



# سنتز مواد دارویی با ارزش بالا

دکتر سعید عظیمی      دکتر باقر محمدی

دکتر فرزاد کبارفرد

«عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی»

امروزه کتاب‌خوانی و علم‌آموزی، نه تنها یک وظیفه ملی، که یک واجب دینی است.<sup>۱</sup>

### مقام معظم رهبری

در عصر حاضر یکی از شاخصه‌های ارزیابی رشد، توسعه و پیشرفت فرهنگی هر کشوری میزان تولید کتاب، مطالعه و کتاب‌خوانی مردم آن مرز و بوم است. ایران اسلامی نیز از دیرباز تاکنون با داشتن تمدنی چندهزارساله و مراکز متعدد علمی، فرهنگی، کتابخانه‌های معتبر، علما و دانشمندان بزرگ با آثار ارزشمند تاریخی، سرآمد دولت‌ها و ملت‌های دیگر بوده و در عرصه فرهنگ و تمدن جهانی به‌سان خورشیدی تابناک همچنان می‌درخشد و با فرزندان نیک‌نهاد خویش هنرنمایی می‌کند. چه کسی است که در دنیا با دانشمندان فرزانه و نام‌آور ایرانی همچون ابوعلی سینا، ابوریحان بیرونی، فارابی، خوارزمی و ... همچنین شاعران برجسته‌ای نظیر فردوسی، سعدی، مولوی، حافظ و ... آشنا نباشد و در مقابل عظمت آنها سر تعظیم فرود نیاورد. تمامی این افتخارات ارزشمند، برگرفته از میزان عشق و علاقه فراوان ملت ما به فراگیری علم و دانش از طریق خواندن و مطالعه منابع و کتاب‌های گوناگون است. به شکرانه الهی، تاریخ و گذشته ما، همیشه درخشان و پر بار است. ولی اکنون در این زمینه در چه جایگاهی قرار داریم؟ آمار و ارقام ارائه‌شده از سوی مجامع و سازمان‌های فرهنگی در مورد سرانه مطالعه هر ایرانی، برایمان چندان امیدوارکننده نمی‌باشد.

کتاب، دروازه‌ای به سوی گستره دانش و معرفت است و کتاب خوب، یکی از بهترین ابزارهای کمال بشری است. همه دستاوردهای بشر در سراسر عمر جهان، تا آنجا که قابل کتابت بوده است، در میان دست‌نوشته‌هایی است که انسان‌ها پدید آورده و می‌آورند. در این مجموعه بی‌نظیر، تعالیم الهی، درس‌های پیامبران به بشر، و همچنین علوم مختلفی است که سعادت بشر بدون آگاهی از آنها امکان‌پذیر نیست. کسی که با دنیای زیبا و زندگی‌بخش کتاب ارتباط ندارد بی‌شک از مهم‌ترین دستاورد انسانی و نیز از بیشترین معارف الهی و بشری محروم است. با این دیدگاه، به‌روشنی می‌توان ارزش و مفهوم رمزی عمیق در این حقیقت تاریخی را دریافت که اولین خطاب خداوند متعال به پیامبر گرامی اسلام (ص) این است که «بخوان!» و در اولین

---

۱. پیام مقام معظم رهبری به مناسبت آغاز هفته کتاب ۷۲/۱۰/۴

سوره‌ای که بر آن فرستاده عظیم‌الشان خداوند، فرود آمده، نام «قلم» به تجلیل یاد شده‌است: «إِقْرَأْ وَ رَبُّكَ الْأَكْرَمُ. الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ» در اهمیت عنصر کتاب برای تکامل جامعه انسانی، همین بس که تمامی ادیان آسمانی و رجال بزرگ تاریخ بشری، از طریق کتاب جاودانه مانده‌اند.

دانشگاه پیام‌نور با گستره جغرافیایی ایران‌شمول خود با هدف آموزش برای همه، همه‌جا و همه‌وقت، به‌عنوان دانشگاهی کتاب‌محور در نظام آموزش عالی کشورمان، افتخار دارد جایگاه اندیشه‌سازی و خردورزی بخش عظیمی از جوانان جویای علم این مرز و بوم باشد. تلاش فراوانی در ایام طولانی فعالیت این دانشگاه انجام پذیرفته تا با بهره‌گیری از تجربه‌های گرانقدر استادان و صاحب‌نظران برجسته کشورمان، کتاب‌ها و منابع آموزشی درسی شاخص و خودآموز تولید شود. در آینده هم، این مهم با هدف ارتقای سطح علمی، روزآمدی و توجه بیشتر به نیازهای مخاطبان دانشگاه پیام‌نور با جدیت ادامه خواهد داشت. به‌طور قطع استفاده از نظرات استادان، صاحب‌نظران و دانشجویان محترم، ما را در انجام این وظیفه مهم و خطیر یاری‌رسان خواهد بود. پیشاپیش از تمامی عزیزانی که با نقد، تصحیح و پیشنهادهای خود ما را در انجام این وظیفه خطیر یاری می‌رسانند، سپاسگزاری می‌نماییم. لازم است از تمامی اندیشمندانی که تاکنون دانشگاه پیام‌نور را منزلگاه اندیشه‌سازی خود دانسته و ما را در تولید کتاب و محتوای آموزشی درسی یاری نموده‌اند، صمیمانه قدردانی گردد. موفقیت و بهروزی تمامی دانشجویان و دانش‌پژوهان عزیز آرزوی همیشگی ما است.

دانشگاه پیام‌نور

## فهرست مطالب

|                                                   |       |
|---------------------------------------------------|-------|
| پیشگفتار.....                                     | یازده |
| فهرست کلمات و اصطلاحات مختصر شده در این کتاب..... | سیزده |
| فصل اول. داروهای نوین ضد سرطان.....               | ۱     |
| هدف کلی.....                                      | ۱     |
| هدف‌های یادگیری.....                              | ۱     |
| مقدمه.....                                        | ۲     |
| ۱-۱ تقسیم‌بندی داروهای ضد سرطان.....              | ۲     |
| ۱-۱-۱ مهارکننده‌های تیروزین کیناز.....            | ۳     |
| ۱-۲ عوامل آلکیله کننده.....                       | ۶     |
| ۱-۳ آنتی بیوتیک‌های ضد تومور.....                 | ۱۸    |
| ۱-۴ آلکالوئیدهای گیاهی.....                       | ۱۹    |
| ۱-۵ آنتی متابولیت‌ها.....                         | ۲۰    |
| ۱-۶ عوامل هورمونی.....                            | ۲۲    |
| ۱-۷ مهارکننده‌های پروتئازومی.....                 | ۲۳    |
| خلاصه فصل اول.....                                | ۲۵    |
| خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل اول.....               | ۲۷    |
| فصل دوم. سنتز داروهای نوین بر پایه پپتید.....     | ۲۹    |
| هدف کلی.....                                      | ۲۹    |
| هدف‌های یادگیری.....                              | ۲۹    |
| مقدمه.....                                        | ۲۹    |

|    |                                                                            |
|----|----------------------------------------------------------------------------|
| ۳۰ | ۱-۲ عوامل محدودکننده استفاده از پپتیدها در فرایندهای درمانی                |
| ۳۱ | ۲-۲ پیشرفت‌های حاصل شده در زمینه استفاده از پپتیدها به عنوان دارو          |
| ۳۱ | ۳-۲ سنتز پپتیدها در فاز جامد                                               |
| ۳۲ | ۱-۳-۲ رزین‌های پلی استایرن در سنتز فاز جامد                                |
| ۳۳ | ۲-۳-۲ رزین‌های پلی استایرن - پلی اتیلن گلیکول                              |
| ۳۳ | ۳-۳-۲ رزین‌های آب دوست بر پایه پلی اتیلن گلیکول                            |
| ۳۳ | ۴-۲ ارتباط دهنده‌ها یا پیوند دهنده‌ها                                      |
| ۳۵ | ۵-۲ گروه‌های محافظ                                                         |
| ۳۵ | ۱-۵-۲ حفاظت از نیتروژن آلفا                                                |
| ۳۶ | ۲-۵-۲ حفاظت از زنجیر جانبی آمینواسید                                       |
| ۳۷ | ۳-۵-۲ محافظت از اسید آمینه سیستمین                                         |
| ۳۸ | ۶-۲ مراحل کلی سنتز چند مرحله‌ای فاز جامد                                   |
| ۳۹ | ۱-۶-۲ اتصال شیمیایی محلی                                                   |
| ۴۰ | ۲-۶-۲ سنتز پپتیدهای حلقوی                                                  |
| ۴۱ | ۷-۲ بازدارنده‌های آنزیمی بر پایه پپتید                                     |
| ۴۴ | خلاصه فصل دوم                                                              |
| ۴۴ | خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل دوم                                             |
| ۴۷ | فصل سوم. معرفی داروهای نوین ضد ویروس بر پایه نوکلئوتید و روش‌های سنتز آنها |
| ۴۷ | هدف کلی                                                                    |
| ۴۷ | هدف‌های یادگیری                                                            |
| ۴۷ | مقدمه                                                                      |
| ۴۹ | ۱-۳ مکانیسم عمومی عفونت ویروسی                                             |
| ۴۹ | ۲-۳ رویکردهای شیمی درمانی عفونت‌های ویروسی                                 |
| ۵۰ | ۱-۲-۳ ایمن‌سازی پیشگیرانه سلول                                             |
| ۵۰ | ۲-۲-۳ مداخله در توانایی ویروس در ورود به سلول                              |
| ۵۰ | ۳-۲-۳ تأثیر بر فرایندهای داخلی سلول بعد از حمله ویروس                      |
| ۵۱ | ۳-۳ مکانیسم عمل داروهای ضد ویروس                                           |
| ۵۲ | ۴-۳ روش سنتز بعضی از داروهای ضد ویروس                                      |
| ۵۲ | ۱-۴-۳ سنتز آمانتادین                                                       |
| ۵۲ | ۲-۴-۳ سنتز آسیکلوویر                                                       |
| ۵۳ | ۳-۴-۳ سنتز داروی ضد ویروس ویدارابین                                        |
| ۵۴ | ۴-۴-۳ سنتز داروی ضد ویروس یدوکسوریدین                                      |
| ۵۵ | ۵-۴-۳ سنتز داروی ضد ویروس تری فلوریدین                                     |
| ۵۵ | ۶-۴-۳ سنتز داروی ضد ویروس زیدوودین                                         |
| ۵۶ | ۷-۴-۳ سنتز داروی ضد ویروس ریباویرین                                        |

|    |                                                                           |
|----|---------------------------------------------------------------------------|
| ۵۶ | ۳-۴-۸ سنتز پیش داروی جدید PSI-353661 جهت مهار ویروس هپاتیت C              |
| ۵۷ | خلاصه فصل سوم                                                             |
| ۵۹ | خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل سوم                                            |
| ۶۱ | فصل چهارم. داروهای نوین ضد انعقاد                                         |
| ۶۱ | هدف کلی                                                                   |
| ۶۱ | هدف‌های یادگیری                                                           |
| ۶۲ | مقدمه                                                                     |
| ۶۲ | ۴-۱-۱ تقسیم‌بندی داروهای ضد انعقاد خون                                    |
| ۶۳ | ۴-۲-۱ داروهای ضد انعقاد یا ضد لخته‌سازی با عملکرد مستقیم انعقادی (تزریقی) |
| ۶۴ | ۴-۳-۱ داروهای ضد انعقاد یا ضد لخته‌سازی با عملکرد درونی انعقادی (خوراکی)  |
| ۶۴ | ۴-۳-۲ دی کومارول                                                          |
| ۶۴ | ۴-۳-۳ اتیل بیس کومواستات                                                  |
| ۶۵ | ۴-۳-۴ وارفارین                                                            |
| ۶۵ | ۴-۳-۵ داروهای سیتروم و فن پروکومون                                        |
| ۶۶ | ۴-۳-۶ فن ایندیون                                                          |
| ۶۷ | ۴-۴-۱ معرفی چند داروی بازدارنده لخته‌سازی                                 |
| ۶۷ | ۴-۴-۲ سنتز داروی دی پیریدامول                                             |
| ۶۸ | ۴-۴-۳ داروی تیکلوپیدین                                                    |
| ۶۸ | خلاصه فصل چهارم                                                           |
| ۶۹ | خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل چهارم                                          |
| ۷۱ | فصل پنجم. داروهای نوین ضد فشارخون                                         |
| ۷۱ | هدف کلی                                                                   |
| ۷۱ | هدف‌های یادگیری                                                           |
| ۷۲ | مقدمه                                                                     |
| ۷۲ | ۵-۱-۱ داروهای مدر (ادرار آور)                                             |
| ۷۲ | ۵-۱-۱-۱ تیازیدها                                                          |
| ۷۳ | ۵-۱-۲ داروهای وابسته به تیازید                                            |
| ۷۴ | ۵-۱-۳ سنتز کلروتیازید                                                     |
| ۷۴ | ۵-۱-۴ سنتز هیدروکلروتیازید                                                |
| ۷۵ | ۵-۱-۵ سنتز بندروفلومتازید                                                 |
| ۷۵ | ۵-۱-۶ سنتز پلی تیازید                                                     |
| ۷۵ | ۵-۱-۷ سنتز داروی متولازون                                                 |
| ۷۶ | ۵-۱-۸ سنتز داروی کلرتالیدون                                               |
| ۷۷ | ۵-۱-۹ سنتز داروی اینداپامید                                               |

|     |                                                                |
|-----|----------------------------------------------------------------|
| ۷۷  | ۲-۵ داروهای مسدود کننده آدرنالین                               |
| ۷۸  | ۱-۲-۵ پروپرانولول                                              |
| ۷۸  | ۲-۲-۵ متوپرولول                                                |
| ۷۹  | ۳-۲-۵ سایر مسدودکننده های آدرنالین (بتا بلاکر)                 |
| ۸۰  | ۳-۵ داروهای کاهنده فعالیت اعصاب مرکزی سمپاتیک                  |
| ۸۰  | ۱-۳-۵ سنتز داروی کلونیدین                                      |
| ۸۱  | ۲-۳-۵ سنتز داروی گوانابنز                                      |
| ۸۱  | ۳-۳-۵ سنتز داروی گوانفاسین                                     |
| ۸۱  | ۴-۳-۵ سنتز متیل دوبا                                           |
| ۸۲  | خلاصه فصل پنجم                                                 |
| ۸۳  | خودآزمایی چهارگزینه ای فصل پنجم                                |
| ۸۵  | فصل ششم. داروهای ضد دیابت                                      |
| ۸۵  | هدف کلی                                                        |
| ۸۵  | هدف های یادگیری                                                |
| ۸۵  | مقدمه                                                          |
| ۸۶  | ۱-۶ سنتز سیتاگلیپسین                                           |
| ۹۲  | ۲-۶ سنتز دیگر داروهای ضد دیابت                                 |
| ۹۴  | خلاصه فصل ششم                                                  |
| ۹۵  | خودآزمایی چهارگزینه ای فصل ششم                                 |
| ۹۶  | خودآزمایی تشریحی فصل ششم                                       |
| ۹۷  | فصل هفتم. معرفی داروهای نوین بر پایه پروتئین های نو ترکیب      |
| ۹۷  | هدف کلی                                                        |
| ۹۷  | هدف های یادگیری                                                |
| ۹۷  | مقدمه                                                          |
| ۹۹  | ۱-۷ عوامل محدود کننده استفاده از پپتیدها و پروتئین ها در درمان |
| ۱۰۶ | ۲-۷ روش های متداول طراحی دارو                                  |
| ۱۱۴ | خلاصه فصل هفتم                                                 |
| ۱۱۶ | خودآزمایی چهارگزینه ای فصل هفتم                                |
| ۱۱۶ | خودآزمایی تشریحی فصل هفتم                                      |
| ۱۱۷ | فصل هشتم. داروهای ضد میکروب                                    |
| ۱۱۷ | هدف کلی                                                        |
| ۱۱۷ | هدف های یادگیری                                                |
| ۱۱۷ | مقدمه                                                          |

|     |                                              |
|-----|----------------------------------------------|
| ۱۱۹ | ۸-۱ داروهای ضد میکروب                        |
| ۱۱۹ | ۸-۱-۱ داروهای سولفونامید                     |
| ۱۲۳ | ۸-۱-۲ دی آمینو پیریمیدین ها                  |
| ۱۲۶ | ۸-۱-۳ کینولین ها                             |
| ۱۳۱ | ۸-۱-۴ نیترو فوران ها                         |
| ۱۳۳ | خلاصه فصل هشتم                               |
| ۱۳۴ | خودآزمایی چهارگزینه ای فصل هشتم              |
| ۱۳۵ | خودآزمایی تشریحی فصل هشتم                    |
| ۱۳۷ | فصل نهم. داروهای آنتی بیوتیک                 |
| ۱۳۷ | هدف کلی                                      |
| ۱۳۷ | هدف های یادگیری                              |
| ۱۳۸ | مقدمه                                        |
| ۱۳۸ | ۹-۱ آنتی بیوتیک های بتا لاکتام               |
| ۱۳۹ | ۹-۱-۱ پنی سیلین ها                           |
| ۱۴۴ | ۹-۱-۲ سفالوسپورین ها                         |
| ۱۴۹ | ۹-۱-۳ پنم ها و کربو پنم ها                   |
| ۱۴۹ | ۹-۱-۴ منو باکتام ها                          |
| ۱۵۰ | ۹-۲ آنتی بیوتیک های ماکرولید                 |
| ۱۵۲ | ۹-۳ تتراسایکلین ها                           |
| ۱۵۳ | ۹-۴ کلرامفنیکول                              |
| ۱۵۶ | خلاصه فصل نهم                                |
| ۱۵۶ | خودآزمایی چهارگزینه ای فصل نهم               |
| ۱۵۷ | خودآزمایی تشریحی فصل نهم                     |
| ۱۵۹ | فصل دهم. شیوه های دارو رسانی                 |
| ۱۵۹ | هدف کلی                                      |
| ۱۵۹ | هدف های یادگیری                              |
| ۱۶۰ | مقدمه                                        |
| ۱۶۲ | ۱۰-۱ سیستم های پلیمری                        |
| ۱۶۳ | ۱۰-۲ دندرایمرها                              |
| ۱۶۵ | ۱۰-۲-۱ رشد واگرا                             |
| ۱۶۵ | ۱۰-۲-۲ سنتز همگرای دندرایمرها                |
| ۱۶۹ | ۱۰-۳ سیکلودکسترین ها                         |
| ۱۷۱ | ۱۰-۴ فعال سازی متابولیکی و دارو رسانی هدفمند |
| ۱۷۳ | ۱۰-۴-۱ پیش داروهای کینونی                    |



|     |                                      |
|-----|--------------------------------------|
| ۱۷۷ | ..... ۱۰-۴-۲ پیش داروهای پیتیدی      |
| ۱۸۲ | ..... خلاصه فصل دهم                  |
| ۱۸۳ | ..... خودآزمایی چهارگزینه‌ای فصل دهم |
| ۱۸۵ | ..... پاسخنامه                       |
| ۱۸۷ | ..... منابع                          |

## پیشگفتار

سپاس بیکران خداوند رحمان را که به ما توفیق داد تا کتاب حاضر را در اختیار دانشجویان، محققین و علاقه‌مندان قرار دهیم. این کتاب برای جبران بخشی از کمبودهایی تألیف شده است که احساس می‌شد در رابطه با منابع فارسی که به شکل اختصاصی به موضوع سنتز ترکیبات جدید دارویی پردازند، وجود دارد. کتاب حاضر بر مبنای آخرین ویرایش سرفصل‌های اعلام شده توسط وزارت عتف به‌عنوان برنامه درسی دوره کارشناسی ارشد شیمی آلی و شیمی دارویی تحت عنوان درس ۳ واحدی «سنتز مواد دارویی با ارزش بالا»، تألیف شده است. بیشترین ارجاعات کتاب به منابع معرفی شده توسط وزارت عتف بوده است البته با توجه به انتشار سریع و گسترده مقالات درزمینه سنتز مواد مؤثره دارویی، از مقالات منتشر شده جدید درزمینه سنتز داروهای مورد اشاره در کتاب نیز استفاده شده است. این کتاب مطابق سرفصل‌های ارائه شده وزارت عتف در ۱۰ فصل تألیف شده است. فصل اول «روش سنتز داروهای نوین ضد سرطان» به بررسی روش‌های سنتز داروهای مهم این حوزه از صنایع دارویی می‌پردازد. فصل دوم «ارائه روش سنتز داروهای نوین بر پایه پپتید» است که ضمن معرفی عمده‌ترین داروهای بر پایه پپتید به ارائه برخی از روش‌های سنتزی این داروها می‌پردازد. فصل سوم «معرفی داروهای نوین ضد ویروس بر پایه نوکلئوتید و روش سنتز آن‌ها» است که امروزه بخش مهمی از تحقیقات داروهای ضد ویروسی را تشکیل می‌دهند. «داروهای نوین ضد انعقاد»، «داروهای نوین ضد فشار خون»، «داروهای

ضد دیابت»، «داروهای نوین بر پایه پروتئین‌های نو ترکیب»، «داروهای ضد میکروب»، «آنتی‌بیوتیک‌های جدید»، «شیوه‌های دارورسانی» عناوین سایر فصل‌های این کتاب هستند. سعی شده است تا کتاب به صورت خودآموز باشد مطالب به شکلی روان و سلیس بیان شوند و مکانیسم عمل و اثر برخی از داروها به صورت مشروح بیان شده است. در عناوین دارویی با توجه به نام‌گذاری ژنریک و تجاری داروها سعی شده است تا عناوین مترادف رایج در بازار دارویی هم حتی المقدور ذکر گردد. نحوه ارائه مطالب کتاب به صورتی است که می‌تواند مخاطب دانشجوی تحصیلات تکمیلی رشته‌های مختلف شیمی آلی، شیمی دارویی و محققین داروسازی را بهره‌مند سازد. ما نیز امیدواریم تمامی صاحب‌نظران این حوزه با ارائه نظرات کارشناسی خویش ما را در جهت رفع کاستی‌های این کتاب یاری کنند. از معاونت پژوهشی و اداره تدوین کتب و انتشارات دانشگاه پیام نور جهت یاری در نشر این کتاب سپاسگزاریم.

مؤلفان

فهرست کلمات و اصطلاحات مختصر شده در این کتاب

|                                        |                                               |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Ac                                     | = Acetyl                                      |
| AcO                                    | = Acetate                                     |
| Ac <sub>2</sub> O                      | = Acetic anhydride                            |
| AIBN                                   | = a,a'-Azobisisobutyronitrile                 |
| All                                    | = Allyl                                       |
| Alloc                                  | = Allyloxycarbonyl                            |
| Ar                                     | = Aryl                                        |
| 9-BBN                                  | = 9-Borabicyclononane                         |
| BHT                                    | = <i>tert</i> -Butylhydroxytoluene            |
| BINAP                                  | = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl |
| BMS                                    | = Borane-methylsulphide complex               |
| Bn                                     | = Benzyl                                      |
| Boc                                    | = <i>tert</i> -Butoxycarbonyl                 |
| BOM                                    | = Benzyloxymethyl                             |
| BOP                                    | = Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphine          |
| BSA                                    | = <i>N,O</i> -Bis(trimethylsilyl)acetamide    |
| BTAF                                   | = Benzyltrimethylammonium fluoride            |
| BTMSA                                  | = Bis(trimethylsilyl)acetylene                |
| Bu or <i>n</i> -Bu                     | = <i>n</i> -Butyl                             |
| <i>s</i> -Bu or <sup><i>s</i></sup> Bu | = <i>sec</i> -Butyl                           |
| <i>t</i> -Bu or <sup><i>t</i></sup> Bu | = <i>tert</i> -Butyl                          |

|            |                                                               |
|------------|---------------------------------------------------------------|
| Bz         | = Benzoyl                                                     |
| Bzl        | = Benzyl                                                      |
| CAN        | = Ceric ammonium nitrate                                      |
| CBS        | = Corey-Bashki-Shibat                                         |
| Cbz        | = Benzyloxycarbonyl                                           |
| Cod        | = Cyclooctadiene                                              |
| Cp         | = Cyclopentadienyl                                            |
| 12-crown-4 | = 1,4,7,10-Tetraoxacyclodecane                                |
| 15-crown-5 | = 1,4,7,10,13-Pentaoxacyclopentadecane                        |
| 18-crown-6 | = 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecane                       |
| CSA        | = Camphorsulphonic acid                                       |
| DABCO      | = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane, Triethylendiamine            |
| DAST       | = Diethylaminosulphur trifluoride                             |
| dba        | = Dibenzylideneacetone                                        |
| DBAD       | = Di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate                     |
| DBN        | = 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene                            |
| DBU        | = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene                          |
| DCC        | = 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide                                |
| DCM        | = Dichloromethane                                             |
| DDQ        | = 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone                   |
| DEAD       | = Diethyl azodicarboxylate                                    |
| DHP        | = Dihydropiran                                                |
| DHQD       | = Dihydroquinidine                                            |
| DIBAL      | = Diisobutylaluminium hydride                                 |
| DIBAL-H    | = Diisobutylaluminium hydride                                 |
| DIC        | = Diisopropylcarbodiimide                                     |
| DIPEA      | = Diisopropylethylamine                                       |
| DMA        | = <i>N,N</i> -Dimethylacetamide                               |
| DMAC       | = <i>N,N</i> -Dimethylacetamide                               |
| DMAP       | = 4-Dimethylaminopyridine                                     |
| DMDO       | = 2,2-dimethyldioxirane                                       |
| DME        | = 1,2-Dimethoxyethane                                         |
| DMF        | = <i>N,N</i> -Dimethylformamide                               |
| DMP        | = Dess-Martin periodinane                                     |
| DMPM       | = 3,4-Dimethoxybenzyl                                         |
| DMPU       | = 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinone |

|                   |                                                               |
|-------------------|---------------------------------------------------------------|
| DMS               | = Dimethylsulphide                                            |
| DMSO              | = Dimethylsulphoxide                                          |
| DPA               | = Diisopropylamine                                            |
| DPPA              | = Diphenylphosphoryl azide                                    |
| Ddpb              | = 1,4-bis(diphenylphosphino)butane                            |
| Dppe              | = 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane                            |
| Dppm              | = Bis(diphenylphosphino)methane                               |
| dppp              | = 1,3-bis(diphenylphosphino)propane                           |
| EDC               | = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide               |
| EDCI              | = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride |
| EDTA              | = Ethylenediaminetetraacetic acid                             |
| EE                | = Ethoxyethyl                                                 |
| EOM               | = Ethoxymethyl                                                |
| Et <sub>2</sub> O | = Diethyl ether                                               |
| Fmoc              | = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl                                  |
| HMDS              | = Hexamethyldisilazane                                        |
| HMPA              | = Hexamethylphosphoramide                                     |
| HMPT              | = Hexamethylphosphorous triamide                              |
| HOAt              | = 7-Aza-1-hydroxybenzotriazole                                |
| HOBt              | = 1-Hydroxybenzotriazole                                      |
| IPA               | = Isopropyl alcohol                                           |
| Im                | = Imidazole                                                   |
| Ipc               | = Isopinocampheyl                                             |
| KDA               | = Potassium diisopropylamide                                  |
| KHMDS             | = Potassium bis(trimethylsilyl)amide                          |
| LAH               | = Lithium aluminium hydride                                   |
| LDA               | = Lithium diisopropylamide                                    |
| LDEA              | = Lithium diethylamide                                        |
| LHMDS             | = Lithium bis(trimethylsilyl)amide                            |
| MCPBA             | = <i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid                       |
| Me                | = Methyl                                                      |
| MEM               | = 2-Methoxyethoxymethyl                                       |
| MOM               | = Methoxymethyl                                               |
| MOoPHM            | = Oxodiperoxymolybdenum(pyridine) hexamethylphosphoramide     |
| MPM               | = <i>p</i> -Methoxybenzyl                                     |

|                             |                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------|
| MS                          | = Molecular sieves                             |
| Ms                          | = Methanesulphonyl                             |
| MTBE                        | = Methyl <i>tert</i> -butyl ether              |
| MTM                         | = Methylthiomethyl                             |
| NaHMDS                      | = Sodium bis(trimethylsilyl)amide              |
| NBS                         | = <i>N</i> -Bromosuccinimide                   |
| NCS                         | = <i>N</i> -Chlorosuccinimide                  |
| NIS                         | = <i>N</i> -Iodosuccinimide                    |
| NMM                         | = <i>N</i> -Methylmorpholine                   |
| NMO                         | = <i>N</i> -Methylmorpholine- <i>N</i> -oxide  |
| NMP                         | = <i>N</i> -Methylpyrrolidone                  |
| Ns                          | = <i>p</i> -Nitrophenylsulphonyl               |
| PDC                         | = Pyridinium dichlorochromate                  |
| PCC                         | = Pyridinium chlorochromate                    |
| Ph                          | = Phenyl                                       |
| Piv                         | = Pivaloyl, 2,2-dimethylacetyl                 |
| PMB                         | = <i>p</i> -Methoxybenzyl                      |
| PMP                         | = <i>p</i> -Methoxyphenyl                      |
| PPA                         | = Polyphosphoric acid                          |
| PPTS                        | = Pyridinium <i>p</i> -toluenesulphonate       |
| <i>n</i> -Pr                | = <i>n</i> -Propyl                             |
| Pr                          | = Propyl                                       |
| <i>i</i> -Pr or <i>i</i> Pr | = <i>iso</i> -propilo                          |
| PTC                         | = Phase transfer catalyst                      |
| PTSA                        | = <i>p</i> -Toluenesulphonic acid              |
| Pv                          | = Pivaloyl, 2,2-dimethylacetyl                 |
| Py                          | = Pyridine                                     |
| Red-Al <sup>®</sup>         | = Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride |
| SEM                         | = 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl               |
| TBAF                        | = Tetrabutylammonium fluoride                  |
| TBDMS                       | = <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl              |
| TBDPS                       | = <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl              |
| TBHP                        | = <i>tert</i> -Butylhydroperoxyde              |
| TBS                         | = <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl              |
| TCDI                        | = Thiocarbonyl diimidazole                     |
| TDAP                        | = Tris(dimethylamino)phosphine                 |

|                      |                                                |
|----------------------|------------------------------------------------|
| TEA                  | = Triethylamine                                |
| TEBA                 | = Triethylbenzylammonium chloride              |
| TEBAC                | = Triethylbenzylammonium chloride              |
| TES                  | = Triethylsilyl                                |
| TESH                 | = Triethylsilane                               |
| Tf                   | = Trifluoromethanesulfonyl                     |
| TfO                  | = Trifluoromethanesulfonate                    |
| Tf <sub>2</sub> O    | = Trifluoromethanesulfonyl anhydride           |
| TfOH                 | = Trifluoromethanesulfonic acid                |
| TFA                  | = Trifluoroacetic acid                         |
| TFAA                 | = Trifluoroacetic anhydride                    |
| Thexyl               | = 2,3-dimethyl-2-butyl                         |
| THF                  | = Tetrahydrofuran                              |
| THP                  | = Tetrahydropyran                              |
| TIPS                 | = Triisopropylsilyl                            |
| TMEDA                | = <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamine |
| TMG                  | = Tetramethylguanidine                         |
| TMS                  | = Trimethylsilyl                               |
| TMS                  | = Tetramethylsilane                            |
| Tol                  | = <i>p</i> -Tolyl                              |
| <i>o</i> -Tol        | = <i>o</i> -Tolyl                              |
| TPAP                 | = Tetra- <i>n</i> -propylammonium perruthenate |
| TPS                  | = Tripropylsilyl                               |
| Tr                   | = Trityl, triphenylmethyl                      |
| Troc                 | = 2,2,2-Trichloroethoxycarbonyl                |
| Trt                  | = Trityl, triphenylmethyl                      |
| Ts                   | = <i>p</i> -Toluenesulphonyl                   |
| <i>p</i> -TsOH       | = <i>p</i> -Toluenesulphonic acid              |
| Vitride <sup>®</sup> | = Sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride |
| Z                    | = Benzyloxycarbonyl                            |





# فصل اول

## داروهای نوین ضد سرطان

### هدف کلی

هدف کلی در این فصل آشنایی دانشجویان با داروهای ضد سرطان و روش‌های سنتز و مکانیسم عمل بازدارندگی این داروها است.

### هدف‌های یادگیری

دانشجویان عزیز پس از مطالعه و یادگیری این فصل قادر خواهند بود مطالب ذیل را توضیح دهند:

۱. داروهای نوین ضد سرطان را تعریف کنند.
۲. تقسیم‌بندی داروهای ضد سرطان را بیان کنند.
۳. مهارکننده‌های تیروزین کیناز را با مکانیسم عمل توضیح دهند.
۴. روش سنتز چند داروی بازدارنده تیروزین کیناز را شرح دهند.
۵. عوامل آلیله کننده DNA را نام ببرند و روش سنتز هر کدام را شرح دهند.
۶. چند نمونه از آنتی‌بیوتیک ضد تومور را نام برده و روش سنتز آن‌ها را شرح دهند.
۷. نقش آکالوئیدهای گیاهی در داروهای ضد سرطان را بیان کنند و مثال‌هایی از آن را ذکر کنند.
۸. انواع داروهای آنتی متابولیت را نام برده و با ذکر مثال توضیح دهند و مکانیسم عمل آن‌ها را شرح دهند.
۹. عوامل هورمونی در درمان سرطان را نام ببرند.
۱۰. انواع داروهای مهارکننده پروتئازومی را ذکر کرده و روش سنتز آن‌ها را شرح دهند.

## مقدمه

از نظر علمی وجود یک توده غیرطبیعی بافتی که رشد آن از بافت‌های طبیعی اطراف بیشتر است و با آن ناهماهنگ می‌باشد نتوپلاسم (ریشه جدید) است. نتوپلاسم‌ها به علت رشد سریع نیاز به تغذیه فراوان دارند و به همین دلیل با بافت‌های طبیعی بر سر نیازهای متابولیک خود رقابت می‌کنند. ابتدای شیمی‌درمانی مربوطه به دهه ۱۹۴۰ می‌باشد. اولین داروهای ضد سرطان موستاردهای<sup>۱</sup> نیتروژن‌دار بودند و سپس داروهای آنتی متابولیت<sup>۲</sup> به بازار عرضه شدند. همچنین تحقیقات گسترده بر روی ترکیبات طبیعی دارای سمیت<sup>۳</sup> منجر به کشف داروهایی از گروه آکالوئیدها شد.

## ۱-۱ تقسیم‌بندی داروهای ضد سرطان

داروهای ضد سرطان به‌طور کلی به دسته‌های زیر تقسیم می‌شوند:

۱. مهارکننده‌های تیروزین کیناز<sup>۴</sup>

۲. عوامل آکیل‌کننده<sup>۵</sup>

۳. آنتی‌بیوتیک‌های ضد تومور<sup>۶</sup>

۴. آکالوئیدهای گیاهی<sup>۷</sup>

۵. آنتی متابولیت‌ها

۶. عوامل هورمونی<sup>۸</sup>

۷. مهارکننده‌های پروتئازوم

۸. مهارکننده‌های هیستون داستیلاز

۹. رتینوئیدها

۱۰. ایمونومودلاتورها

۱۱. مهارکننده‌های mTOR

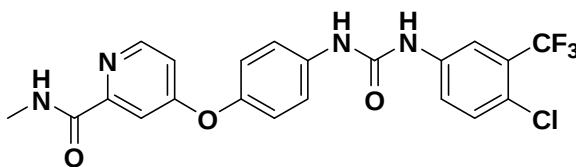
- 
1. Mustard
  2. Antimetabolites
  3. Natural Cytotoxic
  4. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)
  5. Alkylating Agents
  6. Antitumor Antibiotics
  7. Plant Alkaloids
  8. Hormonal Agents

### ۱-۱-۱ مهارکننده‌های تیروزین کیناز

پروتئین تیروزین کیناز به‌عنوان عامل هدایت‌کننده سیگنال‌های درون سلولی به‌کار می‌رود و یکی از عواملی هستند که وقایع داخلی سلولی مانند تمایز، رشد، متابولیسم، میان‌کنش‌های سلول-سلول و مرگ سلولی<sup>۱</sup> را تنظیم می‌کنند و اصلی‌ترین نقش را در فرایند تقسیم سلولی بازی می‌کنند؛ بنابراین یکی از راهبردهای داروهای سرطان اثر بازدارندگی بر روی این آنزیم مهم است. یکی از مهم‌ترین واکنش‌هایی که آنزیم تیروزین کیناز تنظیم می‌کند فسفوریل‌دار شدن سلولی و درنهایت تشکیل تومور است. از سال ۱۹۶۶ تلاش‌های فراوانی صورت گرفته تا بیش از صد نوع بازدارنده کیناز طراحی و سنتز گردند. در ادامه به معرفی و سنتز چند نمونه مهم و جدید از این داروها اشاره می‌شود:

**داروی سورافنیب<sup>۲</sup> با نام تجاری نکساوار<sup>۳</sup>:** سورافنیب در ابتدا به‌عنوان بازدارنده کیناز از نوع سرین-ترئونین<sup>۴</sup> مطرح بود اما به‌تازگی عملکرد مؤثر چندگانه آن در بازدارندگی آنزیم‌های مهمی مانند انواع فاکتورهای رشد مشخص شد. روش سنتز اول این ترکیب از دی‌کلردار کردن پیکولینیک اسید<sup>۵</sup> و عامل‌دار کردن محصول آن آغاز می‌گردد. روش سنتز سورافنیب در شکل ۱-۲ شرح داده شده است:

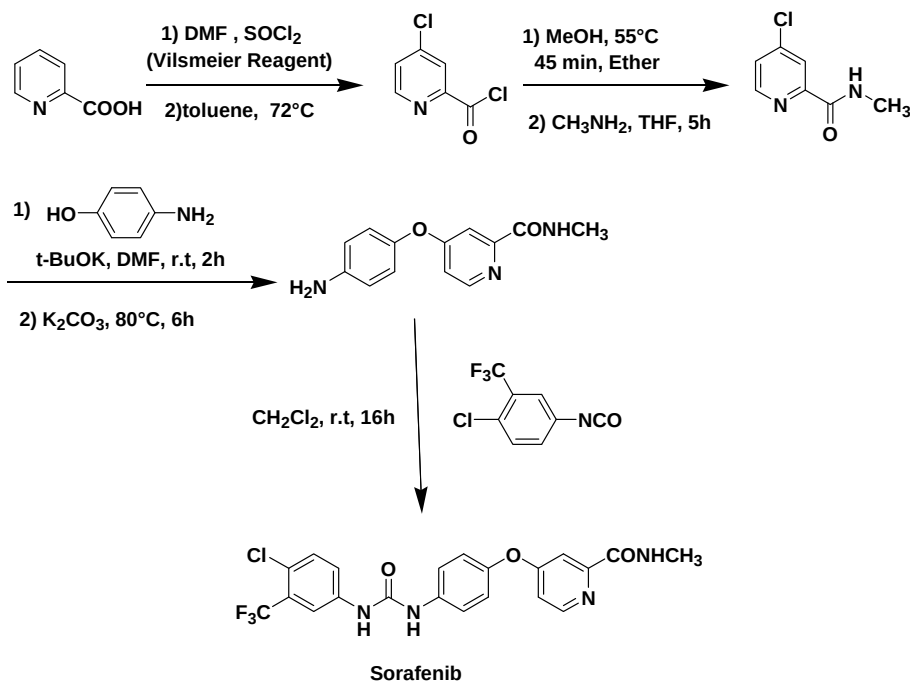
روش ارتقا یافته‌ای برای سنتز سورافنیب توسط روزتو<sup>۶</sup> و همکاران ارائه شده که در آن از N,N-کربونیل دی‌ایمیدازول<sup>۷</sup> استفاده شده است. خلوص بالا و راندمان بسیار عالی از ویژگی‌های این روش است.



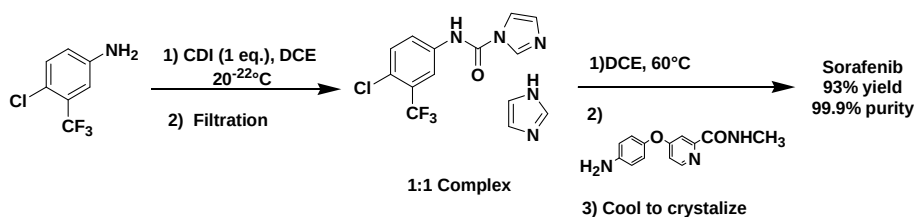
**Sorafenib**

شکل ۱-۱. ساختار داروی سورافنیب

1. Apoptosis
2. Sorafenib
3. Nexavar
4. Serine/Threonine Raf Kinase Inhibitor
5. Picolinic Acid
6. Rossetto
7. N,N-carbonyldiimidazole (CDI)



شکل ۱-۲. سنتز داروی سورافنیب



شکل ۱-۳. سنتز اصلاح شده سورافنیب

داروی سانی تینیب<sup>۱</sup> با نام تجاری سوتنت<sup>۲</sup>: این دارو به شکل مصرفی خوراکی ارائه شده و دارای قابلیت بازدارندگی خوبی در برابر کینازها فاکتورهای رشد متنوعی مانند VEGFR1 و VEGFR2 و PDGFRها است. این دارو به عنوان بازدارنده چندگانه برای درمان تومورها در سال ۲۰۰۶ مجوز FDA را دریافت کرد.