

The USP logo is rendered in a bold, black, stylized font. The letters are interconnected, with the 'U' and 'S' sharing a vertical stroke, and the 'P' having a distinctive shape. The background of the slide features a hand holding a green leaf, overlaid with a blue molecular structure and a yellow molecular structure.The logo of the Faculdade de Ciências Farmacêuticas is a red shield-shaped emblem. It features a central figure of a snake coiled around a staff with a bowl of Hygieia. The text 'FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS' is written in a semi-circle above the shield. Below the shield, a banner contains the motto 'MHI QVODVE SVENIA SANITAS'. The background of the slide also features a blue molecular structure and a yellow molecular structure.

FBF0604 - Planejamento de Fármacos (2024)

BIOISOSTERISMO

Prof. Dr. Rodrigo Vieira Gonzaga

2024

**Faculdade de Ciências
Farmacêuticas
Universidade de São Paulo**

BIOISOSTERISMO





CONCEITO QUÍMICO

Isosterismo

Classificação periódica
Átomos ou grupos



**Distribuição eletrônica semelhante na
camada de valência (n° e disposição
de elétrons → isoeletrônicos)**



Similaridade no tamanho e comportamento especial



Propriedade FQ semelhantes

**Substituição ou modificação de grupos funcionais por outros grupos com
propriedades similares → eletrônicas e estéricas**



**Langmuir
(1919)**

CONCEITO



Langmuir (1919)

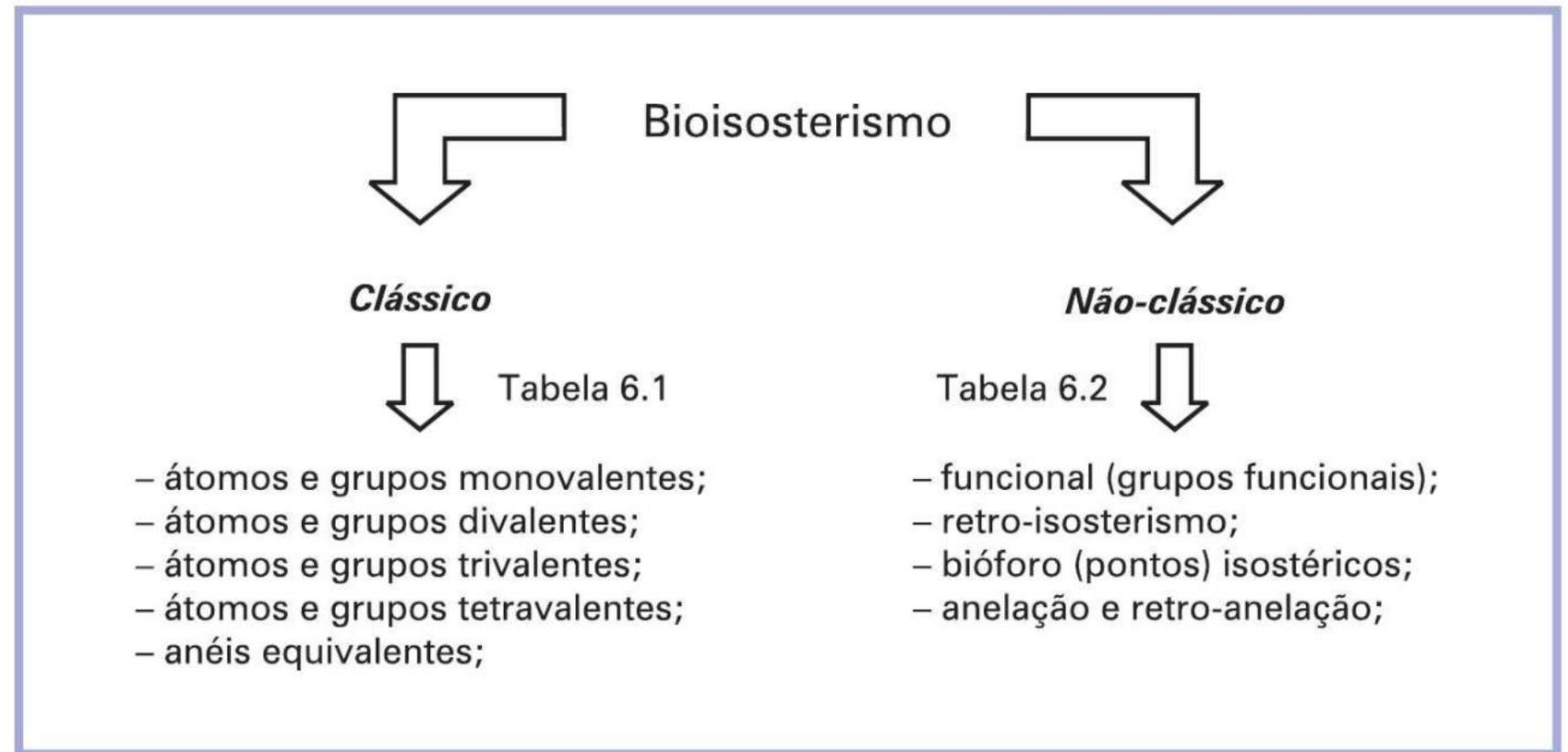
Isósteros

Elementos de transição

<p>Nome do elemento: CARBONO</p> <p>Simbolo: C</p> <p>Massa atômica: 12,01115</p> <p>Contribuição eletrônica: 2s² 2p²</p>	<p>Lantanídeos</p> <p>La Ce Pr Nd Pm Sm Eu Gd Tb Dy Ho Er Tm Yb Lu</p> <p>Actínidos</p> <p>Ac Th Pa U Np Pu Am Cm Bk Cf Es Fm Md No Lr</p>
---	--



BIOISOSTERISMO



O conceito de *bioisosterismo* refere-se a compostos ou subunidades estruturais de compostos bioativos que apresentem volumes moleculares, formas, distribuições eletrônicas e propriedades físico-químicas semelhantes, capazes de apresentar propriedades biológicas similares.² É uma estratégia de modificação molecular



BIOISOSTERISMO

CLÁSSICO

Monovalentes

D and H
F and H
NH and OH
RSH and ROH
F, OH, NH₂ and CH₃
Cl, Br, SH and OH
C and Si

Divalentes

C=C, C=N, C=O, C=S
-CH₂-, -NH-, -O-, -S-
RCOR', RCONHR', RCOOR', RCOSR'

Trivalentes

R₃CH, R₃N
R₄C, R₄Si, R₄N⁺
Alcenos, iminas
-CH=CH-, -S-
-CH= and -N=C

NÃO CLÁSSICO

ESTRUTURALMENTE – DIFERENTES
NÚMERO DE ÁTOMOS – DIFERENTE
PROPRIEDADES ELETRÔNICAS E
ESTÉRICAS – DIFERENTES

1. Isósteros cíclicos e não-cíclicos
2. Grupo de isósteros permutáveis com propriedades dos grupos funcionais simuláveis



BIOISOSTERISMO

- Melhorar farmacocinética e farmacodinâmica
- Produção compostos semelhantes → patente

Fatores a serem considerados

- Tamanho e volume molecular, propriedades eletrônicas, ângulos de ligação, efeitos indutivos e mesoméricos
- Solubilidade
- Reatividade química
- Fatores conformacionais → formação interações inter e intramoleculares



CONCEITO

Comparação entre propriedades FQ de dióxido de carbono e óxido nitroso

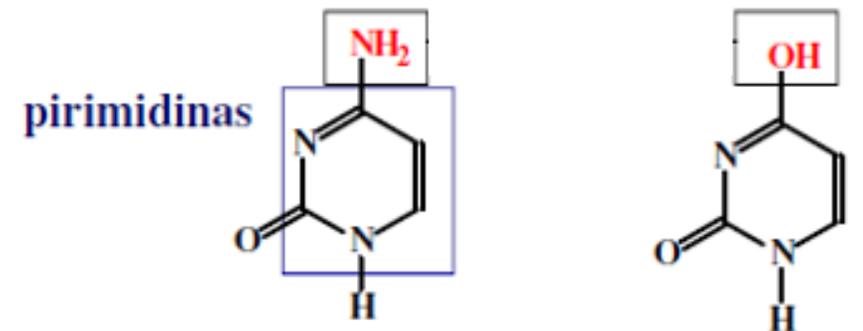
Propriedade	N ₂ O	CO ₂
Massa molecular (g)	44,01	44,02
Viscosidade a 20 °C (m ² /s)	148 x 10 ⁻⁶	148 x 10 ⁻⁶
Densidade a 10° C (g/mL)	0,856	0,858
Índice de refração a 16 °C	1,193	1,190
Solubilidade em álcool a 15° C (g/mL)	3,250	3,130



DESLOCAMENTO DO HIDRETO DE GRIMM (1925)

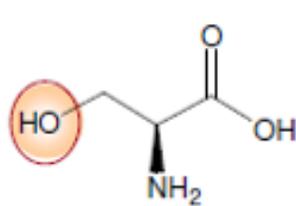
	Grupo 4A	Grupo 5A	Grupo 6A	Grupo 7A	Gases Nobres	
n° de e ⁻	6	7	8	9	10	11
	C	N	O	F	Ne	Na ⁺
	H →	CH	NH	OH	FH	
		H →	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			H →	CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				H →	CH ₄	NH ₄ ⁺

BIOISOSTERISMO NA NATUREZA

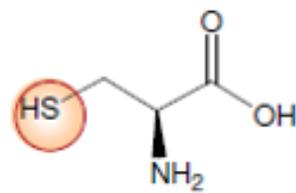


citocina

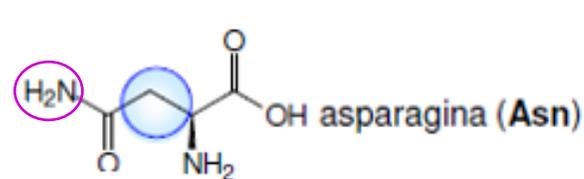
uracila



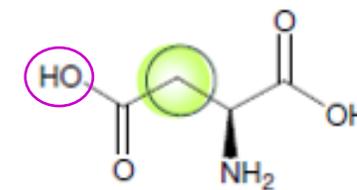
serina



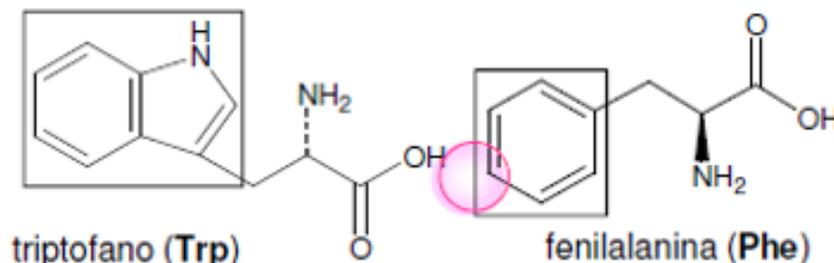
cisteína (Cys)



asparagina (Asn)

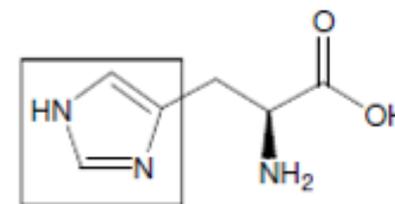


ácido aspártico



triptofano (Trp)

fenilalanina (Phe)



histidina



Histórico

BIOISOSTERISMO

□1951, FRIEDMANN - **BIOISOSTERISMO**

□1979, THORNBER - **EXPANSÃO**

□1991, BURGER - **CONCEITO AMPLO, ENVOLVENDO VOLUME, FORMA MOLECULAR E DISTRIBUIÇÃO ELETRÔNICA**

□1996, IUPAC

BIOISÓSTERO É UM COMPOSTO RESULTANTE DA SUBSTITUIÇÃO DE UM ÁTOMO OU GRUPO DE ÁTOMOS POR OUTRO ÁTOMO OU GRUPO DE ÁTOMOS, AMPLAMENTE SEMELHANTES. O OBJETIVO DA SUBSTITUIÇÃO ISOSTÉRICA É CRIAR UM NOVO COMPOSTO QUE APRESENTE PROPRIEDADES BIOLÓGICAS SEMELHANTES AO PROTÓTIPO. A SUBSTITUIÇÃO ISOSTÉRICA PODE SER FÍSICO-QUÍMICA OU TOPOLOGICAMENTE FUNDAMENTADA.



BIOISOSTERISMO

**Planejamento de novos fármacos e
antimetabólitos**

Similaridade molecular



Troca de grupos funcionais

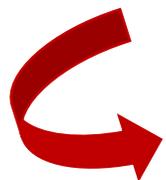


Propriedades FQ semelhantes



RECOMPENSADOR

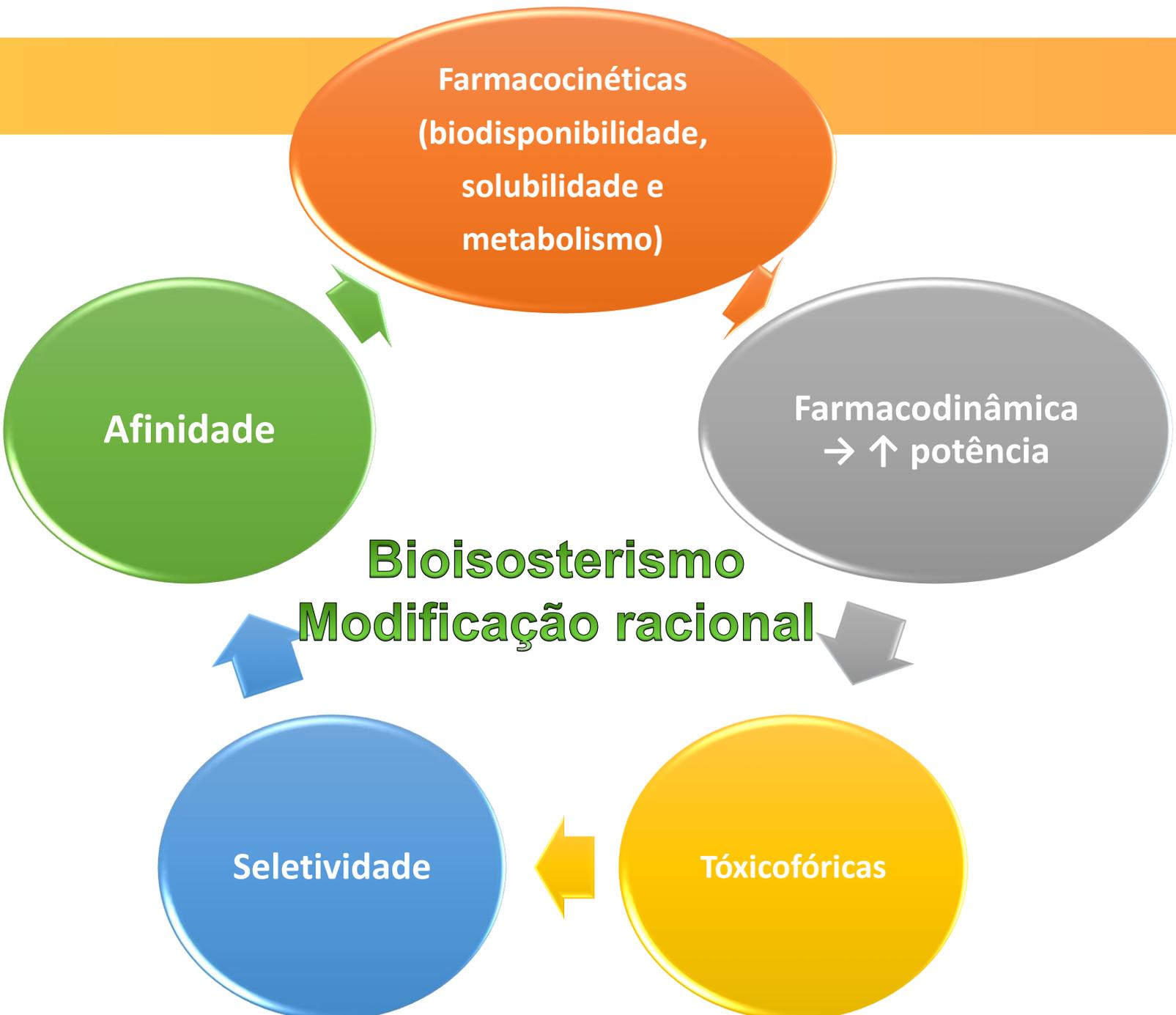
BIOISÓSTEROS com mesma atividade ou antagonista



Particular para os compostos e seus alvos



O
B
J
E
T
I
V
O
S





Modulação de propriedades moleculares

- Volume molecular (PD)
- Polarizabilidade (PD)
- Estéreo-eletrônicas (PD/PK)
- Solubilidade (PK)
- Reatividade química (PK)
- Ligação-H (PD>PK)
- pKa (PD/PK)

Modulação do bioperfil molecular

- propriedades farmacocinéticas (PK);
- propriedades farmacodinâmicas (PD; GF);
- propriedades toxicofóricas (GT);

PLANEJAMENTO COM BIOISOSTERISMO





TIPOS DE BIOISOSTERISMO

TIPOS DE BIOISOSTERISMO





BIOISOSTERISMO

Clássico

Mono-, di-, tri-, tetravalentes e anéis equivalentes



Seguem regra do hidreto, valência e anéis

Semelhanças no tamanho, forma e configuração eletrônica

Não-clássico

Grupos interconvertíveis, bióforos, retroisosterismo



Não seguem as regras do hidreto e distribuição eletrônica

Mimetiza arranjo espacial, características eletrônicas e físicas

Ação agonista ou antagonista



BIOISOSTERISMO CLÁSSICO

Definição de
Erlenmeyer e Grimm



Átomos ou grupos com
valências idênticas

Monovalentes

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

Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.*, v.54, p.2529-2591, 2011.

Lemke, T.L. et al. (Eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. In: Zavo, R.M.; Knittel, J.J. *Drug design and relationship of functional groups to pharmacologic activity*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p.52-55.

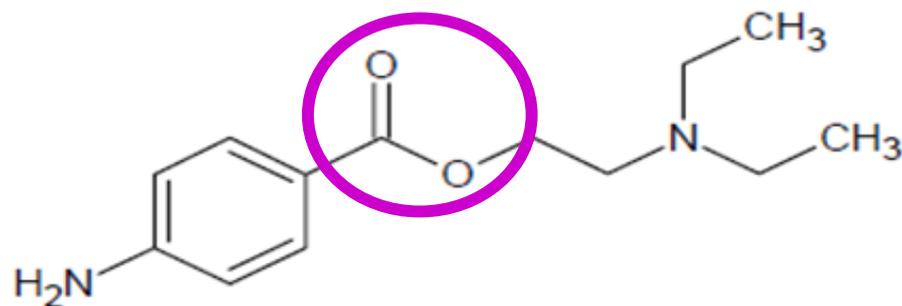


BIOISOSTERISMO CLÁSICO

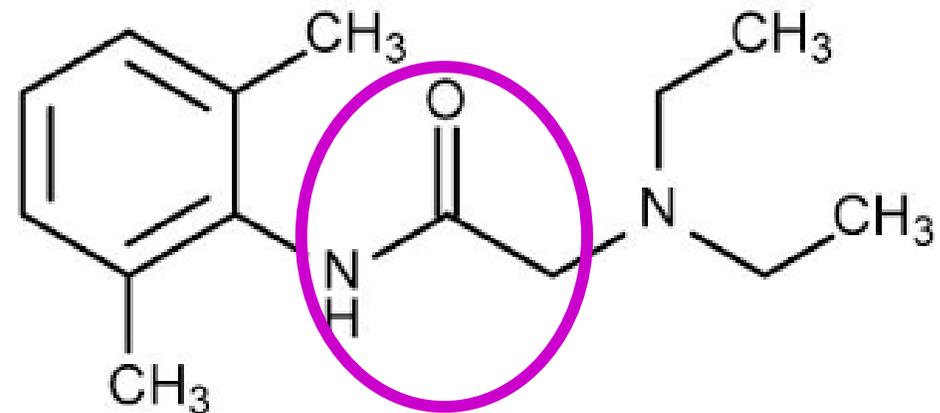
Divalentes

-CH₂-, -NH-, -O-, -S-, -Se-, -Te-

- ◆ R-O-R', R-S-R', R-NH-R', R-CH₂-R', R-Si-R'



procaína



lidocaína

Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.*, v.54, p.2529-2591, 2011.

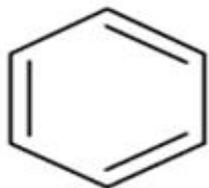
Lemke, T.L. et al. (Eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. In: Zavo, R.M.; Knittel, J.J. *Drug design and relationship of functional groups to pharmacologic activity*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p.52-55.

BIOISOSTERISMO CLÁSICO

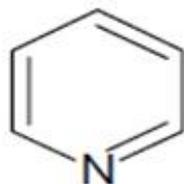
Trivalentes

=CH-, =N-, =P-, =As-, =Sb-

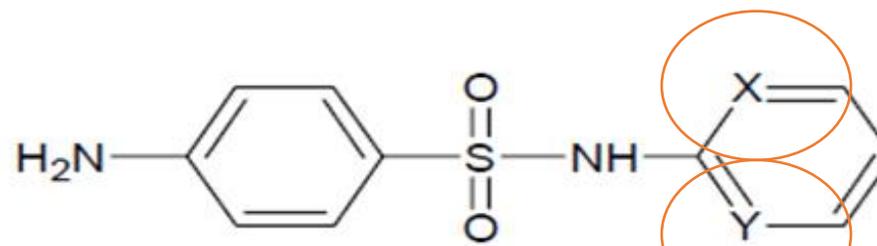
◆ R-N=R', R-CH=R'



benzeno



piridina



X = N, Y = CH, sulfapiridina

X = Y = N, sulfadiazina

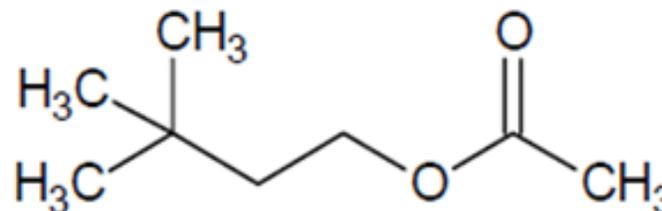
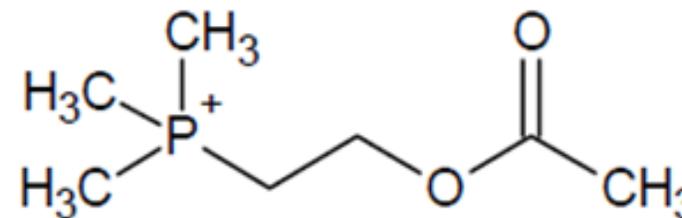
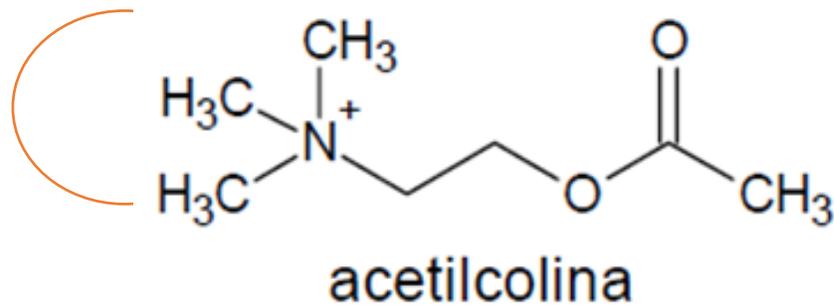
Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.*, v.54, p.2529-2591, 2011.

Lemke, T.L. et al. (Eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. In: Zavo, R.M.; Knittel, J.J. *Drug design and relationship of functional groups to pharmacologic activity*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p.52-55.

BIOISOSTERISMO CLÁSSICO

Tetravalentes

=C=, =Si=, =N⁺=, =P⁺=



Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.*, v.54, p.2529-2591, 2011.

Lemke, T.L. et al. (Eds) Foye's Principles of Medicinal Chemistry. In: Zavo, R.M.; Knittel, J.J. *Drug design and relationship of functional groups to pharmacologic activity*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p.52-55



BIOISOSTERISMO CLÁSSICO

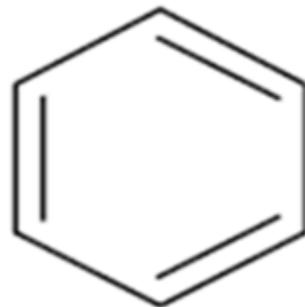
Equivalência de anéis

Grupos que podem ser trocados por outros anéis aromáticos

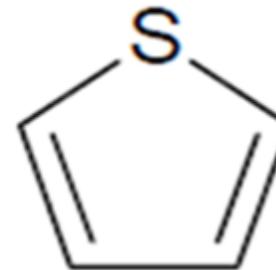


Semelhantes propriedades FQ

Anéis com as ligações $-CH=$, $-S-$, $-N=$  **Intercambiáveis**



Ponto de ebulição: 81, 1 ° C



84, 4° C



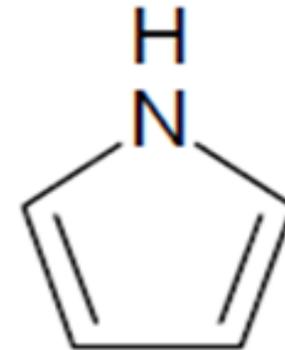
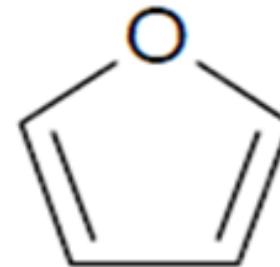
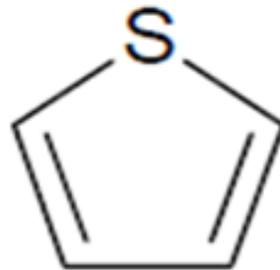
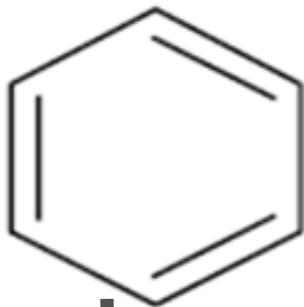
BIOISOSTERISMO CLÁSSICO

Equivalência de anéis

Trivalentes

=CH-, =N-, =P-

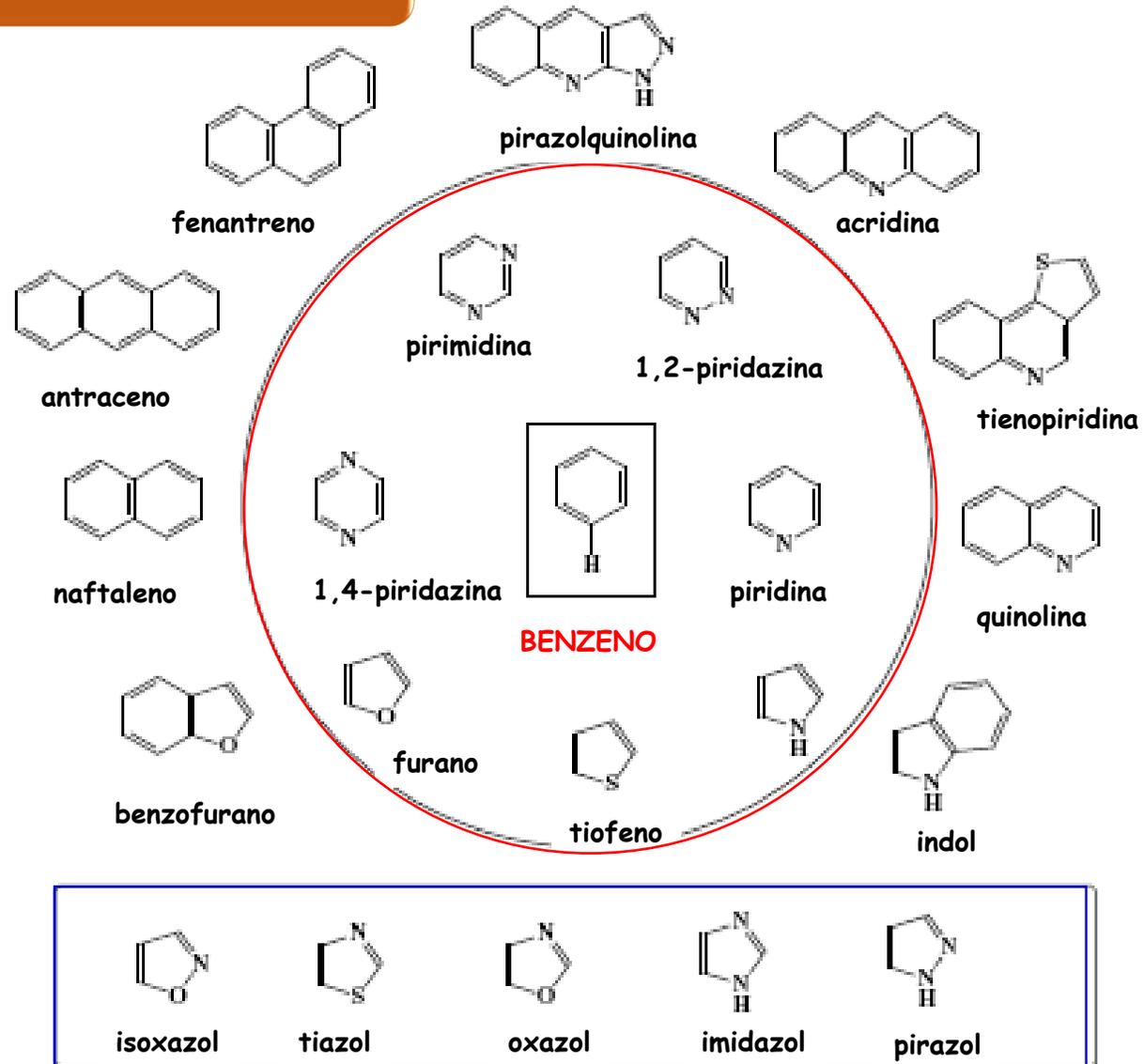
◆ -C=C-, -S-, -O-, -NH-



Tamanho, forma e lipofilicidade similar

Equivalência de anéis

BIOISOSTERISMO CLÁSSICO



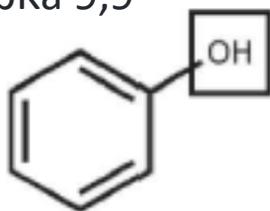
Lima, Barreiro. *Curr. Med. Chem.*, v.12, p.23, 2005.



BIOISOSTERISMO

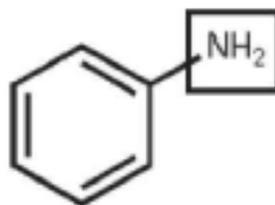
*Bioisómero clásico:
grupos monovalentes*

pKa 9,9



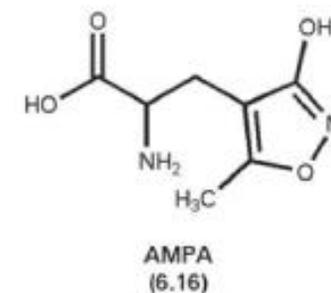
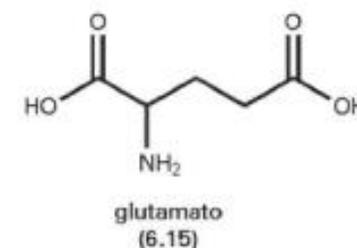
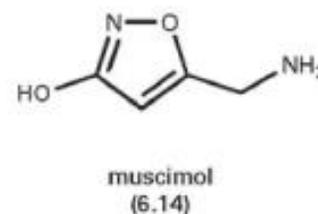
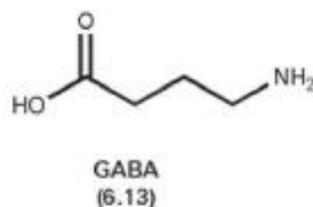
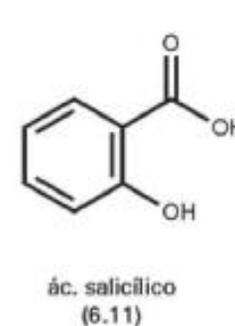
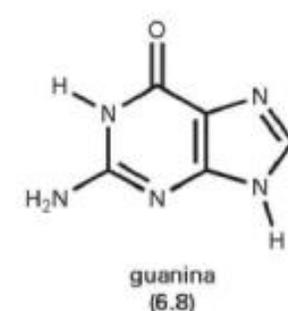
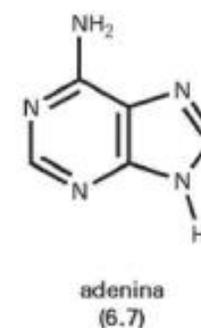
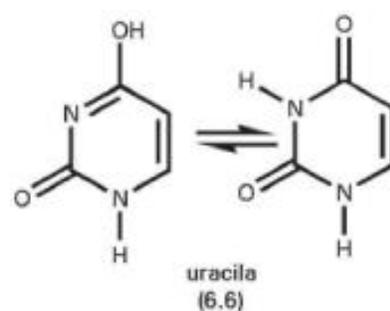
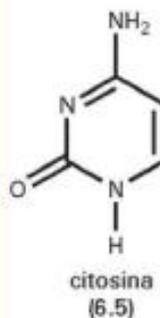
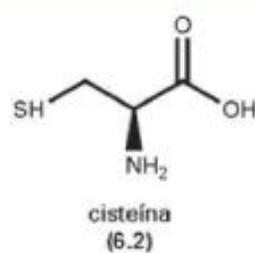
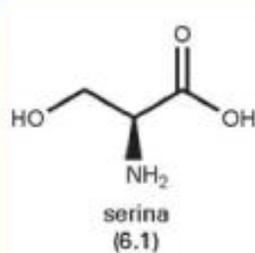
(6.17)

X



(6.18)

pKa 4,6



BIOISOSTERISMO NÃO-CLÁSSICO

Não atendem as regras eletrônicas

≠ n° átomos

Atividade biológica similar

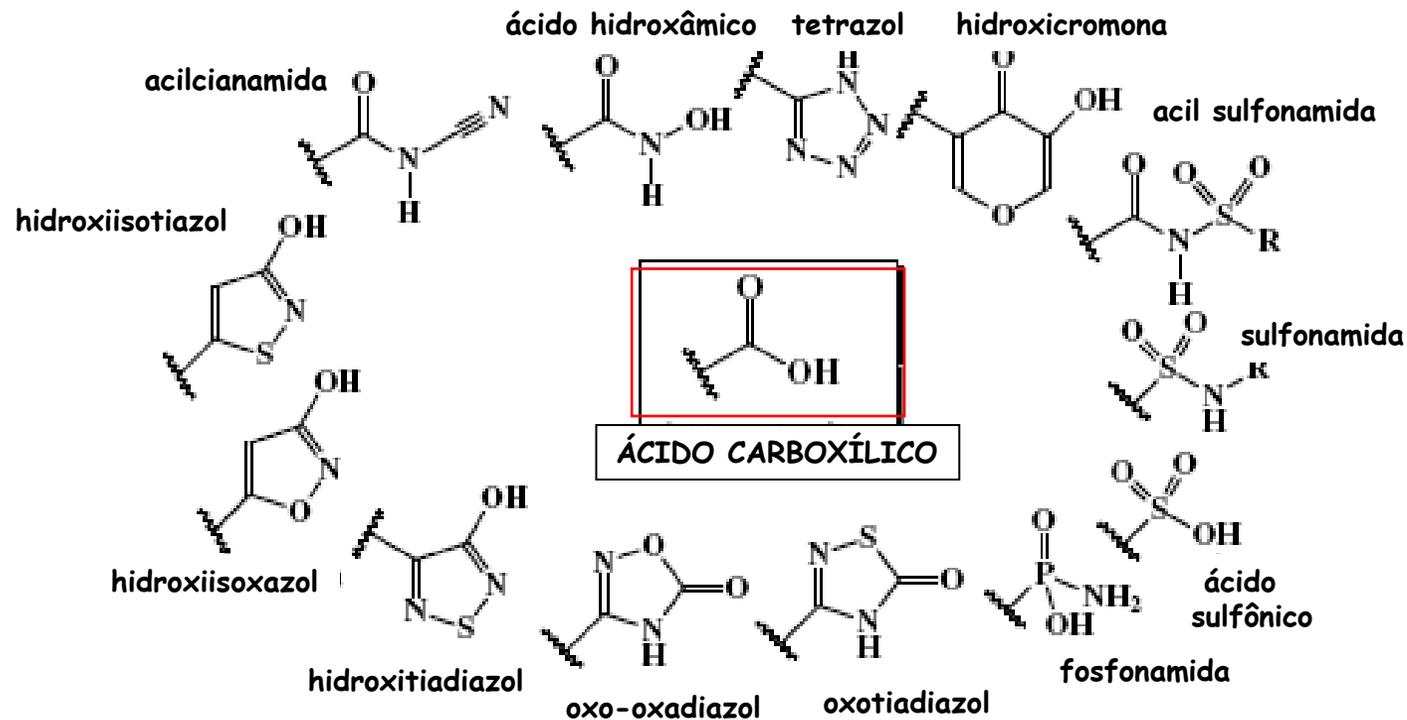
Comportamento estérico e eletrônico
Semelhante (alta ou baixa densidade)

**Compostos com semelhanças
espaciais e eletrônicas**



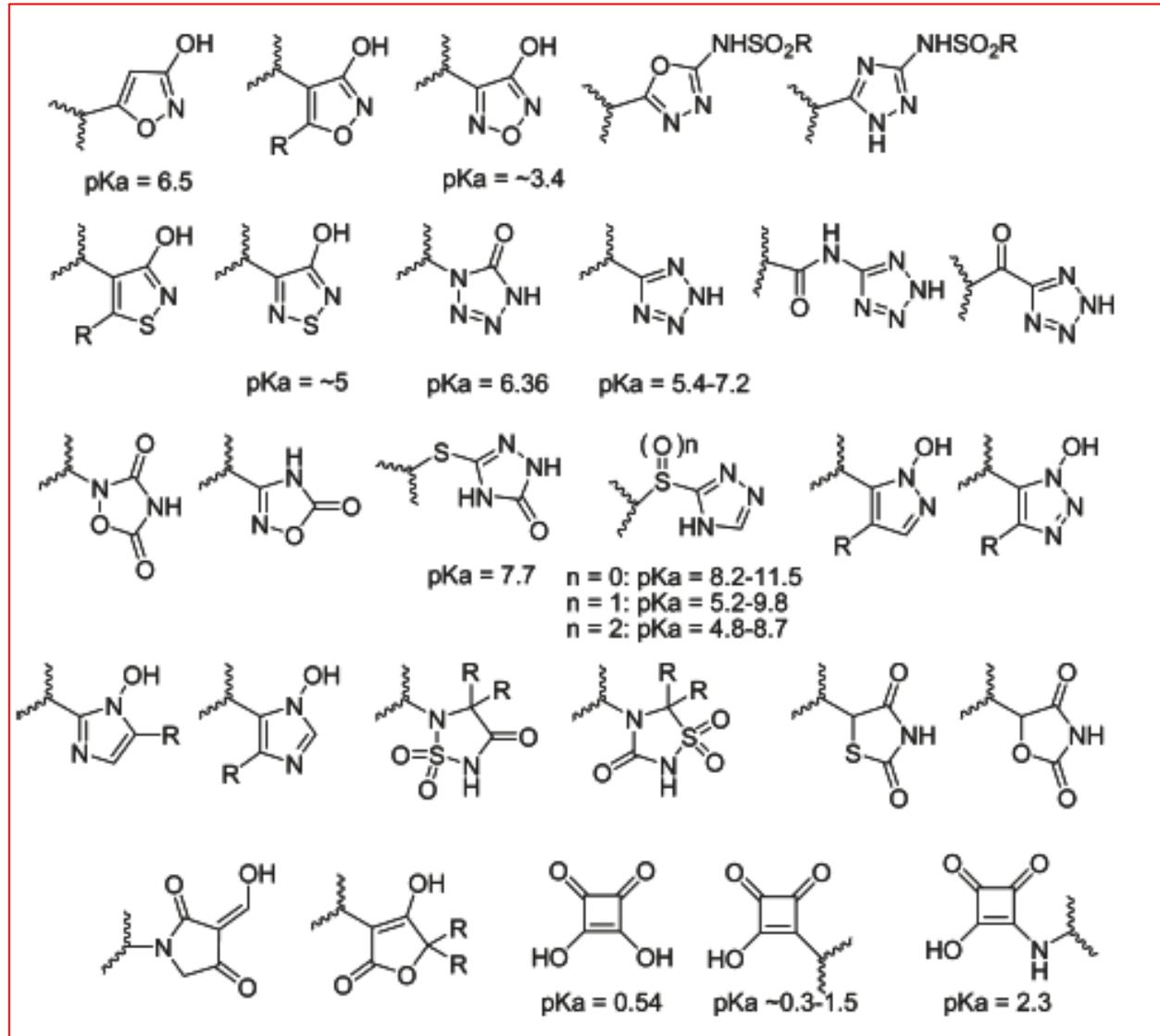
BIOISOSTERISMO NÃO-CLÁSSICO

Bioisosterismo funcional





BIOISÓSTEROS HETEROCÍCLICOS DO ÁCIDO CARBOXÍLICO



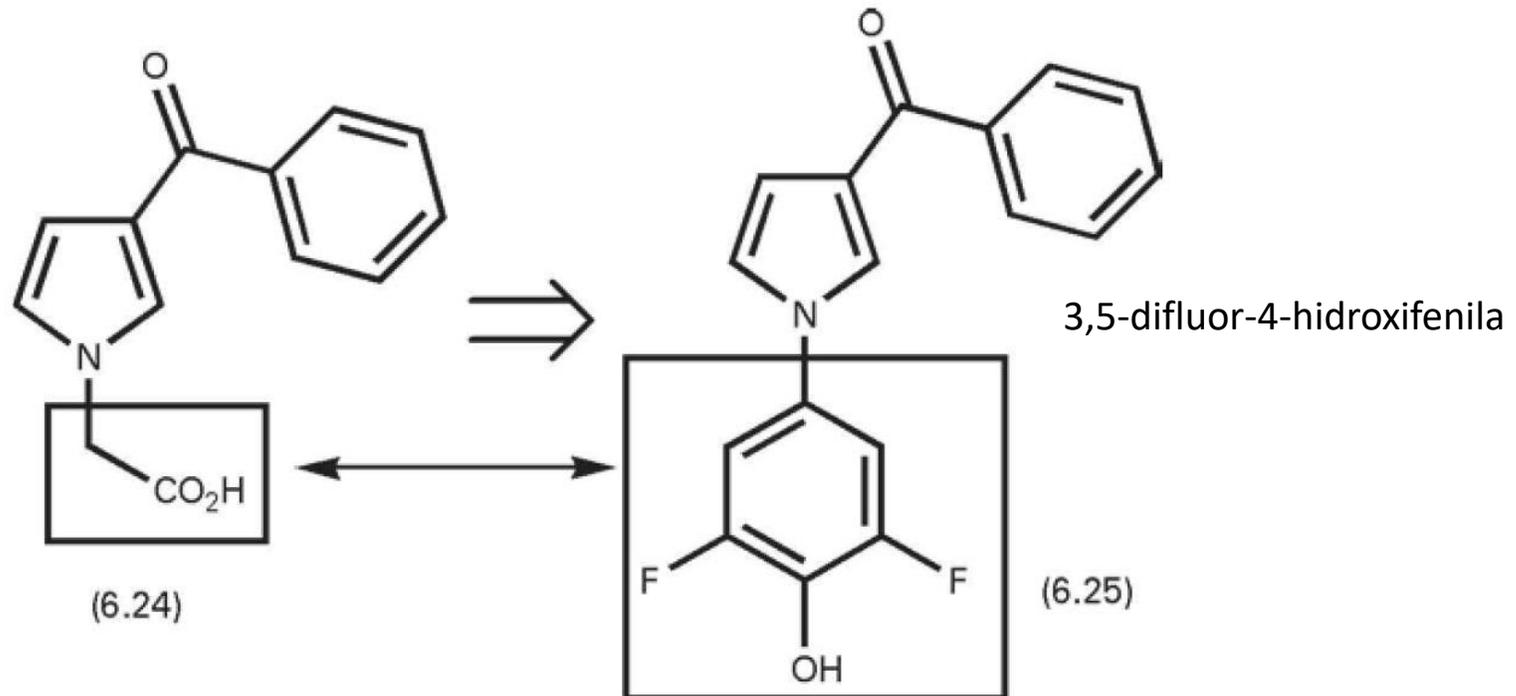


BIOISÓSTERO FUNCIONAL DO -COOH

Inibidor aldose
redutase

ácido benzoil-pirrol-acético

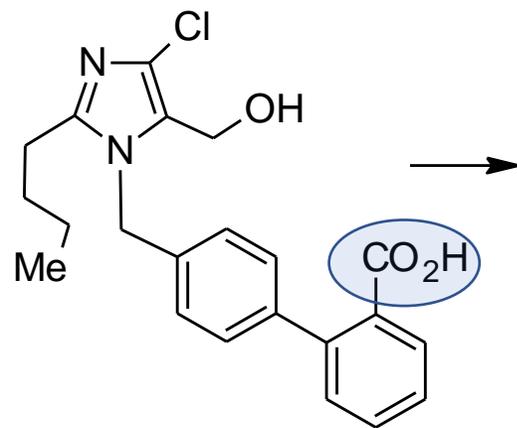
4x mais potente



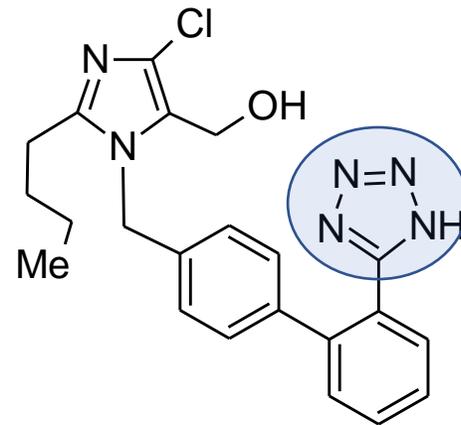
Controle e
tratamento diabetes

difluorofenol

APLICAÇÃO DO BIOISOSTERISMO



ESTRUTURA I

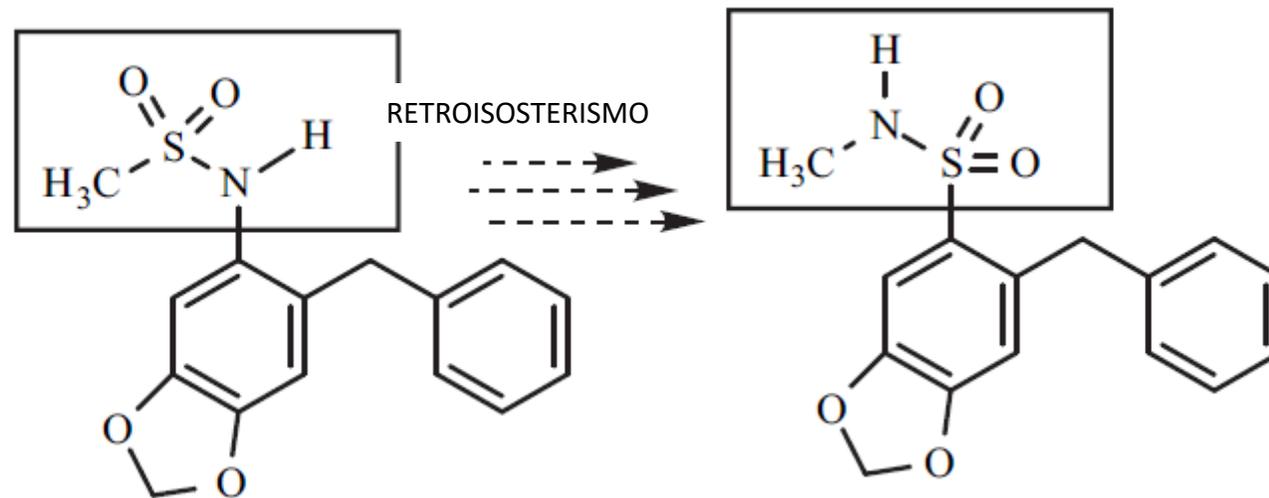


ABSORÇÃO AUMENTADA

LOSARTANA



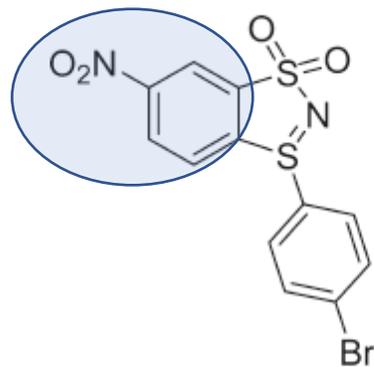
RETROISOSTERISMO



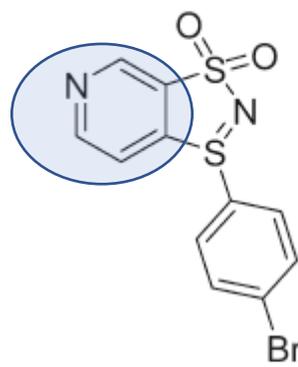
Lima, Barreiro. Current Medicinal Chemistry, v.12, p.23-49, 2005.

APLICAÇÃO DO BIOISOSTERISMO

NO₂ fenil X piridina



HER2 IC₅₀ = 2,0 μM
HER1 IC₅₀ = 22 μM



HER2 IC₅₀ = 0,59 μM
HER1 IC₅₀ = 5,4 μM

Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.*, v.54, p.2529-2591, 2011.



APLICAÇÕES DO BIOSISOTERISMO

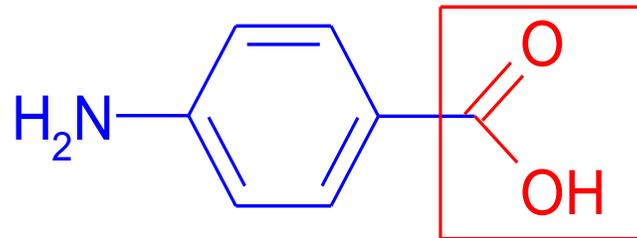
ANTAGONISMO
METABÓLICO

ME-TOO
ME-BETTER

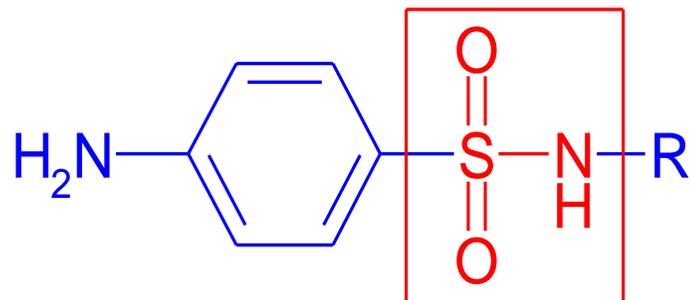


ANTAGONISMO METABÓLICO

ANTAGONISMO METABÓLICO CLÁSSICO

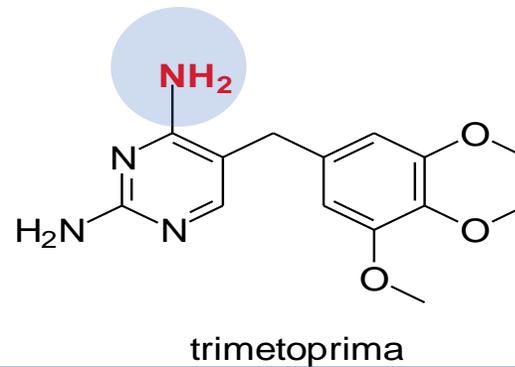
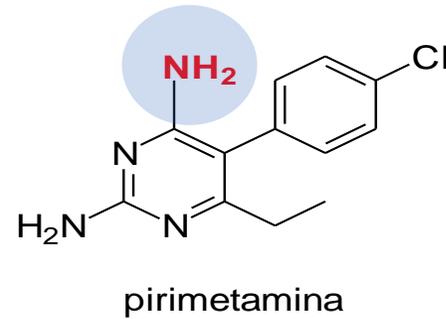
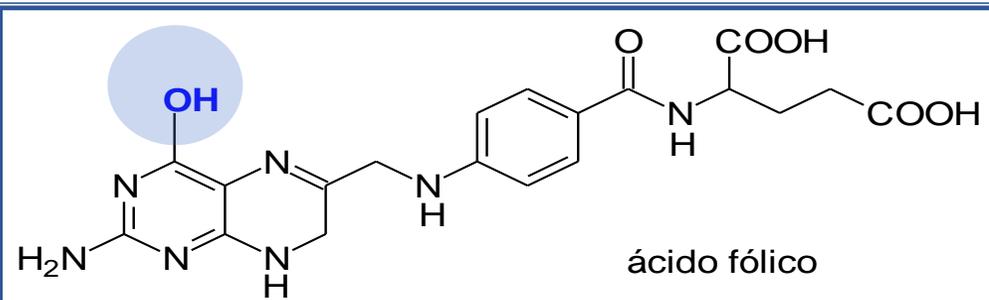


PABA



ESTRUTURA GERAL
DAS SULFAS

ANTAGONISMO METABÓLICO NÃO-CLÁSSICO



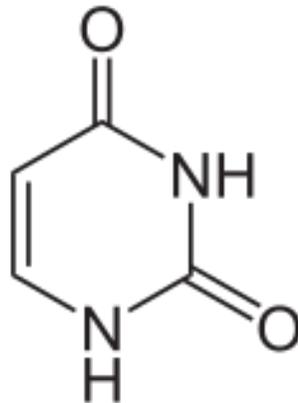


Monovalentes → H por F →
antivirais e antitumorais

ANTIMETABÓLITOS

FÁRMACOS - SEMELHANÇA ESTRUTURAL COM METABÓLITOS
ESSENCIAIS CELULARES

Substituição – inibe o processo celular

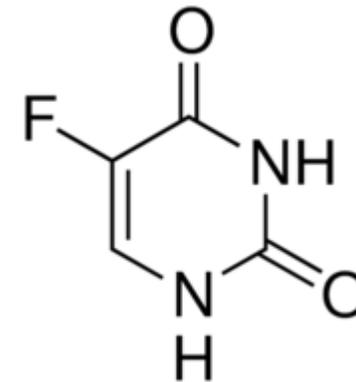


uracila

Base nitrogenada do DNA



Morte celular



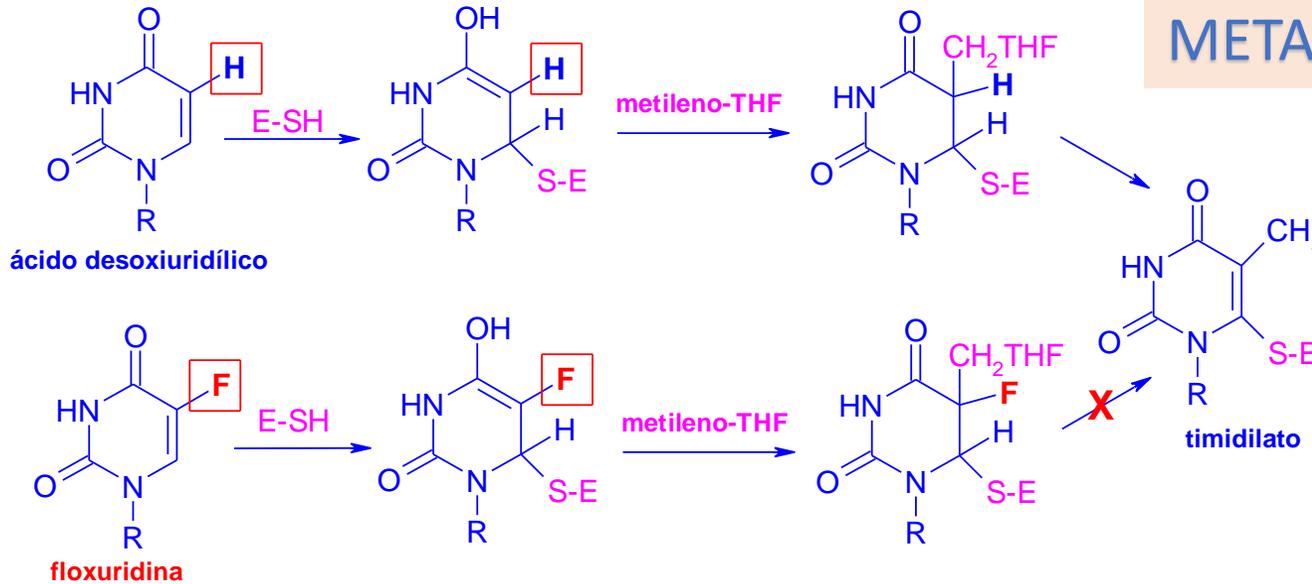
fluoruracila

Antineoplásico

APLICAÇÃO DO BIOISOSTERISMO

○ **F e H RÁIOS DE VAN DER WAALS ; 1,35 e 1,2 Å°**

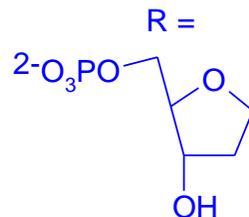
ANTAGONISMO METABÓLICO CLÁSSICO



ANTINEOPLÁSICO - ANTIMETABÓLITO (ANTAGONISTA METABÓLICO)

E-SH **timidilato sintase**

metileno-THF **ácido 5,10-metilenotetraidrofólico**

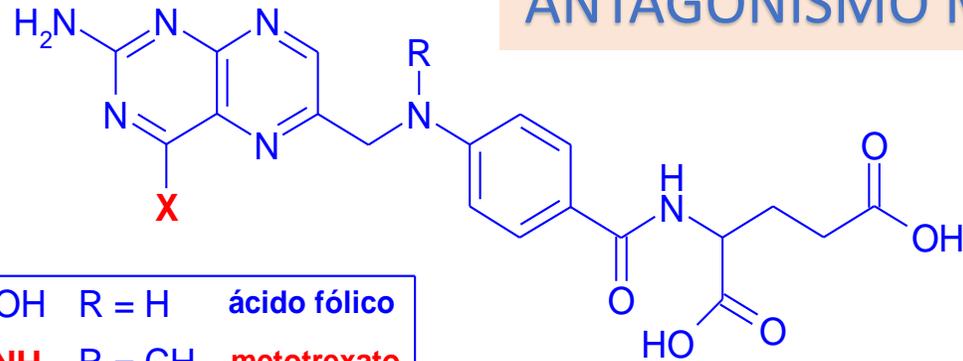




APLICAÇÃO DO BIOISOSTERISMO

ANTAGONISMO METABÓLICO CLÁSSICO

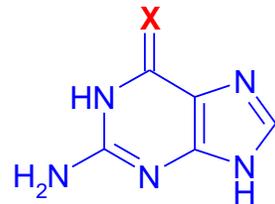
NH₂ e OH



X = OH R = H ácido fólico
X = NH₂ R = CH₃ metotrexato

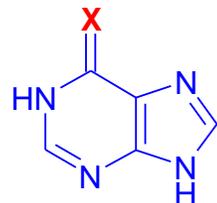
ANTINEOPLÁSICO - ANTIMETABÓLITO (ANTAGONISTA METABÓLICO)

OH e SH



X = O guanina

X = S tioguanina ANTIMETABÓLICO ANTINEOPLÁSICO



X = O hipoxantina

X = S mercaptopurina ANTIMETABÓLICO ANTINEOPLÁSICO



ME-TOO
ME-BETTER



TIPOS DE INOVAÇÃO

RADICAL

INICIAM NOVA CLASSE TERAPÊUTICA

- ✓ TRATAM DOENÇAS NÃO TRATÁVEIS
- ✓ MECANISMO DE AÇÃO INOVADOR
- ✓ EFICÁCIA E TOLERABILIDADE INOVADORAS

INCREMENTAL

ME-TOO

CLASSE TERAPÊUTICA CONHECIDA

NÃO AGREGAM VANTAGENS TERAPÊUTICAS,
MAS EXPANDEM O ACESSO E A CONCORRÊNCIA

INTERMEDIÁRIA

ME-BETTER

CLASSE TERAPÊUTICA CONHECIDA

MELHORAM MOLÉCULAS PIONEIRAS

- ✓ EFICÁCIA, TOLERABILIDADE OU FARMACOCINÉTICA
- ✓ ALGUMAS RADICAIS – MELHORA MUITO IMPORTANTE



FÁRMACOS ME-TOO

Modificação estrutural de fármacos conhecidos



Compostos com mesmo mecanismo



Fármaco *me-too* X Bioisosterismo

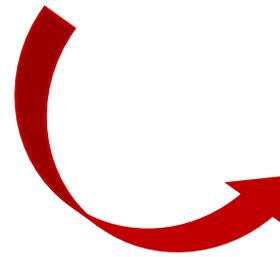
Fármacos similares a um fármaco conhecido

Pequenas diferenças terapêuticas

Redução dos efeitos adversos e melhora da ação



**Disputa entre
indústrias concorrentes**

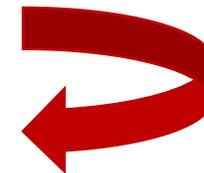


Inovações
incrementais

RETORNO FINANCEIRO

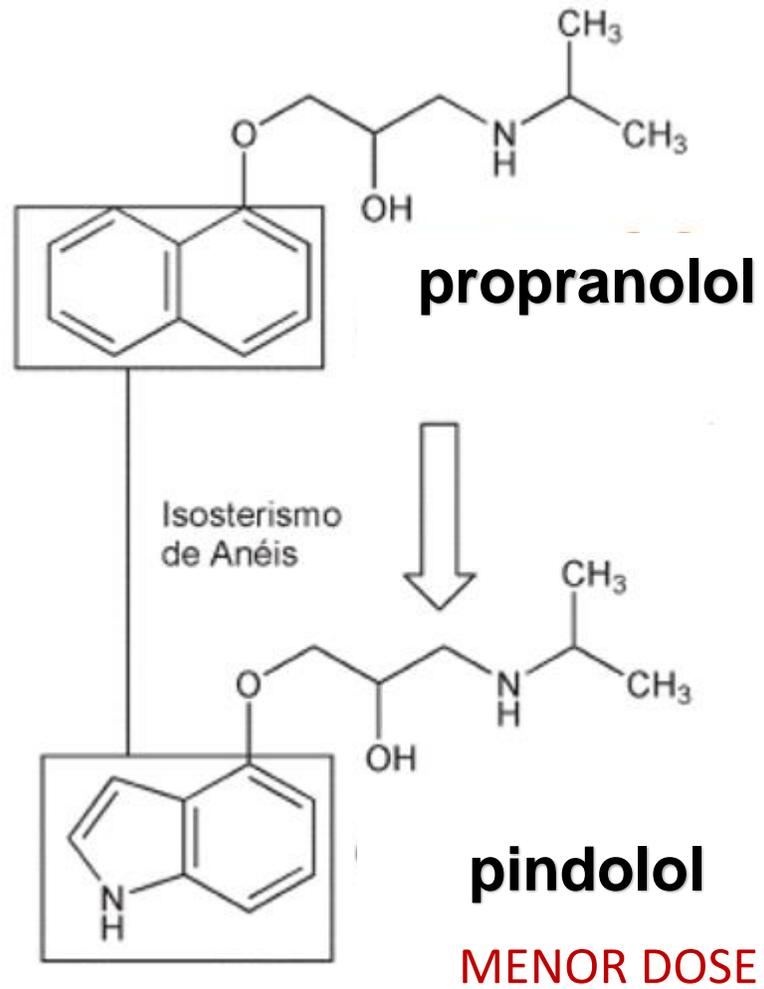


**Tática de sucesso das
indústrias farmacêuticas**



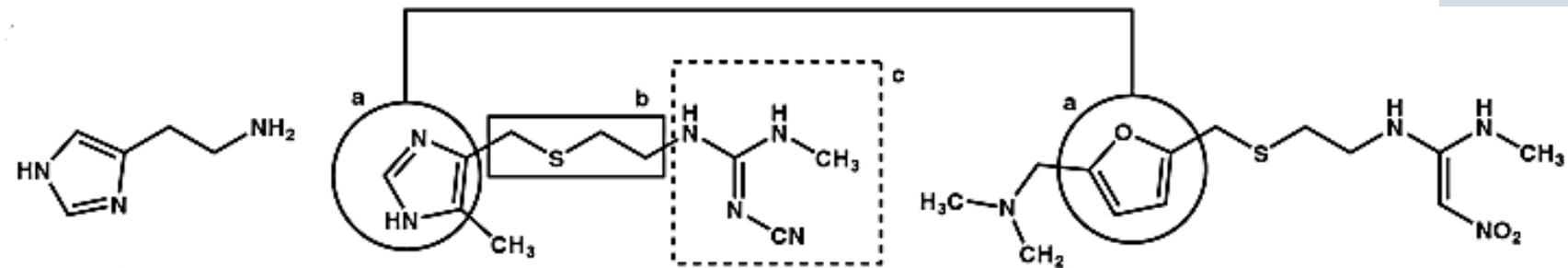
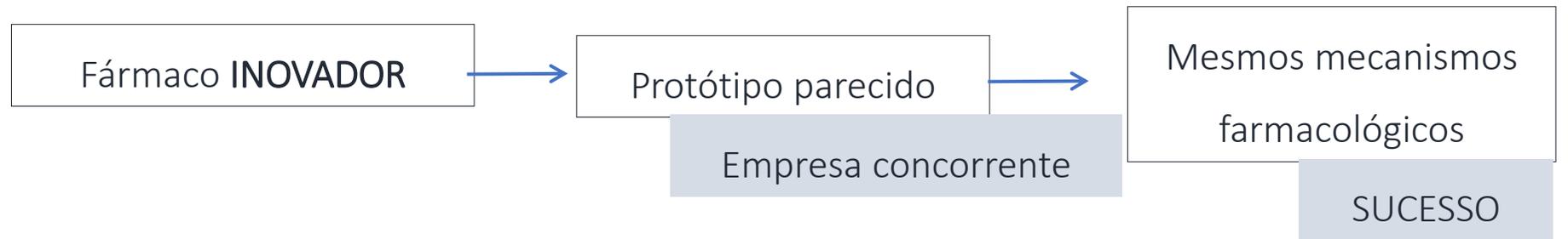


BIOISOSTERISMO → *ME-TOO*





APLICAÇÃO DO BIOISOSTERISMO “Me-too”



histamina

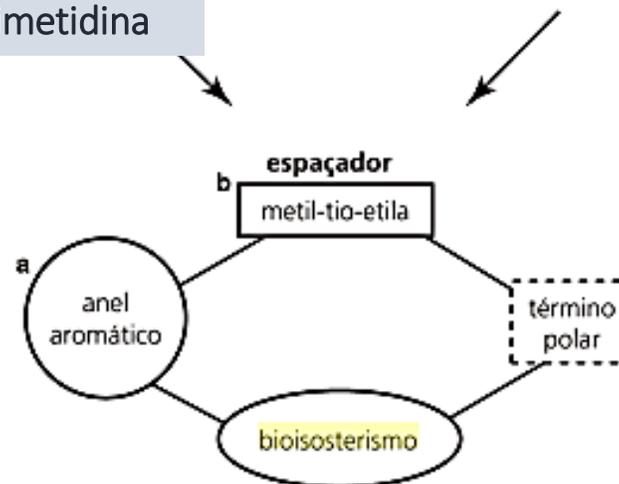
1976

cimetidina

ranitidina

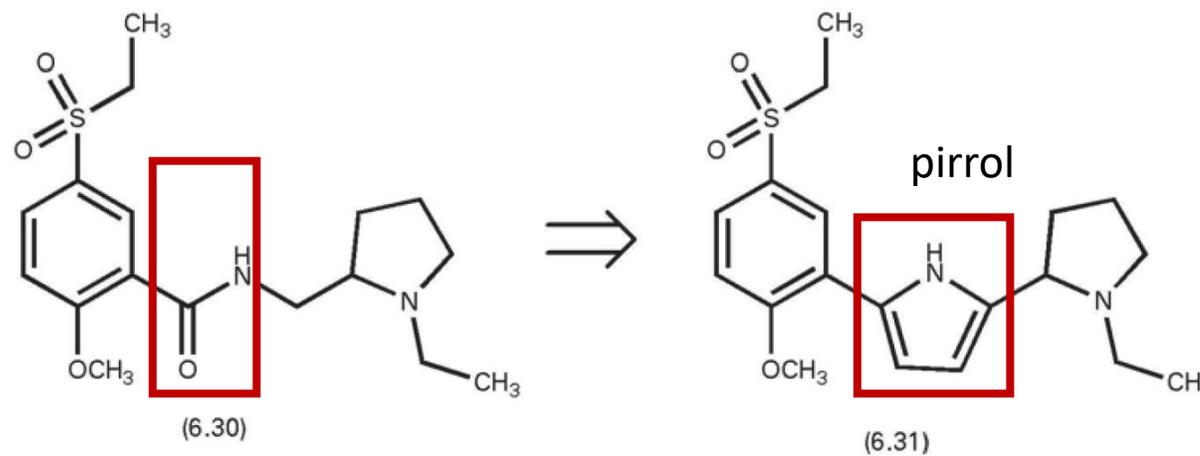
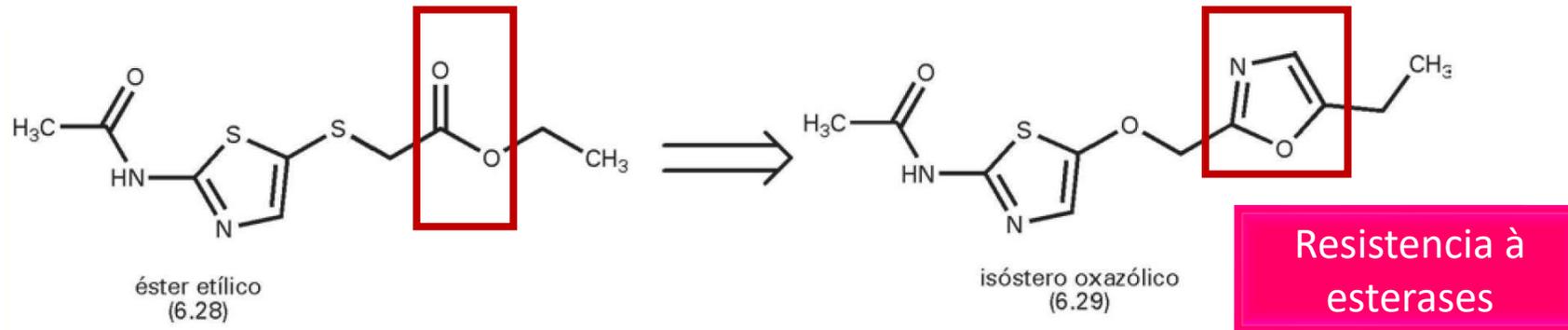
1981

- Úlcera péptica
- Antagonista H2



- Glaxo: primeiro lugar no ranking
- 2 BILHÕES de dólares
- 2012: segundo lugar no ranking mundial

BIOISÓSTEROS FUNCIONAIS DE ÉSTERES E AMIDAS



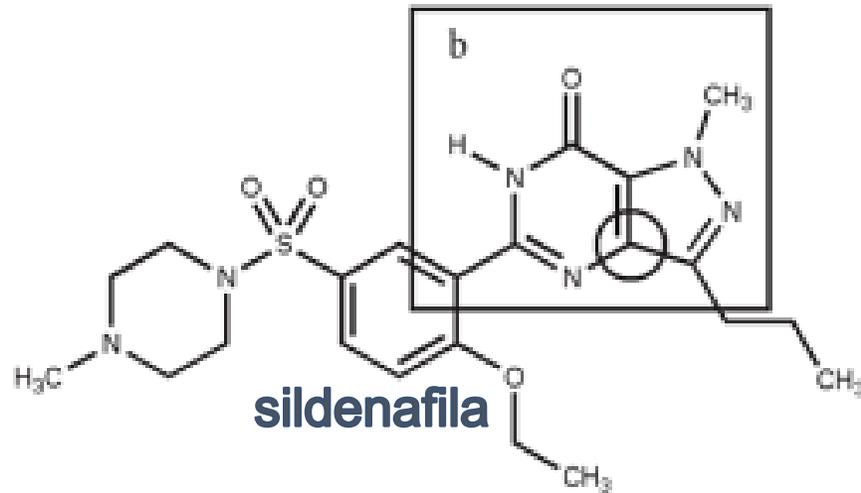


BIOISOSTERISMO → ME-BETTER

Disfunção erétil

Pfizer

Carbono sp^2



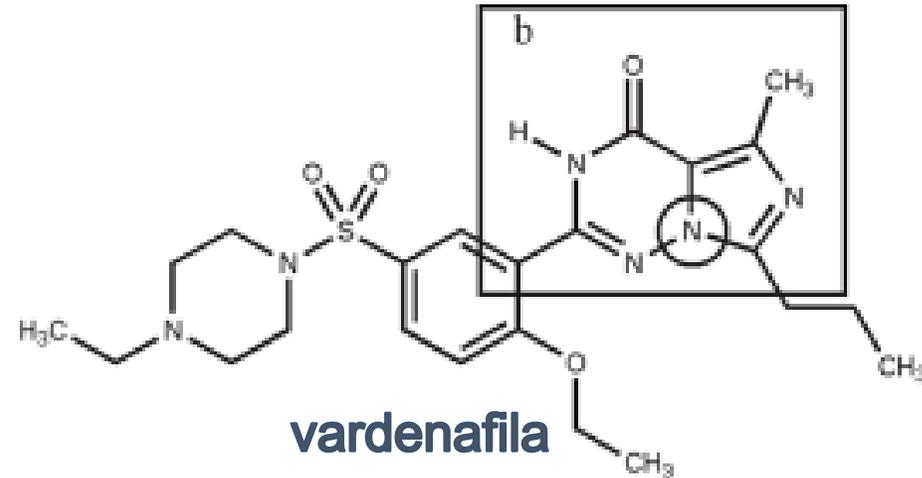
INOVAÇÃO RADICAL



**Inibidor da fosfodiesterase 5
(PDE-5)**

Bayer

Nitrogênio como ponte sistema heterocíclico

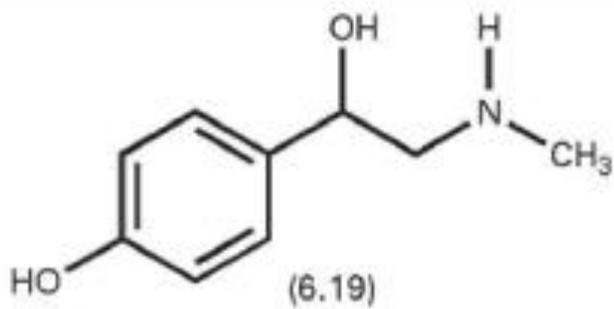


INOVAÇÃO INCREMENTAL



**Maior seletividade (PDE-5)
<efeitos adversos**

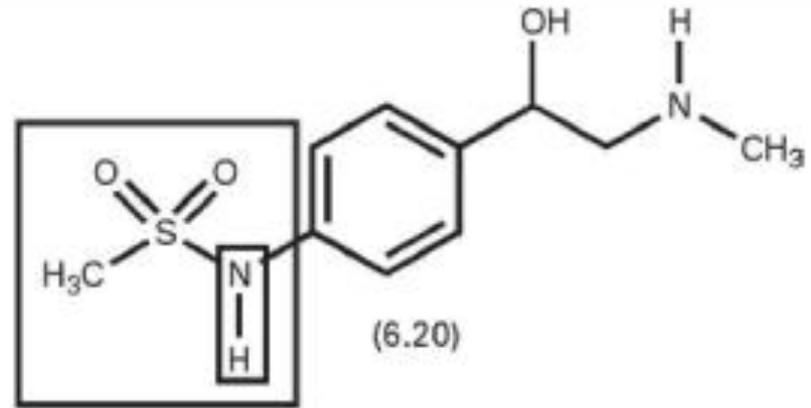
BIOISOSTERISMO



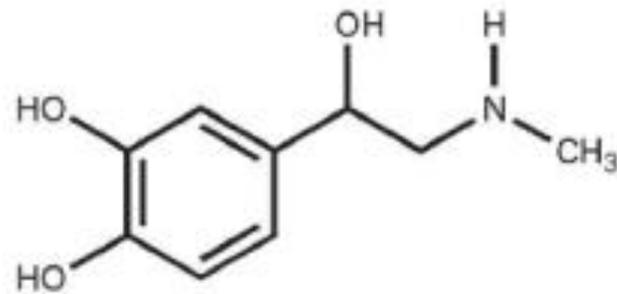
pKa 9,1

*Bioisótero não-clássico:
grupos funcionais*

X



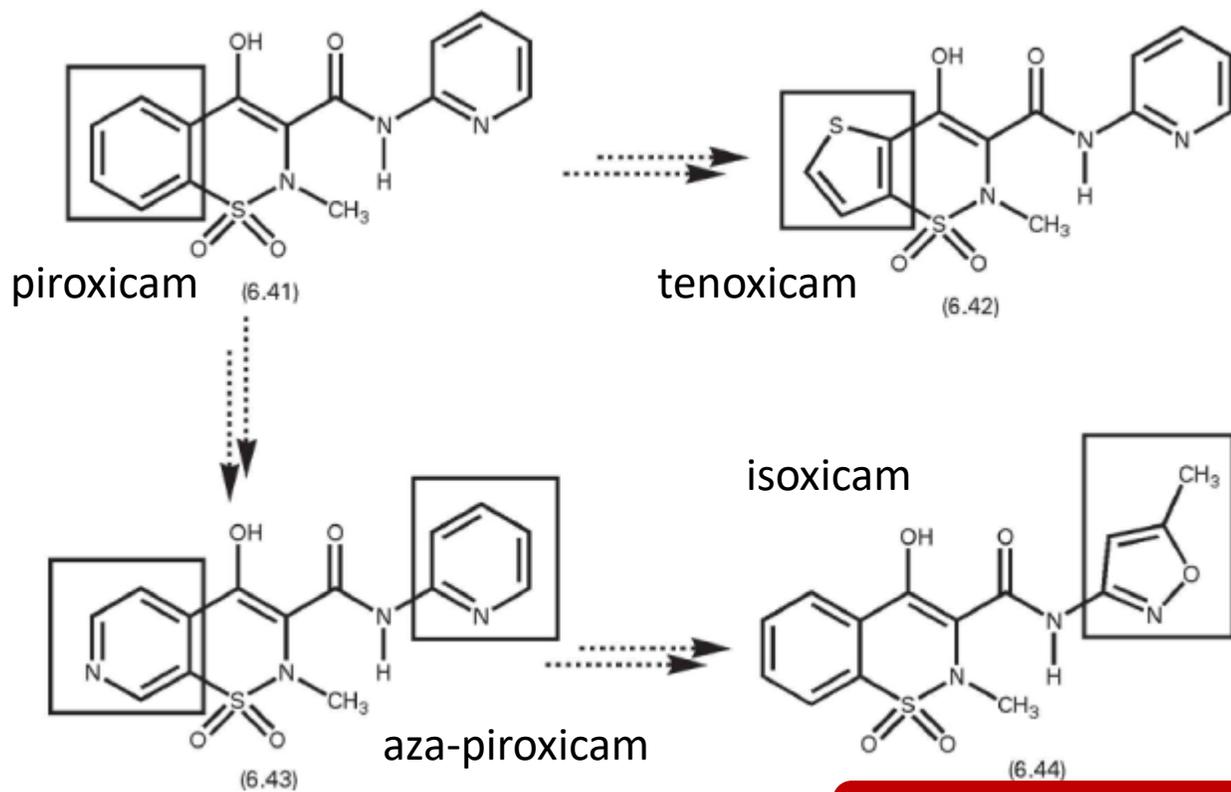
pKa 9,6



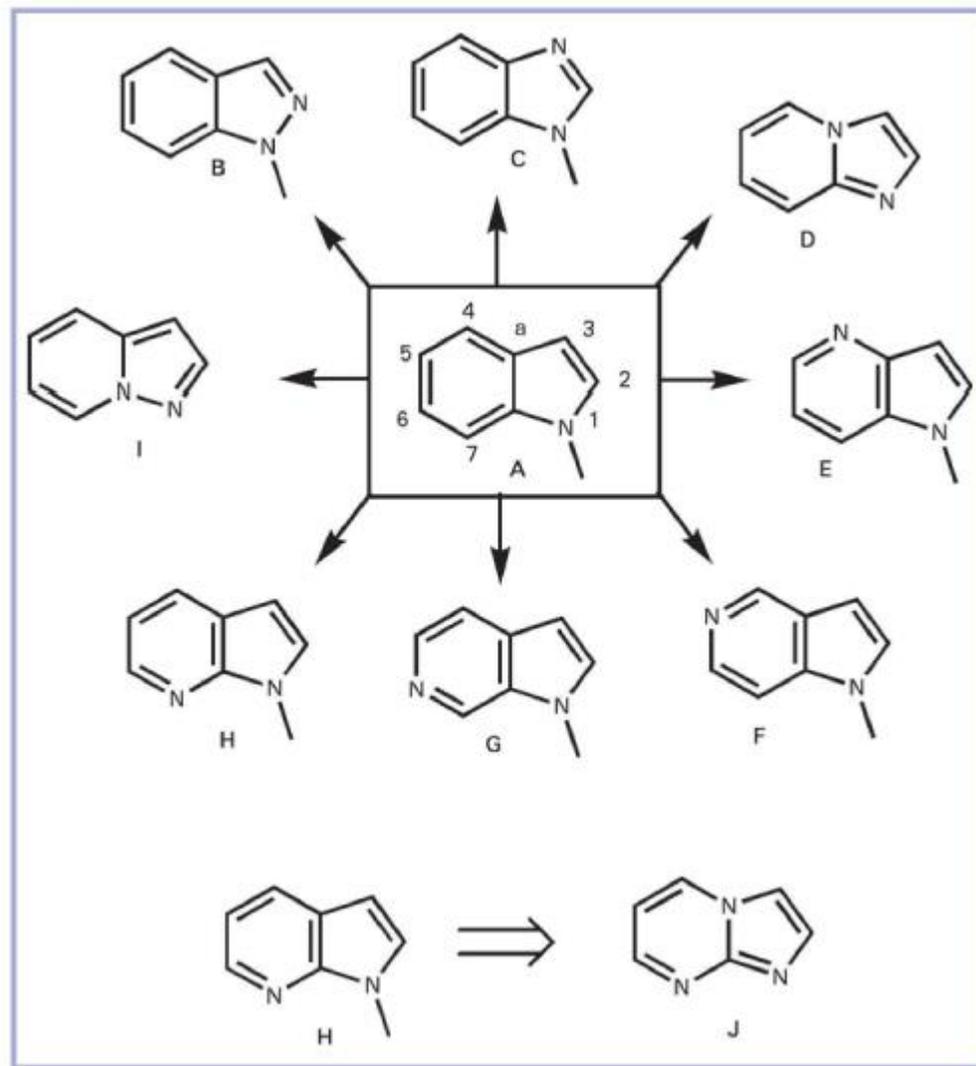
adrenalina
(6.21)

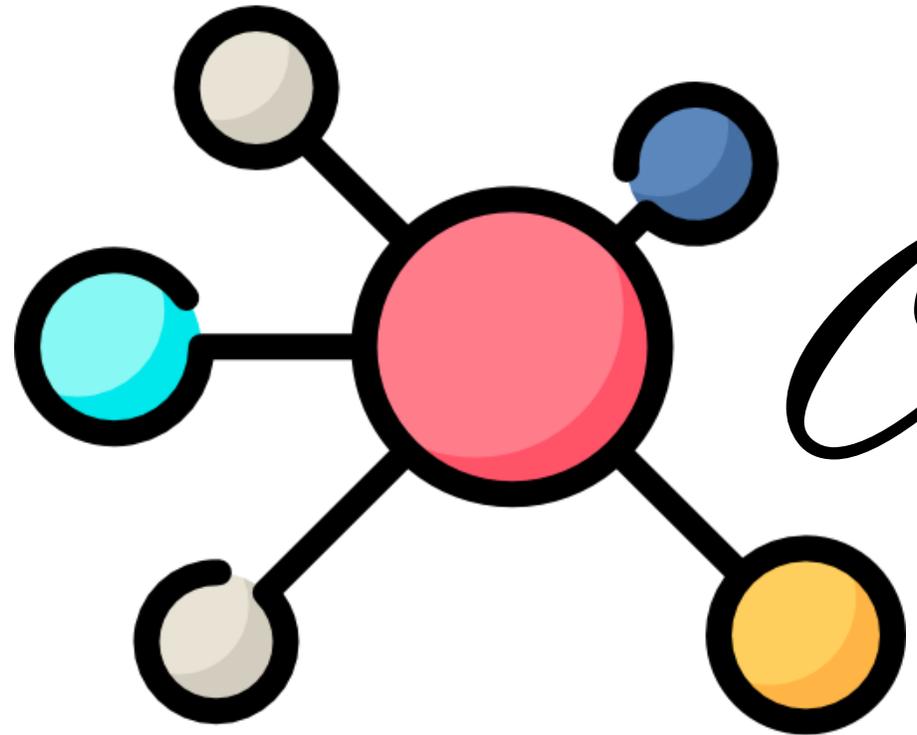
BIOISOSTERISMO DE ANÉIS

Mesmas propriedades farmacológicas



Retirado → RA





Grigado!