اکسیر ۹۲

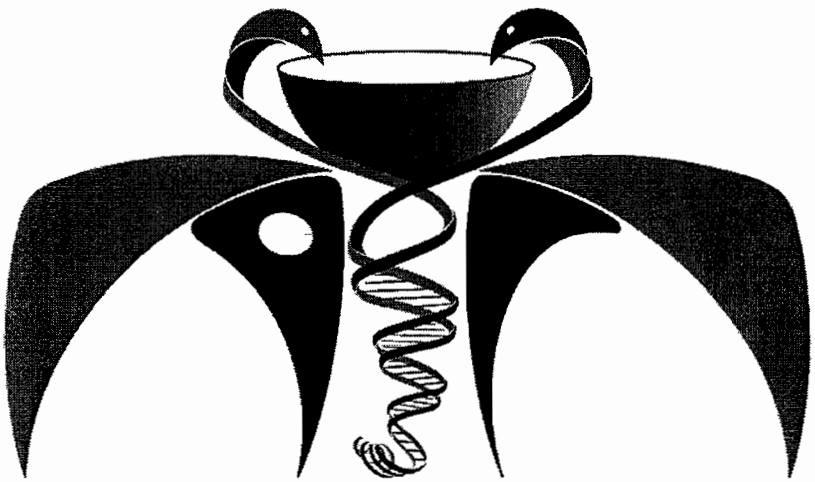
فهرست

شیمی دارویی ۱

دکتر امانلو

جلسه ۵

نیلوفر کریمی



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

Exir92.ir
tums.ac.ir

بسم الله الرحمن الرحیم داروسی ۱ جلسه ۵ - دکتر امانلو

* ترکیبات دارویی که وارد بازار میشوند مسلماً همان ترکیب اولیه نیستند :

* بیشترین مشکل در تجویز و مصرف داروها ← فراهمی زیستی bioavailability

* ٪۷۵ ترکیبات دارویی ، دلیل حذفشان همین فراهمی زیستی* بوده و ٪۲۵ می مانند که بطور میانگین ، ٪۱۰ وارد Clinic و تحت آزمایش قرار گرفته و با موفقیت وارد بازار میشوند.

* مشکل فراهمی زیستی مثل : جذب ، دفع ، متابولیسم ، توزیع

اسلایداستاد : low water solubility can be an important limiting factor for oral bioavailability

* مشکل حلالیت یکی دیگه از مشکلات *

* همانطور که قبلاً خواندیم ، دارو برای جذب شدن باید به فرم محلول باشد.

* همینطور نباید بیش از حد هم در آب حل شود ← so ← نیاز به Balance :

: Highly lipophilic compounds are easily metabolized or bind to plasma proteins.

: low lipophilicity leads to poor absorbtion

هدف ← آنقدر محلول در آب که خود را به غشا برساند و مرحله بعد ← آنقدر چربی دوست باشد که راحت از غشا عبور کند.

* آیا داریم همه کم محلول در آب همه کم محلول در چربی ؟ بله . جناب آسیکلوویر :

که حلالیت ذاتی کمی دارد - نه در آب نه در چربی حل می شود

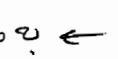
* حال چطور این آب دوستی و چربی دوستی را کنترل کنیم ؟ با افزودن گروه های عاملی مختلف

اگر آب دوستی کم ← ۲ تا OH بیافزاییم و اگر زیاده ۲ تا OH را بردارم

یا مثلاً افزودن COOH و متی آب دوستی کم است .

یا افزودن CH_3 یا OCH_3 و متی چربی دوستی کم است یا OH ها را بپوشانیم.

** اولین بار آقای Hammett اثر این گروه های عاملی را بررسی و یک پیشگویی را گفت !

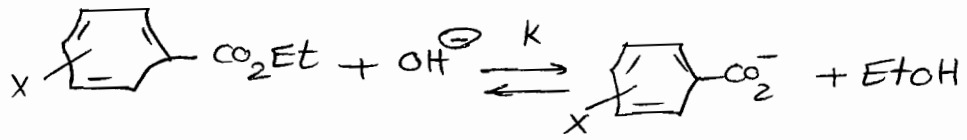
بررسی مکرر اسید بنزوئیک (اسیدی ضعیف ) ← به منظور اندازه گیری pK_a آن و بررسی اثر گروه های e کشنده و e دهنده روی pK_a آن (مثلاً NO_2 و CF_3 بعنوان e کشنده و CH_3 و Et بعنوان e دهنده ها) - بعد قصد داشت این اسید را هیدرولیز کند و مقدار اسیدی و قلیایی بودنش را محاسبه کند.

* هیدرولیز اسید بنزوئیک در آب به کندی است و طی این فرایند به یون بنزوات تبدیل می شود

نکته: هرچه گروه e کشنده به ترکیب ما که قصد هیدرولیز کردن آن را داریم وصل شوند، سرعت تجزیه را بیشتر طی کنند.

نکته ← گروه ها اثر تجمعی دارند. اگر یک گروه e کشنده باشد، A مقدار و اگر ۲ تا باشد، ۲A مقدار به سرعت می افزایند.

کار دیگری که انجام داد، هیدرولیز اتیل بنزوات در محیط قلیایی و بررسی آن بود:

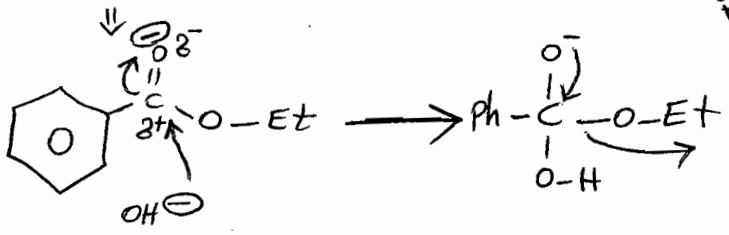


- که اینجا نیز بهمین صورت است که اگر X e کشنده باشد، سرعت تجزیه افزایش می یابد.

استاد: چندتا مکانیسم هیدرولیز رو بلدن؟ ما: !!!!

استاد: بلد نیستین بگم؟ ما: ∴

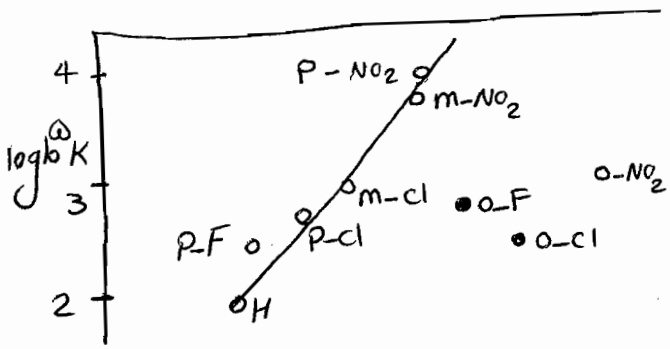
مکانیسم هیدرولیز اتیل بنزوات



*** بخاطر جزئی بار منفی O، C باند دوگانه جزئی بار + می گیرد. حال OH^- حمله می کند ← بعد جابجایی O بار منفی قرار می گیرد ← طرف دوم ← بار O دوباره به سمت داخل می آید تا دوباره باند دوگانه را تشکیل دهد ← حال یا اتیل میره بیرون یا آب ولی آب ترک کننده خوبی نیست پس اتیل می رود بیرون ← هیدرولیز

** دلیل اثر e کشندگی روی حلقه در تسریع هیدرولیز چیه؟ وقتی e کشنده ما از حلقه e می کشه، حلقه برای جبران از اولین C بعدی e را می گیرد، C ما + تر میشود، درنتیجه هیدرولیز را سرعت می بخشد.

این شکل درمورد تجزیه اسیدهای بنزوئیک یا مشتقات استرهای بنزوات و اثر گروه های مختلف است:



H در پایین ترین حد e کشندگی ← بعد به ترتیب فلوئور در ناحیه جایی، کلر ناحیه جایی، کلر متا، خواهی اورتو زیاد قوی نیستند، بعد نیتروها که ضمن e کشندگی قویتری دارند و همانطور که دیده می شود، ناحیه جایی از متا قویتر است

ثابت Hammet ← σ سیگما

pK_a وقتی می‌خواهیم ترکیبی را بررسی کنیم، فرمول زیر را مدنظر قرار می‌دهیم:

$$\log \frac{K}{K_0} = \rho \times \log \frac{K}{K_0} \xrightarrow{\log \frac{K}{K_0} = \sigma} \log \frac{K}{K_0} = \rho\sigma$$

(ρ: slope of line ← شیب نمودار صفحه قبل)

که برای هر ترکیبی σ مخصوص به آن را داریم

- برای بنزوئیک اسید طبق تجربه، همارله دارای جواب 1 شد.

یکی از بچه‌ها ← قانون Hammett رو متوجه نشدم. استاد: بازگردان املایی‌ها نحوی جدیدن

- اسید بنزوئیک با ثابت 6.2×10^{-5} هیدرولیز می‌شود حال اگر گروهی در ناحیه متا بیافته‌ایم، ثابت تجزیه به ۳۲ میرسد (حدود ۵ برابر) ← e کشنده

اگر همین گروه را در ناحیه پارا قرار دهیم، عدد به ۳۷ می‌رسد (حدود ۶ برابر)

اما اگر جای NO_2 یک Et بگذاریم، CH_3CH_2 ← ثابت تجزیه از ۶ به ۴ می‌رسد ←

- حال اگر متیل استیک اسید را در نظر بگیریم ← CH_2COOH ← در حالت عادی ثابت تجزیه ۵٫۲ است، فقط یک CH_2 به قبل COOH اضافه کردیم، یعنی CH_3 تأثیر حلقه را روی COOH کاهش داده

حالا یک NO_2 در ناحیه متا می‌گذاریم، اینجا ۵٫۲ را به ۱۰ می‌رساند (در مورد قبلی به ۳۲ میرساند!)

پس یعنی متیلن اثر e کشندگی را روی COOH کاهش داده

اما روند افزایشی همچنان هست ← در ناحیه پارا اگر NO_2 بذاریم ← ۵٫۲ را به ۱۴ می‌رساند.

همانطور که قبلاً گفتیم، از معادله $\log \frac{K}{K_0} = \rho\sigma$ برای بررسی اثر گروه‌ها عاملی استفاده می‌کنیم

! یادتان نرود که σ ها جمع پذیرند.

σ چیست؟؟ ضرری است که به ما می‌گوید، اگر جای H گروهی دیگر مثل NO_2 بگذاریم، چقدر اثر مثبت و چقدر اثر منفی در میزان تجزیه دارد.

گروه‌ها (e کشنده)	σ_m	σ_p
H	۰.۰	۰.۰
NO_2	۰/۷۱	۰/۷۸
Cl	۰/۳۷	۰/۲۳
OCH_3	۰/۱۲	-۰/۲۷
CH_3		-۰/۱۳

* چرا NO_2 میره سمت پارا ثابت افزایش ولی Cl برعکسه؟؟

چون Cl به جا بدلیل رزونانس e می‌دهد

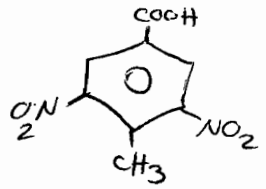
و به جا e می‌گیرد نه

! OCH_3 در حالت m، e کشنده ولی در P دهنده e است

m = متا

P = پارا

مثال ⇐ بررسی ترکیب



و اندازه گیری pKa ؟؟

pK_a اسید بنزوئیک = ۴٫۲
↑ ρ = ۱
pK_a اسید بنزوئیک = ρ

داریم

ابتدا فرمول

$pK_a = pK_a^\circ - \rho \times \sigma$

$\log \frac{K}{K_\circ} = \rho \times \sigma$

حال ← ۲ تا NO_2 در متا داریم ← ۲ × ۰٫۷۱

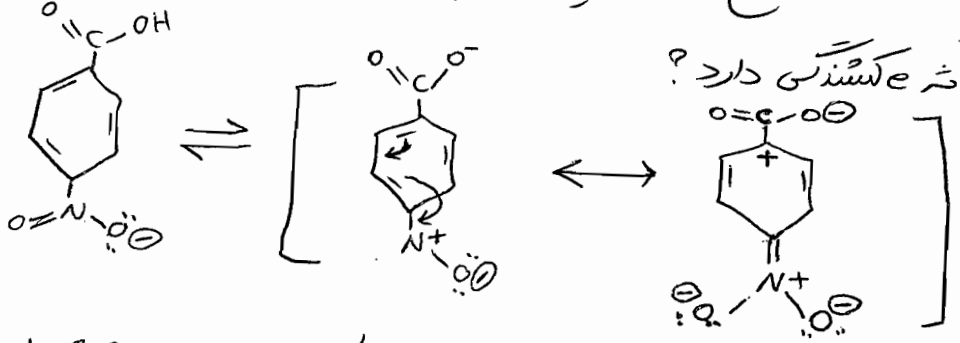
۱ تا CH_3 در پارا داریم ← ۰٫۱۳ −

۲ × ۰٫۷۱ − ۰٫۱۳ = ۱٫۲۹

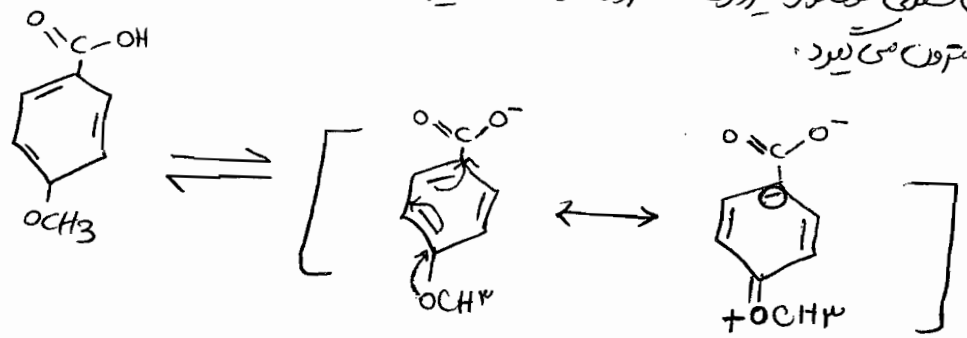
۴٫۲ − ۱٫۲۹ = ۲٫۹۱ ← pKa این ترکیب

* چاز ایت ! داروی می تواند در pH اداری تشخیص شود که طبیعی تر باشد .

سؤال امتحانی : چرا NO_2 اثر e کشندگی دارد ؟



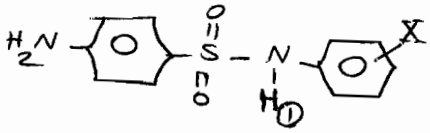
— در NO_2 ، گروه های اکسیژن به علت الکترون کشندگی قوی تر از نیتروژن ، الکترون را از سمت نیتروژن می کشند، در نتیجه نیتروژن دچار بار + می شود و از حلقه به صورت رزونانس الکترون می گیرد .



در مورد OCH_3 چطور ؟

O به حلقه e می دهد و خاصیتی ژیدکربونیل قرار می گیرد ← شدت بار مثبتی روی کربونیل کاهش ، دیرتر تمایل به تجزیه دارد .

سولفامیدها ← ترکیبات ضدصرع



۲ خصوصیت باید داشته باشند :

۱) هیدروژن شماره ① بتواند هنگام عبور از غشاها زیستی بماند ولی در هنگام جدا شدن در آب $N^\ominus$ شود .

N آن را آزاد کند و $N^\ominus$ شود .

۲) اثر گروه X روی حلالیت ← در هنگام عبور از غشا به صورت غیر یونیزه و در هنگام حلالیت در آب به فرم یونیزه در آیند

تفسیر کنید : $\log \frac{1}{C} = 1.056 - 1.28$ ←

** هرچه داروی IC_{50} پایینتر قوی‌تره — پس اگر می‌خواهیم داروی خوبی داشته باشیم، باید σ یک سری خصوصیت داشته باشد. اینجا ضریب سیگما + است یعنی تأثیرش + بوده (روی e کشندگی) — حال حقیقتاً مثبته؟ 1.05 یعنی یک ذره مثبت، اگر زیاد تر مثبت بود، مقدار زیاد e کشندگی اعمال می‌شد ← یونیزه می‌شد و از غشا نمی‌تواست عبور کند

بعد Hammett دانشمندان دیگر راهشون را ادامه دادند، مشکلی هم بود، اینکه این ترکیبات فقط خصوصیات فیزیکوشیمیایی مثل تجزیه، هیدرولیز، ... را پیش بینی می‌کردند.

دانشمندی دیگر ⇐ Hansch ← می‌برد که وقتی با موجود زنده مثل گیاه (برعکس Hammett که فقط فیزیکوشیمیایی را بررسی می‌کرد) سروکار داریم با غشاهای زیستی که چربی دوست اند، وارد عمل می‌شوند. بر اساس این گفت: علت اینکه جواب کار را نمی‌بینیم این است که مولفه مواد مؤثره ما، وابسته به اخلال در آب و چربی اند

σ ← اگر فرایند ما مربوط به هیدرولیز باشد ← میدیم سراغ MR Hammett و اگر مربوط به جذب باشد ← میدیم سراغ MR Hansch

** بعد رفتن و چربی دوستی را بررسی کردند و نمودار را بر حسب آن رسم کردند بدون اینکه e کشندگی / دهندگی را بررسی کنند. معادله‌ای بدست آمد:

$$\log \frac{1}{C} = \alpha \log P + b$$

- گفت میزان فعالیت به میزان اخلال در چربی بستگی دارد.
- در Hammett توصیف گر e کشندگی ← σ بود

اما اینجا توصیف گر چربی دوستی داریم و با π نشانش می‌دهیم.

- π چطور محاسبه می‌شود؟؟ میزان چربی دوستی ترکیب H دار به ترکیب استخلاف دار

$$\pi = \log \frac{P_X}{P_H}$$

(P_X: میزان چربی دوستی (هضوب) X، P_H: میزان چربی دوستی (هضوب) H)

- π هم مثل سیگما قابلیت جمع پذیری دارد

* صحبت‌ها گذشت و دیدند نمی‌شود با یک معادله همه چیز را توصیف کرد؟

فرمولی جامع کشف کردند ⇐

$$\log \frac{1}{C} = \underbrace{K_1 \pi}_{\text{چربی دوستی}} + \underbrace{K_2 \sigma}_{\text{e کشندگی}} + \underbrace{K_3}_{\text{پارامترهای دیگر}}$$

به این پارامترها توصیف گر گوییم

۴

تفسیر کنید : $\log \frac{1}{C} = 0.93(\pm 0.17)\log P + 0.09(\pm 0.23)$

* هرچه عدد از ۱ کوچکتر ← خطا کمتر است (در معادله $\log \frac{1}{C} = 1.056 - 1.28$ ، خطا ۱.۲۸ بود) و بهتر است .

* حال اینجا چه گفتیم؟ چربی دوست بذاریم یا آب دوست ؟

* علامت ۰.۹۳ + است ← چربی دوست می‌خواهیم

به ازای ۱ واحد چربی دوستی ۰.۹۳ پیشرفت داریم . ($\log P$)

C ⇓ غلظت مهارکنندگی

تفسیر کنید : گروه چربی دوست یا آب دوست ؟

$\log \frac{1}{C} = 0.57(\pm 0.14)\log P - 0.02(\pm 0.09)$

* به ازای هر واحد چربی دوست ، ۰.۵۷ اضافه اثر داریم

یعنی حدود ۵۷٪ اثر چربی دوستی اعمال می‌شود

دانشمندی دیگر آمد به اسم Steric که ثابت را معرفی کرد. گفت برخی‌ها ها ، اندازه استخلاف تأثیر گذار است . در واقع اثر فضایی گروه‌ها بررسی می‌شود

* مثلاً اگر پارا کسیلی های CH_3 ، H بگذاریم ← اندازه‌ها برابرند و به e کشندگی گفته می‌گفتیم و هیدروژن توسعه می‌یابد . سپس می‌شود گاهی از ساختار و اندازه چشم پوشی کرد

** درواقع این دانشمندان می‌گویند علاوه بر e کشندگی ← بزرگ بودن هم ملاک است !

MR = فاکتور فضایی ⇐ $MR = \frac{n^2-1}{n^2+2} \times \frac{MW}{d}$

n : ضریب شکست نور

d : دانسیته

! دانسیته برای ما حجم است

اگر d افزایش یابد ← MR کاهش می‌یابد.

استاد : مثال های من طبیعی و خوب اند ؛؛

! قسمت بیرونی غشاها سلولی سطح دها (O) ، بار منفی دارد

* ورود هر ذره‌ای ← اختلال ← رسیدن به غشا ← تغییر فاز به عبور

چگونگی اندازه گیری $\log P$ ⇐ برداشتن یک دکانتور ← ایجاد یک فاز آبی و یک فاز روغنی در آن ← ریختن ماده و تکان دادن ← اگر به اندازه در ۲ فاز ← مساوی ۵۰٪ و اگر روغنی بیشتر بود مثلاً ۹/۱ خواهد بود (P چی بود ؟ نه ⇐ lipophilicity - partition coefficient)

$P = \frac{[compound]_{1\text{-octanol}}}{[compound]_{water}}$ (فاز چربی)

* ۱-اوکتانول الکلی است ولی الکلی با C زیاد ، پس فاز چربی به حساب می‌آید

ترکیبات آبدوست حاوی تعداد زیادی OH و NH و ... در آب باقی می‌مانند ← انحلال در آب مانع از جذب است.

logP محدوده‌ای بزرگ دارد.

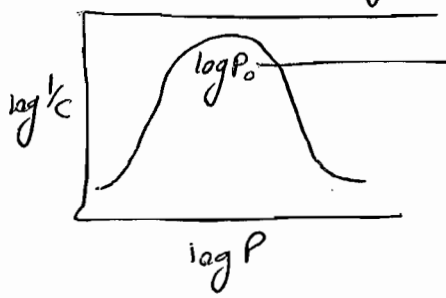
logP استیعم داریم که از اون حدیه یاد خاصیتی ندارد.

اسلاید: For a compound more soluble in H_2O than in 1-octanol

$\Rightarrow P < 1$; $\log P \rightarrow -$

For a compound more soluble in 1-octanol than in H_2O

$\Rightarrow P > 1$; $\log P \rightarrow +$



→ optimum partition coefficient for biological activity

* $\log P_0$ should be ≥ 2 to penentrate the CNS

* در بیمارستان لقمان

مریض خودکشی نرم

فرض ترامادول خورده (حاوی N^+) ← تریاک خورده و ... می‌خواهیم معده را شستشو دهیم

چه چیزی بشوریم؟

* ابتدا باید ترکیب را بررسی و ببینیم چه دارد؟ [N دار یا COOH دار]

! اگر N دار بخورد ← معده را با اسید بشوریم ← چرا؟ چون N به N^+ تبدیل و محلول در آب می‌شود و جذب را خنثی می‌دهد

! اگر COOH دار بخورد ← معده را با اسید اگر بشوریم ← چربی دوست بالا فاصله جذب میشه!

پس باید با جوشاندن شیر (قلیا) می‌شوریم. (مثل آسپرین که حاوی COOH است)