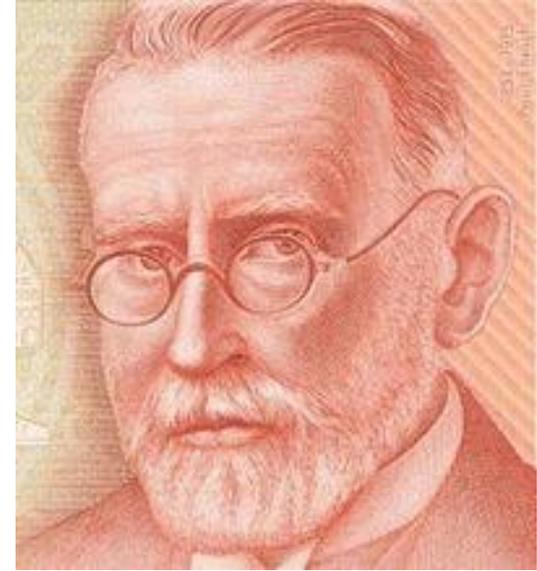


# **Farmacoforo, SARs e Bioisosteria**

# Definizione di Farmacoforo

*«La più piccola unità strutturale di un farmaco, costituita da un insieme di gruppi funzionali disposti opportunamente nelle tre dimensioni spaziali che, interagendo specificatamente con un recettore, è responsabile dell'attività biologica.»*



Paul Ehrlich

**La conoscenza della struttura tridimensionale del farmacoforo è indispensabile per una progettazione razionale dei farmaci**

# Caratterizzazione del Farmacoforo

- Per caratterizzare un modello farmacoforico è necessaria la preventiva scoperta di un gruppo di molecole che si legano ad un determinato target modificandone la funzionalità biologica
- La scoperta di queste molecole può essere attuata attraverso diversi approcci:
  - Screening di prodotti naturali
  - Screening casuale di prodotti di sintesi
  - Progettazione razionale
  - Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali

# Screening di Prodotti Naturali

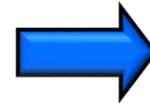
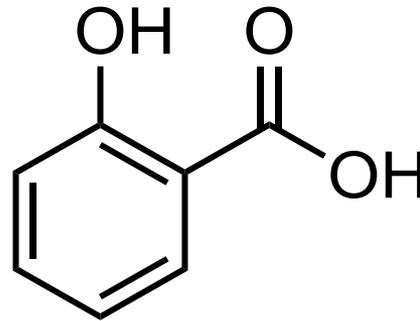
Fino alla fine del XIX secolo lo sviluppo di nuove entità chimiche per scopi medicinali era principalmente assicurato dallo studio di composti naturali



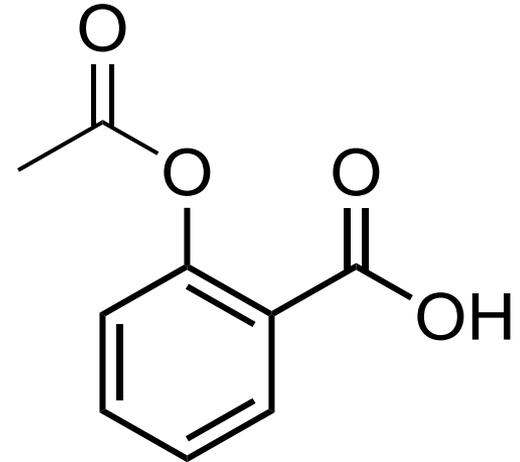
*Salix alba*



Acido salicilico



Acido acetilsalicilico

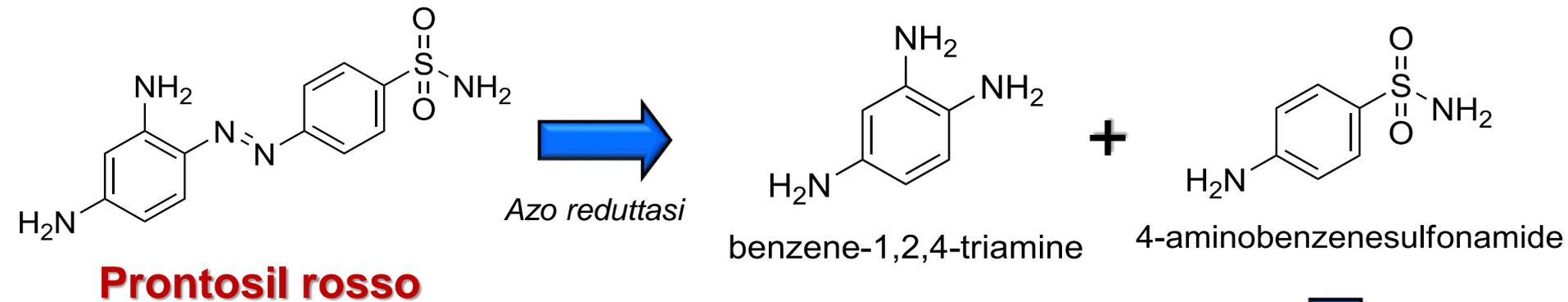


Bayer

**FANS**

# Screening casuale di prodotti di sintesi

- La scoperta di un composto dotato di attività biologica è assicurata da test farmacologici di migliaia di composti organici assieme ai loro intermedi di sintesi



Inibitore della *diidropteroato sintetasi*  
(biosintesi dei derivati dell'Acido  
Folico, .....DNA)

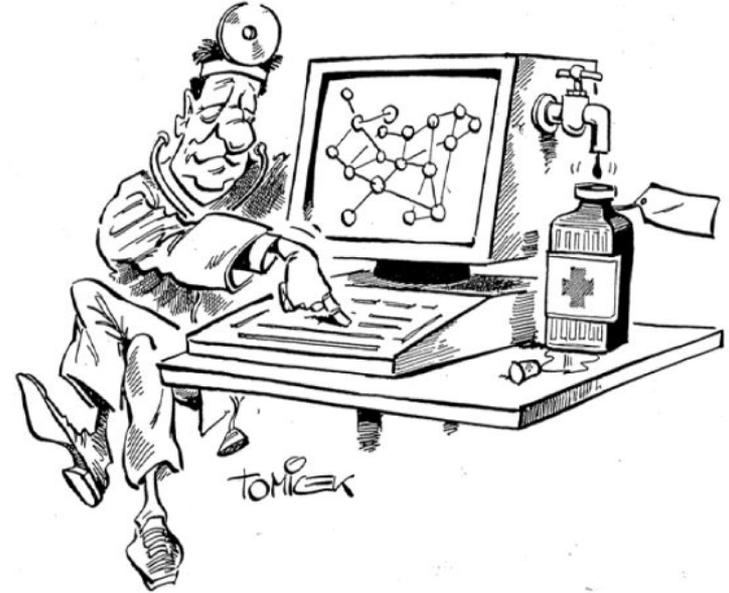
# Screening casuale di prodotti di sintesi

- L'evoluzione di questo approccio è rappresentato dall'**HTS** (High Throughput Screening) screening ad alte prestazioni
- Si possono saggiare migliaia di composti attraverso sistemi robotizzati controllati da un computer



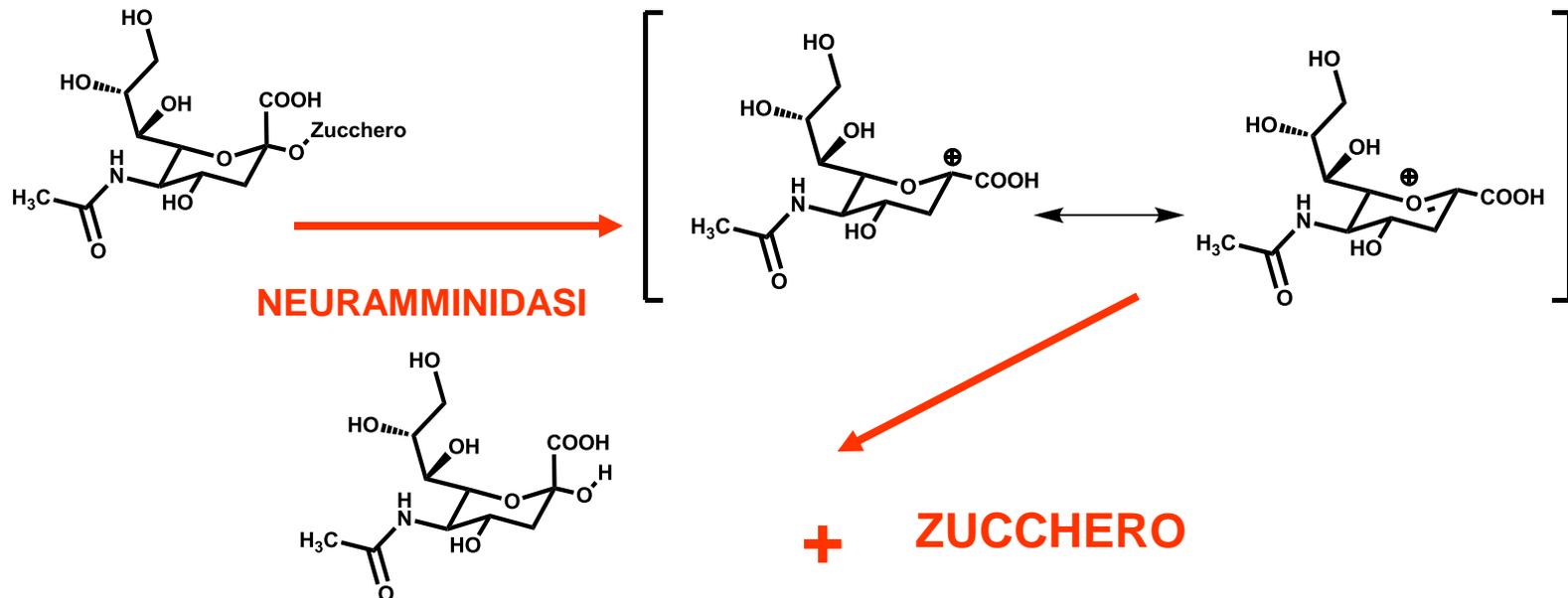
# Progettazione Razionale

- Attraverso il Rational Drug Design sono progettate in maniera razionale nuove entità chimiche dotate di un'attività biologica
- Tali tecniche si avvalgono dell'uso di calcolatori
- Si dividono in metodi:
  - **Ligand Based**
  - **Receptor Based**



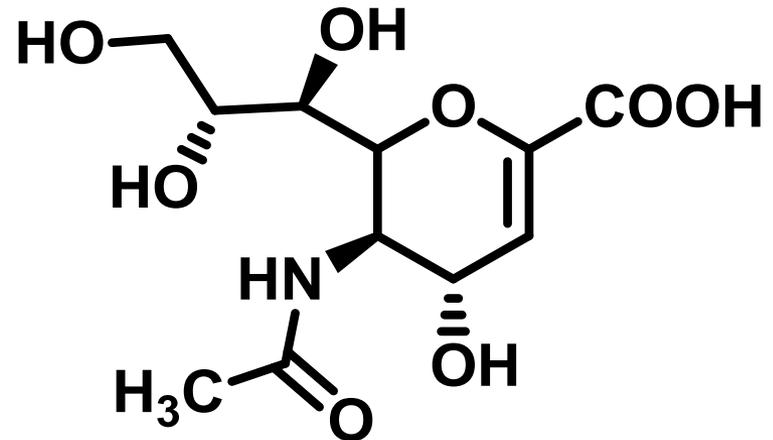
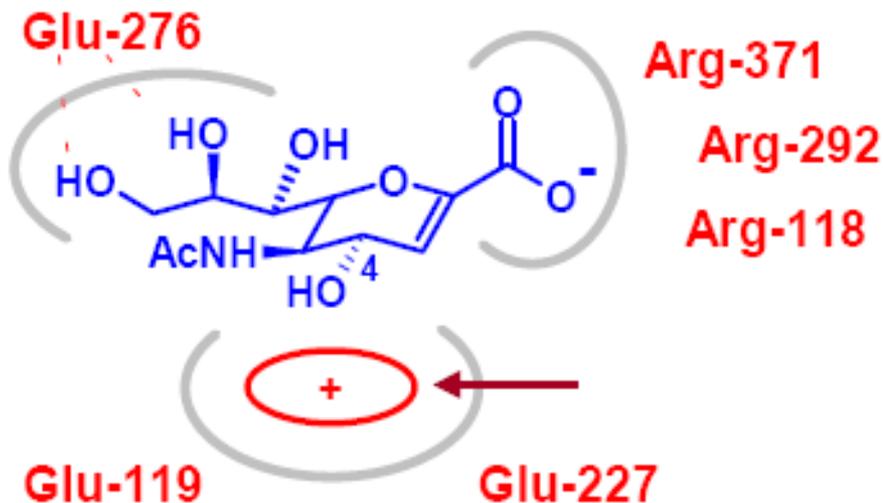
# Progettazione Razionale

- La **neuraminidasi (NA)** è un enzima di membrana dei virus dell'influenza A e B coinvolto nella rottura catalitica dei legami glicosidici tra un acido sialico e lo zucchero adiacente
- L'idrolisi dei legami dell'acido sialico facilita la diffusione dei virus e, come risultato, aumenta la capacità infettiva e la patogenicità del virus
- In assenza di questa rottura, si avrà aggregazione virale e legame all'emagglutinina impedendo così il diffondersi dell'infezione

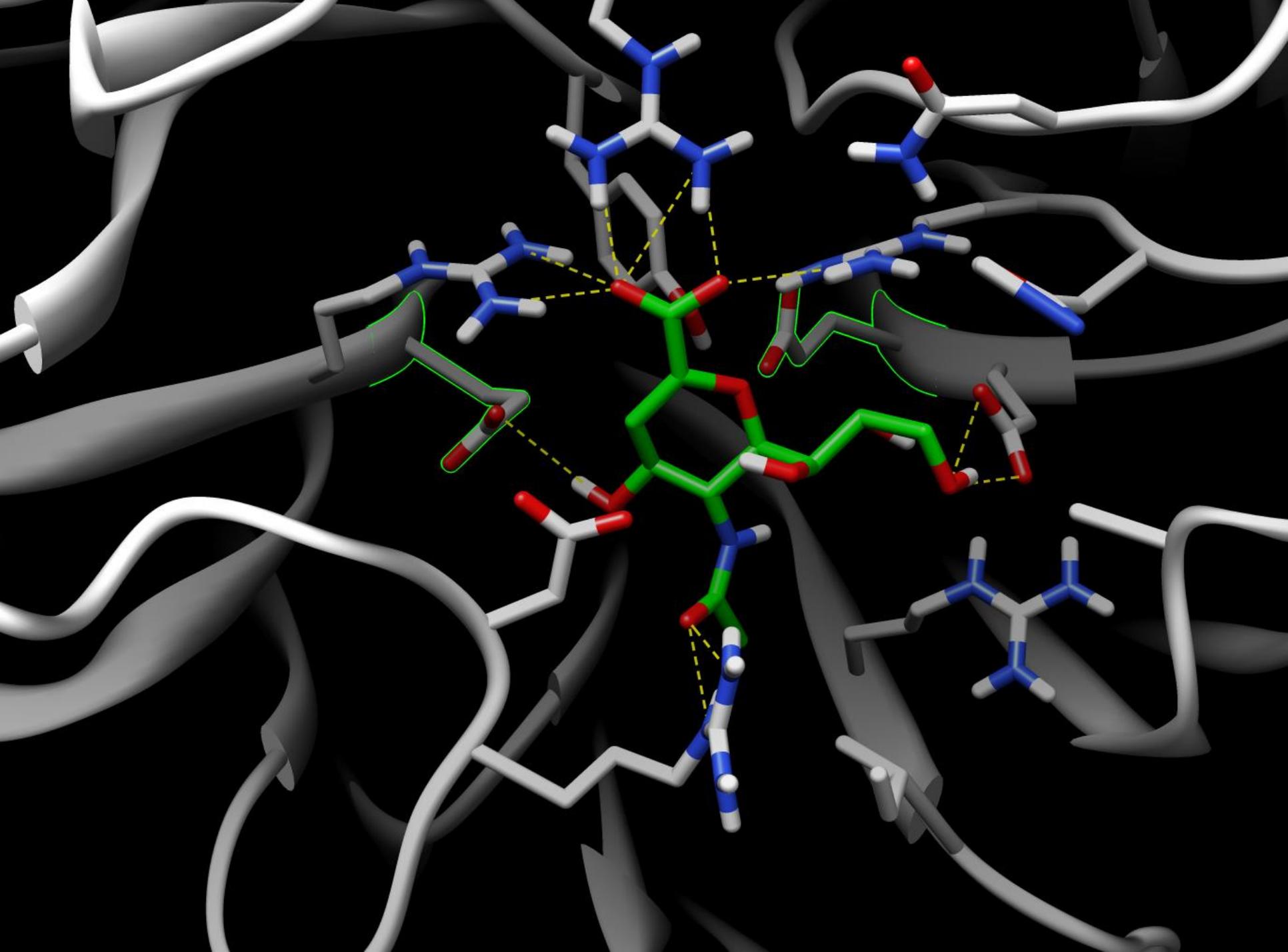


# Progettazione Razionale

- Gli **inibitori delle NA** sono tutti **analoghi dell'acido sialico** o più precisamente dello stato di transizione della reazione vista prima
- Il **DANA** è stato il primo inibitore delle NA

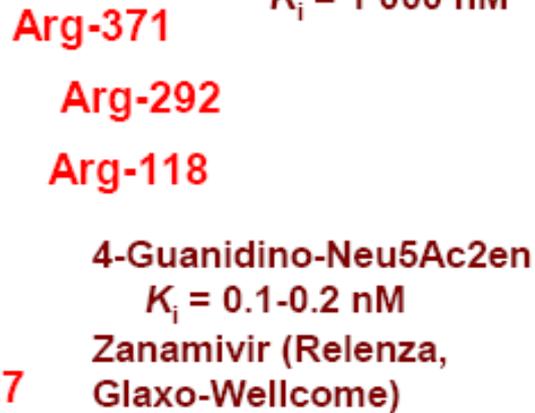
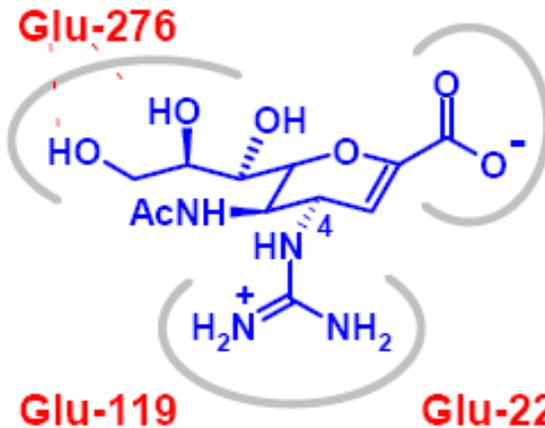
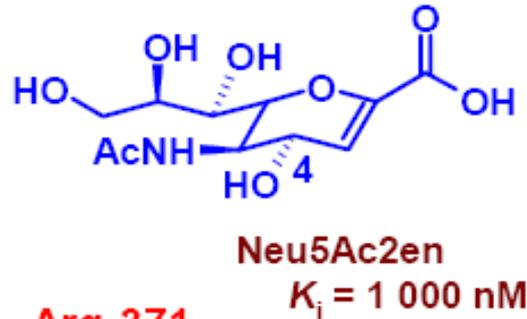


X-Ray: vicinanza di un OH a due residui carichi negativamente

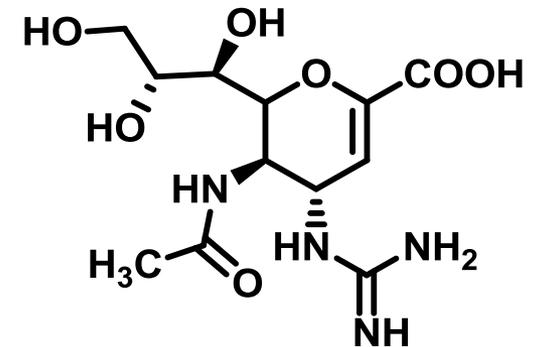


# Progettazione Razionale

## Design of Neuraminidase Inhibitors



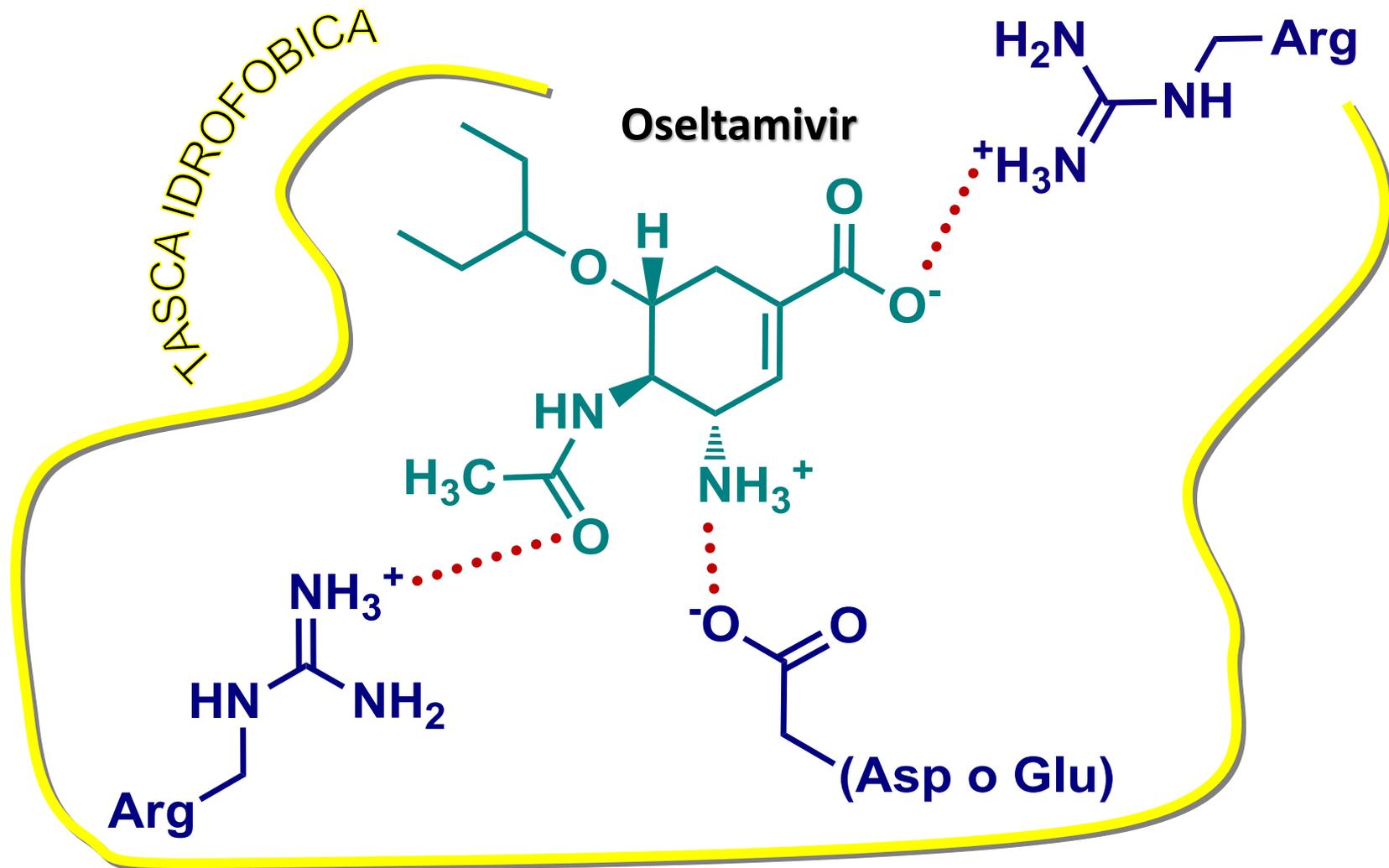
## Zanamivir

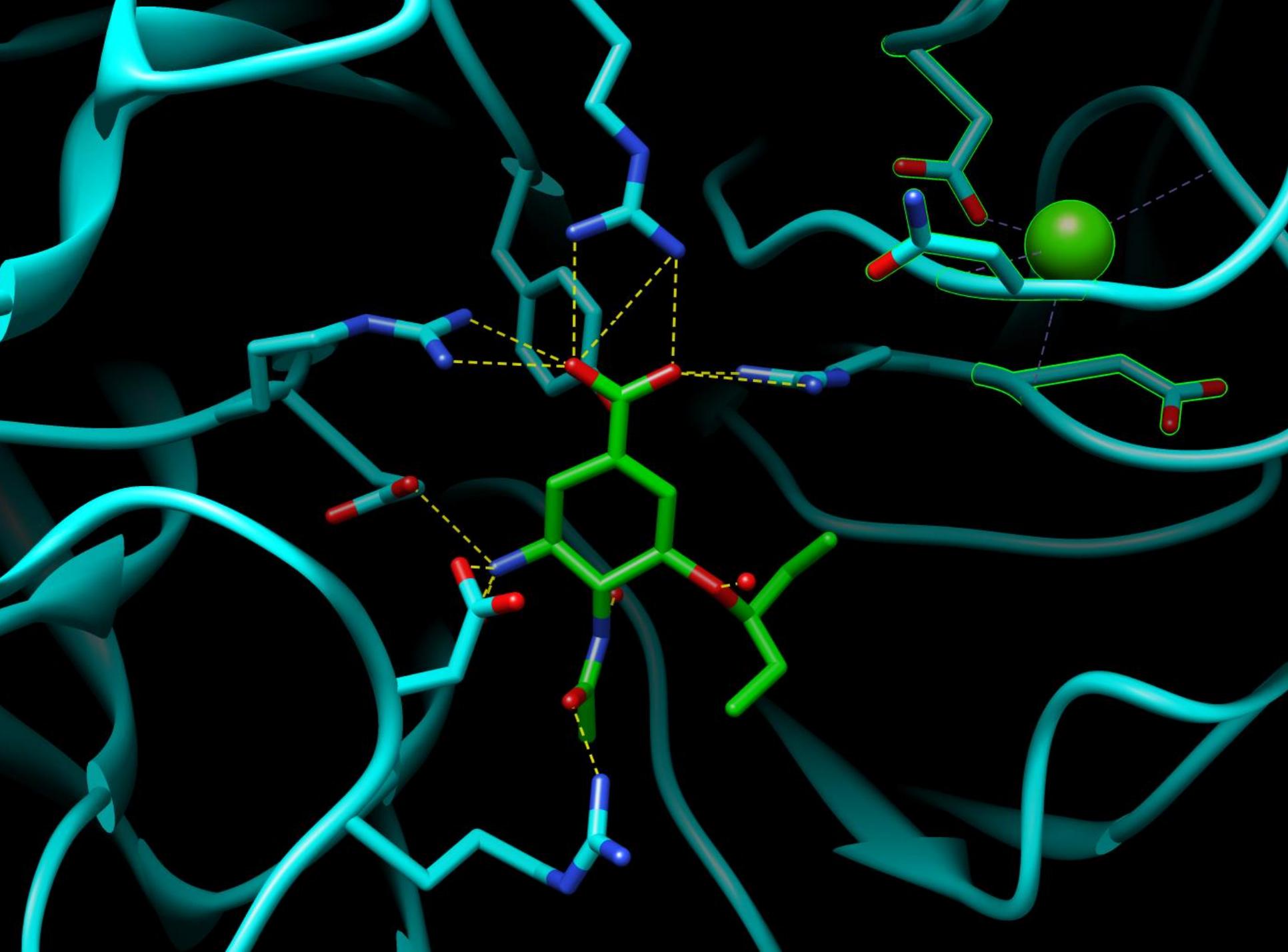


Studi cristallografici hanno dimostrato anche che in corrispondenza del C-6 esiste una tasca idrofobica. La migliore attività si ottiene quando il C-6 viene sostituito con una catena 3-pentilossilica → **oseltamivir**



# Progettazione Razionale





# Progettazione Razionale: il target non è stato cristallizzato

## Agenti antiforfora, beta-CA da *Malassezia globosa* (MgCA)

```

Target
2w3n.1.A
                10      20      30
                MLPISEVVVDSLLDRNASWSKDFITHQPDLA
FHAEPKLEIDMDLGHSAVA---QKFKEIREVLEGNRYWARKVTSEEPEFM
                30      40      50
                :  ::  *  *::  :  :::

Target
2w3n.1.A
                40      50      60      70      80
CALREGQHPKVFVWIGQSDSRVPEVSVVCNARPGELFVLRNVANQFHLHDDS
AEQVKGQAPNFWLWIGCADSRVPEVTIMARKPGDVFVQRNVANQFKPEDDS
                60      70      80      90      100
** * : :****:***** : :***:** ***** ***

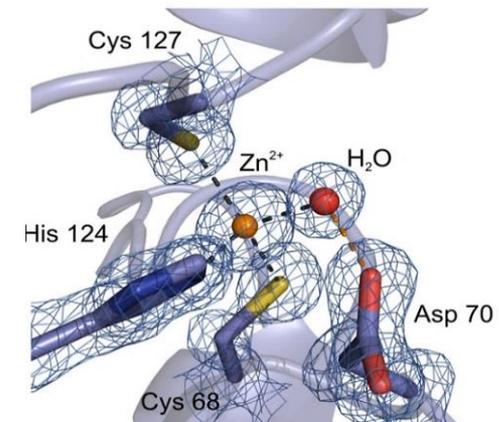
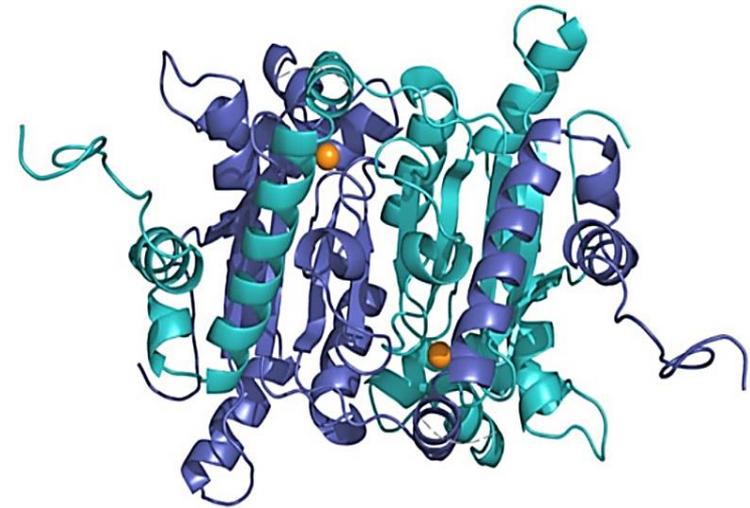
Target
2w3n.1.A
                90      100     110     120     130
AVSALTFVAVQALGVEHVIVVGHITSCGGVAAAVKQALKEQEDDYEPSSA
SQALLNYAIMNVGVTHVMVVGHITGCGGCIAAFDQPL---PT----PGGTP
                110     120     130     140
:  * : * : ** ** :*****:*** ** * : * * * : :

Target
2w3n.1.A
                140     150     160     170     180
LARHLSSLTELARYFRVRVRERNIMSGKSMQERLVPLLTEASVRRQIQNI
LVRYLEPIIRLKHSL-----PEG-SDVNDLIKENVKMAVKNV
                150     160           170     180
* * * : : * : : : : * * * : : : :

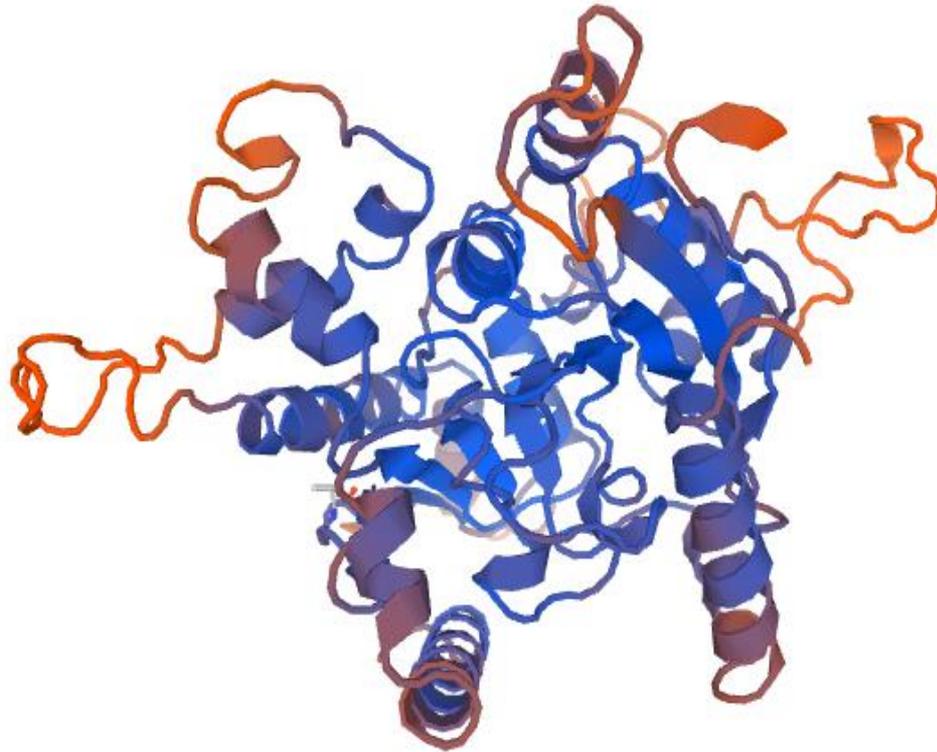
Target
2w3n.1.A
                190     200     210     220     230
VEHPVIQDNWNQVRVSPVPLNGKVNPRVTIHGWIHNLHDNRLFDLNVSVPPPP
VNSPTIQGAWEQARKG-EFR---EVFVHGWLVDLSTGNIVDLNVTIQGPHF
                190     200     210     220
* : * * * * : * : : * :****: * : : *****: * *

Target
2w3n.1.A
                240
-LNEEKKQSTN
FVD
                230
: :

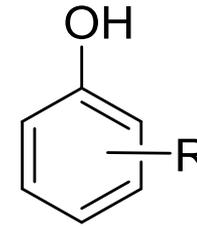
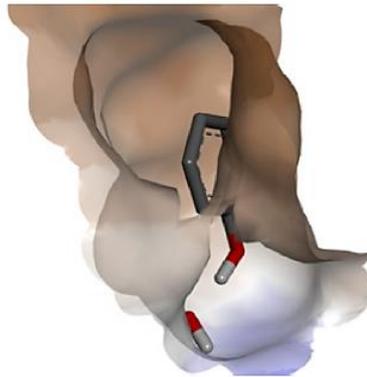
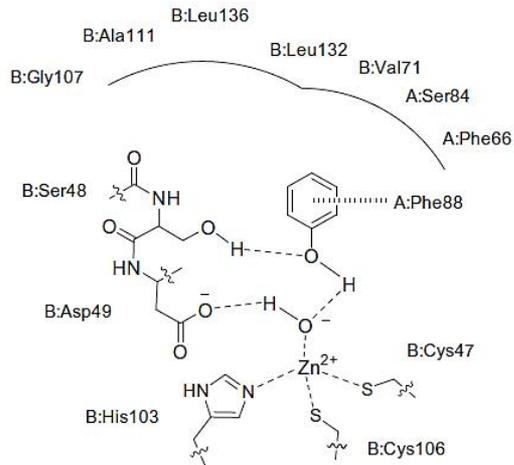
```



Inibitori della beta-CA da *M. globosa*  
Modello di omologia della proteina MgCAbeta



# Fenoli: nuova classe di inibitori della MgCAbeta



**G1-G22**

**R = 4-CN**

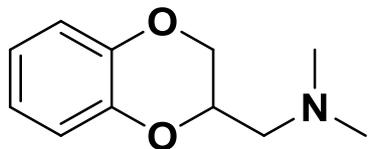
**K<sub>i</sub> = 0.6 microM**

# Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali

- Studi farmacologici su alcune molecole possono evidenziare attività biologiche non previste
- Nello sviluppo di un farmaco tali effetti farmacologici inattesi sono da considerarsi effetti collaterali
- Alcune volte tali effetti collaterali possono essere sfruttati per portare ad un uso terapeutico di quella particolare struttura chimica

**Esempio → sviluppo di farmaci antipsicotici**

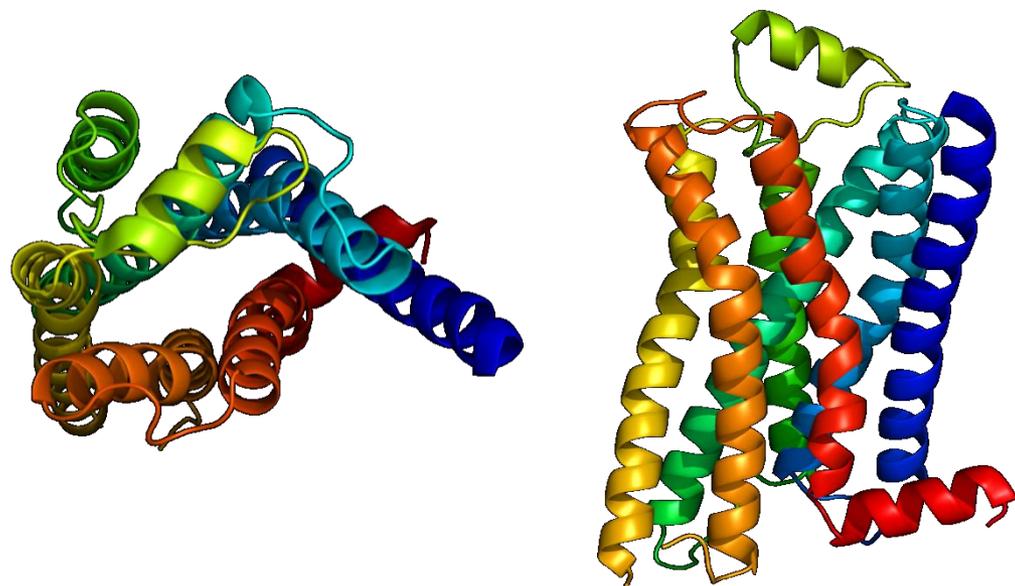
# Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali



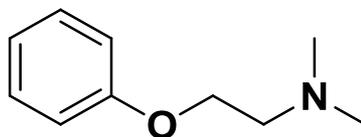
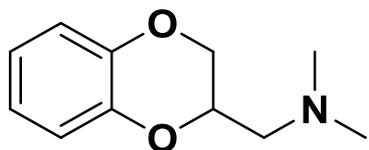
Benzossadiossani

antagonizzano l'istamina  
agendo sul recettore  $H_1$

**1930**



# Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali

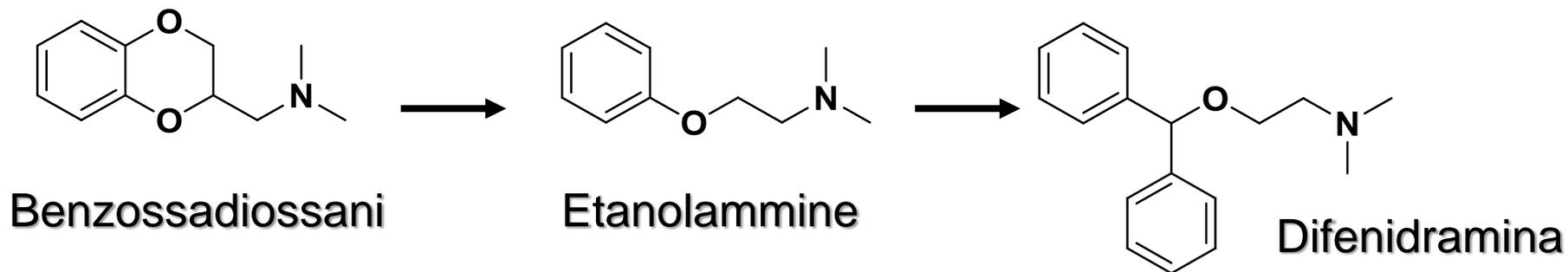


Benzossadiossani

Etanolamine

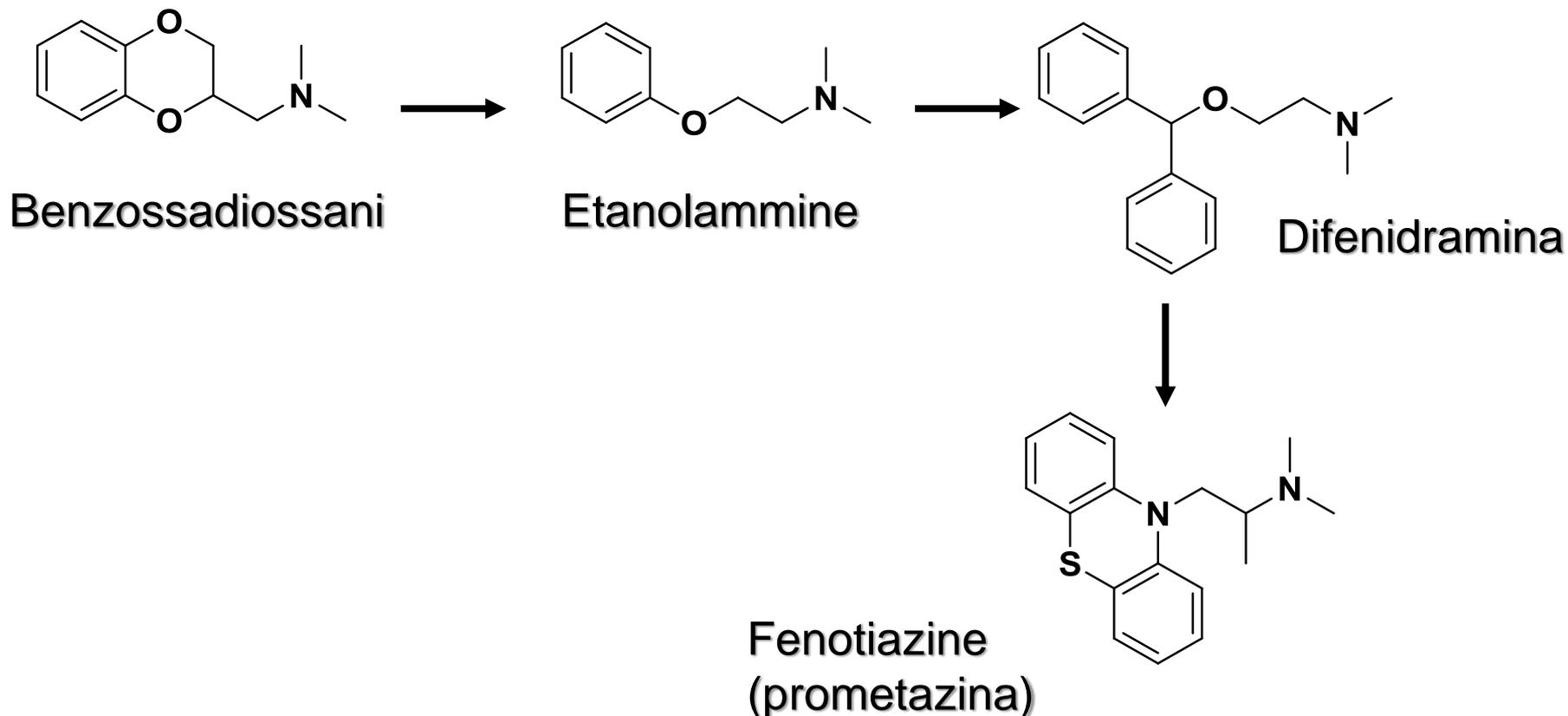
umentata attività antistaminica

# Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali



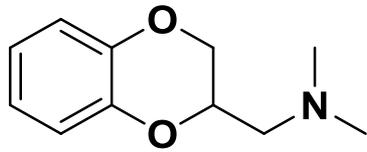
primo anti H<sub>1</sub> entrato in terapia negli USA

# Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali

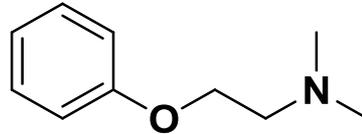


- potente antistaminico
- essendo troppo lipofilo supera la BEE ed ha un effetto sedativo

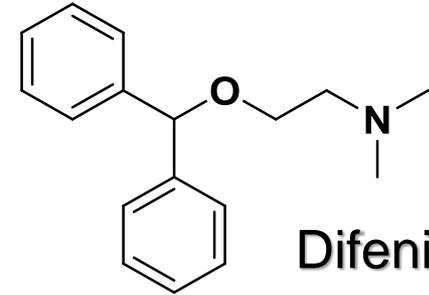
# Scoperta di nuovi farmaci attraverso l'osservazione di effetti collaterali



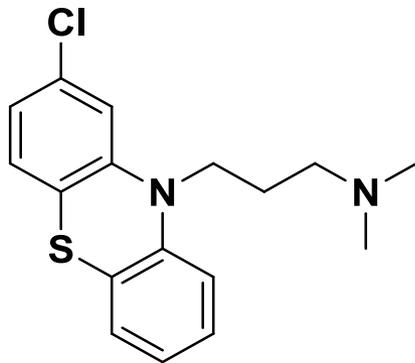
Benzossadiossani



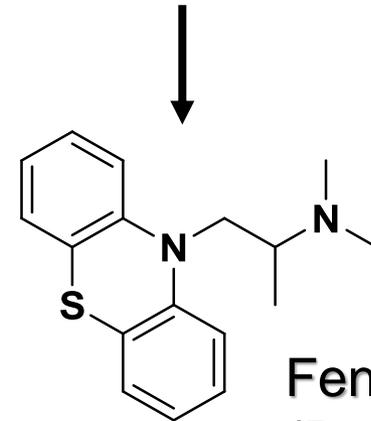
Etanolammina



Difenidramina



Clorpromazina  
antipsicotico



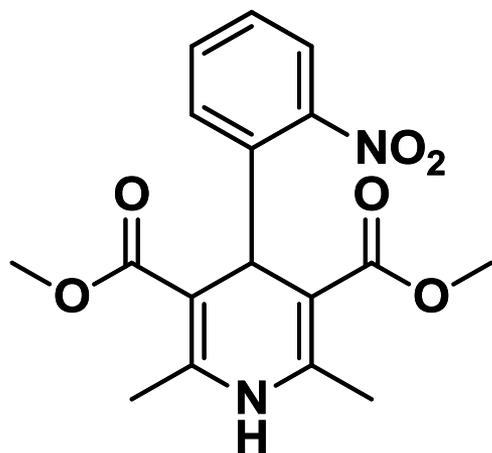
Fenotiazine  
(Prometazina)

- **Tendenza al sonno**
- **Disinteresse per l'ambiente che circonda il paziente**
- **Effetto terapeutico in pazienti affetti da psicosi (schizofrenia)**

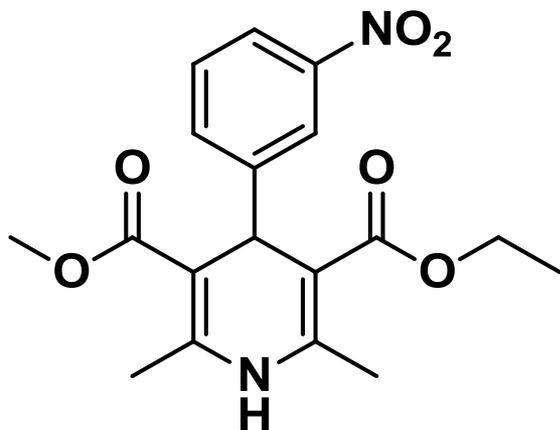
# Relazioni Struttura Chimica – Attività biologica (SARs)

- Consistono nell'apporto di modifiche strutturali al composto d'interesse e successiva valutazione delle attività del nuovo derivato
- Tali modifiche possono riguardare:
  - Semplificazioni della struttura di partenza
  - Variazioni delle catene alchiliche
  - Irrigidimenti strutturali
  - Sostituzioni **bioisosteriche** e non
- Permettono l'identificazione dei gruppi funzionali capaci di evocare una risposta biologica

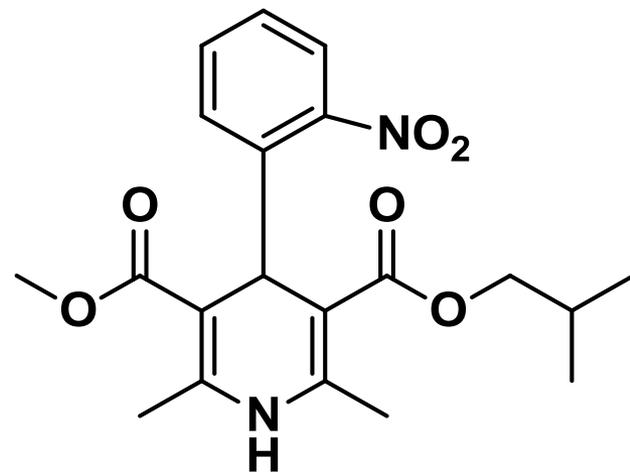
# SAR: 1,4-Dihydropiridine



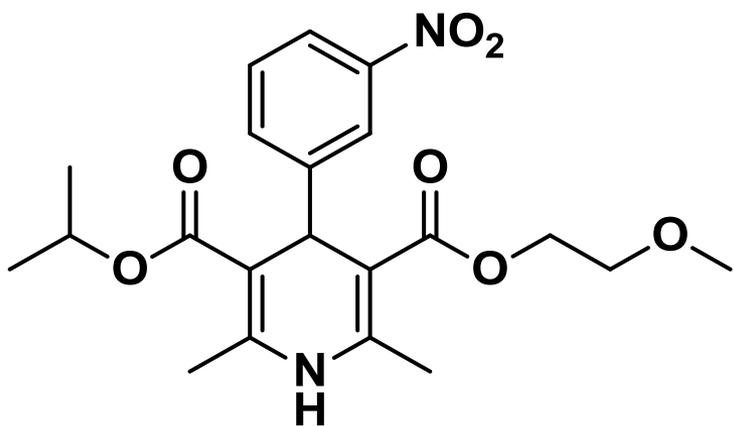
**Nifedipina**



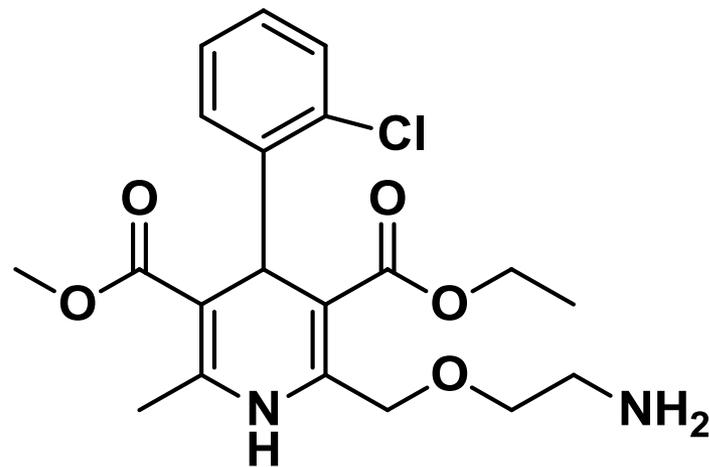
**Nitrendipina**



**Nisoldipina**



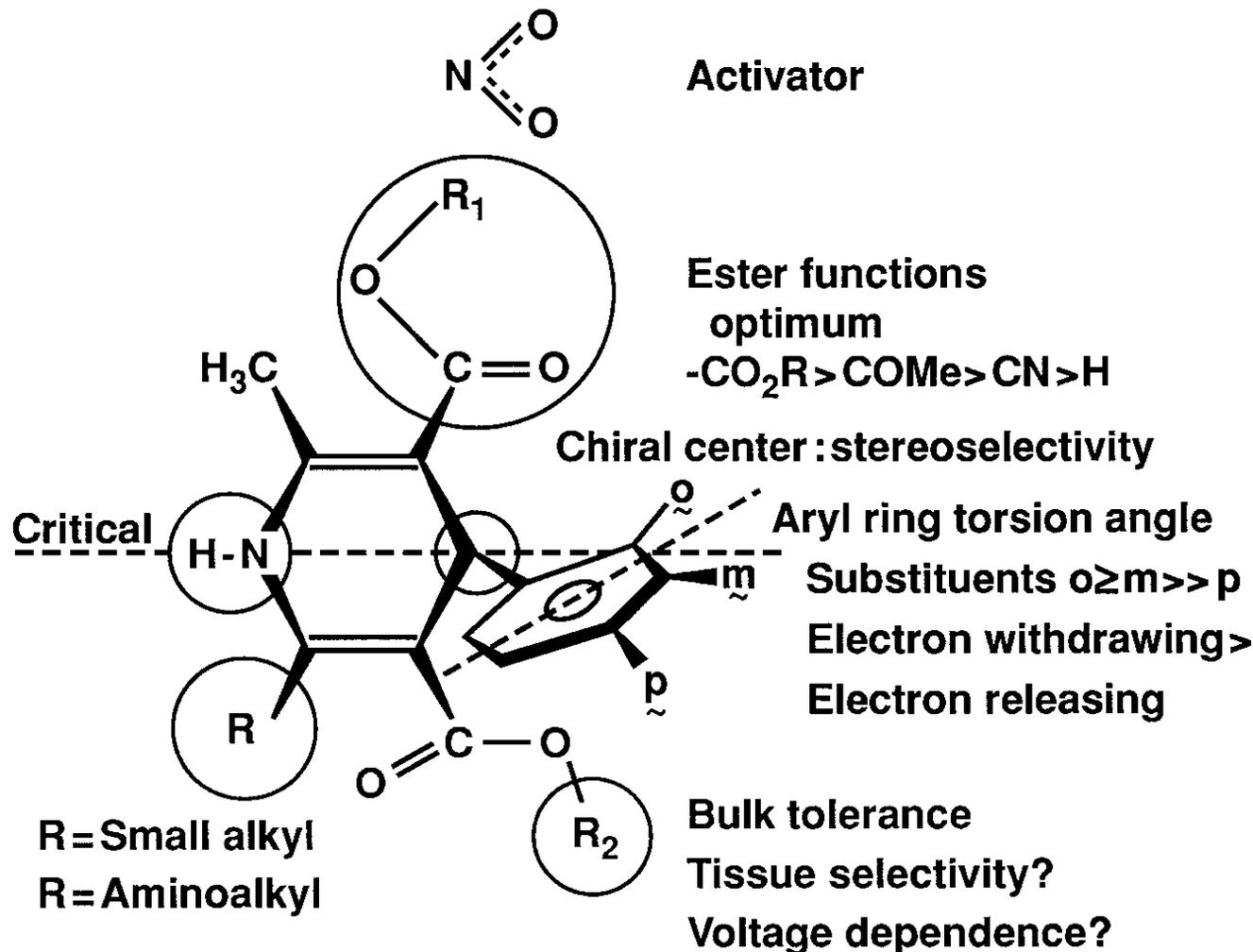
**Nimodipina**



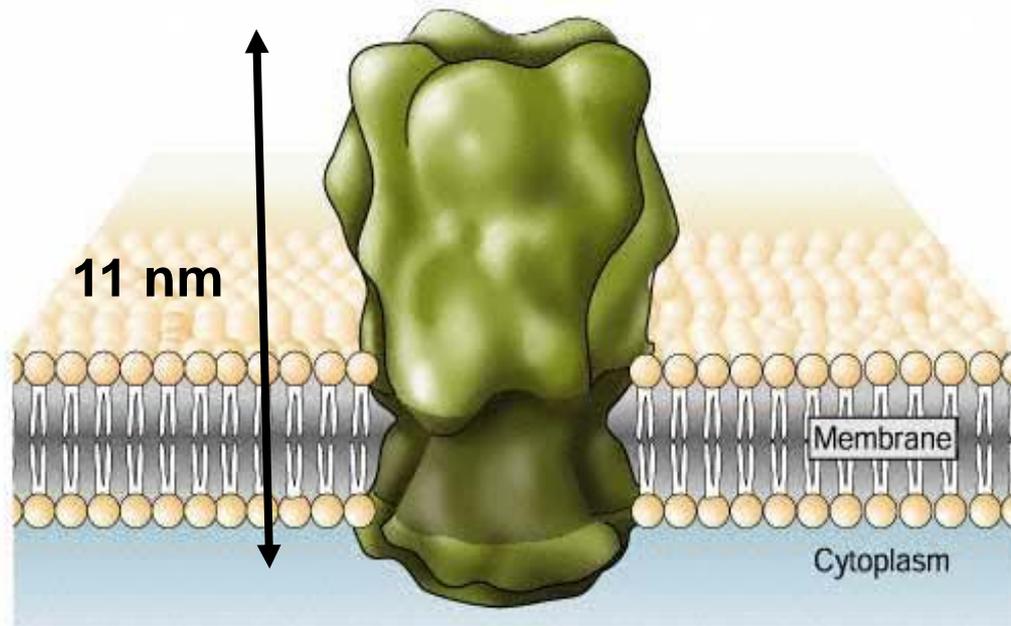
**Amlodipina**

# Gli studi SARs: le DHPs

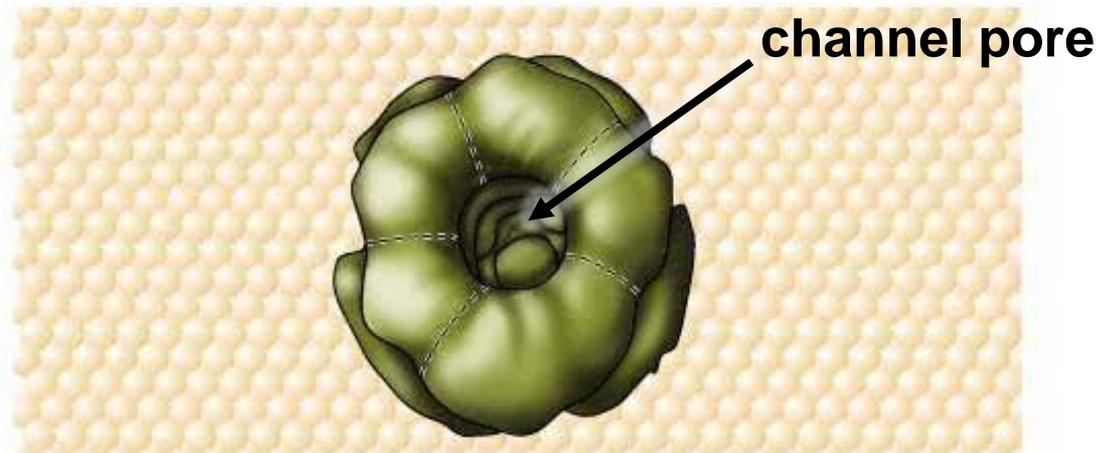
Le **diidropiridine (DHPs)** sono bloccanti dei canali del calcio voltage-dipendenti di tipo L, localizzati a livello dei vasi periferici



# Recettore canale

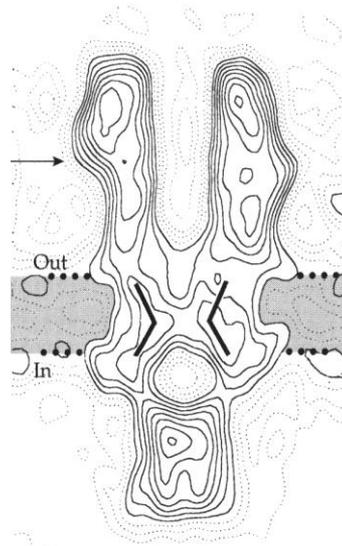
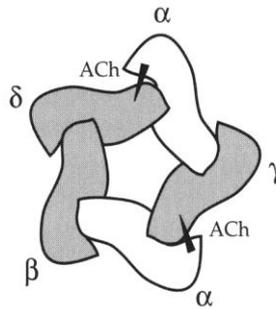
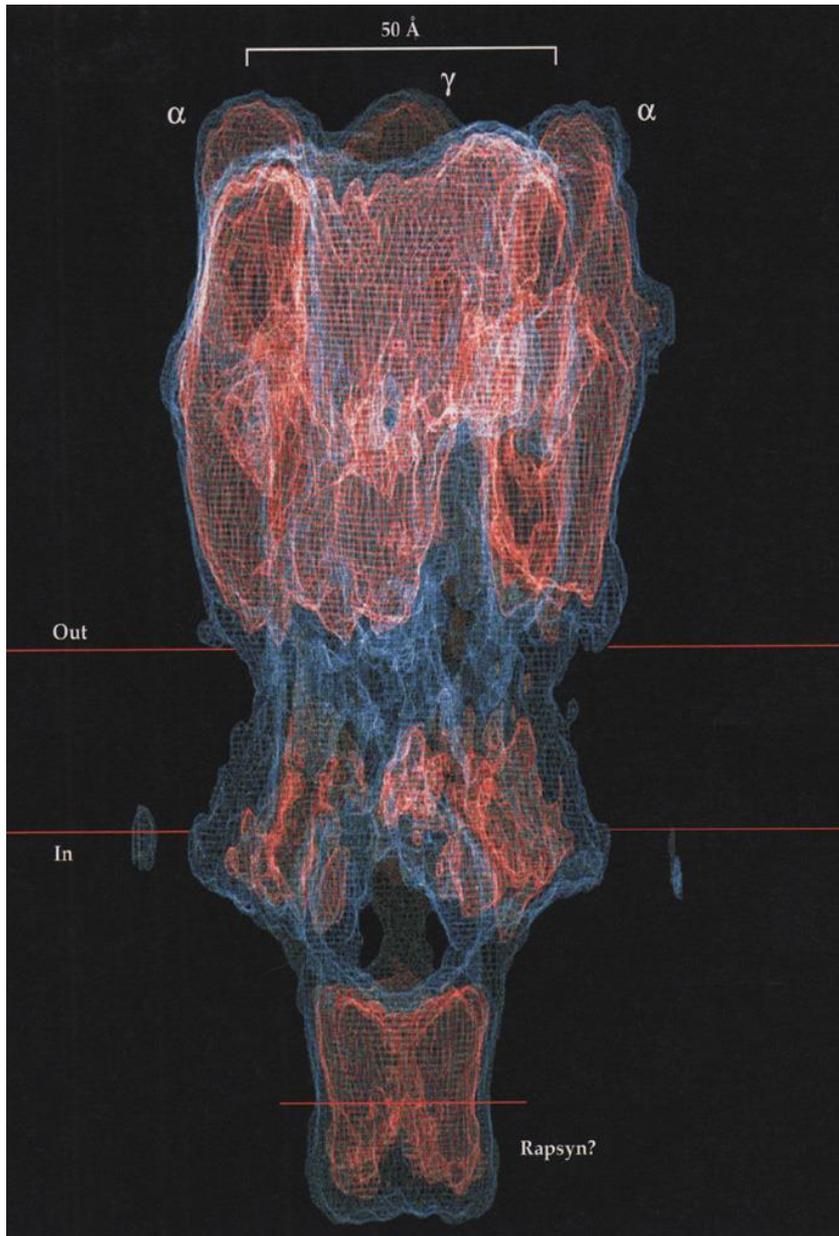


(a)



(b)

# Struttura di un recettore canale



Structure from electron microscopy (4.6 Å resolution).

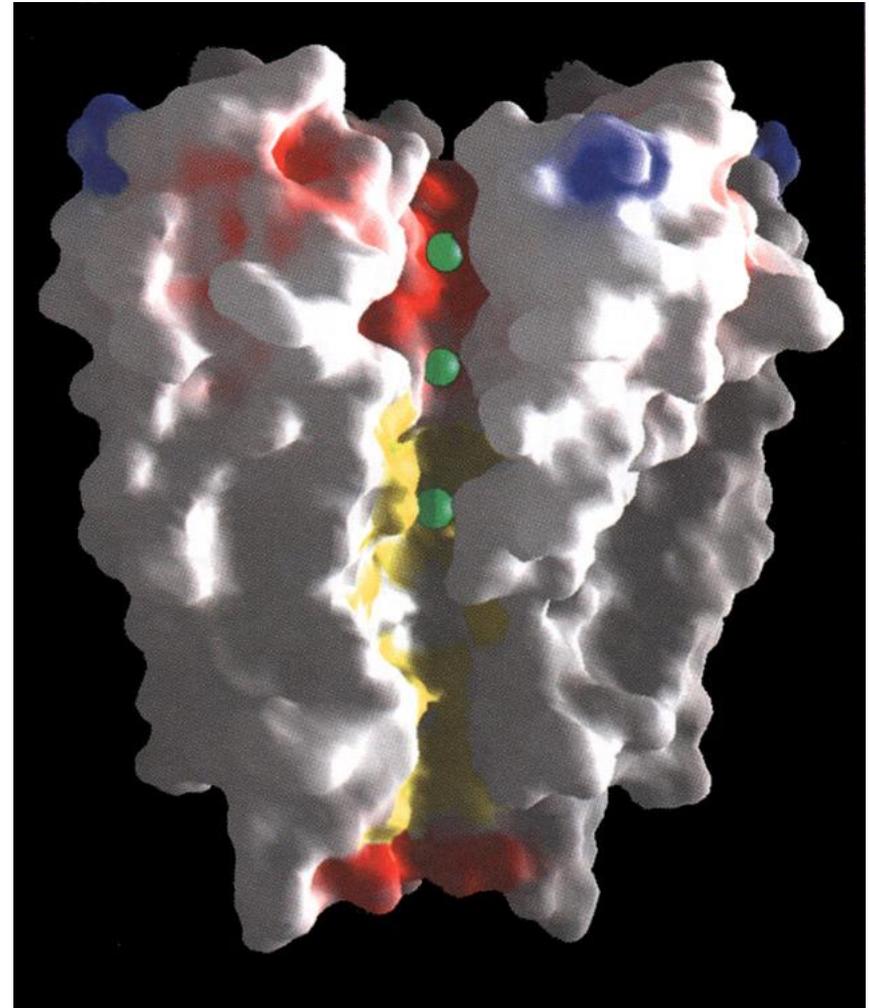
1. The extensive projection out of the membrane
2. The channel pore with a narrow spot (maybe the selectivity filter and gate, probably closed)
3. The closed intracellular end of the channel, with laterally placed outlets for ions

# I Canali del calcio

(Doyle *et al.*, *Science* 1998)

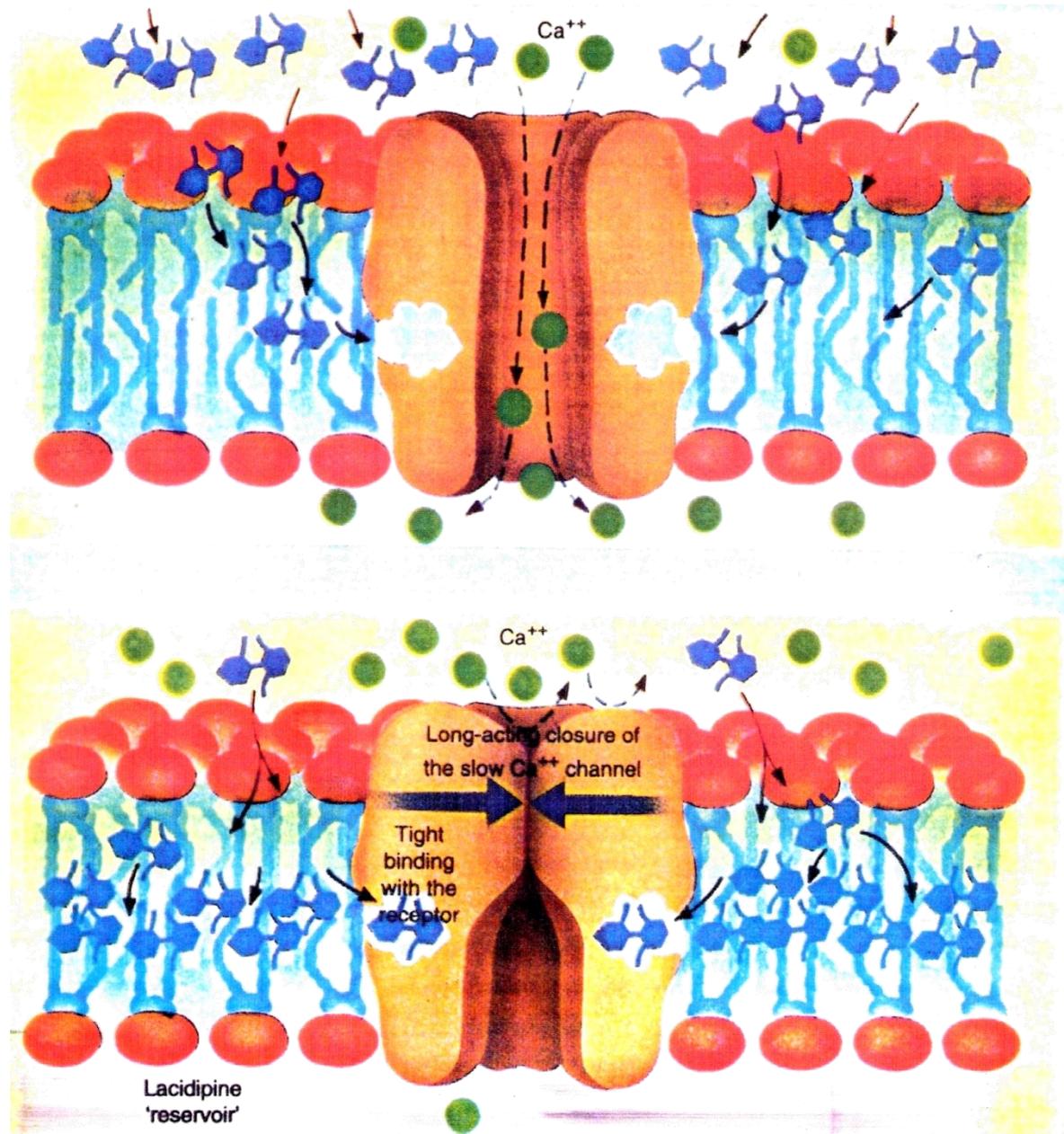
Rappresentazione 3D del canale  
 $\text{Ca}^{2+}$  (sezione trasversale)

Gli ioni (**sfere verdi**) occupano tre  
siti all'interno del poro del canale:  
due nel **filtro di selettività** ed uno  
**idratato** al centro del canale

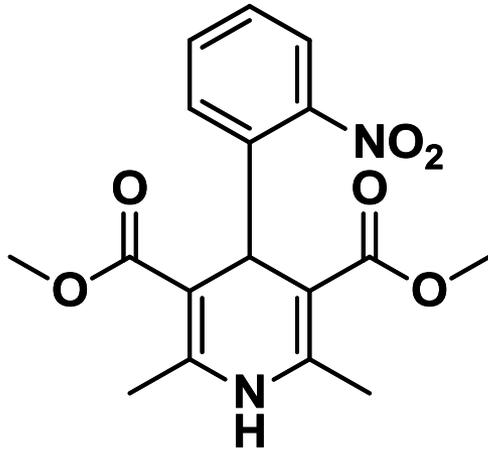


Rosso: carico - ; blu: carico +  
Giallo: idrofobico

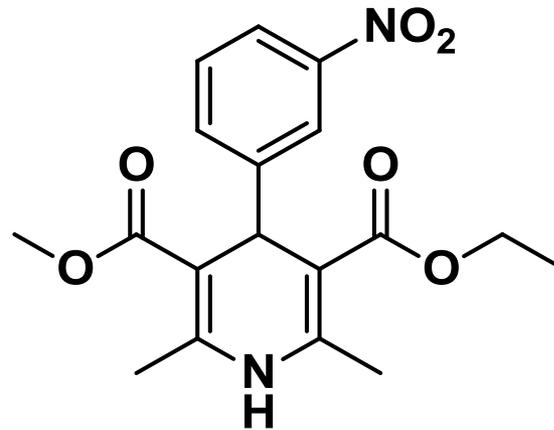
# Antagonisti Canali del calcio



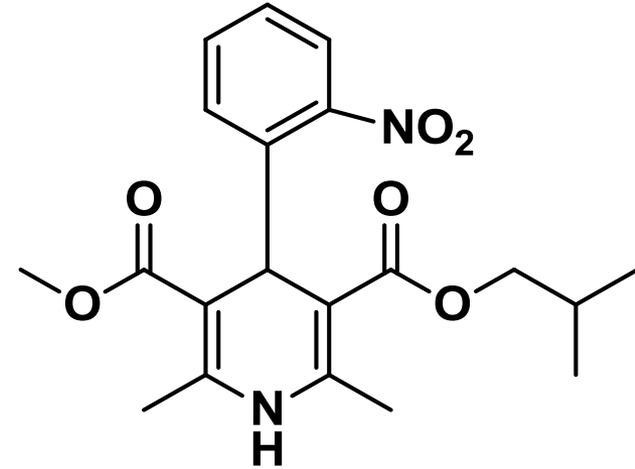
# 1,4-Diindropiridina



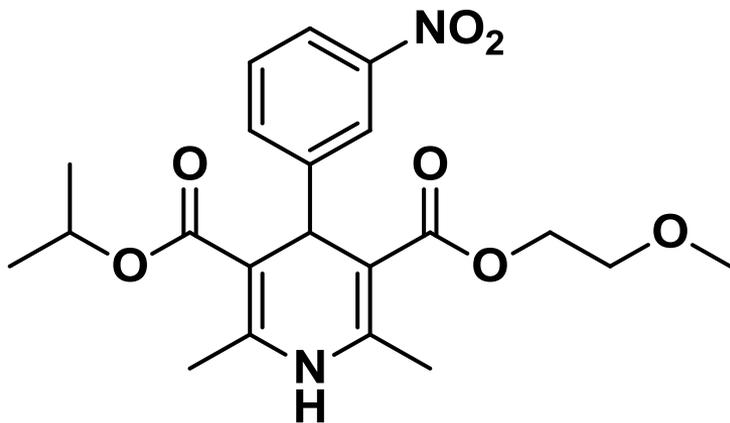
**Nifedipina**



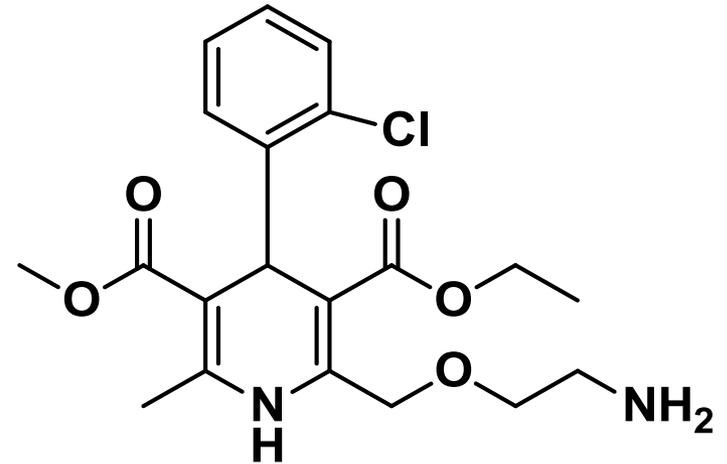
**Nitrendipina**



**Nisoldipina**



**Nimodipina**



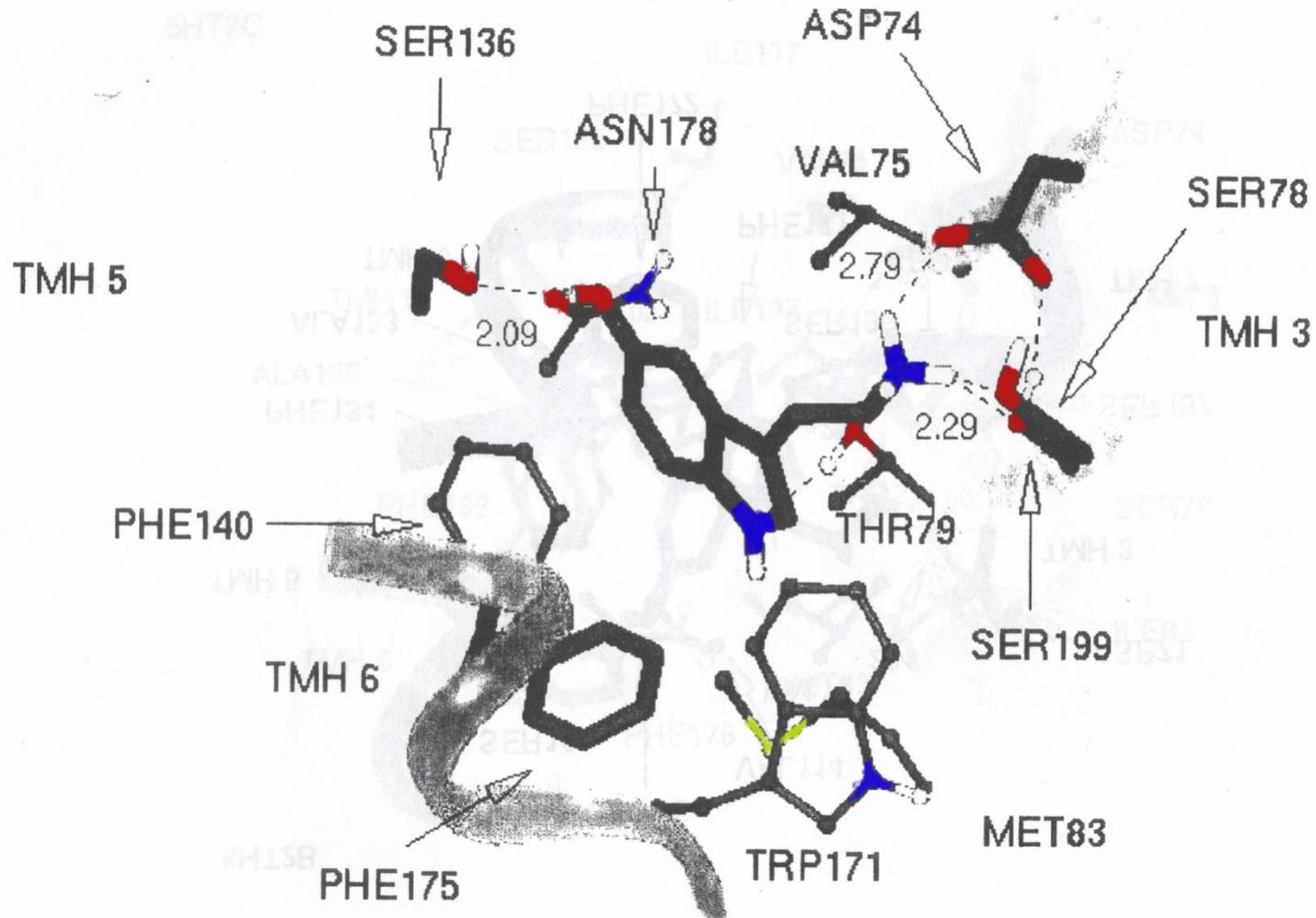
**Amlodipina**

# Il Farmacoforo 3D

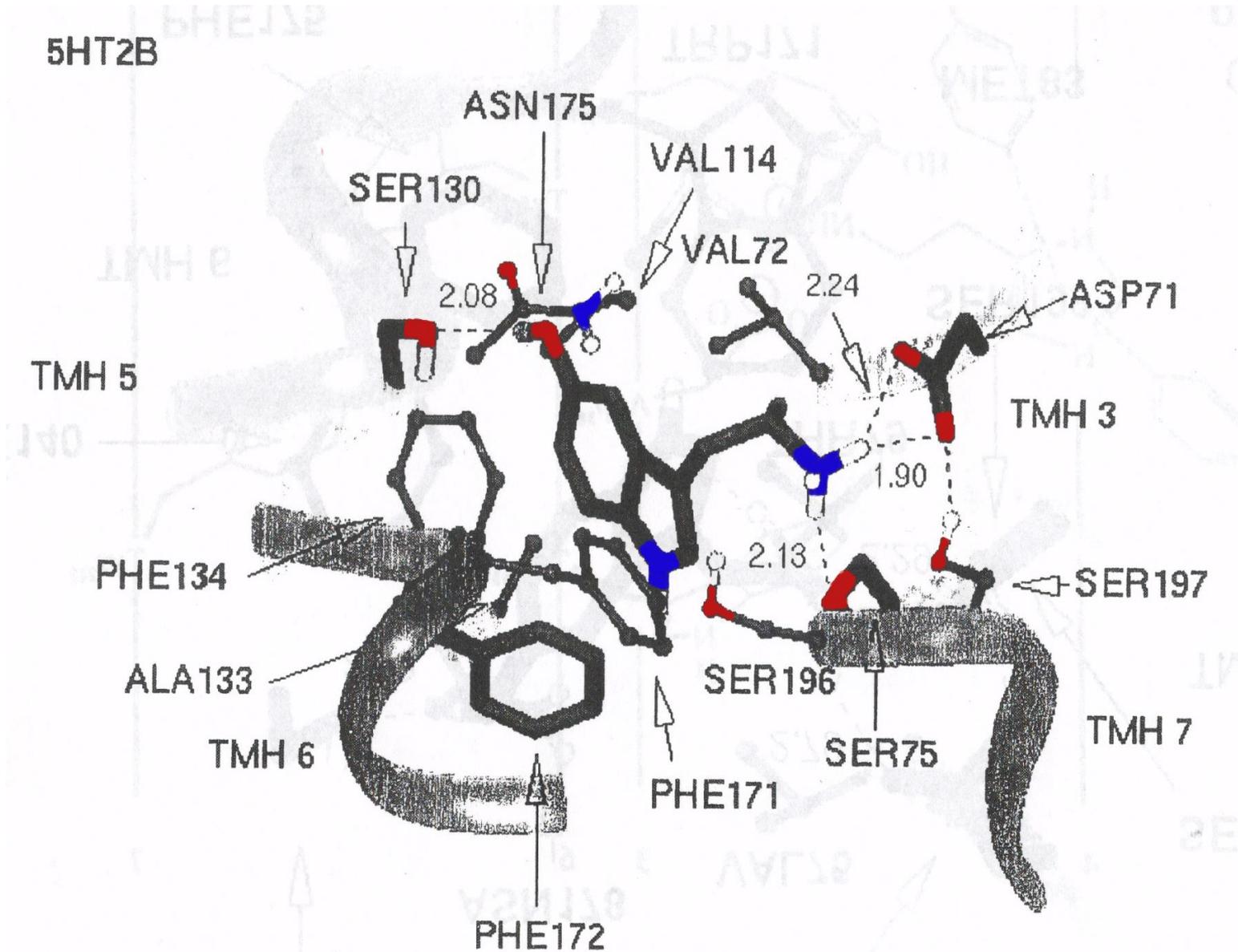
- Un ideale modello farmacoforico deve:
  - Fornire un modello che spieghi il diversificato grado di attività di composti chimicamente eterogenei
  - Giustificare l'inattività di derivati strutturalmente simili
  - Determinare i fattori che distinguono tra agonisti ed antagonisti
  - Giustificare la possibile stereoselettività dei composti esaminati
- Un Farmacoforo può essere utilizzato per :
  - Per **cercare in *databases*** altre molecole che contenendo lo stesso farmacoforo che possono essere nuovi leads.
  - Per **spiegare le SAR** di una serie di molecole
  - Può essere utilizzato come base per la **progettazione** di nuove molecole

# Sottotipi recettoriali

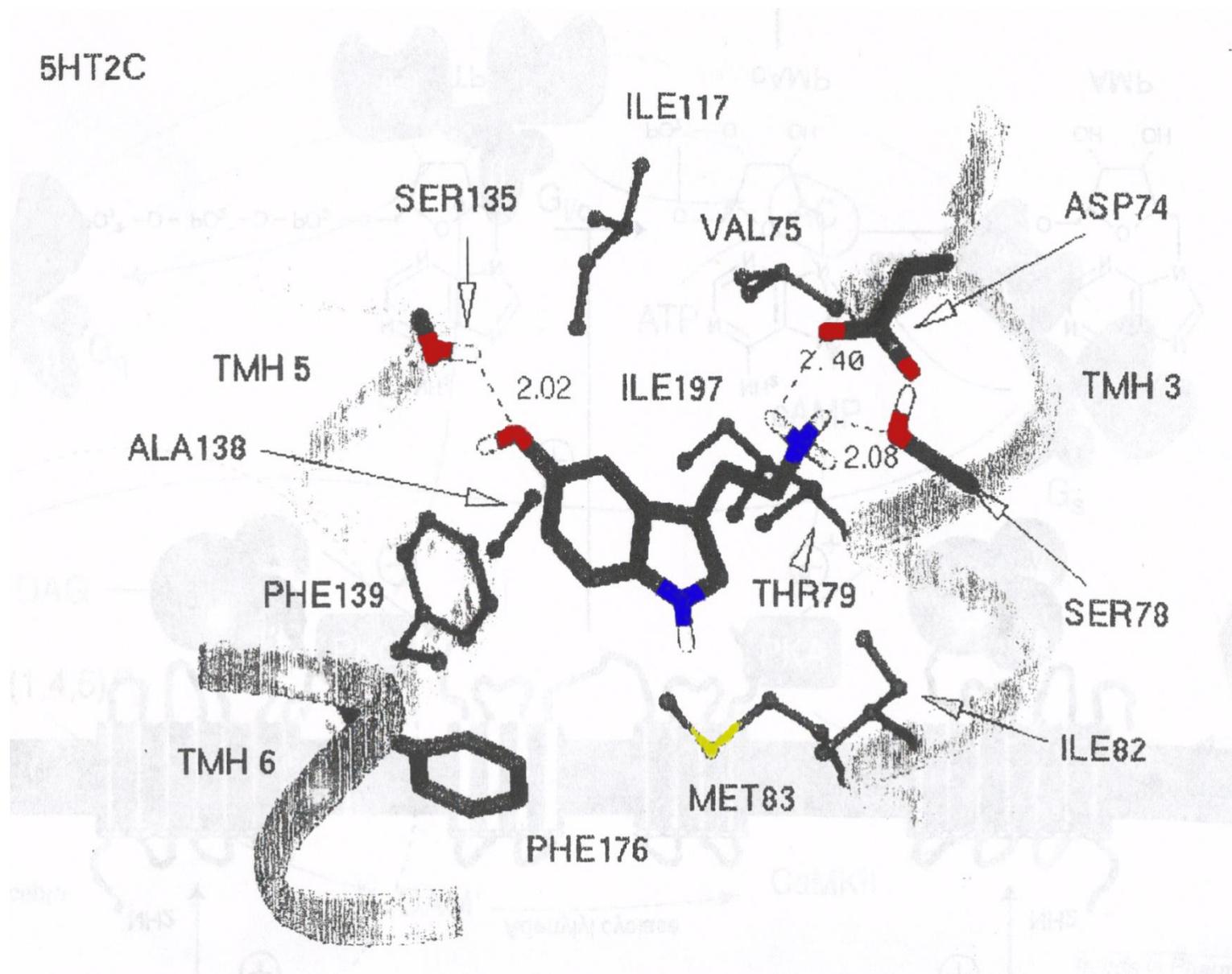
5HT2A



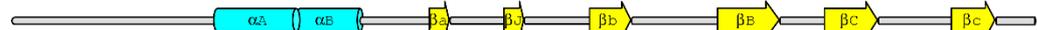
# Sottotipi recettoriali



# Sottotipi recettoriali



# Sequenze ammino acidiche delle isoforme CA umane



```

hCA II 4 ---HWGYGKHN-----GPEHWHKDFPIAKGERQSPVDIDHTAKYDPSLKPISVS-YDQA--TSLRILNNGHAFNVEFDDSQDKAVLKGGLD
hCA I 5 ---WGYDDKN-----GPEQWSKLYPIANGNNOQSPVDIKTSETKHDTSLKPISVS-YNPA--TAKEIINVGSHFHVNFEDNDRSVLKGGFPS
hCA III 4 ---EWGYASHN-----GPDHWHELFPNAKGENQSPVELHTPKDIRHDPQLQPSVSVS-YDGG--SAKTILNNGKTCRVVFDQDYDRSMRLRGGPLP
hCA VII 1 GHHGWGYGQDD-----GPSHWHKLYPIAQGDRQSPINIISSQAVYSPSLQPLELS-YEAC--MSLSITNNGHVSQVDFNDSDDRTVVTGGPLE
hCA XIII 1 SRLSWGIREHN-----GPIHWKEFFPIADGDQQSPIEIKTKKVKYDSSLRPLSIK-YDPS--SAKIISNSGHSFNVDQDDTENKSVLRGGPLT
hCA XIV 5 ---WCYEVQAESSNYPCLVPVKW---GGNCQKDRQSPINIVTTKAKVKDKLGRFFFSGYDKK--QTWTVQNNNGHVSVMMLLEN---KASISGGGLP
hCA IX 2 -QSHWRYGGDP-----PWPFRVSPACAGRFQSPVDIRPQLAAFCPALRPLELLGFQLPPELRLRNNNGHVSQVLTLP---GLEMALG-PG
hCA XII 4 ---KWTYFGPD-----GENSWSKKYPSCGGLQSPIDLHSDILQYDASLTPLEFGYNYLSANKQFLLTNNNGHVSVKLNLP---DMHIQG--LQ
hCA XIV 3 ---HWTYEGPH-----GQDHPFASYPECGNNAQSPIDIQDTSVTFDPDLPALQPHGYDQPGTEPLDLHNNNGHTVQLS LPS---TLYLGG--LP
hCA VA 61 ---HWTYEGPH-----GTRQSPINIQWRDSVYDPQLKPLRVS-YEAA--SCLYIWNVTGYLQVEFDDATEASGISGGPLE
hCA VB 61 ---HWTYEGPH-----GDRQSPINIRWRDSVYDPGLKPLTIS-YDPA--TCLHVWNNNGYSLVVEFEDSTDKSVIKGGPLE
hCA VI 13 ---EAHWPOHYACGGQORQSPINLQRTKVRYNP SLKGLNMTGYET-QAGEFFPMVNNNGHTVQISLPS---TMRMTVA-DG
    
```



```

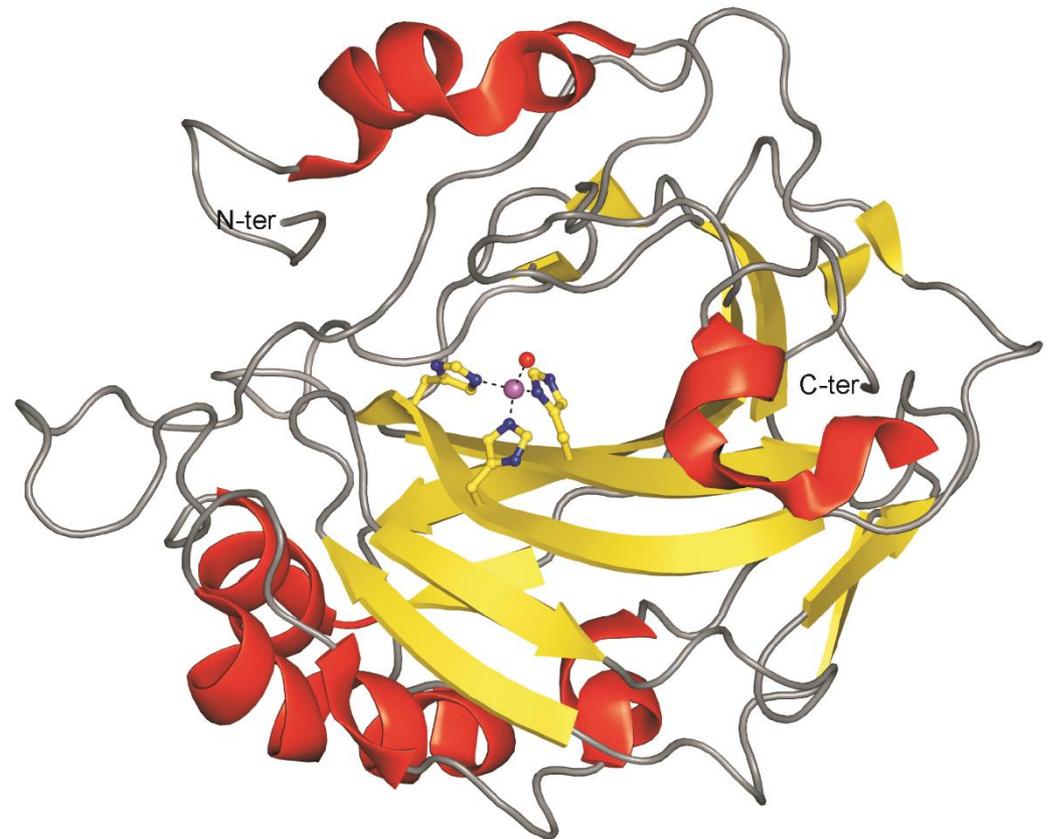
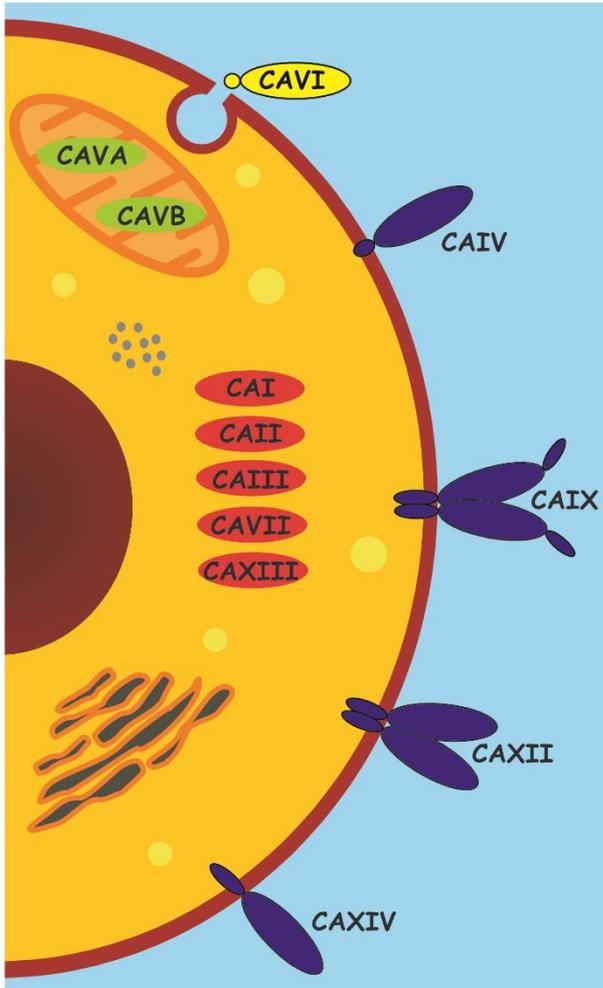
hCA II 86 GTYRLIQFHFHWGSLDG--QGSEHTVDDKKKYAELHLVHWN--TKYGFDFKAVQQPDGLAVLGIPLKVG--SAKPGLOKVVVDLDSIKTKGKSADF
hCA I 86 DSYRLQFHFHWGSTNE--HGSEHTVDGVKYS AELHVAHWNS--AKYSLAEAAASKADGLAVIGVLMKVG--EANFKLOKVLDAQAIKTKGKRPF
hCA III 86 GPYRLQFHFHLHWGSSDD--HGSEHTVDGVKYYAELHLVHWN--PKYNTFKEALKQRDCIAGVIGIFLKIG--HENGEFQIFLDA LDKIKTKGKEAPF
hCA VII 86 GPYRLQFHFHWGKHD--VGSEHTVDGKSFPSLHLVHWN--KRYSTFGEAASAPDGLAVVGVFLETG--DEHPSMNRLTDALYMVRFKGTQAF
hCA XIII 86 GSYRLRQVHLHWGSADD--HGSEHTVDGVSYAELHVVHWN--DKYPSFVAAHEPDGLAVLGVFLQIG--EPNSQLOKITD TLDSTIKERKQTRF
hCA IV 86 APYQAKQLHLHWSDLPY--KGSEHSLDGEHFAMEMHIVHEKEKGTSRNVKEAQPDEIAVLAFLVEAG--TQVNEGFOPLVEALSNI PKPEMSTTM
hCA IX 86 REYRALQLHLHWGAAGR--PGSEHTVEGHRFPAEIHVVHLS--TAFARVDEALGRPGGLAVLAFLVEEG--PEENSAYEQLLSRLEEIAEGEQTQ
hCA XII 86 SRYSATQLHLHWGNPND--PHGSEHTVSGQHFAELHIVHNS--DLYPDASTASNKSEGLAVLAVLIEMG--SFNPSYDKIFSHLOHV KYKGEQAFV
hCA XIV 86 RKYVAAQLHLHWGQKGS--PGGSEHQINSEATFAELHIVHNS--DSYDSLSEAAERPQGLAVLGIILEVG--ETKNIAYEHILSHLHEVRHKDQKTSV
hCA VA 86 NHYRLKQFHFHWGAVNE--GGSEHTVDGHAYPAELHLVHWN--VKYONYKEAVVGENGLAVIGVFLKLG--AHHQTLQRLVDILPEIKHKDARAAM
hCA VB 86 HHYRLKQFHFHWGAIDA--WGSEHTVDSKCFPAELHLVHWN--VRFENFEDALEENGLAVIGVFLKLG--KHKELQKLVDTLPSIKHKDALVEF
hCA VI 86 TVYIAQQMHFHWGGASSEISGSEHTVDGIRHVIETIHIVHYN--SKYKSYDIAQDAPDGLAVLAFLVEVKNYPENTYYSNFI SHLANIKYPGQRTTL
    
```



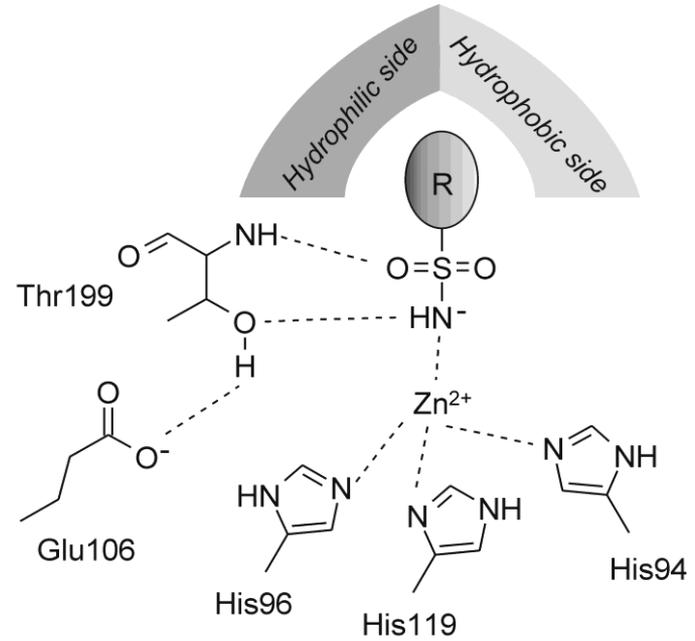
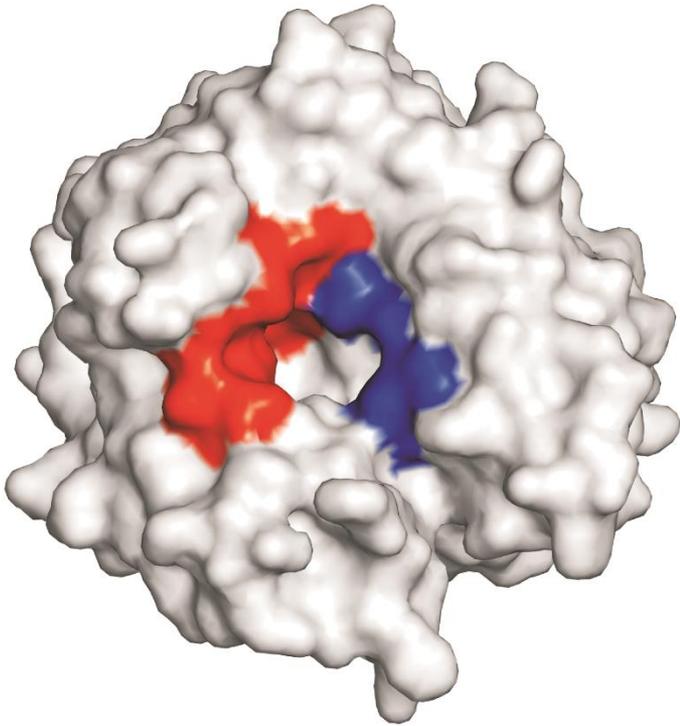
```

hCA II 177 TNFDPRGLLPE--SL-DYWTYPGSLTTPPLECVTVIIVLKEPISVSSEQVLKFRK-LNFNGEGE-PEELMVDNWRPAQPLKNRQIKASF--
hCA I 177 TNFDPSTLLPS--SL-DFWYTPGSLTHEPLYESVTWIIICKESISVSSEQLAQFRS--LLSNVEGD-NAVPMQHNNRPTQPLKGRTVRAS F--
hCA III 177 TKFDPSCLEFA--CR-DYWTYQGSFTTPPCRECIWLLLKEMPTVSSDQMAKLR--LLSSAENE-PPVPLVSNWRPQP INNRVVRASF--
hCA VII 177 SCFNPKCLLEA--SR-HYWTYPGSLTTPPLES VTVIIVLREPICISEROMGKFRS--LLFTSEDD-ERIHVMVNNFRPQP LKGRVVKAS FRA
hCA XIII 177 TNFDLLSLLPP--SW-DYWTYPGSLTTPPLES VTVIIVLQPINISSQOLAKFRS--LLCTAEGE-AAAFVLSNHRPQP LKGRKVRAS F--
hCA IV 177 AESLLDLEKEEKLRYFRYLGSLTTPTECDEKVVWTVFREP IQLHREQILAFSOKLYYDKE--QTVMKDNVRP LQOLGQRTVIKS---
hCA IX 177 PGLDISALLES--DFSRYFQYEGSLTTPPCAQGVITVFNQTVMLSAKQLHTLSDTLWPGPD----SRLQLNFRATQPLNGRVIEAS F--
hCA XII 177 PGFNIEELLEPE--RTAEYFRYRGS LTPPCNPTVLWTVVFRNPVQISQEQLLALEALYCTHMDPSPREMINNFRQVQKFDERLVYTSFS--
hCA XIV 177 PPFNLRLELEK--QLGQYFRYNGSLTTPPCYQS VLTWTVVYRRSQVSMQLEKLOQTLFSTE--EESP KLLVQNYRALQPLNQRVVFASF--
hCA VA 177 RSPFDSTLLET--CW-DYWTYAGSLTTPPLES VTVIIVLQKQPEVAVAPSQLSAFRT--LLFSALGE-EEKMMVNNYRPLQPLMNRKVVASF--
hCA VB 177 GFDFPSCLEMT--CP-DYWTYSGSLTTPPLES VTVIIVLQKQPEVAVDHDQLEQFRT--LLFTSEGE-KEKRMVDNFRP LQPLMNRVTVRSF--
hCA VI 177 TGLDVQDMLPR--NLQHYTYHGS LTPTEPC TENVHFVFLADFKVLSRTIQVWKLENSLLDHRN----KTIHNDYRRTQPLNHRVVESNFP--
    
```

# hCAs come drug targets



# Sito attivo «amfipatico». hCA II



# Il concetto di *Lead Compound*

- Un *lead compound* è un composto dotato di bassa affinità verso il target biologico
- Costituisce il punto d'inizio nella scoperta e sviluppo di un farmaco
- Caratteristiche di un *lead*:
  - Strutture chimiche relativamente semplici
  - Facile accessibilità sintetica
  - Buone caratteristiche ADME
- L'individuazione del farmacoforo nel *lead* può essere sperimentalmente determinata attraverso le relazioni struttura-attività (SARs)

# SARs

- Consistono nell'apporto di modifiche strutturali al composto d'interesse e successiva valutazione delle attività del nuovo derivato
- Tali modifiche possono riguardare:
  - Semplificazioni della struttura di partenza
  - Alterazioni delle catene alchiliche
  - Irrigidimenti strutturali
  - Sostituzioni **bioisosteriche** e non
- Permettono l'identificazione dei gruppi funzionali capaci di evocare una risposta biologica

# Isosteri e Bioisosteri

- Analisi delle somiglianze delle proprietà chimico-fisiche di atomi, gruppi, radicali e molecole con simile struttura elettroniche
- Tali somiglianze si osservano :
  - tra atomi appartenenti alla stessa colonna della tavola periodica che hanno orbitali esterni simili
  - tra atomi adiacenti aventi volume e massa non molto diversi
- **Le molecole si definiscono isosteriche se contengono lo stesso numero e la stessa disposizione di elettroni**



Irving Langmuir, 1919  
Nobel 1932 per la chimica

# Isosteri e Bioisosteri

hydrogen 1 <b>H</b> 1.0079																	helium 2 <b>He</b> 4.0026						
lithium 3 <b>Li</b> 6.941	beryllium 4 <b>Be</b> 9.0122																	boron 5 <b>B</b> 10.811	carbon 6 <b>C</b> 12.011	nitrogen 7 <b>N</b> 14.007	oxygen 8 <b>O</b> 15.999	fluorine 9 <b>F</b> 18.998	neon 10 <b>Ne</b> 20.180
sodium 11 <b>Na</b> 22.990	magnesium 12 <b>Mg</b> 24.305																	aluminium 13 <b>Al</b> 26.982	silicon 14 <b>Si</b> 28.086	phosphorus 15 <b>P</b> 30.974	sulfur 16 <b>S</b> 32.065	chlorine 17 <b>Cl</b> 35.453	argon 18 <b>Ar</b> 39.948
potassium 19 <b>K</b> 39.098	calcium 20 <b>Ca</b> 40.078	scandium 21 <b>Sc</b> 44.956	titanium 22 <b>Ti</b> 47.867	vanadium 23 <b>V</b> 50.942	chromium 24 <b>Cr</b> 51.996	manganese 25 <b>Mn</b> 54.938	iron 26 <b>Fe</b> 55.845	cobalt 27 <b>Co</b> 58.933	nickel 28 <b>Ni</b> 58.693	copper 29 <b>Cu</b> 63.546	zinc 30 <b>Zn</b> 65.39	gallium 31 <b>Ga</b> 69.723	germanium 32 <b>Ge</b> 72.61	arsenic 33 <b>As</b> 74.922	selenium 34 <b>Se</b> 78.96	bromine 35 <b>Br</b> 79.904	krypton 36 <b>Kr</b> 83.80						
rubidium 37 <b>Rb</b> 85.468	strontium 38 <b>Sr</b> 87.62	yttrium 39 <b>Y</b> 88.906	zirconium 40 <b>Zr</b> 91.224	niobium 41 <b>Nb</b> 92.906	molybdenum 42 <b>Mo</b> 95.94	technetium 43 <b>Tc</b> [98]	ruthenium 44 <b>Ru</b> 101.07	rhodium 45 <b>Rh</b> 102.91	palladium 46 <b>Pd</b> 106.42	silver 47 <b>Ag</b> 107.87	cadmium 48 <b>Cd</b> 112.41	indium 49 <b>In</b> 114.82	tin 50 <b>Sn</b> 118.71	antimony 51 <b>Sb</b> 121.76	tellurium 52 <b>Te</b> 127.60	iodine 53 <b>I</b> 126.90	xenon 54 <b>Xe</b> 131.29						
caesium 55 <b>Cs</b> 132.91	barium 56 <b>Ba</b> 137.33	57-70 <b>*</b>	lutetium 71 <b>Lu</b> 174.97	hafnium 72 <b>Hf</b> 178.49	tantalum 73 <b>Ta</b> 180.95	tungsten 74 <b>W</b> 183.84	rhenium 75 <b>Re</b> 186.21	osmium 76 <b>Os</b> 190.23	iridium 77 <b>Ir</b> 192.22	platinum 78 <b>Pt</b> 195.08	gold 79 <b>Au</b> 196.97	mercury 80 <b>Hg</b> 200.59	thallium 81 <b>Tl</b> 204.38	lead 82 <b>Pb</b> 207.2	bismuth 83 <b>Bi</b> 208.98	polonium 84 <b>Po</b> [209]	astatine 85 <b>At</b> [210]	radon 86 <b>Rn</b> [222]					
francium 87 <b>Fr</b> [223]	radium 88 <b>Ra</b> [226]	89-102 <b>**</b>	lawrencium 103 <b>Lr</b> [262]	rutherfordium 104 <b>Rf</b> [261]	dubnium 105 <b>Db</b> [262]	seaborgium 106 <b>Sg</b> [266]	bohrium 107 <b>Bh</b> [264]	hassium 108 <b>Hs</b> [269]	meitnerium 109 <b>Mt</b> [268]	ununnium 110 <b>Uun</b> [271]	ununium 111 <b>Uuu</b> [272]	unubium 112 <b>Uub</b> [277]		ununquadium 114 <b>Uuq</b> [289]									

Key:

element name
atomic number
symbol
atomic weight (mean relative mass)

\*lanthanoids

\*\*actinoids

lanthanum 57 <b>La</b> 138.91	cerium 58 <b>Ce</b> 140.12	praseodymium 59 <b>Pr</b> 140.91	neodymium 60 <b>Nd</b> 144.24	promethium 61 <b>Pm</b> [145]	samarium 62 <b>Sm</b> 150.36	europium 63 <b>Eu</b> 151.96	gadolinium 64 <b>Gd</b> 157.25	terbium 65 <b>Tb</b> 158.93	dysprosium 66 <b>Dy</b> 162.50	holmium 67 <b>Ho</b> 164.93	erbium 68 <b>Er</b> 167.26	thulium 69 <b>Tm</b> 168.93	ytterbium 70 <b>Yb</b> 173.04
actinium 89 <b>Ac</b> [227]	thorium 90 <b>Th</b> 232.04	protactinium 91 <b>Pa</b> 231.04	uranium 92 <b>U</b> 238.03	neptunium 93 <b>Np</b> [237]	plutonium 94 <b>Pu</b> [244]	americium 95 <b>Am</b> [243]	curium 96 <b>Cm</b> [247]	berkelium 97 <b>Bk</b> [247]	californium 98 <b>Cf</b> [251]	einsteinium 99 <b>Es</b> [252]	fermium 100 <b>Fm</b> [257]	mendelevium 101 <b>Md</b> [258]	nobelium 102 <b>No</b> [259]

# Isosteri e bioisosteri

H.G. Grimm, 1925 → Regola dello spostamento degli idruri:

L'aggiunta di un idruro ad un atomo conferisce allo "pseudoatomo" le proprietà dell'atomo successivo avente numero atomico più alto

**Table 2. Grimm's Hydride Displacement Law**

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

**Oscar Hinsberg** → estensione del concetto di isosteria tra  $-\text{CH}=\text{CH}-$  e  $-\text{S}-$ , con riconoscimento della possibilità di scambio isosterico tra anelli aromatici (es. benzene/tiofene)

# Bioisosteria

- Le modifiche strutturali di un *lead* compound non devono alterare in maniera negativa la capacità di una molecola di essere riconosciuta dal *target* biologico
- Tali modifiche possono servire a:
  - Modulare l'interazione di farmaco/recettore
  - Migliorare la farmacocinetica
  - Diminuire la tossicità
- A differenza delle regole dell'isosteria quelle per la bioisosteria sono molto meno rigide
- Le similitudini biologiche (bioisosteria) appaiono più spesso di quelle chimiche (isosteria)

# Bioisosteria

- **Harris Friedman, 1951** → «...sono bioisosteri quei composti che soddisfano la definizione di isosteri nel senso più ampio e che hanno lo stesso tipo di attività biologica...»
- Dunque, si considerano bioisosteri quei raggruppamenti che:
  - Possiedono caratteristiche steriche ed elettrostatiche simili
  - Se sostituiti al gruppo originale in una molecola ne mantengono il tipo di attività

# Bioisosteri: classificazione

- **Bioisosteri classici:**

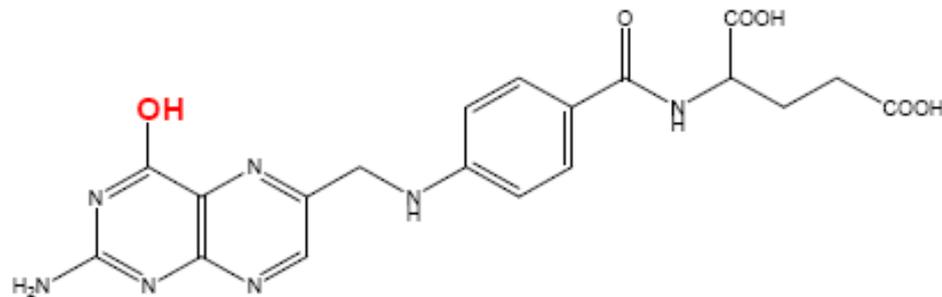
- Atomi e gruppi monovalenti
- Atomi e gruppi bivalenti
- Atomi e gruppi trivalenti
- Atomi e gruppi tetrasostituiti
- Equivalenti ciclici

- **Bioisosteri non classici:**

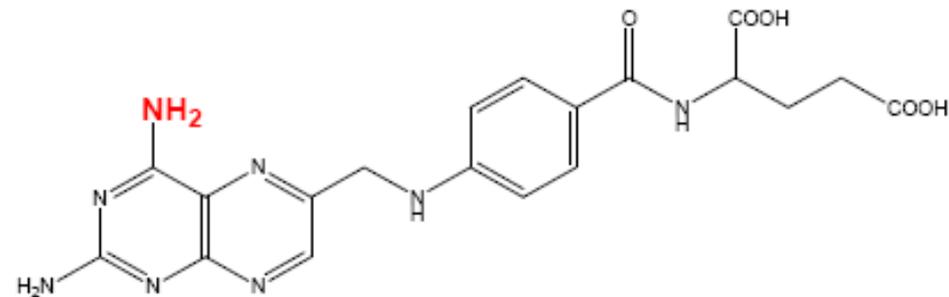
- Gruppi intercambiabili
- Modelli aperti e modelli chiusi

# Atomi e gruppi monovalenti

- Le migliori similitudini si trovano nello scambio tra alogeni ed in gruppi  $-XH_n$  con  $X = C, N, S, O$
- Gli alogeni sono intercambiabili.
- Il cloro può essere sostituito
- Lo scambio di  $-OH$  con  $-NH_2$  può condurre all'antagonismo



Acido folico



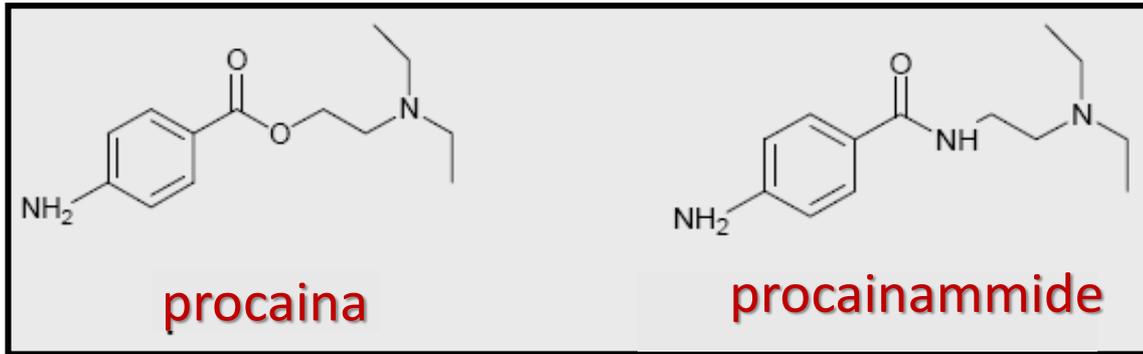
Aminopterinina

Inibitore della *folato reduttasi*

# Atomi e gruppi bivalenti

- Includono  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $CH_2$

anestetico locale



procaina

procainamide

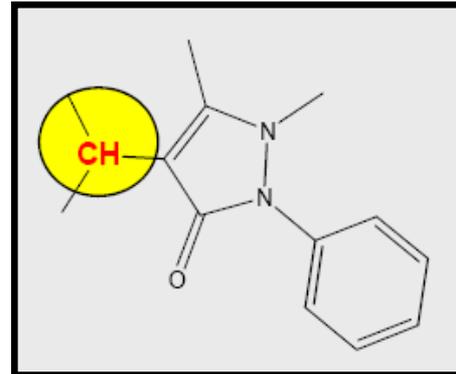
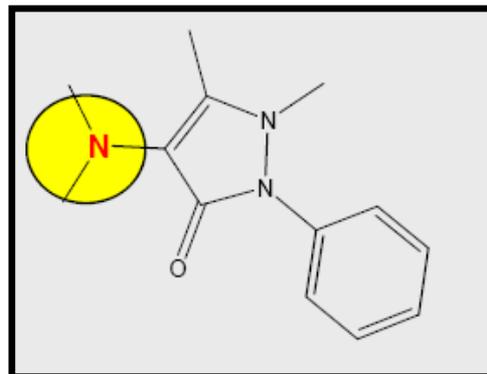
antiaritmico

# Atomi e gruppi trivalenti

- Includono  $-N=$ ,  $-CH=$

aminopirina

analgesico  
tossico



propilbutazone

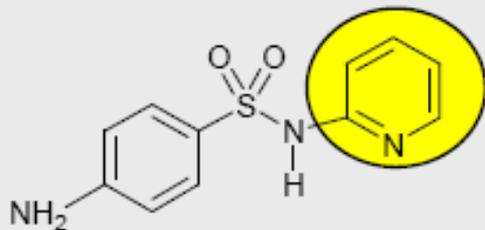
analgesico  
maneggevole

# Atomi e gruppi tetraivalenti

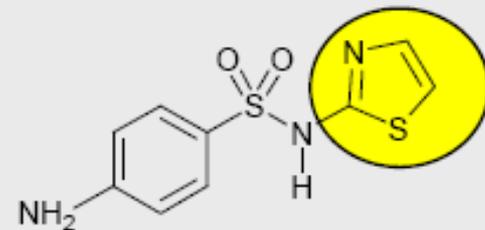
È il caso di composti ammoniaci quaternari modificati nei rispettivi fosfonio, arsonio e analoghi. L'attività si mantiene in grado ridotto ed i composti sono più tossici

## Equivalenti ciclici

Sostituzioni di anelli aromatici (es. benzene/tiofene e piridina/tiazolo) sono estremamente frequenti in chimica farmaceutica



sulfapiridina (antibatterico)



sulfatiazolo (antibatterico)

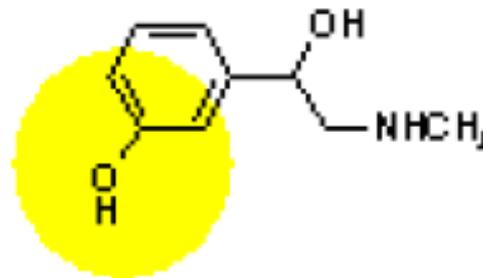
# Gruppi intercambiabili

- Non presentano le corrispondenza steriche ed elettroniche degli isosteri classici
- Un buon esempio è l'intercambiabilità del gruppo ossidrilico con il gruppo solfonamidico nelle catecolamine
- Talvolta la sostituzione può condurre all'antagonismo

Agonisti

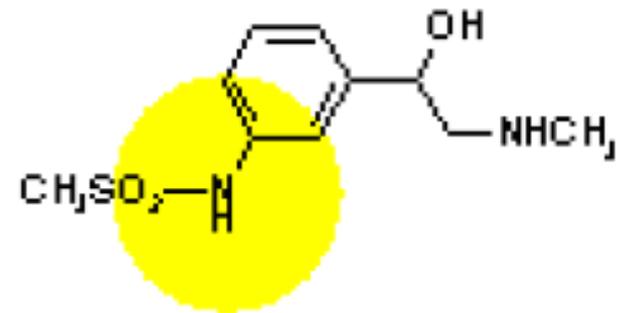
$\beta$  Adrenergici

Fenilefrina



**pKa = 9.6**

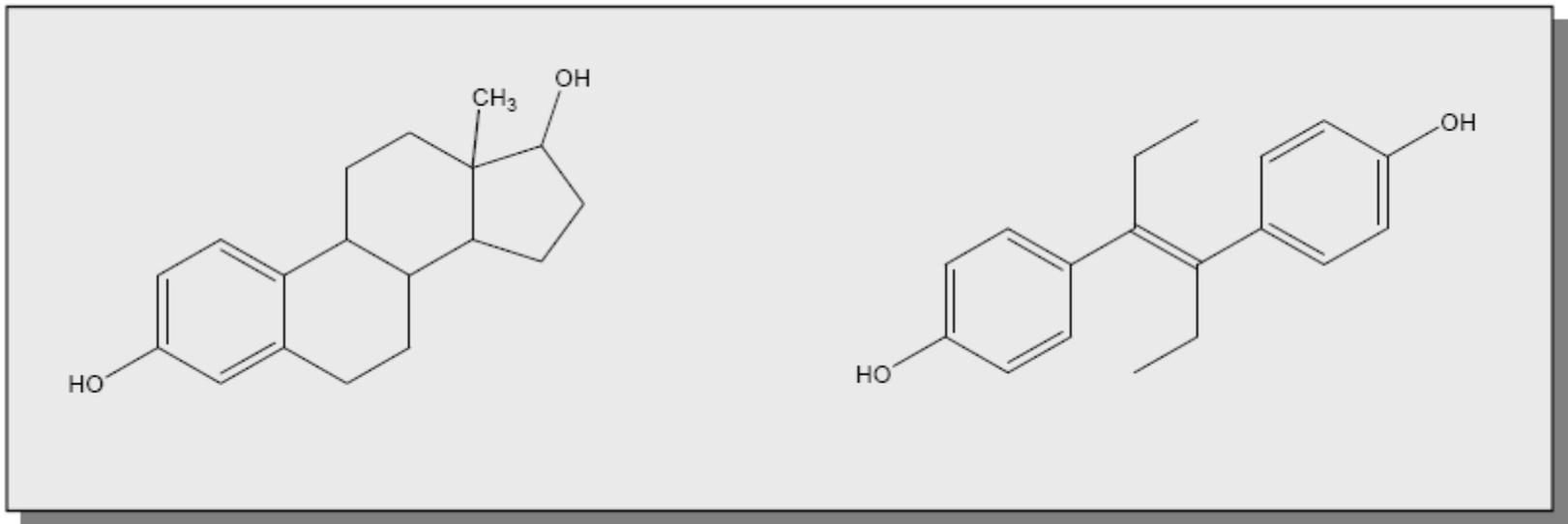
Solfonammido-bioisostere



**pKa = 9.1**

# Modelli aperti e modelli chiusi

- Esempio classico: passaggio dall'**estradiolo** al **dietilstilbestrolo**, con un rapporto di potenza 1:1
- La bioisosteria è attribuita alla capacità dei due supporti lipofili di tenere i due ossidrili alla distanza necessaria per interagire con il recettore



**estradiolo**

**dietilstilbestrolo**