

Un ligando recettoriale si può comportare da:

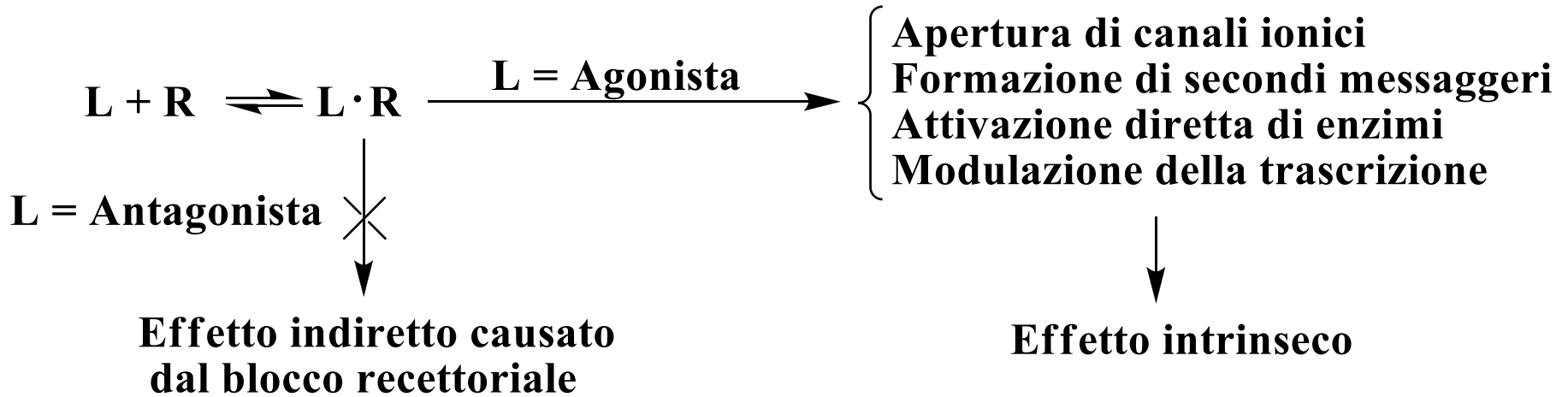
Agonista: ligando in grado di attivare un recettore inducendo una risposta biologica intrinseca.

Un farmaco che si comporta da agonista simula l'azione del mediatore naturale (ligando endogeno, agonista fisiologico) e ne riproduce gli effetti.

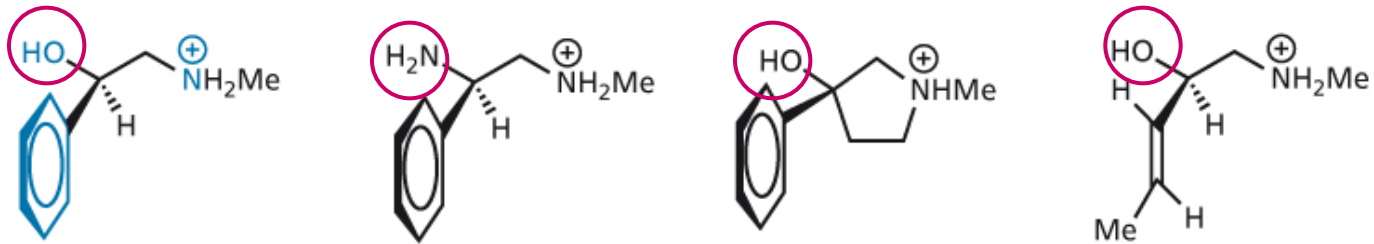
Antagonista: ligando che si lega ad un recettore senza attivarlo, e blocca la capacità di un agonista di indurre una risposta.

Cosa determina un comportamento piuttosto che un altro?

Interazione Ligando-Recettore

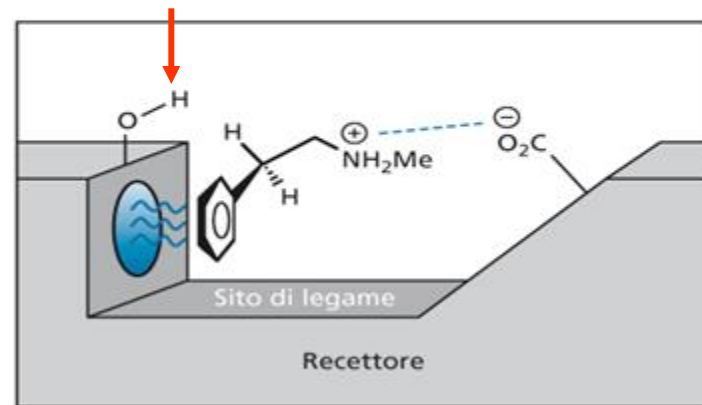
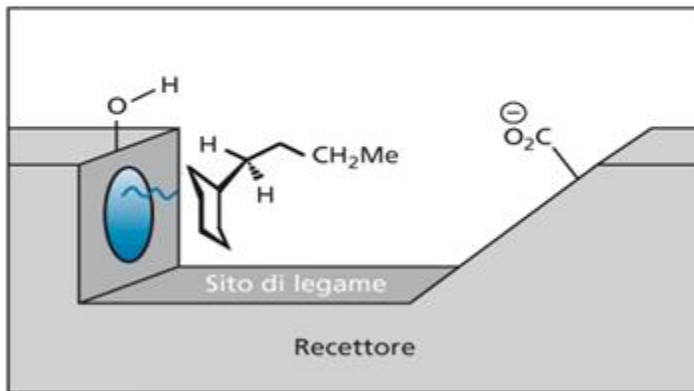


Gruppi di legame: quanti?



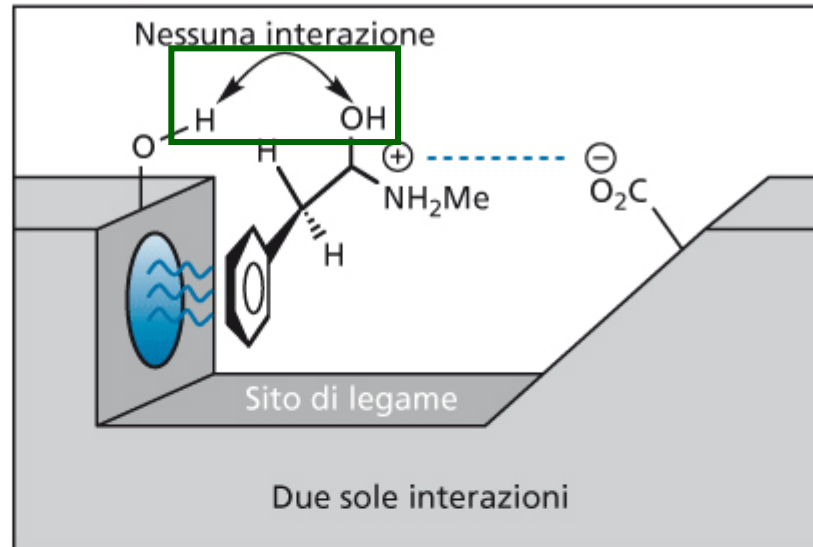
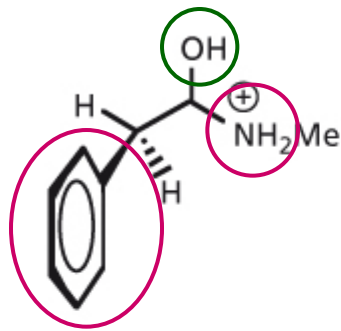
Ipotetico
neurotrasmettitore

Un ipotetico neurotrasmettitore e possibili agonisti (i gruppi di legame sono mostrati in blu).

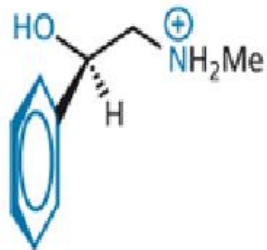


Il legame più debole all'ipotetico recettore da parte di strutture che possiedono meno gruppi di legame di quelli richiesti.

Posizione dei gruppi di legame

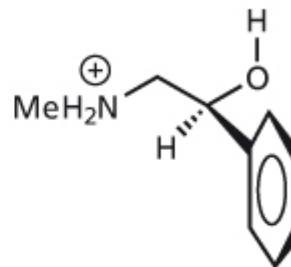
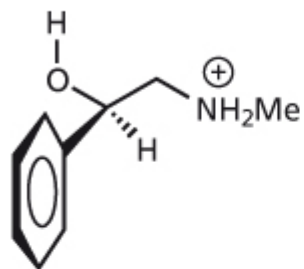


Il legame più debole all'ipotetico recettore di una molecola che contiene gruppi di legame in posizione non corretta.

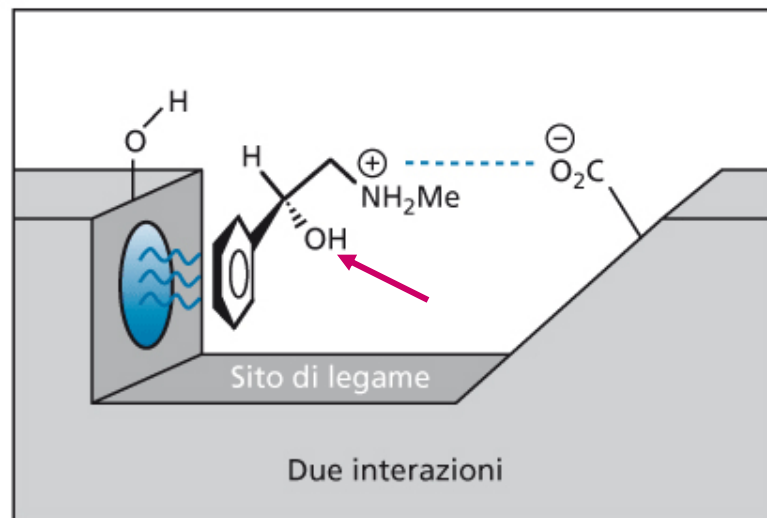
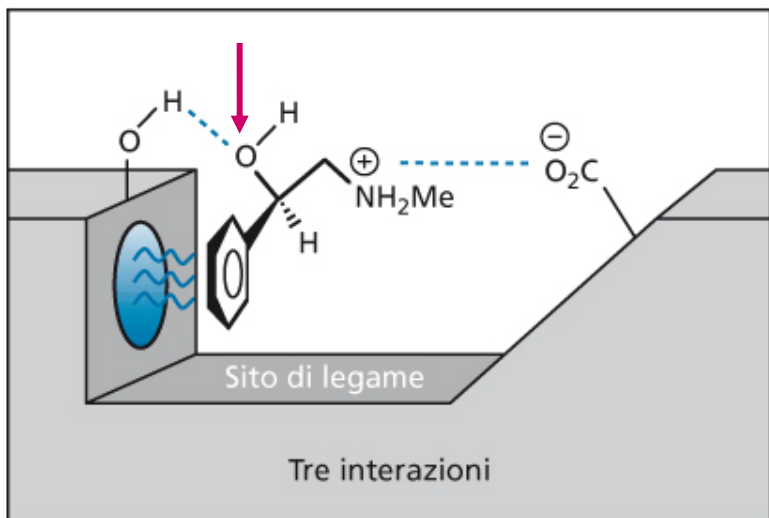


Ipotetico
neurotrasmettitore

Posizione dei gruppi di legame

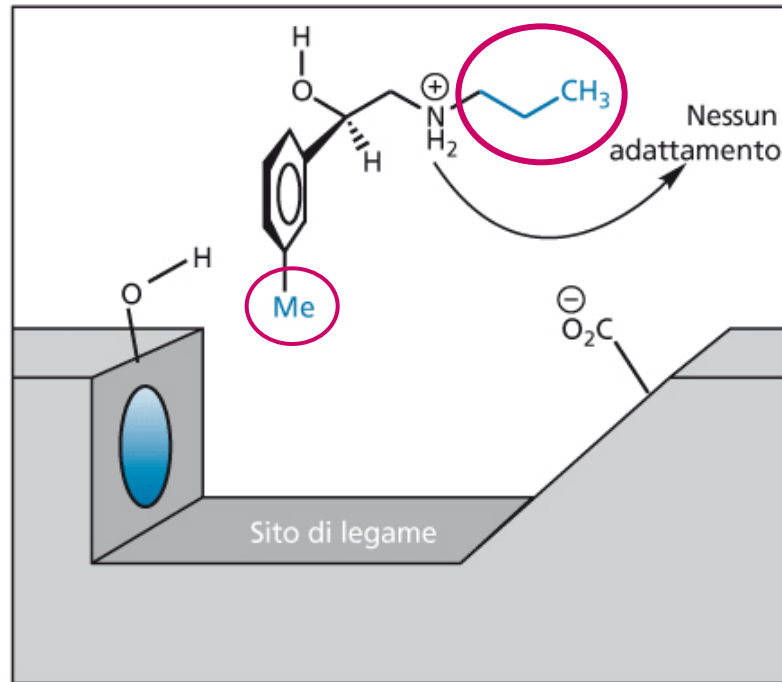


Specchio



Un confronto tra come un ipotetico neurotrasmettitore e la sua immagine speculare interagiscono con il sito di legame recettoriale.

Dimensioni e forma



Impedimento sterico

Antagonisti :

- **Antagonisti che agiscono al sito di legame**
- **Antagonisti che agiscono fuori dal sito di legame**

Antagonisti che agiscono al sito di legame

Si devono legare al recettore, ma non lo devono attivare

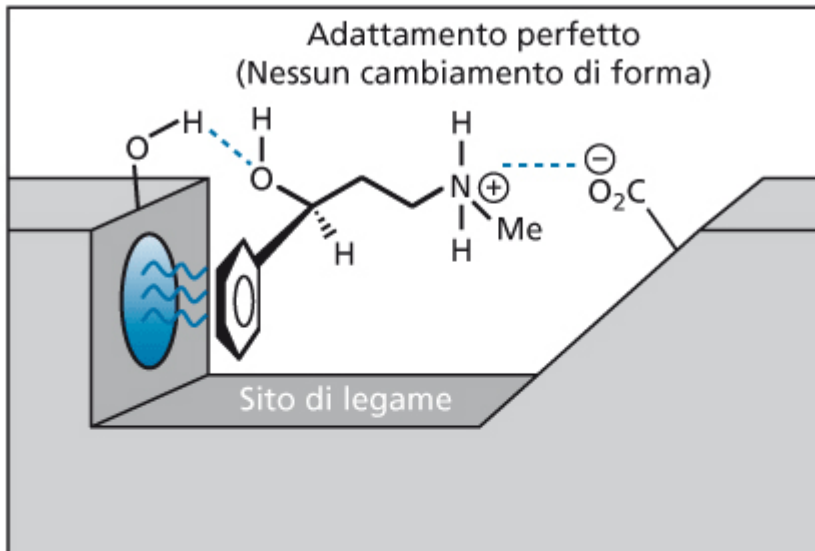
Due strategie



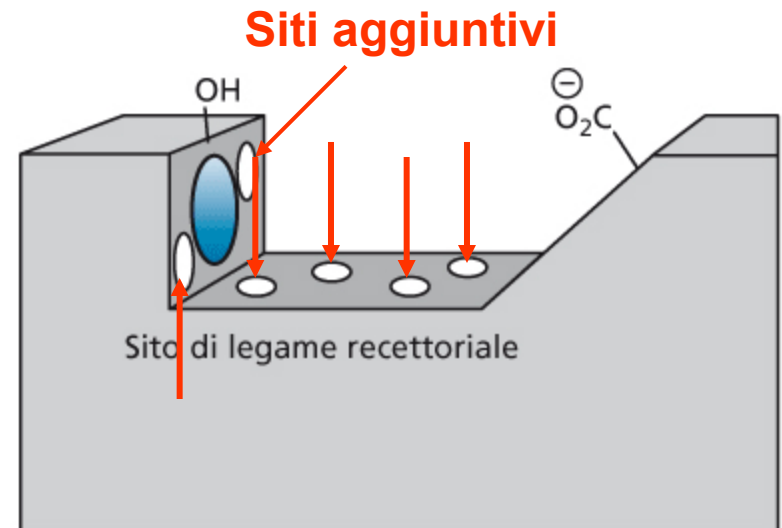
Deve avere la giusta forma per legarsi al sito di legame del recettore senza cambiarne la forma o deformarlo in modo sbagliato

Trovare siti aggiuntivi che non sono utilizzati dal messaggero chimico naturale

Antagonisti che agiscono al sito di legame

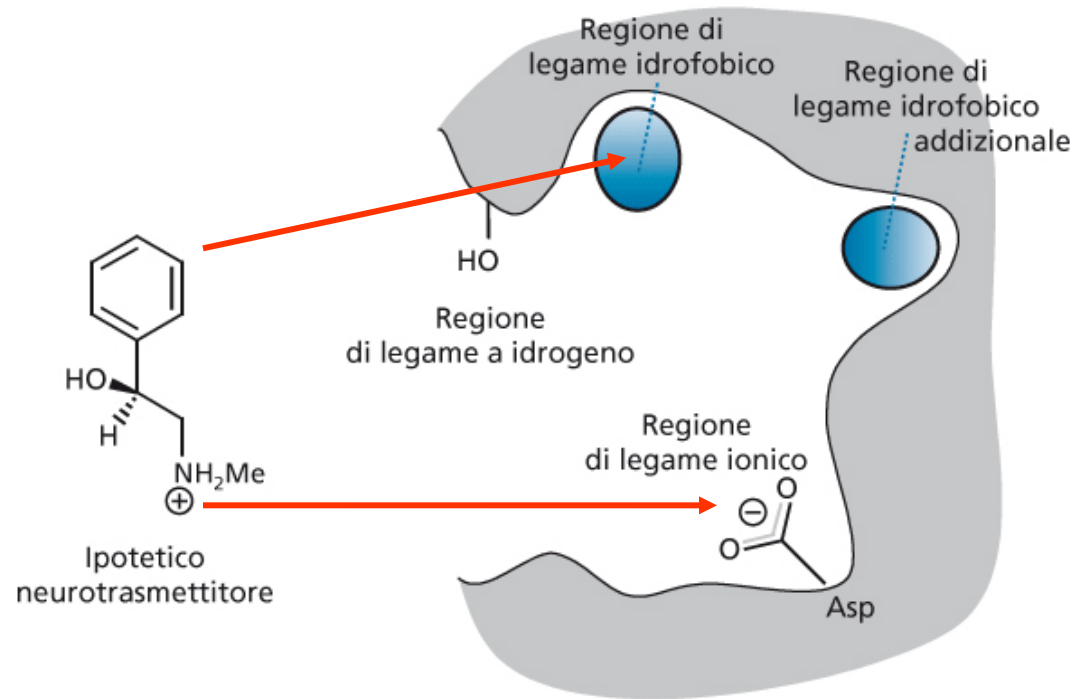


Composto che agisce come un antagonista sul sito di legame.



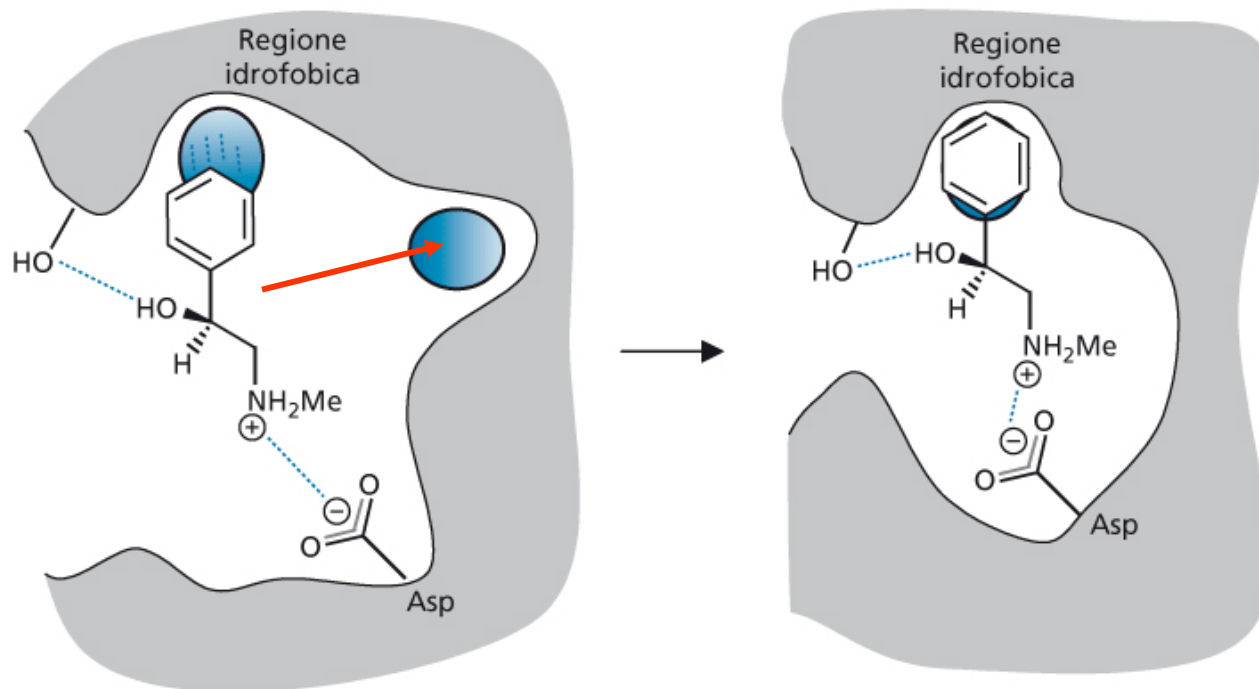
L'ipotetico sito di legame che mostra regioni di legame addizionali (in bianco) che non sono utilizzate dal messaggero chimico naturale.

Antagonisti che agiscono al sito di legame

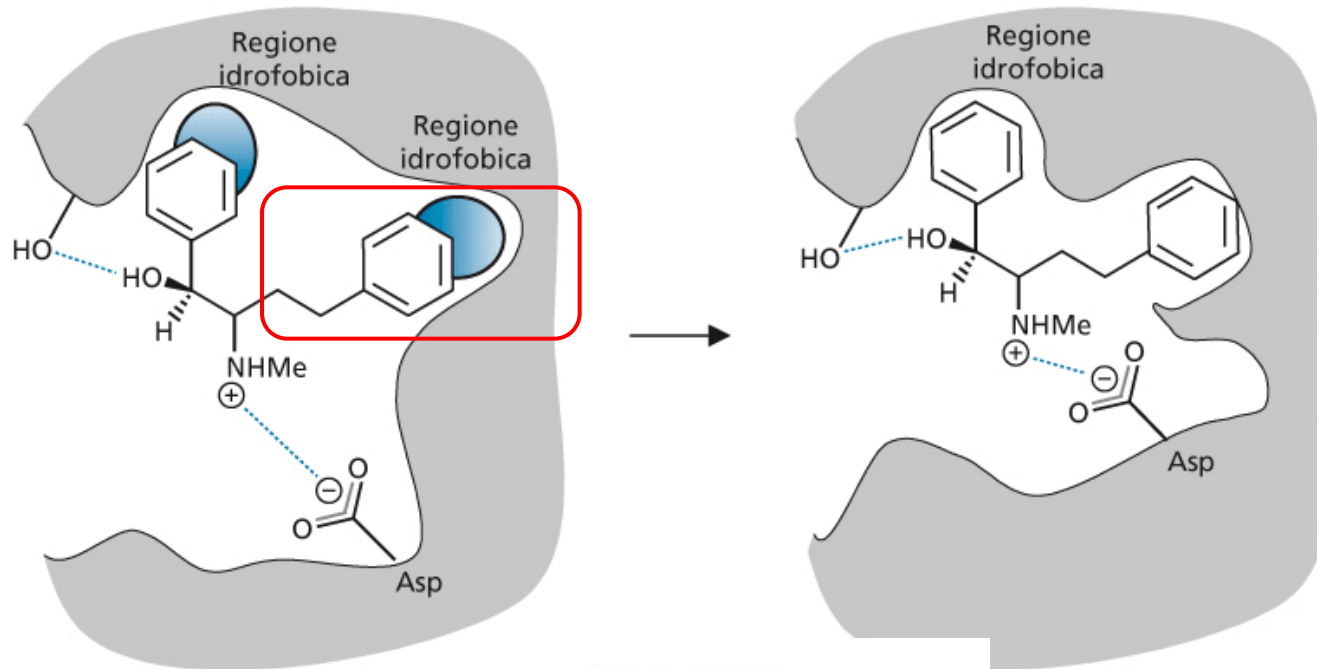


“Mappa” dell’ipotetico sito di legame.

Antagonisti che agiscono al sito di legame

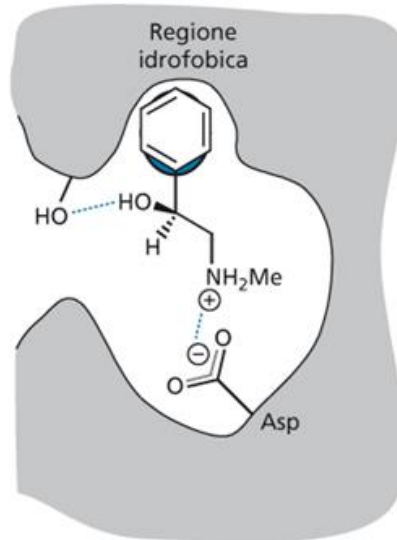
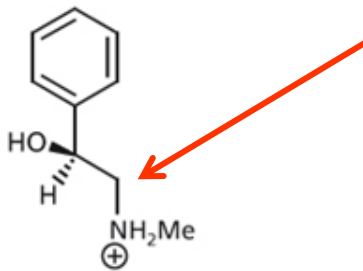


Antagonisti che agiscono al sito di legame

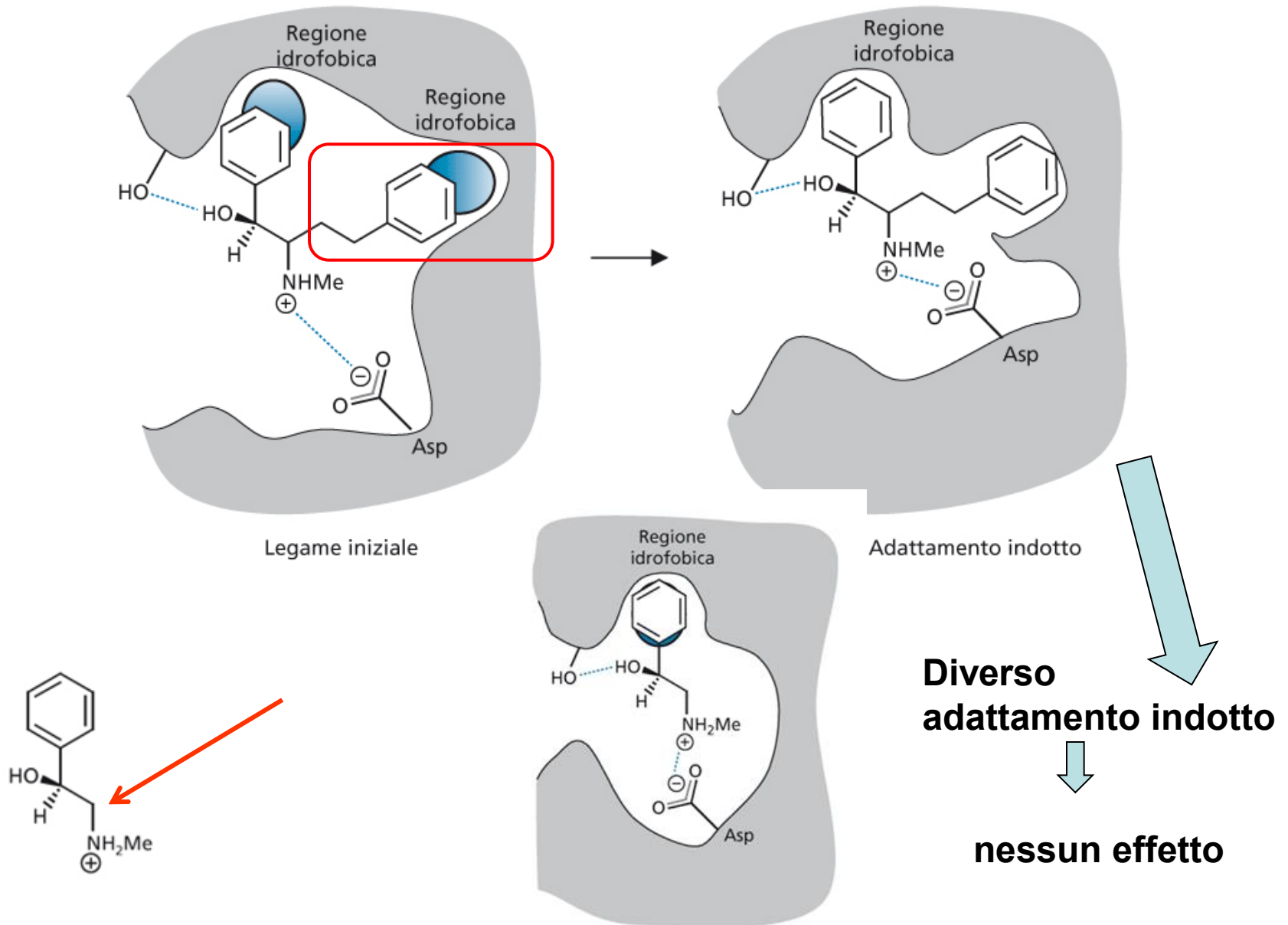


Legame iniziale

Adattamento indotto

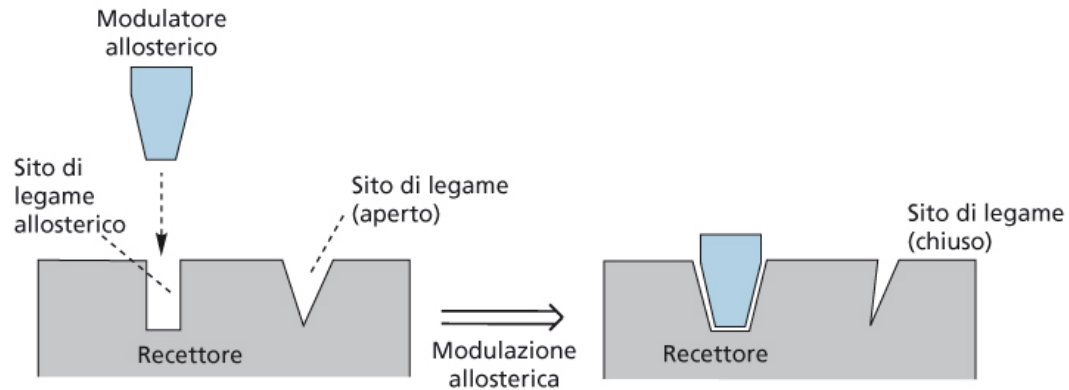


Antagonisti che agiscono al sito di legame

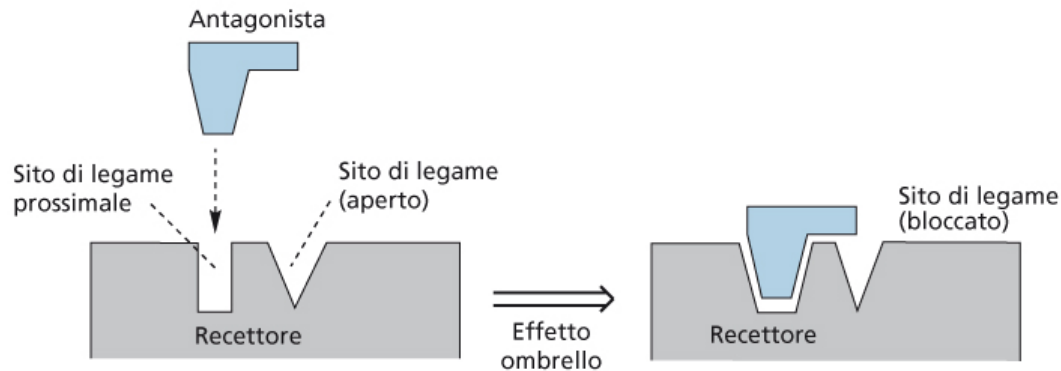


Antagonisti che agiscono fuori dal sito di legame

Modulatori allosterici



Antagonisti per effetto ad “ombrello”



Agonisti parziali: deformazione non ottimale del recettore

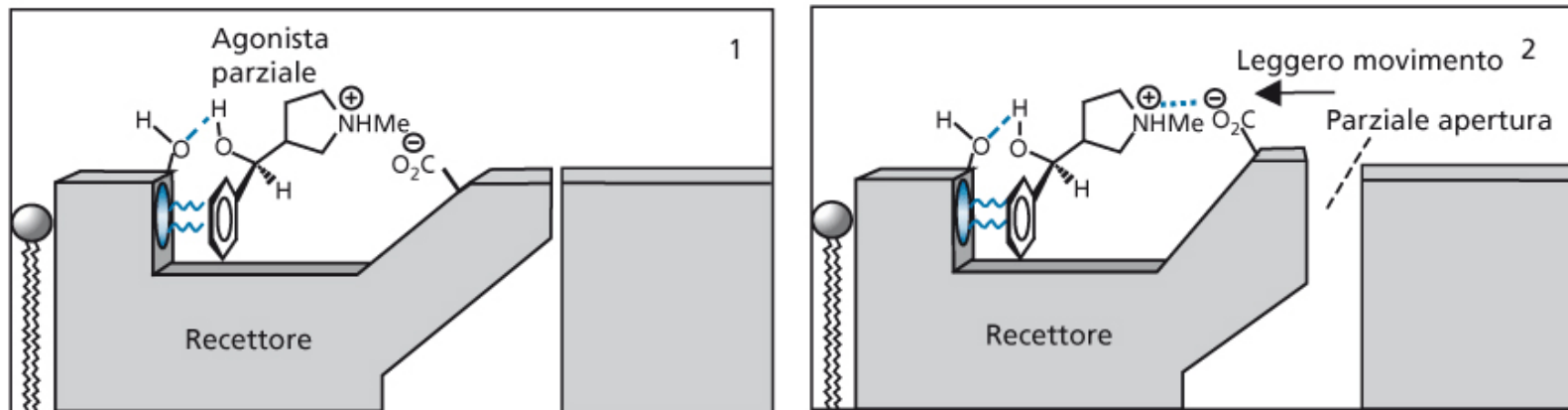
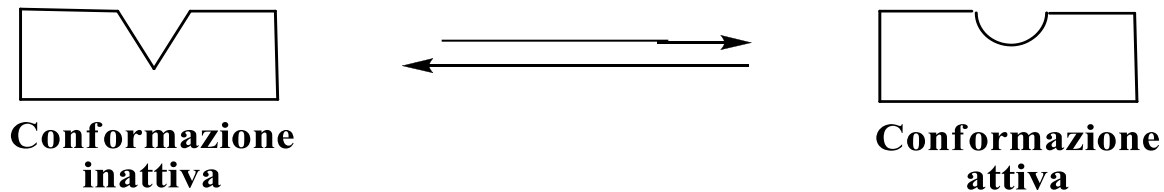


FIGURA 8.15 Agonismo parziale.

Azione sia come agonista che come antagonista legandosi con due differenti modalità utilizzando differenti regioni del sito di legame → equilibrio tra agonista ed antagonista

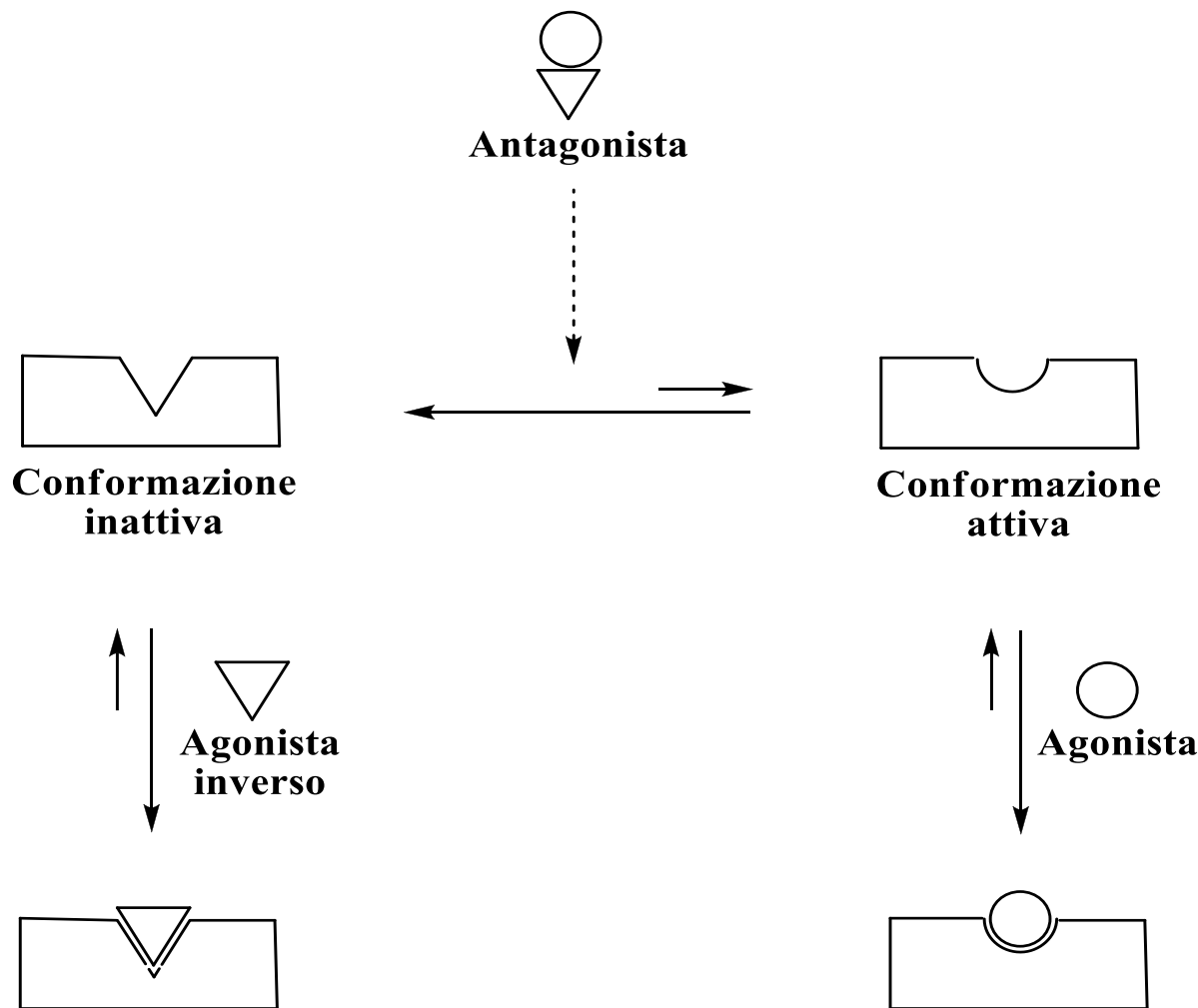
Agonisti inversi: agenti che si legano al recettore, non riescono ad attivarlo ed impediscono il legame con il ligando naturale

Modello di Recettore a Due Stati



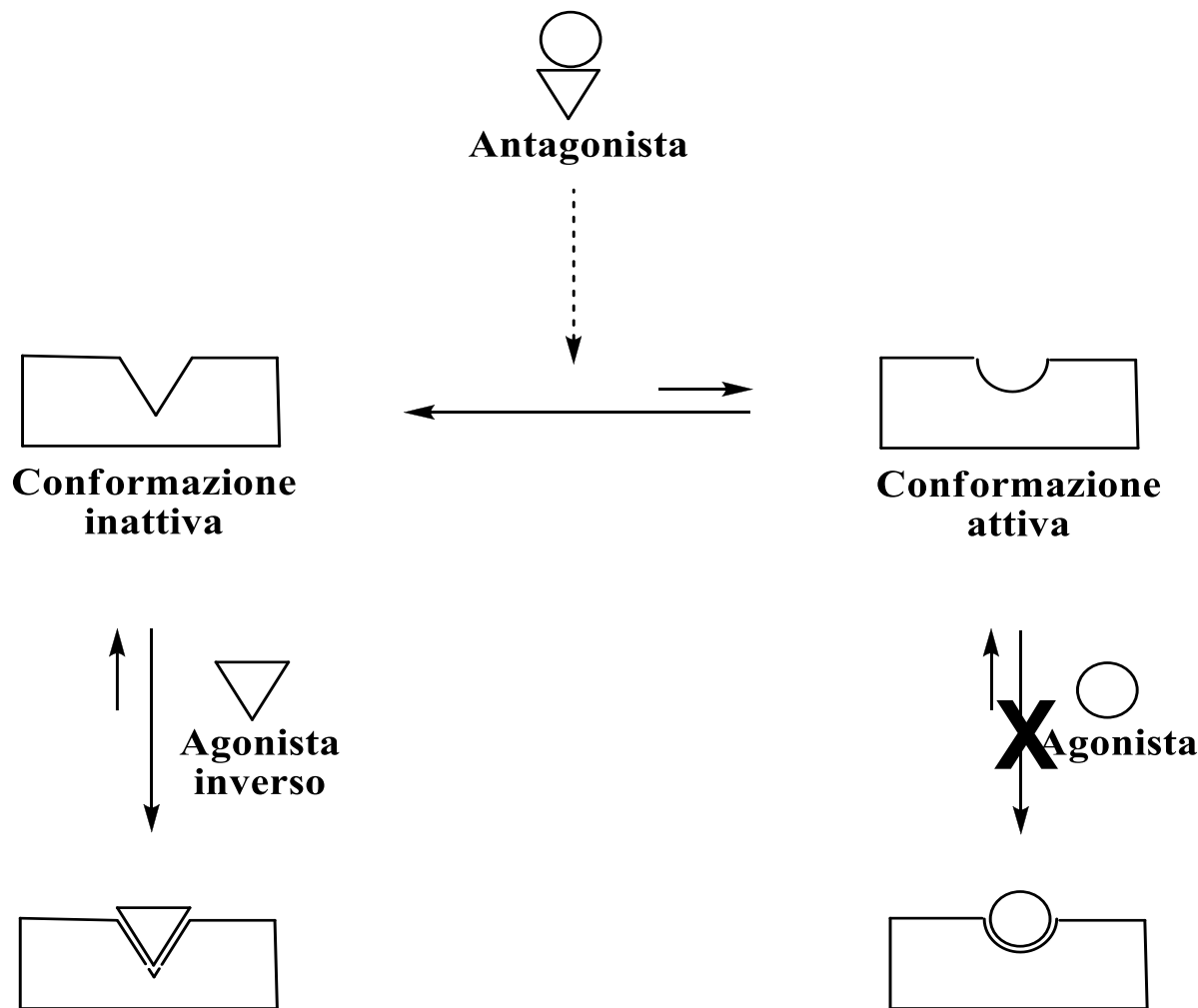
Agonisti inversi: agenti che si legano al recettore, non riescono ad attivarlo ed impediscono il legame con il ligando naturale

Modello di Recettore a Due Stati



Agonisti inversi: agenti che si legano al recettore, non riescono ad attivarlo ed impediscono il legame con il ligando naturale

Modello di Recettore a Due Stati



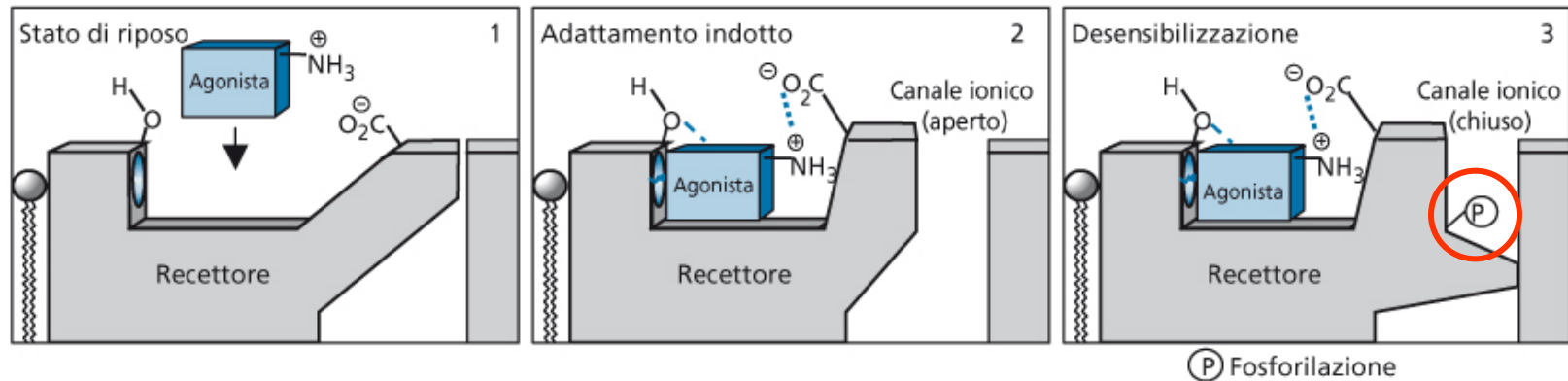
Desensibilizzazione: quando si ha prolungata esposizione di un recettore bersaglio ad un antagonista. In un primo momento il recettore viene **attivato**, ma successivamente viene **bloccato** → da **agonista diventa antagonista**.



La cellula per compensare i recettori che sono bloccati, **sintetizza più recettori**

Desensibilizzazione:

meccanismo è legato alla presunta **fosforilazione di gruppi idrossilici e fenolici** del recettore, con conseguente passaggio da una forma **attiva ad una forma inattiva**. Quando il farmaco si allontana, il recettore viene defosforilato e torna alla forma originaria di riposo.

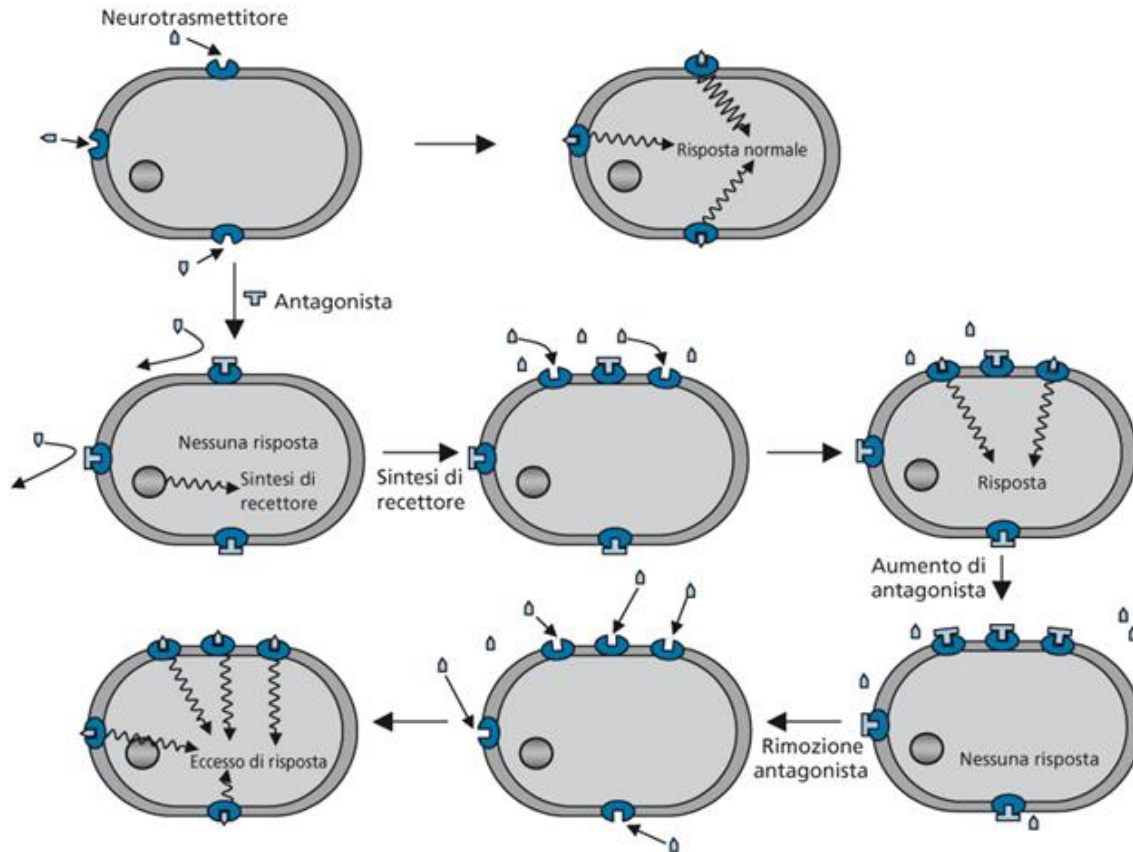


Desensibilizzazione di un recettore conseguente ad un legame prolungato di un agonista.

Se si hanno esposizioni più prolungate al farmaco: **rimozione del complesso farmaco-recettore mediante endocitosi** → la porzione corrispondente della membrana viene recisa, assorbita nella cellula e metabolizzata.

SENSIBILIZZAZIONE

Generalmente un antagonista interagendo con un recettore tende ad essere lento nel legarsi e lento nell'allontanarsi. La cellula risponde sintetizzando più recettori per compensare quelli che sono bloccati. Quindi la cellula acquisisce una maggiore sensibilità → somministrazione di dosi maggiori di farmaco.



Aumento della sensibilità di una cellula per la sintesi di più recettori.

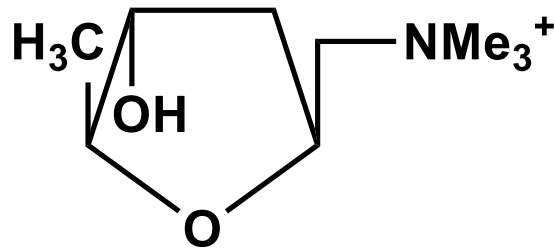
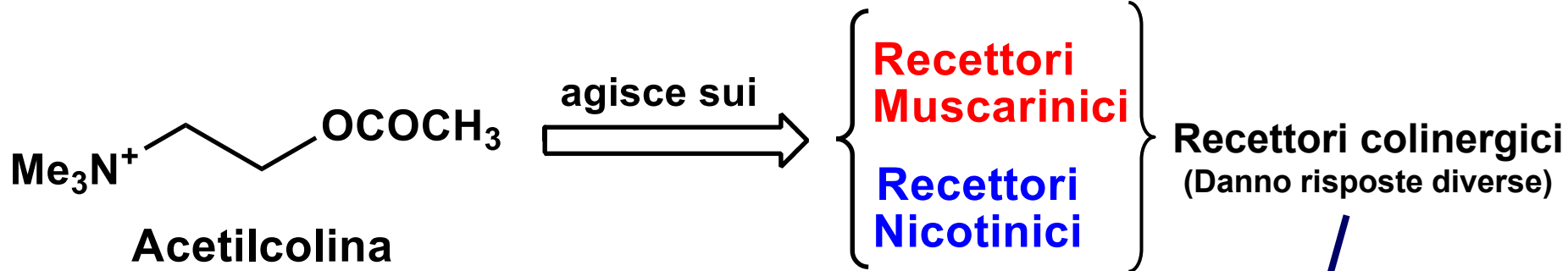
Tolleranza e dipendenza: entrambe sono una conseguenza della sintesi di un maggior numero di recettori

Tolleranza: richiesta di livelli più alti di farmaco per avere stessa risposta biologica.

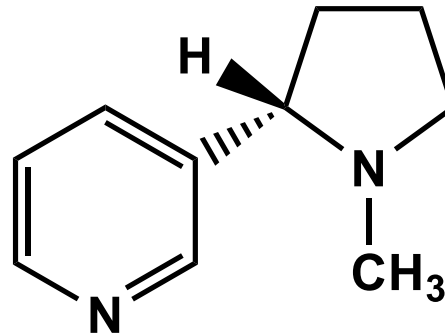
Dipendenza: dopo la sospensione di un farmaco, la presenza di un maggior numero di recettori li rende tutti disponibili per un determinato ligando naturale (es. neurotrasmettitore). Questo porta alla sindrome di astinenza, in quanto è come assumere una “over dose” di agonista che dura fino a quando il numero di recettori non torna al livello originario.

In questi casi il paziente tende a riassumere il farmaco nel tentativo di ritornare alla normalità.

Esistono vari tipi e sottotipi di recettori e organi diversi hanno preferenza per alcuni tipi o sottotipi rispetto ad altri → **selettività**



(+)-2S,4R,5S-muscarina



(-)-S-nicotina

poiché i due gruppi di risposte che l'acetilcolina produce attivandoli possono essere riprodotti da **due alcaloidi: muscarina e nicotina**, rispettivamente.

Forma Farmaceutica

Somministrazione

FASE FARMACEUTICA

**Liberazione del farmaco
dalla forma farmaceutica
e passaggio in soluzione**

FASE FARMACOCINETICA

**Assorbimento
Distribuzione
Metabolismo
Escrezione**

FASE FARMACODINAMICA

**Interazione farmaco-biopolimero
bersaglio nella biofase**

Effetto

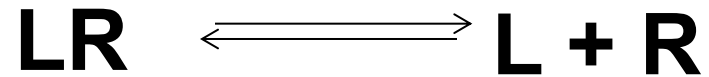
Alla formazione reversibile di un complesso ligando-recettore fa seguito, nel caso di un **agonista**, **l'attivazione** di un meccanismo di trasduzione (**apertura di un canale ionico, formazione di un secondo messaggero, eccetera**) che si **traduce in una risposta biologica**. Nel caso di un **antagonista**, i meccanismi di trasduzione non si attivano e **l'effetto osservato è la conseguenza del blocco recettoriale**.

Tre proprietà quantificano le interazioni ligando-recettore

- Affinità**
- Efficacia**
- Potenza**

- ✓ **l'affinità** per un recettore: definisce quanto fortemente il farmaco si lega al recettore ed è misurata dalla costante di dissociazione K_d del complesso L·R;
- ✓ **l'efficacia**: è una misura dell'effetto massimo che il farmaco può produrre ed è visualizzata dalle curve dose/risposta;
- ✓ **la potenza**: è la concentrazione di farmaco richiesta per ottenere un determinato effetto (in genere la concentrazione che produce il 50% dell'effetto massimo) ed è visualizzata dalle curve dose/risposta.

AFFINITA'

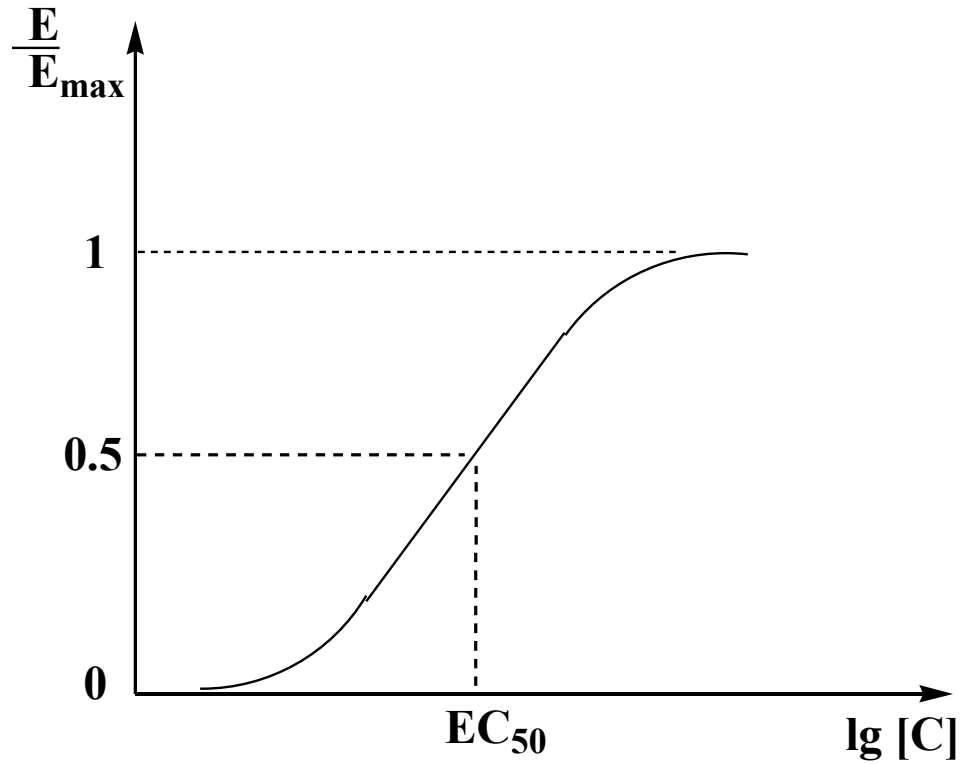


$$K_d = \frac{[L] [R]}{[L \cdot R]}$$

La costante di dissociazione K_d del complesso $L \cdot R$ costituisce una misura dell' **affinità** di un ligando per il recettore

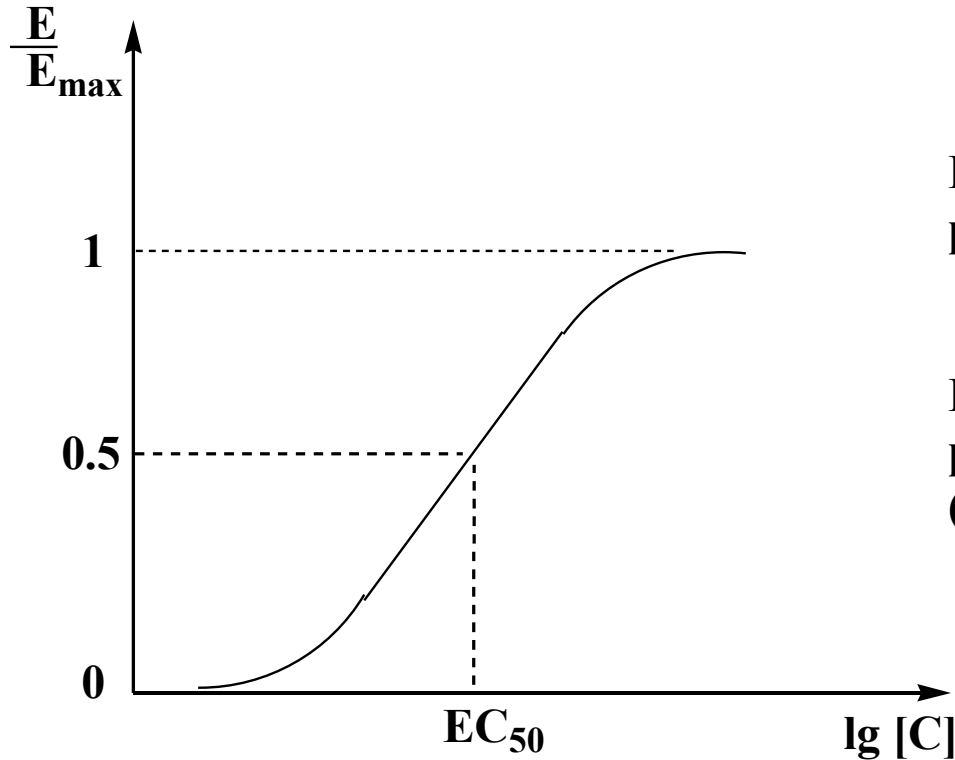
EFFICACIA E POTENZA

Curve dose/risposta



EFFICACIA E POTENZA

Curve dose/risposta

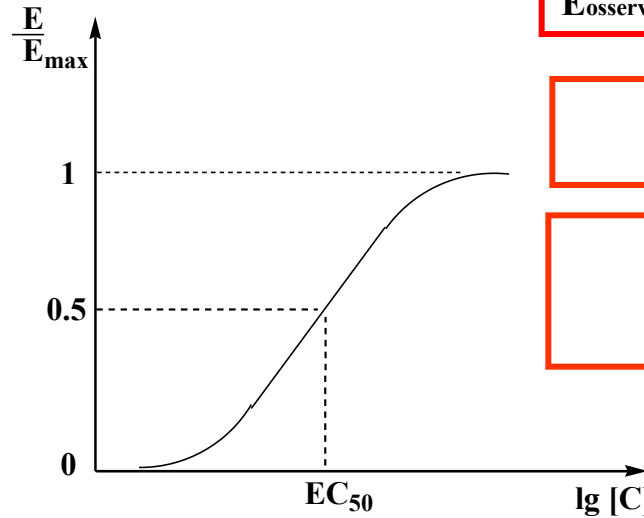


L'effetto massimo che un agonista può produrre definisce la sua **efficacia**

La concentrazione di agonista richiesta per produrre un determinato effetto (in genere EC_{50}) definisce la sua **potenza**

EFFICACIA E POTENZA

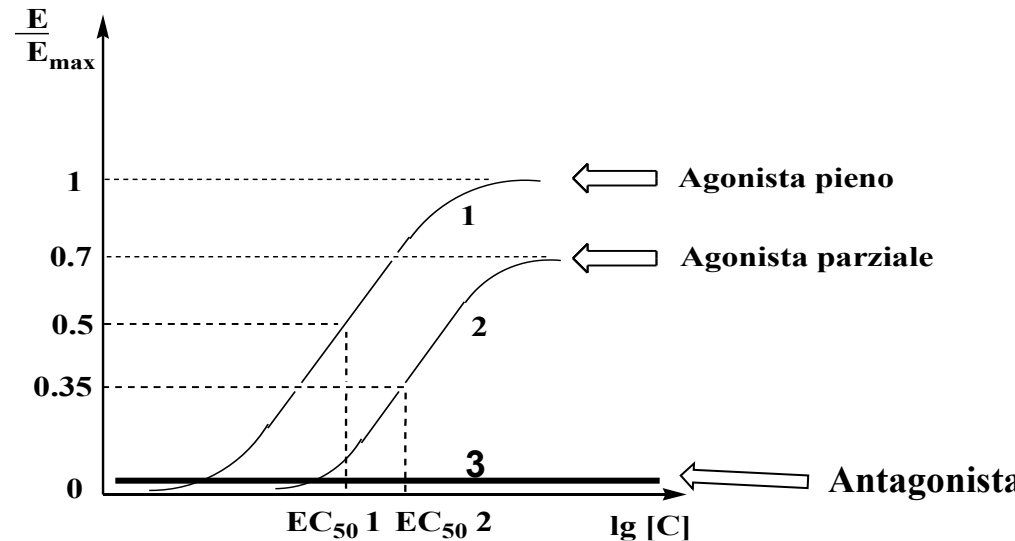
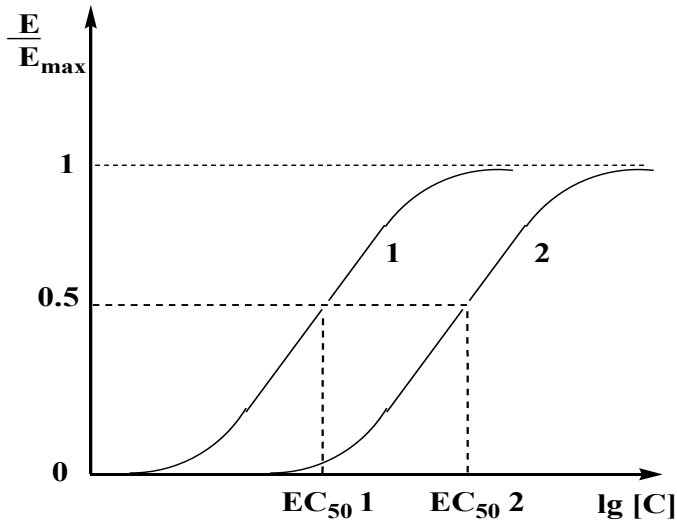
Curve dose/risposta



$E_{\text{osservata}}/E_{\text{max}}$: percentuale di risposta massima

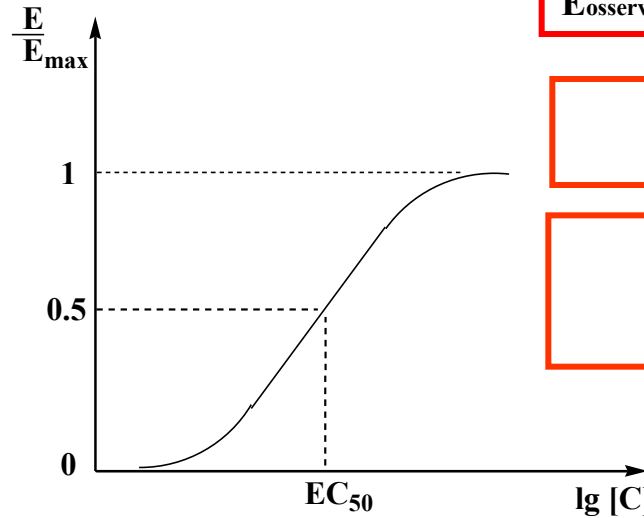
L' effetto massimo che un agonista può produrre definisce la sua **efficacia**

La concentrazione di agonista richiesta per produrre un determinato effetto (in genere EC_{50}) definisce la sua **potenza**



EFFICACIA E POTENZA

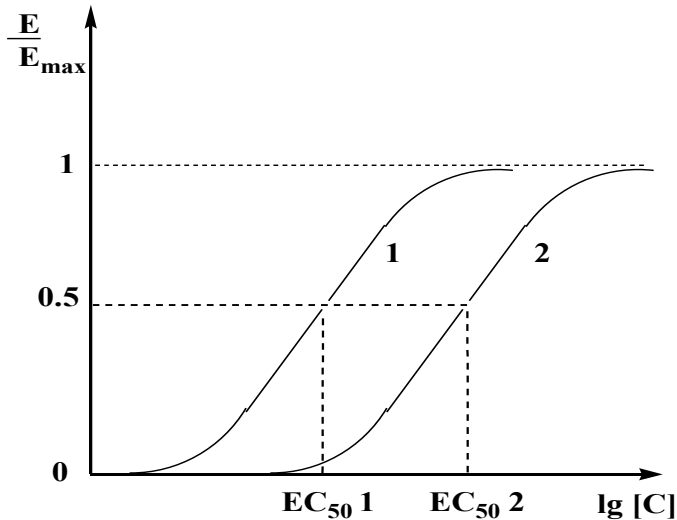
Curve dose/risposta



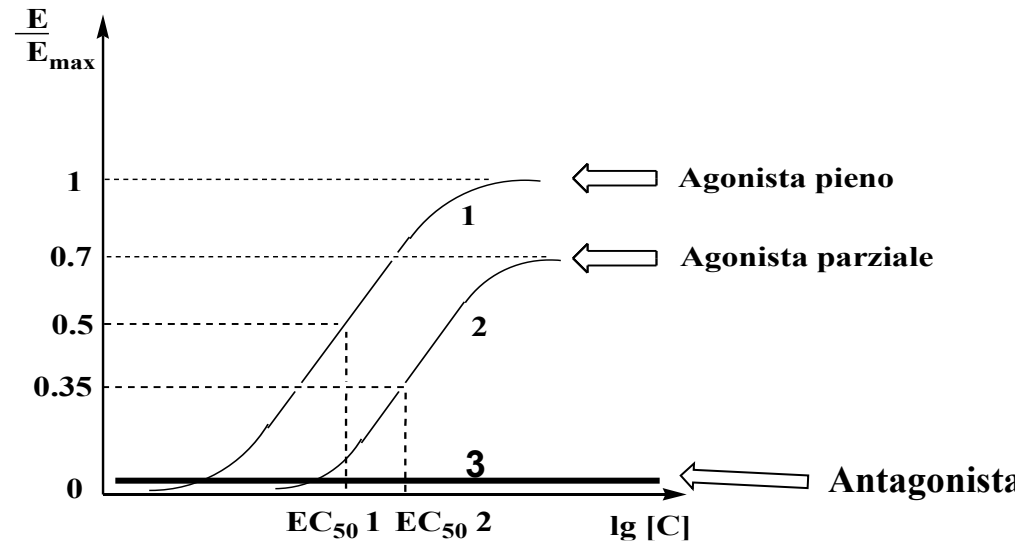
$E_{\text{osservata}}/E_{\text{max}}$: percentuale di risposta massima

L'effetto massimo che un agonista può produrre definisce la sua **efficacia**

La concentrazione di agonista richiesta per produrre un determinato effetto (in genere EC₅₀) definisce la sua **potenza**

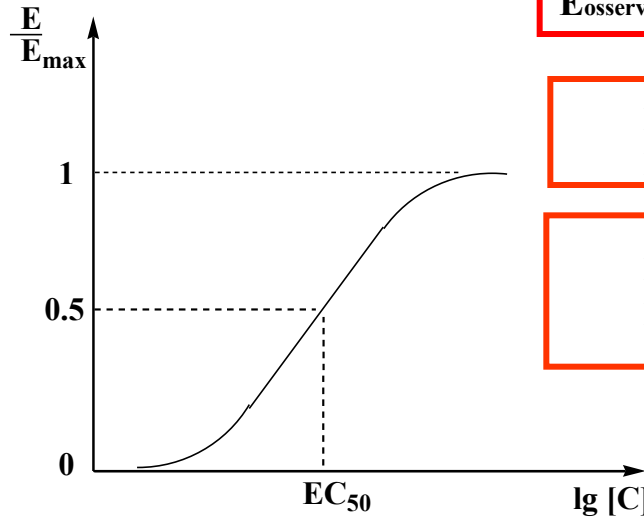


composti 1 e 2: **stessa efficacia, diversa potenza**
entrambi agonisti pieni



EFFICACIA E POTENZA

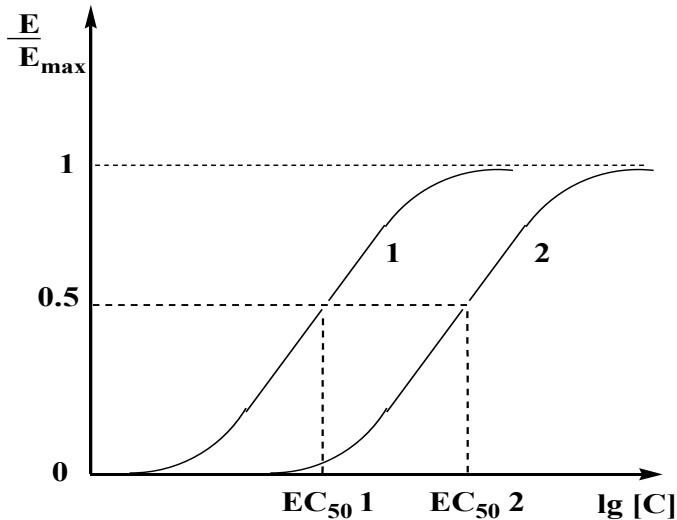
Curve dose/risposta



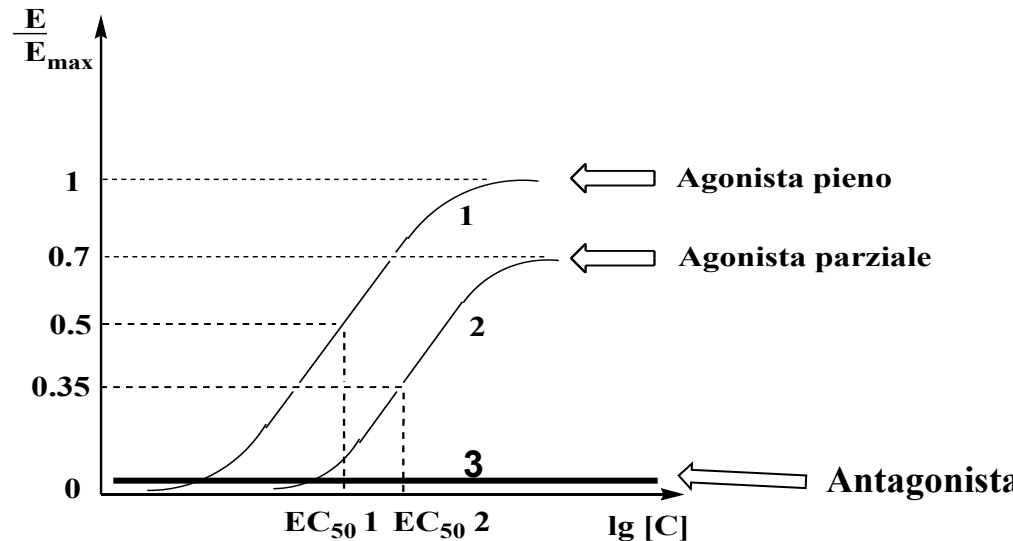
$E_{osservata}/E_{max}$: percentuale di risposta massima

L' effetto massimo che un agonista può produrre definisce la sua **efficacia**

La concentrazione di agonista richiesta per produrre un determinato effetto (in genere EC_{50}) definisce la sua **potenza**



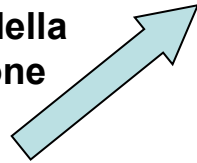
composti 1 e 2: **stessa efficacia, diversa potenza**
entrambi agonisti pieni



composti 1 e 2: **diversa efficacia, diversa potenza**

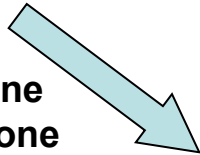
ANTAGONISTI

Cinetica della
interazione



Antagonisti reversibili o irreversibili

Localizzazione
della interazione



Antagonisti competitivi o non competitivi

ANTAGONISTI

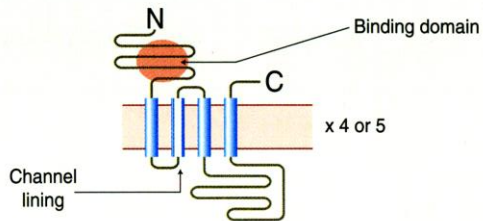
Cinetica della interazione

Antagonisti reversibili o irreversibili

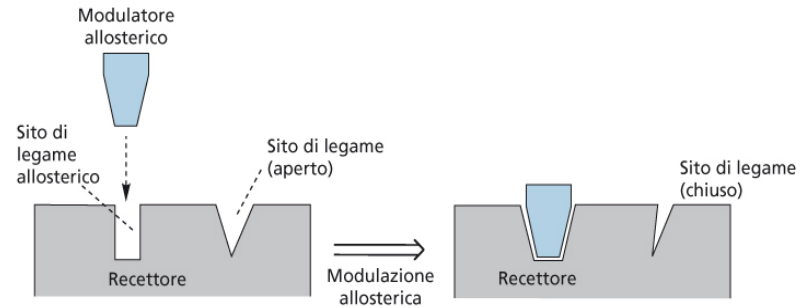
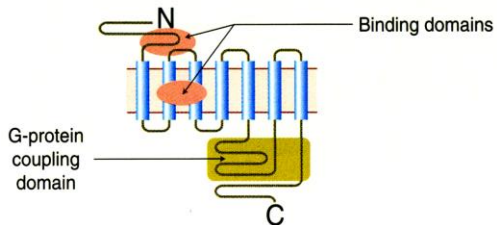
Localizzazione della interazione

Antagonisti competitivi o non competitivi

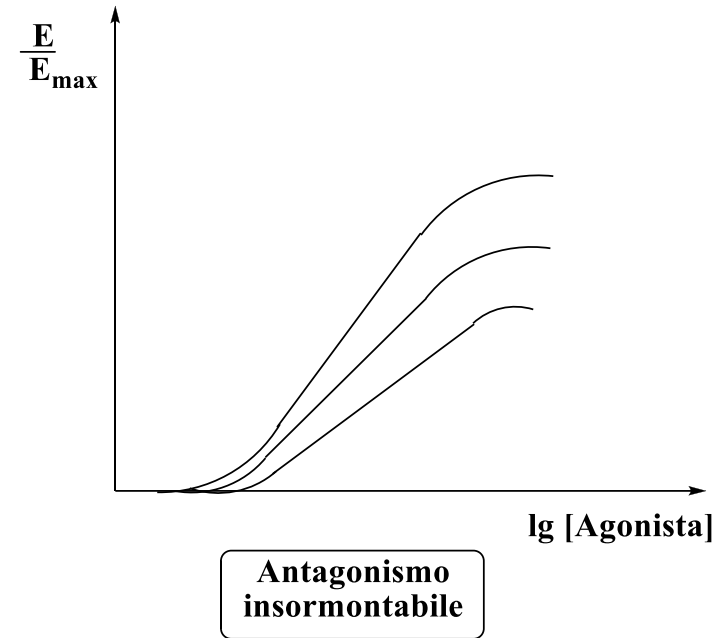
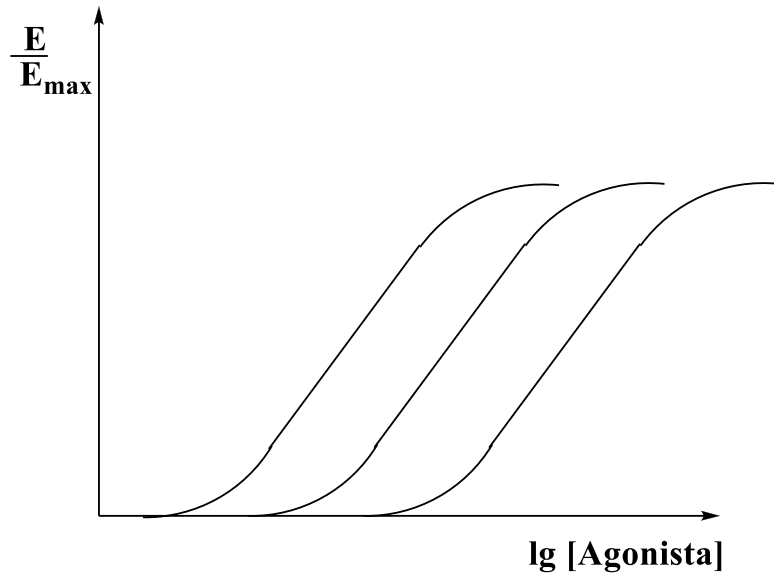
A Type 1
Ligand-gated
ion channels
(ionotropic
receptors)



B Type 2
G-protein-
coupled
receptors
(metabotropic
receptors)



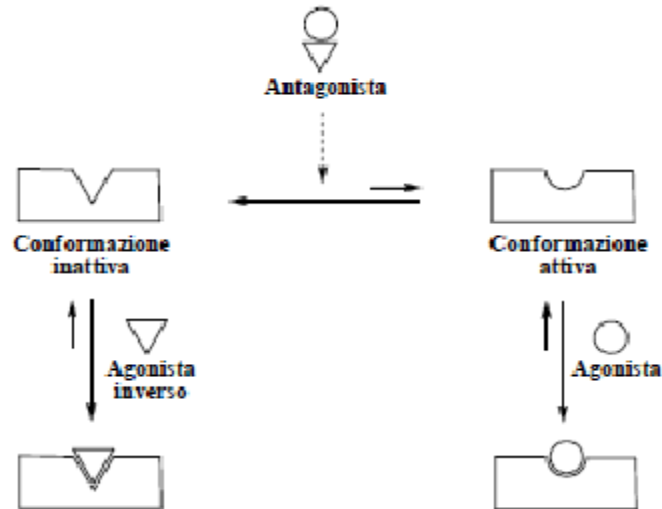
Effetto di un antagonista sulla curva dose-risposta di un agonista



Nel caso di antagonisti **competitivi e reversibili**, la loro aggiunta provoca uno spostamento parallelo verso destra delle curve dose-risposta dell'agonista. Si parla in questo caso di **antagonismo sormontabile**.

Se invece si ha una diminuzione della risposta massima dell'agonista con o senza spostamento delle curve verso destra, l'**antagonismo è detto non competitivo o insormontabile** poiché l'attività enzimatica originaria non può essere ripristinata da incrementi della concentrazione dei substrati naturali che competano con l'inibitore per il sito catalitico. In questo caso si parla di **inibitori suicidi**.

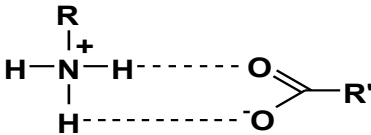
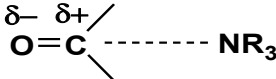
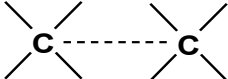
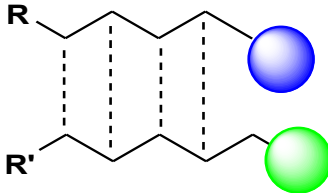
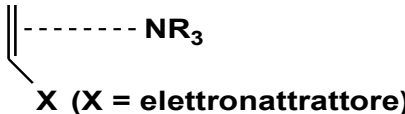
Modello di Recettore a Due Stati



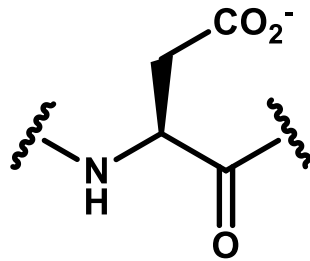
La scoperta che alcuni recettori hanno una attività intrinseca anche in assenza di ligando ha suggerito che essi esistano in due stati in equilibrio tra loro, quello **attivo** e quello **inattivo**. In assenza di ligando prevale grandemente la conformazione inattiva.

- **Un agonista** si lega preferenzialmente alla conformazione attiva, stabilizzandola, e sposta di conseguenza l'equilibrio verso di essa;
- **Un antagonista** si lega egualmente bene ad entrambe le conformazioni e quindi non si ha spostamento dell'equilibrio iniziale né variazione dell'attività biologica rispetto alla situazione in assenza di ligando.
- **Un agonista inverso** infine ha preferenza per la conformazione inattiva, sposta l'equilibrio iniziale ancora di più verso essa, con una caduta dell'attività intrinseca.

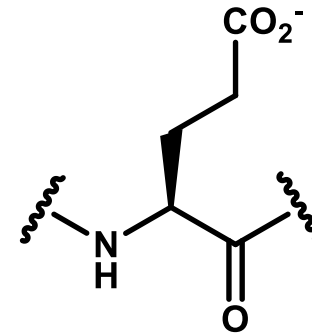
Tipi di Legame tra Farmaci e Macromolecole Bersaglio

Tipo di legame	Energia di interazione (kcal/mole)	Esempio
legame covalente	40-110	R-OR'
legame ionico	5	R ₄ N ⁺ I ⁻
legame ionico rinforzato	10	
legame ione-dipolo	1-7	R ₄ N ⁺ -----NR ₃
legame dipolo-dipolo	1-7	
legame idrogeno	1-7	—OH-----O=
legame di van der Waals	0.5-1	
legame idrofobico	1	
trasferimento di carica	1-7	

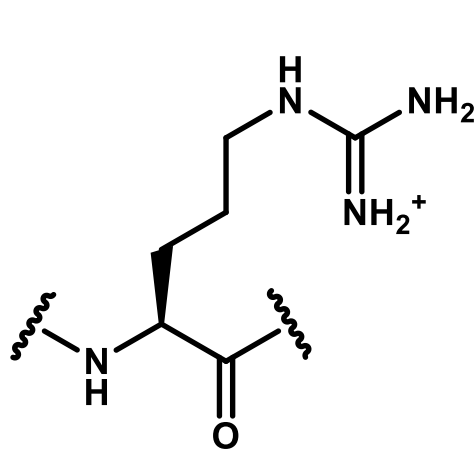
Un gran numero di farmaci è costituito da molecole ionizzabili ai vari pH fisiologici. D'altra parte le biomolecole bersaglio, essendo più spesso di natura proteica, a loro volta possiedono centri ionizzabili quali ad esempio i gruppi $R\text{-CO}_2\text{H}$ degli aminoacidi acidi (aspartico, glutammico) ed i gruppi $R\text{-NH}_2$ degli aminoacidi basici (arginina, istidina, lisina). Altri centri ionizzabili presenti nelle macromolecole biologiche sono i residui fosforici degli acidi nucleici, i centri carichi dei fosfolipidi e dei polisaccaridi. Pertanto le interazioni tra ioni di segno opposto sono molto frequenti



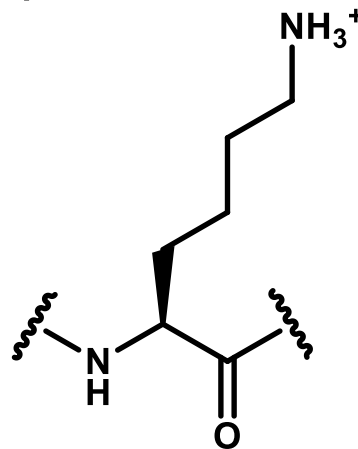
acido aspartico



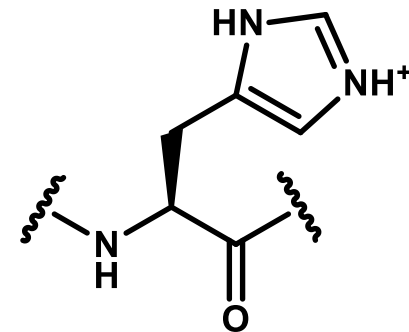
acido glutammico



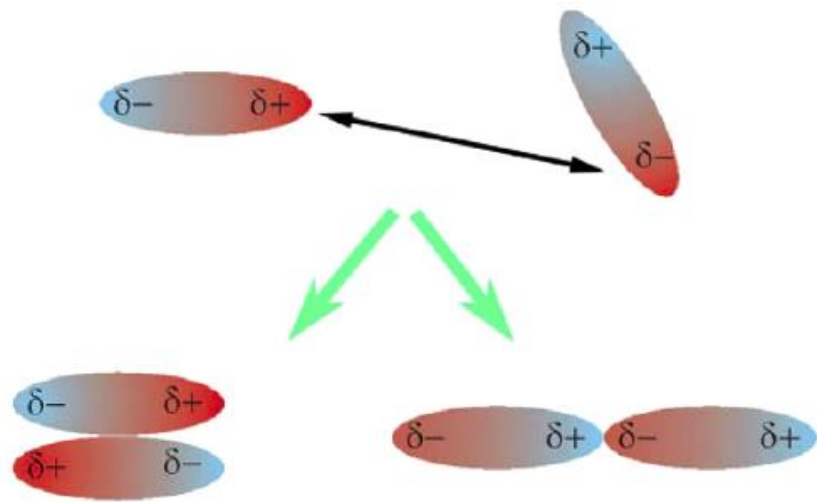
arginina



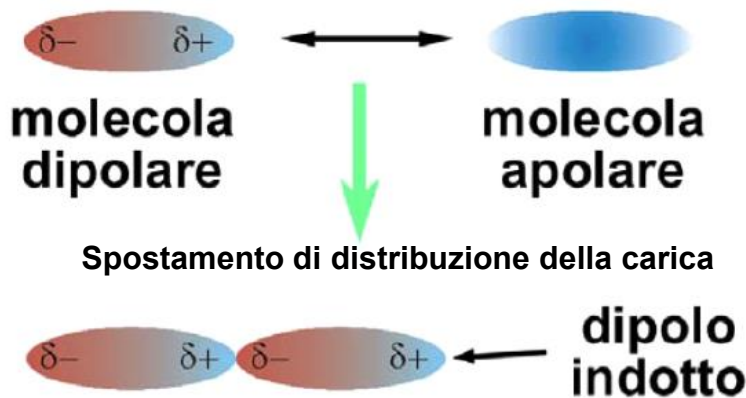
lisina



istidina

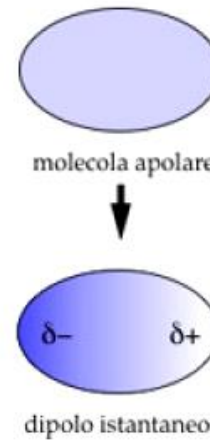


interazioni dipolo-dipolo

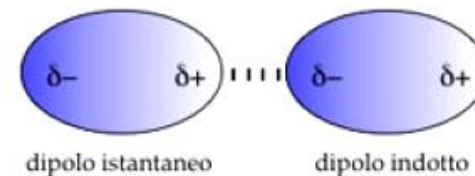
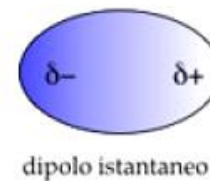
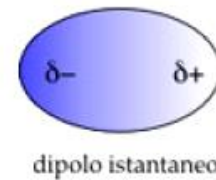


interazione dipolo - dipolo indotto
forze di Debye forze di induzione

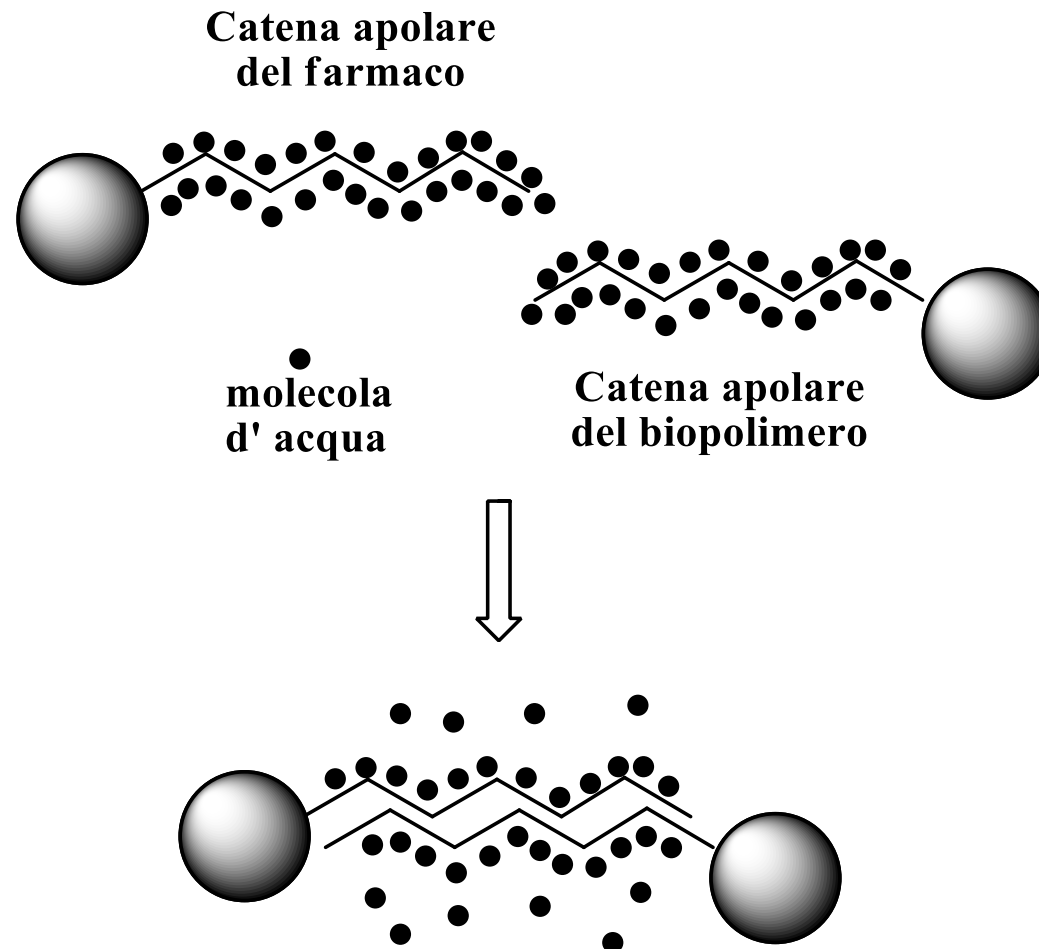
Interazioni dipolo istantaneo-dipolo indotto



Quando gli elettroni di una molecola apolare hanno fluttuazioni della loro distribuzione e creano momentanee differenze di carica elettrica (forze di dispersione di London)

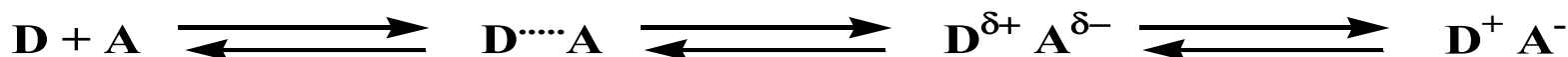


Il legame idrofobico rappresenta una delle più importanti interazioni implicate nella conservazione della struttura terziaria delle proteine. Il termine legame non è in realtà appropriato, dal momento che l'interazione è sempre del tipo van der Waals, ma **deriva da un guadagno di entropia del solvente acquoso ed è più corretto perciò parlare di effetto idrofobico**.

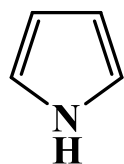


$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

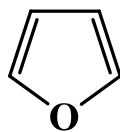
I **complessi a trasferimento di carica** si originano tra molecole elettrone-ricche che agiscono da donatrici (D) e molecole elettrone-povere che si comportano da accettrici (A). Il termine 'trasferimento di carica' si riferisce ad una successione di eventi tra una molecola D ed una molecola A che può andare dalle deboli interazioni di Van der Waals fino alla formazione di una coppia ionica. In altri termini, un complesso a **trasferimento di carica è un ibrido** tra due strutture limite, una in cui le molecole interagiscono tramite le **forze di dispersione e l'altra in cui D ed A sono legate da un legame ionico**.



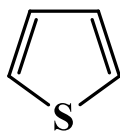
Molecole donatrici



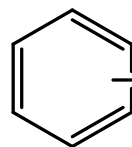
pirrolo



furano



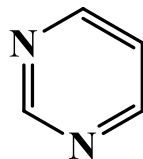
tiofene



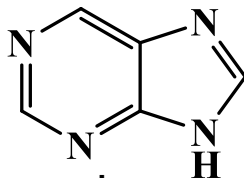
Elettron-donatori

6 Elettroni π 5 atomi

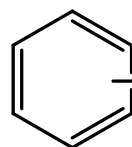
Molecole accettrici



pirimidina



purina



Elettron-attrattori

Regulatory Considerations in Drug Development of Stereoisomers

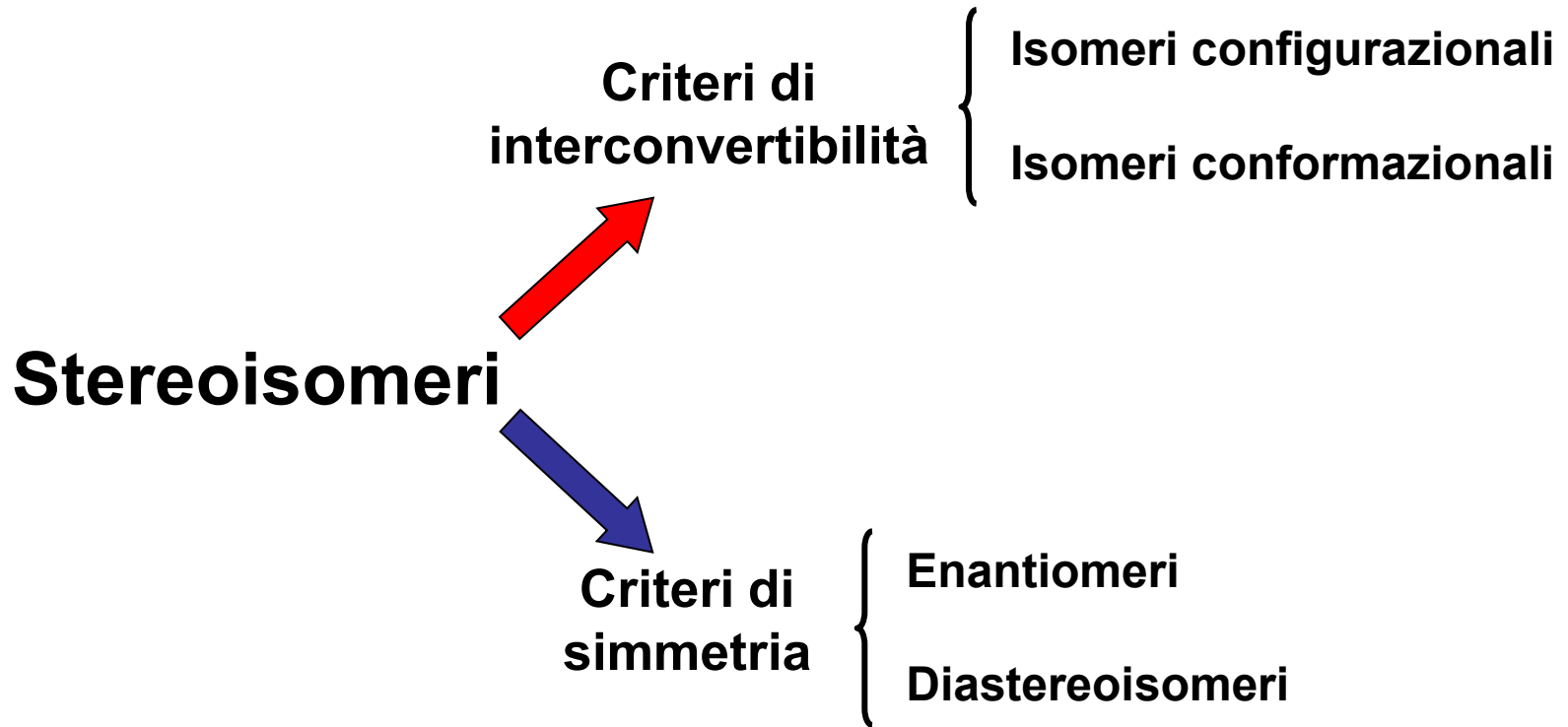
For racemates, the pharmacological activity of the individual enantiomers should be characterized for the principal and any other important effects,

with respect to potency, specificity, and maximum effect. To monitor in vivo interconversion and disposition, the pharmacokinetic profile of each isomer should be characterized in animals and later compared to the pharmacokinetic profile obtained in Phase 1 clinical studies.

It is generally sufficient to carry out toxicity studies on the racemate. If toxicity other than that predicted from the pharmacological properties of the drug occurs at relatively low multiples of the exposure planned for clinical trials, the toxicity study should be repeated with the individual isomers to ascertain whether only one enantiomer was responsible for the toxicity. If toxicity of significant concern resides in a single isomer, the development of single isomer with the desired pharmacological effect would be desirable.

specific metabolite. In summary, both enantiomers should be evaluated clinically, and the development of only one enantiomer should be considered when both enantiomers are pharmacologically active but differ significantly in potency, specificity, or maximum effect. However, the development of a

Sulla base di **criteri di interconvertibilità**, gli stereoisomeri possono essere distinti in isomeri **configurazionali**, interconvertibili per rottura di un legame covalente (barriera energetica elevata), ed in isomeri **conformazionali**, interconvertibili per rotazione attorno ad un legame singolo (energia bassa).



Sulla base di criteri di simmetria gli stereoisomeri sono distinguibili in **enantiomeri** (isomeri ottici) ed in **diastereoisomeri**, a seconda che le coppie di stereoisomeri siano o meno immagini speculari (non sovrapponibili)

**Spesso due enantiomeri mostrano
lo stesso tipo di attività,
ma uno dei due è più potente dell'altro**

Eutomero = enantiomero più potente

Distomero = enantiomero meno potente

$$\frac{\text{Potenza}_{\text{eutomero}}}{\text{Potenza}_{\text{distomero}}} = \text{Rapporto eudismico}$$

**Aumenta con l' aumentare della potenza dell'eutomero
(Regola di Pfeiffer)**

POSSIBILI CAUSE DI DIFFERENZA DI ATTIVITA' TRA ENANTIOMERI

Stereoselettività di membrana

Legami stereoselettivi con biopolimeri non specifici

Escrezione stereoselettiva

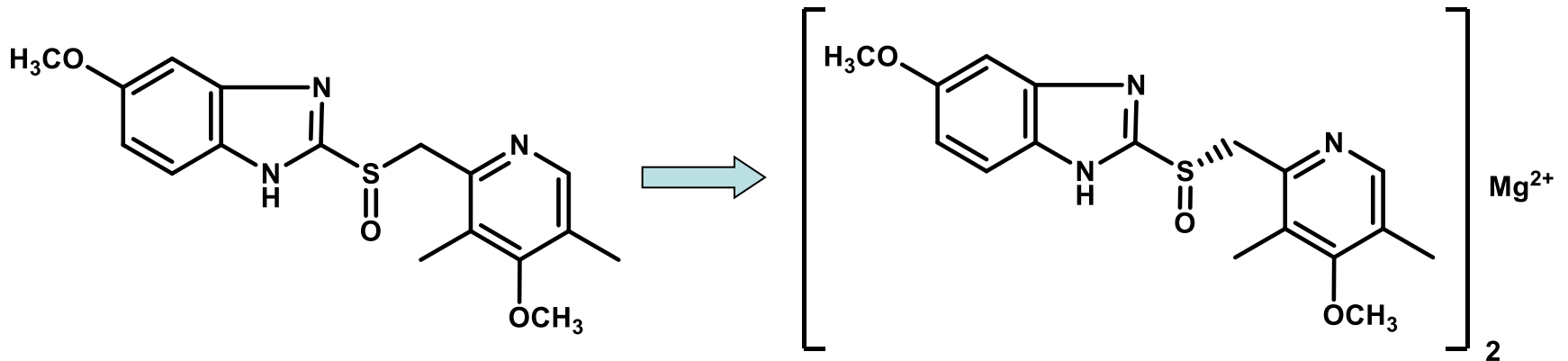
Metabolismo stereoselettivo

Interazione stereoselettiva con il biopolimero bersaglio

Una tendenza generale dell'industria farmaceutica è lo **switch racemico** (o **switch chirale**), cioè lo sviluppo di un singolo enantiomero di un farmaco commercializzato in precedenza come forma racemica.

Oltre al miglioramento delle proprietà farmacologiche, esso rappresenta anche un modo per prolungare la vita sul mercato del farmaco poiché l'enantiomero è considerato una nuova entità.

Esempio:

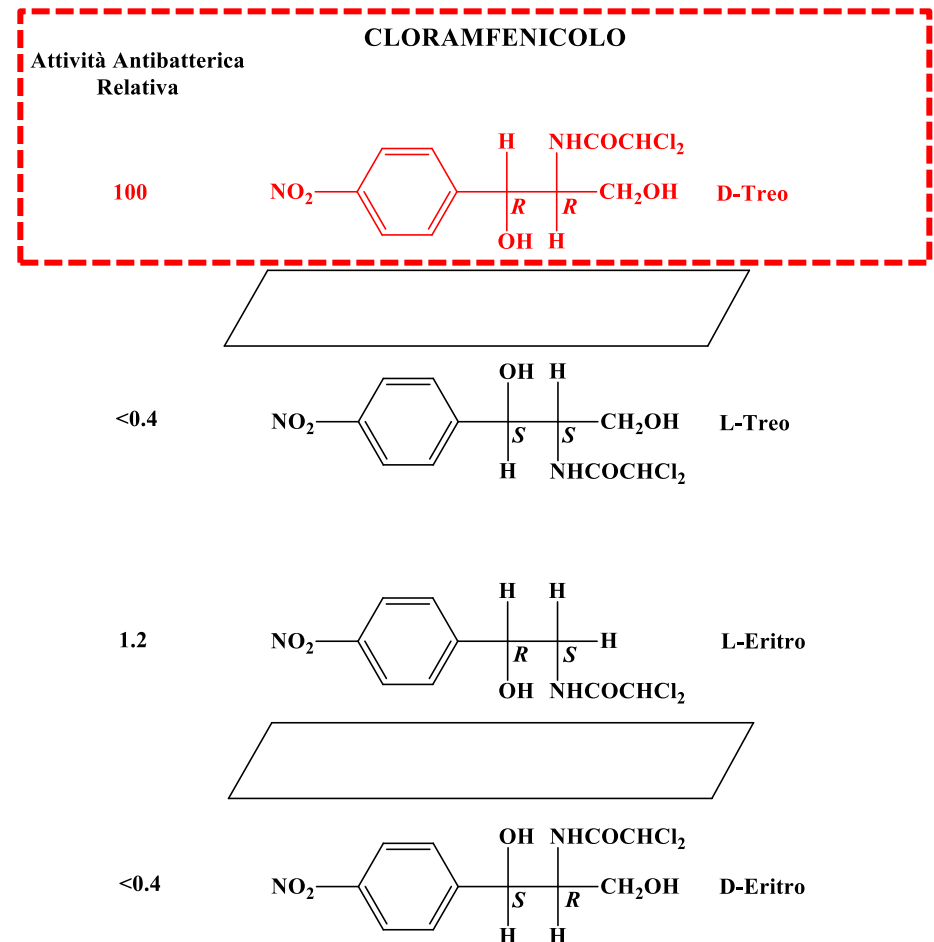
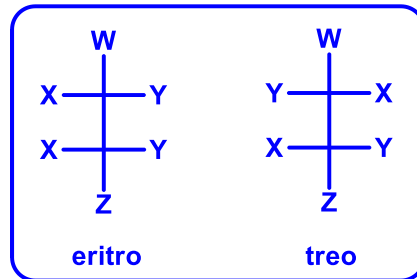


Omeprazolo

Esomeprazolo
(S)-isomero dell'Omeprazolo

DIASTEREOISOMERI

Da molecole con due o più centri chirali si originano i **diastereoisomeri**, generalmente attivi in una sola configurazione. Es. è il **cloramfenicolo**, un antibiotico antibatterico. Dei quattro stereoisomeri, solo il **D-treo è attivo**.



Conformazione di una molecola

I differenti possibili arrangiamenti che gli atomi costituenti la molecola possono assumere per rotazione attorno ad uno o più legami semplici

Conformazione attiva (o Conformazione farmacoforica)

Conformazione con la quale un farmaco interagisce con il proprio bersaglio biologico

Metodi di analisi conformazionale:

- Cristallografia a raggi X
- Risonanza magnetica nucleare (NMR)
- Metodi teorici

Conformazione attiva: la conformazione con la quale un farmaco interagisce con il proprio bersaglio biologico.

Spesso **non coincide con la conformazione più stabile in assoluto.**

Ognuna delle conformazioni più stabili può essere quella che interagisce con il biopolimero.

Si ritiene che per tutte le conformazioni al di sopra di una certa energia, il **guadagno di energia derivante dall'interazione con il biopolimero** bersaglio non sia sufficiente **per compensare l'energia richiesta per adottare quella conformazione.**

Informazioni sulle caratteristiche conformazionali

- (a) la cristallografia ai raggi X permette di individuare la conformazione di una sostanza allo stato solido con precisione. Tale conformazione può tuttavia essere anche **molto diversa** da quella preferita a livello di interazione biologica;
- (b) la risonanza magnetica nucleare (NMR) permette di studiare la conformazione di un composto in soluzione; questo **è un vantaggio** rispetto alla diffrattometria ai raggi X, specie se il solvente utilizzato ha caratteristiche che **si avvicinano all'ambiente fisiologico**;
- (c) i metodi teorici coinvolgono calcoli nei quali sono presi in considerazione vari parametri molecolari quali angoli e lunghezze di legame e distribuzione elettronica.

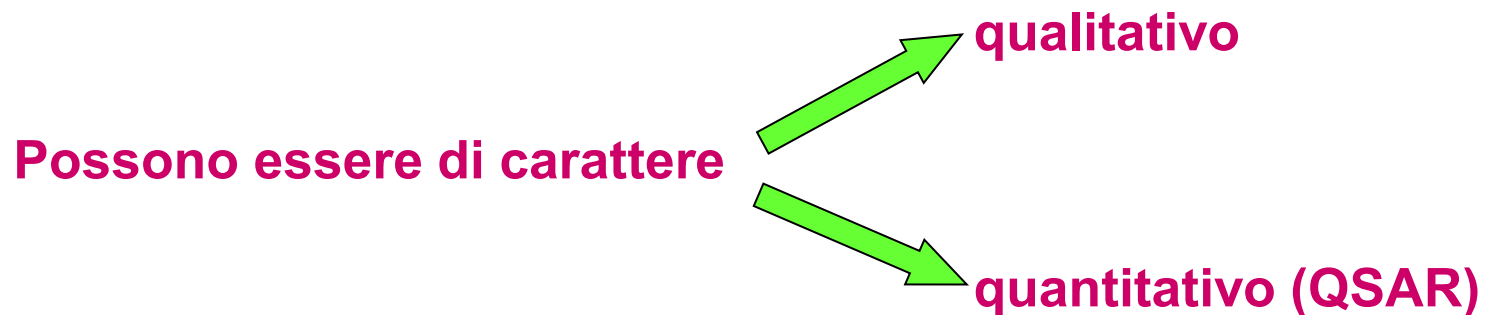
Il metodo definitivo per risolvere il problema della caratterizzazione della conformazione attiva sarebbe quello di studiare la conformazione all'atto dell'interazione

Possibile solo per **enzimi ed acidi nucleici**, bersagli biologici per i quali è **nota la struttura del sito attivo** e nei quali è possibile studiare direttamente il complesso con il ligando.

Particolarmente importanti per le piccole e flessibili molecole di **neurotrasmettitori** che **agiscono su diversi sottotipi recettoriali** probabilmente con **conformazioni differenti**. Attraverso tali informazioni si possono sviluppare **farmaci selettivi per un particolare sottotipo**.

Relazioni Struttura-Attività (Structure-Activity Relationships, SAR)

Relazioni tra la struttura chimica
e l'attività farmacologica di una serie di composti



Le SAR definiscono i gruppi funzionali e le regioni di un lead compound che sono importanti per la sua attività

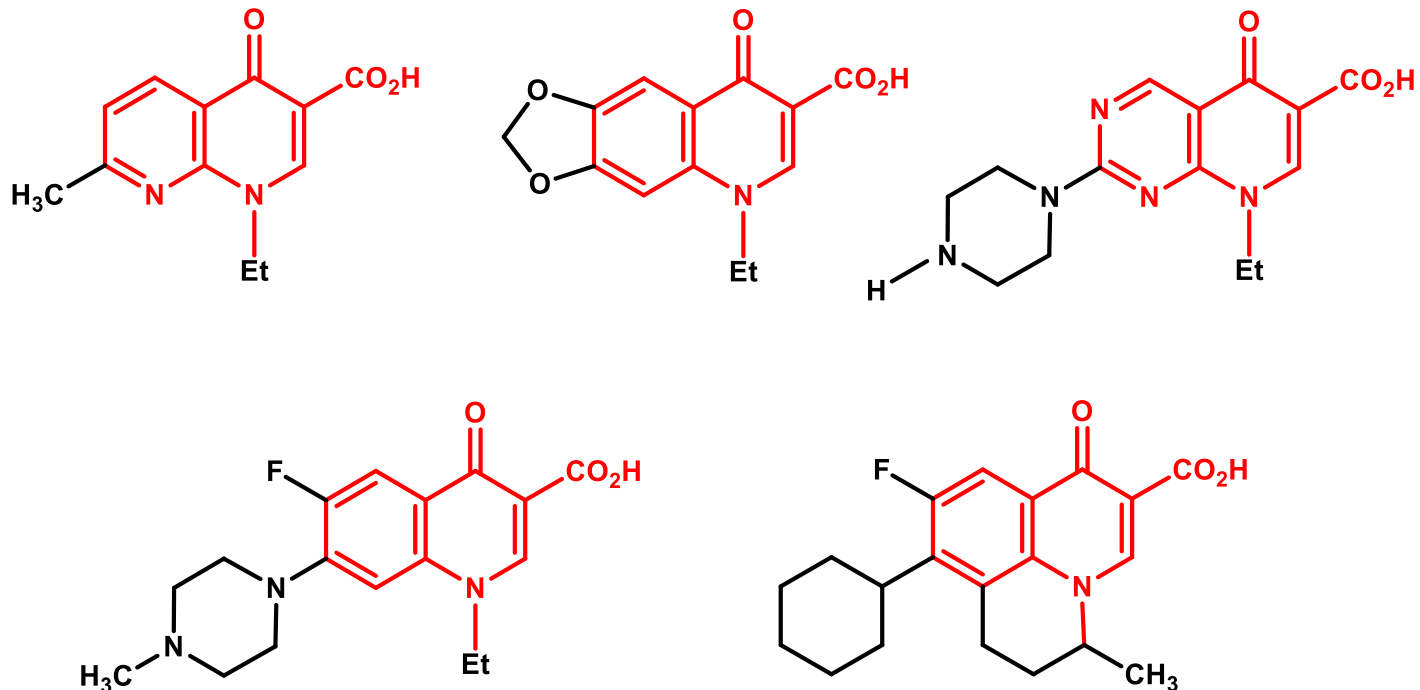
Gruppi funzionali quali alcoli, fenoli, amine, amidi, acidi carbossilici, esteri e chetoni interagiscono con i siti di legame del biopolimero bersaglio mediante legami idrogeno

Gruppi funzionali quali amine e acidi carbossilici possono interagire (se ionizzati) anche mediante legami ionici

Gruppi quali alchili, alcheni, anelli aromatici interagiscono invece mediante interazioni di van der Waals e idrofobiche

L'importanza di un gruppo ai fini del legame con il bersaglio biologico può essere determinata preparando analoghi in cui il gruppo è modificato o rimosso

FARMACOFORO = Insieme delle caratteristiche strutturali di una molecola biologicamente attiva che sono **necessarie** per l'interazione con il biopolimero-bersaglio e quindi per l'attività



Farmacoforo degli antibiotici chinolonici

PROCESSI DI MODIFICAZIONE MOLECOLARE

a) Dissociazione (o Semplificazione) Molecolare

b) Associazione (o Complicazione) Molecolare {
Replicazione Molecolare } 'Twin Drugs'
Ibridazione Molecolare }
Addizione Molecolare
Rigidificazione della Struttura
Estensione della Struttura

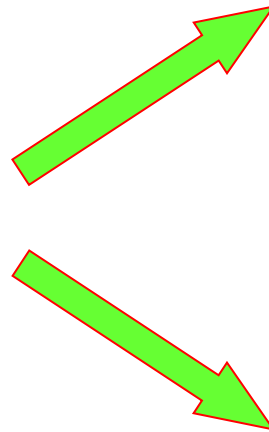
c) Processi Diversi {
Variazione dei Sostituenti degli Anelli Aromatici
Preparazione di Profarmaci
Costruzione di Serie Omologhe
Sostituzioni Bioisosteriche

Regole circa l'impiego delle varie strategie di modificazione molecolare

- 1. Dare priorità ad analoghi derivanti dal 'lead compound' attraverso piccole modificazioni**
- 2. Utilizzare prima possibile i dati biologici**
- 3. Utilizzare i dati strutturali**
- 4. Scegliere opportunamente i sostituenti degli anelli aromatici**
- 5. Dare la preferenza ad analoghi la cui sintesi sia più semplice e meno costosa**
- 6. Eliminare i centri chirali**

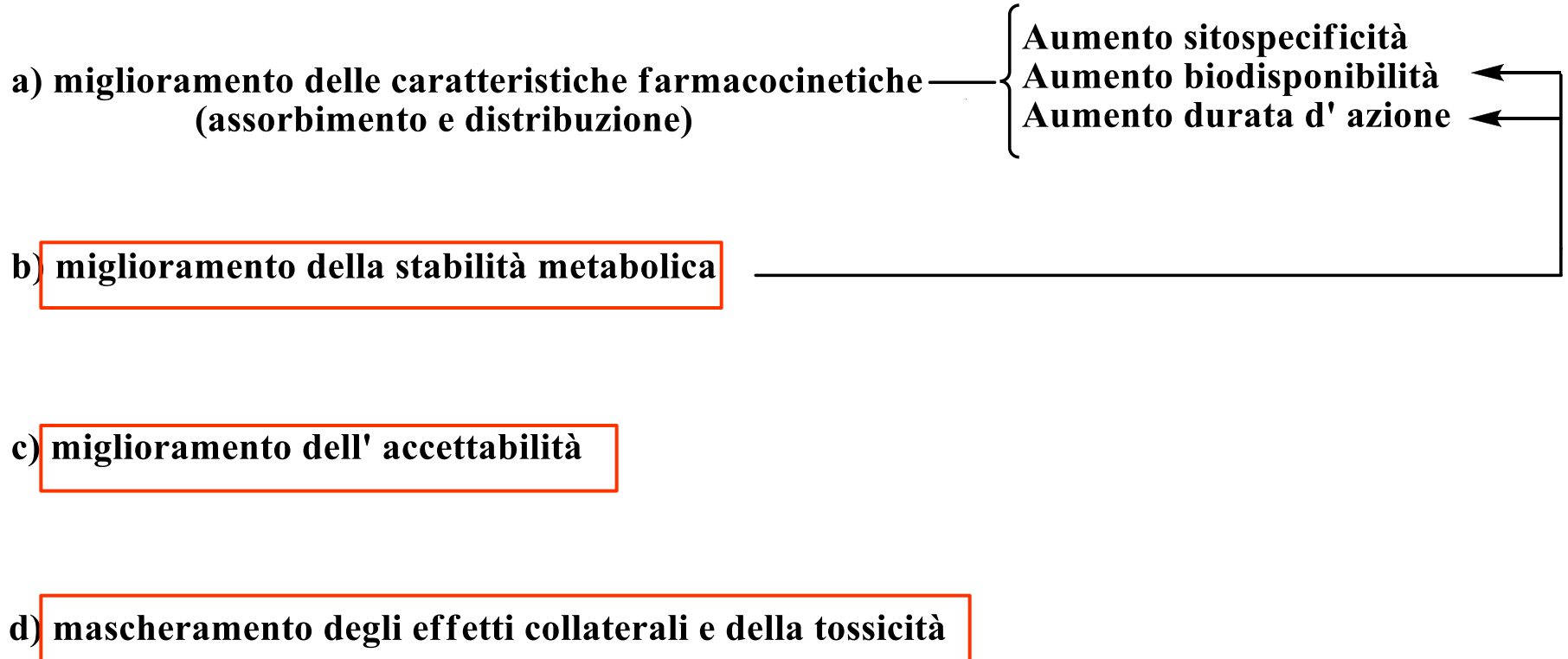
**Profarmaci propriamente detti
(Carrier prodrugs)**

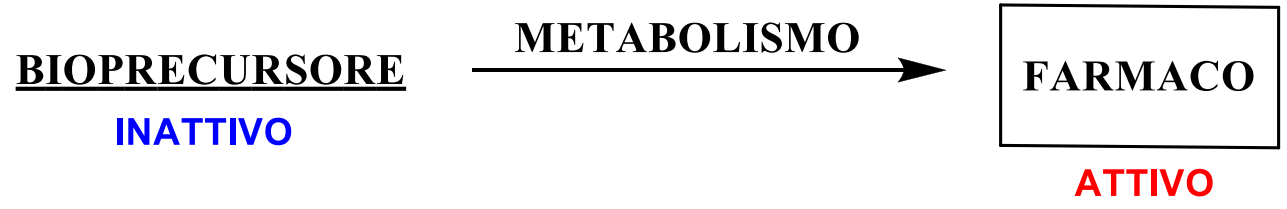
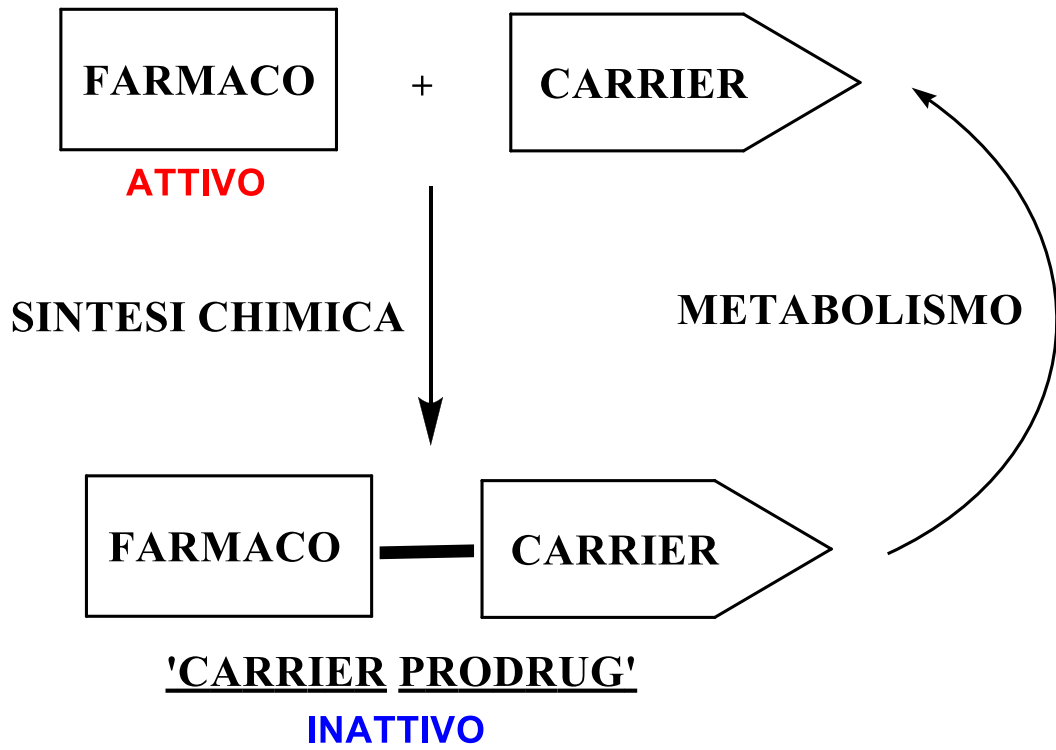
PROFARMACI



Bioprecursori

Finalità dei Profarmaci





Esempi di Forme Profarmaco di Vari Gruppi Funzionali di Farmaci

Gruppo Funzionale

Forma Profarmaco

-COOH

-COOR

Esteri

-CONHR

Ammidi

-OH

-OCOR

Esteri

-OPO₃H₂

Fosfati

OR

Eteri

-SH

-SSR

Disolfuri

>C=O

>C(OR)₂

Acetali

>C=NR

Immine

-NH₂

-NHCOR

Ammidi

-NHCOOR

Carbammati

-N=CR₂

Immine

PROCESSI DI MODIFICAZIONE MOLECOLARE

a) Dissociazione (o Semplificazione) Molecolare

b) Associazione (o Complicazione) Molecolare {
Replicazione Molecolare } 'Twin Drugs'
Ibridazione Molecolare }
Addizione Molecolare
Rigidificazione della Struttura
Estensione della Struttura

c) Processi Diversi {
Variazione dei Sostituenti degli Anelli Aromatici
Preparazione di Profarmaci
Costruzione di Serie Omologhe
Sostituzioni Bioisosteriche

Sostituzioni Bioisosteriche

Un atomo o un gruppo della molecola prototipo sono sostituiti con altri atomi o con altri gruppi con caratteristiche steriche e/o elettroniche approssimativamente simili

Tali analoghi sono spesso in grado di interagire con lo stesso biopolimero bersaglio del prototipo

Il termine 'bioisostero' si applica sia agli atomi o ai gruppi interscambiabili che alle molecole ottenute mediante sostituzioni bioisosteriche

Definizione di Bioisosteri

Secondo Friedaman (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.

Secondo Thornber (1979)

Molecole che derivano dalla sostituzione nel prototipo 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 prototipo, comportandosi da agonisti o da antagonisti. Il termine 'bioisosteri' si applica anche agli atomi e ai gruppi interscambiabili.

ATOMI E GRUPPI BIOISOSTERI

BIOISOSTERI CLASSICI

1. Atomi e Gruppi Monovalenti

-F, -OH, -NH₂, -CH₃
-Cl, -SH, -PH₂, -SiH₃
-Cl, -Br, -I

2. Atomi e Gruppi Bivalenti

-O-, -S-, -NH-, -CH₂-

3. Atomi e Gruppi Trivalenti

-N=, -P=, -CH=

4. Atomi Tetrasostituiti

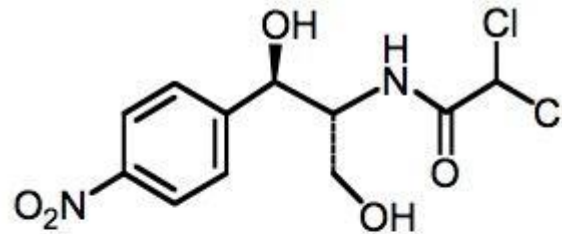
=N⁺=, =P⁺=, =C=

5. Equivalenti anulari

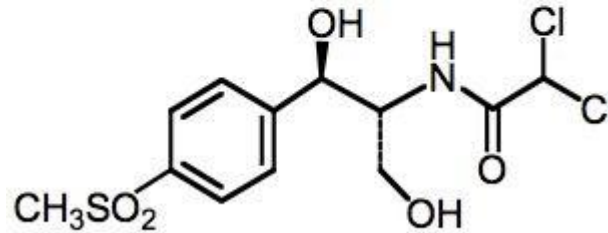
-CH=CH-, -S-, -O-, -NH-
-N=, -CH=

Il tiamfenicolo è stato progettato come bioisostero dell'antibiotico **cloramfenicolo**. Infatti i gruppi SO_2CH_3 e NO_2 delle due molecole sono entrambi **elettron-attrattori, idrofili e in grado di donare legami ad idrogeno.**

Questi due antibiotici **inibiscono la sintesi proteica legandosi alla subunità 50S del ribosoma batterico**



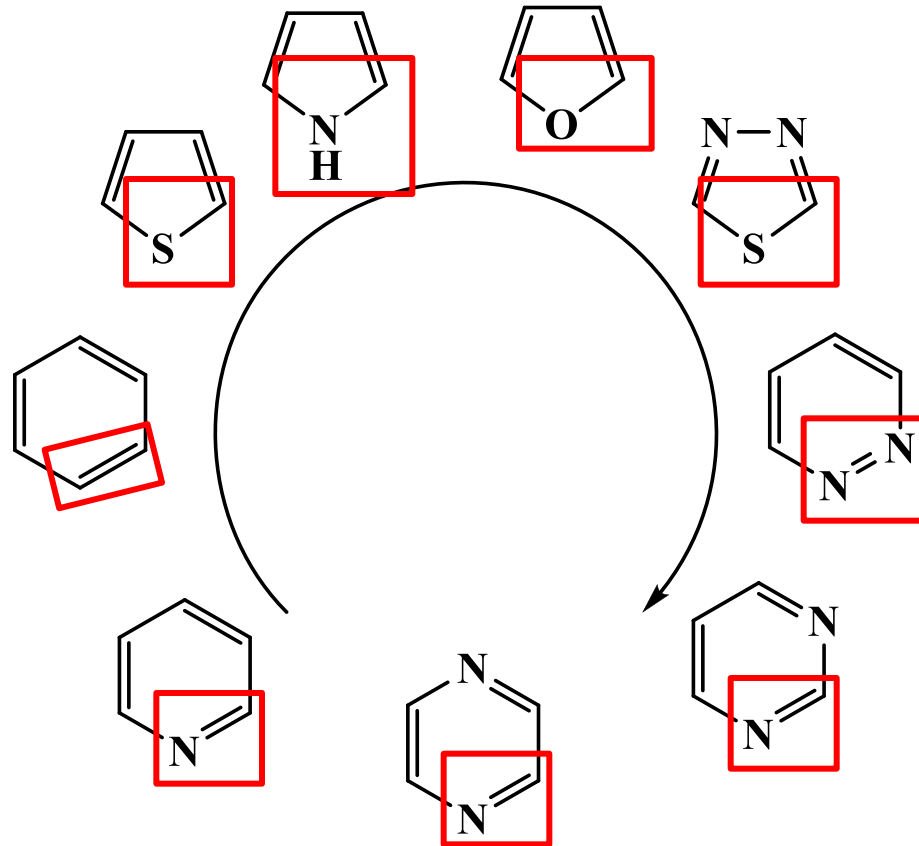
cloramfenicolo



tiamfenicolo

Equivalenti anulari

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



Possono essere scambiati reciprocamente in una molecola con mantenimento **probabile** del tipo di attività.

ATOMI E GRUPPI BIOISOSTERI

BIOISOSTERI NON CLASSICI

1. Gruppi Interscambiabili

-Cl, -CF₃

-CO-, -SO₂-

-CO₂H, -SO₃H, -PO(OR)OH

-CO₂H, -SO₂NHR

-NO₂, -SO₂CH₃, -COCH₃

2. Modelli Aperti - Modelli Chiusi

ATOMI E GRUPPI BIOISOSTERI

BIOISOSTERI NON CLASSICI

1. Gruppi Interscambiabili

-Cl, -CF₃
-CO-, -SO₂-
-CO₂H, -SO₃H, -PO(OR)OH
-CO₂H, -SO₂NHR
-NO₂, -SO₂CH₃, -COCH₃

2. Modelli Aperti - Modelli Chiusi

Le somiglianze tra essi sono più vaghe e spesso il loro accostamento deriva dalla constatazione che in vari tipi di molecole il loro interscambio ha prodotto serie di composti con lo stesso tipo di attività