

УДК. 001.8:541.69:54(091).

ОБ ИСТОРИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ КОНЦЕПЦИИ БИОИЗОСТЕРИЗМА

О.Н. Зефирова, Н.С. Зефилов

(кафедра физической химии, кафедра органической химии)

В настоящем обзоре прослежена эволюция понятия биоизостерической замены от концепции изостеризма И. Ленгмюра, выдвинутой в 1919 г., до общего определения К. Ганча, предложенного в середине 1970-х годов.

Концепция биоизостеризма была одной из тех немногих идей, которую медицинским химикам удалось с успехом использовать для дизайна новых лекарств.

Корвин Ганч, 1974

В настоящее время процесс создания лекарственно-го препарата в подавляющем большинстве случаев начинается с поиска соединения-лидера – структурного прототипа будущего лекарства, обладающего желаемой фармакологической активностью [1]. Однако, как правило, соединение-лидер вызывает нежелательные побочные эффекты или имеет плохие фармакокинетические характеристики, что требует его оптимизации, состоящей в синтетической модификации структуры соединения-лидера с целью повышения его активности, уменьшения токсичности и улучшения селективности действия. Подходы, используемые на этой стадии создания лекарственных препаратов, часто включают в себя синтез структурных аналогов соединения-лидера. Одним из таких подходов, используемых медицинскими химиками для создания более эффективных и безопасных лекарств, является биоизостерическая замена. Биоизостером называется соединение, получающееся путем замены одного атома (группы атомов) на другой атом (группу атомов), сохраняющее биологическую активность исходного соединения. Таким образом могут быть созданы новые вещества с улучшенными, по сравнению с родительским соединением, свойствами.

История возникновения концепции биоизостеризма началась в 1919 г., когда американский химик Ирвинг Ленгмюр выдвинул идею об изостеризме [2]. Развивая предложенную им ранее октетную теорию валентности, он заключил, что в соединениях, имеющих одинаковое количество атомов и одно и то же общее число электронов, расположение последних также одинаково. При этом Ленгмюр обнаружил, что такие молекулы имеют удивительно похожие физико-химические свойства. В работе “Изоморфизм, изостеризм и ковалентность” Ленгмюр сравнил молекулы закиси азота и диоксида углерода и показал, что более десяти их физико-химических констант (включая вязкость, теплопроводность, растворимость в воде и т. п.) оказа-

лись чрезвычайно близкими. Такие соединения Ленгмюр назвал “изостерическими соединениями или изостерами”, подчеркнув, что это понятие применимо не только к молекулам, но и к радикалам и к группам атомов, имеющим обобществленные пары электронов. Таким образом, по Ленгмюру, *изостеры – это молекулы или ионы, содержащие одинаковое число атомов, а также имеющие одинаковое количество и расположение электронов*. Группы таких изостеров, предложенные в [2], приведены в табл. 1.

Очевидно, что только изостеры, имеющие одинаковый общий заряд, обладают сходными физико-химическими свойствами. В табл. 1 представлены только три пары таких соединений: N_2 , CO (8 группа); CO_2 , N_2O (10 группа) и N_3^- , CNO^- (10 группа). Сходство в свойствах для соединений первых двух групп было показано Ленгмюром в [2]. Сравнение свойств цианатов и азидов в то время было затруднено из-за отсутствия данных об их физико-химических свойствах, но по предположению Ленгмюра последние должны были быть очень близки. Кроме того, на основании предложенной октетной теории и концепции изостеризма Ленгмюр предположил, что схожими свойствами должны обладать и неизвестные в то время молекулы диазометана ($H_2C=N=N$) и кетена ($H_2C=C=O$), что подтвердилось впоследствии, когда эти соединения были синтезированы.

Распределение изостеров на группы (табл. 1) позволило находить определенные соотношения между ними. Ленгмюр заключил, что если аргон является изостером иона калия (3 группа), а метан – изостером иона аммония (9 группа), то свойства ионов калия и аммония должны быть похожи, так как аргон и метан имеют очень близкие физико-химические свойства. Такие соотношения, по мнению Ленгмюра, делали теорию изостеризма чрезвычайно плодотворной.

Важно подчеркнуть, что говоря о близости характеристик изостерических соединений, Ленгмюр имел

в виду в основном их физико-химические свойства (в том числе, кристаллические формы), но не принимал во внимание их физиологическую активность*.

Дальнейшее развитие концепция изостеризма получила в работах Г. Гримма [4–7]. Гримм вывел правило (получившее название закона гидридного замещения) для описания *сходства между группами соединений, которые имеют одинаковое количество электронов, но различное количество атомов*. Закон

Таблица 1

Группы изостеров по Ленгмюру [2]

Номер группы	Изостер
1	H, He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F, Ne, Na ⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺
3	S ²⁻ , Cl, Ar, K ⁺ , Ca ²⁺
4	Cu ⁺ , Zn ²⁺
5	Br, Kr, Rb ⁺ , Sr ²⁺
6	Ag ⁺ , Cd ²⁺
7	I, Xe, Cs ⁺ , Ba ²⁺
8	N ₂ , CO, CN ⁻
9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ₃ ⁻ , CNO ⁻
11	NO ₃ ⁻ , CO ₃ ²⁻
12	NO ₂ ⁻ , O ₃
13	HF, OH ⁻
14	ClO ₄ ⁻ , SO ₄ ²⁻ , PO ₄ ³⁻
15	ClO ₃ ⁻ , SO ₃ ²⁻ , PO ₃ ³⁻
16	SO ₃ , PO ₃ ⁻
17	S ₂ O ₆ ²⁻ , P ₂ O ₆ ⁴⁻
18	S ₂ O ₇ ²⁻ , P ₂ O ₇ ⁴⁻
19	SiH ₄ , PH ₄ ⁺
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

Таблица 2

Некоторые группы изостеров по Гримму [4, 7]

Группа				
IV	VI	V	VII	0
C	N	O	F	Ne
	CH	NH	OH	FH
		CH ₂	NH ₂	OH ₂
			CH ₃	NH ₃
				CH ₄

гидридного замещения заключается в следующем: “Атомы в любом месте периодической системы в пределах четырех клеток до инертного газа при присоединении к ним от одного до четырех атомов водорода изменяют свои свойства таким образом, что образующиеся комбинации ведут себя как псевдоатомы, аналогичные элементам в группах, находящихся справа от них от одной до четырех клеток соответственно” (табл. 2) [4, 7]. Согласно этому закону, каждый вертикальный столбец в табл. 2 объединяет изостерические комбинации, т.е. свойства однотипных соединений, содержащих, например фрагменты –O–, –NH–, –CH₂– (VI группа), должны быть похожими.

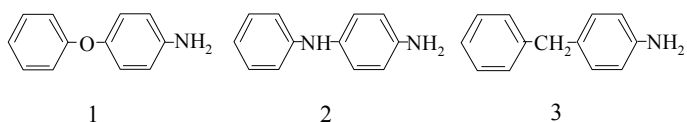
Закон гидридного сдвига Гримма указывает на некоторые сходства размеров псевдоатомов, полученных из элементов одного и того же ряда периодической системы. В пределах одной группы могут быть обнаружены сходства свойств псевдоатомов, реакционная способность которых близка, а электроотрицательность уменьшается с увеличением атомного веса, в то время как липофильность и поляризуемость увеличиваются с увеличением размера атома. Гримм отмечал также, что определенные соотношения существуют и в диагональных линиях периодической системы, где могут быть найдены атомы со сходной электроотрицательностью, такие как азот и сера, кислород и хлор [4–6].

Дальнейшее развитие концепция изостерической замены получила в многочисленных работах Ганса Эрленмейера [8–14], который расширил классификацию Ленгмюра и Гримма и определил изостеры как “*атомы, ионы или молекулы, в которых наружные электронные оболочки могут считаться идентичными*” [8] (табл. 3). Основой теории Эрленмейера был тот факт, что сходства в свойствах элементов, находя-

*Интересно отметить, что почти через двадцать лет после работы Ленгмюра была установлена идентичность свойств углекислого газа и закиси азота (10 группа изостеров) как обратимых анестетиков для некоторых организмов [3].

щихся в вертикальных группах периодической таблицы, могут быть отнесены к образуемым из этих элементов молекулам или молекулярным фрагментам. Некоторым подтверждением справедливости вышесказанного было то, что пары, такие, как бензол и тиофен, тиофен и фуран, и даже бензол и пиридин обладали сходством по многим физическим и химическим характеристикам [9].

Важнейшей заслугой Г. Эрленмейера, на наш взгляд, является то, что при сопоставлении свойств изостеров он сравнивал не только их физико-химические свойства и реакционную способность [9, 11], но и **физиологическую (фармакологическую)** активность [8, 10, 13, 14]. Так, исследуя свойства ряда изостеров (-O-, -NH-, -CH₂-), предложенных Гриммом (табл. 2, VI группа), Эрленмейер сравнил активность соединений 1-3 в иммунологических тестах и показал, что она практически одинакова [8, 14].



Эрленмейер исследовал также свойства некоторых изостерических антипиретиков и показал, что эти соединения имеют близкую фармакологическую активность в разных тестах [12].

С этого времени медицинские химики стали использовать концепцию изостерической замены для синтеза физиологически активных веществ, и вскоре плодотворность этой идеи стала очевидной. При такой замене соединения с нужной фармакологической активностью могут стать более стабильными, менее токсичными, могут приобрести улучшенные фармакокинетические характеристики и т. п. [16, 17].

Термин “биоизостеризм” был предложен в 1951 г. Г. Фридманом, называвшим биоизостерами все со-

Примеры классических изостеров (могут являться биоизостерами)

Категория	Ряды (био)изостеров
Одновалентные атомы или группы	-CH ₃ ; -NH ₂ ; -OH; -F; -Cl -PH ₂ ; -SH -Br; -изопропил -I; - <i>т</i> ретибутил
Двухвалентные атомы или группы	-CH ₂ -; -NH-; -O-; -S-; -Se- -COCH ₂ -; -CONH-; -COO-; -COS-
Трехвалентные атомы или группы	-CH=; -N= -P=; -As=
Четырехвалентные атомы	$\begin{array}{c} \\ -C- \\ \end{array}$; $\begin{array}{c} \\ -Si- \\ \end{array}$
Эквивалентные кольца	-CH=CH-; -S- (например, бензол, тиофен) -CH=; -N= (например, бензол, пиридин) -O-; -S-; -CH ₂ -; -NH- (например, циклопентан, пирролидин)

единения (атомы и молекулы), которые “удовлетворяют самому широкому определению изостеров и имеют тот же тип биологической активности” [18]. При этом Фридман допускал, что активность может быть и антагонистической, а самое важное заключается в том, что биоизостеры воздействуют на одну и ту же биологическую мишень в организме, и, следовательно, имеют сопоставляемые физиологические свойства. Впоследствии некоторые авторы [19, 20] попытались ввести понятие о так называемых “частичных биоизостерических группах”, т.е. тех, которые превращают агонистов в антагонистов. Однако эта идея оказалась не слишком удачной, так как замена, являющаяся биоизостерической в одной серии соединений, не обязательно будет таковой в другой серии. Таким образом, “антагонистическая” группа одной молекулы изменяет на обратную активность “агонистической” группы другой молекулы, только если агонистические группы в обеих сериях выполняют одну и ту же функцию. Отметим, что в настоящее время термин “частичные биоизостерические группы” не употребляется.

Традиционно биоизостеры были разделены на две группы: *классические изостеры*, имеющие приблизительно одинаковый размер, форму и конфигурацию внешнего электронного слоя ([20, 21], табл. 4) и *неклассические биоизостеры* (табл. 5), т. е. атомы или группы, не обладающие характеристиками классических изостеров, однако имеющие сходную биологическую активность.

Т а б л и ц а 3

Группы изостеров, полученные на основании идентичности количества электронов на внешних оболочках [15]

Количество электронов во внешнем слое				
4	5	6	7	8
N ⁺	P	S	Cl	ClH
P ⁺	As	Se	Br	BrH
S ⁺	Sb	Te	I	IH
As ⁺		PH	SH	SH ₂
Sb ⁺			PH ₂	PH ₃

Фактически классические (био)изостеры соответствовали определению Эрленмейера для изостеров. Традиционно их разделили на несколько категорий: 1) одновалентные атомы или группы; 2) бивалентные атомы или группы; 3) трехвалентные атомы или группы; 4) четырехвалентные атомы; 5) эквивалентные кольца (табл. 4). Для неклассических биоизостеров, как правило, не проводили деления на подтипы, однако в некоторых случаях в отдельную группу выделяли циклические соединения, заменяющие нециклические структуры [15]. Как видно из табл. 4 и 5, классическая изостерическая замена предполагает замещение подобного на подобное, принимая во внимание количество атомов, валентность, степень ненасыщенности и ароматичности, и становится биоизостерической, если при этом сохраняется биологическая активность. Почему же сохраняют активность неклассические биоизостеры?

Поиск ответа на этот вопрос обусловил дальнейшее развитие концепции биоизостеризма в работах Корвина Ганча – одного из основателей методологии QSAR (количественные соотношения структура – активность) [22]. Ганч определил биоизостеры как соединения, “вызывающие идентичный биохимический или фармакологический ответ в стандартной тест-системе”. Этой системой может быть мембрана клетки, фермент или рецептор, а также подопытное животное, человек и т.п. Ганч использовал также термин “частичные биоизостеры” (практически не употребляющийся в настоящее время), т. е. соединения, вызывающие одинаковый качественный (но не количественный) биохимический или фармакологический ответ.

В своей работе [23] Ганч попытался объяснить причину одинаковой активности неклассических биоизостеров, не “выискивая сходство в их химических формулах”, а используя предложенный им ранее математический подход, описывающий соотношения структура–активность в терминах трех основных различий в свойствах физиологически активных соединений: стерических, электронных и гидрофобных.

Корреляционное уравнение, предложенное Ганчем для определенного вида активности в данном ряду химических соединений, имеет вид:

$$\lg 1/c = a_0 + a_1 \log P - a_2 (\log P)^2 + a_3 \sigma + a_4 E_s, \quad (1)$$

где c – любая экспериментальная величина, характеризующая биологическую активность, P – коэффициент распределения вещества между липидной и водной фазами (обычно в системе октанол–вода),

параметры σ (константа Гаммета) и E_s (константа Тафта) отражают электронные и стерические влияния заместителей, a_i – параметры, полученные при обработке экспериментальных данных методом наименьших квадратов.

Таким образом, в общем случае для того, чтобы быть биоизостерическими два физиологически активных вещества должны иметь похожие гидрофобные, электронные и стерические характеристики. При этом нужно принимать во внимание, что во многих случаях для оказания одинакового воздействия на биологическую систему не обязательно, чтобы каждое из этих свойств у нескольких веществ было одинаковым. Например, биологический ответ может определяться только гидрофобными характеристиками вещества, в то время как его электронные и стерические параметры могут не играть существенной роли и наоборот. Так, данные для 30 соединений, вызывающих увеличение мембранного потенциала ротовой ганглии моллюска на 20 мВ, показывают, что соотношение структура–активность для этих соединений описывается уравнением (2):

$$\lg 1/c = 3,3 (\pm 0,1) + 0,84 (\pm 0,07) \log P, \quad (2)$$

где c – молярная концентрация, вызывающая увеличение мембранного потенциала на 20 мВ. Высокий коэффициент корреляции этого уравнения ($r^2 = 0,96$) показывает, что различия данных по активности на 96% объясняются разной липофильностью тестируемых веществ. Таким образом, для этого конкретного случая биоизостерические соединения будут “изолипофильными”, как, например, структуры, представленные в табл. 6.

Ганч отмечал, что “традиционный путь поиска общих структурных черт” в парах соединений типа представленных в табл. 6, оказывается бесполезен. “Это не означает, – писал он, – что сходства вообще нет. Для ротовой ганглии указанные ионы кажутся одинаковыми, и только наши искусственные формулы и номенклатура, не учитывающая их липофильный характер, делают их совершенно различными” [23]. Традиционный подход, по мнению Ганча, ведет лишь к увеличению списка “неклассических биоизостеров”, в то время как предложенное им более общее определение биоизостеризма, учитывающее гидрофобные, электронные и стерические эффекты атомов или групп атомов, оказывается существенно более плодотворным* [23]. Подход, предложенный Ганчем, широко используется в настоящее время для дизайна физиологически активных веществ.

*Отметим, что в своей работе Ганч упомянул также о необходимости учета еще одного важного фактора, а именно метаболизма, так как большая подверженность метаболической атаке какого-либо аналога из серии веществ с близкими основными характеристиками может “свести на нет его биоизостеричность” [23].

Т а б л и ц а 5

Примеры некоторых “неклассических” биоизостеров

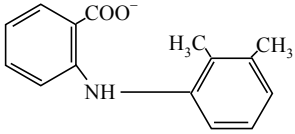
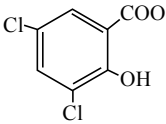
Карбонильная группа						
Карбоксильная группа						
-COOH	-SO ₂ NHR				-PO(OH)OEt	-PO(OH)NH ₂
-CONHCN	-SO ₃ H					
-CONHON						
Карбалкоксильная группа						
-COO-						
Амидная группа (например, в пептидах)						
-CONH-	-CONMe-	-CSNH-	-CH ₂ NH-	-NHCO-	>C=C<	-CH ₂ S-
Гидроксильная группа						
-OH-	-NHCOR-	-NHSO ₂ R-	-CH ₂ OH-	-NHCONH ₂ -	-NHCN-	-CH(CN) ₂ -
Пирокатехин						
			X=O, NR			
Галоген						
-CF ₃	-CN		-N(CN) ₂		-C(CN) ₃	
Тиомочевина						
	-NHC(=S)NH ₂		-NHC(=NCN)NH ₂		-NHC(=CHNO ₂)NH ₂	

Таким образом, в данном обзоре прослежена эволюция понятия “биоизостеризм”, изменившего за пять десятилетий свое содержание от предложенного Ленгмюром термина “изостеризма” до максимально обоб-

щенного определения Ганча, принятого и в настоящее время. В заключение подчеркнем, что к настоящему моменту известны тысячи примеров удачного использования биоизостерической замены при создании

Таблица 6

Анионы, вызывающие увеличение на 20 мВ мембранного потенциала ротовой ганглии моллюска (из [23])

Формула		
log I/C	3,48	3,48
log P	0,28	0,23

лекарственных препаратов. Эти примеры описаны и обсуждены в нескольких обзорах [15, 17, 24, 25]. Отметим лишь, что дальнейшее развитие концепции

биоизостеризма становится возможным благодаря совершенствованию методологии современного компьютерного моделирования.

Авторы работы выражают глубокую признательность мл. науч. сотр. кафедры физической химии И.В. Лубниной за проведенный ею литературный поиск. Один из авторов (Н.С. Зефилов) благодарит фонд Гумбольдта (*Alexander von Humboldt Foundation*) за предоставленную возможность проведения литературных исследований в этой области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зефилова О.Н., Зефилов Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер.2. Химия. 2000. **41**. С. 103.
2. Langmuir I. // JACS. 1919. **41**. P. 1543.
3. Seifriz W. // Science. 1948. **107**. P. 15.
4. Grimm H.G. // Z. Electrochem. 1925. **31**. S. 474.
5. Grimm H.G. // Z. Electrochem. 1928. **34**. S. 430.
6. Grimm H.G. // Z. Electrochem. 1934. **47**. S. 594.
7. Grimm H.G. // Naturwissenschaften. 1929. **17**. S. 557.
8. Erlenmeyer H., Leo M. // Helv. Chim. Acta. 1932. **15**. S. 1171.
9. Erlenmeyer H., Leo M. // Helv. Chim. Acta. 1933. **16**. S. 1381.
10. Erlenmeyer H., Berger E., Leo M. // Helv. Chim. Acta. 1933. **16**. S. 733.
11. Erlenmeyer H., Leo M. // Helv. Chim. Acta. 1933. **16**. S. 57.
12. Erlenmeyer H., Willi E. // Helv. Chim. Acta. 1935. **18**. S. 740.
13. Erlenmeyer H., Berger E. // Biochemische Z. 1933. **262**. S. 196.
14. Erlenmeyer H., Berger E. // Biochemische Z. 1932. **252**. S. 22.
15. Patani C. A., LaVoie E. J. // Chem. Rev. 1996. **96**. P. 3147.
16. Schatz V.B. // Medicinal Chemistry, 2nd Edn., ed. Burger A., Wiley-Interscience. N.Y., 1960.
17. Thornber C. W. // Chem. Soc. Rev. 1979. **8**. P. 563.
18. Friedman H.L. // National Academy of Sciences–National Research Council Publication N. 206. Washington, 1951. P. 295.
19. Ariens E. J. // Drug Design. Ed. E. J. Ariens. N.Y., 1971.
20. Korolkovas A. // Essentials of Molecular Pharmacology: Background for Drug Design. N.Y., 1970.
21. Burger A. // Medicinal Chemistry, 3rd Edn., ed. Burger A., Wiley-Interscience. N.Y., 1970.
22. Hansch C., Fujita T. // J. Am. Chem. Soc. 1964. **86**. P. 1616.
23. Hansch C. // Intra-Science Chem. Rep. 1974. **8**. P. 17.
24. Lipinski C.A. // Annu. Rep. Med. Chem. 1986. **21**. P. 283.
25. Burger A. // Prog. Drug. Res. 1991. **37**. P. 287.

Поступила в редакцию 01.07.02