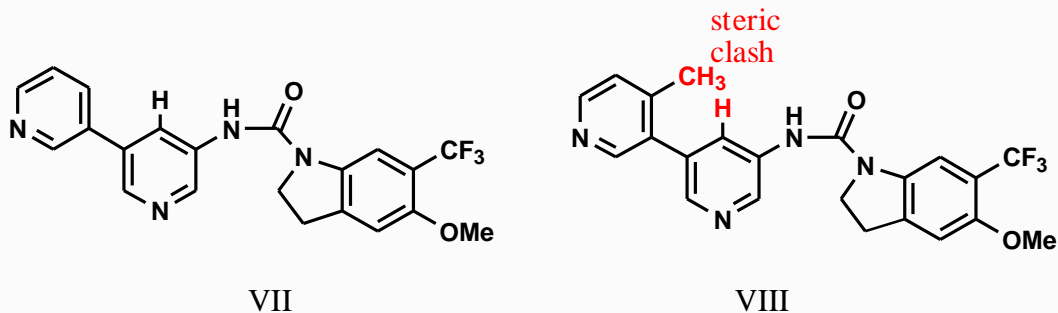
Finally, the aromatic amine might not have any binding role at all and is present to increase the water solubility of the drug.

8. The idea of rigidification is to restrict the number of possible conformations that a molecule can adopt whilst retaining the active conformation. This means that the molecule is more likely to be in its active conformation when it interacts with its target, resulting in greater activity. Restricting the number of conformations also reduces the chances of side effects if conformations recognised by different targets are prevented. In this example, an extra ring can be added to lock bonds in the side chain such that they can no longer rotate. The following are examples. Many more are possible with different ring sizes and positions.



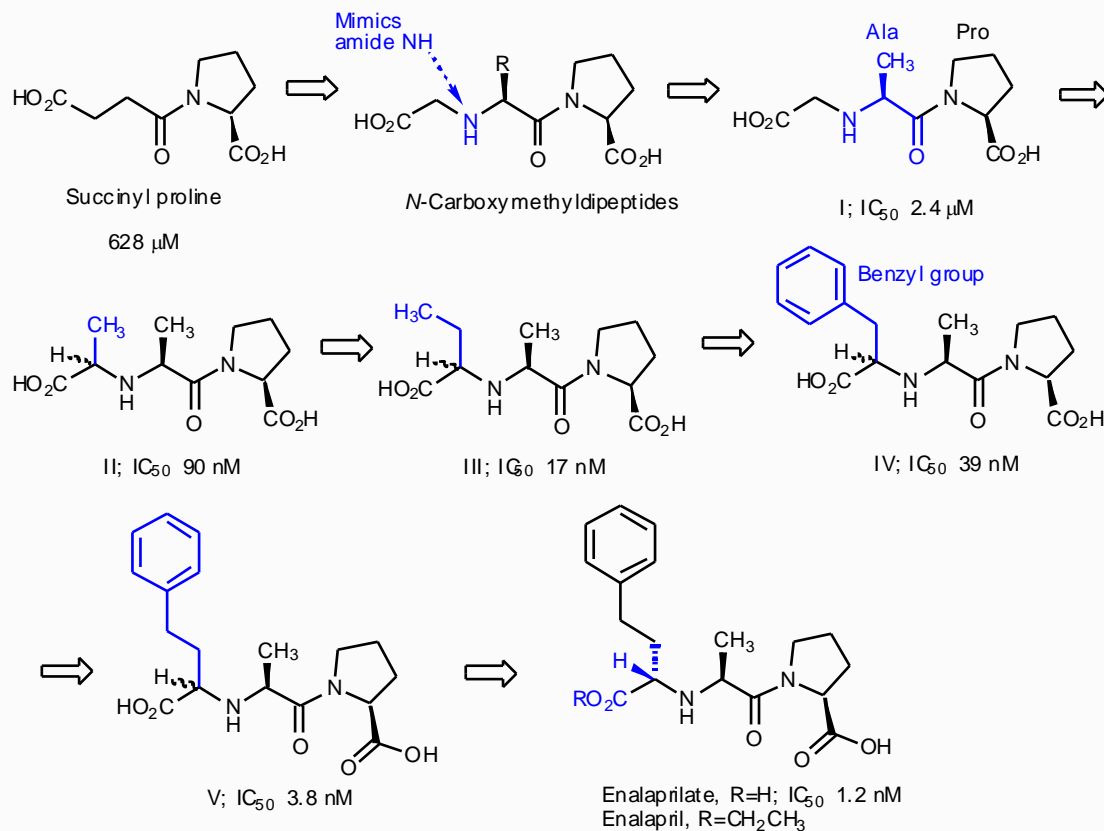
9. The strategy is rigidification. Inclusion of the alkene restricts the number of conformations in each analogue since rotation is not allowed round the double bond. The differences in activity between structures V and VI can be explained by proposing that the active conformation has been retained in structure V, but not in structure VI. Structure V would have greater activity than the lead compound since there is more chance of the active conformation being present when the drug reaches the binding site. Structure VI might be expected to have no activity if the active conformation is disallowed. However, some activity may still be present if the molecule can fit the binding site in a different, but less efficient binding mode.

**10.** The methyl group in structure VIII is acting as a conformational blocker. It prevents the two pyridine rings becoming coplanar due to a bad steric interaction with a proton on the other ring.



If the activity increases, it suggests that the rings are not coplanar in the active conformation. Preventing the coplanar conformation increases the chances of the molecule being in the active conformation and increases activity (see also web article 5).

11. The design process leading to enalaprilate includes the structures shown below (Case study 2).



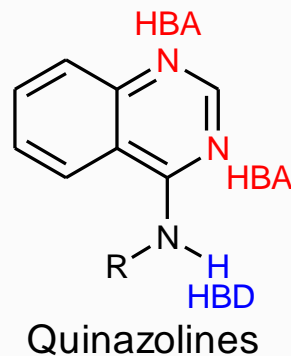
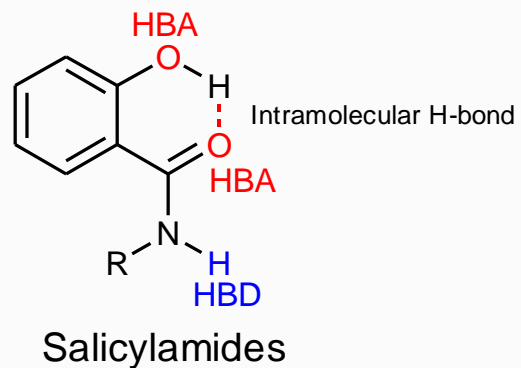
The lead compound is succinyl proline.

*N*-Carboxymethyldipeptides contain an NH group that can participate in hydrogen bonding and so this would be an example of an extension strategy where an extra functional group has been added to obtain an additional binding interaction.

Structure I has a methyl side chain. This could be viewed as substituent variation as various R groups were tried out with the *N*-carboxymethyldipeptides. However, it could also be viewed



**12.** Quinazolines could act as bio-isosteres for the salicylamides as they contain groups that are capable of matching the two HBAs and HBD required. Moreover, an intramolecular hydrogen bond is possible in salicylamides which would lock the phenol and amide substituents in the positions shown below – an example of rigidification. The quinazolines have a similar spatial arrangement of the key binding groups.



**13.** The analogue (X=O) lacks the hydrogen-bonding interaction that is present for structure IX, which explains the drop in binding affinity.

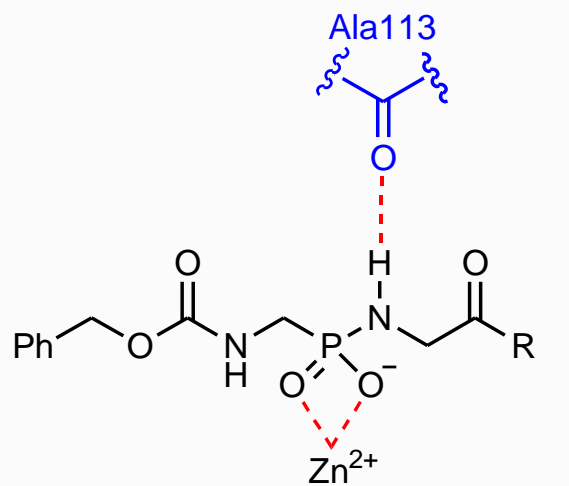
The analogue (X=CH<sub>2</sub>) also lacks this hydrogen-bonding interaction and so one might expect a similar drop in binding affinity for this structure. However, the binding affinity is roughly the same as for structure IX. This can be explained by considering desolvation energies. The NH group in structure IX is polar and is likely to be solvated before the inhibitor enters the active site, and so energy is required to remove that water of solvation before the group can form a hydrogen bond with the active site.

For the analogue (X=CH<sub>2</sub>), the methylene group is hydrophobic and will not be solvated. Therefore, there is no energy penalty involved in removing water of solvation.

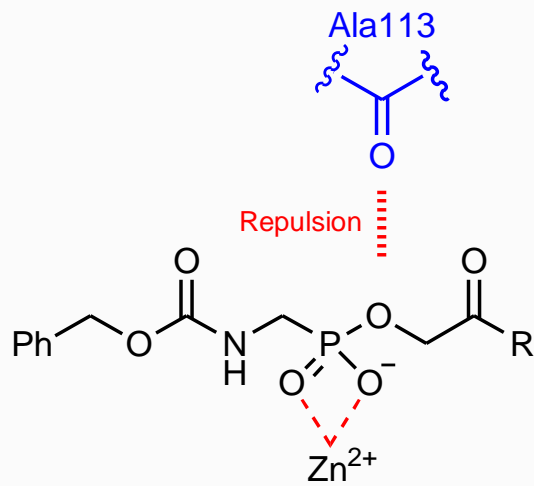
The overall binding affinity for a ligand will depend on:

- a) the strength of favourable binding interactions achieved between the inhibitor and the active site;
- b) the energy expended in removing any water of solvation. This would be detrimental to binding affinity.

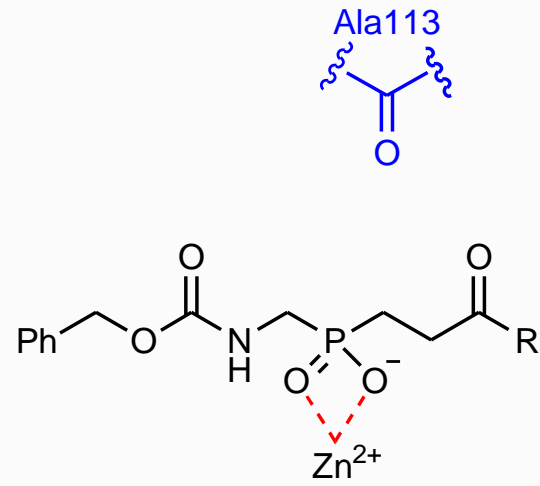
The fact that the analogue (X=CH<sub>2</sub>) has a similar binding affinity to structure IX implies that the beneficial binding energy obtained from the extra hydrogen bond in structure IX is counterbalanced by the energy penalty required to remove water of solvation from around that group.



Structure IX (X=NH)



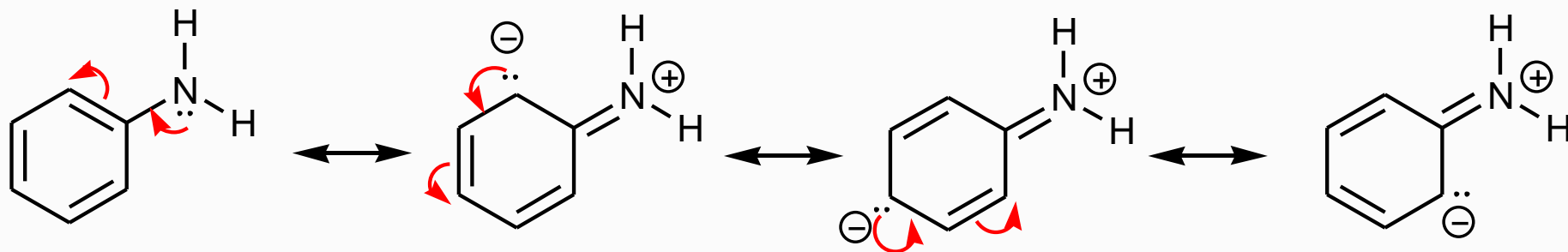
X=O



X=CH<sub>2</sub>

**14.** In all these cases, the oxygen atom is next to an  $sp^2$  centre. Therefore, it is possible for a lone pair of electrons on the oxygen atom to interact with the neighbouring  $\pi$  system through resonance. As a result, it is less available to act as a hydrogen bond acceptor. Therefore, one would expect these oxygen atoms to act as weak hydrogen bond acceptors.

**15.** The first structure contains a pyrrole ring. Here, the nitrogen's lone pair of electrons are part of an aromatic sextet. Therefore, the nitrogen will be a very poor hydrogen bond acceptor. The second structure is an aromatic amine or aniline. In this case, the nitrogen's lone pair of electrons can interact with the aromatic system, and one can draw several resonance structures as shown below. Therefore, one would expect this nitrogen to be a poor hydrogen bond acceptor.

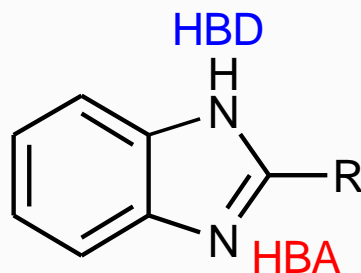


The third structure is a pyridine structure. Here, the nitrogen's lone pair of electrons is not part of an aromatic sextet and is unable to interact with a neighbouring  $\pi$  system through resonance. Therefore, the nitrogen acts as a good hydrogen bond acceptor.

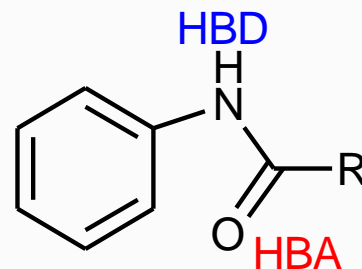
**16.** The benzimidazole ring mimics the HBD and HBA of the phenyl amide group. Binding affinity might be enhanced because of rigidification where the HBD and HBA are now locked within a ring system. In other words, bond rotation is no longer present between the aromatic ring and the amide group. If the position of the HBD and HBA within the ring system is correct for binding, then binding affinity should be enhanced because;

a) the structure is locked in the active conformation and

b) there is less of an entropic penalty involved in the structure adopting a specific conformation for binding.



Benzimidazole



N-Phenyl amide