

Estratégias de planejamento:
Bioisosterismo

Bioisosterismo



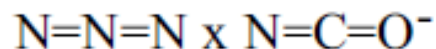
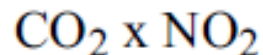
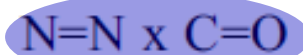
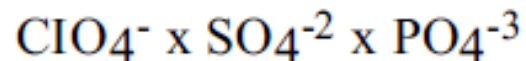
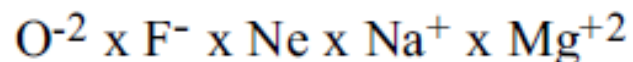
Estratégia utilizada na modificação estrutural de moléculas com atividade biológica:



Isosterismo

Langmuir – 1919

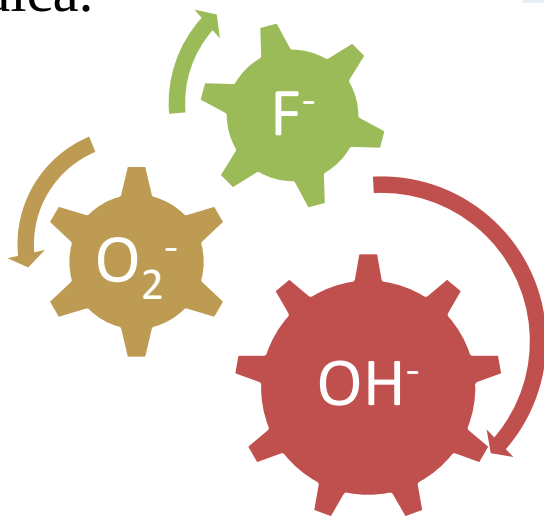
Isosterismo: resumindo “...substituição de um átomo ou grupo de átomo por outros similares eletrônica e estericamente...”



1925 – Grimm: Regra do Hidreto

A adição de um hidreto a um átomo fornece um pseudo-átomo com as mesmas propriedades físicas daqueles presentes na coluna imediatamente posterior da Tabela Periódica.

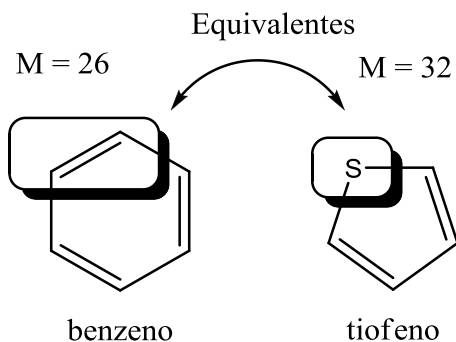
Número de elétrons					
6	7	8	9	10	11
C	N	-O-	-F	Ne	Na ⁺
	CH	-NH-	-OH	FH	NeH
		-CH ₂ -	-NH ₂	OH ₂	FH ₂
			-CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				CH ₄	NH ₄ ⁺



Isosterismo

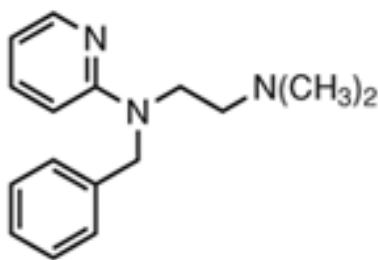
Erlenmeyer – expansão do conceito (1932)

- São isósteros:
 - Elementos de uma mesma coluna da tabela periódica
 - Pseudo-átomos (Cl e CN, por exemplo)
 - Anéis equivalentes

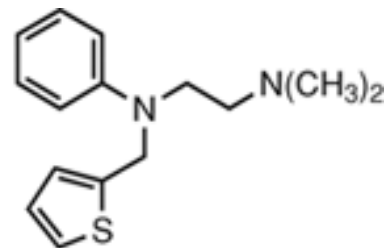


Conceitos atuais

- Isósteros:
 - Volume e formas similares
 - Ponto de ebulição, densidade, viscosidade e condutividade térmica similares
 - Distintas: momento dipolar, polaridade, polarizabilidade, tamanho



Tripelennamine



Methaphenilene

Bioisosterismo x Isosterismo

Os conceitos estão relacionados, mas não são a mesma coisa.

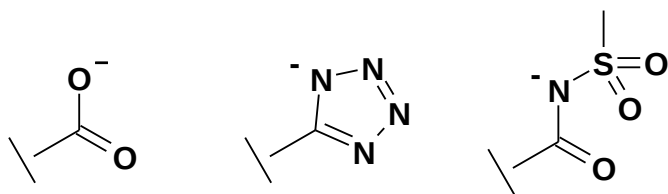
Isósteros

Elemento ou grupamento com configurações estéreas e eletrônicas semelhantes. Possuem, em geral, volume molecular, número de átomos ou disposição eletrônica semelhantes.

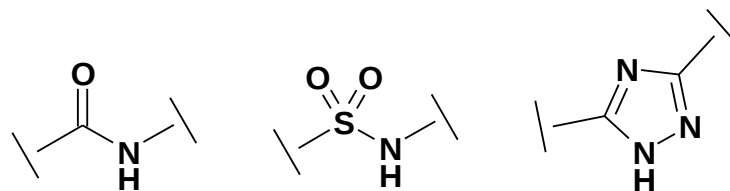
Bioisósteros

Bioisósteros são substituintes ou grupos que possuem similaridades químicas ou físico-químicas...

...E apresentam propriedades biológicas similares.



Carboxylic acid & bioisosteres



amide & bioisosteres

OBJETIVOS DO USO DO BIOISOSTERISMO:

- Aumento de potência
- Aumento de seletividade
- Alteração de propriedades físico-químicas
- Otimização de protótipos e obtenção de candidatos a fármacos
- Redução ou redirecionamento do metabolismo
- Eliminação ou modificação de grupos toxicofóricos
- Patente

Bioisosterismo

Classificação (1970):

Bioisosterismo Clássico: Atende as exigências preconizadas pelas definições de Grimm e Erlenmeyer.

Monovalentes

F, H, OH, NH, CH₃
SH, OH, Cl, Br,
CF₃

Bivalentes

C=S, -C=O, -C=NH, -C=C-

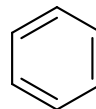
Trivalentes

CH=, -N=, -P=,

Tetravalentes

NR₄⁺, CR₄, PR₄⁺

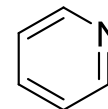
Equivalência de anéis



benzeno



tiofeno



piridina



furano

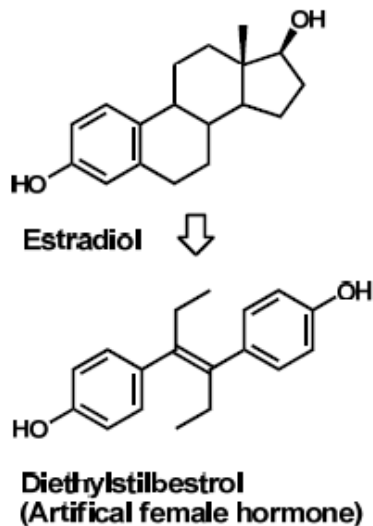
Bioisosterismo

Classificação:

Bioisosterismo Não-Clássico: Número de átomos diferentes e exibem propriedades estéreas e eletrônicas diferentes:

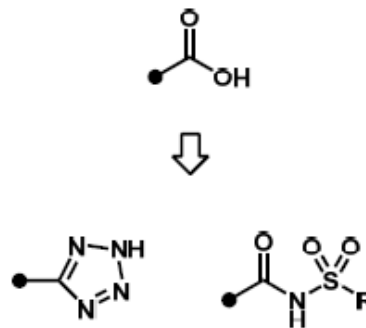
- 1. Cíclico e não-cíclico
- 2. Interconvertíveis

1) Cyclic and noncyclic isostere



2) Exchangeable group

ex.) Carboxylic acid isosteres

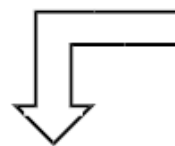


Bioisósteros

Substituição isostérica ideal:

Não altera significativamente a interação do fármaco com seu alvo terapêutico.

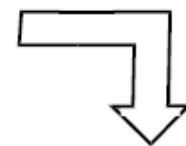
Bioisosterism



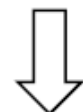
Classic



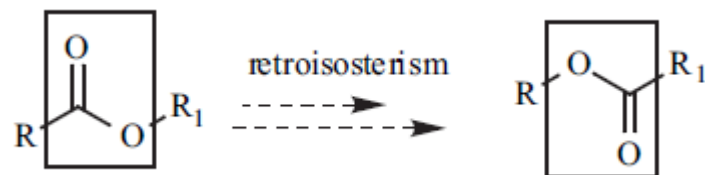
- Mono, Di, Tri, Tetravalent atoms or groups
- Ring Equivalents



Non-Classical



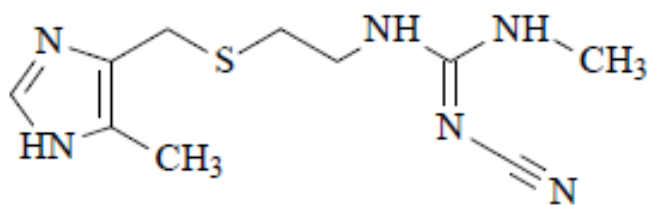
- Functional Groups
- Non-Cyclic or Cyclic
- Retroisosterism



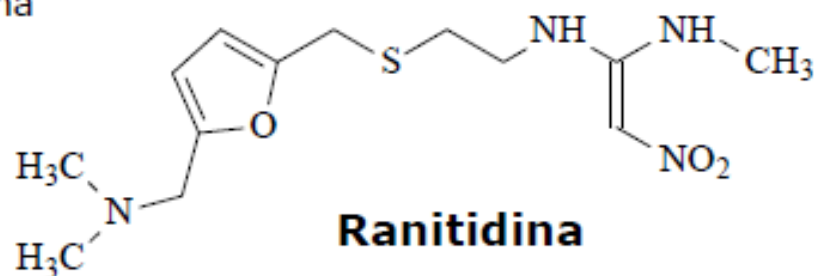
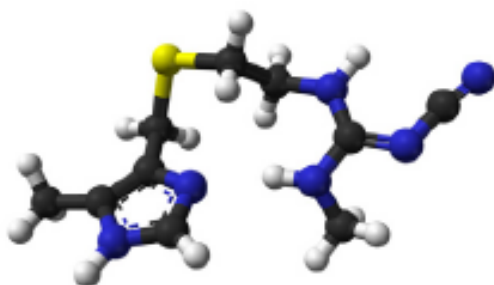


Estratégia de sucesso: Bioisosterismo

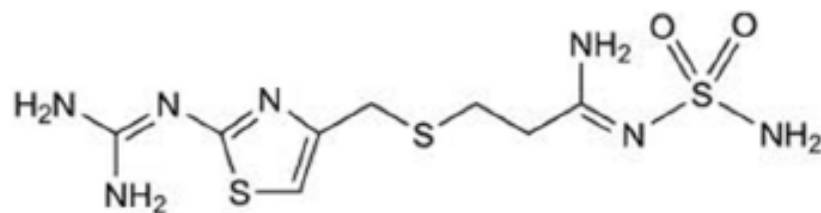
Estratégia: modificação molecular e bioisosterismo clássico de anéis: ranitidina (Zantac), famotidina (Pepcid), entre outros.



Cimetidina



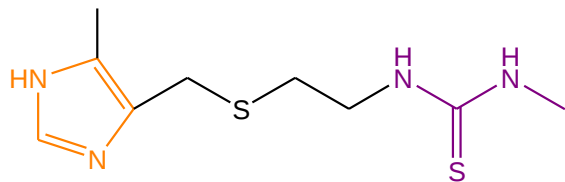
Ranitidina



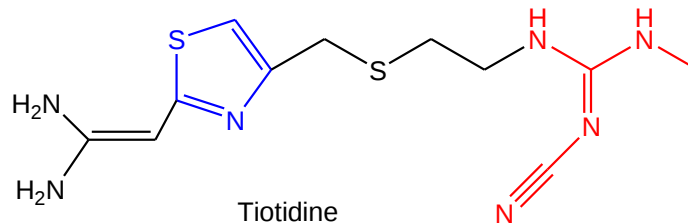
Famotidina

Antagonistas do receptor H2

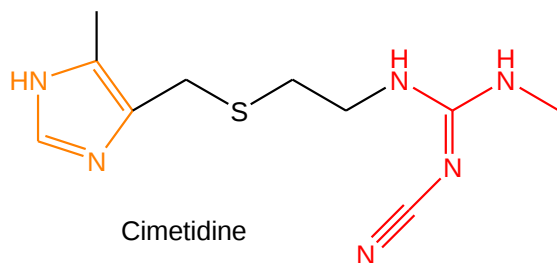
Estratégia de sucesso: Bioisosterismo



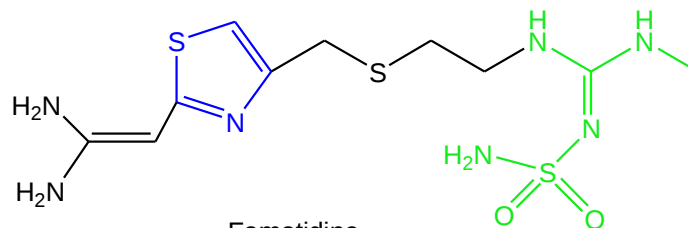
Metiamide



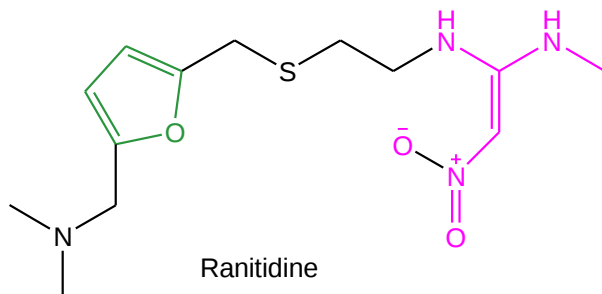
Tiotidine



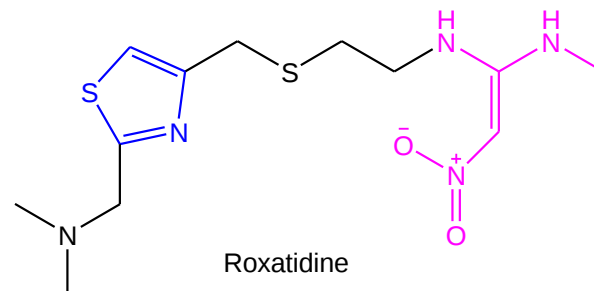
Cimetidine



Famotidine



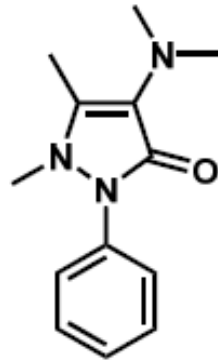
Ranitidine



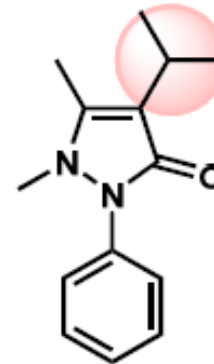
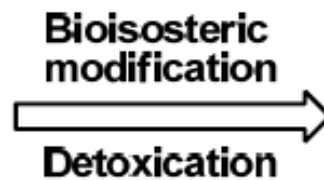
Roxatidine

Bioisosterismo Clássico

Exemplo



Aminopyrine



Propylphenazone

Aminopyrine

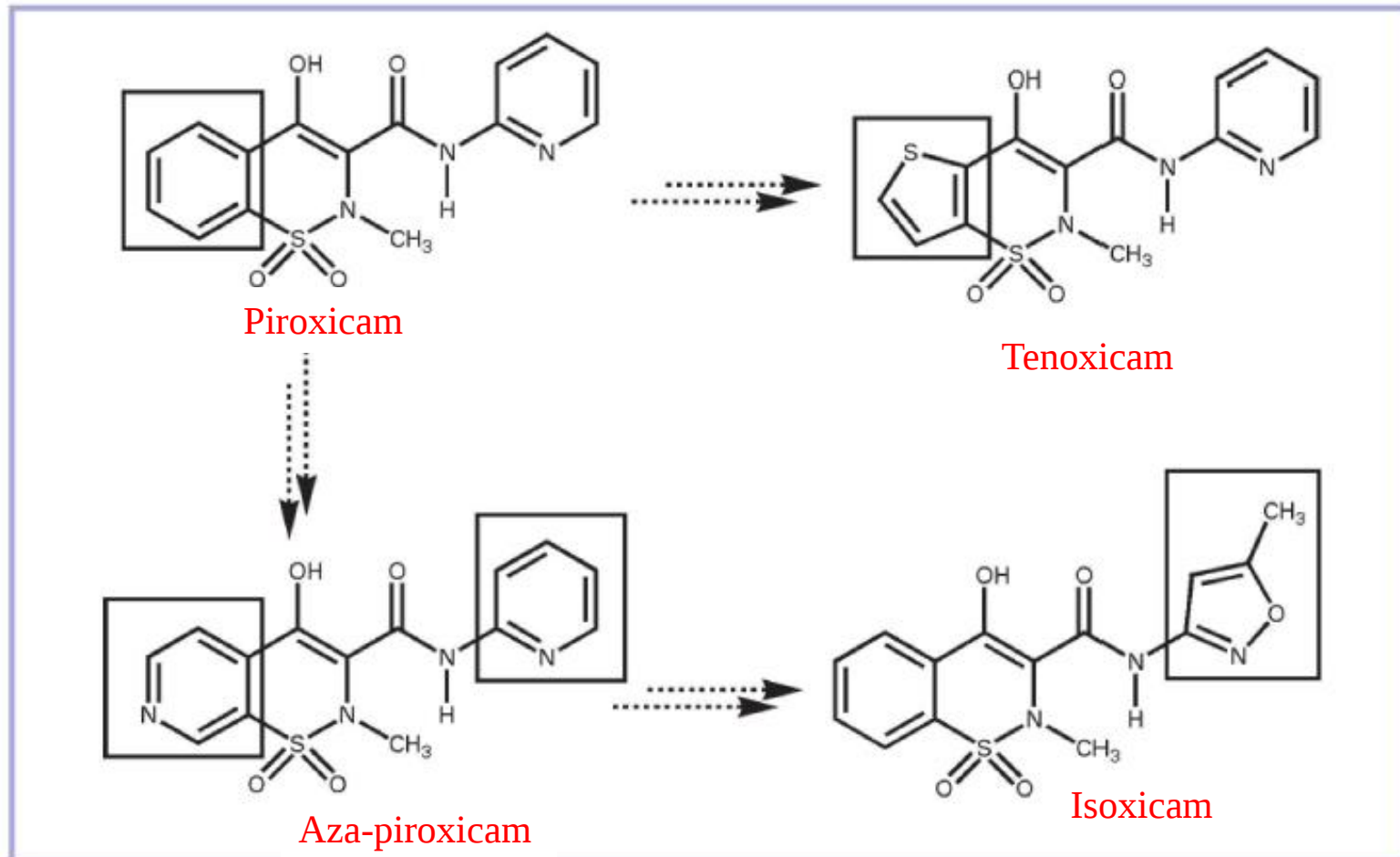
Comercializado como analgésico e antiinflamatório em 1896.
Em 1922, aminopirina foi classificada como carcinogênica.

Propylphenazone

Desenvolvido pela Roche em 1951.

A **modificação bioisostérica** do grupo dimetilamino aboliu seu efeito carcinogênico.

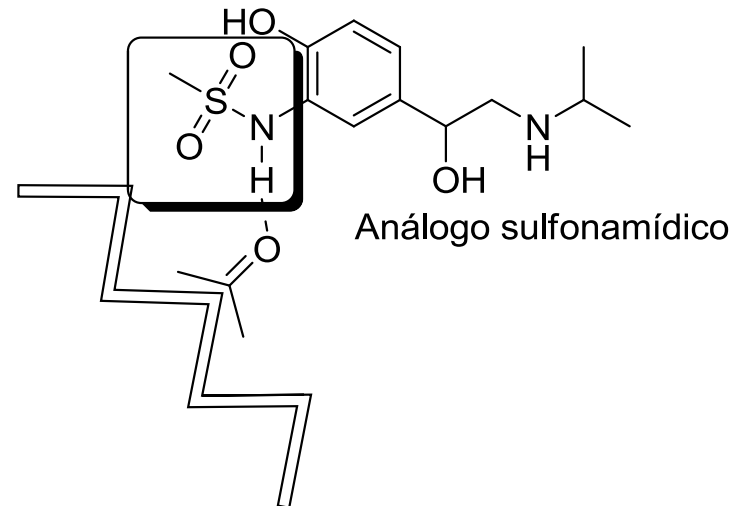
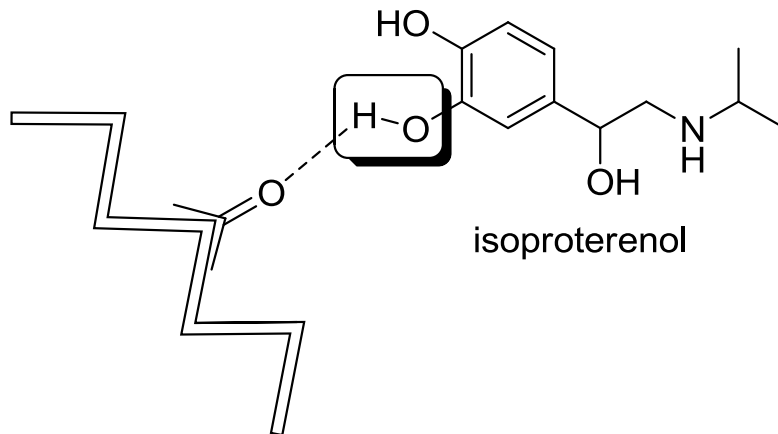
Bioisosterismo Clássico



Inibidores da enzima Cicloxigenase

Bioisosterismo Não-Clássico

- Neste exemplo:
 - Fatores estéricos *versus* acidez e ligação de hidrogênio
 - Não atendem as regras de Grim e Erlenmeyer – mantém atividade biológica similar



Agonista dos receptores β_2 -adrenérgicos

Bioisosterismo Não-Clássico

Estabilidade

pKa

LogP



GABA



Agente anticonvulsivante

Patani,, G.A.; LaVoie, E.J., Chem. Rev., 1996, 96, 3147-3176.