Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFRJ

XXVI ESCOLA DE VERÃO EM QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL

CCS, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ
27-31 de janeiro de 2020

Química Medicinal

Curso 3

Bioisosterismo

XXVI Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal
Professor Eliezer Barreiro
https://www.evqfm-ufrj.org/

Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos
Programa de Pesquisas em Desenvolvimento de Fármacos – ICB/UFRJ

Parte 1

inct Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos
www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
www.lassbio.icb.ufrj.br

PPDF PROGRAMA DE PESQUISA EM DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

Bioisosterismo

Neste **curso-curto** (5h), tratar-se-á da estratégia do **bioisosterismo** para desenhar novos análogos de pequenas moléculas, candidatos a novos fármacos não-proteicos (nem biotecnológicos).

Este curso

"pequenas moléculas, grandes curas"

Química Medicinal

Curso 3: Bioisosterismo

Professor Dr Eliezer J. Barreiro
ICB - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Bibliografia:

EJ Barreiro, LM Lima, Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design, *Current Medicinal Chemistry*, **2005**, *12*, 23-49.

DOI : 10.2174/0929867053363540

EJ Barreiro, CAM Fraga, Bioisosterismo como estratégia de planejamento, desenho, modificação molecular e otimização de ligantes e compostos-protótipos, em "Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos", 3ª Edição, Capítulo 8, pp. 347-405, ArtMed, Porto Alegre, 2015. [ISBN 978-85-8271-118-7].

LM Lima & EJ Barreiro, Beyond Bioisosterism: New Concepts in Drug Discovery, em Comprehensive Medicinal Chemistry, S Chackalamannil, D Rotella, S Ward, Editores, 3rd Edition, Vol. 1, pp 186, Elsevier, 2017.

http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.12290-5


A Química
Medicinal
é simplesmente
fascinante!

Bioisosterismo

Um *bioisóstero* é um composto resultante da troca *isostérica* de simples átomos ou subunidades estruturais, por outros átomos ou subunidades estruturais, similares em distribuições eletrônicas, volumes moleculares ou propriedades fisico-químicas, capazes de apresentarem propriedades *similares ao composto original.**

Adaptado do "Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry"

- *As propriedades biológicas similares referem-se ao reconhecimento pelo mesmo biorreceptor, podendo ser agonista ou antagonista.*

Química Medicinal

Bioisosterismo

Current Medicinal Chemistry, 2005, *12*, 23-49 23

Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design

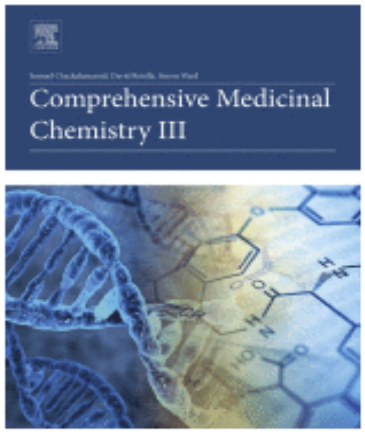
Lídia Moreira Lima and Eliezer J. Barreiro*

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro. CCS, Cidade Universitária, CP 68.006, 21944-190, Rio de Janeiro, R.J., Brazil

675 citações (19/01/2020-PubMed)

DOI

Abstract: This review aim to demonstrate the role of bioisosterism in rational drug design as well as in the



From Lima, L. M., Barreiro, E. J., (2017) Beyond Bioisosterism: New Concepts in Drug Discovery. In: Samuel Chackalamannil, David D. Rotela & Simon E. Ward, (eds) Comprehensive Medicinal Chemistry III Vol.1, pp. 186-210. Oxford: Elsevier

http://dx.doi.org/1016/8978-0-12-409547-2-12290-5

ISBN: 97801280332008

CAPÍTULO 8

Isóstero, *scaffold, etc...*

BIOISOSTERISMO COMO ESTRATÉGIA DE PLANEJAMENTO, DESENHO, MODIFICAÇÃO MOLECULAR E OTIMIZAÇÃO DE LIGANTES E COMPOSTOS-PROTÓTIPOS 347

Química
med
Medicinal
chem

Abordagem fisiológica
Análogo-ativo (LBDD)
Alvo-*drived* (SBDD)
} Estratégias DD

Ideia → Química Medicinal → Pesquisa Translacional → Pílula

ADME precoce

Moléculas originais → Quimiotecas

Inovação → IP

Original MoA

Toxicidade

Fase Pré-clínica → Fase 1

Go / No-Go

Luck & Hard-work!

Estratégias DD
- Bioensaios: *hit*, ligante
- Estudos In sílico (CALD);
- Protocolos farmacológicos;
- Propriedades PK.
  - Estudos de estabilidade

Ensaios celulares: *h*ERG

Composto protótipo

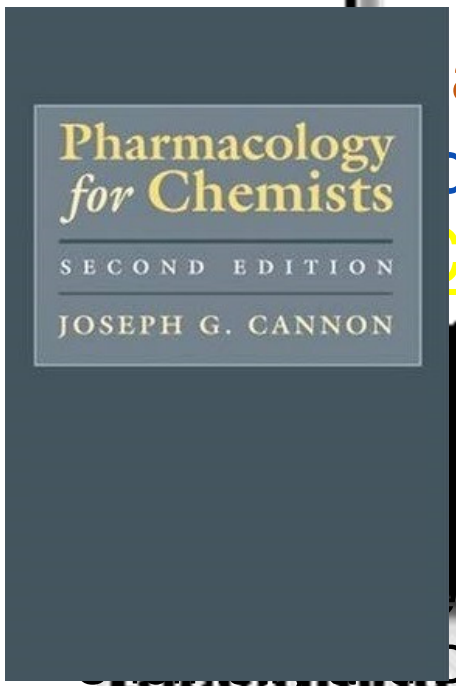
Pesquisa & Desenvolvimento

J. L. Neumeyer, A Tribute to Joseph G. Cannon,
J. Med. Chem. **2012**, *55*, 1423

John L. Neumeyer
(1935 -)

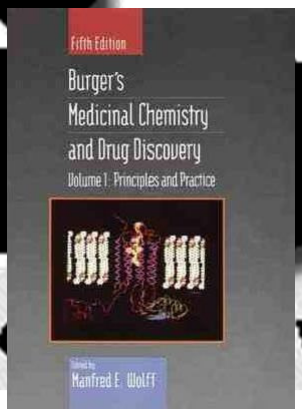
Joseph G. Cannon
(1926–2011)
Professor of Medicinal Chemistry
University of Iowa

Química Medicinal



absolute rules for designing new drugs...
dge, *imagination*, and intuition of the
Chemist are the most important factor of

J. G. Cannon *

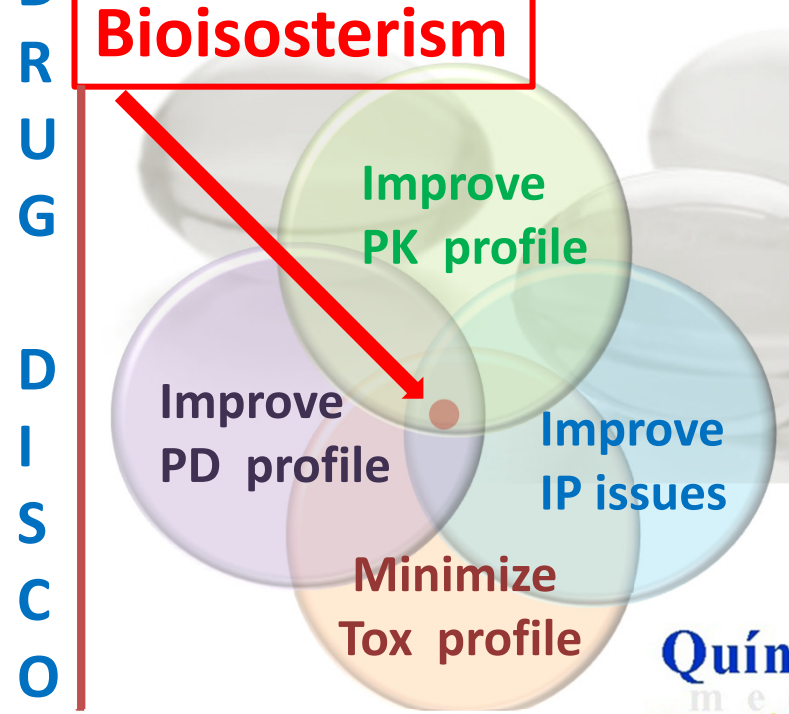


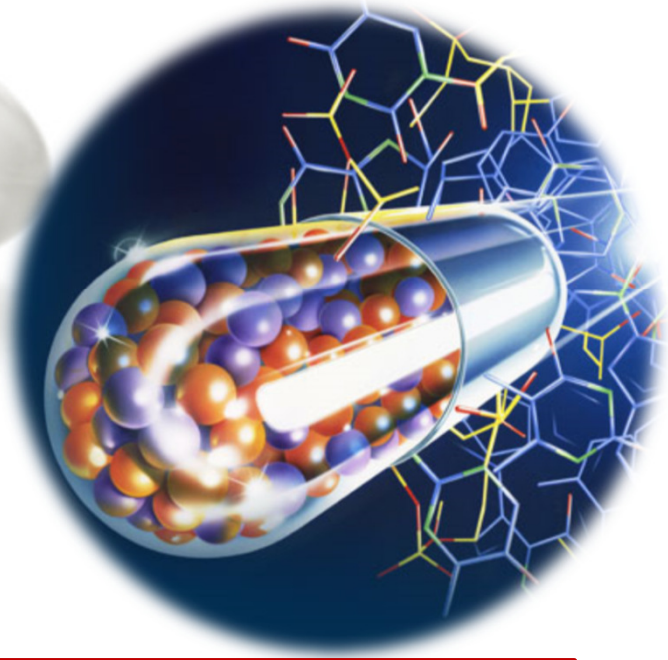
esign, Chapter 19, Burger's Medicinal
Drug Discovery, 5th Ed., Vol 1: Principles
and Practice, ME Wolf Editor, Wiley, 1995, pp. 783-802.

https://www.ibiology.org/archive/introduction-drug-discovery-process/

DRUG DISCO

Bioisosterism

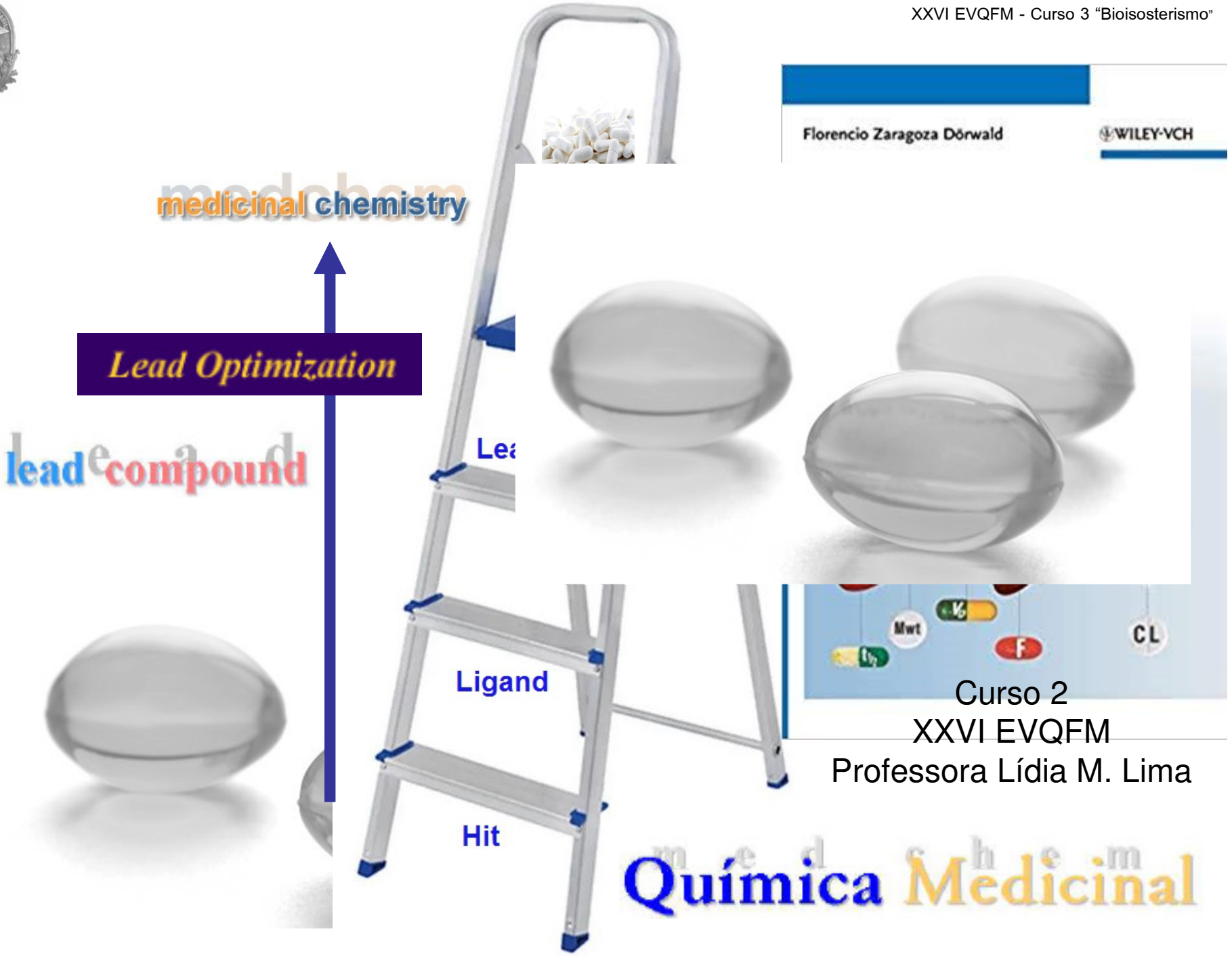




Química
med
Medicinal
chem

New Drug Candidate

- move side effects & toxicity
- nprove ADME (PK)
- nprove selectivity/potency/activity
- D)
- nthesize easier compounds
- oid patent constraints
- nhance the chemical space


medicinal chemistry
Lead Optimization
lead compound
Florencio Zaragoza Dörwald
WILEY-VCH
Lea
Ligand
Hit
Mwt
CL
Curso 2
XXVI EVQFM
Professora Lídia M. Lima
Química Medicinal

Universidade Federal do Rio de Janeiro

UFRJ

XXVI ESCOLA DE VERÃO EM QUÍMICA FARMACÊUTICA MEDICINAL

Química Medicinal

CCS, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ
27-31 de janeiro de 2020

Curso 3

Bioisosterismo

XXVI Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal
Professor Eliezer Barreiro
https://www.evqfm-ufrj.org/

Eliezer J. Barreiro

Professor Titular

Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fármacos e Medicamentos
Programa de Pesquisas em Desenvolvimento de Fármacos – ICB/UFRJ

Parte 2

inct Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Fármacos e Medicamentos
www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
www.lassbio.icb.ufrj.br

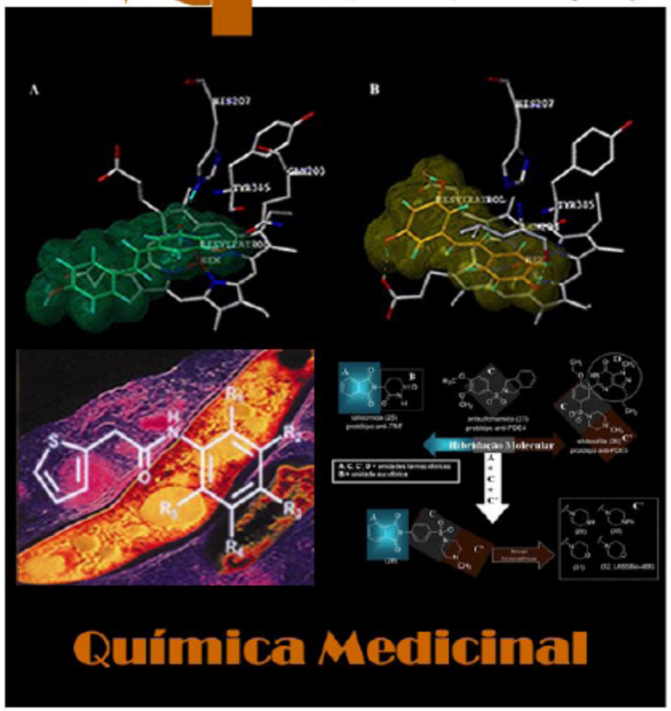
PPDF
PROGRAMA DE PESQUISA EM DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

www.inct-inofar.ccs.ufrj.br

RVq Revista Virtual de Química
www.uff.br/rvq
Volume 1, Número 1, Janeiro-Março 2009

www.uff.br/rvq

Química Medicinal



O medicamento é instrumento essencial à preservação, manutenção e promoção da Saúde. O acesso ao medicamento representa um importante fator de inclusão social que depende da disponibilidade do fármaco – princípio ativo contido no medicamento e que em 85% dos casos é de origem sintética. Neste cenário, a importância do saber-fazer fármacos e medicamentos passa a representar um componente estratégico para o pleno exercício da soberania de nosso País. A universalização do acesso ao medicamento, para o cumprimento do preceito de nossa Carta Magna de 1988, quanto ao direito de todos os brasileiros e brasileiras à Saúde, depende, mais do que possa parecer, deste componente.

1. A inovação em fármacos: O processo de planejamento racional
2. O principal paradigma da química medicinal moderna: A descoberta do composto-protótipo
3. Novos compostos-protótipos descobertos no *Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas* (LASSBio®)

Artigo de Divulgação

LASSBio®

A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo

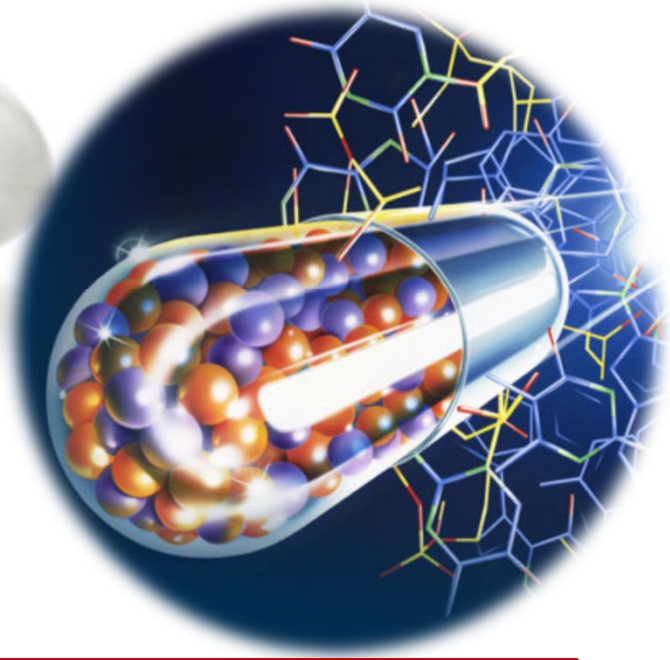
Barreiro, E. J.*

Rev. Virtual Quim., **2009**, 1 (1), 18-26. Data de publicação na Web: 30 de Janeiro de 2009

http://www.uff.br/rvq

DRUG DISCO

Bioisosterism



Química
Medicinal

New Drug Candidate

- move side effects & toxicity
- nprove ADME (PK)
- nprove selectivity/potency/activity
- D)
- nthesize easier compounds
- oid patent constraints
- nhance the chemical space

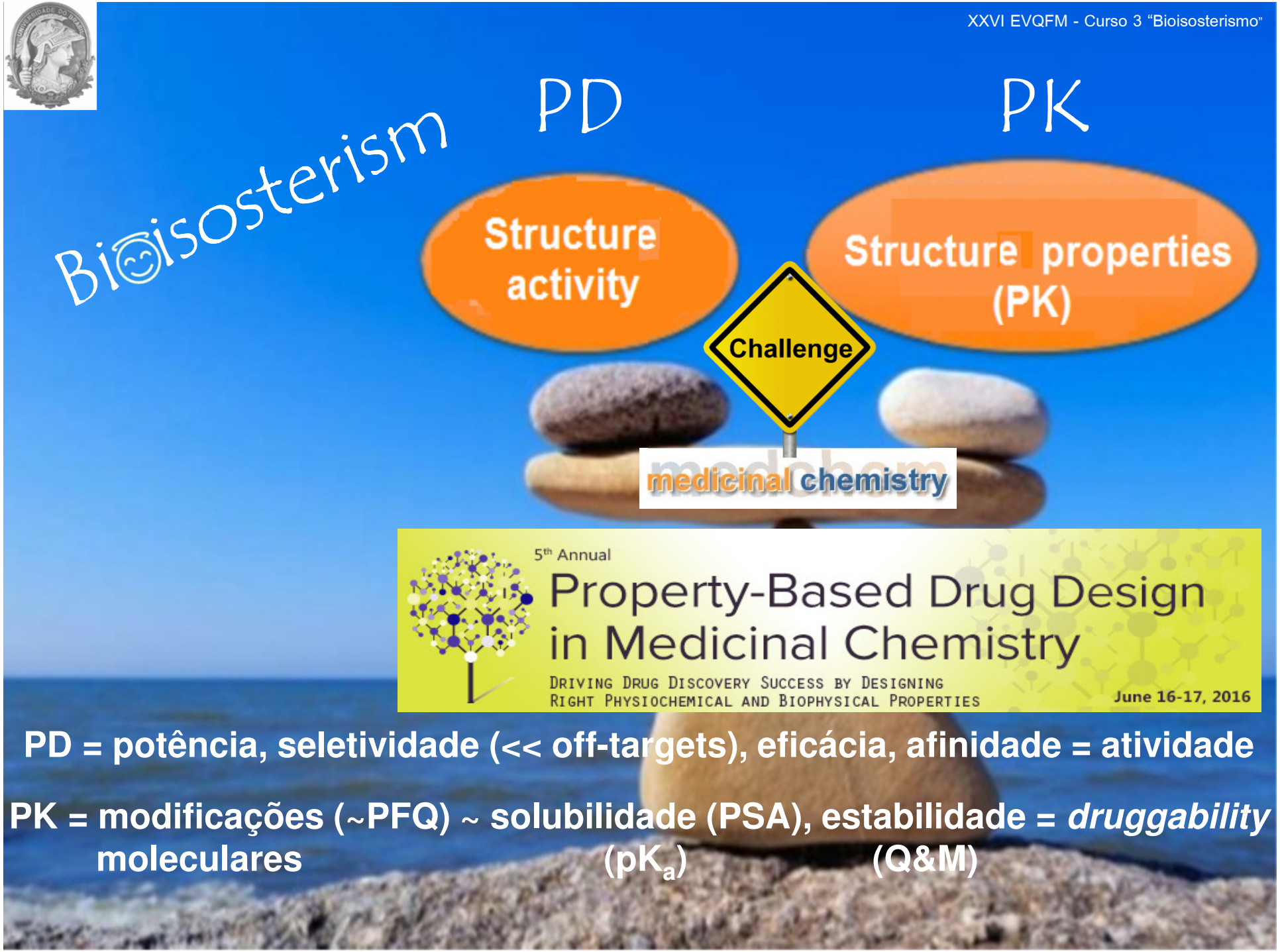
Curso 2
XXVI EVQFM
Professora Lídia M. Lima

Propriedade intelectual

PI (IP)

Bioisosterismo

Bioisosterism

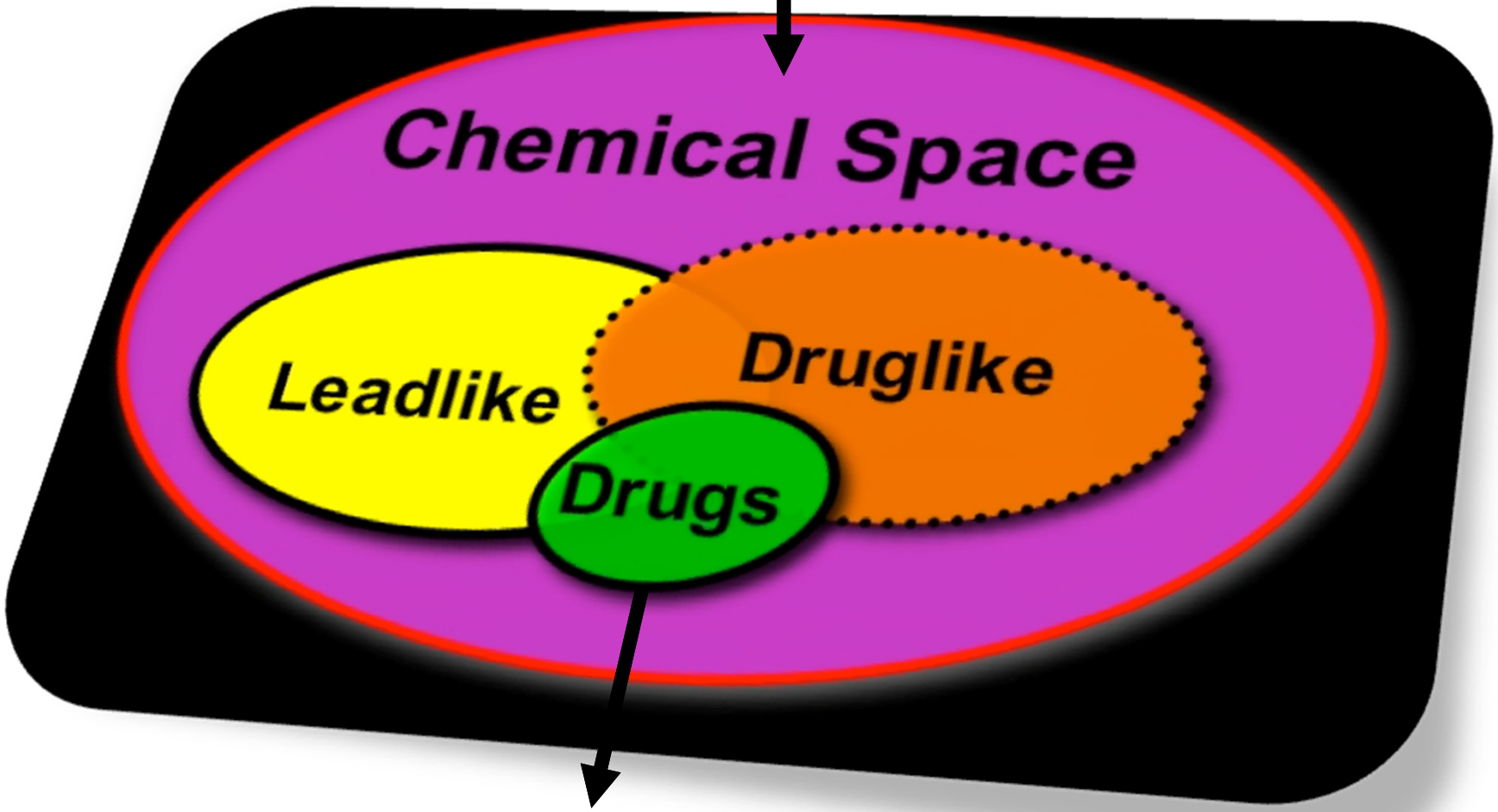


PD = potência, seletividade (<< off-targets), eficácia, afinidade = atividade

PK = modificações moleculares (~PFQ) ~ solubilidade (PSA), estabilidade (pK_a) = *druggability* (Q&M)

Espaço químico.....

Química Medicinal



52% de *scaffold* similaridade

Compostos com C, H, O, N (PM < 500) ~10^{62}


Bioisosterismo:
Definição
& Princípios:

Os elementos da Tabela Periódica

Bioisosterismo

Bioisosterismo

Clássico

Monovalentes	*Divalentes*	*Trivalentes*	*Tetravalentes*
F, OH, NH_2, CH_3, OR	$-CH_2-$	+CH-	=C=
Cl, SH, PH_2, Si_3, SR	-O-	=N-	=Si=
Br	-S-	=P-	$=N^+=$
I	-Se-	=As-	$=P^+=$
	-Te-	=Sb-	$=As^+=$
			$=Sb^+=$

Química Medicinal chem

Não-Clássico

-CO-	-COOH	$-SO_2NH_2$	-H	-CONH-	-COOR-	$-CONH_2$
$-CO_2-$	$-SO_3H$	$-PO(OH)NH_2$	-F	-NHCO-	-ROCO-	$-CSNH_2$
-SO-	Tetrazola					
$-SO_2NR-$	$-SO_2NHR$		-OH		-catecol	
-CON-	-3-hidroxiisoxazola		$-CH_2OH$		-benzimidazol	
-CH(CN)-	-2-hidroxicromano		$-NHCONH_2$			
R-S-R'	=N-		$-NH-CS-NH_2$			$-C_5H_4N$
(R-O-R')						
R-N(CN)-R'	-C(CN)=		$-NH-C(=CHNO_2)-NH_2$			$-C_6H_5$
R-C(CN)(CN)-R'						$-C_4H_4N$
	_halogeneo					C_4H_4S
	$-CF_3$					
	-CN					
	$-N(CN)_2$					
	$-C(CN)_3$					

Bioisosterismo

Química Medicinal

Regra do Hidreto (Grimm -1925)

	Group IVA	Group VA	Group VIA	Group VIIA	Group VIIIA	
number of electron	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^+

Grimm's Hydride Displacement Law

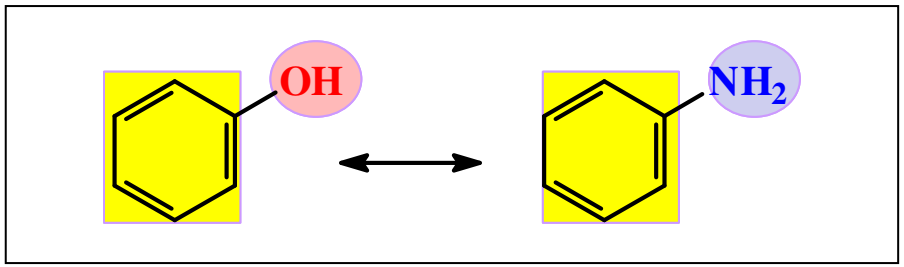
Bioisóstero (Bio + isóstero)

Adaptado do "Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry"

- ***As propriedades biológicas similares referem-se ao reconhecimento pelo mesmo biorreceptor, podendo ser <u>agonista</u> ou <u>antagonista.</u>***

Química Medicinal

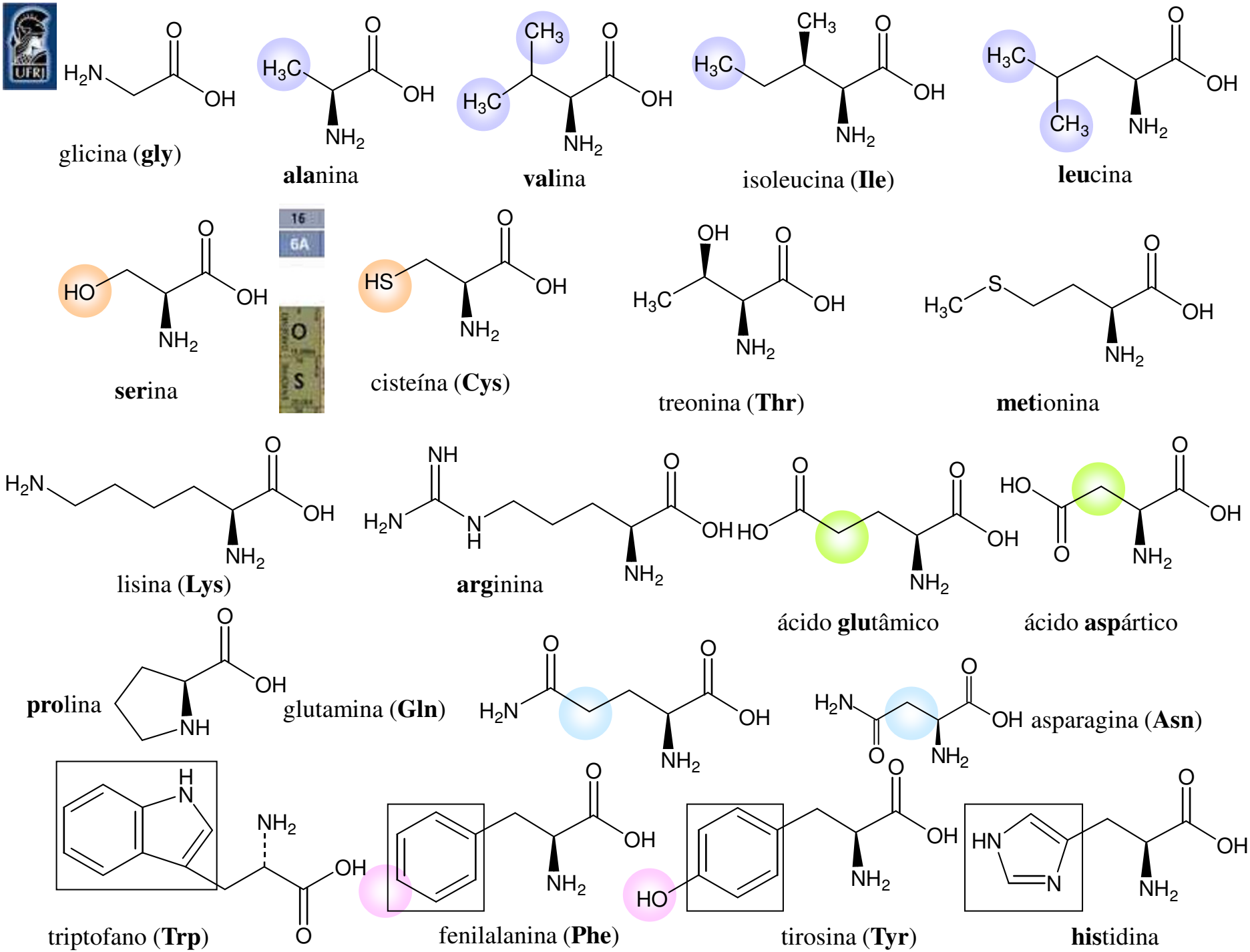
Grupos funcionais



Pontos farmacofóricos

Similaridade molecular

Bioisosterismo na natureza

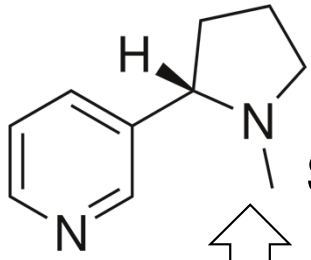

glicina (**gly**)
alanina
valina
isoleucina (**Ile**)
leucina
serina
cisteína (**Cys**)
treonina (**Thr**)
metionina
lisina (**Lys**)
arginina
ácido **glu**tâmico
ácido **asp**ártico
prolina
glutamina (**Gln**)
asparagina (**Asn**)
triptofano (**Trp**)
fenilalanina (**Phe**)
tirosina (**Tyr**)
histidina

Bioisosterismo (na Natureza...)

Epipedobates tricolor

John W. Daly
(1933-2008)

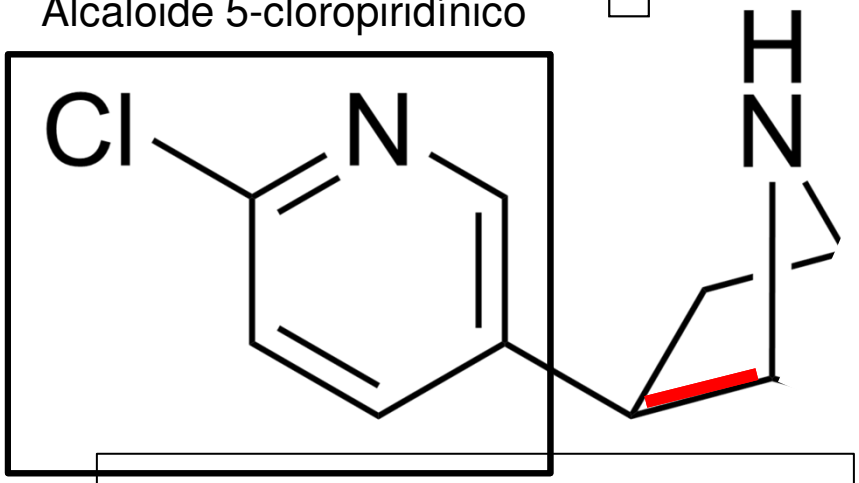
1970 - J W Daly (NIH-Bethesda)
J W Daly et al. J Am Chem Soc
***1992**, 114*, 3475.



Nicotina

Similaridade Molecular

Alcaloide 5-cloropiridínico

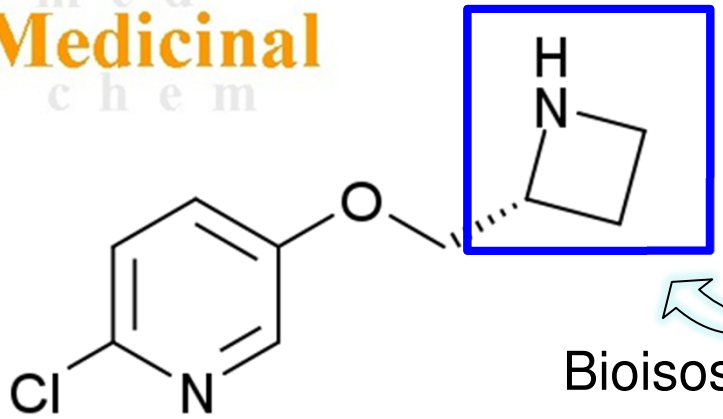


Epibatidina *

200X morfina

Química Medicinal

azetidina



Bioisosterismo

Tebaniclina → Severos efeitos gastrointestinais

Abbott Fase II

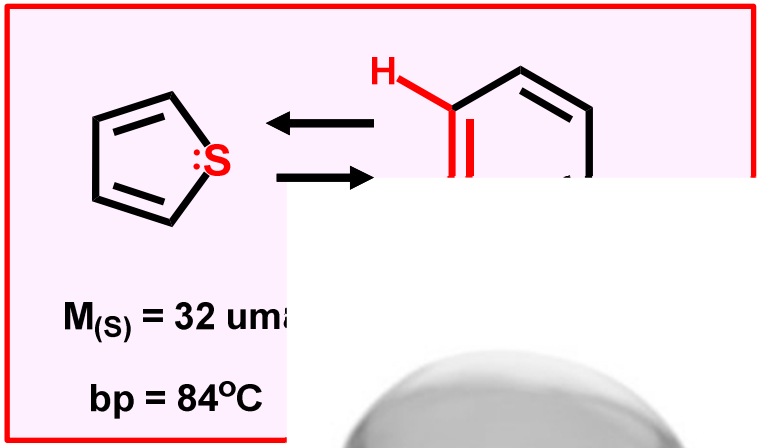
ABT-594

nAChR ($\alpha 4\beta 2$)

J Med Chem **1998**, *41*, 407–412

Dor neuropática

Bioisosterismo Clássico de Anéis

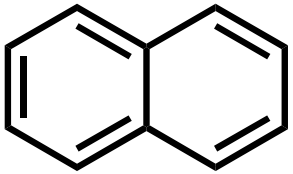


$M_{(S)}$ = 32 um

bp = 84°C

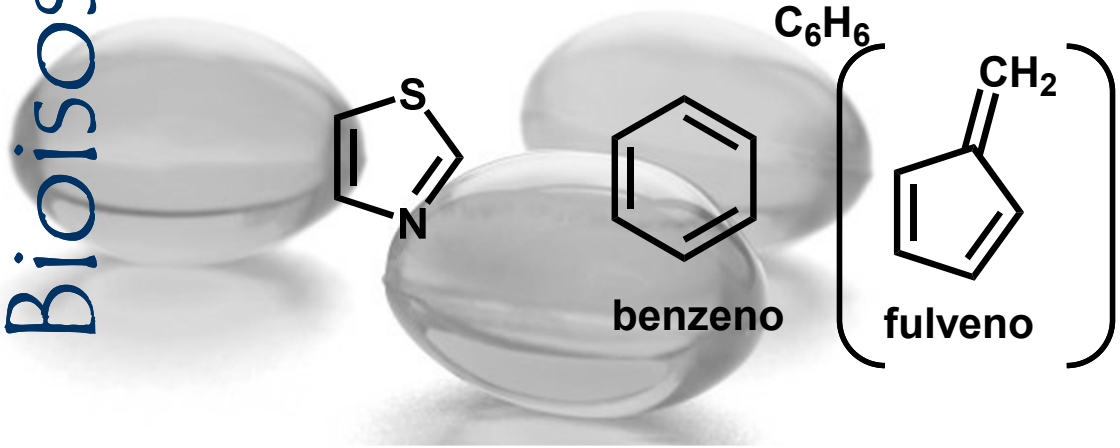
C_{10}

Química Medicinal



naftaleno
10 π

azuleno
10 π

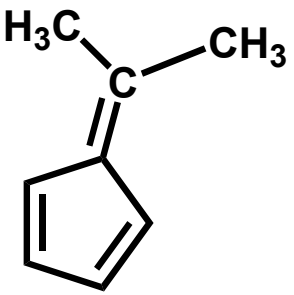


C_6H_6

benzeno

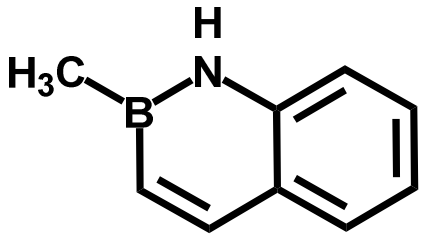
fulveno

C_8H_{10}

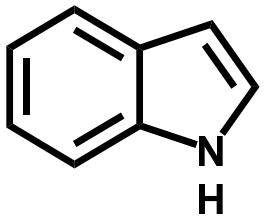


Isósteros heterocíclicos

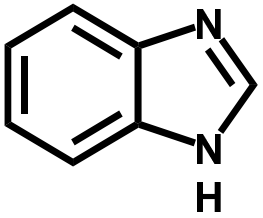
Química Medicinal



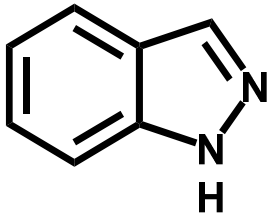
Benzazaborinina



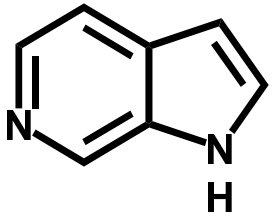
Indol



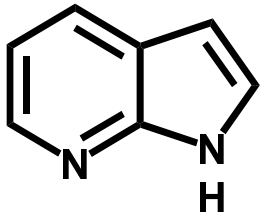
Benzimidazol



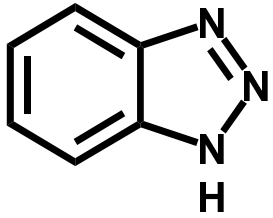
Indazol



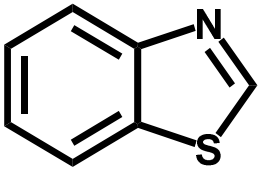
Pirrolo[2,3-*c*]piridina



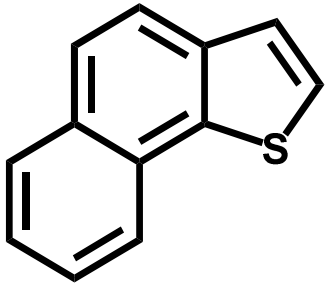
7-aza indol



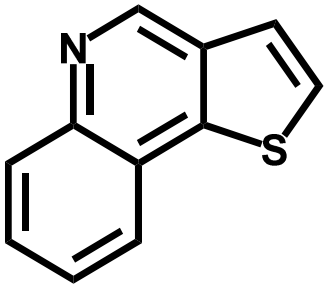
1*H*-Benzotriazola



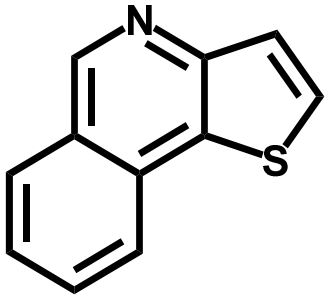
Benzotiazola



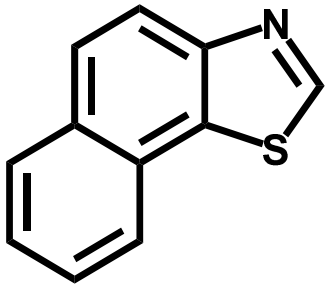
Naphtho[1,2-b]thiophene



Thieno[3,2-c]quinoline



Thieno[3,2-c]isoquinoline

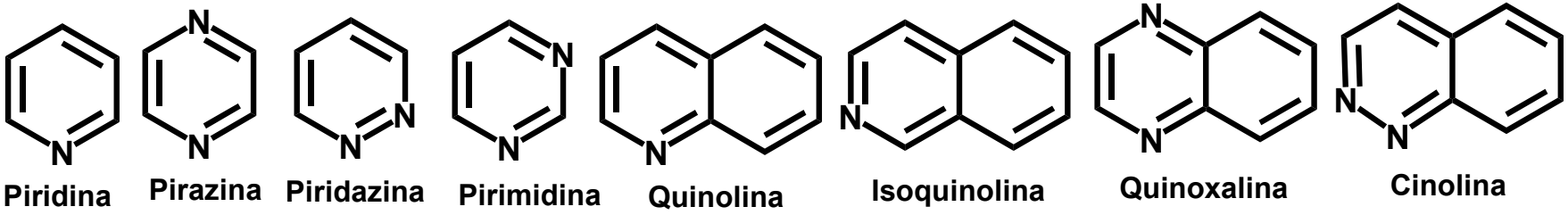


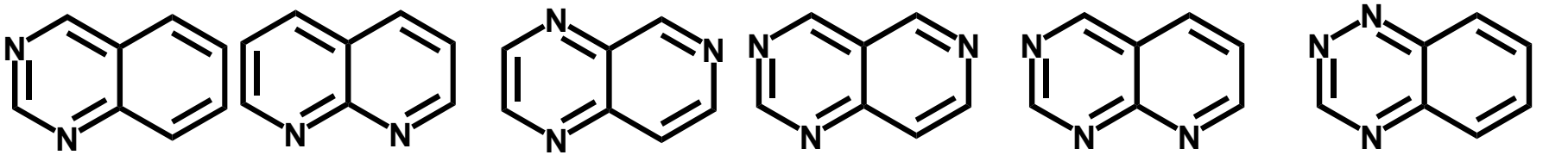
Naphtho[2,1-d]thiazole

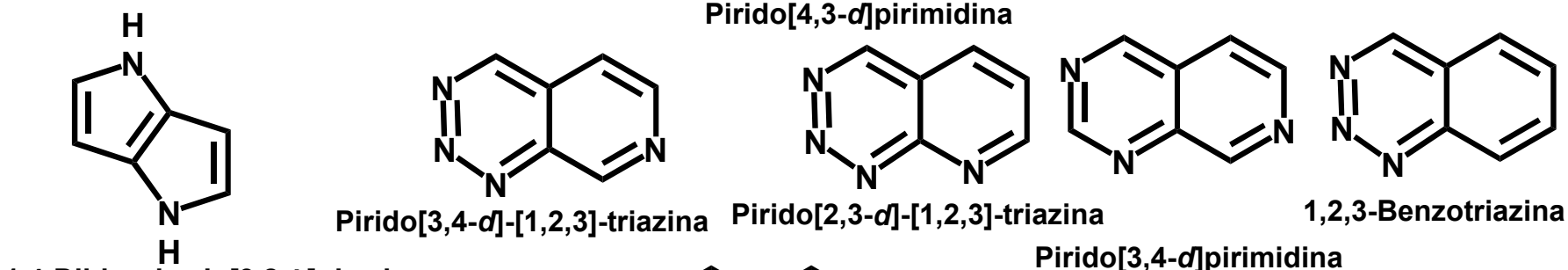
a) RD Taylor, M MacCoss, ADG Lawson, **Rings in Drugs**, *J Med Chem* **2014**, *57*, 5845; b) E Vitaku, DT Smith, JT Njardarson, Analysis of the **structural diversity**, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257; c) FJR Rombouts et al. Benzazaborinines as Novel Bioisosteric Replacements of Naphthalene: Propranolol as an Example, *J Med Chem* **2015**, *58*, 9287.

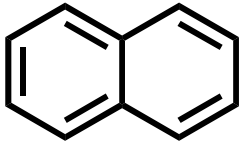
Diversidade de *N*-heterocíclicos

Química Medicinal



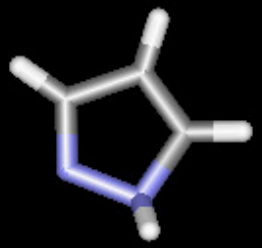




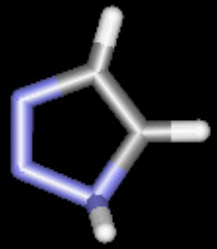


1197 estruturas de fármacos no mercado (FDA) até 2013 → **351** sistemas cíclicos

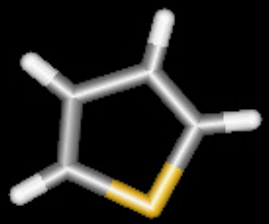
Isosterismo Clássico de Anel



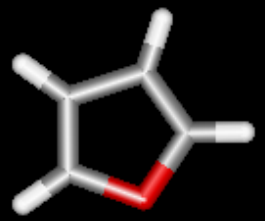
pirazola



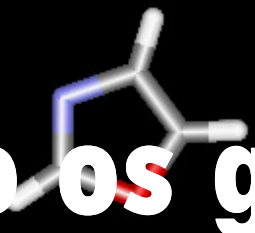
1,2,3-triazola



tiofeno

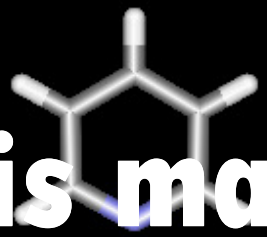


furana



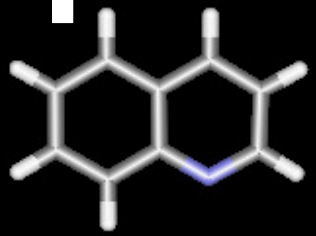
1,3-oxazola

imidazola

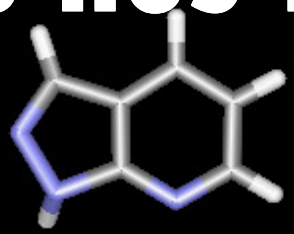


piridina

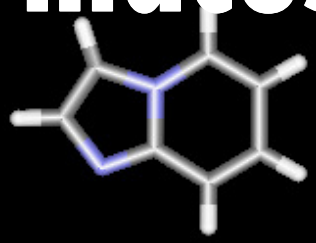
São os grupos funcionais mais frequentes nos fármacos...



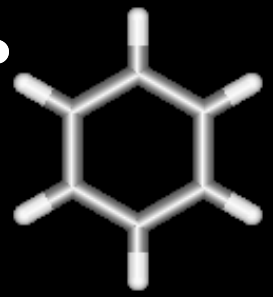
quinolina



pirazolo-piridina

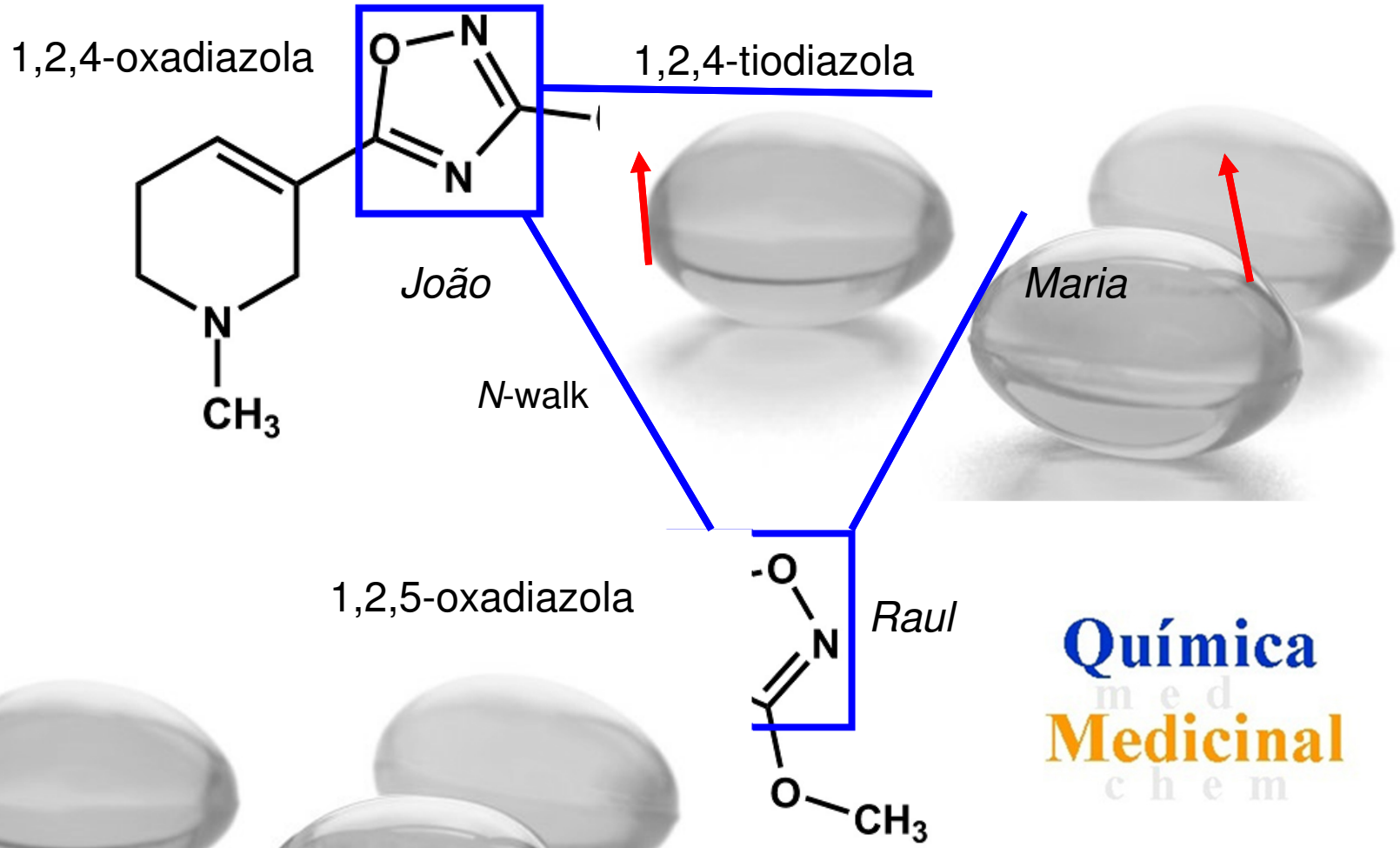


Imidazo-piridina



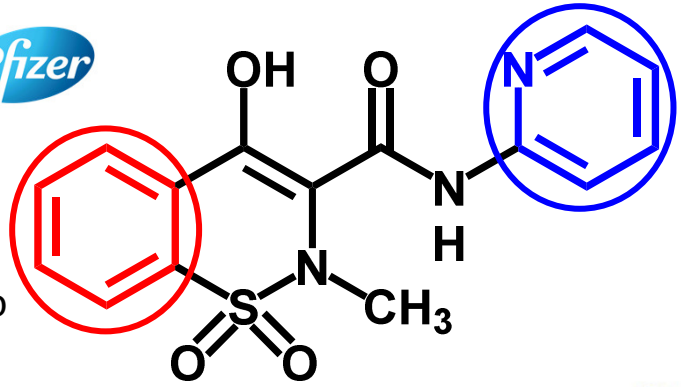
benzeno

Bioisosterismo Clássico de Anel



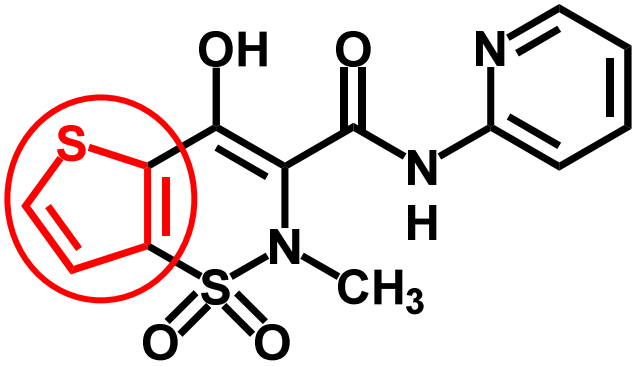
Bioisosterismo clássico de anel

J. Lombardino
(1934-2018)



Piroxicam

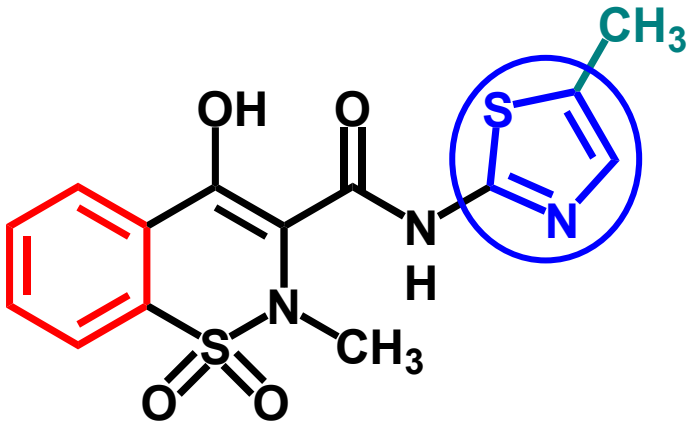
1979 - Pfizer



Tenoxicam

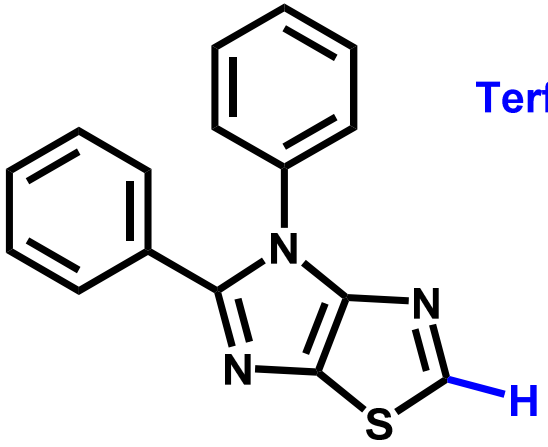
1987 - Roche

Bioisosterismo na IF



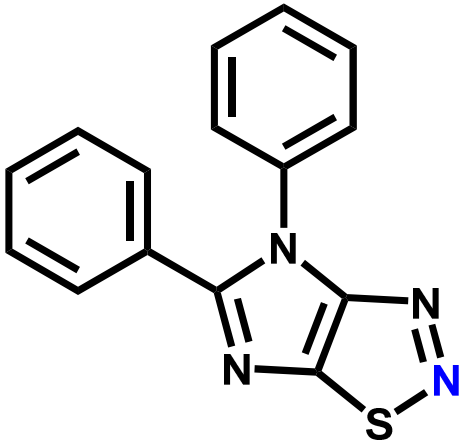
Meloxicam

2000 - Boehringer Ingelheim



diarllimidazotiazola

Terfenila-like



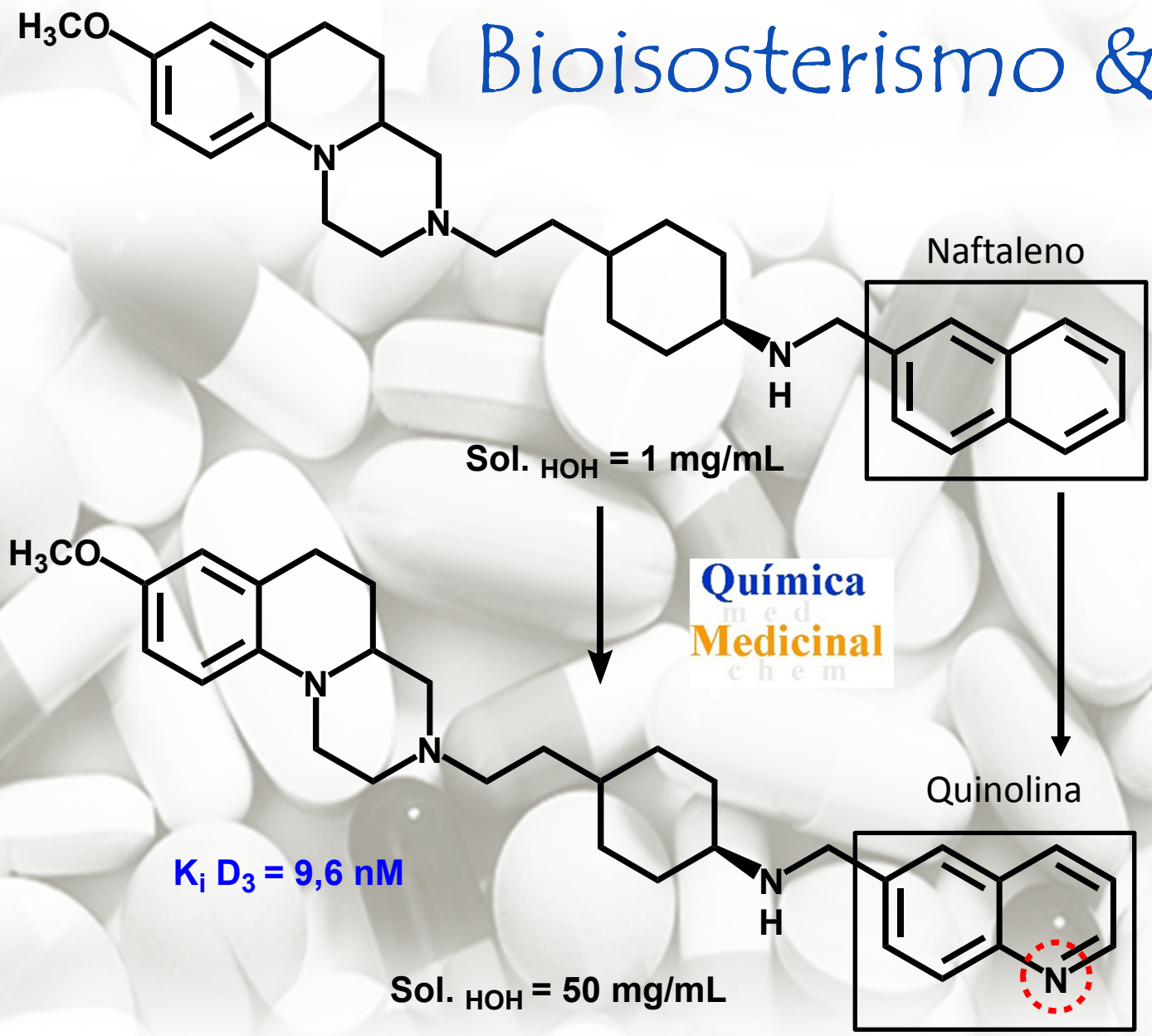
diarlltiazolotriazola

USPTO

"structurally related"

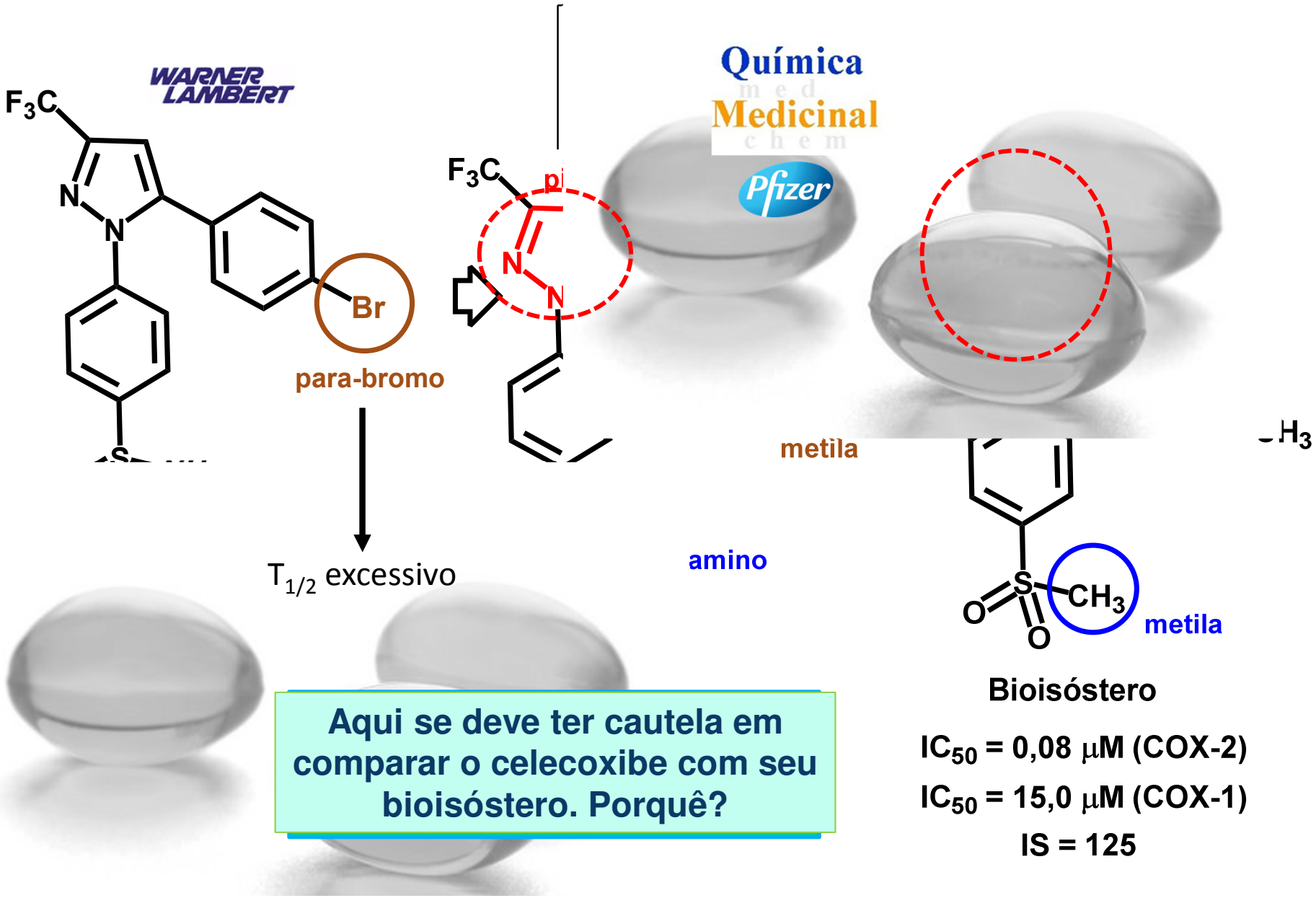
Prima facie
obviousness

Bioisosterismo & PK

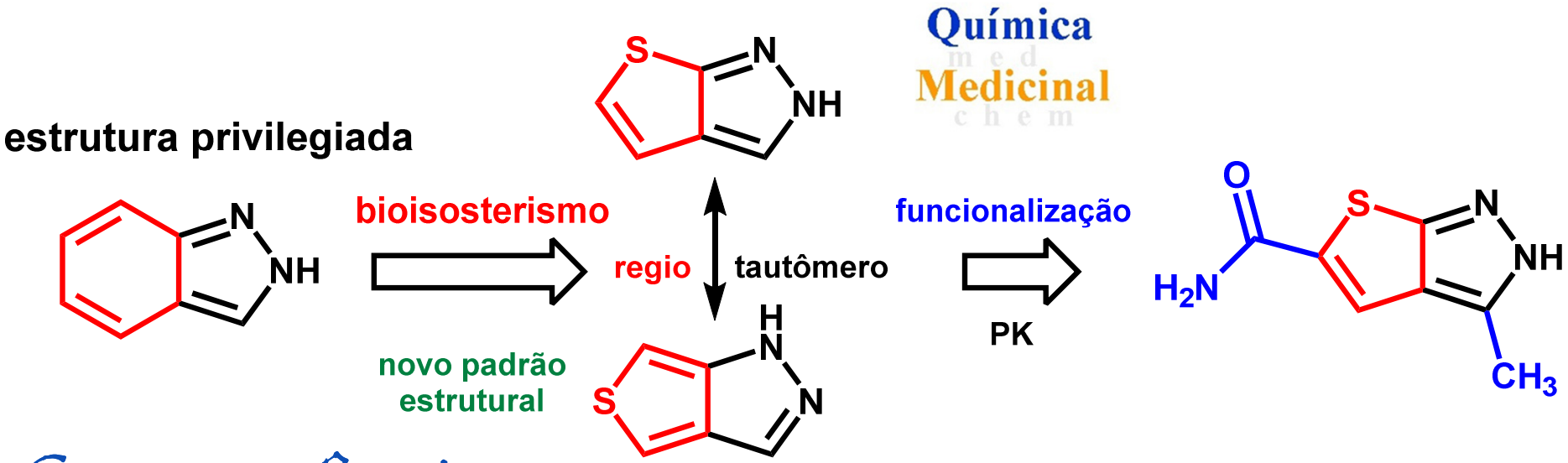


J Chen et al. *Bioorg Med Chem Lett* **2006**, *16*, 443

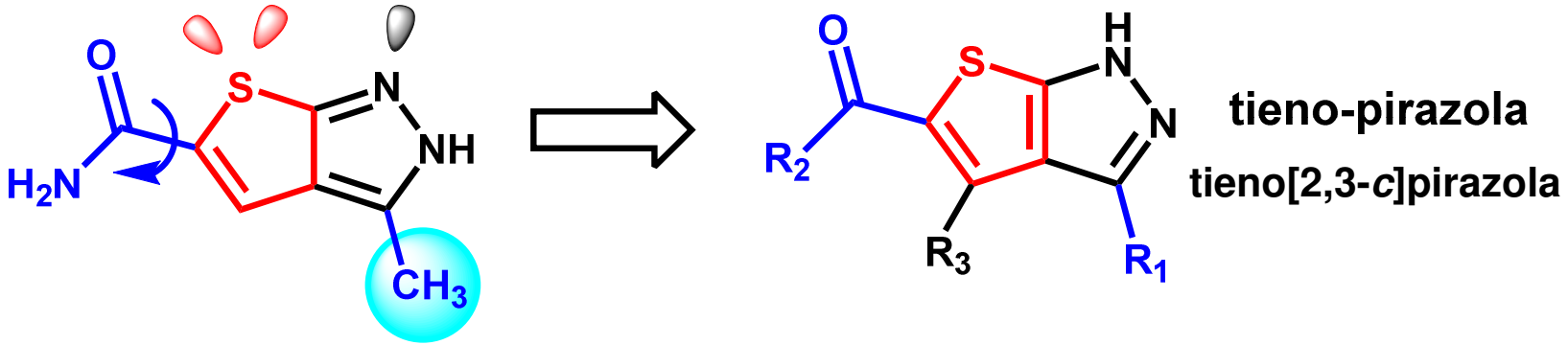
Bioisosterismo clássico de anel



Bioisosterismo clássico de anel



Consequências...



D Raffa et al. *Eur J Med Chem* **2015**, *97*, 732

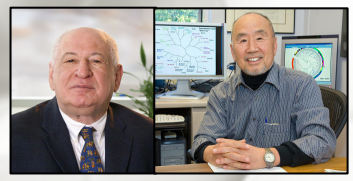
+

Quimiote

Química
Medicinal

Bioisósteros

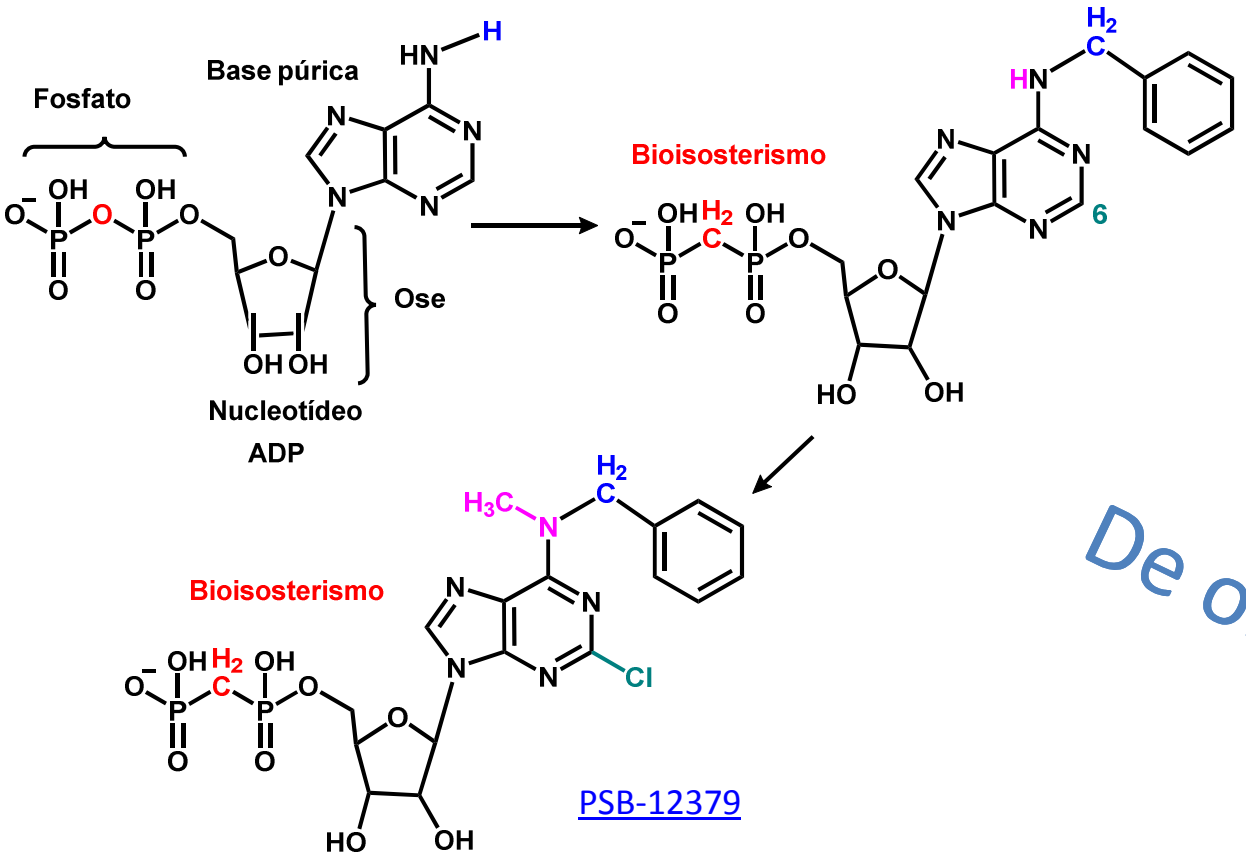
Regioisômeros



Scaffold-Based Drug Discovery Co

Joseph Schlessinger (University of Yale)
& Kim Sung-Hou (University of Berkeley)
2001

Bioisosterismo Clássico



*h*CD73 Ki = 0,31 nM (sem 0,020)

Química Medicinal

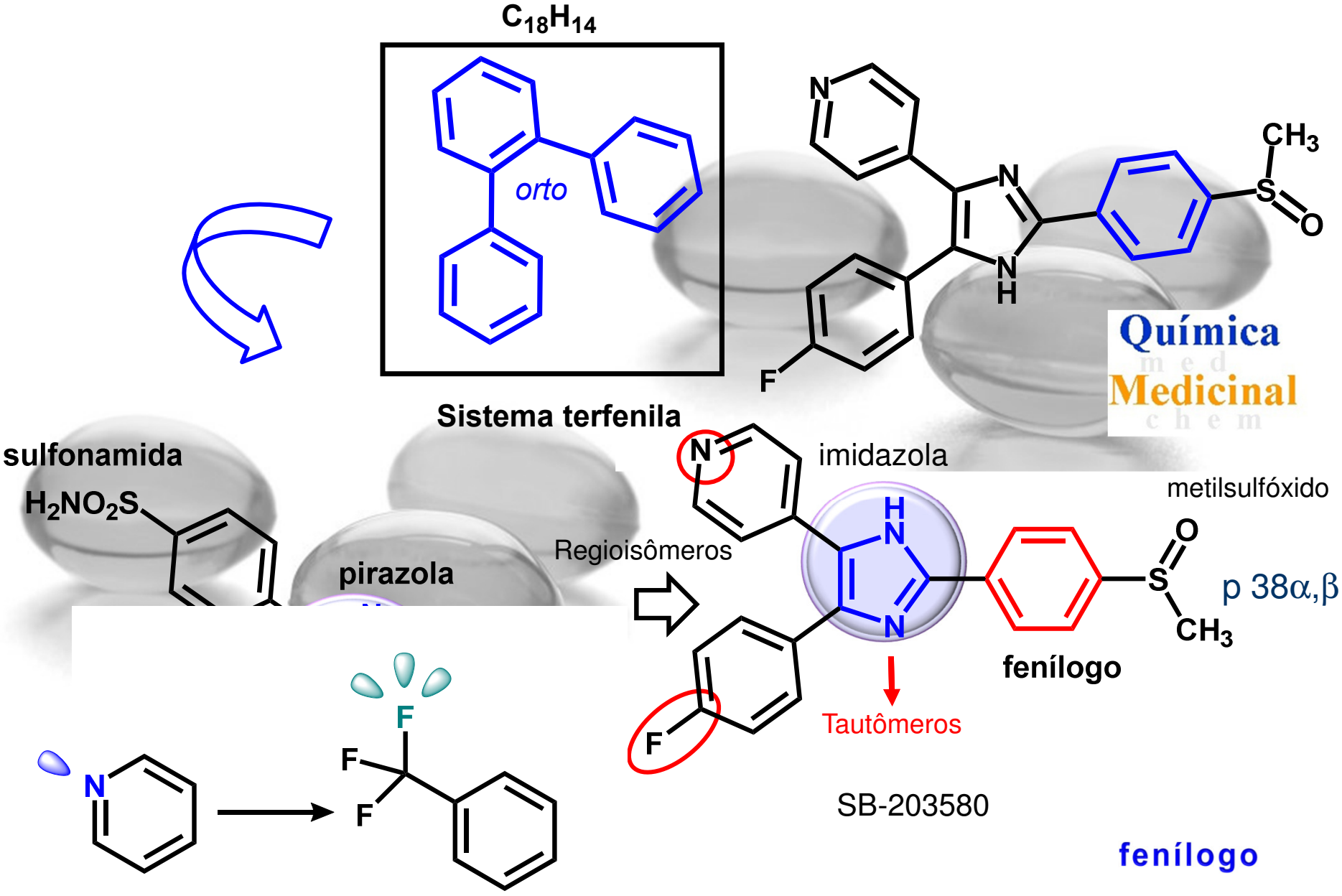
Professora C. Müller
University of Bonn

XXVI Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal
Professor Eliezer Barreiro

27.01.2020

De ontem....

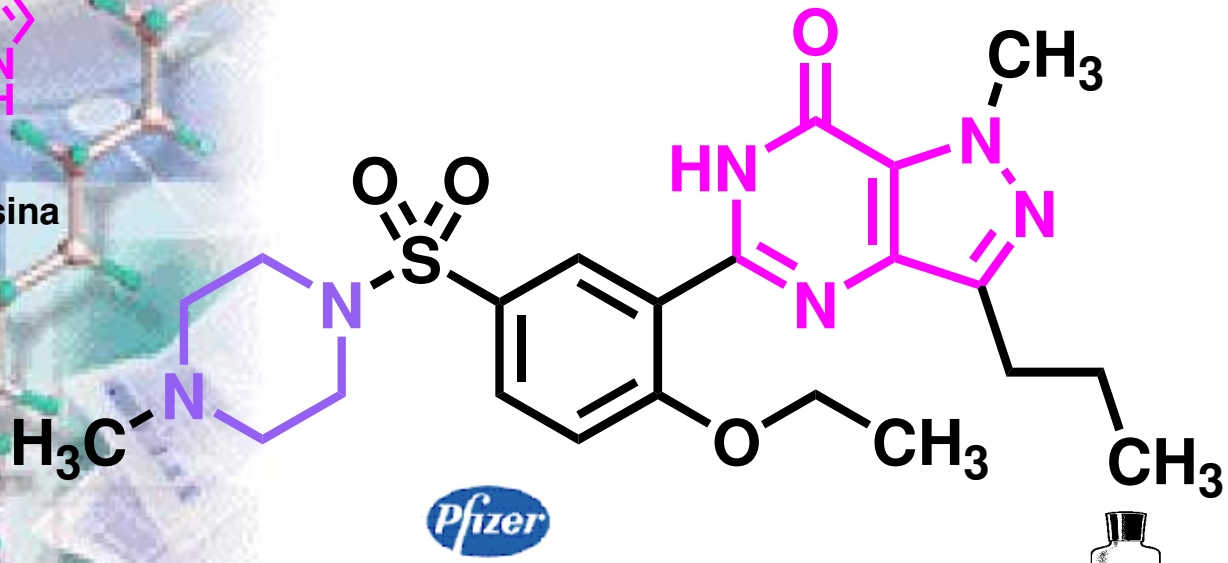
Bioisosterismo por homologia



Bioisosterismo na IF

Química Medicinal

adenosina



sildenafila

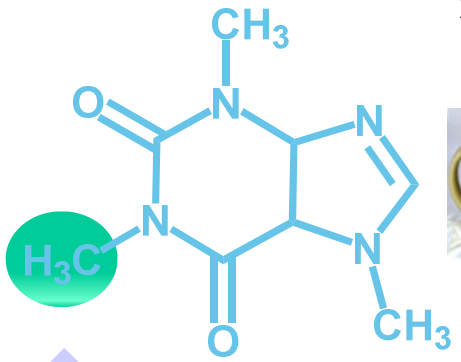
Bioisosterismo

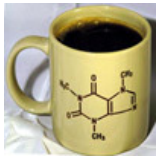
Disfunção erétil

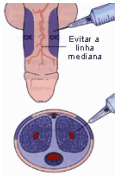
Química Medicinal

angina

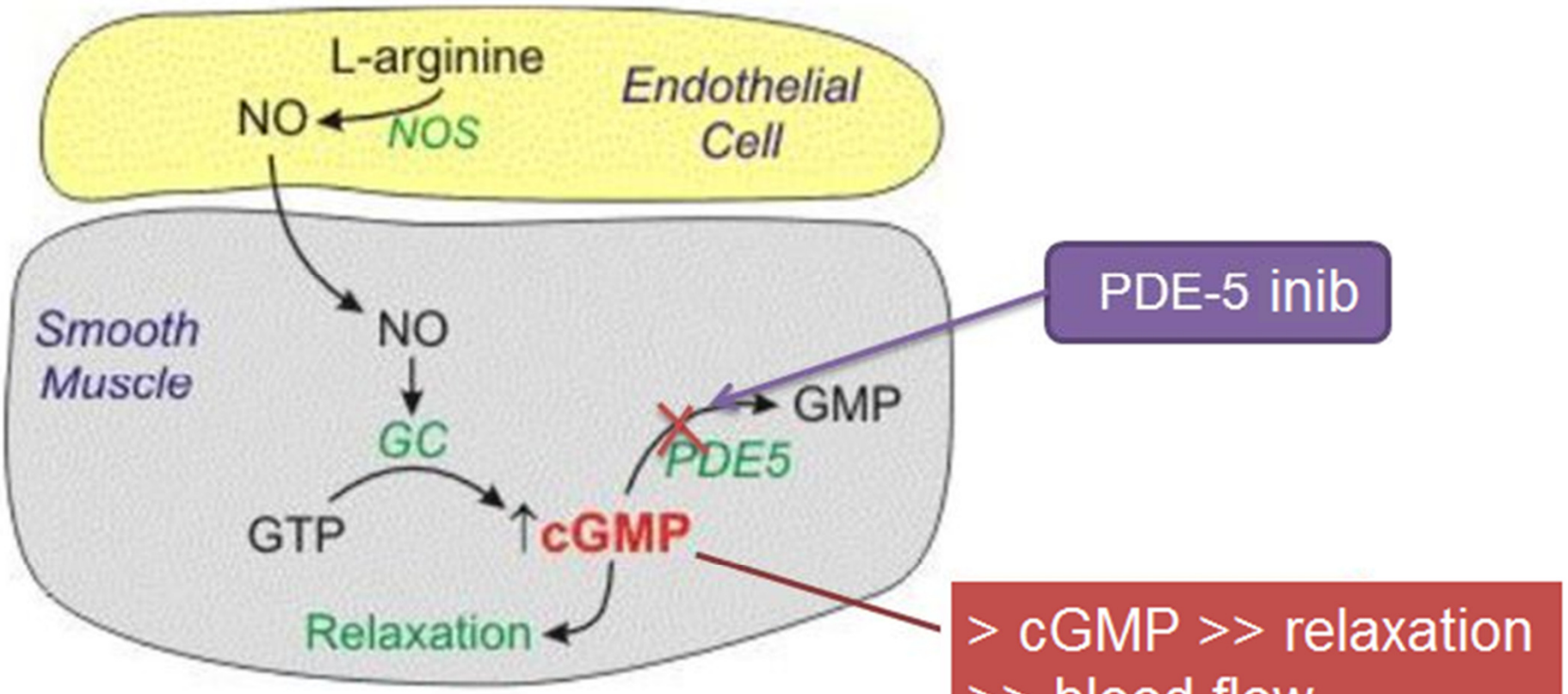
Serendipity







Alprostadil injetável

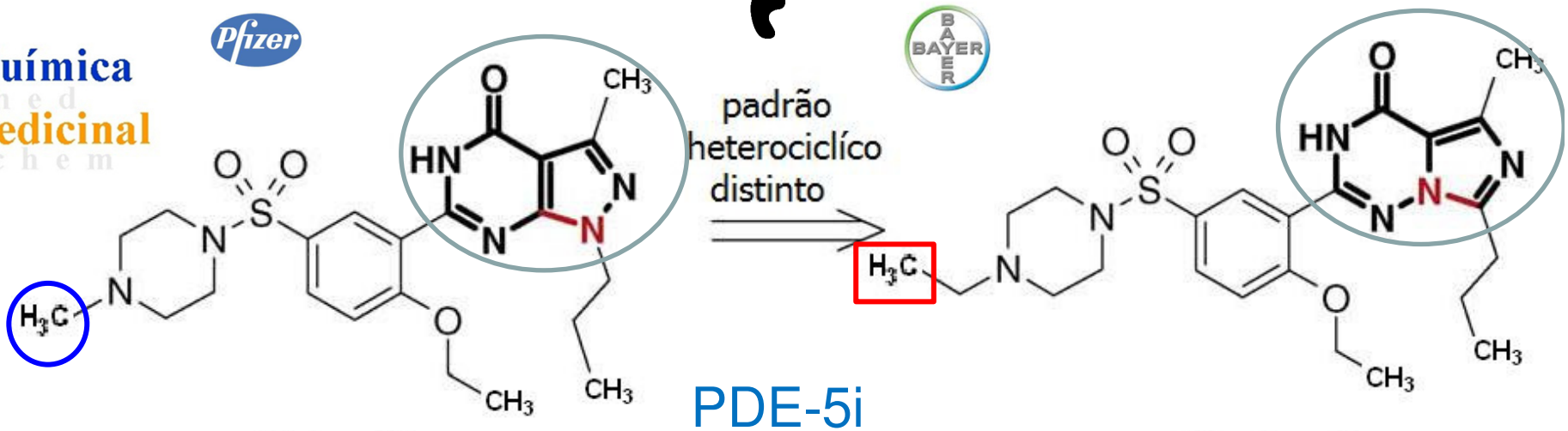


NK Terret *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett* 1996, 6, 1819

Aplicação do bioisosterismo na IF

pirazolo[4,3-*d*]pirimidinona —*N-walk*→ 3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona

Química Medicinal



PDE-5i

Sildenafila
Viagra®
Pfizer

Bioisosterismo clássico

Vardenafila
Levitra®
Bayer

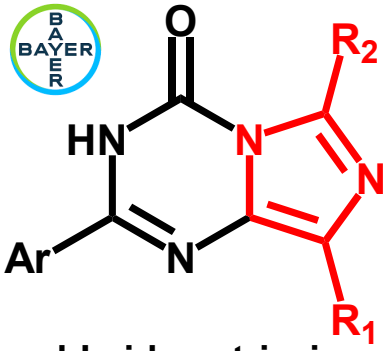
março 1998 → agosto 2003

Me-too drug

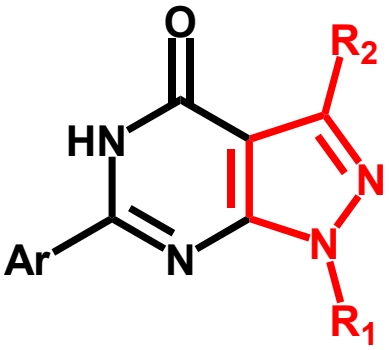
Bioisosterismo clássico de anel

H Haning et al, *Bioorg Med Chem Lett* **2005**, *15*, 3900

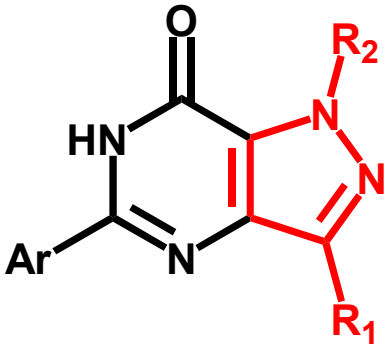
"No sure thing"



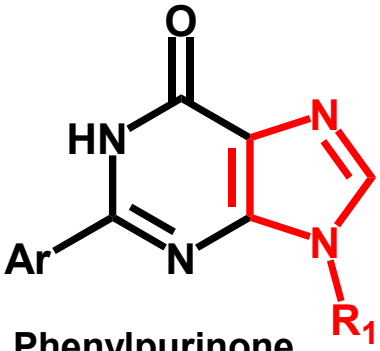
Phenyl-Imidazo-triazinone



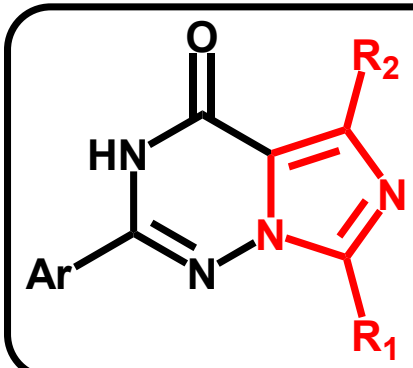
Phenylpyrazolopyrimidinone



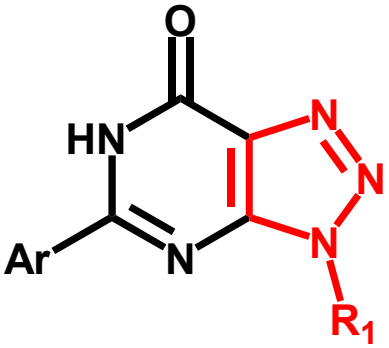
Phenylpyrazolopyrimidinone



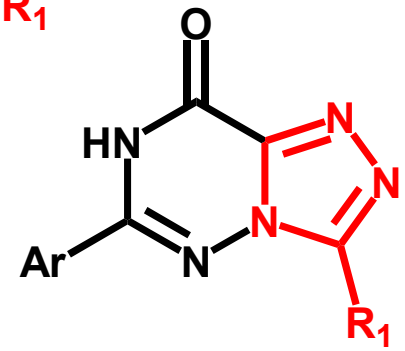
Phenylpurinone



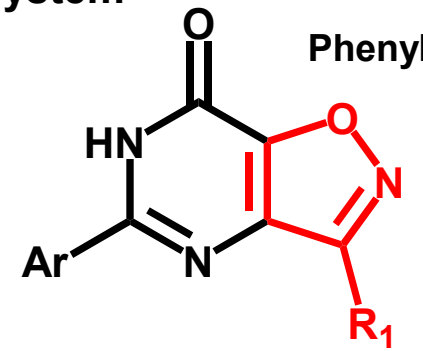
Vardenafil system



Phenyltriazolopyrimidinone



Phenyltriazolo-triazinone



Phenyl-isoxazolopyrimidinone

H Haning et al., *Bioorg Med Chem Lett* **2005**, *15*, 3900

Bioisosterismo Clássico

2005-2010 – 761 deuterium appeared in US patent claims

2007

ArzneimForschDrugRe

Changed Phosphodiesterase Selectivity and Enhanced *in vitro* Efficacy by Selective Deuteration of Sildenafil

Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007;57(6): 293–298

Frank Schneider[1], Emine Mattern-Dogru[1], Moritz Hillgenberg[1], Rudolf-Giesbert Alken[2]

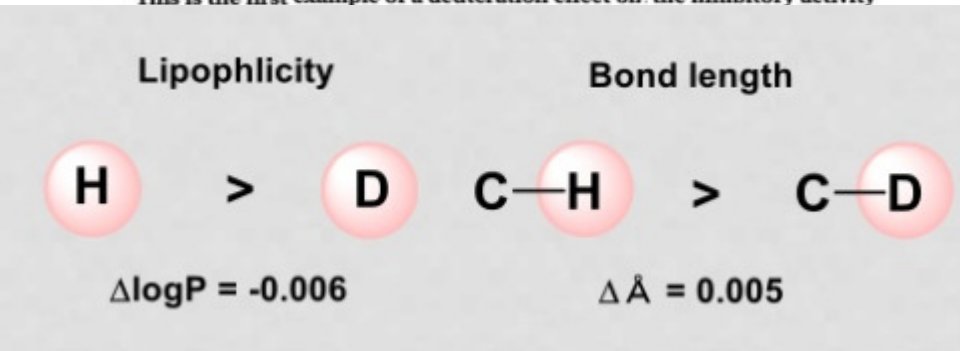
[1] BiRDS Pharma GmbH, Berlin (Germany); e-mail: fschneider@birdspharma.com
[2] Berolina Drug Development AB, Svedala (Sweden)

Corresponding author: Dr. Frank Schneider, BiRDS Pharma GmbH, Prenzlauer Promenade 190, 13189 Berlin (Germany); e-mail: fschneider@birdspharma.com

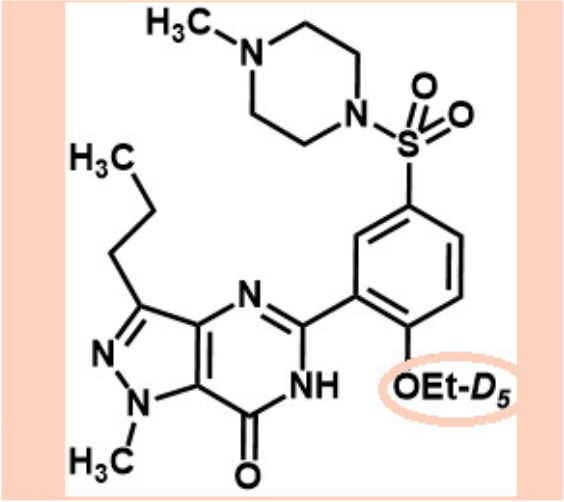
Abstract

Deuteration of sildenafil on the ethoxy group (BDD-10406) leads to enhanced selectivity for phosphodiester ase 5 versus phosphodiesterase 6 and higher efficacy *in vitro*.

This is the first example of a deuteration effect on the inhibitory activity

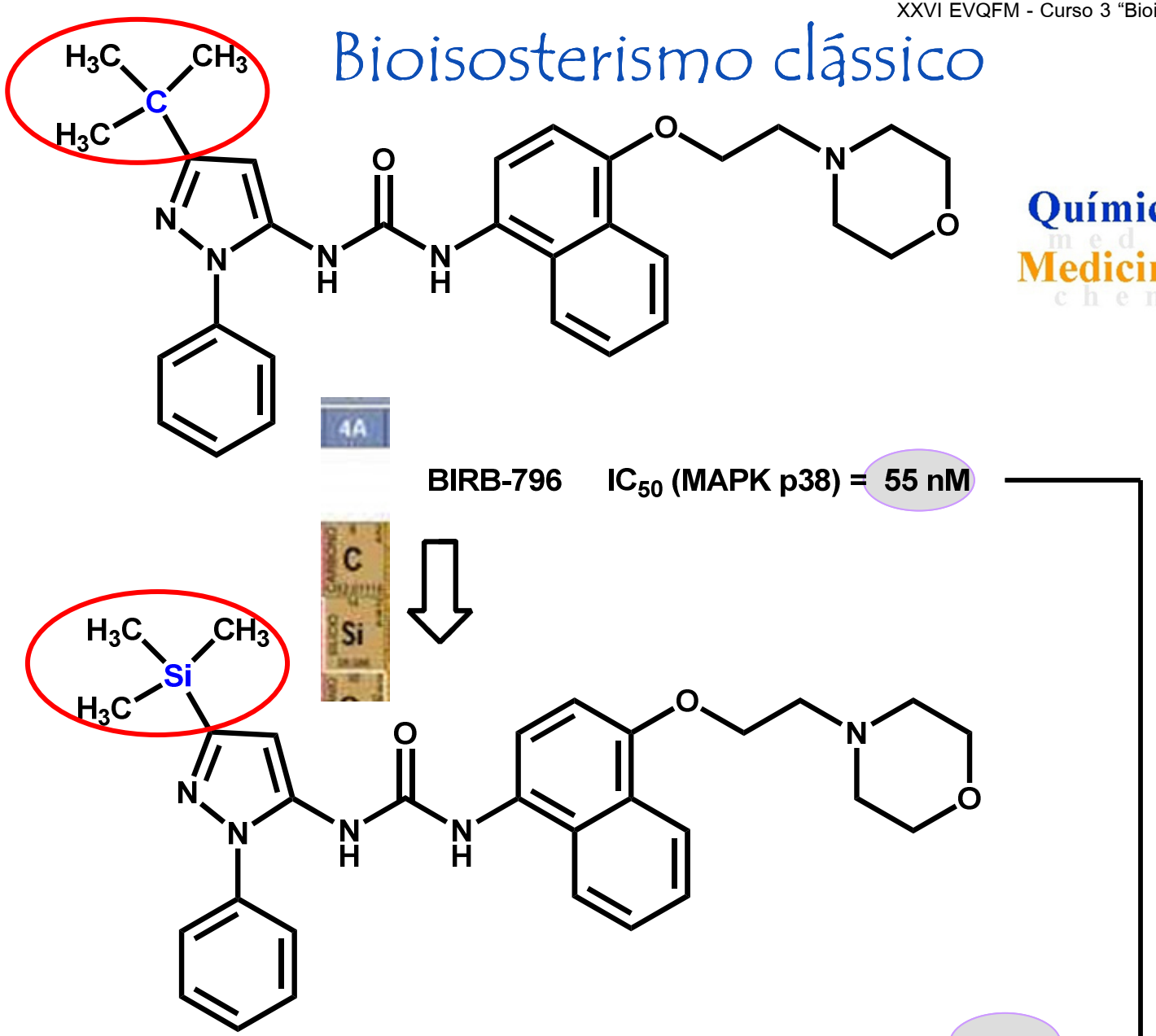


BDD-10406



Bioisosterismo clássico

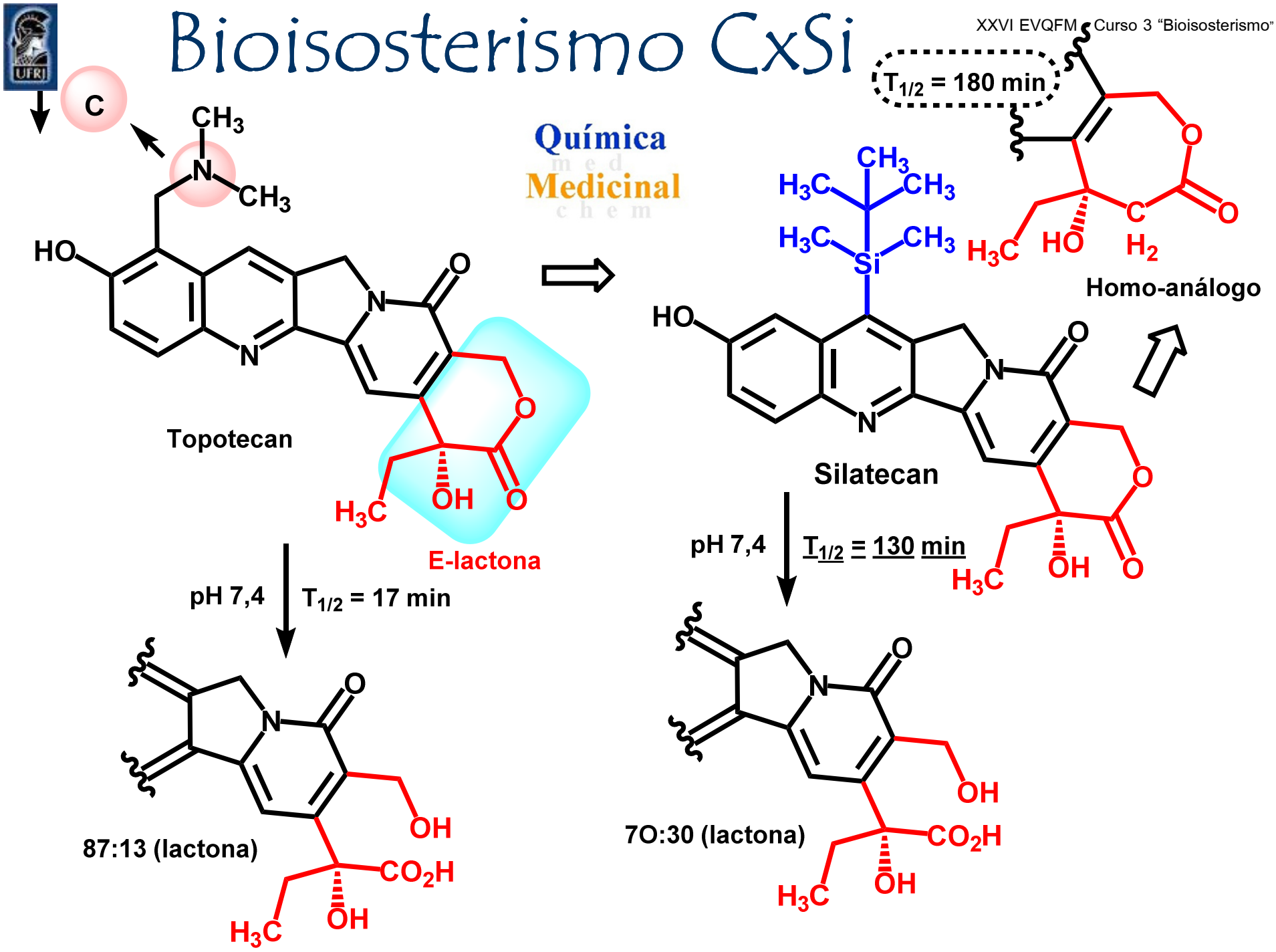
Bioisosterismo CxSi



Química Medicinal

MJ Barnes *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett* **2007,** *17*, 354

Bioisosterismo CxSi

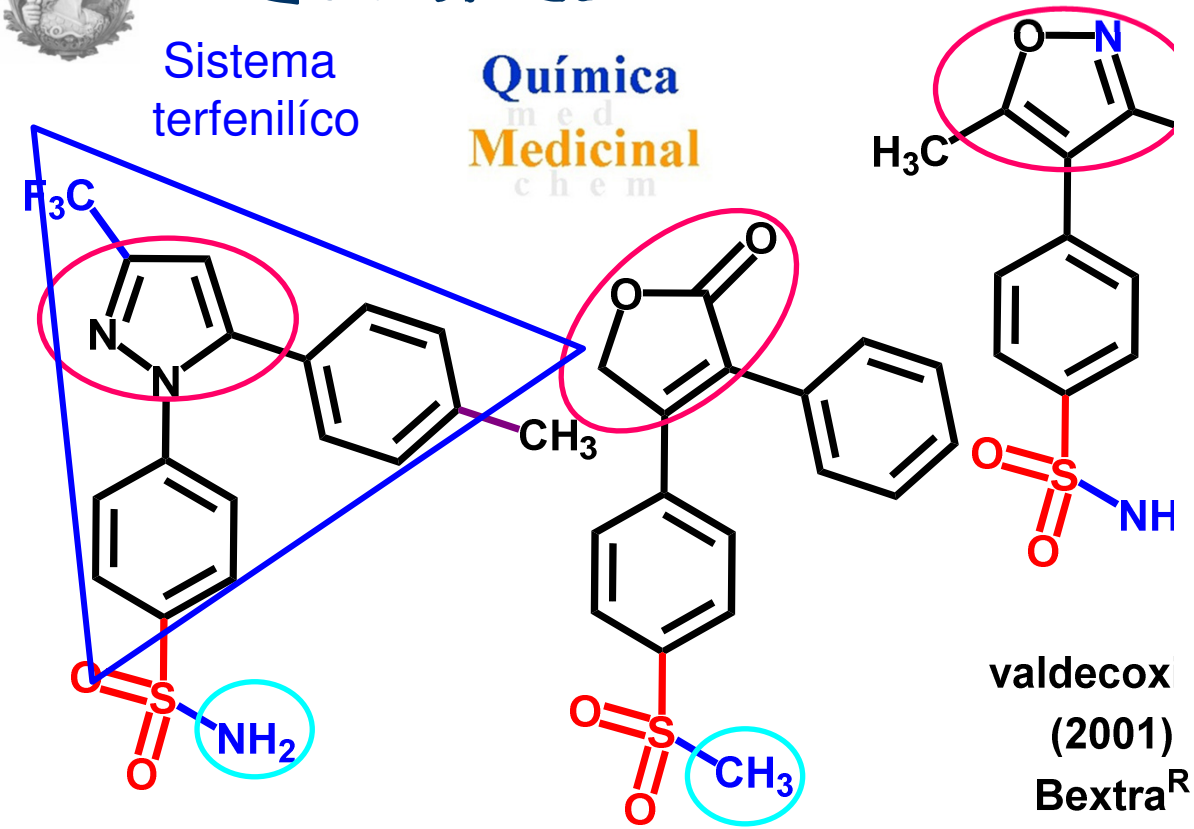


Coxibes

Bioisosterismo

Sistema terfenilíco

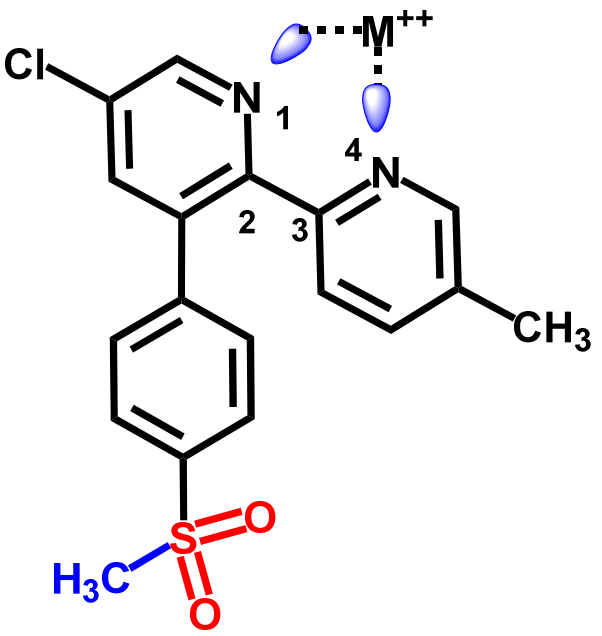
Química Medicinal



celecoxibe
(1999)
Celebra^{R}

rofecoxibe
(1999)
Vioxx^{R}
[Retirado 2004;
US$ 2,5bi]

valdecox
(2001)
Bextra^{R}
[2005 - Retirado]



Arcoxia^{R}
[2007- FDA out]

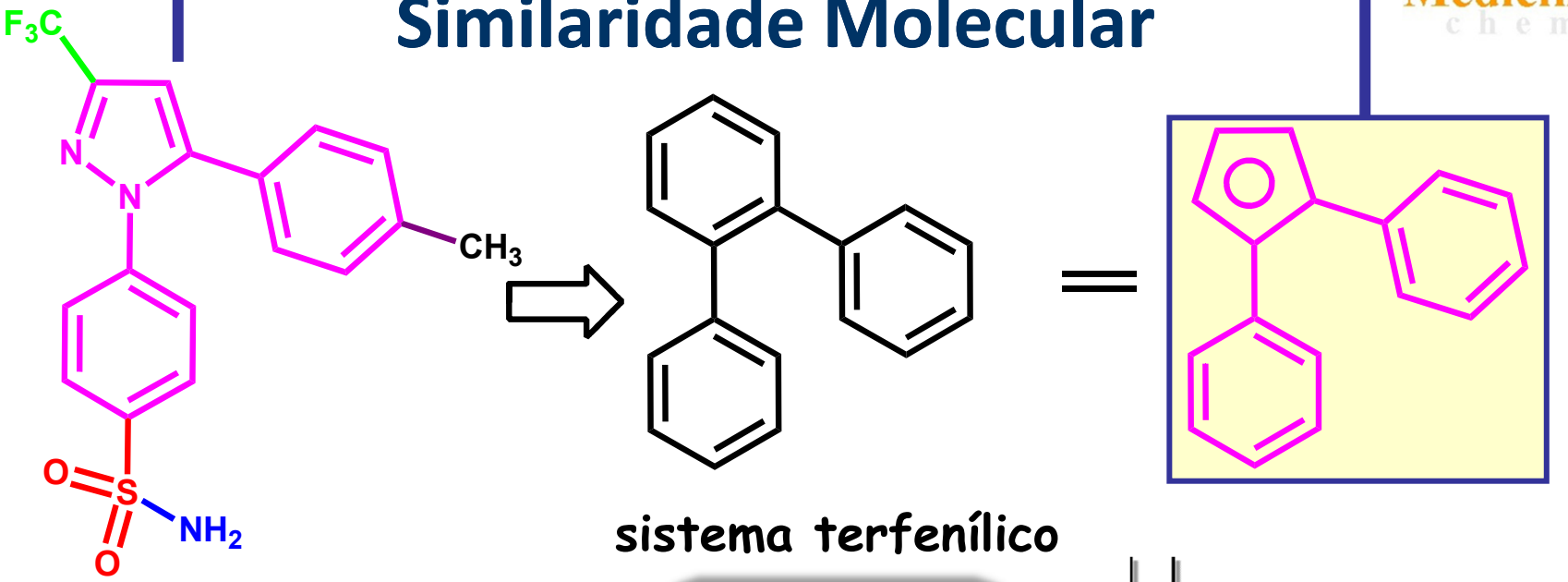
COX - 2 Inhibitors

Aplicação do bioisosterismo na IF

Desenho molecular de novos derivados antiinflamatórios bispirazólicos

Química Medicinal

Similaridade Molecular

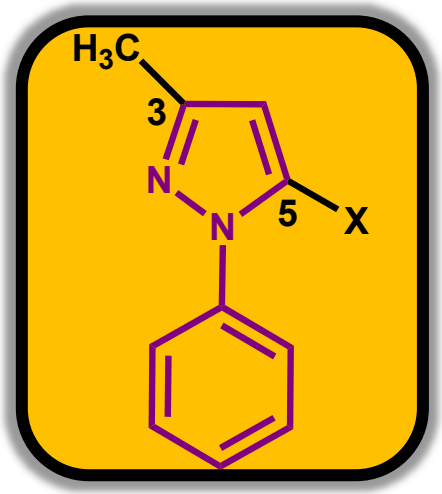


sistema terfenílico

celecoxibe
(1999)

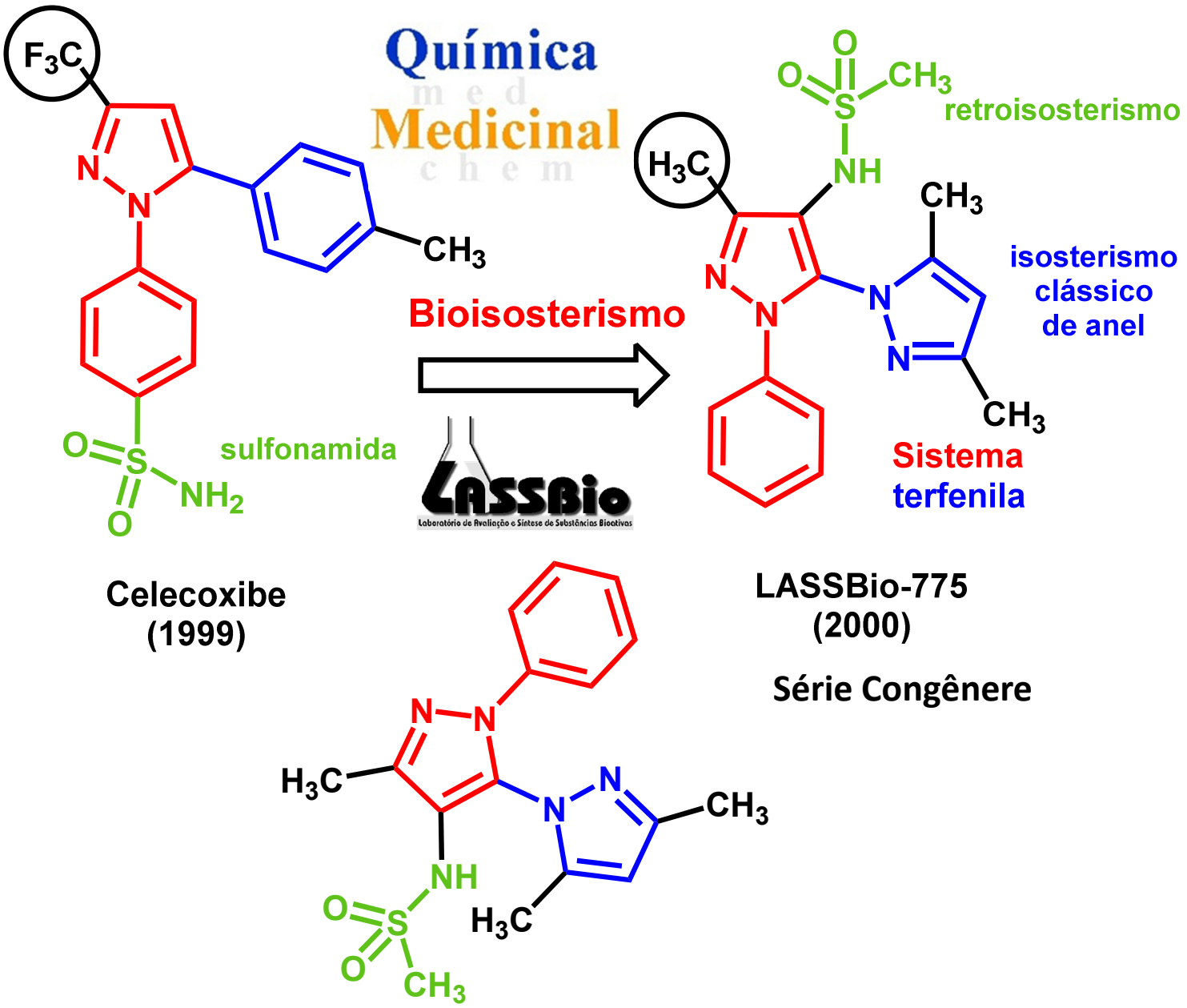
inibidor COX-2 / COX-1

K Chun et al., Carcinogenesis 2004, 25, 713



LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas

1986


Química
med
Medicinal
chem
Bioisosterismo
sulfonamida
retroisosterismo
isosterismo
clássico
de anel
Sistema
terfenila
LASSBio
Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas
Celecoxibe
(1999)
LASSBio-775
(2000)
Série Congênere

Novo Protótipo de Fármaco NSAI de Segunda Geração

NSAI/2ª geração

CgIRPE*

		DI_{50}	Max. Eff.
1999	CELECOXIB (CELEBRA 100 mg Cápsulas (CELECOXIB) USO ADULTO — SEARLE — Pfizer)	87,7 μmol/kg	35%
LASSBio (Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas)	LASSBio 775	103,4 μmol/kg	46%
	LASSBio 445	150,6 μmol/kg	48%

Patent: PI 9902960-0 (29/04/99)

Márcia P Veloso, PhD Thesis, Instituto de Química, UFRJ, BR, 2000


Perguntas?
Dúvidas?