

شیمی دارویی: علمی است که در ارتباط با طراحی، سنتز، توسعه و تکمیل داروها و به عبارت دیگر شیمی دارویی رشته ای است که اصول شیمی و فارماکولوژی را بکار می گیرد و دانشی را می آفریند که مواد دارویی و داروها حاصل می شوند. کار یک متخصص شیمی دارویی طراحی داروها و مولکول های دارویی جدید و البته بهینه سازی ساختار دارو برای رسیدن به دارویی با potency و پایداری بیش تر.

◆ تاریخچه علم شیمی دارویی و کشف داروها:

در ابتدا که هیچ دارویی وجود نداشت مردم مجبور بودند برای درمان بیماری های خود اجزای گیاه را بصورت جوشانده درآورند و از آن استفاده کنند. ریشه، ساقه، برگ و سایر اجزای گیاه را جمع آوری کرده و می جوشاندند و در درمان بیماری خود استفاده می کردند. بعدها یک قدم جلوتر آمدند و از گیاهان عصاره گیری کردند و از این عصاره برای درمان بیماری ها استفاده کردند. یعنی عصاره ی تهیه شده مخلوطی از ترکیبات دارویی گیاهان بود.

اما در اوایل قرن 19 که علم شیمی پیشرفت بیش تری کرده بود، ترکیبات موثره ی گیاه را استخراج کردند. به عنوان مثال در سال 1806 مورفین را از گیاه خشخاش استخراج کردند.

تبلیغی است از شربت Ayer's cherry pectoral که حاوی هروئین و مورفین است.

History of Medicinal Chemistry & Drug Discovery

- Folk medicine - natural product remedies
- Early 19th century - extraction of compounds from plants (morphine, cocaine).



Ayer's Cherry Pectoral

Depending on which list of contents you reference, this cure for colds, coughs and "all diseases of the throat and lungs" contained either morphine or heroin.



در آن زمان شربت مورفین را در سرماخوردگی، سرفه و بیماری های ریوی استفاده می کردند چون اطلاعی نداشتند که مورفین اثرات اعتیاد آوری دارد و سمی است. اما امروزه مورفین حتی در داروهای معمول هم وجود ندارد و دارویی بیمارستانی است.

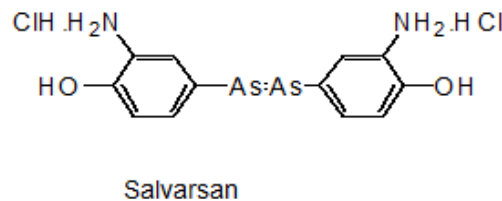
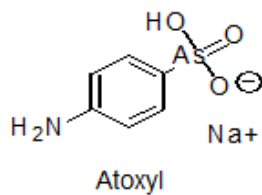
در سال 1860 کوکائین را از گیاه کوکا استخراج کردند. قطره ی کوکائین در درمان دندان درد استفاده می شد. کوکائین ماده ای توهم زا است و از مواد ممنوعه می باشد. پس ترکیبات گیاهی و عصاره های گیاهان نیز ترکیبات بی خطری نبودند و سمی بودند. به همین دلیل دانشمندان بیش تر به سنتز روی آوردند.

در حال حاضر در بازار داروهای ضد درد فراوان وجود دارد. اما در گذشته که هیچ گونه داروی ضد دردی وجود نداشت دریافتند که جویدن پوست درخت بید باعث کاهش درد فرد می شود.

بعدها متوجه شدند که جزء موثره پوست درخت بید ماده ای به نام سالیسیلین است. این ماده را استخراج کردند و با یک سری سنتز موفق به سنتز آسپرین شدند.

اواخر قرن 19 ترکیبات گیاهی کم تری استفاده شد و دانشمندان به ترکیبات سنتزی روی آوردند. علت آن هم ارتباط ترکیبات سنتزی با پیشرفت علم شیمی است.

در گذشته تصور می کردند مواد آلی به هیچ وجه قابل سنتز نیستند (تصور این بود که تنها مواد معدنی قابل سنتزند) به تدریج با پیشرفت علم شیمی توانستند مواد سنتزی را به عنوان دارو استفاده کنند.

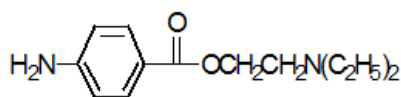


اولین طراحی هدفمند دارو در سال 1909 توسط فردی به نام پائول ارلیخ انجام شد.

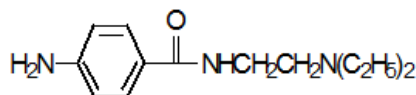
داروی Atoxyl (که یک مشتق آرسنیکی است) در درمان بیماری سفلیس استفاده می شد. ولی ترکیب سمیت زیادی برای بیمار داشت، ضمن اینکه potency قابل قبولی نداشت. به همین دلیل ارلیخ از روی این دارو 600 ترکیب طراحی کرد و این ترکیبات را تست کرد. تنها ترکیبی که potency قابل قبول و عوارض جانبی کمی داشت ترکیب salvarsan بود. در برخی کتب پائول ارلیخ به دلیل این کار خود پدر علم شیمی دارویی معرفی شده است.

در آن زمان اطلاعات زیادی درباره بدن وجود نداشت. در سال 1905 آقای جان لانگلی تئوری receptive substances را مطرح کرد و چنین بیان کرد که در بدن ما گیرنده های مختلفی وجود دارد و لیگندهایی می توانند به این گیرنده ها متصل شوند و باعث تحریک یا بلوک این گیرنده ها شوند و یک پاسخ بیولوژیکی ایجاد کنند. در اواسط و اواخر قرن 20 اطلاعات دانشمندان درباره ی بیماری ها، ساختارهای بیولوژیک، جذب، متابولیسم داروها و ... بیش تر شد؛ بنابراین توانستند داروهای مختلفی را طراحی کنند. در واقع متخصصین شیمی دارویی با این علوم (شیمی- فارماکولوژی- بیولوژی) که بدست آوردند توانستند فعالیت و پایداری داروها را بهبود بخشند.

بعنوان مثال در شکل زیر ساختار پروکائین نشان داده شده است. پروکائین یک ترکیب بی حسی موضعی است. یک استر می باشد، استرها بعلت هیدرولیز سریع، طول اثر کمی دارند.



Procaine



Procainamide

متخصصین شیمی دارویی برای افزایش طول اثر، باند استری را با باند آمینی جایگزین کردند و داروی پروکائین آمید سنتز شد که علاوه بر اثر بی حسی موضعی، اثرات ضد آریتمی نیز دارد. به همین علت این دارو الگویی برای طراحی داروهای ضد آریتمی شد.

◆ داروها

داروها بطور کلی به 2 دسته تقسیم بندی می شوند:

1. داروهای غیر ویژه

2. داروهای ویژه

♦ **داروهای غیر ویژه:** داروهایی هستند که با ساختارهای شیمیایی متفاوت، اثر مشترک ایجاد می کنند. در واقع داروهای ویژه بیش تر به خصوصیات فیزیکی شیمیایی آن ها مثل حلالیت، ضریب توزیع و فشار بخار بستگی دارد. حضور یا عدم حضور

گروه عاملی خاص در این داروها معمول نیست.

در گذشته اتر و کلروفرم بعنوان داروی بیهوشی استفاده می شد در حالی که این دو ماده از نظر ساختاری هیچ شباهتی بهم ندارند (هیچ گروه عاملی مشترکی ندارند) ولی هر دو اثر بیهوش کنندگی دارند که به خصوصیات فیزیکی شیمیایی آن ها بستگی دارد. مثل لیپوفیلیسیته، ضریب توزیع. از جمله داروهای غیر ویژه عبارتند از بیهوش کننده های عمومی، خواب آورها، برخی ترکیبات ضد عفونی کننده و حشره کش ها.

♦ **داروهای ویژه:** دارو هایی هستند که دارای گیرنده می باشند و اثر آن ها به حضور یا عدم حضور یک گروه عاملی خاص بستگی دارد. در واقع اثر به شکل و نیروی بین مولکولی بستگی دارد. خصوصیات بیولوژیک این داروها ارتباط چندانی به خصوصیات فیزیکی شیمیایی آن ها ندارد و تغییر کوچک در ساختار این ترکیبات باعث تغییر فعالیت آن ها می شود. فعالیت این داروها با تداخل دارو با گیرنده مرتبط است. پس این داروها برای اثر بر روی یک گیرنده ی خاص می بایست گروه عاملی خاصی داشته باشند.

✓ افینیتی: تمایل یا قابلیت اتصال دارو به گیرنده

✓ Efficacy: توانایی پاسخ بیولوژیک

با برهم کنش دارو و گیرنده، یک سری پیوند بین دارو و گیرنده ایجاد می شود و به همین علت دارو به گیرنده افینیتی دارد، چه آگونیست باشد، چه آنتاگونیست.

تفاوت آگونیست و آنتاگونیست: تفاوت در کارآیی (توانایی پاسخ بیولوژیک)

اگر efficacy یک آگونیست کامل 100 باشد، efficacy یک آنتاگونیست کامل صفر است.

آگونیست و آنتاگونیست اگرچه اعمال تقریباً عکس هم دارند ولی از لحاظ ساختاری گروه های عاملی مشابه دارند، چون هر دو به گیرنده ی واحد افینیتی دارند.

فاکتورهای موثر در اتصال دارو به گیرنده:

♦ سایز مناسب

♦ باید گروه های عاملی خاصی داشته باشد تا بتواند با گیرنده وارد برهم کنش شود. در واقع باید خصوصیات فیزیکی و الکتروشیمی خاصی داشته باشد تا بتواند با گیرنده پیوند برقرار کند.

♦ جهت گیری فضایی مناسب گروه های عاملی: اگر ترکیب مورد نظر گروه های عاملی مناسب داشته باشد اما این گروه ها جهت گیری مناسب نداشته باشند، نمی تواند بخوبی وارد برهم کنش با گیرنده شود. بنابراین استرئوشیمی هم اهمیت زیادی دارد.

افینیتی دارو به چه عواملی بستگی دارد؟

نوع گروه های عاملی: یعنی پیوندهایی که بین دارو و گیرنده ایجاد می شود افینیتی ترکیب را تغییر می دهد. با قوی تر شدن پیوند افینیتی ترکیب به گیرنده بیش تر می شود. بنابراین نوع و تعداد پیوندهای شیمیایی از عوامل موثر هستند. با افزایش تعداد پیوندهای شیمیایی بین دارو و گیرنده میزان binding افزایش می یابد. بطور کلی تعداد پیوند و قدرت آن در افینیتی دارو و گیرنده موثر است.

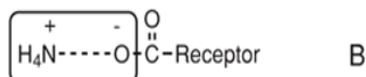
پیوندهای شیمیایی بین دارو و گیرنده:

1. پیوند کووالانسی: قوی ترین پیوند.
این پیوند برگشت ناپذیر است. از یک جهت مناسب است چون باعث افزایش طول اثر دارو می شود. از جهت دیگر نامناسب است چون گیرنده ای که با پیوند کووالانسی به دارو متصل می شود فعالیت خود را از دست می دهد و برای بازیابی مجدد فعالیت گیرنده نیاز به سنتز مجدد آن می باشد. یعنی باعث تخریب رسپتور می شود.
مثل داروهای ضد سرطان و گازهای جنگی که با رسپتورهای بدن پیوند کووالانسی برقرار می کنند.
2. پیوند یونی: بین دو گروه با بار مخالف.
مثلا اگر ترکیب دارویی ما آمین باشد در pH فیزیولوژیک بدن به NH_3^+ تبدیل می شود و در صورتی که رسپتور ما یک گروه اسیدی داشته باشد و در pH بدن به آنیون تبدیل می شود و پیوند یونی میان ترکیب دارویی و رسپتور برقرار می شود.
3. پیوند هیدروژنی: میان زوج الکترون یک هترواتم و یک هیدروژن
4. پیوند هیدروفوب: میان گروه های هیدروفوبیک

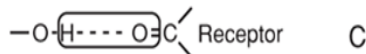
• Covalent Bond



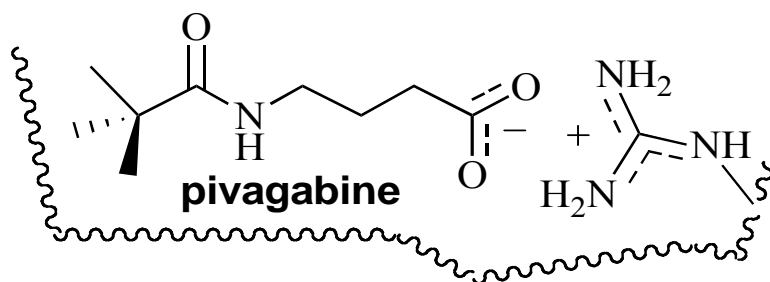
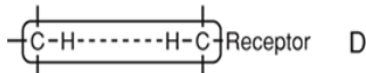
• Ionic Bond



• Hydrogen Bond



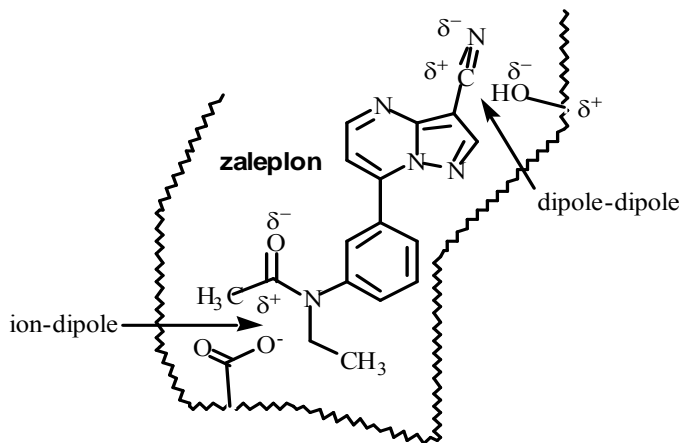
• Hydrophobic Interactions



در شکل نشان داده شده داروی ضدافسردگی که دارای یک گروه اسیدی است و رسپتور از آنجا که پروتئینی است و از واحدهای آمینواسیدی تشکیل شده حاوی آرژنین است که در محیط بدن مثبت می شود و می تواند با گروه اسیدی ترکیب ما پیوند یونی برقرار کند.

گروه های بازی موجود در هیستیدین، لیزین و آرژنین بعنوان یک site کاتیونی عمل می کند و اسیدهای آمینه ی اسپارتیک اسید و گلوتامیک اسید در بدن یونیزه می شوند و یک site آنیونی هستند.

داروی اسیدی در بدن یونیزه شده و آنیون تشکیل می دهد. گیرنده نیز دارای توالی اسیدآمینه ای است که Arg آن می تواند به فرم کاتیونی درآید. قسمت آنیونی گیرنده با بخش کاتیونی آرژنین گیرنده پیوند یونی برقرار می کند. برعکس این حالت هم ممکن است. در صورتی که در ساختار گیرنده گلوتامیک اسید وجود داشته باشد یک site آنیونی خواهیم داشت و داروی مورد نظر اگر گروه آمینی داشته باشد در محیط فیزیولوژیک تشکیل NH_3^+ می دهد.



بعضی پیوندهای کووالانسی می تواند قطبیده شود. در صورتی که پیوند کووالانسی میان دو اتم با اختلاف الکترونگاتیویته زیاد تشکیل شود، قطبیده می شود یعنی N که الکترونگاتیوتر است به مقدار جزئی بار منفی می گیرد و کربن به مقدار جزئی بار مثبت.

✓ پیوند دوقطبی - دوقطبی: هم چنین می دانیم که میا

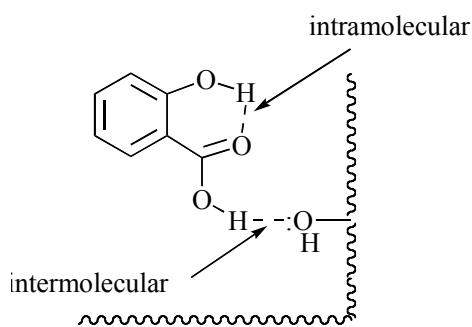
C و O نیز می تواند مقدار جزئی بار منفی بگیرد به پیوندی

که میان C و O (در شکل) تشکیل می شود پیوند

دوقطبی - دوقطبی (dipole - dipole) می گویند.

✓ پیوند یون - دوقطبی: در همین شکل یک اسیدآمینه ی اسیدی در گیرنده وجود دارد. قسمت آنیونی گیرنده با بخش

قطبیده دارو تشکیل پیوند یون - دوقطبی می دهد.



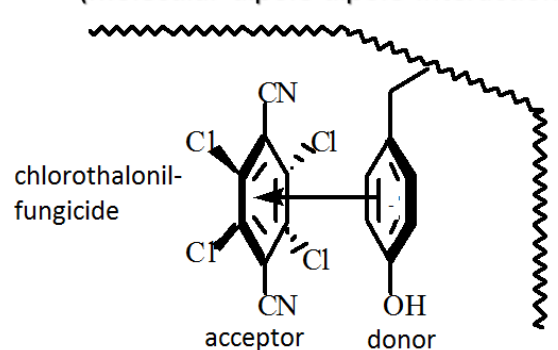
پیوند هیدروژنی

پیوند charge-transfer بین دو ناحیه فقیر از الکترون و غنی از الکترون تشکیل

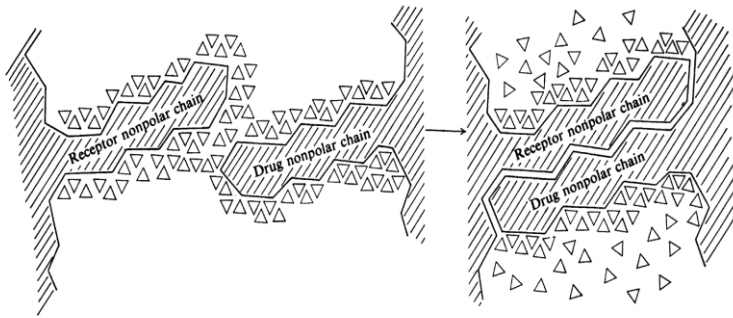
می شود.

به عنوان مثال در این ترکیب روی هر کربن یک گروه الکترون کشنده وجود دارد، بنابراین داخل حلقه مثبت می شود زیرا الکترون از آن گرفته شده است؛ ولی در حلقه دیگر به علت اینکه اکسیژن می تواند رزونانس بدهد، بار منفی ایجاد می شود. درواقع یک حلقه غنی از الکترون و یک حلقه فقیر از الکترون است. این پیوند به نوعی پیوند قطبیده است و بیشتر در حلقه ها دیده می شود.

Charge-Transfer Complexes
(molecular dipole-dipole interaction)

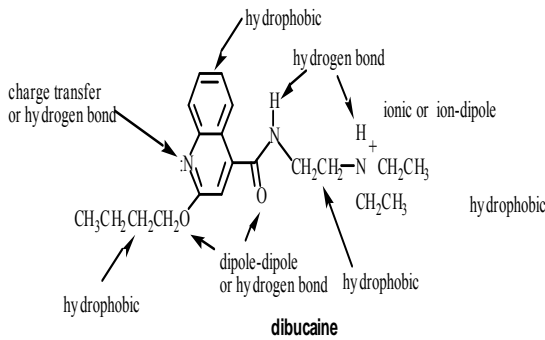


پیوند هیدروفوبیک: اگر در دارو بخش غیر قطبی وجود داشته باشد و در رسپتور هم اسید آمینه دارای زنجیره غیرقطبی (مثل لوسین و ایزولوسین) داشته باشیم، میان آن دو پیوند هیدروفوبیک برقرار می شود.



در شکل، دارو یک زنجیره 4 کربنی لیپوفیل دارد و در رسپتور هم اسید آمینه لیپوفیل لوسین یا ایزولوسین موجود است. برهم کنش میان این دو پیوند هیدروفوبیک را برقرار می کند.

حلقه بنزن گروه لیپوفیل است و می تواند با رسپتور پیوند هیدروفوبیک برقرار کند. و یا هیدروژن می تواند با رسپتو پیوند هیدروژنی برقرار کند.



اکسیژن می تواند با رسپتو پیوند دوقطبی-دوقطبی یا یون-دوقطبی ایجاد کند. حلقه کینولین یا حلقه پیریدین یک نیتروژن الکترون کشنده دارد پس ناحیه ای فقیر از الکترون است و می تواند با گیرنده پیوند charge-transfer برقرار کند.

Pharmacophore: قسمتی از ساختار دارو که در اتصال به رسپتور نقش

دارد. در واقع گروه های عاملی اصلی را فارماکوفور گویند.

از عوامل موثر بر فعالیت فارماکولوژیک، ساختار سه بعدی دارو و جهت گیری فضایی گروه های عاملی و در واقع استرنوشیمی دارو است.

استرنوشیمی دارو نقش مهمی در فعالیت فارماکولوژیک دارد چرا که تغییر جهت گروه های عاملی فعالیت فارماکولوژیک را تغییر می دهد.

ایزومرهای مختلف خصوصیات فیزیکی متفاوتی دارند، مثل ضریب توزیع، Pk_a و ...

استرنوشیمی درباره کدام داروها مطرح است؟ درباره داروهایی که ایزومرنوری، ایزومرهندسی و ایزومر کانفورمری داشته باشند.

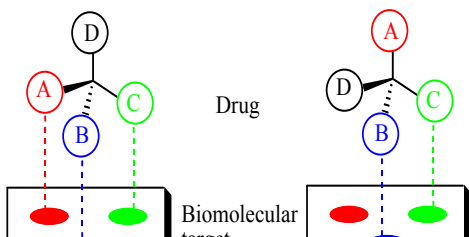
(به طور کلی 3 نوع ایزومر داریم: نوری، هندسی، کانفورمری)

ایزومرنوری:

برای ترکیباتی است که حداقل یک اتم کایرال دارند. آنانتیومرها، دیاسترومها مطرح می شوند.

چرا فعالیت آنانتیومرها با هم فرق دارد؟

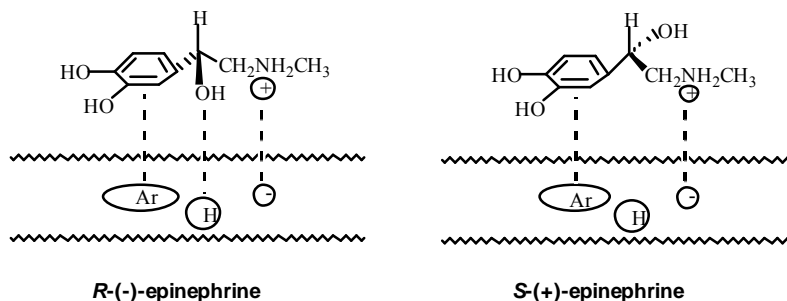
در شکل یک دارو با کربن کایرال دیده می شود که 3 فارماکوفور دارد.



در دوترکیب جهت گیری گروه های عاملی متفاوت است. در یکی از آنانتیومرها جهت گیری به گونه ای است که A (قرمز رنگ) دقیقاً با site مورد نظر در گیرنده پیوند برقرار کرده و B و C هم به همین ترتیب. اما در آنانتیومر دیگر که C و B به خوبی پیوند برقرار کرده اند؛

A به علت جهت گیری نامناسب از انجام پیوند محروم مانده؛ در نتیجه یکی از آنانتیومرها به خوبی با رسپتور پیوند برقرار می کند و potency قابل قبولی دارد در حالی که آنانتیومر دیگر ممکن است potency بسیار پایینی داشته باشد و یا به محلی دیگر متصل شود؛ در نتیجه باعث عارضه جانبی می شود.

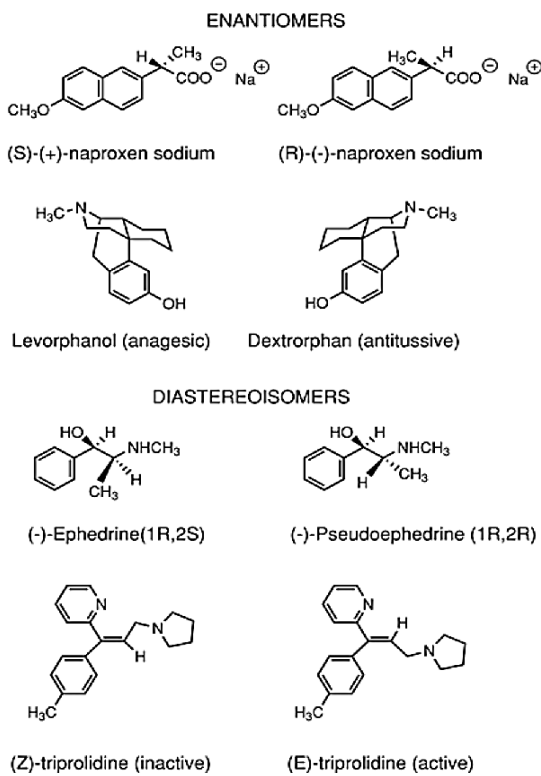
از هر 4 داروی کایرال، فقط یک دارو به صورت خالص ارائه می شود و بقیه به صورت راسمیک عرضه می شوند. وقتی مخلوط راسمیک داریم فقط یک آنانتیومر خصوصیت مورد نظر ما را به خوبی دارد؛ آنانتیومر دیگر یا potency پایینی دارد یا سمی برای بدن است که ایجاد عارضه می کند.



مثلاً اپی نفرین R و S را داریم. در آنانتیومر R حلقه قادر به برقراری پیوند charge-transfer است، OH ترکیب با یک هیدروژن پیوند هیدروژنی برقرار کرده است. گروه آمینی هم به عنوان یک جایگاه یا site کاتیونیک با یک site آنیونیک رسپتور پیوند برقرار کرده است. اما در آنانتیومر S چون جهت گیری OH تغییر کرده قادر به برقراری پیوند هیدروژنی با H نمی باشد.

در مورد ناپروکسن آنانتیومر S قویتر از R است. (معمولاً در NSAIDs آنانتیومر S در دو داروی دکستروفان (ضدسرفه) و لوورفانول (ضد درد) آنانتیومر هم هستند. در مورد triprolidine آنانتیومر E فعال است و Z غیرفعال.

علاوه بر تفاوت در potency، این داروها از نظر متابولیسم و فرآیندهای انتقال هم با یکدیگر متفاوتند. علت این است که کل سیستم بدن انسان هم کایرال است، در نتیجه قرارگیری داروها در آنزیم های مختلف دخیل در متابولیسم متفاوت است. گروهی از داروها توسط یکسری ناقل ها وارد بدن ما می شوند پس باید جهت گیری خاصی داشته باشند تا بتوانند بر روی این ناقل قرار گیرند و به داخل حمل شوند.



ایزومرهای هندسی:

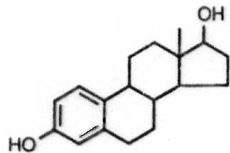
خصوصیات فیزیکوشیمیایی متفاوت دارند، پس خصوصیات فارماکولوژیک هم

می تواند متفاوت باشد. چون فاصله گروه های عاملی از هم متفاوت است پس

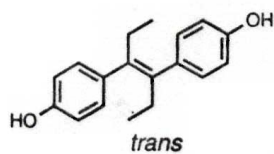
هر دو به یک اندازه نمی توانند در یک رسپتور خاص قرار گیرند.

استرادیول یک ترکیب استروژنی است. 2 گروه عاملی دارد (OH)2. داروی دیگری به نام Diethylstilbestrol هم خاصیت

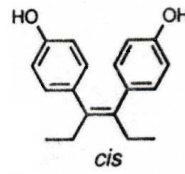
استروژنیک دارد و به دو فرم سیس و ترانس وجود دارد. فرم ترانس این دارو می تواند مانند استرادیول خاصیت استروژنی داشته باشد، چون فاصله دو گروه عاملی در آن بیشتر منطبق با فاصله گروه های عاملی در استرادیول است. (فرم سیس 7٪ فرم ترانس خاصیت استروژنیک دارد.)



Estradiol



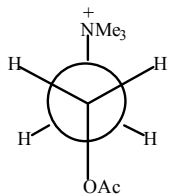
Diethylstilbestrol



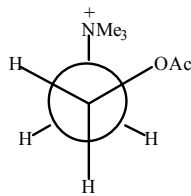
cis

ایزومری کانفورمیری:

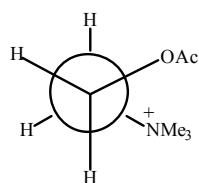
یک ترکیب می تواند conformation های مختلف داشته باشد (anti, gauche, eclipsed). در واقع در این حالات زاویه گروه های عاملی نسبت به هم متفاوت است.



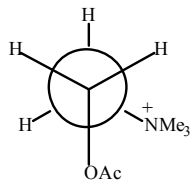
3.41a



3.41b



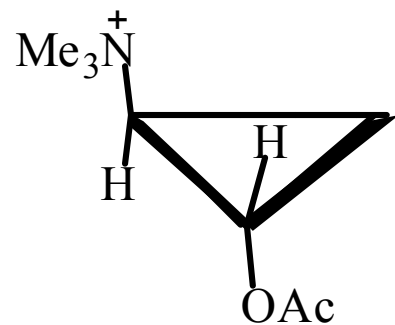
3.41c



3.41d

شکل ترکیب استیل کولین را نشان می دهد که در آن پیوندها می توانند در جهات مختلف بچرخند و به کانفورمرهای مختلف تبدیل شوند. استیل کولین ماده ای است که دو نوع رسپتور موسکاربینی و نیکوتینی دارد. انتظار داریم کانفورمرهای استیل کولین در دو نوع رسپتور متفاوت باشند. مشخص شده استیل کولین در رسپتور موسکاربینی به شکل ترانس و در رسپتور نیکوتینی به شکل گوج است.

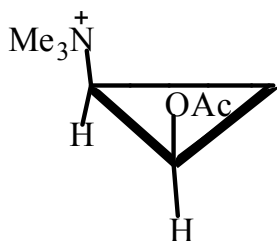
نحوه اثبات این قضیه: ابتدا باید یک فرم ثابت و rigid از Ach به عنوان نماینده بسازیم. به عنوان مثال دو کربن موجود در ساختمان Ach را به هم قفل کردند. این کار توسط اضافه کردن یک کربن دیگر انجام شده است.



در یافتند که این فرم که نماینده anti است (گروه های عاملی به شکل ترانس هستند) در رسپتور موسکاربینی فعالیت مشابه Ach دارد. این موضوع بیانگر این است که Ach در رسپتور موسکاربینی به شکل آنتی است. چون این ترکیب و استیل کولین هر دو فعالیت برابری داشتند، یعنی فرم آنتی در رسپتور موسکاربینی قرار می گیرد. بنابراین ایزومرهای کانفورمیری هم در فعالیت فارماکولوژیک حائز اهمیت هستند. در این ترکیب OAc و Me_3N^+ نسبت به هم ترانس هستند که کانفورمر آنتی را ایجاد می کنند. اما مشخص شد که فرمی از استیل کولین که در رسپتور نیکوتینی است گوج

است. اما موفق نشدند Ach را به فرم گوج rigid کنند.

به جای آن ترکیبی که در شکل دیده می شود را ساختند که نماینده فرم eclipsed است. این ترکیب در رسپتور نیکوتینی اثر نداشت، فرم آنتی هم که در رسپتور نیکوتینی اثر نداشت؛ پس براساس برهان خلف، فرم موجود در رسپتور نیکوتینی گوج است.



3.46

کردآورندگان:

سحر معاونی - آتنا صباغ - نیلوفر هاشم پور