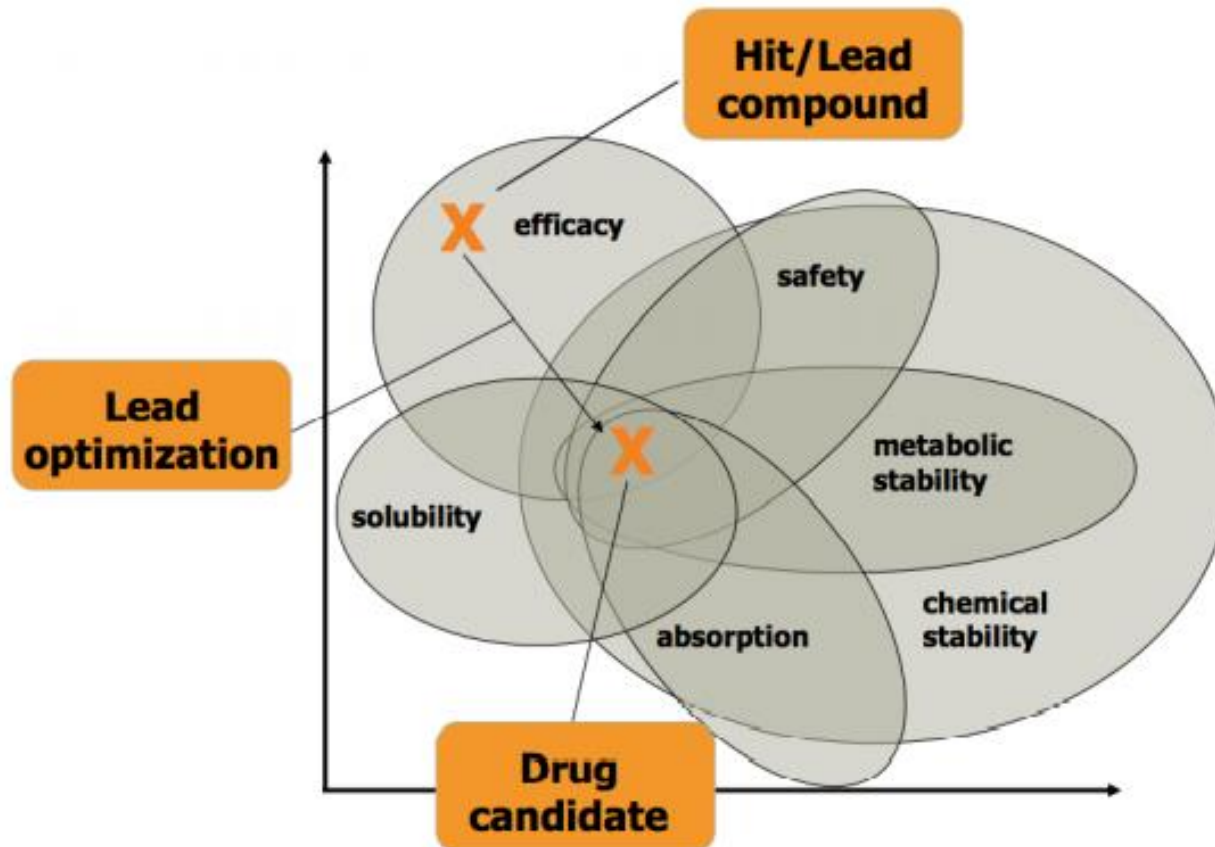


# Ricerca e sviluppo del farmaco e aspetti regolatori



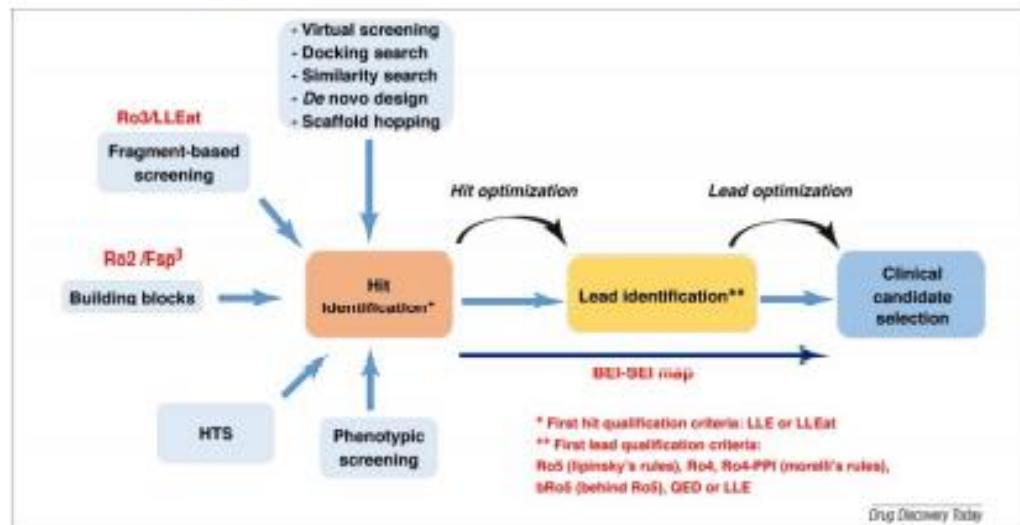
# Scoperta dei farmaci

## Lead optimization



# Lead optimization.

In seguito all'individuazione del lead compound e a partire da esso, vengono attuate una serie di modifiche strutturali finalizzate ad incrementare l'attività inibitoria di tale composto in vitro e migliorarne le proprietà in vivo con l'obiettivo di ottenere un **drug candidate**.



# Lead optimization.

## Farmacoforo.

Al fine di pianificare razionalmente le modifiche strutturali, è essenziale l'individuazione del **farmacoforo**, ovvero la minima porzione strutturale della molecola che garantisce attività biologica.

A tale scopo, vengono preparati una serie di analoghi semplificati privi delle varie porzioni molecolari caratterizzanti il lead.

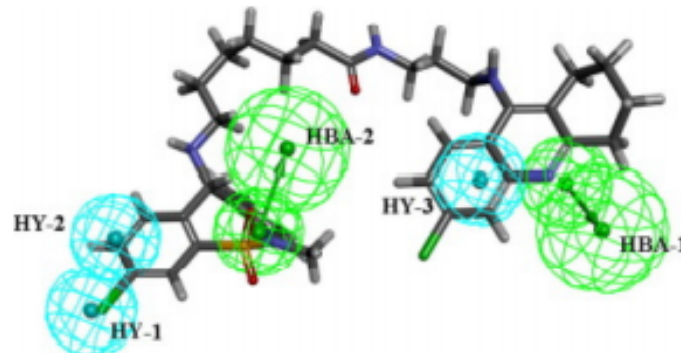
Testando tali analoghi è possibile risalire al farmacoforo (derivati privi di tale porzione strutturale più o meno estesa risulteranno inattivi o mostreranno binding sensibilmente minore nei confronti del target).

# Lead optimization.

## Farmacoforo.

Una volta individuato il farmacoforo, ed al fine di migliorare le proprietà del lead in termini sia farmacodinamici che farmacocinetici, vengono sintetizzati nuovi analoghi.

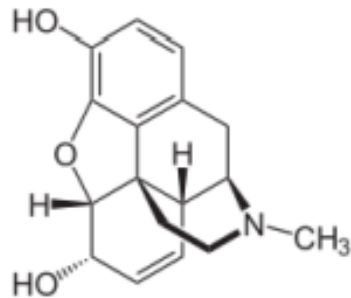
In essi, il farmacoforo verrà lasciato inalterato, mentre verranno condotte delle modifiche progressive a carico delle regioni non farmacoforiche del lead.



# Lead optimization.

## Farmacoforo della morfina (I)

Un classico esempio di individuazione del farmacoforo è quello della morfina, un farmaco analgesico molto potente ma che produce notevoli effetti collaterali, come sedazione, depressione respiratoria e dipendenza.



# Lead optimization.

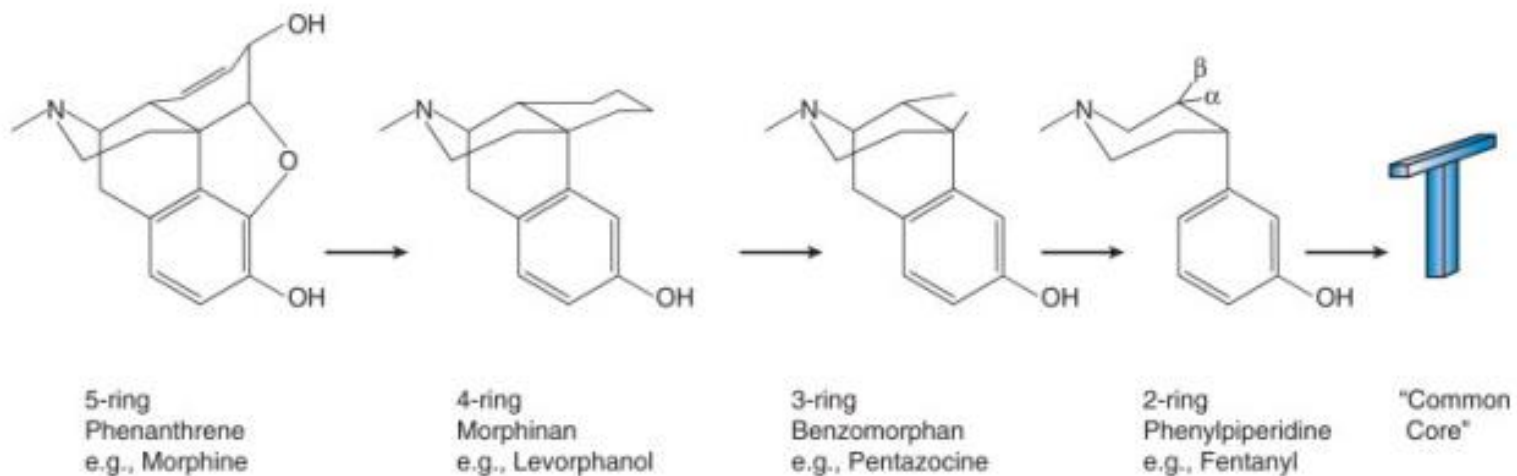
## Farmacoforo della morfina (II)

Al fine di dissociare l'attività farmacologica (analgesica) da quella indesiderata, furono sintetizzati una serie di analoghi.

Data la complessità strutturale di tale prodotto naturale, per l'individuazione del farmacoforo fu attuato un approccio di **semplificazione molecolare**, rimuovendo progressivamente gli anelli condensati della morfina.

# Lead optimization.

## Farmacoforo della morfina (III)

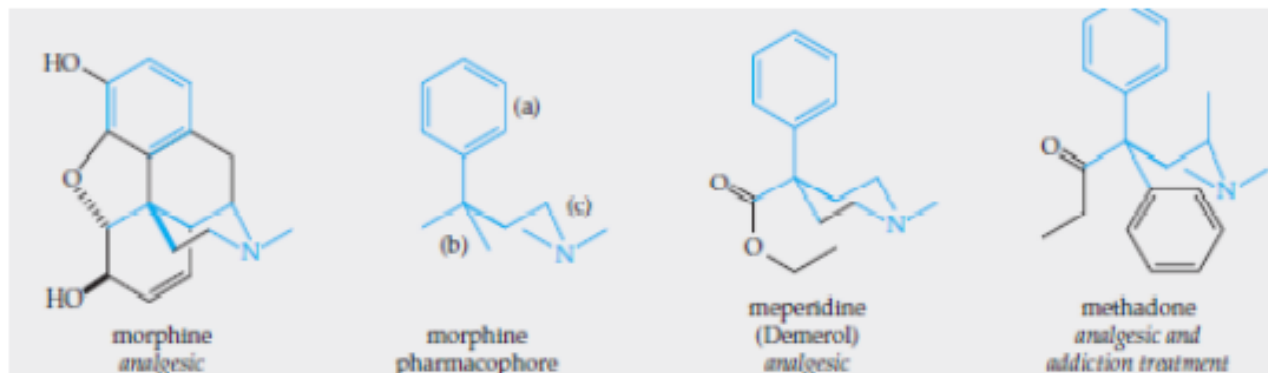




# Lead optimization.

## Farmacoforo della morfina (IV)

Tali studi permisero l'individuazione del farmacoforo, nonché la scoperta di composti (come il metadone) con attività analgesica, ma responsabile di crisi di astinenza meno intense e privo degli effetti euforici tipici del lead. Perciò il metadone viene impiegato per il recupero dei tossicodipendenti.

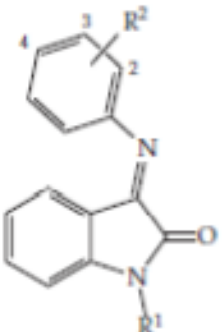


# Lead optimization.

## Studio SAR (I)

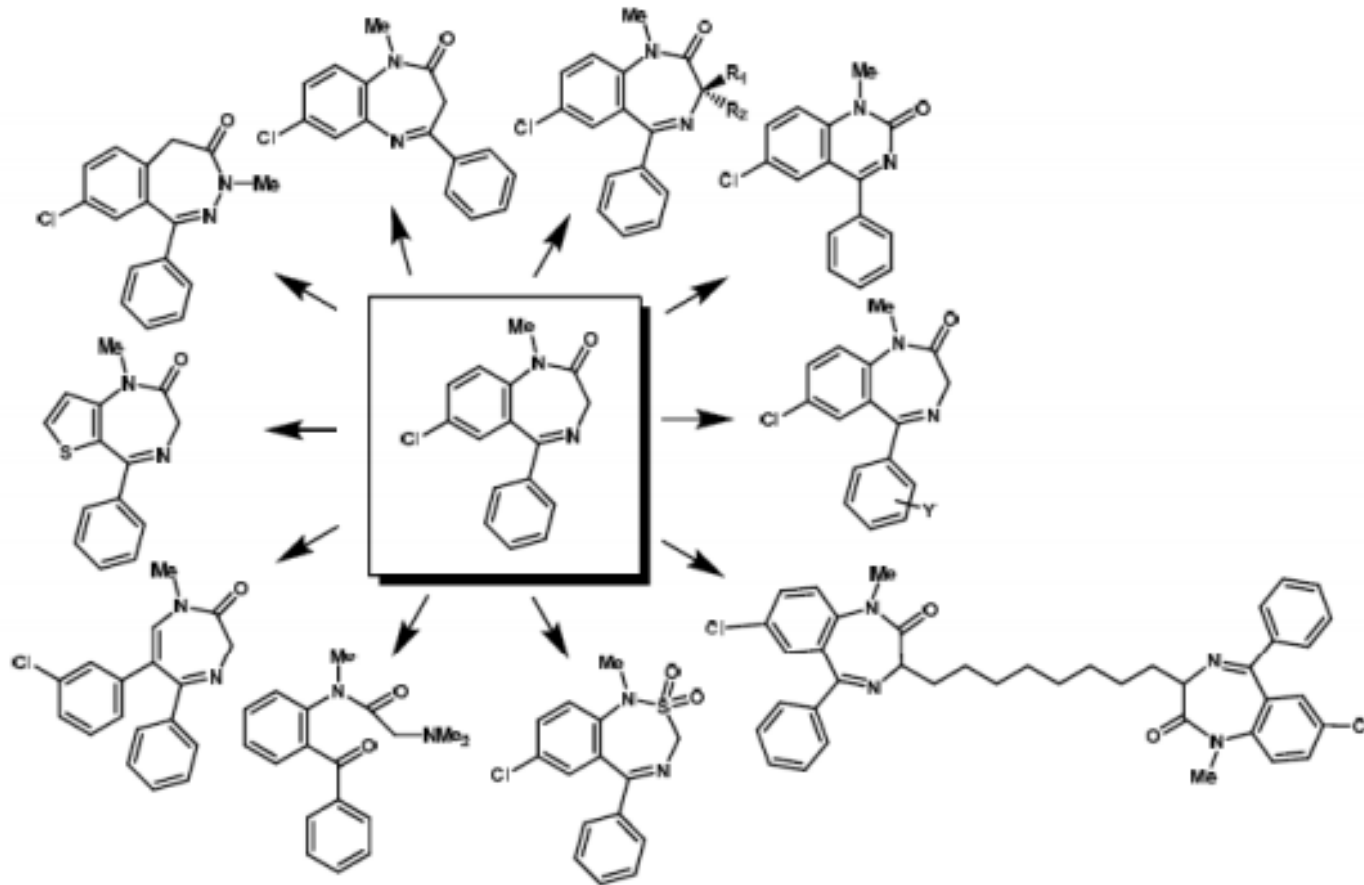
Individuato il farmacoforo del lead, modifiche a carico delle porzioni molecolari adiacenti ad esso permettono di condurre uno studio SAR (relazioni struttura-attività).

TABLE 11.1 Activity of Galanin Subtype-3 Receptor Antagonists<sup>4</sup>

Structure	Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	GAL <sub>3</sub> K <sub>i</sub> (nM)
	1	H	2,3-dichloro	437
	2	H	4-chloro	850
	3	H	4-methoxy	>10,000
	4	H	3-CF <sub>3</sub>	596
	5	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	2,3-dichloro	150
	6	CH <sub>2</sub> -C≡CH	3-CF <sub>3</sub>	52
	7	1-ethylpropyl	3-CF <sub>3</sub>	89
	8	Ph	3-CF <sub>3</sub>	17

# Lead optimization.

## Studio SAR (II)



ESPLORAZIONE PRIMARIA DELLE SAR SUL DIAZEPAM

# Lead optimization.

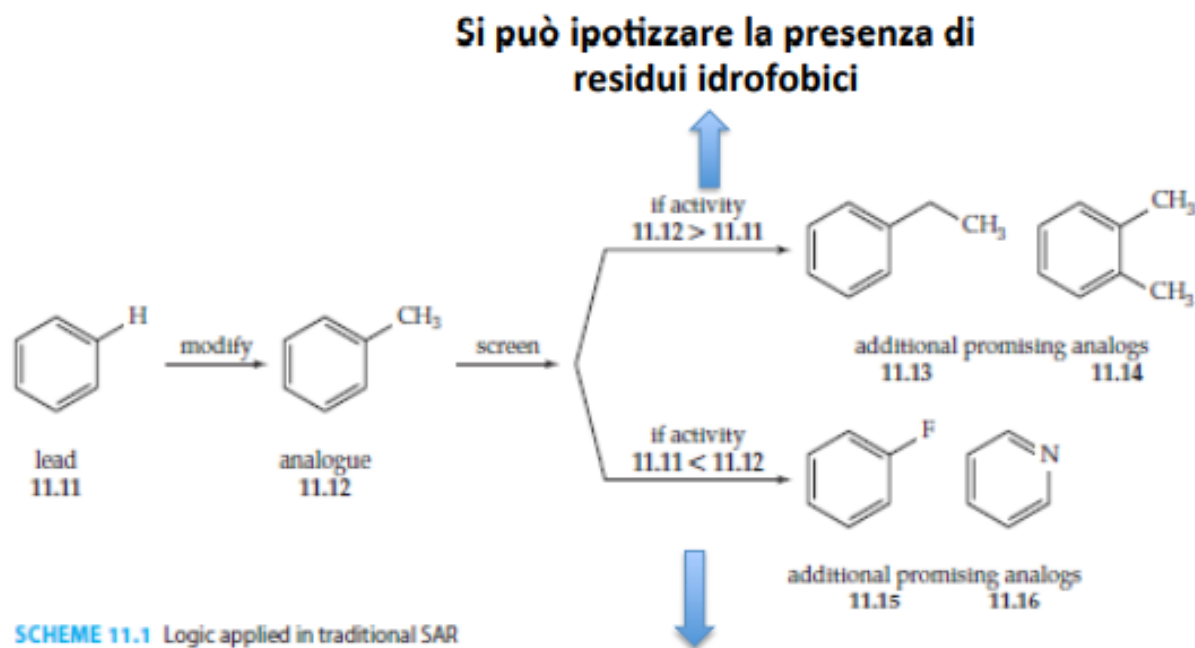
## Studio SAR (III)

All'inizio di uno studio SAR, gli analoghi da preparare sono scelti sulla base di vari fattori, quali facilità di sintesi, disponibilità dei reagenti, diretta correlazione con il lead.

Successivi analoghi vengono progettati sulla base dei risultati ottenuti e, dunque, basandosi sulle SAR preliminari estrapolate.

# Lead optimization.

## Studio SAR (IV)



**Si può esplorare la possibilità di instaurare legami H o altri effetti elettronici**

# Lead optimization.

## Studio SAR (V)

Alcune regole generali per guidare lo studio SAR:

- -regola 1: dare priorità ad analoghi che derivano dal prototipo attraverso piccole variazioni;
- -regola 2: utilizzare prima possibile i dati biochimici;
- -regola 3: utilizzare i dati strutturali;
- -regola 4: scegliere opportunamente i sostituenti sugli anelli aromatici;
- -regola 5: dare la preferenza ad analoghi la cui sintesi sia più semplice e meno costosa;
- -regola 6: eliminare i centri chirali.

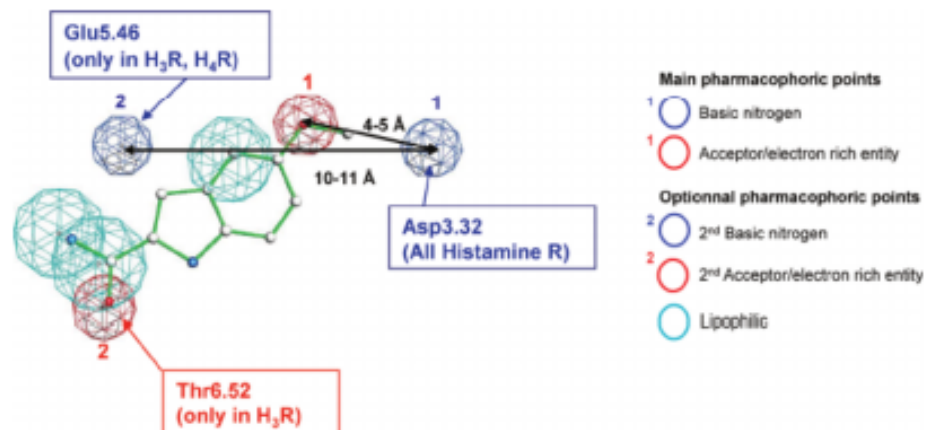
# Lead optimization.

## Pianificazione degli analoghi (I)

Informazioni vitali vengono fornite dalla struttura del target (NMR, X-ray).

La presenza di tasche di legame di dimensione ridotte suggerisce l'introduzione di sostituenti poco ingombranti.

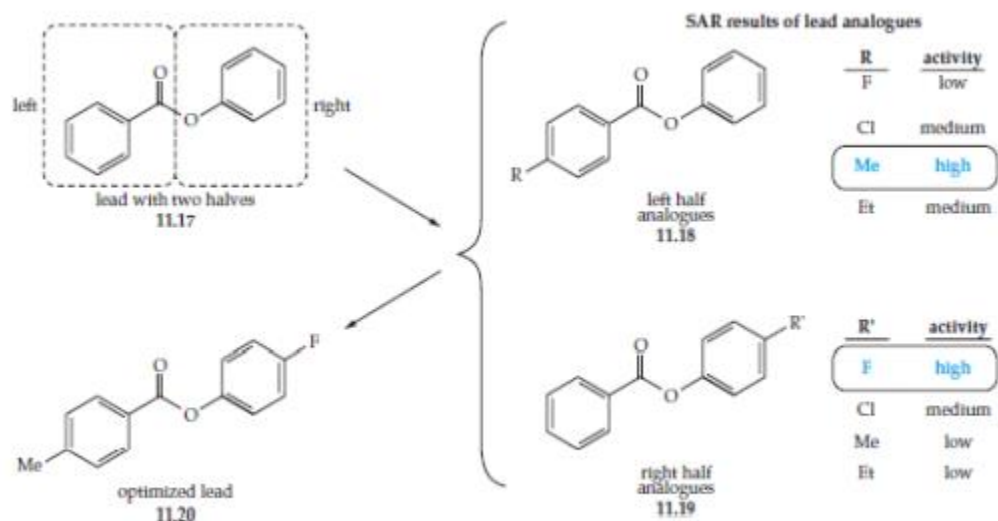
Al contrario, la presenza di residui polari suggerisce l'introduzione di gruppi ionizzabili o in grado di stabilire legami H.



# Lead optimization.

## Pianificazione degli analoghi (II)

Quando si ha a che fare con molecole molto estese, è conveniente definire delle regioni o sezioni molecolari sulle quali condurre in modo indipendente varie modifiche strutturali. Definiti i sostituenti ottimali per le singole sotto-regioni, è possibile sintetizzare degli analoghi caratterizzati dalla combinazione delle sotto-regioni più promettenti.



SCHEME 11.2 Optimization by independently modifying sections of the lead



# Lead optimization.

## Pianificazione degli analoghi (III)

L'attuazione di tale approccio (**modifiche a singolo punto**) presenta dei vantaggi in termini di tempo e costi (minor numero di derivati da preparare) e presuppone che il binding delle singole porzioni molecolari soggette a modifiche non venga influenzato dalle manipolazioni sintetiche attuate.

Tuttavia **tale assunzione non è sempre vera**: la modifica di una parte della molecola (destra) può indurre un'orientazione diversa della stessa (rispetto a quella inizialmente considerata) verso tasche di legame alternative in cui, ad esempio, i nuovi sostituenti di (sinistra) potrebbero non risultare ottimali.

# Lead optimization.

## Strategie di modificazione molecolare

Dopo anni di studi SAR si sono messe in evidenza alcune strategie standard di modificazione molecolare utilizzabili per l'esplorazione primaria delle relazioni SAR a partire da un nuovo lead compound con una attività di qualsiasi tipo.

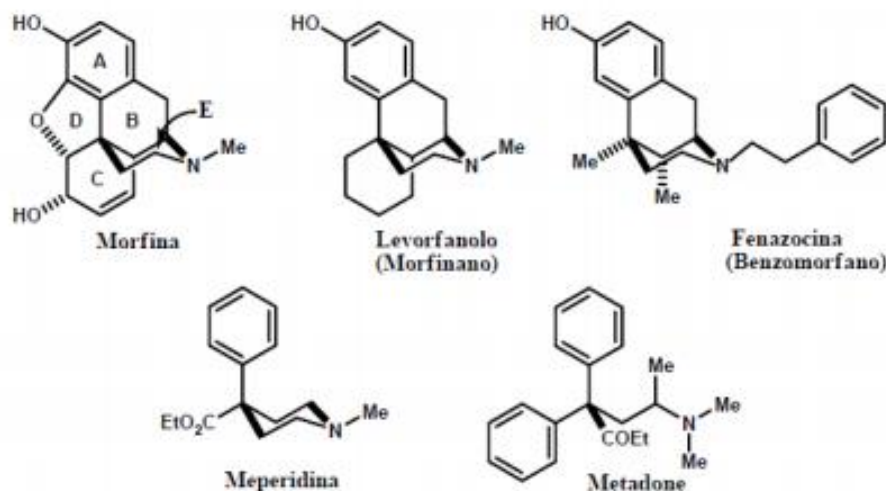
Tali strategie comprendono:

- Semplificazione molecolare;
- Complicazione molecolare;
- Costruzione di serie omologhe;
- Interconversione catena-anello;
- Isosteria e bioisosteria.

# Lead optimization.

## Semplificazione molecolare

Consiste nella sintesi di analoghi più semplici del prototipo. Il fatto che il farmacoforo sia in genere limitato ad alcuni elementi strutturali di una molecola più o meno complessa fa sì che si possa procedere spesso ad una semplificazione della stessa. Uno degli esempi più noti di semplificazione molecolare che, partendo da un prodotto naturale complesso, arriva via via alla creazione di molecole sempre più semplici ma ancora farmacologicamente attive è rappresentato dalla morfina e suoi congeneri

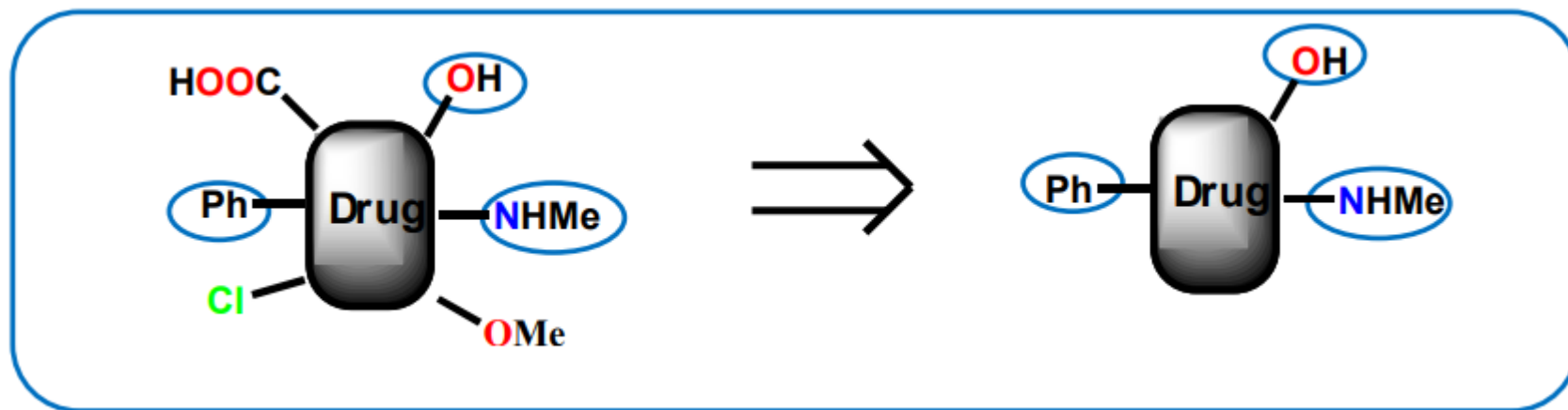


SEMPLIFICAZIONE MOLECOLARE

# Lead optimization.

## Semplificazione molecolare

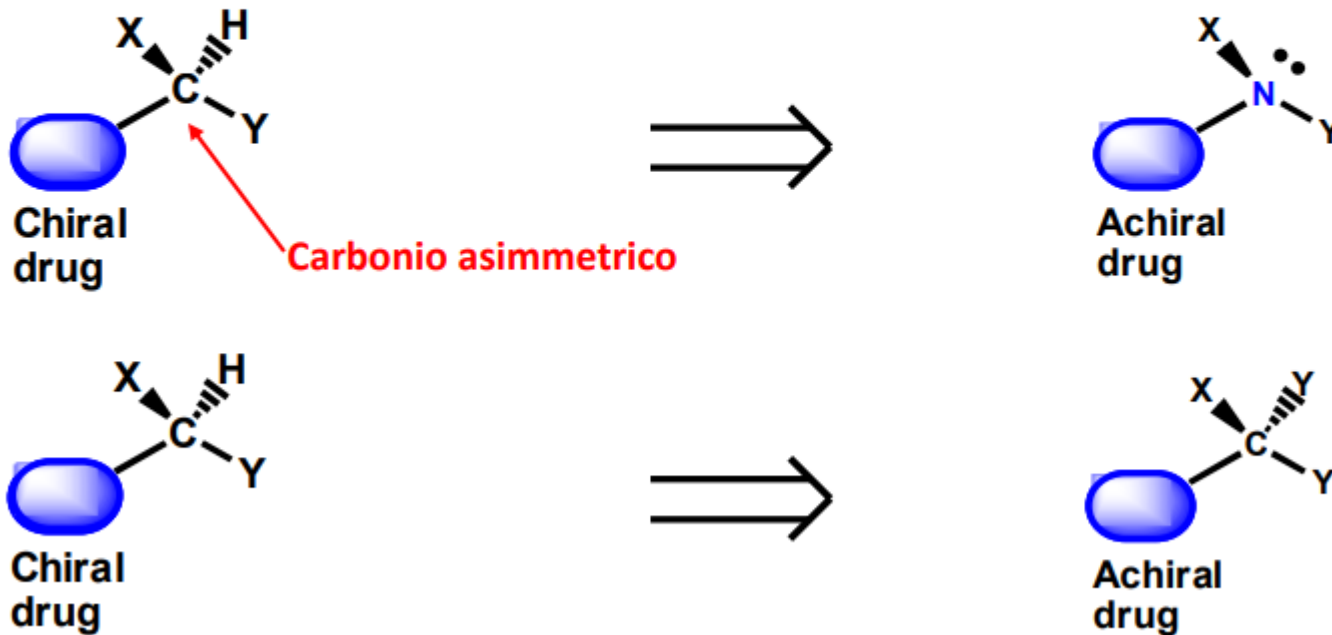
- La semplificazione molecolare rende la sintesi più facile, più rapida ed economica
- La rimozione di gruppi funzionali non necessari può risultare in analoghi più selettivi , più potenti e meno tossici



# Lead optimization.

## Semplificazione molecolare

### Rimozione degli stereocentri



# Lead optimization.

## Complicazione molecolare

Consiste nella sintesi di analoghi più complessi del composto guida.

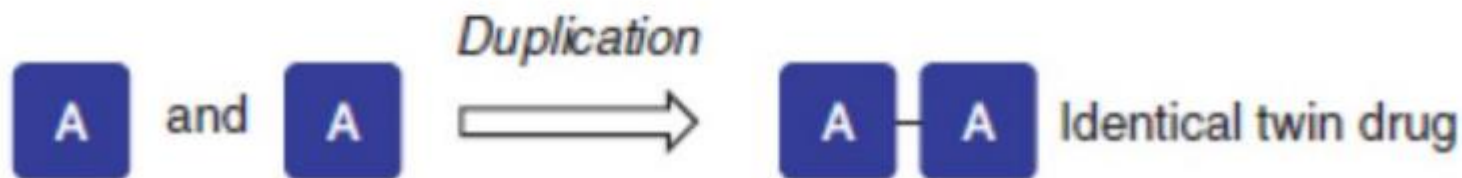
I processi di complicazione molecolare si possono distinguere in:

- replicazione molecolare;
- ibridazione molecolare;
- addizione molecolare.

# Lead optimization.

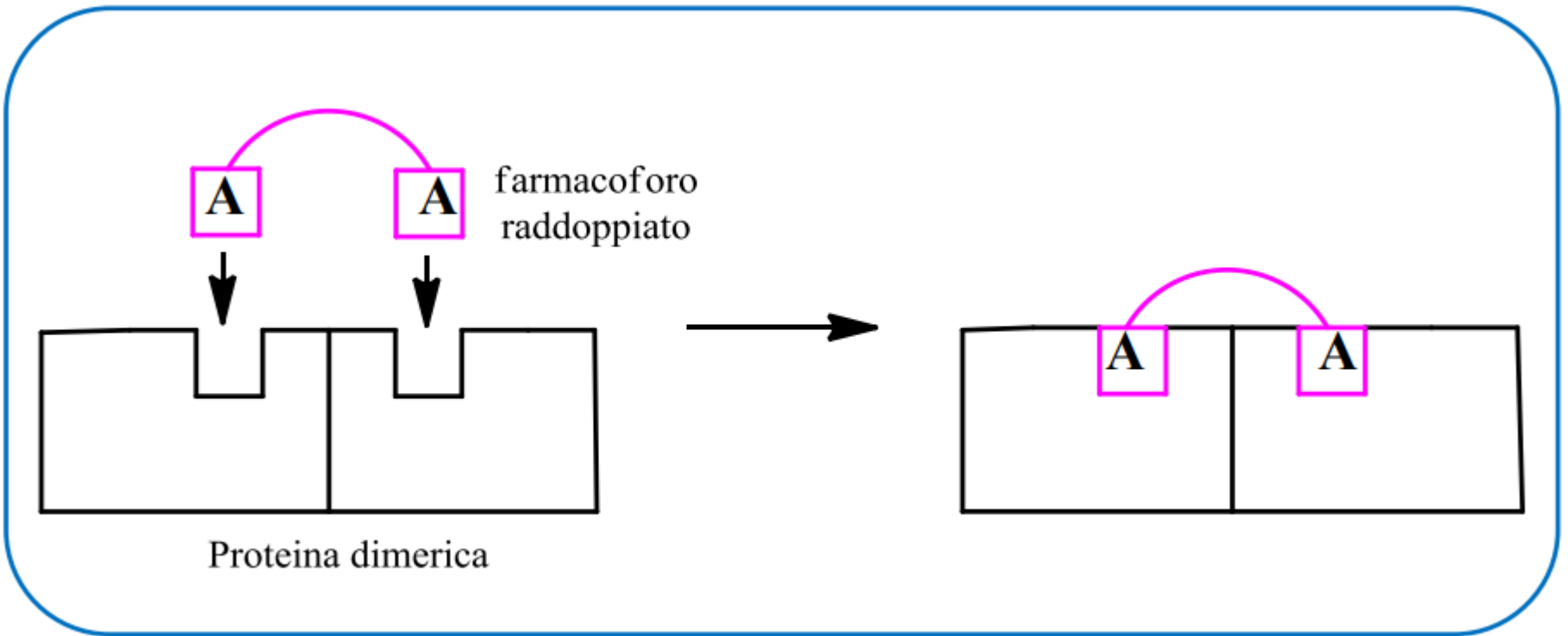
Complicazione molecolare: Replicazione molecolare.

La replicazione molecolare consiste nell'associazione di unità identiche mediante formazione di legami covalenti (**raddoppiamento molecolare** è il più frequente). Può essere utile per generare twin drugs.



# Lead optimization.

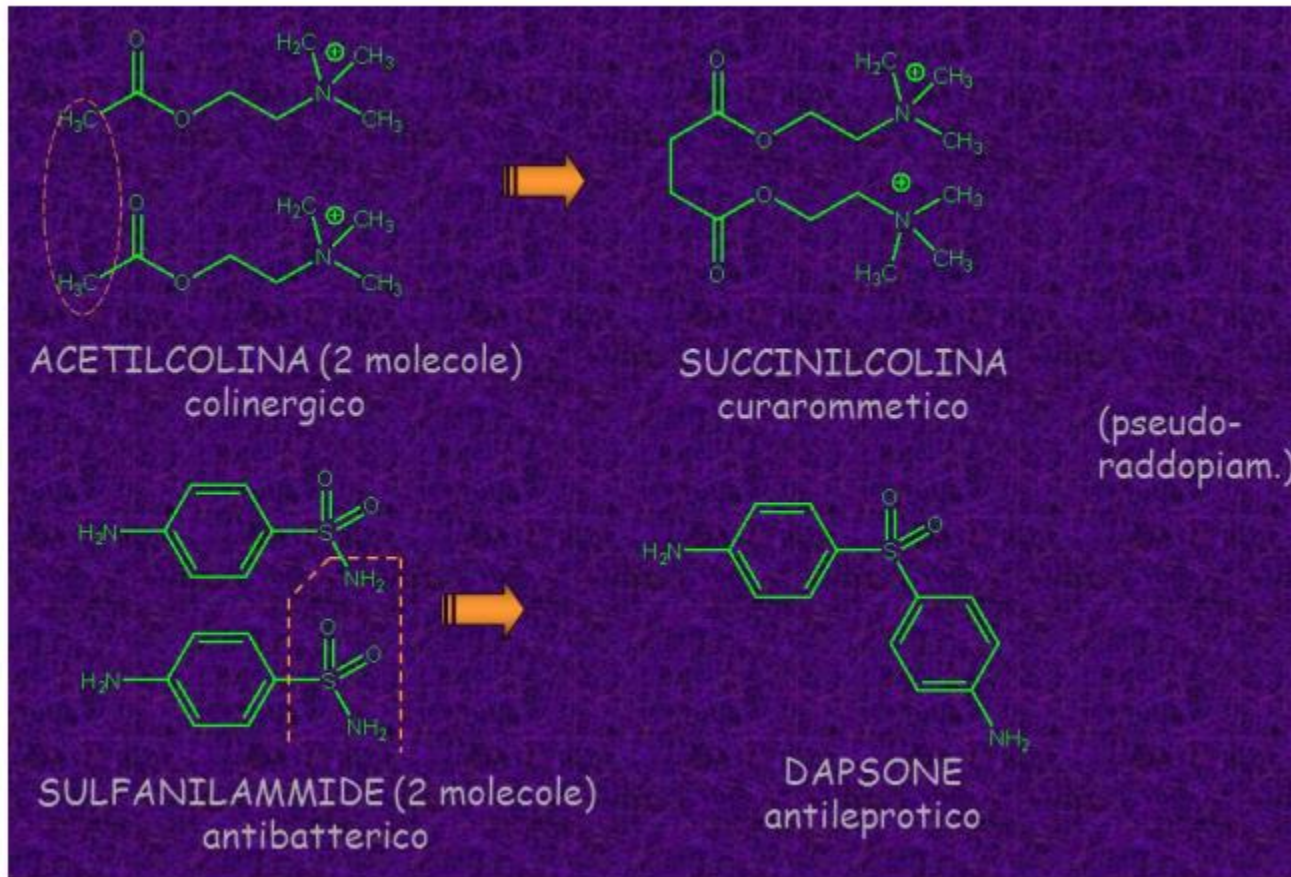
Complicazione molecolare: Replicazione molecolare.





# Lead optimization.

Complicazione molecolare: Replicazione molecolare.



# Lead optimization.

**Complicazione molecolare: ibridazione molecolare.**

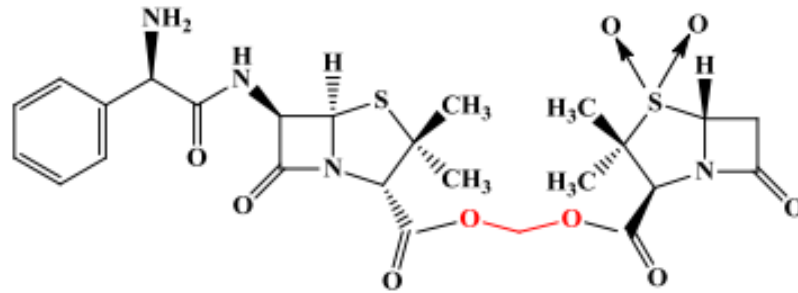
L'ibridazione molecolare consiste invece nell'associazione di unità diverse, sempre mediante formazione di legami covalenti.



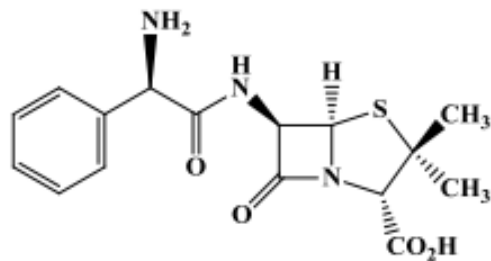
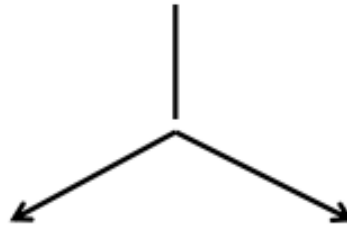
**Twin drugs**

# Lead optimization.

Complicazione molecolare: ibridazione molecolare.

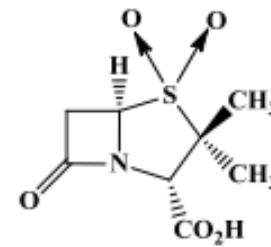


Sultamicillina



Ampicillina

+



Sulbactam

# Lead optimization.

**Complicazione molecolare: addizione molecolare.**

L'addizione molecolare consiste infine nell'associazione tra due unità differenti mediante interazioni non covalenti.

**L'associazione di unità farmacoforiche diverse consente di colpire diversi target**

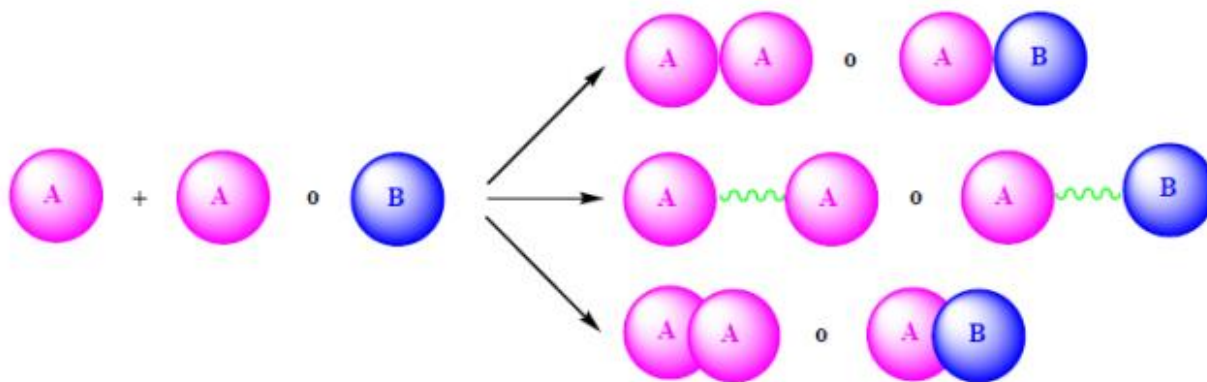


# Lead optimization.

## Complicazione molecolare.

Il raddoppiamento e l'ibridazione molecolari riguardano la costruzione dei cosiddetti "twin drugs", farmaci che derivano appunto dalla combinazione covalente di due porzioni farmacofore identiche o diverse.

Essi possono essere legati direttamente fra loro, separati da uno spaziatore oppure addirittura sovrapposti parzialmente.



# Lead optimization.

## Complicazione molecolare.

I twin drugs possono rigenerare in vivo i costituenti oppure no. Nel primo caso si tratta di profarmaci reciproci (i due principi attivi si rendono profarmaci a vicenda); il twin drug è di per sé inattivo, si scinde in vivo (in genere attraverso un processo di idrolisi) e rigenera i due componenti attivi. Lo scopo del twin drug è quello di migliorare le proprietà farmaceutiche e farmacocinetiche. Un profarmaco reciproco avrà un'alta probabilità di successo a patto che esso venga ben assorbito, entrambi i componenti siano rilasciati contemporaneamente e quantitativamente dopo assorbimento ed ingresso in circolo, l'effetto massimo si verifichi con un rapporto tra essi di  $\sim 1:1$ .

# Lead optimization.

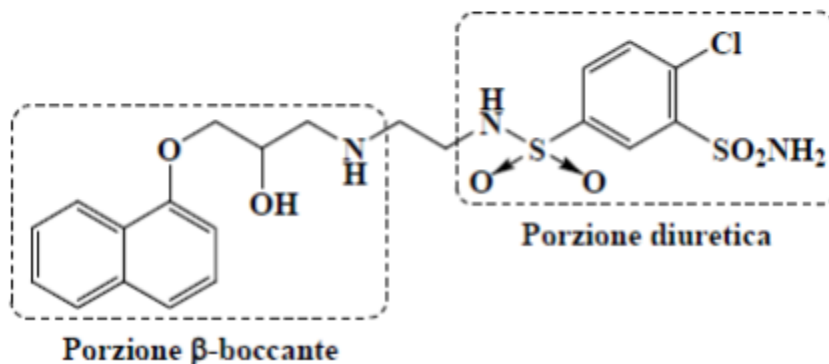
## Complicazione molecolare.

Anche nel caso di ibridi molecolari che non vengono scissi in vivo il principale vantaggio rispetto alla somministrazione dei due principi attivi separati è di carattere farmacocinetico, poiché l'ibrido ha un unico profilo farmacocinetico. Nel caso di somministrazione dei due componenti separati invece, ciascuna attività dipenderà dai profili individuali di assorbimento, metabolismo ed escrezione.

# Lead optimization.

## Complicazione molecolare.

Un esempio di ibrido che non viene scisso in vivo è l'antipertensivo che combina nella sua struttura una porzione con proprietà  $\beta$ -bloccanti ed una con proprietà diuretiche. L'associazione di un  $\beta$ -bloccante e di un diuretico è largamente impiegata come terapia di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione essenziale.





# Lead optimization.

## Strategie di modificazione molecolare

Tali strategie comprendono:

- Semplificazione molecolare;
- Complicazione molecolare;
- **Costruzione di serie omologhe;**
- Interconversione catena-anello;
- Isosteria e bioisosteria.

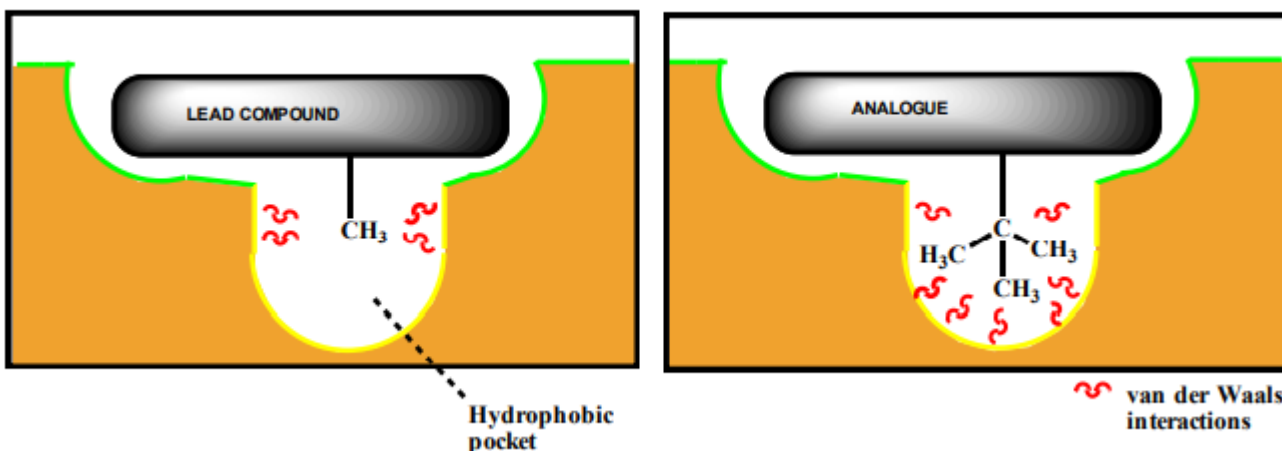
# Lead optimization.

Variazioni dei sostituenti → sostituenti alchilici  
sostituenti su anelli aromatici

La presenza di gruppi alchilici non farmacoforici nel lead compound suggerisce una serie di modifiche utili a condurre studi SAR e che possono aumentare significativamente l'attività del composto di partenza (es serie omologhe).

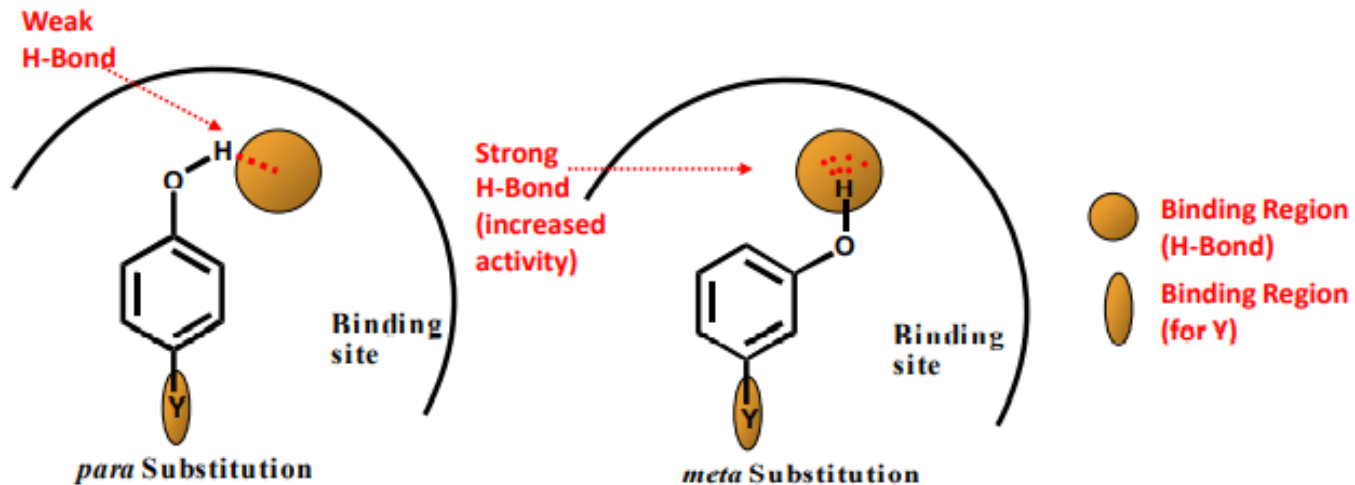
# Lead optimization.

- Variazioni dei sostituenti → sostituenti alchilici  
sostituenti su anelli aromatici
- gruppi alchilici possono interagire con regioni idrofobiche nel sito di legame
  - si può variare la lunghezza e l'ingombro del gruppo per ottimizzare le interazioni



# Lead optimization.

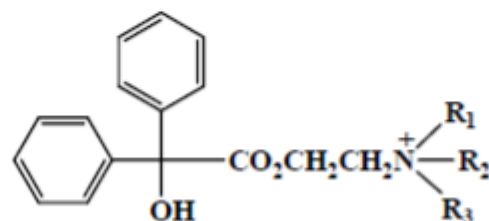
Variazioni dei sostituenti → sostituenti alchilici  
sostituenti su anelli aromatici



# Lead optimization.

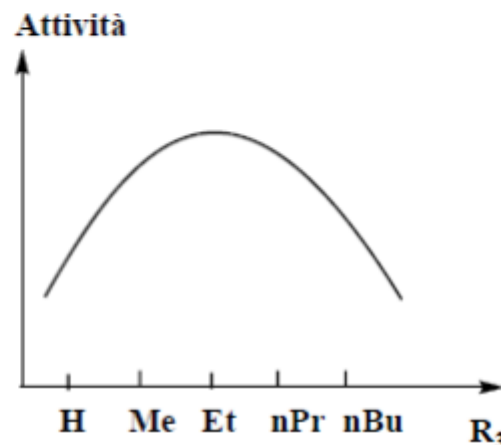
## Costruzione di serie omologhe

Composti omologhi differiscono per una singola unità carboniosa (metilenica). L'elongazione di una catena carboniosa di una singola unità o l'espansione di un ciclo ad  $n$  termini in un uno ad  $n+1$  consente di studiare le SAR. Di solito l'attività aumenta, in modo regolare o irregolare, fino ad un dato punto per poi diminuire.



$R_1 = R_2 = \text{Me}$

(Anticolinergici)

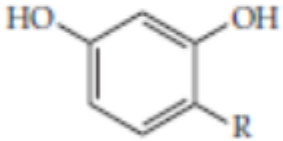


# Lead optimization.

## Costruzione di serie omologhe

Un esempio è fornito dall'attività antibatterica dei 4-alchilresorcinoli (attività ottimale con 6-7 unità carboniose, poi si riduce drasticamente).

**TABLE 11.2** Antibacterial Activity of 4-Alkylresorcinols<sup>6</sup>

Structure	Entry	R	Relative Activity
 4-alkylresorcinols 11.24	1	propyl	1.0
	2	butyl	4.2
	3	pentyl	6.6
	4	hexyl	10.2
	5	heptyl	6.0
	6	octyl	0.0

# Lead optimization.

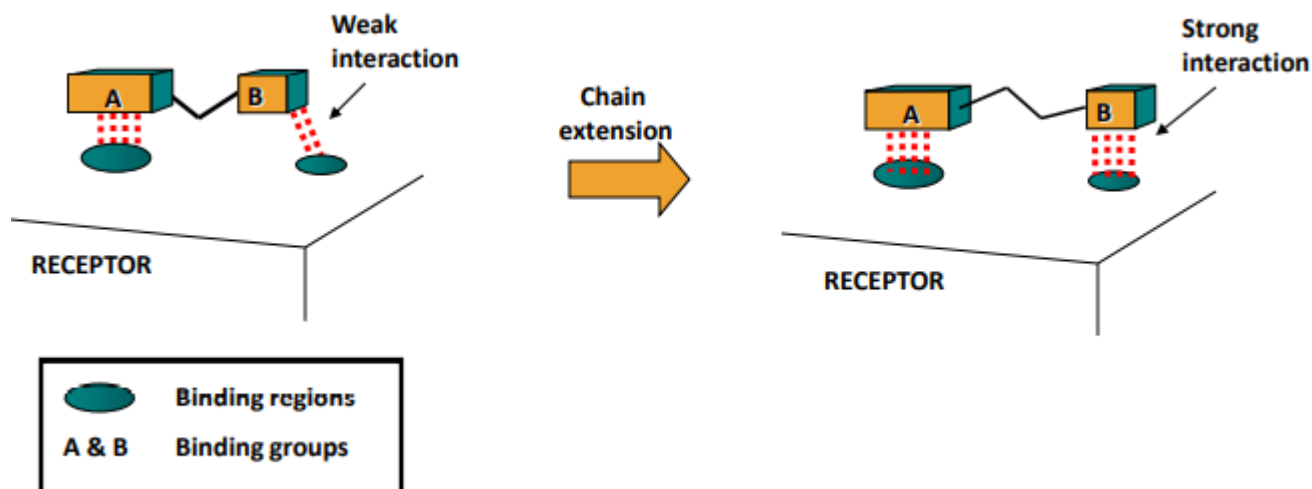
## Costruzione di serie omologhe

Tale effetto è legato all'efficacia di attraversamento delle membrane cellulari da parte dei composti. Catene alchiliche troppo corte contribuiscono in modo esiguo alla lipofilia ed alla diffusione; al contrario, catene troppo lunghe possono essere associate ad elevata lipofilia e di conseguenza ridotta solubilità nel plasma o tendenza a rimanere ancorate alle membrane e non abbandonare la cellula (valutazione delle proprietà farmacocinetiche).

# Lead optimization.

## Costruzione di serie omologhe

Oltre ad influenzare la farmacocinetica di un farmaco, la lunghezza di una catena alifatica è in grado di influenzarne la farmacodinamica, nel caso in cui la catena sia coinvolta nell'interazione con la macromolecola bersaglio.

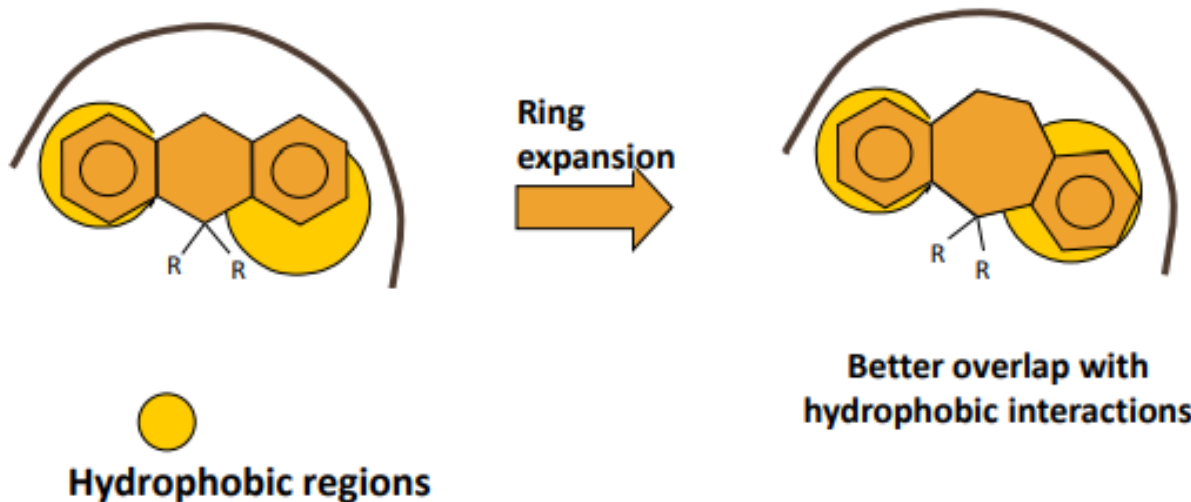




# Lead optimization.

## Costruzione di serie omologhe: cicloomologia

la sovrapposizione dei gruppi di legame con i siti di legame può risultare migliorata



# Lead optimization.

## Strategie di modificazione molecolare

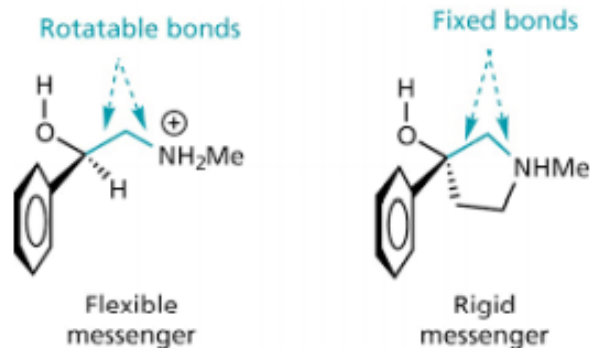
Tali strategie comprendono:

- Semplificazione molecolare;
- Complicazione molecolare;
- Costruzione di serie omologhe;
- **Interconversione catena-anello;**
- Isosteria e bioisosteria.

# Lead optimization.

## Interconversione catena-anello;

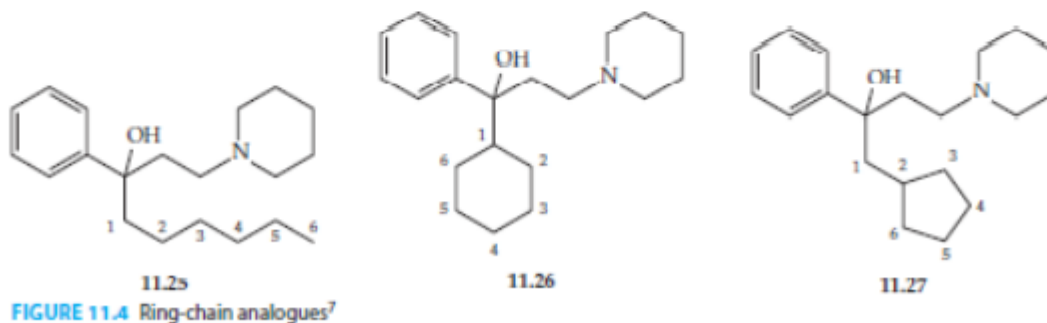
Consiste nel convertire una struttura aliciclica nella corrispondente catena alchilica costituita dallo stesso numero di atomi di carbonio, e viceversa. Tale approccio permette di esplorare l'influenza delle modifiche conformazionali sull'attività biologica.



# Lead optimization.

## Interconversione catena-anello;

L'analogo alchilico non mostra attività anticolinergica; al contrario i congeneri ciclici cicloesile e metilciclopentile (quest'ultimo presenta lo stesso numero di C iniziali ma solo 5 di essi entrano a far parte del ciclo) sono antagonisti colinergici.



# Lead optimization.

## Strategie di modificazione molecolare

Tali strategie comprendono:

- Semplificazione molecolare;
- Complicazione molecolare;
- Costruzione di serie omologhe;
- Interconversione catena-anello;
- **Isosteria e bioisosteria.**

# Lead optimization.

## Isosteri

Isosteri sono raggruppamenti chimici (atomi o gruppi di atomi, gruppi funzionali) la cui interconversione non produce drastiche modifiche dell'attività biologica.

Le sostituzioni isosteriche vengono di solito condotte sul lead compound con elevata potenza (aspetto farmacodinamico) ma di cui si vogliono migliorare le proprietà farmacocinetiche; in accordo con la definizione precedente, tale sostituzione non dovrebbe influenzare drasticamente il binding recettoriale e dunque le proprietà farmacodinamiche del congenere.

# Lead optimization.

## Isosteri

Il concetto di isosteria è stato originariamente introdotto da Langmuir nel 1919 per spiegare perché alcune specie chimiche presentassero proprietà chimico-fisiche simili tra loro. Tale fatto venne attribuito alla identità nel numero complessivo degli elettroni di tali specie che furono indicate col termine di isosteri.

Coppie di isosteri vennero considerate ad esempio  $\text{N}_2$  e  $\text{CO}$  (14 elettroni),  $\text{CO}_2$  ed  $\text{N}_2\text{O}$  (22 elettroni),  $\text{N}_3^-$  e  $\text{NCO}^-$  (21 elettroni) e  $\text{CH}_2\text{N}_2$  e  $\text{CH}_2\text{CO}$  (22 elettroni).

# Lead optimization.

## Isosteri

*Tabella 2.1. Confronto tra le proprietà chimico-fisiche di due molecole isosteriche secondo Langmuir.*

PROPRIETÀ	CO <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O
Carica elettronica complessiva	22	22
Peso molecolare	44,01	44,02
Viscosità (20°, 1 atm)	148x10 <sup>-6</sup>	148x10 <sup>-6</sup>
Pressione critica (atm)	77	75
Temperatura critica (°C)	31,9	35,4
Conducibilità termica a 100 °	0,0506	0,0506
Indice di rifrazione del liquido (0°)	1,190	1,193
Costante dielettrica del liquido (0°)	1,582	1,598
Solubilità in acqua (0°)	1,780	1,305
Solubilità in alcool (15°)	3,13	3,25



# Lead optimization.

## Isosteri

Il concetto di isosteria è stato successivamente elaborato da Grimm (1924) con la sua **regola dello spostamento degli idruri** con cui costruire serie di isosteri. Colonne di isosteri si ottengono aggiungendo un atomo di idrogeno ad un elemento di una riga del sistema periodico e scalando di un posto verso destra l'aggruppamento così ottenuto ed indicato con il termine di pseudoatomo.

### Regola dello Spostamento degli Idruri di Grimm

Elettroni totali	6	7	8	9	10
	C	N CH	O NH CH <sub>2</sub>	F OH NH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Ne HF H <sub>2</sub> O NH <sub>3</sub> CH <sub>4</sub>

# Lead optimization.

## Isosteri

A partire dal 1932 infine Erlenmeyer pubblicò una serie di studi sul concetto di isosteria, proponendo una propria definizione di isosteri come elementi, molecole o ioni in cui gli strati elettronici periferici sono identici. Secondo la definizione di Erlenmeyer sono quindi isosteri gli elementi di uno stesso gruppo del sistema periodico.

Atomi e Gruppi con Identico Numero di Elettroni Periferici (Erlenmeyer)

Elettroni periferici	4	5	6	7	8
	C	N	O	F	HF
	N <sup>+</sup>	P	S	Cl	HCl
	P <sup>+</sup>	S <sup>+</sup>	PH	Br	HBr
				I	HI
				OH	H <sub>2</sub> O
				SH	H <sub>2</sub> S
				PH <sub>2</sub>	PH <sub>3</sub>

# Lead optimization.

## Isosteri

### 1. Atomi e Gruppi Monovalenti

-F, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>  
-Cl, -SH, -PH<sub>2</sub>, -SiH<sub>3</sub>  
-Cl, -Br, -I

### 2. Atomi e Gruppi Bivalenti

-O-, -S-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-

### 3. Atomi e Gruppi Trivalenti

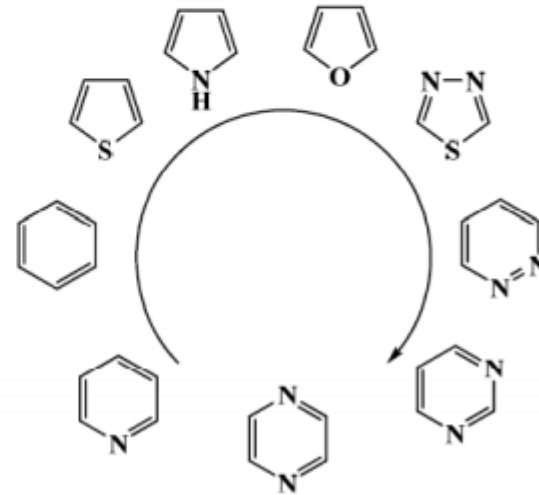
-N=, -P=, -CH=

### 4. Atomi Tetrasostituiti

=N<sup>+</sup>=, =P<sup>+</sup>=, =C=

### 5. Equivalenti anulari

-CH=CH-, -S-, -O-, -NH-  
-N=, -CH=



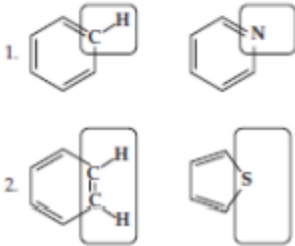
# Lead optimization.

## Isosteri

Un **isostere classico** è dunque un atomo o un gruppo di atomi con caratteristiche spaziali simili. Una sostituzione isosterica di questo tipo influenza poco il volume e la forma della molecola finale e dunque non dovrebbe influenzare il binding recettoriale.

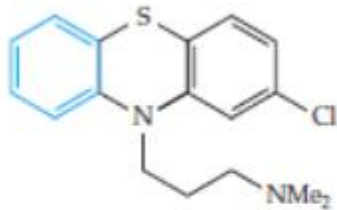
Al contrario, tale sostituzione può influenzare le proprietà farmacocinetiche del composto, influenzando ad es lipofilia e siti di metabolismo.

TABLE 11.4 Classical Isosteres<sup>10</sup>

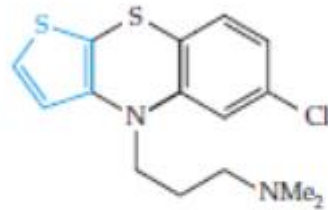
Group	Isosteres
Equivalent univalent groups (by size)	1. $-\text{CH}_3$ , $-\text{NH}_2$ , $-\text{Cl}$ (small groups) 2. $-\text{Br}$ , $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (intermediate groups) 3. $-\text{I}$ , $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (large groups)
Equivalent divalent groups	$-\text{CH}_2-$ , $-\text{NH}-$ , $-\text{O}-$
Equivalent ring groups	

# Lead optimization.

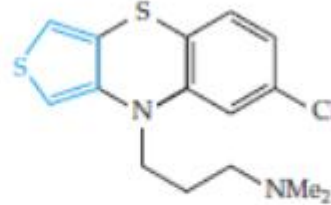
## Isosteri



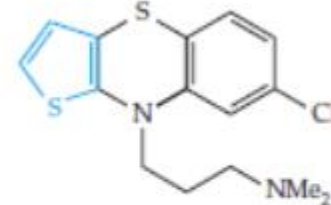
chlorpromazine  
(Thorazine)  
*antipsychotic*  
11.29



isosteric analogue 1  
active  
11.30



isosteric analogue 2  
active  
11.31



isosteric analogue 3  
inactive  
11.32

..

# Lead optimization.

## Bioisosteri

I bioisosteri sono analoghi ottenuti in seguito a sostituzione di un gruppo funzionale con uno non direttamente correlato in termini di dimensioni (isosteri non classici).

Seppur in alcuni casi la correlazione possa non apparire evidente ed ovvia, tale tipo di sostituzione permette di ottenere analoghi con proprietà simili a quelle dei composti di partenza.

La correlazione riguarda principalmente la possibilità di instaurare interazioni intermolecolari simili a quelle del lead originale.

# Lead optimization.

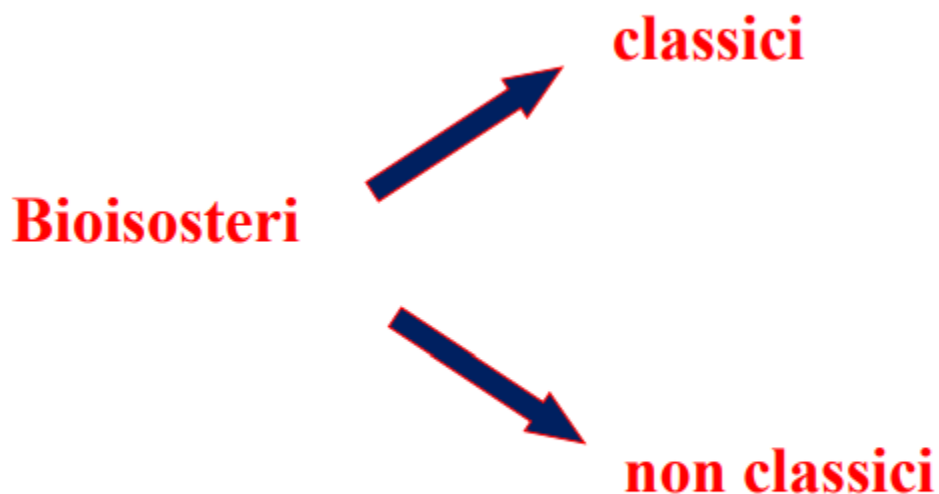
## Bioisosteri

**Friedman (1951):** Atomi o raggruppamenti di atomi per lo più (ma non esclusivamente) isosteri secondo le definizioni di Grimm o Erlenmeyer la cui reciproca sostituzione in una molecola farmacologicamente attiva produce composti con lo stesso tipo di attività, anche antagonista.

**Thornber (1979):** Molecole che derivano dalla sostituzione nel lead compound di un atomo o di un gruppo di atomi con atomi o con gruppi con caratteristiche steriche ed elettroniche approssimativamente simili con il risultato di ottenere analoghi in grado di interagire con lo stesso sistema biologico del lead compound comportandosi da agonisti o da antagonisti

# Lead optimization.

## Bioisosteri



BIOISOSTERI CLASSICI atomi o i gruppi interscambiabili che rientrano nella definizione di isosteri secondo Grimm o Erlenmeyer

BIOISOSTERI NON CLASSICI non rientrano nelle definizioni di isosteri di Grimm o di Erlenmeyer



# Lead optimization.

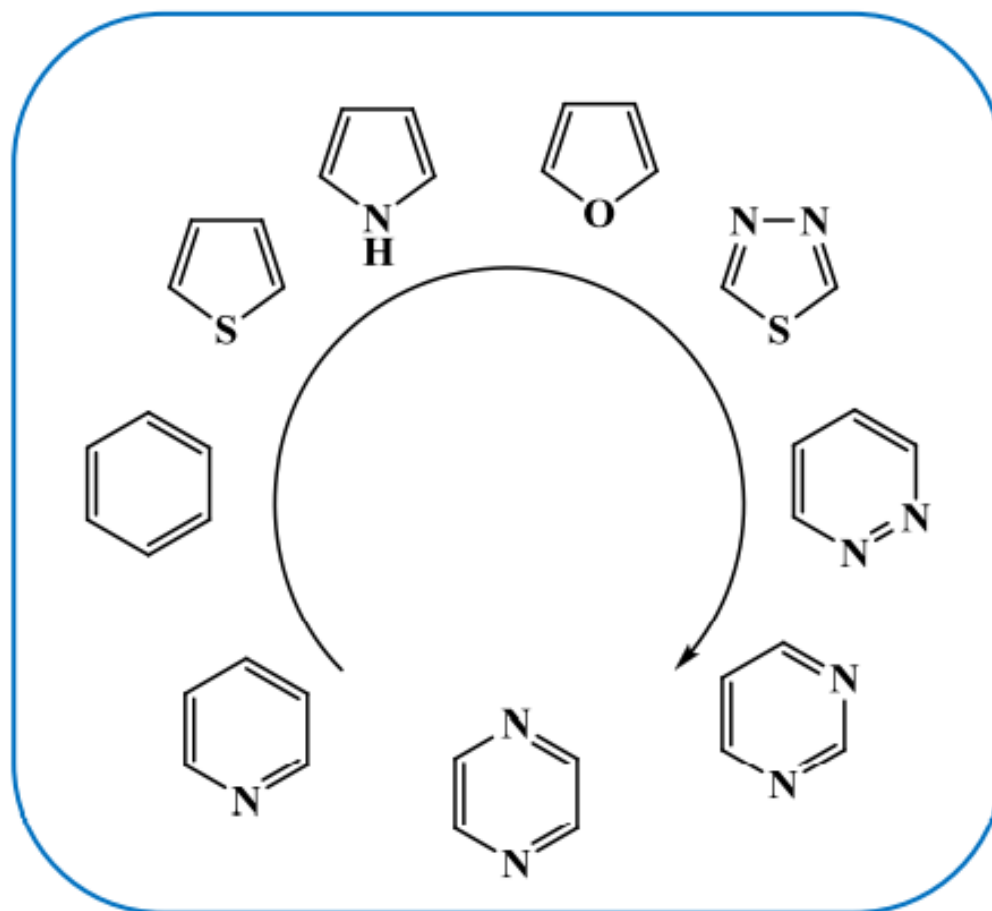
## Bioisosteri classici:

- A. **Atomi e gruppi monovalenti :** -F, -OH, -NH<sub>2</sub>,  
-CH<sub>3</sub>, -Cl, -Br, -I, -SH, -PH<sub>2</sub>, -SiH<sub>3</sub>
- B. **Atomi e gruppi bivalenti:** -O-, -NH-, -CH<sub>2</sub>-,  
-S-
- C. **Atomi e gruppi trivalenti:** -N=, -CH=
- D. **Atomi tetrasostituiti:** =C=, =N<sup>+</sup>=, =P<sup>+</sup>=
- E. **Equivalenti ciclici :** -CH=CH-, -S-, -O-, -NH,  
-CH<sub>2</sub>-

# Lead optimization.

## Bioisosteri classici

Equivalenti ciclici : -CH=CH-, -S-, -NH-, -O-, -CH=, -N=



# Lead optimization.

## Bioisosteri non classici

### 1. Gruppi Interscambiabili

-Cl, -CF<sub>3</sub>

-CO-, -SO<sub>2</sub>-

-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -PO(OR)OH

-CO<sub>2</sub>H, -SO<sub>2</sub>NHR

-NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>

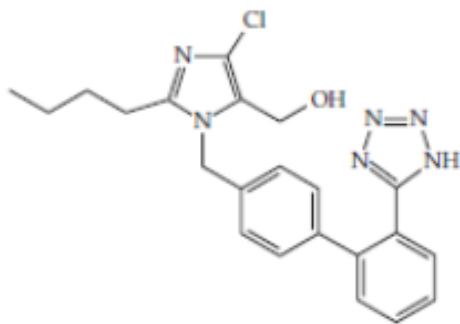
### 2. Modelli Aperti - Modelli Chiusi

# Lead optimization.

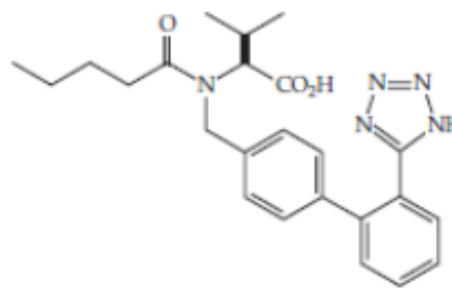
## Bioisosteri

Un esempio di sostituzione bioisosterica è quella acido carbossilico-tetrazolo attuata nei sartani.

Sebbene tali gruppi possano non sembrare correlati tra loro, essi hanno valori di pka simile (4.9 vs 4.2). In vivo, il tetrazolo mima la carica netta assunta dall'acido carbossilico.



losartan  
(Cozaar)  
*antihypertensive*  
11.33



valsartan  
(Diovan)  
*antihypertensive*  
11.34

# Lead optimization.

## Bioisosteri

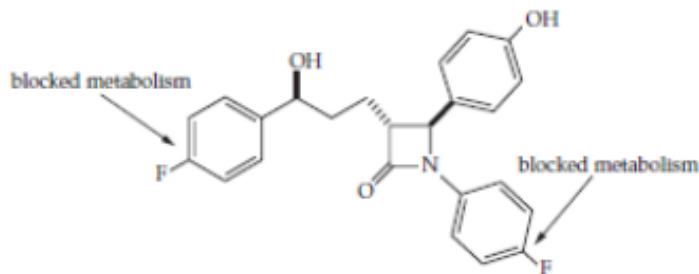
Il vantaggio di tale sostituzione riguarda il metabolismo: gli acidi carbossilici subiscono glucuronazione (metabolismo di fase II) ed i coniugati subiscono escrezione renale, implicando una bassa emivita plasmatica. Al contrario, il tetrazolo non subisce tale destino metabolico; dunque se un lead compound presenta instabilità metabolica, è possibile pianificare ed attuare la sostituzione di tale gruppo con il bioisostere tetrazolo.

# Lead optimization.

## Bioisosteri

Una sostituzione bioisosterica è stata attuata durante lo sviluppo dell'ezetimibe mediante introduzione di atomi di fluoro arilici al fine di bloccare il metabolismo ossidativo di fase I.

Il fluoro ha dimensioni simili all'H; inoltre la presenza di tale alogeno diminuisce la densità elettronica dell'arile, sopprimendo il metabolismo ossidativo.

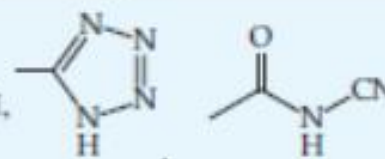
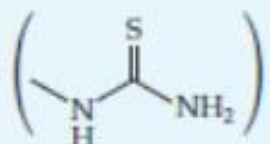
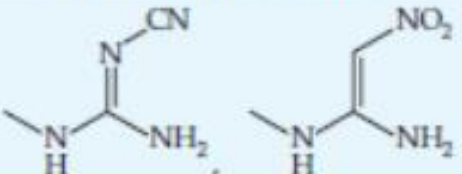


ezetimibe  
(Zetia)  
anticholesterol  
11.21

# Lead optimization.

## Bioisosteri

TABLE 11.5 Bioisosteres<sup>10</sup>

Functional Group	Bioisosteres
Hydrogen equivalent (-H)	-F, D (deuterium)
Carboxylic acid equivalent (-COOH)	-SO <sub>3</sub> H, 
Hydroxy equivalent (-OH)	-CH <sub>2</sub> OH, -CH(CN) <sub>2</sub> , -NH(CN)
Thiourea equivalent 	

# Lead optimization.

## Bioisosteri

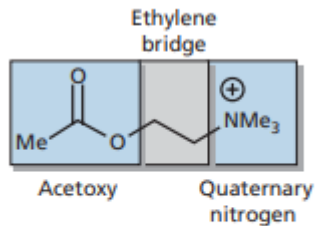


FIGURE 22.9 Acetylcholine.



FIGURE 22.16 Neighbouring group participation. The arrow indicates the inductive pull of oxygen which increases the electrophilicity of the carbonyl carbon (see Molecular modelling exercise 22.1).

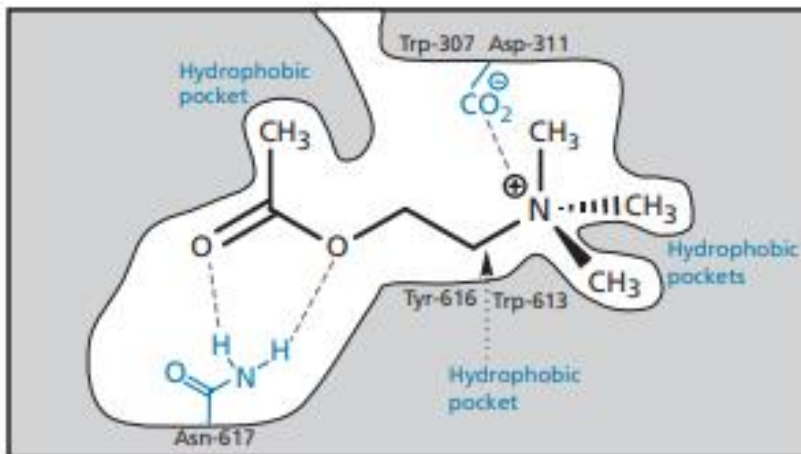


FIGURE 22.10 Muscarinic receptor binding site.

- **Impedimento sterico**
- **Effetti elettronici**



# Lead optimization.

- Impedimento sterico

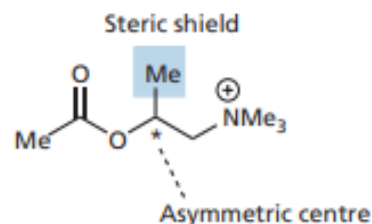


FIGURE 22.17 Methacholine (racemic mixture).

- Effetti elettronici

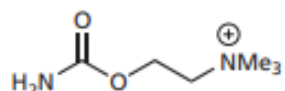


FIGURE 22.19 Carbachol<sup>1</sup>

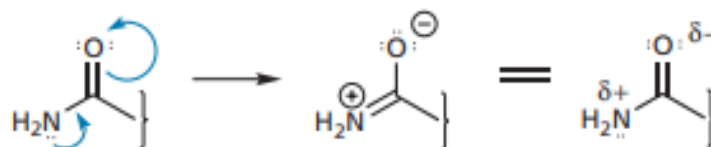


FIGURE 22.20 Resonance structures of carbachol.

- Impedimento sterico ed effetti elettronici

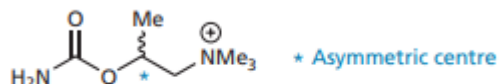


FIGURE 22.21 Bethanechol.