Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)

ΚΕΦ 14 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ:

ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΣΤΟΧΟ

Κ. Νεοχωρίτης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2025

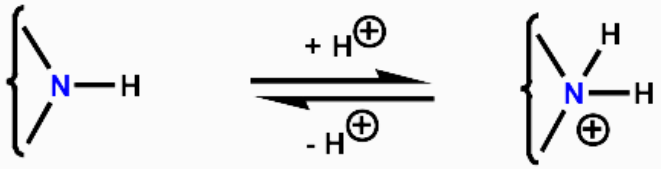
Στόχοι

- Βελτίωση φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ένωσης-οδηγού
- Βελτιστοποίηση χημικής και μεταβολικής σταθερότητας
- Βελτιστοποίηση υδρόφιλης / υδρόφοβης ισορροπίας
- Βελτιστοποίηση διαλυτότητας
- Βελτιστοποίηση της ημίσειας ζωής του φαρμάκου
- Βελτιστοποίηση των χαρακτηριστικών της κατανομής του φαρμάκου

14.1 Βελτιστοποίηση υδρόφιλων/υδρόφοβων ιδιοτήτων

Παρατηρήσεις

- ✓ Τα φάρμακα πρέπει να είναι αρκετά πολικά ώστε να είναι διαλυτά σε υδατικές συνθήκες
- ✓ Τα φάρμακα πρέπει να είναι αρκετά πολικά/λιπαρά ώστε να αλληλεπιδρούν με τις θέσεις πρόσδεσης
- ✓ Τα φάρμακα πρέπει να είναι αρκετά «λιπαρά» ώστε να διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες
- ✓ Τα φάρμακα πρέπει να είναι αρκετά «λιπαρά» ώστε να αποφεύγουν την ταχεία απέκκριση
- ✓ Τα φάρμακα πρέπει να έχουν τόσο υδρόφιλα όσο και λιπόφιλα χαρακτηριστικά
- ✓ Πολλά φάρμακα είναι ασθενείς βάσεις με pK_a 6-8



διαπερνούν τις μεμβράνες

Αλληλεπίδραση υποδοχέα & υδατοδιαλυτότητα

14.1.1 «Προκάλυψη» ή απομάκρυνση πολικών ομάδων

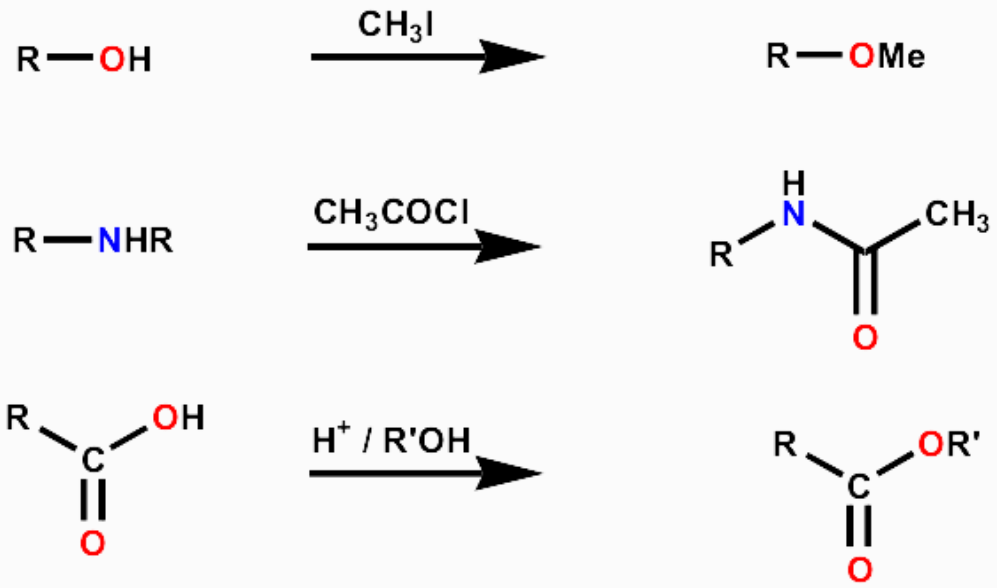
Η λογική

- Η προκάλυψη ή η απομάκρυνση μειώνουν την πολικότητα και αυξάνουν τον υδρόφοβο χαρακτήρα

Μειονεκτήματα

- Οι πολικές ομάδες ενδέχεται να εμπλέκονται στην πρόσδεση του στόχου
- Είναι πιθανό οι περιττές ομάδες να έχουν ήδη απομακρυνθεί (στρατηγική απλοποίησης)
- Δείτε επίσης τα προφάρμακα

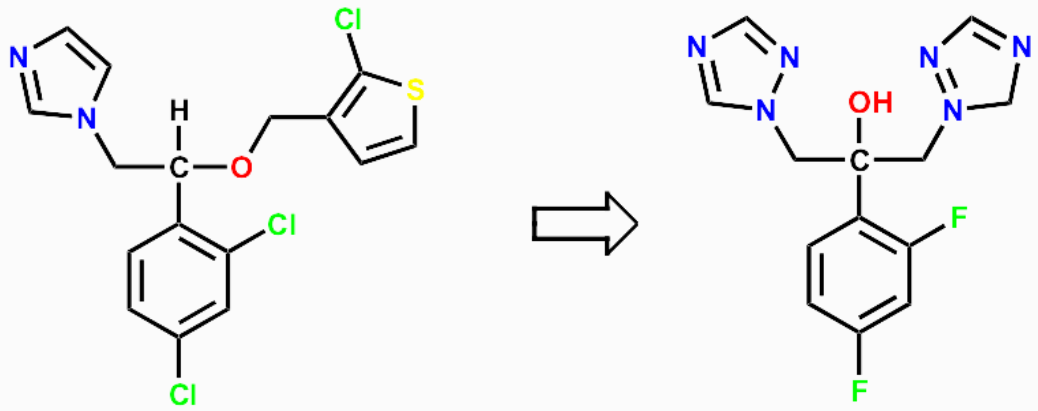
Μέθοδοι



14.1.2 Προσθαφαίρεση πολικών ομάδων προς ρύθμιση της πολικότητας

Η λογική

- Η προσθήκη πολικών ομάδων αυξάνει την πολικότητα και μειώνει τον υδρόφοβο χαρακτήρα
- Χρήσιμη για στόχευση φαρμάκων έναντι γαστρεντερικών λοιμώξεων
- Χρήσιμη για περιορισμό των παρενεργειών στο ΚΝΣ



Τιοκοναζόλη

Φλουκοναζόλη

Αντιμυκητιακό φάρμακο με χαμηλή διαλυτότητα – μόνο δερματικές λοιμώξεις

Μειονέκτημα της προσθήκης πολικών ομάδων

- Μπορεί να προκαλούνται ανεπιθύμητες παρενέργειες

14.1.3 Παραλλαγή υδρόφοβων υποκαταστατών προς ρύθμιση της πολικότητας

Τροποποίηση στους άλκυλο υποκαταστάτες

Η λογική

- Η διαφοροποίηση στο μέγεθος των αλκυλομάδων μεταβάλλει τον υδρόφιλο/υδρόφοβο χαρακτήρα της δομής
- Μεγαλύτερες αλκυλομάδες αυξάνουν την υδροφοβικότητα

Μειονέκτημα

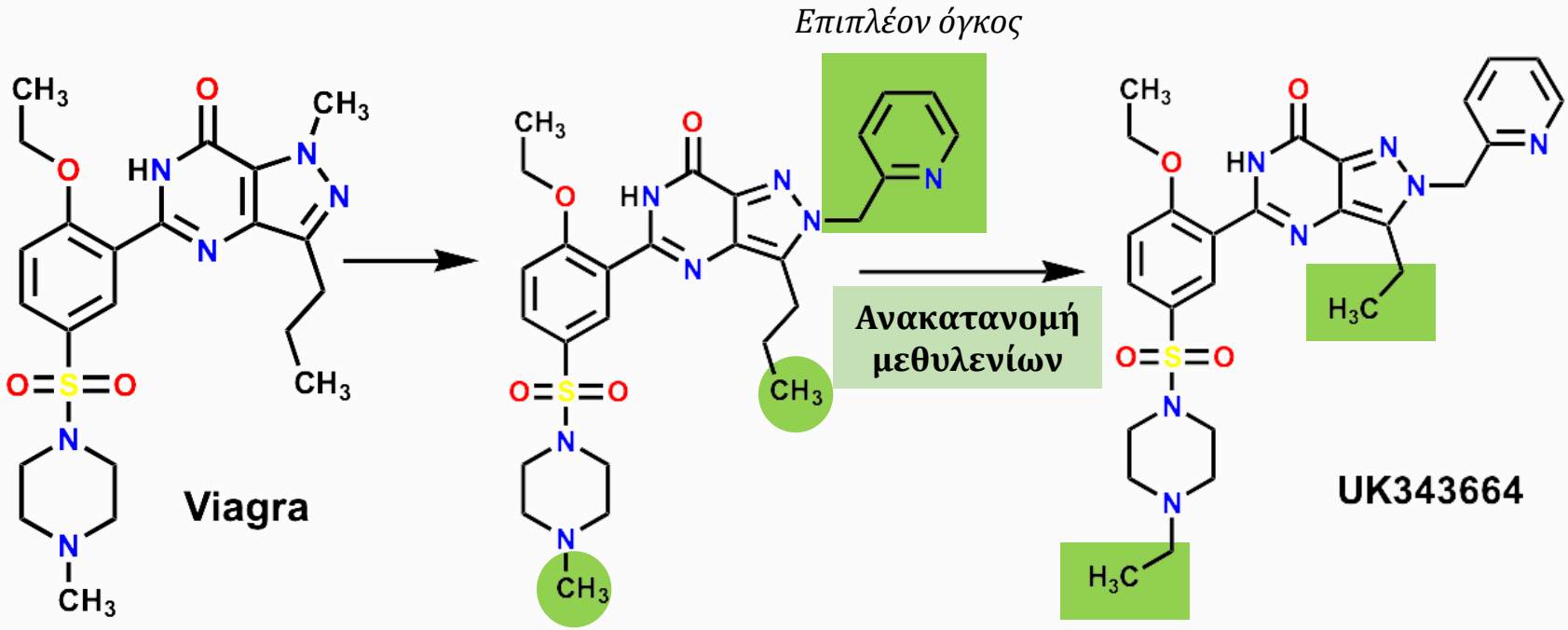
- Μπορεί να επηρεάσει την πρόσδεση με το στόχο για στερεοχημικούς λόγους

Μέθοδοι

- Συχνά είναι εφικτό να απομακρυνθούν αλκυλομάδες από ετεροάτομα και να αντικατασταθούν από άλλες αλκυλομάδες
- Συνήθως είναι δύσκολο να απομακρυνθούν οι αλκυλομάδες από τον ανθρακικό σκελετό – συχνά απαιτείται ολική σύνθεση

14.1.3 Παραλλαγή υδρόφοβων υποκαταστατών προς ρύθμιση της πολικότητας

Ανακατανομή μεθυλενίων (shuffle)



- ✓2ης γενιάς φάρμακα κατά της ανδρικής ανικανότητας
- ✓ Αυξημένη εκλεκτικότητα
- ✓ Αύξηση λιποφιλικότητας

- ✓ Μειωμένη λιποφιλικότητα
- ✓ Καλύτερη δραστικότητα *in vivo*

14.1.4 Τροποποίηση *N*-αλκυλο υποκαταστατών προς ρύθμιση της pK_a

Η λογική

- Η τροποποίηση της pK_a μεταβάλλει το ποσοστό του φαρμάκου που ιοντίζεται
- Μεταβολή της pK_a ώστε να διατηρηθεί ο απαιτούμενος ρυθμός ιοντισμού του φαρμάκου

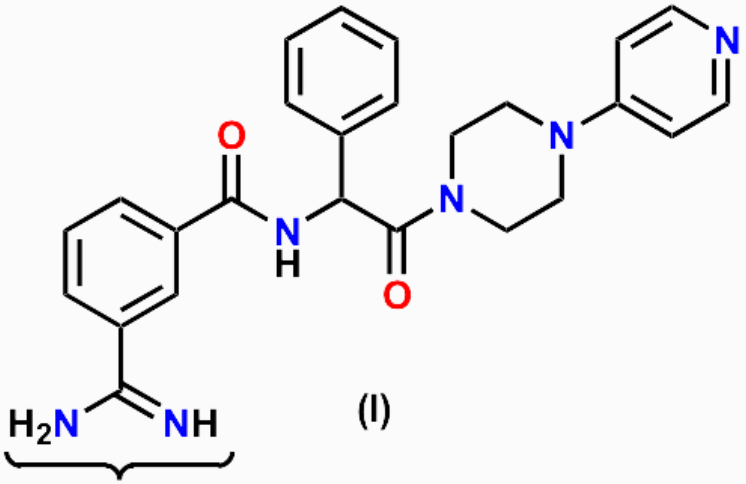
Μέθοδος

- Τροποποίηση άλκυλο υποκαταστατών στα άτομα αζώτου των αμινών
- Τροποποίηση άρυλο υποκαταστατών ώστε να επηρεαστούν οι αρωματικές αμίνες ή τα αρωματικά καρβοξυλικά

Μειονέκτημα

- Ενδέχεται να επηρεάζει τις αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης

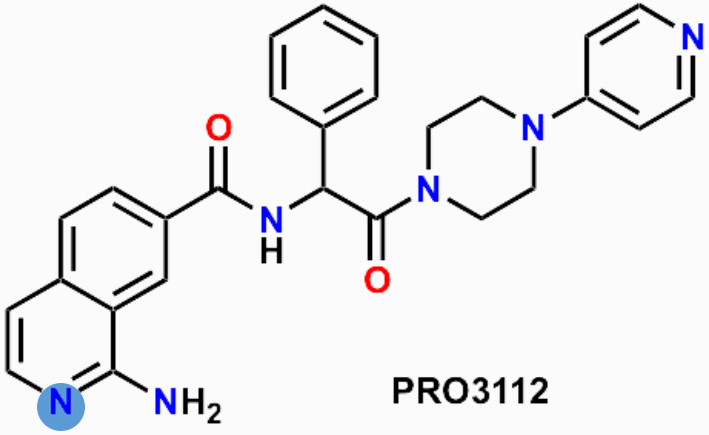
Παράδειγμα-Τροποποίηση της pK_a



(I)

Αμιδίνη

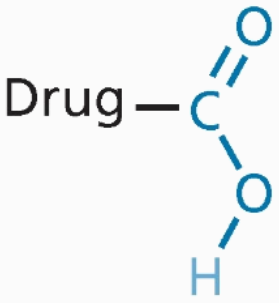
Αντιθρομβωτικό
Πολύ βασικό



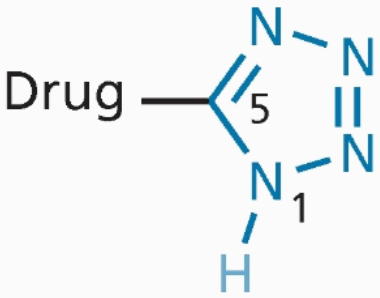
PRO3112

Μειωμένη βασικότητα
Το άζωτο κλειδώνεται στον ετεροκυκλικό δακτύλιο

14.1.6 Βιοϊσοστερή πολικών ομάδων



Carboxylic acid



5-Substituted tetrazole

H = acidic proton

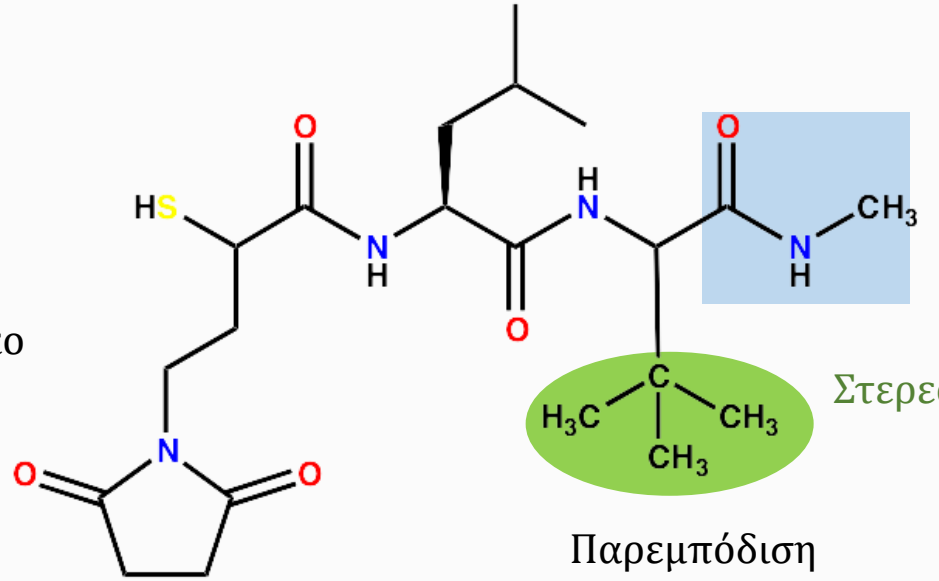
14.2 Καθιστώντας τα φάρμακα ανθεκτικότερα στη χημική και ενζυμική αποικοδόμηση

14.2.1 Στερεοχημική προάσπιση

Η λογική

- Χρησιμοποιείται για την αύξηση χημικής και μεταβολικής σταθερότητας
- Εισάγει μια ογκώδη ομάδα ως ασπίδα
- Προστατεύει από υδρόλυση μια ευαίσθητη λειτουργική ομάδα (π.χ. εστέρες)
- Παρεμποδίζει τις επιθέσεις από πυρηνόφιλα ή ένζυμα

Αντιρευματικό φάρμακο
D1927



Παρεμπόδιση υδρόλυσης του τελικού αμιδίου

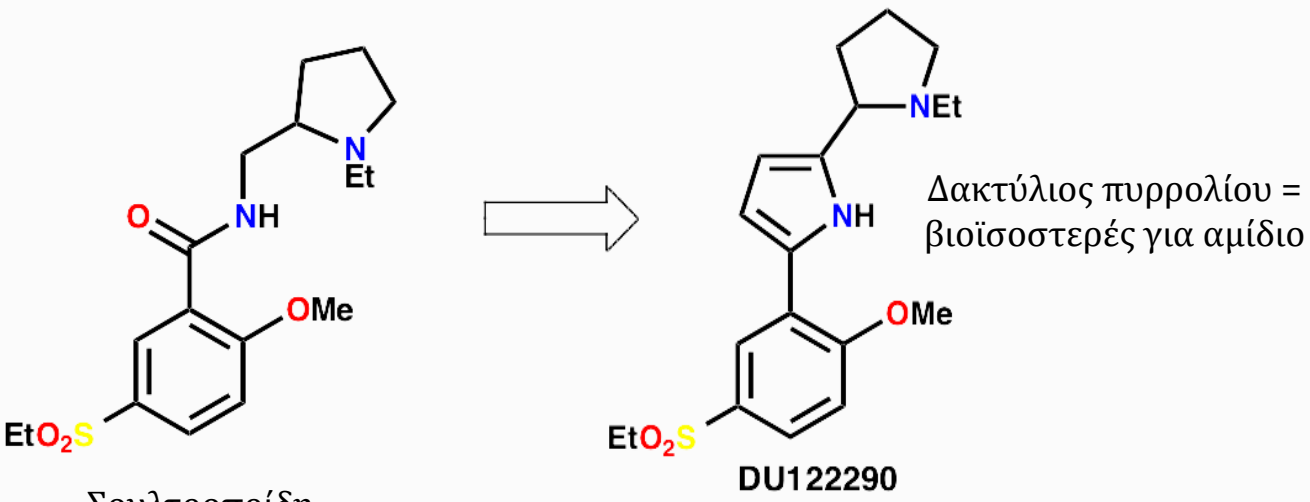
14.2.2 Ηλεκτρονιακή επίδραση βιοϊσοστέρων

Η λογική

- Αντικατάσταση ευαίσθητης ομάδας με μια διαφορετική ομάδα χωρίς να επηρεάζεται η δραστικότητα
- Τα βιοϊσοστερή παρουσιάζουν βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες
- Τα βιοϊσοστερή δεν είναι απαραίτητα ισοστερή

Παραδείγματα

- Αμίδια και ουρεθάνες αντί για εστέρες (*δείτε προηγούμενα*)
- Du122290 (*ανταγωνιστής ντοπαμίνης*)



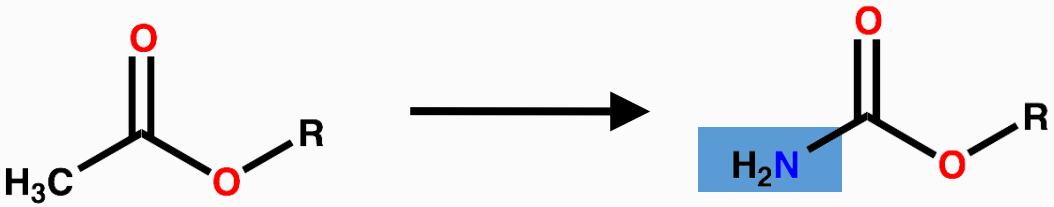
Σουλτροπρίδη

DU122290

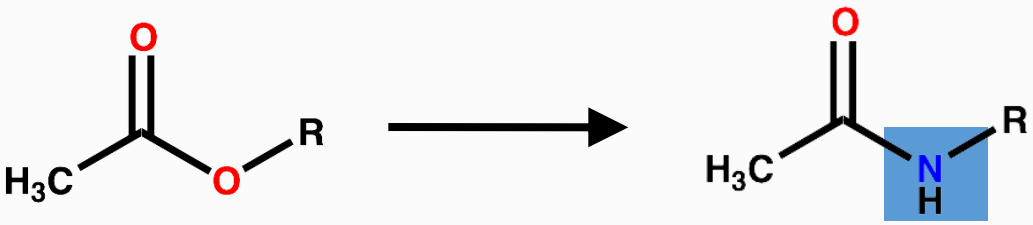
Ηλεκτρονιακή σταθεροποίηση με τη βοήθεια αζώτου

Η λογική

- Χρησιμοποιείται για τη σταθεροποίηση ευαίσθητων λειτουργικών ομάδων (π.χ. εστέρες)
- Αντικατάσταση της ευαίσθητης εστερομάδας με πιο σταθερές ομάδες ουρεθάνης ή αμιδίων
- Τα άτομα αζώτου προσδίδουν ηλεκτρόνια στην καρβονυλομάδα και την κάνουν περισσότερο αδρανή
- Αύξηση της χημικής και μεταβολικής σταθερότητας

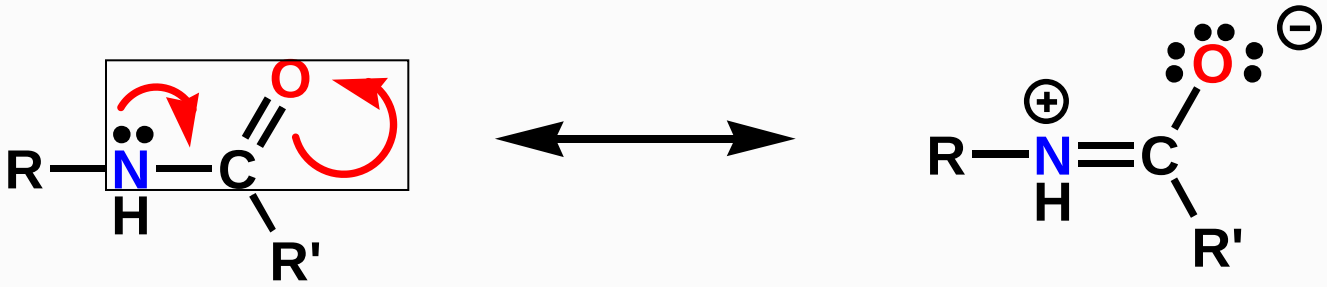


Ισοστερές



Ισοστερές

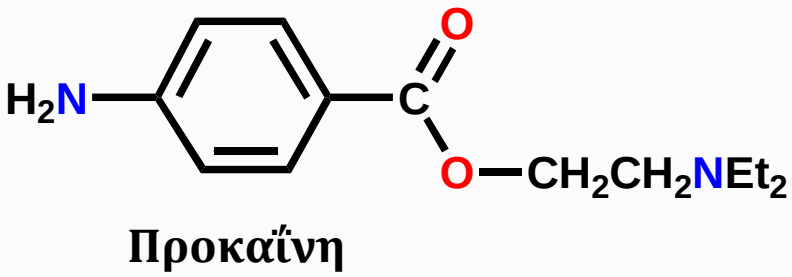
Θυμηθείτε…



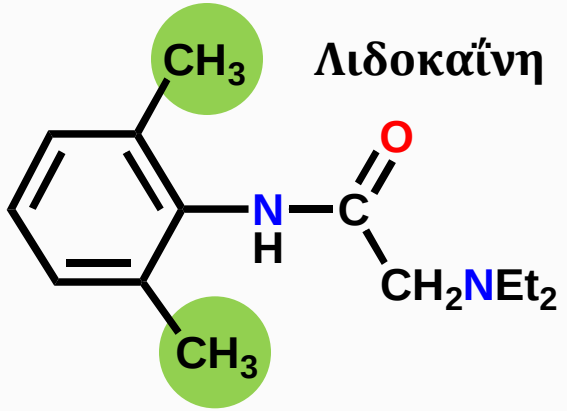
14.2.3 Στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές τροποποιήσεις

Η λογική

- Οι στερεοχημικές και οι ηλεκτρονιακές επιδράσεις χρησιμοποιούνται συνδυαστικά
- Αύξηση της χημικής και μεταβολικής σταθερότητας



Προκαΐνη



Λιδοκαΐνη

- ✓ Τοπικό αναισθητικό
- ✓ Ευαίσθητο στις εστεράσες
- ✓ Μικρής διάρκειας

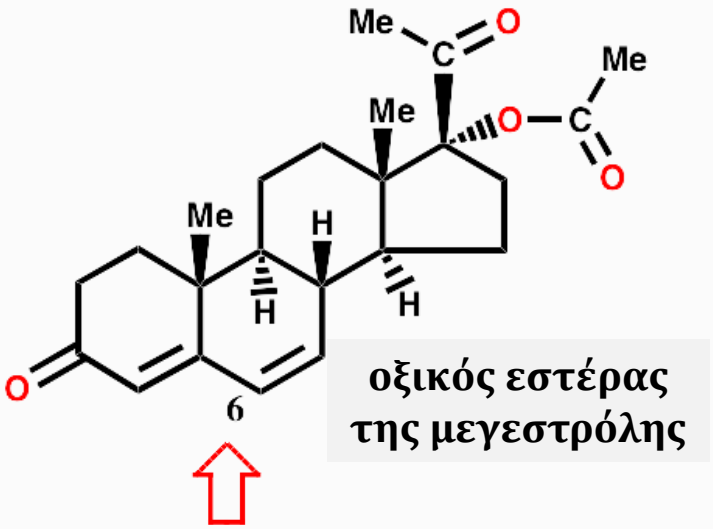
- ✓ όρθο μεθυλομάδες λειτουργούν ως στερεοχημικές ασπίδες
- ✓ Παρεμποδίζουν την υδρόλυση από ένζυμα
- ✓ Το αμίδιο είναι πιο σταθερό από τον εστέρα (ηλεκτρονιακή επίδραση)

✓ Δείτε επίσης: οξακιλλίνη και βητανεχόλη

14.2.4 Μεταβολικοί ανασχέτες

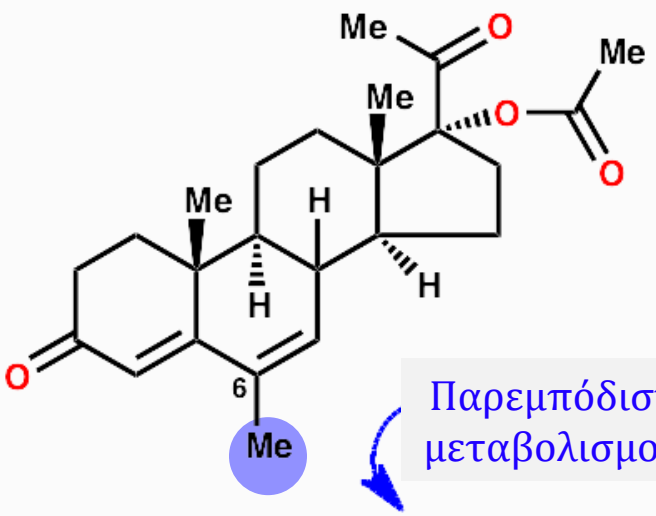
Η λογική

- Ο μεταβολισμός φαρμάκων συνήθως συμβαίνει σε συγκεκριμένες θέσεις
- Εισαγωγή ομάδων σε μια ευαίσθητη θέση ώστε να παρεμποδιστεί η αντίδραση
- Αύξηση της μεταβολικής σταθερότητας και της ημίσειας ζωής του φαρμάκου



οξικός εστέρας της μεγεστρόλης

Μεταβολική οξείδωση



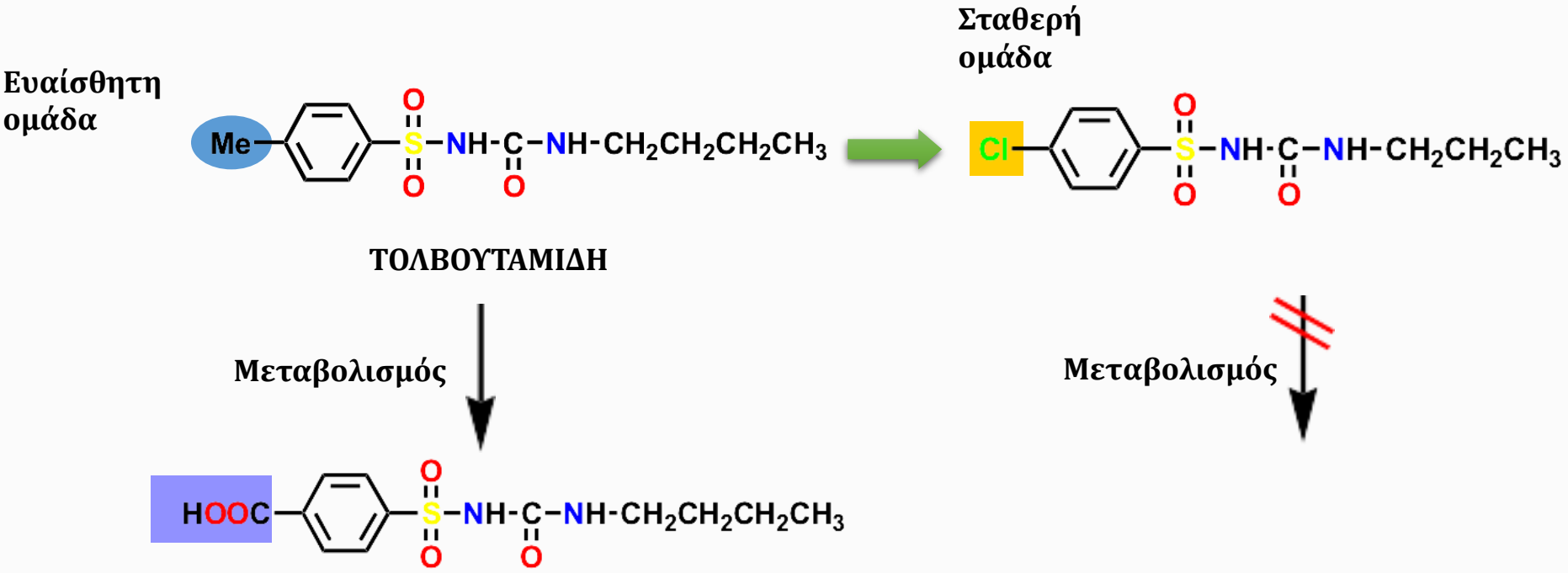
Παρεμπόδιση μεταβολισμού

- ✓ Πόσιμο φάρμακο
- ✓ Περιορισμένη διάρκεια ζωής

14.2.5 Απομάκρυνση ή αντικατάσταση μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων

Η λογική

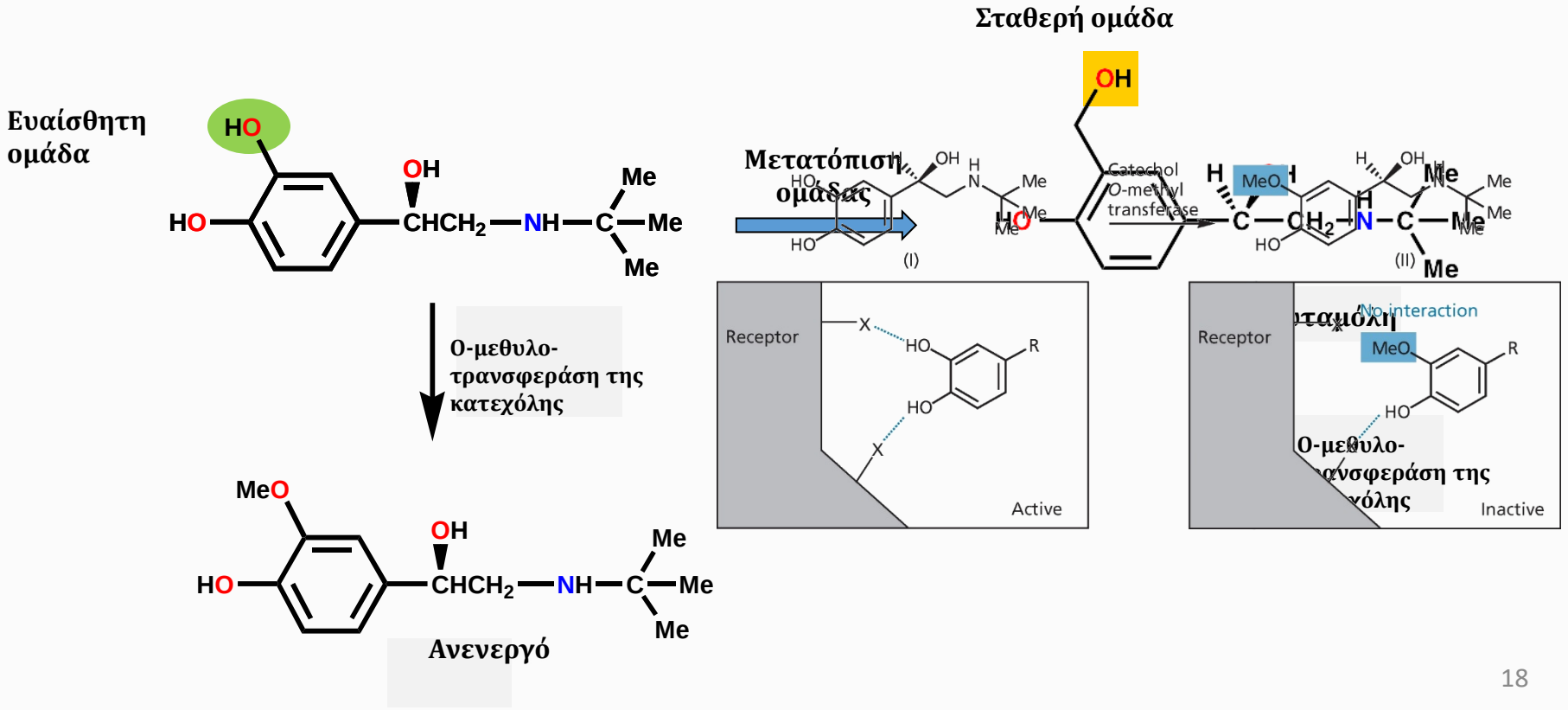
- Η απομάκρυνση ευαίσθητης ομάδας ή η αντικατάστασή της με μια μεταβολικά σταθερή ομάδα π.χ. τροποποίηση της τολβουταμίδης (αντιβιοτικό)



14.2.6 Μετατόπιση μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων

Η λογική

- Χρησιμοποιείται αν η μεταβολικά ευαίσθητη ομάδα είναι σημαντική για την πρόσδεση
- Μετατόπιση της θέσης της ώστε να γίνει μη-αναγνωρίσιμη από τα μεταβολικά ένζυμα
- Η ομάδα πρέπει να παραμένει αναγνωρίσιμη από τον στόχο π.χ. Σαλβουταμόλη



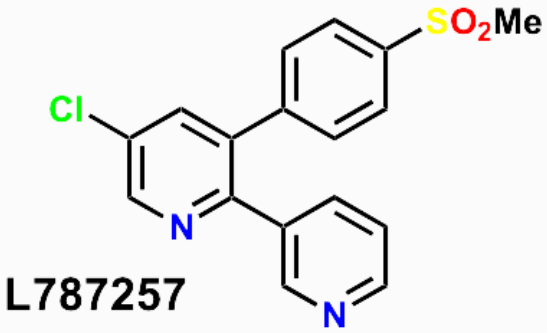
14.3 Καθιστώντας τα φάρμακα λιγότερο ανθεκτικά στον μεταβολισμό

14.3.1 Εισαγωγή μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων

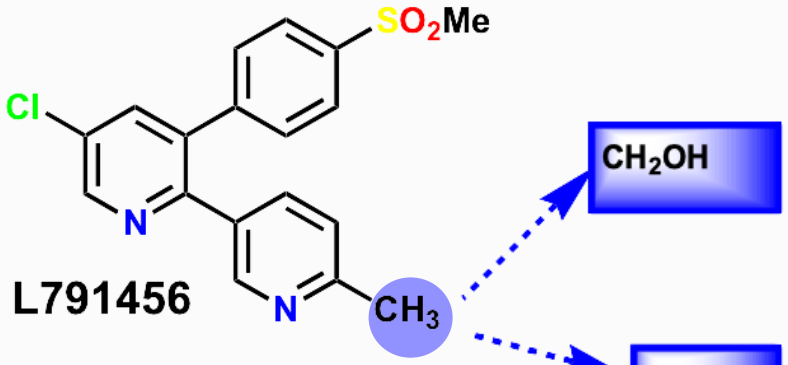
Η λογική

- Χρησιμοποιείται για την μείωση της μεταβολικής σταθερότητας και του χρόνου ζωής του φαρμάκου
- Χρησιμοποιείται για φάρμακα τα οποία «παραμένουν» για μεγάλο χρονικό διάστημα στο σώμα και προκαλούν παρενέργειες

Παραδείγματα - Φάρμακα κατά της αρθρίτιδας

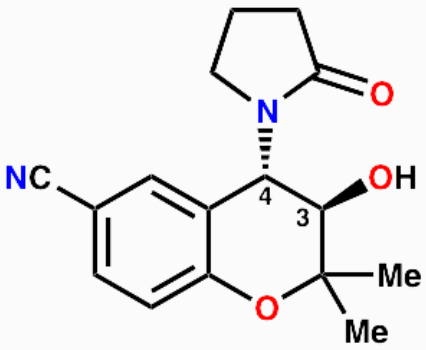


Ανθεκτικό στο μεταβολισμό
Υπερβολικά μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής

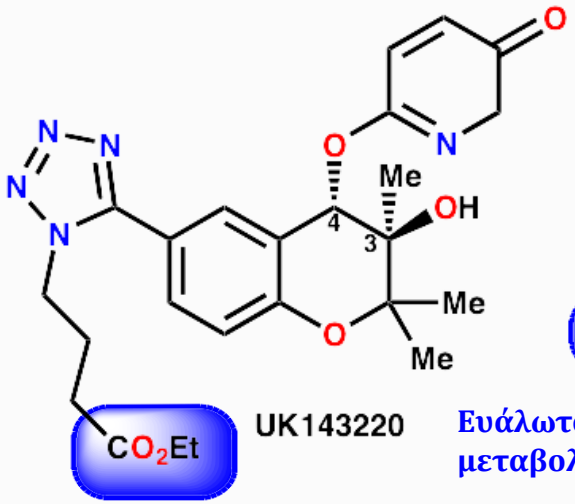


Μεταβολικά ευαίσθητο

Παραδείγματα - Αντιασθματικά φάρμακα

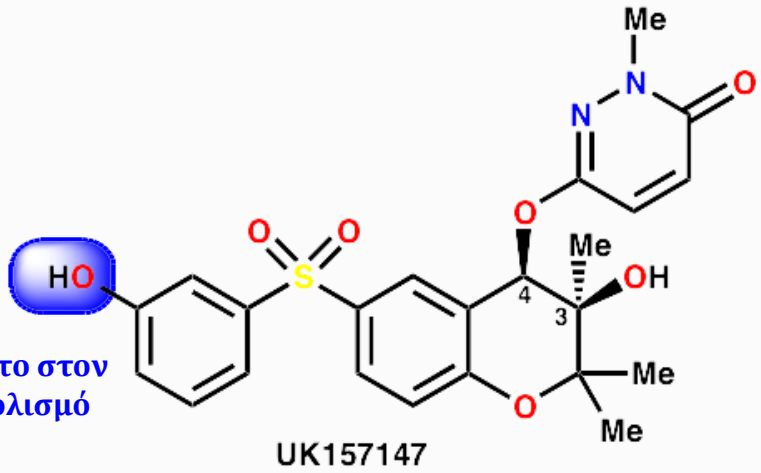


Cromakalim



UK143220

Ευάλωτο στον μεταβολισμό



UK157147

Ευάλωτο στον μεταβολισμό

Παρατηρήσεις

- ✓ Το Cromakalim προκαλεί καρδιοαγγειακές παρενέργειες αν φτάσει στην κυκλοφορία του αίματος
- ✓ Προσθέτει μεταβολικά σταθερότητα τέτοια ώστε η συγκεκριμένη ένωση μεταβολίζεται γρήγορα στο αίμα
- ✓ UK143220 – Εστέρας που υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες σε ανενεργό οξύ
- ✓ UK 157147 – Φαινόλη που σχηματίζει πολικά συζεύγματα και απομακρύνεται

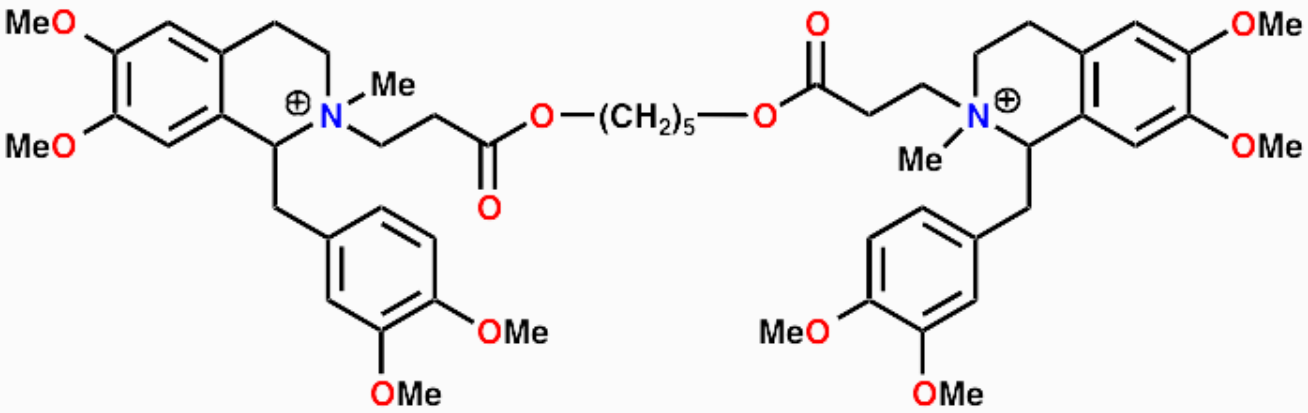
14.3.2 Αυτοκαταστρεφόμενα φάρμακα

Εισαγωγή χημικά ευαίσθητων ομάδων

Η λογική

- Χρησιμοποιείται για τη μείωση του χρόνου ζωής του φαρμάκου
- Αποφυγή της εξάρτησης από μεταβολικά ένζυμα και μεμονωμένες τροποποιήσεις

Παράδειγμα - Ατρακούριο - νευρομυϊκός αποκλειστής (ενδοφλεβίως)



Παρατηρήσεις

- Σταθερό σε όξινο pH, ασταθές στο pH του αίματος (ελαφρώς αλκαλικό)
- Αυτοκαταστρέφεται μέσω απόσπασης Hofmann και έχει μικρό διάρκεια ζωής
- Επιτρέπει στον αναισθησιολόγο τον ακριβή έλεγχο της δόσης
- Ταχεία ανάρρωση μετά το χειρουργείο

14.4 Στόχευση φαρμάκων

14.4.1 Στόχευση καρκινικών κυττάρων: Φάρμακα που «ψάχνουν και εξοντώνουν»

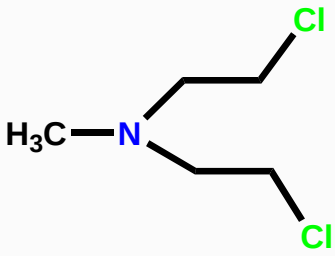
Σύνδεση φαρμάκου με μια βιοσυνθετική δομική μονάδα

Η λογική

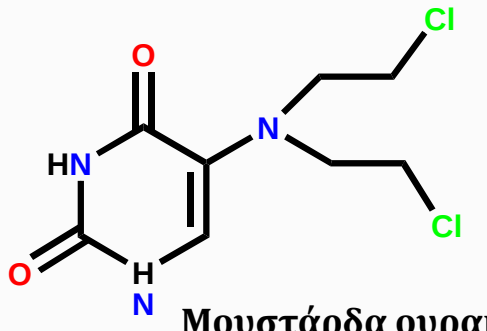
- Το φάρμακο μεταφέρεται ως «λαθρεπιβάτης» στο κύτταρο μέσω πρωτεϊνών-μεταφορέων για το φυσικό δομικό στοιχείο (π.χ. αμινοξέα ή βάσεις νουκλεϊκών οξέων)
- Αύξηση της εκλεκτικότητας του φαρμάκου για τα κυττάρα-στόχους και μείωση της τοξικότητας για άλλα κύτταρα

Παράδειγμα

Αντικαρκινικά φάρμακα



Μη εκλεκτικό αλκυλιωτικό φάρμακο
Τοξικό

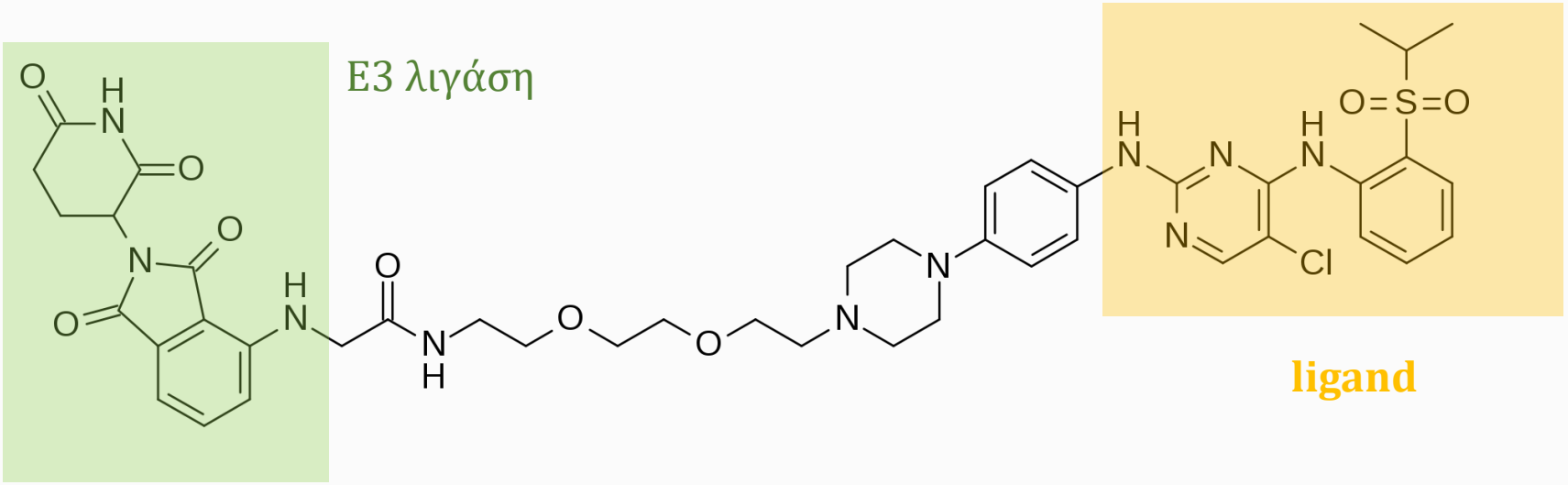


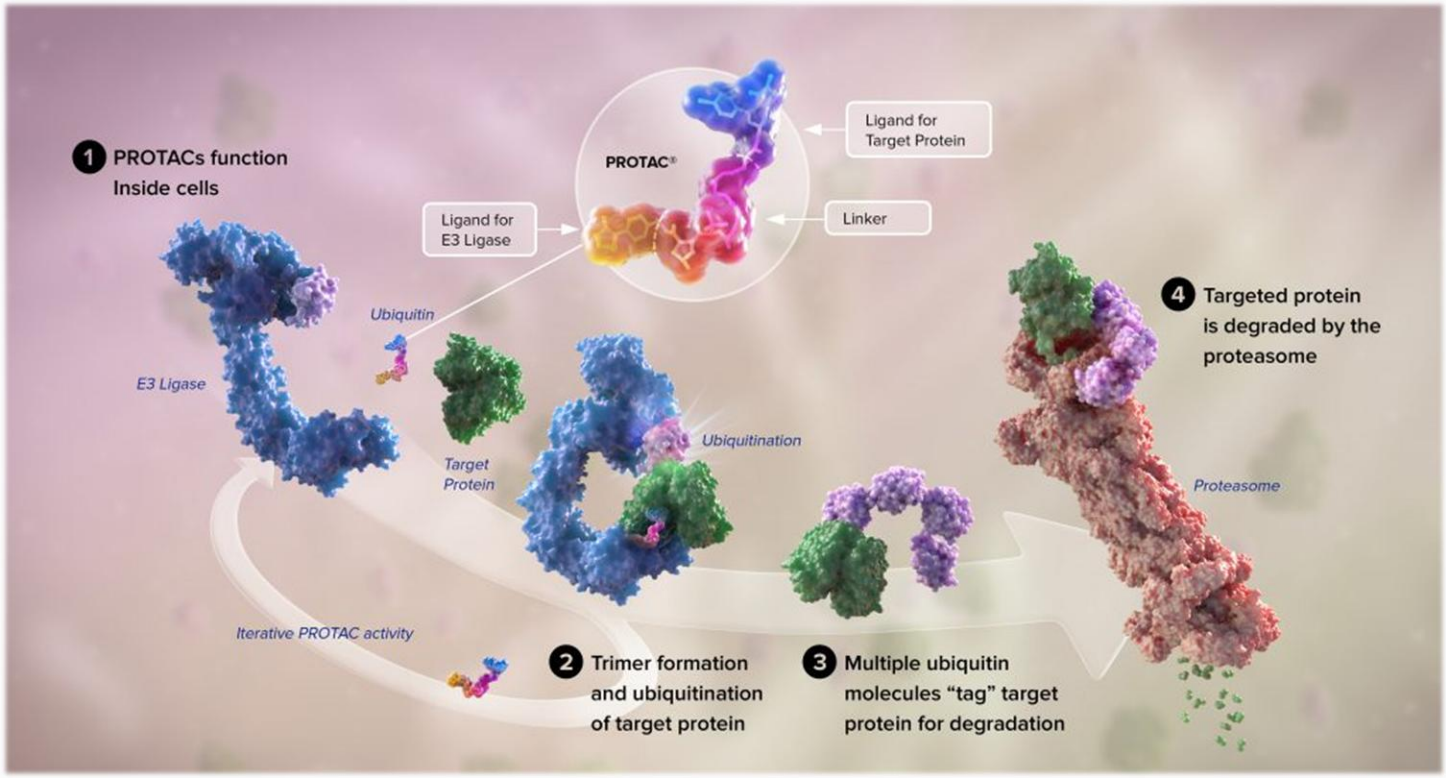
Μουστάρδα ουρακίλης

Παρατηρήσεις

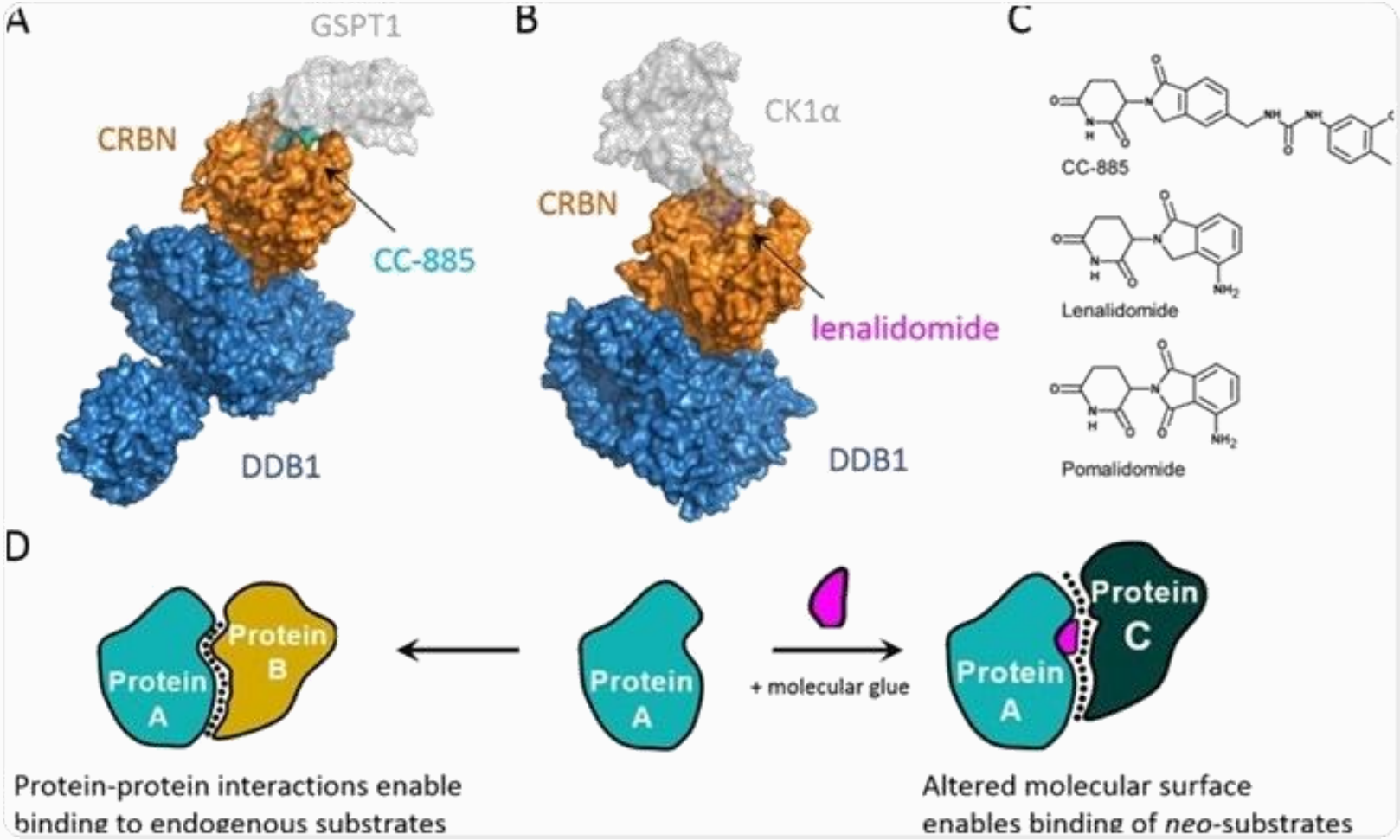
- Η αλκυλιωτική ομάδα είναι συνδεδεμένη σε μια βάση νουκλεϊκού οξέος
- Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται ταχύτερα από τα κανονικά και έχουν μεγαλύτερη απαίτηση σε βάσεις νουκλεϊκών οξέων
- Το φάρμακο συγκεντρώνεται στα καρκινικά κύτταρα – Τακτική δούρειου ίππου

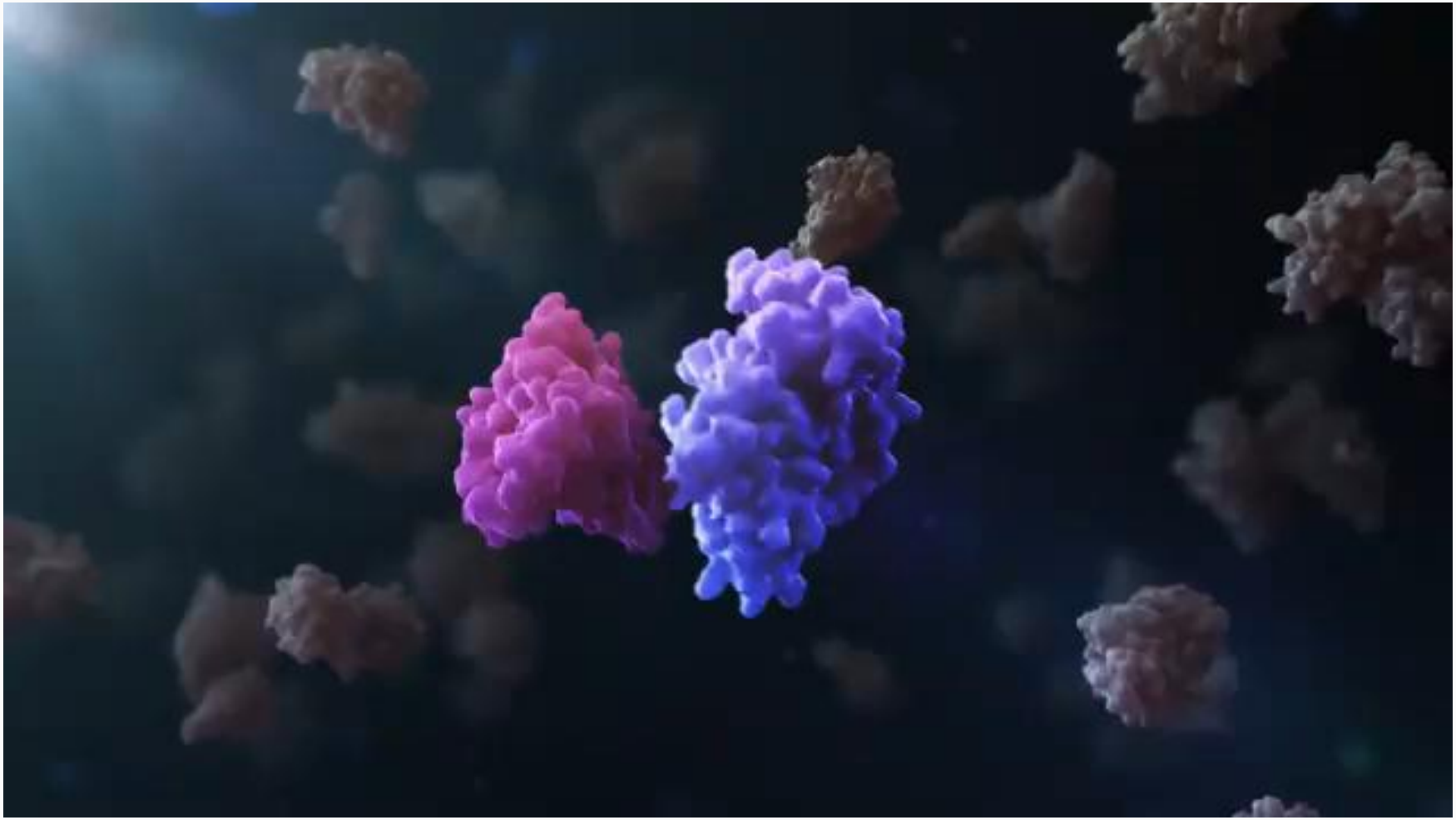
Proteolysis targeting chimera (PROTACS)





Molecular glues, covalent inhibitors

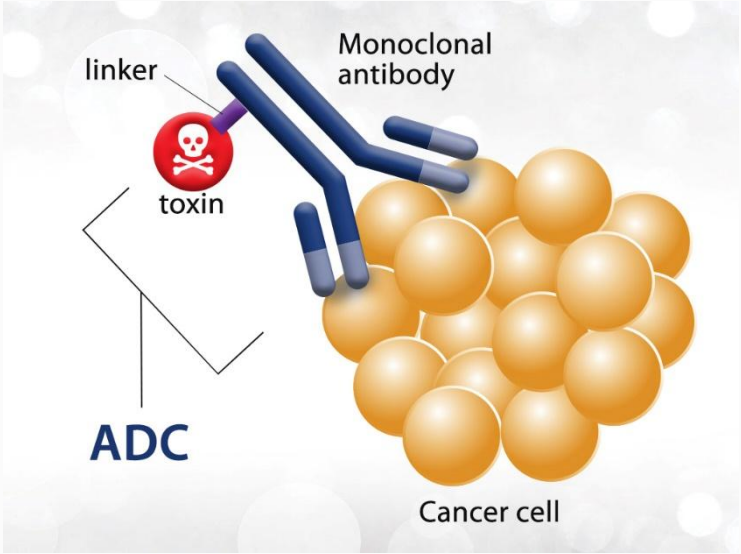




14.4.2 Σύνδεση φαρμάκων σε μονοκλωνικά αντισώματα

Η λογική

- Χρήσιμα για στόχευση φαρμάκων προς καρκινικά κύτταρα
- Αναγνώριση ενός αντιγόνου το οποίο υπερεκφράζεται σε ένα καρκινικό κύτταρο
- Κλωνοποίηση ενός μονοκλωνικού αντισώματος για το αντιγόνο
- Σύνδεση ενός φαρμάκου ή δηλητηρίου (π.χ. ρικίνη) στο μονοκλωνικό αντίσωμα
- Το αντίσωμα μεταφέρει το φάρμακο στο καρκινικό κύτταρο
- Απελευθέρωση του φαρμάκου στο καρκινικό κύτταρο



PD1-PDL1

14.5 Μείωση τοξικότητας

Η λογική

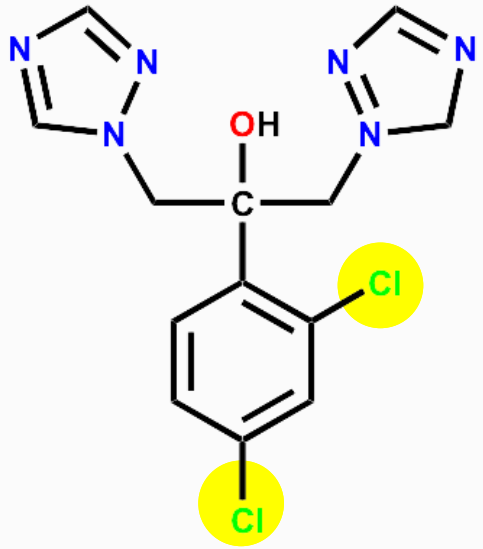
- Η τοξικότητα συχνά προκαλείται από συγκεκριμένες λειτουργικές ομάδες

- Απομάκρυνση ή αντικατάσταση λειτουργικών ομάδων που είναι γνωστό ότι είναι τοξικές, όπως
  - αρωματικές νιτρομάδες
  - αρωματικές αμίνες
  - βρωμοαρένια
  - υδραζίνες
  - πολυαλογονωμένες ομάδες
  - υδροξυλαμίνες

- Τροποποίηση υποκαταστατών

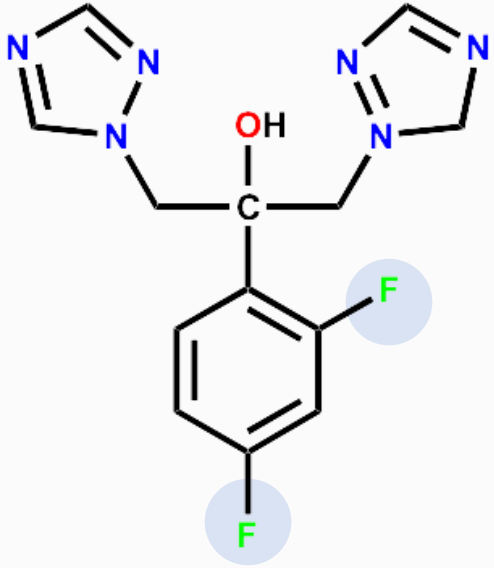
- Μετατόπιση θέσεων των υποκαταστατών

Τροποποίηση υποκαταστατών - Φλουκοναζόλη (Diflucan) – αντιμυκητιακό φάρμακο



UK-47265

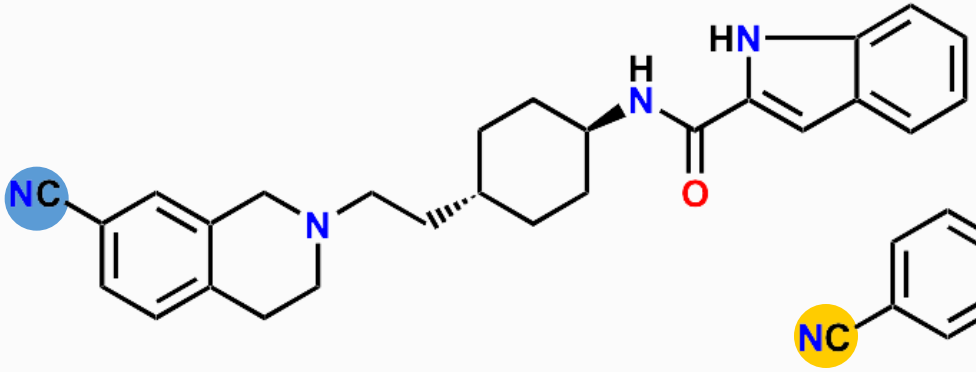
Τοξικές παρενέργειες που οφείλονται στους υποκαταστάτες Cl



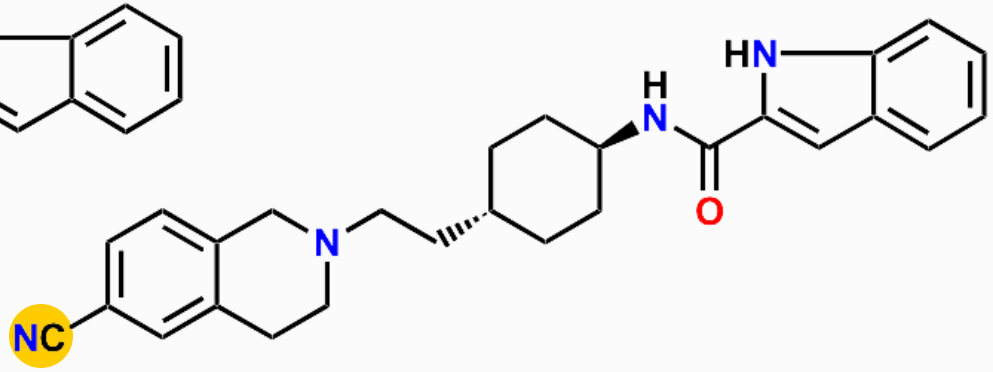
Φλουκοναζόλη

Τροποποίηση υποκαταστατών Λιγότερο τοξικό

Μετατόπιση θέσεων των υποκαταστατών-Ανταγωνιστές ντοπαμίνης



Αναστολή ενζύμων του P450



Καμία αναστολή ενζύμων του P450

14.6 Προφάρμακα

Ορισμός

Ανενεργές ενώσεις οι οποίες μετατρέπονται σε ενεργές μόλις εισέλθουν στο σώμα

Χρήσεις

- Βελτίωση διαπερατότητας των μεμβρανών
- Παράταση χρόνου δράσης
- Προκάλυψη τοξικότητας και παρενεργειών
- Διαφοροποίηση της υδατοδιαλυτότητας
- Στόχευση φαρμάκων
- Βελτίωση χημικής σταθερότητας
- «Λανθάνοντα φάρμακα»

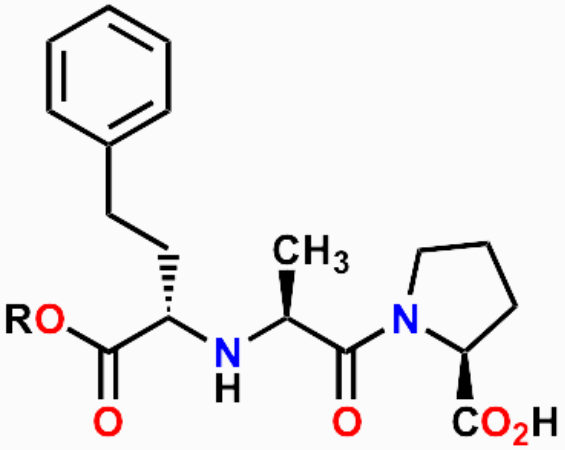
14.6.1 Προφάρμακα για τη βελτίωση της διαπερατότητας στις μεμβράνες

14.6.1.1 Εστέρες

- Χρησιμοποιούνται για την προκάλυψη πολικών καρβοξυλικών οξέων, αλκοολών ή φαινολών
- Υδρολύονται στο αίμα από τις εστεράσες
- Χρησιμοποιούνται όταν ένα καρβοξυλικό οξύ, μια αλκοόλη ή μια φαινόλη είναι απαραίτητες για την πρόσδεση στο στόχο
- Η αποχωρούσα ομάδα (αλκοόλη ή καρβοξυλικό οξύ) ιδανικά θα πρέπει να είναι μη τοξική

Παραδείγματα

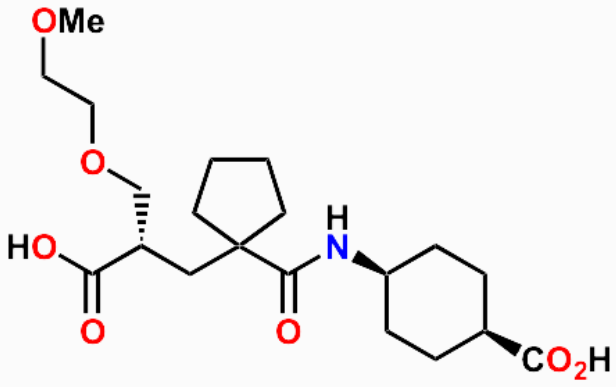
Εναλαπρίλη αντί για την εναλαπριλάτη (αντιυπερτασικό)



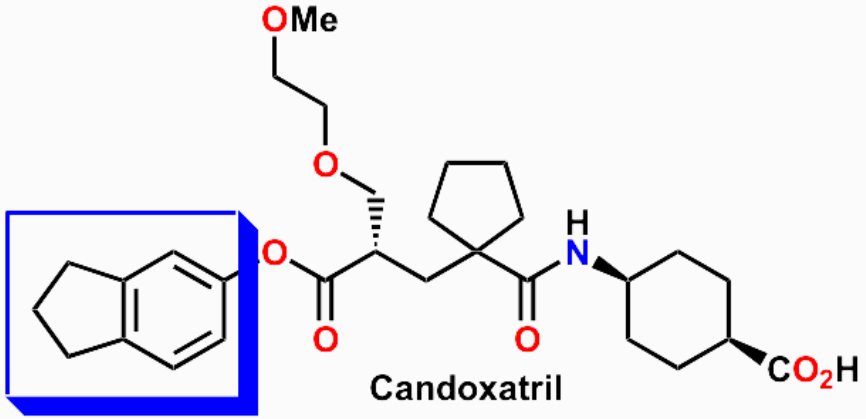
R= Et Εναλαπρίλη
R= H Εναλαπριλάτη

Παραδείγματα

Κανδοξατρίλη αντί για candoxatrilat (αναστολέας πρωτεάσης)



Candoxatrilat



Candoxatril

5-Ινδανυλομάδα

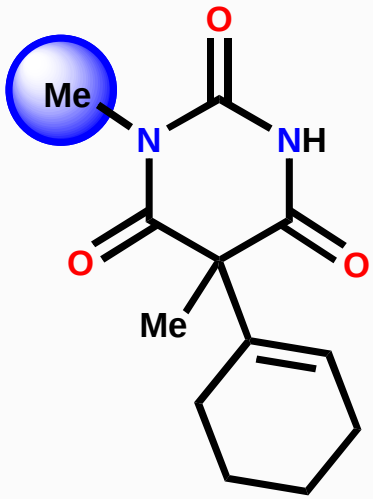
Παρατηρήσεις

- Η τροποποίηση του εστέρα μεταβάλλει τον ρυθμό της υδρόλυσης
- Οι ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες αυξάνουν τον ρυθμό της υδρόλυσης (π.χ. 5-Ινδανυλομάδα)
- Η αποχωρούσα ομάδα (5-ινδανόλη) είναι μη τοξική

14.6.1.2 *N*-μεθυλίωση των αμινών

- Χρησιμοποιείται για την μείωση της πολικότητας των αμινών
- Απομεθυλιώνεται στο ήπαρ

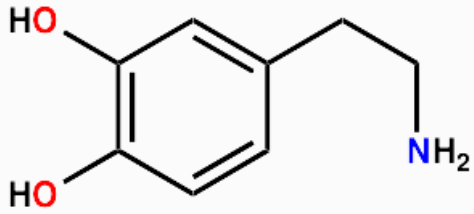
Παραδείγματα – Εξοβαρβιτόνη

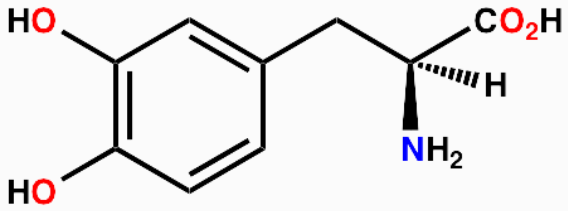


14.6.1.2 Η προσέγγιση «δούρειος ίππος» για τις πρωτεΐνες μεταφοράς

- Προφάρμακα σχεδιασμένα για να μιμούνται τις βιοσυνθετικές δομικές μονάδες
- Μεταφέρονται στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς

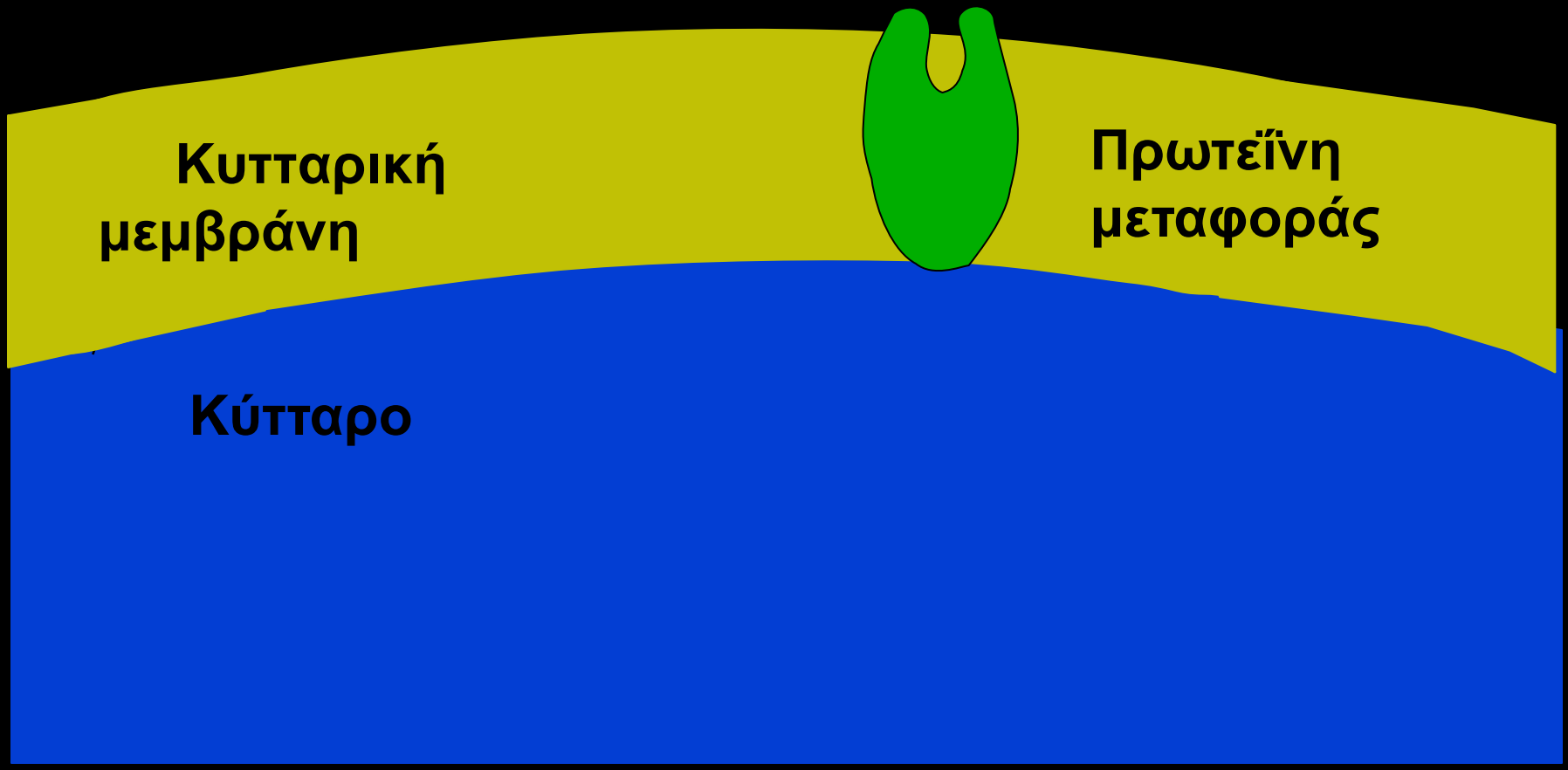
Παράδειγμα - Λεβοντόπα αντί για την ντοπαμίνη

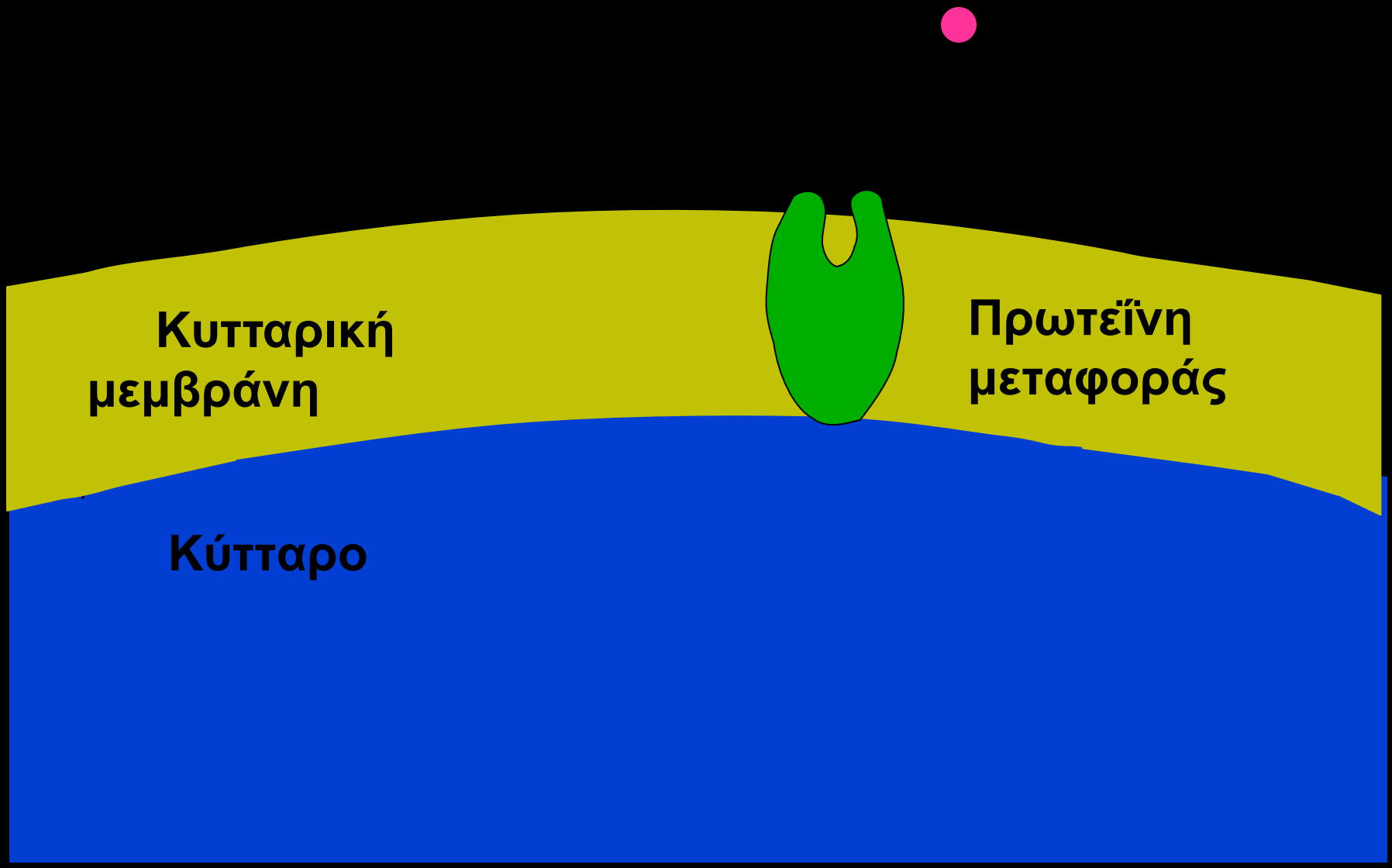


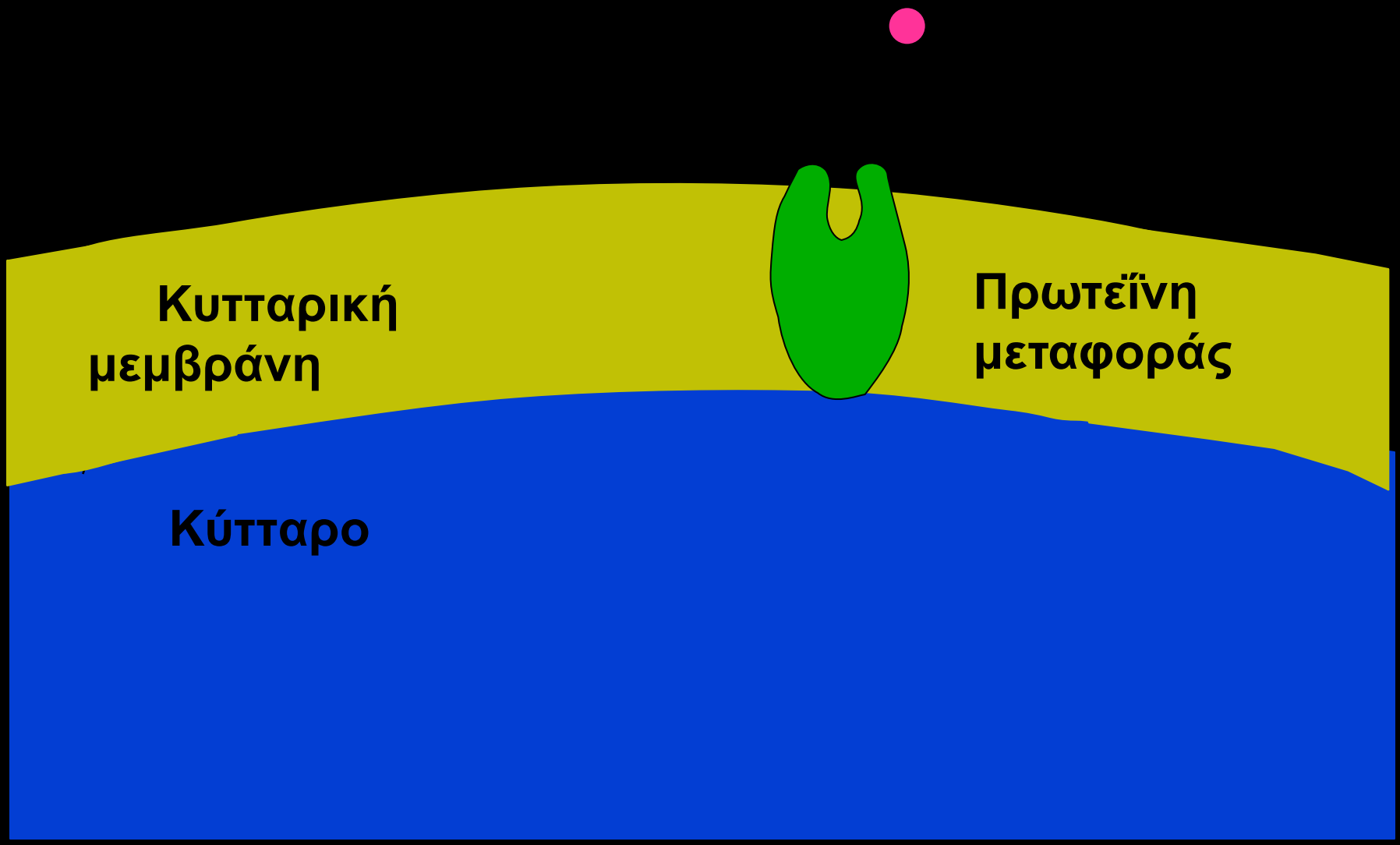


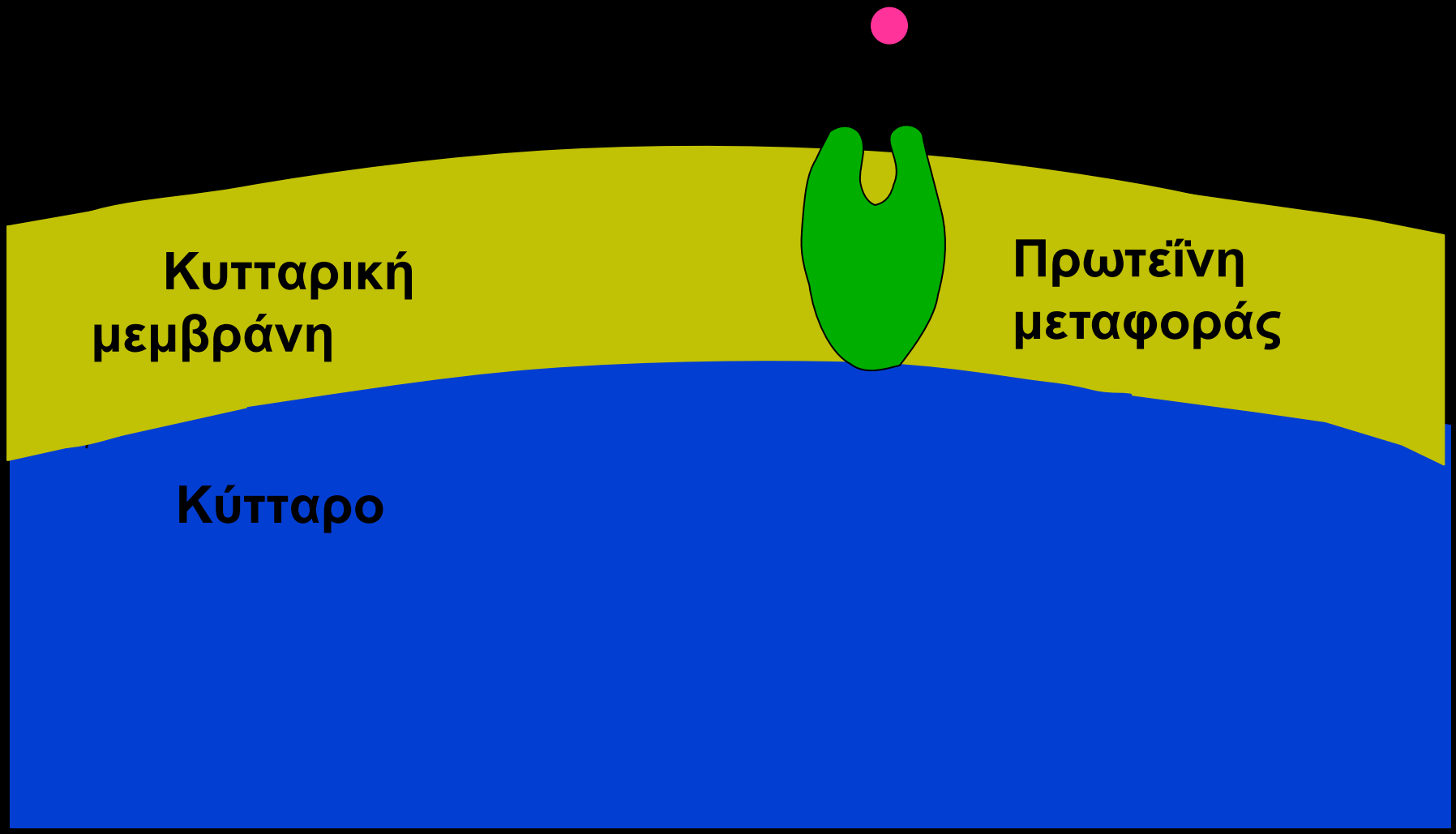
- **Ντοπαμίνη**
- **Χρήσιμη για τη θεραπεία της νόσου του Parkinson**
- **Ιδιαίτερα πολική για να διαπεράσει τις κυτταρικές μεμβράνες και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό**

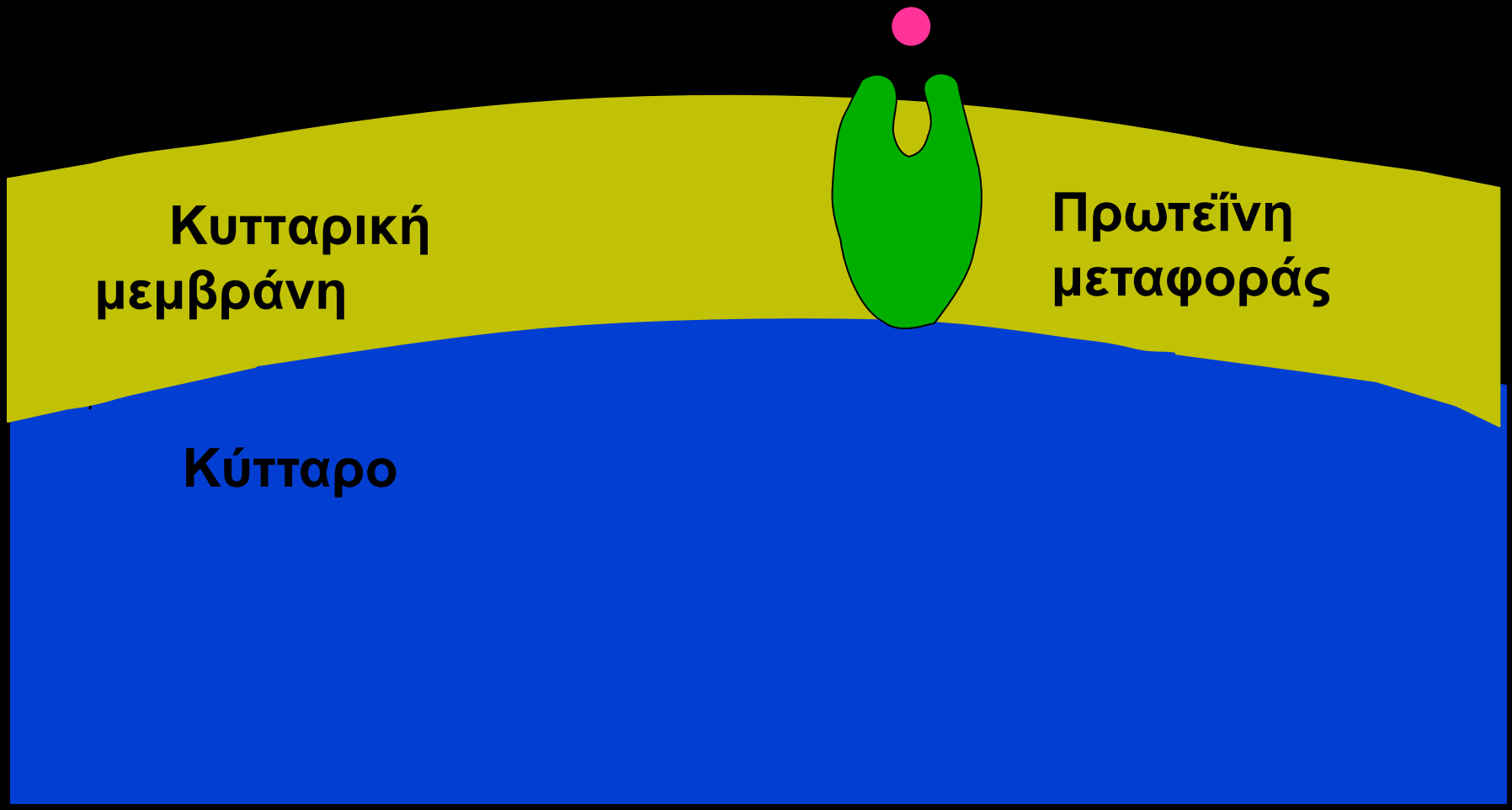
- **Λεβοντόπα**
- **Περισσότερο πολικό αμινοξύ**
- **Μεταφέρεται από τις πρωτεΐνες μεταφοράς των αμινοξέων διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης**
- **Αποκαρβοξυλιώνεται στο κύτταρο σε ντοπαμίνη**

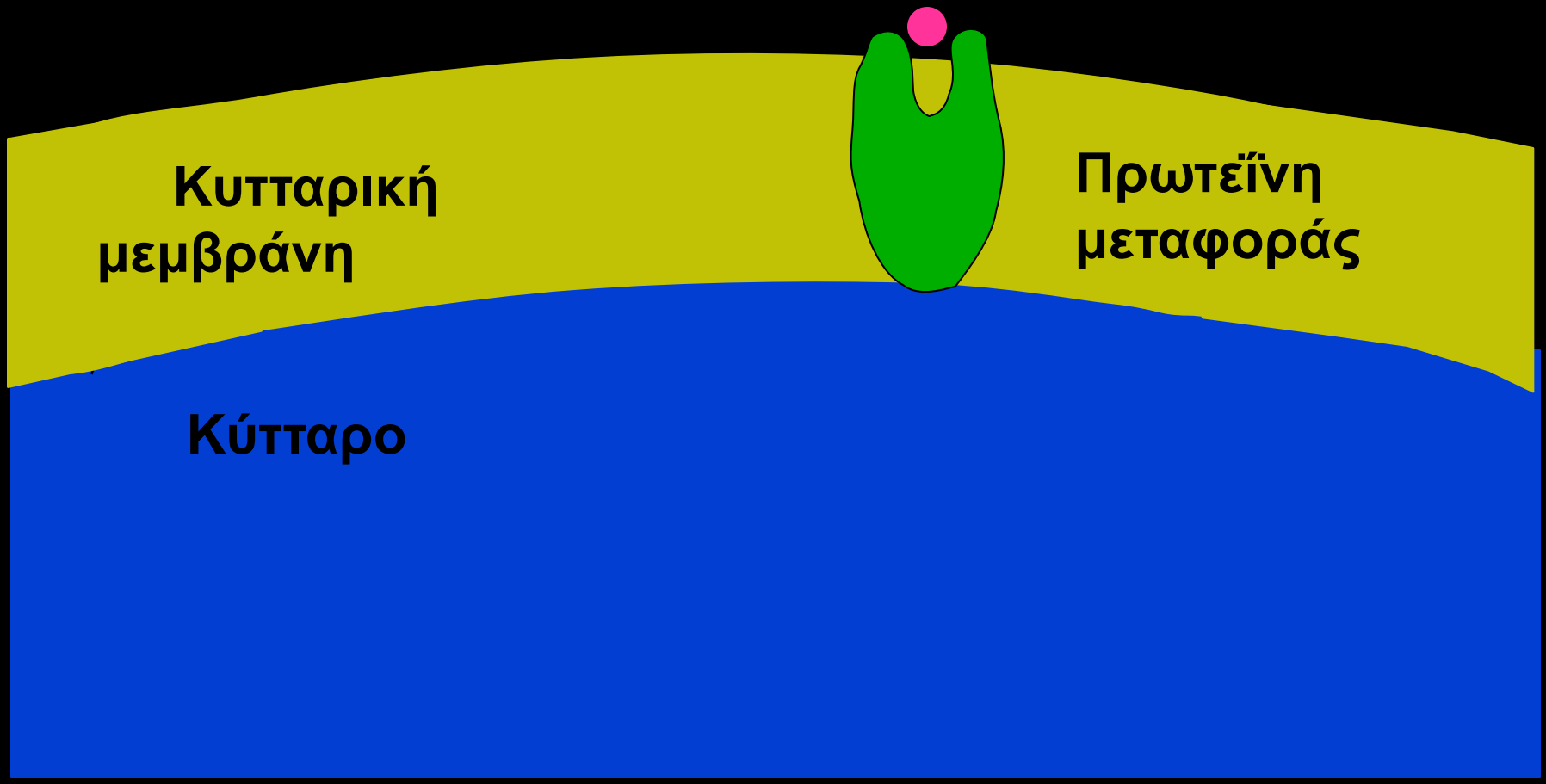

Φάρμακο
Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

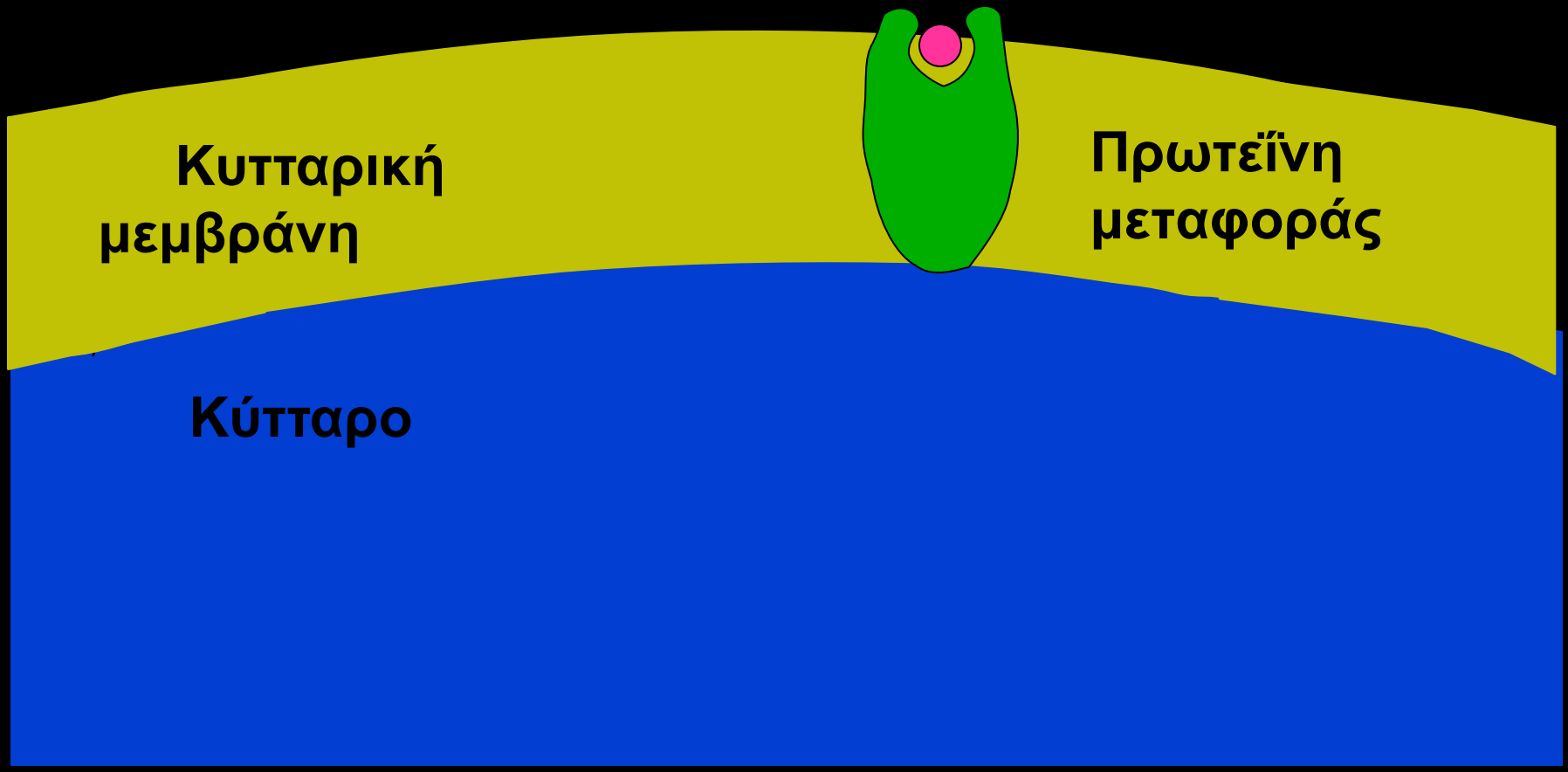

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

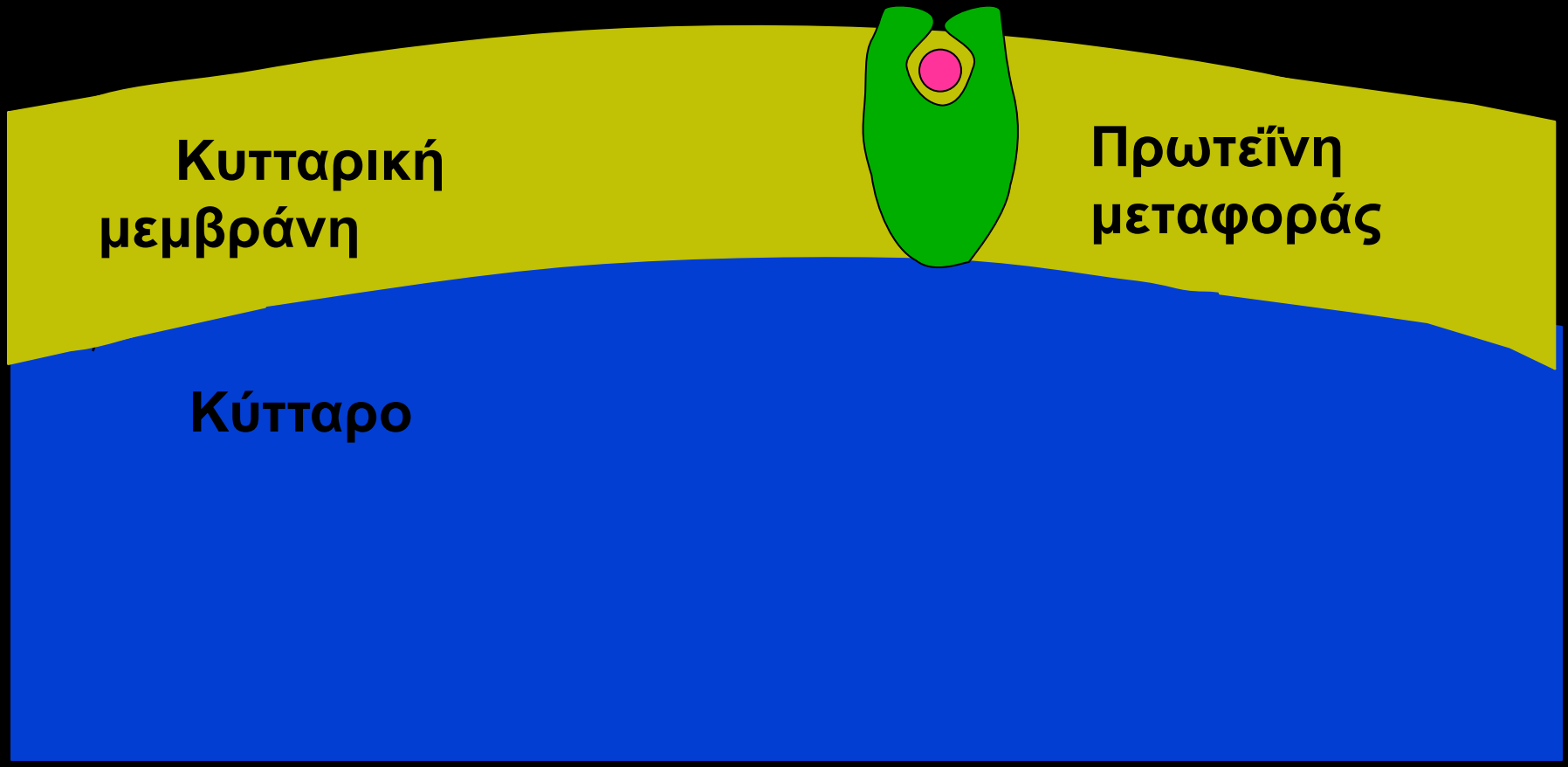

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

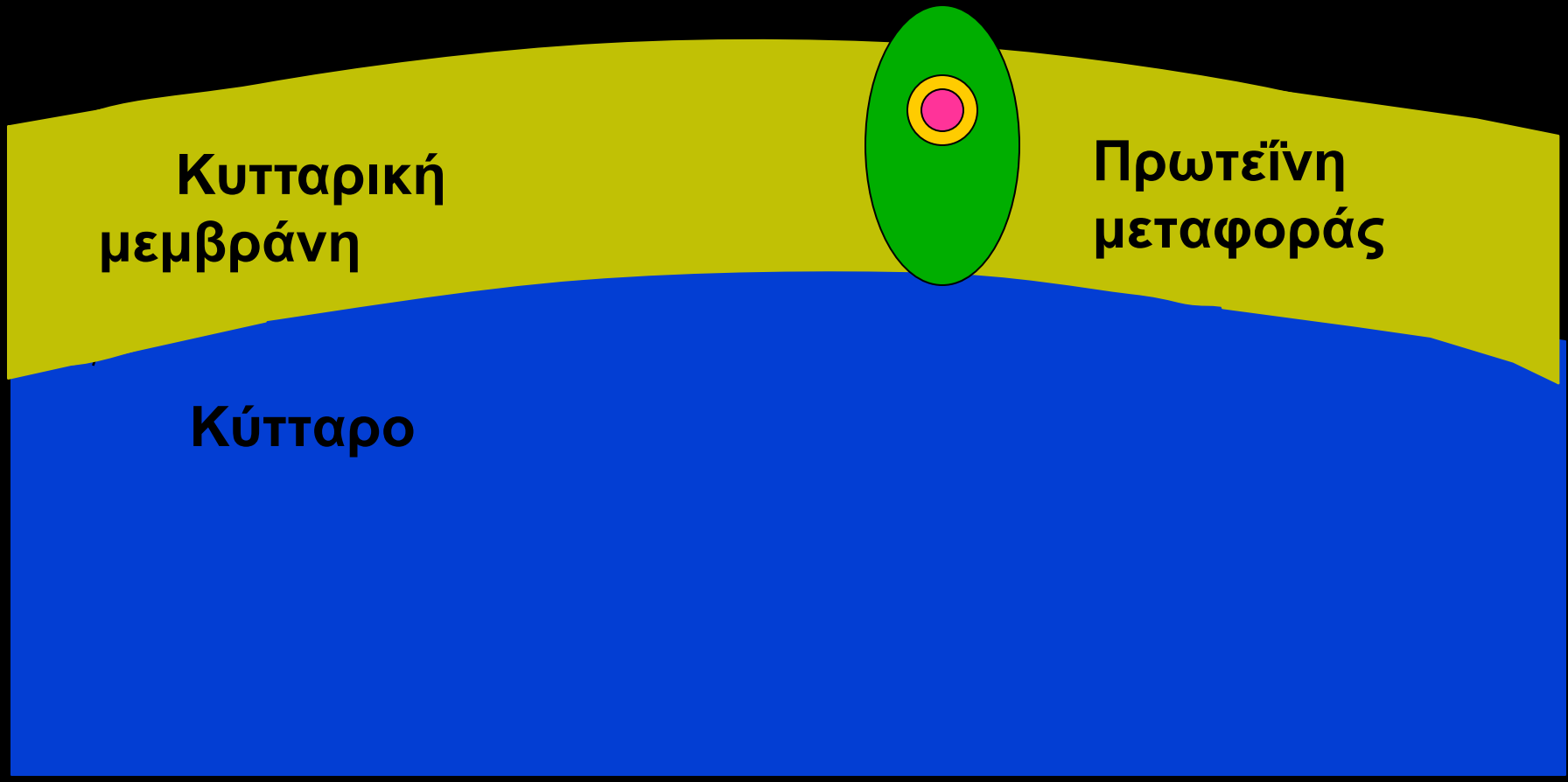

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

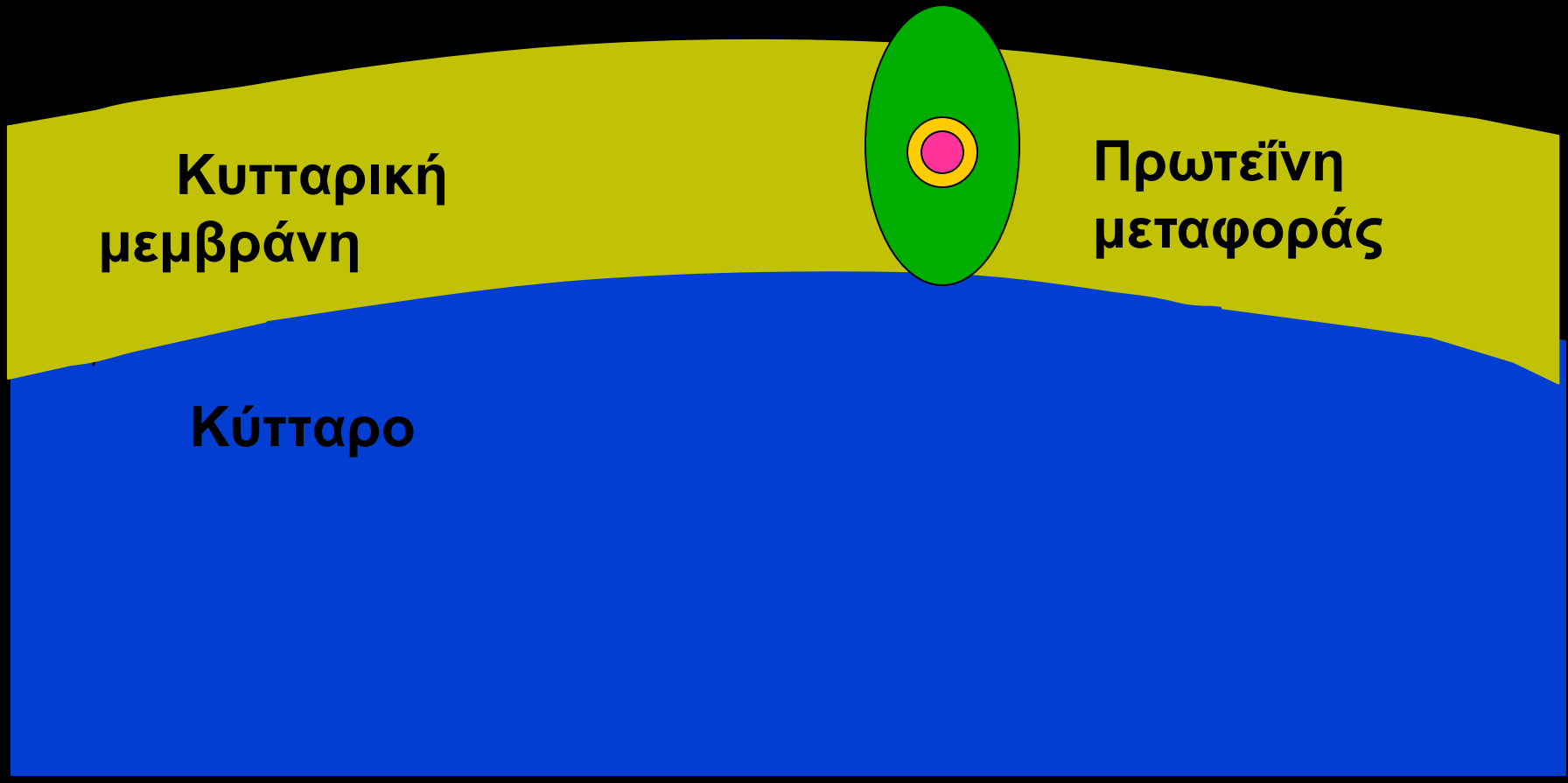

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

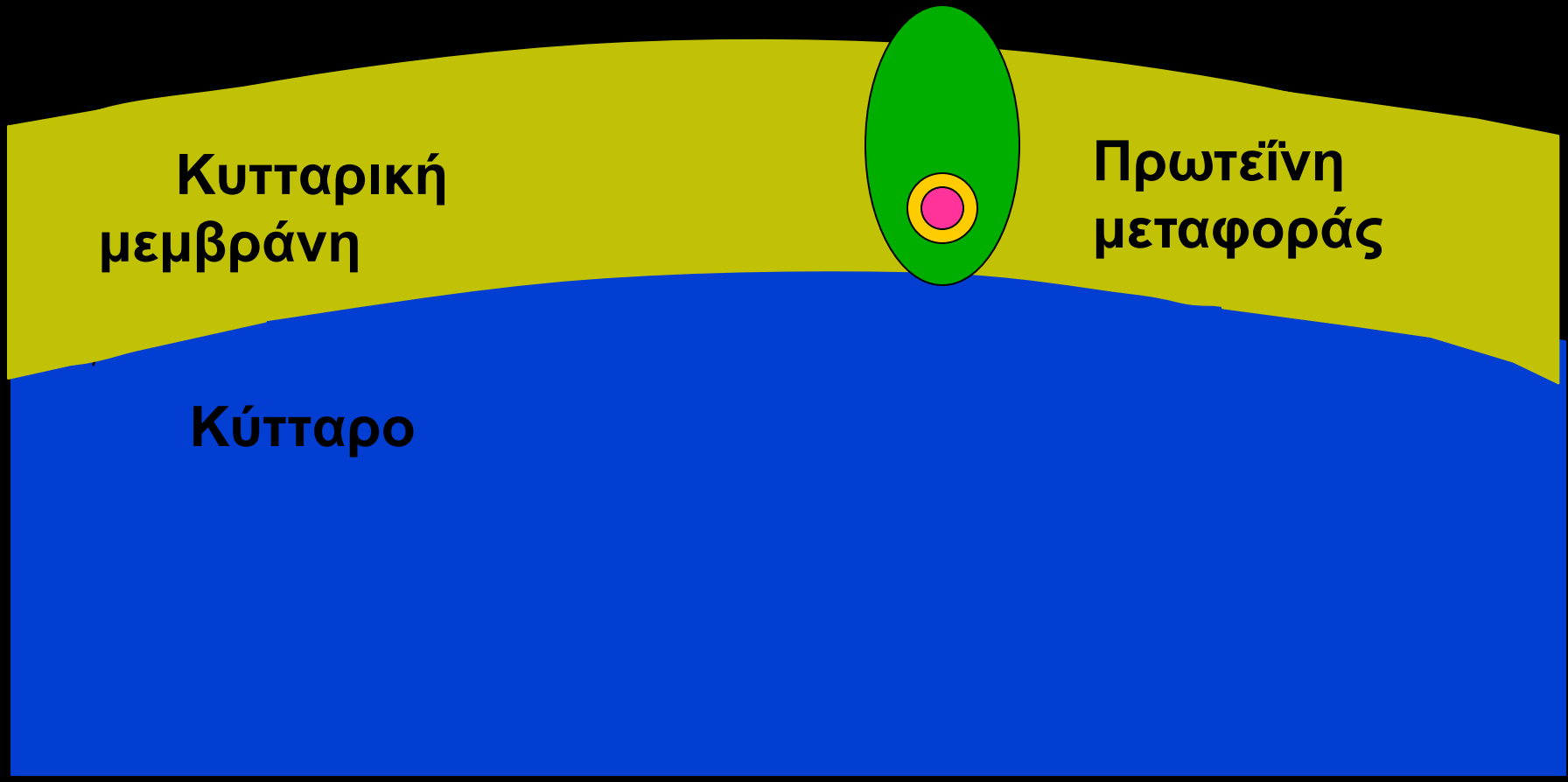

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

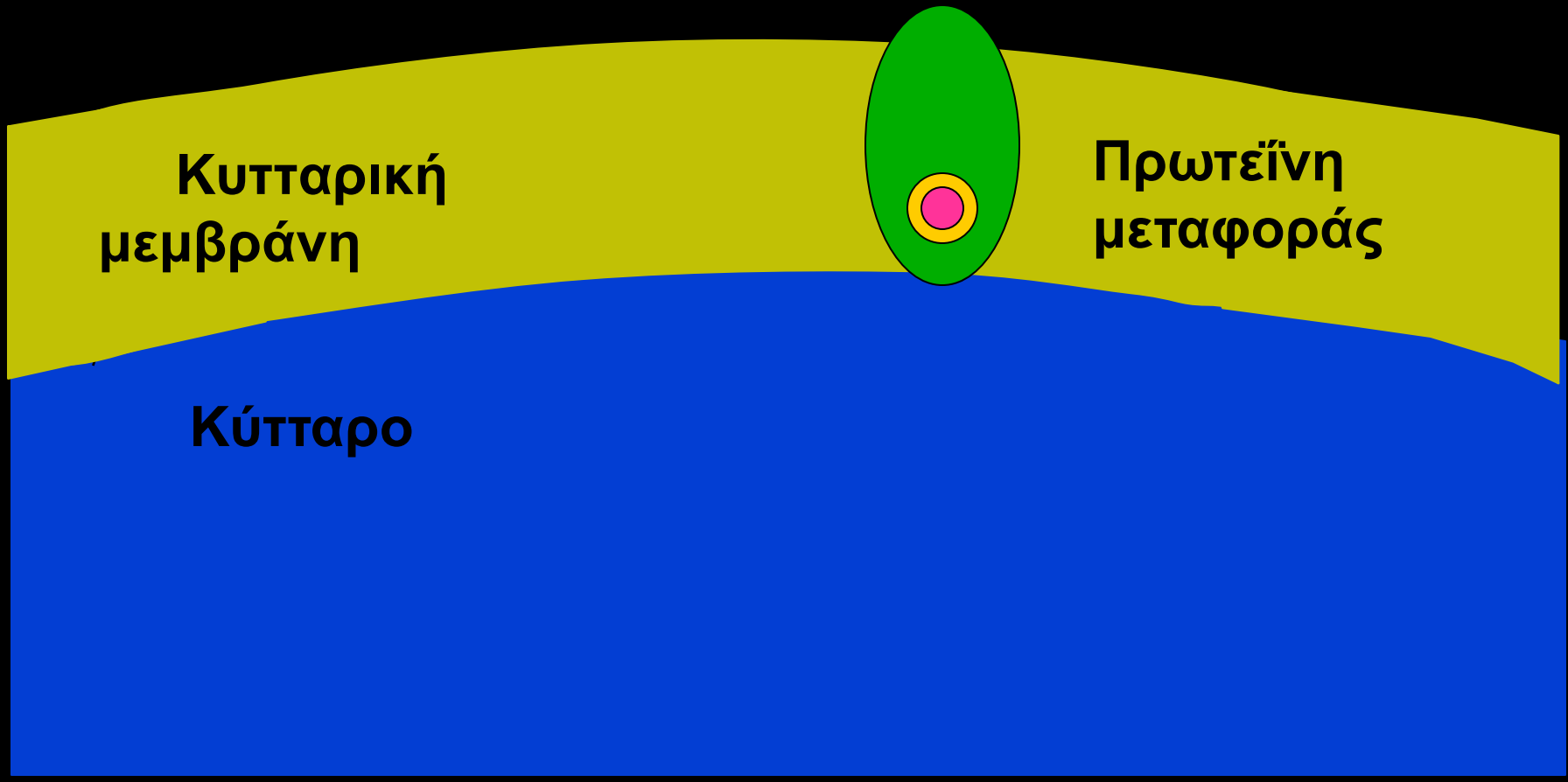

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

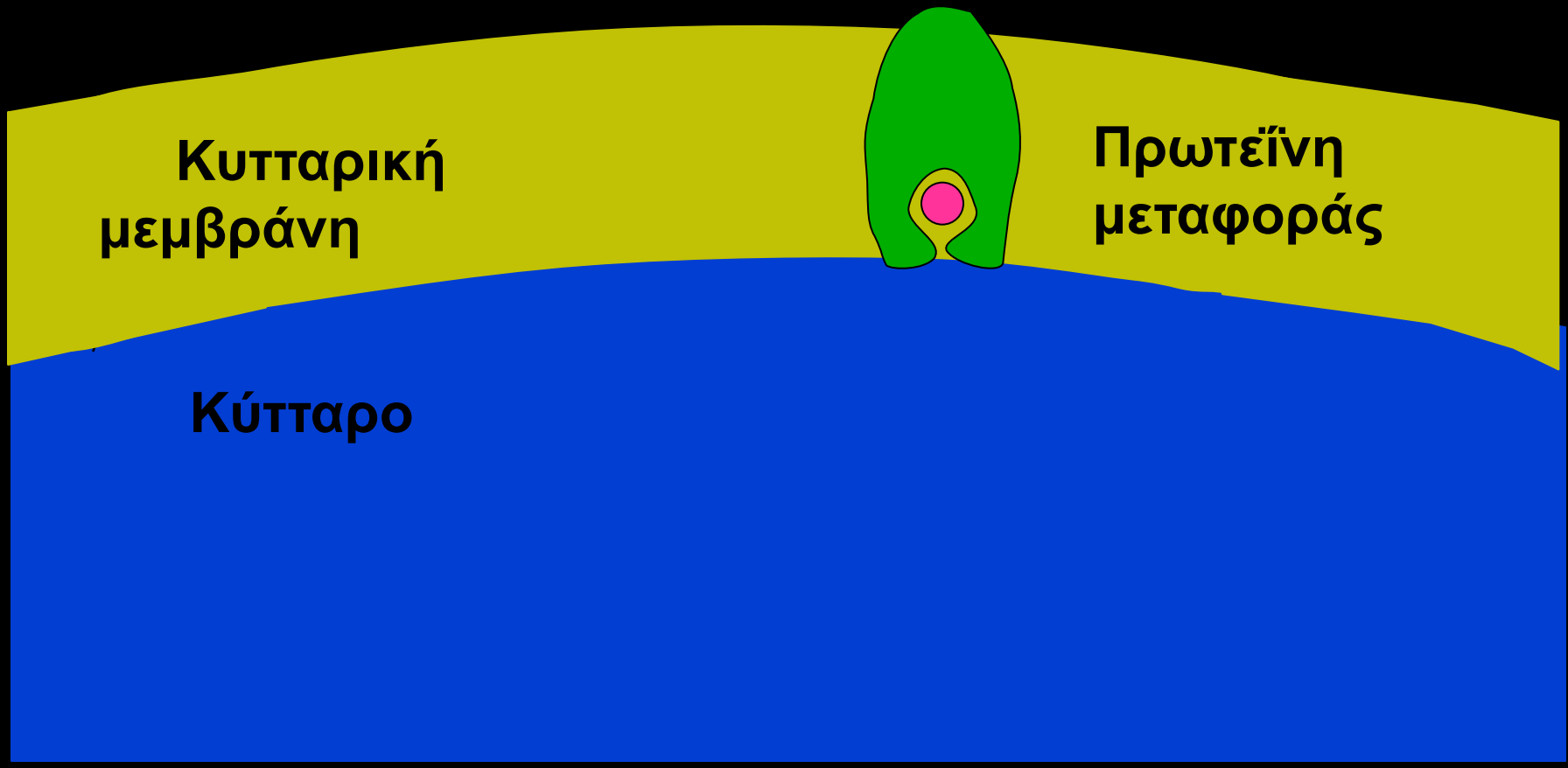

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

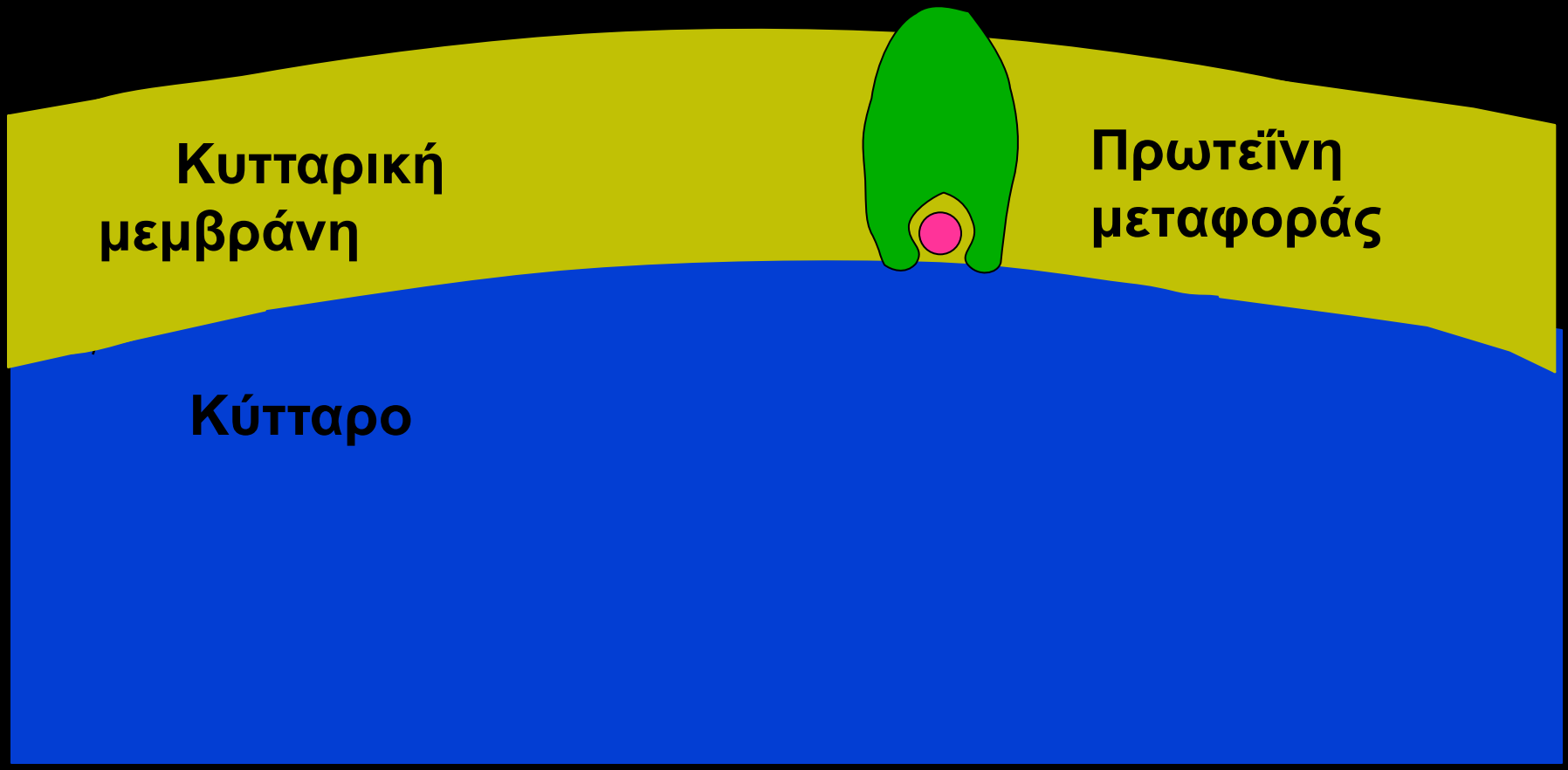

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

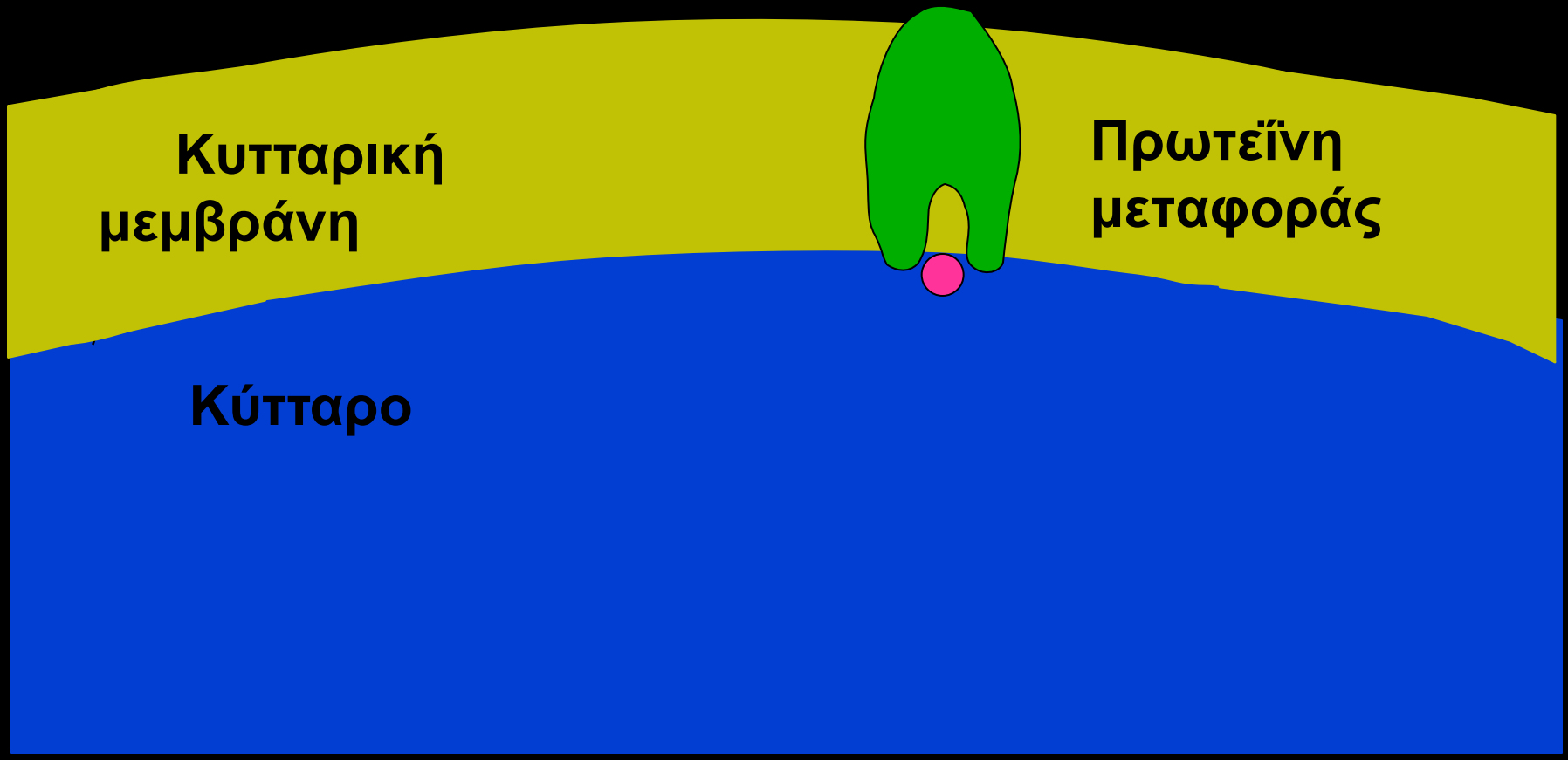

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

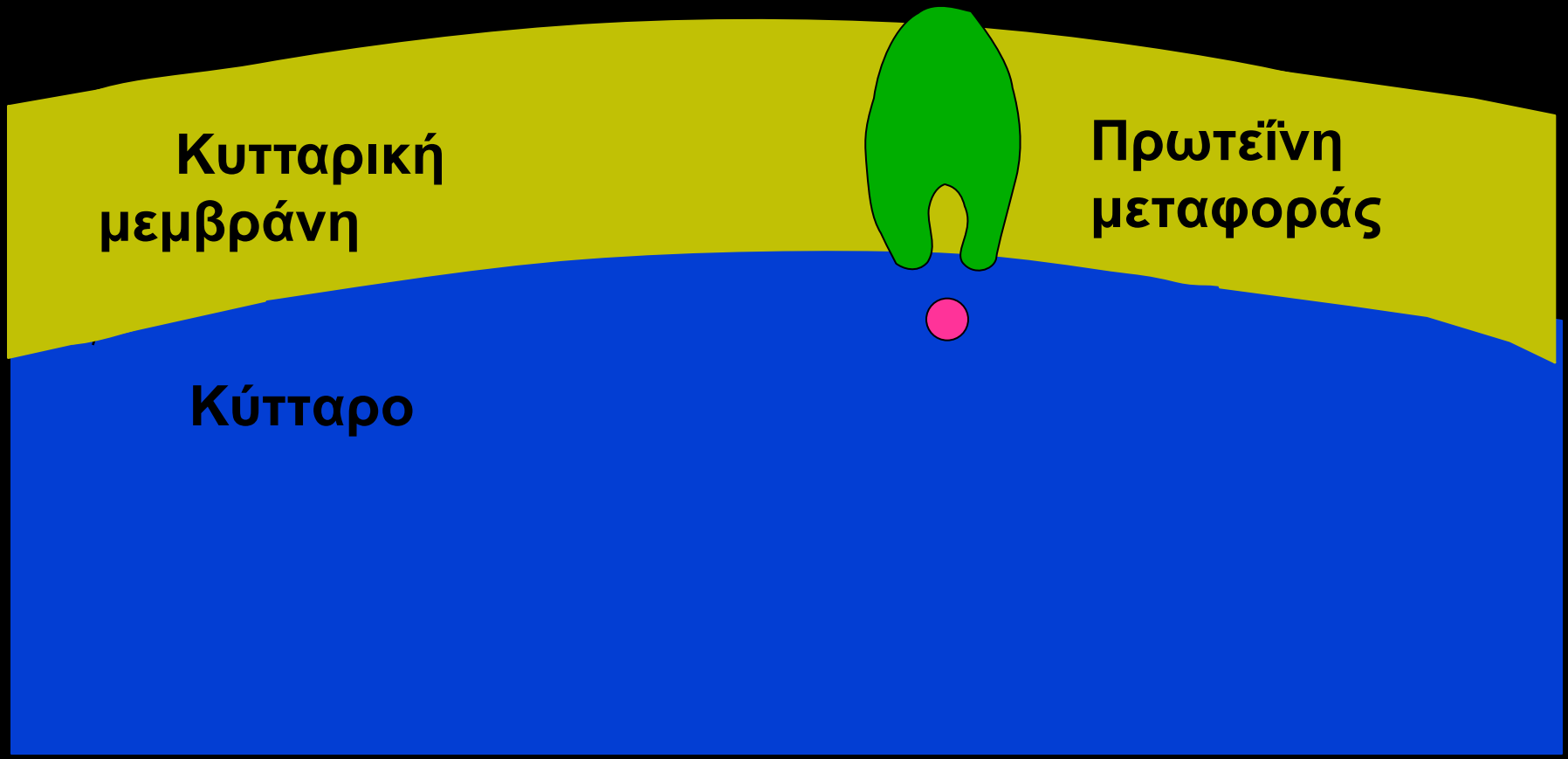

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο


Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο


Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο


Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

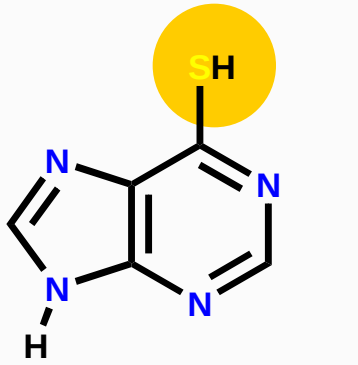

Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο


Κυτταρική μεμβράνη
Πρωτεΐνη μεταφοράς
Κύτταρο

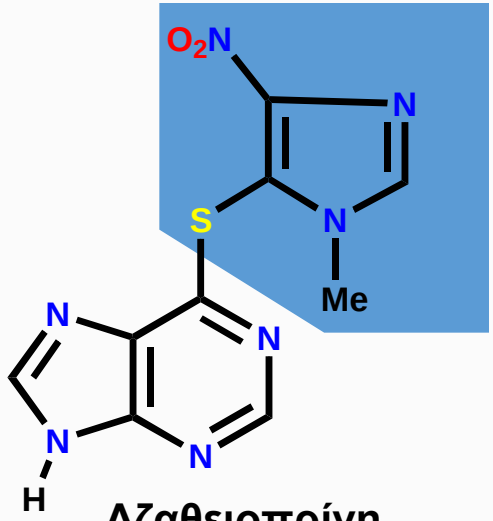
14.6.2 Προφάρμακα που παρατείνουν τη δράση του φαρμάκου

Προκάλυψη πολικών ομάδων
Μείωση του ρυθμού απέκκρισης

Παράδειγμα Αζαθειοπρίνη αντί για 6-μερκαπτοπουρίνη



6-μερκαπτοπουρίνη

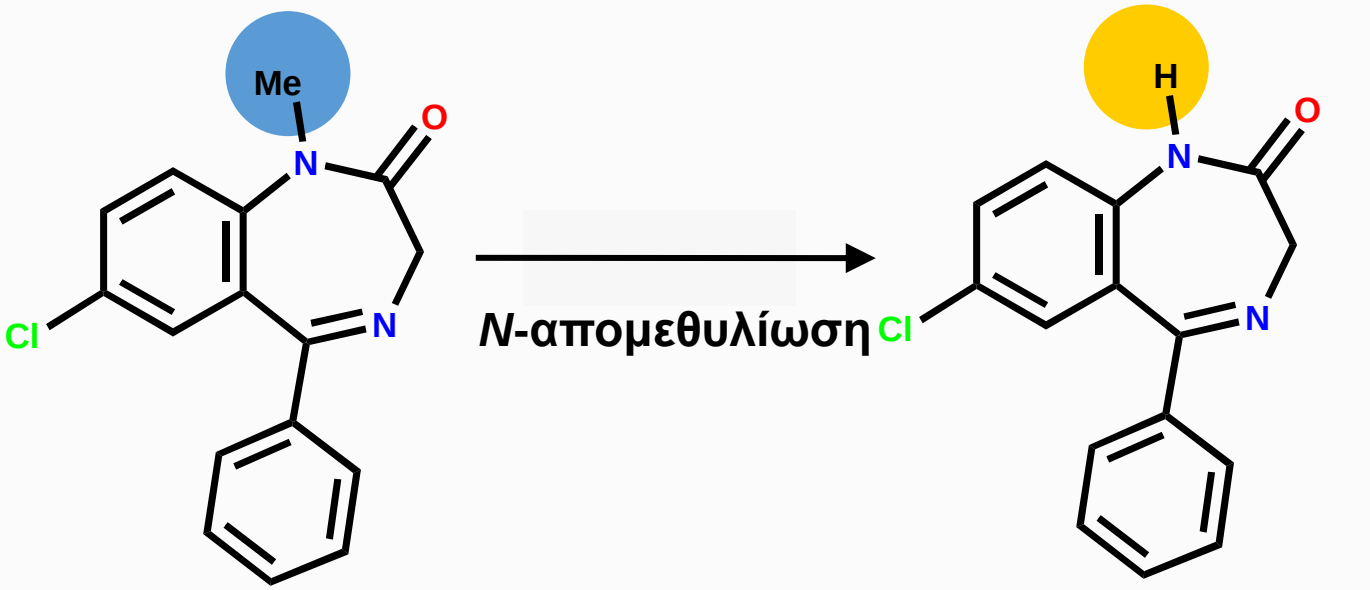


Αζαθειοπρίνη

- Καταστέλλει την ανοσοαπόκριση
- Μικρότερη διάρκεια ζωής
- Αποβάλλεται πολύ γρήγορα

- Αργή μετατροπή σε 6-μερκαπτοπουρίνη
- Μεγαλύτερη διάρκεια ζωής

Παράδειγμα Valium αντί για νορδαζεπάμη

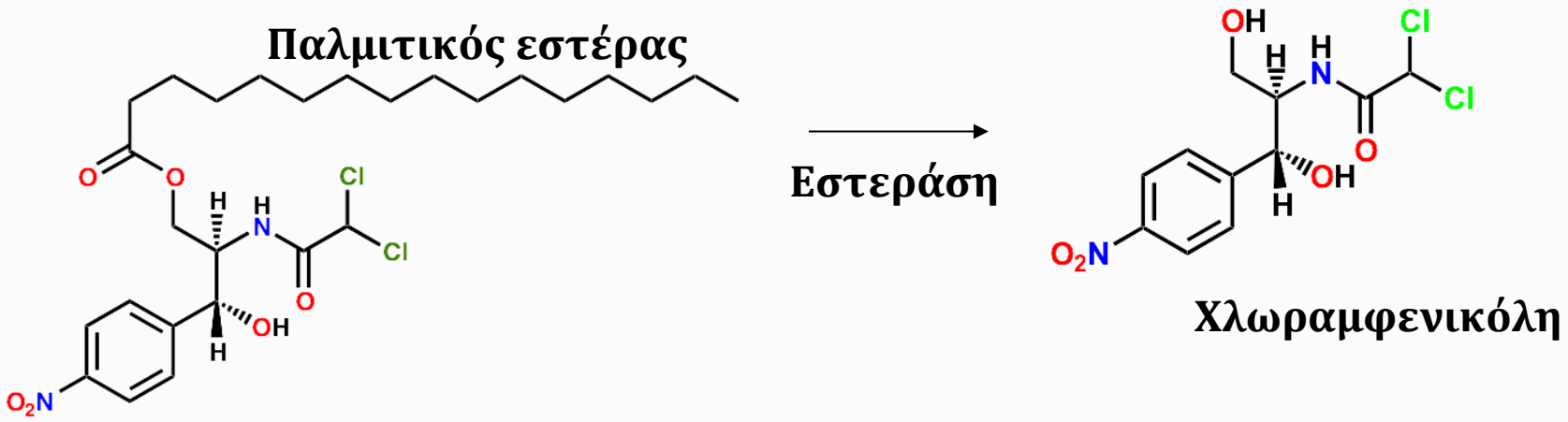


Valium **Νορδαζεπάμη**

14.6.4 Προφάρμακα που μειώνουν την υδατοδιαλυτότητα

- Χρησιμοποιούνται για μείωση της διαλυτότητας των φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα και έχουν δυσάρεστη γεύση
- Λιγότερο διαλυτά στη γλώσσα
- Λιγότερο ενοχλητική γεύση

Παράδειγμα Παλμιτικός εστέρας της χλωραμφενικόλης (αντιβιοτικό)

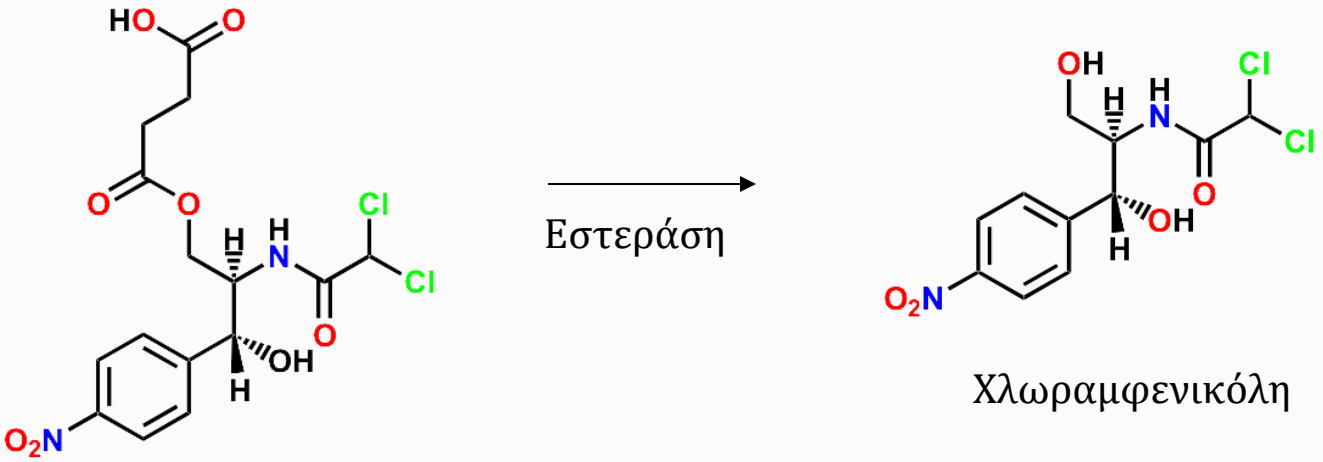


14.6.5 Προφάρμακα που αυξάνουν την υδατοδιαλυτότητα

Χρησιμοποιούνται συχνά για φάρμακα που χορηγούνται ενδοφλεβίως

- Επιτρέπουν υψηλότερη συγκέντρωση και μικρότερο όγκο δόσης
- Ενδέχεται να μειώνουν τον πόνο στο σημείο της ένεσης

Παράδειγμα Ηλεκτρικός μονοεστέρας της χλωραμφενικόλης (αντιβιοτικό)

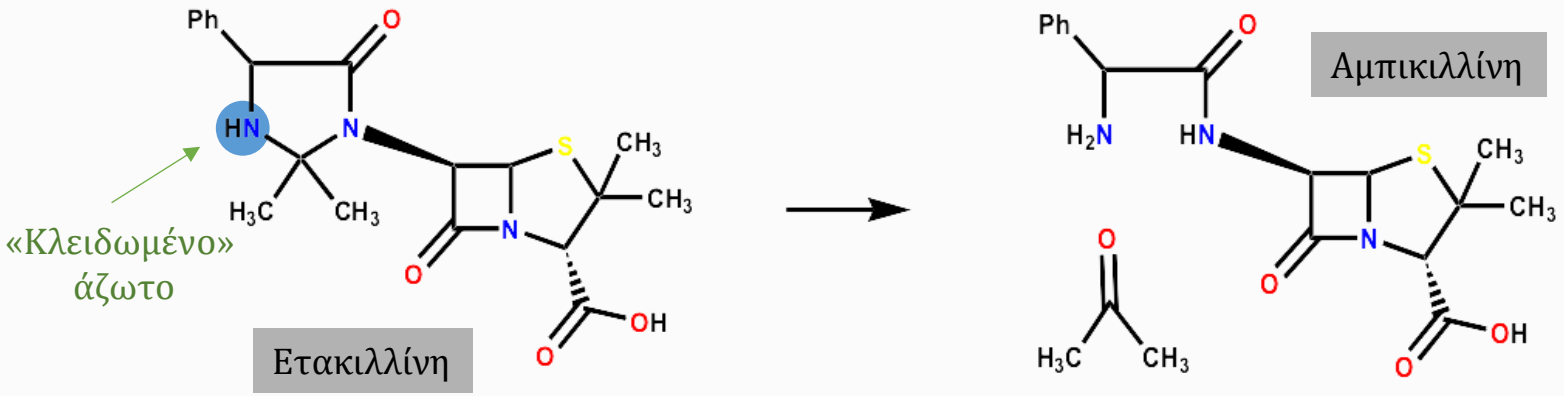


Ηλεκτρικός μονοεστέρας

Χλωραμφενικόλη

14.6.7 Προφάρμακα που αυξάνουν τη χημική σταθερότητα

Παράδειγμα Ετακιλλίνη αντί για αμπικιλλίνη



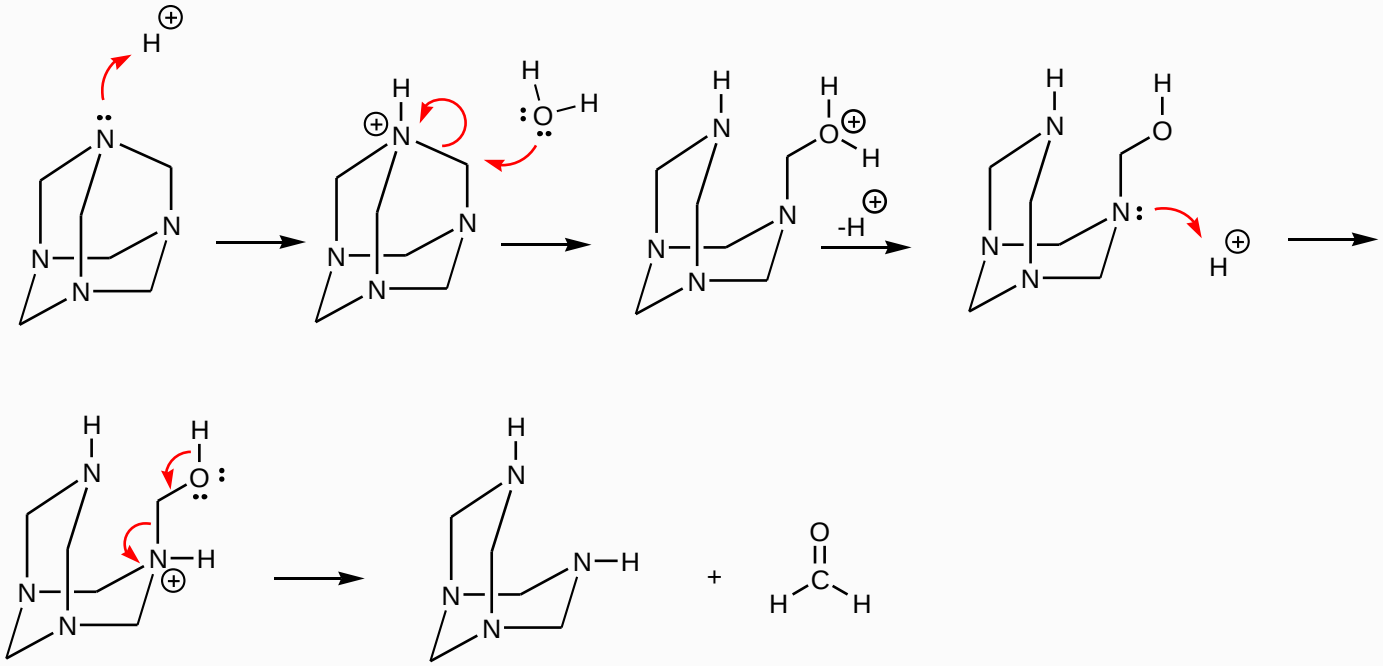
Παρατηρήσεις

- Η αμπικιλλίνη είναι χημικά ασταθής στη διάλυση λόγω της ομάδας α-NH_2 που επιτίθεται στον δακτύλιο της β-λακτάμης
- Το άτομο αζώτου στην ετακιλλίνη είναι κλειδωμένο στον ετεροκυκλικό δακτύλιο

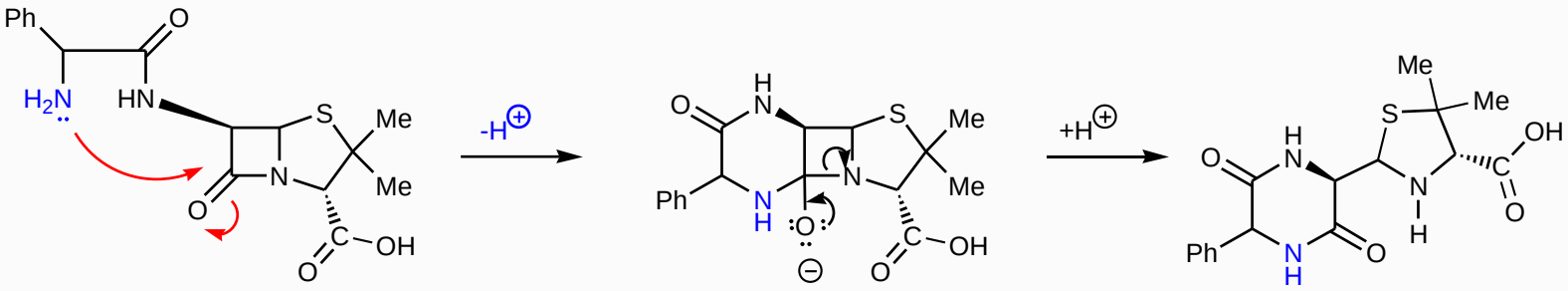
https://forms.gle/PBHF422G7HqMSHha8

Απαντήσεις

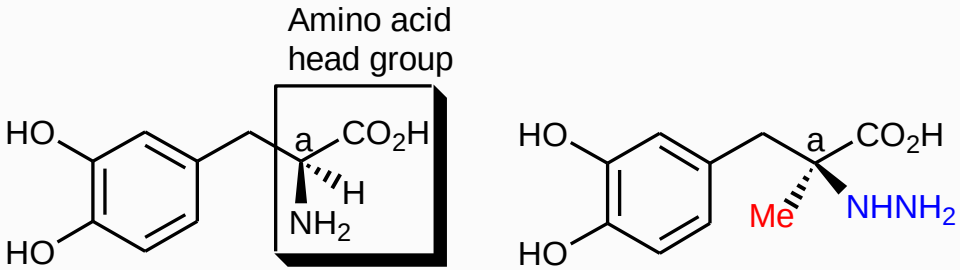
1. The mechanism below shows the release of one molecule of formaldehyde from methenamine. The mechanism can then be repeated to release a further five molecules of formaldehyde. Four molecules of ammonia will eventually be formed as well. Since acid is present, the ammonia molecules would be protonated and form an ammonium salt.



2.

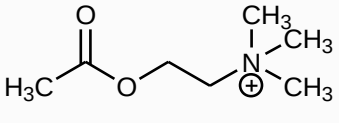

Ph
O
H2N
HN
S
Me
Me
N
O
C
OH
O
-H⊕
H
N
O
Ph
N
H
S
Me
Me
N
O
C
OH
O
+H⊕
Me
Me
S
OH
H
N
C
O
O
N
H
Ph
N
H
O

3. The transport proteins that carry levodopa across the blood brain barrier are present in order to transport essential amino acids. Levodopa has a normal head group for an amino acid and is accepted by the transport proteins. Carbidopa does not have the normal head group. It has a hydrazine group in place of an amine group. There is also a methyl group at the □-carbon instead of hydrogen. As a result, it is not accepted by the transport proteins.

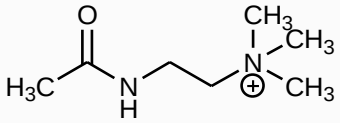


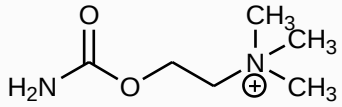
Levodopa Carbidopa

4. Electronic modifications could be carried out to stabilise the ester group. For example, the ester could be replaced with an amide or a urethane group

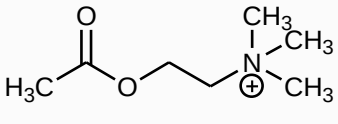


Acetylcholine

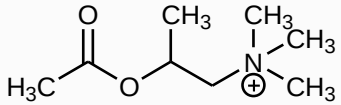


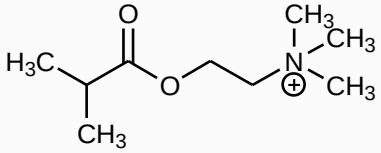


Steric shields could be added to hinder the access of nucleophiles or water to the carbonyl group.

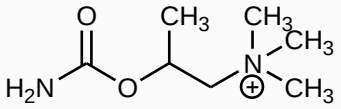


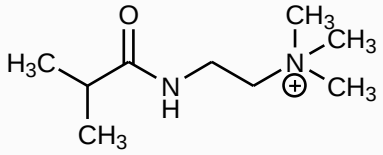
Acetylcholine





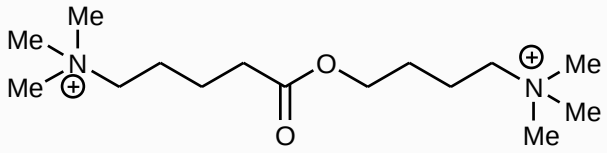
A combination of both tactics could be used e.g.

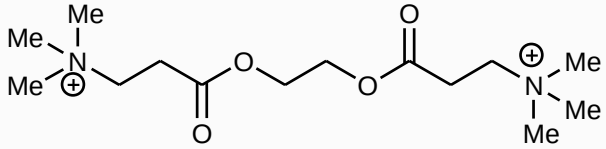




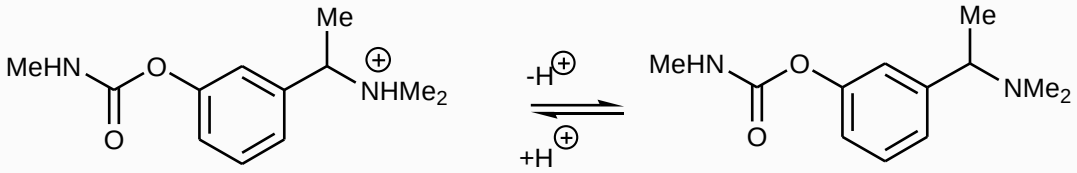
Structures such as these should be more stable, but it is important to consider whether the changes made will affect the binding interactions of the compound. There is little point in designing a stable analogue of acetylcholine if it cannot fit the receptor binding site (see also section 22.7).

5. A metabolic reaction is required which would either neutralise the positive charges on the nitrogen or split the molecule such that both charges are no longer present on the same structure. One way of splitting the molecule in two would be to introduce an ester into the alkyl chain. It is well known that esters are easily hydrolysed by esterases. The following structures are examples of molecules which would be worth investigating (see also section 22.10.2.2).



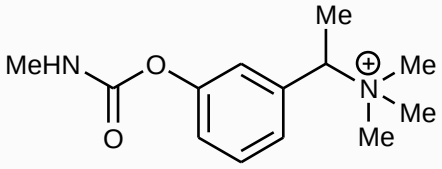


6. Miotine, as shown in the diagram, has a positive charge and should not be able to cross the blood brain barrier. However, it is possible for the molecule to lose a proton to form the free base and this structure can cross the blood brain barrier to produce the CNS effects observed.

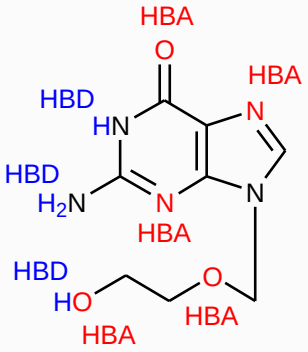


Miotine (ionised) Miotine (free base)

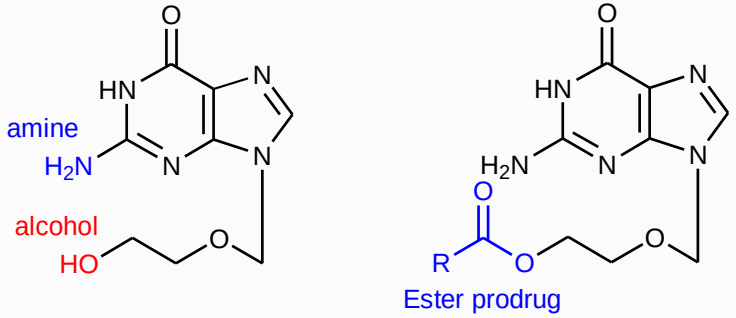
In order to prevent this happening, the amine could be alkylated to form a quaternary structure. This cannot lose its positive charge and cannot cross the blood brain barrier (see also section 22.13.1.2).



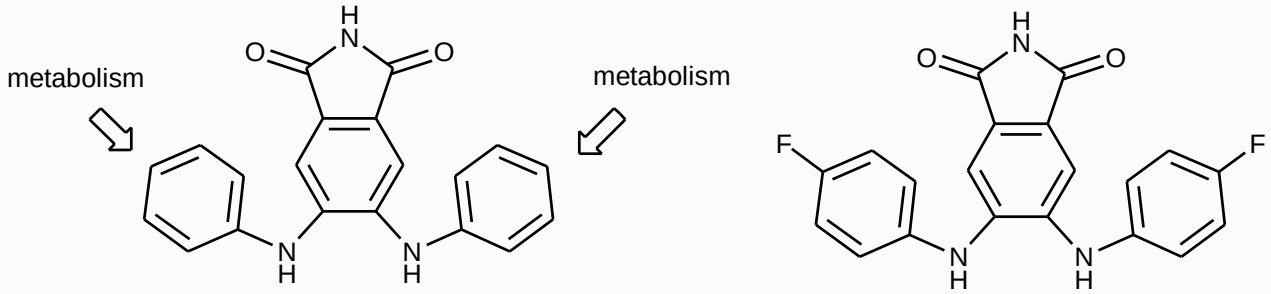
7. Aciclovir contains several polar functional groups that can participate in hydrogen bonding. However, polar groups can hinder the passage of a drug across the fatty cell membranes of the cells lining the gut wall.



One way of solving this problem would be to mask a polar group such that the molecule is less polar and can cross cell membranes more easily. The group used to mask the polar group would have to be easily removed by a metabolic reaction in order to release the active drug once it has been absorbed. There are two accessible functional groups which could be masked - the primary amine or the alcohol. One could mask the amine as an amide or the alcohol as an ester. Masking the alcohol is the better option since it is well known that esters are easily cleaved by esterases in the blood. Esters are also more susceptible to hydrolysis than amides. A variety of ester prodrugs could be tried out to find the best. It is also worth considering what will be released from the drug when the ester is hydrolysed. Preferably, this should be a naturally occurring chemical such as an amino acid (see also section 20.6.1).

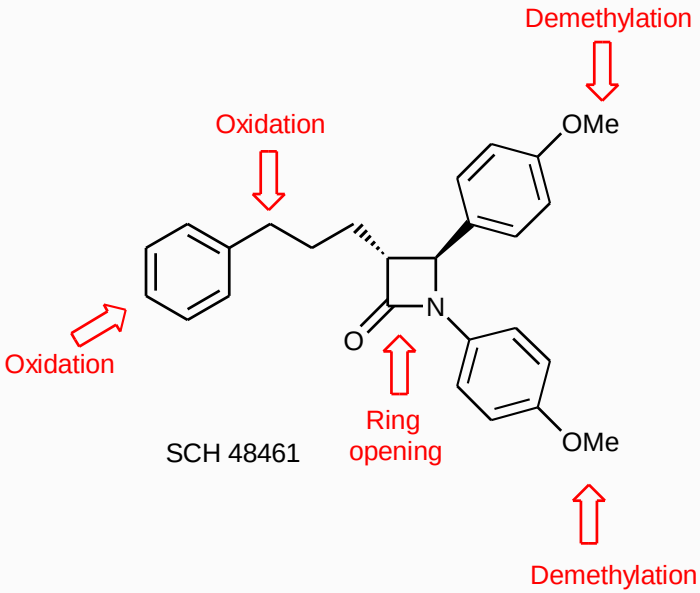


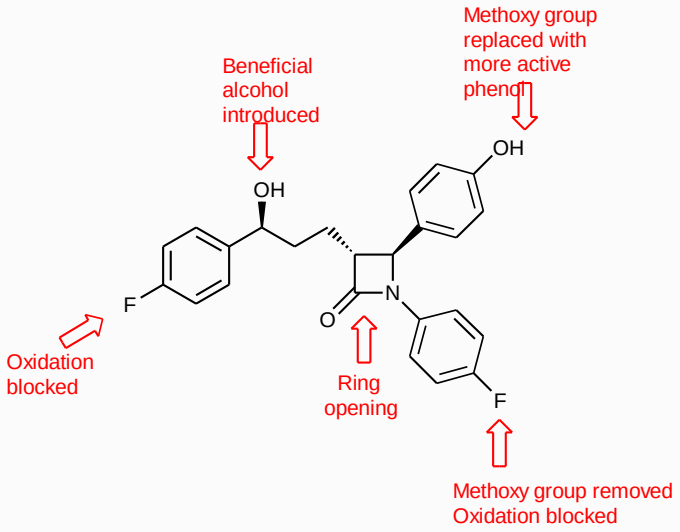
8. The following diagram shows where metabolism occurs on this molecule. To prevent this from happening, metabolic blockers could be added to the *para* positions. Halogen atoms are often used for this purpose, but SAR results demonstrate that substituents on the aromatic rings are bad for activity. This may be a steric problem if the aromatic rings are fitting into small hydrophobic pockets in the binding site. Therefore, one should add fluoro substituents since fluorine is comparable in size with hydrogen.



9. The most likely explanation is that the two analogues lack a group that is easily metabolised, resulting in excessively long half lives. The methyl group of celecoxib is susceptible to oxidation which would result in a polar group such as a carboxylic acid. This could undergo a conjugation reaction resulting in a polar metabolite which would be rapidly excreted.

10. There are five main positions which are particularly susceptible to metabolism. More than one metabolic reaction may occur on the one molecule and it has been predicted that there are over 40 possible metabolites that could be formed based on these reactions alone.



Oxidation of the aromatic ring at the *para* position could be blocked by introducing a fluoro-substituent. Demethylation could be prevented by changing the methyl group to a different alkyl group, or removing the methoxy group entirely. Benzylic oxidation could be blocked by introducing a substituent at that position to act as a steric shield. Another possibility might be to place *ortho* substituents on the aromatic ring to act as steric shields. The 4-membered lactam ring is susceptible to hydrolysis. Substituents on the aromatic ring linked to the lactam nitrogen might act as steric shields and help to make the ring less susceptible to hydrolysis.

It should be noted that metabolic reactions are not always detrimental to activity. Some may even improve activity. For example, benzylic oxidation and demethylation of one of the methoxy groups have been shown to be advantageous to activity. Such studies led to the design of the following structure which has improved activity. Note that two of the possible metabolic reactions have been blocked and that two groups introduced by metabolic reactions have been added because they are beneficial to activity.