

9. Peptidomimetika a proteomimetika

Peptidomimetics in Organic and Medicinal Chemistry

The Art of Transforming Peptides in Drugs

ANDREA TRABOCCHI

Department of Chemistry “Ugo Schiff”, University of Florence, Italy

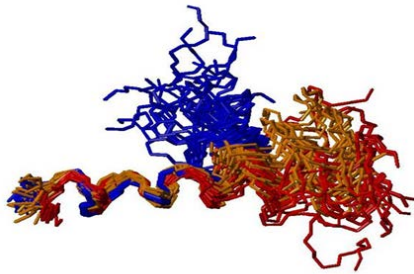
ANTONIO GUARNA

Department of Chemistry “Ugo Schiff”, University of Florence, Italy

This edition first published 2014

© 2014 John Wiley & Sons, Ltd

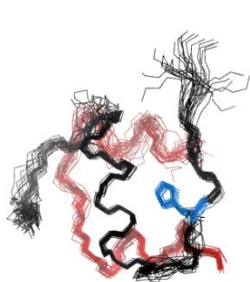
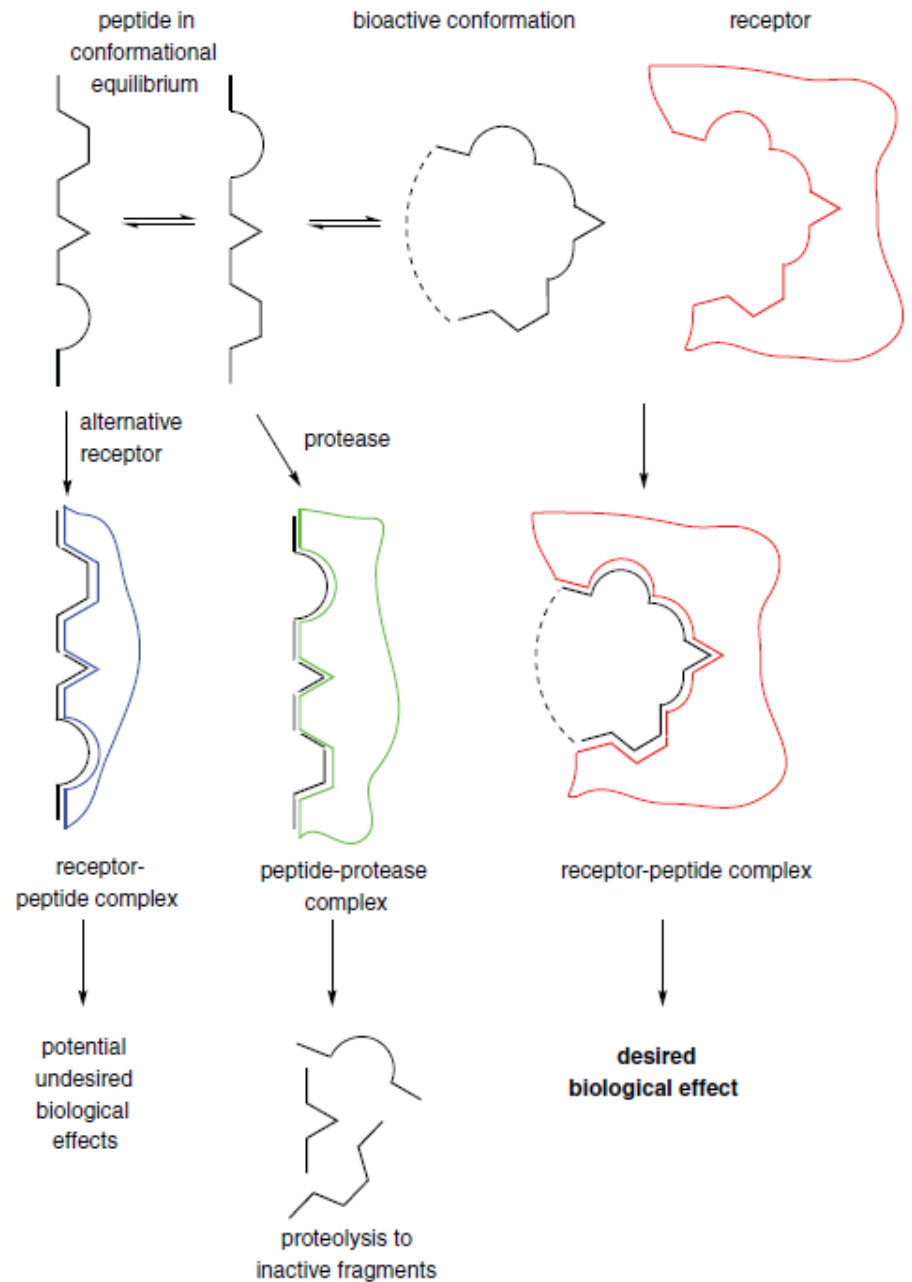
ISBN: 9781119950608



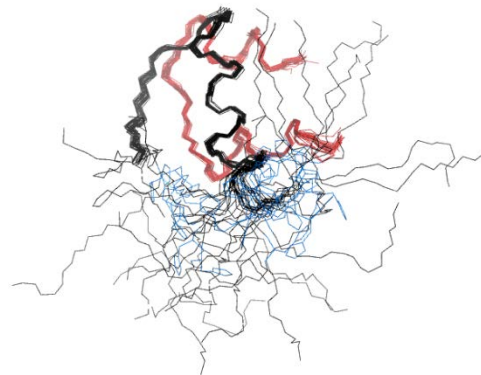
Problém použití peptidů:

Peptidy jsou obecně konformačně flexibilní
obvykle jen jedna z konformací je bioaktivní.

Peptidy snadno podléhají proteolýze.



PheB24His
neaktivní



PheB24D-His
aktivní

Limitace použití peptidů mohou být vyřešeny jejich transformací na **peptidometika**.

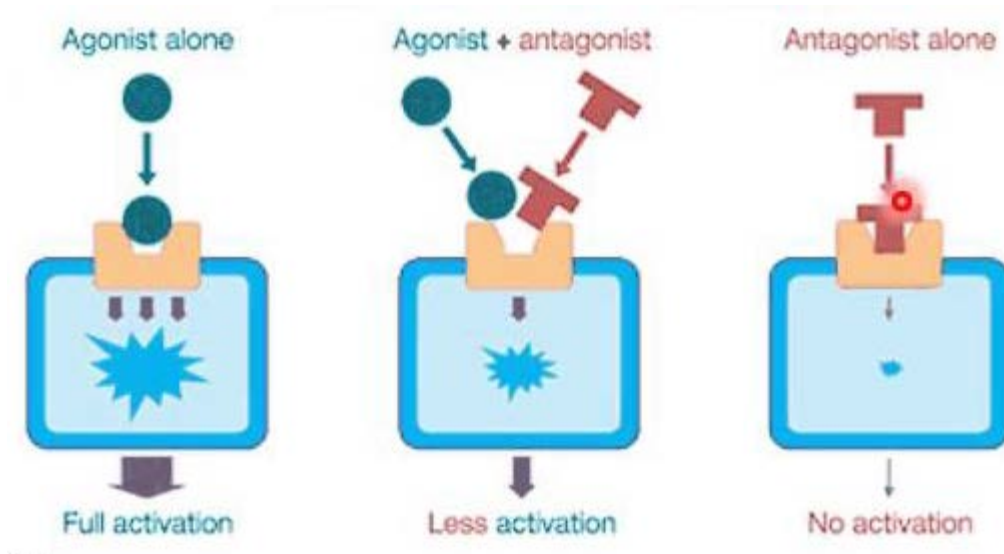
Peptidomimetická látka či peptidomimetikum je látka, která má sekundární strukturu podobnou původnímu nativnímu peptidu a která si stále uchovává vysokou biologickou aktivitu vůči původnímu biologickému cíli, i když už nemusí mít svou chemickou strukturou charakter peptidu.

Cílem transformace peptidu v peptidomimetikum je, aby peptidomimetikum bylo stabilnější, selektivnější v účinku anebo aby mělo pozměněnou biologickou aktivitu vůči původnímu peptidu.

Pro vývoj peptidomimetik se využívá znalost vazebných a konformačních vlastností peptidu ale i cílového proteinu.

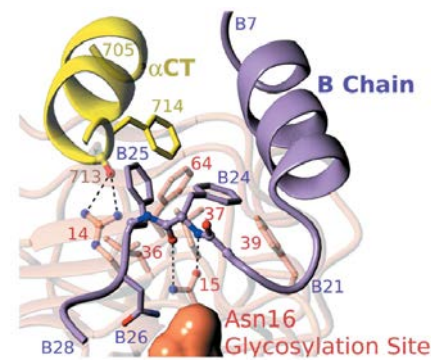
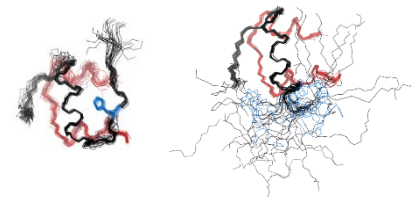
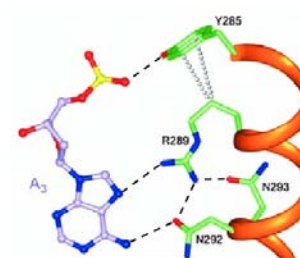
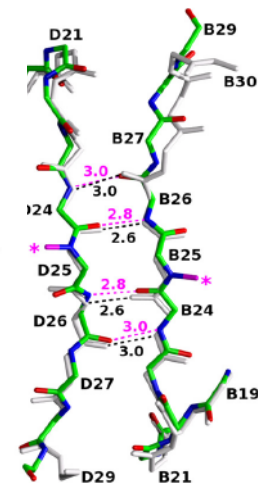
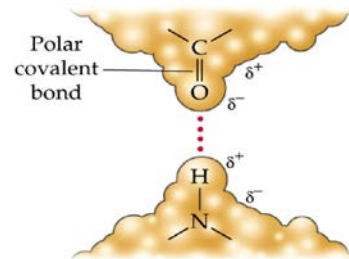
Peptidomimetikum buď vyvolává stejný biologický efekt jako původní peptid (**agonista**) nebo tento efekt inhibuje (**antagonista**).

Agonismus *versus* antagonismus



Základní pravidla pro vývoj peptidomimetik

- náhrada peptidových vazeb za nepeptidové motivy
pokud nejsou amidy zapojeny do interakce s cílovým proteinem (H-vazby)
- zachování postranních řetězců
obvykle jsou pro interakci nejdůležitější, mohou být optimalizovány
- úprava flexibility
pokud je původní aktivní peptid flexibilní, je dobré se ho pokusit udělat rigidnějším
- využít znalost způsobu interakce peptidu s biologickým cílem
ideální je 3D-struktura komplexu obou látek



Dělení peptidomimetik

Typ I, strukturní mimetika

sdílejí s původním peptidem strukturní podobnost/analogii

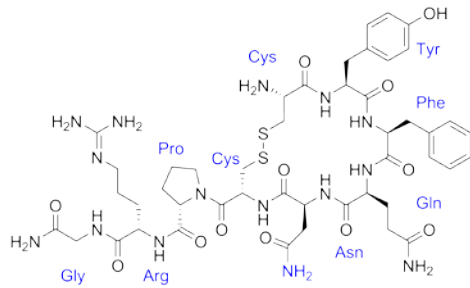
Typ II, funkční mimetika

analogie s původním peptidem je zprostředkována pouze biologickým cílem, strukturní podobnost chybí

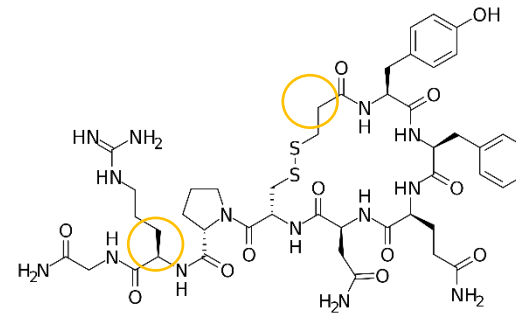
Typ III, funkčně-strukturní mimetika

obvykle obsahují centrální nepeptidový skelet (scaffold), který je rozdílný od původního peptidu a který pomáhá orientovat stejné funkční skupiny ve správné orientaci

Příklady mimetik Typu I – strukturní

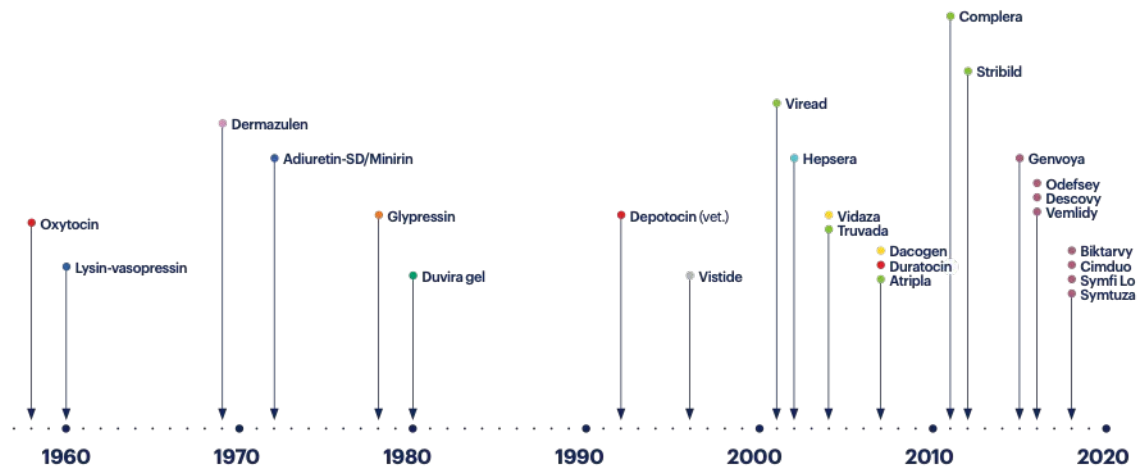


Vasopressin,
hormon produkovaný hypothalamem, který reguluje
vylučování moči



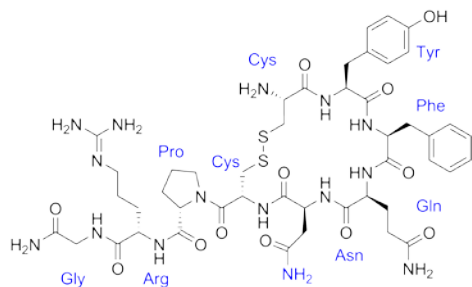
Desmopressin (Adiuretin)
syntetický a více stálý analog, D-Arg a des-amino,
Vynutý v ÚOCHB, Milan Zaoral.

Registrované léčivé přípravky s účinnými látkami pocházejícími z ÚOCHB

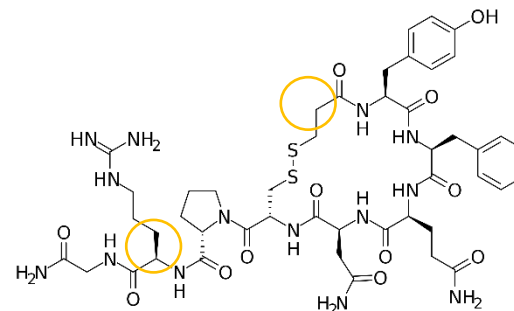


<https://www.uochb.cz/cs/vyznamne-uspechy>

Příklady mimetik Typu I – strukturní

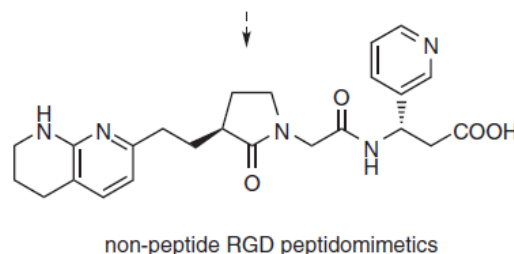
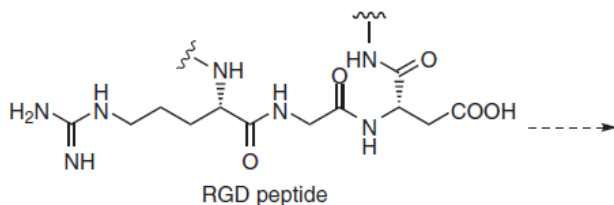


Vasopressin,
hormon produkovaný hypothalamem, který reguluje
vyučování moči



Desmopressin (Adiuretin)
syntetický a více stálý analog, D-Arg a des-amino,
Vyvinutý v ÚOCHB, Milan Zaoral.

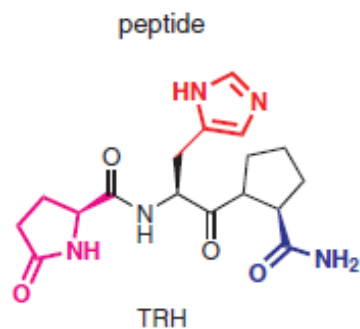
Příklady mimetik Typu II – funkční



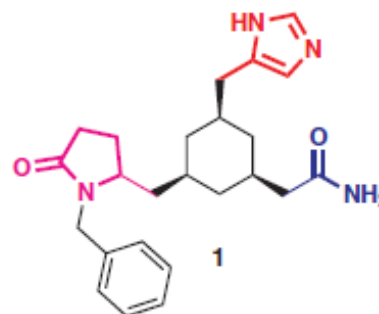
RGD vazebný motiv pro integriny,
membránové receptory, kterými se buňky vážou na jiné buňky

Příklady mimetik **Typu III – funkčně strukturní**

thyrotropin-releasing hormone

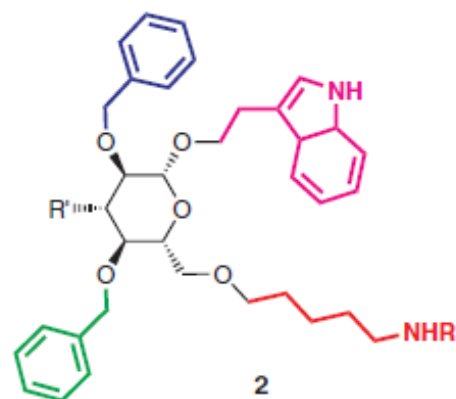
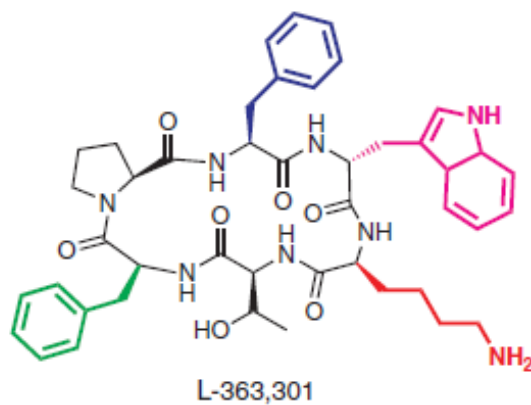


peptidomimetic



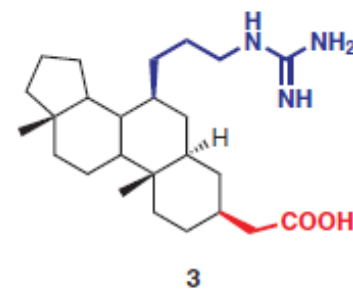
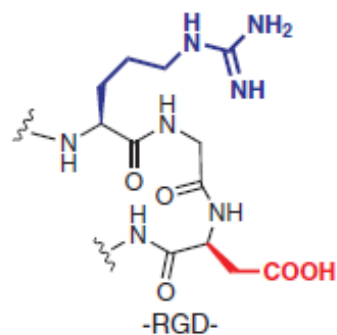
scaffold na bázi
cyklohexanu

peptid vázající
receptor pro somatostatin



scaffold na bázi
D-glukózy

peptid s R-G-D motivem
důležitým pro cell adhesion



steroidní scaffold

Obvyklý postup při přeměně peptidu v peptidomimetikum první generace

- alaninový scan
- redukce velikosti peptidu
- záměna L-aminokyselin za D-aminokyseliny
- inkorporace lokálních i globálních strukturních omezení za účelem identifikace bioaktivní konformace (*conformational constraints*)
- peptidomimetikum první generace je poté podrobena další optimalizaci v kontextu interakce s biologickým cílem.

Hlavním cílem syntézy peptidomimetik je zvýšení metabolické stability aktivní látky za podmínek *in vivo*.

Jinými slovy; cílem je vyvinutí látky, kterou je možné podávat pokud možno orálně a která bude mít optimální **farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti**.

Farmakokinetika studuje způsoby jakými organismus ovlivňuje léčivo.

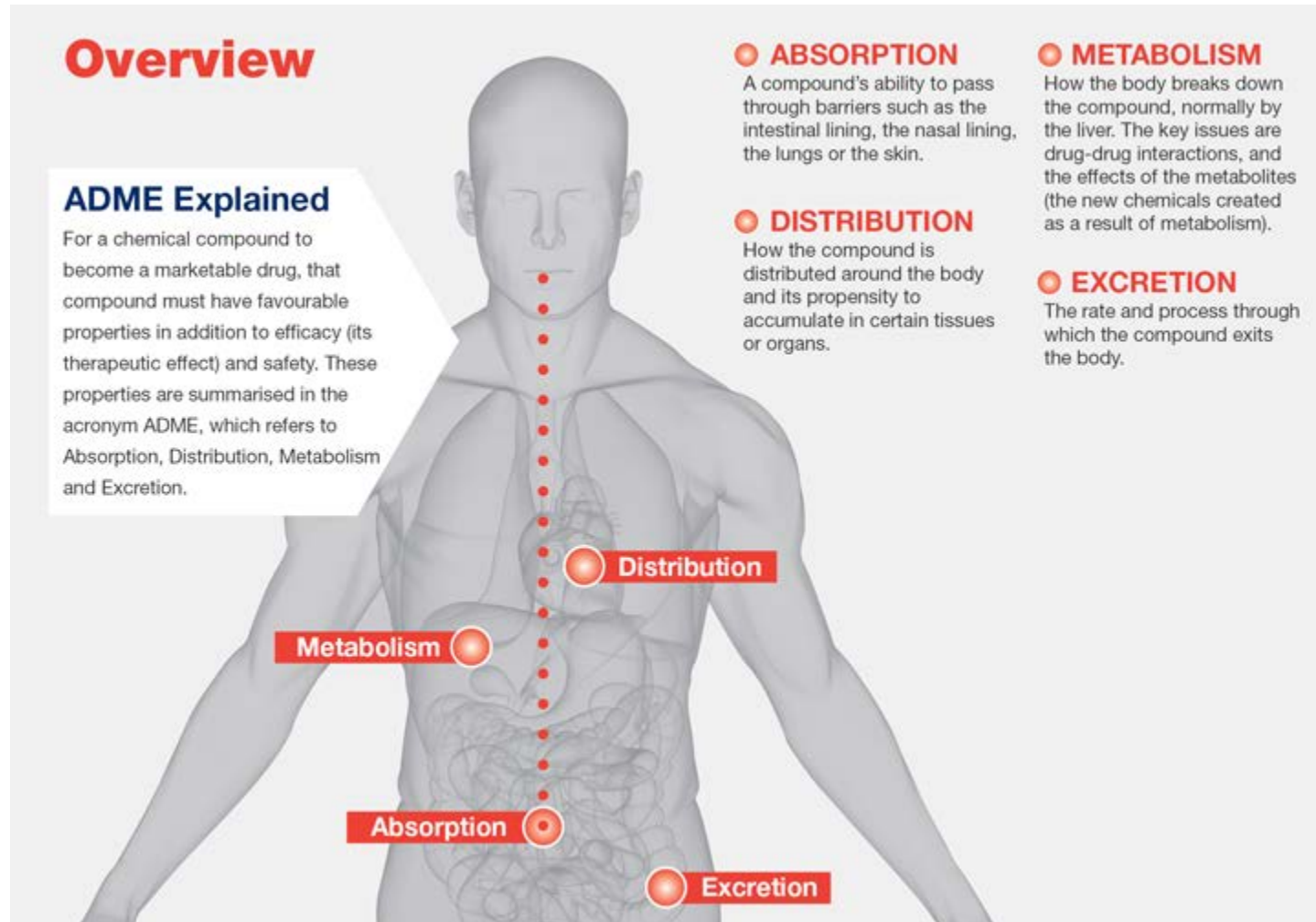
Je definována jako studium časového průběhu **Absorbce**, **Distribuce**, **Metabolismu** a **Exkrece látky v organismu (ADME)**.

Farmakodynamika je studium biochemických a fyziologických vlastností léčiva.

Zabývá se *vztahem mezí koncentrací léčiva v místě působení a účinkem*, a to jak co se týče času tak intenzity terapeutických i vedlejších účinků.

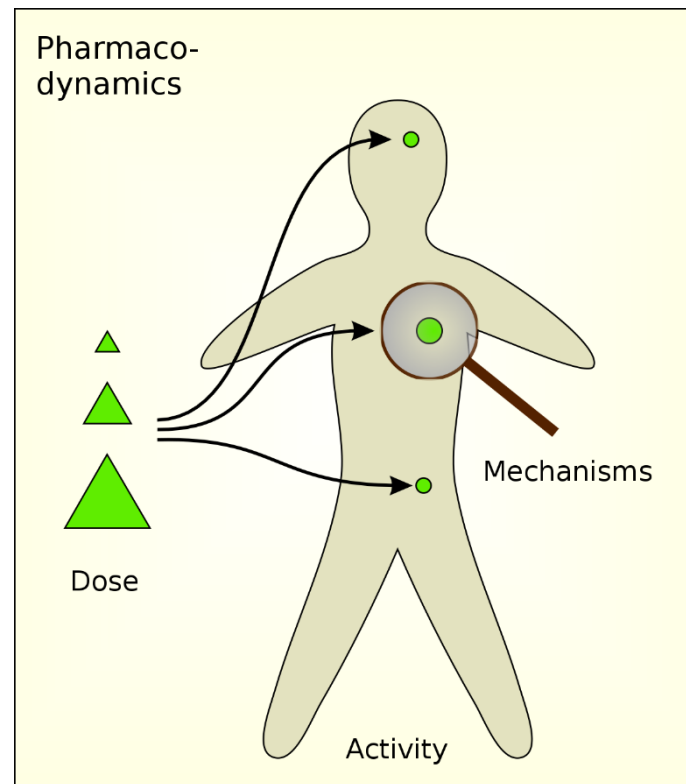
Farmakokinetika studuje způsoby jakými organismus ovlivňuje léčivo.

Je definována jako studium časového průběhu **Absorbce**, **Distribuce**, **Metabolismu** a **Exkrece** látky v organismu (**ADME**).



Farmakodynamika je studium biochemických a fyziologických vlastností léčiva.

Zabývá se *vztahem mezi koncentrací léčiva v místě působení a účinkem*, a to, jak co se týče času tak intenzity terapeutických i vedlejších (např. toxicita) účinků.



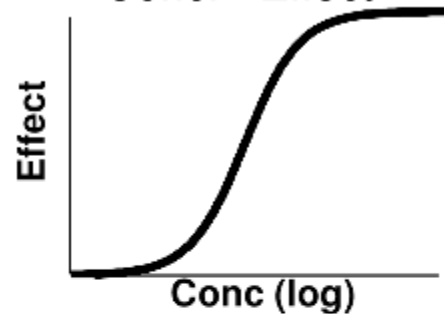
Pharmacokinetics

Dose $\Rightarrow$ Conc.vs.time



Pharmacodynamics

Conc. $\Rightarrow$ Effect



PK/PD

Dose $\Rightarrow$ Effect vs.time



TI, terapeutický index či terapeutický poměr

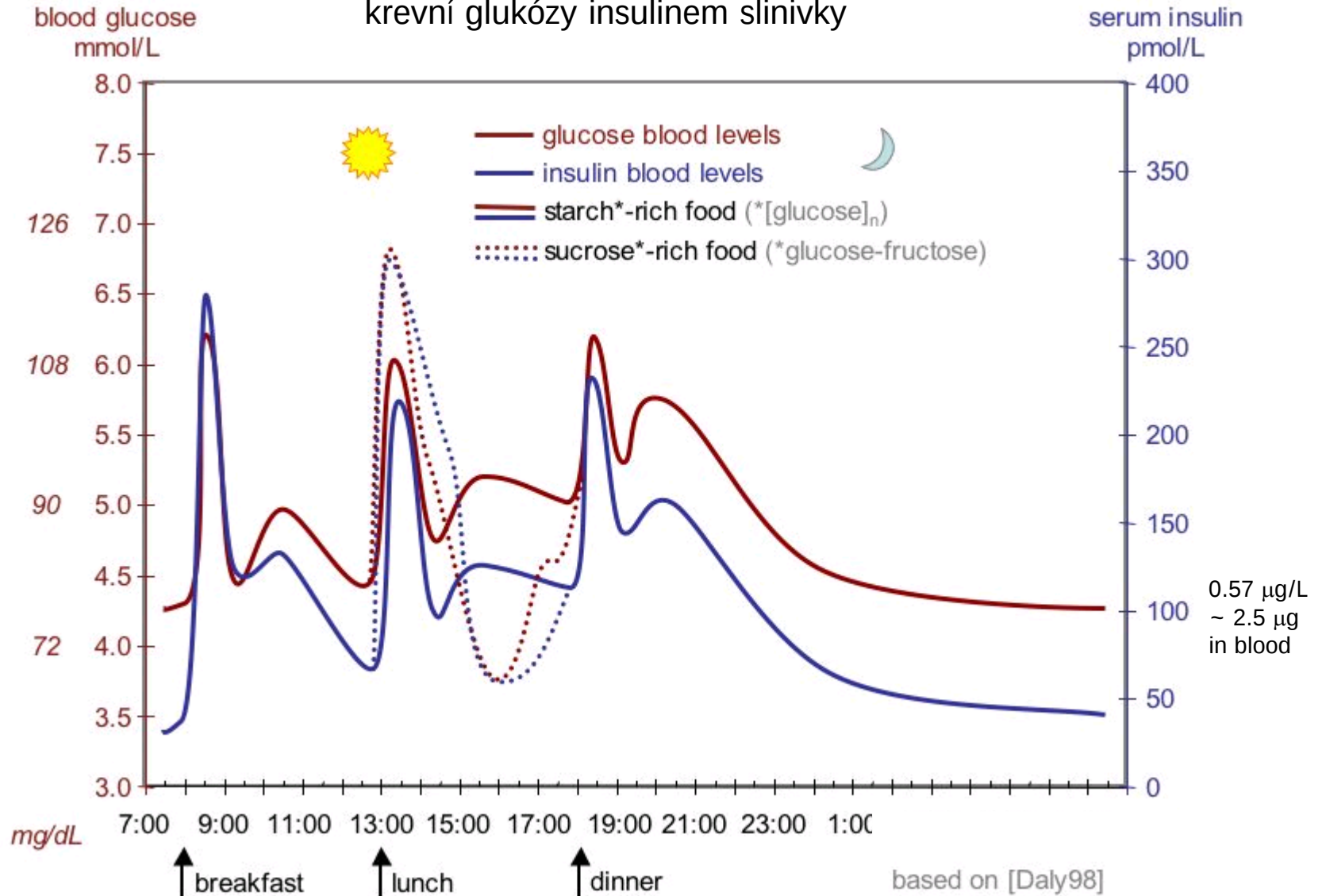
je kvantitativní míra relativní bezpečnosti léčiva.

TI je poměr mezi množstvím léčiva, které způsobuje terapeutický efekt a množstvím, které je toxické.

$$TI = \text{Toxická dávka}_{50} / \text{Efektivní dávka}_{50}$$

Insulin má velmi úzký „therapeutický index“ (TI)

Hypersensitivní regulace
krevní glukózy insulinem slinivky



Peptidomimetika můžeme také dělit na:

Modifikované peptidy

Mají jen malé modifikace, peptidová vazba není měněna

Pseudopeptidy

Mají modifikované peptidové vazby nebo/i postranní řetězce

Peptidomimetika (pravá)

Nemají žádné peptidové vazby, látka má jen „tvar“ podobný konformaci původního peptidu

Syntetické přístupy při vývoji peptidomimetik

Lokální modifikace v rámci jednotlivých aminokyselin

Inkorporace globálních konformačních zábran, např. cyklizace

Peptidomimetické skelety (scaffoldy)

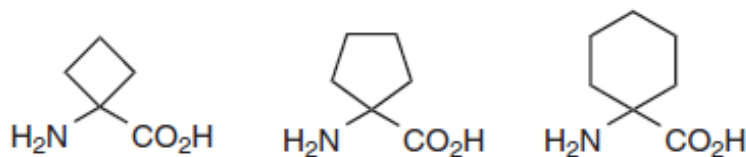
Lokální modifikace

Syntéza a inkorporace modifikovaných aminokyselin, tj. lokální modifikace

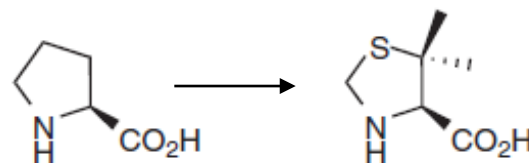
Hlavním záměrem je snížit rozpoznání peptidu proteázami a jinými enzymy.

Tyto modifikované aminokyseliny mohou být např.

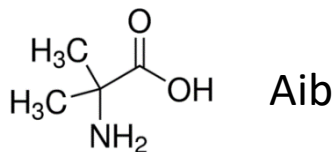
D-varianty, C α -alkylované, C β -alkylované či N α -alkylované aminokyseliny, atd.



Achirální, C α -alkylované, cyklizované



Mimetikum prolinu

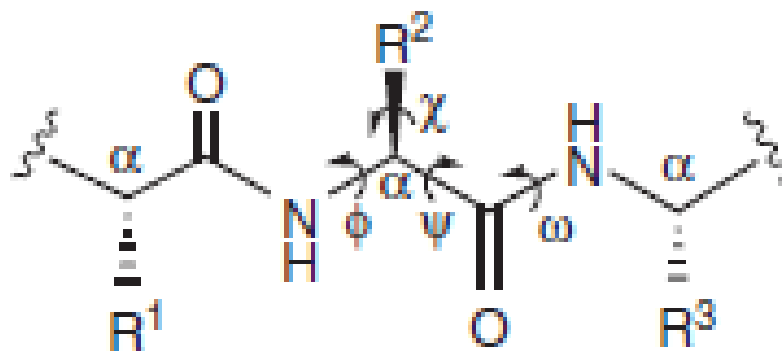


Aib

Lokální modifikace

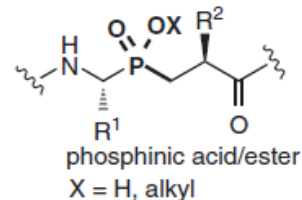
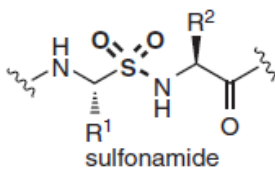
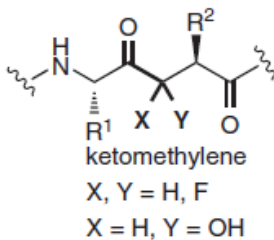
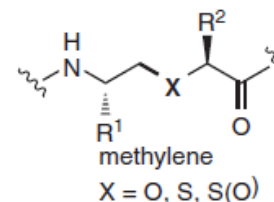
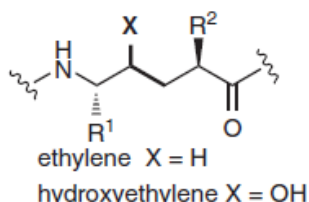
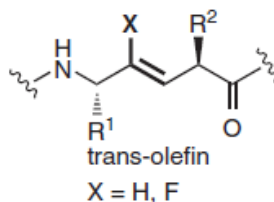
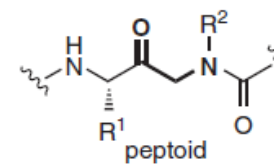
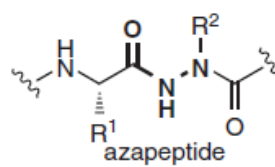
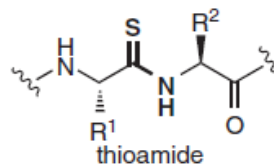
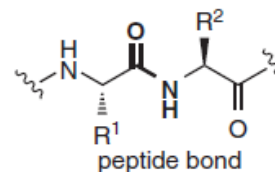
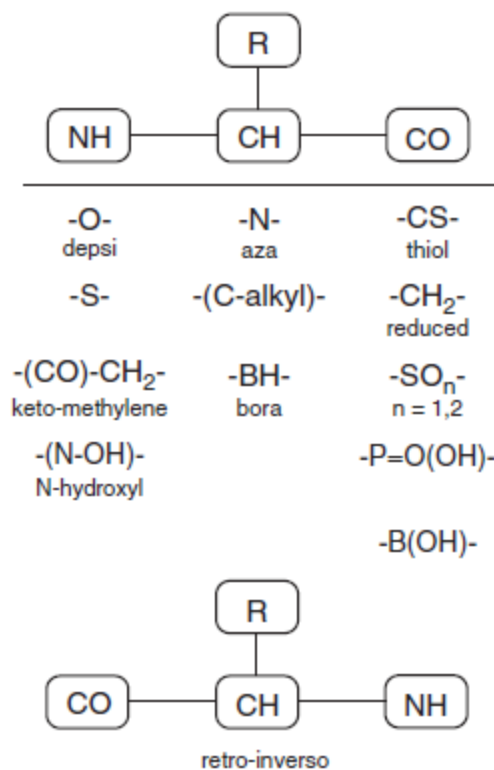
Lokální modifikace jednotlivých aminokyselin

Lokální modifikace v aminokyselině obvykle vedou k modulování konformační flexibility peptidu omezováním rotace jednotlivých vazeb, tj. omezením rotace specifických dihedrálních úhlů.



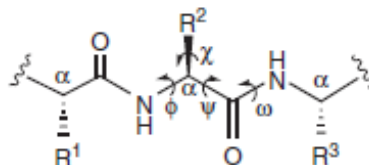
Lokální modifikace

Příklady lokálních modifikací peptidů

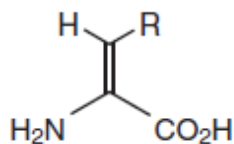


Lokální modifikace

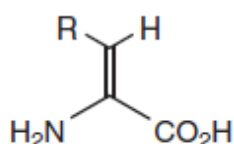
Omezení rotační flexibility postranního řetězce aminokyseliny



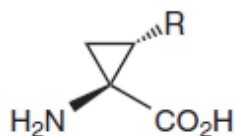
Možnost zafixovat specifický izomer
blokováním úhlu χ (chí)



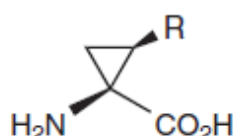
E



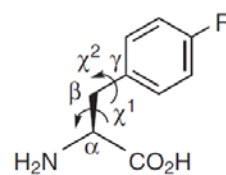
Z



E

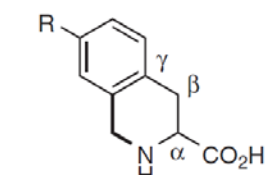


Z



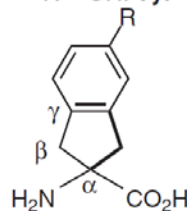
R = H: **Phe**

R = OH: **Tyr**



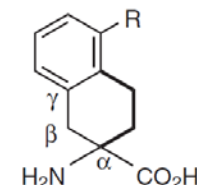
isoquinoline-derived

R = H: Tic; R = OH: HO-Tic



indane-derived

R = H: Aic; R = OH: Hai



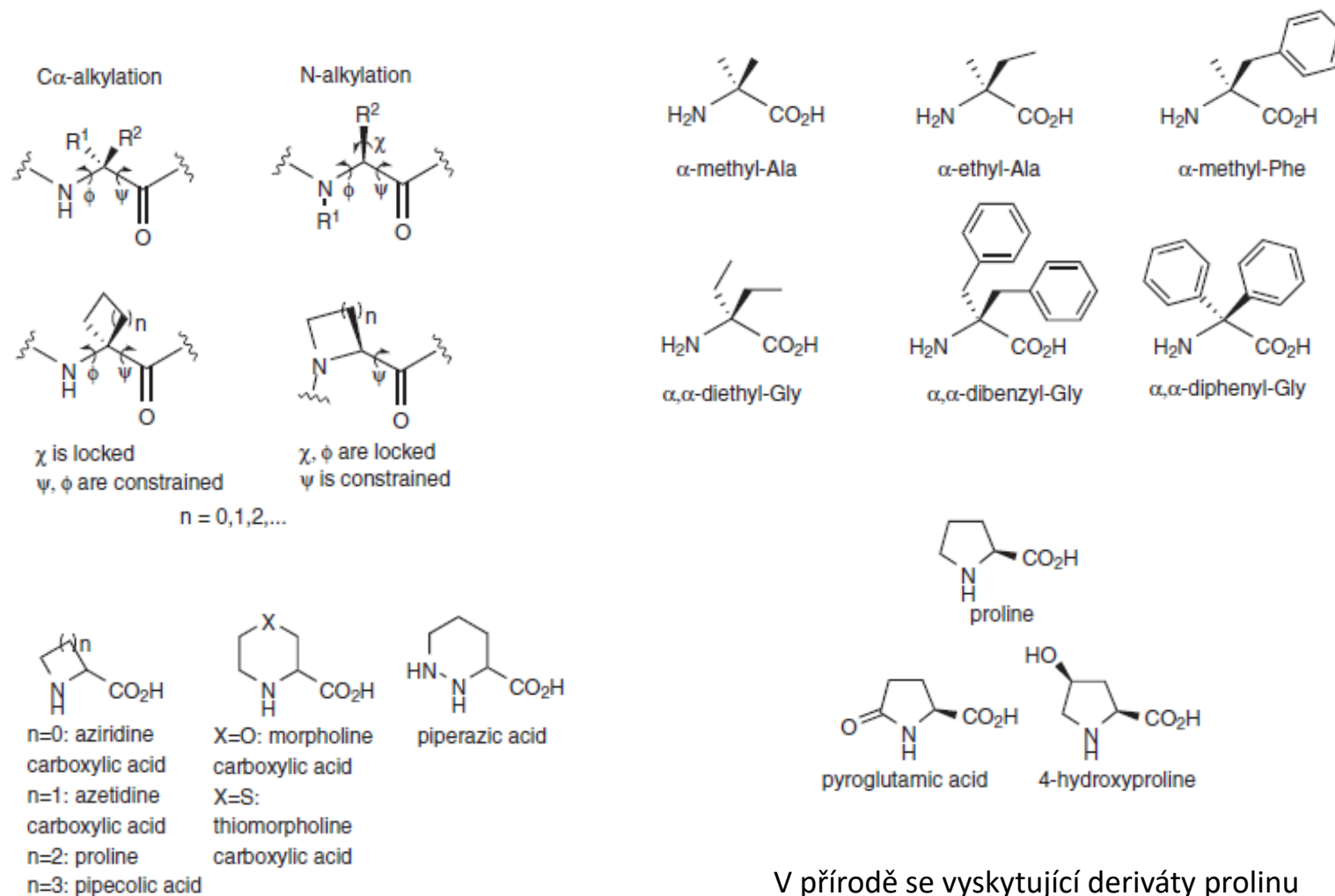
tetraline-derived

R = H: Ate; R = OH: Hat

Lokální modifikace

α a $N\alpha$ alkylace a cyklizace jednotlivých aminokyselin

Příklady používaných motivů



V přírodě se vyskytující deriváty prolinu

Lokální modifikace

Příklady mimetik postranních řetězců aminokyselin

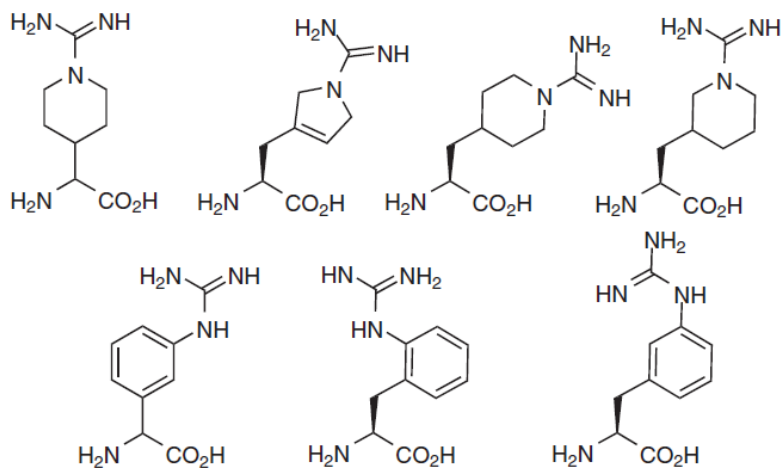
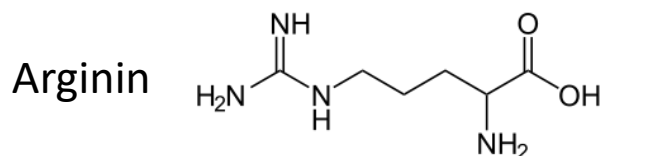


Figure 3.8 Structures of conformationally constrained arginine mimetics

Glutamová kyselina

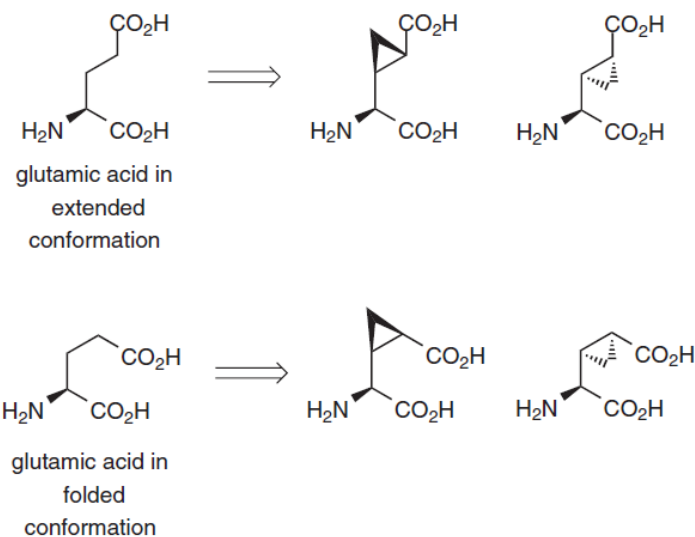
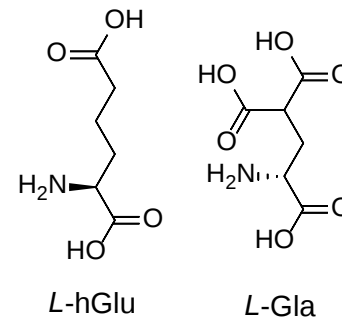


Figure 3.11 Glutamic acid mimetics containing a cyclopropyl ring



Lokální modifikace

Příklady mimetik karboxylové skupiny

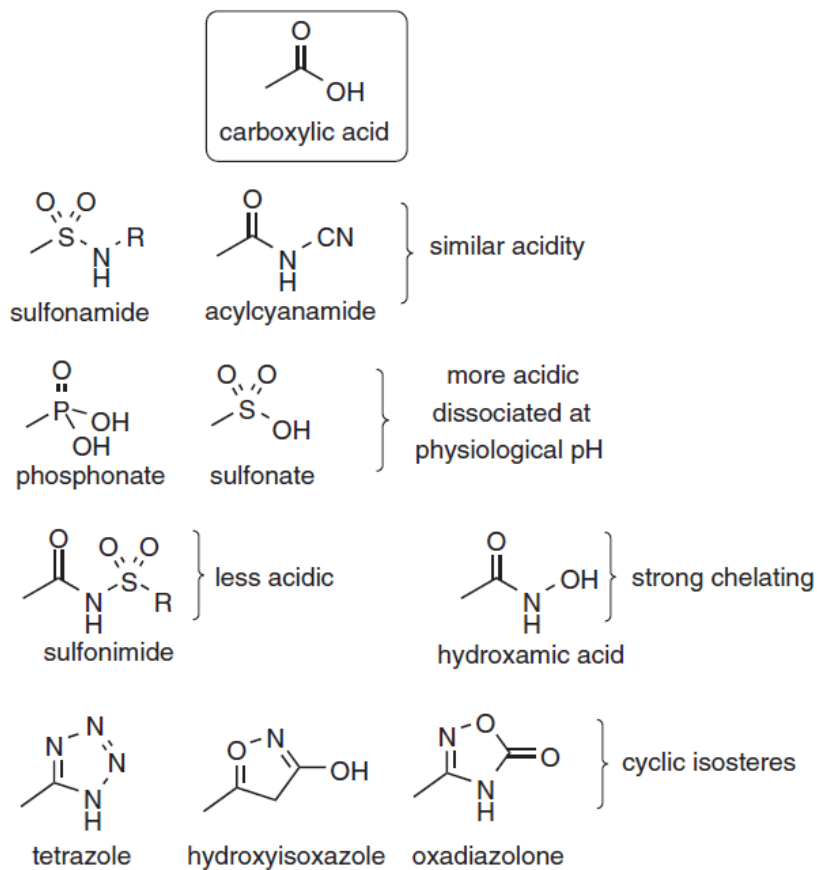


Figure 3.10 Some common carboxylic acid isosteres

Lokální modifikace

(Bio)Izostery aminokyselin (peptidů)

Langmuir (1919): Compounds or groups of atoms having the same number of atoms and electrons

Examples: N_2 and CO , N_2O and CO_2 , N_3^- and NCO^-

Erlenmeyer (1932): atoms, ions or molecules in which the peripheral layers of electrons can be considered identical.

Examples: atoms in the same column of the periodic table, Cl and CN and SCN (despite having different number of atoms)

Friedman (1951): Bioisosteres are atoms or molecules that fit the broadest definition for isosteres and have the same type of biological activity.



Thorner (1979): Groups or molecules which have chemical and physical similarities producing broadly similar biological effects.

Parameters affected with bioisosteric replacements

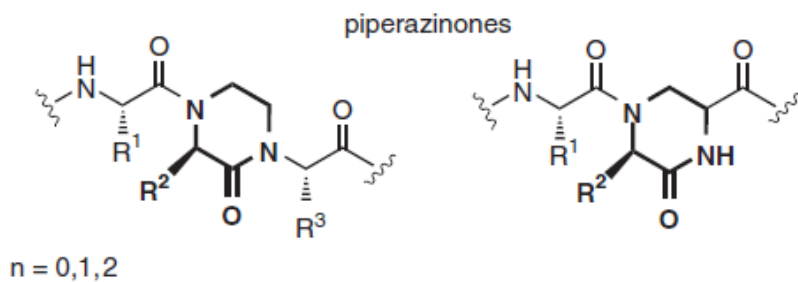
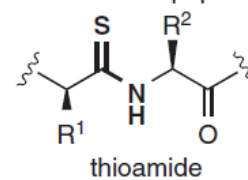
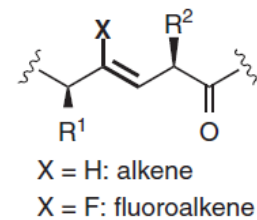
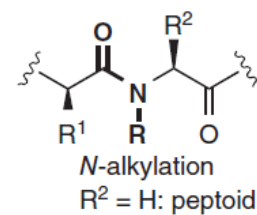
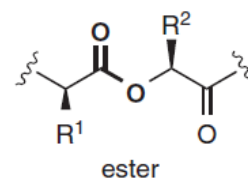
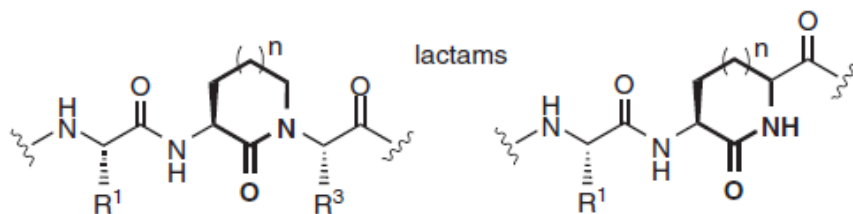
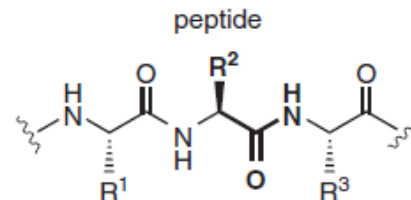
Size, conformation, inductive and mesomeric effects, polarizability, H-bond formation capacity, pK_a , solubility, hydrophobicity, reactivity, stability.

Bioisosteric replacements: Why?

- Greater selectivity
- Less side effects
- Decreased toxicity
- Improved pharmacokinetics (solubility-hydrophobicity)
- Increased stability
- Simplified synthesis
- Patented lead compounds

Lokální modifikace

Příklady (Bio)Izosterů



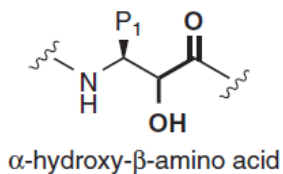
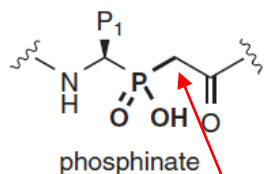
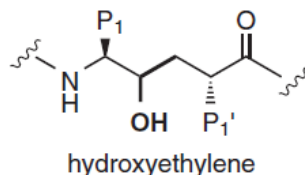
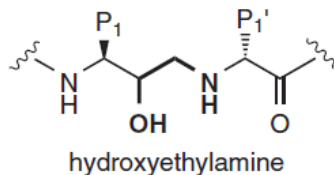
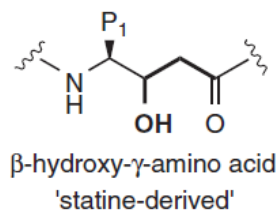
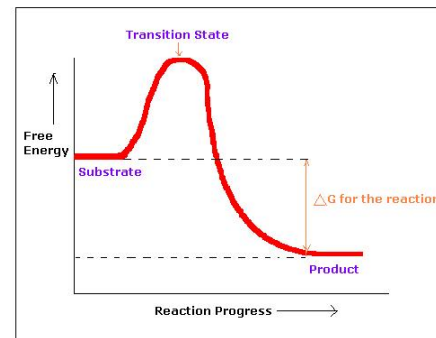
Lokální modifikace

Příklady (Bio)Izosterů napodobujících tranzitní stav

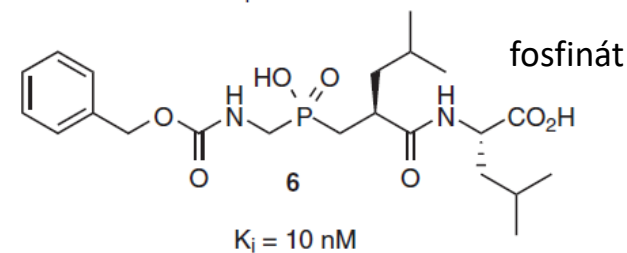
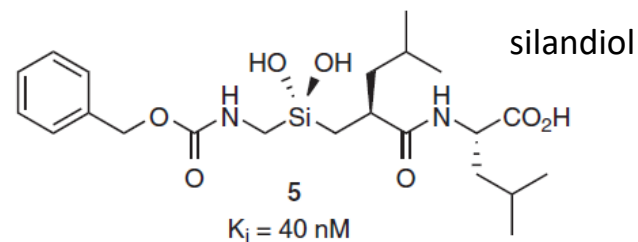


Hydrolýza peptidové vazby
enzymem, atak molekulou vody

Tetrahedrál ní nestálý
intermediát



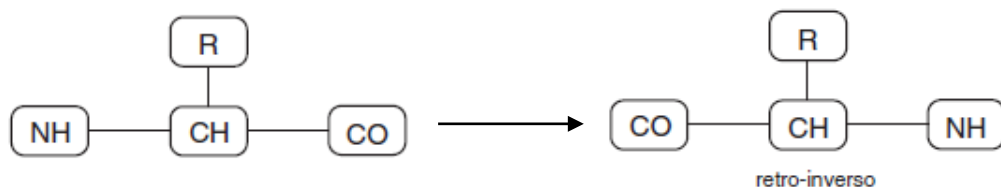
CH₂, fosfinát
O, fosfonát
NH, fosfonamid



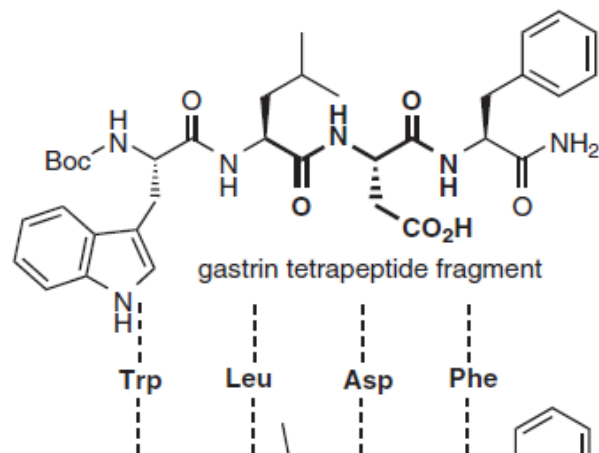
Inhibitory thermolysinu
(modelová Zn-peptidáza)

Lokální modifikace

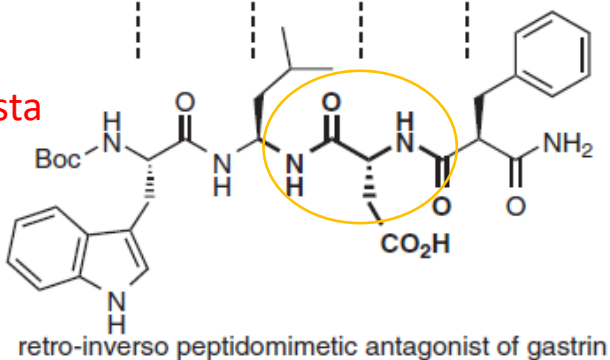
Retro-inverso peptidy



Agonista
gastrinu

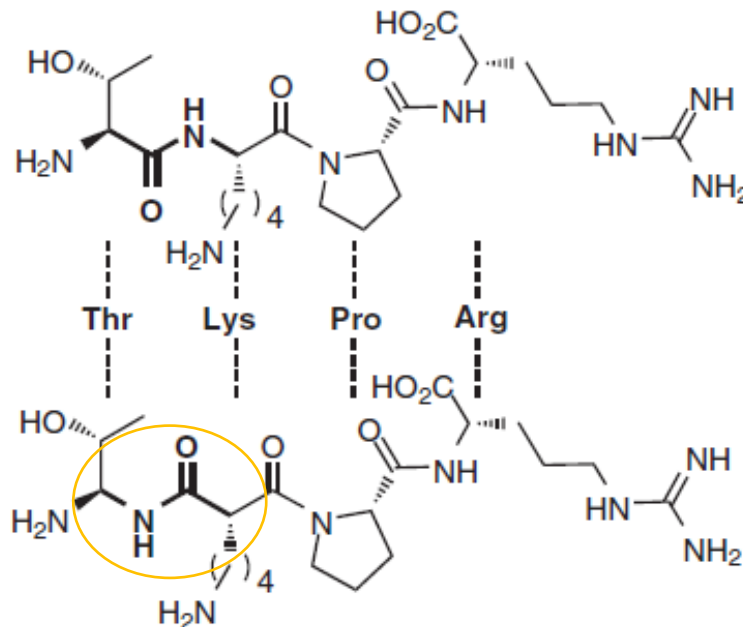


Antagonista
gastrinu



Gastrin je hormon stimulující tvorbu žaludečních šťáv

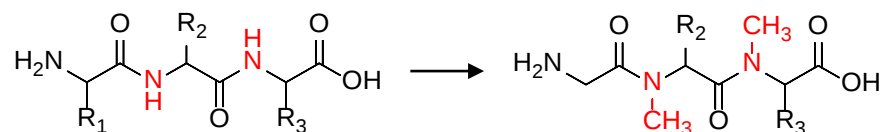
Tuftsín-stimulátor imunitního systému
(je degradován za 8 min)



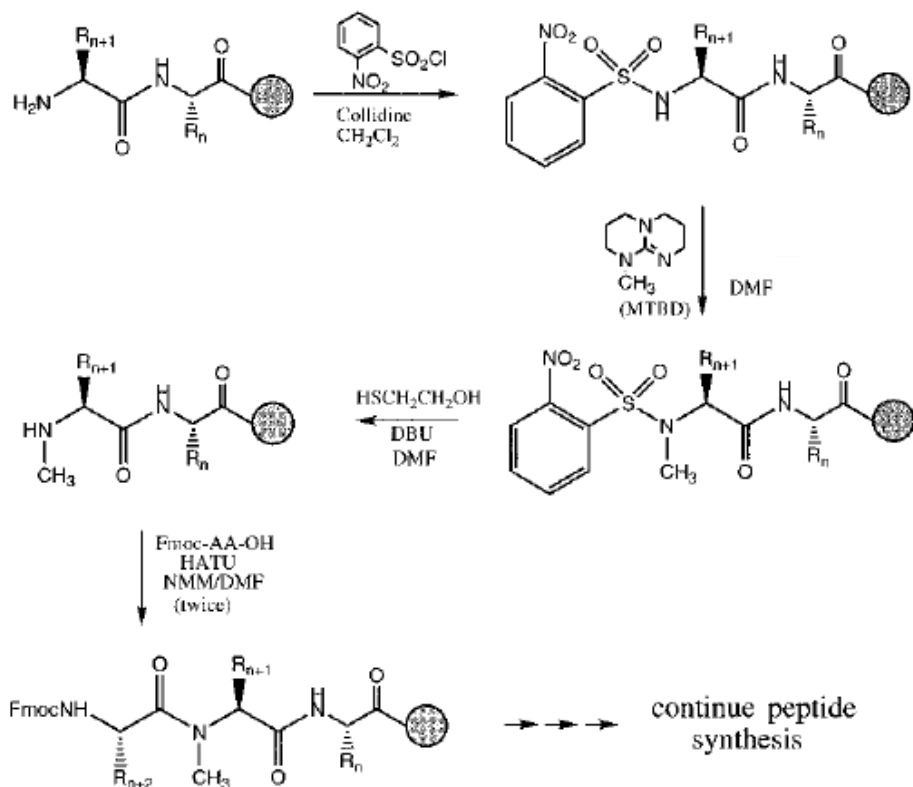
Plně bioaktivní retro-inverso derivát tuftsínu
(jen 2% degradace za 50 min)

Lokální modifikace

N-methylované peptidy



N-methylace zvyšuje metabolickou stabilitu, zvyšuje pravděpodobnost cis konformace, může indukovat konformační změny – ohyby. Vícnásobné N-methylace zvyšují účinnost peptidů při orálním podání.



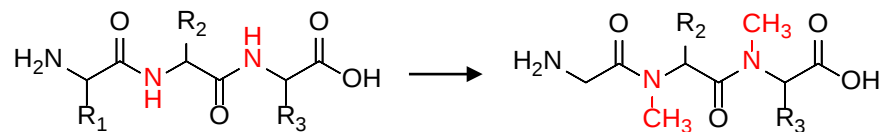
Site-Selective N-Methylation of Peptides on Solid Support

Stephen C. Miller* and Thomas S. Scanlan

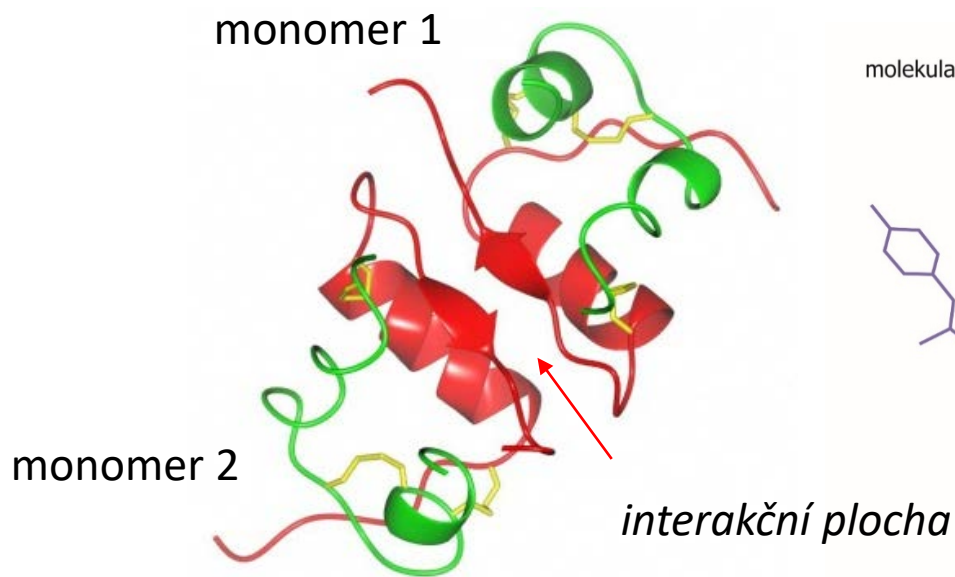
J. Am. Chem. Soc. **1997**, *119*, 2301–2302

Protektce terminálního aminu na pryskyřici o-nitrobenzensulfonyl skupinou (o-NBS), následovaná methylací pomocí 7-Methyl-1,5,7-triazabicyclo(4.4.0)dec-5-enu (MTBD) a deprotekcí o-NBS skupiny.

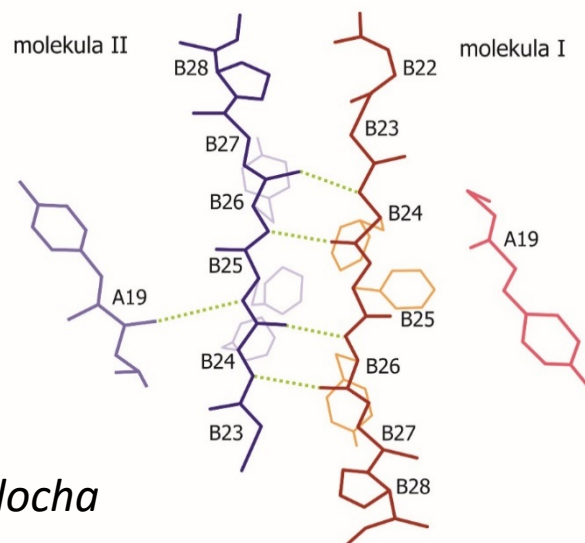
N-methylované peptidy



Amid peptidové vazby se může účastnit tvorby vodíkových vazeb jako donor protonu. N-methylace tuto možnost blokuje. Nástroj studií struktura-aktivita.



Dimer insulínu



Vodíkové vazby C=OH-N

Selektivní N-methylace jednotlivých amidů

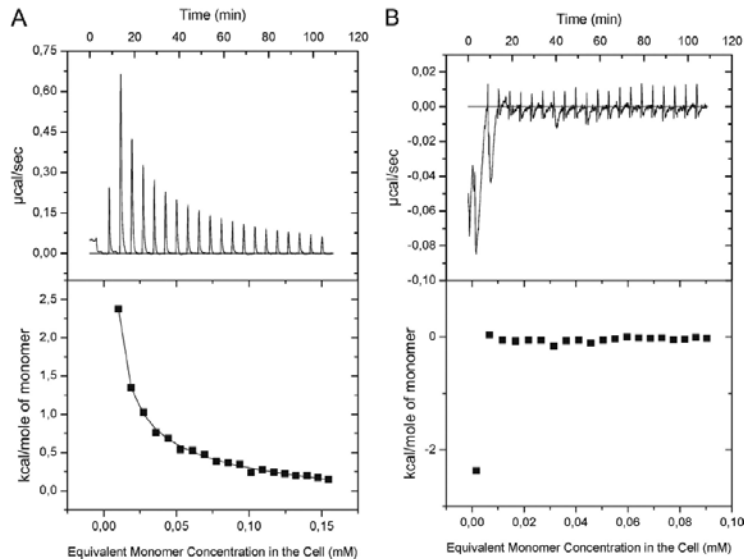
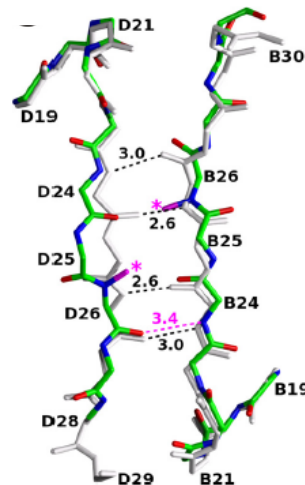


FIGURE 2. Representative dilution ITC curves for human insulin (A) and (*N*-MePheB25)-insulin (B).

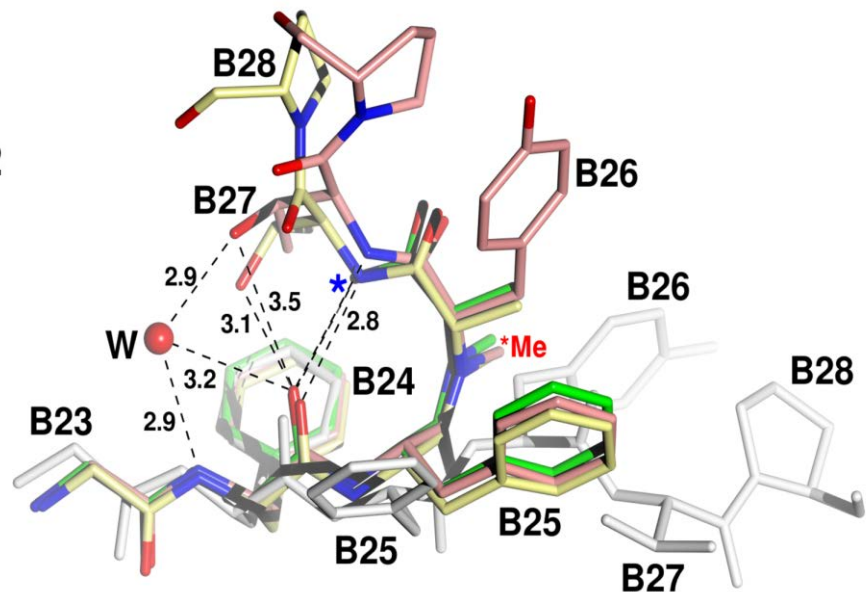
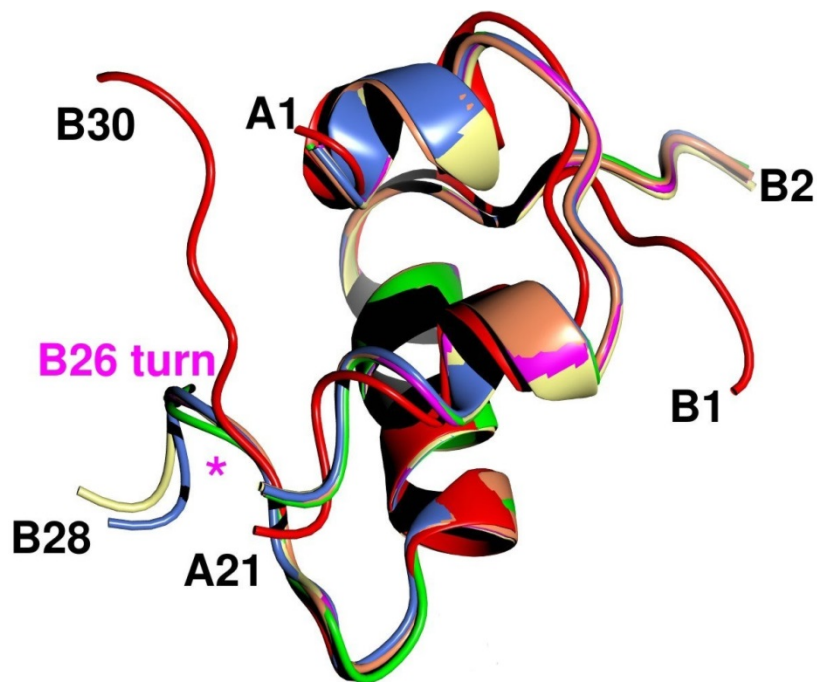
	$K_{\text{diss}} (\mu\text{M})$
Human insulin	10
DOI	no dimerization
<i>N</i> -MePheB24-ins	587
<i>N</i> -MePheB25-ins	no dimerization
<i>N</i> -MeTyrB26-ins	142

ITC – isothermal calorimetry



Antolíková et al., J. Biol. Chem (2011).

Inkorporace N-Me-Alaninu do polohy B26 insulínu vede k ohybu řetězce (β -turnu) a výrazně zvýšené afinitě vůči receptoru

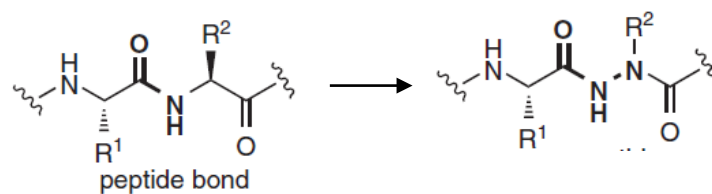


Jiráček et al. PNAS 2010

Žáková et al. Biochemistry 2008

Lokální modifikace

Aza-peptidy



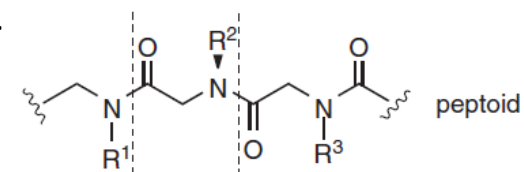
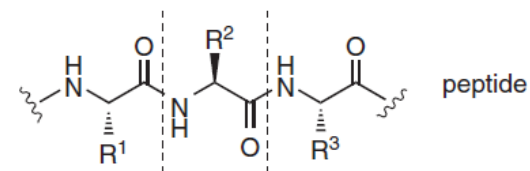
Náhrada C α uhlíku dusíkovým atomem. Snadná příprava z hydrazinů (R-NH-NH₂).

Uplatnily se např. jako inhibitory cysteinových proteáz.

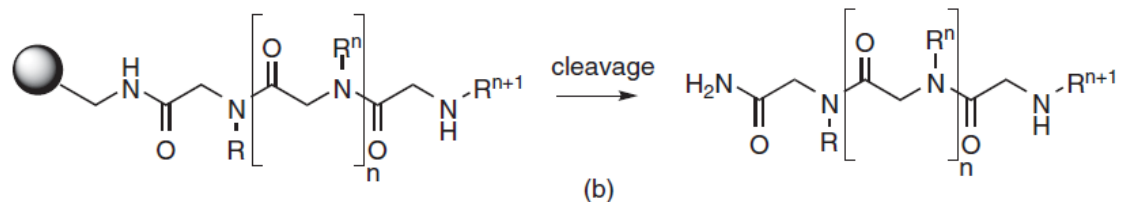
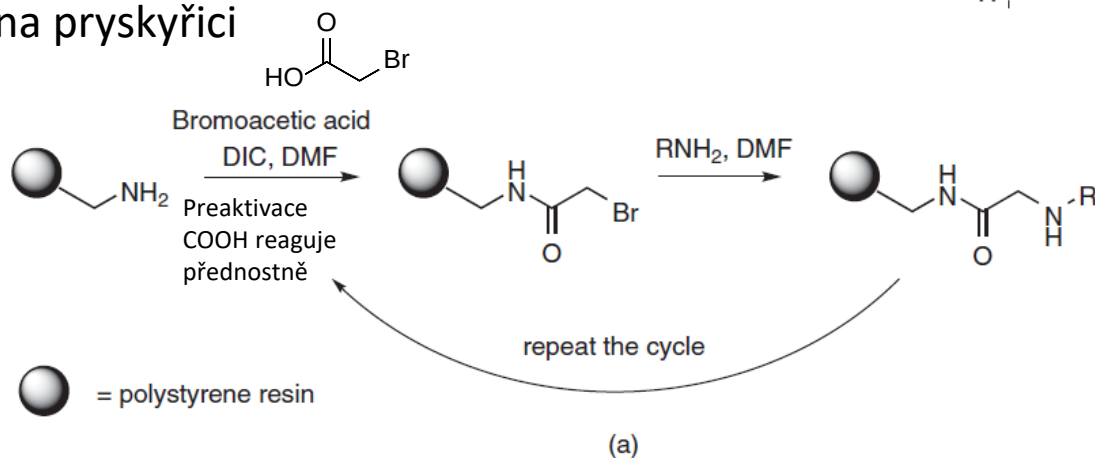
Lokální modifikace

Peptoidy

Vlastně N-substituované glyciny.



Příprava na pryskyřici



Scheme 6.1 General synthetic method to the preparation of peptoids on a solid phase according to the 'submonomer approach'

Peptoidy

Klíčové je mít dostatečný výběr funkcionalizovaných aminů ($R-NH_2$)

Vlastně N-substituované glyciny, které mají na dusíku postranní řetězce přirozených aminokyselin.

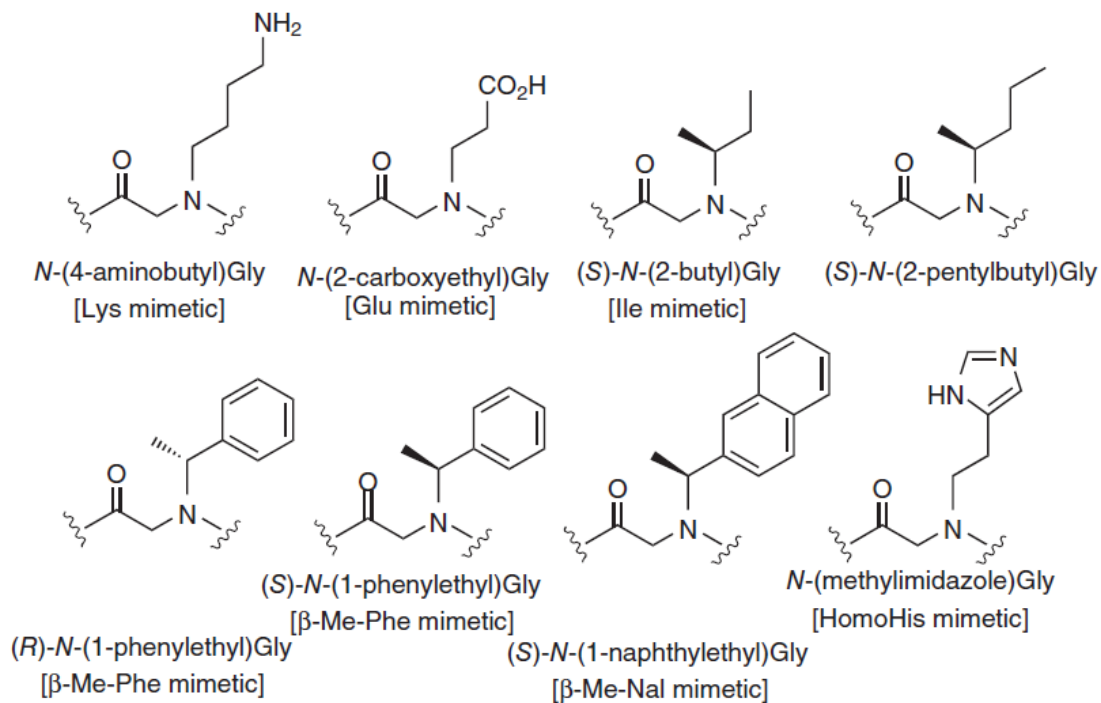


Figure 6.2 Representative *N*-alkylglycines as peptoid monomer containing side-chain isosteres

Našly uplatnění hlavně jako antimikrobiální peptidy.

Klíčové je mít k dispozici příslušný amin.

Problém při N-terminální sekvenaci, která je méně účinná.

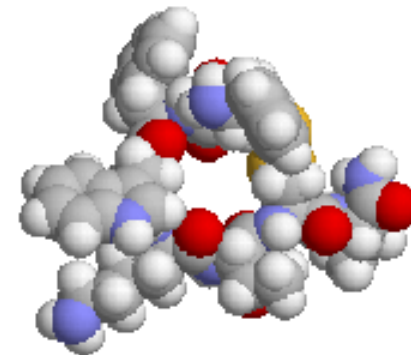
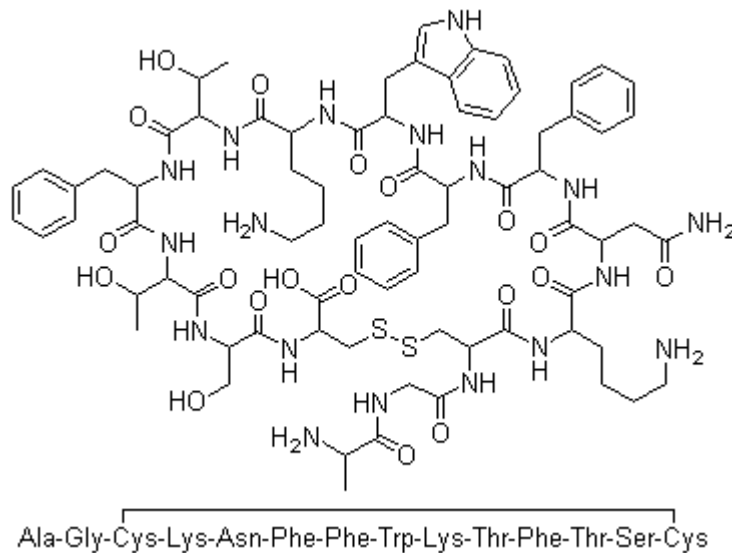
Globální modifikace

Inkorporace globálních konformačních zábran – cyklické peptidy

Hlavním záměrem je opět snížit rozpoznání peptidu proteázami a jinými enzymy.

Konformačních zábran obvykle dosahujeme cyklizací peptidů. Cyklizace může nabídnout i entropickou výhodu při vazbě na receptor neboť cyklický peptid obvykle může zaujmout méně konformací než peptid lineární.

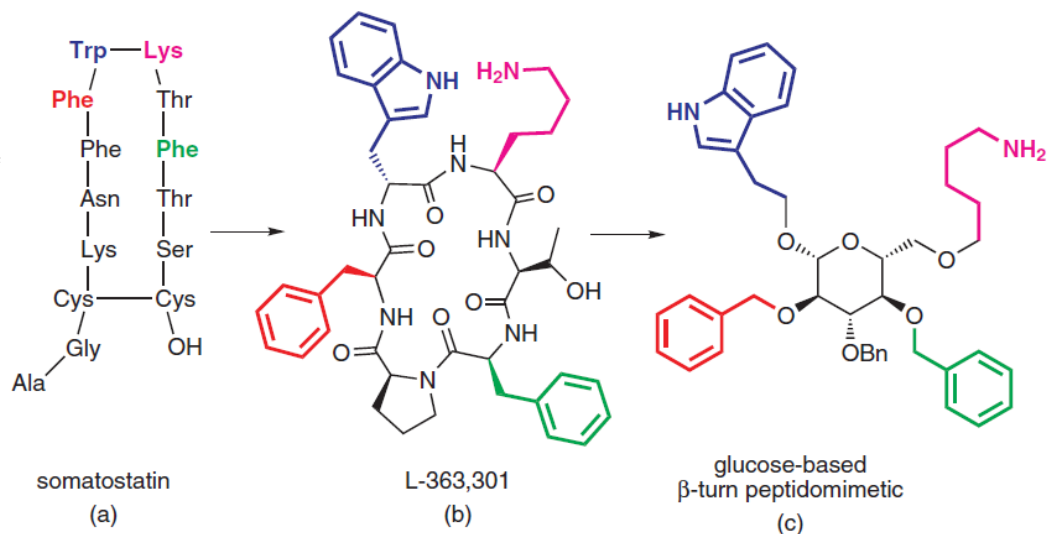
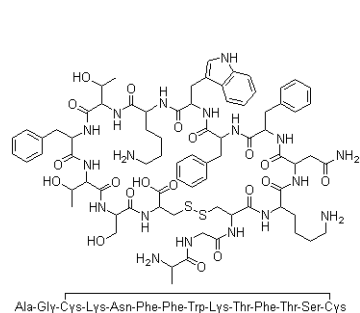
Cyklizace někdy využívá i příroda, např. somatostatin (tlumí sekreci GH).



Cyklizace peptidu může být dosaženo

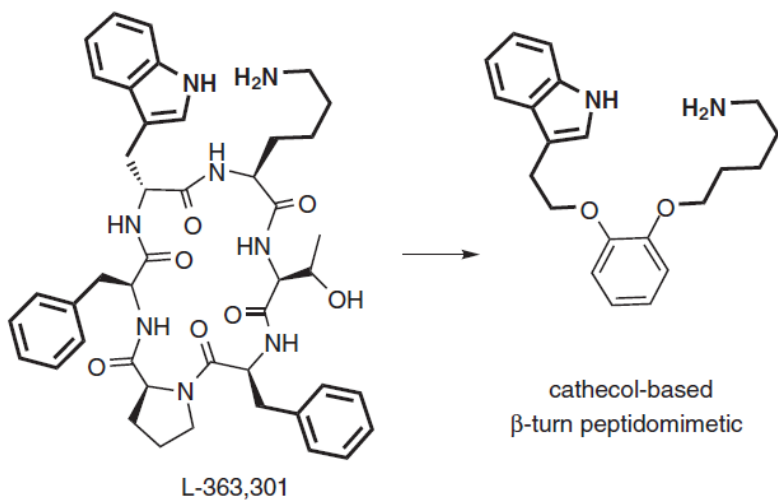
- propojením dvou amidových dusíků (backbone to backbone)
- propojením C α uhlíku a amidového dusíku (backbone to backbone)
- propojením N-terminální aminoskupiny a amidového dusíku (head to backbone)
- propojením C-koncových a N-koncových skupin (head to tail)
- propojením dvou postranních řetězců (*asi nejpoužívanější*)

Cyklická mimetika somatostatinu



Aminokyseliny
klíčové pro interakci
jsou barevně

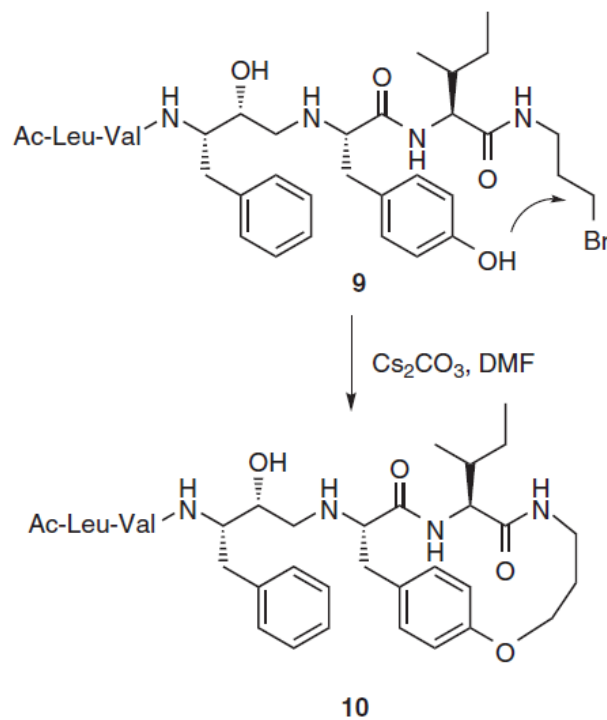
Figure 9.18 (a)–(c) β -D-Glucose-based mimetic of somatostatin and of the somatostatin receptor agonist L-363,301 (See plate section for colour version)



Postupná minimalizace struktury

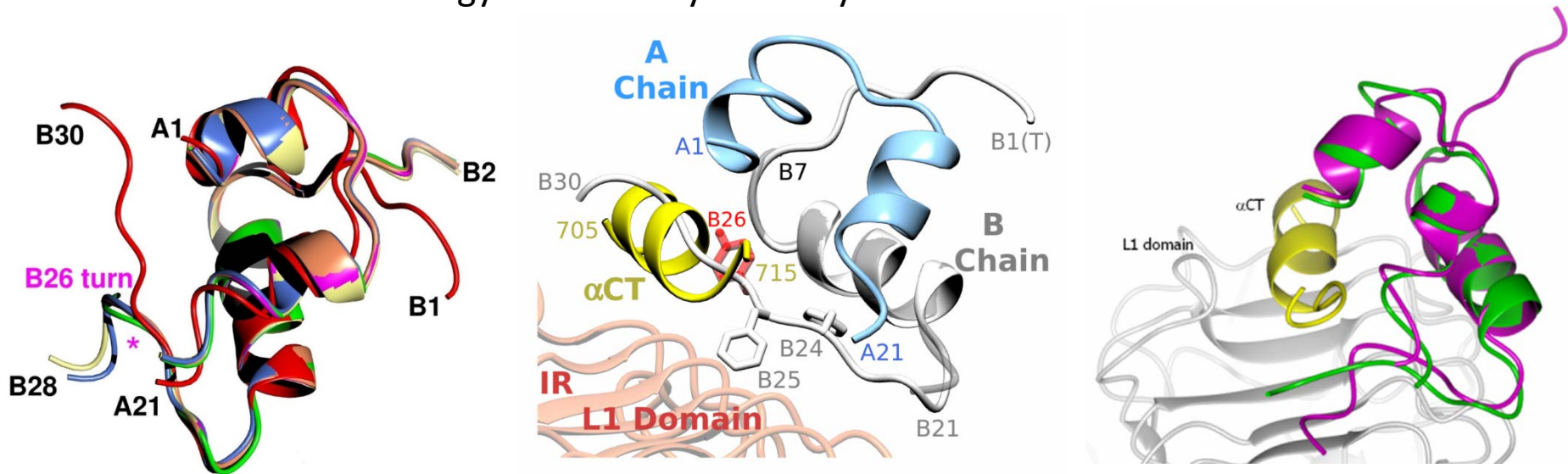
Figure 9.19 Catechol-based mimetic of somatostatin and of the somatostatin receptor agonist L-363,301

Další příklad **cyklického** peptidomimetika

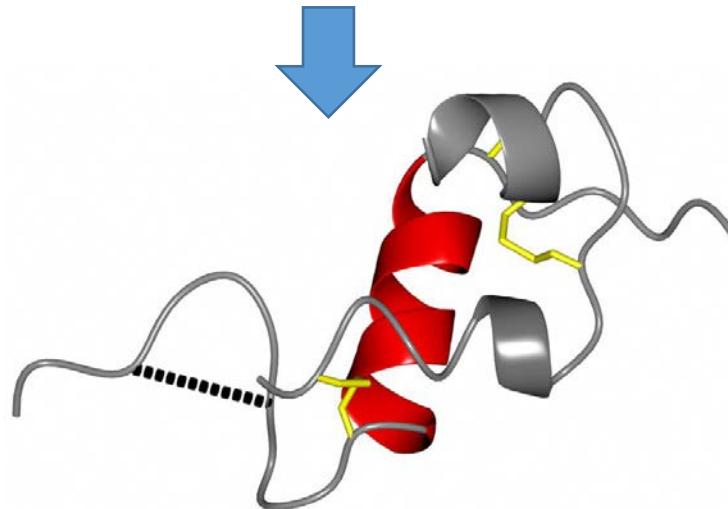


Scheme 2.3 Macrocyclic HIV-protease inhibitor generated through reaction of the tyrosine phenolic moiety with the spacer installed at the C-terminal backbone

Analogy insulínu s cyklizovaným C-koncem řetězce B

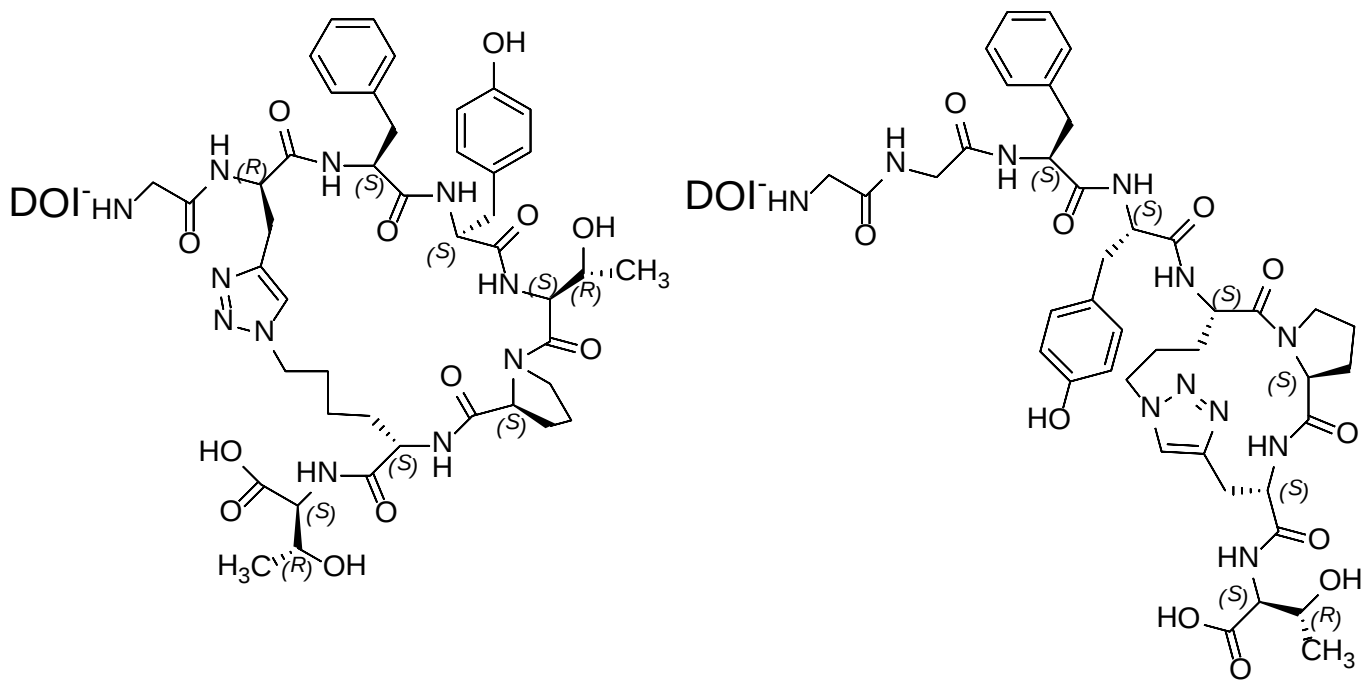
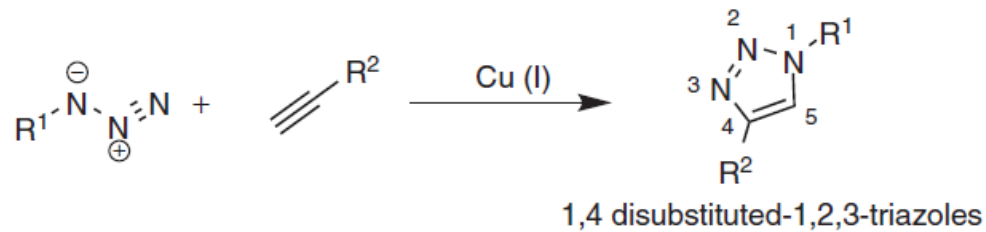


C-konec insulin se při interakci s receptorem ohýbá



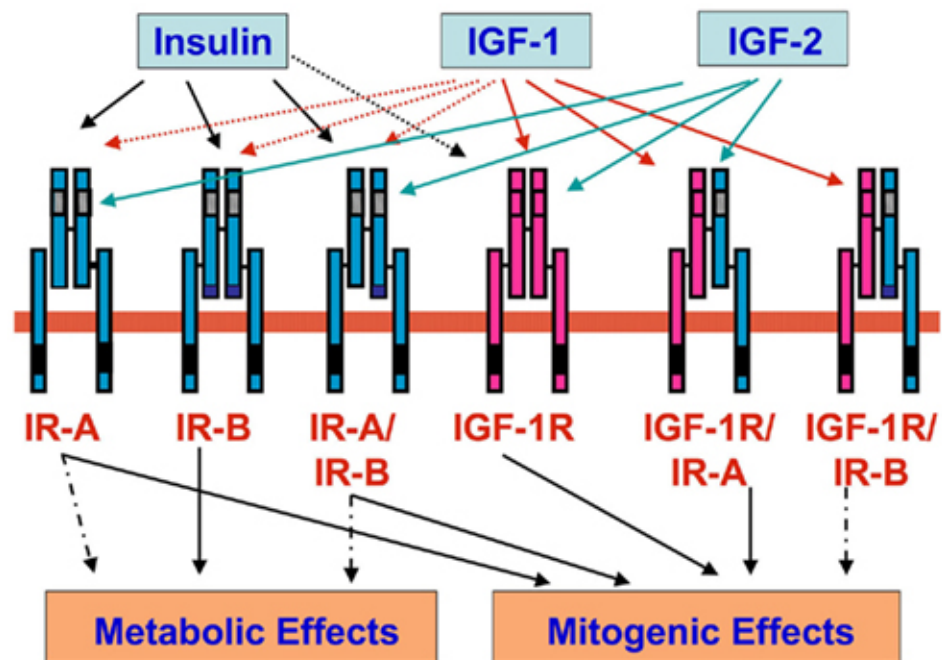
Stabilizace aktivní konformace pomocí kovalentního můstku - cyklizace

Cu^I-katalyzovaná cyklodice azidů a alkynů – Click reakce



DOI is des(B23-B30)octapeptide insulin

Systém insulínu a IGF



Zpracování glukózy

Diferenciace a proliferace buněk

Izoformy receptoru insulínu mají rozdílné tkáňové zastoupení

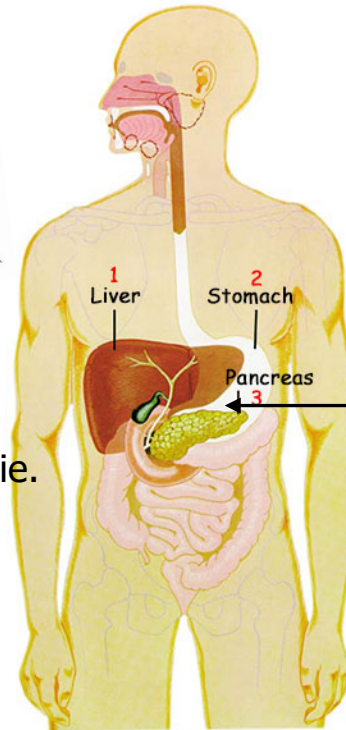
IR-B: játra a periferie

IR-A: periferie

Analogy insulinu selektivní vůči IR-B by mohly najít uplatnění při léčbě diabetu



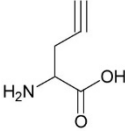
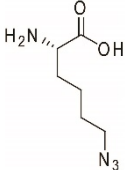
Při podkožním podání insulin nejprve působí na periférii a až pak v játrech. Inhibice glukoneogeneze přichází pozdě a to způsobuje problémy s regulací glykémie.

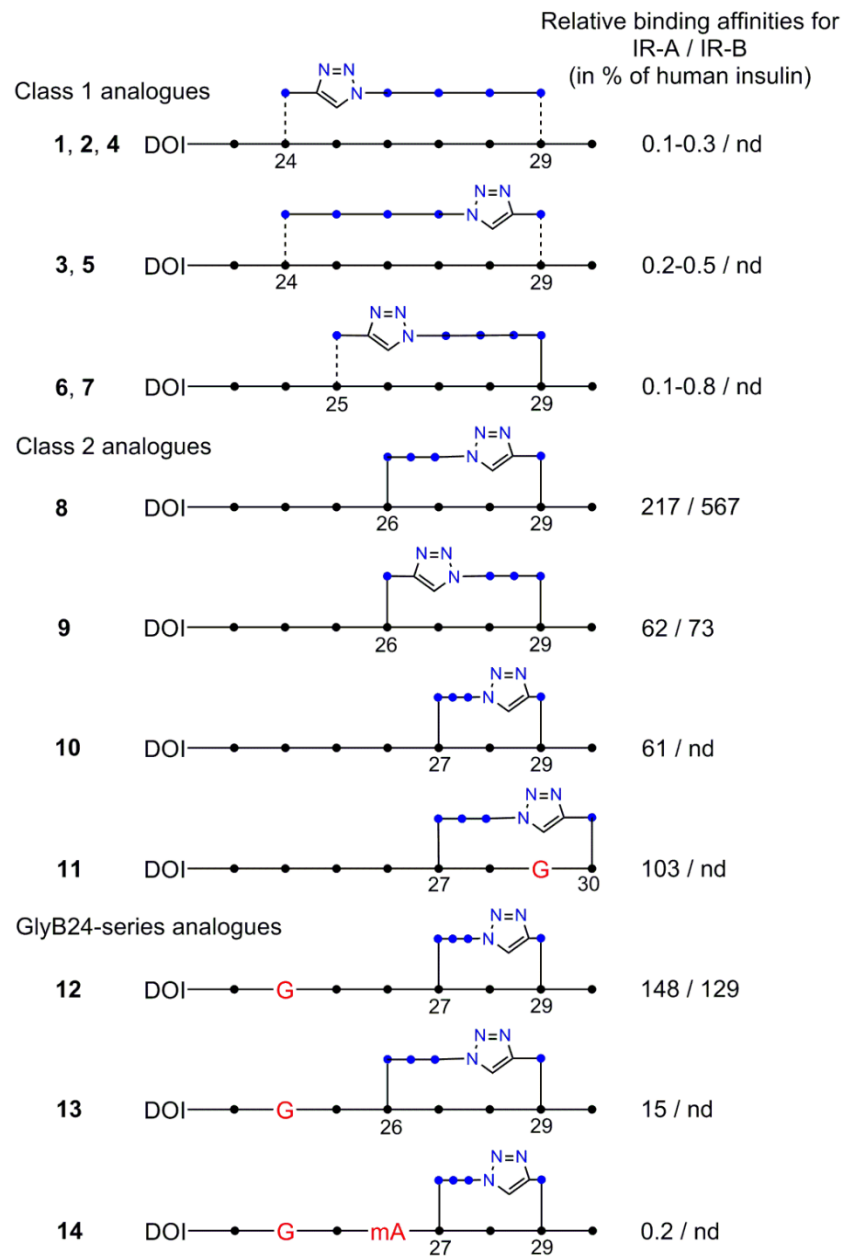


V těle nejprve insulin působí v játrech (IR-B), kde inhibuje glukoneogenezi a glykogenolýzu a až poté se dostává do periférie.

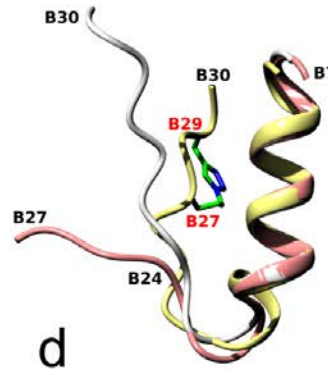
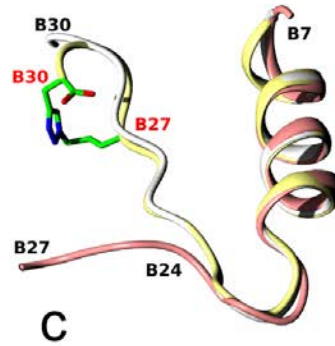
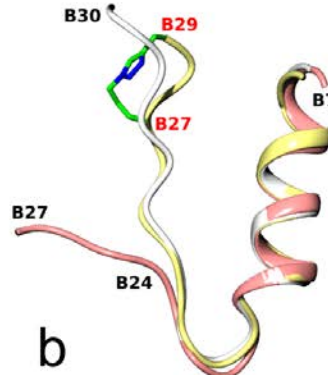
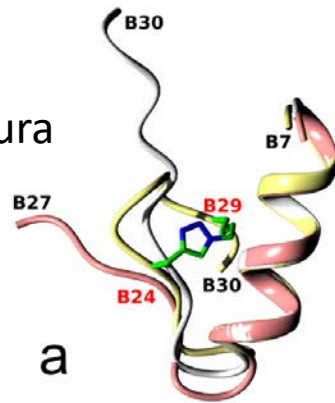
Protože játra obsahují 95% IR-B a periferní tkáně mnohem méně, IR-B selektivní analog insulinu by mohl působit přednostně v játrech a lépe tak regulovat glykémii.

Série cyklizovaných analogů insulínu a jejich vazebné afinity vůči receptorům

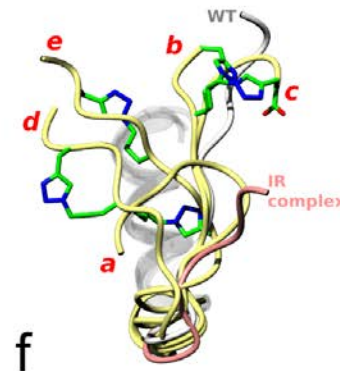
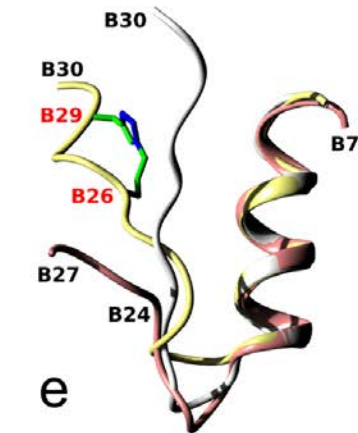
		IR-A	IR-B	
Propargylglycine (Prg)	Human insulin	100%		(Kd ~ 0.2-0.4 nM)
	<i>B24-B29</i>			
	Cyclo[G-(D-Prg)-FYTP-(KN3)-T]-insulin	0.3 %		
	Cyclo[G-(Prg)-FYTP-(KN3)-T]-insulin	0.1 %		X-ray
	Cyclo[G-(D-KN3)-FYTP-(Prg)-T]-insulin	0.5 %		
	Cyclo[G-(D-Prg)-FYTP-(D-KN3)-T]-insulin	0.3 %		
	Cyclo[G-(D-KN3)-FYTP-(D-Prg)-T]-insulin	0.2 %		
Azidolysine (KN3)	<i>B25-B29</i>			
	Cyclo[GF-(Prg)-YTP-(KN3)-P-G-]-insulin	0.8 %		
	Cyclo[GF-(D-Prg)-YTP-(KN3)-P-G-]-insulin	0.05 %		
	<i>B26-B29</i>			
➡	Cyclo[GFF-(PentN3)-T-P-(Prg)-T]-insulin	217 %	764 %	NMR
	Cyclo[GFF-(Prg)-T-P-(PentN3)-T]-insulin	58 %	73%	
	<i>B27-B29(B30)</i>			
	Cyclo[GFFY-(PentN3)-P-(Prg)-T]-insulin	61 %		X-ray
	Cyclo[GFFY-(PentN3)-P-G-(Prg)]-insulin	103 %		X-ray
	<i>GlyB24 series</i>			
	Cyclo[GGFY-(PentN3)-P-(Prg)-T]-insulin	148 %		NMR
	Cyclo[GGF-(PentN3)-T-P-(Prg)-T]-insulin	15 %		



neaktivní struktura

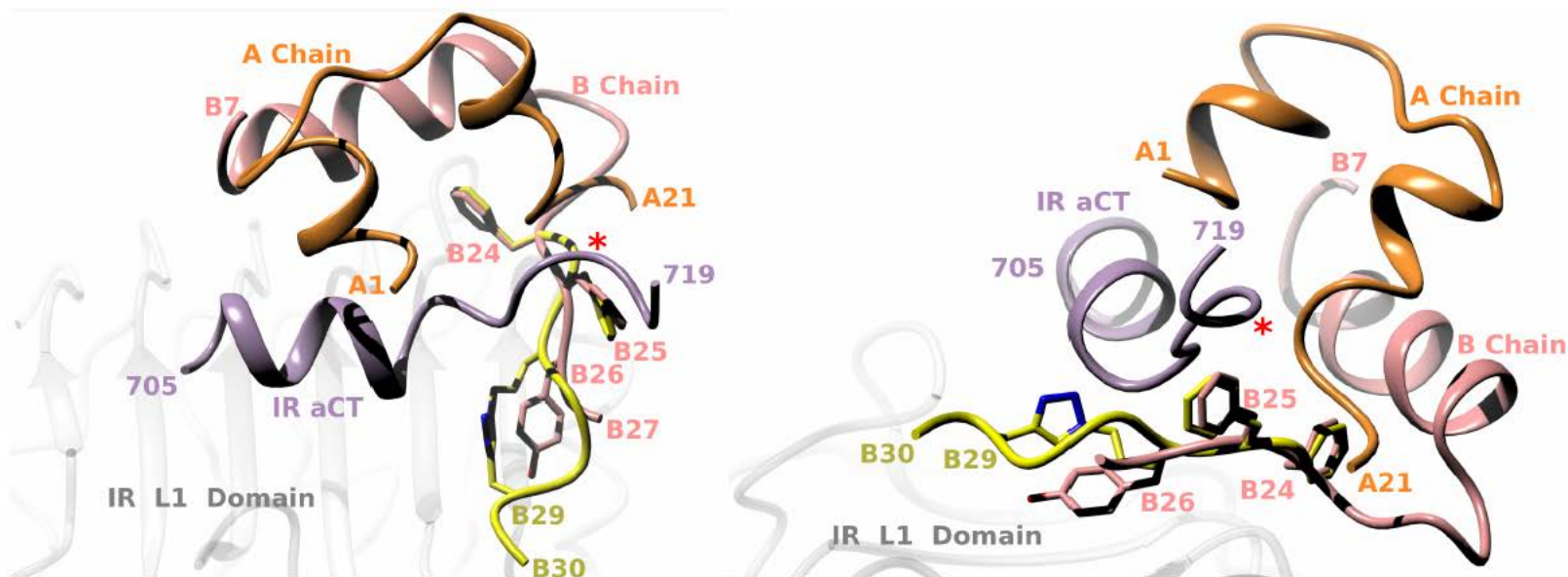


aktivní struktura



Ani jedna ze struktur
se nepodobala
insulinu v komplexu

Cyklizace a inkorporace triazolového můstku vytvořila nové interakce výhodnější pro IR-B (* značí místo inkorporace 12 aminokyselin)



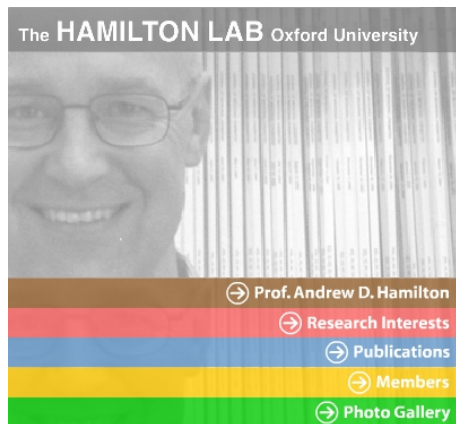
Viková et al., Sci. Rep. (2016)

Globální modifikace

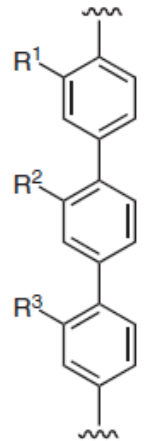
Inkorporace *molekulárních scaffoldů (skeletů)* napodobujících peptidový řetězec

Jedná se o napodobování sekundárních struktur peptidů, hlavně α -šroubovic, β -skládaných listů a ohybů.

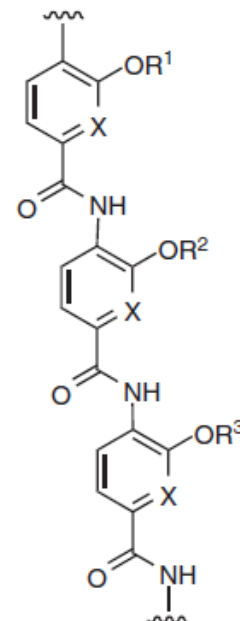
Příklady scaffoldů
napodobujících
šroubovice



α -helix motif

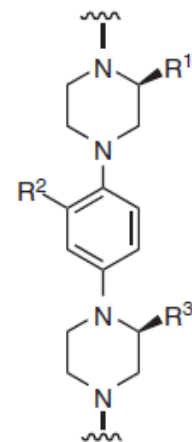


terphenyl
4



5: X = N, terpyridyl scaffold

6: X = C, 3-alkoxy-4-amino-benzoic acid amide



1,4-dipiperazinobenzene
7

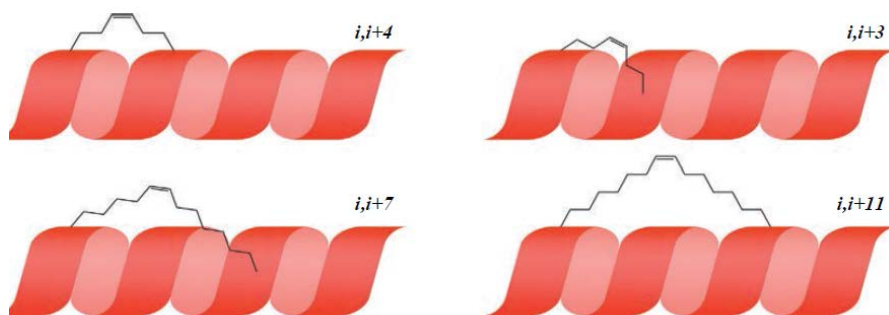
Stapling

Metoda jak v neuspořádaných peptidech indukovat a stabilizovat šroubovici. Stabilizace helikální struktury snižuje entropii a zvyšuje šanci interagovat efektivně s proteiny.



Stapled peptides

(v pozicích i až $i+3$, $i+4$, $i+7$ či až $i+11$)



Gregory L. Verdine
Harvard University

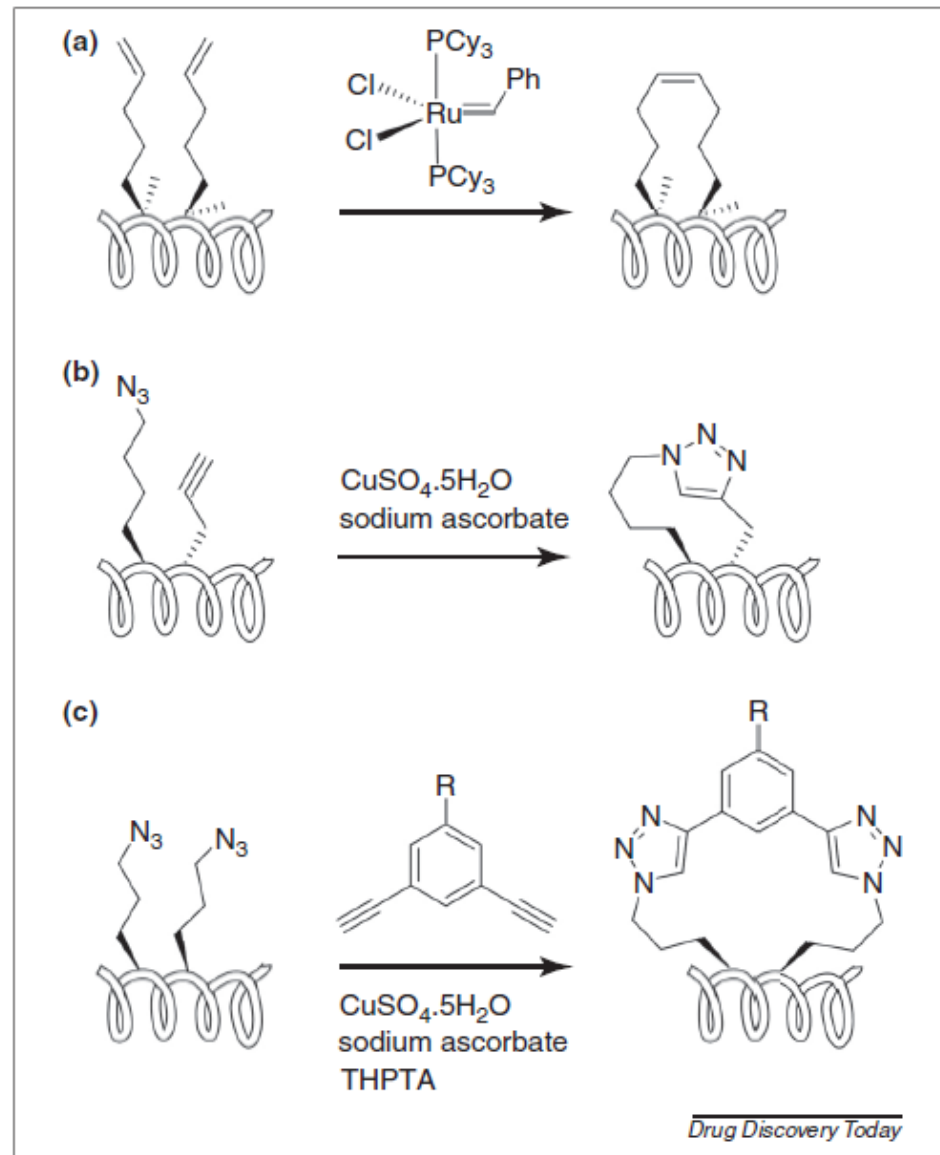


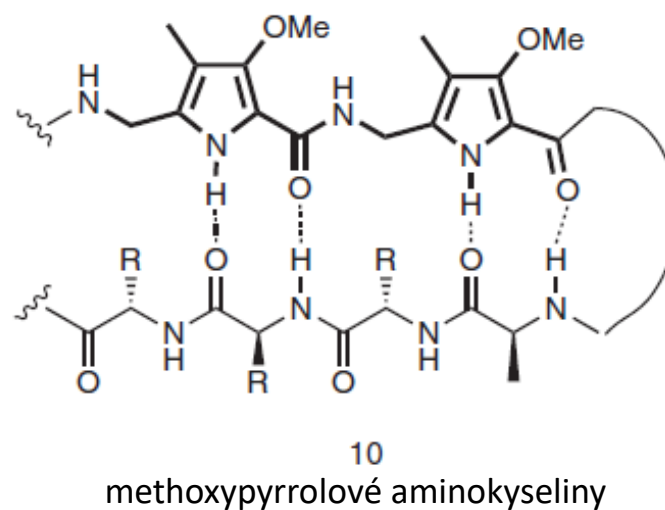
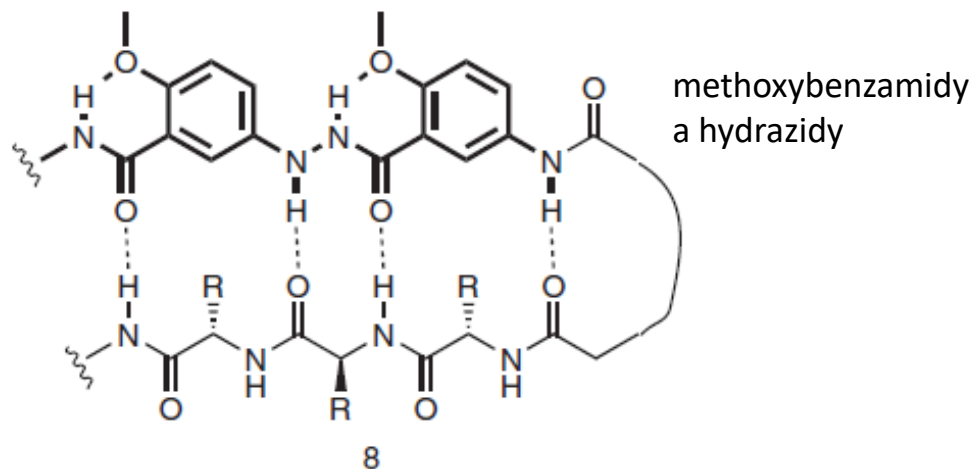
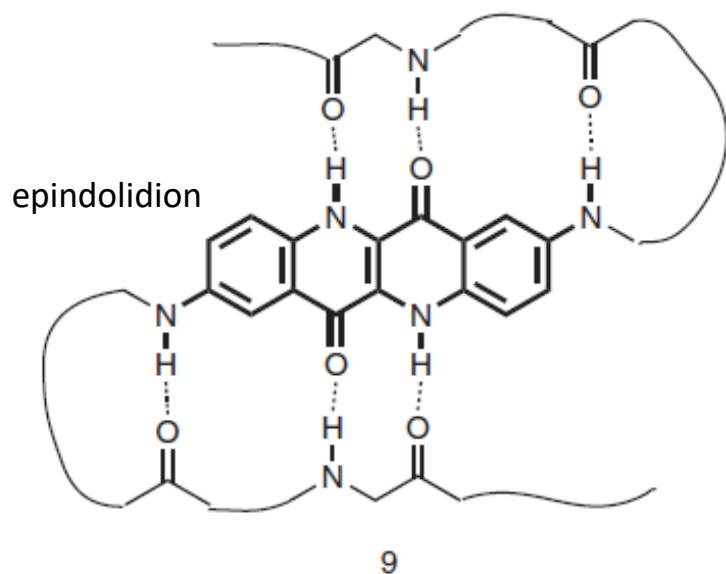
FIGURE 1

Macrocyclisation chemistries for forming side-chain crosslinks. **(a)** Ruthenium-catalysed ring-closing metathesis. **(b)** Cu(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition. **(c)** Double-click Cu(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition. Abbreviation: THPTA, tris(3-hydroxypropyltriazolylmethyl)amine.

Globální modifikace

Příklady **scaffoldů** napodobujících **skládané listy (β -sheet)**

(stabilizace pomocí vodíkových vazeb)



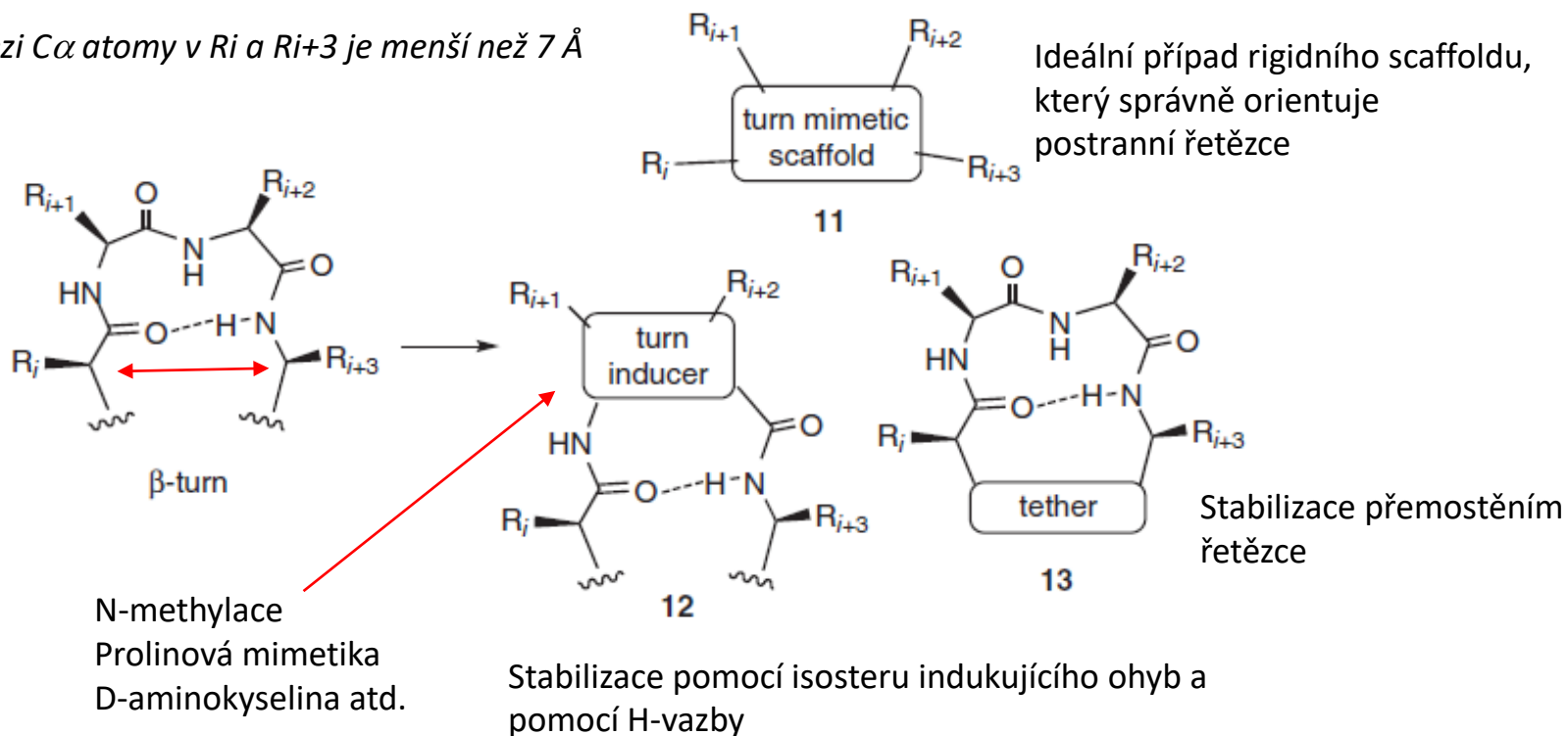
Globální modifikace

Přístupy k napodobování β -ohybů (β -turn)

(nejčastěji napodobovaný motiv)

β -ohyb je definován jako struktura tetrapeptidu

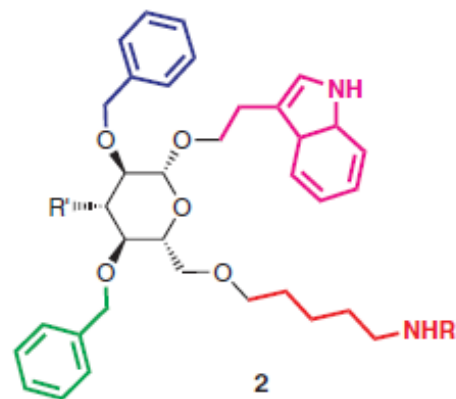
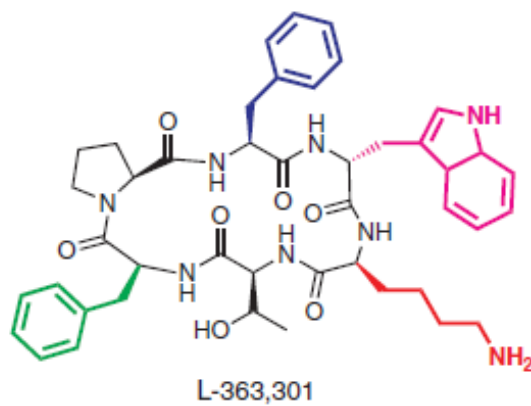
kde vzdálenost mezi $C\alpha$ atomy v R_i a R_{i+3} je menší než 7 Å



Globální modifikace

Ideální případ **rigidního scaffoldu**, který správně orientuje postranní řetězce

peptid vázající
receptor pro somatostatin



scaffold na bázi
D-glukózy

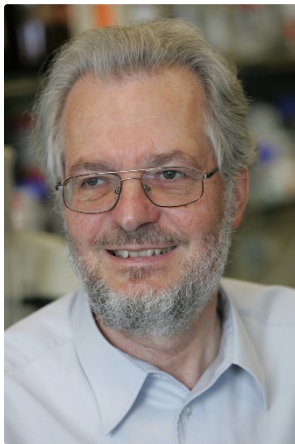
Globální modifikace

Příklad vývoje **cyklického** a **β -ohyb** napodobujícího **mimetika**

Integriny jsou glykoproteiny buněčného povrchu a hrají roli při interakcích mezi buňkami, ale také při diferenciaci, proliferaci a migraci buněk (rakovinné bujení).

Velká skupina integrinů má schopnost specificky vázat proteinovou R-G-D sekvenci (Arg-Gly-Asp motif). Inhibice této interakce by mohla vyústit v objev léčiv.

Horst Kessler vyvinul cyklopeptid (Arg-Gly-Asp-*D*-Phe-*N*-Me-Val) vázající integrin.



Horst Kessler
Department of Chemistry
Technical University of Munich

Kesslerův peptid byl vykrytalizován s integrinem
a tato struktura se stala výchozím bodem pro celou řadu velmi úspěšných mimetik

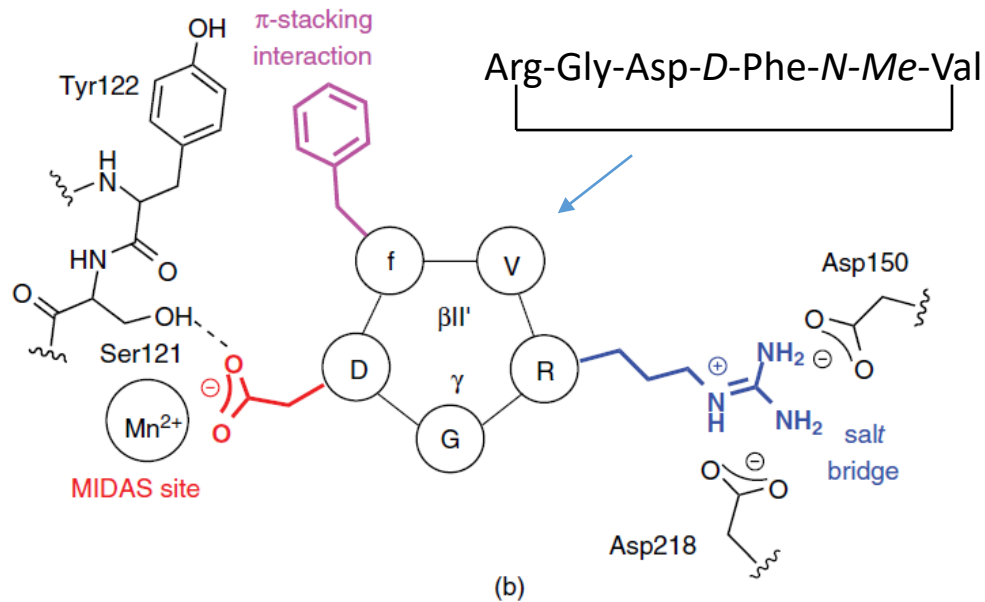


Figure 12.2 (a) X-Ray structure of the complex between $\alpha_v\beta_3$ integrin and Kessler's peptide (PDB: 1L5G); insert: close-up of key interactions in the complex between $\alpha_v\beta_3$ integrin and Kessler's peptide. (b) Representation of binding interactions in the complex between $\alpha_v\beta_3$ integrin and the Kessler's RGD cyclopeptide. (See plate section for colour version)

Např.

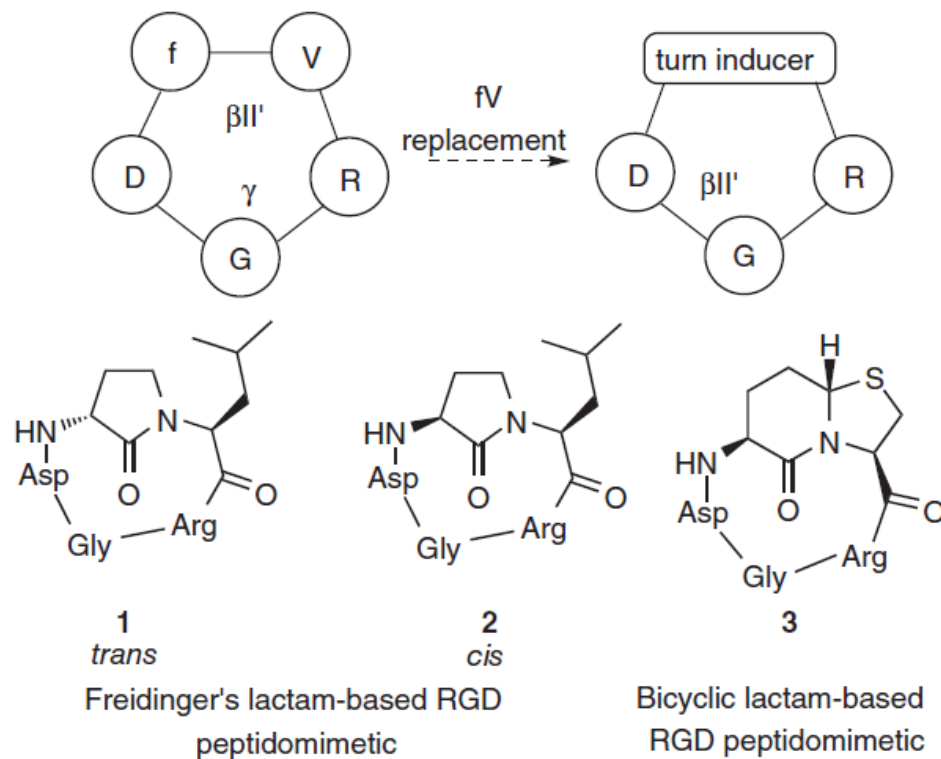
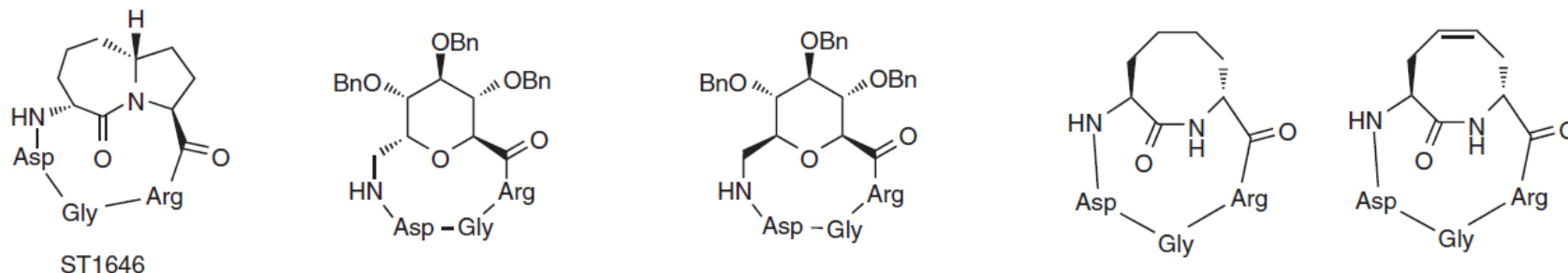


Figure 12.3 Cyclic and bicyclic lactams as amino acid replacements or dipeptide isosteres in RGD peptidomimetics, respectively

A další RGD mimetika



A nakonec to vyústilo v takřka nepeptidové látky

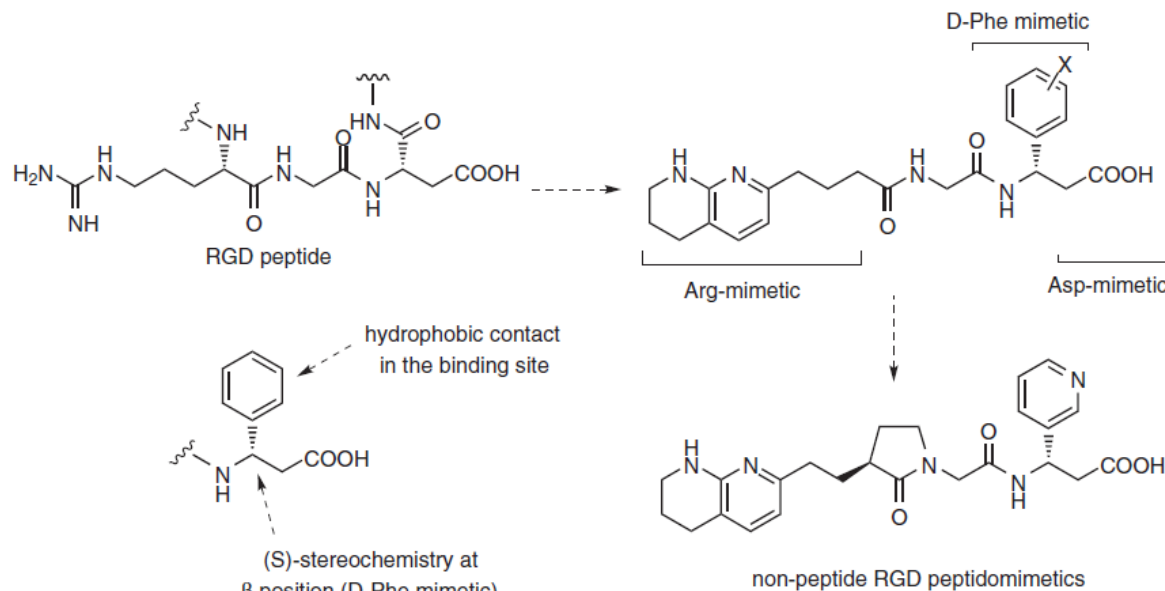


Figure 12.18 Non-peptidic $\alpha_v\beta_3$ antagonists incorporating β -amino acids as aspartic acid mimetics, a tetrahydro[1, 8]naphthyridine as a guanidine isostere and a γ -lactam as the central scaffold



Christopher A. Lipinski
Pfizer, Inc.

Lipinského pravidlo pěti (Lipinski's Rule of Five)

Definoval vlastnosti, které jsou potřebné k tomu, aby látka měla šanci stát se **orálně aplikovatelná** (orally bioavailable).

Orální dostupnost určují takové faktory jako jsou

gastrointestinální transit a absorpce, chemická stabilita a metabolismus látky v játrech.

Lipinski's Rule of Five

1. Relativní molekulová hmotnost menší než 500 g/mol
2. Vypočtené $\log P$ menší než 5
3. Nízká schopnost vytvářet vodíkové vazby
4. Ne více než 10 akceptorů vodíkové vazby
5. Ne více než 5 donorů vodíkové vazby

1. Relativní molekulová hmotnost menší než 500 g/mol

Menší molekuly mají větší šanci prostoupit buněčnými membránami díky prosté pasivní difuzi.

2. Vypočtené $\log P$ menší než 5

P je partiční koeficient neionizované látky mezi n-oktanolem a vodou. Lipofilní látky mají větší šanci projít membránami. Pokud je ale látka příliš lipofilní, je málo rozpustná a také se více váže na proteiny plasmy (proto je optimální P cca -0,4 až 5,6).

3.-5. Nízká schopnost vytvářet vodíkové vazby

Schopnost vytvářet vodíkové vazby je spojena s hydrofilicitou a také se schopností vázat vodu. Voda musí být pak před vazbou na cílový protein vypuzena a to stojí energii a je to entropicky nevýhodné. Lipofilní látky (netvoří H-vazby) jsou z hlediska farmakodynamiky a farmakokinetiky výhodnější. Nesmí být ale lipofilní moc.