

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

## المحاضرة الرابعة

تصميم الدواء (١) Drug design

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

## DRUG DESIGN II. تصميم الدواء

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

Drug desing: optimizing target interactions

حالما يتم اكتشاف المركب القائد، يمكن استخدامه كنقطة انطلاق في عملية تصميم الدواء.  
وهنالك 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 المدف .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 حرائق دوائية مقبولة وغير سام have acceptable pharmacokinetic properties and be nontoxic

## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

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

Drug desing: optimizing target interactions

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

يعنى توخي الأمثل بالخواص الديناميكية pharmacodynamic properties.

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

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

## DRUG DESIGN II. تصمم الدواء

i. تصمم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء مع المهدف  
Drug desing: optimizing target interactions

### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

- حالما 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 وأيها لا أهمية له.
- اذا 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 (الصوغ الجزيئي) molecular modelling software بغية استعراض التأثيرات الهامة في عملية الارتباط،
- لكن ليس من الضرورة التمكّن من ذلك إما لعدم التمكّن من استعراض بنية الهدف أو لأن بنية الهدف غير قابلة للتلور.
- في هذه الحالة، يجب العودة إلى الطريقة التقليدية من خلال تخلق 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 الأمثل في تأثيرات الدواء مع المدفأة

Drug design: 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 لنجاحه. يمكننا اكتشاف ذلك فقط عبر نزع بعض الأسلحة والذخائر **ومشاهدة** ما إذا كان الدواء سيقى فعالاً من خلال اختباره مرة أخرى.
- إن الأسلحة والذخائر المكتنفة هي عبارة عن الخواص البنوية المختلفة ضمن بنية الدواء التي يمكنها :

- إما العمل كمجموعات ارتباط **Target sites** binding مع مقرات الارتباط في المدفأة، أو
- 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.

## DRUG DESIGN II. تصمم الدواء

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

Drug desing: optimizing target interactions

### 1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

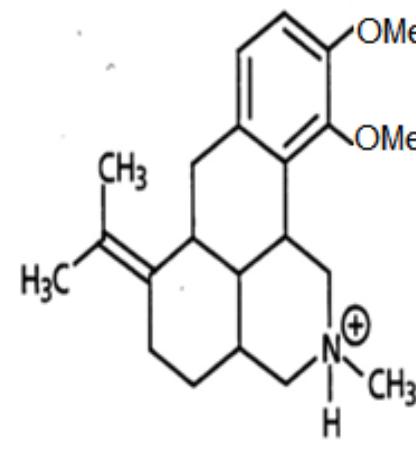
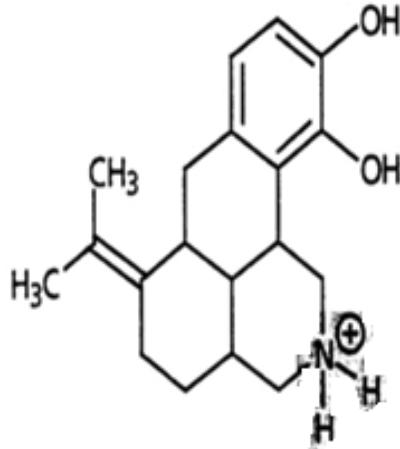
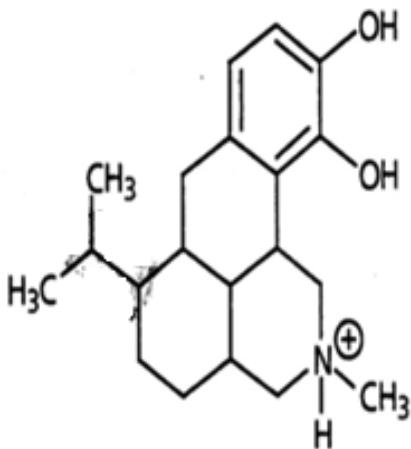
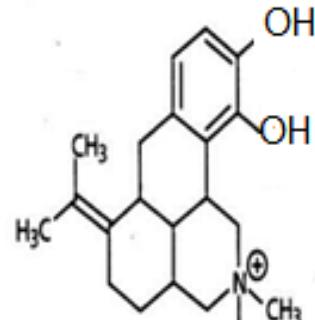
- دعنا نتخيل أننا عزلنا منتجاً طبيعياً يملأ البنية الظاهرة في اللوحة (8.18). سوف نطلق عليه اسم غليبين glipine. يظهر في البنية العديد من المجموعات الوظيفية المتنوعة، ويظهر الشكل تأثيرات الارتباط المحتملة target والمكانة مع مقر (مقرات) الارتباط Potential binding interactions binding site في الجزيء الهدف.
- وهنا يمكن القول انه من المستبعد أن تتم جميع هذه التأثيرات معاً، ولهذا يجب تحديد أي منها يحدث فعلاً.
- ويتم ذلك من خلال تخلق مضاهئات (ماثلات 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

i. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء مع الهدف interactions

Drug design: 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**

مجموعتنا ارتباط فاندر فال

**H-bond binding**

**groups**

مجموعتنا ارتباط برباط

**هيدروجيني**

اللوحة 8.18: المضاهئات الناجمة عن تعديلات المجموعات

الوظيفية في بنية الغلبيين

## DRUG DESIGN II. تصمم الدواء

i. تصمم الدواء: تoxy الأمثل في تأثيرات interactions الدواء مع الهدف

Drug design: optimizing target interactions

### 1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

- يُجرى تخلق مضاهئات (ماثلات تجسيمية analogues) 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 Analogue ومن ثم مقارنتها مع المركب الأصلي.
- اذا أظهر المضاهئ الخاضع للاختبار انخفاضاً كبيراً في الفعالية، فهذا يدل على أهمية الجموعة التي جرى تعديليها.
- اذا حافظ المضاهئ على فعالية مماثلة للمركب الأصل الغليين، فهذا يدل على عدم أهمية تلك الجموعة.
  - تعتمد عمليات اختبار المضاهئات على سهولة تخلق هذه المضاهئات.
- فقد يكون من الممكن تعديل بنية بعض المركبات القائدة بشكل مباشر، وقد يكون من الأفضل تخلق synthesis هذه المضاهئات عن طريق التخلق العضوي الكامل.

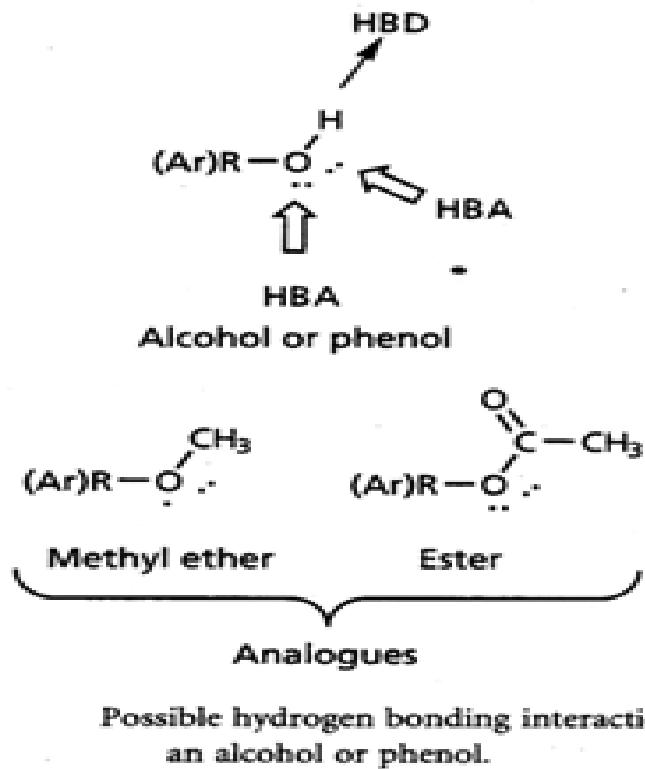
## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

١. تصميم الدواء: تoxy الأمثل في تأثيرات الدواء مع المهداف Drug design: optimizing target interactions

### ١. 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 معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية interacts



#### (١) 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 مُكثَّفة في تشكيل الروابط الهيدروجينية hydrogen bond

وهنا يلعب الأوكسيجين دور مُتَقَبِّل للرابطة الهيدروجينية (HBA) hydrogen bond acceptor

بينما يلعب الهيدروجين دور المانع لهذه الرابطة (اللوحة) hydrogen bond donor (HBD)

.(9.18)

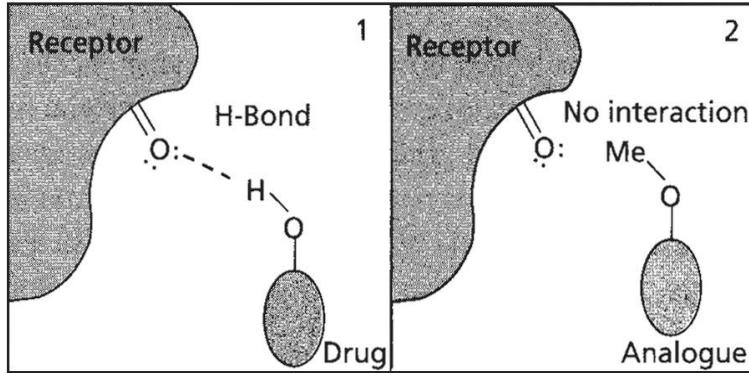
اللوحة 9.18: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية الممكنة لأحد الكحولات أو الفينولات والمضاهئات المُوافقة: ميثيل إيثر وائيستر

# ١. تصميم الدواء: توكسي 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 تأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية



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

تحدد الأسهوم ضمن اللوحة الاتجاهات المفضلة directional preference للرابطة الهيدروجينية، لكن من الهام أن ندرك أنه من الممكن حدوث بعض الانحرافات البسيطة. قد يكون أحد التأثيرات أو جميعها مساعها فيربط الدواء مع مقر الارتباط ويمكن اختبار ذلك عبر تخلق مضاهئ يحمل مجموعة ميثيل ايثر أو مضاهئ ايستري وختبارهما ببيولوجيا،

إذ انه من المؤكد انما سوف يعيقان الارتباط الهيدروجيني في كلا المضاهئين، وبالتالي على الفعالية، وتوضح اللوحة (10.18) تأثيرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة.

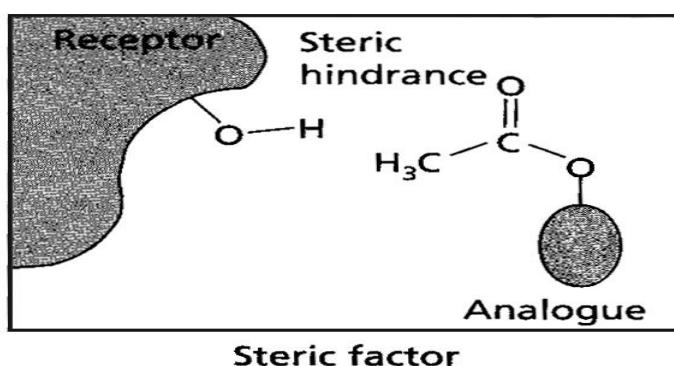
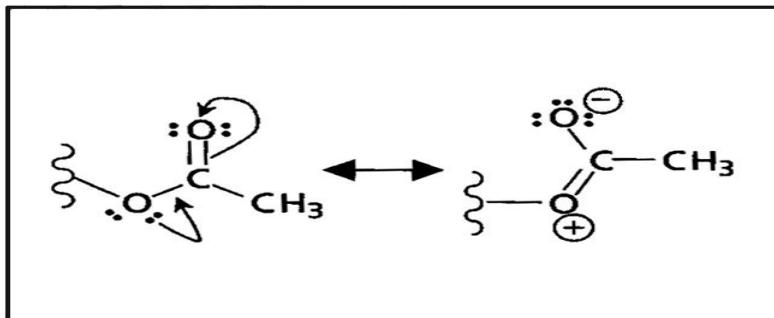
اللوحة 10.18: تأثيرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة للكحولات/الفينولات مقارنة مع المضاهئ الايثيري

### 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 معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية interacts



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

توضّح اللوحة (11.18) العوامل التي من خلاّها تستطيع أية مجموعة ايستيرية إعاقة الارتباط الهيدروجيني لمجموعة الهيدروكسيل الأصلية.

اللوحة 11.18: العوامل التي من خلاّها تستطيع أية مجموعة ايستيرية إعاقة الرابطة الهيدروجينية التي تتشكل عادة مع مجموعة الهيدروكسيل الأصلية

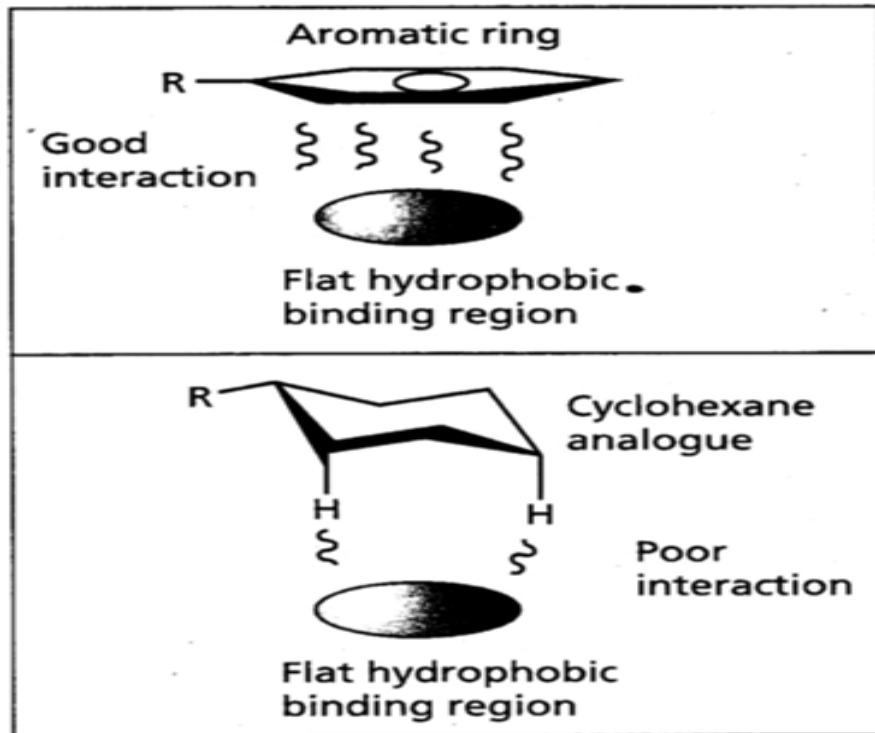
## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

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

#### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

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

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



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

تُشكّل الحلقات العطرية بنية مستوية كارهة للماء planar hydrophobic structures مكثفة في تأثيرات فاندر فالس التي تشكّلها 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.

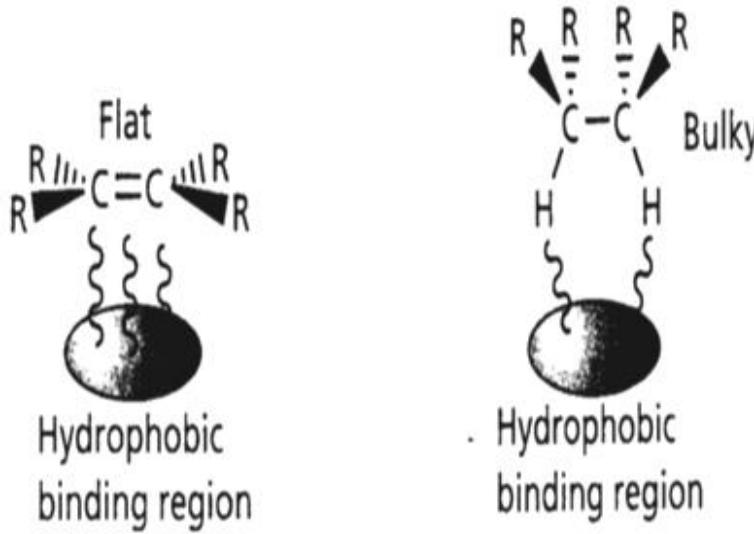
تعمل البروتونات المخورية axial protons على التأثير بشكل ضعيف، لكن يمكنها أيضاً أن تلعب دور دارئة buffers تعمل على إبعاد بقية حلقة السيكلوهيكسان اللوحة 12.18: مقارنة تأثيرات الارتباط للحلقة العطرية وحلقة السيكلوهيكسان (اللوحة 12.18).

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

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار الجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف

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



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 أيضاً أن تتأثر مع المناطق الكارهة للماء hydrophobic regions ضمن مقرات الارتباط من خلال تشكيل تأثيرات فالندر فالس.

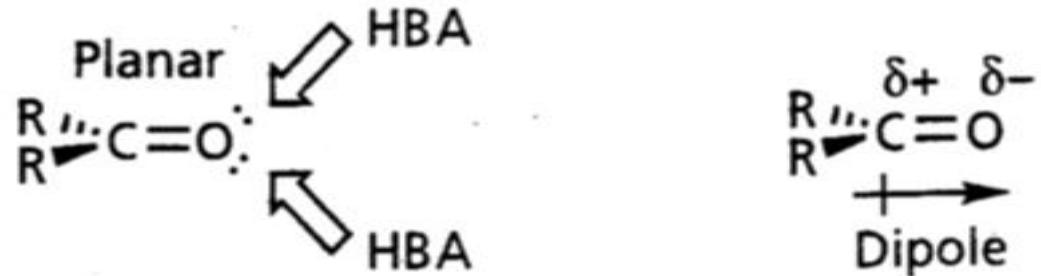
ومن المفيد اختبار فعالية مضاهاة المشبعة equivalent saturated analogue، إذ أن الجزء الألكيلي المشبعة (الألكان Alkane) ذو بنية أضخم تعيق حدوث تقارب جيد مع المنطقة المعنية ضمن مقرات الارتباط (اللوحة 13.18).

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

## 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

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

دور الجموعات 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  $2\text{HBA} + \text{تأثير ثانوي القطب-dipole}$  dipole interaction

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

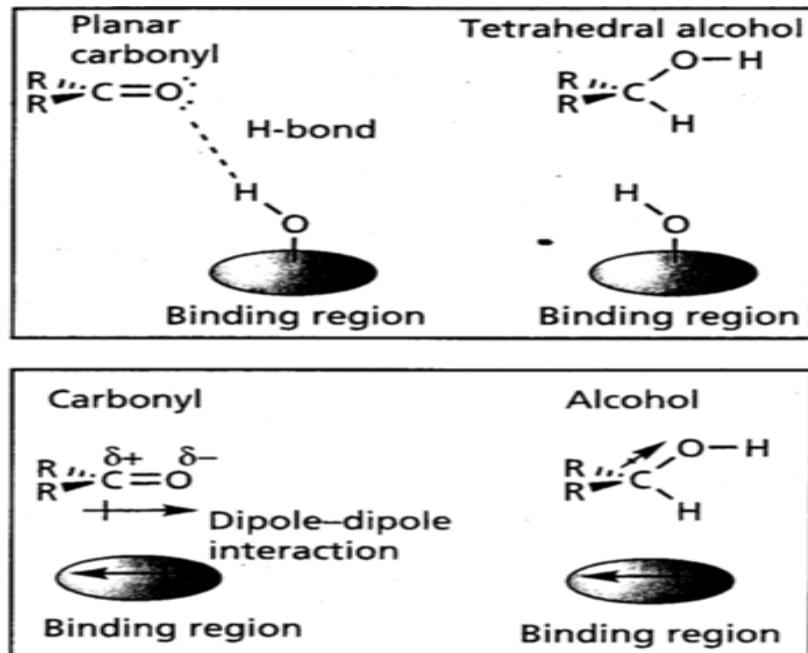
توجد مجموعة الكيتون ضمن بنية العديد من الأدوية، وهي بنية مستوية planar يمكنها أن تتأثر مع مقر الارتباط من خلال تشكيل روابط هيدروجينية تلعب فيها ذرة أوكسجين مجموعة الكربونيل carbonyl group دور متقبل للرابطة الهيدروجينية:

### i. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواع

#### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير

##### 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



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 حرين من الإليكترونات على أوكسيجين مجموعة الكربونيل. يقع كل من الزوجين الحرين ضمن مدارات هجينة من النمط  $sp^2$  الموجود ضمن مستوى المجموعة الكربونيلية نفسها.

كما تتمتع مجموعة الكربونيل أيضاً بعزم ثبائي قطب **dipole moment** يسمح بتشكيل تأثير ثبائي **dipole-dipole interaction** مع مقر الارتباط (اللوحة 14.18).

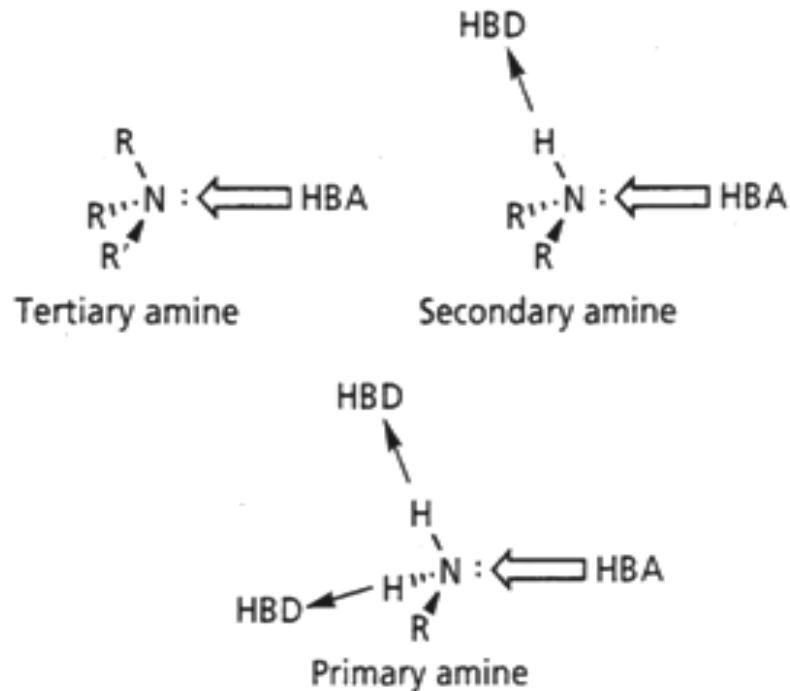
### ١. تصمم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواعـ Drug design: optimizing target interactions

#### ١. علاقـة البنـية الكـيمـائـية - التـأـثير Relationships Structure - Activity

#### أدوـار المـجمـوعـات الوـظـيفـية في عمـليـات الـارـتـباط مع الأـهـدـاف 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 الأمـينـات في عمـليـة الـارـباط :of Amines



اللوحة 15.18: تأثيرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة للأمينات

تتمتع الأمـينـات بأـهمـيـة كـبـيرـة في الـكـيمـيـاء الصـيـدـلـيـة/الـدوـائـيـة، إذ تـوـجـد هذه المـجمـوعـة في بنـيةـ العـدـيدـ منـ الأـدوـيـة.

تـكـونـ هذهـ المـجمـوعـةـ مـكـتـفـةـ فيـ تـكـوـينـ رـوـابـطـ هـيـدـرـوـجـيـنـيـةـ سـوـاءـ لـعـبـ دورـ مـتـقـبـلـ أوـ مـانـحـ هـذـهـ الـرـابـطـةـ اللـوـحـةـ (15.18).

تـمـلـكـ ذـرـةـ الـآـزـوـتـ زـوـجاـ حـرـاـ وـاحـدـاـ مـنـ إـلـكـتـرـوـنـاتـ يـمـكـنـهـ مـنـ أـنـ يـلـعـبـ دورـ مـتـقـبـلـ لـرـابـطـ هـيـدـرـوـجـيـنـيـةـ وـاحـدـةـ. كـمـاـ تـمـلـكـ الـأـمـينـاتـ الـأـوـلـيـةـ وـالـثـانـيـةـ رـوـابـطـ آـزـوـتـ -ـ هـيـدـرـوـجـيـنـ (N-H)ـ يـمـكـنـهـاـ أـنـ تـلـعـبـ دورـ مـانـحـ لـرـابـطـةـ الـهـيـدـرـوـجـيـنـيـةـ.

بـيـنـماـ تـلـعـبـ الـأـمـينـاتـ الـعـطـرـيـةـ aromaticـ وـالـأـمـينـاتـ الـعـطـرـيـةـ المتـغـاـيـرـةـ heteroaromaticـ فـقـطـ دـورـ مـانـحـ لـرـابـطـةـ الـهـيـدـرـوـجـيـنـيـةـ فقطـ، بـسـبـبـ تـأـثـرـ الـزـوـجـ إـلـكـتـرـوـنـيـ الـحـرـ لـلـآـزـوـتـ مـعـ الـحـلـقـةـ الـعـطـرـيـةـ أوـ الـحـلـقـةـ الـعـطـرـيـةـ المتـغـاـيـرـةـ.

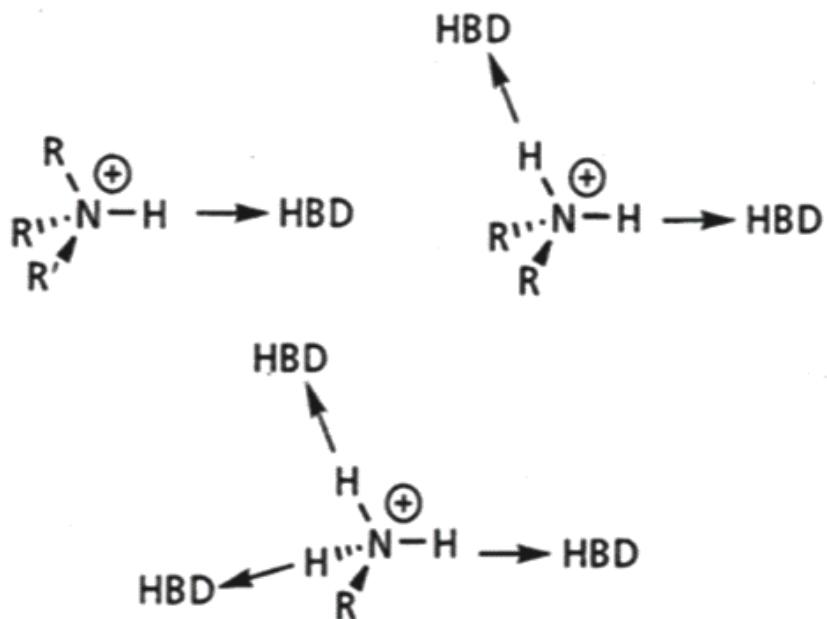
١. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

١. 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

(٥) دور الأمينات في عملية الارتباط :Role of Amines



Possible hydrogen bonding interactions for ionized amines.

اللوحة 16.18: تأثيرات الروابط الهيدروجينية الممكنة للأمينات

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 تأينة ionized وبالتالي تصبح غير قادرة على لعب دور مُتَقِّيل للرابطة الهيدروجينية.

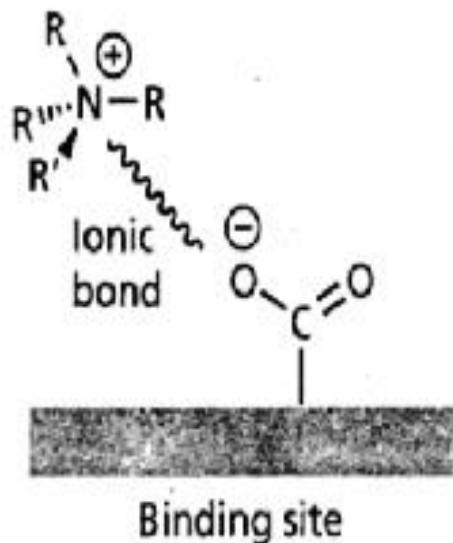
لكنها تبقى قادرة على لعب دور المانح للرابطة الهيدروجينية (اللوحة 16.18) وتشكيل رابطة هيدروجينية أقوى بالمقارنة مع الرابطة الهيدروجينية التي تشكلها في حال لم تكن متأينة.

١. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تآثرات الدواء

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



Ionic interaction between an ionized amine and a carboxylate ion.

5) دور الأمينات في عملية الارتباط :Role of Amines

- وبدلاً من ذلك، يمكنها أن تشكل تآثرًا أيוניًا قويًا مع أيون الكربوكسيلات ضمن مقر الارتباط:

تأثير أيوني بين أمين مُتأين وأيون كربوكسيلات

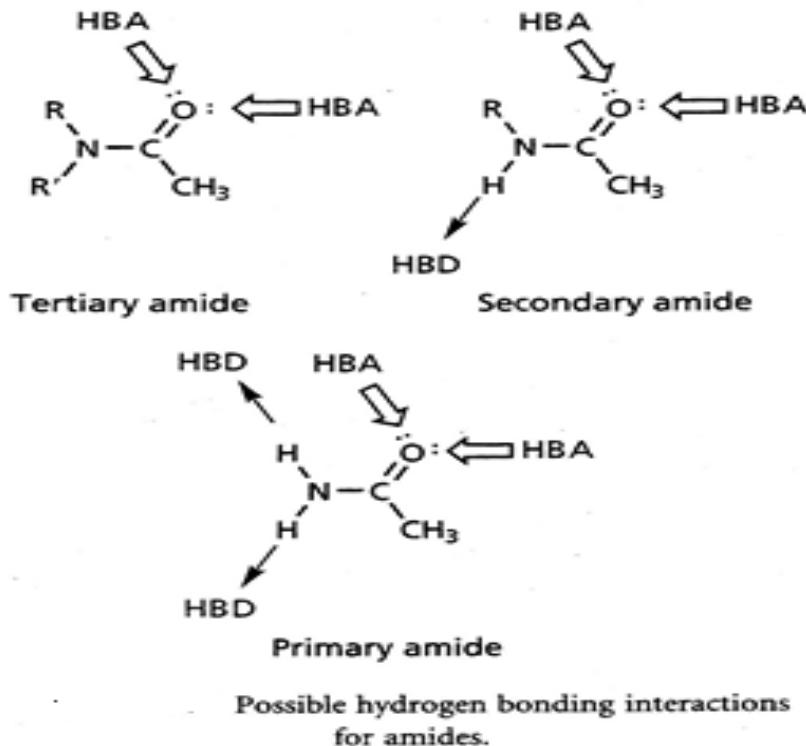
## ١٠. تصميم الدواء: تoxyكي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

## 1. علاقه البنية الكيمائية - 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 معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية interacts



## اللوحة 17.18: تأثيرات الارتباطات الهيدروجينية الممكنة للأميدات.

## 6) دور الأميدات في عملية الارتباط :amides

- يملك العديد من المركبات القائدة مجموعات أميدية أو بيتيدية (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 أوكسيجين مجموعة الكربونيل دور متنقل للرابطة الهيدروجينية، إذ يمكنها أن تشكل رابطتين هيدروجينيتين.  
يقع كل من الزوجين الحرّين المكتنفين ضمن مدارات هجينية نمط  $sp^2$  ضمن مستوى المجموعة الأميدية نفسها.  
لا يمكن للآزوت أن يلعب دور متنقل للرابطة الهيدروجينية بسبب تأثر 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.

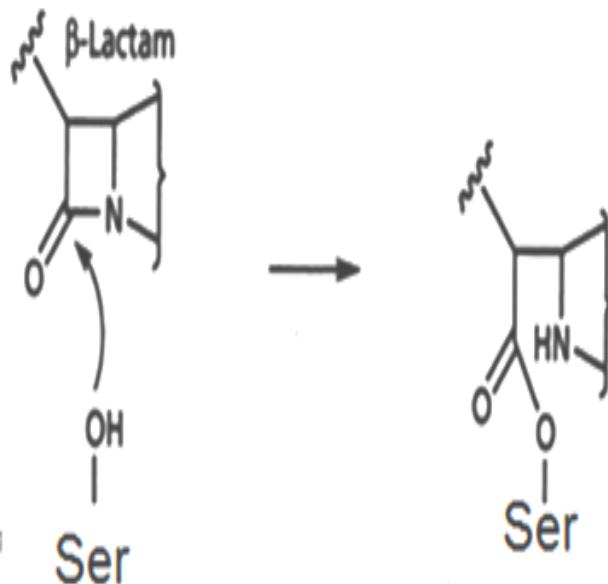
١. تصميم الدواء: توحيد الأمثل في تأثيرات الدواء

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



$\beta$ -lactam ring acting as an acylating agent.

اللوحة 18.18: حلقة البيتا لاكتام كعامل

acylation أسيلة

يمكن اختبار مضادات الأميدات المواقفة مثل  $N$ -ميثيل أميد، والأمين الثانوي،  $N$ -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 حلقة والتي تدعى لاكتام lactam، فيمكن لللاكتامات أن تشكل روابط هيدروجينية ما بين الجزيئات أيضاً.

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

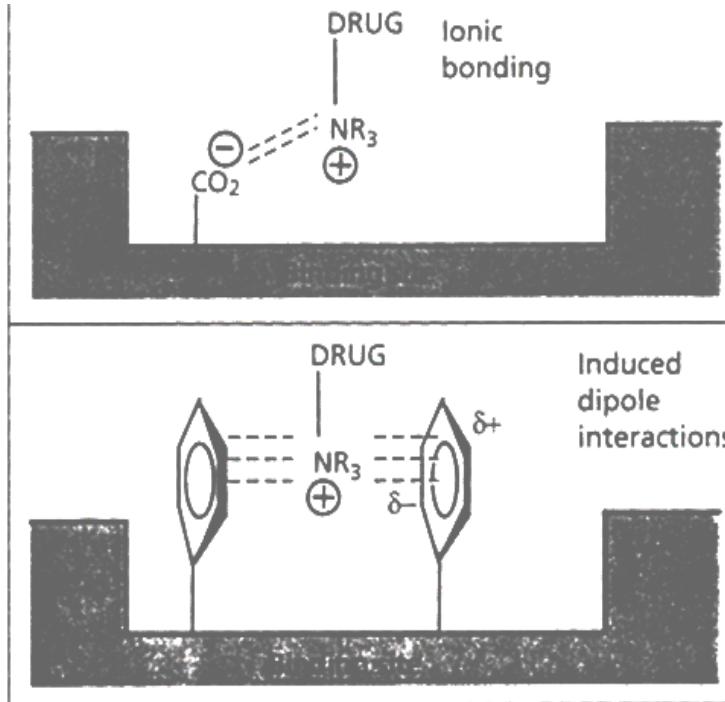
وأن أفضل مثال على ذلك هو البنسيلينات التي تحتوي بنيتها على حلقة بيتا لاكتام  $\beta$ -lactam رباعية القسم. تلعب هذه الحلقة دور عامل أسيلة acylation حيث تربط بشكل نهائي الإنزيم الجرثومي عبر أسيلة ثالثة residue residue الأميني (السيرين Ser) الموجود ضمن المقر الفعال للإنزيم الجرثومي (اللوحة 18.18).

## أ. تصمم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء

### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

أدوار الجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف

دور الجموعات 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 of a quaternary ammonium ion.

اللوحة 19.18: تأثيرات الارتباط الممكنة لأيون الأمونيوم الرباعي

### (7) دور أملاح الأمونيوم الرباعية : Quaternary Ammonium Salts

تتأين أملاح الأمونيوم الرباعية و تستطيع التأثير مع مجموعة الكربوكسيلات من خلال تشكيل تأثيرات أيونية ionic interactions (اللوحة 19.18).

وهناك إمكانية أخرى تنتجه عن تشكيل تأثير ثنائي قطب محضر induced dipole interaction بين أيون الأمونيوم الرباعي وأي حلقة عطرية ضمن مقر الارتباط.

يمكن لذرة الآروت المشحون إيجابياً أن تحرف distort الإلكترونات electrons العائدية للحلقة العطرية بحيث يؤدي ذلك إلى تحريض تشكيل ثنائي قطب dipole، وبذلك يكتسب سطح الحلقة شحنة سلبية خفيفة وحوافها شحنة إيجابية خفيفة.

وهذا الأمر يسمح بحدوث تأثير بين سطوح الحلقات المشحونة بشحنة سلبية خفيفة والشحنة الموجبة العائدية لأيونات الأمونيوم الرباعية، ويعرف هذا التأثير بتأثير باي-cation interaction - π (اللوحة 19.18).

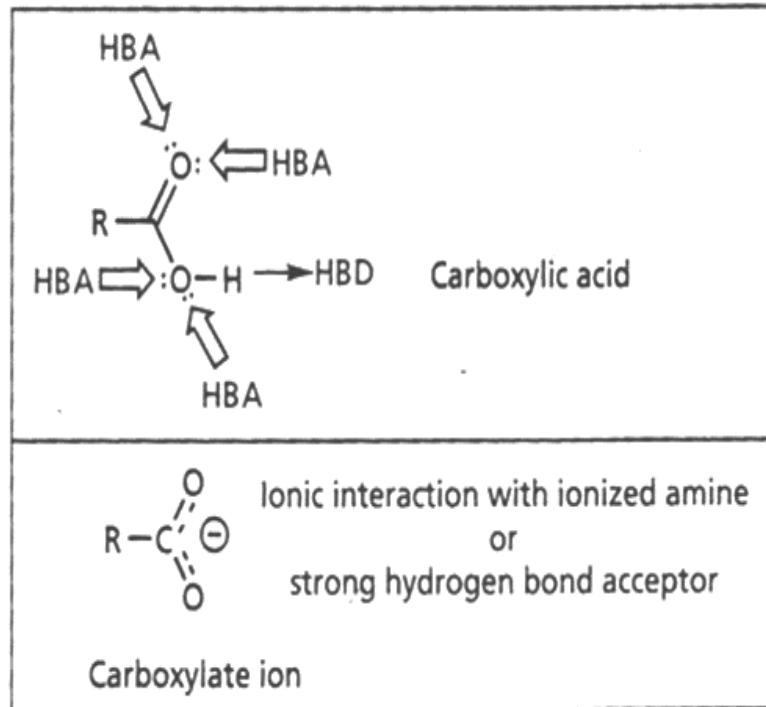
## II. تصميم الدواء

### i. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء

#### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير

##### Role of functional groups in binding with targets

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



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

تعد المجموعة الكربوكسيلية من المجموعات المنتشرة إلى حد معقول في الأدوية. فهي تستطيع أن تلعب دور المتأقّل 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 تأثر أيوني و/أو تشكيل رابطة هيدروجينية قوية حيث يلعب أيون الكربوكسيلات دور المتأقّل للرابطة الهيدروجينية،

يعد أيون الكربوكسيلات جينا ligand جيداً لتمائم العوامل الأيونية المعدنية الموجودة في العديد من الإنزيمات مثل إنزيمات zinc metalloproteinases.

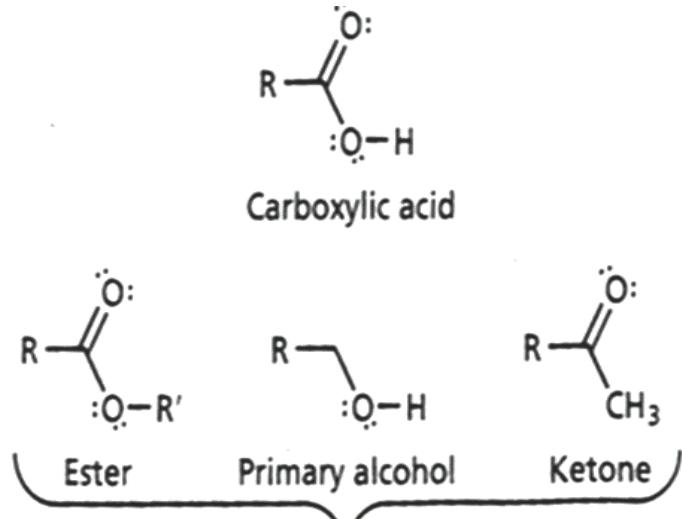
اللوحة 20.18: تأثيرات الارتباط للمجموعة الكربوكسيلية وأيون الكربوكسيلات

## II. تصمم الدواء DRUG DESIGN

### i. تصمم الدواء: توحى 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  
معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية **interacts**



Analogues for a carboxylic acid.

اللوحة 21.18: مضاهئات تسمح باختبار تأثيرات الارتباط للحموض الكربوكسيلية

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

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

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

يمكن لل**لكحول الأولي** أن يعطي فكرة فيما إذا كان **الكربونيل** مُكتنفًا في تشكيل الرابطة الهيدروجينية.

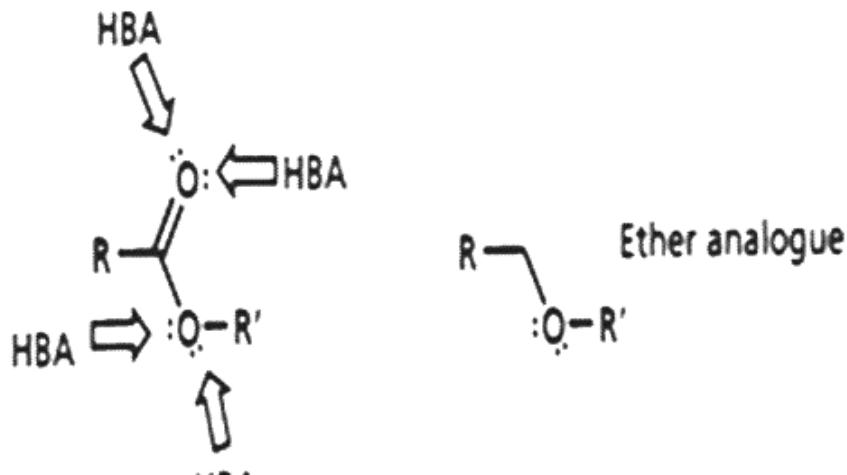
بينما يمكن **للأليستر والكيتون** أن يشيرا فيما إذا كانت مجموعة **هيدروكسيل الحمض الكربوكسيلي مُكتنفة** في تشكيل الرابطة الهيدروجينية.

### 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 22.18: تأثيرات الارتباط الممكنة  
التي تبديها الايسترارات

#### (9) دور الايسترارات في عملية الارتباط Binding role of esters

تستطيع مجموعة الايستر أن تتأثر مع مقر الارتباط كمتقابل للرابطة الهيدروجينية فقط (اللوحة 22.18).

ومن المرجح أن يلعب أوكسيجين مجموعة الكربونيل دور متقابل الرابطة الهيدروجينية أكثر من أوكسيجين مجموعة الألكوكسي **alkoxy oxygen**، ذلك لأنه أقل عرضة للإعاقة الفراغية **satirically less hindered** أكبر.

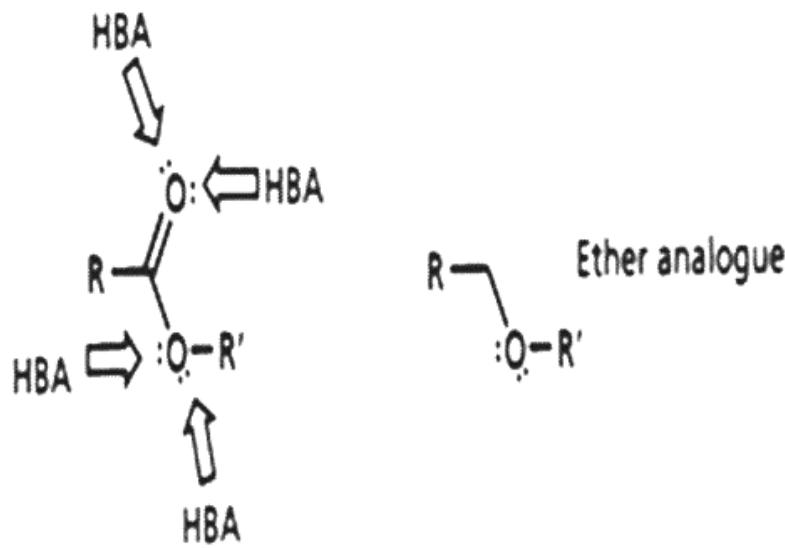
ويمكن تحديد أهمية مجموعة الكربونيل أو عدم أهميتها من خلال اختبار الايثر المواقف.

i. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تآثرات الدواء

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 معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية interacts



Possible binding interactions for an ester.

اللوحة 22.18: تآثرات الارتباط الممكنة التي تبديها الإيسترارات

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

تتعرض الإيسترارات عند الأحياء **in vivo** إلى الحلمة hydrolysis من قبل إنزيمات استقلابية تعرف بإذنzymes الإيسترارات esteras.

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 بني ايستيرية 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. تصمم الدواء DRUG DESIGN

i. تصمم الدواء: توحى الأمثل في تآثرات الدواعِ

### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

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

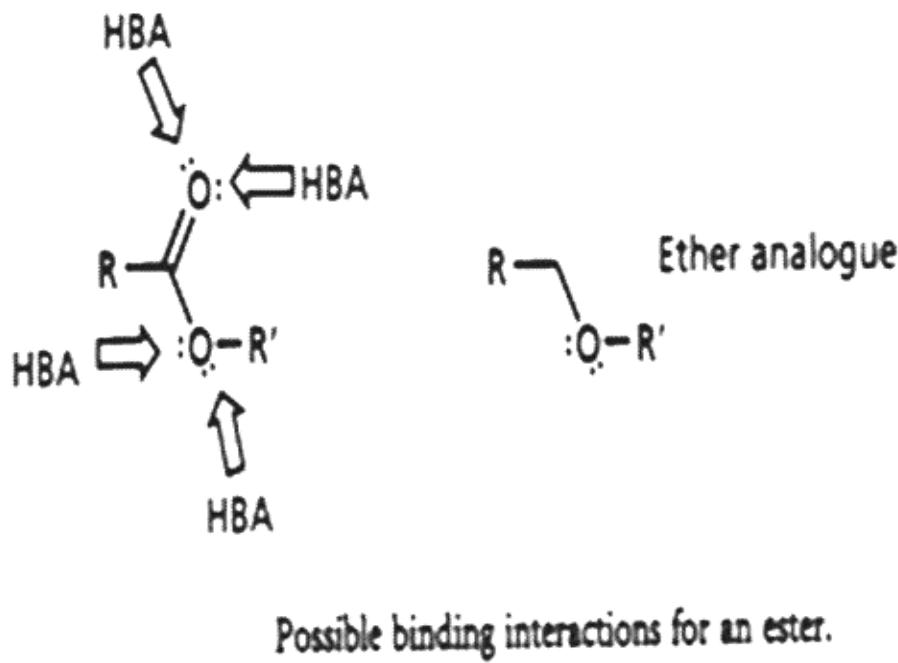
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تآثر interacts معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية

### (9) دور الإيسترارات في عملية الارتباط :role of esters

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

وحالما يصل الدواء إلى الدوران الدموي فإنه يتحلله **hydrolysis** محولاً الدواء الفعال.

وهذا ما يعرف باستراتيجية طليعة الدواء prodrug في تصميم الدواء stratigy



اللوحة 22.18: تآثرات الارتباط الممكنة التي تبديها الإيسترارات

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

1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير Relationships Structure - Activity

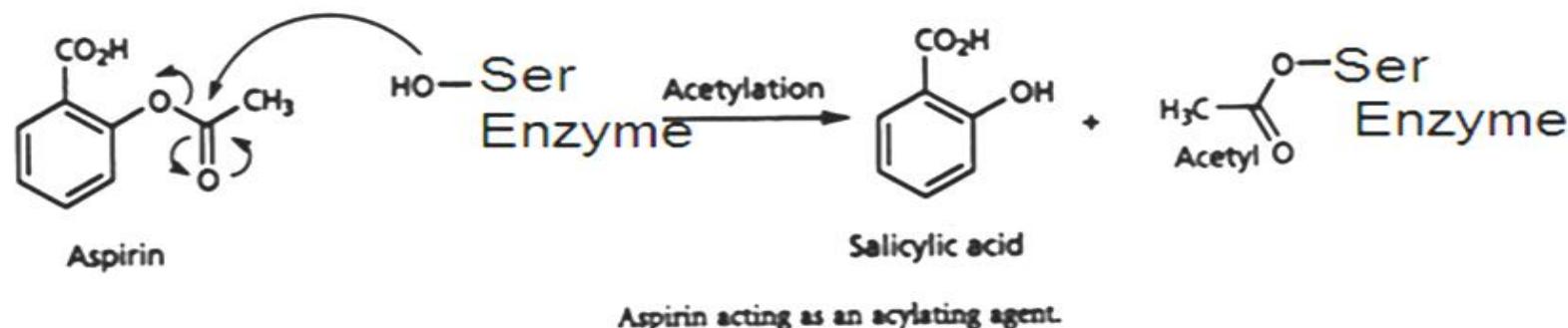
أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

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

(٩) دور الايستر في عملية الارتباط :Binding role of esters

من الجدير بالذكر هنا التنويع على نحو خاص إلى المجموعة الإيسترية في الأسيرين.

يملك الأسيرين تأثيراً مضاداً للالتهاب ناجماً عن مقدراته على تثبيط إنزيم يدعى سيكلاوكسيجيناز prostaglandin synthesis (COX) اللازمة لعملية تحليق البروستاغلاندين cyclooxygenase. وكثيراً ما تتم الإشارة إلى أن الأسيرين يلعب دور عامل أسيلة acylating agent، حيث ترتبط مجموعة الأسيتيل خاصته برابط تساهي covalent مع ثالثة الحمض الأميني السيرين Ser ضمن المقر الفعال للإنزيم سيكلاوكسيجيناز:



جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة الخامسة

تصميم الدواء (٢) Drug design

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

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

#### 1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure – Activity

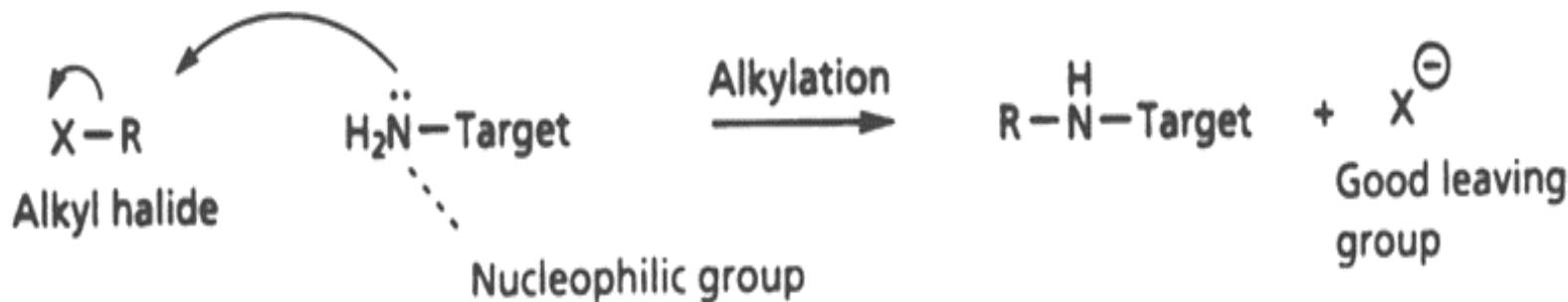
أدوار المجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف Role of functional groups in binding with targets

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

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

تتضمن هاليدات الألکيل أحد العناصر كلور، بروم، أو يود التي تنزع لأن تكون مجموعات فعالة كيميائياً، ويعود السبب إلى أن أيون halogen هو مجموعة مغادرة مُغادرة جيدة good leaving group.

ولهذا فإنه من المرجح أن يتفاعل الدواء الذي يحوي هاليد – الألکيل alkyl halide مع أي مجموعة أليفة للنواة (نوكليوفيلية) nucleophilic قد يصادفها ويصبح عندها مرتبطاً بشكل دائم مع تلك المجموعة بواسطة رابطة تساهيمية covalent، وهذا ما يُعرف بتفاعل الألکلة alkylation reaction



Alkylation of macromolecular targets by alkyl halides.

## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

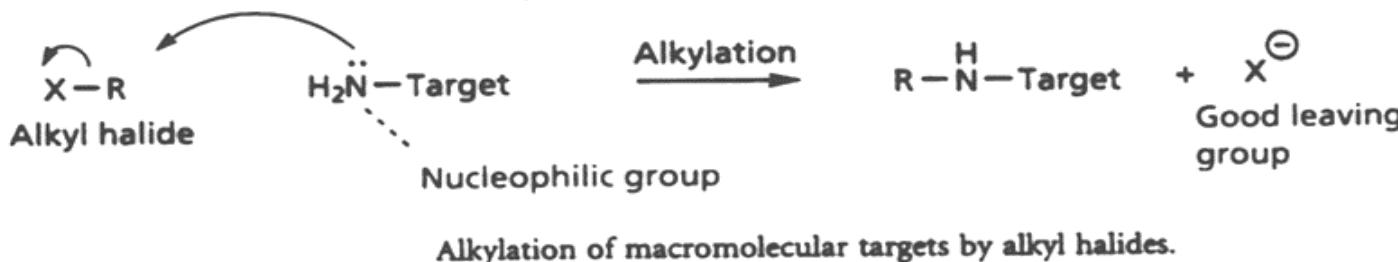
### ١. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

#### ١. 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 المهيروجينية

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



يؤدي هذا التفاعل إلى ظهور مشكلة، إذ أنه بمقدور الدواء ألكلة alkylating عدد كبير من الجزيئات اتكروية (الجزئيات الضخمة macromolecules التي تحمل مجموعات أليفة للنواة (نوكليفيلية) 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 أعراضًا جانبية خطيرة. وهذا خصصت هذه الأدوية لمعالجة الأمراض المهددة للحياة life-threatening diseases كالسرطانات.

من جهة أخرى، لا تعد فلوريدات الألكيل Alkyl fluorides من العوامل المؤلكلة، لأن الرابطة بين الكربون والفلور C-F هي رابطة قوية ليست سهلة الشطر.

يستخدم الفلور على نحو شائع لاستبدال بروتون proton، أي يحل الفلور محل الهيدروجين، لأنه يملك تقريرًا الحجم نفسه، لكنه مختلف عنه بالخواص الإلكترونية، كما يمكنه أيضًا حماية الجزيء من عمليات الاستقلاب metabolism.

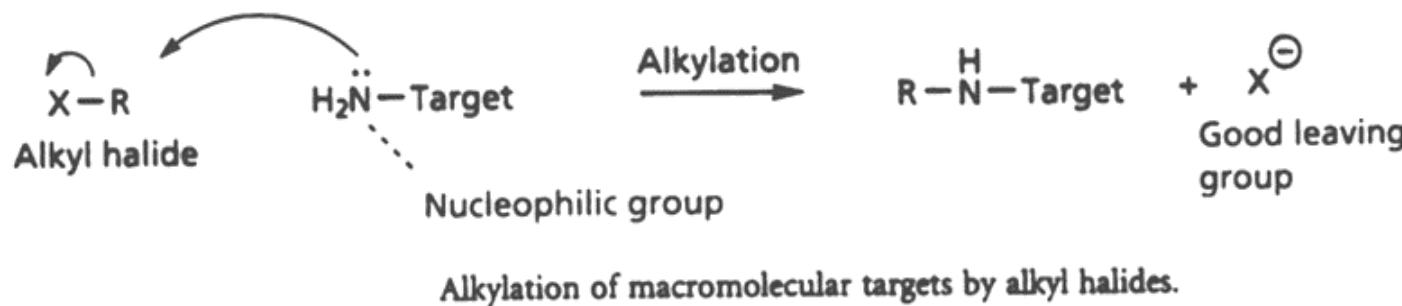
i. تصميم الدواء: توحيد الأمثل في تأثيرات الدواعي

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

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

: halides



- لا تسلك هاليدات الأريل Aryl halides كعوامل مؤلكلة، إذ تسبب بمشكلات أقل في هذا الإطار.
- لكن بما أن المتبادلات الهايوجينية هي مجموعات ساحبة للإلكترونات، فهي تؤثر على الكثافة الإلكترونية electron للحلقات العطرية ما يؤثر بدوره على ارتباط الحلقة العطرية density.
- المتبادلات الهايوجينية كالكلور أو البروم يملكان طبيعة كارهة للماء ويتأثران على نحو مفضل مع الجيوب الكارهة للماء hydrophobic pocket ضمن مقر الارتباط.

## i. تصمم الدواء: توحى الأمثل في تآثرات الدواء

### 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 معها: تآثرات الارتباط الهيدروجينية interacts

#### (11) دور الشيول في عملية الارتباط :Binding role of thiol

توجد مجموعة الشيول في بنية الأدوية، ومن المعروف أن هذه المجموعة (S-H) على أنها لجين ligand جيد لأيونات المعادن مثل الزنك zinc ion، وقد أدخلت 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 شيول، فمن الممكن اختبار المضادى الكحولي الموافق عند مقارنة الفعالية، لكن هذا سيؤدي إلى حدوث تأثير أضعف بكثير مع الزنك.

## i. تصميم الدواء: توحيد الأمثل في تأثيرات الدواء

### 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 نواحٍ أخرى.

1. ومن الممكن أن يؤثر بعضها على الخواص الإلكترونية للجزيء مثل مجموعات النترو nitro أو النتريلات nitriles.

2. وفي حين آخر قد تقوم مجموعات أخرى بقيود التحمسي (الفراغي) أو تقييد الشكل shape restrict مثل مجموعات الألكينات alkynes، conformation of a molecule

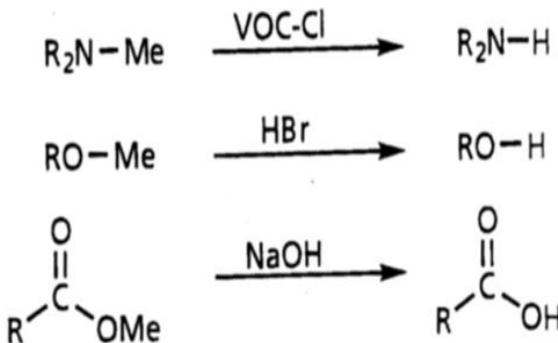
3. وفي حالات أخرى أيضاً قد تلعب بعض المجموعات الوظيفية الأخرى دور مخضرات استقلالية metabolic blockers مثل هاليدات الأريل aryl halides

i. تصميم الدواء: توحيد الأمثل في تأثيرات الدواعي

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 معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية interacts



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 الكربوني ضمن بنية المركب القائد خواصاً 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 تخلق مصاہئ لا يملك هذا المتبادل الألكيلي.

وعادة ما يحرى تخلق تلك المصاہئ باستخدام التخلق العضوي الكامل إذا كانت المتبادلات مرتبطة مع الهيكل الكربوني للجزيء، لكن إذا كانت المجموعة الألكيلية مرتبطة مع ذرة أزوت أو أوكسيجين، عندها من الممكن نزع المجموعة من المركب القائد حسب التفاعلات التالية:

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

## i. تصمم الدواء: تoxy 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

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

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

## II. تصمم الدواء DRUG DESIGN

أ. تصمم 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

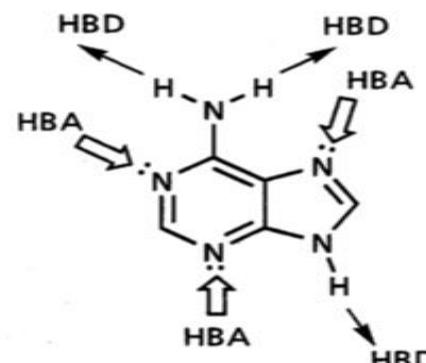
#### (14) دور الحلقات المترابطة في عملية الارتباط Binding role of heterocycles

طالما أن الرابطة الهيدروجينية هي المعنية بالتأثير، فيجب أن يؤخذ بعين الاعتبار موقع position الذرة المترابطة ضمن الحلقة وكذلك توجه orientation 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 المقبول bond acceptor

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

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



Possible hydrogen bonding interactions for adenine.

## II. تصمم الدواء DRUG DESIGN

ن. تصمم 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 الأهداف binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية

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

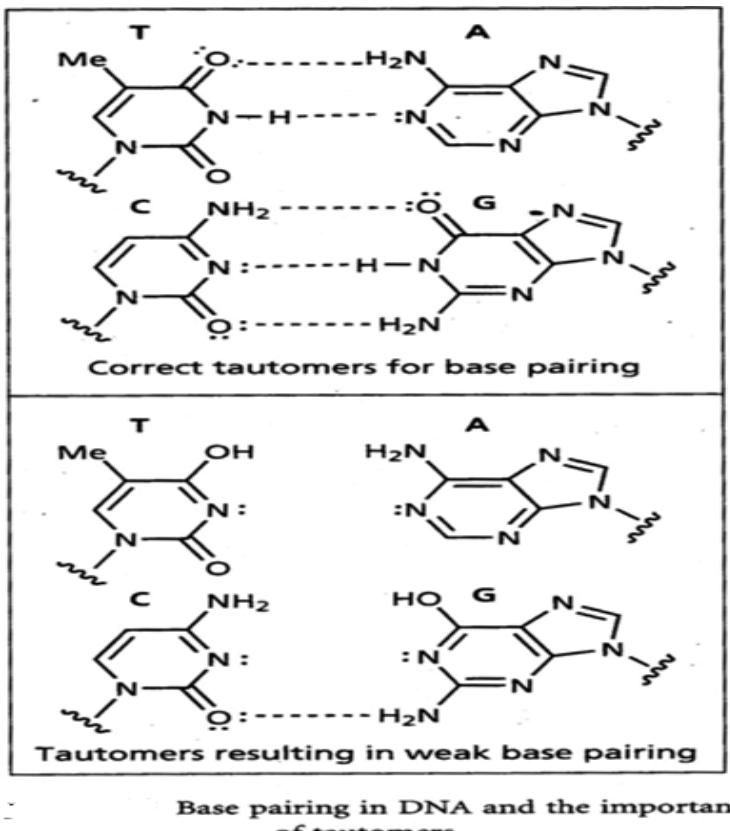
:heterocycles

ثمة تعقيدات خاصة بالحلقات المتغيرة، إذ أن هناك إمكانية لتشكل الصنوا  
tructure of tautomers. وهذا يلعب دوراً هاماً في تحديد بنية الدنا  
DNA. تتكون بنية الدنا من حلزون مضاعف يكون فيه ازدواج القواع  
base pairing بين مجموعتين من قواعد الحمض النووي متغيرة  
الحلقة heterocyclic nucleic acid bases.

تكتيف عملية ازدواج القواعد تشكيل ثلاثة روابط هيدروجينية بين زوج القاعدية  
غوانين guanine وسيتوزين cytosine، ورابطتين هيدروجينتين بين زوج  
القاعدتين ادينين adenine وتيمين thymine (اللوحة 23.18).

تصف الحلقات المكنته في ازدواج القواعد بأنها تتوضع في نفس المستوى  
coplanar، مما يسمح لكل المجموعات المتقبلة والمانحة للرابطة الهيدروجينية  
توضع وفق التوجه الأمثل optimum orientation.

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



اللوحة 23.18: ازدواج القواعد في الدنا DNA وأهمية الصنوان tautomers

## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

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

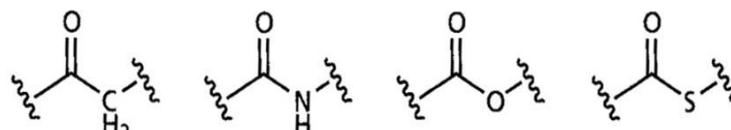
#### 1. علاقة البنية الكيميائية – التأثير Relationships Structure - Activity

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

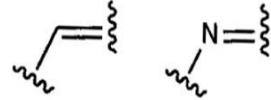
دور المجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية interacts

Univalent isosteres CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, OH, F, Cl, SH  
Br, i-Pr  
I, t-Bu

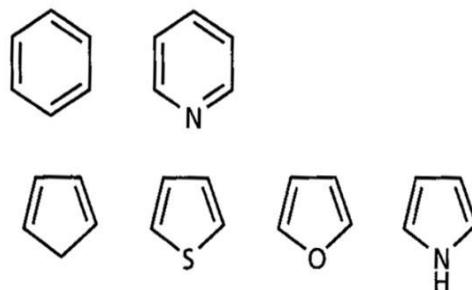
Bivalent isosteres CH<sub>2</sub>, NH, O, S



Trivalent isosteres



Ring equivalents



اللوحة 24.18: أمثلة عن متماثلات تجسمية (ايروستيرات)

تقليدية

٣٨

#### (15) المتماثلات التجسمية (ايروستيرات) isosteres

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

وكما يلاحظ من اللوحة 24.18، تعد كل من المجموعات **-NH<sub>2</sub>**, **-SH**, **-CH<sub>3</sub>**, و **-OH** متماثلات تجسمية (ايروستيرات) بجموعة الهيدروكسيل **-OH**،

بينما يعد كل من **-NH<sub>2</sub>**, و **-CH<sub>3</sub>** ايروستيران لذرة الأوكسيجين **O**.

## II. تصميم الدواء

### Drug design: optimizing target interactions

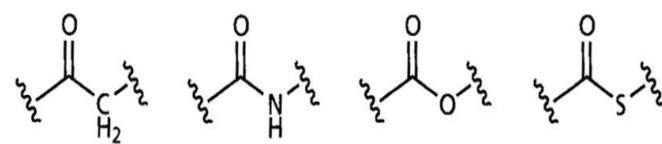
#### 1. علاقة البنية الكيميائية - التأثير

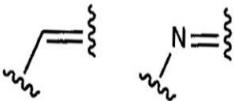
أدوار الجموعات الوظيفية في عمليات الارتباط مع الأهداف

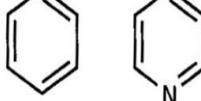
دور الجموعات الوظيفية في بنية الأدوية في عمليات الارتباط مع مقرات الارتباط binding site في بنية الأهداف التي تتأثر interacts معها: تأثرات الارتباط الهيدروجينية

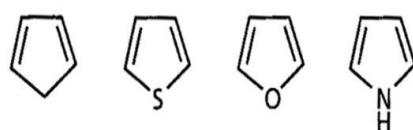
Univalent isosteres       $\text{CH}_3, \text{NH}_2, \text{OH}, \text{F}, \text{Cl}, \text{SH}$   
 $\text{Br}, \text{i-Pr}$   
 $\text{I}, \text{t-Bu}$

Bivalent isosteres       $\text{CH}_2, \text{NH}, \text{O}, \text{S}$



Trivalent isosteres      

Ring equivalents      



اللوحة 24.18: أمثلة عن مُتماثلات تَجَسِّمِية (أيزوستيرات) تقليدية

#### (15) المتماثلات التجسمية (أيزوستيرات): isosteres

يمكن أن تستعمل المتماثلات التجسمية (أيزوستيرات) لتحديد :

(1) أهمية مجموعة ما كمجموعة ارتباط أم لا،

وذلك عبر تغيير سمات الجزيء بطريقة منهجية ومضبوطة قدر الإمكان. فمثلاً سوف يؤدي استبدال الميثيلين  $\text{CH}_2$  بالأوكسيجين  $\text{O}$  إلى اختلاف بسيط في حجم المضاهي،

لكن سوف يكون له تأثير ملموس على كل

١. من القطبية polarity،
٢. والتوزع الإلكتروني electronic distribution،
٣. والارتباط bonding.

لكن قد لا يؤدي استبدال الشيول  $\text{SH}$ - بالهيدروكسيل  $\text{OH}$ - إلى حدوث تأثير كبير أو ملموس على الخواص الإلكترونية، لكن في هذه الحالة سوف تزداد أهمية العوامل التجسمية (الفراغية).

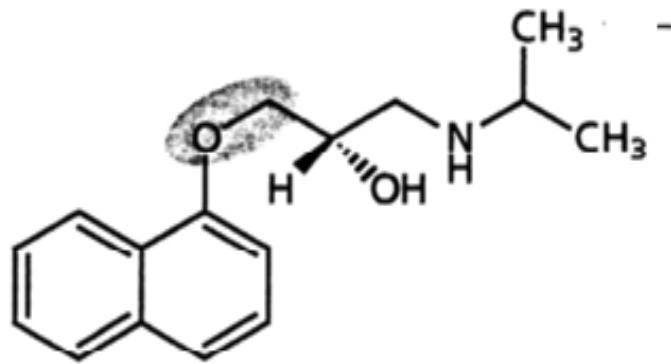
## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

أ. 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 معها: تأثيرات الارتباط الهيدروجينية interacts



Propranolol.

(15) المُتماثِلات التجَسُّمية (الإيزوستيرات) :isosteres

يمكن أن تستعمل المُتماثِلات التجَسُّمية (الإيزوستيرات) لتحديد:

(٢) مساهمة مجموعة معينة في الارتباط الهيدروجيني،

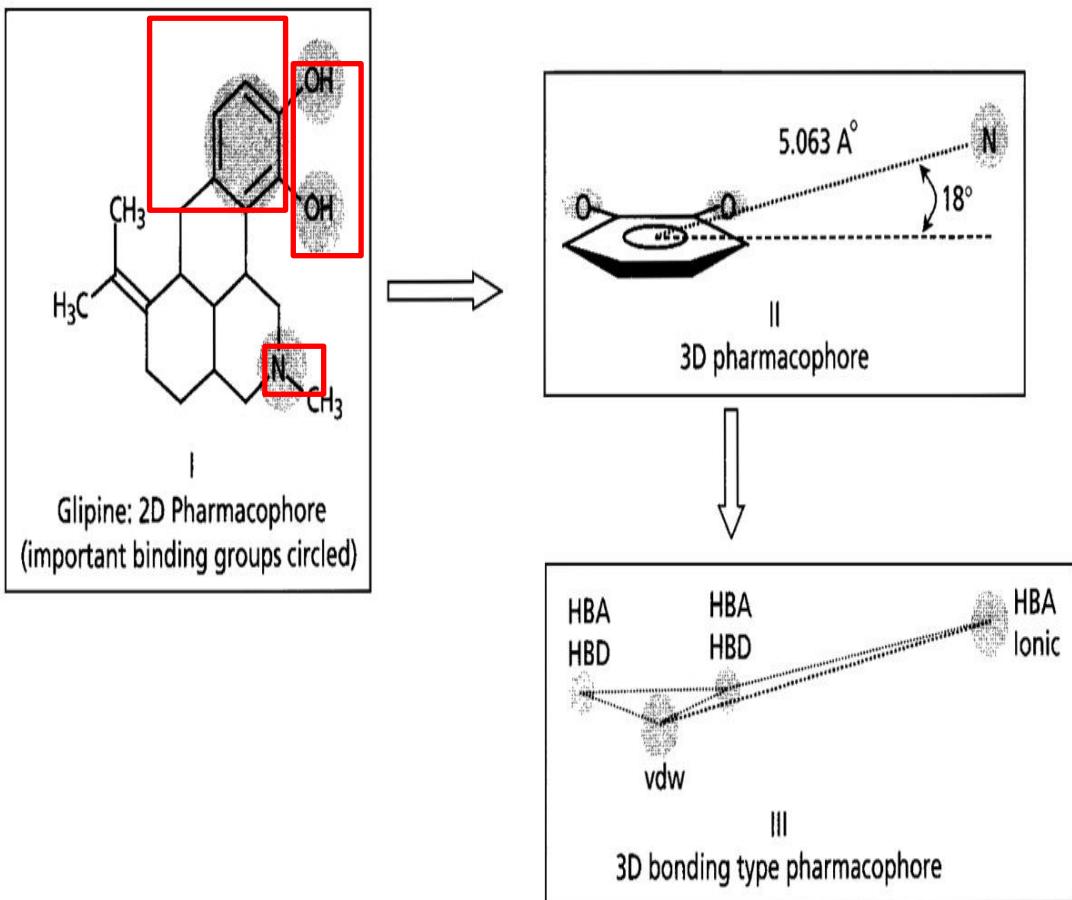
فمثلاً، سوف يؤدي استبدال مجموعة الميثيل  $\text{CH}_3$ - بالهيدروكسيل  $-\text{OH}$  إلى زوال الارتباط الهيدروجيني بشكل كامل، لكن إن استبدال الأمين  $\text{NH}_2$ - بالهيدروكسيل  $-\text{OH}$  لن يؤدي إلى حدوث ذلك.

يمثل محصر بيتا  $\beta$ -blocker البروبرانولول propranolol رابطة ايشيرية:

وان استبدال المُتماثِلات التجَسُّمية (الإيزوستيرات)  $-\text{CH}_2\text{CH}-$  أو  $-\text{SCH}_2-$  أو  $-\text{CH}=\text{CH}-$  أو  $-\text{OCH}_2-$  بالجزء  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$  سوف يؤدي إلى زوال الفعالية، بينما يؤدي استبدال المتماثل التجسمي  $-\text{NHCH}_2-$  أو  $-\text{OCH}_2\text{NH}-$  إلى الحفاظة على الفعالية، على الرغم من الخفاضتها. تبين هذه النتائج أن لذرة أوكسيجين المجموعة الايشيرية أهمية في فعالية الدواء كما توحى بأنها مُكتَنفة في الارتباط الهيدروجيني مع المستقبلة.

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

## 2. استعرا ف حامل الخاصّة الدوائّيّة identification of a pharmacophore



## اللوحة 25.18: حامل الخاصية الدوائية الافتراضي لبنية الغليبين

حاماً يتقرر أي من المجموعات الوظيفية هي الهامة لفعالية الدواء، يصبح من الممكن الانتقال إلى المرحلة التالية ألا وهي استعراض حاملٍ الخاصّة Identification of a الدوائيّة pharmacophore

- يلخص حاملُ الْخَاصَّةِ الدَّوَائِيَّةِ :
- ١) مجموعات الارتباط الهامة اللازمة لفعاليّة،
- ٢) وأوضاعها النسبية في الفراغ نسبة لبعضها بعضًا.

فمثلاً، اذا اكتشفنا أن مجموعات الارتباط الهامة بالنسبة لدوائنا الافتراضي **الغليبين glipine** (الوارد أعلاه) هما مجموعتا الفينول، والحلقة العطرية، وذرة الازوت،  
عندما يكون حامل الخاصّة الدّوائّية كما هو موضح في اللوحة (25.18).

### Drug design: optimizing target interactions

#### 2. استعراض حامل الخاصية الدوائية identification of a pharmacophore

حيث تظهر البنية 1:

- حامل الخاصية الدوائية حسب بنية ثنائية الأبعاد (2D)

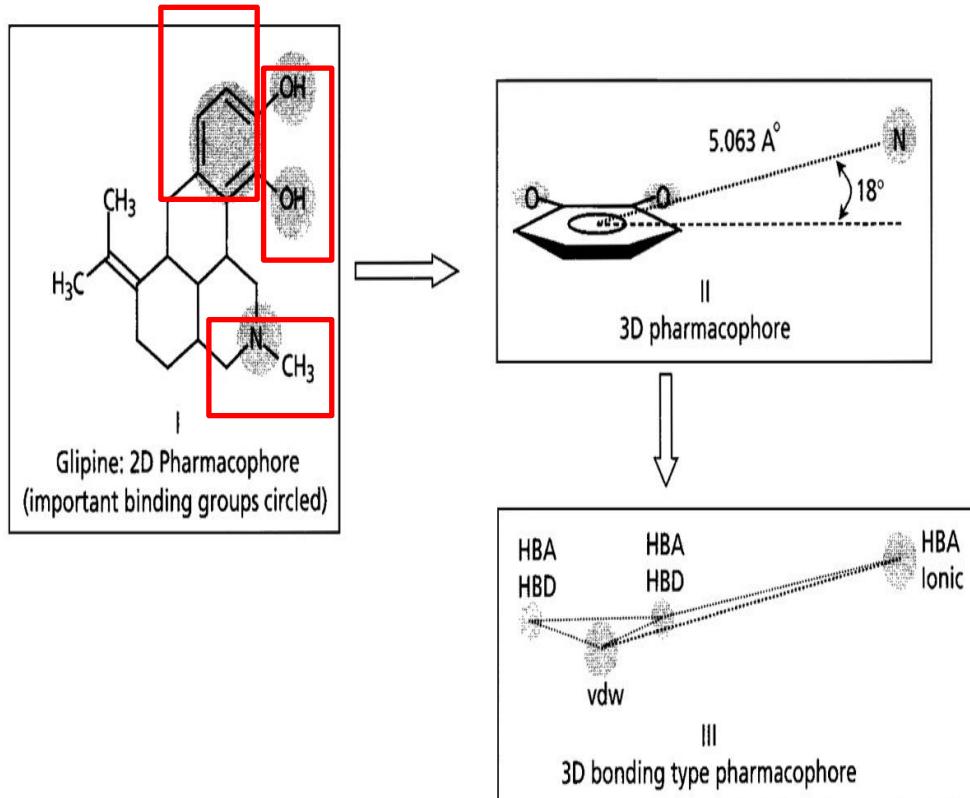
وتشير البنية 11:

- حامل الخاصية الدوائية حسب بنية ثلاثة الأبعاد (3D).

تعمل مجموعة الفينول كمثقبلات أو مانحات الرابطة الهيدروجينية،

وتسهم الحلقة العطرية بتأثيرات فاندر فالس،

وتعمل المجموعة الأمينية كمثقب للرابطة الهيدروجينية أو تعامل كمرکز أيوني فيما اذا استقبلت بروتينون protonated.

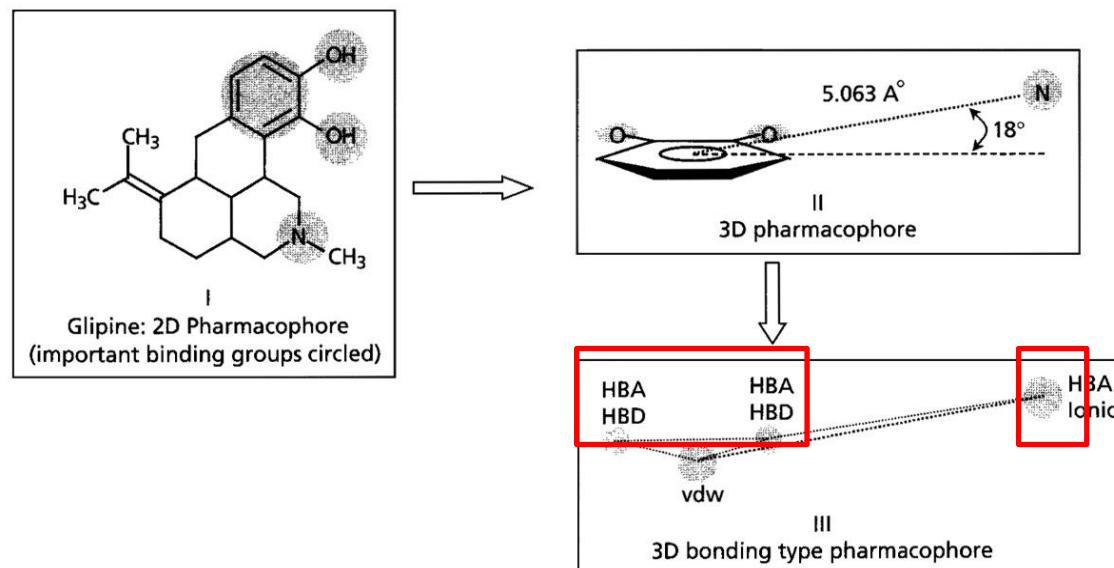


### Drug design: optimizing target interactions

#### 2. استعراف حامل الخاصية الدوائية identification of a pharmacophore

تبين البنية ثلاثية الأبعاد (D3) الأوضاع النسبية للمجموعات الهامة في الفراغ، حيث يقدر بعد ذرة الأزوت عن مركز الحلقة الفينولية بـ  $5.063 \text{ \AA}$ ، كما تميل بزاوية  $18^\circ$  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 لـ **حومال الخاصية الدوائية** الناتجة عن أصناف المركبات ذات البنى المختلفة بغية معرفة فيما اذا كانت تشتراك بـ **حامل الخاصية الدوائية**.



## ن. تصميم الدواء: توخي الأمثل في تأثيرات الدواء مع الهدف **optimizing target interactions**

### 3. استراتيجيات تصميم الدواء **strategies in drug design**

حالما يتم تحديد **مجموعات الارتباط الهاامة** وتحديد **حامِلِ الخاصَّةِ الدَّوَائِيَّةِ** للمركب القائد، عندها يصبح من الممكن تخليل مضاهئات تحتوي على **حامِلِ الخاصَّةِ الدَّوَائِيَّةِ** نفسه، لكن ما هي ضرورة مثل هذا الأمر؟ فإذا كان المركب القائد يملك **الفعالية البيولوجية المفيدة**، فلماذا نكلف أنفسنا عناء تخليل مضاهئات له؟ يكمن الخواب في قلة عدد المركبات القائدة المثالية **ideal**

من المرجح أن تتمتع معظم المركبات القائدة :

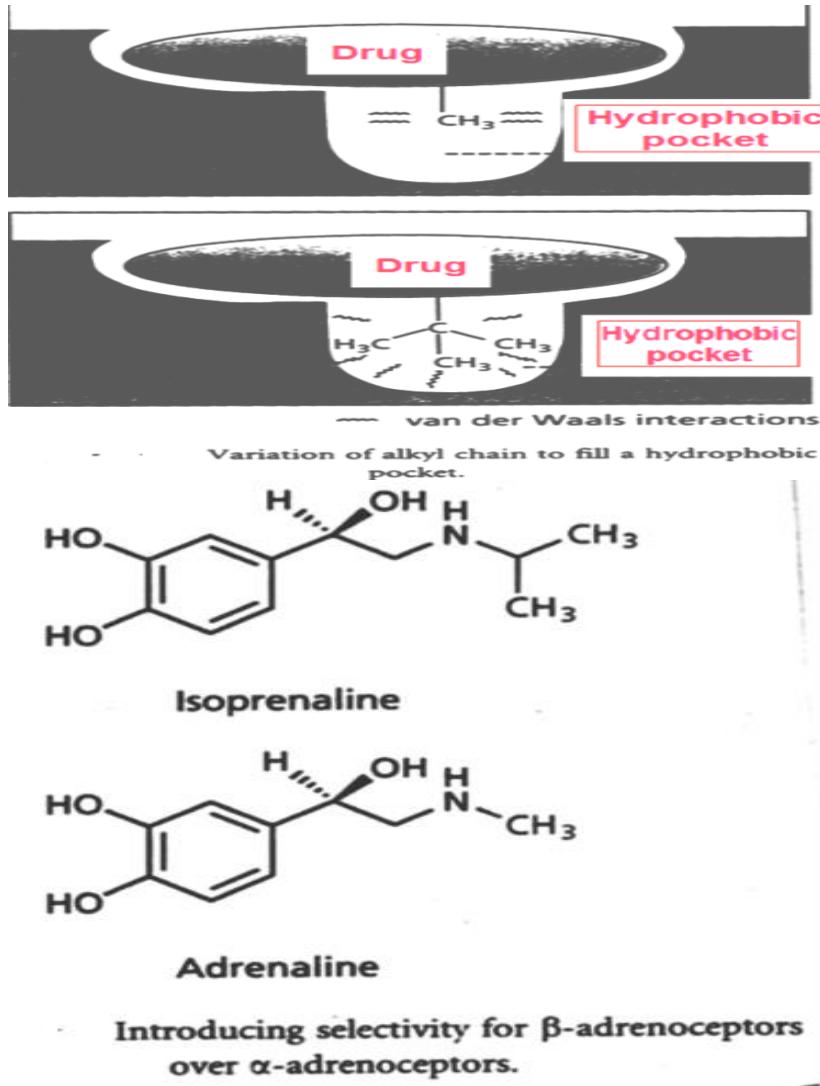
- ١) بفعالية منخفضة **low activity**
- ٢) وانتقائية ضعيفة **poor selectivity**، كما أنها
- ٣) وتأثيرات جانبية يُعتد بها،
- ٤) قد تكون أيضاً صعبة التخليل **difficult to synthesize**

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

سنعرف الآن على مبادئ الاستراتيجيات **strategies** التي يمكن استخدامها في عملية توخي الأمثل (أمثلة) في تأثيرات الدواء مع الهدف **optimizing target interactions** بغية الحصول على **فعالية activity** وانتقائية **selectivity** أعلى، وسنطرق بعض هذه الاستراتيجيات.

Drug design: optimizing target interactions

3. استراتيجيات تصميم الدواء



اللوحة 26.18: تغيير سلسلة الألكيل بغية ملء الجيب الكاره للماء

(1) استراتيجية اختلاف المتبادلات of substituents

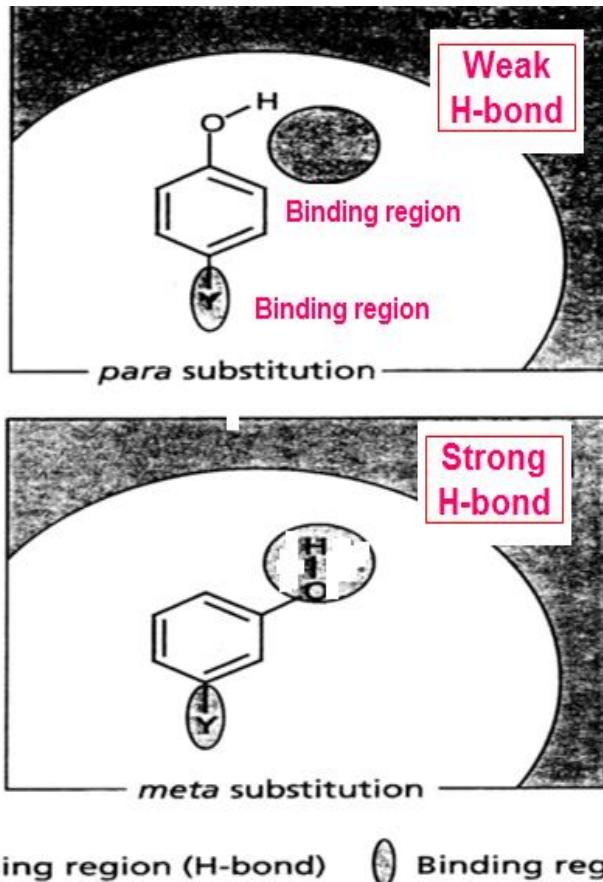
١. تغيير المتبادلات الألكيلية alkyl

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

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

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

٣. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design



(١) استراتيجية اختلاف المترادفات of substituents

٢. تغيير المترادفات العطرية substitutions

إذا كان الدواء يحتوي على حلقة عطرية فيمكن تغيير أماكن المترادفات لأجل إيجاد تأثيرات ارتباط أفضل،

- حيث يؤدي ذلك إلى زيادة الفعالية كما هو واضح في الشكلين التاليين:

- الأعلى يشير إلى رابطة هيدروجينية ضعيفة، والأأسفل يشير إلى رابطة هيدروجينية قوية، أي زيادة الفعالية.

Figure 10.37 Aromatic substitutions.

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

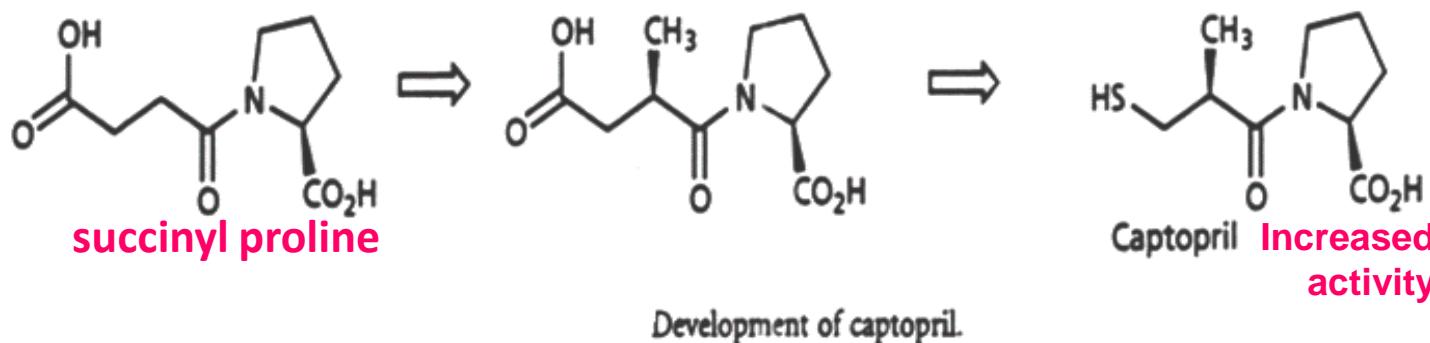
## 3. استراتيجيات تصميم الدواء strategies in drug design

## (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.

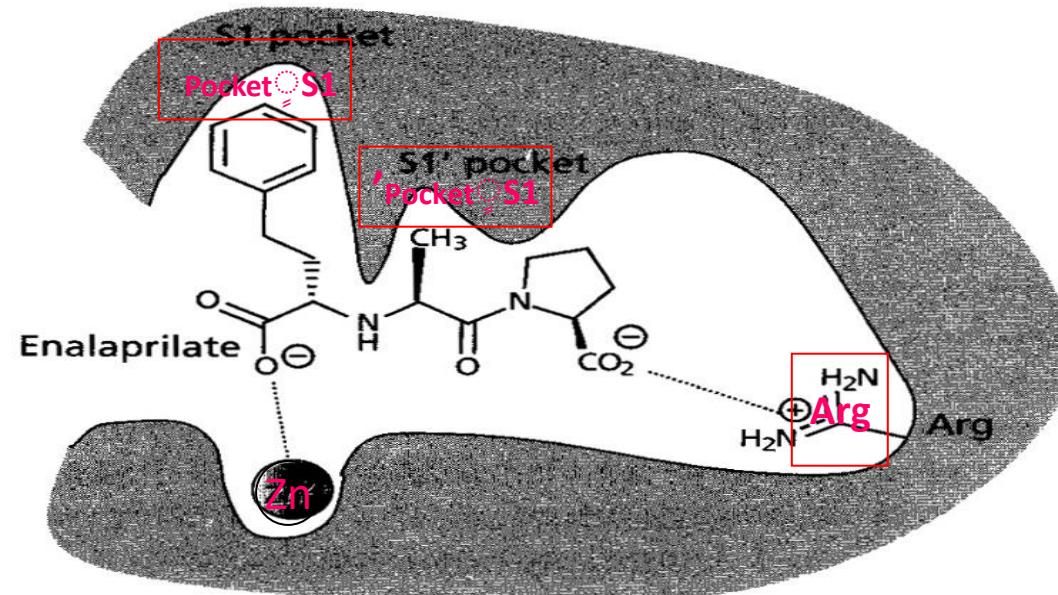
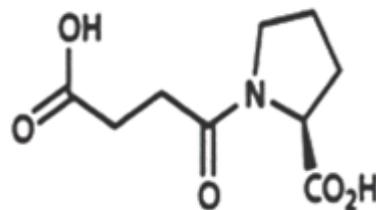


# i. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء

## 3. استراتيجيات تصميم الدواء

### Extension of the structure (2)

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



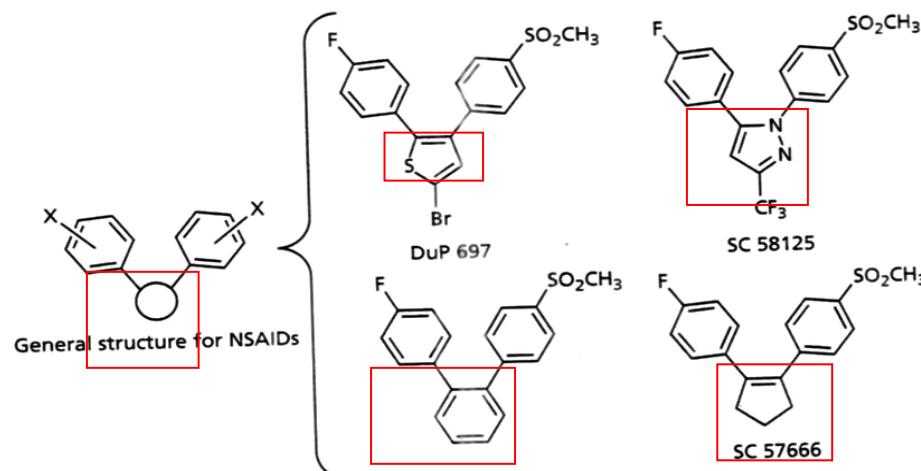
سكسينيل برولين

## 1. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء

### 3. استراتيجيات تصميم الدواء

#### (3) استراتيجيات اختلاف الحلقات

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



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

### 3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

#### (3) استراتيجية اختلاف الحلقات Ring variations

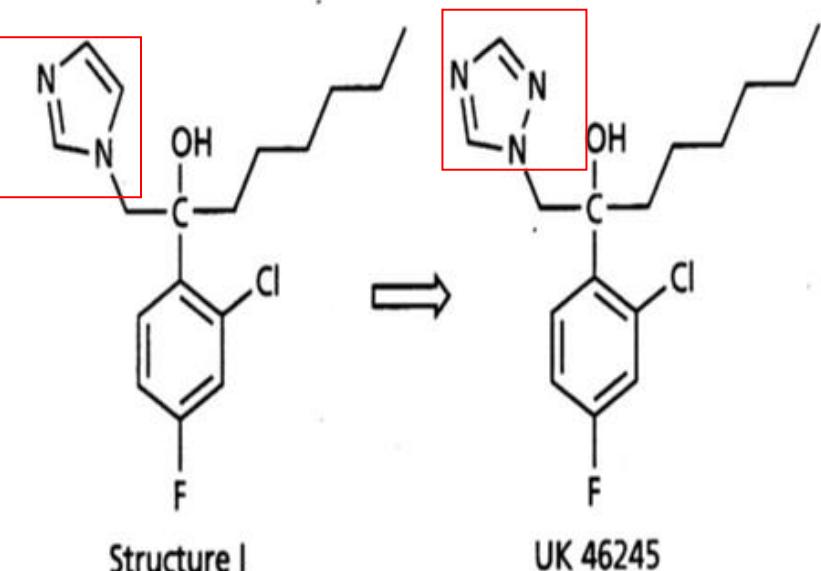
في الحقيقة، لم تكن مثل هذه الاختلافات إلا عبارة عن طرق تسمح بتجنب متطلبات الحصول على براءة الاختراع (راجع أدوية أنا أيضاً **me too drugs** أعلاه).

ولكن يتمتع بعض من هذه المركبات بتحسين كبير في الفعالية إضافة إلى زيادة في الانتقائية والانخفاض 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 الـimidazole الموجودة في البنية (1) حلقة 4,2,1-триازول **1,2,4 triazole ring** 46245 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

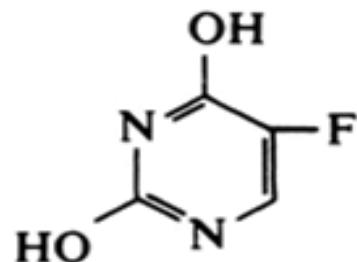


## i. تصميم الدواء: توحيد الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

### 3. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(4) استراتيجية المتماثلات التجسمية (ايزوستيرات) والمتماثلات التجسمية البيولوجية (بيوايزوستيرات)  
Isostere and bioisosteres

استُخدمت المتماثلات التجسمية (ايزوستيرات) في تصميم الدواء بغية تغيير خواص characters الجزيء بطريقة مرشدة rational way وذلك فيما يتعلق:



Fluoro-5 uracile

(١) بالحجم size

(٢) والقطبية polarity

(٣) والتوزع الإلكتروني electronic distribution

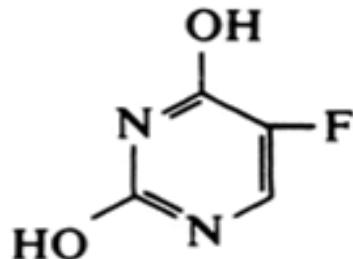
(٤) والروابط bonding

## ٤. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

## ٣. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

## ٤) استراتيجية المتماثلات التجسمية (ايزوستيرات) والمتماضيات التجسمية البيولوجية (بيوايزوستيرات) Isostere and bioisosteres

يمكن استخدام بعض هذه المتماثلات التجسمية (ايزوستيرات) في تحديد :



- أهمية الحجم التجسمي (الحجم الفراغي) أو العوامل الإلكترونية أو غيرها بالنسبة للفعالية.

## Fluoro-5 uracile

فمثلاً يمكن استخدام ذرة الفلور fluorine كمتماضي تجسمي لندرة الهيدروجين لأنه من المفترض أن تشغلان ذات الحجم الفراغي، لكن يُعد الفلور أكثر كهربائية electronegative ويعمل أن يستعمل لتغيير الخواص الإلكترونية دون إظهار أي تأثيرات تجسمية.

فمثلاً، إن حلول الفلور محل أحد الهيدروجينيات العطوبية بوساطة إنزيمية enzymatically 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-فلوروراسييل 5-fluorouracil (راجع الفصل الخامس عشر - أدوية السرطانات). إذ تتعطل آلية التفاعل المحفز بوساطة الإنزيم بشكل كامل مما يعطل فعل الدنا DNA الفيزيولوجي.

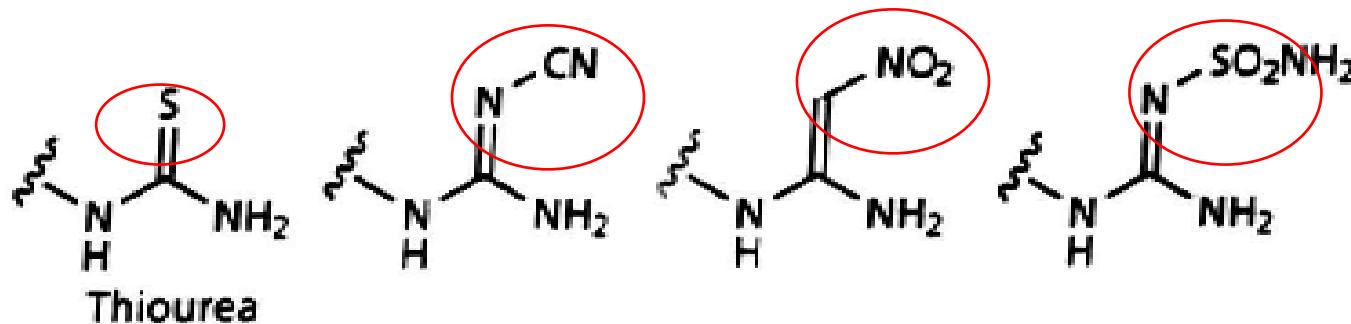
## ٤. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

## ٣. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

## ٤) استراتيجية المُتماثلاتُ التجسُمية (ايروستيرات) والمُتماثلاتُ التجسُمية البيولوجية (بيوايزروستيرات) and bioisosteres

وكذلك، فقد جرى استخدام المُتماثلاتُ التجسُمية (ايروستيرات) غير التقليدية non-classical isosteres، التي لا تخضع للقواعد الفراغية أو الإلكترونية في المُتماثلاتُ التجسُمية (ايروستيرات) التقليدية، في تصميم الدواء كبدائل عن مجموعات وظيفية معينة.

ومثال ذلك البني المذكورة في اللوحة (30.18) التي تعد مُتماثلاتُ تجسُمية (ايروستيرات) غير تقليدية للتيوبيوريا thiourea ذات بنية مستوية وتشابه في حجمها الفراغي وخواصها القلوية، وقد جرى استخدامها في تصميم بعض الأدوية مثل السيميتيدين cimetidine المضاد للهيستامين (راجع الفصل الخامس - أدوية مضادات الهيستامين).



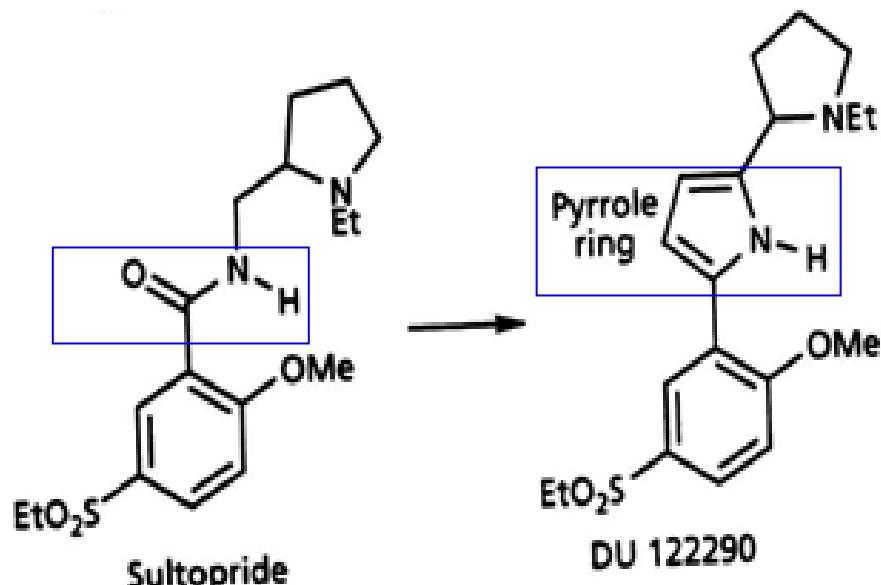
Non-classical isosteres for a thiourea group.

اللوحة 30.18: مُتماثلاتُ تجسُمية (ايروستيرات) غير تقليدية للتيوبيوريا thiourea

٤. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

٣. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

(٤) استراتيجية المتماثلات التجسمية (ايزوستيرات) والمتماثلات التجسمية البيولوجية (بيوايزوستيرات) Isostere and bioisosteres



Isosteric change for an amide group.

اللوحة 31.18: البيروكتماثال تجسم بيولوجي للمجموعة الأميدية

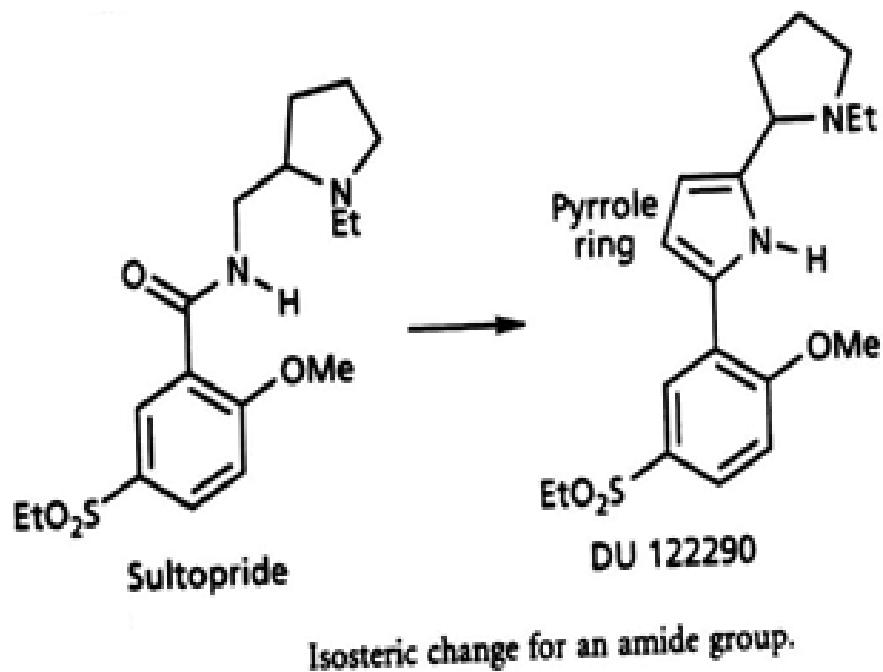
• المتماثلات التجسمية البيولوجية (بيوايزوستيرات) هي مجموعات يمكن استخدامها في تصميم الدواء كـ تحل محل مجموعات أخرى مع الحفاظ على الفعالية البيولوجية. فمثلاً، كثيراً ما يجرى استخدام حلقة البيروكتماثال **pyrrole** كـ تجسم بيولوجي للمجموعة الأميدية **amide**.

• أدى هذا الاستبدال إلى الحصول على مناهض الدوبامين **sultopride** الذي يتمتع بزيادة كل من الفعالية والانتقائية تجاه مستقبلة الدوبامين  $\text{D}_3$  أكثر من مستقبلة الدوبامين  $\text{D}_2$  (اللوحة 31.18).

## ٤. تصميم الدواء: توكسي الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

### ٣. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

#### (٤) استراتيجية المتماثلات التجسمية (ايروستيرات) والمتمااثلات التجسمية البيولوجية (بيوايزوستيرات) bioisosteres



اللوحة 31.18: البيروال كمتمااثل تجسمي بيولوجي للمجموعة الأميدية

وقد أدت هذه الاستراتيجية إلى الحصول على مضادات ذهان antidepressants تفتقر إلى التأثيرات الجانبية المتعلقة بالمستقبلات  $D_2$ .

من الجدير بالذكر القول أن المتماثلات التجسمية البيولوجية (بيوايزوستيرات) هي نوعية specific لمجموعة معينة من المركبات وأهدافها في الجسم،

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

## ١. تصمم الدواء: توحى الأمثل في تأثيرات الدواء Drug design: optimizing target interactions

### ٣. استراتيجيات تصميم الدواء STRATEGIES IN DRUG DESIGN

#### ٥) استراتيجية تبسيط البنية Simplification of the structure

• تستخدم استراتيجية تبسيط البنية على أغلب المركبات القائدة المعقدة بنيوياً والتي هي عادة من منشأ طبيعي natural sources كالقلويادات وغيره.

١.

• حالما يتم تحديد المجموعات الوظيفية الجوهرية للارتباط مع المستقبلة مثل 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 البيشيدين pethidine، ومع الكوكائين والحصول على المخدر الموضعي البروكائين procaine (راجعهما).

وهكذا، يمكن استعمال المناهضات في معالجة مثل هذه النوبات، إضافة إلى التأثير المتحكم بالشهية control of appetite (اللوحة 32.18).

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

3. استراتي吉ات تصميم الدواء Strategies in Drug Design

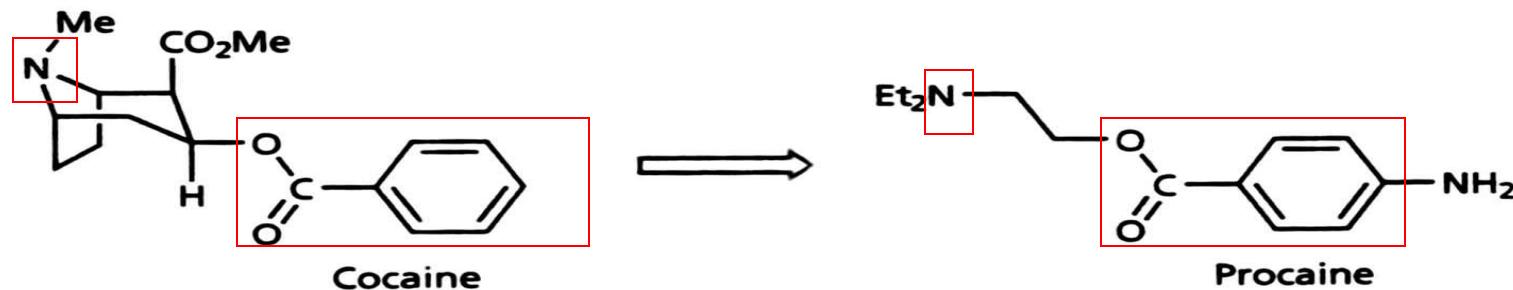


Figure 1 Simplification of cocaine (pharmacophore shown in colour).

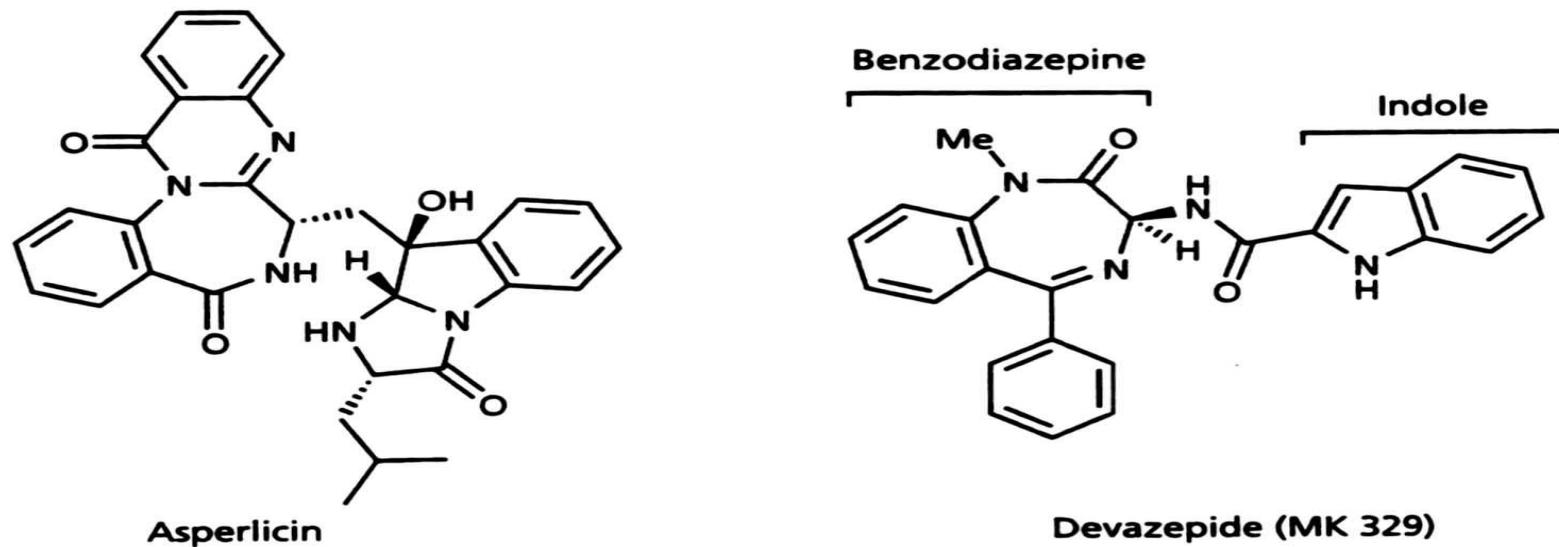


Figure 2 Simplification of asperlicin.

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

المحاضرة السادسة

تصميم الدواء (٣) Drug design

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

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

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

- **design drugs that will be absorbed**
- **will reach their target efficiently**
- **stable enough to survive the journey**
- **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**
- محفظته encapsulating polymeric carrier**

أما هذه الاستراتيجيات فيمكن سردها على النحو الآتي.

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/الأليفة للماء hydrophilic/ (ADME). التي تؤثر على ذوبانه solubility، وامتصاصه، وتوزعه، واطراحه hydrophobic.
- فالأدوية القطبية polar التي تتأين ionizing هي شديدة الألفة للماء لا تتمكن من عبور الأغشية الخلوية للأمعاء. 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 فموياً فإنها سوف تكون ضعيفة الامتصاص بسبب ذوبانها في القطرارات الدهنية داخل الأمعاء، وإذا ما أعطيت حقناً س يتم قبطها من قبل النسيج الدهنية fat tissue.
- يتم التحكم بخواص الدواء الكارهة للماء/الأليفة 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  
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 تقبير المجموعة القطبية polar بواسطة ألكيل أو أسيل، فمثلاً، يمكن تحويل المجموعة الكحولية أو الفينولية إلى إيثر ester، وتحويل مجموعة الكربوكسيل إلى إيستر 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 بتقبير المجموعة القطبية، إنما من خلال إضافة مجموعة ألكيل كاره للماء إضافية extra hydrophobic alkyl group يكون حجمها أكبر. وإذا كانت قطبية الجزيء غير كافية، يمكن استبدال المجموعات الألكيلية الضخمة بجموعات أصغر أو حتى حذفها.

## II. تصميم الدواء DRUG DESIGN

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

### الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

#### أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

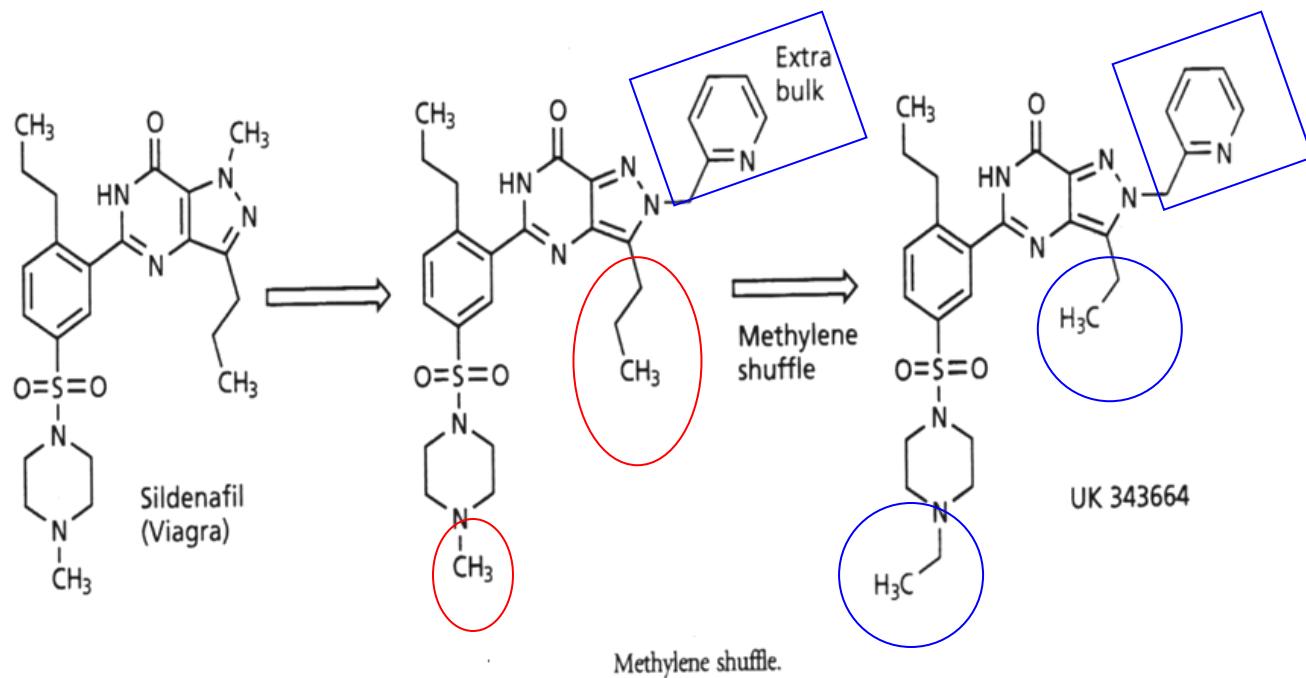
(١) تغيير المتبادلات الألكيلية أو الأسيلية بغية تعديل القطبية to vary polarity

- في بعض الأحيان، ثمة فائدة في زيادة حجم ألكيل في بنية الجزئ وانقاص حجم ألكيل آخر. وهذا ما يدعى تحويلة الميثيلين **methylene shuffle** وقد استُخدمت لتعديل الخاصية الكاره للماء hydrophobicity للعديد من المركبات.
- مثل ذلك تصميم أدوية الجيل الثاني من مضادات العنانة anti-impotence على بنية السيلدينافيل **sildenafil** (Viagra) التي جرى فيها تحفيض الألفة للشحم lipophilicity كما هو موضح في اللوحة (33.18).

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

## أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(١) تغيير المتبادلات الألكيلية أو الأسيلية بغية تعديل القطبية  
to vary polarity



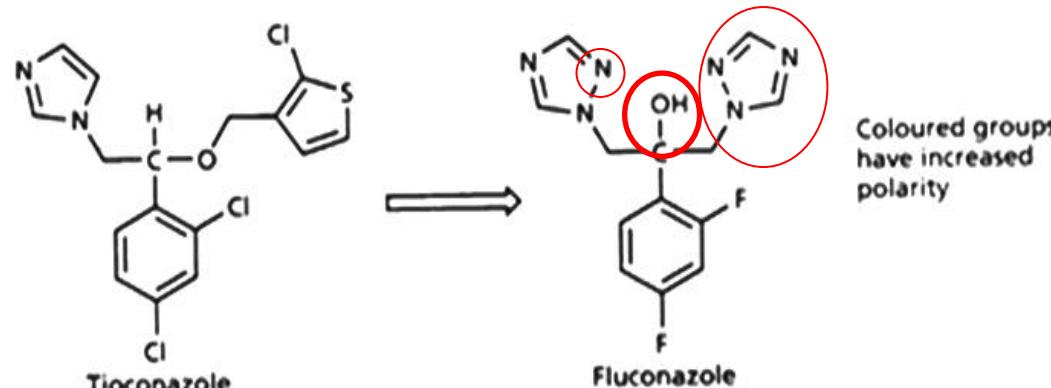
اللوجة 33.18: تحويلة الميثيلين methylene shuffle

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

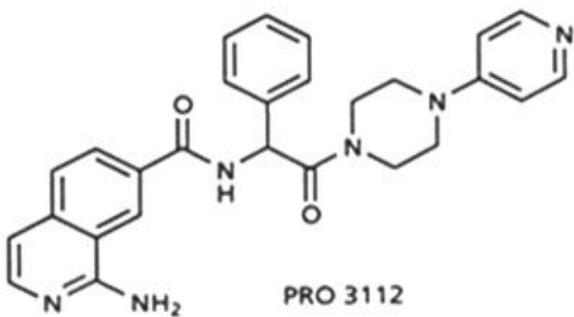
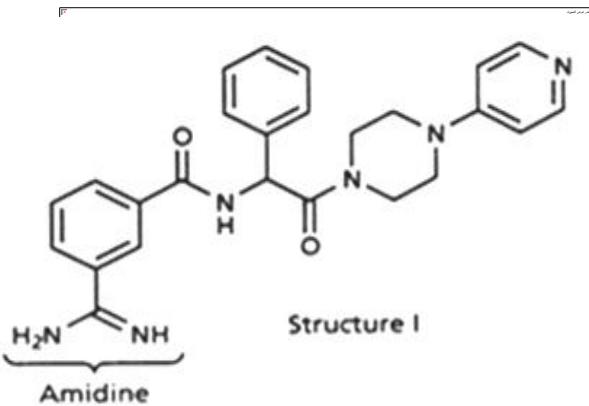
### أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(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، **التیکونازول tioconazole** المضاد للفطريات يستعمل فقط لمعالجة عداوى (إنتانات) الجلد بسبب عدم قطبيته، إضافة إلى أنه ضعيف الذوبان في الدم .
- إن إضافة مجموعة هیدروکسیل قطبية وحلقات متغيرة قطبية قادت إلى مركب مضاد للفطريات يعطى فموياً هو **الفلوکونازول fluconazole** الذي تحسنت ذوباناته وتعززت فعاليته ضد العداوى المجموعة systemic :infection



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



Varying basicity in antithrombotic agents.

اللوحة 34.18: تغيير القلوية في الأدوية المضادة للخثار

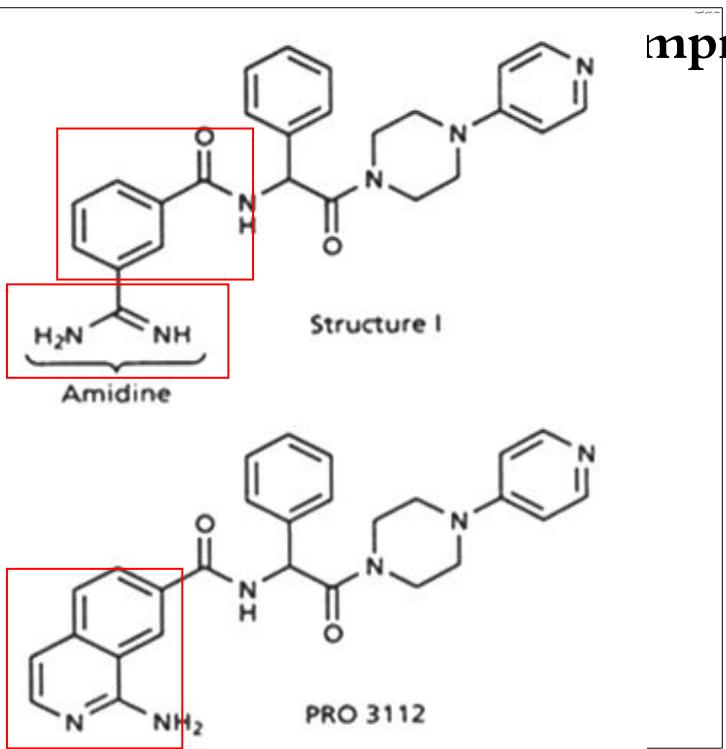
أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(3) تغيير متبادلات الأزوٰت الألكيلية N-alkyl بغية تغيير  $pK_a$

• تزع الأدوية ذات قيمة  $pK_a$  خارج مجال 6 - 9 إلى التأين ionized تكون ضعيفة الامتصاص عبر الأغشية الخلوية cell membranes.

• يمكن تغيير قيمة  $pK_a$  للتتصبح ضمن الحال المطلوب. فمثلاً، يمكن تحقيق ذلك من خلال تغيير المتبادلات الألكيلية الموجودة على ذرة الأزوت، لكن يصعب في بعض الحالات التنبؤ بمدى تأثير هذه التعديلات على الـ  $pK_a$ .

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



اللوحة 34.18: تغيير القلوية في الأدوية المضادة للخثار

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

(3) تغيير متبادلات الأزوٽ الألكيلية N-alkyl بغية تغيير  $pK_a$

إن إضافة مجموعات ألكيلية أضخم على الأزوٽ larger N-alkyl groups يزيد التأثير المانح للإليكترونات وبالتالي يزيد القلوية، لكن زيادة حجم الأكيل أو عدد مجموعات الأكيل يزيد العامل الفراغي حول الأزوٽ وينقص القلوية، فيجب إحداث توازن بينهما. فمثلاً،

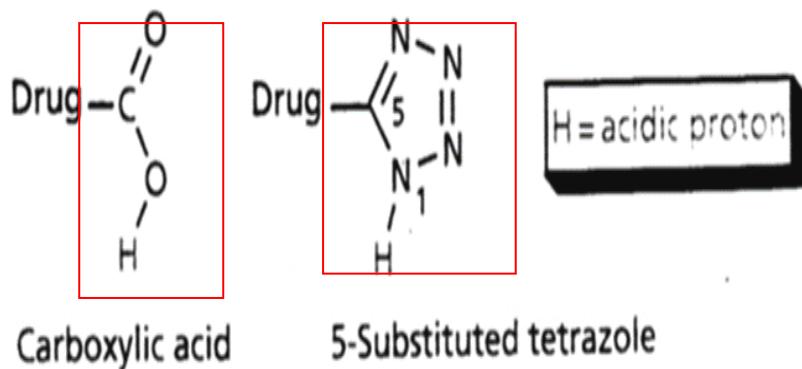
إن بنية البنزاميدين benzamidine البنية (1) في اللوحة (34.18) لها فعالية مضادة للخثار antithrombotic، لكن مجموعة الأميدin amidine ذات قلوية شديدة تمنع الامتصاص الجيد، ولهذا جرى دمج الأزوٽ القلوى ضمن بنية نظام حلقة الإيزوكينولين مما خفض القلوية وزاد الامتصاص.

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

الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption

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



- تستخدم المتماثلات التجسّمية البيولوجي (البيوايزوستيرات) كمتبادلات لمجموعات وظيفية هامة ولازمة للتأثير مع الهدف، لكنها تظهر مشكلات تتعلق بالحرائك الدوائية pharmacokinetics.

- فمثلاً، تعد مجموعة الكربوكسيل عالية القطبية وتأينها ionize يعيق امتصاص أي دواء يحتويها. ومن الطرق للالتفاف حول هذه المشكلة تقبيع هذه المجموعة على شكل طبعة دواء ايستير prodrug.

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

- وكذلك، يمكن اتباع استراتيجية أخرى من خلال الاستبدال بها متماثل تجسّمي 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 الترازول المتباينة على الموقع 5-5: substituted tetrazoles

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

**أولاً: تحسين الامتصاص Improving absorption**

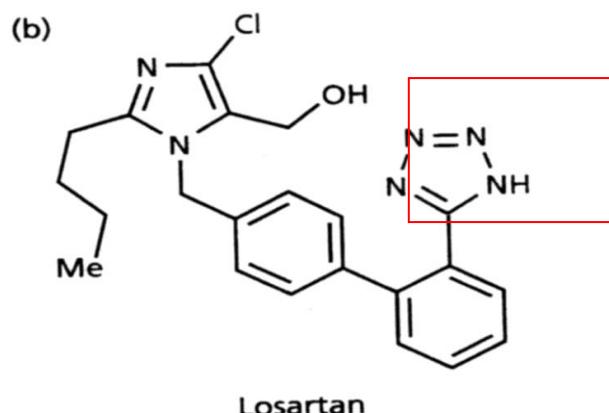
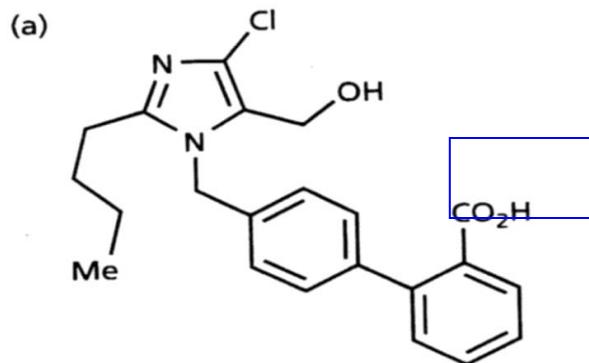


Figure 1 Development of losartan.

(4) استخدام المتماثلات التجسمية البيولوجية (البيوايزوستيرات) للمجموعات القطبية: **Bioisosteres for polar groups**

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

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

• إضافة إلى مقاومة التترازولات إلى العديد من التفاعلات الاستقلالية التي تخضع لها الحموض الكربوكسيلية.

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

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
**الحرائق 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 جعل الأدوية أكثر مقاومة للحلمة **hydrolysis** والاستقلاب **metabolism**, مما يطيل فعاليتها.

(١) الدروع التجمسيّة (فراغية) **Steric shields**

١. هناك بعض المجموعات الوظيفية مثل **amides** والأميدات **esters** وأكتر عرضة للتدرك بالحلمة الكيميائية أو الإنزيمية بشكل خاص.

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

٣. كما استخدمت الدروع التجمسيّة **Steric shields** لحماية البنيسيلينات من إنزيمات البيتا لاكتاماز  **$\beta$ -lactamase** (راجع الفصل العاشر- المضادات الحيوية - مثبطات البيتا لاكتاماز  **$\beta$ -lactamases**) ومنع تأثير الأدوية مع إنزيمات السيتوكروم **p450** (inhibitors).

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 التجسمية البيولوجية (البيوايزوستيرات) Electronic effects of bioisosteres

• ثمة تكتيك tactic آخر مستخدم لحماية الجموعات الوظيفية العطوبة labile هو أن يتم تثبيتها إلكترونياً باستخدام المتماثلات التجسمية البيولوجية (البيوايزوستيرات). البيوايزوستير، stabilize

• كما ذكرنا سابقاً، هو مجموعة كيميائية تستخدم لكي تحل محل محل مجموعة كيميائية أخرى ضمن بنية الدواء دون أن تؤثر على الفعالية البيولوجية الهامة. فمثلاً، تستخدم المتماثلات التجسمية (الايزوستيرات) التقليدية وغير التقليدية non-classical isosteres كمتماثلات تجسمية بيولوجية (بيوايزوستيرات)،

• ومثال ذلك، الاستبدال بجموعة الميثيل في بنية ايستر ايثانوات ethanoate ester بجموعة أمينية NH<sub>2</sub> يؤدي إلى تشكيل مجموعة اوريثان urethane functional التي هي أكثر ثباتاً من مجموعة الايستر الأصلية:

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

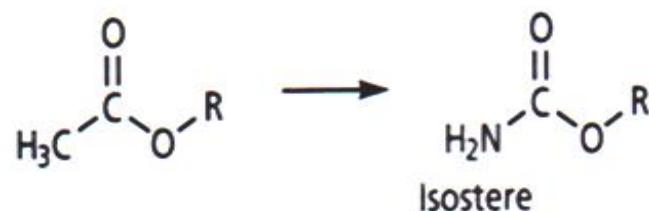
ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(2) التأثيرات الإلكترونية للمتماثلات التجسمية البيولوجية (البيوايزوستيرات)  
bioisosteres

تتمتع مجموعة الأمين  $\text{NH}_2$  بالحجم والتكافؤ valency نفسها بجموعة الميثيل methyl، فهي لا تتمتع باي 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 بجموعة ايستر ester قد يكون مفيداً في أحد أصناف الأدوية دون سواها



Isosteric replacement of a methyl with an amino group.

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

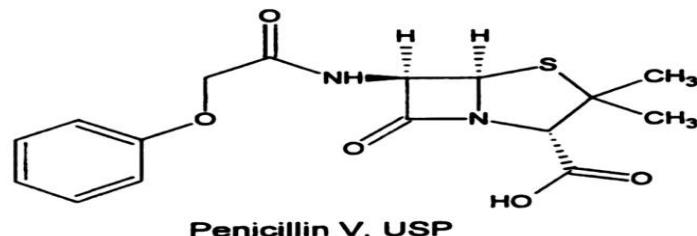
ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

2(التأثيرات الالكترونية للمتماثلات التجسمية البيولوجية (البيوايزوستيرات )

bioisosteres

- ويجب أن ندرك أيضاً أن استراتيجية زيادة الثباتية **stability** ليست محصورة في استخدام البيوايزوستيرات.
- فمثلاً، المجموعات أو المتبادلات التي تملك تأثيراً إلكترونياً تحريضياً **inductive electronic effect** قد أدخلت في بنية جزيئات دوائية بغية زيادة ثباتية مجموعة وظيفية عَطُوبَة.
- فمثلاً، أدخلت مجموعات ساحبة للإلكترونات **electronwithdrawing groups** (مجموعة فينوكسي) في بنية السلسلة الجانبية للبنيسيلين **G** بغية زيادة مقاومة تجاه الحلمهة الحمضية، كما هي الحال في بنية البنيسيلين **V**، الذي يقاوم حموضة المعدة فيعطي عن طريق الفم



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

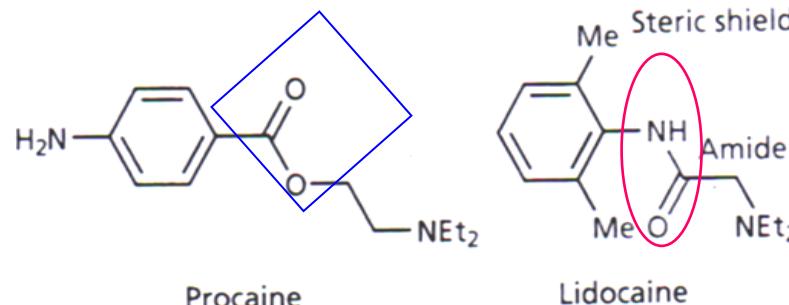
### الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

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 الإعاقه التجسمية (الفراغية) والثبيت الإلكتروني **Steric hindrance** **stabilization** معاً لثبيت المجموعات العطوبه **labile**.
- فمثلاً، يعد البروكائين **procaine** مخدراً موضعياً جيداً، لكن له عمر نصفي قصير بسبب مجموعته الائستيرية التي تتحلّم بسرعة وهذا فان التبديل بمجموعة الائستر **ester** بمجموعة أميدية **amide** الأقل تفاعلاً سوف يحد من تعرضها للتحلّمة الكيميائية.
- إضافة لذلك، إن وجود مجموعتا ميثيل على الحلقة العطرية يساعد في حماية مجموعة الكربونيل من هجوم نوكليوفيلي أو إنزيمي وأدى ذلك إلى الحصول على المخدر الموضعي طويلاً مدة التأثير **lidocaine** :lidocaine



Stereoelectronic modification.

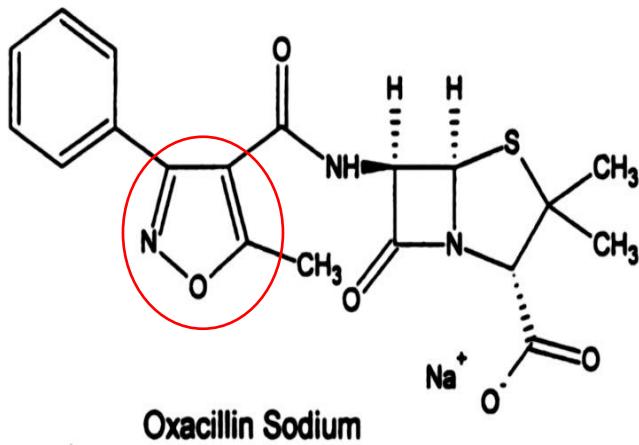
: Drug design: optimizing access to the target ii. تصميم الدواء: توحّي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

### الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

### (3) تعدلات تجسمية (فراغية) وإلكترونية Stereoelectronic modifications



وأيضاً، نظراً لأن التأثيرات الفراغية والإلكترونية مكتفستان معاً، فقد سميت هذه

التعديلات بالتعديلات الإلكترونية التجسمية (فراغية)

.stereoelectronic

وهناك أمثلة ناجحة على هذه التعديلات منها الأوكزاسيلين oxacillin

حيث تمثل حلقة الأيزوكرازول ومتبادلاً لها درعاً فراغياً وساحباً للإلكترونات

ما يسمح باعطائها عن طريق الفم ومن electron withdrawal

الممكن أن تقاوم إنزيم البيتا لاكتاماز (راجع الفصل العاشر - البنسييلينات).

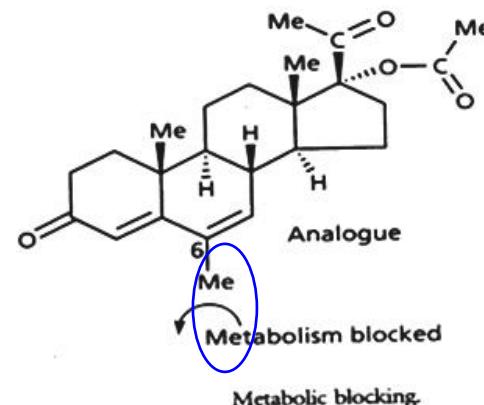
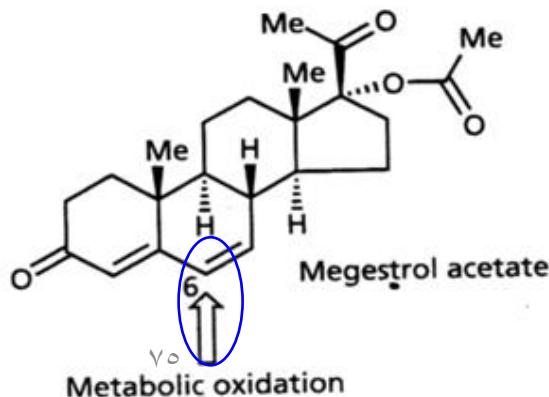
: Drug design: optimizing access to the target ii. تصميم الدواء: توحى الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

### مُحصِّرات استقلالية (4) Metabolic blockers

- هناك أدوية تستقلب بإدخال مجموعات قطبية في موقع خاصة في بنيتها ومنها الدواء المانع للحمل أسيتات مجيستروول الذي يتأكسد في الموقع 6 فتشكل مجموعة هيدروكسيل في ذلك الموقع.
- إن إدخال مجموعة الهيدروكسيل القطبية هذه يسمح بتشكل مركب متقارن قطبي polar conjugates بسرعة مما يسمح بإطراحه من الجسم. ولهذا فإن إدخال مجموعة ميشيل في الموقع 6 يحصر (يمنع) الاستقلاب مما يطيل من عمر الدواء:



ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
**الحرائق 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 للسكرى **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: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

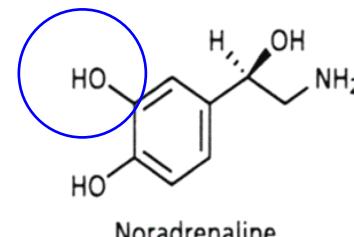
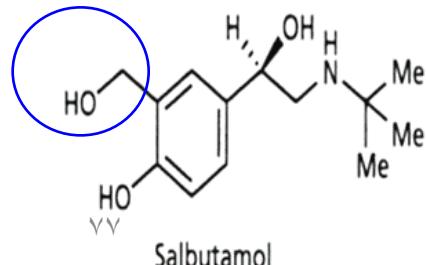
Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

(6) زيادات 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، عدتها يمكن استخدام استراتيجية مختلفة. وهناك طريقتان مكنتان حل هذه المشكلة:

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

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

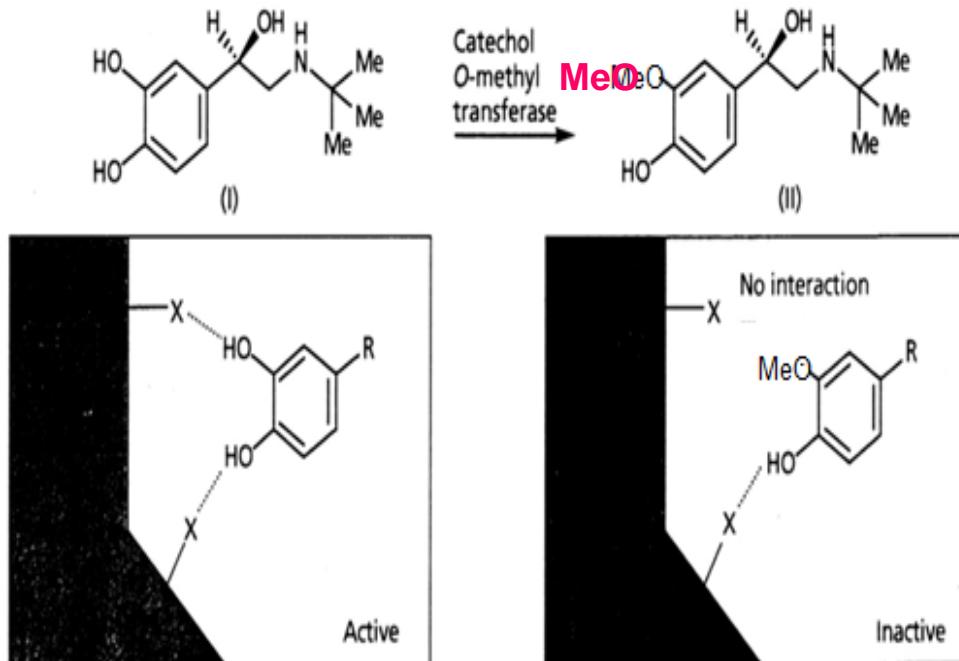


: Drug design: optimizing access to the target ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

الحرائك الدوائية

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation



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

اللوحة 35.18: المثيللة الاستقلالية لضاهي النورأدرينالين حيث تمثل X ذرة كهرسلبية.

(6) زيجانات مجموعة وظيفية

• إن إحدى المشكلات التي تواجه مشتقات الكاتيكول **metabolic catechol** هي المثيللة الاستقلالية **methylation** لإحدى مجموعتي الفينول.

• تعد مجموعنا الفينول مكتنفتين في الروابط الهيدروجينية مع المستقبلة، حيث تؤدي مثيللة إحدى هاتين المجموعتين إلى عرقلة تشქيل الروابط الهيدروجينية مما يجعل المركب غير فعال.

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

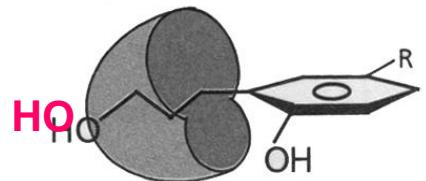
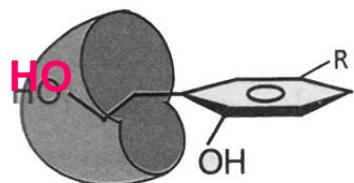
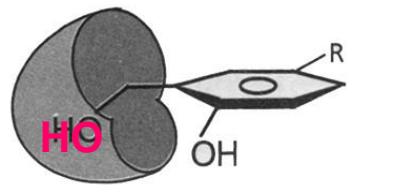
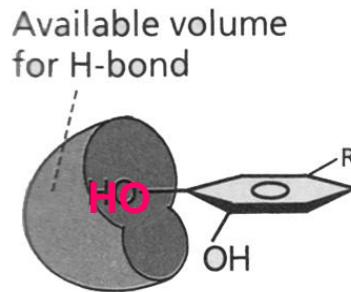
ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

## الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

ثانياً: جعل الأدوية أكثر مقاومة للتدرك الكيميائي والإنزيمي

Making drugs more resistant to chemical and enzymatic degradation

### Group shifts (6) زيجانات مجموعة وظيفية shifts



اللوحة 36.18: تغيير حجم منطقة الارتباط

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

تكمّن 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 المستقبلة (اللوحة 36.18).

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

جامعة الشام

كلية الصيدلة

مقرر النمذجة الجزيئية وتصميم الدواء

Molecular modeling and drug design

## المحاضرة السابعة

تصميم الدواء (٤) Drug design

أ. د عادل نوفل

٢٠٢٤--٢٠٢٣

حقوق الطبع محفوظة

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

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** 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.

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

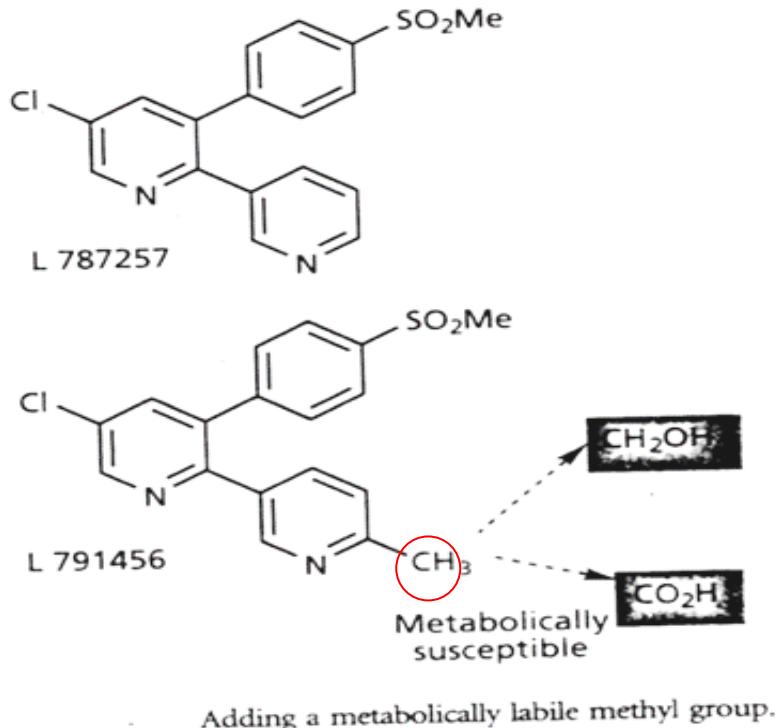
: Drug design: optimizing access to the target ii. تصميم الدواء: توحى الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

### 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 لقصير 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).

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

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

## (2) الأدوية ذاتية التخرّب Self-destruct drugs

الدواء ذاتي التخرّب هو الدواء الثابت كيميائياً تحت أحدى مجموعات من الشروط، لكنه يصبح غير ثابت ويُتدرك degrades من تلقاء ذاته تحت مجموعة أخرى من الشروط.

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

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف **Pharmacokinetic** الحرائق الدوائية

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

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

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

## الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

### رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

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

- الهدف الرئيس في المعالجة الكيميائية للسرطان هو تصميم أدوية تستهدف الخلايا الورمية بشكل فعال دونا عن الخلايا الطبيعية.
- إن أحدى طرق إنجاز ذلك هو تصميم أدوية تستفيد من أنظمة النقل الجزيئية النوعية specific molecular transport systems.
- والفكرة هي ربط الدواء الفعال مع جزيئات "building block" وحدات بنائية هامة تحتاج إليها وبكميات كبيرة الخلايا الورمية سريعة الانقسام.
- وهذه الجزيئات قد تكون إما حمض 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 لهذه الوحدات البنائية بشكل أكبر بكثير. وهكذا سيكون قبطها uptake أكبر من قبل الخلايا الورمية.

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

### رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

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

- تفترض الأدوية الاستهدافية الحديثة ربط الدواء الفعال (أو السم مثل الريسين ricin) مع **أضداد أحادية النسيلة antigens unique** تكون قادرة على استعراض وتمييز مستضدات فريدة 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 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: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
Pharmacokinetic target : الحرائق الدوائية

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

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

- تفترض الأدوية الاستهدافية الحديثة ربط الدواء الفعال (أو السم مثل الريسين ricin) مع أضداد أحاديد النسيلة monoclonal antibodies تكون قادرة على استعراض وتغيير 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  
الحرائق الدوائية

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

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

• وهناك استراتيجيات أخرى للاستهداف بواسطة الأدوية المضادة للأورام منها استراتيجية تعتمد على توفير مقارن إنزيم - ضد **antibody enzyme conjugate** حيث يجري انتقاء إنزيم مناسب لتنشيط طليعة الدواء **المضاد للأورام**،

• بينما يقوم ضد بتوجيه الإنزيم إلى الورم. يُعرف هذا الأسلوب **بالمعالجة بطليعة الدواء والإنزيم الموجه** بواسطة **(ADEPT)**

• أو استراتيجية المعالجة بطليعة الدواء **والأبزيم الموجه** بواسطة **(ADAPT)** أو استراتيجية المعالجة بطليعة الدواء **والإنزيم الموجه** بواسطة **الجين (GDEPT)**.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف **Pharmacokinetic** **الحرائق الدوائية**

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 متain **ionized** كلياً بحيث لا يستطيع عبور الأغشية الخلوية، ومثال ذلك استعمال **السلفوناميدات** عالية التأين ضد عدوى الجهاز الهضمي.

(3) استهداف المناطق المحيطية بدلاً من الجهاز العصبي المركزي

**Targeting peripheral regions rather than the central nervous system**

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

ii. تصميم الدواء: ت Oxidi الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف **الحرائك الدوائية Pharmacokinetic**

رابعاً: الأدوية الاستهدافية Targeting drugs

#### 4) الاستهداف بواسطة استطالات 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 الاستطالات الغشائية هذه الأهداف** بحيث يكون جزيئي الدواء مرتكزاً (معلقاً) على الغشاء بالقرب من الهدف.
- من الأمثلة على هذا الأسلوب هو الدواء المضاد للجراثيم **teicoplanin** (التيكوبلاين) (راجع الفصل العاشر - المضادات الحيوية).
- وهناك دواء آخر يرتبط باستطالات غشائية جرى تصميمه لكي يرتبط مع ويشبّط إنزيم بيتا سكريتاز  **$\beta$  - secretase** بهدف معالجة داء الزهايمر **Alzheimer's disease**. يقوم هذا الإنزيم بتشكيل البروتينات المسئولة عن التسكسات السمية التي تكون موجودة في دماغ من يعاني من داء الزهايمر **degeneration**.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف **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 **المستقلبات 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 **المستقلبات السامة**.
- فمثلاً، معروف عن بعض المجموعات الوظيفية انه يتم استقلابها وتؤدي إلى مستقلبات سامة مثل مجموعات النترو العطرية **aromatic nitro groups**، أو **الأمينات العطرية aromatic amines**، أو **البرومارينات bromoarenes**، أو **الهيدرازينات hydrazines**، أو **الهيدروكسيل أمينات hydroxylamines**. 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: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target : الحرائق 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 النفوذية 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 مكتنف في تحويلها إلى دواء فعال. ولهذا، فإن المعرفة الجيدة بآلية استقلاب الدواء والإنزيم (الإنزيمات) المكتنف 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: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف Drug design: optimizing access to the target : الحرائق الدوائية Pharmacokinetic

### سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

وهكذا فقد صُممت الطلائع الدوائية لكي تتفعل بانزيمات استقلالية متنوعة؛  
الطلائع الدوائية الآيسترية تتحلله باليستراز esterase.

لكن هناك طلائع دوائية قد صُممت لتفعل بواسطة:

- ١) نزع الميثيل عن ذرة الأزوت **N-demethylation**، أو
- ٢) نزع الكربوكسيل **decarboxylation**، أو
- ٣) بحلمية الاميدات والفوسفات.

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

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

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

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

a. الإيسترات كطلائع دوائية :Esters as prodrugs

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

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

فالطلائع الدوائية الإيسترية Ester prodrugs تحلمه hydrolysis بواسطة إنزيمات الإيستراز enzymes.

وقد أصبحت الطلائع الدوائية الإيسترية شائعة الاستخدام في تصميم الأدوية بغية تحسين نفاذية الأغشية membrane permeability.

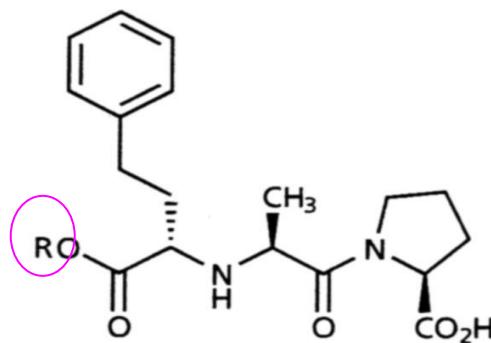
## ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target

## السادس: Prodrugs الطلائع الدوائية

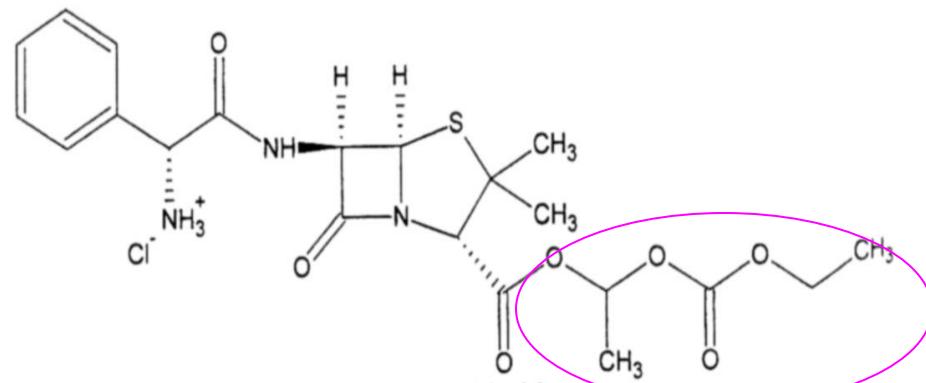
## ١) الطلائع الدوائية بغية تحسين نفودية الأغشية Prodrugs to improve membrane permeability

## a. كتالائع دوائية :Esters as prodrugs

ومثال ذلك دواء **الاينالابريل enalapril** المستعمل بشكل طليعة دواء إيسترية للمساعدة في زيادة الفوذية ومن ثم يتحول في الدم بواسطة إنزيم الایستراز إلى اينالابريلات **enalaprilate** الفعالة (راجع الفصل السابع عشر - **pivampicillin** خافضات ضغط الدم **anti hypertensive agents**)، وكذلك دواء **البيفامبيسيلين** 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: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف : Drug design: optimizing access to the target  
الحرائق 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 الأزوت **N-Demethylation** تفاعلاً استقلالياً 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 **هيكلزوباربيتون** (راجع الفصل السابع - الباربتورات).

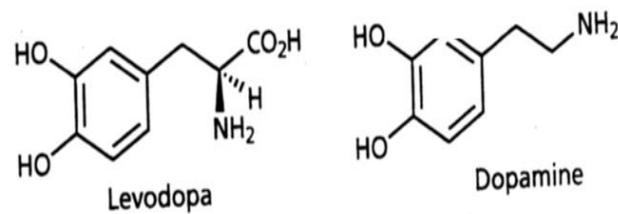
: Drug design: optimizing access to the target ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
الحرائك الدوائية Pharmacokinetic

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 (أو نزع مجموعة الكربوكسيل أو نزع مجموعة الكربوكسيل بغاية تحسين النفوذية عبر الأغشية):

- حيث يستعمل في معالجة داء باركنسون Parkinson's disease (حالة ناجمة بشكل رئيسي عن عَوز الناقل العصبي الدوبامين في الدماغ)، إذ لا يمكن استعمال الدوبامين بعد ذاته لأنه شديد القطبية وغير قادر على عبور الحاجل الدموي الدماغي-blood-brain barrier. يعد ليفودوبا حتى أكثر قطبية من الدوبامين مما يجعله غير مناسب للاستخدام كطعلة 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.



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

**سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs**

**(2) الطلائع الدوائية بغية إطالة مدة تأثير الدواء activity**

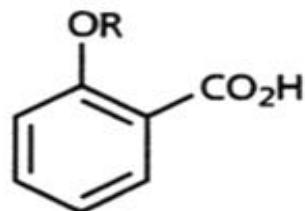
- يجري في بعض الأحيان تصميم طلائع أدوية يتم تحويلها ببطء إلى الدواء الفعال، وهذا مما يطيل مدة تأثير الدواء. فمثلاً، يقوم مركب 6-ميركابتو بورين **6-mercaptopurine** بتبسيط استجابة الجسم المناعية وهذا فهو مفيد في حماية الطعوم المتبرع بها **donor grafts**. لكن، لسوء الحظ ينزع الدواء للانفراخ بسرعة من الجسم.
- وهذا يستعمل طليعة الدواء الازاثيوبرين **azathioprine** الذي يتحول ببطء في الجسم إلى 6-ميركابتو بورين، مما يسمح باستدامة الفعالية (راجع الفصل الخامس عشر - أدوية السرطانات).

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

### سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

#### (3) الطلائع الدوائية المقنعة لسمية الأدوية وتأثيراتها الجانبية side effects

يمكن أن تستخدم الطلائع الدوائية بغية تقنيع التأثيرات الجانبية والسمية للأدوية. فمثلاً، يعد حمض الساليسيليك مسكنًا جيداً للالم، لكنه يسبب نزفًا معدياً يعزى إلى المجموعة الفينولية. وقد تم التغلب على هذه المشكلة من خلال تقنيع المجموعة الفينولية بتحويلها إلى إستر، الأسيترين. يتحلله الأسيترين لاحقاً لتحرير الدواء:



Aspirin (R = CH<sub>3</sub>CO) and salicylic acid (R = H).

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

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف

Pharmacokinetic : الحوائط الدوائية

سادساً: Prodrugs الطلائع الدوائية

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

• تملك بعض الأدوية طعمًا مقرضاً للنفس revolting taste! وإن أحدى 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 إستر بالميلات **palmitate ester**: إنه أكثر كرهاً للماء **hydrophobic** بسبب تقييد المجموعة الكحولية والسلسلة الطويلة للمجموعة الشحمية التي تشكل الإستر، فلا يذوب بسهولة على اللسان ويتحمله **hydrolysis** بسرعة حالما يتم بلعه. يبين الشكل التالي الإسترات المستعملة للكلورامفينيكول (راجع الفصل العاشر - المضادات الحيوية).

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
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 حقنًا في الوريد مما يسمح باستعمال تراكيز أعلى وحجوم أقل.

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

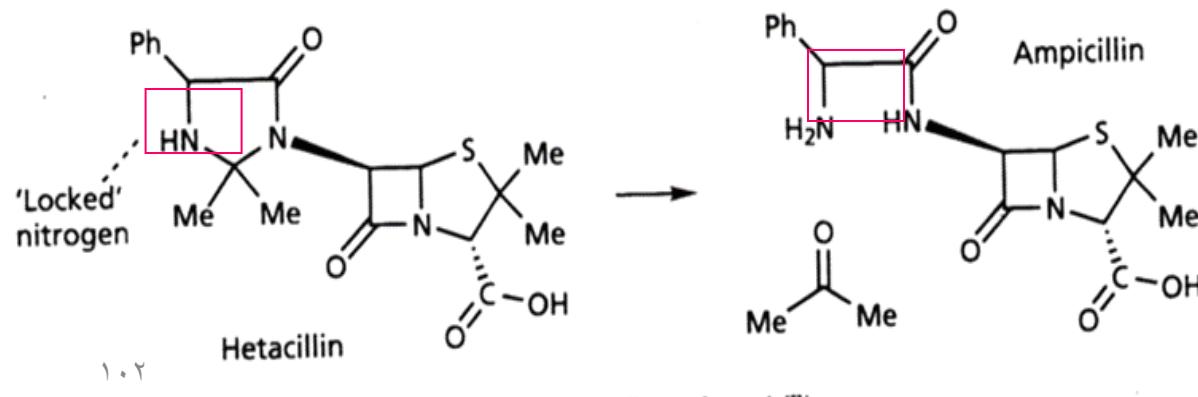
: Drug design: optimizing access to the target ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف  
الحرائق الدوائية Pharmacokinetic

سادساً: الطلائع الدوائية Prodrugs

Prodrugs to increase chemical

(6) الطلائع الدوائية بغية زيادة الثبات الكيميائي  
stability

- يتفكك المضاد الحيوي الأمبيسيلين ampicillin في المحلول المائية المركزة بسبب هجوم المجموعة الأمينية في السلسلة الجانبية على حلقة البيتا لاكتام ويفتحها ويعطل فعاليته.
- يجول الأمبيسيلين إلى طليعة دواء هي الهيتاسيلين Hetacillin بإدخال آزوت المجموعة الأمينية في السلسلة الجانبية في حلقة غير متجانسة (أيميدازولون) مما يمنع حدوث هذا الهجوم.
- حالما يتم إعطاء طليعة الدواء هذه فيتفكك الهيتاسيلين ببطء ويحرر الأمبيسيلين و الأسيتون acetone و ampicillin



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

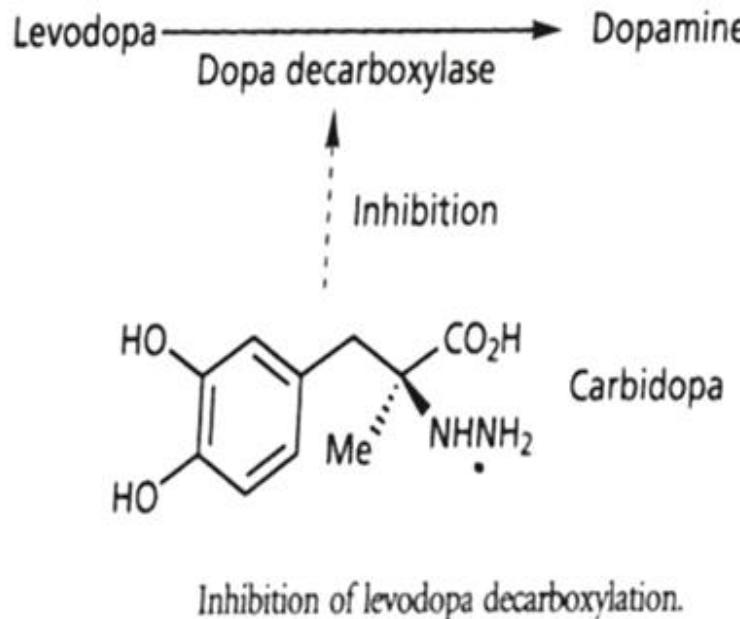
• يجري في هذا الأسلوب إعطاء دواء ثان second drug لحماية الدواء الرئيسي. يقوم هذا الدواء الثاني بحراسة أو مساعدة الدواء الرئيسي عادة من خلال تشبيط الإنزيم الذي يستقلب الدواء الرئيسي.

• فمثلاً، يشط حمض الكلافولانيك clavulanic acid إنزيم البيتا لاكتاماز  $\beta$ -lactamase لذلك فإنه قادر على حماية البنسيلينات من تأثير هذا الإنزيم.

ii. تصميم الدواء: توخي الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف **الحرائق الدوائية**

سابعاً: التحالفات الدوائية Drug alliances

(١) الأدوية "الحارسة" 'Sentry' drugs



- هناك مثال آخر نجده في عداد الأدوية المستعملة لمعالجة داء باركنسون **Parkinson's disease** هو الليفودوبا **levodopa** 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 والقياء.
- حيث يستقلب الليفودوبا في الجسم بإنزيم دوبا ديكربوكسيلاز **dopa decarboxylase** (نازعة 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 والقياء.

- لذلك جرى استعمال دواء **الكاربيدوبا carbidopa** بنجاح لتشبيط إنزيم دوبا ديكربوكسيلاز **dopa decarboxylase** مما سمح باستعمال جرعات أقل من الليفودوبا.

ii. تصميم الدواء: توحى الأمثل في وصول الدواء إلى الهدف **الحرائك الدوائية**

سابعاً: التحالفات الدوائية Drug alliances

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

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

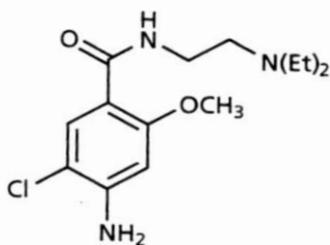


Figure 11.34 Metoclopramide.

## Increasing absorption (3) زيادة الامتصاص

يُستعمل **الميتوكلوبراميد** Metoclopramide مع مسكنات الألم في معالجة الشقيقة **migraine**.

تتمثل وظيفة الميتوكلوبراميد في زيادة الحركة المعدية مما يسرع في إفراغ محتواها إلى الأمعاء وهذا بدوره يسرع امتصاص مسكنات الألم وتخفيض 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 formulation and metabolism، سموميات toxicology، صياغة وثبات pharmacology، دراسة فارماكولوجية stability
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 مكلفة ماديا وصعبة وفي اغلب الأحيان غير ذات مردود مع انخفاض معدل اكتشاف الدواء العلاجي الجديد» .

في عام 2021 ، كانت تكلفة البحث والتطوير لكيان جزيئي جديد ( new molecular entity (NME ) مقارب 2 مليار دولار و مدة زمنية لا تقل عن ١٠ إلى ١٥ عام.

اللجوء الى المنتجات النباتية validated botanical products ذات الفعالية المصدوقه علميا والمغيرة standardized explored تكنولوجيا يمكن ان يعاد استقصاؤها بطرق سريعة باستخدام اساليب ابتكارية innovative approaches مثل الفارمكولوجيا العكسية والنظم البيولوجي ، الذي يعتمد الذي يعتمد على المعرفة الطبية traditional medicine knowledge الشعوبية

التكلفة المادية والمدة الزمنية المستغرقة  
لاكتشاف وتصميم وتطوير أي دواء عالمياً

• تعد عملية اكتشاف وتصميم وتطوير أي دواء عالمياً عملية مكلفة 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 جزيئي جديد (new molecular entity NME) ما يقارب 1.8 مليار دولار وبمدة زمنية لا تقل عن 10 إلى 15 عام.

• وفي إحصائيات لإدارة الأغذية والأدوية (FDA) كان الزمن الوسطي المستغرق ابتداء من تخلق كيان كيميائي جديد (NCE) New Chemical Entity (NCE) عند الشركات الصيدلانية Drug Application (NDA) إلى الموافقة لتقديم طلب لدواء جديد (NDA) إلى إدارة الأغذية والأدوية الأمريكية قد ازداد بشكل كبير: من 7.9 سنة في السبعينيات إلى 12.8 سنة في التسعينيات (اللوحة 38.18).