



Bioisosterismo

Curso Química Medicinal

Dr. David Vásquez Velásquez

¿Quieres aprender a hacer modelación molecular?, [clic acá](#).

Diseño de Fármacos

```
graph LR; A[Diseño de Fármacos] --> B[Tradicionales]; A --> C[Moderno]; B --> D[Isosterismo-bioisosterismo]; B --> E[Isomería conformacional y geométrica]; C --> F["Técnicas computacionales<br/>3D, 4D QSAR, CoMFA,<br/>CoMSIA, Diseño de Novo, etc."];
```

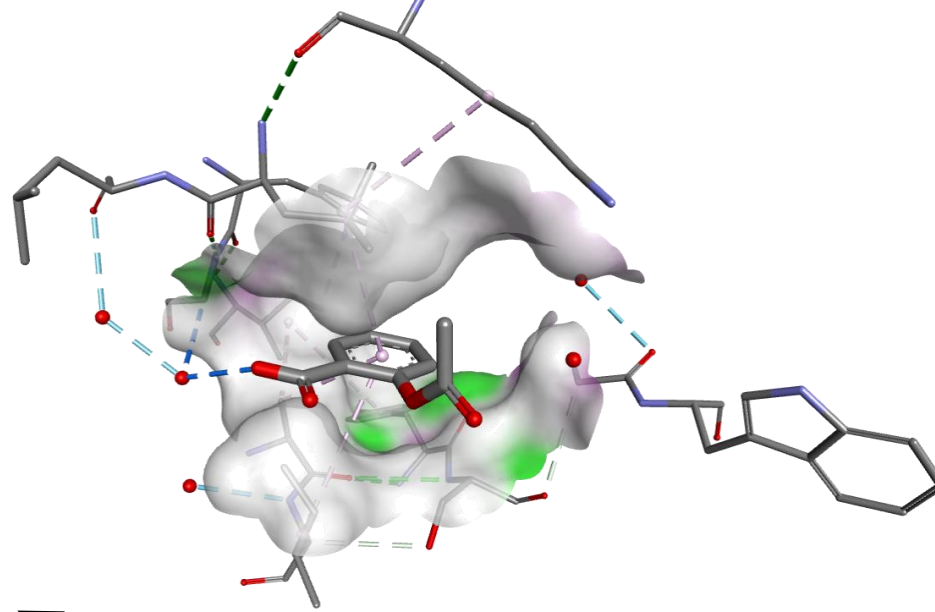
Tradicionales

Isosterismo-bioisosterismo

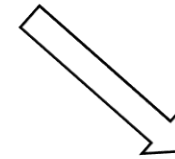
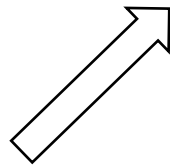
Isomería conformacional y
geométrica

Moderno

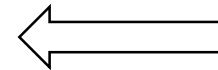
Técnicas computacionales
3D, 4D QSAR, CoMFA,
CoMSIA, Diseño de Novo, etc.



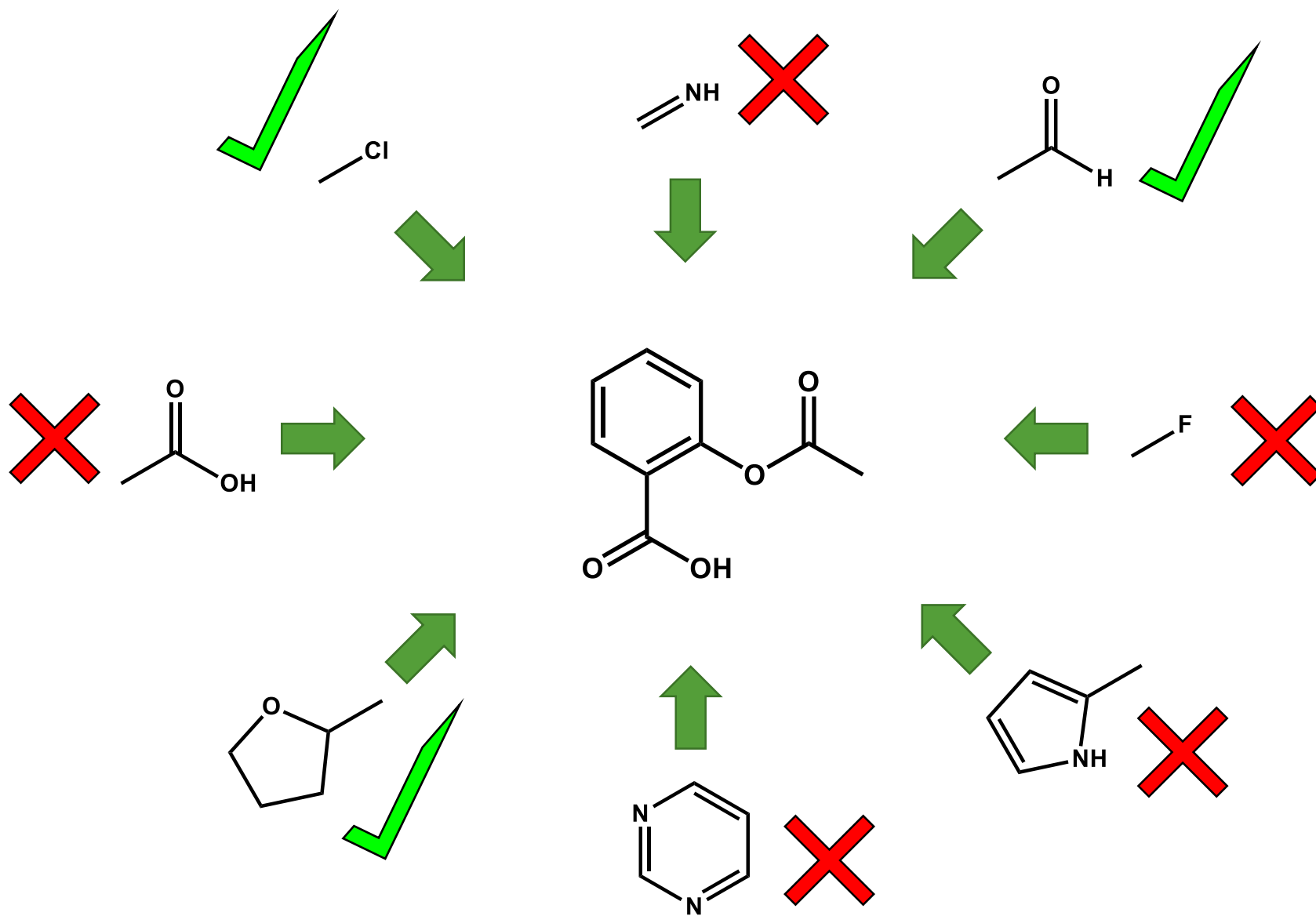
Interacción Molecular



Análisis de Datos



Respuesta Biológica



ESTRATEGIAS PARA EL
DISEÑO DE FÁRMACOS

Cheshire: Eso depende
en gran parte del sitio al
que quieras llegar.



Alicia: ¿Podrías decirme, por favor, qué
camino debo seguir para salir de aquí?



Alicia: No me importa mucho el sitio...



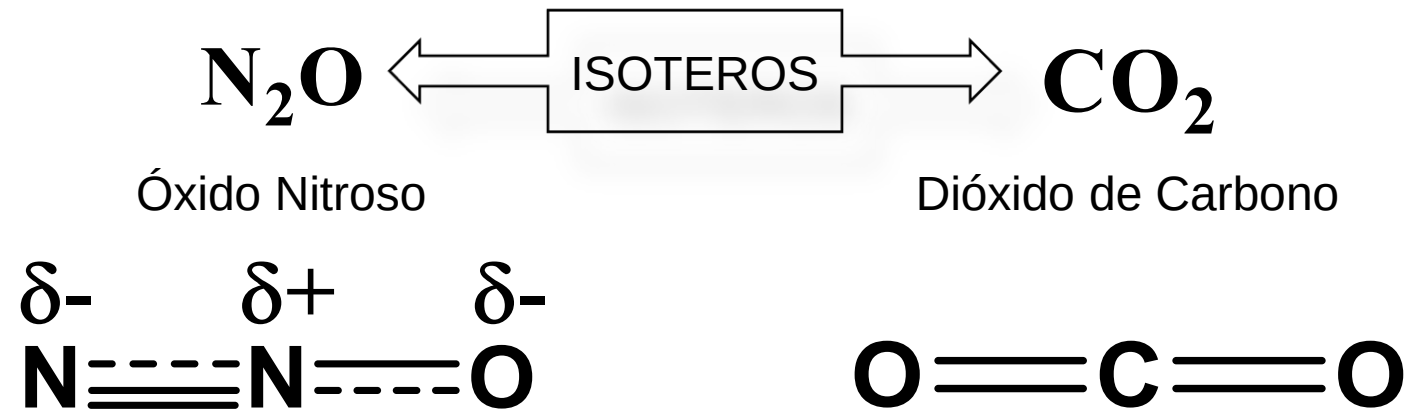
Cheshire: Entonces
cualquier camino te
llevará ahí.

Isosteros.



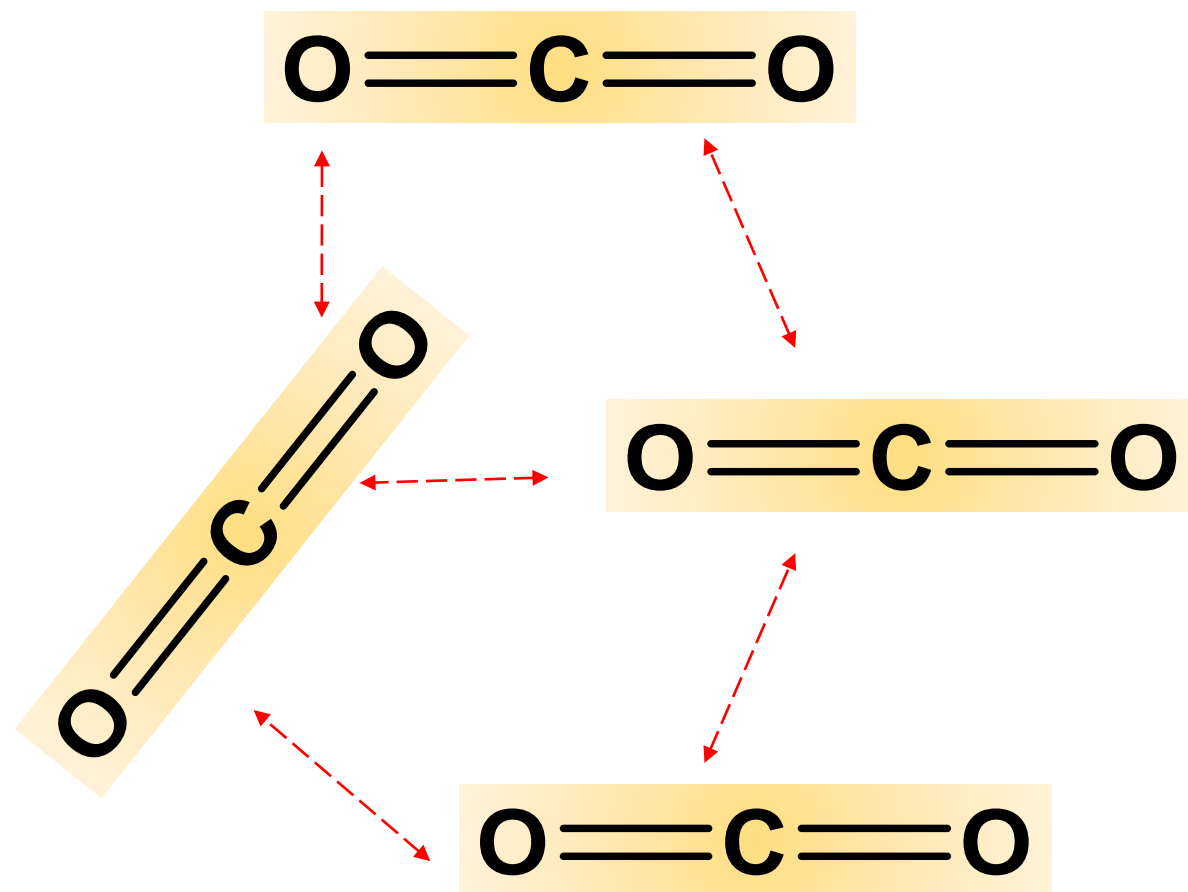
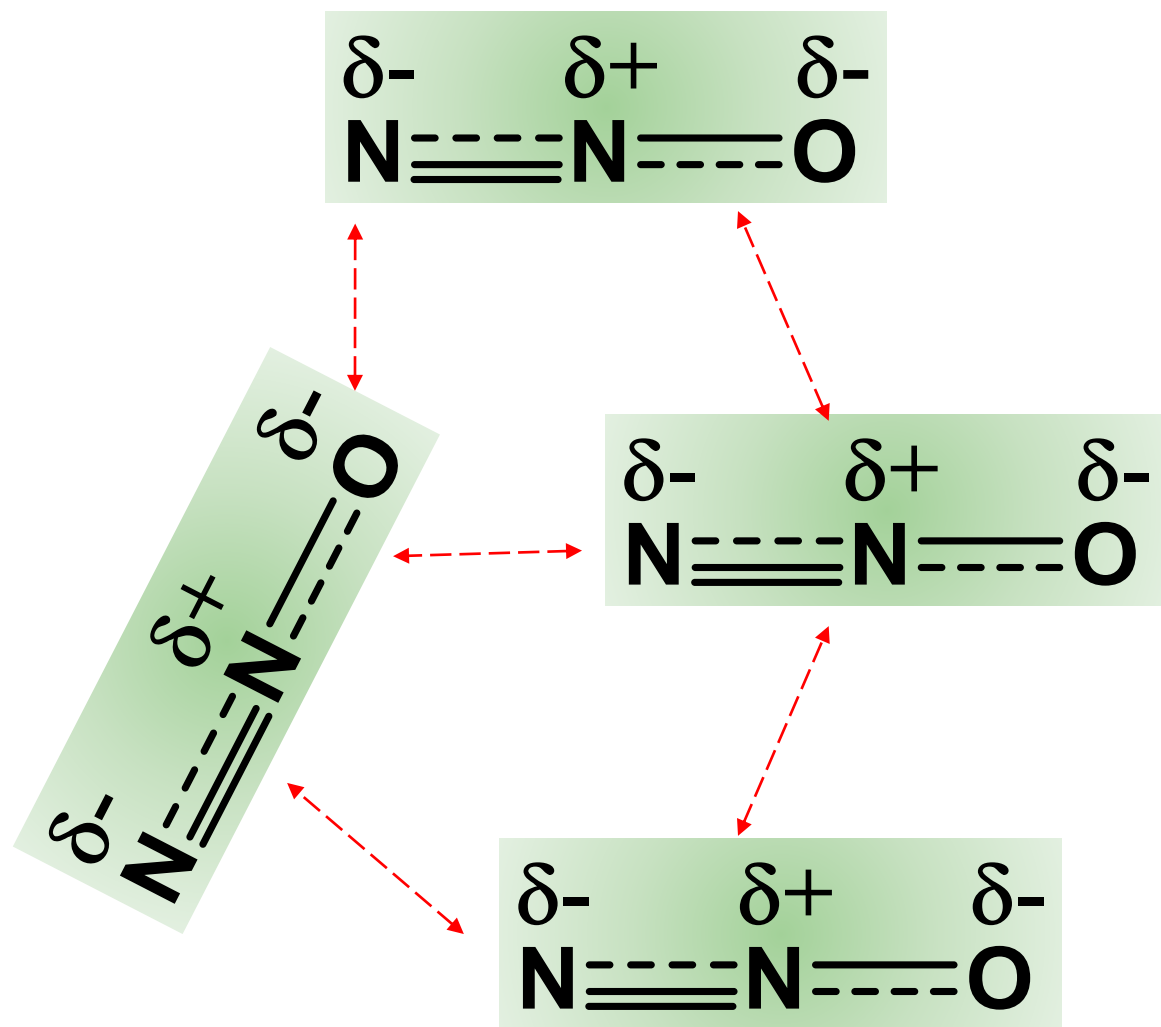
Irving Langmuir,
Premio nobel en Química en 1932.

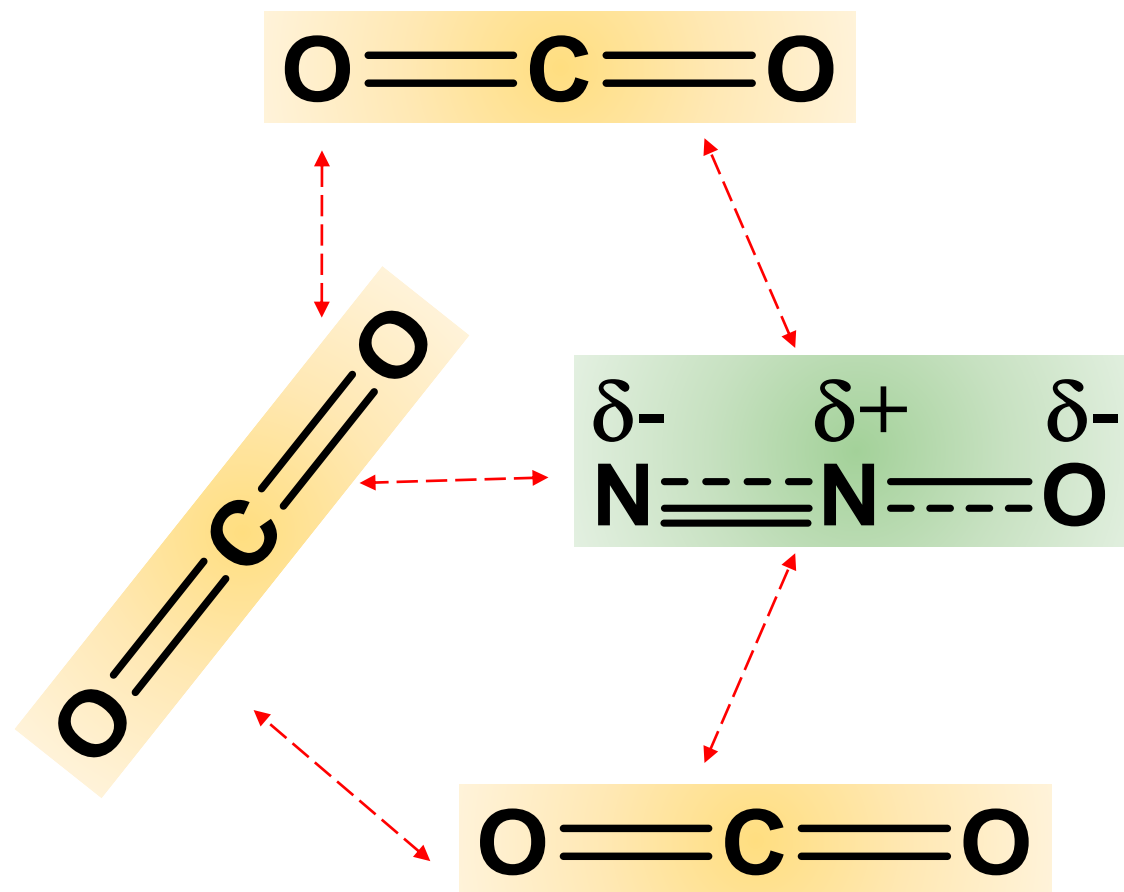
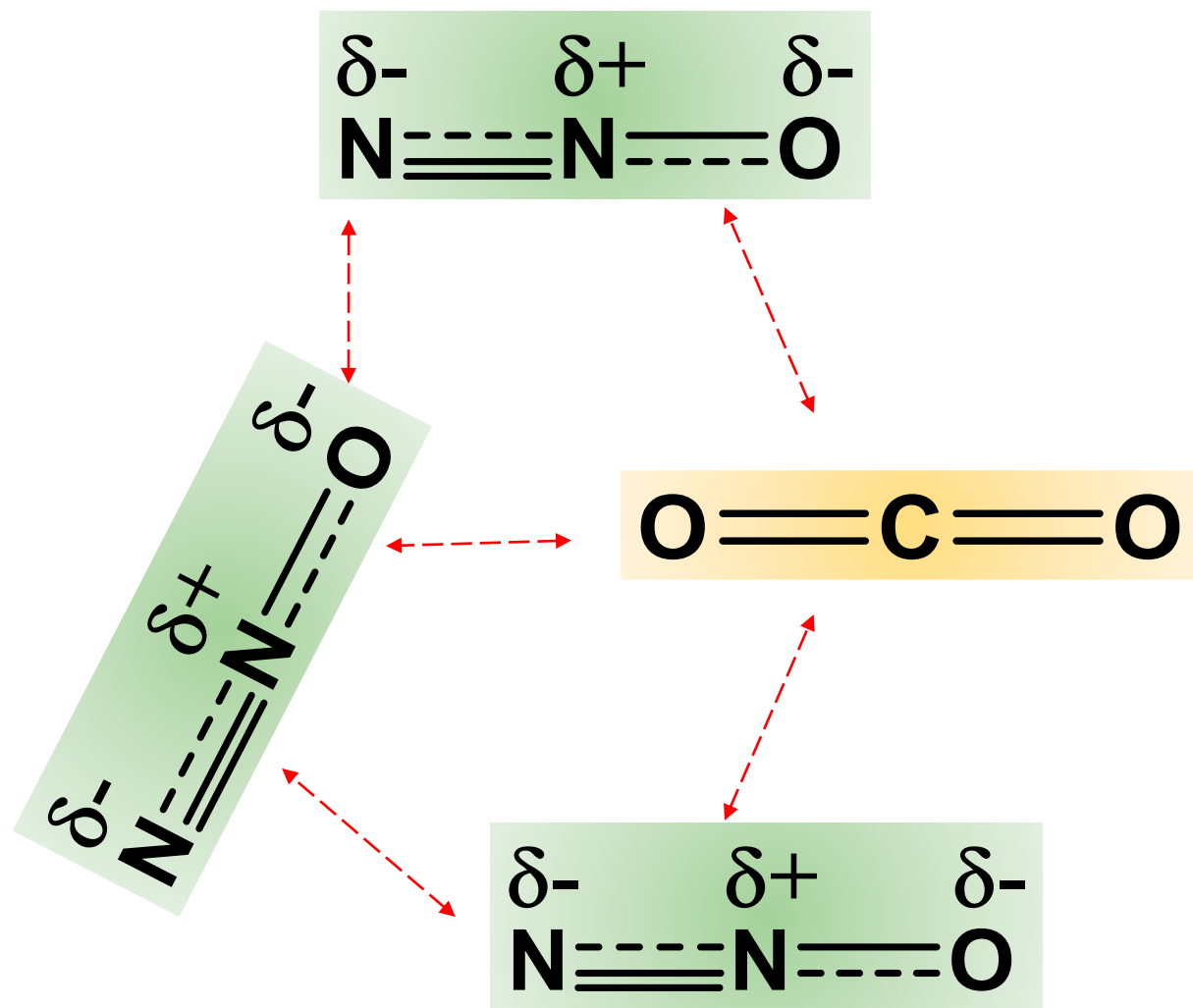
El isosterismo comienza con
observaciones de *Langmuir* en
1919.



Isosteros.

Propiedades	N ₂ O	CO ₂
Solubilidad en alcohol a 15°C	3.25	3.13
Solubilidad en agua a 0°C	1.305	1.780
Susceptibilidad Magnética de gas a 40 atm a 16°C	0.12x10 ⁻⁶	0.12x10 ⁻⁶
Constante dieléctrica del líquido a 0°C	1.598	1.582
Densidad del líquido a -20°C (g/mL)	0.996	1.031
Densidad del líquido a 10°C (g/mL)	0.856	0.858
Índice de refracción del líquido 16°C	1.193	1.190
Conductividad térmica a 100°C	0.0506	0.0506
Temperatura crítica (°C)	35.4	31.9
Presión crítica (atm)	75	77
Viscosidad a 20°C	148x10 ⁻⁶	148x10 ⁻⁶
Peso molecular (g/mol)	44	44
Total de electrones	22	22



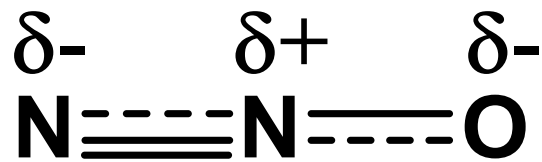


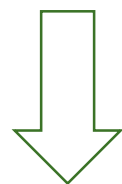
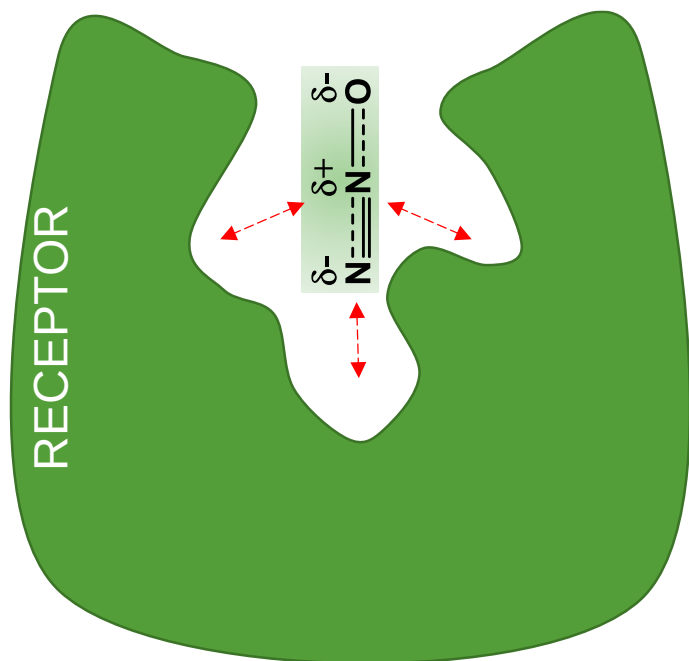
Isosteros.



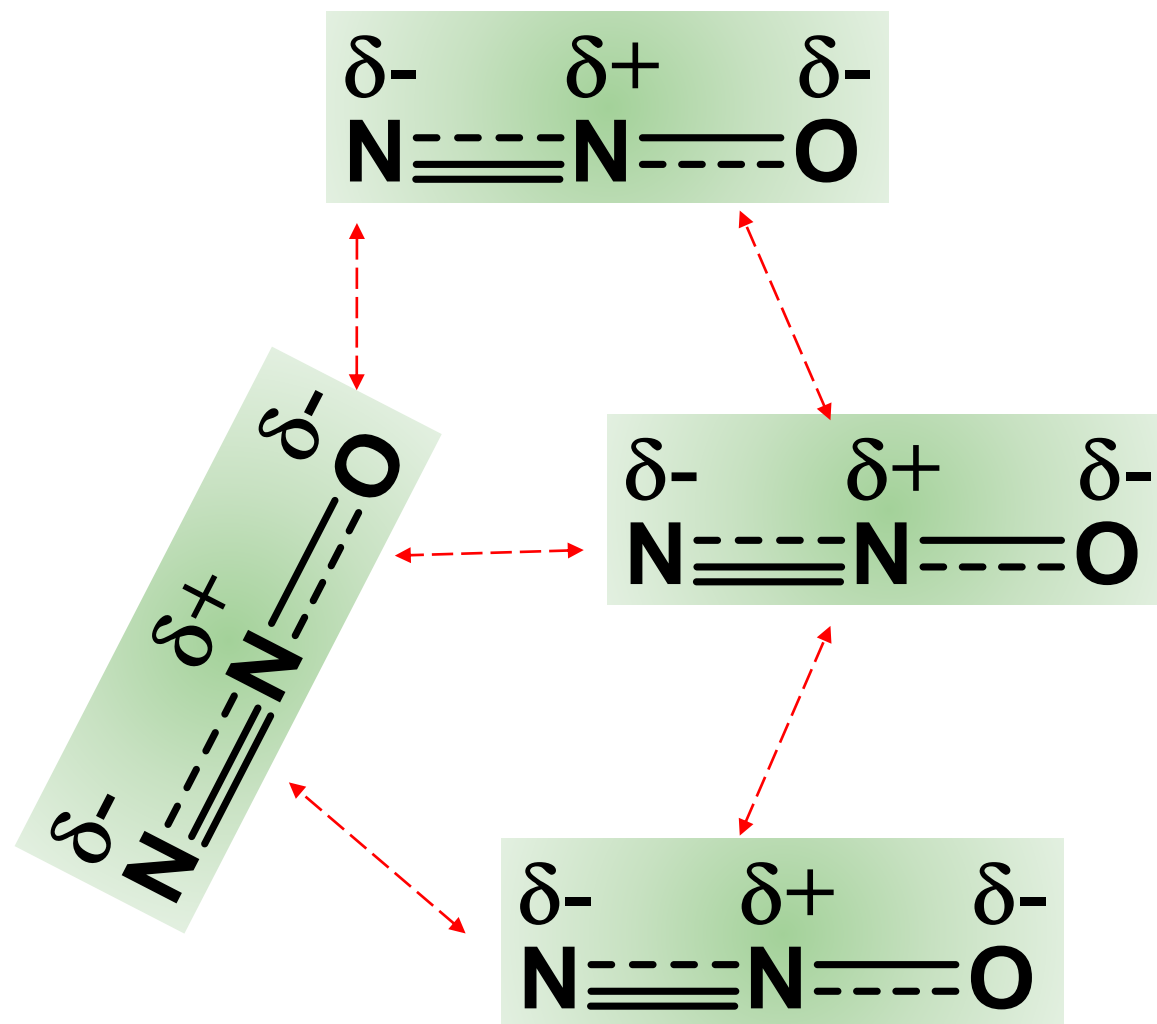
Óxido Nitroso

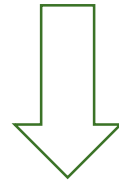
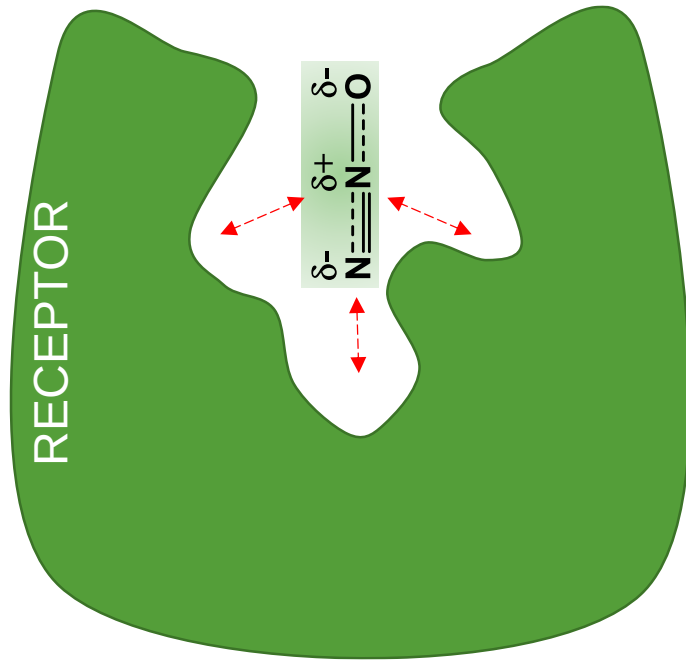
Dióxido de Carbono



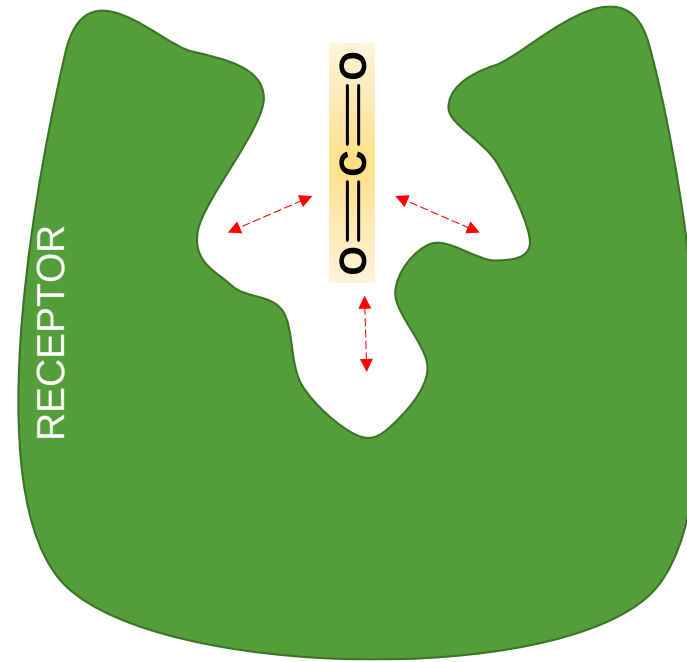


ACTIVIDAD
BIOLOGICA

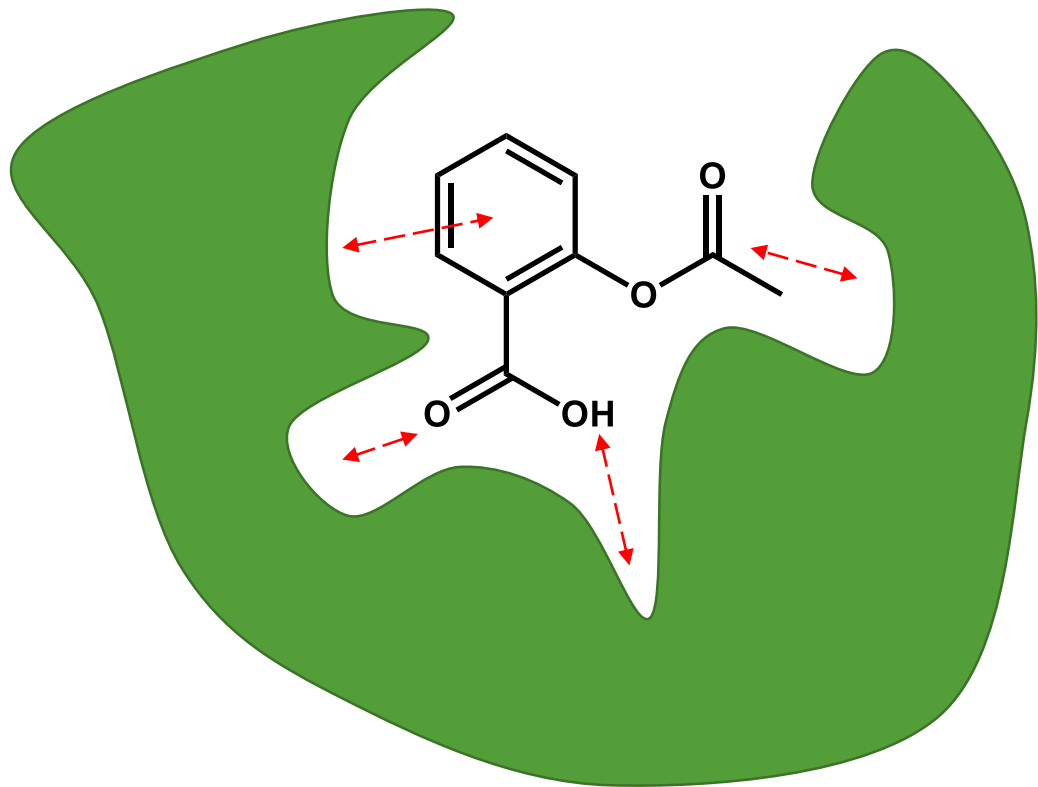




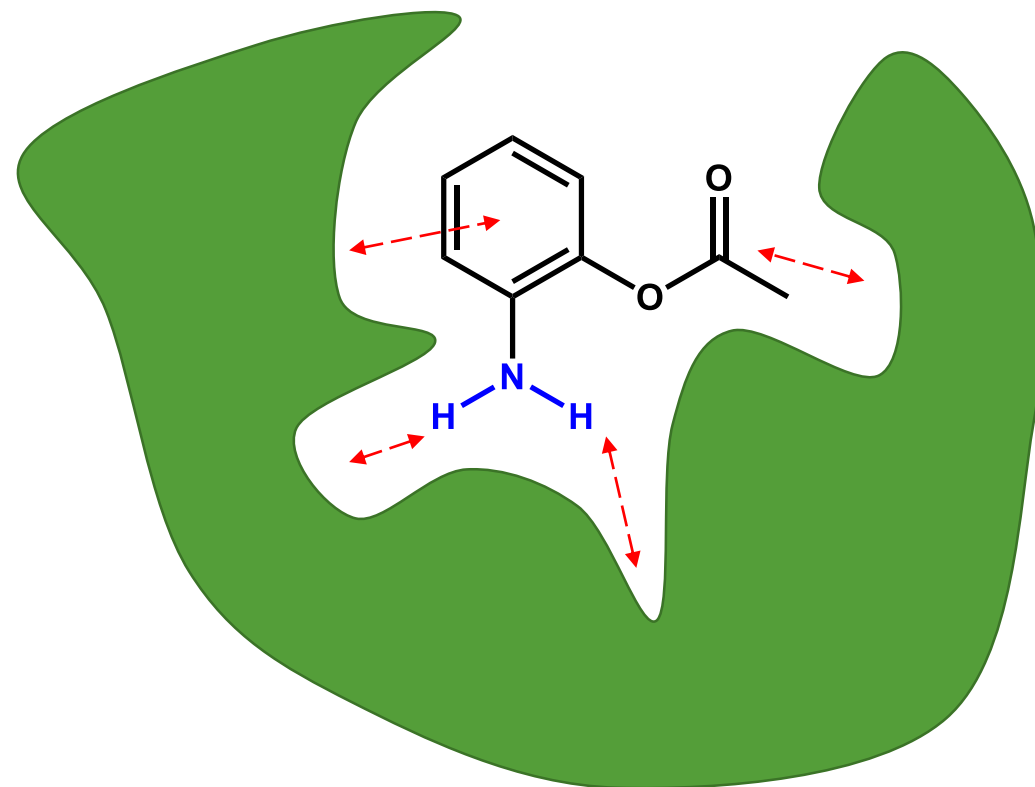
ACTIVIDAD
BIOLOGICA



ACTIVIDAD
BIOLOGICA



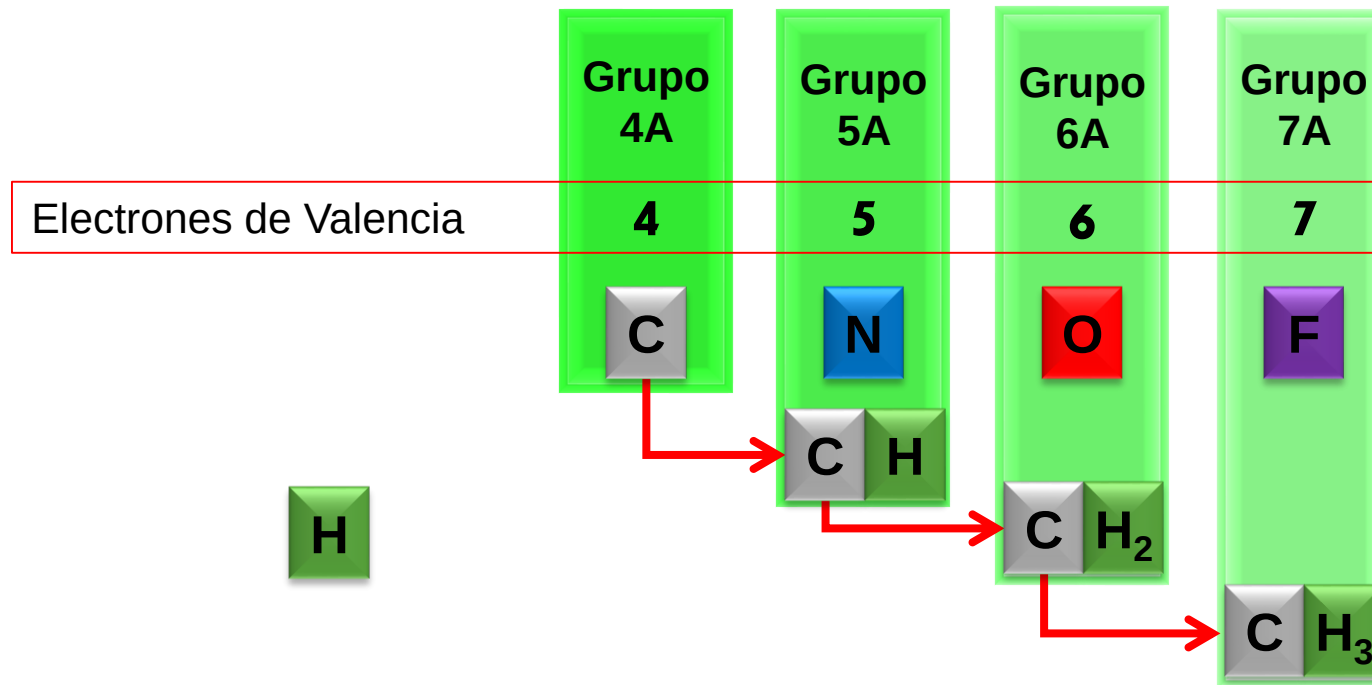
ACTIVIDAD
BIOLOGICA



ACTIVIDAD
BIOLOGICA

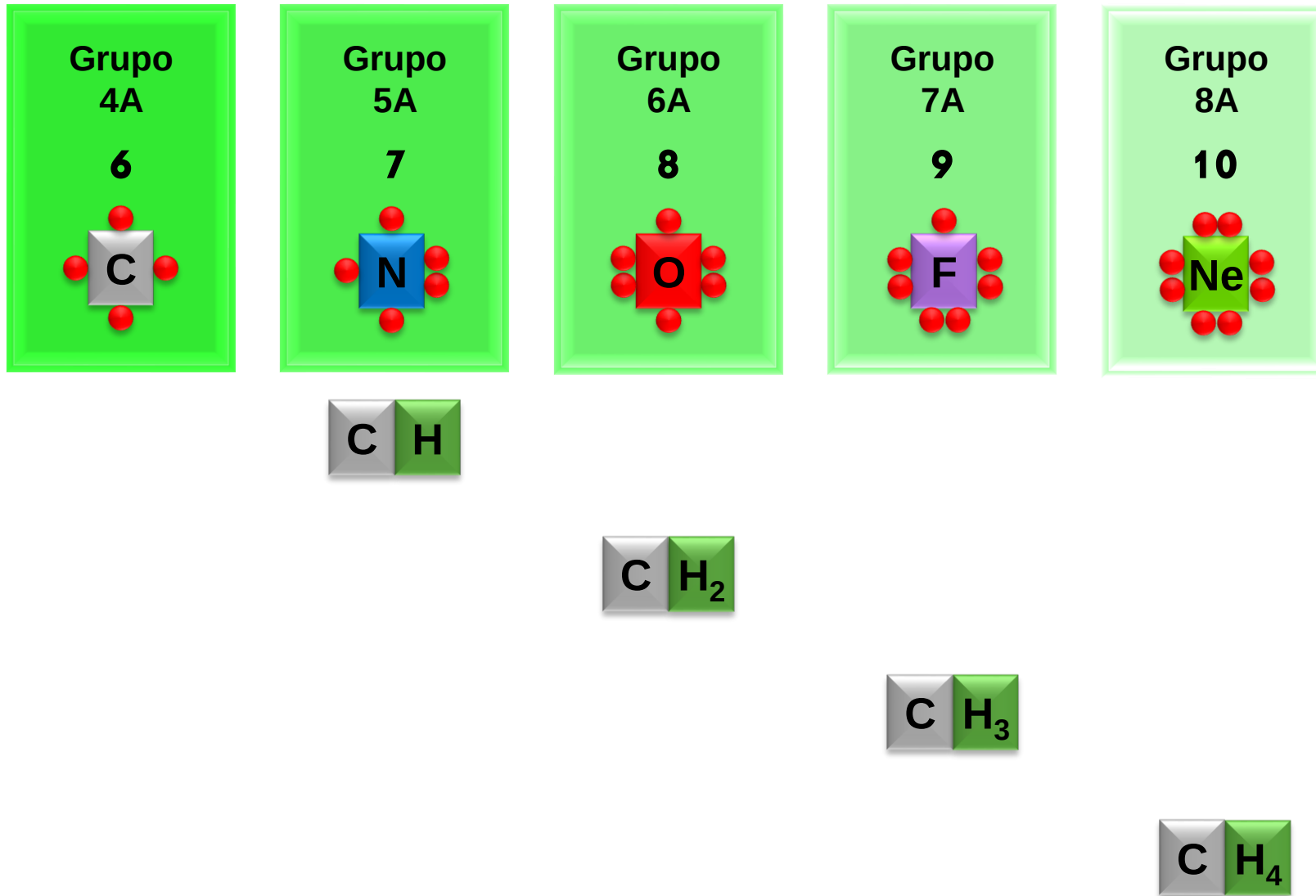
Isosteros.

1925, Grimm mediante su «**LEY DE DESPLAZAMIENTO DE HIDRURO**» extendió el concepto a especies con diferentes número de átomos, pero con igual número de electrones de Valencia.^{1,2}



1. Grimm, H. G. *Structure and Size of the Non-metallic Hydrides* Z. Electrochem. **1925**, 31, 474-480.
2. Grimm, H. G. *On the Systematic Arrangement of Chemical Compounds from the Perspective of Research on Atomic Composition; and on Some Challenges in Experimental Chemistry*. Naturwissenschaften **1929**, 17, 557-564.

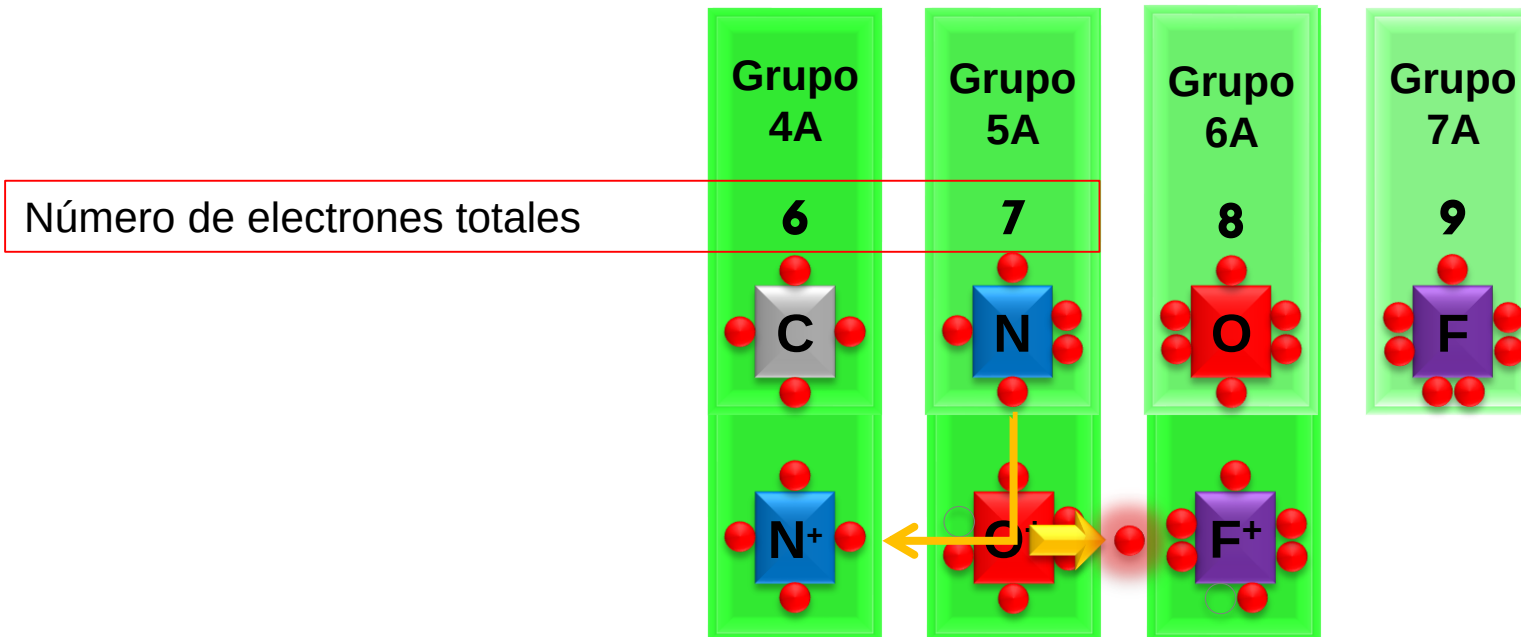
Isosteros.



 Electrones en la capa de valencia

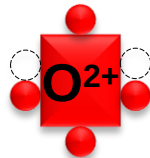
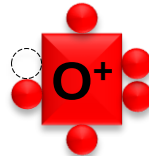
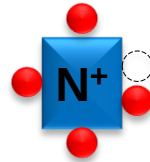
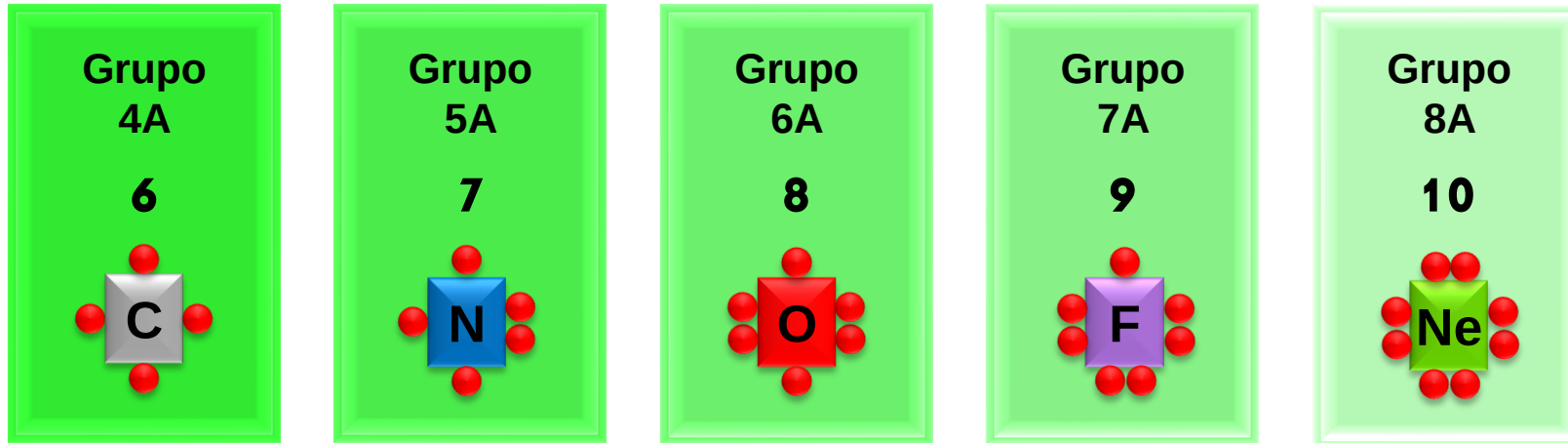
Isosteros.

1932, Erlenmeyer introduce el concepto de «**ISOELECTRONICIDAD PERIFÉRICA**» que indica que son isósteros los átomos o grupos atómicos con igual número de electrones periféricos.

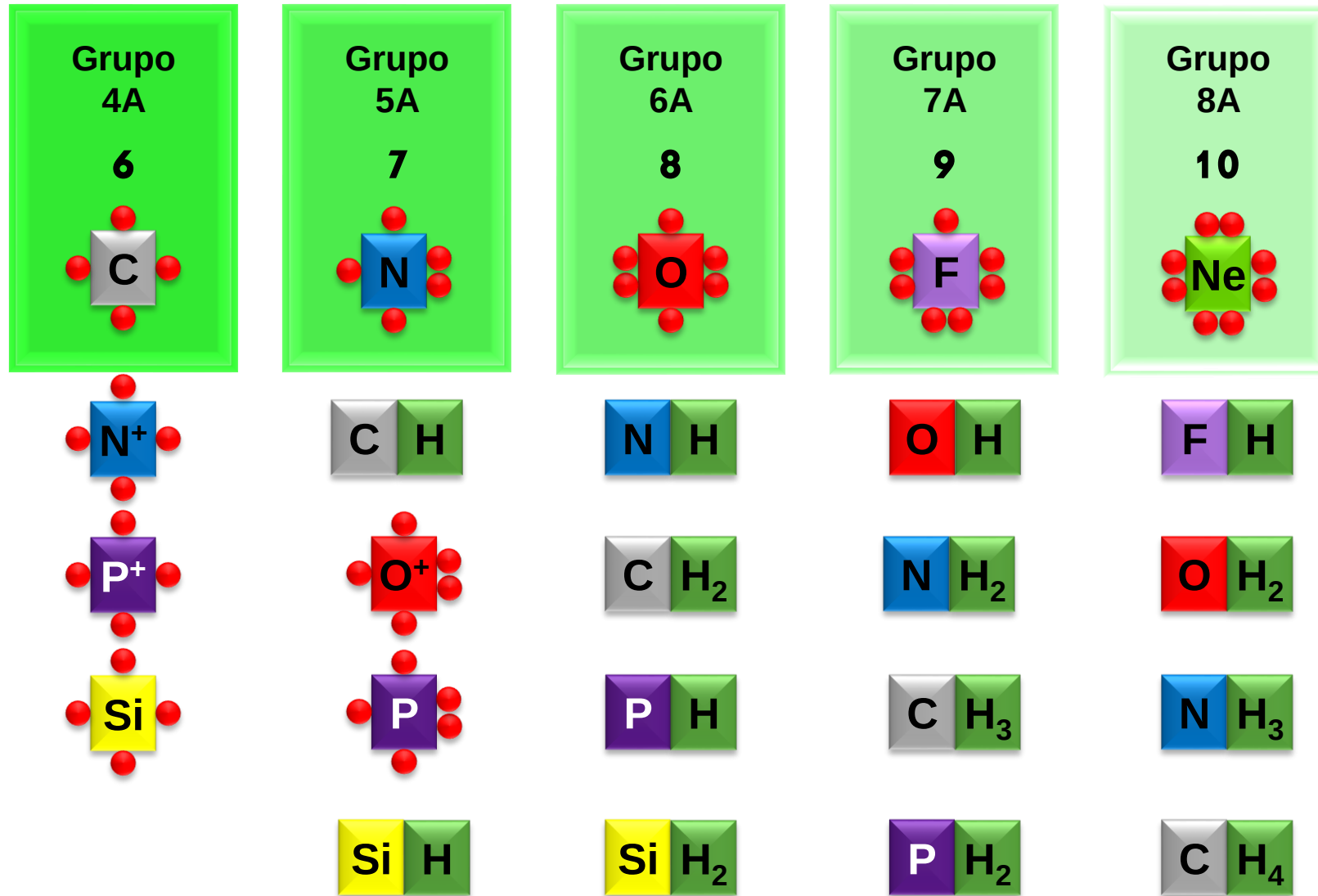


● Electrones en la capa de valencia

Isosteros.



Isosteros.



Electrones en la capa de valencia

Isosteros.

1

H

3

Li

4

Be

11

Na

12

Mg

19

K

20

Ca

37

Rb

38

Sr

55

Cs

56

Ba

87

Fr

88

Ra

21

Sc

22

Ti

39

Y

40

Zr

57

La

72

Hf

89

Ac

104

Rf

58

Ce

59

Pr

90

Th

91

Pa

2

He

10

Ne

18

Ar

36

Kr

54

Xe

86

Rn

5

B

6

C

7

N

8

O

9

F

13

Al

14

Si

15

P

16

S

17

Cl

31

Ga

32

Ge

33

As

34

Se

35

Br

49

In

50

Sn

51

Sb

52

Te

53

I

54

Xe

16

S

17

Cl

34

Se

35

Br

52

Te

53

I

84

Po

85

At

116

Lv

117

Uus

118

Uuo

8

O

9

F

16

S

17

Cl

34

Se

35

Br

52

Te

53

I

84

Po

85

At

116

Lv

117

Uus

118

Uuo

71

Lu

103

Lr

Visual Elements Periodic Table

The Royal Society of Chemistry's interactive periodic table features history, alchemy, podcasts, videos, explore each section, view Murray Robertson's artwork, and detailed information on each element.

Gr
H

mm

druro

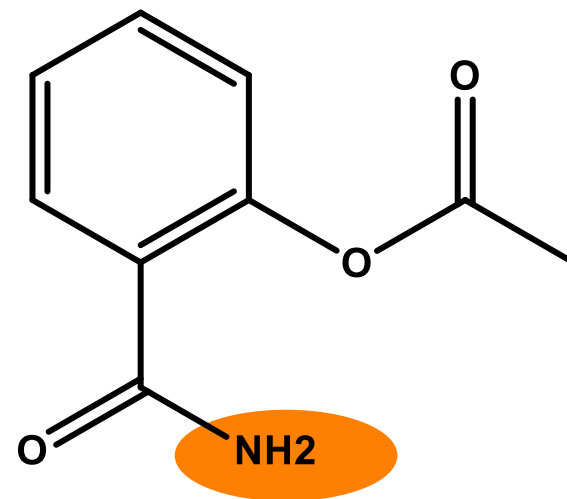
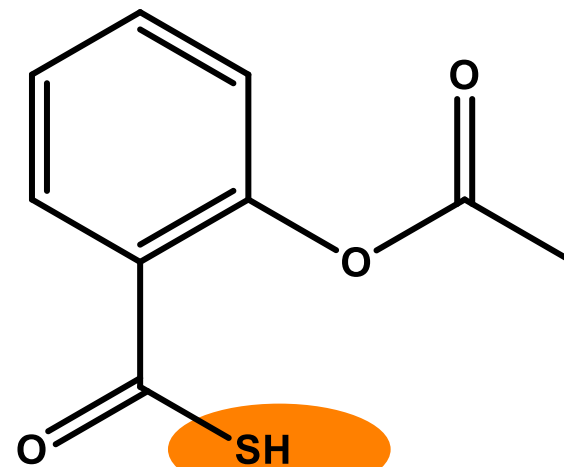
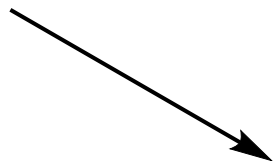
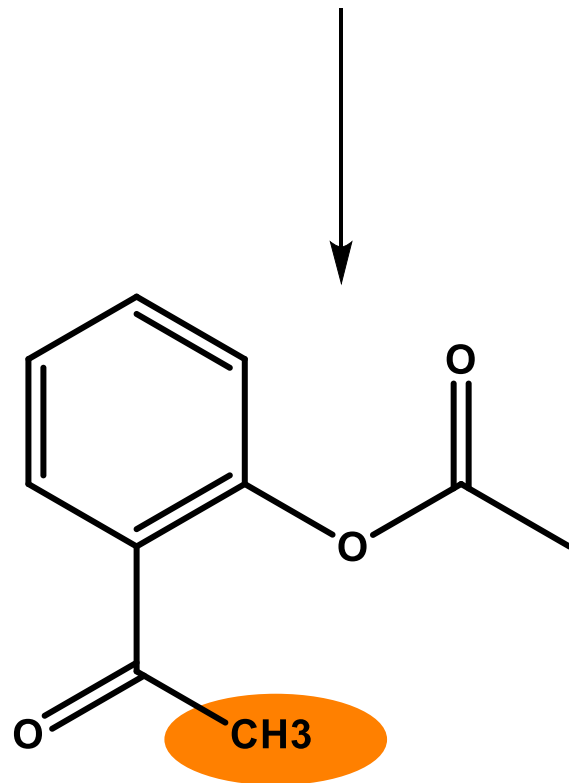
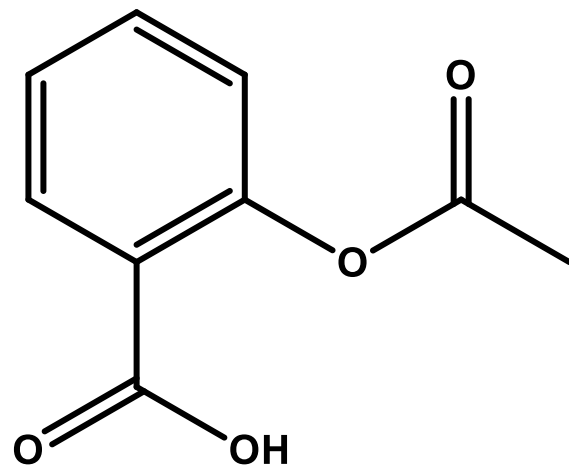
Er
Isoe

nmeyer

ctronicidad

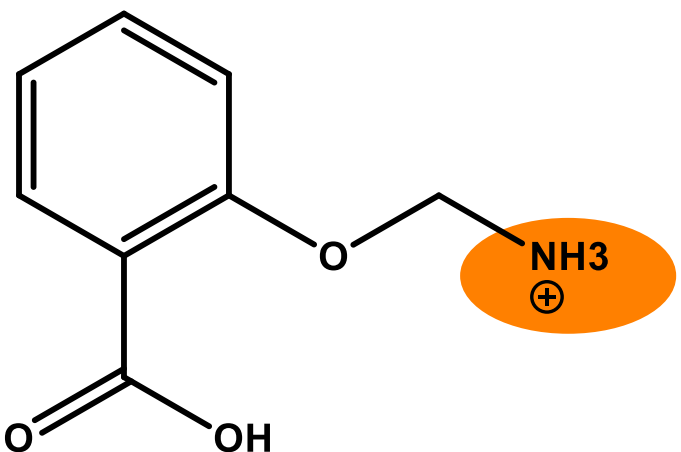
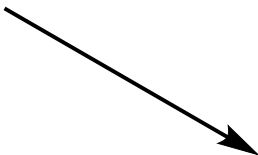
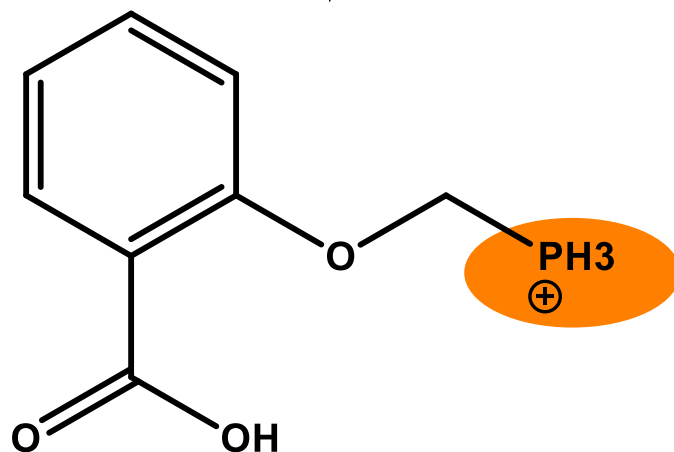
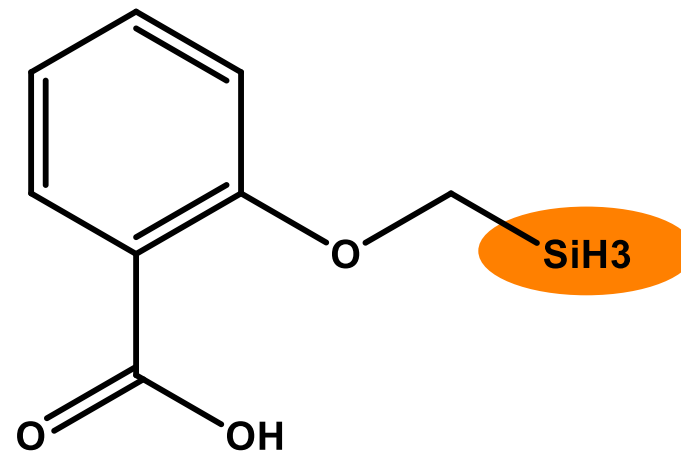
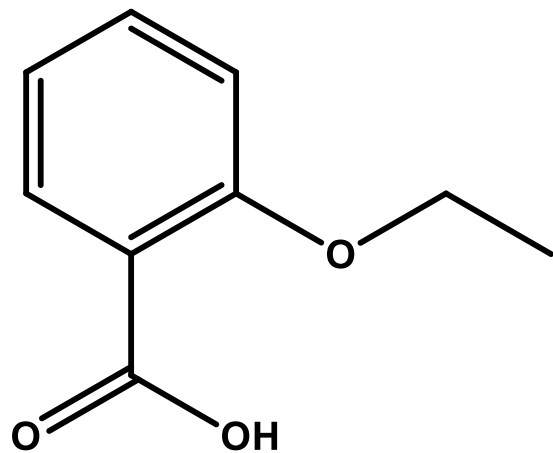
Grupo
7A

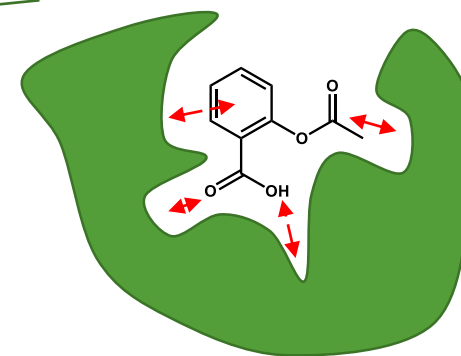
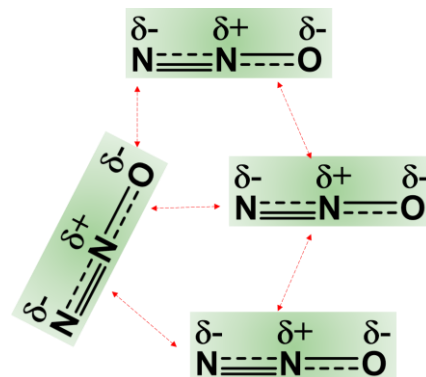
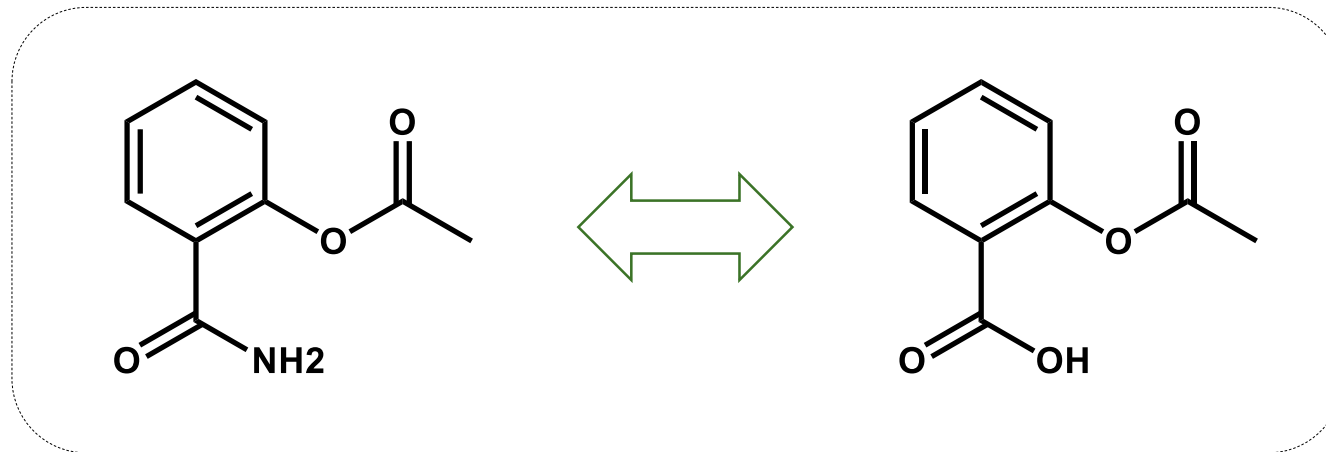
9



Grupo
4A

6





PROPIEDAD
QUÍMICA

ISOSTERISMO

ACTIVIDAD
BIOLOGICA

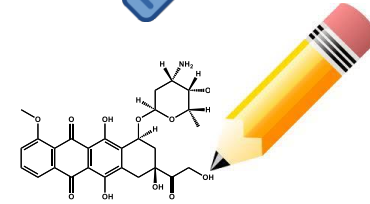
BIOISOSTERISMO

BIOISOSTERISMO

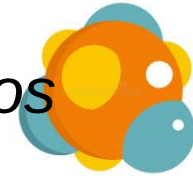
Corresponde a una herramienta



de diseño estructural

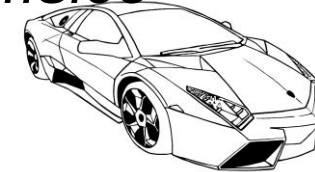


que mediante el cambio de un átomo o grupo de átomos



permite modular las propiedades químicas y físico-

químicas de un compuesto prototipo,



buscando mejorar su perfil farmacológico.



Ejemplo 1:

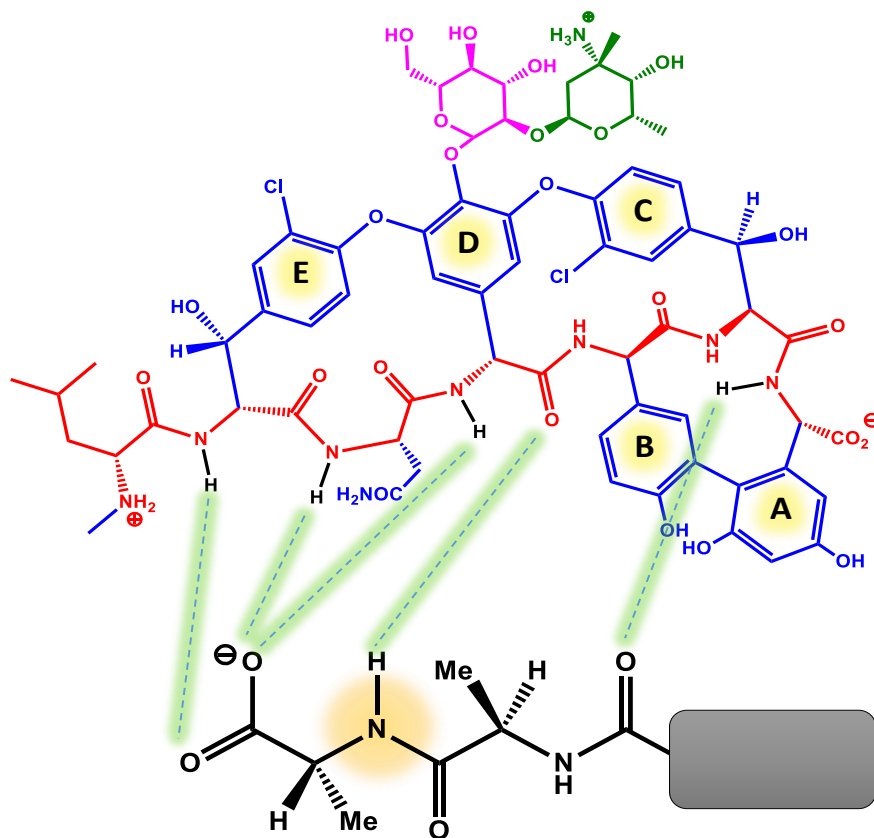
VANCOMICINA

VS

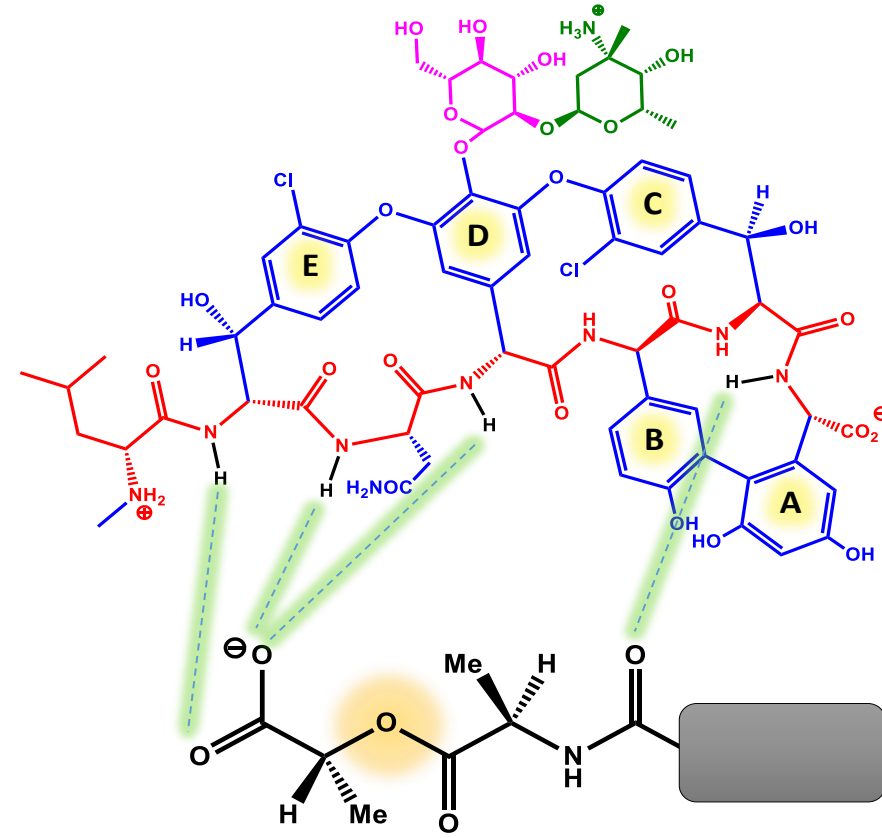
RESISTENCIA BACTERIANA

En el tratamiento de bacterias Gram positivas, se utiliza vancomicina, un antibiótico polipeptídico que actúa a nivel de la pared celular bacteriana.

Las bacterias que son susceptibles, presentan concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 1 µg/mL. En cambio, se han observado aislamientos clínicos que presentan resistencia por plásmidos, donde la CIM aumenta a 256 µg/mL. La modificación estructural ocurre desde un bloque de ensamblaje de D-Ala-D-Ala a uno D-Ala-D-lactato.



vancomicina vs Bacteria Susceptible



vancomicina vs Bacteria Resistente

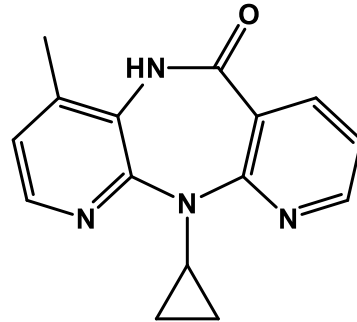
Ejemplo 2:

NEVIRAPINA

VS

VIH

En el tratamiento a la infección al VIH, uno de los medicamentos usados es la nevirapina.

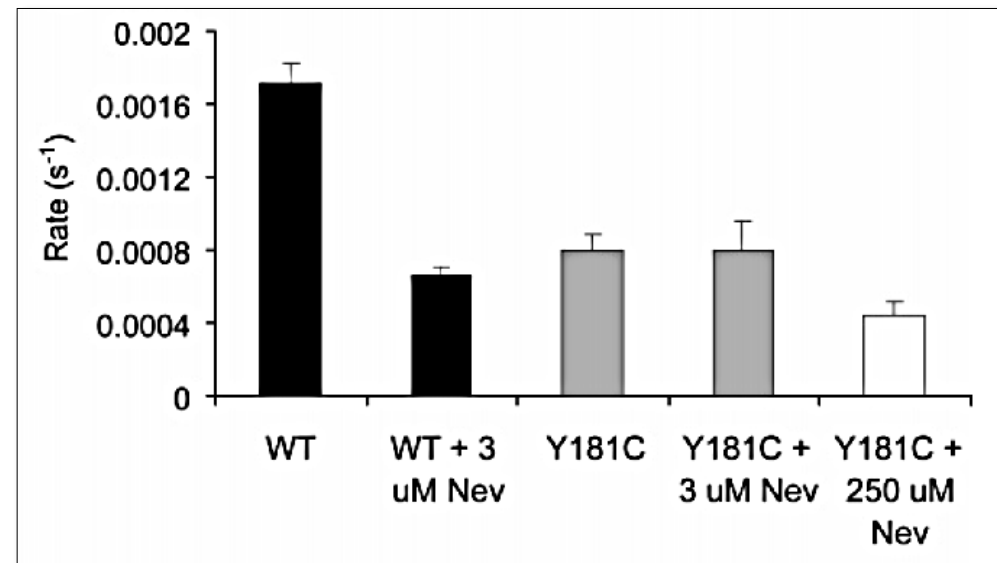


Este fármaco inhibe el enzima viral Transcriptasa Inversa, encargada de transcribir la información en la hebra de ARN a ADN viral.

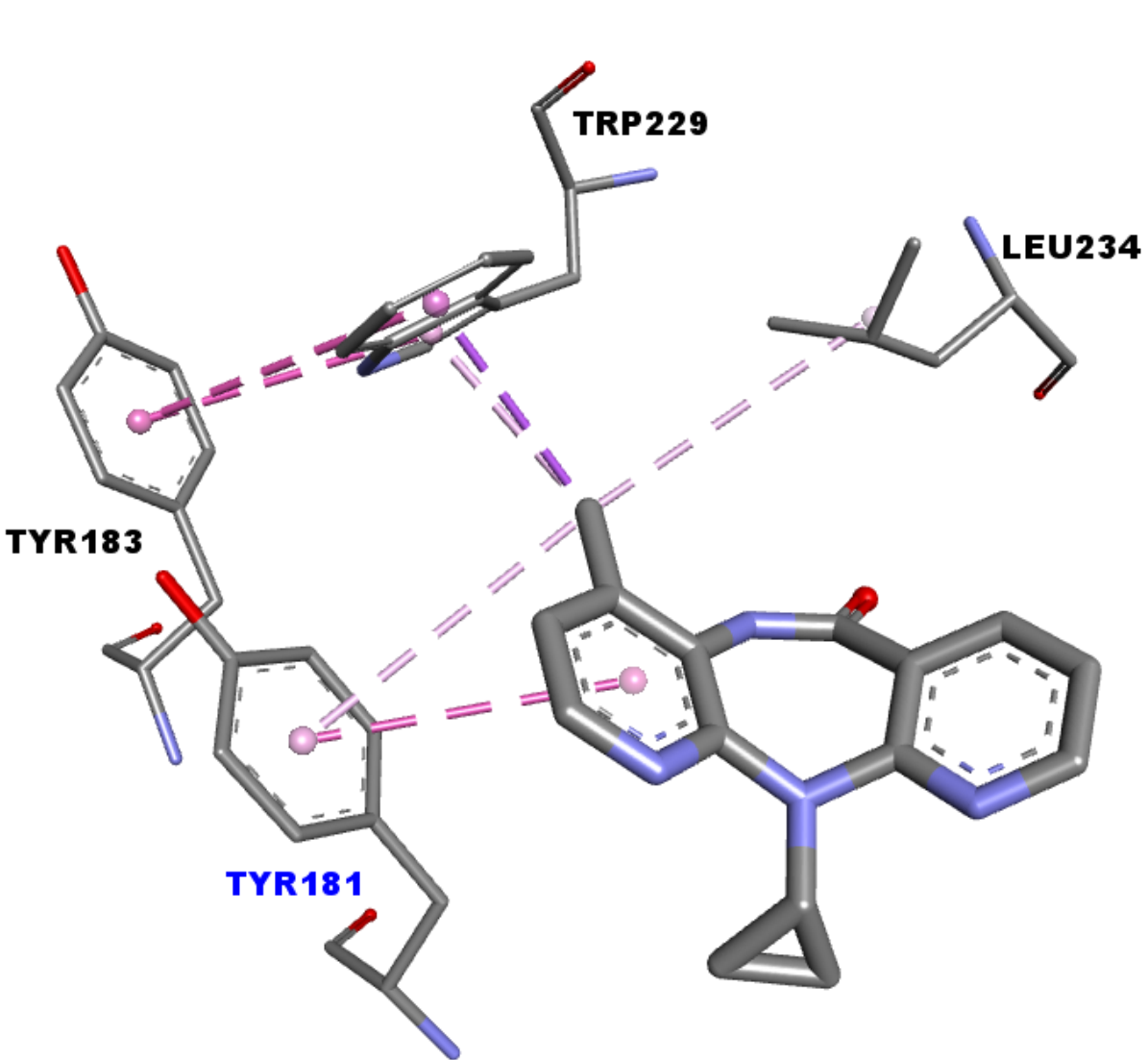
La concentración *in vitro* de nevirapina que inhibe el 50% de la actividad de la enzima es de $CI_{50} = 3 \mu M$, cuando la TR es nativa o tipo salvaje (WT).

Una de las mutaciones observadas en la TR es la Y181C.

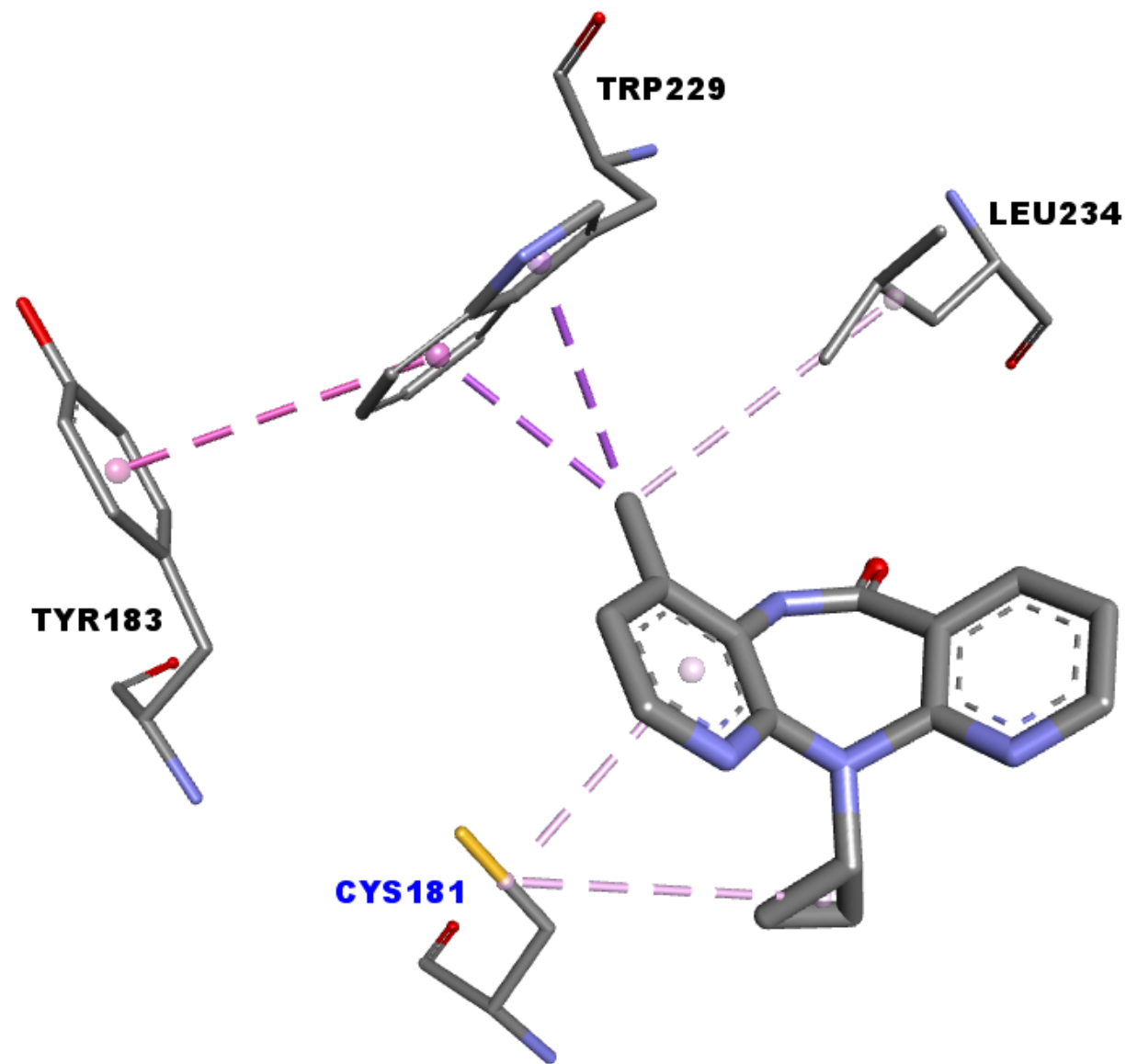
La mutante Y181C requiere de una concentración *in vitro* de nevirapina de $250 \mu M$, para inhibir el 50% de la actividad de la TR Y181C, es decir, 83 veces mas.¹



¹ Basavapathruni, A., et al., Modulation of human immunodeficiency virus type 1 synergistic inhibition by reverse transcriptase mutations. Biochemistry, 2006. **45**(23): p. 7334-40.

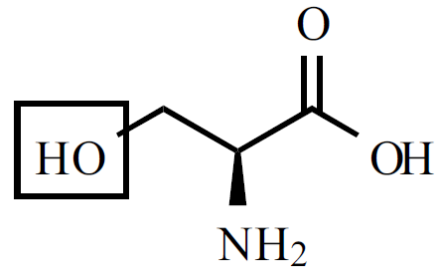


TR nativa. Tirosina en posición 181.

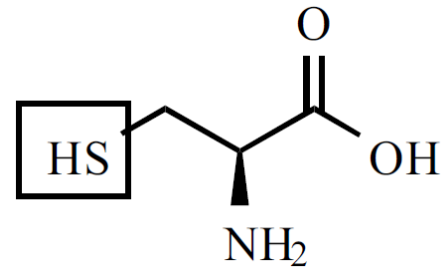


TR-Y181C. Cisteína en posición 181.

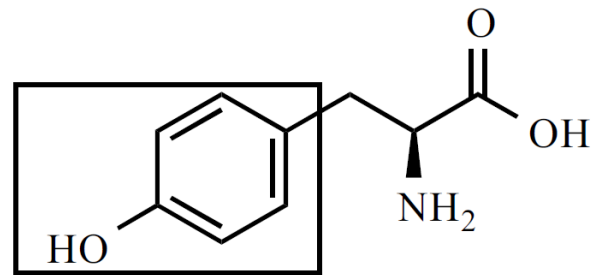
Bioisosterismos relacionados a
la observación entre cambios
estructurales y actividad
biológica.



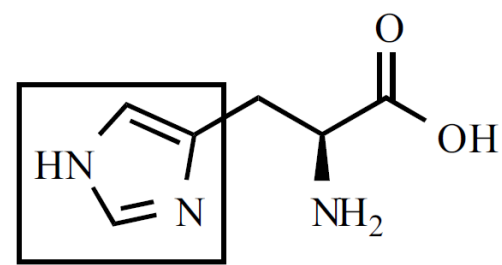
Serina



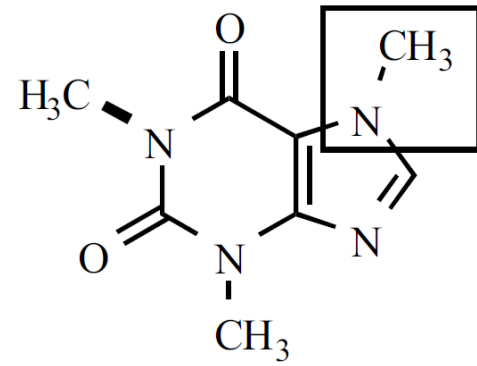
Cisteina



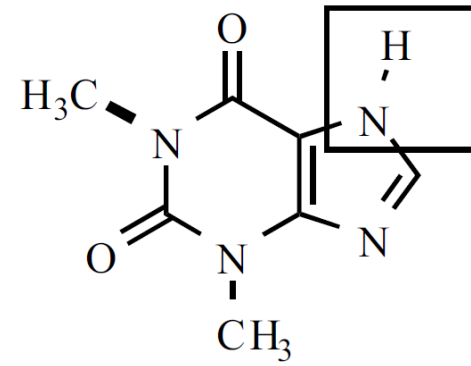
Tirosina



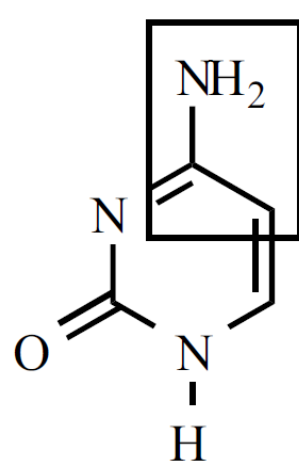
Histidina



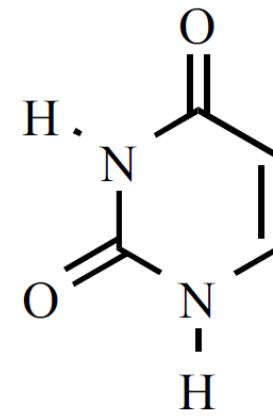
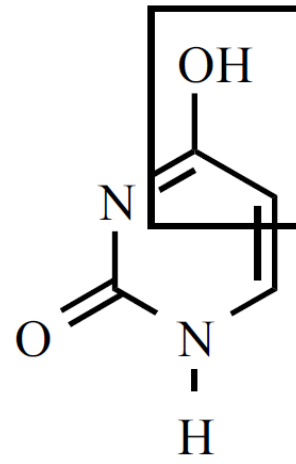
Cafeína



Teofilina



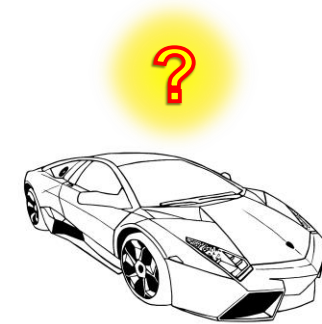
Citosina



Uracilo



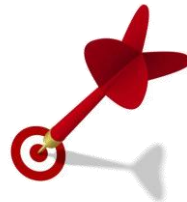
¿Qué se puede mejorar al **PROTOTIPO**?



LA AFINIDAD,



EFICACIA



**Disminuir los efectos
colaterales.**

**Variar las propiedades
físico-químicas.**

ESPECIFICIDAD

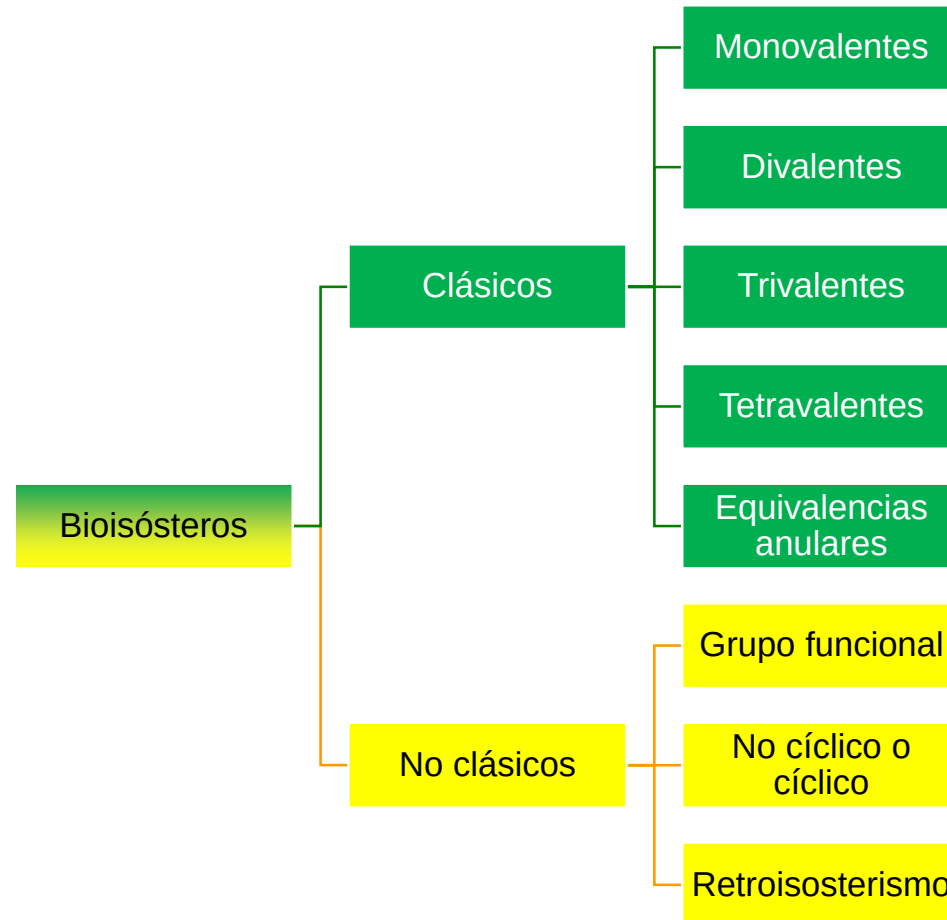


**Mejorar las propiedades
ADMET**

¿Cuáles son las
clasificaciones de los
Bioisósteros?

BIOISOSTERISMO

1970, Burger Clasifica los tipos de bioisosteros en Clásicos y No Clásicos.¹

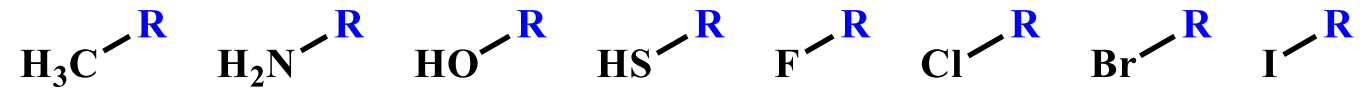


¹ Burger, A. Medicinal Chemistry, 3rd Ed., NY, EUA, Wiley, 1970.

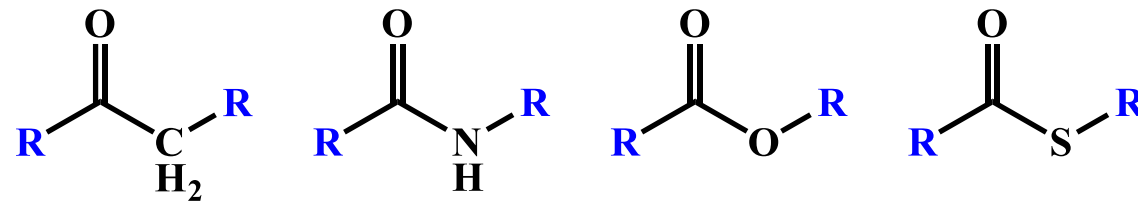
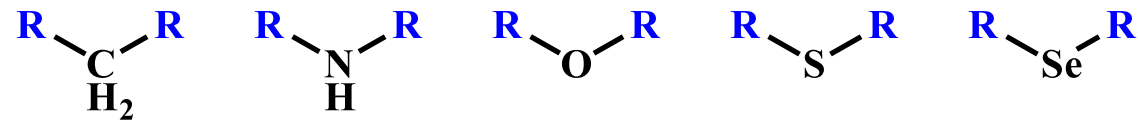
BIOISOSTERISMO

Clásicos

A. Átomos o grupos monovalentes :



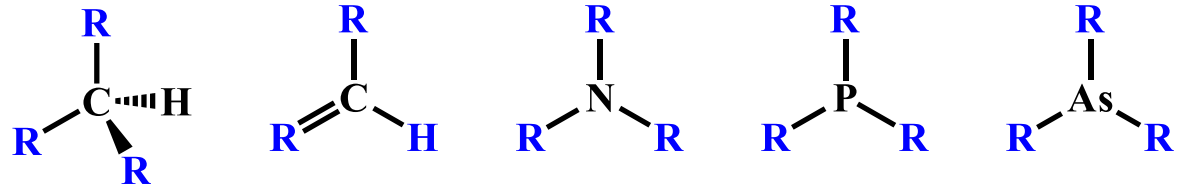
B. Átomos o grupos divalentes :



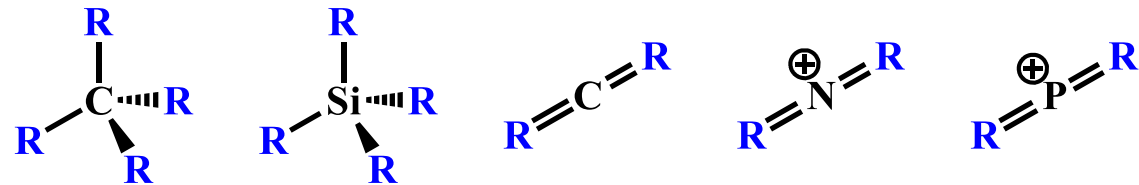
BIOISOSTERISMO

Clásicos

C. Átomos o grupos trivalentes :



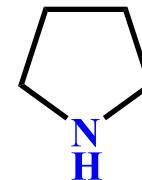
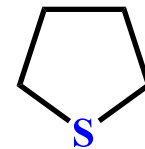
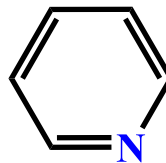
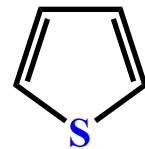
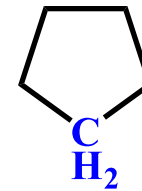
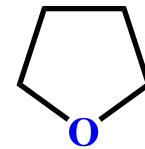
D. Átomos o grupos tetravalentes :



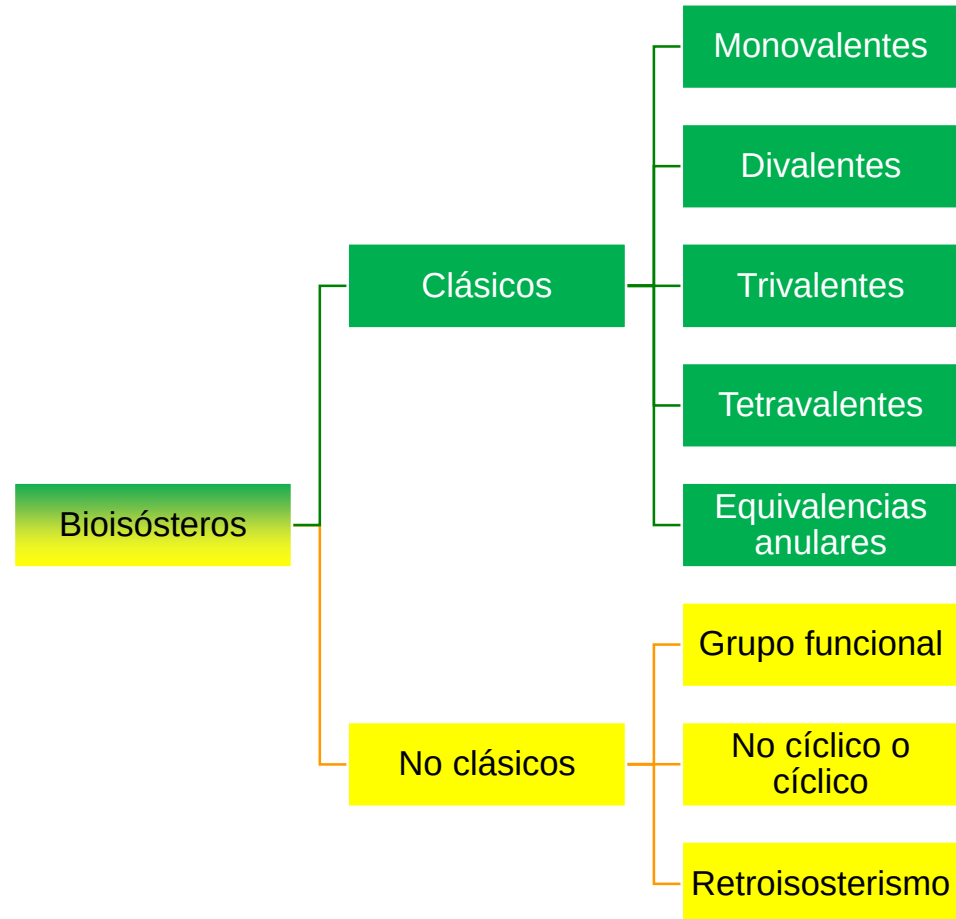
BIOISOSTERISMO

Clásicos

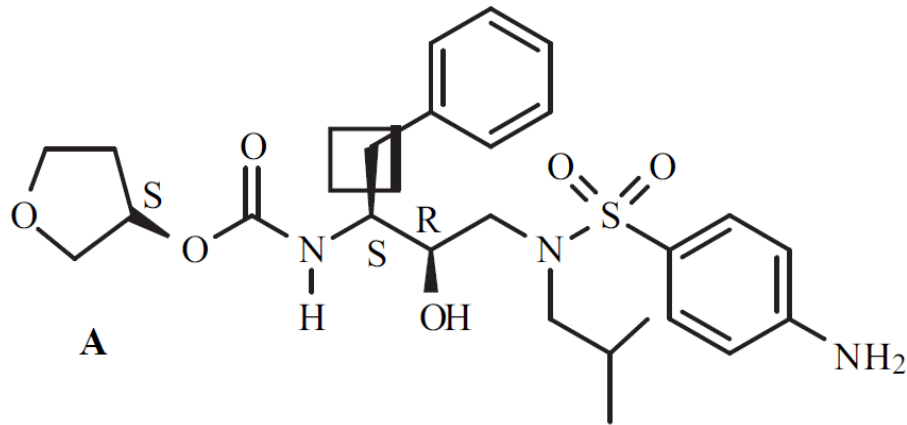
E. Equivalencia de sistemas anulares :



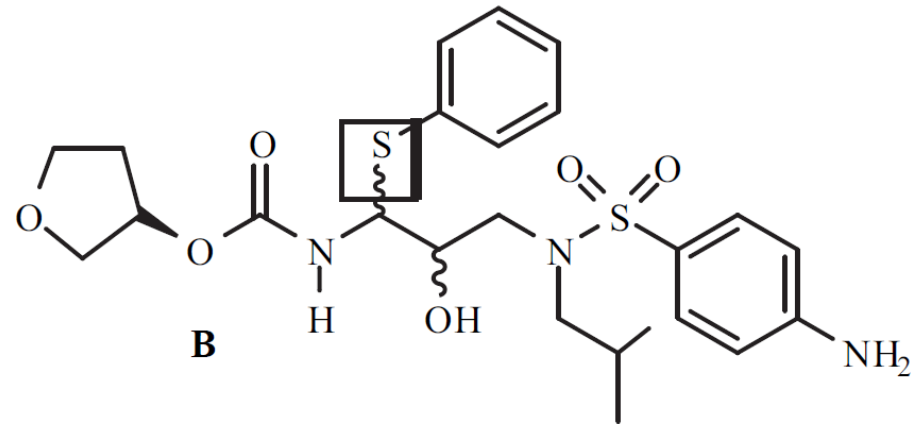
Ejemplos de Bioisosterismo Clásico



Inhibidor de proteasa de VIH.



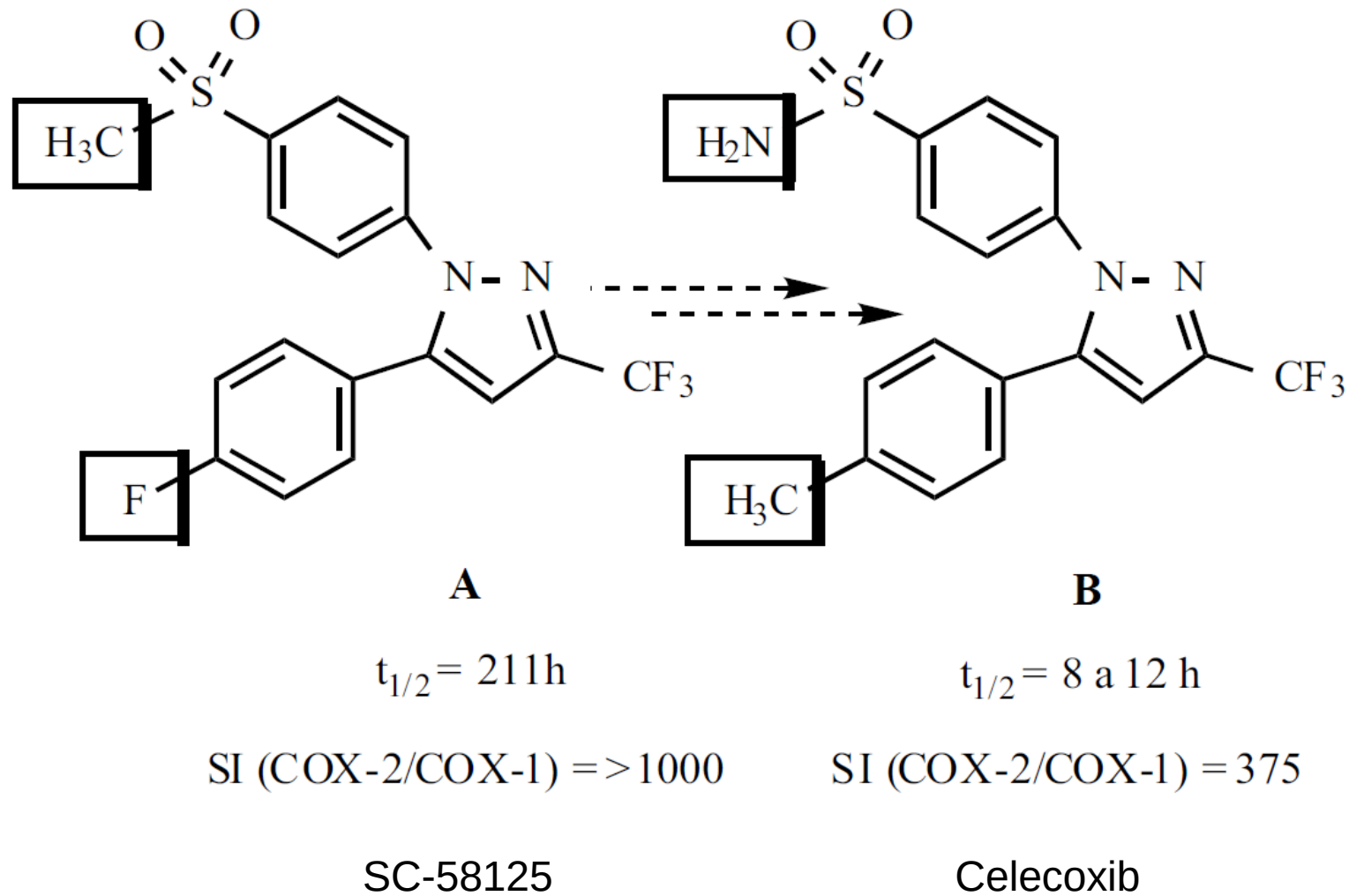
Amprenavir



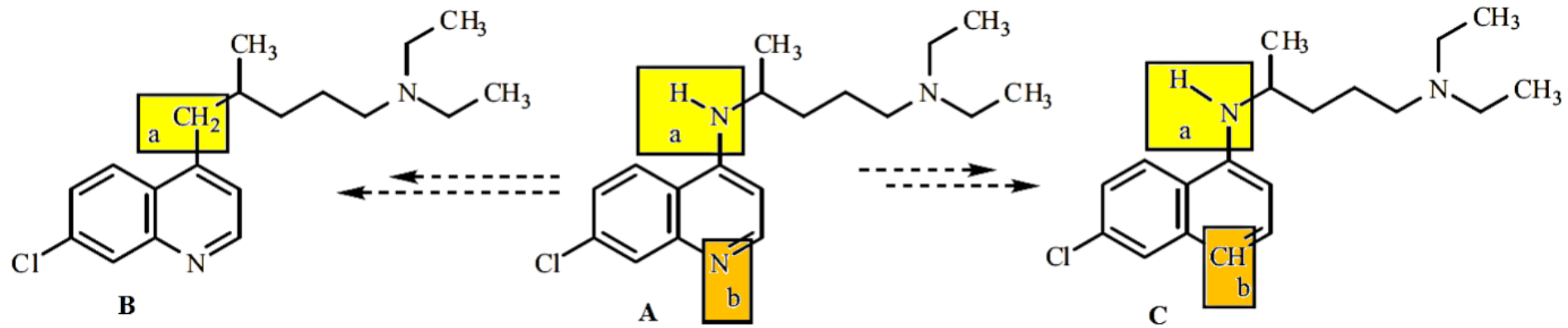
Ba *S, S, R* = $IC_{50} = 1,4 \mu M$
Bb *S, S, S* = $IC_{50} = 11,6 \mu M$
Bc *S, R, S* = $IC_{50} = 12,5 \mu M$
Bd *S, R, R* = $IC_{50} = 16,7 \mu M$
A *S, S, R* = $IC_{50} = 0,001 \mu M$

Tiempo de vida medio A, 1440 min; y Ba-d 10 min.

Antiinflamatorio. Inhibidor selectivo de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2)



Primera generación de Antimaláricos.
¿Relevancia de 4-aminoquinolina?



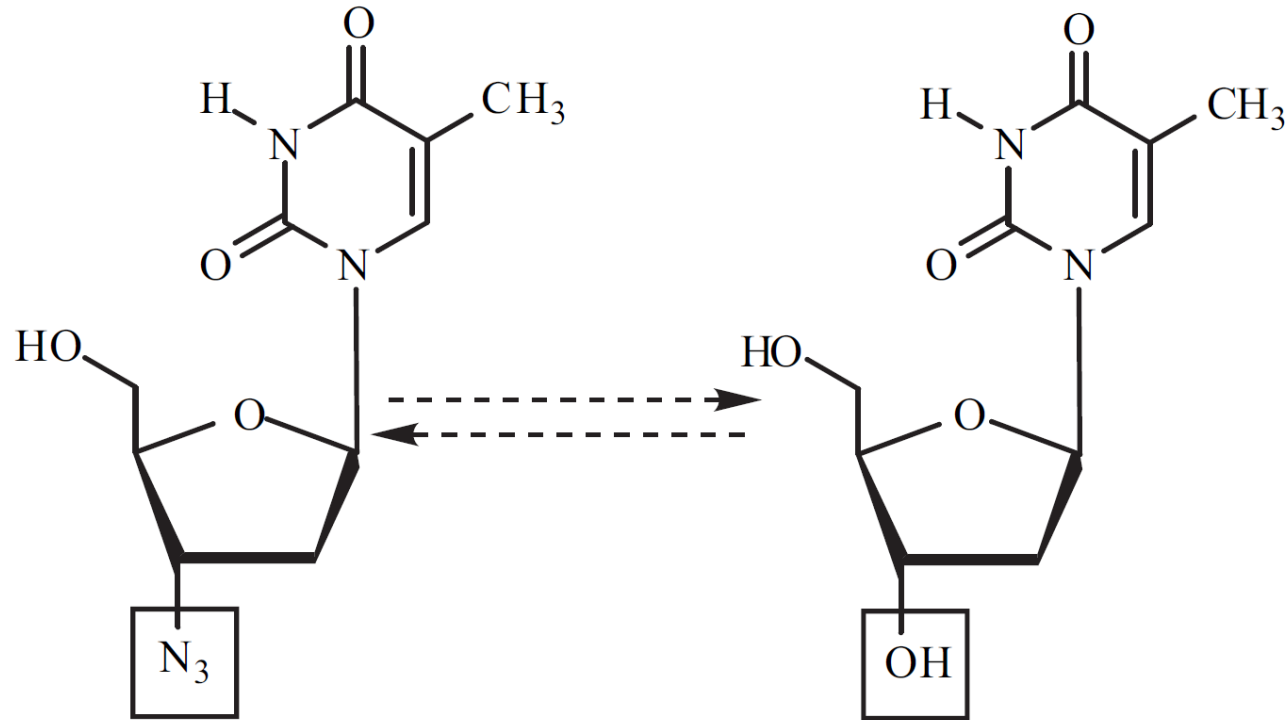
Cloroquina

$\text{Cl}_{50} = 1500 \mu\text{M}$

$\text{Cl}_{50} = 80 \mu\text{M}$

$\text{Cl}_{50} > 2500 \mu\text{M}$

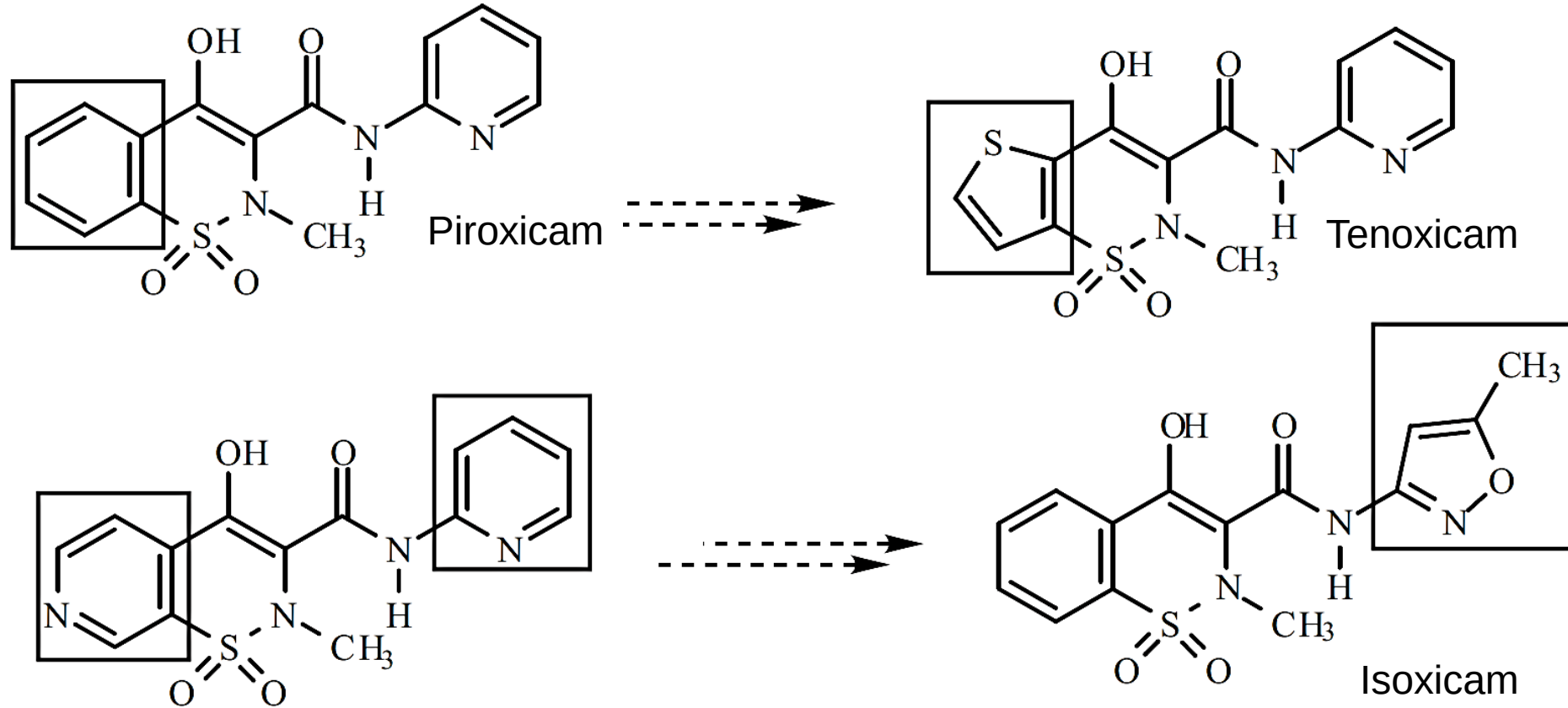
Antivirales, análogos de sustratos.



Zidovudina

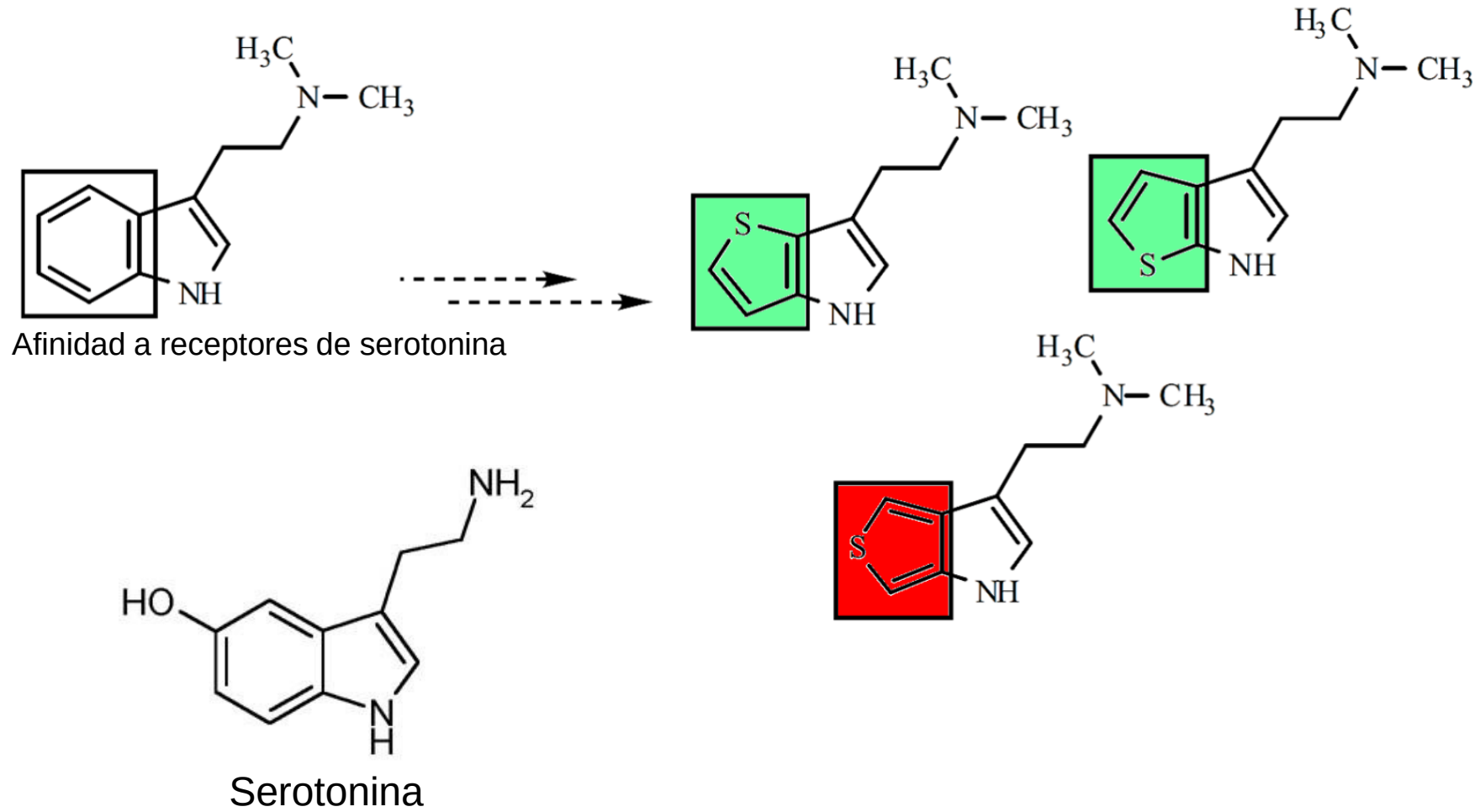
Timidina

Anti-Inflamatorios No Esteroidales (AINEs), Familia Oxicam

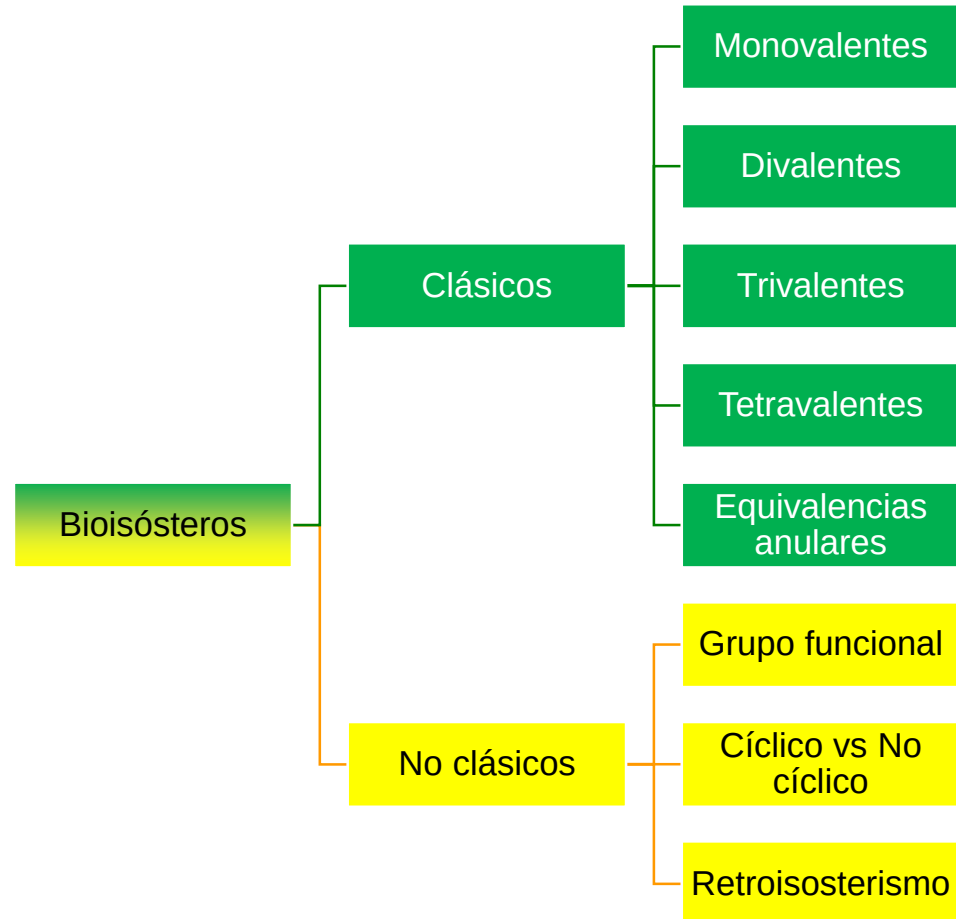


Reacción adversa de Necrosis Epidérmica Tóxica (NET).

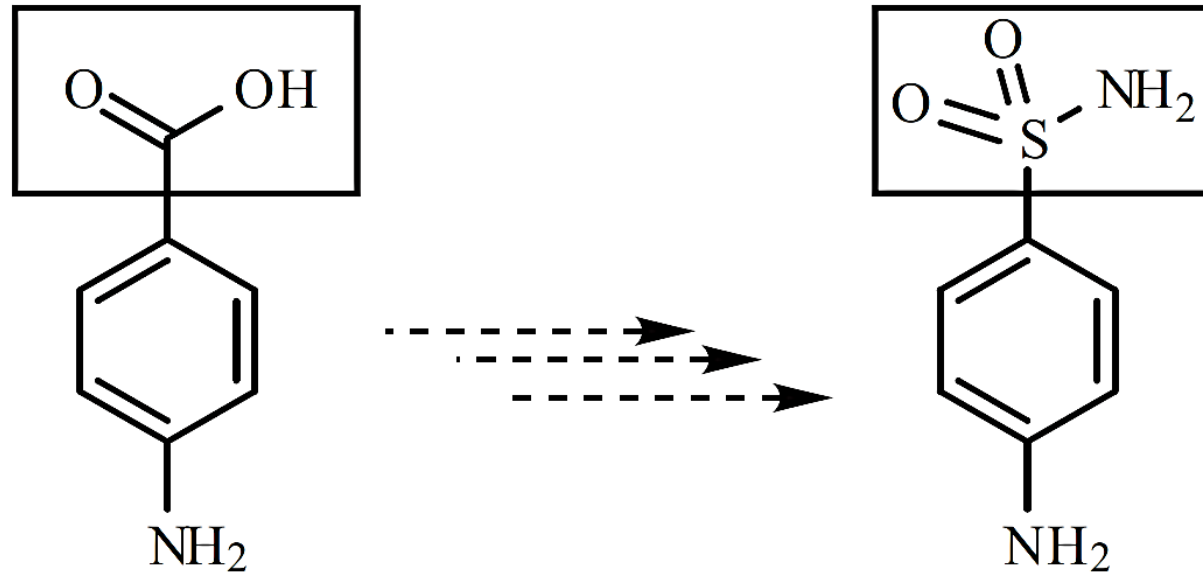
Análogos de serotonina



Ejemplos de Bioisosterismo NO Clásico



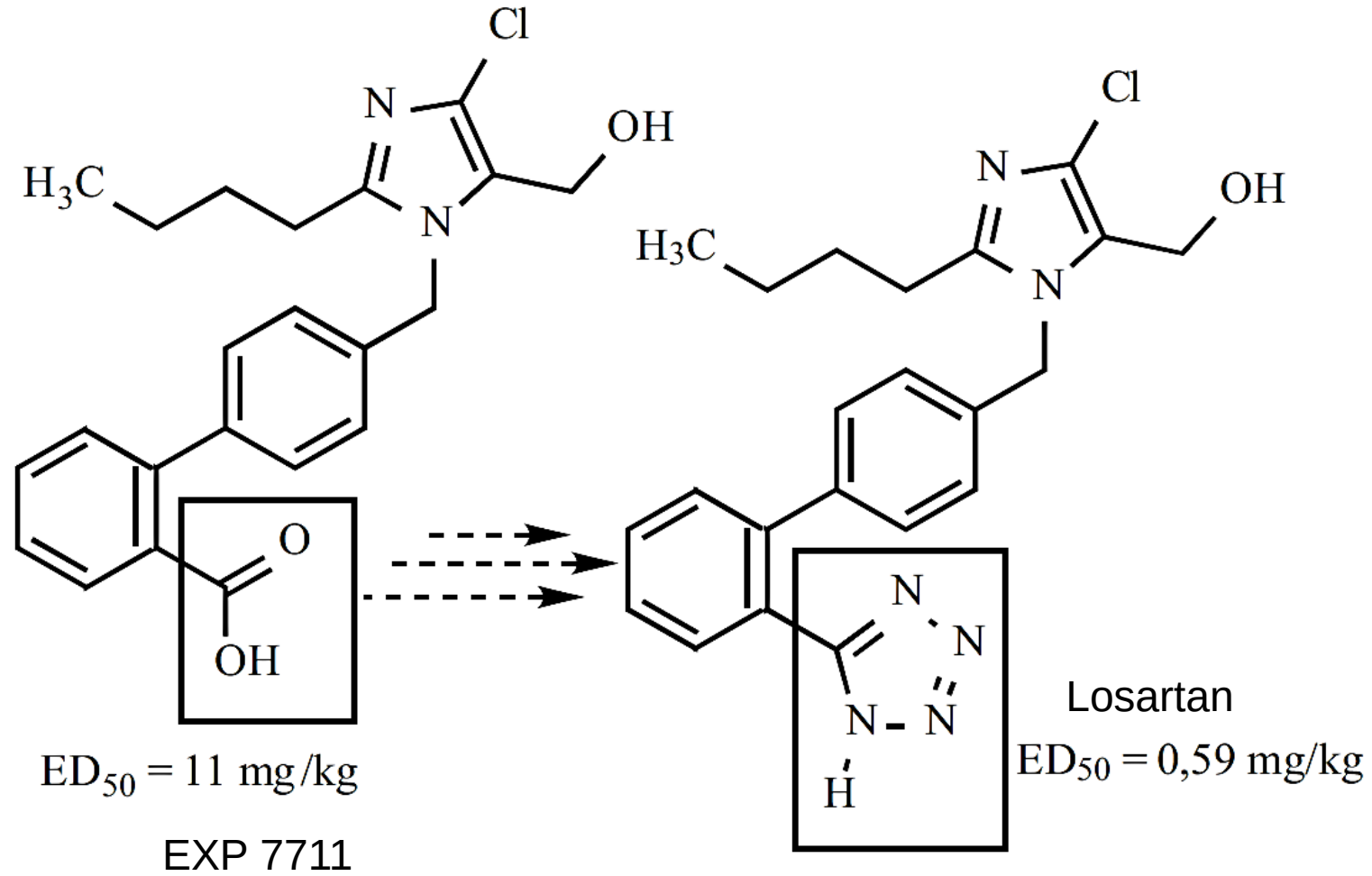
Bacterioestáticos



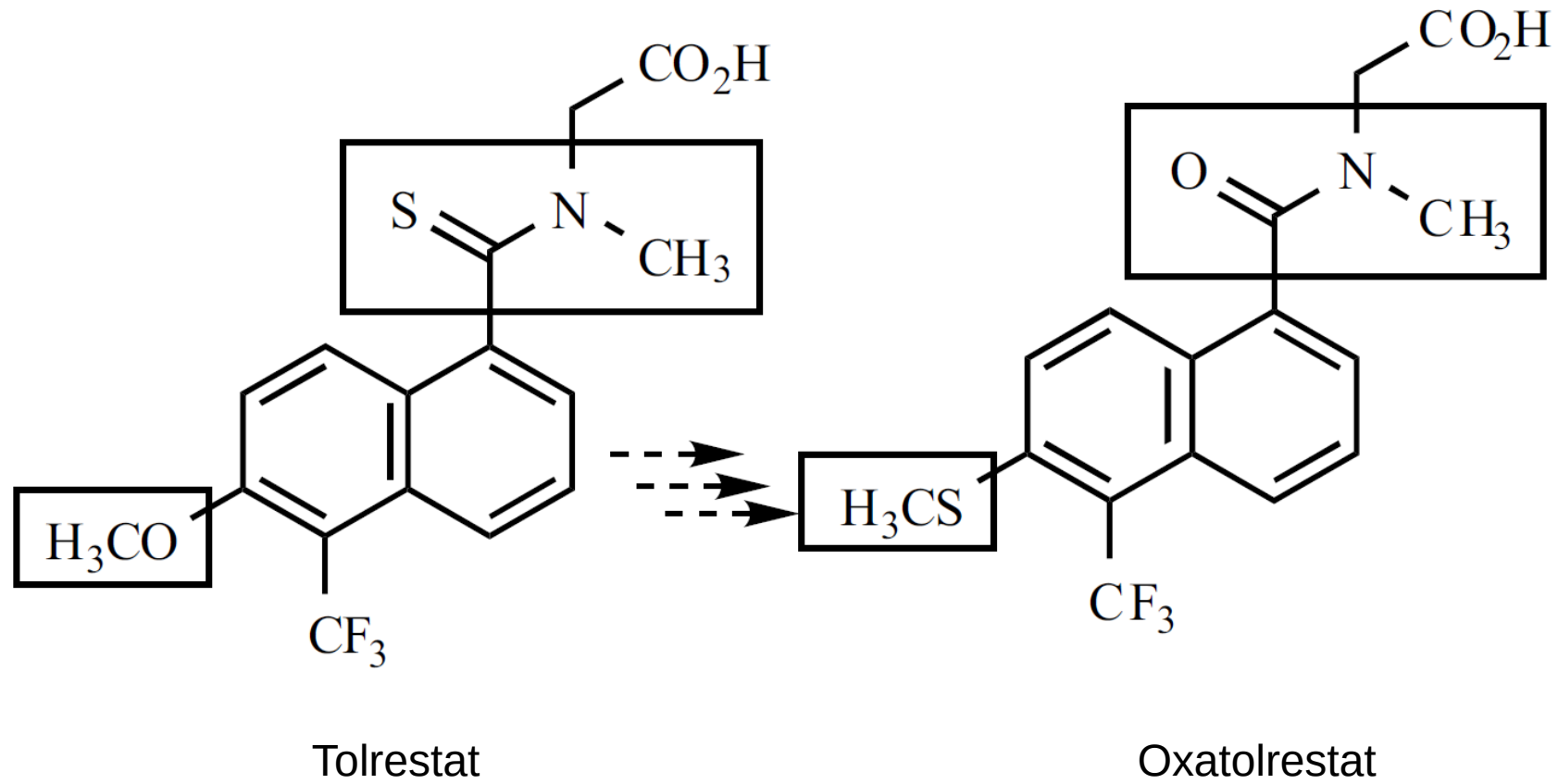
Ácido para-aminobenzoico

Sulfonamida

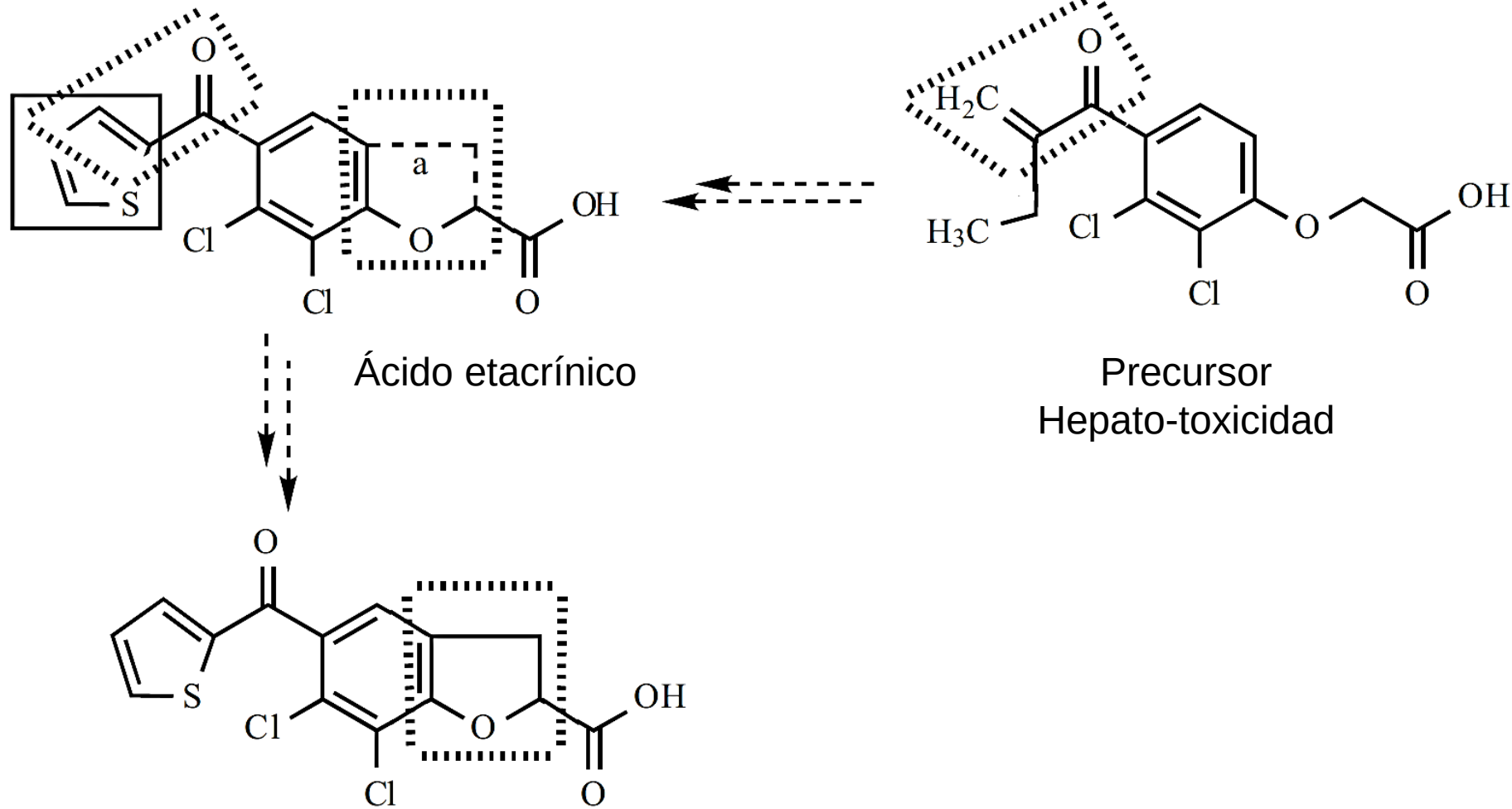
Antihipertensivos



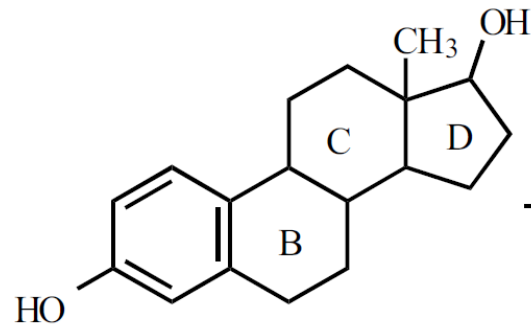
Inhibidores de aldosa-reductasa



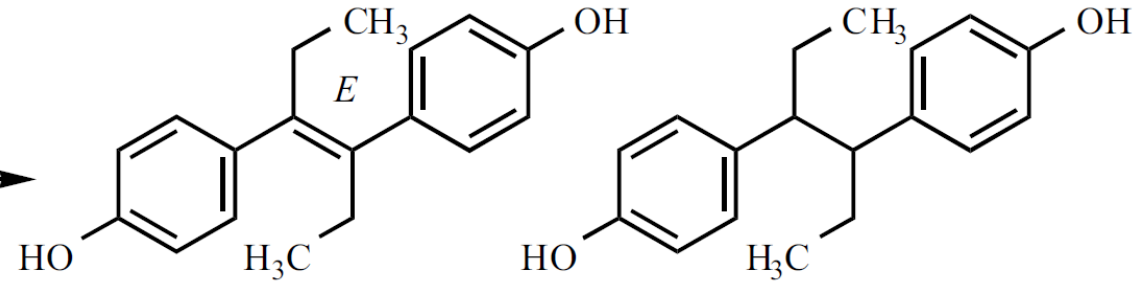
Diuréticos de la familia fenoxi-acéticos



Derivados de estrógenos

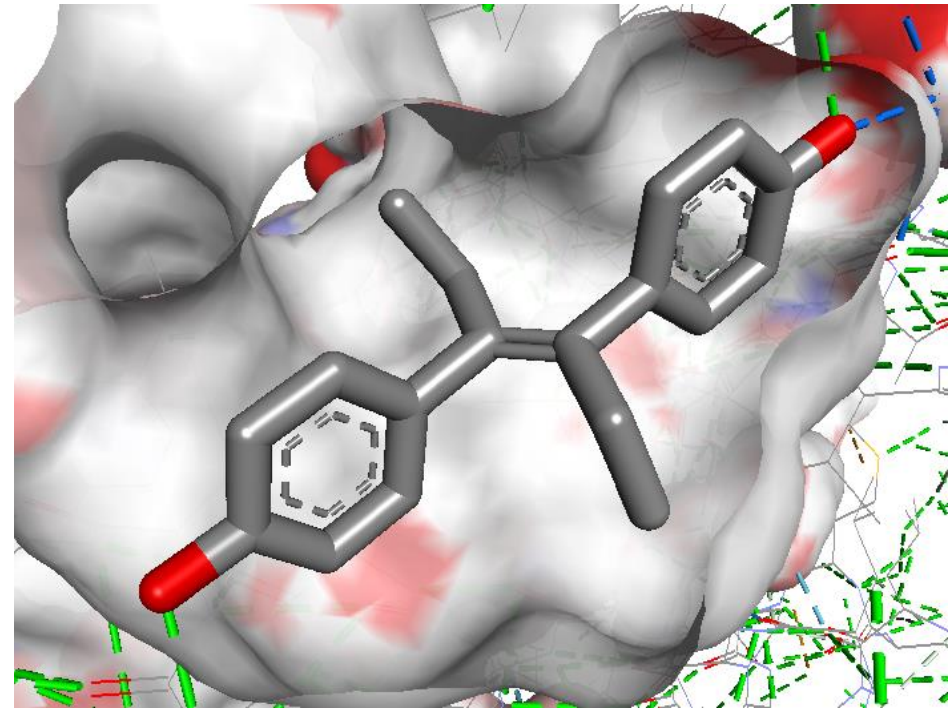
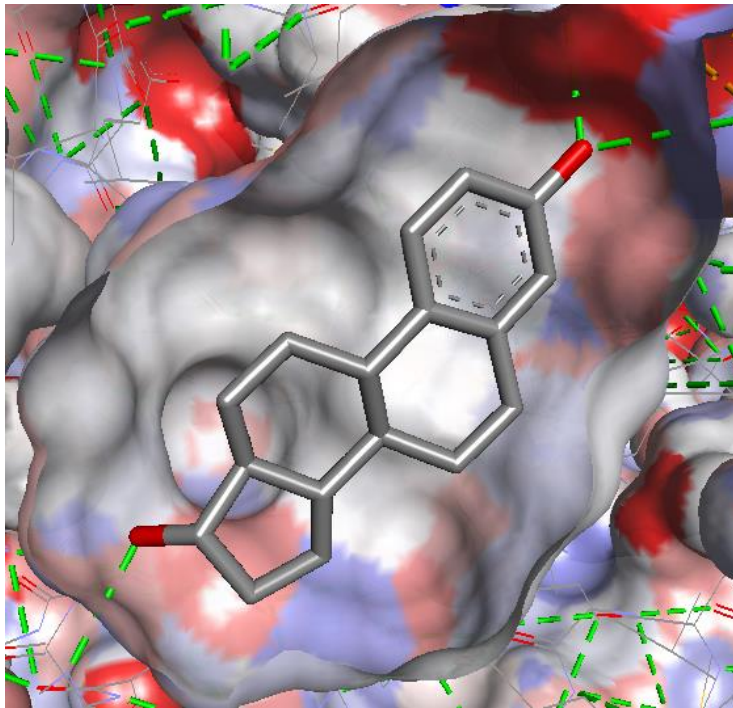


Estradiol

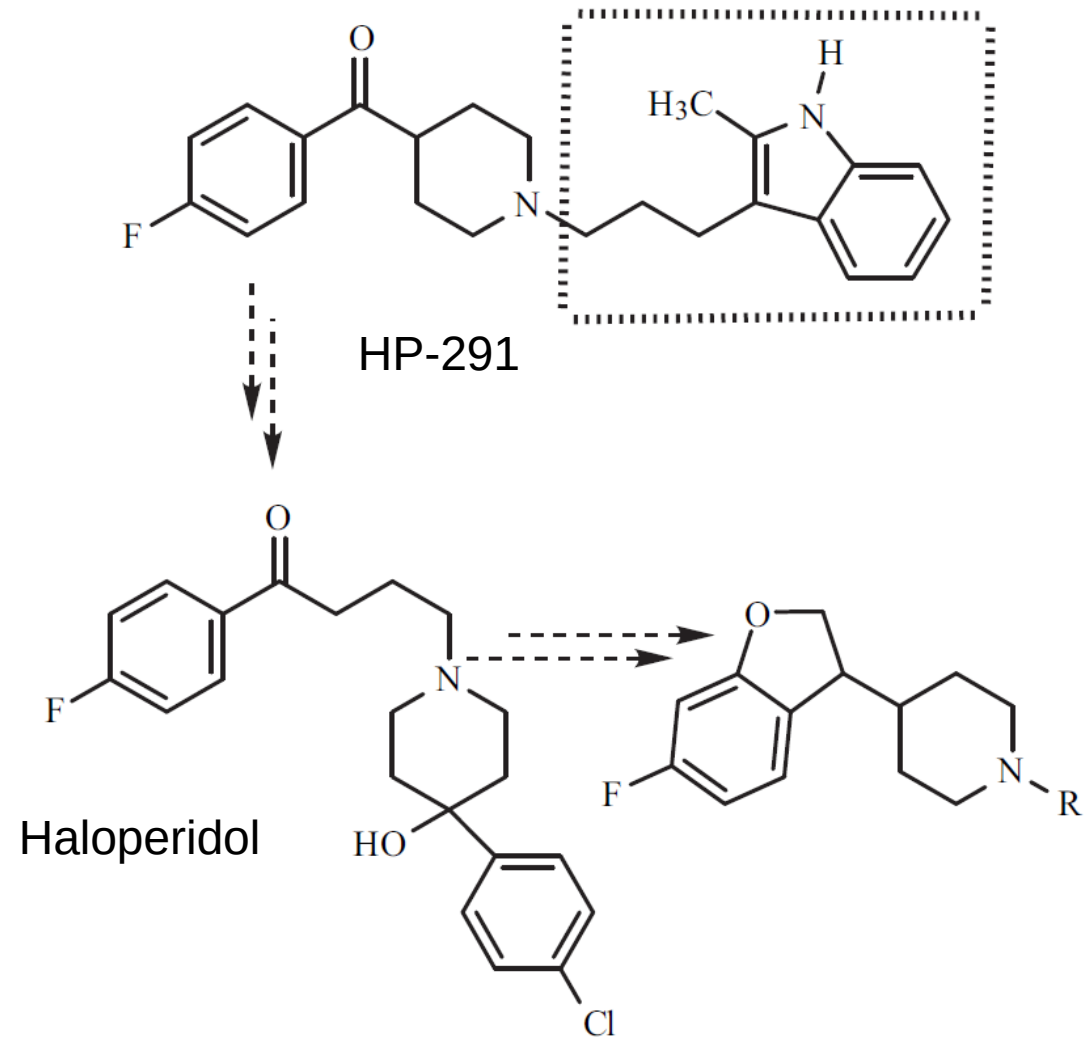


trans-dietilestilbestrol

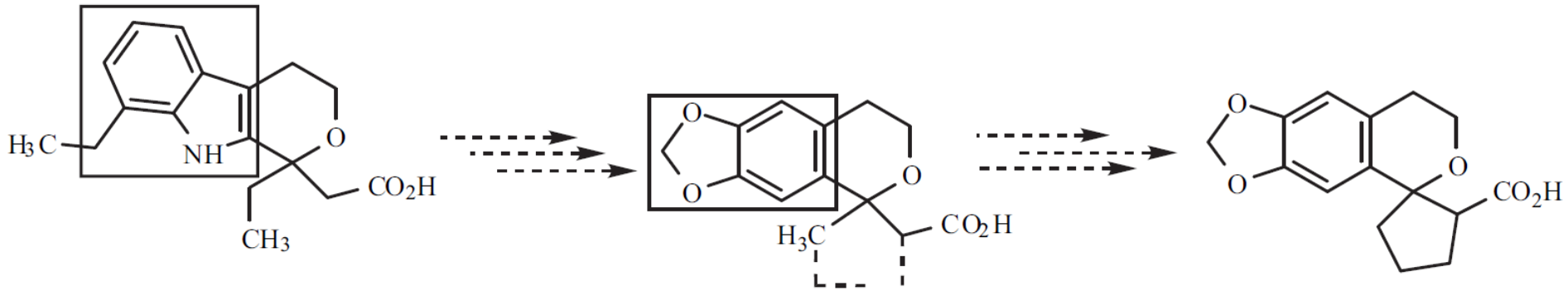
Reduce la
actividad estrogénica



Neurolépticos de la familia 4-benzoilpiperidinas

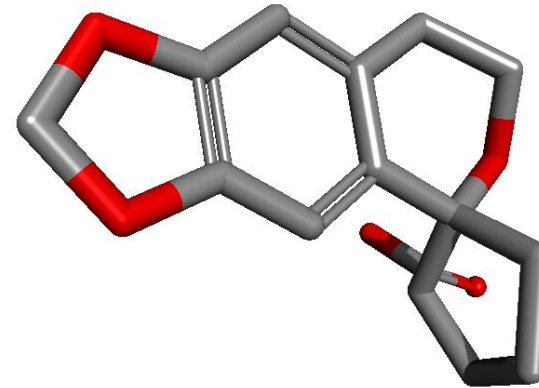
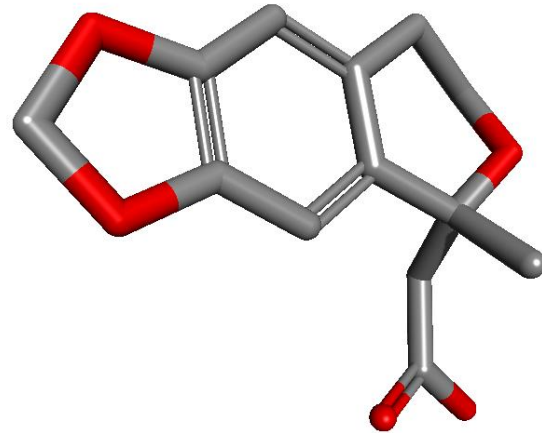


Antiinflamatorio, analgésico y antipirético

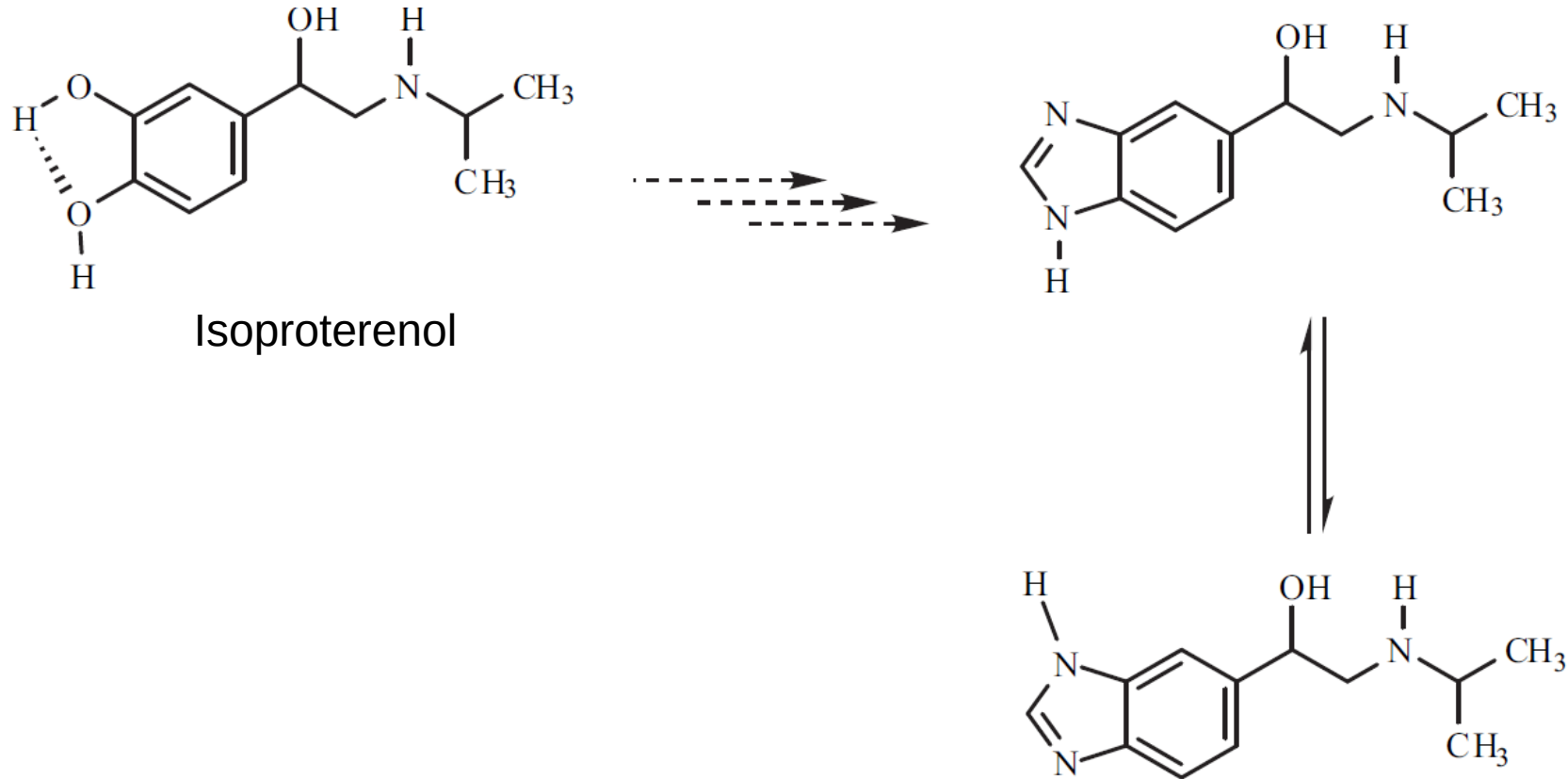


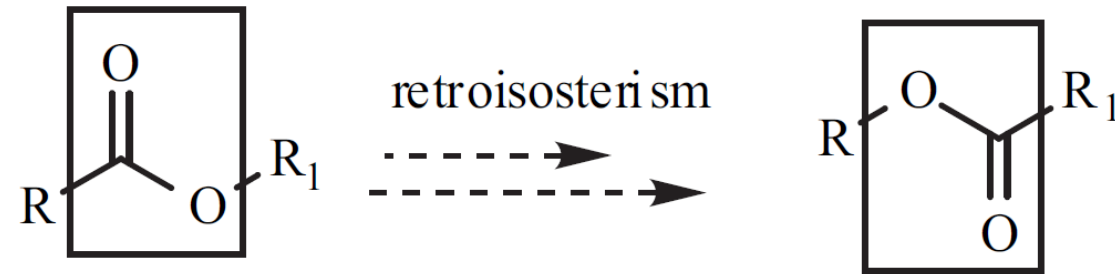
Etodolaco

Mejora de las propiedades analgésicas

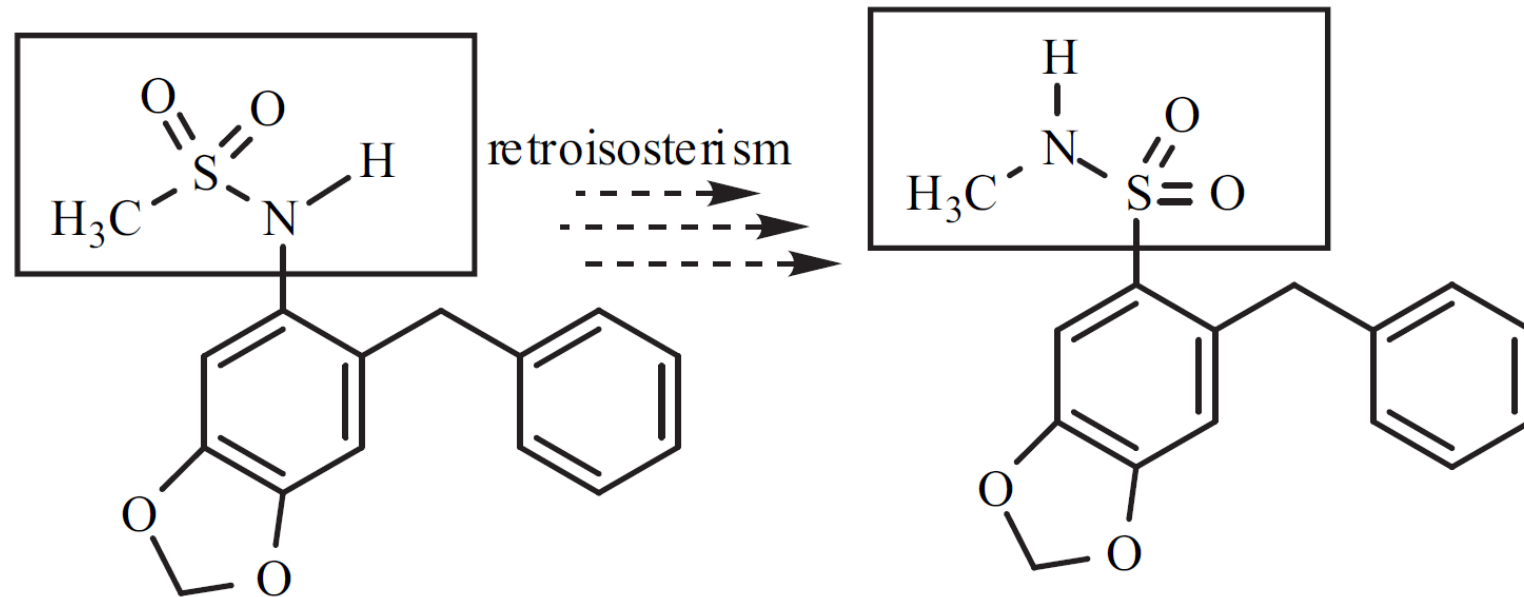


Agonistas beta-adrenérgicos

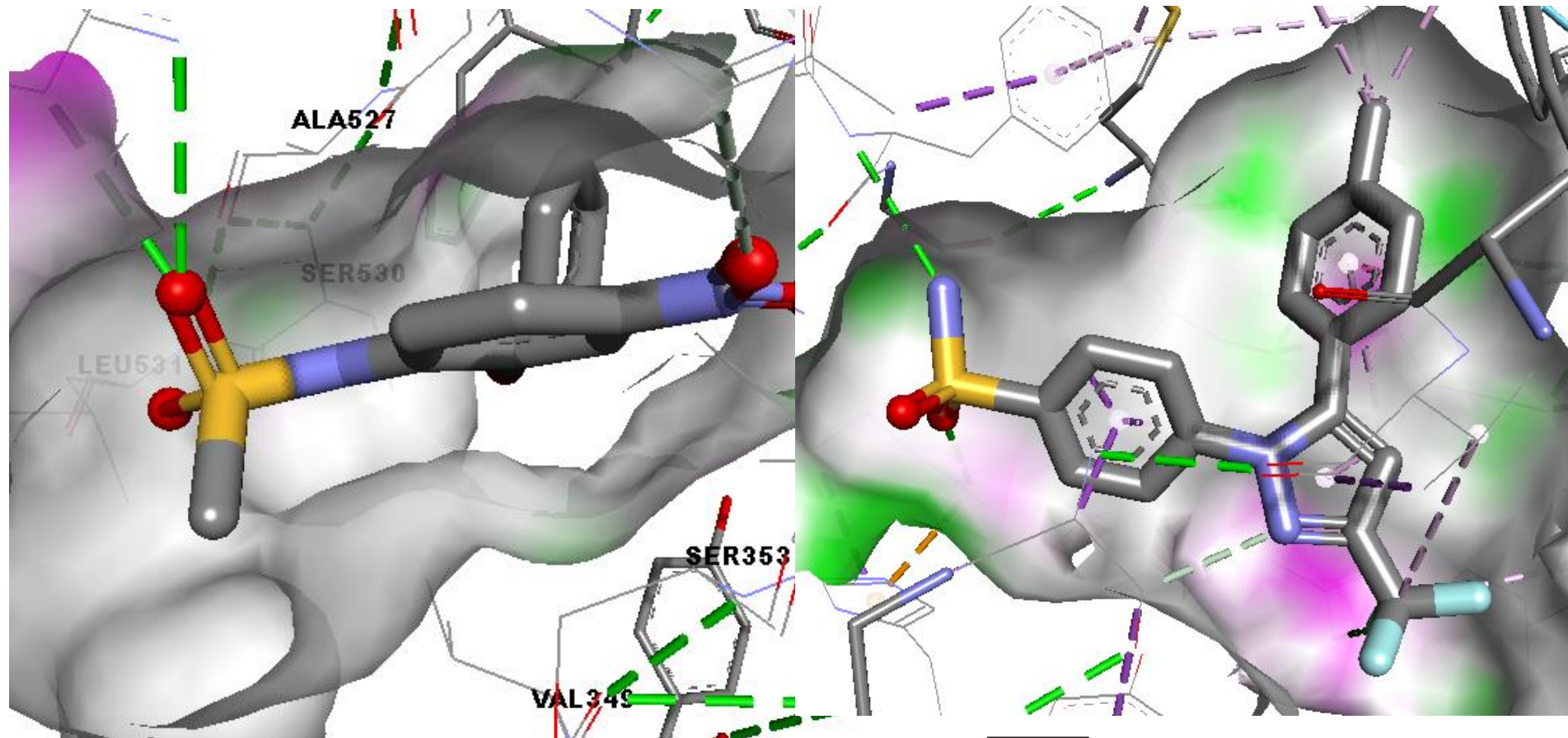




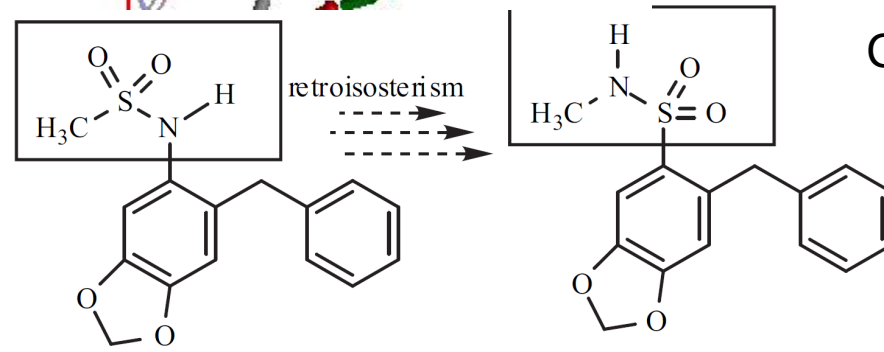
Inhibidores selectivos de COX



Inhibidores selectivos de COX

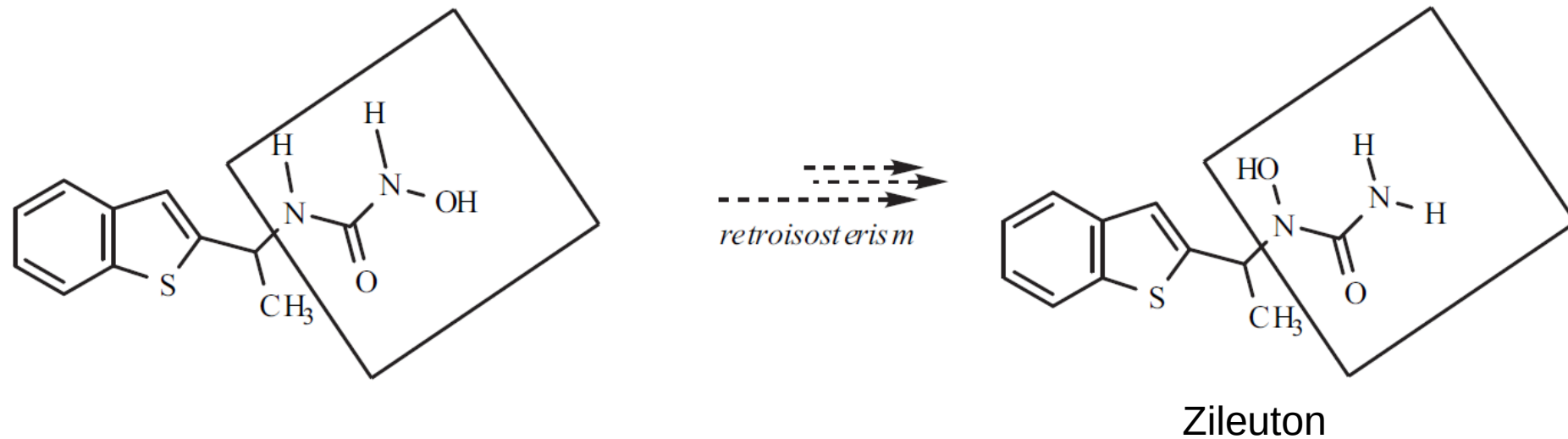
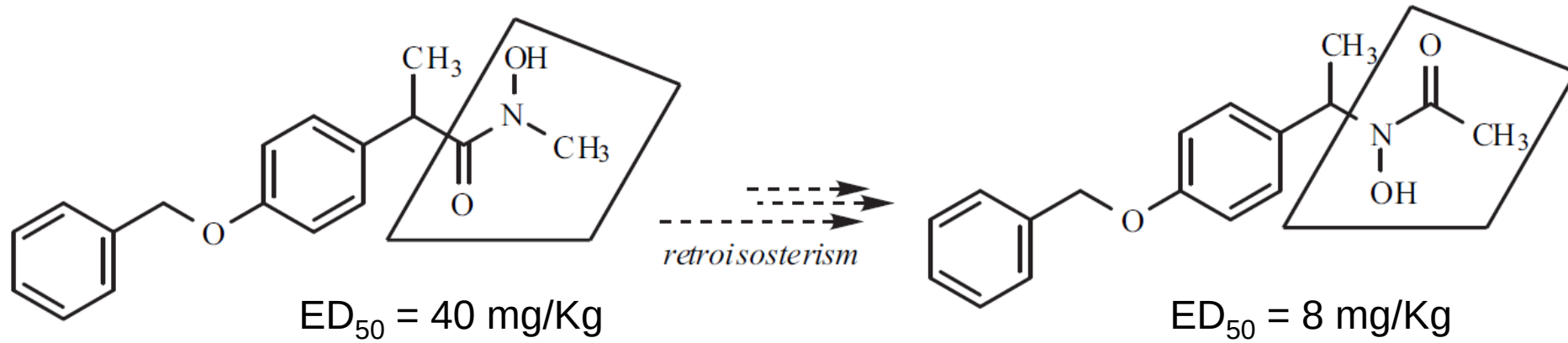


Nimesulida en COX-1



Celecoxib en COX-2

Inhibidores de la síntesis de leucotrienos



Específicamente, el bioisosterismo permite variar:

