

دراسة دور ذرة الفلور في الفعالية الدوائية

د.فاتن الشب* ، ديانا عباس** ، مايا مخلوف***

* (fatn.alchab@manara.edu.sy) كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني:

** (dianaabbas1772@gmail.com) كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني:

*** (mayamakhlouf111@gmail.com) كلية الصيدلة، جامعة المنارة ، البريد الإلكتروني:

المخلص

تتمتع ذرة الفلور بخصائص مميزة فريدة من نوعها، ولذلك كانت محط اهتمام كبير في التصميم الدوائي وتحسين الفعالية الدوائية خلال العقود الأخيرة، ويقدر أن 20% من المركبات الدوائية تحتوي متبادلات فلورية، حيث بينت العديد من الدراسات دورها في تحسين الفعالية عبر تحسين التداخلات الكهربائية الساكنة، الروابط الهيدروجينية، والتداخلات الكارهة للماء مع الجيب الفعال. من ناحية أخرى، تلعب المتبادلات الفلورية دوراً مهماً في تحسين الحرائك الدوائية وتخفيف السمية عن طريق تغيير الخصائص الكيميائية والفيزيائية للمركبات الحاوية عليها. سيتم في هذه المقالة ذكر أهم المركبات الدوائية التي استفادت من الخصائص المميزة للفلور في زيادة فعاليتها وتحسين خصائصها الحركية، مع توضيح الآليات المساهمة، وأهم التوجهات المستقبلية لاستخدام الفلور في تحسين الفعالية الدوائية.

كلمات مفتاحية _ Fluorine, Fluorinated compounds, Fluorine substituents, Organofluorine compounds

ABSTRACT

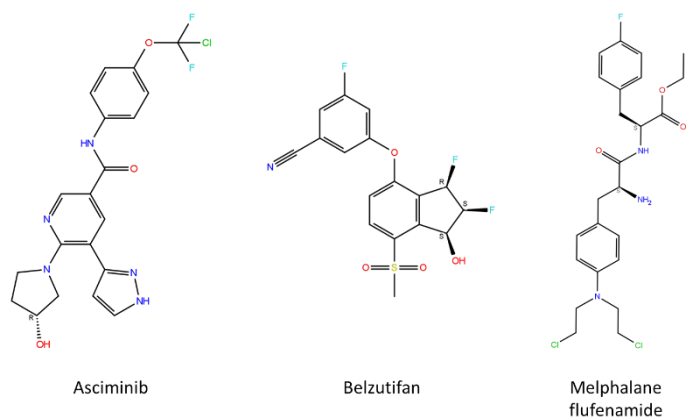
Fluorine has unique and distinctive properties, and as such has been of great interest in drug design and improving drug effectiveness throughout the previous decades. It is estimated that 20% of pharmaceutical compounds contain fluorinated substituents, as multiple studies have shown their role in improving potency by ameliorating electrostatic, hydrogen bond and hydrophobic interactions with active site residues. On the other hand, fluorinated substituents play an important role in improving pharmacokinetics and mitigating toxicity by changing the chemical and physical properties of the compounds containing them. This article will focus on the most important pharmaceutical compounds that have benefited from the distinctive properties of fluorine to increase their effectiveness and improve their pharmacokinetic properties, discussing the underlying mechanisms, and the most important future aspects for using fluorine to improve pharmaceutical compounds effectiveness.

Keywords _ Fluorine, Fluorinated compounds, Fluorine substituents, Organofluorine compounds

1. مقدمة

تتمتع ذرة الفلور بمكانة خاصة في الجدول الدوري، حيث أنها تمتلك أعلى كهربية من بين جميع الذرات، ذلك إضافة إلى حجمها الصغير، يسمح لها بتشكيل رابطة ذات خصائص مميزة مع الكربون، مما يمنحها - وبدوره المركبات الحاوية عليها - صفات كيميائية، فيزيائية، وحيوية مميزة [1]. يعود الاهتمام

بتضمين ذرة الفلور في التصميم الكيميائي والدوائي إلى سبعينيات القرن الماضي، وتزايد هذا الاهتمام خلال العشرين سنة السابقة، ويقدر الآن أن حوالي 20% من المركبات الدوائية والصيدلانية تحتوي الفلور في بنيتها [1, 2]. يعد مركب Florinef أول مركب دوائي مسوق يحتوي ذرة الفلور، وهو كورتيزون حامل لذرة الفلور في الموقع 9 α ، تم تسويقه عام 1954، أما الفلوروكينولونات

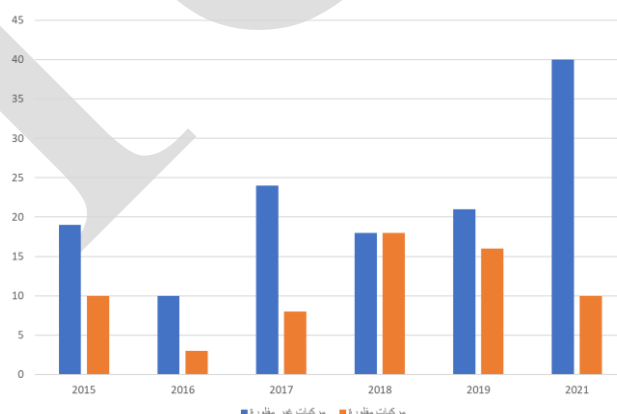


الشكل 2: بعض المركبات الدوائية المفلورة الحاصلة على موافقة FDA عام 2021

II. خصائص ذرة الفلور (PROPERTIES OF FLUORINE)

تتدرج ذرة الفلور ضمن مجموعة الهالوجينات Halogens، وهي تحمل 9 إلكترونات، 7 منها تكافؤية متوضعة في الطبقة الالكترونية السطحية، ولذلك فإن ذرة الفلور تحتاج إلى إلكترون وحيد إضافي للوصول إلى الثمانية الالكترونية الثابتة. تبعاً لذلك، تقوم ذرة الفلور غالباً بتشكيل نوعين من الروابط، الأولى تشاركية ضمن المركبات العضوية بشكل أساسي، حيث غالباً ما ترتبط مع ذرة كربون، وهي الروابط الأكثر أهمية في التصميم الدوائي، والثانية هي روابط شاردية مع المعادن غالباً مشكلةً أملاح معدنية [4]. ما يميز ذرة الفلور هو حجمها الصغير (نصف قطرها $1.47 \text{ \AA}$) وهي ثاني أصغر ذرة بعد الهيدروجين نتيجة للتجاذب العالي بين النواة والإلكترونات المحيطة، مما يسمح لها بتشكيل روابط تشاركية قصيرة قوية (نصف قطر الارتباط $0.6 \text{ \AA}$)، وكونها تمتلك أعلى كهربية بين جميع ذرات الجدول الدوري (3.98 Pauling scale) مما يمنحها أيضاً فاعلية عالية تجاه العناصر الأخرى [4, 5]، علاوةً على ذلك، فإن هذه الكهربية العالية تسبب عدم تناظر في توزيع الكثافة الالكترونية ضمن الرابطة التشاركية مع ذرة الفلور، حيث تتسبب في انزياح الكثافة تجاه الفلور ومنحها شحنة جزئية سالبة δ^- ، ومنح الذرة المقابلة شحنة جزئية موجبة δ^+ والذي أيضاً يساهم في قوة الرابطة المتشكلة مع الفلور (شكل 3) [6].

(Levofloxacin, norfloxacin, Ciprofloxacin) والتي تم تسويقها خلال ثمانينات القرن الماضي، تعتبر المجموعة الثانية الهامة للمركبات الدوائية المفلورة في السوق الدوائي [3]. لحق ذلك نهضة كبيرة في استعمال ذرة الفلور في التصميم والصناعات الدوائية، ويبين الشكل 1 عدد الأدوية المفلورة الحاصلة على موافقة FDA مقارنة بمجموع الأدوية في السنة ذاتها، حيث أن في عامين 2018 و 2019 حصل 30 مركب دوائي مفلور على موافقة FDA، مما يشكل حوالي 42% من مجموع المركبات الدوائية صغيرة الوزن الجزيئي الحاصلة على الموافقة خلال هذين العامين، علاوةً على ذلك، فإن 10 من بين 50 مركب دوائي الذي حصل على موافقة FDA عام 2021، تحتوي على ذرة الفلور (شكل 2) [2, 3]. وجه نجاح المركبات الدوائية المفلورة العديد من الأخصائيين إلى تضمين ذرة الفلور في دراسات تصميم المركبات الدوائية الجديدة، وتحسين المركبات الموجودة مسبقاً.

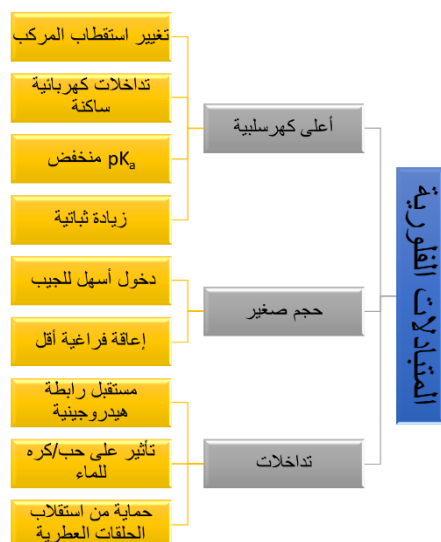


الشكل 1: مخطط يبين مقارنة بين عدد المركبات المفلورة وغير المفلورة الحاصلة على موافقة FDA على مر السنين

IV. دور ذرة الفلور في الفعالية الدوائية

:FLUORINE IN DRUG POTENCY

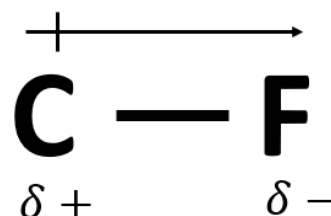
نتيجة للخصائص المميزة لذرة الفلور والروابط التي تشكلها، تم النظر في عدة استراتيجيات لتوظيفها في التصميم الدوائي، ويمكن تلخيص أهم ميزات استخدام ذرة الفلور في التصميم الدوائي بالشكل 5 [8].



الشكل 5: ملخص لأهم ميزات استخدام ذرة الفلور في التصميم الدوائي

أ. زيادة الفعالية على الهدف البيولوجي (Enhancing potency on biological target)

تسمح إضافة متبادل فلوري على المركب الدوائي في بعض الحالات بتحسين التداخلات مع الجيب الفعال للهدف، وذلك إما بشكل مباشر عبر تشكيل تداخلات كهربائية ساكنة أو روابط هيدروجينية-هالوجينية نتيجة الشحنة الجزئية السالبة لذرة الفلور [9]، ومن المثير للاهتمام أنه على الرغم من هذه الشحنة، فإنها قد تساهم في زيادة التداخلات الكارهة للماء، وذلك لأن الكربون المفلور يمتلك سطح تداخل مع الماء أقل من ذلك للهيدروكربون، مما يجعلها أقل حياً للماء بالمقارنة مع الهيدروجين في بعض الحالات [10]، أو يمكن لذرة الفلور أن تحسن التداخلات بشكل غير مباشر عبر التأثير على استقطاب أو توزيع المجموعات الوظيفية الأخرى في المركب [1]. ومن أهم الأمثلة على دور

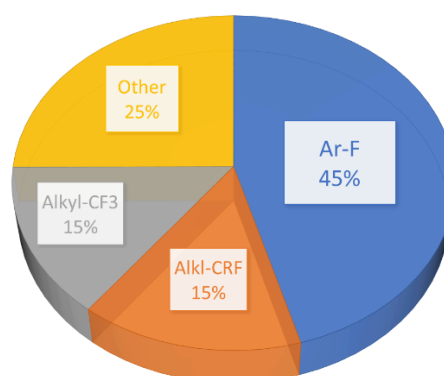


الشكل 3: الرابطة فلور-كربون والشحن الجزئية المتشكلة نتيجة انزياح الزوج الإلكتروني تجاه ذرة الفلور

III. الارتباط مع الكربون (BONDING WITH CARBON)

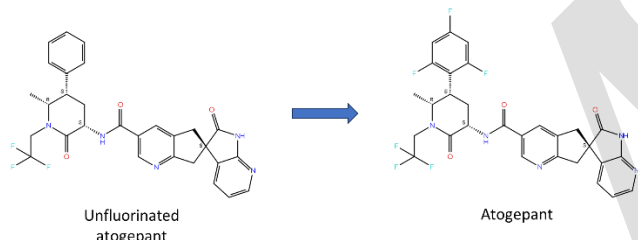
تشكل الرابطة فلور-كربون أساس المركبات العضوية الفلورية Organofluorine compounds، وهي رابطة تشاركية أحادية (زوج إلكتروني وحيد) تترافق بانزياح الزوج الإلكتروني باتجاه ذرة الفلور، تتمتع هذه الرابطة بعدة خصائص مميزة، فهي تعد من أقوى الروابط بشكل عام، وأقوى رابطة أحادية في الكيمياء العضوية ومن أكثرها ثباتاً حيوياً، وهي رابطة مشحونة جزئياً، مما قد يغير من الخصائص المحبة/الكارهة للماء للمركبات الحاوية عليها ويسمح بحدوث تداخلات جزئية وبين جزئية مهمة حيوياً [1-3، 7]. وترتبط ذرة الفلور مع الكربون بعدة أشكال أكثرها شيوعاً هي مع كربون ضمن حلقة عطرية (تهجين SP²)، يليها كربون أليفاتي (تهجين SP³)، كما أنه يمكن أن ترتبط عدة ذرات فلور مع الكربون نفسه كما في متبادل ثلاثي فلور الميثيل CF₃، ويبين الشكل 4 مخطط نسبة الأشكال المختلفة لوجود ذرة الفلور في الأدوية المسوقة تجارياً [3].

الأدوية الحاوية على الفلور



الشكل 4: مخطط توزيع الأشكال المختلفة لوجود ذرة الفلور في الأدوية المسوقة عالمياً

أمثلة أخرى عن أدوية حديثة تتضمن مركب Asciminib (الشكل 2) الحاصل على موافقة FDA عام 2021 لعلاج مرض ابيضاض المحببات المزمن CML، وهو مثبط تيروزين كيناز نمط BCR-ABL، يتضمن في بنيته كربون أليفاتي مرتبط بذرتي فلور، وتبين أن هاتين الذرتين تتداخلان مع كربون الكربونيل المشحون إيجاباً بشكل جزئي لشالة اللوسين 359 في الجيب الفعال للأنزيم، مما يسهم بشكل كبير في ارتباط وفعالية المركب [8, 19]. أيضاً مركب Atogepant الحاصل على موافقة FDA لعلاج الشقيقة عام 2021، والذي يعمل عبر تثبيط مستقبلات CGRP. تم الحصول على هذا المركب بعد ملاحظة أن وجود متبادل 1,3,5-trifluorobenzene بدلاً من البنزن غير المفلور (شكل 8) أدى إلى زيادة الألفة أربع مرات تجاه المستقبل [20-22].

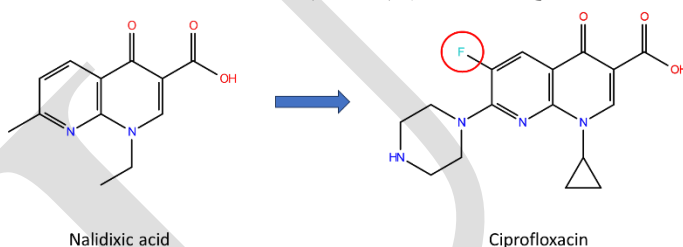


الشكل 8: أدى وجود ثلاث ذرات فلور على حلقة البنزن لمركب Atogepant إلى زيادة الفاعلية 4 مرات

ب. الحماية من الاستقلاب (Protection from metabolism)

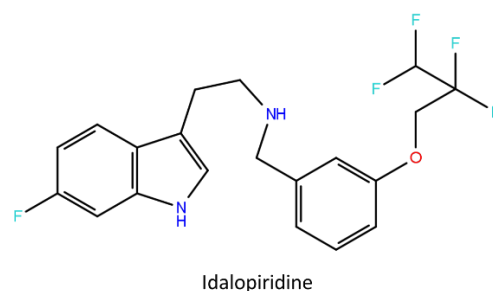
كما ذكر سابقاً فإن الرابطة C-F أقوى من C-H، وتحتاج إلى طاقة أكبر لكسرها (116 Kcal/mol مقابل 99 Kcal/mol)، مما يمنحها ثبات أكبر في وجه العمليات الاستقلابية التي يتعرض لها المركب الدوائي في الجسم الحي. يعد 5-fluorouracil (5-fu) - وهو مضاد استقلابي يستعمل لعلاج الأورام - من أقدم الأدوية المسوقة المستفيدة من هذه الخاصية، دخل السوق الطبية عام 1962، حيث أن استبدال ذرة الهيدروجين في الموقع 5 لليوراسيل بذرة فلور يمنح المركب فعالية مثبطة لأنزيم thymidylate synthase الأساسي لاصطناع DNA (شكل 9)، وذلك لأن حجم ذرة الفلور المشابهة

الفلور في تحسين الفعالية الدوائية نذكر الفلوروكينولونات وهي صادات حيوية تعمل عبر تثبيط أنزيمات Topoisomerase و Gyrase، حيث وجد أن استبدال الهيدروجين بالفلور في الموقع 6 من الكينولونات أدى لزيادة الفعالية على أنزيم الجيراز بعشر مرات (من المعتقد أنه يحسن التداخلات مع الحلقات العطرية لـ DNA المرتبط بالجيراز [11, 12])، بالإضافة إلى تحسين يصل إلى 100 مرة في التركيز المثبط الأدنى MIC ضد طيف واسع من الجراثيم (شكل 6) [13-17].



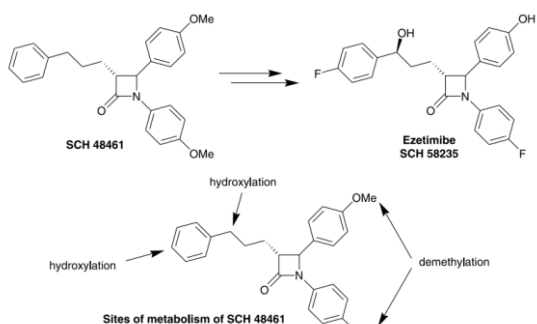
الشكل 6: الانتقال من الكينولونات إلى الفلوروكينولونات الأكثر فعالية

كمثال آخر نذكر مركب Idalopiridin، وهو مثبط انتقائي لمستقبلات 5HT₆، والذي يتم دراسته لعلاج مرض الزهايمر، حيث أظهرت التجارب أن إضافة الفلور على مركبات الإرغوت يؤدي إلى زيادة التداخلات مع الجيب المحب للدسم، وذلك دون التأثير على حجم الجزيء وتغيير موضعه ضمن الجيب الفعال، حيث أن ذرة الفلور والهيدروجين المرتبطتين بالكربون تمتلكان حجوماً متقاربة. يحتوي مركب Idalopiridin (شكل 7) على خمس ذرات فلور تعمل على زيادة انتقائيته وفعاليته كمثبط لهذه المستقبلات، ودخل في المرحلة الثالثة من الدراسات السريرية عام 2013 [18].



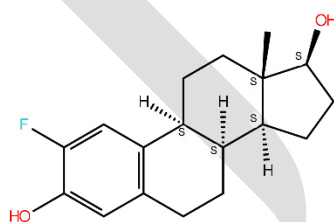
الشكل 7: صيغة مركب Idalopiridin

البديئي، وذلك كون المستقلب الغلوكورونيدي لـ ezetimibe عالي الفعالية [8].



الشكل 10: تطوير مركب ezetimibe المقاوم للاستقلاب على المواقع الحساسة للمركب SCH 48461

من ناحية أخرى، يمكن استعمال الفلور للحماية من تشكل المستقلبات السامة، كما هو الحال عند العلاج ببعض أنواع الأستروجينات الصناعية، حيث يعتقد أن الأكسدة الاستقلابية لهذه المركبات عند مواقع محددة يؤدي إلى تشكل مستقلبات سامة تسبب تشكل أورام عند العلاج على المدى الطويل، ولذلك فإن إضافة ذرة الفلور، والتي توفر الحماية من تفاعلات الأكسدة الاستقلابية نتيجة صعوبة كسر الرابطة C-F، قد يخفف بدوره من تكون المستقلبات السامة، كما هو الحال في 2-fluoroestradiol (شكل 11) والذي لم يظهر أي تأثيرات مسرطنة على حيوانات التجربة مع الاحتفاظ بالفعالية الاستروجينية [25].

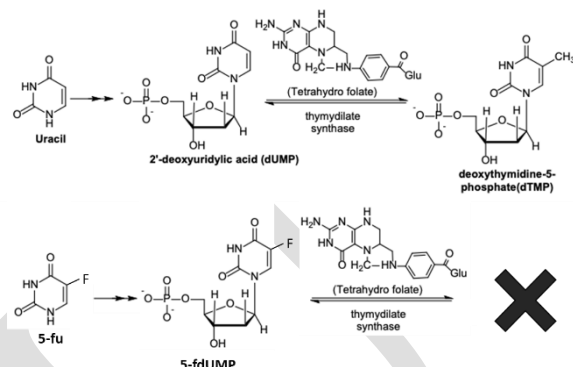


الشكل 11: 2-fluoroestradiol

ت. تحسين الاختراقية (Enhancing permeability)

تعد اختراقية (نفاذية) المركب الدوائي لجدار الخلايا (وخاصة خلايا اللعة المعوية) من أهم العوامل المؤثرة على التوافر

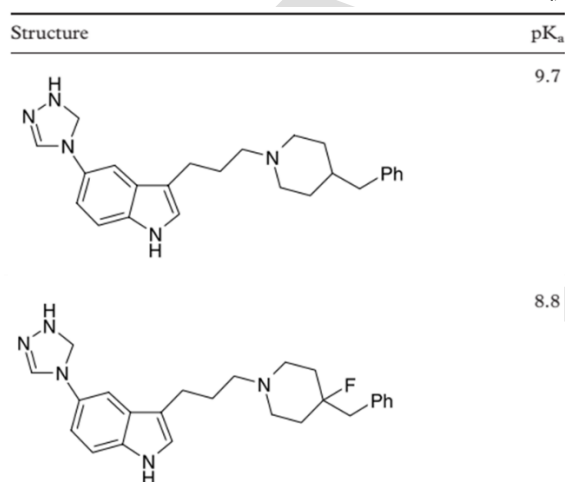
للدهيدروجين يسمح للمركب بدخول الجيب الفعال للأنزيم، ولكن الرابطة القوية تمنع الأنزيم من استقلابه عبر عملية الاستبدال الميثيلي، وبالتالي منع الأنزيم من متابعة عمله على الثمالات الأخرى وتثبيطه [23].



الشكل 9: آلية عمل مركب 5-fluorouracil

مثال آخر على دور ذرة الفلور في الحماية من الاستقلاب نذكر مركب Ezetimibe الحاصل على موافقة FDA عام 2002 كمثبط نوعي لامتصاص الكوليسترول من الأمعاء. بدأ تطوير Ezetimibe ابتداءً من المركب SCH 48461 (-)، وهو أيضاً مثبط انتقائي لامتصاص الكوليسترول، ولكن يعاني من عمليات استقلابية شديدة في خلايا الأمعاء، حيث تحتوي بنيته على موقعين معرضين لتفاعلات نزع ميثيل وموقعين معرضين لتفاعلات الأكسدة وإضافة هيدروكسيل (شكل 10) [1]، مما يؤدي إلى إنتاج مستقلبات قليلة أو عديمة الفعالية بسرعة كبيرة. لتلافي هذه المشكلة، تم استبدال مجموعتي الميثوكسي الطرفية بذرة فلور ومجموعة هيدروكسيل، مما يمنع حدوث تفاعلات نزع الميثيل دون التأثير على فعالية المركب، وإضافة هيدروكسيل عند الموقع الأول الحساس للأكسدة. أدى ذلك إلى الحصول على مركب ezetimibe الذي أظهر ثباتية عالية ضد الاستقلاب مما أدى إلى زيادة فعاليته بشكل غير مباشر [1]، [24]. إضافة إلى ذلك، فإن إضافة الفلور أدت إلى زيادة السطح القطبي الإجمالي للمركب، مما يجعله عرضةً لتفاعلات إضافة الغلوكورونيد، والتي - على عكس المتوقع - تساهم في زيادة فعالية ezetimibe ما يصل إلى 50 مرة مقارنة بالمركب

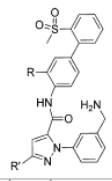
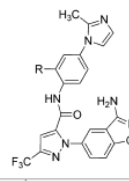
من ناحية أخرى، قد تؤثر المتبادلات الفلورية على تشرد المجموعات الوظيفية الحمضية والقلوية للمركب (أي درجة التشرد pK_a)، وذلك نتيجة التأثير التحريضي الساحب العالي التي تبديه بسبب الكهروسلبية العالية، ويظهر ذلك بوضوح في المتبادلات الفلورية الأليفاتية القريبة من هذه المجموعات. حيث أن وجود متبادل فلوري بالقرب من مجموعة كربوكسيل يؤدي إلى زيادة حمضية هذه المجموعة بسبب دوره في تثبيت شاردة الكربوكسيلات السالبة الناتجة عن التشرد، وبشكل معاكس يلعب المتبادل الفلوري دوراً سلبياً في تشرد مجموعة الأمين نتيجة نقص تثبيت شاردة الأمونيوم الموجبة. يؤدي ما سبق إلى تغيير تشرد المركب الدوائي في الوسط الفيزيولوجي، مما يؤدي إلى التأثير على الخاصية المحبة للدسم. مثال على ما سبق هو تطوير مثبطات مستقبلات 5HT_{1D} ذات خواص حركية مفضلة، حيث وُجد أن إضافة الفلور في الموقع بارا من متبادل البيبيريدينيل (شكل 13) أدى إلى تخفيض تشرد الأمين الثالثي للبيبيريدينيل، وتحسين الخاصية المحبة للدسم وبالتالي الاختراقية لجدار الخلايا المعوية [27].



الشكل 13: تأثير إضافة الفلور على درجة تشرد pK_a أمين متبادل البيبيريدينيل

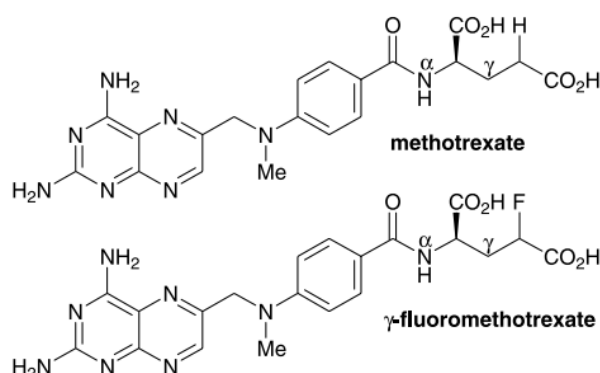
من التطبيقات الأخرى نذكر تحسين نفاذية مشابهاً من Gamma-Amino Buteric Acid (GABA) أو (GABA) للحاجز الدماغي الدموي BBB، حيث ن مركب GABA هو مثبط

الحيوي وبالتالي فاعلية الدواء، وتعتمد اختراقية مركب دوائي ما على عدة عوامل، أهمها حجم المركب والخاصية المحبة للدسم . نتيجة للخاصية المحبة للدسم التي تبديها بعض المتبادلات الفلورية، تم النظر في استخدام هذه المتبادلات لتحسين الخاصية المحبة للدسم لبعض المركبات التي تمتلك اختراقية منخفضة للجدار الخلوي للخلايا المعوية. تبين بالتجارب أن إضافة ذرة فلور وحيدة على كربون أليفاتي - وعلى الرغم من أنها قد تحسن التداخلات الكارهة للماء مع منطقة محددة من الجيب الفعال للهدف كما رأينا سابقاً - لكنها قد تؤثر بشكل سلبي على الخاصية المحبة للدسم للمركب ككل، وكذلك الأمر بالنسبة للإضافة الثنائية والثلاثية للفلور، ولكن بدرجة أقل على التوالي، ويعتقد أن السبب هو زيادة السطح القطبي الإجمالي للمركب نتيجة الكهروسلبية العالية للفلور، أما إضافة الفلور على الحلقات العطرية، أو في مواضع يسمح لها بالمساهمة في الترافق الالكتروني للمركب، فوجد أن الفلور يزيد من الخاصية المحبة للدسم للمركب، وذلك بسبب مشاركة المتبادلات العطرية الفلورية في الطنين، وتوزيع الشحنة بشكل أكثر تجانس على المركب وتخفيف القطبية الإجمالية [10, 26]. مثال عن هذه الحالة نذكر مجموعة من مثبطات العامل العاشر الفعال للتخثر X_a والتي تم دراستها لاستعمالها في علاج الحوادث الخثارية، حيث تمت دراسة اختراقية هذه المركبات لجدران خلايا CaCo-2 (وهي نموذج خلوي يستعمل لدراسة قابلية المركب للنفاذ عبر جدار الخلايا المعوية البشرية)، وتبين أن إضافة متبادلات فلورية على الحلقات العطرية أدى إلى زيادة الاختراقية بشكل واضح (شكل 12) [10, 26].

					
Compd	R	R'	Caco-2 permeability	Compd	R
177	H	CH ₃	$1.20 \pm 0.09 \times 10^{-6}$ cm/s	181	H
178	F	CH ₃	$3.14 \pm 0.10 \times 10^{-6}$ cm/s	182	F
179	H	CF ₃	$3.38 \pm 0.08 \times 10^{-6}$ cm/s	183	CN
180	F	CF ₃	$4.86 \pm 0.33 \times 10^{-6}$ cm/s		

الشكل 12: تأثير المتبادلات الفلورية العطرية على اختراقية الخلايا المعوية لمركبات مثبطة للعامل العاشر المفعّل X_a

على ذلك إضافة الفلور على مركب Methotrexate الذي يعمل كمضاد استقلابي يستعمل لعلاج عدة أمراض ورمية وعلاج التهاب المفاصل الرثياني. لكن يسبب هذا المركب آثار جانبية سمية نتيجة تشكل متماثرات ploy- γ -glutamate عند استقلابه، وتبين أن إضافة الفلور بالقرب من الموقع γ تخفض من تشكل هذا المتماثر نتيجة زيادة حمضية المجموعتين الكربوكسيتين للميتوتريكسات الأساسية لتشكيل نواة التماثر (شكل 15)، وبالنسبة تخفيض سمية المركب الدوائي [29].



الشكل 15: الميتوتريكسات والميتوتريكسات المفلور الأقل سمية

V. التوجهات المستقبلية (FUTURE PROSPECTIVES)

مازلت الدراسات مستمرة للاستفادة من الخصائص المميزة للفلور في التصميم الدوائي، ويزداد الاهتمام بهذه الاستراتيجيات نتيجة النجاحات العديدة على مر العقود السابقة، حيث يتم تطبيقها لتحسين المركبات الدوائية المسوقة من جهة، وتصميم مركبات جديدة من جهة أخرى. إحدى أحدث الدراسات هي استعمال الفلور في تصميم المشابهات السكرية Glycomimetics، وهي مركبات تستفاد من بنية السكاكر الطبيعية لاستهداف العديد من البروتينات المتورطة في العديد من الأمراض، حيث تبين أن تضمين الفلور في بنية المشابهات السكرية سمح بتحسين الفعالية، والخصائص الحركية الدوائية لهذه المركبات، وذلك بشكل مشابه لما ذكر سابقاً [30]. إضافة إلى ذلك، فإن التريازولات المفلورة محط للعديد من الدراسات لعلاج طيف واسع من الأمراض (شكل 16)، حيث

عصبي يُعتقد أن نقصه يسبب حدوث نوبات صرعية عند مرضى الصرع. يعمل أنزيم GABA-amino transferase أو (GABA-AT) على استقلاب GABA وبالتالي تحريض حدوث النوبات، لذلك تم التوجه لاستعمال GABA صناعي من أجل زيادة تراكيزه العصبية، ولكن مركب GABA محب للماء بشكل كبير نتيجة تشتت المجموعة الكربوكسيلية ($pK_a = 4.53$)، ولذلك يمتلك نفاذية قليلة لـ BBB وبالتالي من غير الممكن إعطاؤه فمويًا. تم النظر في استعمال الفينول كمكافئ حيوي أقل تشتتاً للكربوكسيل من أجل تصميم مثبطات تنافسية لأنزيم GABA-AT قادرة على عبور الحاجز الدماغي الدموي، ولكن درجة التشتت المنخفضة جداً للفينول ($pK_a = 9.81$) لم تسمح للأنزيم بالتعرف والارتباط بالمركب الفينولي غير المتشرد، لذلك تم تطوير مركبات مشابهة لـ GABA باستعمال 2,6-difluorophenol (شكل 14) حيث أن إضافة المتبادلين الفلوريين أدى إلى تحسين تشتت المركب نتيجة تثبيت شاردة الفينوكسيلات المتشكلة ($pK_a = 7.12$) ولكن يكون التشتت أقل من ذلك للكربوكسيل، مما يؤدي في النهاية إلى الحصول على مركبات فعالة ترتبط بشكل تنافسي بأنزيم GABA-AT وتعمل على تثبيطه، ولكن تمتلك درجة تشتت منخفضة نسبياً وبالتالي خاصة محبة للدسم أفضل تسمح لها بعبور الحاجز الدماغي الدموي، مما يسمح بإعطائها فمويًا [28].



الشكل 14: استعمال متبادلات فلورية كمكافئات حيوية من أجل تحسين النفاذية للحاجز الدماغي الدموي.

ث. تخفيف السمية (Reducing toxicity):

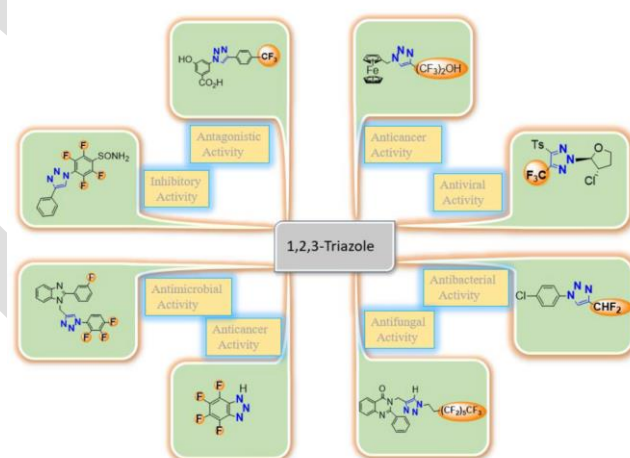
تلعب ذرة الفلور دوراً في تخفيف سمية بعض المركبات الدوائية، وذلك نتيجة تغيير الحرائك الدوائية والخصائص الفيزيائية للمركب مثل 2-fluoroestradiol الموضح سابقاً، ومن الأمثلة الأخرى

- [2]. Chandra, G., et al. (2023), *Fluorine-a small magic bullet atom in the drug development: perspective to FDA approved and COVID-19 recommended drugs*. Chem Zvesti: p. 1-22.DOI: 10.1007/s11696-023-02804-5.
- [3]. Inoue, M., Y. Sumii, and N. Shibata (2020), *Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals*. ACS Omega. 5(19): p. 10633-10640.DOI: 10.1021/acsomega.0c00830.
- [4]. Dehnen, S., et al. (2021), *Fluorine: A Very Special Element and Its Very Special Impacts on Chemistry*. The Journal of Organic Chemistry. 86(23): p. 16213-16219.DOI: 10.1021/acs.joc.1c02745.
- [5]. Royal Society of Chemistry. <https://www.rsc.org>. Accessed: March 2023
- [6]. Kawashima, K., et al. (2016), *Implication of Fluorine Atom on Electronic Properties, Ordering Structures, and Photovoltaic Performance in Naphthobisthiadiazole-Based Semiconducting Polymers*. Journal of the American Chemical Society. 138(32): p. 10265-10275.DOI: 10.1021/jacs.6b05418.
- [7]. Meanwell, N.A. (2018), *Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design*. Journal of Medicinal Chemistry. 61(14): p. 5822-5880.DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b01788.
- [8]. Henary, E., et al. (2024), *The Role of Small Molecules Containing Fluorine Atoms in Medicine and Imaging Applications*. Pharmaceuticals. 17(3): p. 281.
- [9]. Pollock, J., et al. (2015), *Rational Design of Orthogonal Multipolar Interactions with Fluorine in Protein-Ligand Complexes*. J Med Chem. 58(18): p. 7465-74.DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00975.
- [10]. Dalvi, V.H. and P.J. Rossky (2010), *Molecular origins of fluorocarbon hydrophobicity*. Proc Natl Acad Sci U S A. 107(31): p. 13603-7.DOI: 10.1073/pnas.0915169107.
- [11]. Mustaev, A., et al. (2014), *Fluoroquinolone-Gyrase-DNA Complexes: TWO MODES OF DRUG BINDING**. Journal of Biological Chemistry. 289(18): p. 12300-12312.DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.529164>.
- [12]. Laponogov, I., et al. (2016), *Exploring the active site of the Streptococcus pneumoniae topoisomerase IV-DNA cleavage complex with novel 7,8-bridged fluoroquinolones*. Open Biol. 6(9).DOI: 10.1098/rsob.160157.
- [13]. Bhatt, S. and S. Chatterjee (2022), *Fluoroquinolone antibiotics: Occurrence, mode of action, resistance, environmental detection, and*

أثبتت تفوقها على التريازولات غير المفلورة في العديد من النواحي كالفعالية والعمر النصفى وغيرها [31].

VI. خاتمة:

تم في هذه المقالة ذكر أهم الخصائص المميزة لذرة الفلور والمتبادلات الفلورية، وتطبيقاتها في التصميم الدوائي لتحسين الفعالية والحرائك الدوائية، وتوضيح الآليات المساهمة في هذه الخصائص. حيث تساهم المتبادلات الفلورية في تحسين التداخلات مع الجيب الفعال كما في الفلوروكينولونات ومركب Idalopiridine، وزيادة المقاومة على الاستقلاب الحيوي كما في مركب Ezetimibe.



الشكل 16: تطبيقات التريازولات المفلورة في التصميم الدوائي

بالإضافة إلى تحسين التوافر الحيوي عن طريق زيادة النفاذية للحواجز الحيوية مثل الحاجز الدماغي الدموي في حال مشابهاة GABA، وتخفيض السمية عبر تعديل الخصائص الفيزيائية مثل Methotrexate المفلور. أخيراً، تم مناقشة أهم التوجهات المستقبلية للأدوية المفلورة مثل المشابهاة السكرية والتريازولات المفلورة.

المراجع:

- [1]. Shah, P. and A.D. Westwell (2007), *The role of fluorine in medicinal chemistry*. J Enzyme Inhib Med Chem. 22(5): p. 527-40.DOI: 10.1080/14756360701425014.

- Annu Rev Pharmacol Toxicol. 41: p. 443-70.DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.41.1.443.
- [24]. Dugar, S., et al. (1996), *Metabolism and structure activity data based drug design: discovery of (–) SCH 53079 an analog of the potent cholesterol absorption inhibitor (–) SCH 48461*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 6(11): p. 1271-1274.DOI: [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(96\)00214-4](https://doi.org/10.1016/0960-894X(96)00214-4).
- [25]. Liehr, J.G. (1983), *2-Fluoroestradiol. Separation of estrogenicity from carcinogenicity*. Mol Pharmacol. 23(2): p. 278-81.
- [26]. Gillis, E.P., et al. (2015), *Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry*. J Med Chem. 58(21): p. 8315-59.DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00258.
- [27]. van Niel, M.B., et al. (1999), *Fluorination of 3-(3-(Piperidin-1-yl)propyl)indoles and 3-(3-(Piperazin-1-yl)propyl)indoles Gives Selective Human 5-HT1D Receptor Ligands with Improved Pharmacokinetic Profiles*. Journal of Medicinal Chemistry. 42(12): p. 2087-2104.DOI: 10.1021/jm981133m.
- [28]. Qiu, J., et al. (1999), *2,6-Difluorophenol as a bioisostere of a carboxylic acid: bioisosteric analogues of gamma-aminobutyric acid*. J Med Chem. 42(2): p. 329-32.DOI: 10.1021/jm980435l.
- [29]. Kokuryo, Y., et al. (1997), *Synthesis and evaluation of novel fluorinated methotrexate derivatives for application to rheumatoid arthritis treatment*. J Med Chem. 40(20): p. 3280-91.DOI: 10.1021/jm970085n.
- [30]. Wei, X., et al. (2023), *Drug Discovery Based on Fluorine-Containing Glycomimetics*. Molecules. 28(18): p. 6641.
- [31]. Ullah, I., et al. (2022), *Fluorinated triazoles as privileged potential candidates in drug development—focusing on their biological and pharmaceutical properties*. Frontiers in Chemistry. 10.DOI: 10.3389/fchem.2022.926723.
- remediation – A comprehensive review. Environmental Pollution. 315: p. 120440.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120440>.
- [14]. Kocsis, B., J. Domokos, and D. Szabo (2016), *Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 15(1): p. 34.DOI: 10.1186/s12941-016-0150-4.
- [15]. Takahashi, H., I. Hayakawa, and T. Akimoto (2003), *[The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents]*. Yakushigaku Zasshi. 38(2): p. 161-79.
- [16]. Andersson, M.I. and A.P. MacGowan (2003), *Development of the quinolones*. J Antimicrob Chemother. 51 Suppl 1 :p. 1-11.DOI: 10.1093/jac/dkg212.
- [17]. Naeem, A., et al. (2016), *The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity*. Molecules. 21(4): p. 268.
- [18]. Honda, T. and I. Ojima (2017), *17 - Strategic Incorporation of Fluorine for Drug Discovery and Development, in Modern Synthesis Processes and Reactivity of Fluorinated Compounds*, H. Groult, F.R. Leroux, and A. Tressaud, Editors, Elsevier. p. 499-531.DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803740-9.00017-2>.
- [19]. He, J., et al. (2023), *Fluorine-containing drugs approved by the FDA in 2021*. Chinese Chemical Letters. 34(1): p. 107578.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cclet.2022.06.001>.
- [20]. Dubowchik, G.M., C.M. Conway, and A.W. Xin (2020), *Blocking the CGRP Pathway for Acute and Preventive Treatment of Migraine: The Evolution of Success*. J Med Chem. 63(13): p. 6600-6623.DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01810.
- [21]. Bedrin, K. and J. Ailani (2022), *Atogepant for migraine*. Drugs Today (Barc). 58(8): p. 399-405.DOI: 10.1358/dot.2022.58.8.3408815.
- [22]. Benedetto Tiz, D., et al. (2022), *New Halogen-Containing Drugs Approved by FDA in 2021: An Overview on Their Syntheses and Pharmaceutical Use*. Molecules. 27(5).DOI: 10.3390/molecules27051643.
- [23]. Park, B.K., N.R. Kitteringham, and P.M. O'Neill (2001), *Metabolism of fluorine-containing drugs*.