

LÉČIVA S ŘÍZENÝM METABOLISMEM A RETROMETABOLICKÝ DESIGN LÉČIV

JAN TENGLER^{a,b} a ONDŘEJ STROPNICKÝ^a

^a Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 602 00 Brno, ^b Medis International a.s., Průmyslová 916/16, 747 23 Bolatice
jan.tengler82@gmail.com

Došlo 21.5.13, přijato 29.8.13.

Klíčová slova: soft drugs, retrometabolický design léčiv, ultrakrátké působící léčiva, chemické transportní systémy, terapeutický index

Obsah

1. Úvod
2. Přehled léčiv s řízeným metabolismem
 - 2.1. Léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém
 - 2.2. Steroidní hormony
 - 2.3. Léčiva ovlivňující centrální nervový systém
 - 2.4. Imunomodulační látky
 - 2.5. Další léčiva
3. Chemické transportní systémy
4. Závěr

1. Úvod

Jedním z hlavních cílů při vývoji nových léčiv je získání nejen účinnějších sloučenin, ale i sloučenin s lepším bezpečnostním profilem, tedy s vyšším terapeutickým indexem. Ten je vyjádřen poměrem mezi střední toxickou a střední efektivní dávkou léčiva¹. Problém nastává, když tento toxický efekt sdílí stejný mechanismus účinku jako efekt požadovaný nebo je způsobován degradačními produkty léčiv. V této situaci se osvědčilo zavedení léčiv s řízeným metabolismem (tzv. soft drugs, SD), jejichž koncept byl poprvé představen v r. 1976 týmem Nicolase Bodora z University of Florida a od té doby byl použit v řadě terapeutických skupin². SD lze definovat jako biologicky aktivní chemické sloučeniny, které se strukturálně podobají známým léčivům a jsou charakteristické předvídatelnou, převážně jednostupňovou *in vivo* biotransformací na netoxické produkty po dosažení léčebných účinků³. Biotransformace SD probíhá v těle rychlostí, kterou lze okolnostmi podání a modifikací struktury kontrolovat. Nejvíce se využívá degradace pomocí plazmatických a tkáňových esteráz s nízkou specifitou. Tento způsob je spolehlivější než de-

gradace oxygenasami, která probíhá převážně v játrech. Sloučeniny v této kategorii jsou strukturními analogy již známých léčiv pozměněných tak, aby obsahovaly ve své molekule metabolicky slabé, kritické místo (nejčastěji ester, thioester či amid). V tomto bodě dochází v organismu k jejich biotransformaci a detoxikaci⁴. Díky tomu se někdy o SD hovoří také jako o léčivech ultrakrátké působící⁵. Jedná se převážně o topická léčiva či látky se systémovým účinkem podávané parenterálně. Koncept SD je pravým opakem Ariënsova konceptu tzv. „hard drugs“, neboli léčiv nepodléhajících žádné biotransformaci (např. bisfosfonáty)⁶. S myšlenkou metabolicky deaktivovatelných látek přišli o něco později také Lee a Soliman, od svého termínu „antedrugs“ však po čase ustoupili^{7,8}.

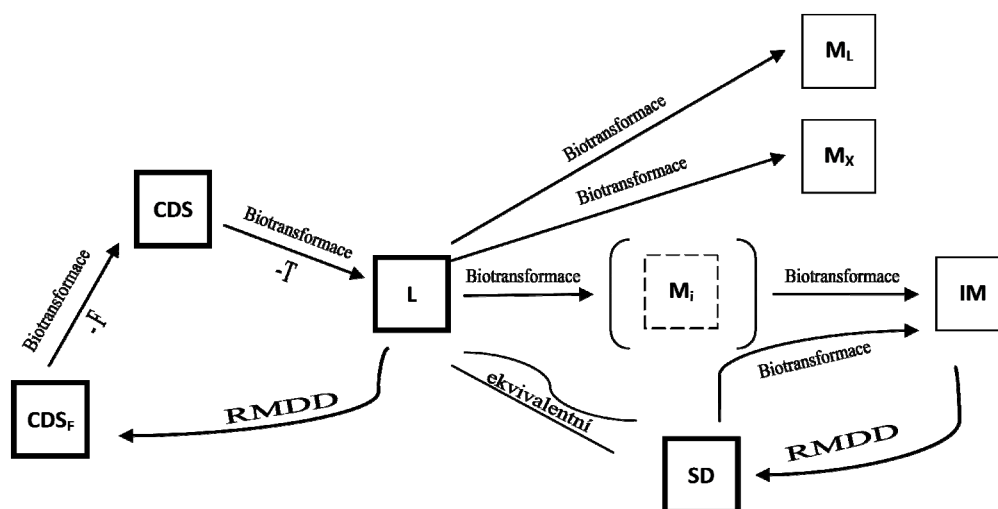
Hlavní výhody, které SD přináší, lze shrnout do následujících bodů: (1) zlepšení terapeutického indexu minimalizací systémových nežádoucích účinků a eliminací toxických meziproductů biotransformace, (2) zamezení nelokalizované nebo dlouhodobé toxicity jasným předpovídáním biotransformačních mechanismů, (3) zjednodušení akčního a distribučního profilu zamezením vzniku více různě aktivních metabolitů s různými vlastnostmi, (4) odstranění lékových interakcí a biotransformačních cest, kde jsou nutné enzymy, o které substráty soutěží či jsou snadno indukovatelné nebo inhibovatelné⁹.

Existují různé možnosti, jak přistupovat k racionálnímu a účinnému vývoji SD a podle toho jsou řazeny do následujících kategorií: (1) soft analogy – do molekuly známého léčiva je vloženo metabolicky málo stabilní kritické místo, (2) SD založené na inaktivním metabolitu – sloučeniny vzniklé modifikací struktury inaktivních metabolitů známých léčiv, (3) SD založené na aktivním metabolitu – design vychází z metabolitu, který je stále aktivní, (4) Pro-SD – jedná se o proléčiva SD¹⁰.

Při vývoji SD je tedy brán zřetel nejen na vztahy struktury a účinku, ale i na vztahy struktury a metabolismu, kdy neaktivní metabolit známé sloučeniny vede k vývoji sloučeniny nové, isostericky/isoelektricky analogické. Tento přístup je nazýván retrometabolickým designem léčiv (RMDD) a lze jej popsat tzv. „retrometabolickou smyčkou“ (viz obr. 1)¹¹.

2. Přehled léčiv s řízeným metabolismem

Jelikož je nad rozsah tohoto referátu přinést kompletní přehled všech SD, které byly od 70. let vyvinuty, jsou zde představeny pouze jejich nejdůležitější a nejtypičtější představitelé či zástupci nejperspektivnějších farmakoterapeutických skupin.



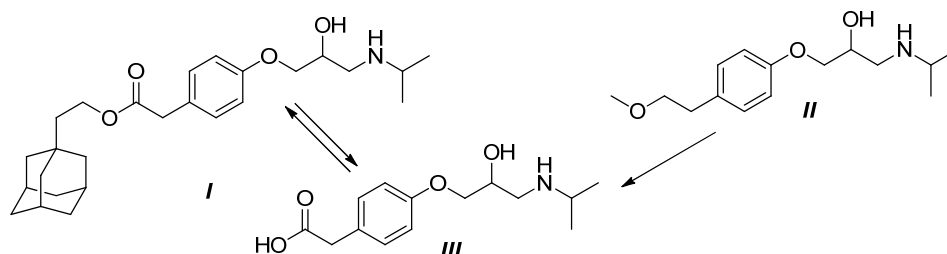
Obr. 1. Retrometabolická smyčka – Vývoj SD a CDS a jejich osud v organismu; L – léčivo; M_i – metabolit; IM – inaktivní metabolit; M_L – metabolit s farmakologickou funkcí léčiva; M_X – různě aktivní metabolity; SD – soft drug; CDS – chemický transportní systém; CDS_F – chemický transportní systém s modifikátorem; RMD – retrometabolický design léčiva; F – modifikátor; T – targetor

2.1. Léčiva ovlivňující kardiovaskulární systém

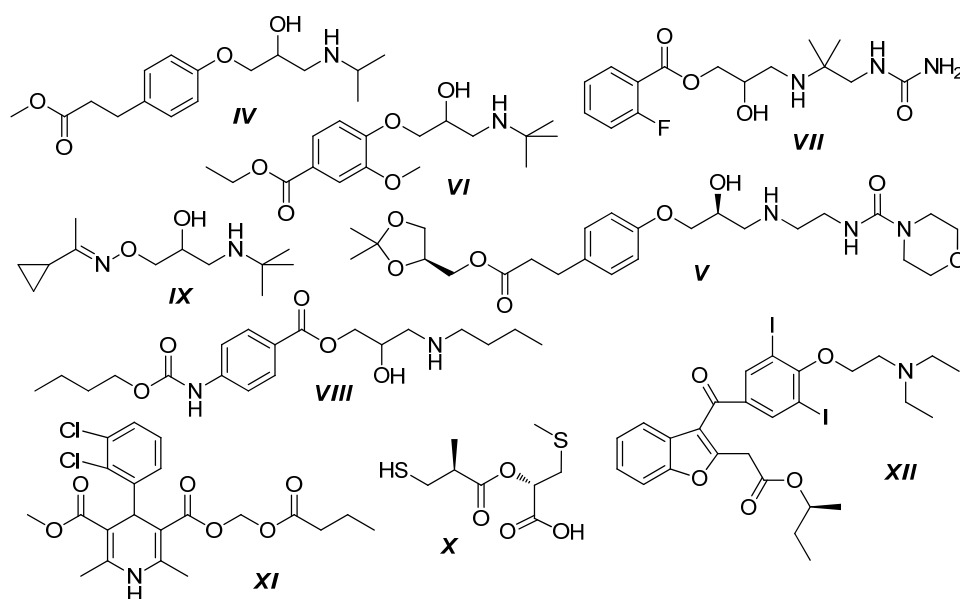
Nejvíce zástupců SD lze nalézt mezi látkami, které byly vyvíjeny s úmyslem co nejkratšího působení na srdce a krevní oběh. Mezi průkopníky a modelové látky patří od počátku 80. let 20. stol. antagonisté β -adrenergických receptorů (β -blokátory, BB). Chemická struktura jednotlivých BB je navzájem velmi blízká. Funkční skelet tvoří aryloxyaminopropanol s různě substituovaným aromátem a aminoskupinou. Do této struktury může být vnesena nestabilní esterová skupina a to buď do substituentu aromatického jádra mimo hlavní skelet nebo přímo jako náhrada za etherovou skupinu. Tyto estery jsou rychle rozkládány esterázami v krvi a tkáních a jsou tedy předurčeny pro akutní intravenózní nebo lokální aplikaci. V r. 1988 připravili Bodor a spol. potenciální antiglaukomatikum adaprolol (**I**) jako ultrakrátce působící analog metoprololu

(**II**), který je *in vivo* transformován v *para* poloze benzenového kruhu na příslušnou fenylactovou kyselinu (**III**)¹².

Prodloužením alkylového řetězce mezi aromatickým kruhem a karboxylovou skupinou byl připraven Erhardtem a spol. derivát fenylpropionové kyseliny esmolol (**IV**)¹³, který je v současnosti registrován i v ČR. Derivátem fenylpropionové kyseliny je také landiolol (**V**), který je stejně jako esmolol používán u náhlých perioperačních a postoperačních hypertenzních krizí a arytmií^{14,15}. Naopak zkrácením alkylového řetězce připravili Lin a spol. v r. 1996 ultrakrátce působící vasomolol (**VI**) – derivát vanilinu s vysoce selektivní β_1 -antiadrenergní aktivitou bez vnitřní sympatomimetické aktivity (ISA) a zároveň s α -antagonistickými účinky. Vykazuje rychle odeznívající antihypertenzní působení a bradykardii závislou na podané dávce^{16,17}. Další možností vytvoření kritického místa je záměna etherové skupiny za esterovou přímo ve funkčním



Obr. 2. Adaprolol (**I**), metoprolol (**II**), inaktivní metabolit (**III**)

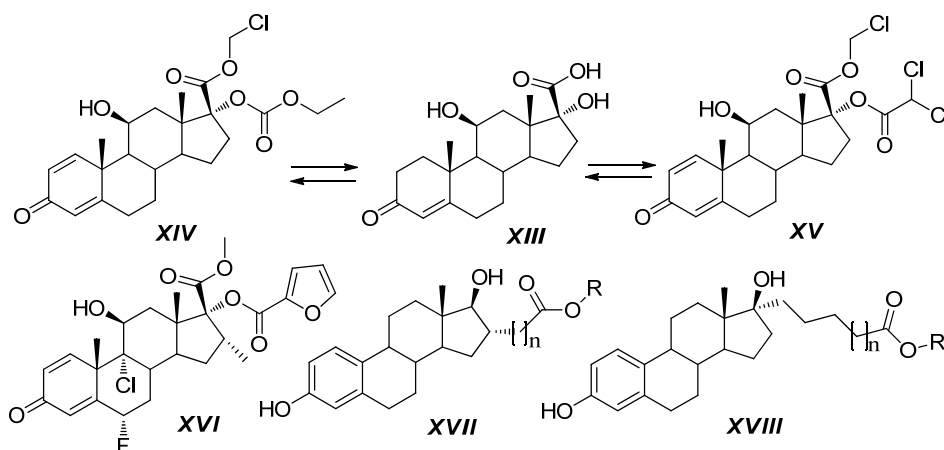


Obr. 3. Esmolol (IV), landiolol (V), vasomolol (VI), flestolol (VII), 44Bu (VIII), falintolol (IX), FPL-66564 (X), klevidipin (XI), budi-odaron (XII)

skeletu BB. V r. 1983 představili Kam a spol. flestolol (VII), neselektivní ultrakrátké působící β -adrenergní blokátor bez ISA. Esterasami se štěpí na *ortho*-fluorbenzoovou kyselinu a příslušný alkohol^{18,19}. V r. 2003 publikovali Mokřý a spol. deriváty obdobné struktury, kdy nejvýznamnější účinky podobné esmololu při testech na potkanech vykazala látka 44Bu (VIII)^{20,21}. Přítomnost oximové skupiny v molekule BB zkracuje také biologický poločas léčiva. Příkladem je falintolol (IX) připravený Bouzoubaou a spol.²². Antagonisticky působí na β_1 - i β_2 -adrenoreceptory s antiglaukomatickou aktivitou podobnou timololu, ale s poloviční dobou účinku²³. Všechny uvedené

BB jsou typickými zástupci SD založených na inaktivním metabolitu.

Mezi další SD z oblasti kardiovaskulárních léčiv patří např. ACE inhibitory připravené Baxterem a spol., kdy záměnou prolinu ve struktuře kaptoprilu za různé estery bylo dosaženo ultrakrátkého účinku biodegradovatelnosti pomocí nespecifických esterů. Nejúčinnější sloučeninou byl derivát FPL-66564 (X)²⁴. Zástupce blokátorů kalciových kanálů mezi SD představuje dihydropyridinový derivát klevidipin (XI), který je od r. 2008 registrován v USA. Byl odvozen od felodipinu, od něhož se liší delším postranním řetězcem s lehce štěpitelnou esterovou skupi-



Obr. 4. Kyselina kortienová (XIII), loteprednol-etabonát (XIV), etiprednol-dikloacetát (XV), soft kortikosteroid připravený Sandhmem a spol. (XVI), soft estrogeny připravené Lambareem a spol. (XVII) a Brufanim a spol. (XVIII)

nou²⁵. Soft antidysrytmika zastupuje budiodaron (**XII**), strukturně vycházející z používaného, ovšem nežádoucími účinky zatíženého amiodaronu. Kratší biologický poločas a biotransformace nezávislá na cytochromu P450 jejich výskyt snižují^{26,27}. Sloučeniny **X** až **XII** jsou typickými soft analogy.

2.2. Steroidní hormony

Mezi soft steroidními hormony lze najít jak protizánětlivě a imunosupresivně působící kortikosteroidy, tak pohlavní hormony. Snaha předejít kortikosteroidy indukovanému glaukomu při dlouhodobém očním podávání vedla v USA v r. 1998 až k registraci léčiva loteprednol-etabonát (**XIV**)²⁸, připraveného pomocí RMDD. Prekurzorem byla kyselina kortienová (**XIII**) – inaktivní metabolit kortizolu. Bylo prokázáno, že ani jeho systémové podávání při terapii astmatu nemá vliv na plazmatické hladiny kortizolu²⁹. Od kyseliny kortienové byl rovněž odvozen etiprednol-dikloacetát (**XV**), registrovaný v r. 2002 v USA³⁰. Jeho terapeutický index je přibližně čtyřicetkrát vyšší oproti běžně používanému budesonidu³¹. Obdobné inhalační soft kortikosteroidy odvozené od mometasonu (např. **XVI**) byly připraveny Sandhamem a spol.³²

Lokálně účinné soft analogy pohlavního hormonu estradiolu syntetizovali Labaree a spol. Zavedení substituentu s esterovou skupinou se ukázalo neefektivnější na D-kruhu estradiolového jádra³⁴. Díky nízké stabilitě jsou tyto sloučeniny (**XVII**) použitelné pro léčbu různých lokálních vaginálních potíží bez systémových účinků. Obdobný přístup zvolili Brufani a spol. substitucí estradiolového jádra v poloze 17β různě dlouhými alifatickými estery. Sloučeniny **XVIII** se ukázaly vhodné pro topickou léčbu kožních poranění bez ovlivnění systémové hladiny hormonů³⁵.

2.3. Léčiva ovlivňující centrální nervový systém

Etomidát (**XIX**), registrované celkové anestetikum, je v krvi inaktivován nespecifickými esterasy, jedná se tedy o SD. Nicméně od něj odvozený soft analog methoxykarbonyletomidát (MOC-etomidát, **XX**) je biodegradován ještě rychleji³⁶. V r. 2002 byly připraveny benzodiazepinové soft analogy odvozené od midazolamu a bromazepamu. Sloučenina CNS 7056 (**XXI**) má sedativně hypnotické

účinky a je rychle štěpena tkáňovými a krevními esterasy za vzniku příslušné inaktivní kyseliny³⁷. Druhou látkou je CNS 7259X (**XXII**), která prokázala vlastnosti vhodné pro celkovou intravenózní anestezii³⁸.

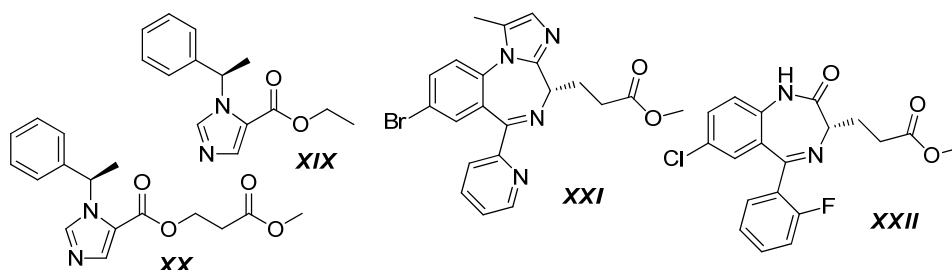
2.4. Imunomodulační látky

SD principu využili Lazarova a spol. při přípravě soft analogů imunosupresiva cyklosporinu A. Připravené sloučeniny **XXIII** se v těle biotransformují na inaktivní metabolit, který oproti původní látce nevykazuje toxické účinky³⁹. Dalším SD ovlivňujícím imunitní systém je analog takrolimu MLD987 (**XXIV**) zamýšlený pro inhalační léčbu astmatu⁴⁰.

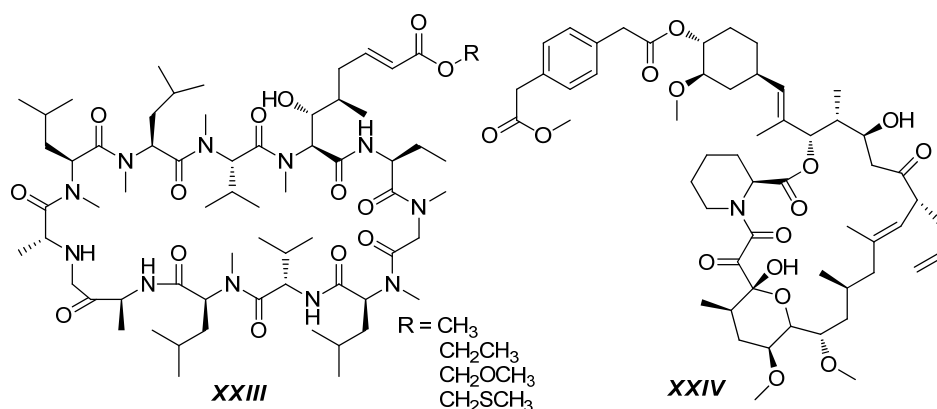
2.5. Další léčiva

Zástupce SD lze nalézt v celé řadě dalších farmakoterapeutických skupin, obvykle tam, kde je žádoucí kontrolovat délku a intenzitu působení nebo omezit nežádoucí účinky léčiv. Příkladem jsou mj. inhibitory dihydrofolátreduktasy (DHFR), anticholinergika, myorelaxancia, agonisté 5-HT receptorů (např. prokinetika), některé antimikrobiální látky či opioidní analgetika.

Pestrou skupinu soft inhibitorů DHFR reprezentují např. derivát trimetrexátu **XXV** určený k léčbě infekcí způsobených *Pneumocystis carinii* u pacientů s AIDS (cit.⁴¹) či derivát methotrexátu **XXVI** pro léčbu chronických střevních zánětů⁴². V 90. letech 20. století byly pomocí RMDD přístupu připraveny soft anticholinergika. Vycházelo se z methatropinu a jeho vzniklý soft analog tematropium (**XXVII**) se ukázal být vhodný jako mydriatikum nebo antiperspirační látka⁴³. Soft agonista 5-HT₄ receptorů naronaprid (**XXVIII**) byl odvozen od prokinetika cisapridu, na rozdíl od něho však není metabolizován přes CYP 450 a nevykazuje účinky na srdce⁴⁴. Soft nedepolarizující myorelaxancium mivakurium-chlorid (**XXIX**) bylo uvedeno do praxe v 80. letech. Dvě esterové skupiny v molekule zodpovídají za rychlou *in vivo* degradaci⁴⁵. Antimikrobiálně působící kvarterní amoniové soli připravené Bodorem a spol. byly jedny z prvních SD. Jejich jednostupňová degradace snížila toxicitu a umožnila rozšířit možnosti jejich použití. Klasickým zástupcem je sloučenina **XXX**, desetkrát účinnější než standard 1-hexadecylpyridinium-chlorid



Obr. 5. Etomidát (**XIX**), MOC-etomidát (**XX**), CNS 7056 (**XXI**), CNS 7259X (**XXII**)

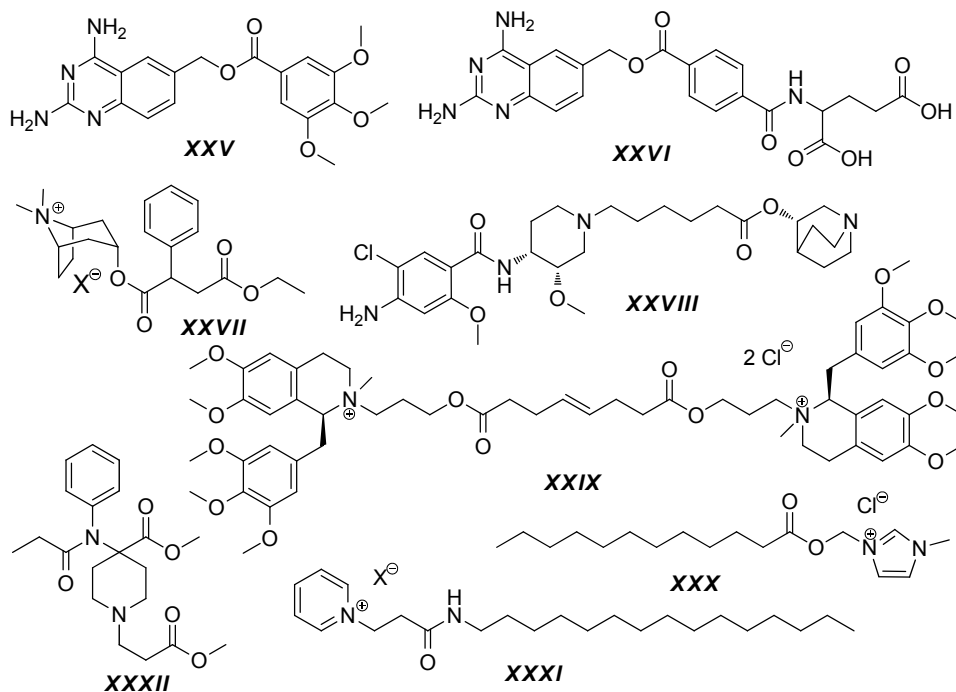


Obr. 6. Soft analogy cyklosporinu A (XXIII), MLD987 (XXIV)

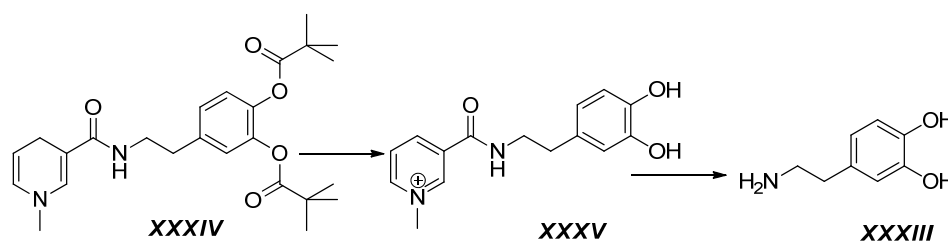
a zároveň čtyřicetkrát méně toxická⁴⁶. Obdobné SD představili v r. 2003 Thorsteinsson a spol. Kromě esterů mezi nimi byly i látky s amidickou skupinou (XXXI)⁴⁷. Kliniky důležitým SD registrovaným i v ČR je intravenózní anodynum remifentanil (XXXII) připravený v r. 1991, který je dvakrát účinnější než fentanyl⁴⁸.

3. Chemické transportní systémy

Pro úplnost informací o látkách připravovaných cestou RMDD je nutné zmínit i tzv. chemické transportní systémy (chemical delivery systems, CDS), při jejichž vývoji se rovněž využívají enzymatické děje v organismu. Princip CDS byl vyvinut z mechanismu proléčiv, je ale zásadně odlišný. Proléčiva jsou převážně používána ke korekci fyzikálně-chemických vlastností léčiv, což umožňuje dosáhnout zlepšení některých farmakokinetických



Obr. 7. Inhibitory DHFR (XXV, XXVI), tematropium (XXVII), naronaprid (XXVIII), mivakurium-chlorid (XXIX), soft kvarterní amoniové báze připravené Bodorem a spol. (XXX) a Thorsteinssonem a spol. (XXXI), remifentanil (XXXII)



Obr. 8. Dopamin (XXXIII), CDS dopaminu (XXXIV) a jeho kvarternizovaná forma bez modifikátoru (XXXV)

vlastností, nedaří se ale dosáhnout cílení léčiv, které je hlavní cestou ke zlepšení terapeutického indexu. To je v CDS konceptu vyřešeno pomocí tzv. „targetorů“, zodpovědných za lepší specifitu a vyšší koncentraci léčiva v místě účinku. Jejich odstranění je poslední krok v procesu aktivace jinak inaktivního prekursoru⁴⁹. Vývoj CDS lze rovněž znázornit retrometabolickou smyčkou (viz obr. 1).

Nejlépe je tento koncept propracován v případě cílení léčiv do mozku a překonávání hematoencefalické bariéry. Příkladem je dopamin (XXXIII) s dihydrotrigonelinem jako „targetorem“ a kyselinou pivalovou jako modifikátorem esterifikací chránící catecholové hydroxyly XXXIV. Tento derivát je v mozku kvarternizován XXXV a vytváří zde depo dopaminu s prodlouženým účinkem⁵⁰.

4. Závěr

Soft drugs neboli léčiva s řízeným metabolismem jsou léčiva velmi různorodá jak chemicky, tak farmakologicky, jejich společným znakem je přítomnost esterové nebo jiné skupiny citlivé vůči esterázám. Díky nízké selektivitě esteráz a jejich přítomnosti v krevním oběhu i ve tkáních těla dochází u těchto látek ke zkrácení biologického poločasu v porovnání s výchozí látkou. Systémová toxicita je mnohonásobně nižší. Terapeutické dávky soft drugs jsou často vyšší než u jejich předloh, ale protože se toxicky projevuje až mnohem vyšší dávka, terapeutický index těchto biologicky aktivních sloučenin vykazuje lepší hodnoty. Vývoj soft drugs může být jedním ze směrů, který nabízí perspektivu dalšího vývoje farmaceutického výzkumu.

LITERATURA

- Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., v knize: *Farmakologie a toxikologie*, str. 33, 15. vydání, Grada Publishing, Praha 2004.
- Bodor N., v knize: *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (Roche E. B., ed.) str. 98, Academy of Pharmaceutical Sciences, Washington DC 1977.
- Bodor N.: *Trends Pharmacol. Sci.* 3, 53 (1982).
- Testa B., Mayer J. M. (ed.): *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*. Wiley-VCH, Zurich 2003.
- Yang H. S., Wu W. M., Bodor N.: *Pharm. Res.* 12, 329 (1995).
- Lin J. H., Lu A. Y.: *Pharmacol. Rev.* 4, 403 (1997).
- Lee H. J., Soliman M. R. I.: *Science* 95, 1177 (2006).
- Lee H. J., Cooperwood J. S., You Z., Ko D. H.: *Arch. Pharm. Res.* 25, 111 (2002).
- Bodor N., Buchwald P.: *Med. Res. Rev.* 20, 58 (2000).
- Bodor N., Buchwald P.: *Mol. Biotechnol.* 26, 123 (2004).
- Bodor N., Buchwald P.: *Pure Appl. Chem.* 80, 1669 (2008).
- Bodor N., El-Koussi A. A., Kano M., Khalifa M. M.: *J. Med. Chem.* 31, 1651 (1988).
- Erhardt P. W., Woo C. H., Gorczynski R. J., Anderson W. G.: *J. Med. Chem.* 25, 1408 (1982).
- Igushi S., Iwamura H., Nishizaki M., Hayashi A., Senokuchi K., Kobayashi K., Sakaki K., Kachiya K., Ychioka Y., Kawamura M.: *Chem. Pharm. Bull.* 40, 1462 (1992).
- Motamura S., Hagihara A., Narumi Y., Hashimoto K.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31, 431 (1998).
- Lin Y. T., Wu B. N., Wu J. R., Lo Y. C., Chen L. C., Chen I. J.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 28, 149 (1996).
- Chen I. J. (Lin T. H.): *US 5.939.578* (1999).
- Kam S. T., Matier W. L., Mai K. X., Barcelon-Yang C., Borgman R. J., O'Donnell J. P., Stampfli H. F., Sum C. H. Y., Anderson W. G., Gorczynski R. J., Lee R. J.: *J. Med. Chem.* 27, 1007 (1984).
- Achari R., Hulse J. D., Drissel D., Matier W. L.: *Br. J. Clin. Pharmacol.* 20, 691 (1985).
- Mokrý P., Zemanová M., Csöllei J., Račanská E., Tůmová I.: *Pharmazie* 58, 18 (2003).
- Bartošová L., Frydrych M., Haláková G., Beránková K., Strnadová V., Mokrý P., Brunclík V., Kolečská J., Běbarová M.: *Acta Vet. Brno* 73, 171 (2004).
- Bouzoubaa M., Leclerc G., Rakhit S., Andermann G.: *J. Med. Chem.* 28, 896 (1985).
- Himber J., Sallee V. L., Andermann G., Bouzoubaa M., Leclerc G., De Santis L.: *J. Ocul. Pharmacol.* 3, 111 (1987).
- Baxter J. G., Carr R. D., Ealey S. C., Fraser-Rae L., Hallam C., Harper S. T., Hurvey P. A., King S. J., Meghani P.: *J. Med. Chem.* 35, 3718 (1992).
- Deeks E. D., Keating G. M., Keam S. J.: *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 9, 117 (2009).

26. Naccarelli G. V., Wolbrette D. L., Samii S., Banchs J. E., Penny-Peterson E., Gonzales M. D.: *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **5**, 707 (2007).
27. Arya A., Silberbauer J., Tiechman S. L., Milner P., Sulke N., Camm A. J.: *Europace* **11**, 458 (2009).
28. Bodor N.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **16**, 21 (1995).
29. Pahl A., Szelenyi I.: *Inflam. Res.* **51**, 273 (2002).
30. Bodor N.: US 5.981.517 (1999).
31. Kurucz I., Tóth S., Németh K., Török K., Csillik-Perczel V., Pataki A., Salamon C., Nagy Z., Székely J. I., Horváth K., Bodor N.: *J. Pharmacol. Ext. Ther.* **307**, 83 (2003).
32. Sandham D. A., Barker L., Beattie D., Beer D., Bidlake L., Bentley D., Butler K. D., Craig S., Farr D., Foulkes-Jones C., Fozard J. R., Habberthuer S., Howes C., Hynx D., Jeffers S., Keller T. H., Kirkham P. A., Maas J. C., Mazzoni L., Nicholls A., Pilgrim G. E., Schaeublin E., Spooner G. M., Stringer R., Tranter P., Turner K. L., Tweed M. F., Walker C., Watson S. J., Cuenoud B. M.: *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 5213 (2004).
33. Labaree D. C., Reynolds T. Y., Hochberg R. B.: *J. Med. Chem.* **44**, 1802 (2001).
34. Labaree D. C., Zhang J. X., Harris H. A., O'Connor C., Reynolds T. Y., Hochberg R. B.: *J. Med. Chem.* **46**, 1886 (2003).
35. Brufani M., Ceccacci, F., Filocamo L., Garofalo B., Joudioux R., La Bella A., Leonelli F., Migneco L. M., Bettolo R. M., Farina R. M., Aschcroft G. S., Routley C., Hardman M., Meda C., Rando G., Maggi A.: *Mol. Pharm.* **6**, 543 (2009).
36. Cotten J. F., Husain S. S., Forman S. A., Miller K. V., Kelly E. W., Nguyen H. H., Raines D. E.: *Anesthesiology* **111**, 240 (2009).
37. Pacofsky G. J., Stafford J. A., Cox R. F., Cowan J. R., Dorsey G. F., Gonzales S. S., Kaldor I., Koszalka G. W., Lovell G., McIntyre M. S., Tidwell J. H., Todd D., Whitesell G., Wiard R. P., Feldman P. L.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 3219 (2002).
38. Stafford J. A., Pacofsky G. J., Cox R. F., Cowan J. R., Dorsey G. F., Gonzales S. S., Jung D. K., Koszalka G. W., McIntyre M. S., Tidwell J. H., Wiard R. P., Feldman P. L.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 3215 (2002).
39. Lazarova T., Chen J. S., Hamann B., Kang J. M., Homuth-Trombino D., Han F., Hoffmann E., McClure E., Eckstein J., Or Y. S.: *J. Med. Chem.* **46**, 674 (2003).
40. Hersperger R., Buchheit K. H., Cammisuli S., Enz A., Lohse O., Ponelle M., Schuler W., Walker C., Zehender H., Zenke G., Zimmerlin A. G., Zolinger M., Mazzoni L., Fozard J. R.: *J. Med. Chem.* **47**, 4950 (2004).
41. Graffner-Nordberg M., Kolmodin K., Agvist J., Queener S. F., Hallberg A.: *J. Med. Chem.* **44**, 2391 (2001).
42. Graffner-Nordberg M., Fyfe M., Brattsand R., Mellgard B., Hallberg A.: *J. Med. Chem.* **46**, 3455 (2003).
43. Hammer R. H., Gunes E., Kumar G. N., Wu W. M., Srinivasan V., Bodor N.: *Bioorg. Med. Chem.* **1**, 183 (1993).
44. Bowersox S. S., Lightning L. K., Rao S., Palme M., Ellis D., Coleman R., Davies A. M., Kumaraswamy P., Druzgala P.: *Drug Metab. Dispos.* **39**, 1170 (2011).
45. Ali H. H., Savarese J. J., Embree P. B., Basta S. J., Stout R. G., Bottros R. H.: *Br. J. Anaesth.* **61**, 541 (1988).
46. Bodor N.: *J. Med. Chem.* **23**, 469 (1980).
47. Thorsteinsson T., Masson M., Kristinsson K., Hjalmarsson M. A., Hilmarsson H., Loftsson T.: *J. Med.* **46**, 4173 (2003).
48. Feldman P. L., James M. K., Brackeen M. F., Bilotta J. M., Schuster S. V., Lahey A. P., Lutz M. W., Johnson M. R., Leighton H. J.: *J. Med. Chem.* **34**, 2202 (1991).
49. Bodor N.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **14**, 157 (1994).
50. Simpkins J. W., Bodor N.: *Adv. Drug Deliv. Rev.* **14**, 243 (1994).

J. Tengler^{a,b} and O. Stropnický^a (^a *Department of Chemical Drugs, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*, ^b *Medis International Co., Bolatice, Czech Republic*): **Soft Drugs and Retrometabolic Drug Design**

The soft drug concept involves a possible way of developing safer drugs with broad therapeutic index. A metabolically labile group, usually an ester group, is introduced into the structure of the drugs. Hydrolysis of this group by the action of blood and tissue esterases leads rapidly to the inactive intermediates after reaching a desired effect. This review deals with brief history, terminology and most important and promising representatives of this group.