

بررسی رابطه ساختار - فعالیت، دانسیته الکترونی و صورتبندی مشتقات فنتانیل

تیمور نظام‌الاسلام^۱، بنفشه جواهری^۲، منیره شکیبیا نهاد^۳، حسین فخرائیان^۴
۱- مربی، ۲- کارشناس ارشد، ۳- دانشیار، گروه شیمی، دانشکده و پژوهشکده علوم پایه، دانشگاه جامع امام حسین(ع)
E-mail: Fakhraian@yahoo.com
(دریافت: ۸۸/۴/۲۳، پذیرش: ۸۸/۹/۱۱)

چکیده

فنتانیل و مشتقات آن از مؤثرترین و کاربردی‌ترین ضددردهای مخدر و نوع خاصی از آگونیست‌های گیرنده μ هستند. این ترکیبات به‌عنوان سلاح‌های شیمیایی غیرکشنده شناخته می‌شوند. تعداد زیادی از مشتقات فنتانیل با هدف بررسی رابطه ساختار-فعالیت آنها و یافتن کاربردی‌ترین دارو با مناسب‌ترین خواص مانند تأثیر زیاد بدون اثرات جانبی (همچون ایست تنفسی و اعتیاد) سنتز شده‌اند. شناخته‌شده‌ترین مشتقات فنتانیل عبارتند از: ۳-متیل فنتانیل، اهم فنتانیل، لوفنتانیل، کارفنتانیل، آلفنتانیل و سوفنتانیل. دُر مؤثر مشتقات مختلف فنتانیل در منابع متعدد گزارش شده‌اند ولی این داده‌ها تاکنون به‌طور سیستماتیک مورد تجزیه و تحلیل قرار نگرفته‌اند. در این مقاله تأثیر ۵ گروه عمده مؤثر در فعالیت ضددردی مشتقات فنتانیل (۷۰ ترکیب) مورد بررسی قرار گرفته‌اند. بهترین گروه‌ها شناسایی و مؤثرترین مشتق فنتانیل پیشنهاد شده‌است. سعی گردیده که وزن نسبی گروه‌های مختلف در تأثیر مشتقات فنتانیل تعیین شود. ضمناً مقایسه داده‌های مختلف نشان داد که تأثیر گروه‌های مختلف غیر وابسته به هم نیستند. از طرف دیگر، مقایسه دانسیته الکترونی و صورتبندی مشتقات فنتانیل به روش Abinitio با دُر مؤثر آنها صورت گرفت.

کلیدواژه‌ها: رابطه ساختار فعالیت (SAR)؛ فنتانیل؛ ضددردها؛ بی حس‌کننده‌ها

Structure-Activity Relationship, Atomic Electron Density and Conformational Investigation of Fentanyl Analogues

T. Nezamoleslam, B. Javahery, M. Shakiba Nahad, H. Fakhraian*
Department of Chemistry, Imam Hossein University, Tehran, Iran
E-mail: Fakhraian@yahoo.com

Abstract

Fentanyl and its analogues are highly potent and clinically widely used as narcotic analgesics and represent a particular class of μ agonist. These compounds are known as non-lethal chemical warfare agents. A very large number of fentanyl analogues (FA) have been synthesized, with the aim of establishing structure-activity relationship (SAR) and finding clinically more useful drugs with better pharmaceutical profile such as high potency and less side effects (e. g. respiratory depression and lower addiction potential). The most well-known FA are 3-methyl fentanyl, ohmefentanyl, lofentanil, carfentanil, alfentanil and sufentanil. ED_{50} of different FA are reported but these data are not considered all together to deduce structure-activity relationship. In this contribution, the effect of 5 groups contributing to the analgesic activity of FA (70 compounds) are reinvestigated. The best groups are determined and more effective fentanyl analogue is suggested. We have tried to determine the relative weight of effective groups on ED_{50} of FA, but comparison of different data indicates that actions of different groups on ED_{50} are not independent. In another part, atomic electron density and conformational studies of FA by abinitio methods are correlated with their respective ED_{50} .

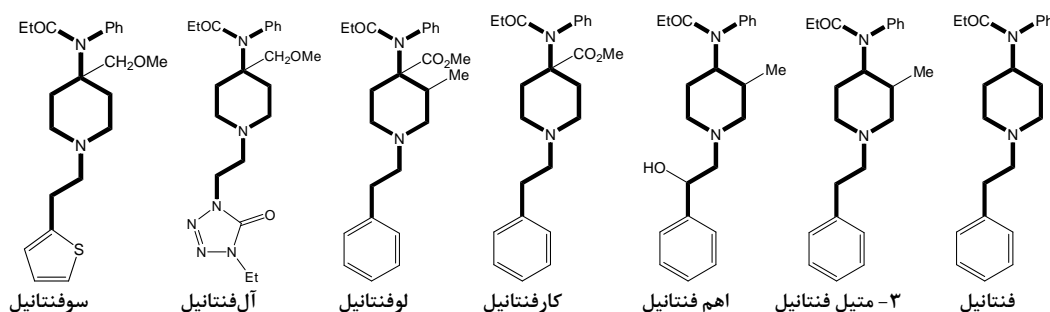
Keywords: Fentanyl; Anesthetics; Analgesic; Structure-Activity Relationship

۱. مقدمه

کاربردهای نظامی و انتظامی متعددی در مورد فنتانیل و مشتقات آن گزارش شده است [۱-۳]. اغلب مطالعات و بررسی‌ها روی فنتانیل و مشتقات آن، توسط محققان کشور سرستان انجام گرفته و تاکنون مقاله‌ها زیادی را در این زمینه به چاپ رسانده‌اند [۴-۱۰].

فنتانیل از جمله ضد دردهای مخدری است که بر سیستم اعصاب مرکزی اثر می‌گذارد. و باعث آرام‌بخشی، سرخوشی، و مهار سرفه می‌شوند. اما مهم‌ترین خاصیت فارماکولوژیکی آنها تسکین دردهای شدید بدون تغییر در هوشیاری فرد است. این ترکیبات با گیرنده‌های μ ، κ ، δ در مغز برهمکنش دارند. بعضی ضددردها به‌طور اختصاصی به گیرنده‌های μ و بعضی دیگر به گیرنده‌های κ و δ تمایل دارند؛ و همین امر باعث

اندکی تفاوت در عملکرد فارمولوژیکی آنها می‌شود [۱۱].
۴- آنیلیدو پی‌پریدین‌ها مهم‌ترین دسته از ضد دردهای مخدرند که به ضد دردهای فنتانیلی مشهورند. فنتانیل که سر دسته این خانواده است، عملکرد سریع و کوتاه مدت داشته و اثر آن در انسان ۱۰۰-۵۰ بار قوی‌تر از مورفین است. در طی ۳۰ سال گذشته تعداد زیادی از مشتقات فنتانیل، سنتز شده‌اند که مهم‌ترین آنها در شکل (۱) نشان داده شده‌اند. همان‌طور که در جدول (۱) مشاهده می‌شود، اهم فنتانیل قوی‌ترین ضد درد در میان مشتقات فنتانیل است. [۱۱] اهم فنتانیل ۱۱۰ مرتبه، ۳- متیل فنتانیل ۱۶ مرتبه و بقیه مشتقات ۳۰-۱۰ مرتبه از فنتانیل قوی‌تر هستند. مشتقات حلقه باز فنتانیل به‌طور قابل ملاحظه‌ای از فنتانیل ضعیف‌تر عمل می‌کنند. [۵]



شکل ۱. ساختمان شیمیایی مهم‌ترین مشتقات فنتانیل

جدول ۱. خواص فارماکولوژیک ضد دردهای فنتانیلی

شاخص ایمنی نسبی	حلالیت در چربی	دُز مؤثر ED ₅₀ (mg/kg, mice)	دُز کشنده LD ₅₀ (mg/kg, mice)	قدرت (نسبت به مورفین)	ترکیب	ردیف
—	۱/۴	۷/۳	—	۱	مورفین ^۱	۱
۲۷۷	۸۰۰	۰/۰۱۸	۳/۱	۴۰۰	فنتانیل ^۲	۲
۱۰۸۰	۱۵۰	۰/۰۴۴	۴۷/۵	۱۶۰	آل فنتانیل ^۳	۳
۱۰۰۰۰	—	۰/۰۰۳	۳/۴	۲۵۰۰	کارفنتانیل ^۴	۴
۱۱۲	—	۰/۰۰۶	۰/۰۶۶	۱۲۲۰	لو فنتانیل ^۵	۵
۲۵۲۱۱	۱۸۰۰	۰/۰۰۷	۱۷/۹	۱۰۵۰	سوفنتانیل ^۶	۶
—	—	۰/۰۰۰۲	—	۴۴۰۰۰	اهم فنتانیل ^۷	۷
—	—	۰/۰۰۱۱	—	۶۴۰۰	۳-متیل فنتانیل ^۸	۸

1- Morphine
5- Lofentanyl

2- Fentanyl
6- Sufentanyl

3- Alfentanyl
7- Ohmefentanyl

4- Carfentanyl
8- 3-Methyl Fentanyl

۳. فعالیت مشتقات فنتانیل و اثر استخلاف‌های

مختلف

در مشتقات فنتانیل چندین عامل مشترک وجود دارد که عبارتند از:

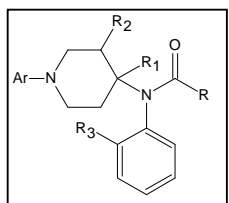
- ۱- حلقه پی پریدین
- ۲- رابط اتیلنی بین نیتروژن پی پریدینی و گروه آروماتیک
- ۳- حلقه فنیل آنیلیدی
- ۴- گروه پروپان آمید

در بعضی مشتقات در موقعیت ۴ حلقه پی- پریدینی، استخلاف‌های آلیفاتیک نظیر CO_2Me و CH_2OMe و در بعضی موارد در موقعیت ۳ یک گروه متیل قرار گرفته است.

مقایسه اهم فنتانیل با ۳-متیل فنتانیل نشان می‌دهد که تنها اختلاف آنها حضور یک گروه OH در موقعیت ۱ی نیتروژن پی پریدینی در اهم فنتانیل است و همین اختلاف، قدرت این ترکیب را تا حدود ۷ برابر افزایش داده است.

به دنبال عوارضی که فنتانیل و مشتقات آن در پی داشت، دانشمندان جهت دستیابی به ضد دردی که عوارض کمتر و مزایای دارویی بیشتری داشته باشد، دست به طراحی مولکول‌ها زدند. روش‌های متعددی جهت این طراحی وجود دارد که یکی از مهم‌ترین این روش‌ها، بررسی رابطه ساختار- فعالیت^۲ مشتقات فنتانیل می‌باشد [۶]. در روش SAR، تغییرات هدفمند را روی یک ترکیب که خواص بیولوژیکی جالبی نشان می‌دهد، اعمال می‌کنیم تا به یک ترکیب با خواص مطلوب‌تر دست یابیم.

اصلاح ساختار فنتانیل برای دستیابی به چنین هدفی بیشتر بر روی کربن‌های شماره ۳ و ۴ (C3 و C4)، استخلاف‌های حلقه فنیل آنیلید و همچنین استخلاف متصل به نیتروژن پی پریدینی صورت گرفته است. بر این اساس در ساختار پایه شکل (۳)، پنج گروه R3, R2, R1, R, Ar که تاثیر گذار بر دز مؤثر این ترکیبات هستند، شناسایی شدند.



شکل ۳. ساختار پایه ضد دردهای فنتانیلی

با در دست داشتن مقادیر دز مؤثر (ED_{50} : دزی که ۵۰٪ موجودات از آن تاثیر می‌پذیرند) و دز کشنده (LD_{50} : دزی که موجب مرگ ۵۰٪ موجودات می‌شود) می‌توان شاخص ایمنی^۱ (نسبت دز کشنده به دز مؤثر) را برای این ترکیبات محاسبه نمود. واضح است که هر چه مقدار شاخص ایمنی بالاتر باشد، میزان اثر سمی ایجاد شده توسط این ترکیب نیز کمتر خواهد بود. از میان این مشتقات، سوفنتانیل و کارفنتانیل دارای شاخص ایمنی بالاتری نسبت به بقیه هستند.

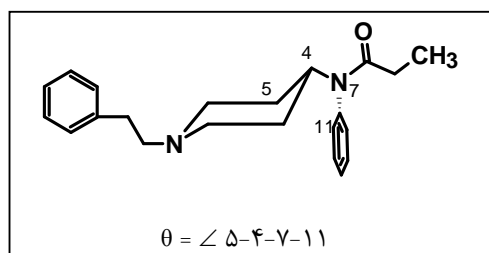
۲. تأثیر ساختار فضایی فنتانیل بر برهمکنش با

گیرنده‌ها

برای برهمکنش مؤثر این ضد دردها با گیرنده‌ها، مشخصه‌های ساختاری خاصی پیشنهاد شده است (شکل (۲)). این مشخصه‌ها عبارتند از:

- ۱- صورتبندی صندلی حلقه پی پریدین
- ۲- استخلاف‌های N- فن اتیل و ۴-N- فنیل پروپان آمید در موقعیت ترانس و هر دو در حالت استوایی
- ۳- پیکربندی ترانس گروه آمید
- ۴- زاویه $\theta = 0-30^\circ$ و عمود بودن حلقه فنیل بر صفحه گروه پروپان آمید [۵ و ۶]

فنتانیل و مشتقاتش دارای عوارضی چون اعتیاد، تهوع و استفراغ، یبوست و مهم‌تر از همه ایست تنفسی در دزهای بالا هستند. اثر فارماکولوژیکی این ضد دردها به دز مصرفی آنها بستگی دارد. استفاده از دز درمانی این ضد دردها، آنها را به کارآمدترین ضد درد شناخته شده تبدیل خواهد کرد و اگر دز مصرفی افزایش یابد، مرکز تنفس را آنچنان تحت تأثیر قرار گرفته که توقف تنفس و در نهایت مرگ شخص را به دنبال خواهد داشت.



شکل ۲. صورتبندی بهینه فنتانیل

بر خاصیت ضد دردی مورد بررسی قرار گرفته است.

۵-۱. تغییرات گروه Ar

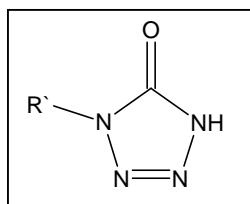
محققان با بررسی ساختارهای مختلف مشتقات فنتانیل به این نتیجه دست یافته‌اند که گروه‌های فنیل‌اتیل^۱ و تینیل‌اتیل^۲ فعالیت ضد دردی را نسبت به تترازولیل‌اتیل^۳ افزایش می‌دهند [۱۴]. همچنین در مورد استخلاف تترازولیل‌اتیل شکل (۵)، هر چه گروه آلکیل R' کوچک‌تر باشد، فعالیت ضد دردی افزایش خواهد یافت.

طول زنجیر کربنی بین نیتروژن پی‌پریدینی و گروه آروماتیک از آن جهت اهمیت دارد که صرفاً زنجیر دو کربنه بهترین نتیجه را ایجاد کرده و افزایش یا کاهش طول این زنجیر، کاهش ضد دردی را به دنبال خواهد داشت [۱۷].

یک عامل دیگر در ارتباط با گروه Ar، شاخه‌ای شدن این رابط اتیلنی است. نتیجه وارد کردن یک گروه متیل در موقعیت α و یا یک گروه هیدروکسی در موقعیت β نسبت به نیتروژن پی‌پریدینی، افزایش فعالیت ضد دردی است.

بررسی رابطه ساختار-فعالیت ضد دردهای فنتانیلی روی تمامی ترکیبات اقتباس شده از جدول اصلی (به‌عنوان مثال ترکیبات ۱، ۵، ۷، ۱۱، ۱۴، ۱۷، ۲۱، ۲۲، ۲۶، ۲۹، ۳۴، ...) نشان می‌دهد که در ۹۰٪ موارد افزایش خاصیت ضد دردی در استخلاف Ar به صورت زیر است:

تترازولیل‌اتیل > فنیل‌اتیل > تینیل‌اتیل Ar:



شکل ۵. استخلاف تترازولیل همراه با گروه R' متصل به آن

در ده درصد موارد تینیل‌اتیل با فنیل‌اتیل ضد دردی یکسانی را نشان داده‌اند، اما هیچ موردی که فنیل‌اتیل از تینیل‌اتیل قوی‌تر عمل کرده باشد مشاهده نمی‌شود. پس برای

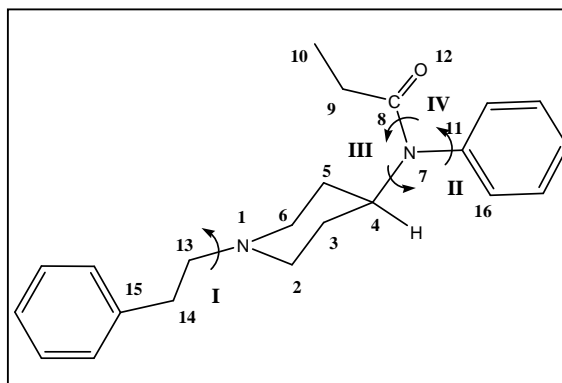
- 1- Phenylethyl
- 2- Thienylethyl
- 3- Tetrazolyylethyl

در این مقاله سعی شده با جمع‌آوری و دسته‌بندی دزهای مؤثر گزارش شده در مورد مشتقات فنتانیل، رابطه ساختار-فعالیت در مورد آنها پیشنهاد و در نهایت ساختاری با خاصیت ضد دردی قوی‌تری نسبت به بقیه مشتقات فنتانیل که تاکنون شناسایی شده‌اند، ارائه گردد.

۴. روش‌ها

در تحلیل روابط ساختار-فعالیت، تغییرات خواص بیولوژیکی با تغییرات ساختار شیمیایی و تغییرات گروه‌های عاملی مورد بررسی قرار می‌گیرد و در نهایت ساختار با فعالیت بیشتر پیشنهاد می‌شود. در مورد فنتانیل، استخلاف‌های بر روی حلقه فنیل انیلین و بر روی اتم ازت مورد توجه قرار گرفته‌اند. بر این اساس پنج گروه عاملی R, R₁, R₂, R₃ و Ar ساختار پایه، به‌عنوان گروه‌های تأثیرگذار در فعالیت فنتانیل تعیین شدند. در این تحقیق نتایج گزارشات قبلی در مورد فعالیت مشتقات متفاوت فنتانیل (دز مؤثر) جمع‌آوری و دسته‌بندی شدند و با ساختار آنها مورد مقایسه قرار گرفتند.

محاسبات مولکولی به روش هارتری-فاک با استفاده از سری‌های پایه 3-21G, 4-21G و 6-31G صورت گرفته و بهینه‌سازی صورت‌بندی با روبش زوایای Φ_I , Φ_{II} , Φ_{III} و Φ_{IV} با گام‌های ۲۰ درجه صورت گرفته است (شکل (۴)).



شکل ۴. زوایای Φ_I , Φ_{II} , Φ_{III} و Φ_{IV} مولکول فنتانیل

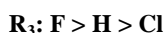
۵. نتایج و بحث

تمامی اطلاعات جمع‌آوری شده از منابع مختلف طبقه‌بندی و در جدول (۲) گردآوری شده است [۱۶-۱۱]. با در نظر گرفتن این موضوع که پنج بخش Ar, R, R₁, R₂, R₃ در فعالیت ضد دردی در این خانواده مؤثرند؛ در ادامه، اثر تک‌تک این گروه‌ها

در ساختارهای ۲ و ۱ نسبت به ۸ و ۷ متیل اثر افزایشدهنده و در ترکیبات ۱۷ تا ۲۰ نسبت به ۲۲ تا ۲۵ متیل اثر کاهنده در فعالیت ضد دردی دارد. این اثر افزایشدهنده یا کاهنده در مورد تینیل اتیل Ar= کاملاً عکس فنیل اتیل است؛ یعنی حضور متیل با توجه به نوع استخلاف‌های دیگری که در ساختار پایه وجود دارند، اثر مثبت یا منفی روی فعالیت خواهد داشت.

۵-۵. تغییرات گروه R₃

نوع استخلاف R₃، پارامتر دیگری است که در فعالیت ضد دردی این خانواده تأثیرگذار است. در غالب موارد اثر سه استخلاف H, F, Cl و حضور آنان در موقعیت ارتوی حلقه فنیل آنیلیدی بررسی شده است [۱۲، ۱۴ و ۱۸]. این استخلاف‌ها در ساختارهایی مانند ۴۰ تا ۳۴ دارای روند زیر در افزایش فعالیت ضد دردی هستند.



ولی در برخی موارد به تناسب گروه‌های دیگر موجود در مولکول، این قاعده رعایت نمی‌شود. در مجموع اختلاف بین سه عنصر H, Cl و F زیاد نیست. ولی در خیلی از موارد قراردادن F روی حلقه آنیلیدی فعالیت را ۲ تا ۱۰ برابر نسبت به H افزایش می‌دهد. اما کلر یک روند افزایشی یا کاهشی منظمی را از خود نشان نداده و رقابت بین Cl و H، در افزایش فعالیت ضد دردی وجود دارد. استخلاف OMe نیز در غالب موارد، اثر منفی روی ضد دردی داشته و آن را کاهش می‌دهد. بنابراین برای داشتن دارویی با ماکزیمم فعالیت ضد دردی (البته با توجه به دیگر استخلاف‌های مستقر روی ساختار مادر) باید F را در موقعیت R₃ قرار دهیم.

جهت ساده‌تر شدن این داده‌ها، از نسبت دُز مؤثر مربوط به استخلاف H به دُز مؤثر مربوط به استخلاف X، H/X، هر چه H/X از یک بزرگتر باشد آن استخلاف مؤثرتر خواهد بود (جدول‌های (۳) و (۴)).

در مرحله بعدی با هدف تعیین میزان تأثیر هر یک از استخلاف‌ها روی دُز مؤثر و به دست آوردن وزن نسبی هر کدام از آنها، معادله (۱) پیشنهاد شد.

$$(1) \quad aAr + bR + cR_1 + dR_2 + eR_3 = \text{دُز مؤثر}$$

داشتن یک ضد درد با قدرت بالا بهتر است که گروه تینیل اتیل را در موقعیت Ar قرار دهیم.

۵-۲. تغییرات گروه R

محققان تاکنون به بررسی اثرات این گروه روی دُز مؤثر نپرداخته‌اند. بررسی‌های دُز مؤثر ترکیبات شماره ۴ تا ۱، ۲۰ تا ۱۷ و ۳۲ نشان می‌دهد که در تمامی موارد قرار دادن گروه CH₂OMe نسبت به CH(Me)OMe باعث افزایش فعالیت ضد دردی می‌شود. در مقایسه دُز مؤثر ترکیبات ۱، ۱۷ و ۳۲ با استخلاف Et, CH₂OMe و CH(Me)OMe ترتیب دُز مؤثر آنها را به شرح ذیل نشان می‌دهد:



بنابر این برای طراحی مولکولی با خواص ضد دردی مطلوب، بهتر است که در موقعیت R در ساختار پایه، استخلاف Et را قرار دهیم.

۵-۳. تغییرات گروه R₁

قرار دادن استخلاف فنیل در موقعیت ۴ حلقه پی پریدین تأثیر چندانی در فعالیت ضد دردی ندارد. همچنین تعویض این گروه با استخلاف‌هایی چون پیریدیل، تiazول و ۴-متیل تiazول نیز ترکیباتی را ایجاد کرده که قدرت ضد دردی را مشابه حالت فنیل اتیل نشان می‌دهند [۱۲].

کاوش‌های ساختار - فعالیتی این گروه نشان می‌دهد که استخلاف‌های آروماتیک نسبت به استخلاف‌های آلیفاتیک نظیر CH₂OCOMe, CH₂OCO₂Me و... فعالیت ضد دردی را بیشتر بهبود می‌بخشند.

به دلیل این که استخلاف‌های آروماتیک همچون H عمل می‌کنند، پس به جهت سادگی سنتز ترکیب مورد نظر، H به‌عنوان بهترین استخلاف جهت قرار دادن در موقعیت R₁ انتخاب می‌شود.

۵-۴. تغییرات گروه R₂

در ساختار فنتانیل حضور گروه متیل اثر افزایشدهنده در فعالیت ضد دردی دارد [۱۳ و ۱۷ و ۱۸]. اما این موضوع را نمی‌توان به تمامی مشتقات آن تعمیم داد.

جدول ۲. دز مؤثر مشتقات فنتانیل بر اساس استخلاف‌های R_3, R_2, R_1, R, Ar

ردیف	Ar	R	R ₁	R ₂	R ₃	دز مؤثر (mg/kg, mice)
۱	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	H	H	۰/۰۰۸
۲	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	H	F	۰/۰۰۸
۳	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	H	Cl	۰/۰۰۴
۴	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	H	OMe	۰/۱
۵	تینیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	H	H	۰/۰۰۲
۶	تینیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	H	OMe	۰/۰۴۶
۷	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	H	۰/۰۲۱
۸	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	F	۰/۰۰۲۴
۹	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	Cl	۰/۰۴۱۴
۱۰	فنیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	OMe	۰/۱۱۲۵
۱۱	تینیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	H	۰/۰۰۲۱
۱۲	تینیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	F	۰/۰۰۱۶
۱۳	تینیل‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	OMe	۰/۵۴۷
۱۴	تترازول‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	H	غیر فعال
۱۵	تترازول‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	F	غیر فعال
۱۶	تترازول‌اتیل	CH ₂ OMe	H	CH ₃	Cl	غیر فعال
۱۷	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	H	H	۰/۳
۱۸	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	H	F	۰/۰۶۸
۱۹	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	H	Cl	۰/۰۸
۲۰	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	H	OMe	۰/۲
۲۱	تینیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	H	H	۰/۳۵
۲۲	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	H	۰/۳۰۵
۲۳	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	F	۰/۴۱۰
۲۴	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	Cl	۰/۱۸۸
۲۵	فنیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	OMe	غیر فعال
۲۶	تینیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	H	۰/۰۱۸۱
۲۷	تینیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	F	۰/۰۱۵
۲۸	تینیل‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	OMe	۲/۵
۲۹	تترازول‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	H	غیر فعال
۳۰	تترازول‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	F	غیر فعال
۳۱	تترازول‌اتیل	CH(CH ₃)OMe	H	CH ₃	OMe	غیر فعال
۳۲	فنیل‌اتیل	Et	H	H	H	۰/۰۱۸
۳۳	تترازول‌اتیل	Et	H	H	H	غیر فعال
۳۴	فنیل‌اتیل	Et	فنیل	H	H	۰/۰۱۱
۳۵	فنیل‌اتیل	Et	فنیل	H	F	۰/۱۴۵
۳۶	تینیل‌اتیل	Et	فنیل	H	H	۰/۰۱۴
۳۷	تینیل‌اتیل	Et	فنیل	H	F	۰/۰۰۷
۳۸	تترازول‌اتیل	Et	فنیل	H	H	۰/۲۷۵
۳۹	تترازول‌اتیل	Et	فنیل	H	F	۰/۰۸۲
۴۰	تترازول‌اتیل	Et	فنیل	H	Cl	۰/۵۳۴
۴۱	فنیل‌اتیل	Et	۲- پیریدیل	H	H	۰/۰۱۲
۴۲	فنیل‌اتیل	Et	۲- پیریدیل	H	F	۰/۰۱۱
۴۳	تترازول‌اتیل	Et	۲- پیریدیل	H	H	۰/۴۳
۴۴	تترازول‌اتیل	Et	۲- پیریدیل	H	F	۰/۱۱۵
۴۵	فنیل‌اتیل	Et	تترازول ۲- ایل	H	H	۰/۰۴۹
۴۶	فنیل‌اتیل	Et	تترازول ۲- ایل	H	F	۰/۰۰۳
۴۷	تترازول‌اتیل	Et	تترازول ۲- ایل	H	H	۰/۰۲۱۲
۴۸	تترازول‌اتیل	Et	تترازول ۲- ایل	H	F	۰/۰۵۷
۴۹	فنیل‌اتیل	Et	۴- متیل تترازول	H	H	۰/۰۱۲
۵۰	فنیل‌اتیل	Et	۴- متیل تترازول	H	F	۰/۰۲۲
۵۱	تینیل‌اتیل	Et	۴- متیل تترازول	H	H	۰/۰۱۱
۵۲	تینیل‌اتیل	Et	۴- متیل تترازول	H	F	۰/۰۱۲
۵۳	تترازول‌اتیل	Et	۴- متیل تترازول	H	H	۰/۲۶۴
۵۴	تترازول‌اتیل	Et	۴- متیل تترازول	H	F	۰/۱۷۹
۵۵	فنیل‌اتیل	Et	CH ₂ OCOMe	H	H	۰/۰۵۵
۵۶	تینیل‌اتیل	Et	CH ₂ OCOMe	H	H	۰/۳۴۳
۵۷	تترازول‌اتیل	Et	CH ₂ OCOMe	H	H	غیر فعال
۵۸	تینیل‌اتیل	Et	CH ₂ COEt	H	H	۰/۳۶
۵۹	تترازول‌اتیل	Et	CH ₂ COEt	H	H	غیر فعال
۶۰	فنیل‌اتیل	Et	CH ₂ OCOMe	H	H	۰/۰۵۸

اکواتوریال یا اکسیال صورت گرفت. در مرحله دوم، زوایای ϕ_I ، ϕ_{II} ، ϕ_{III} و ϕ_{IV} با استفاده از سری پایه 4-21G و روبش زوایا با گام‌های ۲۰ درجه صورت گرفت و ساختار با زوایای بهینه دوباره توسط سری پایه 6-31G بهینه‌سازی شد. این اعمال برای فنتانیل (۱)، ۳-سیس متیل فنتانیل (۲)، اهم فنتانیل (۳)، کارفنتانیل (۴)، الفنتانیل (۵)، ۴-متیل فنتانیل (۶)، ۳-ترانس متیل فنتانیل (۷) و ساختار بهینه تشخیص داده شده براساس بررسی‌های ساختار فعالیت (۸)، صورت گرفت. زوایای دای هدرال و دانسیته الکترونی اتم‌ها بعد از بهینه‌سازی نهایی در جدول‌های (۵) و (۶) آورده شده‌اند. زوایای دای هدرال ذیل برای ترکیبات مختلف به شرح ذیل به دست آمدند.

ϕ_I : ۱۴۵-۱۳۲ درجه برای ترکیبات ۱، ۳ و ۵

۵-۷۹ درجه برای ترکیبات ۲، ۴، ۶، ۷ و ۸

ϕ_{II} : ۱۰۰-۷۹ درجه برای کلیه ترکیبات

ϕ_{III} : ۱۶-۱۱ درجه برای ترکیبات ۴ و ۵

۱۲۰ درجه برای ترکیبات ۱ و ۶

۷۳-۵۳ درجه برای ترکیبات ۲، ۳، ۴، ۷ و ۸

ϕ_{IV} : ۳-۰ درجه برای ترکیبات ۱، ۳، ۴، ۵، ۶ و ۷

۱۷۸ درجه برای ترکیبات ۲ و ۸

دانسیته الکترونی برخی از اتم‌های مشتقات فنتانیل با دژ مؤثر آنها توسط نرم‌افزار SPSS 11 مورد آنالیز و تحلیل آماری قرار گرفت. مشخص گردید که رابطه معنی‌داری بین دانسیته الکترونی اتم‌های C_4 ، C_8 ، N_1 ، C_{11} و C_{13} با دژ مؤثر به صورت معادله (۲) وجود دارد.

$$\rho_{C_{13}} = 0.9530 - 0.1248C_{11} + 0.1445N_1 - 0.2684C_8 + 0.1518C_4 - 0.0221 = \text{دژ مؤثر}$$

(۲)

جدول ۵. مقادیر بهینه شده زوایای دای هدرال برای مشتقات مختلف فنتانیل

شماره ترکیب	ϕ_I	ϕ_{II}	ϕ_{III}	ϕ_{IV}	دژ مؤثر
۱	۱۳۹/۸	-۸۹/۳	۲۴۱/۷	۰/۳	۰/۰۱۸
۲	۷۸/۷	-۸۱/۱	۳۰۳/۵	۱۷۸/۶	۰/۰۰۱۱
۳	-۱۴۵/۵	-۹۳	-۹۳/۳	۰/۱	۰/۰۰۰۲
۴	۸۶/۴	-۱۰۸/۴	۱۶/۱	۳/۴	۰/۰۰۰۳
۵	-۱۳۲/۳	-۷۸/۸	-۱۰/۹	-۳/۱	۰/۰۰۴۴
۶	-۹۴/۸	-۸۸/۳	۲۴۰/۵	-۰/۶	۰/۰۰۲۸
۷	۹۱	-۱۰۰/۲	۶۹/۱	-۱	
۸	۸۳	-۹۱/۵	-۵۳/۵	۱۷۸/۷	

جدول ۳. دژ مؤثر (mg/kg, mice) نسبی مشتق‌های فنتانیل (H/R_1)

R_1	Ar	
	فنیل اتیل	تترازولیل اتیل
H	۱	۱
فنیل	۱/۶	۹/۱
۲-پیریدیل	۱/۴	۵/۷
تيازول	۰/۴	—
۴-متیل تيازول	۱/۵	۲۲۷/۳
CH ₂ OCOMe	۰/۳	۷/۳
CH ₂ OCOEt	—	۶/۹
CH ₂ OCO ₂ Me	۰/۳	۲۷۷/۸
CH ₂ OCO ₂ Et	۰/۳	۴۱/۷
CH ₂ OMe	—	۷۳/۵

برای به دست آوردن وزن استخلاف‌ها لازم است که ضرایب a, b, c, d و e محاسبه شوند. عملیات محاسباتی، در مورد تمامی اطلاعات جدول (۲) انجام شد و مشخص گردید که استخلاف‌های Ar, R₁, R₂, R₃ کاملاً وابسته به یکدیگر عمل کرده و مستقل نیستند. بدین معنا که میزان اثر Ar روی دژ مؤثر با تغییر هر یک از استخلاف‌های دیگر متغیر بوده و این حالت برای تمامی استخلاف‌های دیگر نیز صادق است. پس نمی‌توان یک وزن نسبی (ضریب معین) برای تأثیر استخلاف‌ها بر روی دژ مؤثر تعیین کرد.

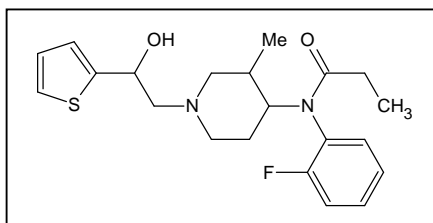
محاسبات مولکولی: در مرحله اول، محاسبات بهینه‌سازی

صورت‌بندی با سری پایه 3-21G برای بررسی پایداری صورت‌بندی صندلی یا قایق حلقه پیریدین و پیکربندی دو استخلاف فن اتیل و N-فنیل پروپیون امید در موقعیت

جدول ۴. دژ مؤثر و دژ مؤثر نسبی (mg/kg, mice) مشتق‌های فنتانیل (CH₂OMe/ CH(Me)OMe)

Ar	R	R ₃		
		OMe	Cl	F
فنیل اتیل	CH ₂ OMe	۰/۰۲۱	۰/۰۲۴	۰/۰۴۱
	CH(Me)OMe	۰/۳۰۵	۰/۴۱۰۰	۰/۱۸۸
CH₂OMe/ CH(Me)OMe				
تینیل اتیل	CH ₂ OMe	۰/۰۲۱	۰/۰۰۱۶	—
	CH(Me)OMe	۰/۰۱۸۱	۰/۰۱۵۰	—
CH₂OMe/ CH(Me)OMe				
		۸/۲۶	۹/۳۷	—

بدین ترتیب با قرار دادن هر یک از استخلاف‌های بهینه در ساختار مادر، ساختاری پیشنهاد می‌شود (شکل (۶)) که انتظار می‌رود دارای قدرت ضد دردی بیشتری نسبت به سایر مشتقات فنتانیل باشد که تاکنون شناسایی شده‌اند.



شکل ۶. ساختار پیشنهادی مؤثرترین مشتق فنتانیل

دُز مؤثر به دست آمده از طریق این رابطه برای ترکیبات ۱-۶ بسیار نزدیک به مقادیر تجربی است (جدول (۷)). محاسبه دُز مؤثر ترکیبات ۷ و ۸ از طریق این معادله نشان می‌دهد که ساختار پیشنهادی به دست آمده از طریق بررسی های ساختار-فعالیت دارای مقدار قابل قبول دُز مؤثر (۰/۰۵۲۷) است.

۶. نتیجه گیری

با بررسی تغییرات اعمال شده بر استخلاف‌های R_1, R_2, R_3, Ar ، در مجموع بهترین گروه‌هایی که امکان ایجاد حداکثر فعالیت ضد دردی را از خود نشان می‌دهند، به صورت معادله (۳) می‌توان خلاصه کرد:

$$Ar = \text{بتاهیدروکسی تینیل اتیل}, R = \text{Et}, R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_3 = \text{F} \quad (3)$$

جدول ۶. مقادیر دانسیته الکترونی اتم‌های مختلف در مشتقات فنتانیل با دُزهای مؤثر متفاوت

دُز مؤثر	C11	C13	N7	N1	C9	C8	C5	C4	C3	ترکیب
۰/۰۱۸	۰/۲۳۸۶	-۰/۱۱۷۵	-۰/۷۷۶۵	-۰/۵۹۵۹	-۰/۴۲۵۳	۰/۷۸۷۱	-۰/۳۳۷۸	۰/۰۶۹۵	-۰/۳۳۷۱	۱
۰/۰۰۱۱	۰/۲۳۹۷	-۰/۰۹۲۲	-۰/۷۸۱۱	-۰/۶۱۸	-۰/۴۲۵۴	۰/۷۸۴۲	-۰/۳۱۸۹	۰/۰۶۷	-۰/۱۷۷	۲
۰/۰۰۰۲	۰/۲۴۸	-۰/۰۹۷۹	-۰/۷۹۲۳	-۰/۶۳۷۷	-۰/۴۲۶۹	۰/۷۸۶۵	-۰/۳۱۴۸	۰/۰۴۵۳	-۰/۱۶۶۸	۳
۰/۰۰۳	۰/۲۲۲	-۰/۱۱۶	-۰/۷۷۰۲	-۰/۵۹۷۳	-۰/۴۲۳۵	۰/۷۹۸۴	-۰/۳۳۰۷	۰/۰۷۸۳	-۰/۳۶۷۳	۴
۰/۰۴۴	۰/۲۲۷۹	-۰/۱۱۰۲	-۰/۷۸۷۹	-۰/۶۲۶۱	-۰/۴۲۳۴	۰/۷۸۸۳	-۰/۳۳۴۸	۰/۱۷۱۹	-۰/۳۲۲۷	۵
۰/۰۰۲۸	۰/۲۵۱۱	-۰/۰۹۱۳	-۰/۷۹۹۲	-۰/۶۱۷۶	۰/۴۲۳۹	۰/۷۸۷	-۰/۳۱۳۵	۰/۲۰۶۸	-۰/۳۳۴۴	۶
	۰/۲۵۰۲	-۰/۰۹۱۲	-۰/۷۹۲۹	-۰/۶۱۸۶	-۰/۴۲۳۵	۰/۷۷۵۷	-۰/۳۳۸۸	۰/۰۸۴	-۰/۱۷۹۷	۷
	۰/۱۹۸۲	-۰/۱۲۰۸	-۰/۷۸۶۱	-۰/۶۵۷۲	-۰/۴۴۳۶	۰/۷۹۸۸	-۰/۱۶۱۶	۰/۰۴۷۶	-۰/۳۱۵۱	۸

جدول ۷. دُزهای مؤثر تجربی و محاسبه‌ای (mg/kg) بر اساس معادله (۲)

مشتق فنتانیل	دُز مؤثر تجربی	دُز مؤثر محاسبه‌ای
فنتانیل	۰/۰۱۸۰	۰/۰۱۸۴
۳-سیس متیل فنتانیل	۰/۰۰۱۱	۰/۰۰۱۵
اهم فنتانیل	۰/۰۰۰۲	۰/۰۰۰۷
کار فنتانیل	۰/۰۰۳۰	۰/۰۰۳۴
آلفنتانیل	۰/۰۴۰۴	۰/۰۴۴۵
۴-متیل فنتانیل	۰/۰۰۲۸	۰/۰۰۳۳
۳-ترانس متیل فنتانیل		۰/۰۱۶۲
مشتق فنتانیل پیشنهادی		۰/۰۵۲۷

۷. مراجع

- [1] <http://www.freerepublic.com/focus/news/815954/posts>
- [2] <http://cns.miiis.edu/pubs/week/02110b.htm>
- [3] <http://www.tjetjenien.org/Moskvagas.htm>
- [4] Micovic, I. V.; Roglic, G. M.; Ivanovic, M. D.; Micovic, L. D.; Kiricojevic, V. D.; Popovic, J. B. J. Chem. Soc., Perkin Trans.1 1996, 2041.
- [5] Micovin, I. V.; Ivanovic, M. D.; Vockovic, S. M.; Prosreran, M. S.; Micovic, L. D.; Kiricojevic, V. D.; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2000, 10, 2011.
- [6] Kiricojevic, V. D.; Ivanovic, M. D.; Micovic, I. V.; Djordjevic, J. B.; Roglic, G. M.; Micovic, L. D. J. Serb. Chem. Soc. 2002, 67(12), 793.
- [7] Micovic, L. D. J. Serb. Chem. Soc. 2004, 69(11), 843. (Review paper)
- [8] Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Vuckovic, S.; Joanovic-Micic, D.; Belestin, D.; Dosen-Micovic, Lj.; Krikojevic, V. D. Heterocycl. Commun. 1998, 4(2), 171.
- [9] Micovic, I. V.; Ivanovic, M. D.; Vockovic, S.; Joanovic-Micic, D.; Belestin, D.; Dosen-Micovic, Lj.; Krikojevic, V. D. J. Serb. Chem. Soc. 1998, 63(2), 93.
- [10] Ivanovic, M. D.; Micovic, I. V.; Vockovic, S.; Prostran, M.; Todorovic, Z.; Krikojevic, V. D.; Djordjevic, J. B.; Dosen-Micovic, Lj. J. Serb. Chem. Soc. 2004, 69(7), 511.
- [11] Wax, P. M.; Becker, C. E.; Curry, S. C. Annals of Emergency Medicine, 2003, 41(5), 700.
- [12] Kudzma, L. V.; Severnak, S. A.; Benvenga, M. J.; Ezell, E. F.; Ossipov, M. H.; Knight, V. V.; Rudo, F. G.; Spencer, H. K.; Spaulding, T. C. J. Med. Chem. 1989, 32, 2534.
- [13] Van Bever, W. F. M.; Niemegeers, C. J. E.; Janssen, P. A. J. J. Med. Chem. 1974, 17, 1047.
- [14] Lalined, N.; Moliterni, J.; Wright, D.; Spencer, H. K.; Ossipov, M. H.; Spaulding, T. C.; Rudo, F. G. J. Med. Chem. 1990, 33, 2876.
- [15] Colapret, J. A.; Diamantidis, G.; Spencer, H. K.; Spaulding, T. C.; Rudo, F. G. J. Med. Chem. 1989, 32, 968.
- [16] Huang, B. S.; Terrell, R. C.; Deutsche, K. H.; Kudzma, L. V.; Lalinde, N. L. Eur. Patent 160,442; Chem. Abst. 1986, 104, 186308a.
- [17] Janssen, F.; Torremans, J.; Janssen, P. A. J. J. Med. Chem. 1986, 29, 2290.
- [18] Lobbezoo, M. W.; Soudijn, W. J. Med. Chem. 1981, 24, 777.

توجه به این نکته ضروری است که ساختار پیشنهاد شده تنها بر اساس دُز مؤثری گزارش شده در مراجع می‌باشد و عواملی چون کانفورماسیون، عوارض جانبی و غیره در نظر گرفته نشده است.

از طرف دیگر استخلاف‌های R_3, R_2, R_1, R, Ar کاملاً وابسته به یکدیگر عمل کرده و مستقل نیستند. بدین معنا که میزان اثر استخلاف‌ها روی دُز مؤثر با تغییر هر یک از استخلاف‌های دیگر متغیر بوده و نمی‌توان یک وزن نسبی (ضریب معین) برای تأثیر استخلاف‌ها بر روی دُز مؤثر تعیین کرد.

با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11 تطابق خوبی بین دانسیته الکترونی اتم‌های C_4, C_8, N_1, C_{11} و C_{13} با دُز مؤثر مشاهده شد.

