

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الرابعة

تصميم الدواء Drug design (١)

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

حالما يتم اكتشاف المركب القائد، يمكن استخدامه كنقطة انطلاق في عملية تصميم الدواء. وهناك العديد من الأهداف الواجب تحقيقها وأخذها بعين الاعتبار عند تصميم الدواء، فيجب أن يتمتع الدواء الجديد بما يلي:

١. • انتقائية جيدة good selectivity.
٢. • مستوى جيد من الفعالية في الهدف good level of activity for its target.
٣. • أقل التأثيرات الثانوية minimal side effects.
٤. • أن يكون تخليقه سهل easily synthesized.
٥. • أن يكون ثابت كيميائياً chemically stable.
٦. • أن يكون له حرائك دوائية مقبولة وغير سام have acceptable pharmacokinetic properties and be nontoxic

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

يجب أن ينصب الاهتمام باستراتيجيات التصميم التي يمكن استخدامها في عملية **توخي الأمثل في تحسين التآثرات interactions** بين الدواء والهدف بغية الحصول على التأثير الدوائي المرغوب،

بمعنى توخي الأمثل بالخواص الديناميكية pharmacodynamic properties.

أما استراتيجيات التصميم التي يمكن أن تحسن مقدرة الدواء على الوصول إلى الهدف إضافة إلى امتلاكه عمراً مقبولاً تدعى خواص حرائك الدواء pharmacokinetic properties.

وان لكل من استراتيجيات ديناميكية الدواء والحرائك الدوائية الأولوية نفسها في التأثير على عملية التصميم وتحديد أي من مضاهئاته سوف يتم تخليقها.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

- حالمًا تكون بنية المركب القائد قد حددت، يتركز اهتمام الكيميائي الصيدلاني/الدوائي على دراسة علاقة البنية – التأثير (SAR).
- الهدف هنا هو تحديد أي الأجزاء ضمن بنية الجزيء ذات أهمية للفعالية البيولوجية وأياها لا أهمية له.
- إذا كان من الممكن بلورة **crystalize** الهدف مع المركب القائد المرتبط مع مقر الارتباط **binding site**، عندها يمكن إظهار البنية البلورية للمعقد بواسطة تقنية تصوير البلورات بالأشعة السينية **X-ray crystallography**.
- ومن ثم دراستها بواسطة برنامج النمذجة الجزيئية (الصَوغُ الجُزئي) **molecular modelling software** بغية استعراف التآثرات الهامة في عملية الارتباط،
- لكن ليس من الضرورة التمكن من ذلك إما لعدم التمكن من استعراف بنية الهدف أو لأن بنية الهدف غير قابلة للتبلور.
- في هذه الحالة، يجب العودة إلى الطريقة التقليدية من خلال تخليق عدد محدود من المركبات التي تختلف قليلاً عن البنية الأصلية،
- ومن ثم دراسة تأثير ذلك على الفعالية البيولوجية.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

• دعنا نتخيل أن الدواء هو كفارس knight كيميائي يدخل الجسم كي يجري مبارزة مع مرض ما. حيث يكون الدواء مجهزاً بأسلحة وذخيرة ودفاعات متنوعة. لكن قد لا يكون من الواضح أي الأسلحة هامة للفعالية الدوائية، أو أي أسلحة أو ذخيرة أو دفاعات ضرورية لنجاته. يمكننا اكتشاف ذلك فقط عبر نزع بعض الأسلحة والذخائر ومشاهدة ما إذا كان الدواء سيبقى فعالاً من خلال اختباره مرة أخرى.

• إن الأسلحة والذخائر المكتنفة هي عبارة عن الخواص البنيوية المختلفة ضمن بنية الدواء التي يمكنها :

(١) إما العمل كمجموعات ارتباط binding مع مقرات الارتباط Binding sites في الهدف Target ، أو

(٢) مساعدة أو مؤازرة الدواء وحمايته خلال رحلته داخل الجسم.

إن تمييز المجموعات الوظيفية وأنواع الروابط ما بين الجزيئات التي يمكن أن تشكلها هو أمر هام لفهم كيفية ارتباط الدواء مع هدفه.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

• دعنا نتخيل أننا عزلنا منتجاً طبيعياً يملك البنية الظاهرة في اللوحة (8.18). سوف نطلق عليه اسم غليبين **glipine**. يظهر في البنية العديد من المجموعات الوظيفية المتنوعة، ويظهر الشكل تآثرات الارتباط المحتملة **Potential binding interactions** والممكنة مع مقر (مقرات) الارتباط **target binding site** في الجزيء الهدف.

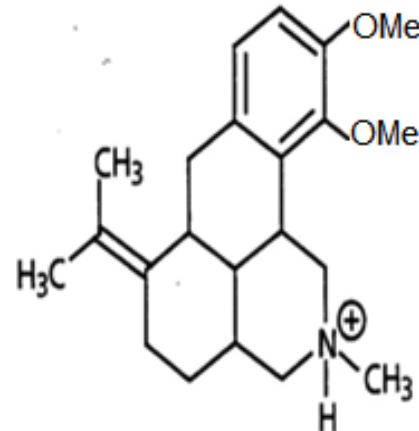
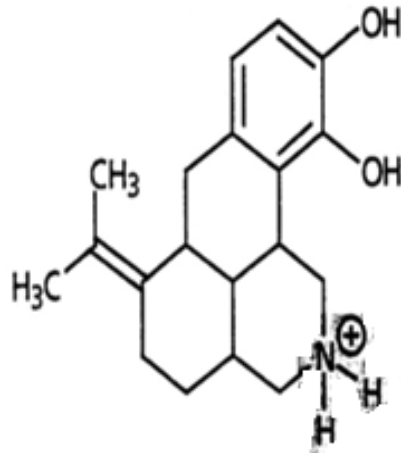
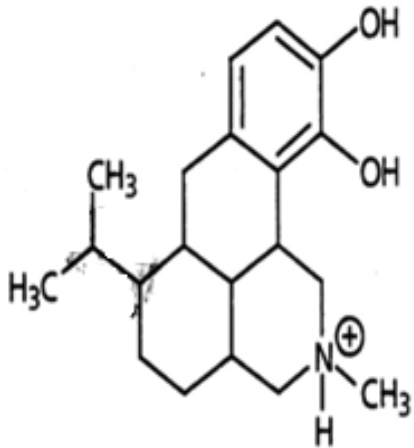
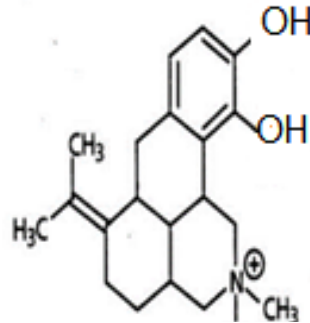
- وهنا يمكن القول انه من **المستبعد أن تتم جميع هذه التآثرات معاً**، ولهذا **يجب تحديد أي منها يحدث فعلاً**.
- ويتم ذلك من خلال **تخليق مضاهئات (مماثلات تجسيمية analogues)** يتم فيها نزع أو تعديل مجموعة وظيفية نوعية من الجزيء، حسبما هو واضح في الأمثلة الظاهرة في اللوحة (8.18).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات interactions الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity



Modifications of glipine.

Ionic binding group

مجموعة ارتباط أيونية

Van der Waals

binding groups

مجموعتا ارتباط فاندر فال

H-bond binding

groups

مجموعتا ارتباط برباط

هيدروجيني

اللوحة 8.18: المضاهئات الناجمة عن تعديلات المجموعات

الوظيفية في بنية الغليبين

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تآثرات interactions الدواء مع الهدف

Drug desing: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

□ يُجرى تخليق مضاهئات (مماثلات تجسيمية **analoques**) يتم فيها نزع أو تعديل مجموعة وظيفية نوعية من الجزيء ، ومن ثم اختبار فعاليتها الفارماكولوجية .

□ عندها يصبح من الممكن معرفة أي المجموعات الوظيفية ضرورية وأيها غير ضروري. وهذا يكتنف اختبار الفعالية البيولوجية لجميع المضاهئات **Analoques** ومن ثم مقارنتها مع المركب الأصلي.

□ إذا أظهر المضاهئ الخاضع للاختبار انخفاضا كبيرا في الفعالية، فهذا يدل على أهمية المجموعة التي جرى تعديلها.

□ إذا حافظ المضاهئ على فعالية مماثلة للمركب الأصل الغليبين، فهذا يدل على عدم أهمية تلك المجموعة.

□ تعتمد عمليات اختبار المضاهئات على سهولة تخليق هذه المضاهئات.

□ فقد يكون من الممكن تعديل بنية بعض المركبات القائمة بشكل مباشر، وقد يكون من الأفضل تخليق **synthesis** هذه المضاهئات عن طريق التخليق العضوي الكامل.

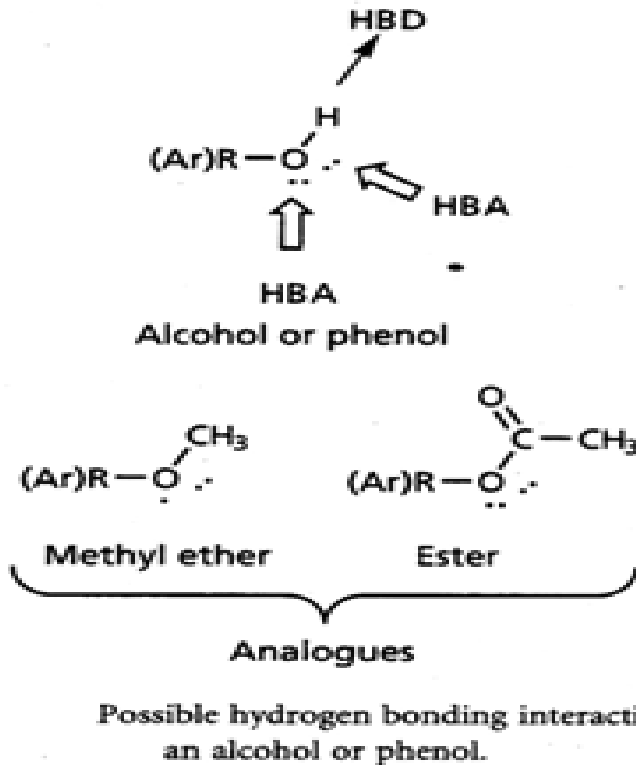
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء مع الهدف Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



(1) دور الكحولات والفينولات في عملية الارتباط Binding role of alcohols and phenols:

تُعد الكحولات والفينولات من المجموعات الوظيفية الشائعة في بنية العديد من الأدوية التي تكون غالباً مُكْتَنَفَةً في تشكيل الروابط الهيدروجينية hydrogen bond

وهنا يلعب الأوكسجين دور مَتَقَبِّلٍ للرابطة الهيدروجينية hydrogen bond acceptor (HBA)،

بينما يلعب الهيدروجين دور المانح لهذه الرابطة hydrogen bond donor (HBD) (اللوحة 9.18).

اللوحة 9.18: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية الممكنة لأحد الكحولات أو الفينولات

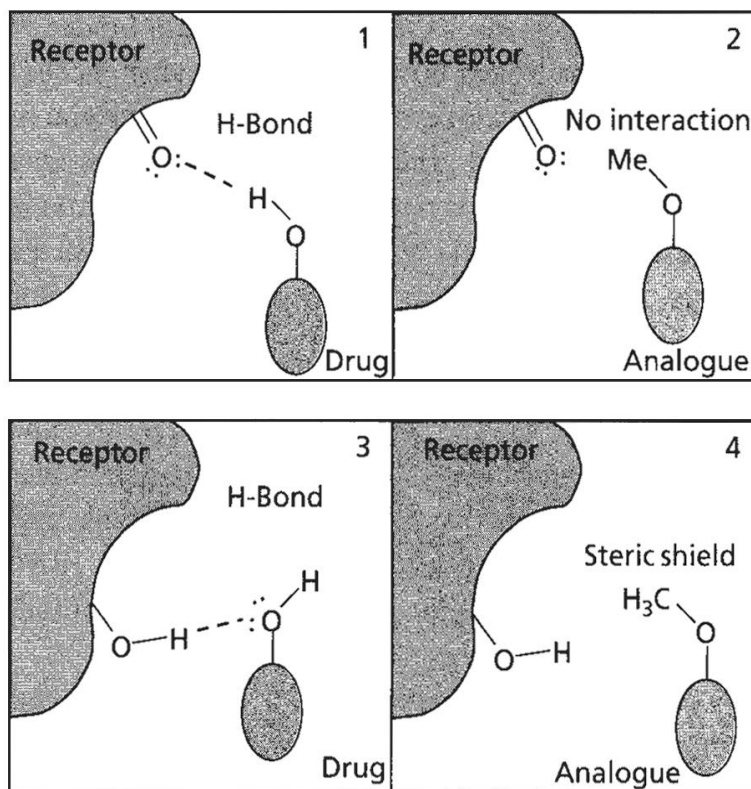
والمضاهئات الموافقة: ميثيل إيثر وايستر

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية



(1) دور الكحولات والفينولات في عملية الارتباط

:Binding role of alcohols and phenols

تحدد الأسهم ضمن اللوحة الاتجاهات المفضلة **directional preference** للرابطة الهيدروجينية، لكن من الهام أن ندرك أنه من الممكن حدوث بعض الانحرافات البسيطة. قد يكون أحد التآثرات أو جميعها مساهما في ربط الدواء مع مقر الارتباط ويمكن اختبار ذلك عبر **تخليق مضاهي يحمل مجموعة ميثيل ايثر** أو **مضاهي ايسثري** واختبارهما بيولوجيا،

إذ انه من المؤكد انهما سوف **يعيقان الارتباط الهيدروجيني** في كلا المضاهيين، وبالتالي على الفعالية، وتوضح اللوحة (10.18) تآثرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة.

اللوحة 10.18: تآثرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة للكحولات/الفينولات

مقارنة مع المضاهي الايثري

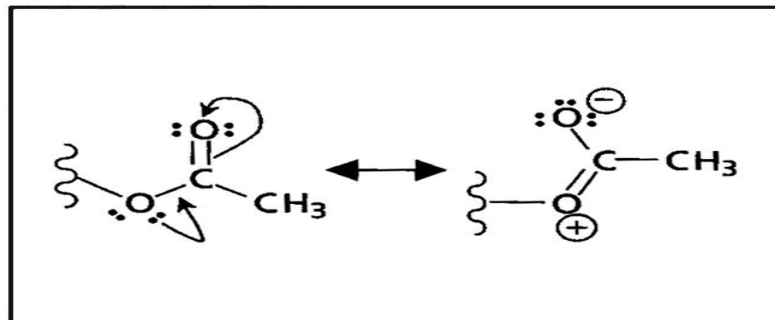
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

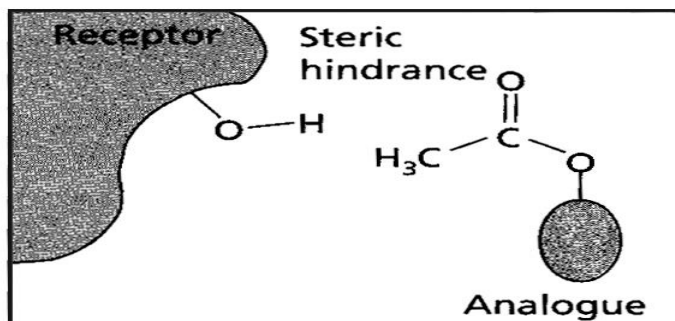
1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية



Electronic factor



Steric factor

(١) دور الكحولات والفينولات في عملية الارتباط
Binding role of alcohols and phenols

توضح اللوحة (11.18) العوامل التي من خلالها تستطيع أية مجموعة إسترية إعاقه الارتباط الهيدروجيني لمجموعة الهيدروكسيل الأصلية.

اللوحة 11.18: العوامل التي من خلالها تستطيع أية مجموعة إسترية إعاقه الرابطة الهيدروجينية التي تتشكل عادة مع مجموعة الهيدروكسيل الأصلية

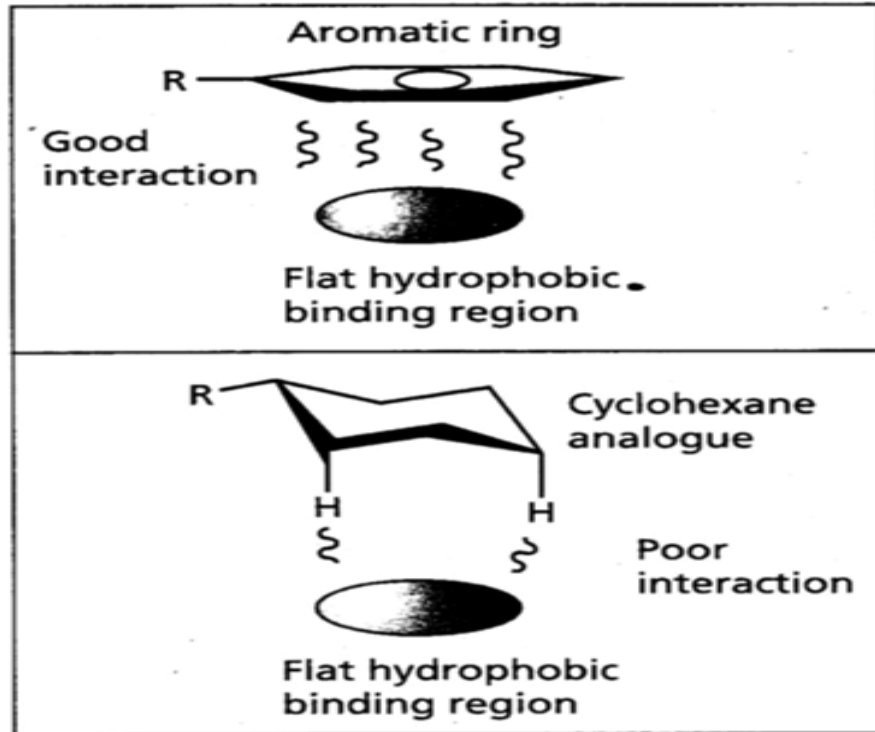
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية



Binding comparison of an aromatic ring with a cyclohexyl ring.

(2) دور الحلقات العطرية في عملية الارتباط Binding : Role of Aromatic Rings

تملك الحلقات العطرية بنية مستوية كارهة للماء **planar hydrophobic structures**، التي عادة ما تكون مكتنفة في تآثرات فاندرفالس التي تشكلها مع المناطق الكارهة للماء ضمن مقر الارتباط.

غالباً ما يؤدي أي مضاهي يحمل حلقة السيكلوهيكسان بدلاً من الحلقة العطرية إلى الحصول على مركب أقل مقدرة على الارتباط، بسبب أن حلقة السيكلوهيكسان غير مستوية **non flat**.

تعمل البروتونات المحورية **axial protons** على التأثير بشكل ضعيف، لكن يمكنها أيضاً أن تلعب دور دائرة **buffers** تعمل على إبعاد بقية حلقة السيكلوهيكسان (اللوحة 12.18).

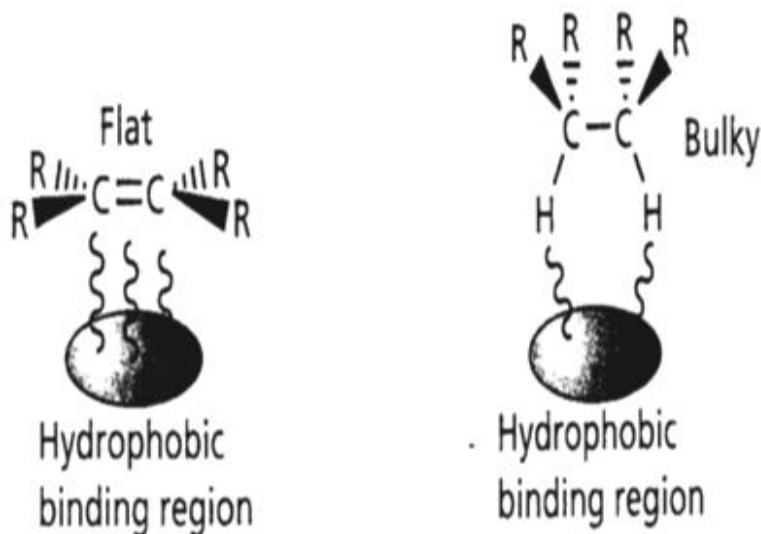
اللوحة 12.18: مقارنة تآثرات الارتباط للحلقة العطرية وحلقة السيكلوهيكسان

1. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Binding comparison of an alkene with an alkane.

اللوحة 13.18: مقارنة تأثيرات الارتباط للألكين **Alkene** والألكان

Alkane

(3) دور الألكينات في عملية الارتباط Binding Role of Alkenes

الألكينات، كما هي الحال للحلقات العطرية، ذات بنية مستوية **planar**، لذلك يمكنها أيضا أن تتأثر مع المناطق الكارهة للماء **hydrophobic regions** ضمن مقر الارتباط من خلال تشكيل تأثيرات فاندر فالس.

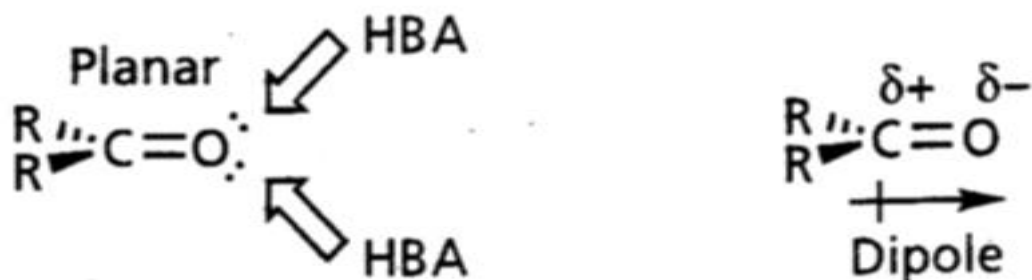
ومن المفيد اختبار فعالية مضاهئاتها المشبعة **equivalent saturated analogue**، إذ أن الجزء الألكيلي المشبع (الألكان **Alkane**) ذو بنية أضخم تعيق حدوث تقارب جيد مع المنطقة المعنية ضمن مقر الارتباط (اللوحة 13.18).

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Binding interactions that are possible for a carbonyl group.

تأثيرات الارتباط الممكنة لمجموعة الكربونيل 2HBA + تأثير ثنائي القطب dipole- dipole interaction

(4) دور الكيتونات والألدهيدات في عملية الارتباط Binding role of ketones and aldehydes

توجد مجموعة الكيتون ضمن بنية العديد من الأدوية، وهي بنية مستوية planar يمكنها أن تتأثر مع مقر الارتباط من خلال تشكيل روابط هيدروجينية تلعب فيها ذرة أوكسجين مجموعة الكربونيل carbonyl group دور متقبل للرابطة الهيدروجينية:

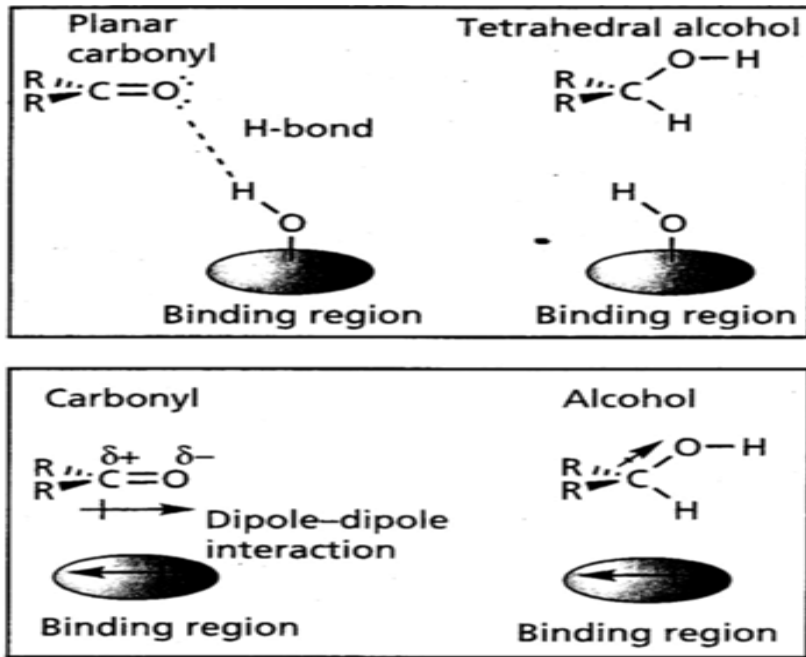
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء
Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف
Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها:
تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Effect on binding interactions following the reduction of a ketone or aldehyde.

اللوحة 14.18: التأثير على تأثيرات الارتباط بعد إرجاع (اختزال) كيتون أو ألدهيد

(4) دور الكيتونات والألدهيدات في عملية

الارتباط Binding role of ketones and aldehydes

إذ من الممكن حدوث تأثيرين اثنين من هذا الارتباط، نتيجة وجود زوجين حريين من الإلكترونات على أوكسيجين مجموعة الكربونيل. يقع كل من الزوجين الحريين ضمن مدارات هجينة من النمط sp^2 الموجود ضمن مستوى المجموعة الكربونيلية نفسها.

كما تتمتع مجموعة الكربونيل أيضاً بعزم ثنائي قطب dipole moment هام يسمح بتشكيل تأثير ثنائي القطب dipole-dipole interaction مع مقمر الارتباط (اللوحة 14.18).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

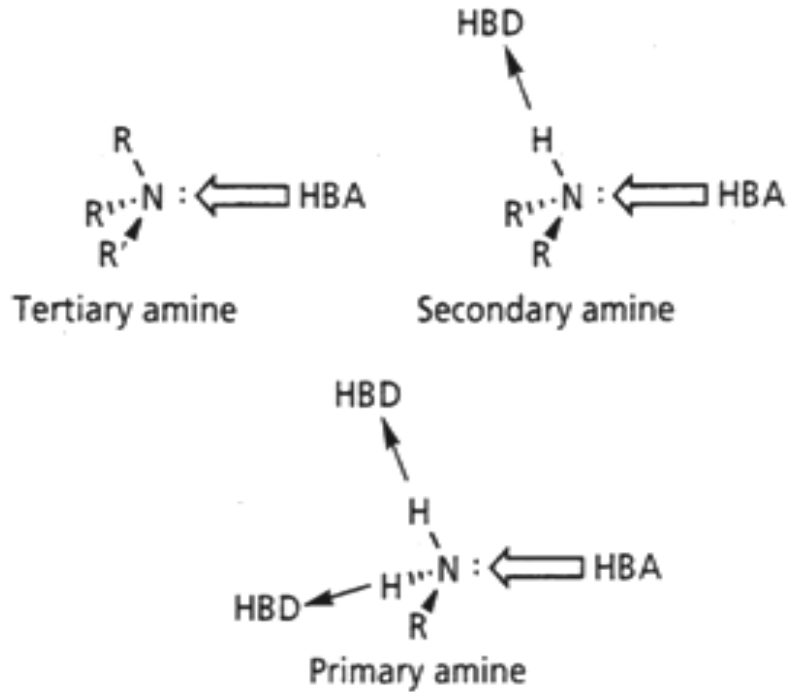
1. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(5) دور الأمينات في عملية الارتباط Binding Role of Amines



تتمتع الأمينات بأهمية كبيرة في الكيمياء الصيدلانية/الدوائية، إذ توجد هذه المجموعة في بنية العديد من الأدوية.

تكون هذه المجموع مُكْتَنَفَة في تكوين روابط هيدروجينية سواء لعبت دور مَتَقَبِّل أو مانح لهذه الرابطة اللوحة (15.18).

تملك ذرة الآزوت زوجاً حراً واحداً من الإلكترونات يمكنه من أن يلعب دور مَتَقَبِّل لرابطة هيدروجينية واحدة. كما تملك الأمينات الأولية والثانوية روابط آزوت - هيدروجين (N-H) يمكنها أن تلعب دور مانح للرابطة الهيدروجينية.

بينما تلعب الأمينات العطرية aromatic والمتغايرة heteroaromatic فقط دور مانح للرابطة الهيدروجينية فقط، بسبب تأثر الزوج الإلكتروني الحر للآزوت مع الحلقة العطرية أو الحلقة العطرية المتغايرة.

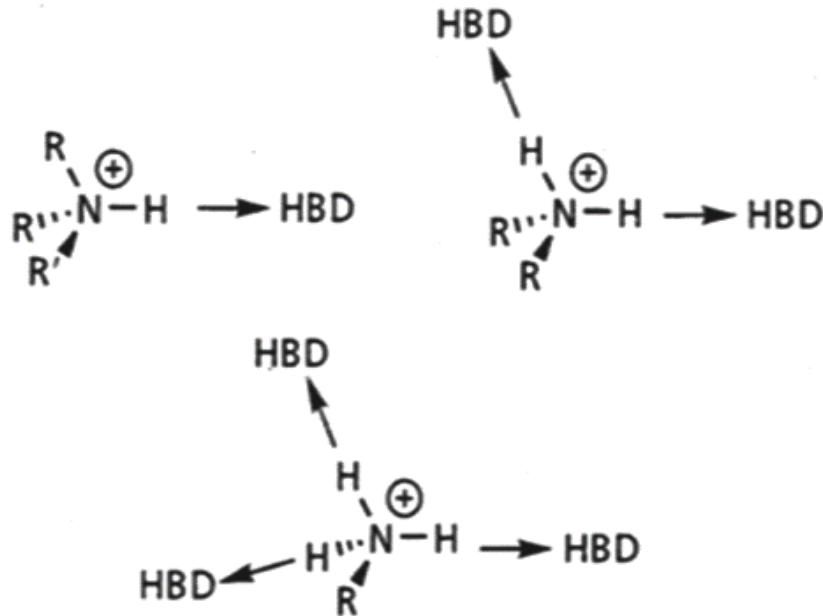
اللوحة 15.18: تأثيرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة للأمينات

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية



Possible hydrogen bonding interactions for ionized amines.

(5) دور الأمينات في عملية الارتباط Binding :Role of Amines

وفي العديد من الحالات، يمكن لآزوت الأمينات أن يتقبل بروتون **protonated** (في وسط حمضي) عندما تتأثر الأمينات مع مقر الارتباط للجزيء الهدف، وهذا يعني أن الأمينات قد تأينت **ionized** وبالتالي تصبح غير قادرة على لعب دور مَتَقَبِّلٍ للرابطة الهيدروجينية.

لكنها تبقى قادرة على لعب دور المانح للرابطة الهيدروجينية (اللوحة 16.18) وتشكيل رابطة هيدروجينية اقوى بالمقارنة مع الرابطة الهيدروجينية التي تشكلها في حال لم تكن متأينة.

اللوحة 16.18: تآثرات الروابط الهيدروجينية الممكنة للأمينات

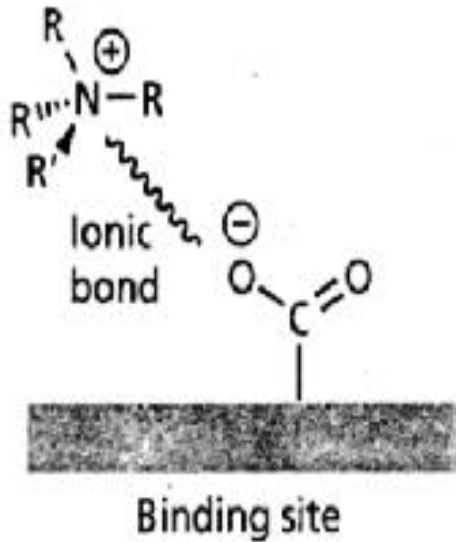
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقدرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Ionic interaction between an ionized amine and a carboxylate ion.

(5) دور الأمينات في عملية الارتباط Binding
:Role of Amines

• وبدلاً من ذلك، يمكنها أن تشكل تأثيراً أيونياً قوياً مع أيون الكربوكسيلات ضمن مقر الارتباط:

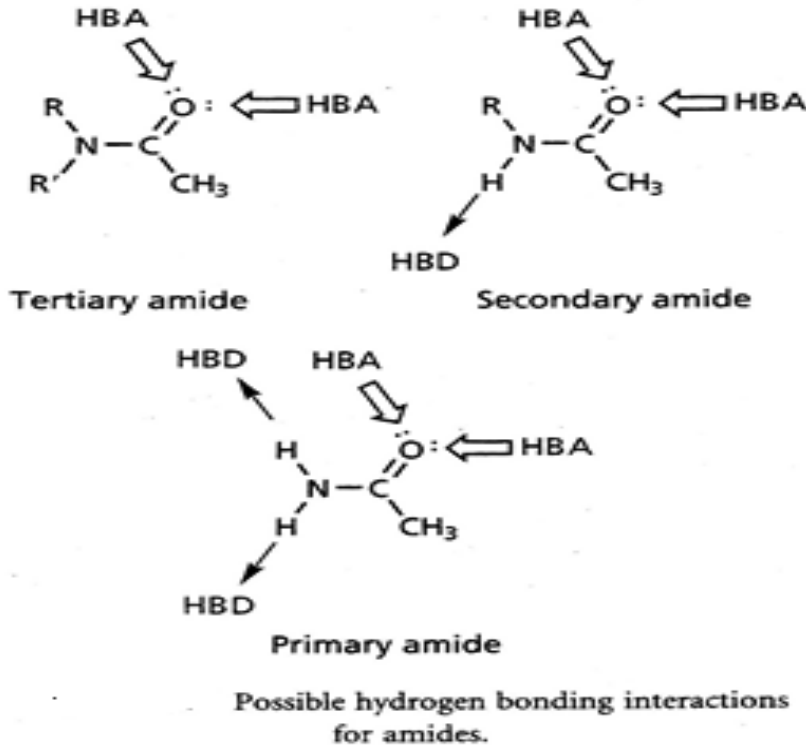
تأثر أيوني بين أمين مُتأين وأيون كربوكسيلات

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



اللوحة 17.18: تأثيرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة
للأميدات.

(6) دور الأميدات في عملية الارتباط Binding role of amides

- يملك العديد من المركبات القائمة مجموعات أميدية أو بيبتيدي (ارتباط حموض أمينية مع بعضها).
- ومن المحتمل أن تتأثر الأميدات مع مقرات الارتباط عبر تشكيل روابط هيدروجينية، كما هو موضح في اللوحة (17.18).
- يمكن أن تلعب ذرة أكسجين مجموعة الكربونيل دور مَتَقَبِّلٍ للرابطة الهيدروجينية، إذ يمكنها أن تشكل رابطتين هيدروجينيتين.
- يقع كل من الزوجين الحُرَيْنِ المكتنفين ضمن مدارات هجينة sp^2 ضمن مستوى المجموعة الأميدية نفسها.
- لا يمكن للآزوت أن يلعب دور مَتَقَبِّلٍ للرابطة الهيدروجينية بسبب تأثير الزوج الحر مع مجموعة الكربونيل المجاورة.
- تملك الأميدات الأولية والثانوية مجموعة آزوت - هيدروجين N-H group التي تسمح لهذه المجموعة بإمكانية لعب دور المانح للرابطة الهيدروجينية

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

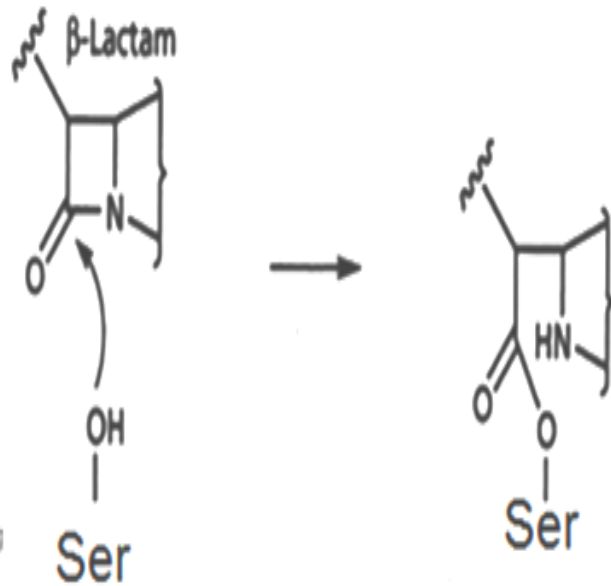
1. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(6) دور الأميدات في عملية الارتباط Binding role of amides



β -lactam ring acting as an acylating agent.

يمكن اختبار مضاهئات الأميدات الموافقة مثل N-ميثيل أميد، والأمين الثانوي، وN-ميثيل أمين ثالثي، والكيتون، والألكين alkene، والأمين الأولي، وحمض الكربوكسيليك، وذلك لمعرفة أهمية كل مجموعة في الارتباط مع الهدف target. من الجدير بالذكر هنا أن نتطرق إلى بنية الأميد الموجودة ضمن منظومة حلقية والتي تدعى لاكتام lactam، فيمكن للاكتامات أن تشكل روابط هيدروجينية ما بين الجزيئات أيضاً.

لكن إذا كانت الحلقة صغيرة وتعاني من الإجهاد ring strain، عندها يمكن للاكتام أن يخضع إلى تفاعل كيميائي مع الجزيء الهدف مؤدياً لتشكيل رابطة تساهمية covalent bond.

وأن أفضل مثال على ذلك هو البنيسيلينات التي تحتوي بنيتها على حلقة بيتا لاكتام β -lactam رباعية القمم. تلعب هذه الحلقة دور عامل أسيلة acylation حيث تثبط بشكل نهائي الإنزيم الجرثومي عبر أسيلة ثمالة residue الحمض الأميني (السيرين Ser) الموجود ضمن المقر الفعال للإنزيم الجرثومي (اللوحة 18.18).

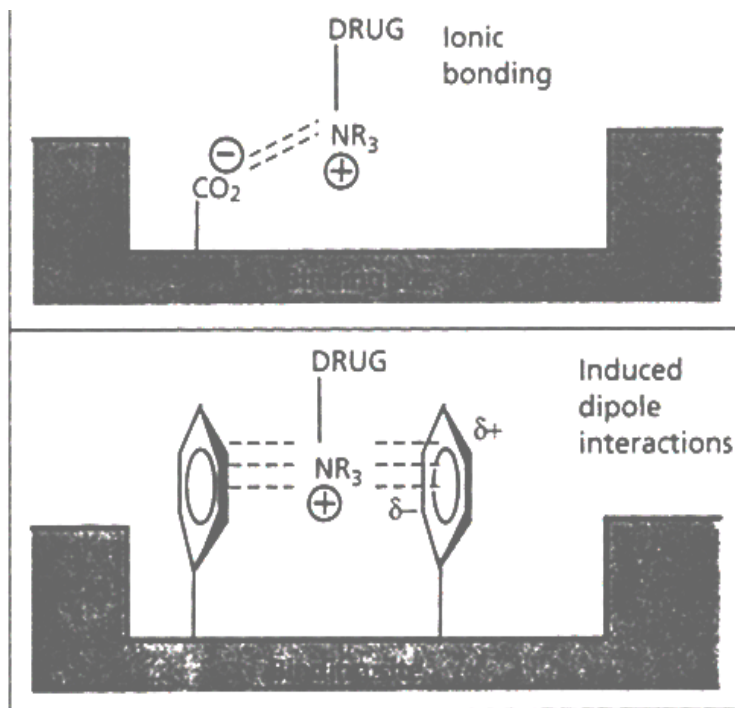
اللوحة 18.18: حلقة البيتلاكتام كعامل أسيلة acylation

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها:
تآثرات الارتباط الهيدروجينية



Possible binding interactions of a quaternary ammonium ion.

(7) دور أملاح الأمونيوم الرباعية Binding Role of Quaternary Ammonium Salts

تتأين أملاح الأمونيوم الرباعية وتستطيع التأثير مع مجموعة الكربوكسيلات من خلال تشكيل تآثرات أيونية **ionic interactions** (اللوحة 19.18). وهناك إمكانية أخرى تنجم عن تشكيل تآثر ثنائي قطب مُحْرَض **induced dipole interaction** بين أيون الأمونيوم الرباعي وأي حلقة عطرية ضمن مقر الارتباط.

يمكن لذرة الآزوت المشحون إيجابياً أن تحرف **distort** الإلكترونات π **electrons** العائدة للحلقة العطرية بحيث يؤدي ذلك إلى تحريض تشكيل ثنائي قطب **dipole**، وبذلك يكتسب سطح الحلقة شحنة سلبية خفيفة وحواها شحنة إيجابية خفيفة.

وهذا الأمر يسمح بحدوث تآثر بين سطوح الحلقات المشحونة بشحنة سلبية خفيفة والشحنة الموجبة العائدة لأيونات الأمونيوم الرباعية، ويعرف هذا التأثير بتآثر باي-كاتيون π - **cation interaction** (اللوحة 19.18).

اللوحة 19.18: تآثرات الارتباط الممكنة لأيون الأمونيوم الرباعي

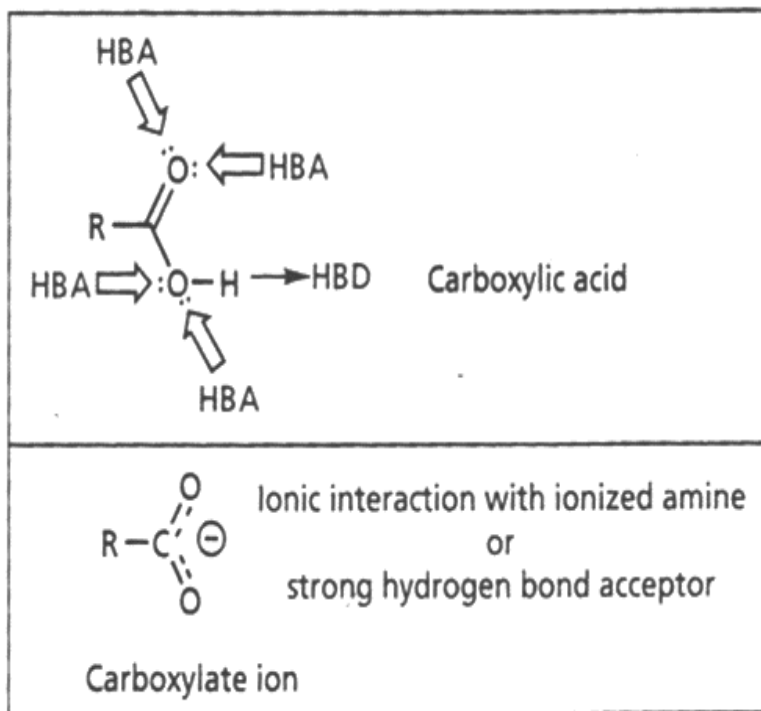
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقدرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها:
تآثرات الارتباط الهيدروجينية



Possible binding interactions for a carboxylic acid and carboxylate ion.

(8) دور الحموض الكربوكسيلية في عملية الارتباط Binding :role of carboxylic acids

تعد المجموعة الكربوكسيلية من المجموعات المنتشرة إلى حد معقول في الأدوية. فهي تستطيع أن تلعب دور المتقبل للرابطة الهيدروجينية، أو دور المانح لها (اللوحة 20.18).

إضافة لذلك، قد توجد على شكل أيون كربوكسيلات (اللوحة 20.18)، وهذا مما يسمح بإمكانية نشوء تآثر أيوني و/أو تشكل رابطة هيدروجينية قوية حيث يلعب أيون الكربوكسيلات دور المتقبل للرابطة الهيدروجينية،

يعد أيون الكربوكسيلات لجينا ligand جيداً لتوائم العوامل الأيونية المعدنية الموجودة في العديد من الإنزيمات مثل إنزيمات الزنك ميتالوبروتيناز zinc metalloproteinases.

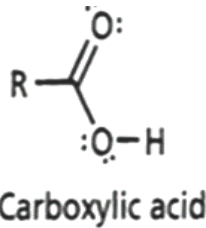
اللوحة 20.18: تآثرات الارتباط للمجموعة الكربوكسيلية وأيون الكربوكسيلات

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

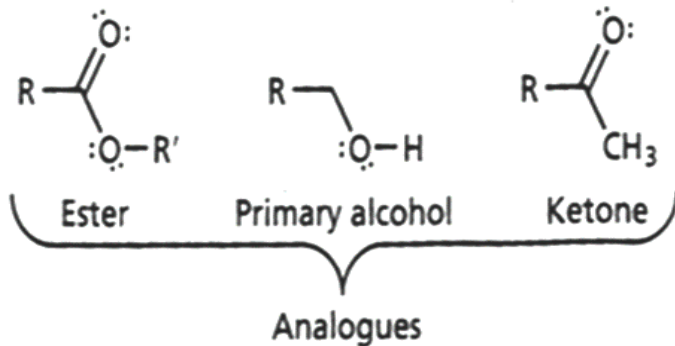
أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



(8) دور الحموض الكربوكسيلية في عملية الارتباط Binding role of carboxylic acids:

بغية اختبار إمكانية حدوث مثل هذه التأثيرات، يمكن تخليق واختبار مضاهئات **كالايسترات**، **والكحولات الأولية**، **والكيتونات** (اللوحة 21.18).

وبالنظر إلى هذه المضاهئات، نجد أنه لا يمكن لأي منها أن يتأين، لذلك فإن خسارة الفعالية البيولوجية تعني أهمية الارتباط الأيوني لها.



Analogues for a carboxylic acid.

يمكن **للكحول الأولي** أن يعطي فكرة فيما إذا كان **الكربونيل** مُكْتَنَفًا في تشكيل الرابطة الهيدروجينية.

بينما يمكن **للايستر والكيتون** أن يشيرا فيما إذا كانت **مجموعة** هيدروكسيل الحمض الكربوكسيلي مُكْتَنَفًا في تشكيل الرابطة الهيدروجينية.

اللوحة 21.18: مضاهئات تسمح باختبار تأثيرات الارتباط للحموض الكربوكسيلية

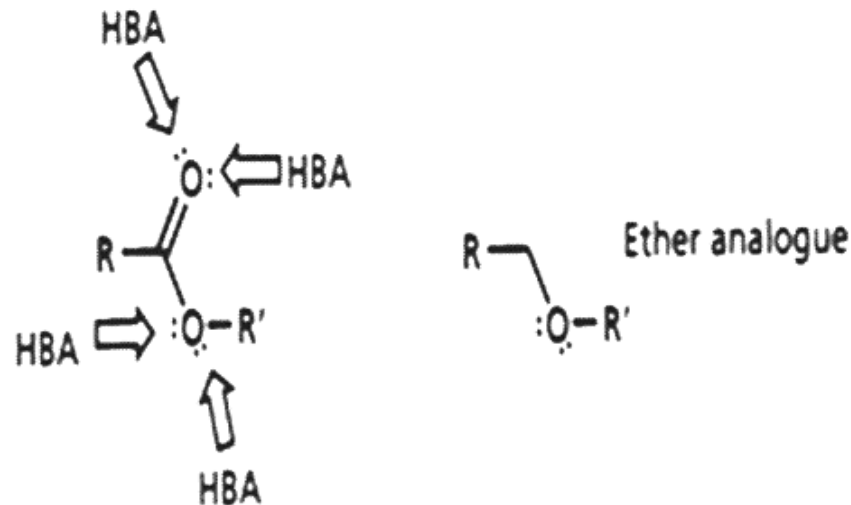
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Possible binding interactions for an ester.

اللوحة 22.18: تأثيرات الارتباط الممكنة التي تبديها الايستر

(9) دور الايستر في عملية الارتباط Binding role of esters

تستطيع مجموعة الايستر أن تتأثر مع مقر الارتباط كمتقبل للرابطة الهيدروجينية فقط (اللوحة 22.18). ومن المرجح أن يلعب أوكسيجين مجموعة الكربونيل دور متقبل الرابطة الهيدروجينية أكثر من أوكسيجين مجموعة الألكوكسي alkoxy oxygen، ذلك لأنه أقل عرضة للإعاقة الفراغية satirically less hindered ويملك كثافة إلكترونية أكبر.

ويمكن تحديد أهمية مجموعة الكربونيل أو عدم أهميتها من خلال اختبار الايثر الموافق.

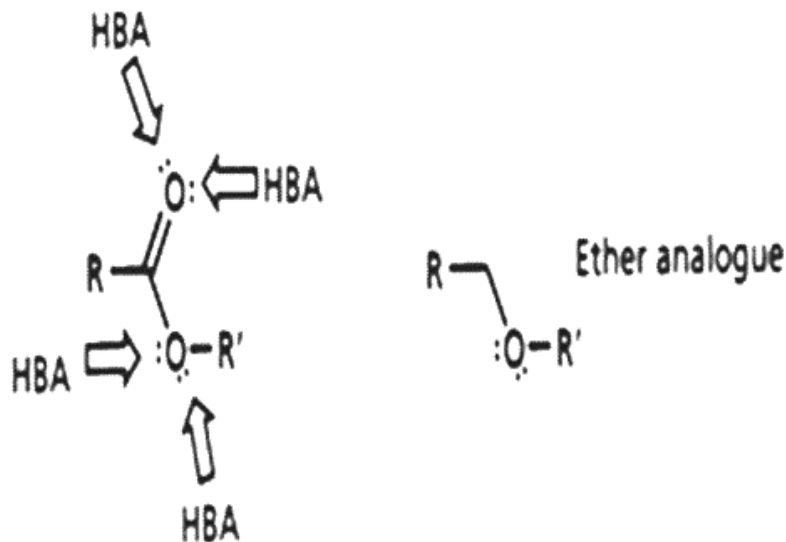
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Possible binding interactions for an ester.

اللوحة 22.18: تأثيرات الارتباط
الممكنة التي تبديها الايستر

(9) دور الايستر في عملية الارتباط Binding role of esters

تتعرض الايستر عند الأحياء **in vivo** إلى **الحلمة hydrolysis** من قبل إنزيمات استقلابية تعرف بإنزيمات الايستر **esterases**.

وهذا قد يتسبب بحدوث مشكلة إذا احتوى المركب القائد مجموعة ايستر هامة في عملية الارتباط مما يؤدي إلى **عمر نصفي half life** قصير.

إلا أن هناك العديد من الأدوية تملك بنى **إيسترية** وتكون ثابتة نسبياً تجاه عملية الاستقلاب، وهنا يعود الفضل إما للعوامل الإلكترونية التي تسهم في ثبات الإيستر أو للعوامل الفراغية **steric factor** التي تحمي.

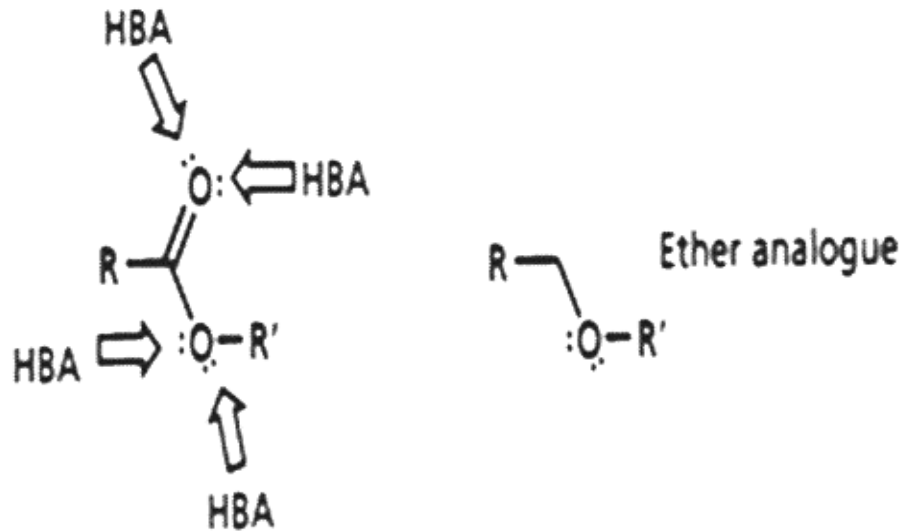
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقدرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية



Possible binding interactions for an ester.

(9) دور الايسترات في عملية الارتباط Binding :role of esters

في بعض الحالات، تستعمل الإيسترات القابلة للحلمهة عن عمد بغية تفنيع **mask** مجموعة وظيفية مثل الحمض الكربوكسيلي أو الكحول أو الفينول بهدف تحقيق امتصاص أفضل عبر جهاز الهضم.

وحيثما يصل الدواء إلى الدوران الدموي فإنه يتحلله **hydrolysis** محرراً الدواء الفعال.

وهذا ما يعرف باستراتيجية طليعة الدواء **prodrug** **stratigy** في تصميم الدواء.

اللوحة 22.18: تآثرات الارتباط الممكنة التي تبديها الايسترات

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

1. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

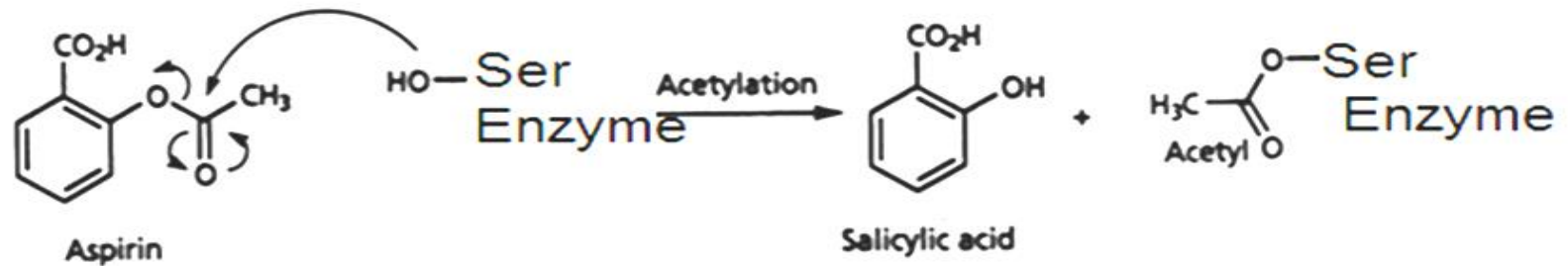
1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(9) دور الايسترات في عملية الارتباط :Binding role of esters

من الجدير بالذكر هنا التنويه على نحو خاص إلى المجموعة الإيسترية في **الأسبيرين**. يملك الأسبيرين تأثيراً مضاداً للالتهاب ناجماً عن قدرته على تثبيط إنزيم يدعى سيكلوواوكسيجيناز (COX) cyclooxygenase اللازم لعملية تخليق البروستاغلاندين prostaglandin synthesis. وكثيراً ما تتم الإشارة إلى أن **الأسبيرين يلعب دور عامل أسيلة acylating agent**، حيث ترتبط مجموعة الأسيتيل خاصته **برابط تساهمي covalent** مع ثالة الحمض الأميني السيرين Ser ضمن المقر الفعال **لإنزيم** للسيكلوواوكسيجيناز:



Aspirin acting as an acylating agent.

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الخامسة

تصميم الدواء Drug design (٢)

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

١. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

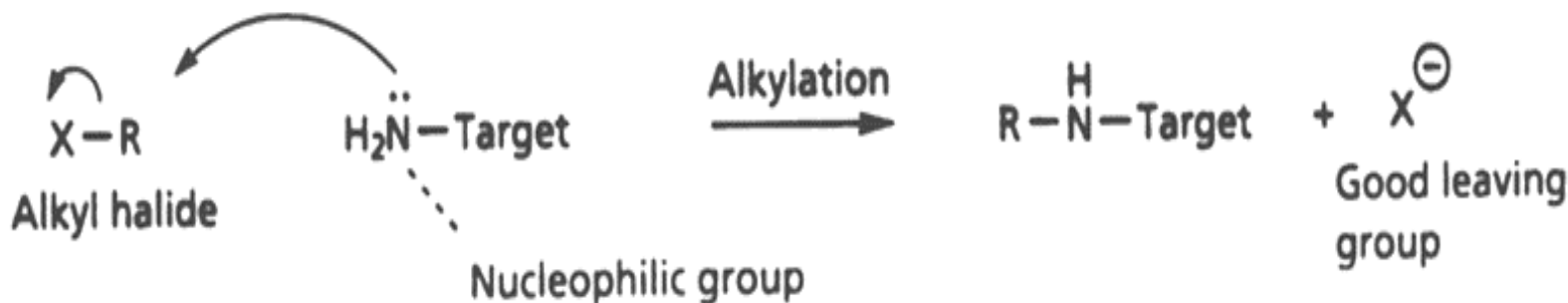
أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية

(10) دور هاليدات الألكيل وهاليدات الأريل في عملية الارتباط Binding role of alkyl and aryl halides:

تتضمن هاليدات الألكيل أحد العناصر كلور، بروم، أو يود التي تنزع لان تكون مجموعات فعالة كيميائياً، ويعود السبب إلى أن أيون الهالوجين هو مجموعة مُغادرة جيدة **good leaving group**.

ولهذا فإنه من المرجح أن يتفاعل الدواء الذي يحوي هاليد - الكيل **alkyl halide** مع أي مجموعة أَلْيُفَّة لِلنَّوَاة (نوكليوфильية) **nucleophilic** قد يصادفها ويصبح عندها مرتبطاً بشكل دائم مع تلك المجموعة بواسطة رابطة تساهمية **covalent**، وهذا ما يعرف بتفاعل الألكلة **alkylation reaction**:



Alkylation of macromolecular targets by alkyl halides.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية

(10) دور هاليدات الألكيل وهاليدات الأريل في عملية الارتباط Binding role of alkyl and aryl halides



Alkylation of macromolecular targets by alkyl halides.

- يؤدي هذا التفاعل إلى ظهور مشكلة، إذ أنه بمقدور الدواء ألكلة alkylating عدد كبير من الجزيئات اتكبروية (الجزيئات الضخمة) macromolecules التي تحمل مجموعات أليفة للنواة (نوكليلية) nucleophilic، خاصة المجموعات الأمينية في البروتينات والحموض النووية nucleic acids الموجودة في الجسم. من الممكن تعديل فعالية هاليدات الألكيل الكيميائية إلى حد ما، لكن تبقى مشكلة ضعف الانتقائية التي تسبب أعراضاً جانبية خطيرة.
- ولهذا خصصت هذه الأدوية لمعالجة الأمراض المهددة للحياة life-threatening diseases كالسرطانات.
- من جهة أخرى، لا تعد فلوريدات الألكيل Alkyl fluorides من العوامل المؤكدة، لأن الرابطة بين الكربون والفلور C-F هي رابطة قوية وليست سهلة الشطر.
- يستخدم الفلور على نحو شائع لاستبدال بروتون proton، أي يحل الفلور محل الهيدروجين، لأنه يملك تقريباً الحجم نفسه، لكنه يختلف عنه بالخواص الإلكترونية، كما يمكنه أيضاً حماية الجزيء من عمليات الاستقلاب metabolism.

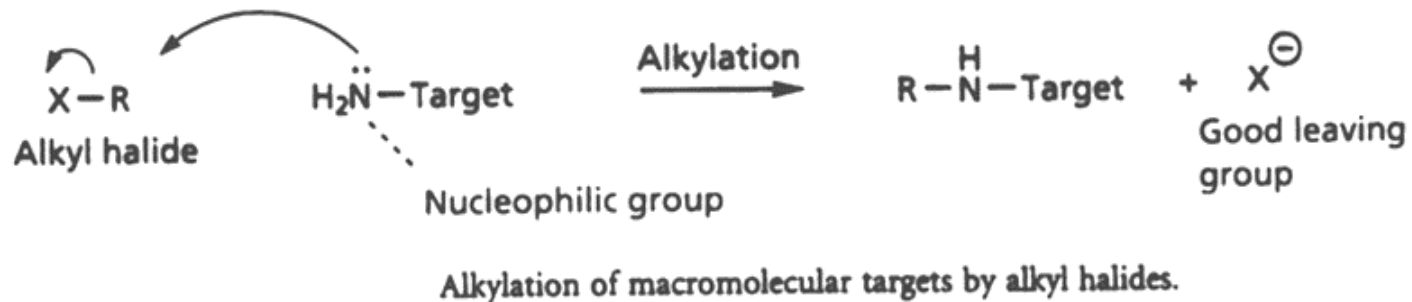
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية

(10) دور هاليدات الألكيل وهاليدات الأريل في عملية الارتباط **Binding role of alkyl and aryl halides**



□ لا تسلك هاليدات الأريل **Aryl halides** كعوامل مؤلكلة، إذ تتسبب بمشكلات أقل في هذا الإطار.

□ لكن بما أن المتبادلات الهالوجينية هي مجموعات ساحبة للإلكترونات، فهي تؤثر على الكثافة الإلكترونية **electron density** للحلقات العطرية مما يؤثر بدوره على ارتباط الحلقة العطرية.

□ المتبادلات الهالوجينية **كالكلور أو البروم** يملكان طبيعة كارهة للماء ويتآثران على نحو مفضل مع الجيوب الكارهة للماء **hydrophobic pocket** ضمن مقر الارتباط.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية

(11) دور الثيول في عملية الارتباط **Binding role of thiol**:

توجد مجموعة الثيول في بنية الأدوية، ومن المعروف أن هذه المجموعة ($-S-H$) على أنها **ligand** لجين **zinc ion**،
وقد أُدخلت في العديد من الأدوية المصممة لأجل تثبيط إنزيمات تحوي الزنك كتميم عامل **zinc cofactor**.

ومن هذه الإنزيمات مثلاً **إنزيم زنك ميتالوبروتيناز zinc metallo proteinases**.
فإذا امتلك المركب القائد مجموعة ثيول، فمن الممكن اختبار المضاهي الكحولي الموافق عند مقارنة الفعالية، لكن هذا سيؤدي إلى حدوث تأثير أضعف بكثير مع الزنك.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

١. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها:
تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(12) دور المجموعات الوظيفية الأخرى Binding role of other functional groups:

ثمة مجموعات وظيفية متنوعة عديدة أخرى قد توجد ضمن بنية المركبات القائدة والتي لا تتبع لأي قاعدة من قواعد الارتباط، لكنها قد تكون هامة في نواح أخرى.

١. ومن الممكن أن يؤثر بعضها على الخواص الإلكترونية للجزيء مثل مجموعات النيترو **nitro** أو النتريلات **nitriles**.

٢. وفي حين آخر قد تقوم مجموعات أخرى بتقييد **restrict** الشكل **shape** التجسمي (الفراغي) أو تهايش الجزيء **conformation of a molecule** مثل مجموعة الألكينات **alkynes**.

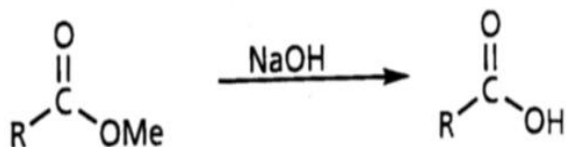
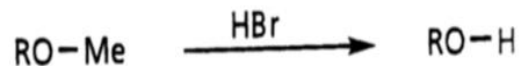
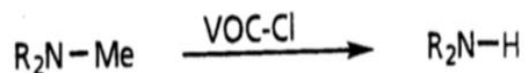
٣. وفي حالات أخرى أيضاً قد تلعب بعض المجموعات الوظيفية الأخرى دور محصرات استقلابية **metabolic blockers** مثل هاليدات الأريل **aryl halides**.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Removal of alkyl groups from heteroatoms.

(13) دور مجموعات الألكيل والهيكل الكربوني في عملية الارتباط Binding role of alkyl groups and the carbon skeleton

تملك المتبادلات الألكيلية والهيكل الكربونية ضمن بنية المركب القائد خواصا كارهة للماء **hydrophobic** يمكنها الارتباط مع مناطق كارهة للماء ضمن مقر الارتباط من خلال تشكيل تأثيرات فاندر فالس.

يمكن تحديد علاقة أي متبادل ألكيلي بعملية الارتباط عبر تخليق مضاهي لا يملك هذا المتبادل الألكيلي.

وعادة ما يجري تخليق تلك المضاهيات باستخدام التخليق العضوي الكامل إذا كانت المتبادلات مرتبطة مع الهيكل الكربوني للجزيء، لكن إذا كانت المجموعة الألكيلية مرتبطة مع ذرة أزوت أو أوكسجين، عندها من الممكن نزع المجموعة من المركب القائد حسب التفاعلات التالية:

ومن المتوقع أن يملك المضاهي الذي جرى الحصول عليه فعالية أقل إذا كانت مجموعة الألكيل مكتنفة في تأثيرات هامة كارهة للماء.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقدرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها:
تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(14) دور الحلقات المتغيرة في عملية الارتباط Binding role of heterocycles:

- الحلقات المتغيرة هي بنى حلقية تحتوي كل منها على ذرة واحدة متغيرة أو أكثر مثل الأزوت أو الأوكسيجين أو الكبريت،
- ويوجد العديد من الحلقات المتغيرة داخل بنى المركبات القائدة.
- وتعد الحلقات المتغيرة الحاوية على الأزوت واسعة الانتشار بشكل كبير في بنى الأدوية.
- قد تملك الحلقات المتغيرة خواصا أليفاتية aliphatic أو عطرية aromatic، كما يمكن أن تتأثر مع مقر الارتباط عبر عدد من قوى الارتباط المتنوعة.
- مثلاً، يمكن لمجمل بنية الحلقة المتغيرة التأثير عن طريق تشكيل روابط فاندر فال أو التأثيرات الكارهة للماء، بينما يمكن للذرات المتغيرة الموجودة ضمن البنية التأثير عن طريق تشميل روابط هيدروجينية أو أيونية.

:

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

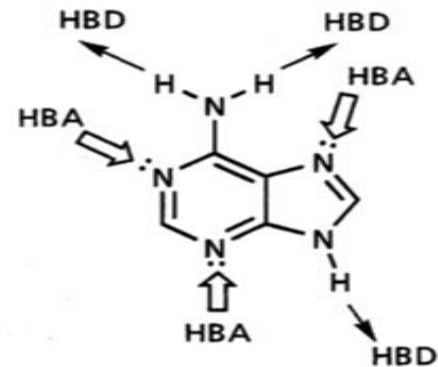
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(14) (دور الحلقات المتغيرة في عملية الارتباط Binding role of heterocycles : ا)

طالما أن الرابطة الهيدروجينية هي المعنية بالتأثر، فيجب أن يؤخذ بعين الاعتبار موقع position الذرة المتغيرة ضمن الحلقة وكذلك توجه orientation الحلقة ضمن مقر الارتباط، إذ يلعب دوراً حاسماً في تحديد إمكانية حدوث تأثير جيد أم لا. فمثلاً، يمكن أن تسهم حلقة البورين purine ring (الأدينين adenine مثلاً) في تشكيل ستة تأثيرات ارتباط هيدروجينية؛ تلعب ثلاثة منها دور المانح للرابطة الهيدروجينية hydrogen bond donor بينما تلعب ثلاثة أخرى دور المتقبل hydrogen bond acceptor:

إذا كان المركب القائد يحتوي على حلقة متغيرة، فإنه من الممكن تخليق:

- (١) مضاهئات تحتوي على حلقة بنزين أو
- (٢) حلقات متغيرة أخرى فيما إذا كانت كل الذرات المتغيرة الموجودة ضرورية فعلاً للفعالية الفارماكولوجية.



Possible hydrogen bonding interactions for adenine.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

(14) دور الحلقات المتغيرة في عملية الارتباط Binding role of

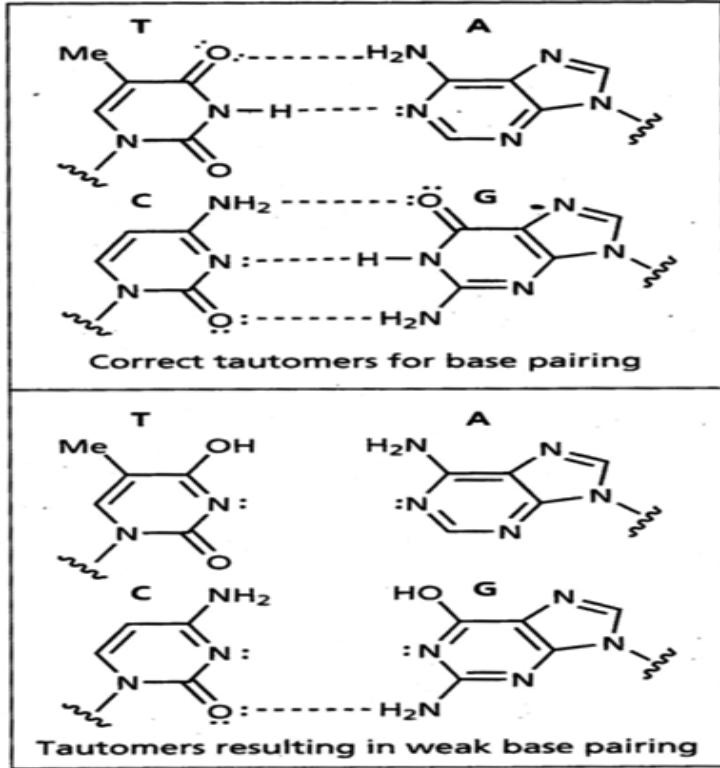
heterocycles:

ثمة تعقيدات خاصة بالحلقات المتغيرة، إذ أن هناك إمكانية لتشكيل الصنوا tautomers. وهذا يلعب دوراً هاماً في تحديد بنية الدنا structure of DNA. تتكون بنية الدنا DNA من حلزون مضاعف يكون فيه أزواج القواعد base pairing بين مجموعتين من قواعد الحموض النووية متغاي الحلقة heterocyclic nucleic acid bases.

تكتنف عملية أزواج القواعد تشكيل ثلاثة روابط هيدروجينية بين زوج القاعدتي غوانين guanine وسيتوزين cytosine، ورابطتين هيدروجينيتين بين زو القاعدتين ادينين adenine وثيمين thymine (اللوحة 23.18).

تتصف الحلقات المكتنفة في ازدواج القواعد بانها تتوضع في نفس المستوى coplanar، مما يسمح لكل المجموعات المتقبلة والمانحة للرابطة الهيدروجينية أ تتوضع وفق التوجه الأمثل optimum orientation.

وفي السياق نفسه، تقدم معرفة الصنوان tautomers بالنسبة للحلقات المتغاي أهمية كبرى في فهم كيفية تأثير الأدوية مع مقرات ارتباطها.



Base pairing in DNA and the importance of tautomers.

اللوحة 23.18: ازدواج القواعد في الدنا DNA وأهمية الصنوان tautomers

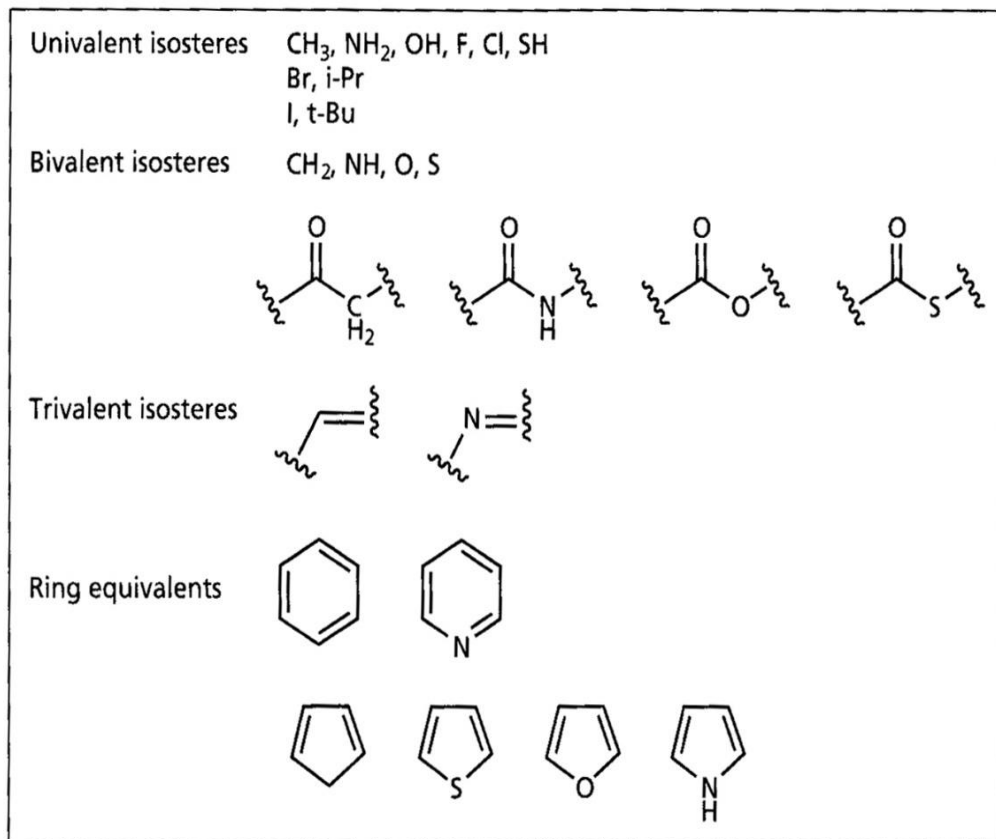
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط **binding site** في بنية الأهداف التي تتأثر **interacts** معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية



(15) المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسُيمِيَّة (الايزوستيرات) isosteres

المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسُيمِيَّة (الايزوستيرات) هي ذرات أو مجموعة من الذرات تملك نفس التكافؤ الكيميائي **valency** (أو نفس عدد إلكترونات المدار الخارجي) كما تظهر تشابهاً فيزيائياً أو كيميائياً (اللوحة 24.18).

وكما يلاحظ من اللوحة اللوحة (24.18)، تعد كل من المجموعات **-CH₃**، **-NH₂**، **-SH**، **-OH** مُتَمَاثِلَاتِ تَجْسُيمِيَّة (ايزوستيرات) لمجموعة الهيدروكسيل

بينما يعد كل من **-NH-** و **-CH₂-** ايزوستيران لذرة الأوكسجين **O**.

اللوحة 24.18: أمثلة عن مُتَمَاثِلَاتِ تَجْسُيمِيَّة (ايزوستيرات)

تقليدية

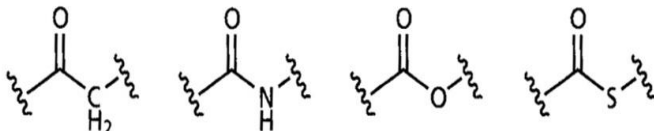
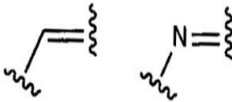
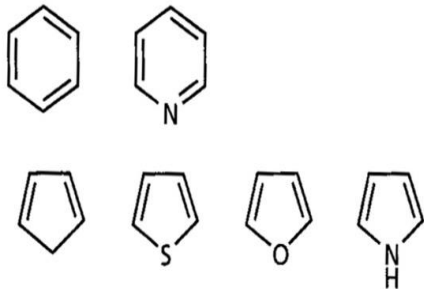
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقدرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها:
تآثرات الارتباط الهيدروجينية

Univalent isosteres	CH ₃ , NH ₂ , OH, F, Cl, SH Br, i-Pr I, t-Bu
Bivalent isosteres	CH ₂ , NH, O, S
	
Trivalent isosteres	
Ring equivalents	

(15) المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسُيمِيَّة (الايزوستيرات) isosteres:

يمكن أن تستعمل المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسُيمِيَّة (الايزوستيرات) لتحديد :

(١) أهمية مجموعة ما كمجموعة ارتباط أم لا،

وذلك عبر تغيير سمات الجزيء بطريقة منهجية ومضبوطة قدر الإمكان.

فمثلاً سوف يؤدي استبدال الميثيلين CH₂ بالأوكسجين O إلى

اختلاف بسيط في حجم المضاهي،

لكن سوف يكون له تأثير ملموس على كل

١. من القطبية polarity،

٢. والتوزيع الإلكتروني electronic distribution،

٣. والارتباط bonding.

لكن قد لا يؤدي استبدال الثيول SH بالهيدروكسيل OH- إلى حدوث

تأثير كبير أو ملموس على الخواص الإلكترونية، لكن في هذه الحالة سوف

تزداد أهمية العوامل التجسيمية (الفراغية).

اللوحة 24.18: أمثلة عن مُتَمَاثِلَاتِ تَجْسُيمِيَّة

(ايزوستيرات) تقليدية

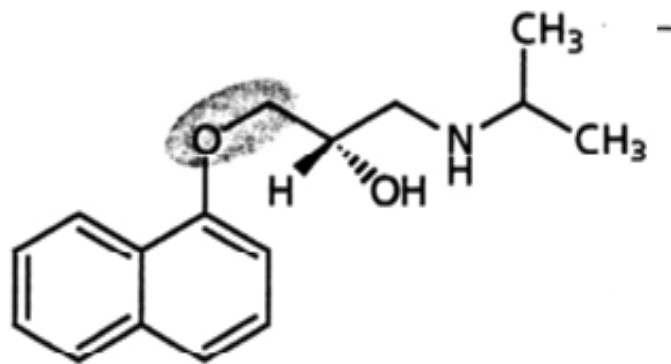
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



Propranolol.

(15) المتماثلات التجسّمية (الايزوستيرات) isosteres:

يمكن أن تستعمل المتماثلات التجسّمية (الايزوستيرات) لتحديد:

(٢) مساهمة مجموعة معينة في الارتباط الهيدروجيني،

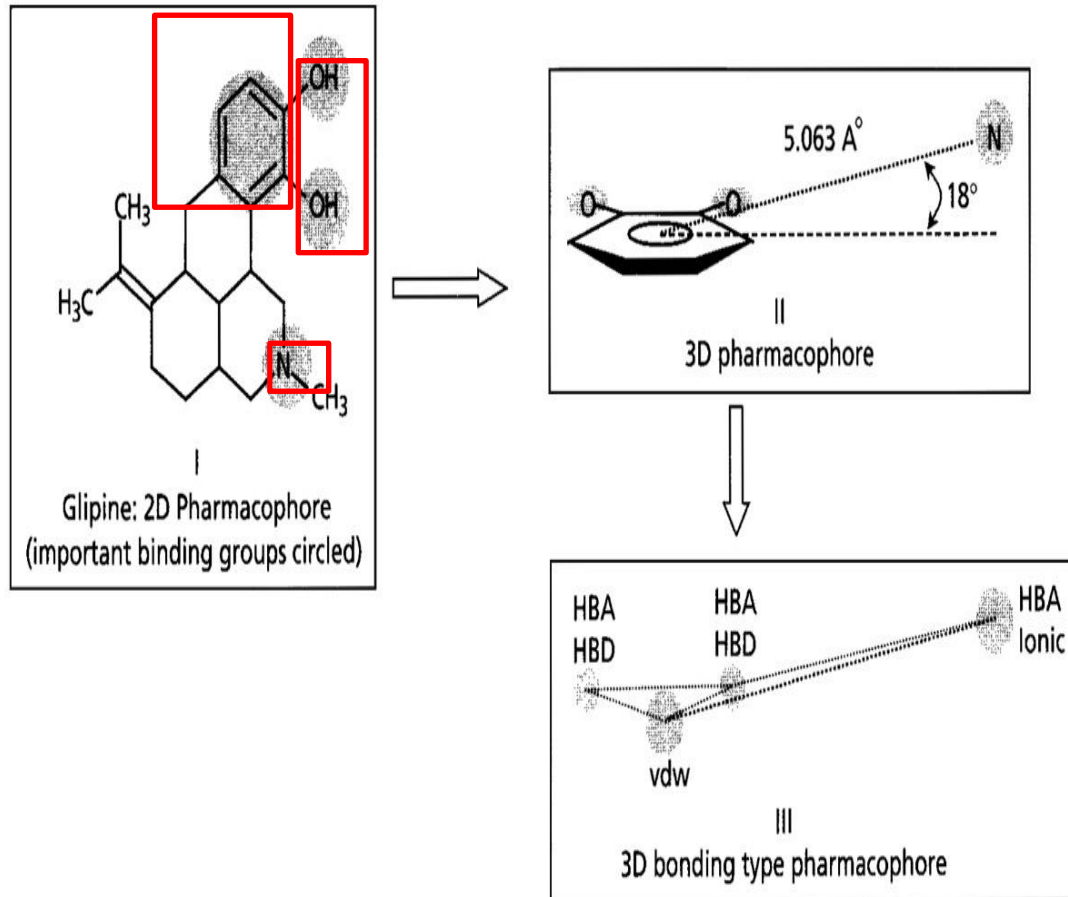
فمثلاً، سوف يؤدي استبدال مجموعة الميثيل CH_3 - بالهيدروكسيل OH - إلى زوال الارتباط الهيدروجيني بشكل كامل، لكن إن استبدال الأمين NH_2 - بالهيدروكسيل OH - لن يؤدي إلى حدوث ذلك.

يملك محصر بيتا β -blocker البروبرانولول propranolol رابطة ايثرية:

وان استبدال المتماثلات التجسّمية (الايزوستيرات) $-\text{CH}=\text{CH}-$ ، $-\text{SCH}_2-$ أو $-\text{CH}_2\text{CH}-$ بالجزء $-\text{OCH}_2-$ سوف يؤدي إلى زوال الفعالية، بينما يؤدي استبدال المتماثل التجسّمي $-\text{NHCH}_2-$ بالجزء $-\text{OCH}_2-$ إلى المحافظة على الفعالية، على الرغم من انخفاضها. تبين هذه النتائج أن لذرة أوكسجين المجموعة الايثرية أهمية في فعالية الدواء كما توحى بانها مُكثّفة في الارتباط الهيدروجيني مع المُستقبلة.

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

2. استعراف حامل الخاصّة الدوائيّة identification of a pharmacophore



• حالما يتقرر أي من المجموعات الوظيفية هي الهامة لفعالية الدواء، يصبح من الممكن الانتقال إلى المرحلة التالية ألا وهي استعراف حامل الخاصّة الدوائيّة Identification of a pharmacophore.

• يلخص حامل الخاصّة الدوائيّة :

- (١) مجموعات الارتباط الهامة اللازمة للفعالية،
- (٢) وأوضاعها النسبية في الفراغ نسبة لبعضها بعضا.

فمثلاً، اذا اكتشفنا أن مجموعات الارتباط الهامة بالنسبة لدوائنا الافتراضي الغليبين **glipizine** (الوارد أعلاه) هما مجموعتا الفينول، والحلقة العطرية، وذرة الآزوت،

عندها يكون حامل الخاصّة الدوائيّة كما هو موضح في اللوحة (25.18).

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

2. استعراف حاملُ الخاصّة الدوائيّة identification of a pharmacophore

حيث تظهر البنية 1:

- حاملُ الخاصّة الدوائيّة حسب بنية ثنائية الأبعاد (2D)،

وتظهر البنية 11 :

- حاملُ الخاصّة الدوائيّة حسب بنية ثلاثية الأبعاد (3D).

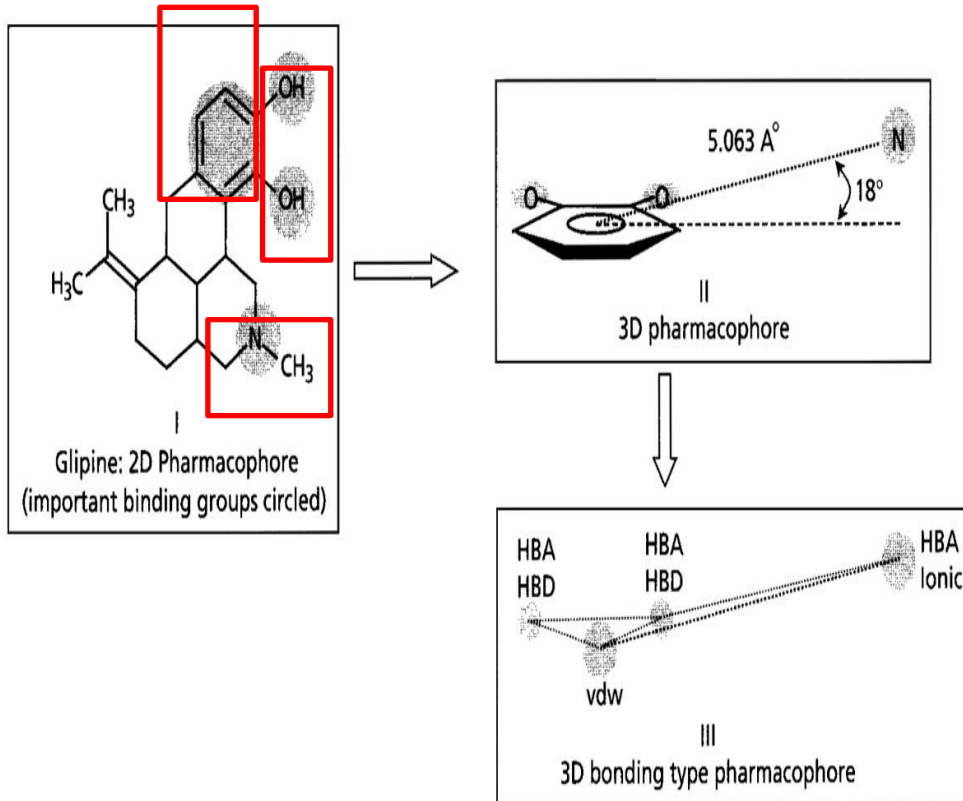
تعمل مجموعتا الفينول كمتقبلات أو مانحات الرابطة الهيدروجينية،

وتسهم الحلقة العطرية بتأثيرات فاندر فالس،

وتعمل المجموعة الأمينية كمتقبل للرابطة

الهيدروجينية أو تعمل كمركز أيوني فيما إذا

استقبلت بروتون protonated.



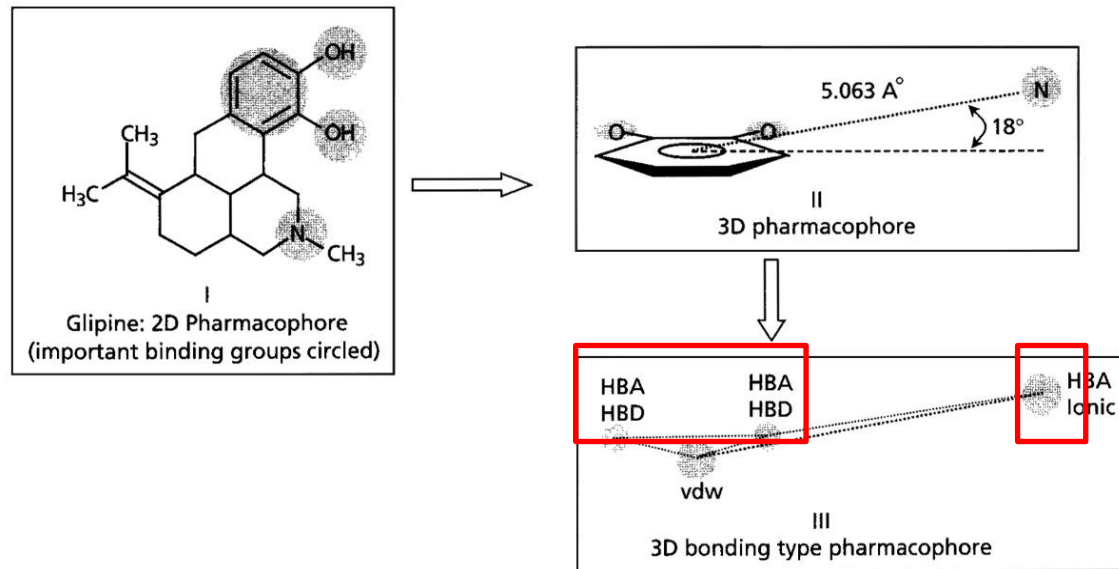
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

2. استعراف حاملُ الخاصّة الدوائيّة identification of a pharmacophore

تبين البنية ثلاثية الأبعاد (D3) الأوضاع النسبية للمجموعات الهامة في الفراغ، حيث يقدر بُعد ذرة الأزوت عن مركز الحلقة الفينولية بـ 5.063 \AA ، كما تميل بزاوية 18° درجة عن مستوى الحلقة.

ويجب ملاحظة انه ليس من الضروري إظهار الهيكل الدقيق الذي يربط بين المجموعات الوظيفية الهامة، ففي الحقيقة، يمكن أن يعود ذلك بفوائد عديدة، إذ أنه من الأسهل مقارنة البنى ثلاثية الأبعاد لحوامل الخاصّة الدوائية الناتجة عن أصناف المركبات ذات البنى المختلفة بغية معرفة فيما اذا كانت تشترك بحامل الخاصّة الدوائية.



II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمل في تأثيرات الدواء مع الهدف Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design

حالما يتم تحديد مجموعات الارتباط الهامة وتحديد حاملٍ الخاصّة الدوائيّة للمركب القائد، عندها يصبح من الممكن تخليق مضاهئات تحتوي على حاملٍ الخاصّة الدوائيّة نفسه، لكن ما هي ضرورة مثل هذا الأمر؟ فإذا كان المركب القائد يملك الفعالية البيولوجية المفيدة، فلماذا نكلف أنفسنا عناء تخليق مضاهئات له؟ يكمن الحواب في قلة عدد المركبات القائدة المثالية .ideal

من المرجح أن تتمتع معظم المركبات القائدة :

- (١) بفعالية منخفضة low activity،
- (٢) وانتقائية ضعيفة poor selectivity، كما انها
- (٣) وتأثيرات جانبية يُعتد بها،
- (٤) قد تكون أيضاً صعبة التخليق difficult to synthesize.

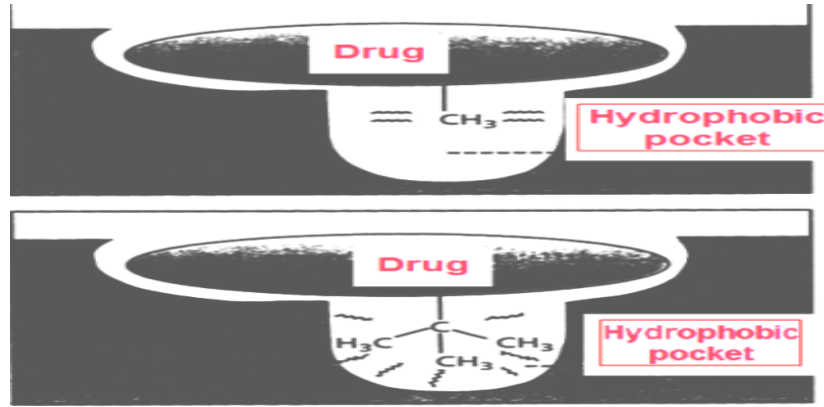
لذلك قد يكون من المفيد إيجاد مضاهئات ذات خواص محسنة improved.

سنتعرف الآن على مبادئ الاستراتيجيات strategies التي يمكن استخدامها في عملية توخي الأمل (أمثلة) في تأثيرات الدواء مع الهدف optimizing target interactions بغية الحصول على فعالية activity وانتقائية selectivity أعلى، وسنتطرق لبعض هذه الاستراتيجيات.

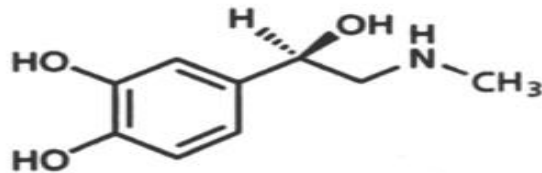
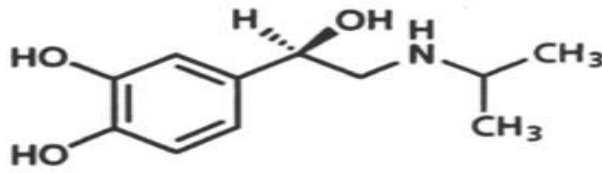
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design



Variation of alkyl chain to fill a hydrophobic pocket.



Introducing selectivity for β -adrenoceptors over α -adrenoceptors.

(1) استراتيجية اختلاف المتبادلات Variation of substituents

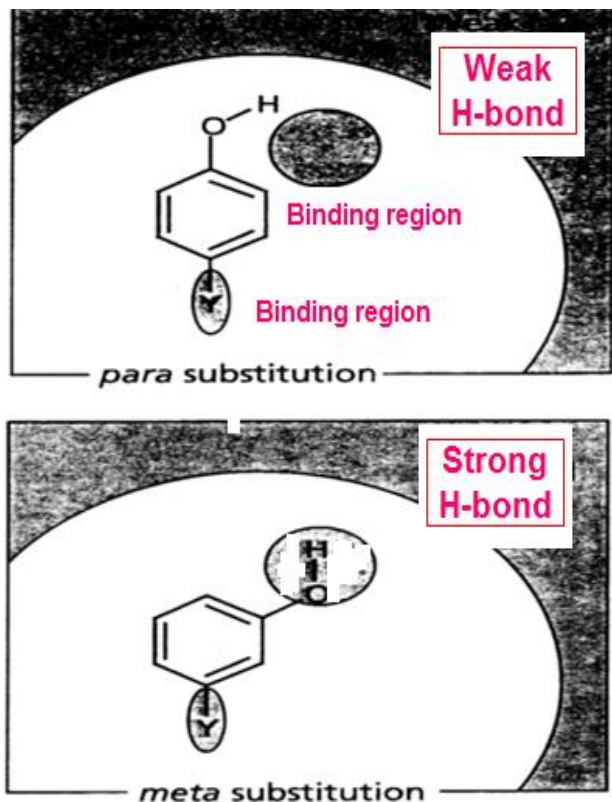
1. تغيير المتبادلات الألكيلية alkyl

في المركب القائد واختبار تأثيرها على الفعالية بغية ملء الجيوب الكارهة للماء من استراتيجيات تصميم الدواء لاختبار عمق depth واتساع width الجيب الكاره للماء hydrophobic pocket.

- ومثال ذلك الأدرينالين (التأثير على المستقبلات ألفا وبيتا) والإيزوبرينالين (التأثير على المستقبلات البيتا)، كما هو موضح في اللوحة 26.18.

1. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design



● Binding region (H-bond) ○ Binding region (for Y)

Figure 10.37 Aromatic substitutions.

(1) Variation استراتيجية اختلاف المتبادلات of substituents

2. تغيير المتبادلات العطرية Aromatic substitutions

إذا كان الدواء يحتوي على حلقة عطرية فيمكن تغيير أماكن المتبادلات لأجل إيجاد تآثرات ارتباط أفضل،

- حيث يؤدي ذلك إلى زيادة الفعالية كما هو واضح في الشكلين التاليين:
- الأعلى يشير إلى رابطة هيدروجينية ضعيفة، والأسفل يشير إلى رابطة هيدروجينية قوية، أي زيادة الفعالية.

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

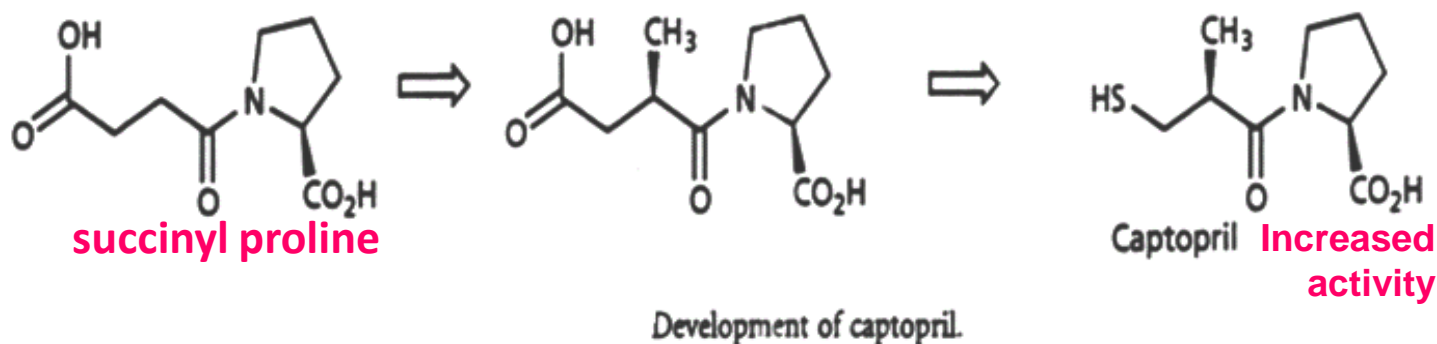
3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design

(2) استراتيجية توسيع البنية Extension of the structure

تكتنف استراتيجية توسيع البنية إضافة مجموعة (مجموعات) وظيفية جديدة إلى المركب القائد بغية سبر تأثيرات إضافية مع الجزيء الهدف.

قد يرتبط المركب القائد مع ثلاث مناطق ارتباط ضمن مقر الارتباط لكنه قد يفشل في الارتباط مع منطقة رابعة، لذلك يضاف مجموعة وظيفية إضافية لسبر غور تلك المنطقة الرابعة.

وكذلك يمكن إضافة المتبادلات الحاوية على مجموعات وظيفية قطبية polar بغية الحصول على روابط إضافية سواء هيدروجينية أو تأثيرات أيونية.

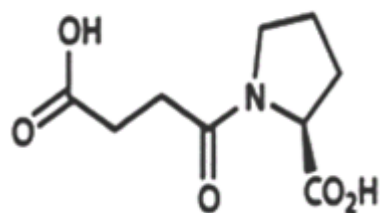


i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

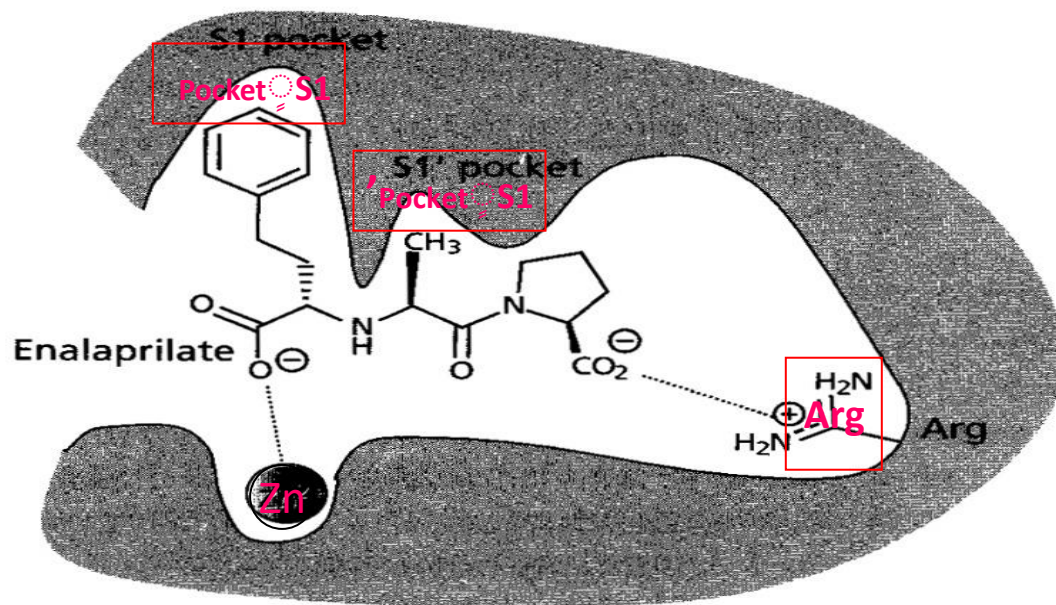
3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design

(2) استراتيجية توسيع البنية Extension of the structure

من الأمثلة الجيدة التي تكتنف استراتيجية توسيع البنية بهدف زيادة تأثيرات الارتباط نذكر عملية تصميم الدواء اينالابريلات **enalaprilate** المثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) **angiotensin-converting enzyme** انطلاقاً من مركب سكسينيل برولين **succinyl proline** كمركب قائد والحصول على الكابتوبريل ومن ثم اينالابريلات **enalaprilate** اللوحة (27.18)، راجع الفصل السابع عشر - طلائع أدوية مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.



سكسينيل برولين succinyl proline

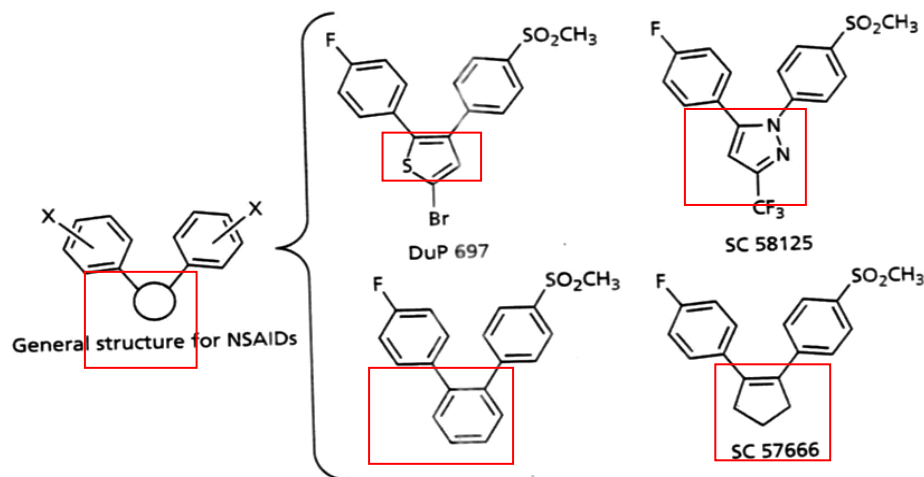


1. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design

(3) استراتيجية اختلاف الحلقات Ring variations

- ثمة استراتيجية شائعة أخرى متبعة بالنسبة للمركبات القائمة الحاوية على حلقة عطرية aromatic أو حلقة متغايرة heteroaromatic هي الاستبدال بالحلقة الأصلية حلقة جديدة أو عدد من الحلقات الأخرى التي تختلف سواء بالحجم ring size أو بموضع الذرة المتغيرة heteroatom positions.
- فمثلاً، صدر العديد من التقارير حول تطوير العديد من الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) المثبطة لإنزيم السيكلواوكسيجيناز 2، حيث كان القاسم المشترك لها جميعاً احتوائها على حلقة مركزية مع متبادلين عطريين في الموقعين 1، 2. عمل العديد من الشركات على تغيير الحلقة المركزية بغية إنتاج العديد من المركبات الفعالة (اللوحة 28.18).



اللوحة 28.18: تغيير الحلقة المركزية في بنية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

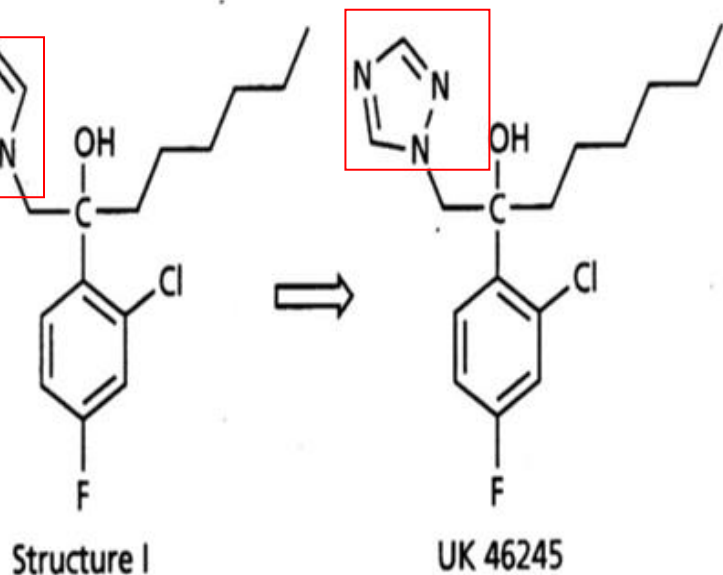
3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(3) استراتيجيات اختلاف الحلقات Ring variations

في الحقيقة، لم تكن مثل هذه الاختلافات إلا عبارة عن طرق تسمح بتجنب متطلبات الحصول على براءة الاختراع (راجع أدوية أنا أيضاً me too drugs أعلاه).

ولكن يتمتع بعض من هذه المركبات بتحسين كبير في الفعالية إضافة إلى زيادة في الانتقائية وانخفاض في الآثار الجانبية وهذا ما يطلق عليه أيضاً "أدوية أنا أفضل" me better drugs.

فمثلاً يؤثر المركب المضاد للفطريات antifungal رقم (1) في اللوحة (29.18) ضد إنزيم موجود عند كل من الخلايا البشرية والفطرية. وقد أدت عملية الاستبدال بحلقة الازول imidazole الموجودة في البنية (1) حلقة 4,2,1-تريازول إلى الحصول على المركب UK 46245 الذي يتمتع بانتقائية أفضل ضد الشكل الفطري من الإنزيم.



Development of UK 46245.

اللوحة 29.18: عملية تطوير المركب UK 46245

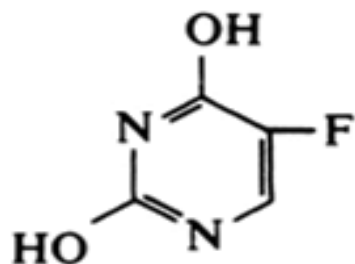
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(4) استراتيجيات المتماثلات التجسّمية (إيزوستيرات) والمتماثلات البيولوجية (بيوايزوستيرات)
Isostere and bioisosteres

□ استخدمت المتماثلات التجسّمية (إيزوستيرات) في تصميم الدواء بغية تغيير خواصّ characters الجزيء بطريقة مرشدة rational way وذلك فيما يتعلق:



Fluoro-5 uracile

(١) بالحجم size

(٢) والقطبية polarity

(٣) والتوزيع الإلكتروني electronic distribution

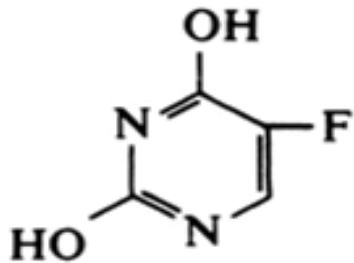
(٤) والروابط bonding.

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(4) استراتيجية المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسُمِيَّةِ (إيزوستيرات) والمُتَمَاثِلَاتِ البيولوجية (بيوايزوستيرات) Isostere and bioisosteres

□ يمكن استخدام بعض هذه المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسُمِيَّةِ (إيزوستيرات) في تحديد :



Fluoro-5 uracile

(١) أهمية الحجم التَّجْسُمِي (الحجم الفراغي) أو

(٢) العوامل الإليكترونية أو غيرها بالنسبة للفعالية.

□ فمثلاً يمكن استخدام ذرة الفلور **fluorine** كمتماثل تجسيمي لذرة الهيدروجين لأنه من المفترض أن تشغلان ذات الحجم الفراغي، لكن يعد الفلور أكثر كهرسلبية **electronegative** ويمكنه أن يستعمل لتغيير الخواص الإليكترونية دون إظهار أي تأثيرات تجسومية.

□ فمثلاً، إن حلول الفلور محل أحد الهيدروجينيات العطوية بواسطة إنزيمية **enzymatically labile hydrogen** يمكن أن يؤدي إلى تعطيل التفاعل الإنزيمي، لأنه ليس من السهل شطر الرابطة بين الكربون الفلور **C-F bonds**، كما هو في الدواء المضاد للأورام **5-فلورويوراسيل 5-fluorouracil** (راجع الفصل الخامس عشر - أدوية السرطانات). إذ تعطل آلية التفاعل المحفز بواسطة الإنزيم بشكل كامل مما يعطل فعل الدنا **DNA** الفيزيولوجي.

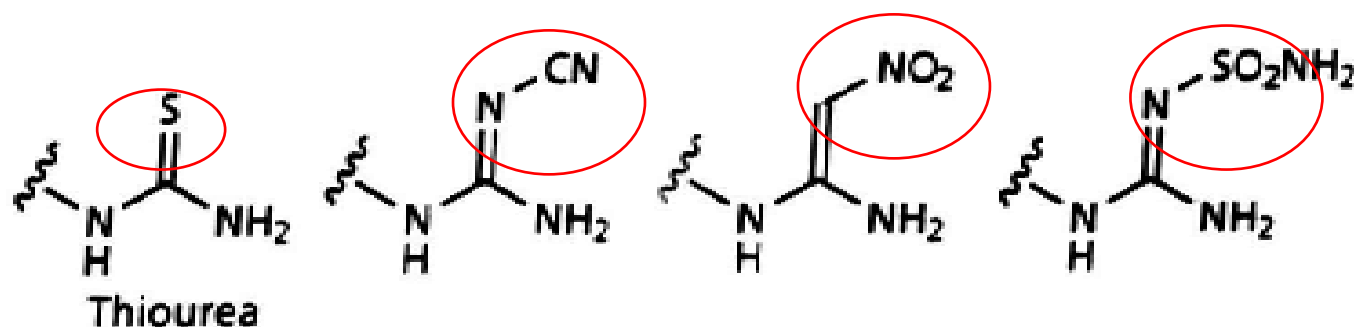
i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(4) استراتيجيات المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ (ايزوستيرات) والمُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ البيولوجية (بيوايزوستيرات) Isostere and bioisosteres

□ وكذلك، فقد جرى استخدام المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ (ايزوستيرات) غير التقليدية non-classical isosteres، التي لا تخضع للقواعد الفراغية أو الإلكترونية في المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ (ايزوستيرات) التقليدية، في تصميم الدواء كبدايل عن مجموعات وظيفية معينة.

□ ومثال ذلك البنى المذكورة في اللوحة (30.18) التي تعد مُتَمَاثِلَاتِ تَجْسِمِيَّةِ (ايزوستيرات) غير تقليدية للتيويوريا thiourea ذات بنية مستوية وتتشابه في حجمها الفراغي وخواصها القلوية، وقد جرى استخدامها في تصميم بعض الأدوية مثل السيميتيدين cimitidine المضاد للهستامين (راجع الفصل الخامس - أدوية مضادات الهستامين).



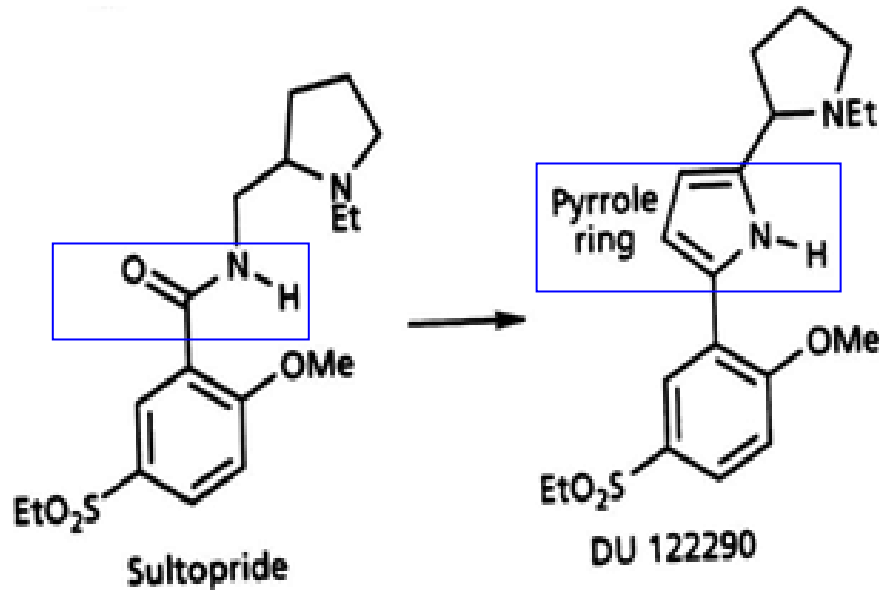
Non-classical isosteres for a thiourea group.

اللوحة 30.18: مُتَمَاثِلَاتِ تَجْسِمِيَّةِ (ايزوستيرات) غير تقليدية للتيويوريا thiourea

1. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(4) استراتيجيات المتماثلات التجسّمية (ايزوستيرات) والمتماثلات البيولوجية (بيوايزوستيرات) Isostere and bioisosteres



Isosteric change for an amide group.

اللوحة 31.18: البيروك كمتماثل تجسيمي بيولوجي
للمجموعة الأميدية

• المتماثلات التجسّمية البيولوجية (بيوايزوستيرات) (تقليدية وغير تقليدية) هي مجموعات يمكن استخدامها في تصميم الدواء كي تحل محل مجموعات أخرى مع الحفاظ على الفعالية البيولوجية. فمثلاً، كثيراً ما يجري استخدام حلقة البيروك **pyrrole** كمتماثل تجسيمي بيولوجي للمجموعة الأميدية **amide**.

• أدى هذا الاستبدال إلى الحصول على مناهض الدوبامين سولتوبريد **sultopride** الذي يتمتع بزيادة كل من الفعالية والانتقائية تجاه مستقبلات الدوبامين **D₃** أكثر من مستقبلات الدوبامين **D₂** (اللوحة 31.18).

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

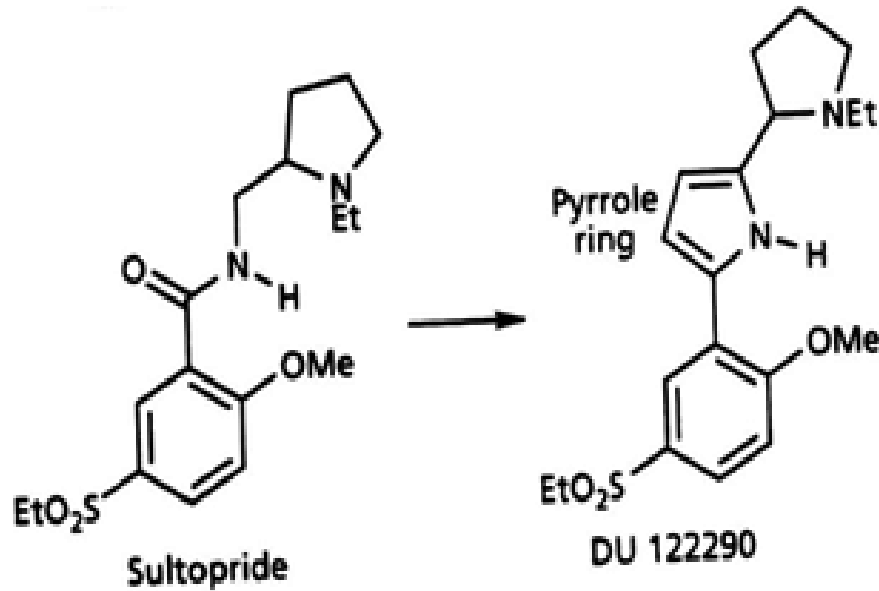
3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(4) استراتيجيات المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ (ايزوستيرات) والمُتَمَاثِلَاتِ البيولوجية (بيوايزوستيرات) Isostere and bioisosteres

وقد أدت هذه الاستراتيجية إلى الحصول على مضادات ذهان antidepressants تفتقر إلى التأثيرات الجانبية المتعلقة بالمستقبلات D₂.

• من الجدير بالذكر القول أن المُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ البيولوجية (بيوايزوستيرات) هي نوعية specific لمجموعة معينة من المركبات وأهدافها في الجسم،

• وهذا يعني أن الاستبدال بالمُتَمَاثِلَاتِ التَّجْسِمِيَّةِ البيولوجية (بيوايزوستيرات) أي مجموعة وظيفية لا يضمن المحافظة not guaranteed بالضرورة على الفعالية لكل دواء في كل هدف.



Isosteric change for an amide group.

اللوحة 31.18: البيروك كمتماثل تجسيمي بيولوجي
للمجموعة الأميدية

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(5) استراتيجية تبسيط البنية Simplification of the structure

- تستخدم استراتيجية تبسيط البنية على أغلب المركبات القائمة المعقدة بنيوياً والتي هي عادة من منشأ طبيعي natural sources كالقلويدات وغيره.
- ١. حالما يتم تحديد المجموعات الوظيفية الجوهرية للارتباط مع المستقبل لمثل هكذا دواء من خلال تحديد غلاقة البنية - التأثير، عندها يمكن في أغلب الأحيان حذف واستبعاد الأجزاء غير الضرورية ضمن هذه البنية دون خسارة الفعالية. أي

(١) حذف المجموعات الوظيفية التي لا تشكل جزءاً من حامل الخاصة الدوائية،

(٢) تبسيط الهيكل الكربوني carbon skeleton

(٣) والتخلص من مراكز عدم التناظر asymmetric centers.

جرى ذلك تاريخياً مع المورفين والحصول على المسكن المركزي البيثيدين pethidine، ومع الكوكائين والحصول على المخدر الموضعي البروكائين procaine (راجعهما). panic attacks. وهكذا، يمكن استعمال المناهضات في معالجة مثل هذه النوبات، إضافة إلى التأثير المتحكم بالشهية control of appetite (اللوحة 32.18).

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

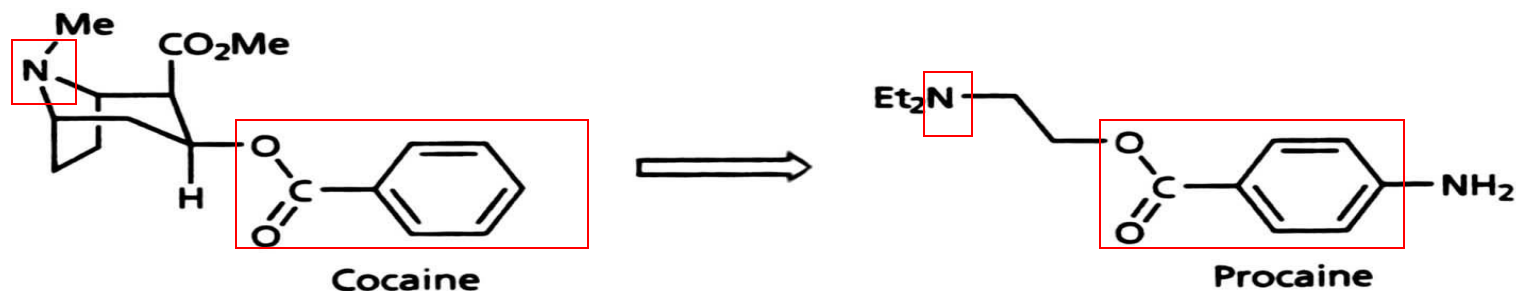


Figure 1 Simplification of cocaine (pharmacophore shown in colour).

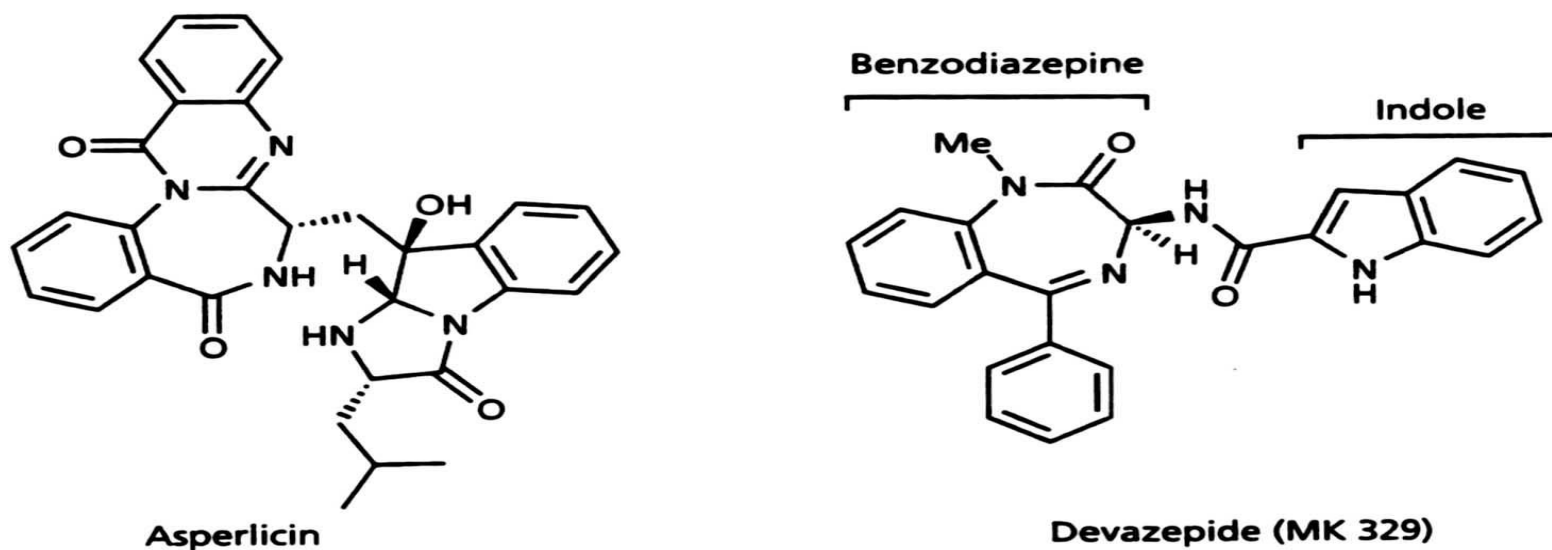


Figure 2 Simplification of asperlicin.

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة السادسة

تصميم الدواء Drug design (٣)

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

حالمًا يتم توخي الأمثل في تأثيرات الارتباط ما بين الدواء وهدفه، هذا يعني أنه ليس من الضروري أن يصبح المركب الذي يملك أفضل التآثرات **Interactions** هو الدواء الأفضل للاستعمال، إذ يجب أن يجتاز الدواء العديد من الحوائل كي يصل إلى هدفه في الجسم. وهذا يعني بالجمال توخي الأمثل في تحسين حرائك الدواء drug's pharmacokinetics، بمعنى:

- تصميم أدوية تمتص جيداً design drugs that will be absorbed.
- تصميم أدوية تصل إلى الهدف بكفاءة will reach their target efficiently.
- تصميم أدوية ثابتة في رحلتها إلى الهدف stable enough to survive the journey.
- تصميم أدوية تنطرح في زمن معقول will be eliminated in a reasonable period of time.

ولتحقيق ذلك، تستخدم استراتيجيات عديدة بما فيها

- ☐ تعديل بنية الدواء نفسه، أو
 - ☐ ربط الدواء مع بلمرات polymers أو أضداد antibodies أو
 - ☐ مُحَفَظَتَه encapsulating ضمن حامل بوليمير polymeric carrier.
- أما هذه الاستراتيجيات فيمكن سردها على النحو الآتي.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

□ تحدد السهولة التي يتم بها امتصاص الدواء من خلال خواصه الكارهة للماء/الألفة للماء / **hydrophilic** **hydrophobic** التي تؤثر على ذوبانيته **solubility**، وامتصاصه، وتوزعه، واطراحه (ADME).

□ فالأدوية القطبية **polar** التي تتأين **ionizing** هي شديدة الألفة للماء لا تتمكن من عبور الأغشية الخلوية للأعضاء. وهذا يعني إعطائها بشكل محلول حقناً، لكنها تنطرح بسرعة.

□ وكذلك، الأدوية غير القطبية **Non-polar drugs** هي شديدة الكره للماء، وضعيفة الذوبان في المحاليل المائية، فإذا ما أعطيت فمويّاً فإنها سوف تكون ضعيفة الامتصاص بسبب ذوبانها في القطيرات الدهنية داخل الأمعاء، وإذا ما أعطيت حقناً سيتم قبطها من قبل النسيج الدهنية **fat tissue**.

□ يتم التحكم بخواص الدواء الكارهة للماء/الألفة للماء وبالتالي بالامتصاص من خلال تعديل بنية الدواء واتباع طرائق منهجية تعتمد على علاقة البنية – التأثير الكمية **Quantitative structure-activity relationships (QSAR)**، باتباع أساليب عديدة ومنها:

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(١) تغيير المتبادلات الألكيلية أو الأسيلية بغية تعديل القطبية Variation of alkyl or acyl substituents
to vary polarity

• يمكن تعديل بنية الجزيئات لجعلها أقل قطبية عبر تقنيـع masking المجموعة القطبية polar بواسطة ألكيل أو أسيل، فمثلاً، يمكن تحويل المجموعة الكحولية أو الفينولية إلى إثير ether أو إستر ester، وتحويل مجموعة الكربوكسيل إلى إستر أو أميد amide، وتحويل الأمينات الأولية أو الثانوية إلى أميدات أو إلى أمينات ثانوية وثالثية secondary and tertiary amines.

• وكذلك يمكن انقاص القطبية ليس فقط بتقنيـع المجموعة القطبية، إنما من خلال إضافة مجموعة الكيل كاره للماء إضافية extra hydrophobic alkyl group يكون حجمها أكبر. وإذا كانت قطبية الجزيء غير كافية، يمكن استبدال المجموعات الألكيلية الضخمة بمجموعات أصغر أو حتى حذفها.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(١) تغيير المتبادلات الألكيلية أو الأسيلية بغية تعديل القطبية
vary polarity
Variation of alkyl or acyl substituents to

- في بعض الأحيان، ثمة فائدة في زيادة حجم الكيل في بنية الجزيء وانقاص حجم الكيل آخر. وهذا ما يدعى **تحويل الميثيلين methylene shuffle** وقد استُخدمت لتعديل الخاصية الكاره للماء hydrophobicity للعديد من المركبات.
- مثال ذلك تصميم أدوية الجيل الثاني من مضادات العنائة anti-impotence اعتماداً على بنية السيلدينافيل **sildenafil (Viagra)** التي جرى فيها تخفيض الألفة للشحم lipophilicity من خلال **تحويل الميثيلين methylene shuffle** كما هو موضح في اللوحة (33.18).

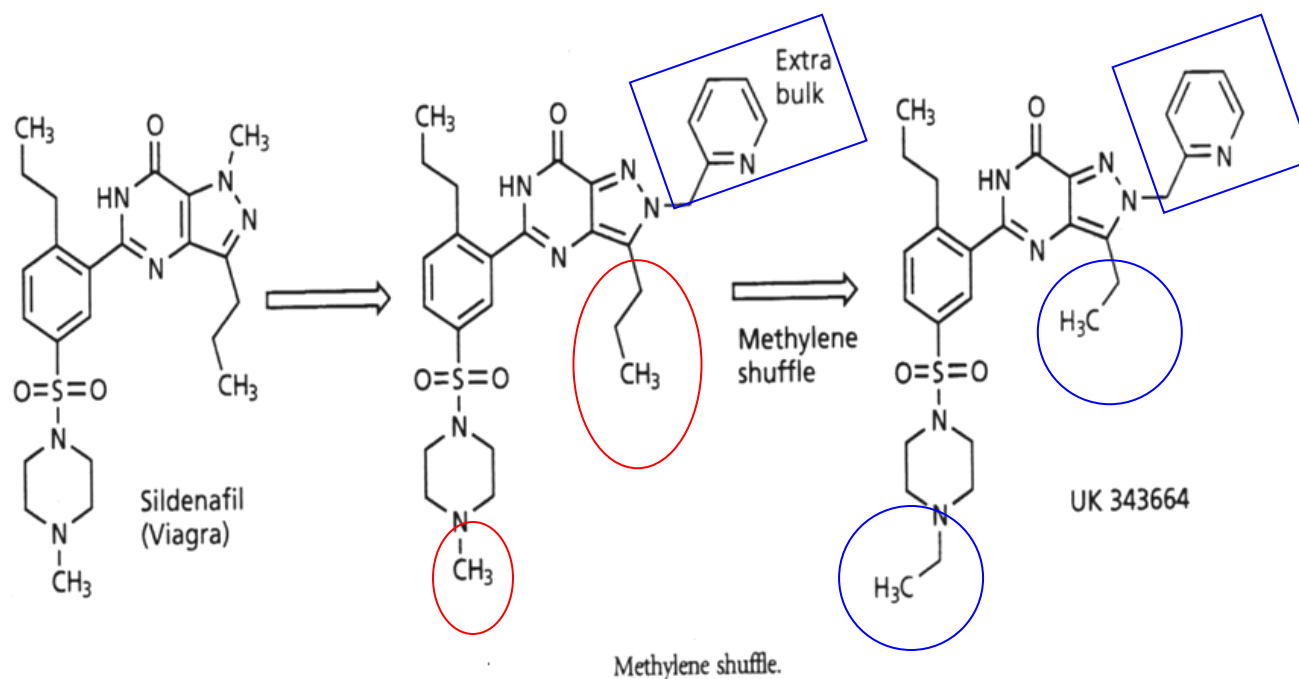
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(١) تغيير المتبادلات الألكيلية أو الأسيلية بغية تعديل القطبية
Variation of alkyl or acyl substituents to vary polarity



اللوحة 33.18: تَحْوِيلَة الميثيلين methylene shuffle

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target

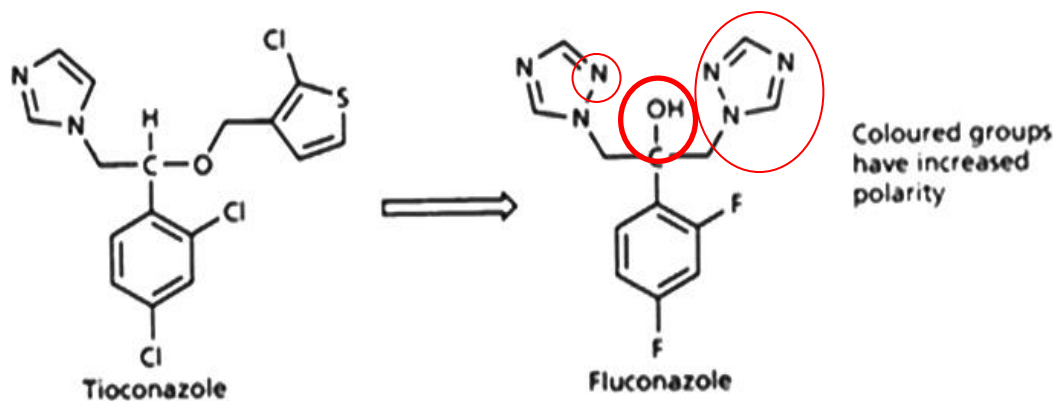
: الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(2) تغيير المجموعات القطبية بغية تغيير القطبية Varying polar functional groups to vary polarity

• يمكن إضافة مجموعة قطبية إلى أي دواء بغية زيادة قطبيته. فمثلاً، التيكونازول **tioconazole** المضاد للفطريات يستعمل فقط لمعالجة عداوى (إنتانات) الجلد بسبب عدم قطبيته، إضافة إلى أنه ضعيف الذوبان في الدم .

• إن إضافة مجموعة هيدروكسيل قطبية وحلقات متغايرة قطبية قادت إلى مركب مضاد للفطريات يعطى فموياً هو الفلوكونازول **fluconazole** الذي تحسنت ذوبانيته وتعززت فعاليته ضد العداوى المجموعية systemic infection:



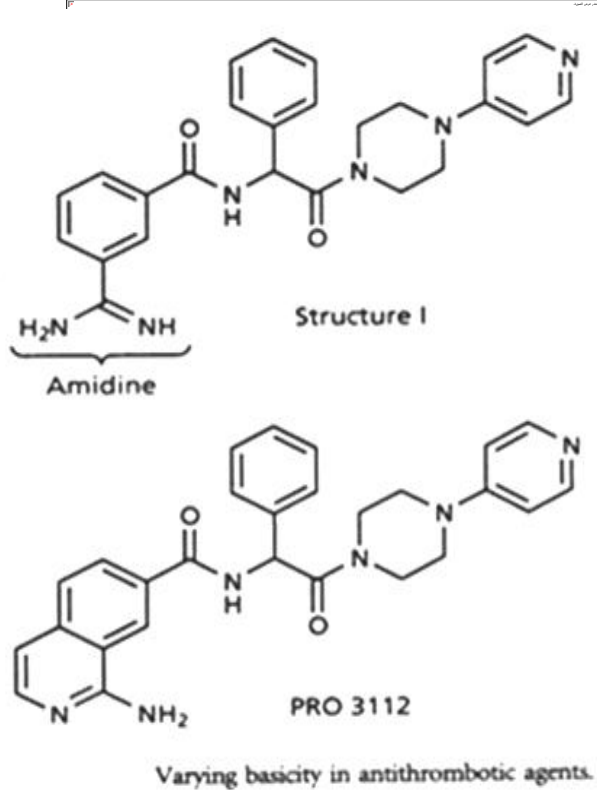
ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(3) تغيير متبادلات الأزوت الألكيلية N-alkyl بغية تغيير pKa

- تنزع الأدوية ذات قيمة pKa خارج مجال 6 - 9 إلى التآين ionized بقوة بحيث نكون ضعيفة الامتصاص عبر الأغشية الخلوية cell membranes.

- يمكن تغيير قيمة الـ pKa لتصبح ضمن المجال المطلوب. فمثلاً، يمكن تحقيق لك من خلال تغيير المتبادلات الألكيلية الموجودة على ذرة الأزوت، لكن يصعب في بعض الحالات التنبؤ بمدى تأثير هذه التعديلات على الـ pKa.



اللوحة 34.18: تغيير القلوية في
الأدوية المضادة للثخثر

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

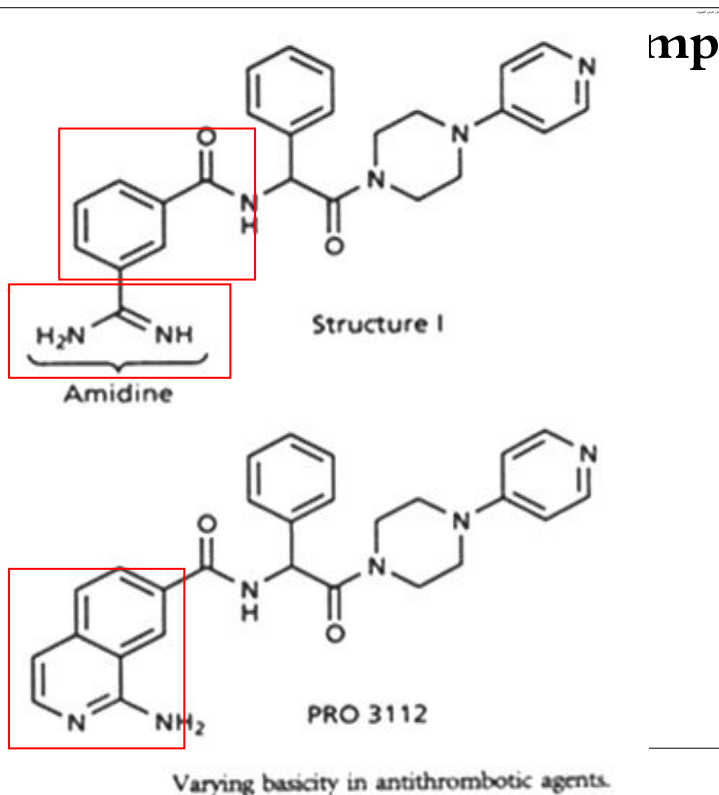
أولاً: تحسين الامتصاص improving absorption

(3) تغيير متبادلات الأزوت الألكيلية N-alkyl بغية تغيير pK

إن إضافة مجموعات ألكيلية أضخم على الأزوت larger N-alkyl groups يزيد التأثير المانح للإلكترونات وبالتالي يزيد القلوية،

لكن زيادة حجم الأكيل أو عدد مجموعات الأكيل يزيد العامل الفراغي حول الأزوت وينقص القلوية، فيجب إحداث توازن بينهما. فمثلاً،

إن بنية البنزاميدين benzamidine البنية (1) في اللوحة (34.18) لها فعالية مضادة للثخار antithrombotic، لكن مجموعة الأميدين amidine ذات قلوية شديدة تمنع الامتصاص الجيد، ولهذا جرى دمج الأزوت القلوي ضمن بنية نظام حلقة الإيزوكينولين مما خفض القلوية وزاد الامتصاص.



اللوحة 34.18: تغيير القلوية في الأدوية المضادة للثخار

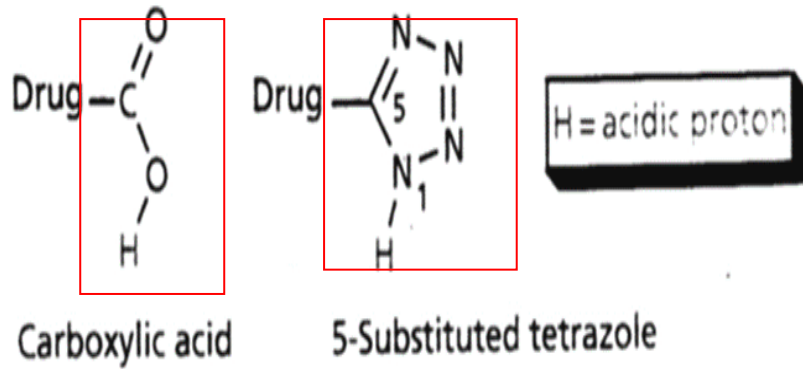
ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(4) استخدام المُتَمَثِّلَاتِ التَّجَسُّمِيَّةِ البيولوجية (البَيَوَايزوستيرات)

للمجموعات القطبية Bioisosteres for polar groups

• تستخدم المُتَمَثِّلَاتِ التَّجَسُّمِيَّةِ البيولوجية (البَيَوَايزوستيرات) كمتبادلات لمجموعات وظيفية هامة ولازمة للتأثر مع الهدف، لكنها تظهر مشكلات تتعلق بالحرائك الدوائية pharmacokinetics.



5-Substituted tetrazole as a bioisostere for a carboxylic acid.

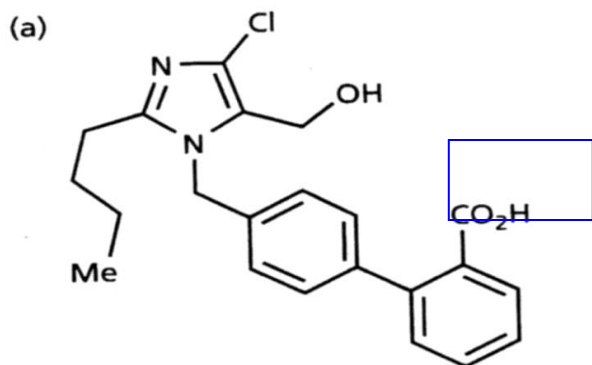
• فمثلاً، تعد مجموعة الكربوكسيل عالية القطبية وتتأين ionize يعيق امتصاص أي دواء يحتويها. ومن الطرق للالتفاف حول هذه المشكلة تقنيع mask هذه المجموعة على شكل ester prodrug.

• وكذلك، يمكن اتباع استراتيجية أخرى من خلال الاستبدال بها مُتَمَثِّلَاتِ تَجَسُّمِيَّ بيولوجي (بيوايزوستير) الذي يتمتع بخواص فيزيائية - كيميائية مماثلة لكن يوفر بعض المزايا المفضلة على مجموعة الكربوكسيل الأصلية. وقد جرى استخدام العديد من البيوايزوستيرات لمجموعات الكربوكسيل الحمضية، لكن من أكثرها شيوعاً استخدام حلقة التتازول المتبادلة على الموقع 5-5

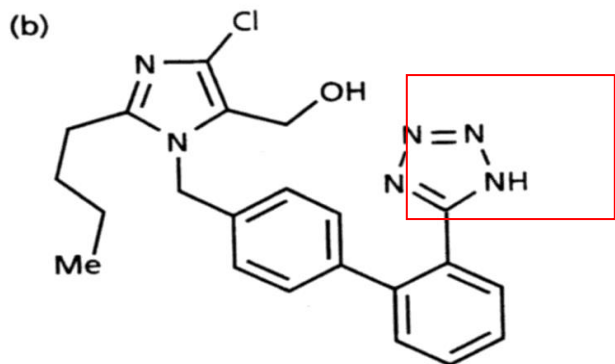
(substituted) tetrazoles:

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption



Structure I



Losartan

Figure 1 Development of losartan.

(4) استخدام المتماثلات التجسّمية البيولوجية (البيوايزوستيرات) للمجموعات القطبية Bioisosteres for polar groups

• وكما هي الحال بالنسبة للحموض الكربوكسيلية، تملك التتازولات بروتوناً حمضياً وتتأين عند pH حوالي 7.4.

• كما إنها ذات بنية مستوية. لكنها تتمتع بميزة تجعلها مفضلة على المجموعة الكربوكسيلية وهي أن أنيون التتازول أكثر ألفة للشمح بـ 10 مرات مما يؤدي إلى تحسن امتصاص الدواء،

• إضافة إلى مقاومة التتازولات إلى العديد من التفاعلات الاستقلابية التي تخضع لها الحموض الكربوكسيلية.

• ومثال ذلك تصميم اللوسارتان losartan، الدواء المثبط لمستقبل الانجيوتنسين 11 (angiotensin II) المستعمل خافضاً لضغط الدم

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

ثمة العديد من الاستراتيجيات المتنوعة التي يمكن استخدامها لجعل الأدوية أكثر مقاومة **للحلمهة hydrolysis** **والاستقلاب metabolism**، مما يطيل فعاليتها.

(١) الدروع التجسيمية (الفراغية) Steric shields

١. هناك بعض المجموعات الوظيفية مثل **الايسترات esters** **والأميدات amides** أكثر عرضة للتدرك بالحلمهة الكيميائية أو الإنزيمية بشكل خاص.

٢. وهناك استراتيجية شائعة تستعمل لحماية مثل هذه المجموعات بإضافة دروع تجسيمية (فراغية) **steric shields** مصممة لمنع اقتراب أي مادة أليفة للنواة (نوكليوفيل) **nucleophile** أو إنزيم **enzyme** من المجموعة الحساسة. تكتنف هذه العملية عادة إضاقاة أي مجموعة ألكيلية ضخمة **bulky alkyl** بالقرب من المجموعة الوظيفية.

٣. كما استخدمت الدروع التجسيمية **Steric shields** لحماية الببتيسيلينات من إنزيمات البيتا لاكتاماز β -**lactamases** (راجع الفصل العاشر- المضادات الحيوية - مثبطات البيتا لاكتاماز β -**lactamase** **inhibitors**) ولمنع تأثير الأدوية مع إنزيمات السيبتوكروم **p450**.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(2) التأثيرات الإلكترونية للمتماثلات التجسّمية البيولوجية (البيوايزوستيرات) Electronic effects of bioisosteres

- ثمة تكتيك tactic آخر مستخدم لحماية المجموعات الوظيفية العطوبة labile هو أن يتم تثبيتها stabilize إلكترونياً باستخدام المتماثلات التجسّمية البيولوجية (البيوايزوستيرات). البيوايزوستير،
- كما ذكرنا سابقاً، هو مجموعة كيميائية تستخدم لكي تحل محل مجموعة كيميائية أخرى ضمن بنية الدواء دون أن تؤثر على الفعالية البيولوجية الهامة. فمثلاً، تستخدم المتماثلات التجسّمية (الاييزوستيرات) التقليدية وغير التقليدية non-classical isosteres كمتماثلات تجسّمية بيولوجية (بيوايزوستيرات)،
- ومثال ذلك، الاستبدال بمجموعة الميثيل في بنية ايستر ايثانوات ethanoate ester مجموعة أمينية NH_2 يؤدي إلى تشكل مجموعة اوريثان urethane functional التي هي أكثر ثباتاً من مجموعة الايستر الأصلية:

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

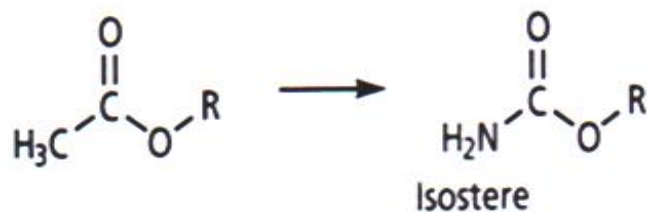
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(2) التأثيرات الإلكترونية للمتماثلات التجسّمية البيولوجية (البيوايزوستيرات) Electronic effects of bioisosteres

تتمتع مجموعة الأمين NH_2 بالحجم والتكافؤ **valency** نفسها لمجموعة الميثيل **methyl**، فهي لا تتمتع بأي تأثير تجسيمي **steric effect**، إنما لها تأثيرات إلكترونية مختلفة تماماً حيث أنها تزيد الكثافة الإلكترونية على المجموعة الكربوكسيلية مما يجعلها أكثر ثباتاً تجاه الحلمهة **hydrolysis**. ومع ذلك، يجب أن ندرك أن استبدال مجموعة اوريثان **urethane** أو أميد **amide** بمجموعة ايستر **ester** قد يكون مفيداً في أحد أصناف الأدوية دون سواها



Isosteric replacement of a methyl with an amino group.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

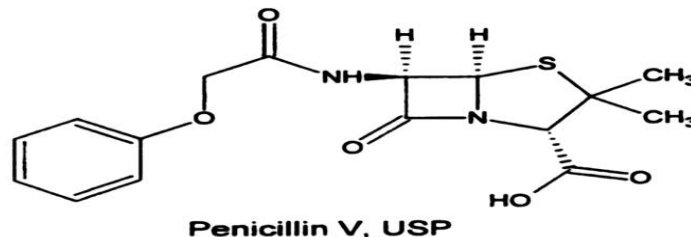
ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(2) التأثيرات الالكترونية للمُتماثلات التجسّمية البيولوجية (البيايزوستيرات) Electronic effects of bioisosteres

- ويجب أن ندرك أيضاً أن استراتيجية زيادة الثباتية **stability** ليست محصورة في استخدام البيايزوستيرات.
- فمثلاً، المجموعات أو المتبادلات التي تملك تأثيراً إلكترونياً تحريضياً **inductive electronic effect** قد أدخلت في بنية جزيئات دوائية بغية زيادة ثباتية مجموعة وظيفية عطوبة.

- فمثلاً، أدخلت مجموعات ساحبة للإلكترونات **electronwithdrawing groups** (مجموعة فينوكسي) في بنية السلسلة الجانبية للبنيسيلين **G** بغية زيادة المقاومة تجاه الحلمهة الحمضية، كما هي الحال في بنية البنيسيلين **V**، الذي يقاوم حموضة المعدة فيعطى عن طريق الفم



II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

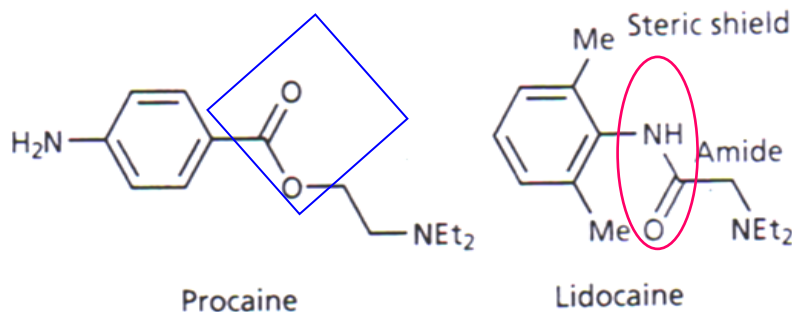
ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(3) تعديلات تجسّمية (فراغية) وإلكترونية Stereoelectronic modifications

- عادة تستخدم الإعاقة التجسّمية (الفراغية) Steric hindrance والتثبيت الإلكتروني electronic stabilization معاً لتثبيت المجموعات العطوبة labile.
- فمثلاً، يعد البروكائين **procaine** مخدراً موضعياً جيداً، لكن له عمر نصفي قصير بسبب مجموعته الأيسترية التي تتحلله بسرعة ولهذا فإن التبديل بمجموعة الأيستر **ester** بمجموعة أميدية **amide** الأقل تفاعلية سوف يحد من تعرضها للحلمهة الكيميائية.
- إضافة لذلك، إن وجود مجموعتا ميثيل على الحلقة العطرية يساعد في حماية مجموعة الكربونيل من هجوم نوكلئوفيلي nucleophilic attack أو إنزيمي وأدى ذلك إلى الحصول على المخدر الموضعي طويل مدة التأثير الليدوكائين lidocaine:



Stereoelectronic modification.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية **أكثر** مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(3) تعديلات تجسّمية (فراغية) وإليكترونية Stereoelectronic modifications

وأيضاً، نظراً لأن التأثيرات الفراغية والإليكترونية مكتفتان **معاً**، فقد سميت هذه

التعديلات بالتعديلات الإليكترونية التجسّمية (الفراغية)

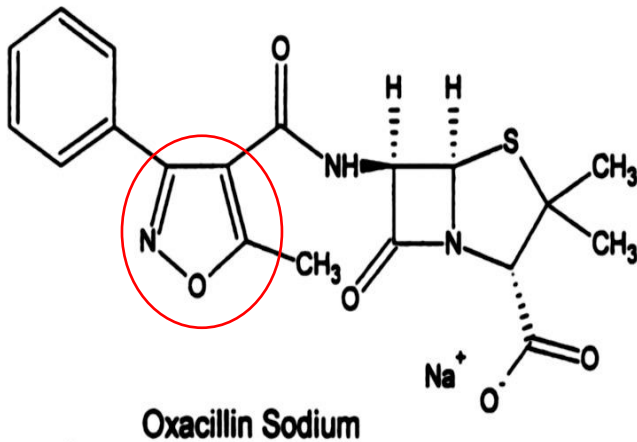
.stereoelectronic

وهناك أمثلة ناجحة على هذه التعديلات منها **الأوكزاسيلين oxacillin**

حيث تمثل حلقة **الايذوكزازول** ومتبادلاتها درعاً فراغياً وساحباً للإليكترونات

electronwithdrawing مما يسمح باعطائها عن طريق الفم ومن

الممكن أن تقاوم إنزيم البيتا لاكتاماز (راجع الفصل العاشر – البنيسيلينات).



II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

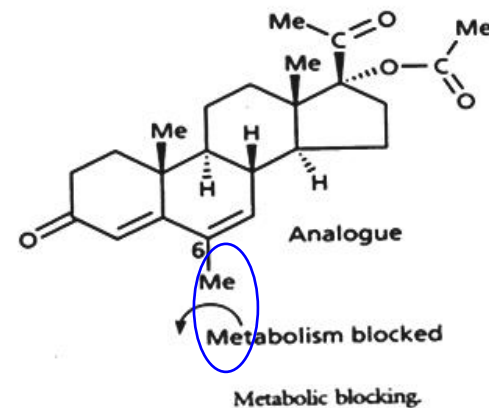
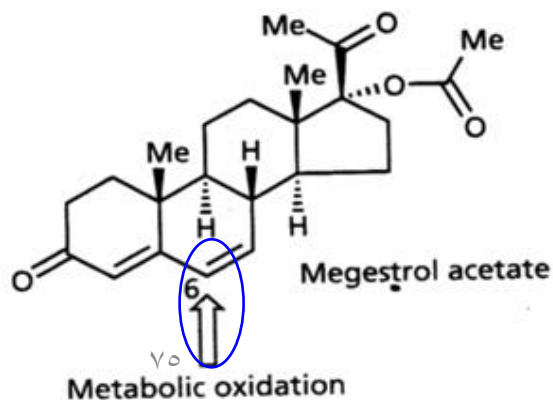
ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية **أكثر** مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(4) مُحَصِّرات استقلابية Metabolic blockers

- هناك أدوية تستقلب بإدخال مجموعات قطبية في مواقع خاصة في بنيتها ومنها الدواء المانع للحمل **أسيئات مجيسترون megestrol acetate** الذي يتأكسد في الموقع 6 فتتشكل مجموعة هيدروكسيل في ذلك الموقع.
- إن إدخال مجموعة الهيدروكسيل القطبية هذه يسمح بتشكيل مركب متقارن قطبي **polar conjugates** بسرعة مما يسمح بإطراحه من الجسم. ولهذا فإن إدخال مجموعة ميثيل في الموقع 6 يحصر (يمنع) الاستقلاب مما يطيل من عمر الدواء:



ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(5) نزع مجموعات حساسة استقلابياً للأكسدة Removal of susceptible metabolic groups

- هناك أيضاً أدوية تتضمن في بنيتها مجموعات حساسة يمكن أن تُنزع أو يُستبدل بها مجموعات ثابتة تجاه الأكسدة بغية إطالة مدة عمرها،

- فمثلاً، جرى استبدال مجموعة الميثيل في بنية الدواء الخافض للسكري **التولبوتاميد** tolbutamide ووضع محلها ذرة كلور وأدى ذلك إلى الحصول على **كلوربروباميد** ذي العمر الأطول في الجسم (راجع الفصل التاسع – أدوية السكري).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

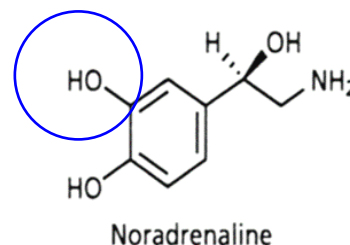
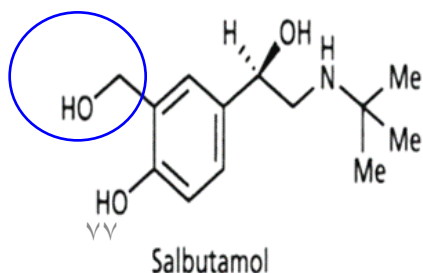
Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(6) زيجانات مجموعة وظيفية Group shifts

• إن إزاحة أو استبدال مجموعة وظيفية حساسة للاستقلاب قابل للتطبيق إذا لم تكن هذه المجموعة مكتنفة في تأثيرات الارتباط binding interactions الهامة مع مقرات الارتباط binding site. أما إذا كانت المجموعة هامة، عندها يمكن استخدام استراتيجية مختلفة. وهناك طريقتان ممكنتان لحل هذه المشكلة.:

١. إما أن يتم تقنيع mask المجموعة المعرضة للاستقلاب مؤقتاً على شكل طليعة دواء prodrug،
٢. أو يمكن محاولة إزاحة موضع المجموعة المعرضة للاستقلاب في بنية هيكل skeleton الدواء.

وجرى استخدام الطريقة الأخيرة عند تطوير السالبوتامول salbutamol الذي ادخل ي المداواة عام 1969 لمعالجة الربو asthma، إذ انه يعد من مضاهئات الناقل العصبي النورأدرينالين (بنية تحوي مجموعتي أورثو فينوليتين ortho-phenolic التي تدعى كاتيكول catechol):



II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

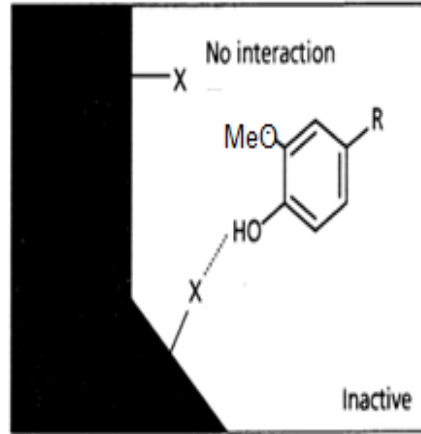
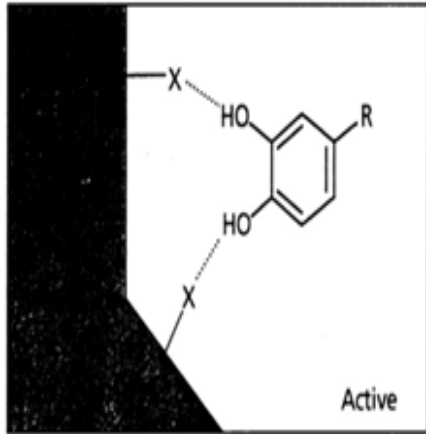
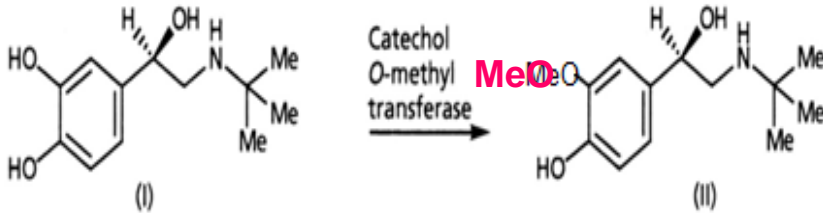
Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(6) زيجانات مجموعة وظيفية Group shifts

• إن إحدى المشكلات التي تواجه مشتقات الكاتيكول catechol هي المثيلة الاستقلابية metabolic methylation لإحدى مجموعتي الفينول.

• تعد مجموعنا الفينول مكتنفتين في الروابط الهيدروجينية مع المستقبل، حيث تؤدي مثيلة إحدى هاتين المجموعتين إلى عرقلة تشكيل الروابط الهيدروجينية مما يجعل المركب غير فعال.

• فمثلاً، يملك مضاهي النورأدرينالين - البنية (1) في اللوحة (35.18) - فعالية هامة مضادة للربو، لكنه يتمتع بمدة تأثير قصيرة بسبب استقلابه السريع إلى الايثر الميثيلي غير الفعال - البنية (11) في اللوحة (35.18)



Metabolic methylation of a noradrenaline analogue. X denotes an electronegative atom.

اللوحة 35.18: المثيلة الاستقلابية لمضاهي النورأدرينالين حيث تمثل x ذرة كهربية.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(6) زيجانات مجموعة وظيفية Group shifts

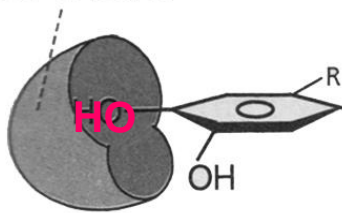
• إن عملية نزع إحدى مجموعتي الهيدروكسيل الفينوليتين أو الاستبدال بها مجموعة ميثيل يؤدي إلى منع الاستقلاب، لكن ذلك سيؤدي إلى منع تشكل تأثيرات الارتباط الهيدروجينية مع مقر الارتباط، والسؤال هو كيف يمكننا حل هذه المشكلة؟

• تكمن الإجابة عبر إبعاد مجموعة الهيدروكسيل عن الحلقة العطرية بواسطة ذرة كربون **one carbon unit**.

• تعد هذه الطريقة كافية لجعل المركب غير قابل للتعرف عليه **unrecognizable** من قبل الإنزيم الاستقلابي **catechol 0-methyl transferase** (لكن ليس من قبل مقر الارتباط مع المستقبلية (اللوحة 36.18)).

• هذا الإجراء كان قد أدى إلى الحصول على السالبوتامول **salbutamol** (انظر أيضاً الصيغة أعلاه).

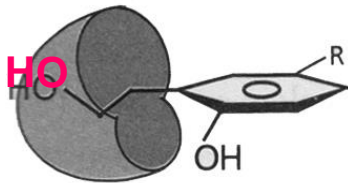
Available volume for H-bond



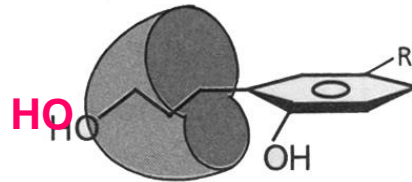
Structure I
Bonding is feasible



Salbutamol
Bonding is feasible



Hydroxyethyl analogue
Bonding is feasible



Hydroxypropyl analogue
Bonding is not feasible

اللوحة 36.18: تغيير حجم منطقة الارتباط

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة السابعة

تصميم الدواء Drug design (٤)

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٣--٢٠٢٤

حقوق الطبع محفوظة

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثالثاً: جعل الأدوية أقل مقاومة للاستقلاب الدوائي

Making drugs less resistant to drug metabolism

□ جرى فيما تقدم النظر في كيفية إطالة مدة تأثير الأدوية من خلال تثبيط استقلابها. مع ذلك، فإن الدواء الذي يتمتع بثبات عال جداً extremely stable تجاه الاستقلاب يعاني من العديد من المشكلات كما هي الحال للدواء الحساس للاستقلاب.

□ من المرغوب أن يقوم الدواء بالتأثير المطلوب بحيث ينهي تأثيره في مدة زمنية معقولة. إن لم يكن كذلك، قد تدوم تأثيراته مدة زمنية طويلة مسبباً تأثيرات سمية أو تأثيرات جانبية طويلة الأمد.

□ ولهذا فإنه لمن المفيد في بعض الأحيان تصميم أدوية منخفضة الثبات الكيميائي والاستقلابي، ويتم من خلال عدة أساليب:

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثالثاً: جعل الأدوية أقل مقاومة للاستقلاب الدوائي

Making drugs less resistant to drug metabolism

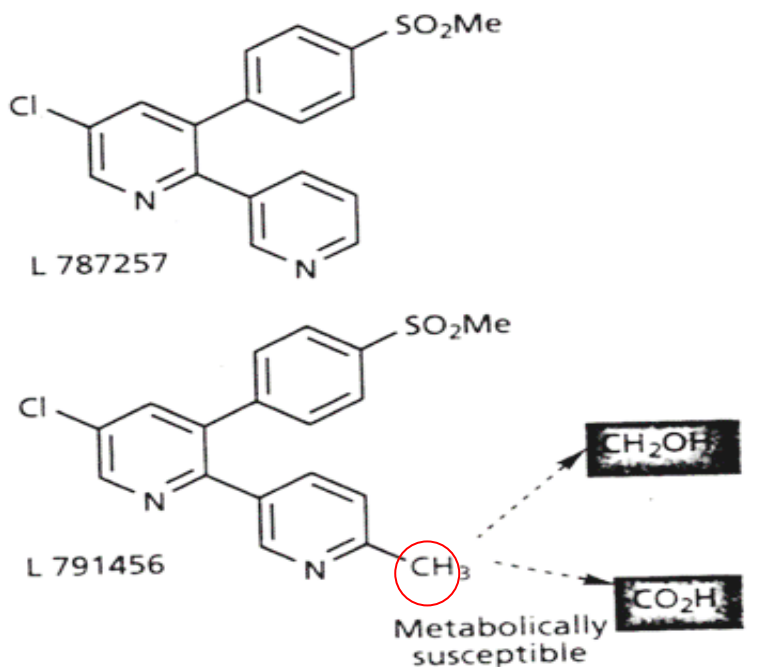
(1) إدخال مجموعات حساسة استقلابياً Introducing metabolically susceptible groups

- إن إدخال مجموعات حساسة استقلابياً هو أسلوب جيد لتقصير عمر الدواء.
- فمثلاً، جرى إدخال مجموعة ميثيل إلى بنية الدواء المضاد للروماتيزم L 787257 بغية تقصير عمره.

- تخضع مجموعة الميثيل هذه إلى تفاعلات الأكسدة الاستقلابية مؤدية إلى تشكيل :

(١) مركب كحولي قطبي polar alcohol

(٢) إضافة إلى حمض كربوكسيلي (اللوحة 37.18).



Adding a metabolically labile methyl group.

اللوحة 37.18: إضافة مجموعة ميثيل عطوبة استقلابياً بغية تقصير عمر الدواء

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثالثاً: جعل الأدوية أقل مقاومة للاستقلاب الدوائي

Making drugs less resistant to drug metabolism

(2) الأدوية ذاتية التخریب Self-destruct drugs

الدواء ذاتي التخریب هو الدواء الثابت كيميائياً تحت إحدى مجموعات من الشروط، لكنه يصبح غير ثابت ويتدرک degrades من تلقاء ذاته تحت مجموعة أخرى من الشروط.

والسمة المميزة للدواء ذاتي التخریب هي إبطال فعاليته دون الاعتماد على تأثير الإنزيمات الاستقلابية. والمثال الأفضل للدواء ذاتي التخریب هو الدواء الحاصر للوصل العضلي العصبي neuromuscular blocking agent الأتراكوريوم atracurium، الذي هو ثابت في وسط حمضي لكنه يتخریب ذاتياً عندما يصادف شروط قلبية خفيفة في الدم. وهذا يعني إن مدة تأثير هذا الدواء قصيرة، مما يسمح للأطباء المخدرين التحكم بمستوياته أثناء الجراحة عبر تستيله drip داخل الوريد على نحو مستمر.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

- أن أحد الأهداف الرئيسة في تصميم الدواء هو إيجاد الأساليب التي تسمح للأدوية باستهداف مناطق محددة ضمن الجسم التي تكون بأمرس الحاجة لها.
- يعود مبدا الاستهداف الدوائي للعالم بول إيرليخ **Ehrlich Paul**، الذي طور الأدوية ذات السمية الانتقائية للخلايا الميكروبية دوناً عن الخلايا البشرية.
- يمكن أيضاً تصميم أدوية لتكون أكثر انتقائية بحيث تميز الأهداف ضمن الجسم.
- هناك أساليب متنوعة جرى اتباعها حديثاً في مجال الأدوية الاستهدافية نلخصها بما يلي:

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توكي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

(١) استهداف الخلايا الورمية – أدوية "ابحث ودمر" Targeting tumor cells--'search and destroy' drugs

- الهدف الرئيس في المعالجة الكيميائية للسرطان هو تصميم أدوية تستهدف الخلايا الورمية بشكل فعال دون أن تضر الخلايا الطبيعية.
- إن إحدى طرق إنجاز ذلك هو تصميم أدوية تستفيد من أنظمة النقل الجزيئية النوعية specific molecular transport systems.
- والفكرة هي ربط الدواء الفعال مع جزيئات "وحدات بنائية" building block هامة تحتاج إليها وبكميات كبيرة الخلايا الورمية سريعة الانقسام.
- وهذه الجزيئات قد تكون إما حمضاً أمينياً أو قاعدة حمض نووي nucleic acid base (مثلاً، خردل الاوراسيل uracil mustard). وبالطبع تحتاج الخلايا الطبيعية أيضاً لهذه الوحدات البنائية،
- لكن غالباً تنمو الخلايا الورمية بسرعة أكبر من الخلايا البشرية لذلك فهي تحتاج هذه الوحدات البنائية بشكل أكبر بكثير. وهكذا سيكون قبطها uptake أكبر من قبل الخلايا الورمية.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target : الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

(١) استهداف الخلايا الورمية – أدوية "ابحث ودمر" Targeting tumor cells--'search and destroy' drugs

- تفترض الأدوية الاستهدافية الحديثة ربط الدواء الفعال (أو السم مثل الريسين ricin) مع أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies تكون قادرة على استعراف وتمييز مستضدات فريدة antigens unique في الخلايا الورمية.
- وحالما يرتبط الضد مع المستضد، يتحرر الدواء أو السم لإبادة الخلية.

- إن صعوبة هذا الأسلوب تكمن في تحديد المستضدات المناسبة وكذلك في إنتاج الأضداد بكميات كافية (راجع الفصل التاسع عشر).
- وهناك استراتيجيات أخرى للاستهداف بواسطة الأدوية المضادة للأورام منها استراتيجية تعتمد على توفير متقارن إنزيم – ضد antibody enzyme conjugate حيث يجري انتقاء إنزيم مناسب لتنشيط طبيعة الدواء المضاد للأورام،
- بينما يقوم الضد بتوجيه الإنزيم إلى الورم. يعرف هذا الأسلوب بالمعالجة بطليعة الدواء والإنزيم الموجه بواسطة الضد (ADEPT)
- أو استراتيجية المعالجة بطليعة الدواء والأنزيم الموجه بواسطة الضد (ADAPT) أو استراتيجية المعالجة بطليعة الدواء والإنزيم الموجه بواسطة الجين (GDEPT).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف
target : الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

(١) استهداف الخلايا الورمية – أدوية "ابحث ودمر" Targeting tumor cells--'search and destroy' drugs

- تفترض الأدوية الاستهدافية الحديثة ربط الدواء الفعال (أو السم مثل الريسين ricin) مع أضداد أحادية النسيلة monoclonal antibodies تكون قادرة على استعراف وتمييز مستضدات فريدة antigens unique في الخلايا الورمية.
- وحالما يرتبط الضد مع المستضد، يتحرر الدواء أو السم لإبادة الخلية.
- إن صعوبة هذا الأسلوب تكمن في تحديد المستضدات المناسبة وكذلك في إنتاج الأضداد بكميات كافية (راجع الفصل التاسع عشر).

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

(١) استهداف الخلايا الورمية – أدوية "ابحث ودمر" Targeting tumor cells--'search and destroy' drugs

- وهناك استراتيجيات أخرى للاستهداف بواسطة الأدوية المضادة للأورام منها استراتيجية تعتمد على توفير متقارن إنزيم – ضد **antibody enzyme conjugate** حيث يجري انتقاء إنزيم مناسب لتنشيط طليعة الدواء المضاد للأورام،
- بينما يقوم الضد بتوجيه الإنزيم إلى الورم. يعرف هذا الأسلوب بالمعالجة بطليعة الدواء والإنزيم الموجه بواسطة الضد (ADEPT)
- أو استراتيجية المعالجة بطليعة الدواء والأنزيم الموجه بواسطة الضد (ADAPT) أو استراتيجية المعالجة بطليعة الدواء والإنزيم الموجه بواسطة الجين (GDEPT).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

(2) استهداف العدوى (الإنتانات) الهضمية Targeting gastrointestinal infection

- إذا كان الدواء مصمماً لاستهداف عدوى (إنتانات) الجهاز الهضمي فيجب منع امتصاصه إلى الدورة الدموية. يمكن أن ينجز ذلك من خلال استخدام دواء متأين **ionized** كلياً بحيث لا يستطيع عبور الأغشية الخلوية، ومثال ذلك استعمال السلفوناميدات عالية التأين ضد عدوى الجهاز الهضمي.

(3) استهداف المناطق المحيطة بدلاً من الجهاز العصبي المركزي

Targeting peripheral regions rather than the central nervous system

- إن زيادة قطبية الدواء يجعله أقل مقدرة على عبور الحائل الدّمويّ الدِّماغيّ blood-brain barrier مما يعني أنه يمتلك تأثيرات جانبية أقل على الجهاز العصبي المركزي، إلا أن الحصول على انتقائية تجاه الجهاز العصبي المركزي ولا يؤثر في المناطق المحيطة من الجسم لا يتم على نحو مباشر.
- ولإنجاز ذلك، يصمم الدواء لكي يعبر الحائل الدّمويّ الدِّماغيّ بكفاءة (يجب أن يكون أليفاً للشحم **lipophilic**)، بينما يجري استقلابه بسرعة إلى مستقلبات غير فعالة في المناطق المحيطة.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

(4) الاستهداف بواسطة استطلاات غشائية Targeting with membrane tethers

- نظراً لأن معظم الأدوية الاستهدافية ترتبط مع الغشاء الخلوي، فمن الأساليب المتبعة بغية استهداف الأدوية لأهدافها يتم عبر ربط الدواء مع الاستطلاات الغشائية لهذه الأهداف بحيث يكون جزيء الدواء مرتكزاً (معلقاً) على الغشاء بالقرب من الهدف.
- من الأمثلة على هذا الأسلوب هو الدواء المضاد للجراثيم التيكوبلانين teicoplanin (راجع الفصل العاشر – المضادات الحيوية).
- وهناك دواء آخر يرتبط باستطلاات غشائية جرى تصميمه لكي يرتبط مع ويشبط إنزيم بيتا سكريتاز β – secretase بهدف معالجة داء الزهايمر Alzheimer's disease. يقوم هذا الإنزيم بتشكيل البروتينات المسؤولة عن التنكسات degeneration السمية التي تكون موجودة في دماغ من يعاني من داء الزهايمر.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

خامساً: تخفيف السمية Reducing toxicity

- في معظم الحالات يفشل الدواء في مرحلة التجارب السريرية بسبب تأثيراته الجانبية السمية.
- وقد يعود ذلك إلى **المُسْتَقْلَبَات السامة toxic metabolites**، وفي مثل هذه الحالة، يجب جعل الدواء **أكثر مقاومة للاستقلاب** (حسبما ذكر سابقاً).

- ومن المفيد أن يتم استقصاء فيما إذا كان الدواء يحتوي على أية مجموعات وظيفية معرضة للاستقلاب وتكون مسؤولة عن إنتاج **المُسْتَقْلَبَات السامة**.

- فمثلاً، معروف عن بعض المجموعات الوظيفية انه يتم استقلابها وتؤدي إلى مستقلبات سامة مثل مجموعات **النيترو العطرية aromatic nitro groups**، أو **الأمينات العطرية aromatic amines**، أو **البرومارينات bromoarenes**، أو **الهيدرازينات hydrazines**، أو **الهيدروكسيل أمينات hydroxylamines**، أو المجموعات **عديدة الهالوجين polyhalogenated**. لكن، يمكن انقاص أو إزالة التأثيرات السامة من خلال تغيير المتبادلات إلى متبادلات معروفة بأنها غير مؤذية **harmless**.

- فمثلاً، جرى تغيير المتبادلات الهالوجينية (ذرات الكلور هنا) للعامل المضاد للفطريات **UK 47265** بهدف إيجاد مركب أقل سمية للكبد، وقد أدى ذلك إلى الحصول على المضاد الفطري الناجح **الفلوكونازول fluconazole** (راجع الفصل الحادي عشر).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target
: الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

- تتميز الطلائع الدوائية بأنها مركبات **غير فعالة بحد ذاتها**، لكن يجري تحويلها في الجسم إلى الأدوية الفعالة الموافقة.
- تعد الطلائع الدوائية مفيدة في التغلب على بعض المشكلات المتمثلة :
 ١. بالحساسية تجاه الحموضة **acid sensitivity**،
 ٢. وضعف النفاذية الغشائية **poor membrane permeability**،
 ٣. والسمية الدوائية **drug toxicity**،
 ٤. والطعم السيئ **bad taste**،
 ٥. وقصر مدة التأثير **short duration of action**.

ولكل **طليعة دواء** هناك إنزيم استقلابي مكثف في تحويلها إلى دواء فعال. ولهذا، فإن المعرفة الجيدة بآلية استقلاب الدواء والإنزيم (الإنزيمات) المكثف في هذه الآلية تسمح للكيميائي الصيدلاني/الدوائي بتصميم طليعة دواء مناسبة تسمح بالاستفادة من عملية استقلاب الدواء بدلاً من أن تكون هي المشكلة.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target
: الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

وهكذا فقد صُممت الطلائع الدوائية لكي تتفعل بانزيمات استقلابية متنوعة؛
الطلائع الدوائية الايسترية تتحلله بالايستراز **esterase**،

لكن هناك طلائع دوائية قد صُممت لتتفعل بواسطة:

- (١) نزع الميثيل عن ذرة الازوت **N-demethylation**، أو
- (٢) نزع الكربوكسيل **decarboxylation**، أو
- (٣) بحلمهة الاميدات والفوسفات.

• وهكذا هناك عدة أهداف يمكن تحقيقها باستخدام أساليب الطلائع الدوائية ومنها:

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(١) الطلائع الدوائية بغية تحسين نفوذية الأغشية Prodrugs to improve membrane permeability

a. الإسترات كطلائع دوائية :Esters as prodrugs

أظهرت الطلائع الدوائية فائدتها الهامة في التقنيع المؤقت لمجموعة وظيفية ضرورية للارتباط مع الهدف، لكنها تمنع الدواء من عبور الأغشية الخلوية لجدار الأمعاء.

فمثلاً، قد تلعب مجموعة وظيفية كربوكسيلية دوراً هاماً في ربط الدواء مع مقر ارتباطه (رابطة هيدروجينية أو أيونية)، لكن، بتأين هذه المجموعة يمنعها من عبور الأغشية الخلوية الدهنية لجدار الأمعاء. ولهذا جرى حماية الوظيفة الحمضية وتحويلها إلى إستر.

فالطلائع الدوائية الإسترية Ester prodrugs تتحلله hydrolysis بواسطة إنزيمات الإستراز esterase enzymes.

وقد أصبحت الطلائع الدوائية الإسترية شائعة الاستخدام في تصميم الأدوية بغية تحسين نفوذية الأغشية .membrane permeability

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(١) الطلائع الدوائية بغية تحسين نفوذية الأغشية Prodrugs to improve membrane permeability

a. الإسترات كطلائع دوائية :Esters as prodrugs

ومثال ذلك دواء الينالابريل **enalapril** المستعمل بشكل طليعة دواء إسترية للمساعدة في زيادة النفوذية ومن ثم يتحول في الدم بواسطة إنزيم الايستراز إلى اينالابريلات **enalaprilate** الفعالة (راجع الفصل السابع عشر - خافضات ضغط الدم anti hypertensive agents)، وكذلك دواء **البيفامبيسيلين pivampicillin** الذي هو طليعة دواء للأمبيسيلين (راجع الفصل العاشر - المضادات الحيوية - البنيسيلينات):

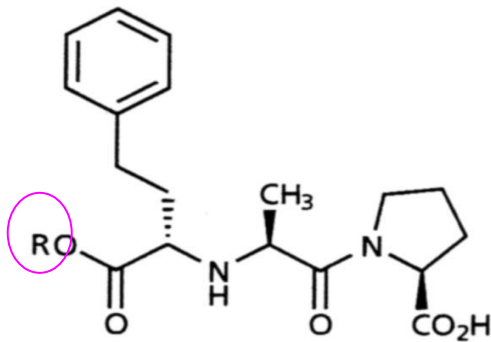
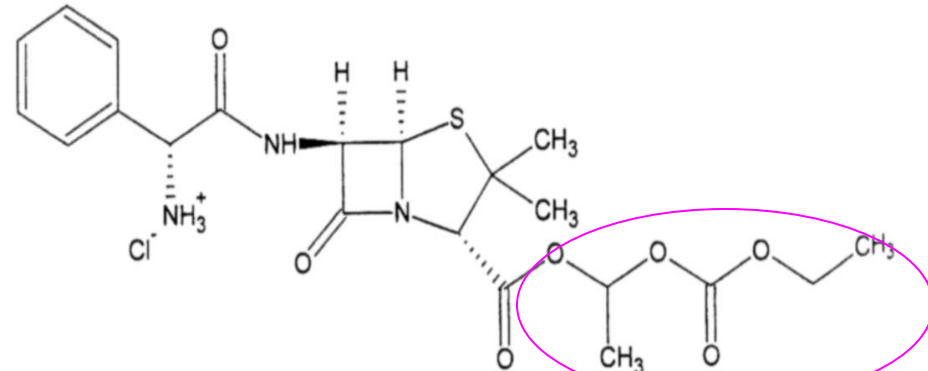


Figure 11.18 Enalapril (R = Et); Enalaprilate (R = H).



Bacampicillin Hydrochloride

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(١) الطلائع الدوائية بغية تحسين نفوذية الأغشية Prodrugs to improve membrane permeability

b. الطلائع الدوائية الحاوية على مجموعة N-ميثيل N-Methylated Prodrugs:

تعد عملية نزع الميثيل من الآزوت N-Demethylation تفاعلاً استقلابياً شائعاً في الكبد. لذلك يمكن إنقاص قطبية polarity الأمينات القطبية عبر إضافة ميثيل على ذرة آزوت إضافة إلى تحسين نفوذيتها عبر الأغشية الخلوية. ومثال ذلك أدوية المنومات ومضادات الصرع مثل الهيكنزوباربيتون (راجع الفصل السابع - الباربتورات).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

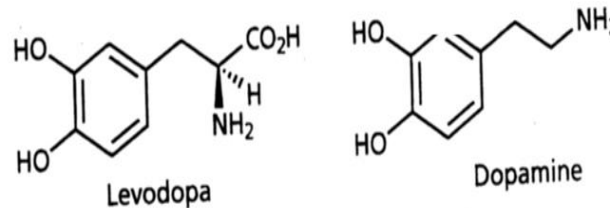
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(1) الطلائع الدوائية بغية تحسين نفوذية الأغشية Prodrugs to improve membrane permeability

c. أسلوب حصان طروادة للاستفادة من البروتينات الناقلة Trojan horse approach for carrier proteins (أو نزع مجموعة الكربوكسيل decarboxylation بغية تحسين النفوذية عبر الأغشية):

• حيث يستعمل في معالجة داء باركنسون Parkinson's disease (حالة ناجمة بشكل رئيسي عن عَوَز الناقل العصبي الدوبامين في الدماغ)، **إذ لا يمكن استعمال الدوبامين** بحد ذاته لأنه شديد القطبية وغير قادر على عبور الحائل الدموي الدماغى - blood-brain barrier. يعد ليفودوبا حتى أكثر قطبية من الدوبامين مما يجعله غير مناسب للاستخدام كطلعة دواء، إلا أنه حمض أميني، وبالتالي يتم التعرف عليه من قبل البروتينات الناقلة للحموض الأمينية التي تقوم بنقله عبر الغشاء الخلوي. وحالما يصل إلى الدماغ، يقوم إنزيم نازعة الكربوكسيل decarboxylase بنزع المجموعة الحمضية وتشكيل الناقل العصبي الدوبامين.



Levodopa and dopamine.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(2) الطلائع الدوائية بغية إطالة مدة تأثير الدواء Prodrugs to prolong drug activity

• يجري في بعض الأحيان تصميم طلائع أدوية يتم تحويلها ببطء إلى الدواء الفعال، وهذا مما يطيل مدة تأثير الدواء. فمثلاً، يقوم مركب 6-ميركابتو بورين **6-mercaptopurine** بتشيط استجابة الجسم المناعية ولهذا فهو مفيد في حماية الطعوم المتبرع بها **donor grafts**. لكن، لسوء الحظ ينزع الدواء للانطراح بسرعة من الجسم.

• ولهذا يستعمل **طليعة الدواء الازاثيوبورين azathioprine** الذي يتحول ببطء في الجسم إلى 6-ميركابتو بورين، مما يسمح باستدامة الفعالية (راجع الفصل الخامس عشر- أدوية السرطانات).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

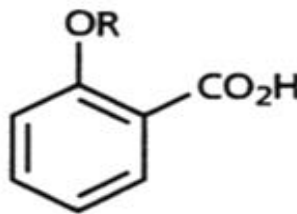
ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target

: الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(3) الطلائع الدوائية المقنعة لسمية الأدوية وتأثيراتها الجانبية Prodrugs masking drug toxicity and side effects

- يمكن أن تستخدم الطلائع الدوائية بغية تقنيع التأثيرات الجانبية والسمية للأدوية. فمثلاً، يعد حمض الساليسيليك مسكناً جيداً للآلام، لكنه يسبب نزفاً معدياً يعزى إلى المجموعة الفينولية. وقد تم التغلب على هذه المشكلة من خلال تقنيع المجموعة الفينولية بتحويلها إلى إيستر، الأسبيرين. يتحلله الأسبيرين لاحقاً لتحرير الدواء:



Aspirin ($R = \text{CH}_3\text{CO}$) and salicylic acid ($R = \text{H}$).

- وهناك السكلوفوسفاميد Cyclophosphamide الذي يعد طليعة دواء غير سام non-toxic prodrug وناجح حيث يمكن أن يعطى فمويًا. حالما يُمتص، عندئذ يُستقلب في الكبد ويتحول إلى عامل مؤكل سام toxic alkylating agent يفيد في معالجة السرطان (راجع الفصل الخامس عشر - أدوية السرطانات).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target

: الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(4) الطلائع الدوائية بغية إنقاص الذوبانية في الماء Prodrugs to lower water solubility

• تملك بعض الأدوية طعماً مقززاً للنفس revolting taste! وإن احدى الطرق لتجنب هذه المشكلة تكون بتخفيض ذوبانيتها في الماء وهكذا فإنها لا تذوب على اللسان.

• فمثلاً، أمكن التغلب على الطعم المر للمضاد الحيوي الكلورامفينيكول chloramphenicol بتحويله إلى ايستر بالميتات palmitate ester: إنه أكثر كرهاً للماء hydrophobic بسبب تقنيع المجموعة الكحولية والسلسلة الطويلة للمجموعة الشحمية التي تشكل الايستر، فلا يذوب بسهولة على اللسان ويتحمله hydrolysis بسرعة حالما يتم بلعه. يبين الشكل التالي الايسترات المستعملة للكلورامفينيكول (راجع الفصل العاشر - المضادات الحيوية).

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(5) الطلائع الدوائية بغية تحسين الذوبانية في الماء Prodrug to improve water solubility

يعد تحسين الذوبانية في الماء مفيداً بالنسبة للأدوية التي تعطى حقناً في الوريد مما يسمح باستعمال تراكيز أعلى وحجوم أقل.

فمثلاً، يسبب المضاد الحيوي كلينداميسين clindamycin ألماً عند حقنه، لكن يمكن تجنب ذلك عندما يستعمل بشكل طليعة دواء هي إيستر الملح الفسفاتي الذي يعد أكثر ذوبانية بسبب وجود مجموعة الفسفات المتأينة (راجع الفصل العاشر – المضادات الحيوية).

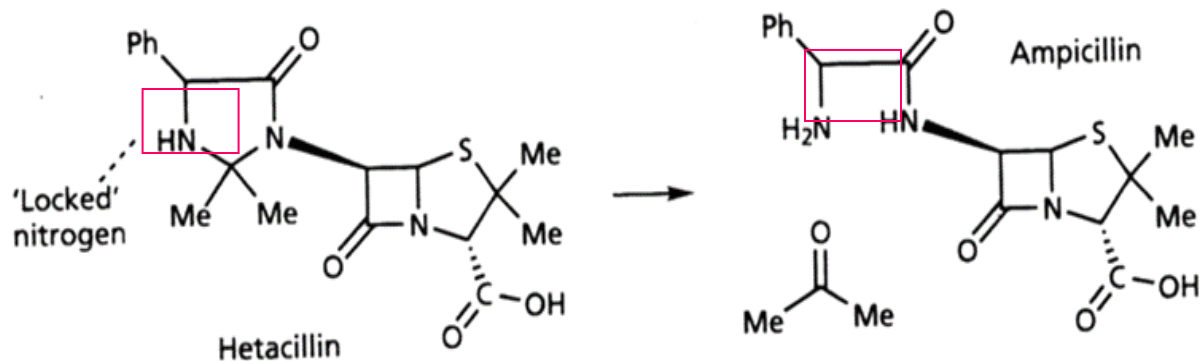
II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

(6) الطلائع الدوائية بغية زيادة الثبات الكيميائي Prodrugs to increase chemical stability

- يتفك المضاد الحيوي الأميسيلين ampicillin في المحاليل المائية المركزة بسبب هجوم المجموعة الأمينية في السلسلة الجانبية على حلقة البيتا لاكتام ويفتحها ويعطل فعاليته.
- يحول الأميسيلين إلى طليعة دواء هي الهيتاسيلين Hetacillin بإدخال آزوت المجموعة الأمينية في السلسلة الجانبية في حلقة غير متجانسة (إيميدازولون) مما يمنع حدوث هذا الهجوم.
- حالما يتم إعطاء طليعة الدواء هذه فيتفك الهيتاسيلين ببطء ويحرر الأميسيلين ampicillin والأسيتون acetone:



Hetacillin and ampicillin.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سابعاً: التحالفات الدوائية Drug alliances

(١) الأدوية "الحارسة" 'Sentry' drugs

• يجري في هذا الأسلوب إعطاء دواء ثان second drug لحماية الدواء الرئيسي. يقوم هذا الدواء الثاني بحراسة أو مساعدة الدواء الرئيسي عادة من خلال تثبيط الإنزيم الذي يستقلب الدواء الرئيسي.

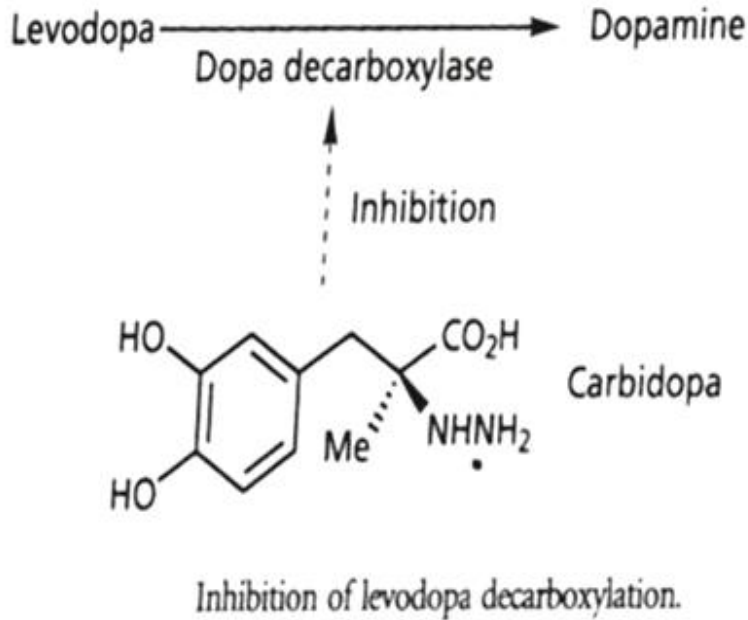
• فمثلاً، يثبط حمض الكلافولانيك clavulanic acid إنزيم البيتا لاكتاماز β -lactamase لذلك فإنه قادر على حماية البنيسيلينات من تأثير هذا الإنزيم.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سابعاً: التحالفات الدوائية Drug alliances

(١) الأدوية "الحارسه" 'Sentry' drugs.



- هناك مثال آخر نجده في عداد الأدوية المستعملة لمعالجة داء باركنسون Parkinson's disease هو الليفودوبا levodopa الذي يعد طليعة دواء للدوبامين dopamine.
- وحتى يكون الليفودوبا فعالاً يجب أن يستعمل بمقادير كبيرة، قرابة 8 - 3 غرام يومياً، ومع الزمن تؤدي هذه المقادير العالية إلى حدوث تأثيرات جانبية مثل الغثيان والقيء.
- حيث يستقلب الليفودوبا في الجسم بإنزيم دوبا ديكربوكسيلاز dopa decarboxylase (نازعاً الكربوكسيل) فيتحول معظمه عبر نزع الكربوكسيل إلى دوبامين قبل وصوله إلى الجهاز العصبي المركزي، فينجم عن ذلك ارتفاع مستوياته في الدم مما يؤدي إلى الغثيان والقيء.
- لذلك جرى استعمال دواء الكاريدوبا carbidopa بنجاح لتثبيط إنزيم دوبا ديكربوكسيلاز dopa decarboxylase مما سمح باستعمال جرعات أقل من الليفودوبا.

II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

سابعاً: التحالفات الدوائية Drug alliances

(2) تَوْضِيعُ باحة فعالية الدواء Localizing a drug's area of activity

يعد الأدرينالين من الأمثلة المستعملة لتَوْضِيعُ فعالية دواء آخر. فعندما يتم حقنه مع المخدر الموضعي البروكائين procaine، يقوم الأدرينالين بتقييض الأوعية الدموية بالقرب من موضع الحقن، مما يحد من الإزالة السريعة للبروكائين من موضع الحقن بواسطة دوران الدم.

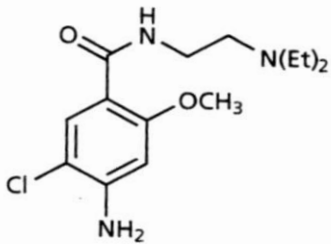


Figure 11.34 Metoclopramide.

(3) زيادة الامتصاص Increasing absorption

يستعمل الميتوكلوربراميد Metoclopramide مع مسكنات الألم في معالجة الشقيقة migraine.

تتمثل وظيفة الميتوكلوربراميد في زيادة الحركية المعدية مما يسرع في إفراغ محتوياتها إلى الأمعاء وهذا بدوره يسرع امتصاص مسكنات الألم وتخفيف الألم بسرعة.

تطوير الدواء Drug development في الصناعات الصيدلانية .

تتضمن هذه المرحلة العديد من الدراسات التجريبية متعددة الاختصاصات (فارماكولوجيا، تكنولوجيا صيدلانية، صناعة صيدلانية، وغيرها)، سندكرها هنا بشكل عناوين فقط، وهي التالية:

1. **دراسات ما قبل سريرية PRECLINICAL TRIALS**: **استقلاب** metabolism، سموميات toxicology، صياغة وثبات formulation and stability، دراسة فارماكولوجية pharmacology.

2. **تصنيع الشكل الصيدلاني النموذجي للدراسة MANUFACTURING**.

3. **دراسات سريرية CLINICAL TRIALS**.

4. **تسجيل الدواء REGISTER**.

5. **تسويق MARKET**.

6. **جني الأرباح MAKE MONEY**.

تطوير الدواء Drug development في الصناعات الصيدلانية .

اكتشاف الدواء « عملية مُكلفة ماديا وصعبة وفي اغلب الأحيان غير ذات مردود مع انخفاض معدل اكتشاف الدواء العلاجي الجديد» .

في عام 2021 ، كانت تكلفة البحث والتطوير لكيان جُزئي جديد (new molecular entity (NME مايقارب 2 مليار دولار] ومدة زمنية لا تقل عن ١٠ إلى ١٥ عام.

الدجواء الى المنتجات النباتية botanical products ذات الفعالية المُصدوقة validated علميا والمُعيرة standardized تكنولوجيا يمكن ان يُعاد استقصاؤها explored بطرق سريعة باستخدام اساليب ابتكارية innovative approaches مثل الفارماكولوجيا العكسية reverse pharmacology والنظام البيولوجي ، الذي يعتمد الذي يعتمد على المعارف الطبية الشعبية traditional medicine knowledge

التكلفة المادية والمدة الزمنية المستغرقة لاكتشاف وتصميم وتطوير أي دواء عالمياً

- تعد عملية اكتشاف وتصميم وتطوير أي دواء عالمياً عملية مُكلفة مادياً وصعبة وفي أغلب الأحيان غير ذات مردود، وهذا الأمر قد أدى إلى انخفاض عدد الأدوية المكتشفة الجديدة في السنوات الأخيرة.
- ففي عام 2010 كانت تكلفة البحث والتطوير لكيان جُزئي جديد (new molecular entity (NME ما يُقارب 1.8 مليار دولار وبمدة زمنية لا تقل عن 10 إلى 15 عام.
- وفي إحصائيات لإدارة الأغذية والأدوية (FDA) كان الزمن الوسطي المستغرق ابتداءً من تخليق كيان كيميائي جديد (New Chemical Entity (NCE عند الشركات الصيدلانية وحتى الحصول على الموافقة لتقديم طلب لدواء جديد (Drug Application (NDA New إلى إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية قد ازداد بشكل كبير: من 7.9 سنة في السيتينيات إلى 12.8 سنة في التسعينيات (اللوحة 38.18).