

Revised Third Edition

# Medicinal Chemistry

Niveen Abualrub

Ashutosh Kar

بدايةً —  
الـ medicinal chemistry ← علاقة بين الـ structure تبع الدواء أو —  
تركيب الدواء مع عمله أو مع "pharmacokinetic & pharmacodynamic properties"  
الموجود داخله

# Pharmacokinetics from medicinal point of view

Dr. Rand Shaheen

Dr. Asma Fakhoury

1- بجي انه ال medicinal chemistry ← هو العلم المرتبط بـ اكتشاف الادوية و تطويرها  
من حيث تحسين الفاعلية، و الانتقائية و السمية

من حيث تحسين الخواص الحركية

## A definition of medicinal chemistry

- A definition of medicinal chemistry was given by a specialized IUPAC commission:
- "Medicinal chemistry concerns with the discovery (1) (lead compounds, improvement of potency, selectivity and toxicity), the development (improvement of pharmacokinetic properties), the identification and the interpretation (2) of the mode of action of biologically active compounds at the molecular level. ↳ or mechanism of action.

(2) محدد وتصير عمل المركبات النشطة ← mechanism of action

# Definition of Medicinal Chemistry

كمان مهم بدراسة وتحديد الـ metabolic products لهي الـ drugs  
او المركبات الي الهامة فيها

- Medicinal chemistry is also concerned with the study, identification, and synthesis of the **metabolic products** of these drugs and related compounds."

مثال على ادوية طبيعية → penicillin

← سواء  
كاه طبيعي  
او غير  
طبيعي

Drugs – **natural** and **synthetic** alike – are chemicals used for medicinal purposes. They interact with complex chemical systems of humans or animals.

\* المواد المستخدمة للتخفيف والتنظيف برضو ادوية

\* يتم استخدام الادوية للأغراض دوائية " medicinal purposes " كحت يعالجوا الانسان

عائ السلاية حن بطها pharmacodynamig

# Definition of Medicinal Chemistry

- So, it is the science that studies the relationship between the **chemical structure of the drug/ molecule with its biological activity.**

حندرس جدول  
الاسي 8

In our course, this relationship will be studied from different aspects:

## 1- **Structure-activity relationship (SAR):**

- Topological match (3D structure match)
- Attraction forces

الحيوي structure  
لا drug

الفعالية الف في ث  
نتيجة هاد ال اسرك

مرتبطة بالحي

ال medicinal  
chemistry

كيف ر مع يرتبط  
ال receptor

- 2- structure-pharmacokinetics relationship: **first**
- Absorption, distribution, metabolism and excretion (**ADME**)

## 3- Metabolism

احذنا  
من قبل

## 4- Prodrugs

→ \*medication that turn into an active form once they enter the body.

→ \*Aspirin → salicylic acid

عائ الحطوات  
تد كس بس يا دفة

slide - 4 - 5 →

\* حق ال drug يركب على ال receptor الي هو جزء من pharmacodynamic relationship

اذا مركب بعد يقف جواهر ال receptor لازم يكون عندي 3D match أو بنسبه  
"Topological match" يعنى يكون عننا توافق بالشكل الخارجى أو بالشكل  
الفضائى

ناقص يصير عننا SAR ← structure - activity relationship ← لازم بتدوين  
1- 3D match

2- لازم يكون عندي كل أنواع ال isomerism ← optical  
ومش خائى ضافه التورم ← Geometrical  
Conformational  
isosterism  
لازم يصير عندي optimum isomerism

3- بعد بين جيبس عندي Attraction Forces ← اياها نوعها المناسبة للكان

- 1. electrostatic
- 2. van der waal
- 3. covalent
- 4. H-bonding

\* هلا حذفتي معلومات اضافة بين للفهم ←  
بعد ما الدواء يقف جوار ال binding pocket ← حسباً تتكون ال روابط بين الدواء  
بين ال binding pocket ← الي هم ال Attraction Forces

اذا الدواء ما اقتربه من ال 3D match ما يصير عندي SAR

يرفضو اذا اجا وقف بدون ما تتكون ال روابط المناسبة ما يصير عننا SAR

/ /

جار SAR احنا ← ا. بدخير عن كادوا ← structure المناسب لخصير activity

2- شو ال isomeris العناسه لا activity

3- و شو ال attraction Forces الي رح تكون

# Structure activity relationship (SAR)

- 3D match: brings the drug closer to the receptor, thus increases attraction forces

- Optical isomerism 

شرحاً حائزاً صافيه الکتورة ←

Optimum isomerism ال

- Geometrical isomerism
- Conformational isomerism
- isosterism
- Attraction forces:
  - Electrostatic, Van der Waal, covalent, **H-bonding**

هاي المحلوقات انما ادت حناقا  
قبل

# ADME

بس الفقه انه يدخل الدواء الجسم بدبر له  
اجتصابا ← وقس لكل الجسم ← بعد ها

- **Absorption**

→ how do the drugs enter the body? *بدبر له metabolism حسب*

- **Distribution**

→ how are the drugs distributed in the body  
*الدوا عند يتحول للactive form أو للinactive form لحق  
بم التخلص منه لبوا الجسم بدبر له excretion*

- **Metabolism**

→ chemical modification of drugs (breakdown, increase of hydrophilicity to improve clearance)

- **Excretion**

→ how do the drugs leave the body

- **Structure - Pharmacokinetics relationship** →

معيًا تكون

عادة ال

Piraf

which means we'll study

- **Structure – Absorption relationship**

« حذري لأعالي

- **Structure – Distribution relationship**

« الحواضيج بالترتيب

- **Structure– Metabolism relationship**

- **Structure – Elimination relationship**

- how the chemical structure affect all these

pharmacokinetic profiles

« انه كيف التركيب الجزيئي يساثر على الصفات الحركية للـ [Drug]

# Structure - Pharmacokinetics →

تأثير الجسم على الدواء

حذري علاقة هائي العمليات مع ال structure تتبع الاداء

## relationships

### • Structure - Absorption relationships

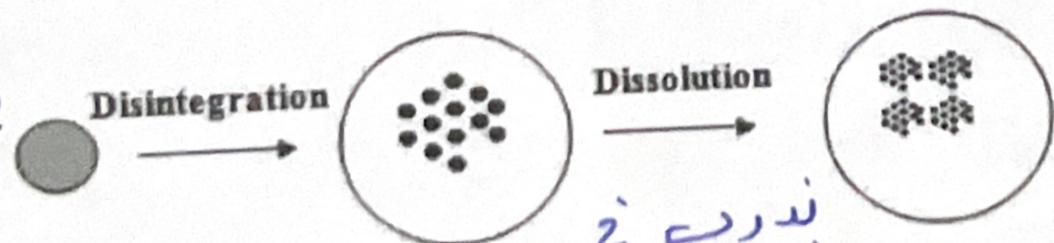
- in order for a drug to be bioavailable the first condition is to be water soluble, if it doesn't dissolve in water (insoluble) it won't be available for absorption

و يرضو بدنا  
hydrophobic

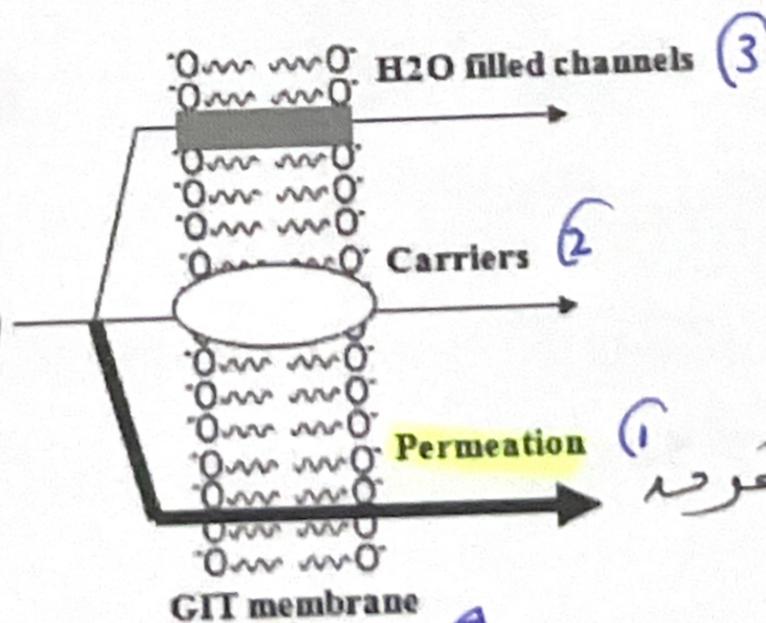
← water soluble  
ش بسى

فانا بدنا يكون عنا  
balanced

الدواء بسى  
يدخل  
يسقطح



تدرج في  
الوسط الحائي



معظم الادوية تحوم  
صون

بعدن ينقل عبر الخلايا ويتم امتصاصها  
تليات طرفه

# Routes of GIT penetration

- The drugs penetrate the GIT by 3 routes (H<sub>2</sub>O filled channels; Carriers; Permeation):

حسينا في 3 طرق ليعبر الدواء و هو اولهم

- 1- Water filled channels (minor route)

- Are actually integral proteins forming passage filled with water through which a drug molecule can cross, but they have some restrictions:

صعب بروتينات ← يتشكل من ملو جالمعاء

a. The molecule must be totally water soluble.

نالهوا يعبر من خلاله لكن

b. The molecule must be very small in size (< 4 Angstrom).

بش ووطا

- صلا أ ليس رامة [Angstrom] ← فلازم يكون water soluble

مثال

## EXAMPLE

- The only known drug to cross the membrane through this route is **Li<sup>+</sup> ion** which is used in certain psychotic disorders such as **bipolar depression**

بعضى لعلاج بعض الاضطرابات النفسية ← اضطراب ثنائي القطب

Lithium is approved by the US Food and Drug Administration (FDA) as a prescription medication for **bipolar disorder**. It **helps stabilize patients quickly**.

اصغر من البوتاسيوم [K] والصوديوم [Na]

water soluble

# Routes of GIT Penetration

ماد الكيمياء عنه ال integral protein - شرحنا بالورقة

- **2- Carriers (minor route)**
- They are integral protein which can carry molecules across the cellular membrane of the GIT.
- Carriers are meant to be used for hydrophilic molecules which are essential for biological activity and don't have the optimal hydrophilic-hydrophobic properties needed to cross the phospholipids bilayer of cellular membranes.

Slide 8 → 10 برضو حتى يسهل علينا معرفة لزيادة الفهم

حتى يسهل الـ absorption عادة ← يبدأ من الجهاز الهضمي

1- Esophagus ← عبارة عن pH

2- stomach  $\Rightarrow pH \approx 2$

3- duodenum → small intestine → جزء من  $pH \approx 8$  معظم الامتصاص

4- Large intestine يسهل فيها

5- Anus

\* حتى يتم امتصاص الـ drug أو الغذاء بشكل عام ← لازم يعبر طبقة الـ smooth muscle

"الطبقة المحيطة للجهاز الهضمي" ← ولازم يعبر طبقة الـ capillaries التي هي

جزء من جهاز الدوران ← حتى يدخل للدورة الدموية ← ويصير له distribution لكل

أجزاء الجسم

\* اذا الدواء لازم يعبر الصبغ بطريقة ما ← صم و طرفه هنا خدص

\* ملاحظة احنا بنعرف انه كل الخلايا الحيوانية محاطة بـ cellular membrane ← غشاء الخلية

وهو الخلية بالفي العضيات

منه نعلم طبيعة نقل الدواء لازم نعلم تركيب هاد ال cellular membrane

مهمه جدا للتوضيح

هاد عنا شيف تركيب ال cellular membrane ← اسمه ال phospholipid Bilayer

صو 'phosphate group' [جزء polar] [negative charge] مرتبطة بجزء مش polar

اللي هو ال Lipid

وعنا كما نـ Integrals membrane proteins ← الي صيف بروتينات مختترقه لـ phospholipid Bilayer

ماحت بجره الدواء ودهي عندي diffusion ← من الشروط ولكن ليس الشرط الوحيد يكون عنا balanced ← hydrophilic - hydrophobic properties

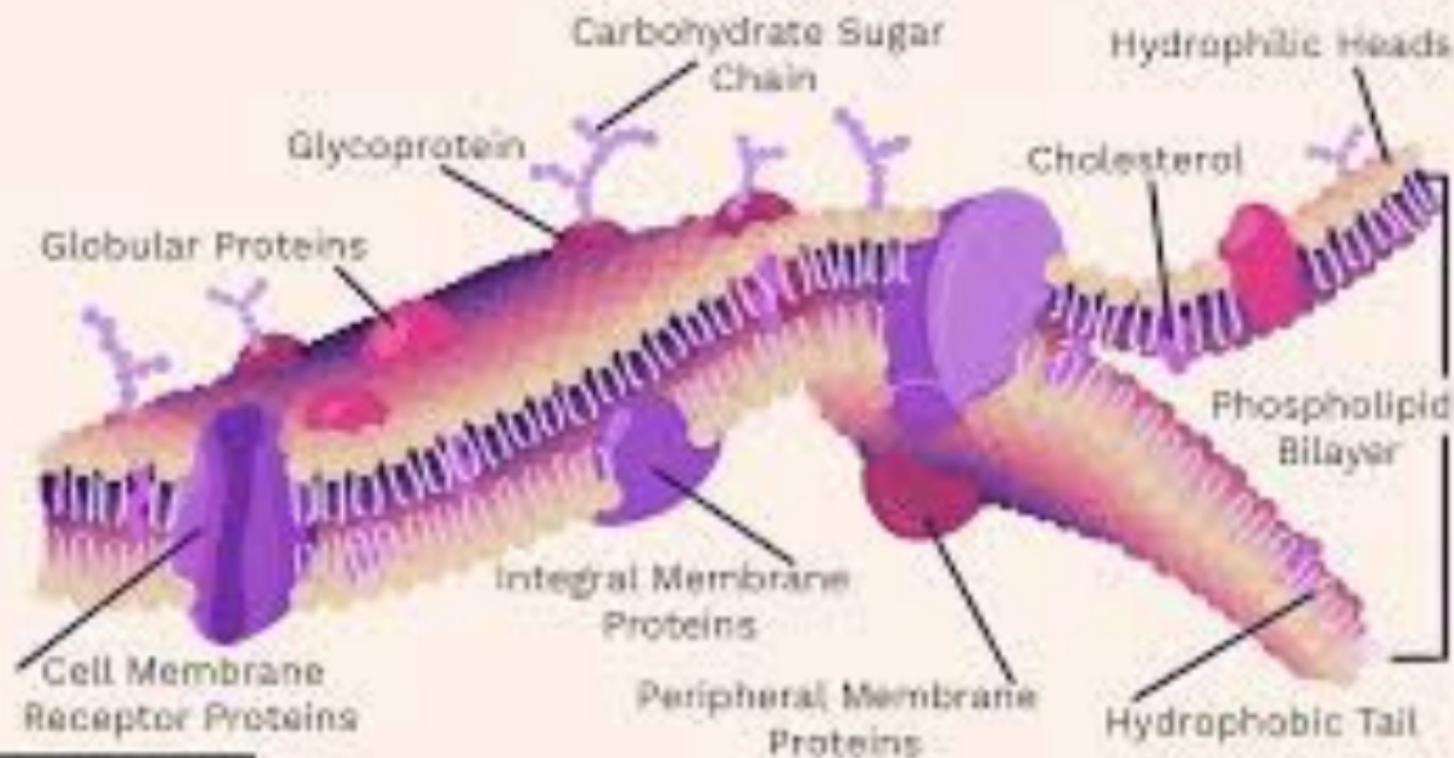
← الشرط الثاني ← لازم يكون unionized ← لو كان positive ، لازم جا ال phosphate group تبعته ال negative

← وازا كان negative حيصير له "repulsion"

\* ال integrals proteins ← وظيفتها انها تسهل الافتها لـ

\* فاذا الدواء بنسبه ال disaccharide أو ال amino acid ← يتقلوا عن طريقه ال Carriers

# Cell Membrane Structure

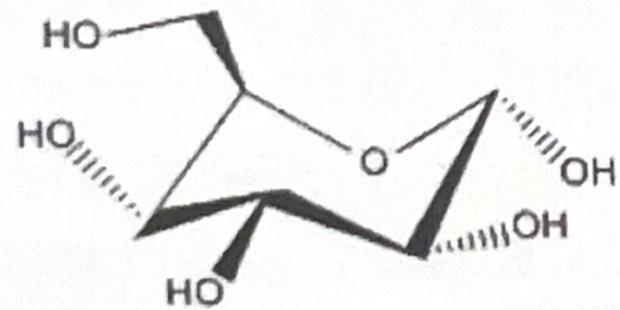


# Routes of GIT penetration

## 2- Carriers (Example)

### Glucose ( $\alpha$ -D-glucose)

Is very essential and is hydrophilic due to the presence of hydroxyl groups in its structure and it can't cross the phospholipid bilayer by simple diffusion, it needs a carrier.

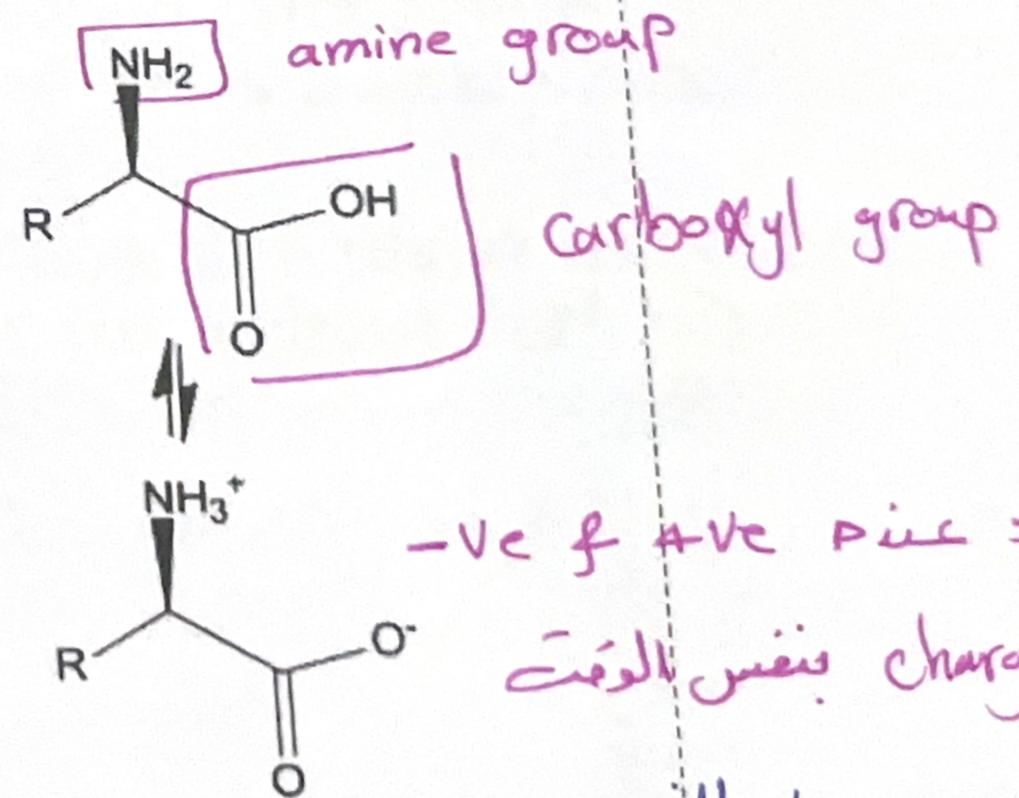


which make it  $\leftarrow$  5 hydroxyl groups - very polar.

so  $\rightarrow$  حاجتقد، تمره من ال phospholipid bilayer  
 كالتا  $\leftarrow$  لازمها carrier

### Amino acids

Are essential compounds which contain a carboxyl and an amine group in their structure which are ionized under physiological pH carrying +ve and -ve charges at the same time (zwitterion), so they need carriers.



-ve & +ve charges  $\rightarrow$

بنفس الوقت charges

zwitterion  $\leftarrow$  بسيفهم

\* صفات المركبات التي تستخدم ال carrier \* لازم يكون يشبه

glucose. In order for a drug to cross through a carrier, it must be very similar to one of the essential molecules found in nature because those carriers have 3 special characters:

عبر نواقل  
amino acid ال  
لازم يكون  
يشبه ال  
amino acid  
بشكل كبير

a. **Very stereoselective**: They can distinguish certain arrangement of atoms in the 3 dimensional space.  
Example: Amino acids in natural are "L" form (= S form), so it will recognize the L form not the D form amino acids.

ex - يعنى ال [L] من ال glucose ~~بشكل كبير~~ بدسيرة له recognize بين ال [D] لا .

b. **Saturable**: They can carry limited number of molecules per unit time, so increasing the dose will increase the bioavailability of a particular molecule up to a certain limit.

ببعض الاشباع

ex - penicillin ← يشبه بتركيبه ال amino acid ~~amino acid~~ القوية بس

To overcome this problem in clinical practice those drugs are given in small divided doses instead of single large doses, or using controlled release formulations.  
نظي الجرعة بقطرها و يحتملها و يعنى (2) يحتملها و يعنى والخ الخ ← بعد من بنظي الجرعة الثالثة و يحتملها و يعنى

\* اذا اعطينا الجرعة ~~كل مرة واحدة~~ مرة واحدة حقتهم الي بقدر عليه و الباقي حيتكب " حيز مع ال feces لصيد بقطرتهم با لتر من جرعة

c. They either use energy or not.  
- Facilitated diffusion: transport with the concentration gradient and don't need energy. مع الاتجاه التركيز ما يحتاج energy  
- Active transport: against the concentration gradient so it needs energy. عكس التركيز يحتاج energy

B

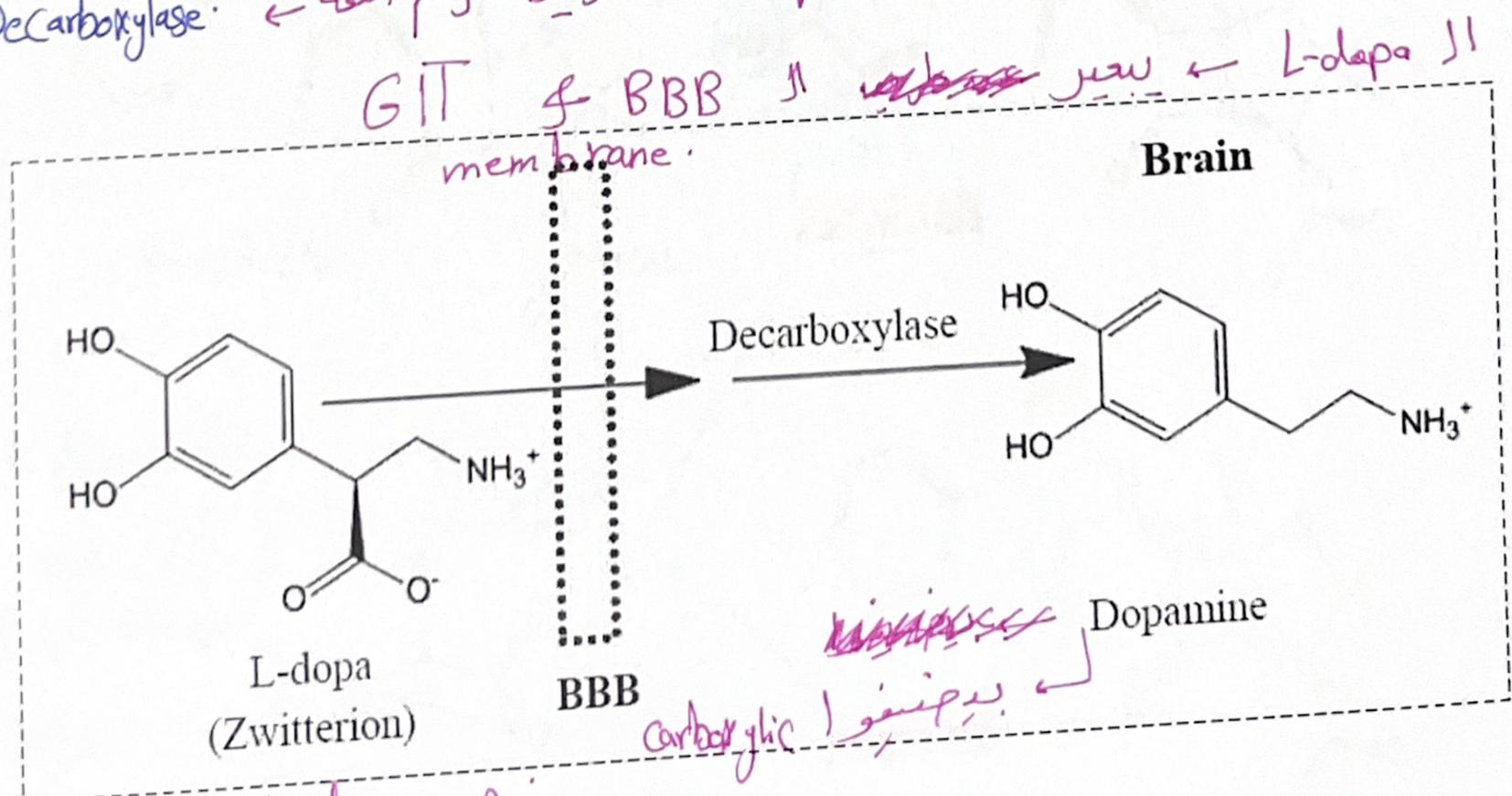
- **EXAMPLE (Important)** *مرض بيزيد مع الوقت يرافقه رجفة وشد بالعضلات*
- **L-dopa**
- **Parkinson's disease** is related to deficiency of dopamine which is an amine ( $pK_a=9.5$ ). *الببتة الاساسي*
- Under physiological conditions ( $pH=7.4$ ) which are acidic conditions having enough hydrogen to keep it protonated (+vely charged) so it's difficult to administer dopamine because it can't cross the BBB due to its charge. If dopamine was given orally, it will cause **peripheral side effects** (**hypertension** due its adrenergic activity).
- To overcome this problem, we changed dopamine to its corresponding amino acid form L-dopa which is a liable substrate for the amino acids' carriers found on the BBB.
- Inside the brain, L-dopa is converted to dopamine under the action of L-dopa decarboxylase. L-dopa is carried throughout both the BBB and GIT membrane. (**BBB is similar to GIT membrane even tighter**).

\* صلا ال physiological pH بتعنا = 7.4 ← والمركب تبغنا قاعدي " الi هو ال Dopamine " *ويس يدخل للجسم عنا ← فيشوف الدنيا حامضية " مقارنة بقاعدية " فرع يتأين*

*ريسر عند* ← *4ve charge* فما ر ع يعبر ال BBB [blood Brain barrier] ← فشان ال charge الi عليه

اذا اتاخ [orally] ← صيغ [side effect] ← "hypertension due it's adrenergic activity" *عشان دخل المشكلة صرنا نطفي*

**L-dopa** ← الi بيقر، يعبر ال BBB ← *inside the brain* ← ر ع يتحول الi dopamine عند حريق انزيم ال Decarboxylase.



*group ← فدهير L-dopa ويديج الانزيم بحر ال Brain*

*بصينيل carboxylic group*

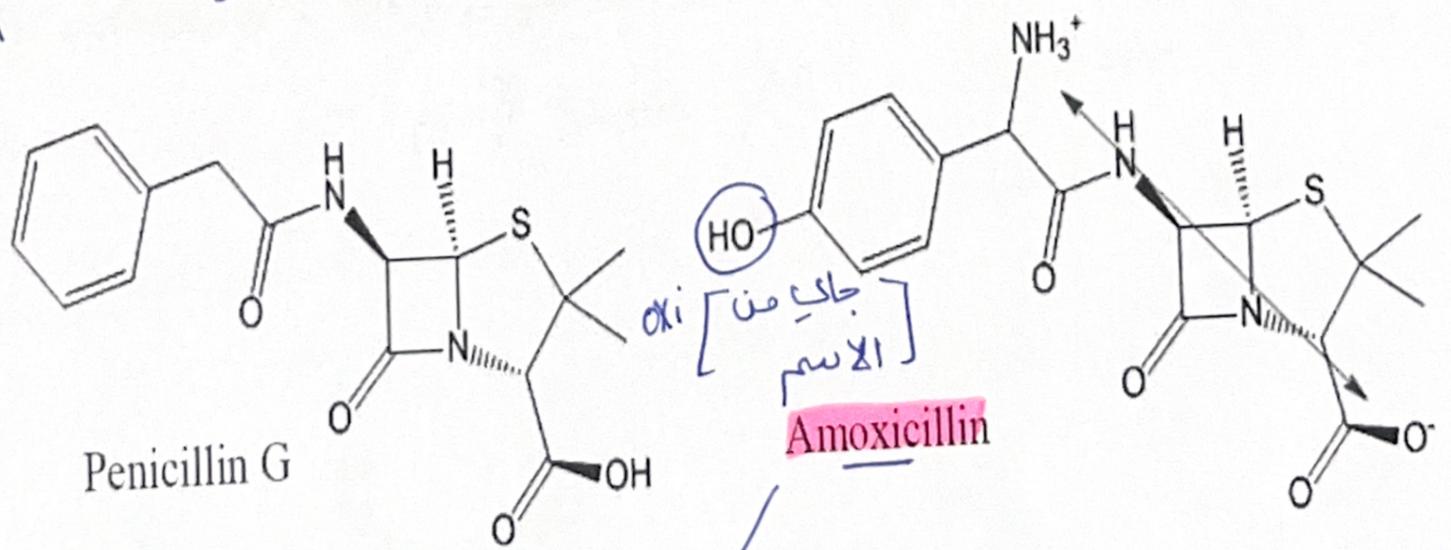
## 2- Carriers: Example

- **Penicillin's**
- 1st discovered is **Penicillin G** which is orally inactive, but when converted to **Ampicillin**
- the carboxylic acid ( $pK_a = 3$ ) is ionized to carboxylate which is -vely charged and the amine +vely charged through GIT ( $pH = 1-8$ ).
- Ampicillin structure is similar to dipeptides, making it a good candidate to be carried across the GIT by carriers originally found to carry di- and tri-peptides formed by protein break down.
- Ampicillin bioavailability can reach a maximum of only 60-66% because the carriers are saturable.

\* من اول من اكتشف الpenicillin ← انه حابيتاخ ← orally ← بيتكسر بالعدة ← ولا يتم امتصاصه

\* عشان نحلوا المشكلة ضافوا على الalpha-carbon ← amine group.

Ampicillin  
Amoxicillin



tripeptides & dipeptides

مفاد سب

يسهل امتصاصها

وتيسر لها carried

عن ال GIT Dipeptides

bioavailability تيجدنا من عالية حكتنا عنها

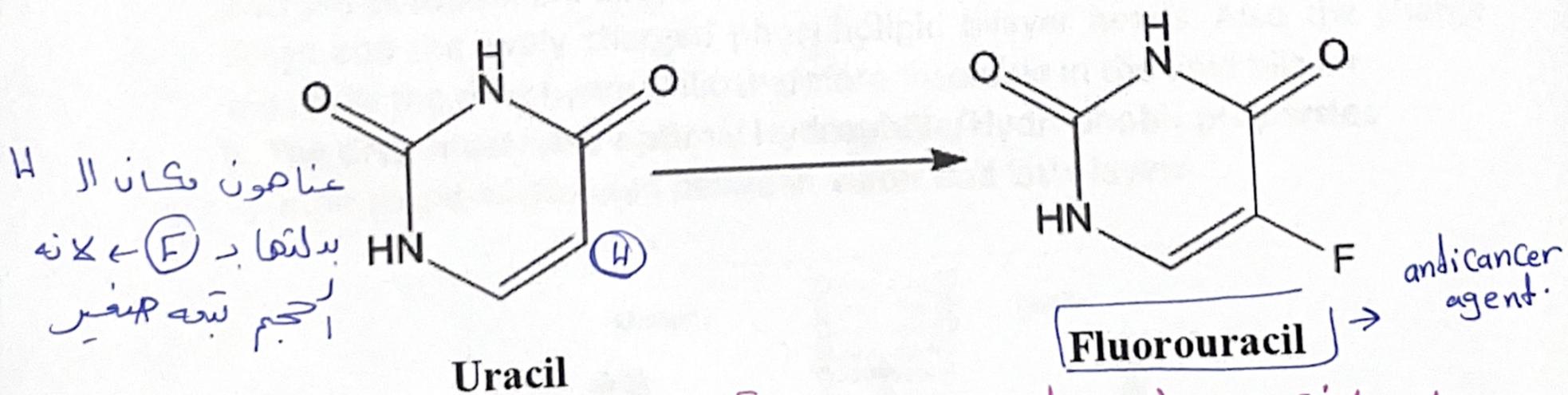
saturable \* حكتنا عن الموضوع قبل ثم slide ← المفروض متلتر

## 2- Carriers: Example

- Other EXAMPLES on drugs that cross through carriers are a group of anticancer drugs called **Antimetabolites** which are compounds very similar to natural metabolites.
- **Uracil** is a nitrogenous base that gets incorporated into RNA by being converted to nucleoside (+Ribose sugar) then to nucleotide (+Phosphate). *عملية تبديل ال H بال F*
- If we make isosteric replacement of a hydrogen H by fluor F (size wise) we produce **Fluorouracil** which can compete with uracil carriers therefore blocking its absorption to cells and blocking RNA production killing the cell, so it's used as an anticancer agent.

\* **صَاد من أدوية (Cancer) ← وال (Cancer) هو** disease in which some of the body's cells grow uncontrollably & spread to other parts of the body.

\* **هَذَا كَمَا تَفْعَلُ الخلية لآزاً تَكُونُ DNA ←** وحيث تكون DNA بها Nucleotides  
 والخلية السرطانية ← يتأخذ ال Nucleotides الي هم Adenine, Thymine, Guanine, Cytosine  
 ويتكاثر بشكل سريع ← يتأخذهم كثير كَمَا تَفْعَلُ ال DNA تبعاً بشكل سريع



\* **أحوا فكروا يعطوا Nucleotide مفترية ← شبيهة بالبيوية حتاخذها ولكن ما**  
 حتا، تكمل عملية ال DNA تبعها وحتوقف نتيحة دخل جوا نكيبها Antimetabolites  
 + الدواء هادي يعطى orally ← ملكا تاخذ ال cells ← وحيثيس blocking ال  
 RNA Production ← وصاد حيث ال الخلية