مقدمة عامة

يعتبر الاصطناع الدوائي أحد فروع الكيمياء العضوية والغاية منه معرفة كيفية تحضير مركب ما فعال دوائياً بشكل كيميائي انطلاقا من مركبات كيميائية بسيطة وموجودة بشكل تجاري، إضافة إلى إجراء تغييرات بنيوية في بنية مركب فعال دوائياً بقصد دراسة علاقة البنية بالتأثير.

للاصطناع الدوائي عدة أنواع:

الاصطناع الكلي: يتم فيه تحضير المركب الهدف كاملاً انطلاقاً من مركبات كيميائية بسيطة ومتوافرة تجارياً وذلك باستخدام مجموعة من التفاعلات الكيميائية خلال عدة مراحل.

الاصطناع النصفي: يتم فيه تحضير جزء من المركب الهدف بشكل كيميائي (انطلاقاً من مركبات كيميائية بسيطة ومتوافرة تجارياً وذلك باستخدام مجموعة من التفاعلات الكيميائية خلال عدة مراحل) في حين يتم تحضير الجزء الآخر طبيعياً (باستخدام الفطور، الجراثيم، ...الخ) ثم نقوم بربط الجزأين للحصول على المركب الهدف.

الاصطناع الحيوي: يتم فيه تحضير المركب الهدف كاملاً بواسطة العضويات الحية ومن ثم استخلاصه.

❖ أهمية علم الاصطناع الدوائي:

يتم الحصول على معظم المركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية باستخلاصها من مصادرها الطبيعية (نباتات، فطور، ....الخ) وغالباً ما تكون الكميات المستخلصة قليلة جداً وغير كافية لتلبية الاحتياجات المتزايدة للمواد الدوائية. يتطلب، على سبيل المثال، الحصول على ١ملغ من الامفياستيرين (مركب مستخلص من اسفنج بحري له تأثيرات مضادة لانقسام الخلايا) استخدام ١طن من الاسفنج البحري.

تكمن، بالتالي، أهمية الاصطناع الدوائي في أنه يمكننا من تحضير المركبات ذات المنشأ الطبيعي بطريقة كيميائية وبكميات كبيرة دون الحاجة إلى استهلاك كميات كبيرة من المصادر الطبيعية لتلك المركبات والذي قد يهدد باختفاء تلك المصادر مما قد يترك آثاراً بيئية مدمرة.

تزايدت، من جهة أخرى، الحاجة لاكتشاف وتطوير مركبات دوائية جديدة ذات فعالية دوائية أقوى وآثار جانبية أقل وقادرة على مواجهة الأمراض المكتشفة أو الأمراض المعروفة والمستعصية على المعالجات المعروفة.

يتبين، انطلاقاً من ذلك، الدور الكبير والمهم لعلم الاصطناع الدوائي في تحضير مركبات جديدة ذات بنية كيميائية محددة وتحضير مشابهات بنيوية للمركبات الدوائية المعروفة بغية دراسة علاقة البنية بالتأثير.

نلاحظ، مما سبق، أن أهمية علم الاصطناع الدوائي تتلخص بصورة أساسية بالأمور التالية:

- **تحضير المركبات الدوائية الطبيعية كيميائياً:** الاصطناع الكيميائي للمركبات الدوائية المستخلصة من مصادر طبيعية بغية الحصول عليها بكميات أكبر وبكلفة أقل.

- **اكتشاف وتطوير المركبات الدوائية:** تحضير مجموعة من المشابهات البنيوية للمركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية ودراستها بغية الحصول على مركبات جديدة ذات فعالية دوائية أقوى وآثار جانبية أقل.

- **أهداف بيئية:** يتطلب استخلاص كميات كبيرة من المركبات الطبيعية ذات الفعالية الدوائية استهلاك كميات ضخمة من المصادر الطبيعية لهذه المركبات مما يهدد تلك المصادر بالانقراض ويترك آثاراً بيئية مدمرة الأمر الذي من شأنه تهديد النظام البيئي في منطقة محددة.

❖دور الاصطناع الدوائي في اكتشاف أدوية جديدة:

ينطلق دور الاصطناع الدوائي في اكتشاف دواء جديد من حقيقة أن أي دراسة حيوية لمركب ما لا يمكن إجراؤها إلا بعد اصطناع هذا المركب.

يعتمد تصميم مركبات دوائية جديدة على تقييم الفعالية الحيوية والخصائص الفيزيائية الواجب توافرها في الأدوية المطلوبة وحالما يتم تصميم هذه المركبات الجديدة يجب إيجاد وتطوير طريقة لاصطناع هذه المركبات.

يجب، لأجل ذلك و بشكل مبكر، تحديد البنى الكيميائية الممكن تحضيرها عملياً. ينظم، بالتالي، الصيادلة الكيميائيون، بعد تحليل المعطيات والخصائص للمركب المراد تحضيره، قائمة بالأجزاء البنيوية المألوفة والتي يعلمون مسبقاً طريقة أو أكثر لتحضيرها. يتم، بذلك،

توجيه التصميم للحصول على مكتبة من المركبات القابلة للاصطناع عملياً مما يمكن من التوجه مباشرة للمرحلة التالية وهي مرحلة الفحوص الحيوية.

سهلت التطورات الحديثة في مجالين أساسيين، عمل الصيادلة الكيميائيين في اصطناع وتحليل وتنقية المركبات الكيميائية.

تسمح ، في المجال الأول، تقنيات الرنين النووي المغناطيسي الاعتيادية بتحديد طيف البروتون ^{1}H و الكربون ^{13}C لكميات صغيرة (أقل من ١٠ملغ) من المركبات العضوية، كما تسمح تقنية:

Liquid-Chromatography/Mass Spectroscopy (LC/MS)

وغيرها من تقنيات التحليل السريع بالمشاركة مع تقنيات التفريق اللوني السريع عالي ومتوسط الضغط، بإجراء فصل سريع وجيد للمزيج الناتج عن التفاعلات الكيميائية.

ساهم، في المجال الثاني، تقدمان أساسيان في الكيمياء بإحداث ثورة في طرق الاصطناع العضوي:

الأول هو تفاعلات الربط المتصالب بوساطة المعادن الانتقالية

Transition-metal catalyzed cross-coupling reactions (Nicolaou et al. 2005)

الثاني هو تقنية أوليفين-متاتز Olefin-metathesis technology (Grubbs,2004).

لا بد لمعرفة أهمية هذين التقدمين من الإشارة إلى أن تشكيل الرابط كربون- كربون يعتبر من أكثر التفاعلات أهمية في الاصطناع العضوي.

اعتمد هذا التفاعل خلال العقود الأولى من القرن العشرين على استبدال زمرة مغادرة (Leaving Group) بشاردة الاينولات (أو الاينامين) أو إضافة كواشف معدنية عضوية (organometallic reagents).

أحدث ظهور تفاعل الارتباط بوساطة البالاديوم (palladium-catalyzed coupling) بين مشتقات أكثر ثباتاً مثل الاوليفينات والاسيتيلينات بتغيير هذه الصورة البسيطة لهذا

التفاعل. ساهم ، في نفس الوقت، تطوير وسطاء ثابتة في الهواء في إنتاج هياكل كربونية معقدة باستخدام المتاتز، وبالتالي في تطوير و تحسين القدرة على الاصطناع.

سمحت هذه الطرق بحركية أكبر وتحمل أفضل للمجموعات الوظيفية الحساسة وبالتالي ساهم ذلك في توفير الوقت والكلفة كما ساهم في اصطناع هياكل كربونية أكثر تعقيداً.

سمحت المشاركة بين هذه الطريقة والطرق التي تم تطويرها خلال القرن الماضي، واستخدام كل ذلك في اصطناع مكتبة من المركبات، في تحضير عدد كبير من المركبات المؤهلة لإجراء بحوث حيوية عليها لتصبح مركبات قائدة (Lead Compound) و ذلك باستخدام المسح عالي المردود High-Throughput Screening (HTS).

ساهمت التطورات التي تم تحقيقها في تقنية استخدام الأذرع الآلية وفي اصطناع البيبتيدات في الطور الصلب، في زيادة سهولة الكيمياء التوافقية نظراً لزيادة سهولة وسرعة تحضير المركبات ودراستها.

سمح، مثلاً، كل من الاصطناع في الطور السائل والاصطناع في الطور الصلب بتحضير واصطناع عدد كبير من المكتبات الكيميائية.

يمكن، بتعبير آخر، القول بأن طرق الاصطناع تؤمن المجال الكيميائي القابل للبحث والاستقصاء مما يجعلها تؤثر بشكل عميق في اكتشاف الأدوية البشرية.

يلعب الاصطناع الدوائي إلى جانب الكيمياء الدوائية، كما يظهر في المحاضرات القادمة والتي سنتناول فيها طرق الاصطناع للعديد من المركبات الدوائية، دوراً مميزاً في عملية اكتشاف أدوية جديدة.