

1-مقدمة

تعريف الدواء :

الأدوية (مواد كيميائية) تساعد في علاج أو منع أو تخفيف أو تشخيص أعراض الأمراض التي تصيب الإنسان. يعمل الدواء غالباً على زيادة أو إنقاص وظيفة ما في الجسم، تمتاز الأدوية بالتنوع الهائل في مفعولها وتأثيراتها على الجسم

يمر الدواء بعدة مراحل:

مرحلة الاكتشاف هي المرحلة التي يتم فيها التعرف على المركبات الكيميائية الجديدة الفعالة ويتم اكتشافها أثناء استخدام أدوية موجودة مسبقاً لأغراض علاجية لأمراض مختلفة, وعن طريق مشاهدة تأثير حيوي لمادة طبيعية جديدة أو موجودة مسبقاً مستخلصة من بكتيريا أو فطريات أو نباتات.

مرحلة التحاليل الكيميائية: المزيد من التحاليل الكيميائية تكون مطلوبة لعدة أسباب:

أولا تحديد البنية الكيميائية الدقيقة للدواء وخاصة في حالة الأدوية الجديدة

ثانياً بعد الانتهاء من تحديد بنية المركبات المرشحة للعب دور دواء يتم فرز المركبات التي لديها علاقة جيدة بين التركيب والنشاط ولديها مميزات كيميائية ترشحها لمزيد من التطوير في المستقبل, ثم تحسين ما تبقى من المشاهدات لتوافق النشاط الأساسي المطلوب من هذه الأدوية.

ثالثاً دراسة سمية الدواء مثل (ثباتية الدواء تجاه أيض الجسم له, خلوه من آثار سمية على الكبد والقلب وغيرها) حتى تكون هذه المركبات مناسبة للتجربة على الحيوانات والبشر.

مرحلة الاصطناع الكيميائي:

- تتضمن تصنيع المركبات بكميات وجودة كبيرة تسمح بإجراء تجارب على مستوى كبير على الحيوانات والبشر.

- إجراء التعديلات الكيميائية التي تسمح بتحسين الخصائص الفيزيائية والكيميائية حتى تكون هذه المركبات مفيدة عندما تعطى لمرضى حقيقيين. يمكن للتعديلات الكيميائية أن توضح مدى قابلية المركب للارتباط مع مستقبله داخل الجسم, ويمكن لها أن تحسن الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركب مما يحسن حركية الدواء داخل الجسم

مرحلة التجريب على الحيوانات والإنسان:

يتم تجريب الدواء على الحيوانات أولاً ومن ثم على البشر. وتحديد أفضل شكل صيدلاني لهذا الدواء ودراسة حركية الدواء وسميته وجميع خواصه الكيميائية والحيوية والأعراض الجانبية لاستخدامه على البشر وبعد التأكد من كافة الخطوات السابقة وسلامة الاستخدام البشري للدواء يحصل الدواء على الترخيص..

مرحلة العملية التصنيعية (الانتاج الصناعي): تهدف إلى تكيف وتطوير طرق صنع الدواء لتناسب مع الإنتاج الصناعي الكبير (100 كيلوجرام أو أكثر) تسمى العملية التصنيعية.و هذا يتطلب تحسين طريقة تصنيع الدواء لتناسب مع الإنتاج على مستوى كبير مثل الذي يكون في المصانع, وتحديد أفضل شكل صيدلاني لهذا الدواء.

توجد طريقتين أساسيتين لتصنيع الأدوية على المستوى الصناعي وهما:

الاصطناع الجزئي يستخدم في الإنتاج الصناعي للأدوية انطلاقاً من مواد أولية محضرة عن طريق الاصطناع الحيوي بطرقه المختلفة (فطور بكتيريا....) ومن ثم تطوير هذه المواد الأولية باستخدام الطرق الكلاسيكية في الاصطناع العضوي.

تستخدم هذه الطريقة في اصطناع أدوية تمتاز ببنية فراغية مميزة كاستيروئيدات والصادات الحيوية التي تمتلك بنية كيميائية ضخمة ومراكز فعالية ضوئية إن إنتاج وتصنيع مثل هذا النوع من البنى الكيميائية مكلف جدا ويحتاج إلى عمليات فصل معقدة واستخدام كميات هائلة من المحلات العضوية

الاصطناع الكلي يتم وضع مخطط لتصنيع المركب الدوائي اعتماداً على الطرق الكلاسيكية في الاصطناع حيث ننطلق من مواد أولية بسيطة ورخيصة الثمن نقوم بتحويلها عبر سلسلة من التفاعلات العضوية إلى المركب المطلوب.

2- طرق أساسية في الاصطناع الدوائي وتذكرة بأهم التفاعلات الكيميائية:

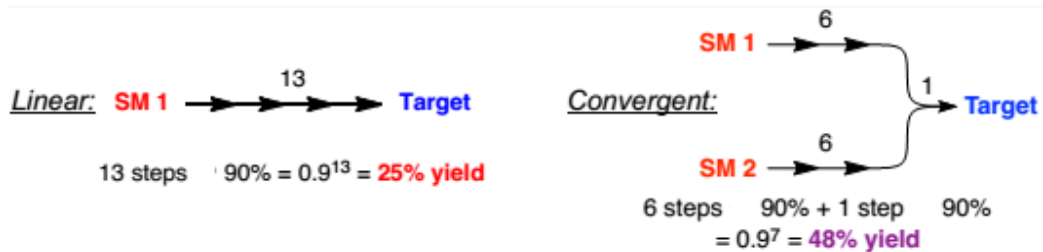
لا توجد طريقة واحدة من أجل تصنيع دواء معين إنما هنالك عدة طرق مختلفة تشترك بالنقاط التالية

-أن يتضمن التفاعلات الممكنة والأسهل تطبيقاً على المستوى المخبري والصناعي

-المردود العالي

-رخص المواد الأولية

-اختيار طريقة الاصطناع



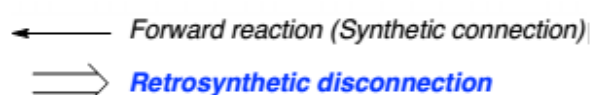
ولكتابة مخططات الاصطناع الدوائي سنعتمد في مقررنا على طريقة الاصطناع الرجوعي (retrosynthesis) و هو تقنية لحل المشكلات في الاصطناع العضوي. يتم تحقيق ذلك عن طريق تحويل جزيء مستهدف (الدواء في مقررنا) إلى هياكل أبسط بغض النظر عن أي تفاعل مستخدم مع الكواشف. يتكرر هذا الإجراء حتى الوصول إلى المواد الأولية البسيطة أو المتاحة تجاريًا.

يتم فحص كل مرحلة بناء على المعلومات المتوفرة في مقررات العضوية من أجل اختيار الطريقة المثلى للاصطناع.

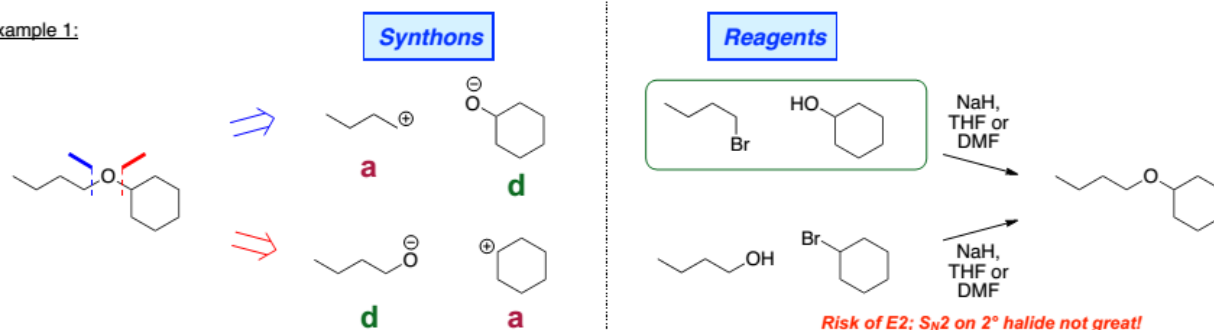
يتم تقطيع الرابطة بين الهيكل الكربوني والوظيفة الكيميائية المدروسة فنحصل قسمين (سالب وموجب) يعرفان synthons (بنية افتراضية) وننتقل بعد ذلك إلى تحويل هذه البنية إلى كاشف كيميائي معروف reagents وكتابة التفاعل العضوي الحاصل. يتم اختيار نقطة القطع بحيث نحصل على الكاشف الكيميائي الأفضل

ونعبر عن ذلك بالأسهم التالية:

Retrosynthetic arrow is:



Example 1:



المصطلحات العلمية المستخدمة:

Functional group interconversion (FGI)

Functional group addition (FGA)

Functional group removal (FGR)

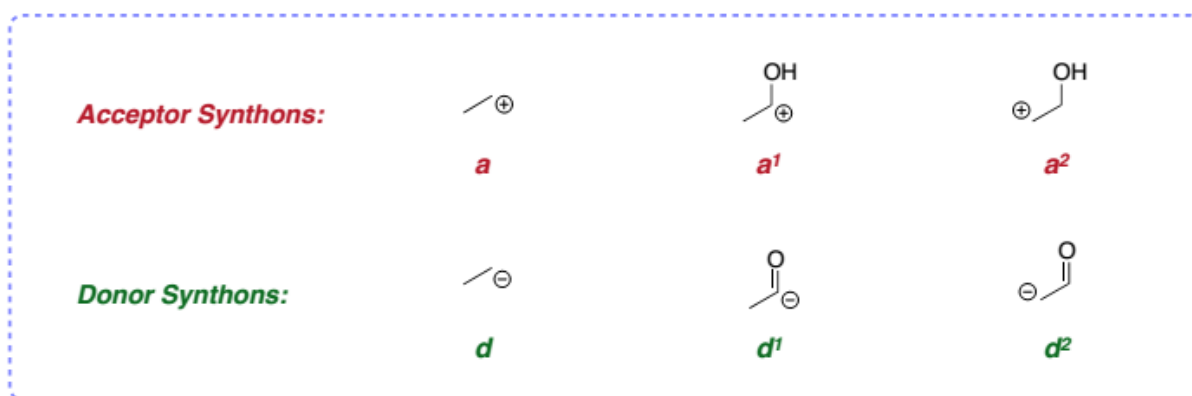
Disconnection: the formal reverse of a bond forming reaction (conceptual)

cleavage of a bond to break the molecule into possible starting materials)

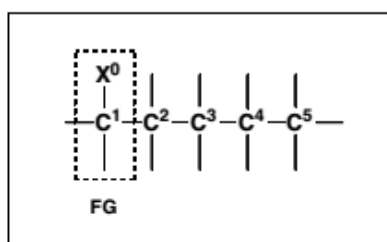
dⁿ: synthon: Functionalized nucleophile (d, donor) with the heteroatom of the functional group joined to the nth carbon atom

aⁿ: synthon: Functionalized electrophile (a, acceptor) with the heteroatom of the functional group joined to the nth carbon atom

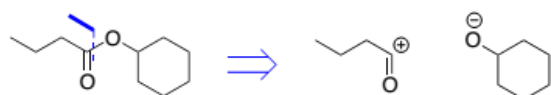
Reagent: A chemical compound used in practice for a **synthon**



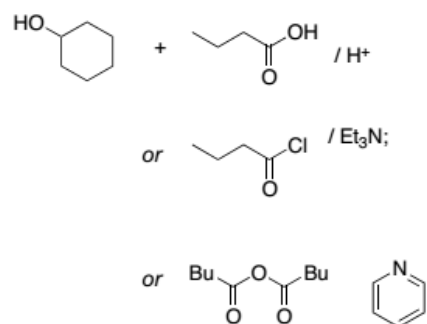
Synthons are numbered (d⁰, d¹, d², ... or a⁰, a¹, a², ...) with respect to the relative positions of a functional group (FG) and the reacting site



Example 2:

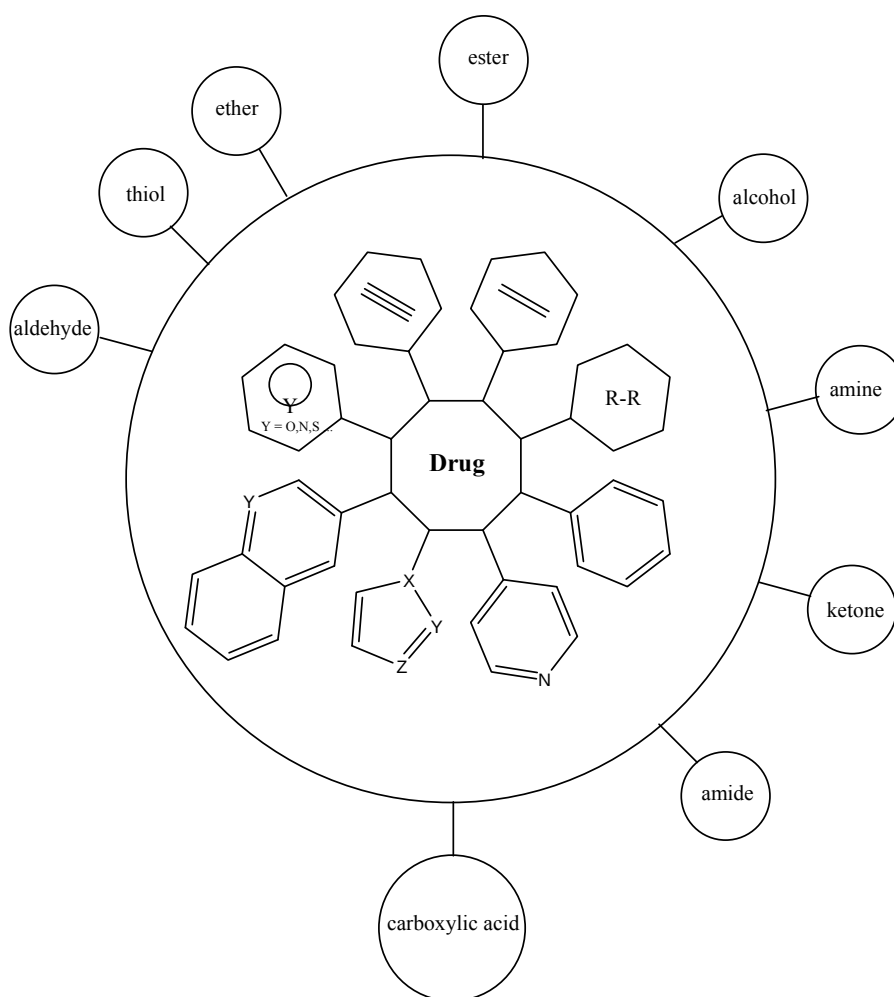


Reagents (e.g.):

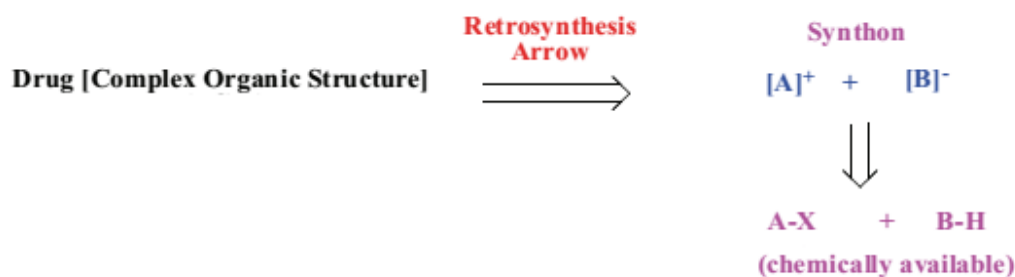


تطبيق الاصطناع الرجوعي في اصطناع الأدوية:

الدواء من الناحية الكيميائية البنوية هو هيكل كربوني ترتبط به مجموعة من الوظائف



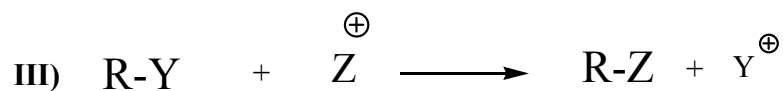
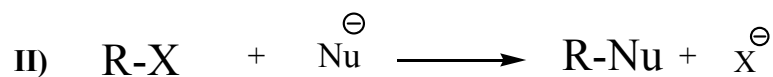
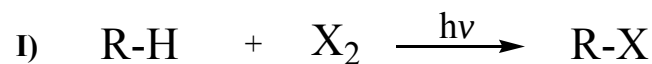
وتطبق الاصطناع الرجعي على الدواء بشكل عام حيث يتم قطع الرابطة C-FG بحيث نحصل على هيكل أبسط في كل مرحلة



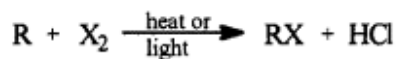
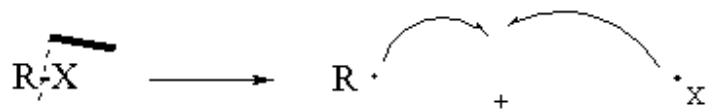
ونكرر العملية للحصول على أبسط هيكل وأبسط تفاعلات ممكنة.

-تذكرة بأهم التفاعلات الكيميائية العضوية :

يمكن تقسيم التفاعلات في الكيمياء العضوية إلى أربع مجموعات من التفاعلات:

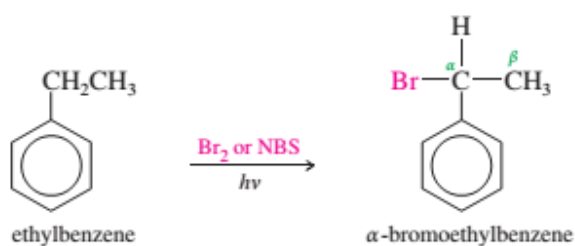


القسم الأول من التفاعلات تفاعلات استبدال جذرية وبتطبيق مبدأ الاصطناع الرجعي على الرابطة C-X نلاحظ حصولنا على جذرين مما يؤدي إلى محدودية استخدام هذا التفاعل في الاصطناع ويقتصر استخدامه على الحالة التي يمتلك فيها الجز ثابتية معينة



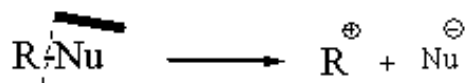
Reactivity X: $\text{Cl}_2 > \text{Br}_2$

Allylic $> 3^\circ > 2^\circ > 1^\circ > \text{methyl} > \text{alkenyl}$



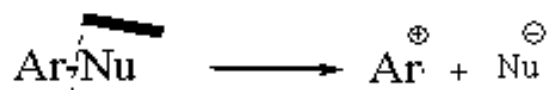
أهم الحالات لاستخدام تفاعلات جذرية في الاصطناع الدوائي.

القسم الثاني من التفاعلات هو الاستبدال النيكليوفيلي على كربون تهجينه SP^3



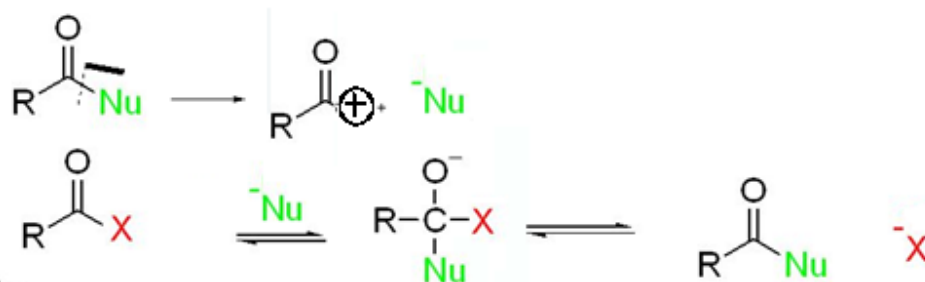
$\text{Nuc}^\ominus + \text{R}-\text{X} \longrightarrow \text{Nuc}-\text{R} + \text{X}^\ominus$		
Nucleophile	Product	Class of Product
$\text{R}-\text{X} + \text{:I}^\ominus$	$\text{R}-\text{I}$	alkyl halide
$\text{R}-\text{X} + \text{:OH}^\ominus$	$\text{R}-\text{OH}$	alcohol
$\text{R}-\text{X} + \text{:OR'}^\ominus$	$\text{R}-\text{OR'}$	ether
$\text{R}-\text{X} + \text{:SH}^\ominus$	$\text{R}-\text{SH}$	thiol (mercaptan)
$\text{R}-\text{X} + \text{:SR'}^\ominus$	$\text{R}-\text{SR'}$	thioether (sulfide)
$\text{R}-\text{X} + \text{:NH}_3$	$\text{R}-\text{NH}_3^+ \text{X}^\ominus$	amine salt
$\text{R}-\text{X} + \text{:N}=\text{N}=\text{N}^\ominus$	$\text{R}-\text{N}=\text{N}=\text{N}^\ominus$	azide
$\text{R}-\text{X} + \text{:C}\equiv\text{C}-\text{R'}$	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R'}$	alkyne
$\text{R}-\text{X} + \text{:C}\equiv\text{N:}$	$\text{R}-\text{C}\equiv\text{N:}$	nitrile
$\text{R}-\text{X} + \text{:O}=\text{C}-\text{R'}$	$\text{R}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R'}$	ester
$\text{R}-\text{X} + \text{:PPh}_3$	$[\text{R}-\text{PPh}_3]^+ \text{X}^\ominus$	phosphonium salt

-الاستبدال النيكلوفيلي على كربون تهجينه sp^2



Aromatic compounds made by nucleophilic displacement of diazonium salts

$\text{ArNH}_2 \xrightarrow{\text{HONO}} \text{ArN}_2^+ \xrightarrow{\text{Nu}^{\ominus}} \text{Ar-Nu}$	
Nu [⊖]	Reagent
HO	H ₂ O
RO	ROH
CN	Cu(I)CN
Cl	Cu(I)Cl
Br	Cu(I)Br
I	KI
Ar	ArH
H	H ₃ PO ₂ or EtOH/H ⁺



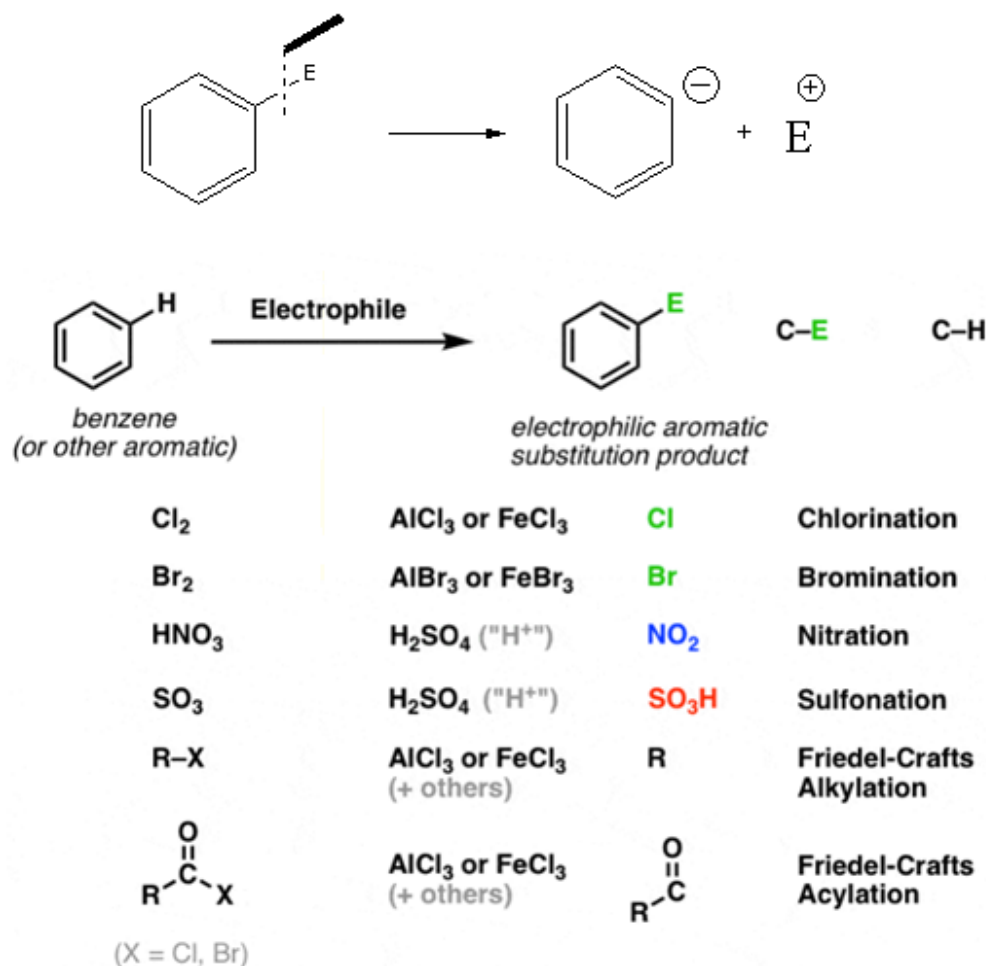
Reactivity:



Basicity:



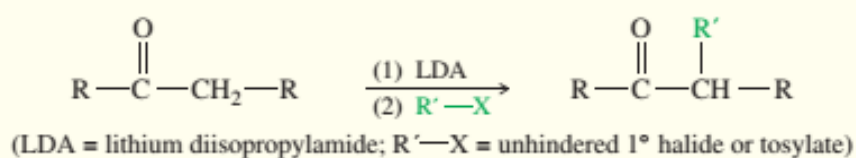
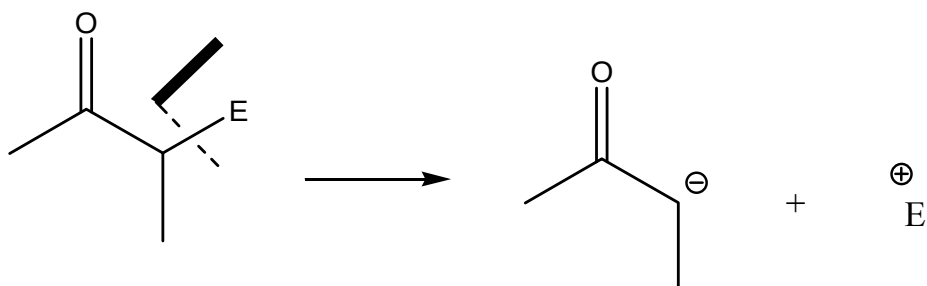
الاستبدال الألكتروفيلى على كربون تهجينه sp^2



حيث تحدد المتبادلات توجه تفاعل الاستبدال الألكتروفيلى على الحلقات العطرية

π Donors	σ Donors	Halogens	Carbonyls	Other
$-\ddot{N}H_2$ $-\ddot{O}H$ $-\ddot{O}R$ $-\ddot{N}HCOCH_3$	$-R$ alkyl aryl (weak pi donor)	$-F$ $-Cl$ $-Br$ $-I$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-R \\ O \\ \\ -C-OH \\ O \\ \\ -C-OR \end{array}$	$-SO_3H$ $-C\equiv N$ $-NO_2$ $-\dot{N}R_3$
ortho, para-directing			meta-directing	
ACTIVATING			DEACTIVATING	

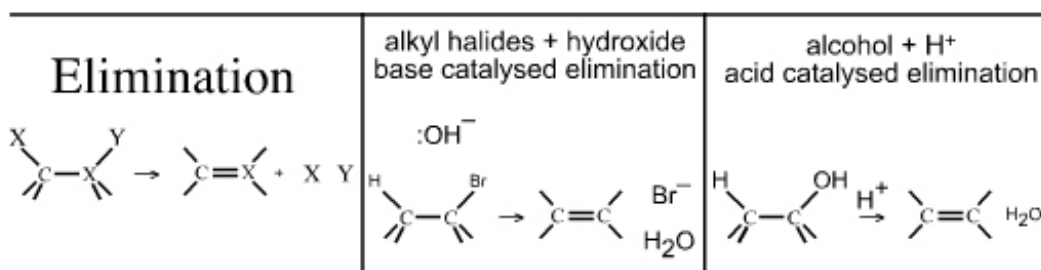
الاستبدال الالكتروفيلي على الموقع α بالنسبة لمجموعة كربونيل



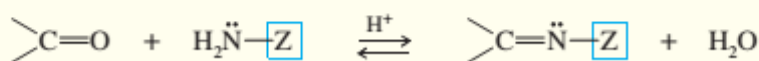
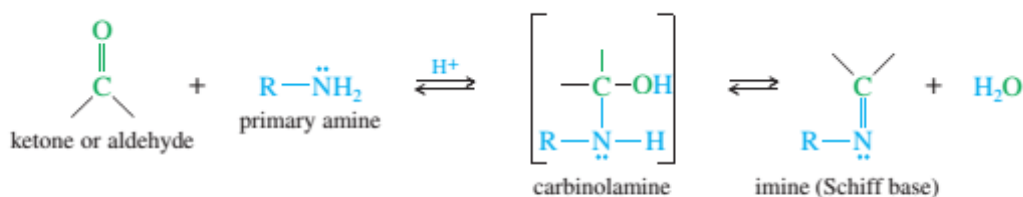
تفاعلات الضم (الإضافة) إلى الرابطة المضاعفة

Types of Additions to Alkenes		
	Type of Addition [Elements Added] ^a	Product
hydration [H ₂ O]	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	halogenation [X ₂], an oxidation $\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{X} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
hydrogenation [H ₂], a reduction	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	halohydrin formation [HOX], an oxidation $\begin{array}{c} \text{X} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
dihydroxylation [HOOH], an oxidation	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	HX addition [HX] (hydrohalogenation) $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{X} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
oxidative cleavage [O ₂], an oxidation	$\begin{array}{c} \text{C}=\text{O} \quad \text{O}=\text{C} \\ \quad \end{array}$	cyclopropanation [CH ₂] $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$
epoxidation [O], an oxidation	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{C}-\text{C}- \\ \quad \end{array}$	

التفاعلات العكسية هي تفاعلات حذف Elimination reactions تؤدي في حالة HX و H₂O إلى تشكيل الرابطة الثنائية

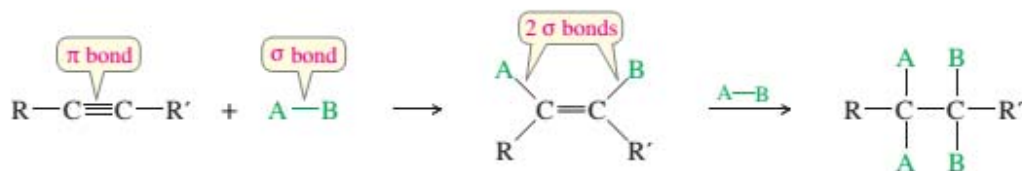


من التفاعلات الهامة تفعل الكيتون أو الدهيد مع أمين أولى أو احد مشتقاته بتفاعل ضم متبوع بتفاعل حذف

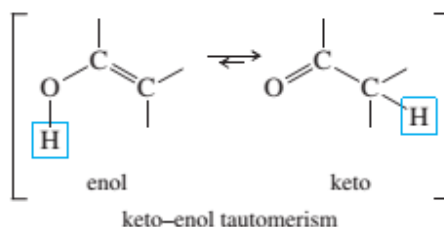
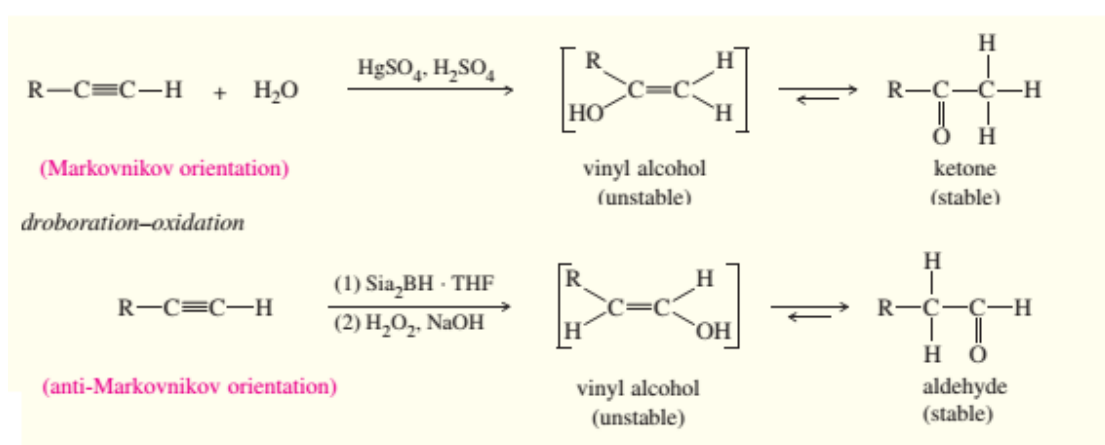


Z in Z-NH ₂	Reagent	Product
-H	H ₂ N-H ammonia	>C=N-H an imine
-R	H ₂ N-R primary amine	>C=N-R an imine (Schiff base)
-OH	H ₂ N-OH hydroxylamine	>C=N-OH an oxime
-NH ₂	H ₂ N-NH ₂ hydrazine	>C=N-NH ₂ a hydrazone
-NHPh	H ₂ N-NHPh phenylhydrazine	>C=N-NHPh a phenylhydrazone
-NHCNH ₂	H ₂ N-NH-C(=O)-NH ₂ semicarbazide	>C=N-NH-C(=O)-NH ₂ a semicarbazone

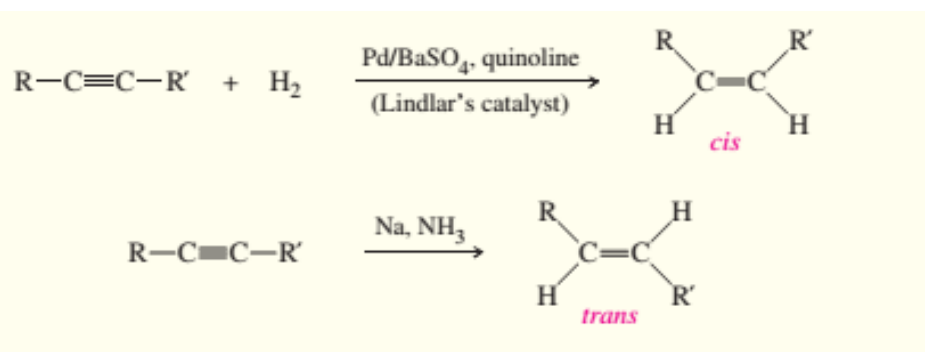
الرابطه الثلاثية تعتبر رابطتين مضاعفتين وكل تفاعلات الرابطه الثنائيه تقوم بها الرابطه الثلاثيه



ولكن يجب الانتباه إلى تفاعلات ضم الماء إلى الرابطه الثلاثيه حيث تعطي مركب غير ثابت يدخل في تفاعل إعادة ترتيب لنحصل على المركب الأثبت



تفاعل ضم الهيدروجين إلى الرابطه الثلاثيه يتعلق بطبيعة الكاشف



نظرا للعدد الهائل من الأدوية المصنعة بطرق كيميائية أو حيوية أو نصف صناعية أو عقاقير وأجري عليها تعديلات بنيوية أو تحويل وظائف سنقوم بتقسيم المقرر إلى أربع محاور رئيسية وهي:

1-دراسة بعض الطرائق العامة في الاصطناع الدوائي للأدوية المعتمدة على حلقة بنزن

2-دراسة الطرائق الطيفية الأكثر استخداماً في الاصطناع الدوائي

3-دراسة بعض الطرائق العامة في الاصطناع الدوائي للأدوية المعتمدة على حلقة بنزن مستبدلة

4-دراسة بعض الطرائق العامة في الاصطناع الدوائي للأدوية المعتمدة على الحلقات العطرية الخماسية غير المتجانسة

وسيتم إدراج الزمر الوظيفية الدوائية المختلفة ضمن المحاور الأساسية

1-دراسة بعض الطرائق العامة في الاصطناع الدوائي للأدوية المعتمدة على حلقة بنزن

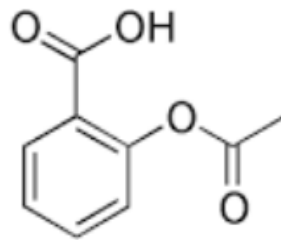
مضادات الالتهاب الستيرويدية والمسكنات:

مضادات الالتهاب الستيرويدية (Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug) NSAID أطلق عليها هذا الاسم لتمييزها عن الأدوية الستيرويدية والتي تقوم بنفس العمل وهو تخفيف حدة الالتهابات كالتهابات المفاصل وغيرها. يمكن تعريفها بأنها مجموعة من الأدوية التي تقوم بثلاث وظائف دوائية هامة وهي: مضادة الالتهابات، ومسكنات الألم، ومضادات الحمى أو ارتفاع درجة حرارة الجسم.

يقوم عمل هذا النوع من الأدوية على تثبيط عمل إنزيم السيكلو أوكسيجناز cyclooxygenase وهو الإنزيم المسؤول عن إنتاج البروستاغلاندين Prostaglandins والثرومبوكسان A2 Thromboxane A2. البروستاغلاندينات هي مركبات ينتجها الجسم وتؤدي وظائف هامة في الجسم منها: الإحساس بالألم، تثبيط إفراز الحمض المعوي، تحفيز إفراز الغشاء المخاطي المعوي، مركبات وسطية في الالتهابات، الحمى أو ارتفاع حرارة الجسم.

ومن أكثر الأعضاء بروزاً في هذه المجموعة من الأدوية الأسبرين، الأيبوبروفين وديكلوفيناك. ولا يعتبر الباراسيتامول عضواً في هذه المجموعة (ليس له تأثيرات مضاد للالتهاب في الجرعات العالية).

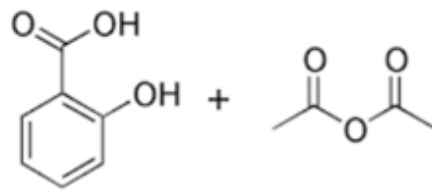
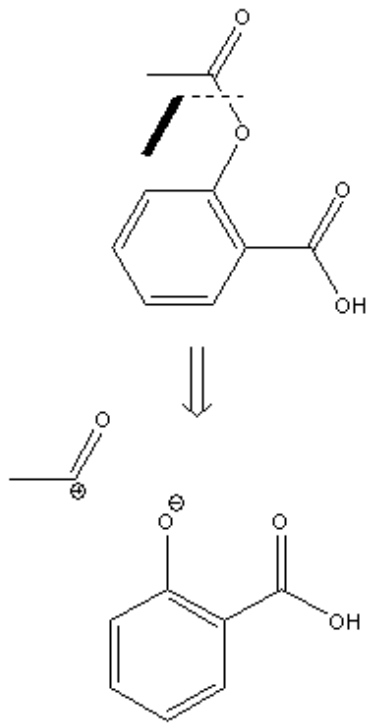
الأسبرين (Aspirin) هو أحد أشهر الأدوية وأكثرها شعبية. يستخدم لعلاج أعراض الحمى والآلام الرئوية خلال القرن الماضي وما زال حتى الآن علاجاً متميزاً على بدائله. كما يستخدم لتجنب تكون الجلطات المسببة للنوبات القلبية. بات الأسبرين أكثر الأدوية إنتاجاً ومبيعا في العالم منذ أكثر من قرن



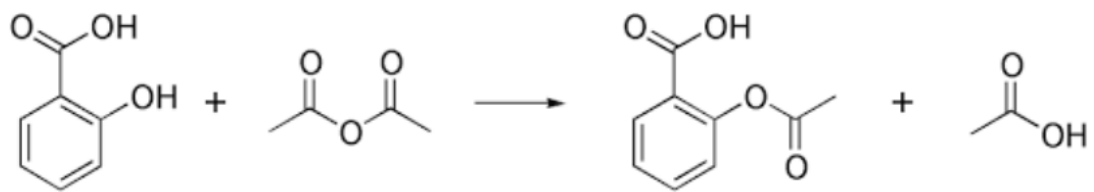
Aspirin
acetylsalicylic acid

سنقوم بتطبيق الاصطناع الرجوعي لكتابة مخطط تحضير الأسبرين

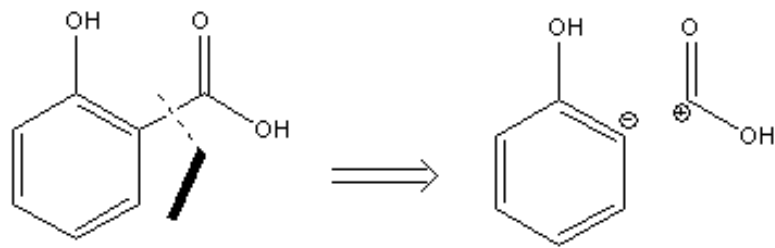
عملية فصم الرابطة C-O فنحصل:



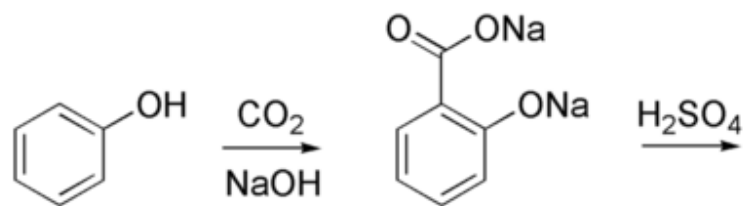
والتفاعل الحاصل:



نتابع عملية فصح الرابطة C-C فنحصل:

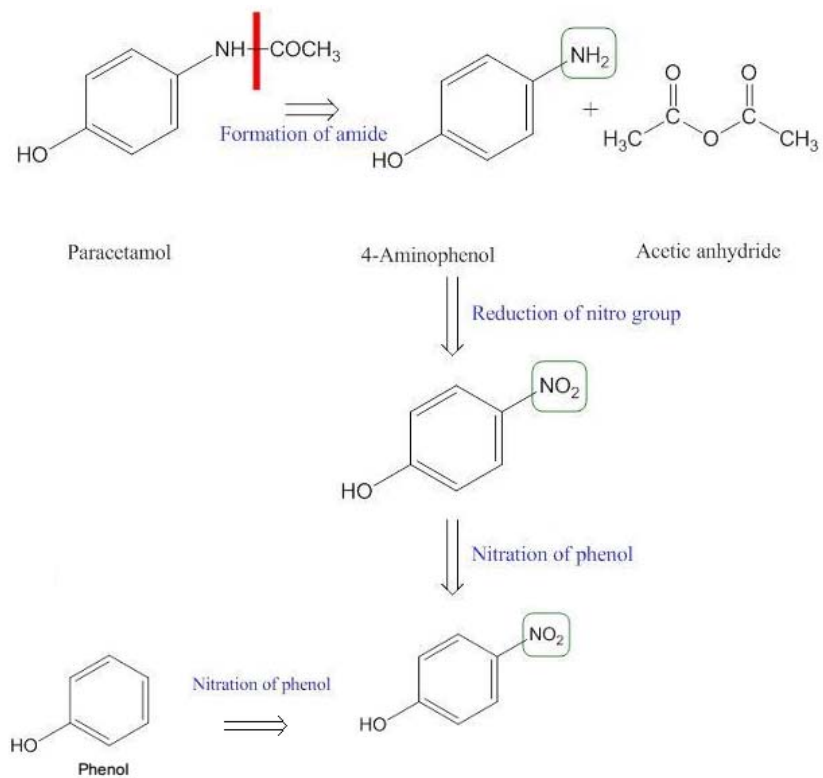


والتفاعل الحاصل:



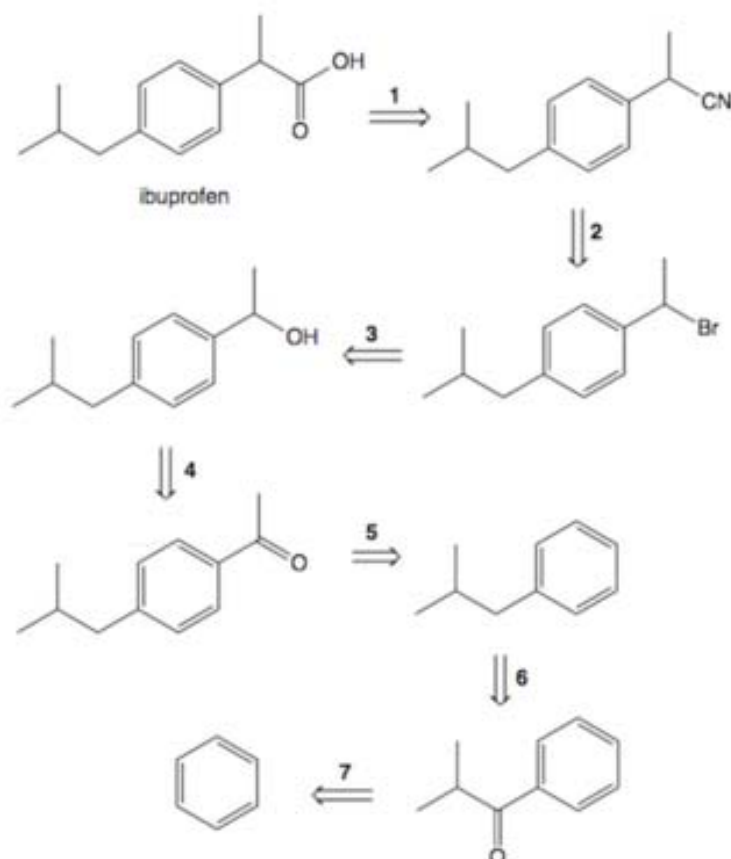
الپاراسیتامول (Paracetamol) أو الأسیتامینوفین (Acetaminophen) هو مسکن وخافض للحرارة واسع الاستخدام.

مخطط الاصطناع:

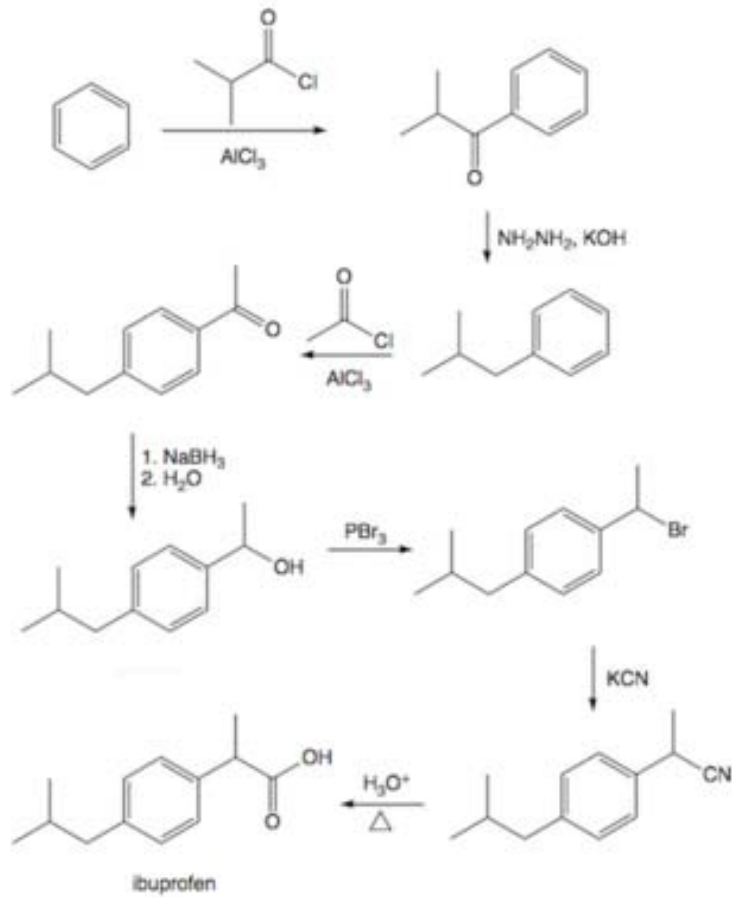


الآيبوبروفين (Ibuprofen) هو دواء لاستيرويدي مضاد للالتهاب (NSAID) يسوق بشكل كبير تحت أسماء تجارية مختلفة يستخدم لآلام الأسنان وأعراض التهاب المفاصل والحمى، ومسكن خصوصا في حالات الالتهابات.

مخطط الاصطناع التراجعي له:



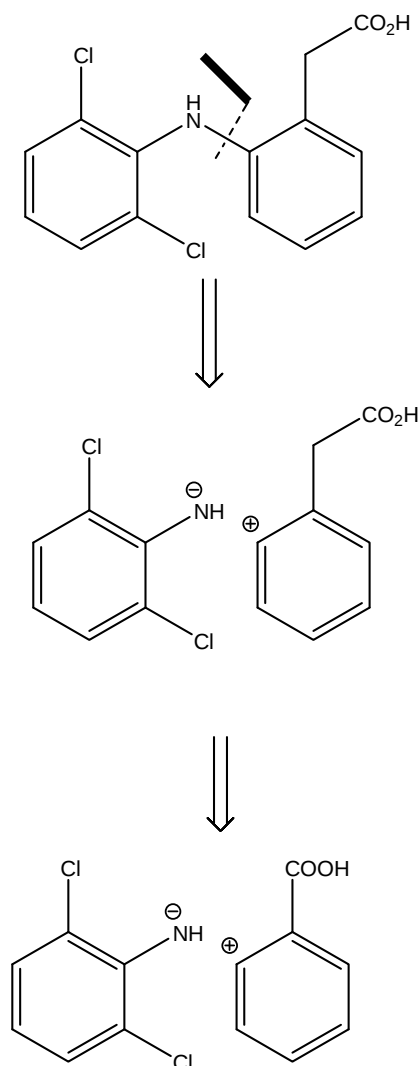
ومخطط الاصطناع له:



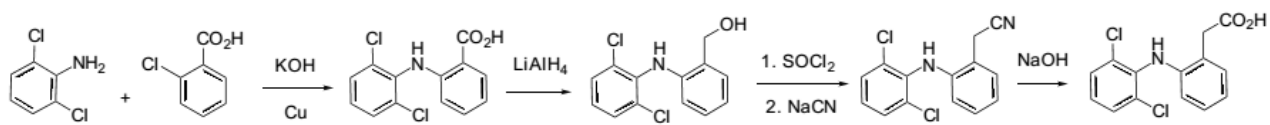
الديكلوفيناك (Diclofenac) هو مادة صيدلانية مصنفة ضمن مضادات الالتهاب الستيرويدية مشتق من حمض فينيل اسيتيك من مجموعة الأحماض اريل كربوكسيل. وله فعل مسكن، فعل مخفض للحرارة الجسم، وفعل مضاد للالتهاب.

مخطط الاصطناع الرجعي له:

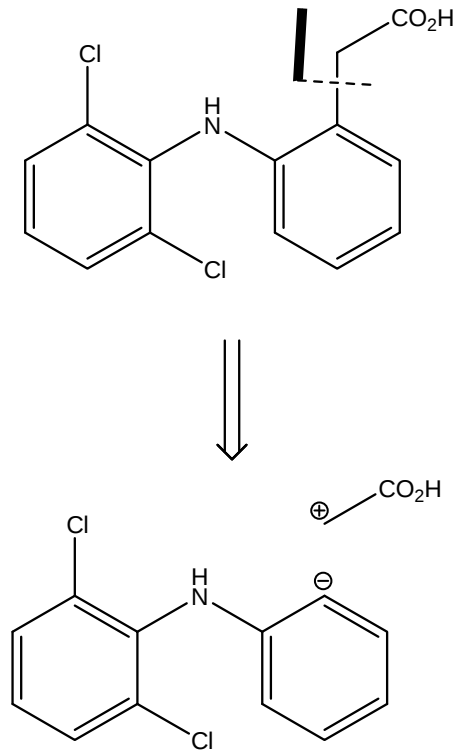
فصم الرابطة C-N



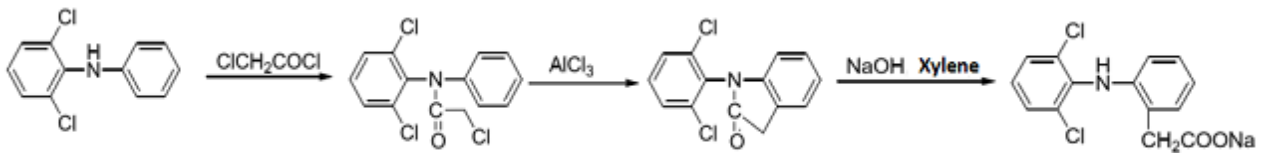
ومخطط الاصطناع له:



فصم الرابطة C-C



ومخطط الاصطناع له:

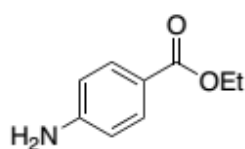


-**التخدير** هي عملية استخدام الأدوية القادرة على محاصرة الإحساس بالألم بصورة أساسية، وبعض الإحساسات الأخرى في مجال الطب (خاصة الجراحة، وطب الأسنان). ويشمل: المسكنات (التي تخفف، أو تمنع الألم)، والشلل المؤقت لعضلات الجسم (ارتخاء العضلات)، وفقدان الذاكرة، وفقدان الوعي. يستعمل التخدير لمساعدة المريض على الخضوع للإجراءات الطبية، والعمليات الجراحية دون ألم أو معاناة. ويوجد نوعين أساسيين للتخدير:

تخدير عام: يثبط نشاط الجهاز العصبي المركزي، مما يؤدي إلى فقدان الوعي، وفقدان عام للإحساس يشمل كامل الجسم.

تخدير موضعي هو التخدير لمنطقة معينة من الجسم لأجراء جراحة صغرى في هذا العضو أو الجزء من الجسد بخلاف التخدير الكامل أو الكلي.

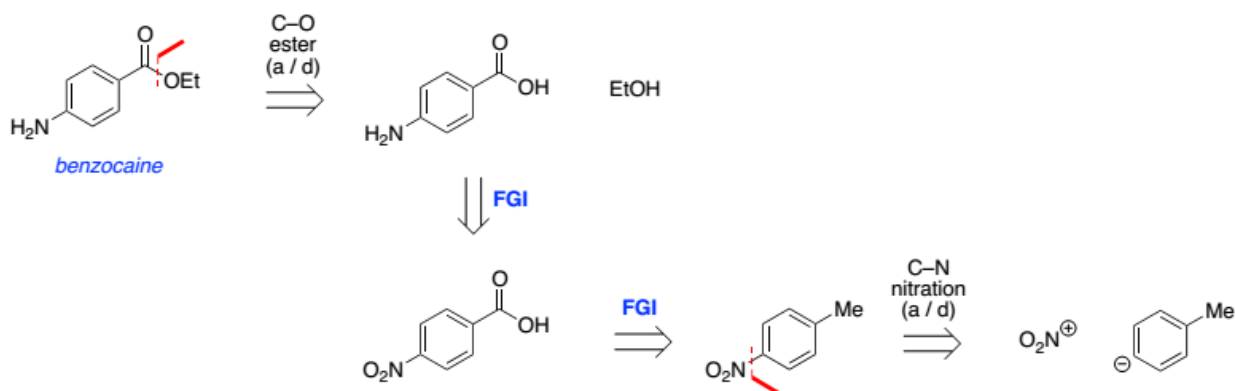
البنزوكايين (Benzocaine)، هو مخدر موضعي (**Topical anesthetic**) يمنع انتقال إشارات الألم إلى الدماغ ؛ يستعمل البنزوكايين لعلاج مجموعة متنوعة من الحالات المرتبطة بالألم . يمكن استخدامه في: التخدير الموضعي للأغشية المخاطية الفموية و البلعومية (التهاب الحلق ، القروح الباردة ، تقرحات الفم ، وجع الأسنان ، التهاب اللثة ، تهيج الأسنان) التخدير الموضعي الجراحي أو الإجرائي ألم الأذن (وجع الأذن)



benzocaine

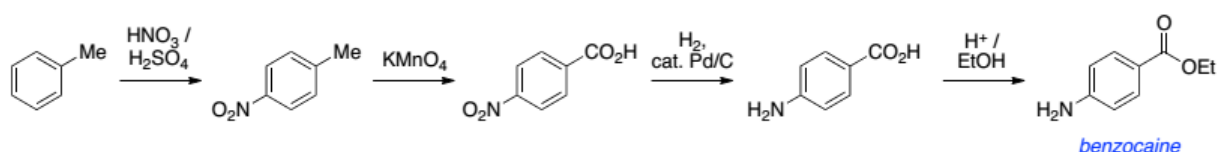
Ethyl 4-aminobenzoate

مخطط الاصطناع الرجوعي له:

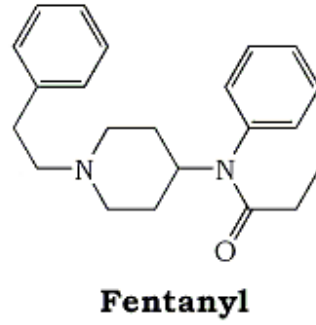


ومخطط الاصطناع له:

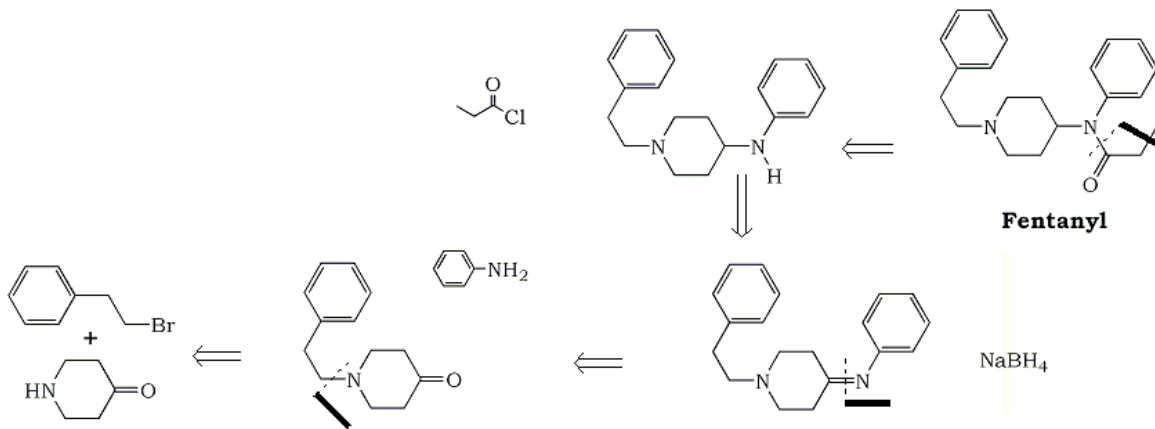
Synthesis:



الفينتاني (Fentanyl) هو من المخدرات الاصطناعية الفعالة مع بداية سريعة ومدة قصيرة من العمل وهو ناهض قوي على مستقبلات μ - الأفيونية. ويستخدم عادة في مرحلة ما قبل الإجراءات الجراحية بمثابة مسكن للآلام ومخدر في توليفة مع البنزوديازيبين. يعتبر الفينتاني أقوى بـ 80 إلى 100 مرة من المورفين وبشكل تقريبي هو أقوى بـ 40 إلى 50 مرة من الهيروين المستخدم بشكل الطبي (النقي 100%)



مخطط الاصطناع الرجوعي له:



ومخطط الاصطناع له:

