

Bioisosterismo Clássico e Não Clássico — Otimização Racional de Fármacos

Por Cristiano Ricardo · Publicado em 12/11/2011

Tratado de alto nível em química aplicada à farmácia e química medicinal pelo Prof. Cristiano Ricardo sobre bioisosterismo clássico e não clássico: otimização racional de fármacos (Química Medicinal Computacional & Otimização de Hits), com fórmulas moleculares, termodinâmica e esquemas gráficos.

Versão online e eventuais atualizações:

<https://cristianoricardo.com/post/bioisosterismo-classico-e-nao-classico-otimizacao-racional-de-farmacos-2011-11-12>

Química Medicinal Computacional & Otimização de Hits · Química Farmacêutica & Medicinal

Substituições isostéricas estratégicas permitem modular a potência farmacológica, elevar a estabilidade metabólica e contornar restrições de propriedade intelectual.

Mecanismo Químico-Molecular & Diagrama Conceitual

Ácido Carboxílico (-COOH)

pKa ~ 4.0 a 5.0 (Carga negativa)

Rápida glucuronidação (Metabolismo)

Baixa permeabilidade oral por ionização

Anel 1H-Tetrazol (-CN₄H)

pKa ~ 4.5 a 4.9 (Bioisótero Não-Clássico)

Maior lipofilia e dispersão de carga

Resistente à depuração metabólica rápida

A Evolução Conceitual de Grimm e Erlenmeyer

O isosterismo inicial postulava a equivalência de átomos ou grupos com mesmo número de elétrons de valência. O bioisosterismo contemporâneo foca na mimetização funcional de propriedades biológicas, incluindo distribuição de densidade eletrônica, momentos dipolares, conformação tridimensional e capacidade de doação/aceitação de ligações de hidrogênio.

O Bloqueio Metabólico por Fluoração

A substituição de hidrogênios aromáticos lábeis por átomos de flúor (raio de van der Waals próximo: 1.47 Å vs 1.20 Å do H) impede a hidroxilação aromática oxidativa destrutiva mediada pelo citocromo P450, prolongando consideravelmente a meia-vida plasmática de moléculas bioativas sem desestabilizar o encaixe estérico.

O Tetrazol como Substituto do Ácido Carboxílico nas Sartanas

Na concepção dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (como a Losartana), o anel tetrazólico substituiu o grupo carboxílico original. O tetrazol preserva o pKa ácido permitindo a ligação iônica essencial, mas sua carga negativa é deslocalizada por ressonância entre 4 nitrogênios, elevando a lipofilia celular em quase dez vezes.

Prof. Cristiano Ricardo

Farmacêutico-Bioquímico · Especialista em Química Medicinal & Métodos Instrumentais de Análise · Publicação de 12/11/2011 às 01:10