

# اکسیر ۹۲

فهرست

## شیمی دارویی ۱

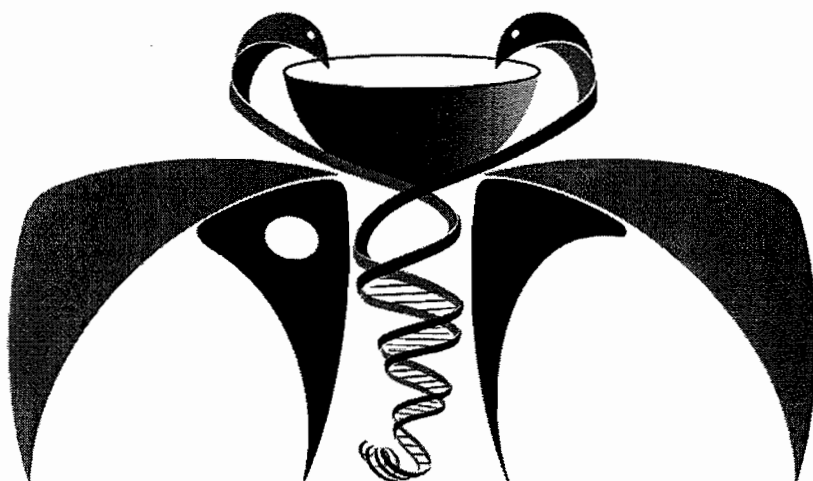
دکتر امانلو

جلسه ۳

نیلوفر کریمی

ویرایش جدید جزوه ۹۰

نیلوفر خشک ناز



Exir92.ir



tums.ac.ir

تهیه شده توسط دانشجویان داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ورودی ۹۲



## (( جلسه للصوص ))

### Lead Modification

فارماکودینامیک: تداخل رسپتور با ساختار Lead که مشابه با لیگاند رسپتور طبیعی یا سوسترای آنزیم است.

فارماکوکینتیک: ADME جذب و توزیع و متابولیسم و دفع، که وابسته به حلالیت در آب یا چربی است. — تعیین نیمه عمر  $\Rightarrow$  ADME

### تشخیص بخش فعال Lead:

Pharmacophore (فارماکوفور): دارای گروه های عواملی لازم برای تداخل با محل فعال گیرنده بوده و سبب ایجاد اثرات فارماکولوژیک دارو می شود.

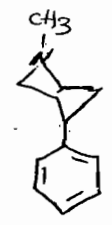
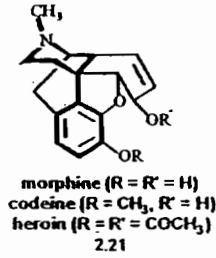
(Auxophore که در واقع بقیه ی مولکول است) گروه های اکسوفوریک برای ایجاد فاصله ی مناسب بین گروه های فارماکوفور، وجودشان ضروری است. بعضی از گروه های اکسوفور نه به رسپتور باند می شوند و نه جلوی باند شدن فارماکوفور را می گیرند. تغییر این گروه ها تغییری در Potency ایجاد نمی کند. اما می تواند مشکلات ADME را حل کند. همچنین برخی گروه ها باعث اختلال در باند شدن فارماکوفور می شوند و باید حذف گردند.

برای تشخیص این که کدام گروه اکسوفور و کدام فارماکوفور است می توانیم بخش ها را جدا کنیم و Potency را اندازه گیری کنیم.

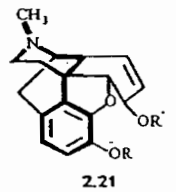
← فتالی برای فارماکوفور و اکسوفور (Pharmacophore and Auxophore)

مولکول مورفین را در تقویم برید (مورفین یک مسکن ایجاد آور است) به عنوان lead compound

تغییرات تیره شده در شکل 2.21 به عنوان فارماکوفور شناخته می شود. مورفین به راسینور M اینوئید متصل می شود.

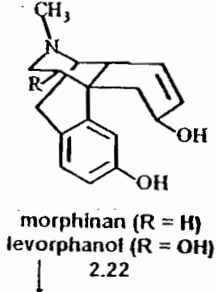


مورفین (فارماکوفور آن)



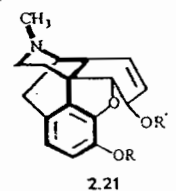
مورفین

آند 5 پیل را (که در شکل در قسمت فارماکوفور نشان داده شده است) قطع کنیم می شود؟



عدم اثری  
احولس

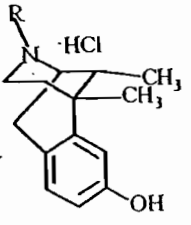
3-4 times more potent than morphine



مورفین

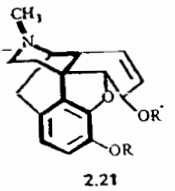
توجه کنید که ساختار در حالی که مورفین قرار دارد که داشته شده است که الزاماً طاقور صر کم انرژی تر (باید برتر) آن نیست. (صداً بدین شکل کشیده شده تا ما به عنوان فرد آموزش بیننده بتوانیم

ضعیفتر و اعتیاد  
کمتر نسبت به مورفین



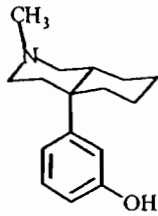
**benzomorphan** (R = CH<sub>3</sub>)  
**pentazocine HCl** (R = CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)  
 2.23

بهر ساختار و تغییر ساختار را دنبال کنیم  
سپس نصف طبقه سیکلو هگزان را قطع می کنیم  
(که در قسمت فارماکوفور مولکول نیست.)



ساختار ایجاد شده کم potent تر از مورفین  
ولی در عوض کم اعتیادآورتر است.

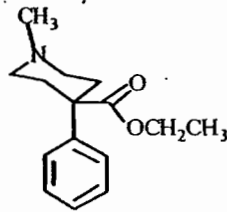
مورفین



2.24

about the same potency as morphine

potency \* 10-12% the potency of morphine  
 با مورفین برابر است.



meperidine 2.25

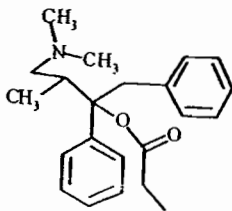
Demerol

حالا، فیلین طعمی سوزکولون آن قطع می کنیم

دارای 10-12% potency مورفین \*

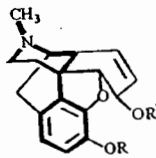
( potency با قدری آن کم تر از مورفین است و کمی کمتر آن بسیار بیشتر است )

اند طعمی پی پیریدین (Piperidine) را پاک کنیم. مولکول ناطقه ای حاصل که دکستر پروپوکسی فو (dextropropoxyphene) نام دارد نصف تا دو سوم (2/3) پوتنسی با قدری که این را دارد.



dextropropoxyphene 2.26

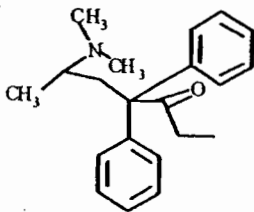
با قدرت جا خردن اعتبار آورک



2.21 مورفین

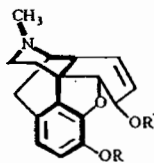
نوم: نپرسیدولر ال ایوئیدی صفتل می شود (فخاند مورفین)  
 مولکول هیدین در شکل مورفین نگاه داشته شده است.

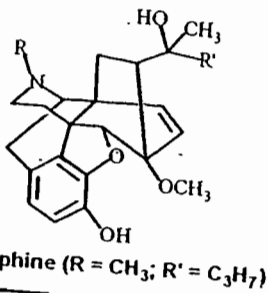
آنالوگ آسیکلیک [ناطقه ای] یا (acyclic) دیگر، صادر است. که قدرتی (potency) آن با با مورفین برابر است. اما رفته رفته و به تدریج با نیاز طاری بدن، آهسته تر دفع می شود.



methadone

انترومر (-) در درغان  
 سندرم پرهیز ایوئیدی (?)  
 (opioid abstinence) سندرم می شود.

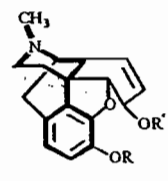




اگر هر قطع کردن، باعث کم شدن potency شود  
 نتیجه می گیریم آن قسمت از مولکول، حارما کوفور است.  
 یا این که این قطع کردن ها موجب تغییران کافورماسترونی  
 به سمت می شود که از کافورماسترون بیواکتیو دور است.  
 (away from the bioactive conformation)

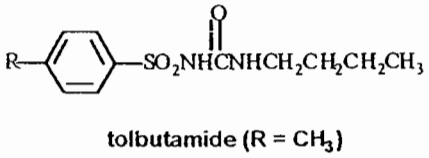
بسیار بیرون کردن حیوانات

\* قدرت (potency) آن، 2300 برای مورفین است.



Functional Group Modification

گروه آمید (carbamate) یک ماده ای است که با کربن آمونیم است. (R = NH<sub>2</sub>) که عارضه ای جانبی آنی را بیشتر نشان می دهد.



کاربامید را با NH<sub>2</sub> یا CH<sub>3</sub> به ما تولبوتامید را می دهد (R = CH<sub>3</sub>)  
 تولبوتامید، داردی آنی را بیشتر است که فعالیت آنی را بیشتر  
 ندارد.

ارتباط استواری بین ساختار مولکولی و فعالیت وجود دارد که به آن (SARs)

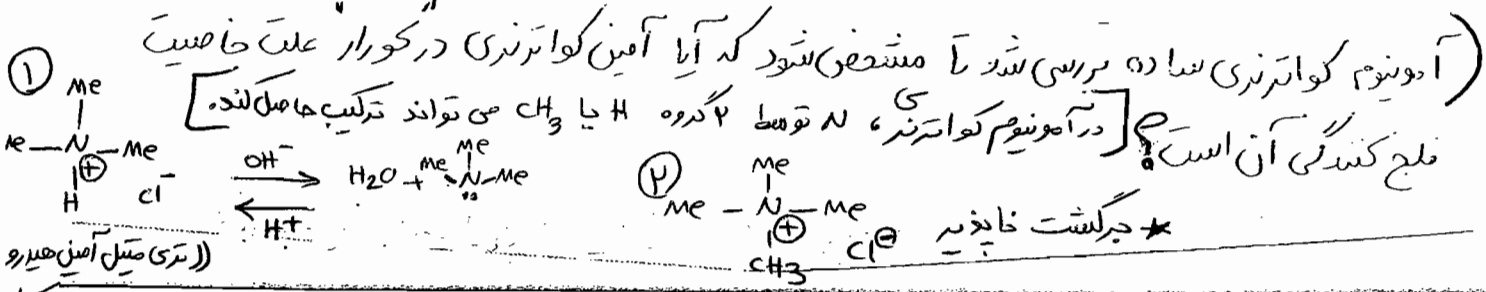
Structure - Activity Relationships

ارتباط بین ساختار و فعالیت

Q SAR ← کیفی  
 Q SAR → کمی

Cram - Brown and Fraser - 1948 در سان

بلوک کننده عصب عضلانی (neuromuscular blocking) ویژگی



نتر (نتری) متصل آمین هیدرو  
 \* جبرگشت خاچیه

انواع دارو:

نیمه: فعالیت فیزیولوژیک برگرفته از ساختار شیمیایی است.

1) Structurally specific drugs

داروهای با ساختار خاص (اثر دارد)

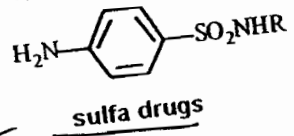
- ① در سایت های خاصی فعالیت میکنند (رئیسوزین آنتی بیوتیک) - اختصاصی محل می کنند و به جای خاصی وصل می کنند
- ② فعالیت / قدرت این دارو به تغییرات اندک در ساختار حساس است. (با تغییر اندک ساختار فعالیت / قدرت این دارو تغییر می کند)

2) Structurally nonspecific drugs

داروهای با ساختار غیر ویژه

- ① سایت فعالیت خاصی ندارند - با غلظت کم اثر می کنند
  - ② اثر در ساختار آن ها تغییر در حجم باز هم فعالیت مشابهی را شاهد خواهیم بود. یا می توان گفت ساختارهای متنوعی، فعالیت مشابه با هم دارند.
- مثال: داروهای بیهوشی یا بی حس کننده، سدادیوگ، آنتی بیوتیک

نمونه ای برای SAR



شبهه جارا آکسیمتروپروپیک اسید است و هند صلیب و ب

چارزیت ۵۰۰ جاکت های حاوی ساخت اسید فولیک



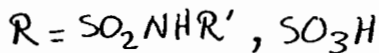
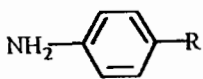
لید: سولفانیل اید (R=H)

هزاران آنالوگ از آن سنتز شده است.

از فعالیت بافتی (کلینیکال ترایال) معلوم کنند آنالوگ های مختلف 3 ویژگی را دارند:

- ① آنتی میکروبیال
- ② دیورسک (ادرار آور)
- دارا بودن گروه NH<sub>2</sub>
- دارا بودن Cl
- دارا بودن CH<sub>3</sub>

"SAR"



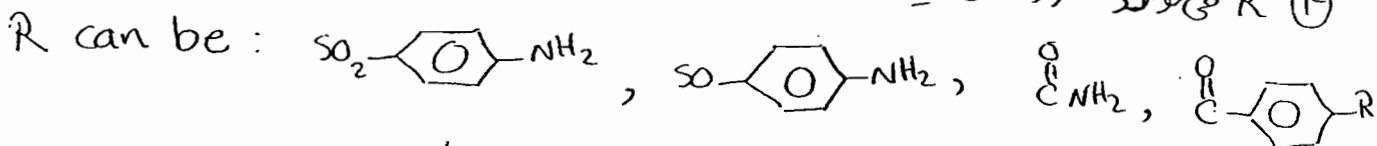
☆ ساختار کلی مواد آنتی میکروبیال:

(۱) گروه‌ها باید یا را باشند

(۲) باید NH<sub>2</sub> باشد (یا در محیط بدن موجود زنده) به NH<sub>2</sub> تبدیل نشود.

(۳) جایگزینی قطعه‌ی بنزین، یا اضافه‌ی کردن استرکلاف موجب کاهش فعالیت یا به‌طور کلی از میان بردن فعالیت می‌شود.

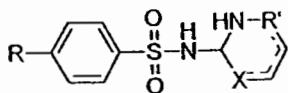
(۴) R می‌تواند گروه‌های زیر باشد ولی potency کاهش می‌یابد.



(۵) اگر R در ساختار مولکولی، R = SO<sub>2</sub>NR'<sub>2</sub> باشد مولکول غیرفعال خواهد بود.

SAR

Antidiabetic Agents



2.33

X = O, S, or N

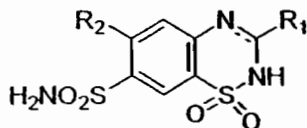
SAR در داروهای آنتی دیابتیک:

پارازیت: هر متعلق، ۵ گروه واحد خردی دوستی را با لامی برد

SAR در داروهای دیورتیک (آورل)

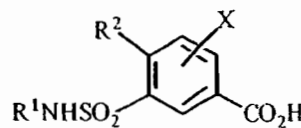
SAR

Diuretics (2 types)



2.34

hydrochlorothiazides



2.35

high ceiling type

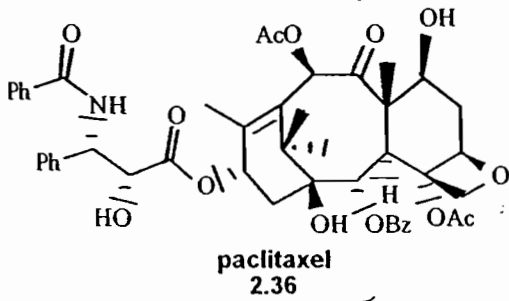
هیدروکلروتیازید  
R<sup>2</sup> گروهی الکتروفیل است.

R<sup>2</sup> is an electrophilic group

نام درس - نام استاد - صفحه ۵ شیمی دارویی ۱ - دکتر کانیو - صفحه ۵



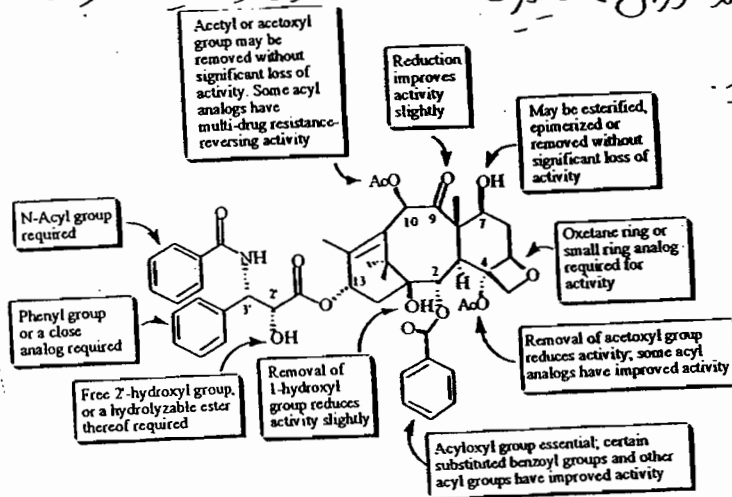
Paclitaxel (2.36, Taxol) - anticancer drug SAR برای پاکلیتاکسل (Paclitaxel)



پاکلیتاکسل  
داردی ضد سرطان است.

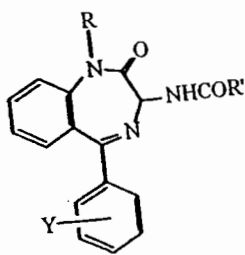
نتیجگی از SAR :

استفاده از یک طرح دقیق که در آن تغییرات ساختار مولکولی و نشان بر قدرت و فعالیت ساختار مولکولی نشان داده می شود.



ساختارهای خاص (دارای اسیل خاص) و مولکول های شبه دارو (Drug-like)

داروست های مولکولی خاص توانایی باندشدن و پیوند دادن با رسیپتورهای هدف پذیرگانه را دارا می باشد (multiple receptor targets)



2.37  
benzodiazepines

تغییرات ساختاری مناسب می تواند فعالیت مولکول را تغییر دهد.

شبهت دارویی : (خانواده های دارویی)  
 1) تنها 32 طرح کلی (داروست مولکولی) بینی از داروهای شناخته شده را تشکیل می دهند (یعنی بینی از داروهای شناخته شده در ۳۲ خانواده دارویی قرار می گیرند که در هر خانواده دارویی شباهت زیادی بینی اعضای آن خانواده دارویی وجود دارد و داروست مولکولی مشابهی دارند)

(۲) به طور میانگین هر مولکول دارویی، ۴ زنجیره جانبی (استطلاف) دارد.

(۳) آندگنده عاملی کربونیل ( $-C=O$ ) را نادریده بگیریم، 73 درصد زنجیره های جانبی در مولکول های

دارویی، به طور کلی ۲۵ زنجیره جانبی اصلی و رایج هستند که در مولکول های مختلف تکرار شده اند.

(۴) شباهت های مولکول های دارویی موجب شباهت فعالیت آن ها به هم می شود. کتاب ریسنتو فصل ۴ جدول ۳ صفحه ۱ مطالعه شود.

بسیاری از مولکول های غیر شبیه به مولکول های دارویی، در مکان های فعالیت مثبت نشان داده اند ولی این نتایج به صورت مثبت کاذب بوده است. (یعنی جواب مشاهده مثبت شده ولی در واقع جواب کاذب دیکر صحت است). این مولکول ها به تعداد زیادی از ریسپتورها متصل می شوند ولی این اتصال در سایت پیوند یا محل پیوند لیگاند طبیعی (مثلا مولکول دارویی) نبوده است. در واقع این مولکول ها هر چند به ریسپتورها متصل می شده اند ولی این اتصال در محل اتصال لیگاند های معمول نبوده است.

### « تغییر و جهود در ساختار »

- اقتراش دادن فعالیت :

اقتراش تریپتیک ایندکس یا بجزه درمانی، (معیاری جهت تعیین نسبت غلظتی از دارو که اثر آن

ناخواسته می دهد به غلظتی که اثر درمانی مورد تو ما را می دهد)

$$\text{Therapeutic Index} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

دوز کشنده دارو برای 50 حیوانات آزمایش

دوز موثر برای مشاهده حداقل اثر درمانی در 50 حیوانات حاضر در مطالعه

و ما برایمان خوشایند است که  $LD_{50}$  بیش تر و بزرگ تر و  $ED_{50}$  کوچک تر باشد. چون بجزه درمانی دارویی بزرگ تر باشد، دافندی اطمینان حاصل می شود و دارو Safe تر است.

انواع تغییر ساختار و بهبود ساختار : بهترین روش اصلاح ساختار به افزودن  $CH_3$  و  $Et$  و  $Propyl$  و ...

هولوگاسیون : توسعه دادن ترکیب با افزایش یک یا چندین مثلاً افزایش  $CH_2$

• اثر زنجیره کربنی و طول زنجیره کربنی بر قدرت یا potency دارو :

توضیح : ما کو کینتیک : افزایش طول زنجیره کربنی ، لیبوفیل بودن مولکول را افزایش می دهد و توانایی گذر از غشای هارا زیاد می کند . اما اگر این طول زنجیره کربنی از حدی بیشتر نشود و لیبوفیل بودن مولکول خیلی زیاد نشود ، مولکول در غشا باقی می ماند و عبور نمی کند . پس حالا potency کاهش می یابد

توضیح : ما کو دینامیکی : پالک هیدروفوب ، با افزایش طول زنجیره صوفی افزایش پیوند می شود اما اگر طول زنجیره از حدی بزرگ تر نشود در داخل پالک هیدروفوب قرار نمی گیرد . (فرض کنید رستبو شکل یک پالک است که باید زنجیره جانبی در آن جای بگیرد . این پالک هیدروفوب است . لذا با افزایش طول زنجیره کربنی در دارو ، افزایش پیوند های واندر والس بین دارو و رستبور را فراهم می کند و این افزایش رستبوزدهنده صوفی قرار گرفتن مولکول در رستبور می شود .

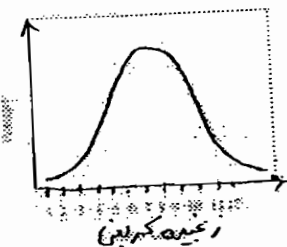
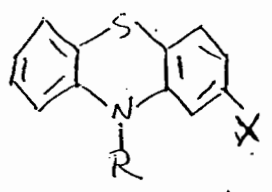


Table 2.1. Effect of Chain Length on Potency. Antibacterial activity of 4-n-alkylsorbic acids and spasmolytic activity of mandlate esters.

R	Phenol coefficient	% spasmolytic activity
unsubstit	—	0.1
ethyl	—	0.7
n-propyl	5	2.4
n-butyl	22	9.8
n-pentyl	31	28
n-hexyl	51	35
n-heptyl	30	51
n-octyl	0	150
n-nonyl	0	190
n-decyl	0	17
n-undecyl	0	22
n-dodecyl	—	0.9
n-tridecyl	15.2	6.1
n-tetradecyl	21.8	28
n-pentadecyl	22	—

- مشاهده دار شدن ← افزایش آبدوستی
- کاهش نفوذ به غشا ← کاهش اثر
- منقل ← ضد میکروبی وجود دار
- ضربه قندی ← سنجیدن اثر ضد میکروبی نسبت به قند

افزایش مشاهده ها و افزایش ساختار معمولاً موجب کاهش potency و یا تغییر در ساختار می شود .



افزارانشی تعداد زیادی هست که می تواند موثری تغییرات فارماکولوژیک بشود  
 ① پرومتازین (promethazine)  $R = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NMe}_2$

10-Aminoalkylphenothiazines (X=H)

\* آنی اسپانسم و آنی هیسامین

که اثرات آنی هیسامین آن غالب است.

پرومتازین (promazine) را فراهم داشت که دراز  
 (۲)  $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$  باشد

به طور قابل توجهی، فولن آنی اسپانسم و آنی هیسامین کاهش و فولن سداتیو و آرام بخشی

افزایش یافته است.

تری میپازین (trimepazine) فراهم داشت که اثرات  
 (۳)  $R = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NMe}$  باشد

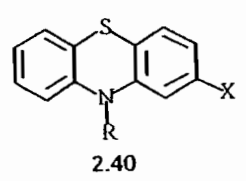
آرام بخشی آن کم و اثرات anti pruritic (anti-itch) یا همان ضد خارش آن بالاتر است

توجه: هر کدام از اینها به رسپیور متفاوتی متصل می شود.

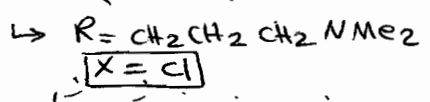
تبدیل شادری طقه :

تبدیل استقلاب آلکلیل به آنالوگ قطوی، که موجب تاثیر بر potency می شود.

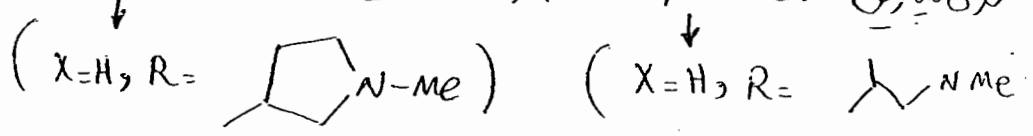
هر دو اینها اثرات آرام بخشی برابر دارند.



2.40 Chlorpromazine (antipsychotic) ← ضد جنون



تری میپازین (Trimepazine) و متدیلازین (Methdilazine) اثرات ضد خارش مشابهی دارند



✓ تبدیل شده، ولقوی می‌تواند تا شیران فارماکو کینتیک داشته باشد مانند افزایش لیپوفیل بودن  
 مولکول یا کاهش متابولیسم.

## Bioisosteric

اگر دو یا استتلاف با شباهت فیزیکی یا شیمیایی که خواص بیولوژیک مشابهی را تولید می‌کند  
 که می‌تواند موجب کم شدن خواص سمی (toxicity) شود یا فعالیت لید (lead) را بهبود  
 بخشد و یا می‌تواند فولن فارماکو کینتیک لید را تغییر دهد.

بیان

صد سال ره مستورد معانه بگری  
 عمرت به هر رفته اگر دست بگری

بیشتر از سایر فرایان توان این بود  
 عمر دست که داری به همان دست بگری

