



Введение в проблему конструирования лекарственных препаратов.

*Методологические основы молекулярного дизайна
биологически активных веществ.*

Изыскание нового лекарственного препарата

- Трудоемкий и дорогостоящий процесс
- Участвуют представители многих профессий (химики, фармакологи, токсикологи, врачи-клиницисты, биологи, биотехнологи и др.)
- Исследования не всегда успешны



Основные критерии выбора приоритетных и перспективных направлений поиска новых активных соединений

- Медицинская необходимость (оценка существующих вариантов лечения):**
 - отсутствие удовлетворительных методов терапии;
 - значительная база знаний относительно механизмов развития болезни (патогенеза), т.е. наличие перспективы разработки нового или улучшенного метода лечения (с использованием нового ЛС)
- Коммерческая привлекательность :**
 - уровень заболеваемости;
 - величина расходов на лечение;
 - прогноз потребностей рынка – конкурентная среда (сбыт ЛС в следующем десятилетии и в более далеком будущем)

Терминология

АФИ

ГЛФ

Химическое соединение

Фармацевтическое вещество

Лекарственное средство
(субстанция)

Лекарственный препарат
(готовая лекарственная форма)

Как делают лекарства

- Лекарственное средство – это терапевтическое вещество, используемое для профилактики или лечения заболеваний.
- Все препараты перед поступлением в продажу должны получить разрешение регуляторных органов государства, которые в соответствии с установленными международными принципами проводят оценку исследований лекарственных средств и выдают разрешения на их коммерческое применение.
- Наиболее распространенным типом лекарственных средств, производством которых традиционно занимается фармацевтическая промышленность, являются **химически синтезированные препараты**,⁵ например, аспирин.

Аспирин и его создатель Феликс Хоффман.

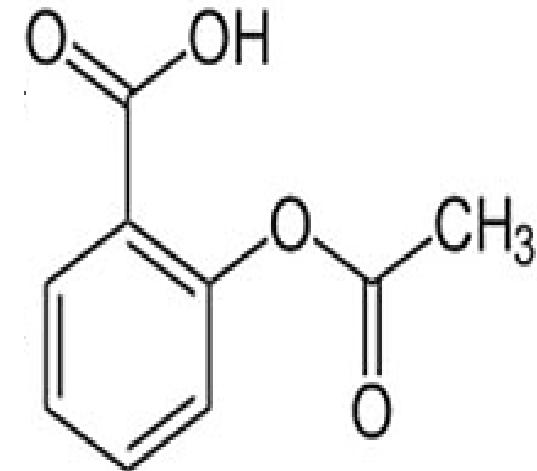


Аспирин родился как проявление сыновней любви, чтобы потом положить начало всемирному бизнесу. Стариk, больной артритом и его сын, специалист в области химии, стали первооткрывателями в этой истории, которая за 120 лет и пять поколений насчитывает почти 20 миллиардов проглоченных таблеток. Аспирин - препарат, запатентованный в 1897 году химиком Феликсом Хоффманном и протестированный им сначала на отце, измученном болями в суставах, - является маркой, ставшей именем нарицательным.

Этот препарат является самым продаваемым анальгетиком в истории, а также примером лекарственного средства, которым пользуются абсолютно все.

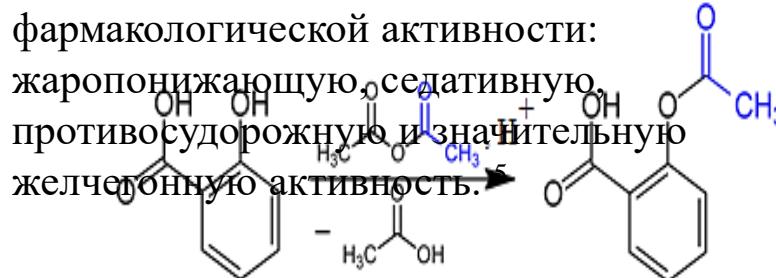
Матерью этого лекарства является ива. Хоффманн кипятил в течение трех часов вместе с салициловой кислотой уксусный ангидрид, чтобы ослабить горький запах и кишечные расстройства, на которые жаловался его отец после приема чистого настоя коры ивы. И, возможно, не случайно ива, приспособленная к жизни во влажном климате и на болотах, где малярия, лихорадка и ревматизмы переносятся намного острее, предлагает средство от этих болезней: **как догадался Парацельс, в тех же местах, в которых рождается болезнь, природа дарит и свое лекарство.**

Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации



Аспирин

Салицилаты (сложные эфиры салициловой кислоты), содержащие алифатический радикал, а также фосфорорганический фрагмент в сложноэфирной группе демонстрируют выраженные жаропонижающие свойства. Амиды оксибензойных кислот с аминокислотами и их производные демонстрируют различные виды фармакологической активности:

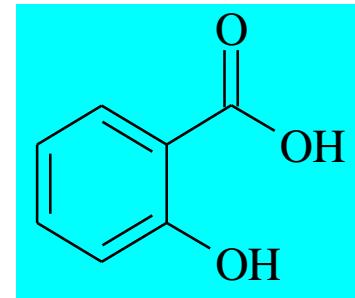


spiraea ulmaria

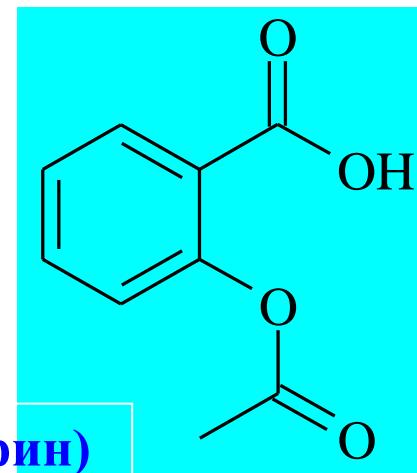
Одним из первых синтетических лекарственных веществ – ацетилпроизводное салициловой кислоты – стало выпускаться в промышленных масштабах в конце 19-го века под названием аспирин (приставка «а» означала, что данное лекарственное вещество не добывается из спиреи, а делается

⁵ Брель А.К. Амиды салициловой кислоты и их соны как потенциальные психотропные средства / Брель А.К. // Бутлеровские⁷ сообщения. — 2012. - Т. 30. - № 5. - С. 55.

Аспирин и салициловая кислота



- Считается, что салициловая кислота обеспечивает устойчивость растений к повреждению патогенами.
- В медицинской практике салициловую кислоту назначают в качестве антисептического средства наружно в виде растворов, присыпок, мазей и паст.
- Натриевая соль салициловой кислоты при приеме внутрь оказывает противоревматическое, противовоспалительное, болеутоляющее и жаропонижающее действие.
- Знаменитый аспирин также является синтетическим производным салициловой кислоты.

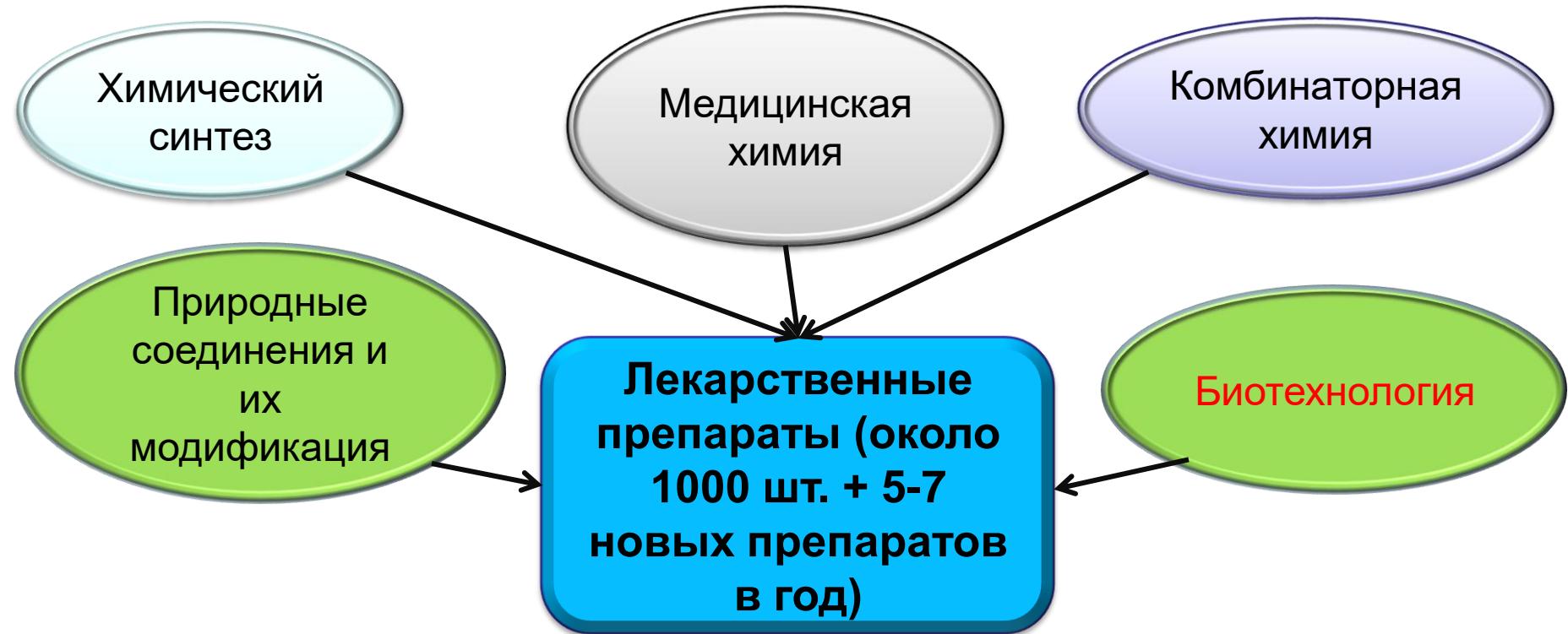


ацетилсалициловая кислота (аспирин)

Медицина – очень консервативная область.

Ведется огромное количество исследований по всему миру в области медицины, но требуется очень много времени, чтобы они были внедрены в жизнь. В среднем, между созданием нового лекарства и началом его применения в практической медицине проходит около 5 - 10 лет.

Основные направления поиска новых лекарств



Нанотехнология

Медицинская химия

- Предсказание свойств. Соотнесение структуры и свойств. Синтез не вещества, а свойств.
- Задача это довольно сложная.
- Дело в том, что химики, биологи и медики говорят на совершенно разных языках.
- Например, медик просит сделать препарат для понижения кровяного давления.
- Биохимик предлагает найти ингибитор ангиотензин конвертирующего фермента, ликвидация активности которого и приведёт к снижению давления.
- Язык химиков — структурные формулы, поэтому для них такая постановка задачи неприемлема. В ответ они не могут предложить ни конкретную структуру, ни даже класс требуемого соединения. Чтобы создание такого лекарства стало возможным, нужен переводчик биохимической (или фармакологической) информации на язык структурных формул.
- Роль такого переводчика как раз и играет **медицинская химия**.

Медицинская химия. Общая схема.

- Основная задача медицинской химии — создание соединений с заранее заданной физиологической активностью, так называемый рациональный драг-дизайн (**drug design**).
- Стратегию рационального дизайна лекарств можно условно разбить на три стадии:
 1. поиск соединений-лидеров
 2. оптимизация соединения-лидера
 3. разработка лекарства.

Осуществляются мечты

Давняя мечта химиков и биологов — научиться создавать молекулы с определёнными заданными свойствами, которые могли бы стать основой молекулярных устройств или новых материалов с нужной биологической активностью.

Рациональный дизайн новых лекарственных средств

- Физиологическую активность химических соединений открывали, как правило, случайно, иногда по аналогии с природными препаратами или путём перебора.
- Химики-органики синтезировали разнообразные типы органических соединений и передавали их биологам на тестирование.
- Хотя подобный подход вряд ли можно назвать научным, тем не менее с его помощью находили и находят исключительно активные структуры и удачные лекарства.

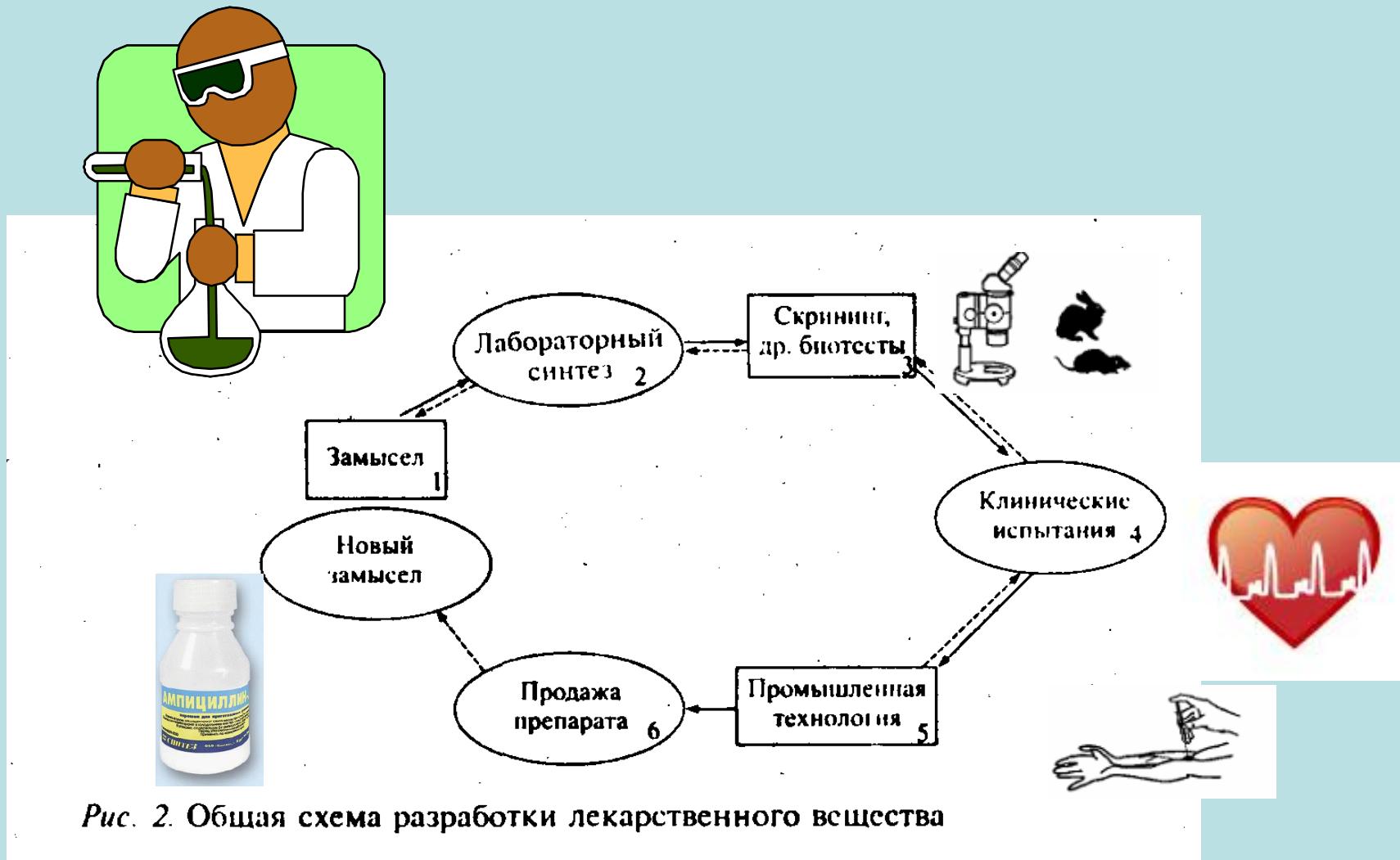
Химики могут по заказу делать достаточно сложные вещества.

Сейчас уже синтезировано около 20 млн. соединений. Но из всего этого многообразия дальнейшее применение в клинической практике нашла только одна десятитысячная (10^3 – 10^4 веществ). В связи с этим возникает принципиальный вопрос „Что делать дальше?“ Получать ещё 20 млн. веществ и проверять их активность? А может быть, лучше попытаться понять, какие структуры будут заведомо иметь нужную физиологическую активность, и лишь затем их синтезировать? В настоящее время методология поиска лекарственных соединений существенно изменилась. Большинство химиков пытаются предсказать свойства.

- Ежегодно химики синтезируют, выделяют и характеризуют от 100 до 200 тысяч новых веществ. Многие из этих веществ проходят первичные испытания на выявление той или иной биологической активности. Этот этап поиска лекарственного вещества называют скринингом (отсеиванием). На скрининг проводят в биологических лабораториях на живых клетках, микроорганизмах или кусочках живых тканей (*in vitro*), на здоровых или специально зараженных животных (*in vivo*): на мышах, крысах, морских свинках, собаках, обезьянах. При этом из сотен веществ отбираются несколько наиболее активных препаратов, которые затем передаются глубленные испытания. Если высокая активность вещества подтверждается, то его всесторонне изучают для определения токсичности и побочных эффектов, при отсутствии или незначительности которых проводятся клинические испытания на людях. После этого препарат начинают производить в промышленных масштабах и применять в лечебной практике.

Этапы развития скрининга

- Еще 30 лет назад отбор биологически-активных соединений проводился на животных и для первичных испытаний требовались десятки граммов соединения.
- Для уменьшения затрат скрининг стали проводить на изолированных органах, а затем и на клетках. При этом масса вещества для биотестов сократилась до сотен миллиграммов.
- Успехи биотехнологии и доступность биомакромолекул (ферментов, белков-рецепторов, РНК и т.п.) позволили значительно снизить массу испытуемых веществ до микрограммов и существенно ускорили процесс скрининга.



Прогнозирование возможности создания ЛС с новыми или улучшенными фармакологическими свойствами.
Синтез химических соединений — «лекарств-претендентов»



Предварительный фармакологический скрининг «претендентов» в целях выбора наиболее перспективных. Доклинические испытания



Good Laboratory Practice (GLP) — надлежащая лабораторная практика (правила доклинических исследований безопасности и эффективности будущего ЛС)

Клиническая оценка наиболее перспективных химических соединений



Good Clinical Practice (GCP) — надлежащая клиническая практика

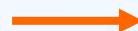
Решение технологических задач по созданию лекарственной формы
Внедрение препарата в производство



Good Manufacturing Practice (GMP) — надлежащая производственная практика (правила организации производства и контроля качества ЛС)



Генные сети



Концепция,
мишени на уровне клетки

Функциональные
центры белков



Мишени на уровне
структуры белка

Физиологически
активных соединений



Лекарственные
препараты

Предметом настоящей лекции будет характеристизация
системы научных понятий, используемых в медицинской
химии.



Основные стадии процесса конструирования лекарственных препаратов

1. Поиск и конструирование соединений-лидеров (lead-compounds)
2. Оптимизация соединения-лидера
3. Разработка лекарственного препарата



Стадия I конструирования лекарственных препаратов.

**Поиск и конструирование соединений-
лидеров
(lead-compounds).**



Первая стадия конструирования лекарственных препаратов - идентификация и синтез новых физиологически активных веществ, так называемых «соединений-лидеров»

Соединение-лидер – это структурный прототип будущего лекарства, т.е. соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на базе которого будет создаваться лекарство

Требования к лидерным структурам

Лидеры как потенциальные ЛВ должны:

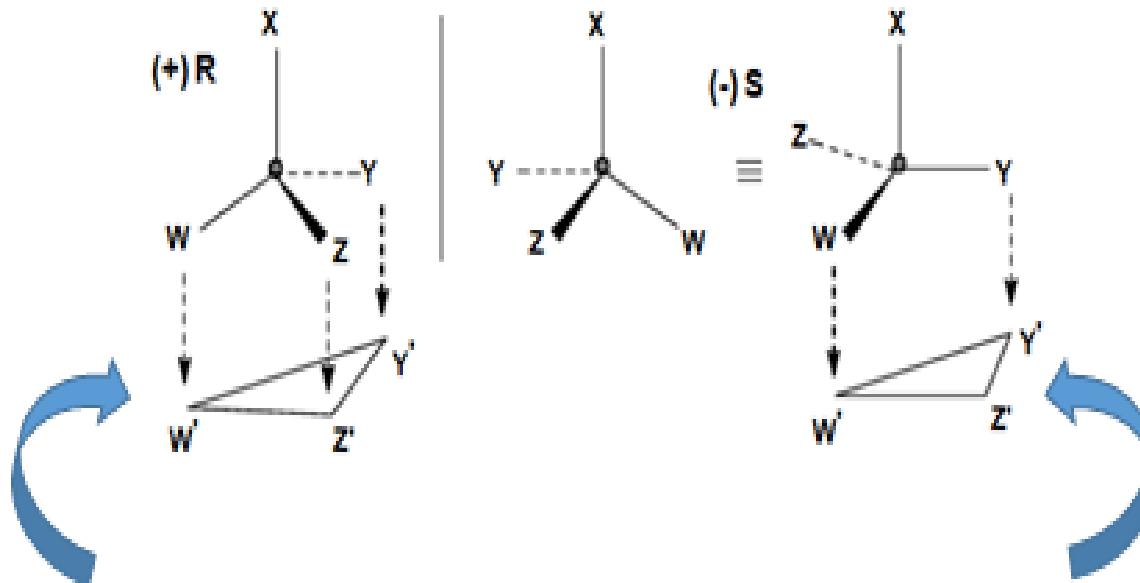
- 1) проявлять желаемую и возможно высокую биоактивность (основной критерий отбора);
- 2) обладать биоактивностью в микро- и особенно в наномолярных концентрациях;
- 3) иметь хорошие фармакокинетические характеристики по показателям АРМЭТ;
- 4) ПЛВ должны иметь низкую острую токсичность;
- 5) ПЛВ должны иметь хорошие фармакодинамические характеристики;
- 6) ПЛВ должны обладать простотой синтеза и высокой стабильностью;
- 7) быть новыми соединениями, что является важным в отношении патентов;

⁴ Зефирова О.Н. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М.: Цифровичок, 2014.

Требования к лидерным структурам

8) лидеры должны быть разделяемы на индивидуальные энантиомеры или диастереомеры в случае наличия у проектируемого ЛВ хиральности.

Трехконтактное взаимодействие энантиомеров с биорецептором:
слева – комплементарное, справа - аномальное

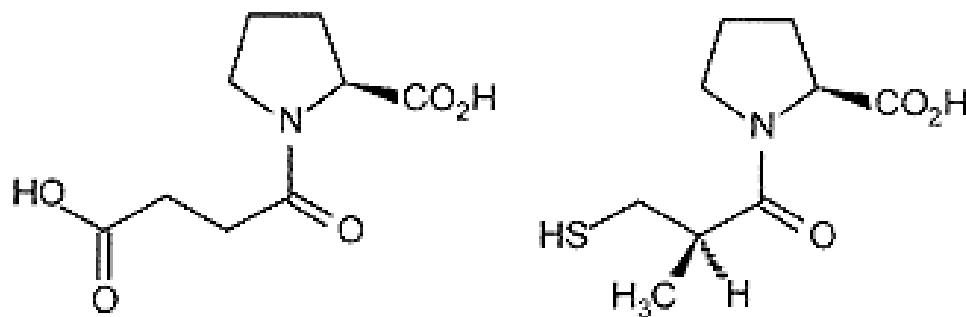


Полезный лечебный эффект

Менее выраженный
лечебный эффект /
отсутствие эффекта /
токсичность

Поиск соединения лидера (hit)

- Соединение-лидер — это химическое соединение, которое имеет желаемую, интересную, но не оптимальную активность. Это структурный прототип будущего лекарства.

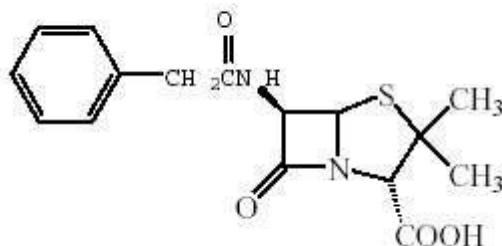


N-сукцинил-пролин — соединение-лидер при создании препарата **каптоприла**, понижающего кровяное давление

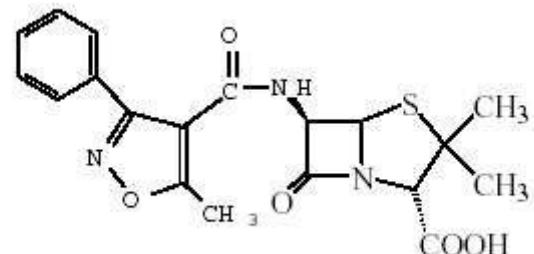
Соединение-лидер

- Чтобы искать соединение-лидер, нужно знать его биомишень, то есть макромолекулу в организме человека, на которую наше будущее лекарство должно воздействовать, связываясь с ней.
- Мишенью служит макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию.
- В подавляющем большинстве случаев такой мишенью бывает белок (обычно рецептор или фермент).
- Стратегия поиска соединений-лидеров зависит от того, что известно о его биомишени, и, что известно о структурах уже существующих лигандов, которые с ней связываются.

Соединение-лидер может быть найдено случайно



Пенициллин G



Оксациллин (аналог пенициллина)



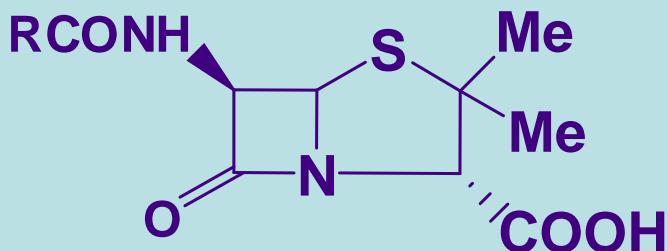
Систематический скрининг

1. исследование в одном биологическом teste достаточно большого количества соединений;
2. изучение нескольких соединений с оригинальной структурой на многих биологических тестах

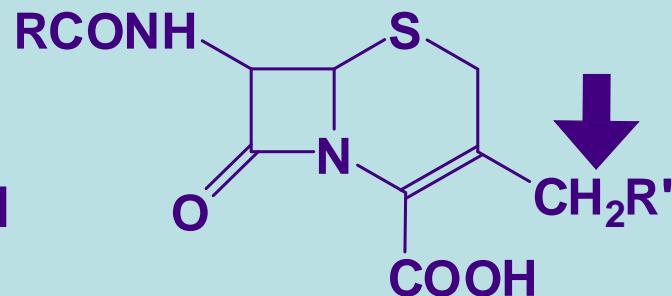
«Попадание в цель» (*hit-compound*) – нахождение соединения, проявляющего физиологическую активность.

1. Принцип химического модифицирования структуры

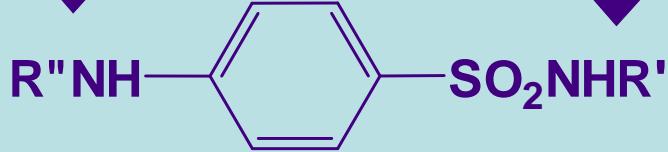
известных синтетических и природных лекарственных веществ. Этот прием является интуитивным, умозрительным. С его помощью, исходя из аналогии двух структур, биоактивность известного вещества как бы переносят на новое соединение. Ожидают при этом, что биоактивность последнего окажется большей. Типичным примером может служить модификация структуры пенициллинов и цефалоспоринов, что позволило получить многочисленные новые препараты с улучшенными антибиотическими свойствами. Другим ярким примером стала возможность химической модификации сульфаниламидов, которые кроме основного антибактериального действия имели побочный мочегонный эффект.



пенициллины



цефалоспорины



сульфониламиды

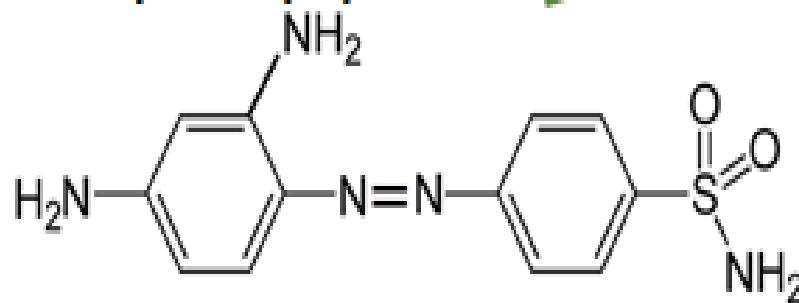
Указанный прием широко и с успехом используется и в настоящее время в синтезе многочисленных производных практически всех классов лекарственных веществ.

Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации

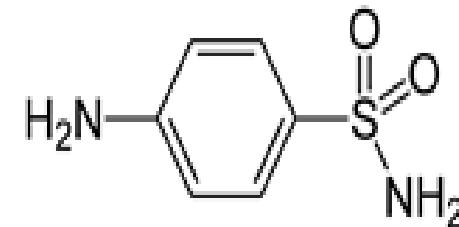
Первый препарат группы сульфаниламидов и первый в мире синтетический антибактериальный препарат

Противомикробные средства

Антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная часть



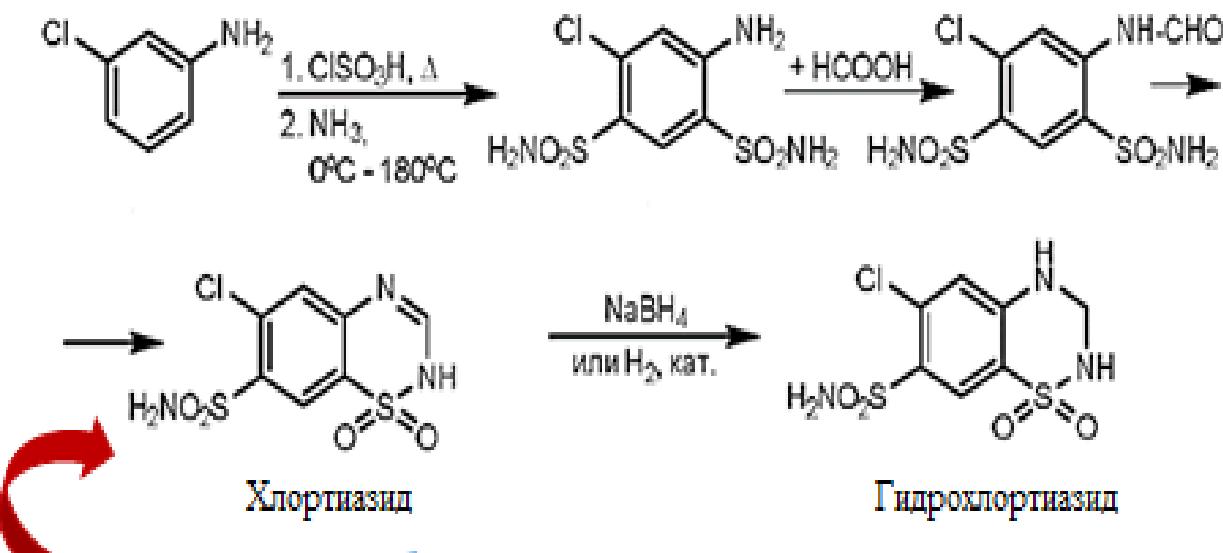
Красный стрептоцид



Белый стрептоцид

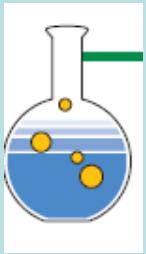
Модификации структуры белого стрептоцида проводились главным образом по двум аминогруппам. Перемещение в фармакофоре аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также ее замена на любой безазотистый заместитель ведет к исчезновению биоактивности. Введение заместителей в сульфамоильную группу изменяет токсичность лекарственного вещества.

Синтез лекарственных веществ сульфаниламидной серии

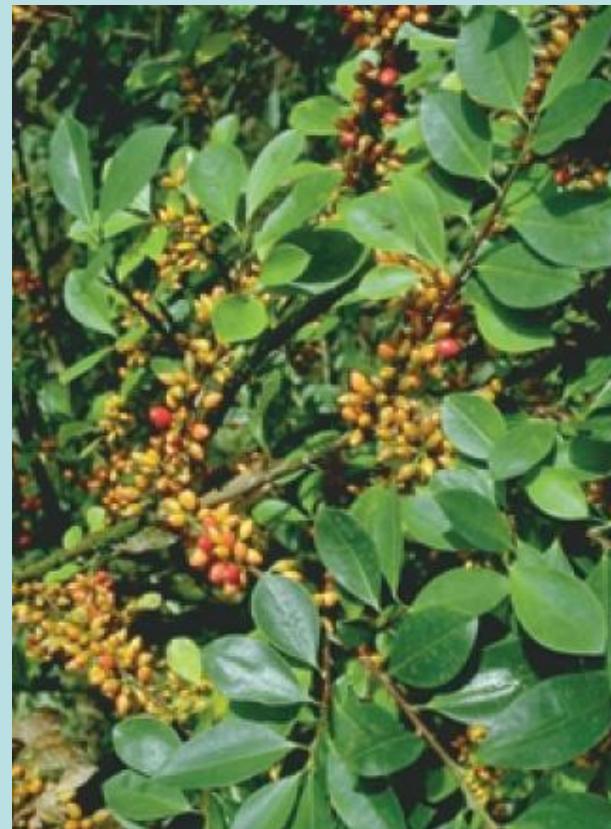
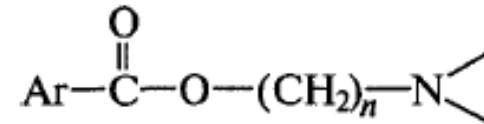
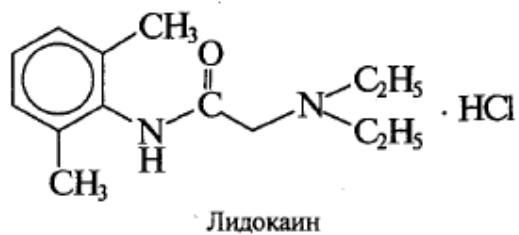
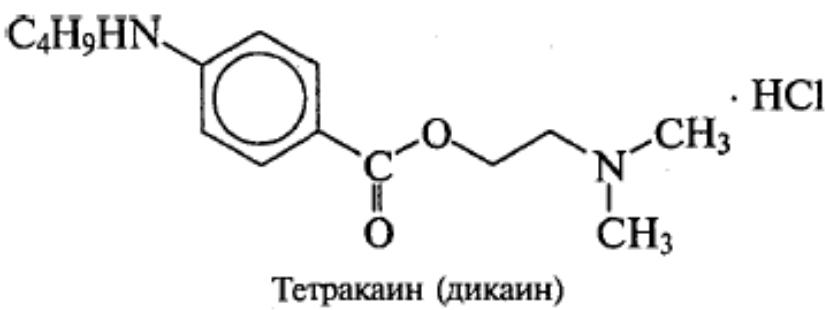
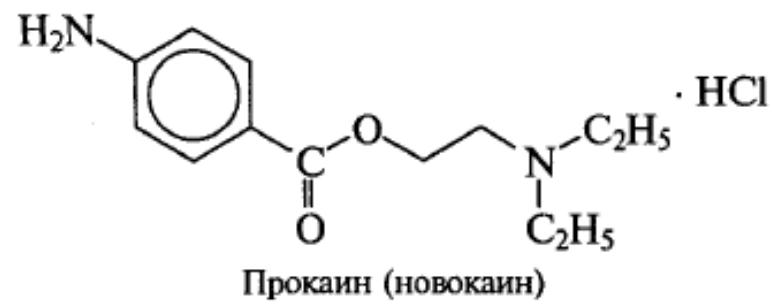
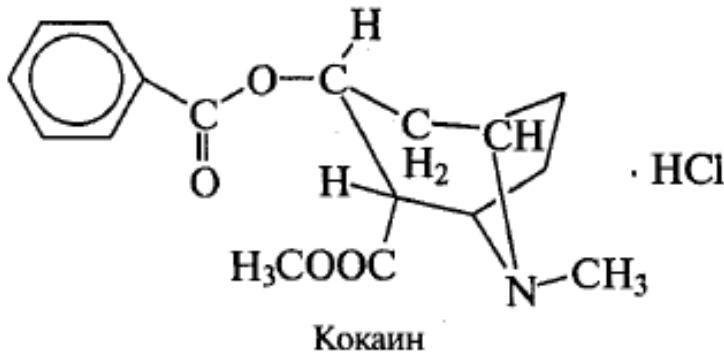


Сульфамидная группа формирует тиадиазиновое ядро

Обязательным для диуретиков этого типа является наличие сульфамидной группы при C-7 (в пара-положении к аминной группе), а также присутствие хлора (или нитрогруппы, или трифторметильной группы) при C-6. Введение в положение C-3 циклоалкильного радикала заметно усиливает полезный биоэффект, а наличие заместителей при N-4 или C-8 полностью дезактивирует молекулу.

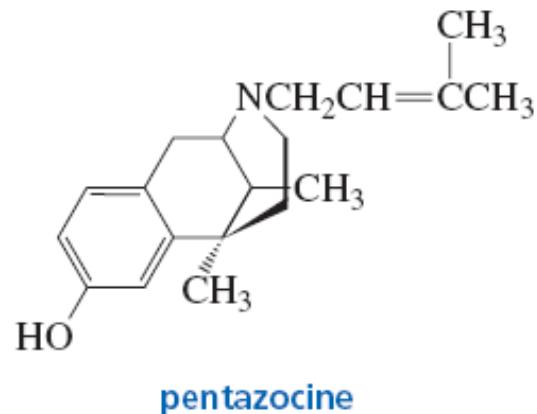
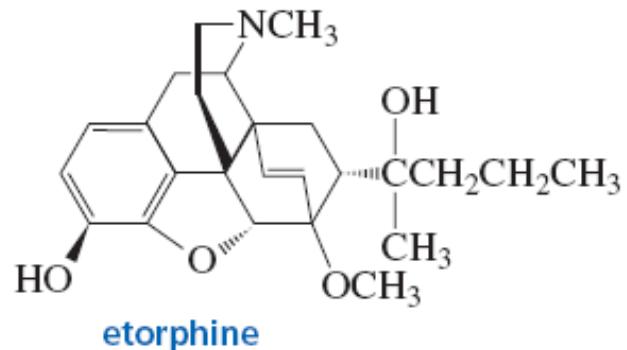
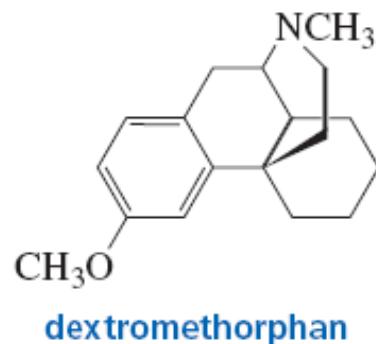


- Получение синтетических анестетиков — новокаина (прокаина), дикаина (тетракаина), являющихся структурными аналогами природного алкалоида кокаина. Все три вещества относятся к фармакологической группе местных анестетиков, обратимо блокирующих проведение нервного импульса. В формулах кокаина, новокаина и дикаина можно выделить аналогичные группы: ароматическое кольцо (липофильная группа), соединенное через эфирную группу с ионизируемой группой — третичным амином (гидрофильная группа).



Кокаин — дициклическое соединение, в состав которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца, выделен из листьев *Erythroxylon coca*.

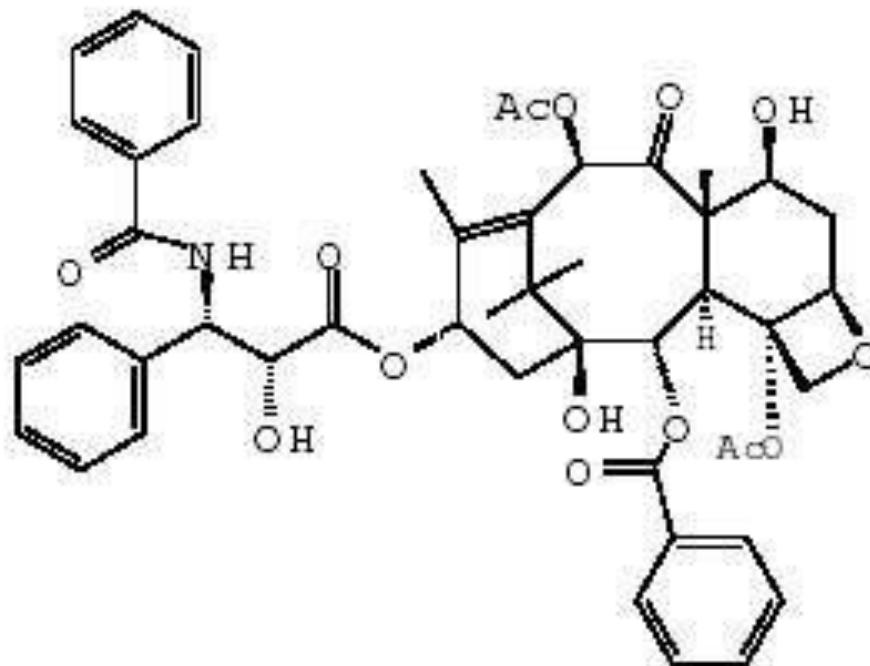
Модификация молекул кодеина привела к получению дексетрометорфана, активному компоненту большинства лекарств против кашля. Эторфин синтезировали, когда ученые поняли что болеутоляющая способность была связана со способностью препарата гидрофобно связаться с наркотическим рецептором. Эторфин приблизительно в 2000 раз более мощен чем морфий, но он не безопасен для использования людьми. Его используют для успокоения слонов и других больших животных. Пентазоцин нашел применение в акушерстве потому что он не снижает дыхание младенца в отличие от морфия.



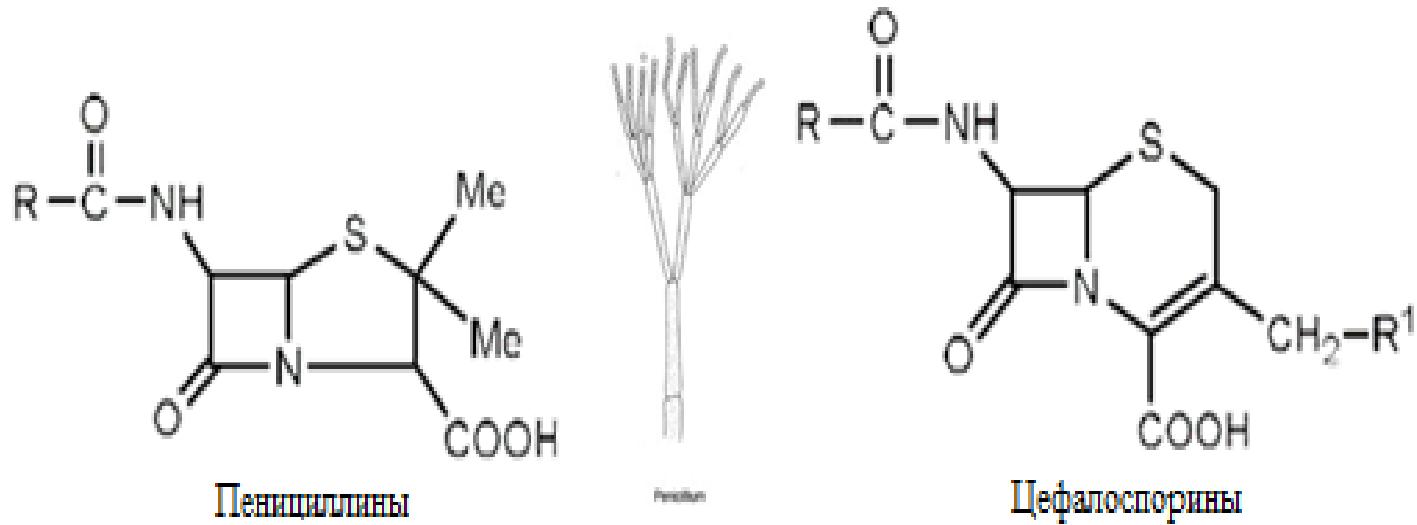


Источниками молекул для тестирования на биологические свойства могут быть как продукты химического синтеза, так и природные соединения, имеющие молекулы с очень необычной и сложной структурой.

Примером соединения-лидера, найденного с помощью систематического скрининга природных соединений, является *таксол* – эффективное противораковое средство



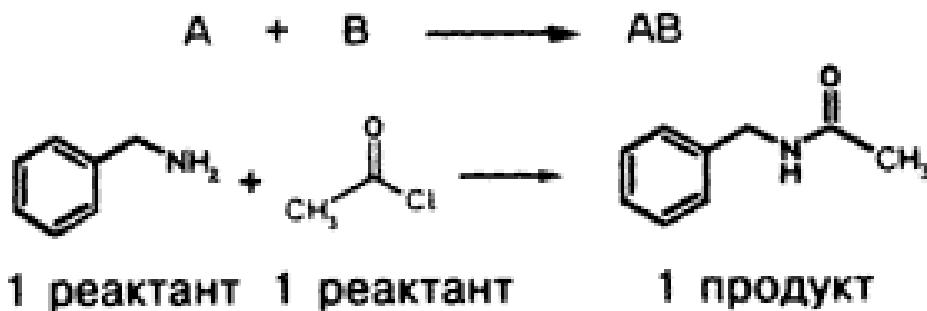
Лекарственные средства бактериального происхождения



Для ученых казалось невероятным, что этот антибиотик-метаболит (пенициллин) содержал четырехчленный β -лактамный цикл. Оказалось, однако, что именно этот гетероцикл является ответственным за антибиотическое действие не только пенициллина, но и цефалоспорина

Комбинаторная химия (1991 г.).

- В отличие от классического подхода «одно соединение за другим», главный принцип комбинаторной химии — это одновременный синтез всей библиотеки («параллельный синтез»)



Классический органический синтез

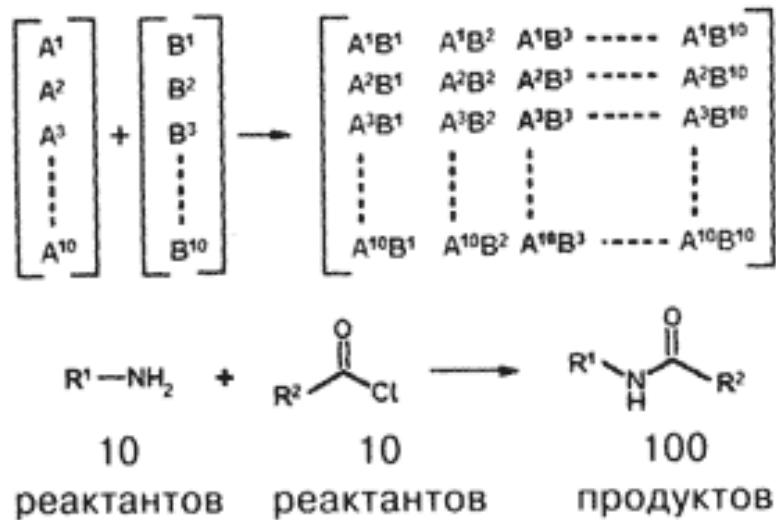
КОМБИНАТОРНАЯ ХИМИЯ (СО-ЧЕ-ТА-ТЕЛЬ-НАЯ ХИ-МИЯ)

Комбинаторная химия - ме-то-до-ло-гия хи-ми-че-ско-го (в пер-вую оче-редь, ор-га-ни-че-ско-го) син-те-за, имею-щая сво-ей це-лью син-тез боль-шо-го мас-си-ва од-но-тип-ных хи-мических со-еди-не-ний (ком-би-на-тор-ных биб-лио-тек) наи-бо-лее бы-ст-рым и эко-но-мич-ным спо-со-бом, ис-поль-зуя спе-ци-фи-че-ские под-ходы и тех-но-ло-гии.

Не-об-хо-ди-мость син-те-за об-шир-ных ком-би-на-тор-ных биб-лио-тек воз-ник-ла в 1990-х гг. и бы-ла про-дик-то-ва-на за-про-са-ми тех об-лас-тей промышленности, где по-иск ве-ществ с по-лез-ны-ми свой-ст-ва-ми не-ред-ко эф-фек-тив-нее вес-ти пу-тём эм-пи-ри-че-ско-го пе-ре-бо-ра (тес-ти-ро-ва-ния) свойств на боль-ших вы-бор-ках од-но-тип-ных со-еди-не-ний.

Комбинаторная химия (1991 г.).

- В принципе все реакции можно провести в одной колбе, после чего получится смесь из ста продуктов. Эта ситуация, немыслимая для классического синтеза и традиционных биологических испытаний, оказалась вполне обычной для комбинаторной химии. Ведь ещё одна революционная особенность HTS-технологии состоит в том, что можно тестировать не каждое соединение по отдельности, а смесь веществ.



Комбинаторный органический синтез

Комбинаторная химия

- Существует и другой путь. Синтез библиотеки можно провести по отдельности в ста микропробирках. Их вставляют в специальный реакционный блок с большим количеством гнёзд, и с помощью многопозиционных пипеток-дозаторов вносят растворы исходных веществ. Блок закрывают общей крышкой, и все реакции проходят одновременно в одинаковых условиях (если нужно, блок нагревают и встряхивают специальным механизмом). В результате получаются сто индивидуальных соединений, которые будут использованы для испытаний или для последующего параллельного синтеза.





Стратегии направленного поиска соединения-лидера

Тотальный (through put) скрининг;

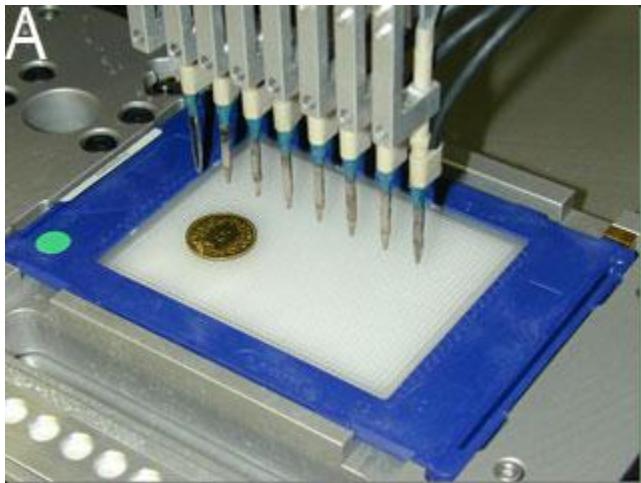
Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства;

Рациональное конструирование соединения-лидера.

Скрининг

- Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений (> 10000) проверяется на активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе.
- Высокопроизводительный скрининг – это процесс, основанный на робототехнике и методах обработки данных, служащий для ускоренной идентификации веществ, антител или генов, которые регулируют определенные каскады биологических молекулярных процессов. Высокопроизводительный (**100000 ÷ 5000000 образцов**).
- Производится тестирование способности большого количества потенциальных препаратов на способность связываться с молекулами-мишениями или биологической активности в отношении этих молекул.

Аппаратура для высокопроизводительного скрининга.



Установка для высокопроизводительного скрининга и считывания флуоресцентного сигнала Mark II Scarina. Работает с плашками, содержащими 2048 углублений (NanoCarrier). Полностью автоматическая (работает в круглосуточном режиме). Производительность — более 100000 лунок (образцов) в день.

- Принцип скрининга достаточно прост: в плашки, содержащие тестовую систему (например, иммобилизованная мишень или специальным образом модифицированные целые клетки), робот расkapывает из пипетки исследуемые вещества (или смесь веществ), следуя заданной программе.
- Причем на одной плашке могут находиться тысячи «лунок» с тестовой системой, и объем такой лунки может быть очень мал, так же как и объем вносимой пробы (микро- или даже нанолитры).

Данные скрининга - отправная точка для дальнейшего процесса разработки лекарства.





Тотальный (**through put**) скрининг

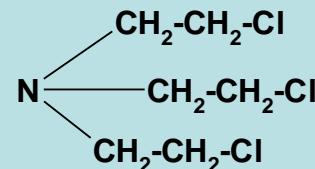
С развитием компьютерной и робототехники был разработан так называемый *тотальный или сплошной скрининг*, который представляет собой одновременный автоматизированный и миниатюризованный анализ *in vitro* нескольких сотен и даже тысяч соединений в нескольких десятках биологических тестах.

- Возможность испытать все новые соединения на все нужные (полезные) виды активности пока остается малореальной. На помощь химикам и биологам приходит компьютерная техника, которая позволяет сегодня вместо испытания в эксперименте синтезированных веществ провести определение потенциала их биоактивности путем машинного поиска.
- Такой подход может быть основан на кластерном анализе большого массива уже известных лекарственных веществ, сгруппированных по их структуре или по видам проявляемой ими биоактивности.

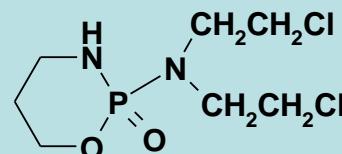
Основой прогнозирования биологической активности лекарственного вещества является установление связи между фармакологическим действием (биологической активностью) и структурой с учетом физико-химических свойств лекарственного вещества и биологических сред. Химическое соединение для проявления биологической активности должно обладать целым рядом физико-химических параметров, соответствующих аналогичным характеристикам биологических сред. Только в случае оптимального сочетания таких свойств химическое соединение может рассматриваться как «претендент» на участие в фармакологическом скрининге.

2. Принцип введения фармакофорной группы

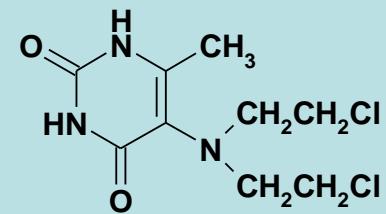
известного лекарственного вещества в молекулу нового вещества. Фармакофорным называют такой структурный элемент или фрагмент молекулы, который обеспечивает фармакологическую активность. Так, на основе азотистого иприта было получено семейство противораковых препаратов путем введения в различные вещества N,N-дихлордиэтиламинного или азиридинового фрагмента.



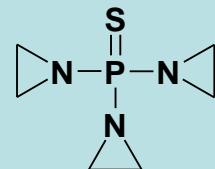
азотистый иприт



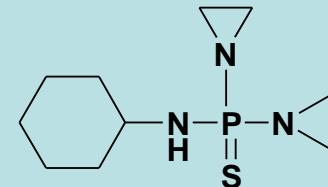
циклофосфан



допан



тиофосфамид



гексафосфамид

3. Принцип молекулярного моделирования

- Этот подход в сочетании с рентгеноструктурным анализом позволяет установить стереохимические особенности молекулы лекарственного вещества и биорецептора, конфигурацию их хиральных центров, измерить расстояния между отдельными атомами, группами атомов или между зарядами в случае цвиттер-ионных структур лекарства и биорецепторного участка его захвата. Получаемые таким образом данные позволяют более целенаправленно проводить синтезы биоактивных молекул с заданными на молекулярном уровне параметрами. Этот метод был успешно использован в синтезе высокоэффективных анальгетиков – аналогов морфина, а также для получения ряда лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему подобно природному нейромедиатору γ -аминомасляной кислоте (фенигма и др.).



Тотальный (**through put**) скрининг

Метод сплошного скрининга, как правило, используется для тестов с замещением лигандов, меченых радиоактивными атомами, и ингибирированием ферментов.

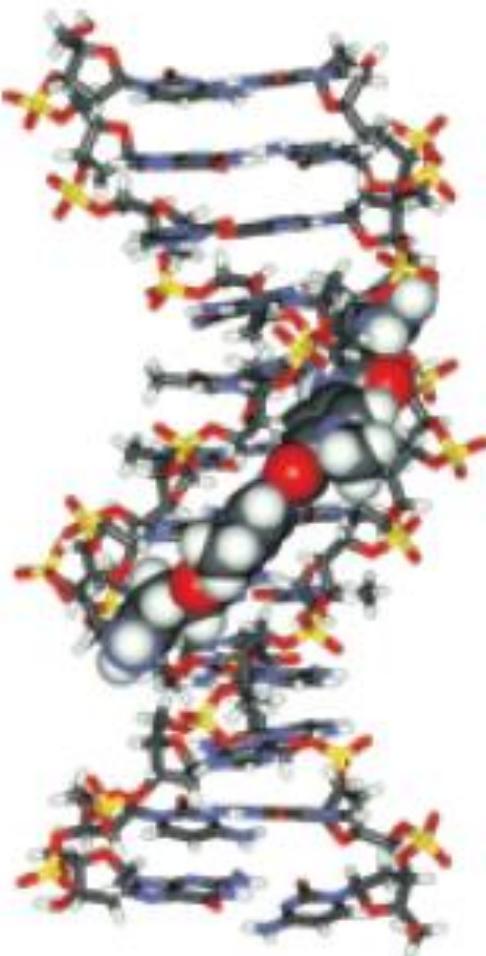


Тотальный (through put) скрининг Комбинаторные библиотеки

Смесь большого числа соединений, полученных однотипным методом с использованием серии аналогичных реагентов и имеющих регулируемый состав.

Эта смесь подвергается тотальному скринингу, после чего проводится идентификация тех структур смеси, которые проявляют биологическую активность.

Есть компьютерные программы, которые позволяют химикам просматривать существующие коллекции тысяч соединений, чтобы найти соответствующие структурным и конформационным свойствам.



Подгонка между соединением и рецептором может предложить модификации, которые могут быть осуществлены с соединением с целью более прочного их связывания. Этим способом, могут быть выбраны соединения для последующего синтеза и скрининга биологической активности. Данный путь является более рациональным и позволяет фармакологам более быстро выявить биологически активные соединения.

Связывание нетропсина - антибиотика с широким диапазоном антибактериальной активности с небольшими углублениями ДНК.

4. Стратегия пролекарств

- Лекарственный препарат после введения в организм сразу же подвергается атаке ферментными системами, защищающими организм от чужеродных веществ (ксенобиотиков). Лекарственное вещество таким образом биодеградируется с образованием различных производных, называемых метаболитами. В ряде случаев установлено, что не само введенное лекарственное вещество (в этом случае его называют пролекарством), а его метаболит оказывает лечебный эффект. Поэтому тщательное изучение метаболизма лекарственных веществ, синтез и биотестирование его метаболитов могут привести к созданию новых лекарственных веществ. На этой основе возникла идея заведомого синтеза пролекарства, которое само по себе не обладает лечебным действием, но имеет такие структурные группировки, которые позволяют ему легко преодолевать в организме защитные барьеры и точно доставляться в больной орган.

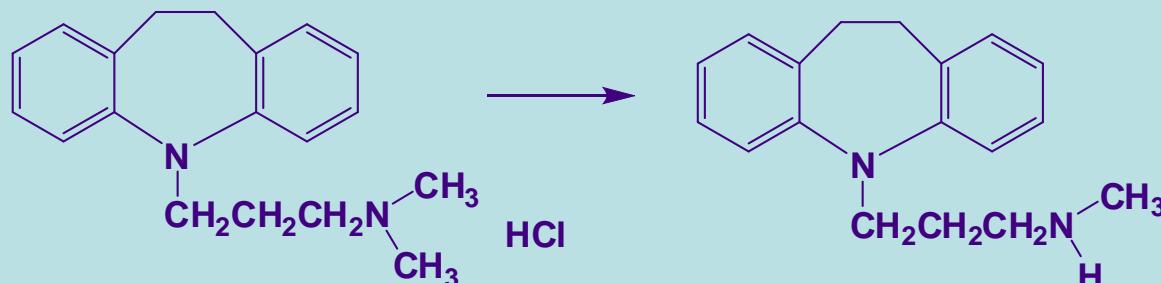


Пролекарства

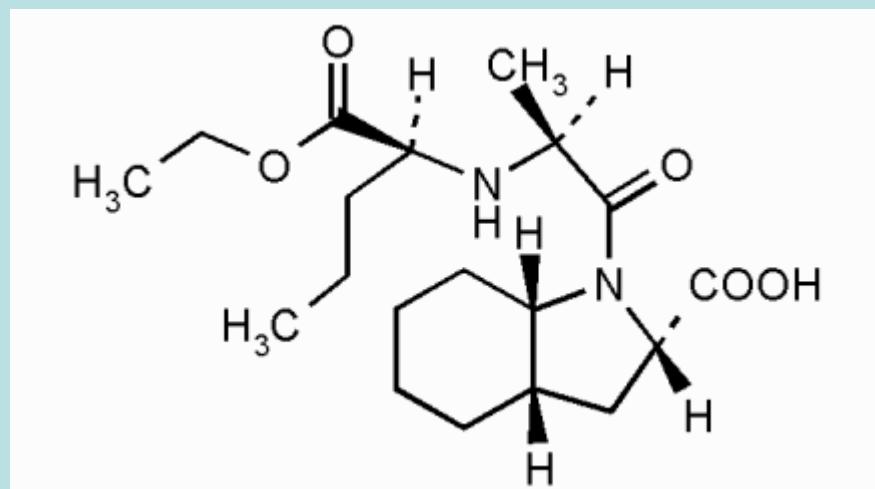
Пролекарства – соединения, не обладающие выраженной физиологической активностью, но способные превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем без участия белкового катализатора.

Исследование метаболизма лекарств

- Антидепрессант имипрамин превращается в организме в более активный антидепрессант дезипрамин, также применяющийся как ЛС.



Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента престариум (периндоприл) является предшественником лекарства. В организме он метаболизируется в более активный метаболит — периндоприлат.



Престариум

ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ПРЕСТАРИУМА

Всасывание ➤ Метаболизм ➤ Системный кровоток ➤ Распределение
в печени кровоток Экскреция

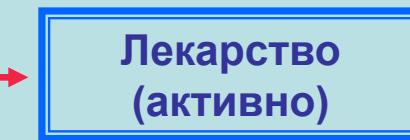
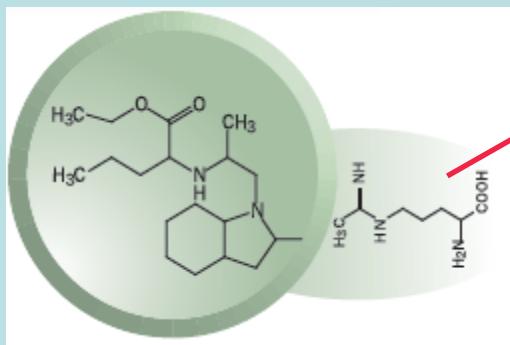
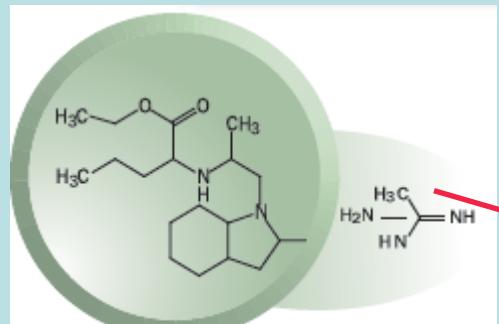
Пролекарство
(неактивно)

Периндоприл
терт-бутиламин

Периндоприл
аргинин

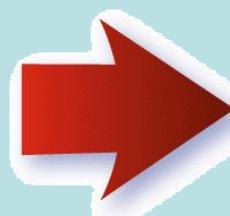
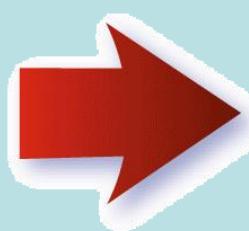
Лекарство
(активно)

Периндоприлат

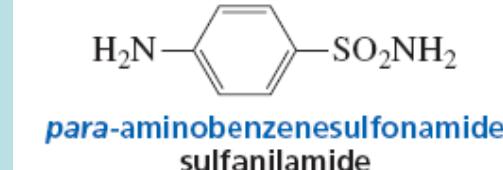
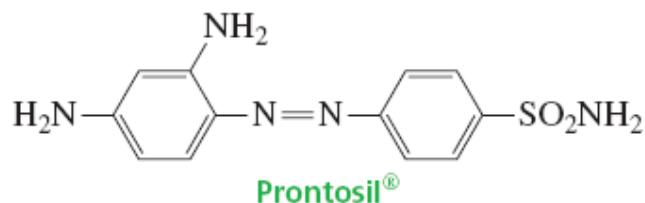
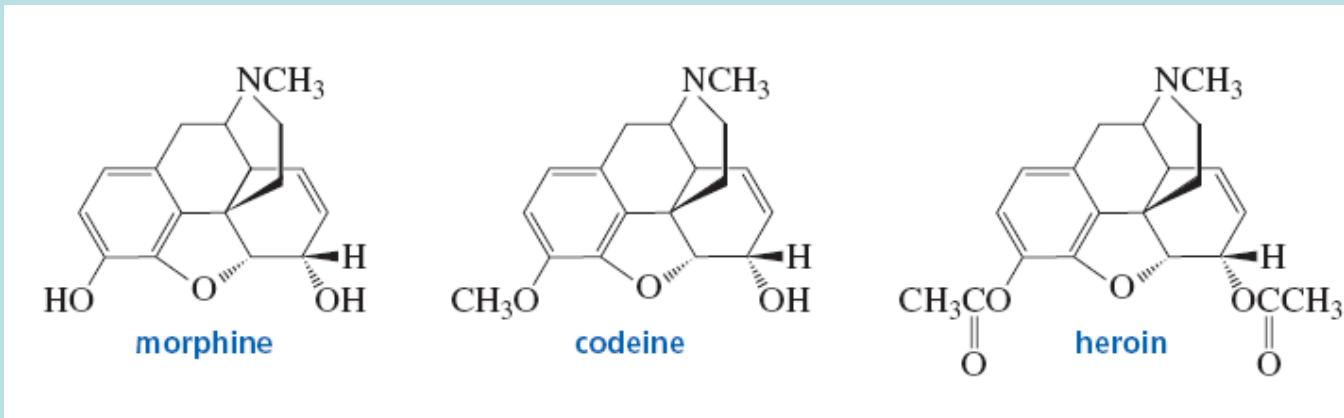


ФАРМАКОКИНЕТИКА

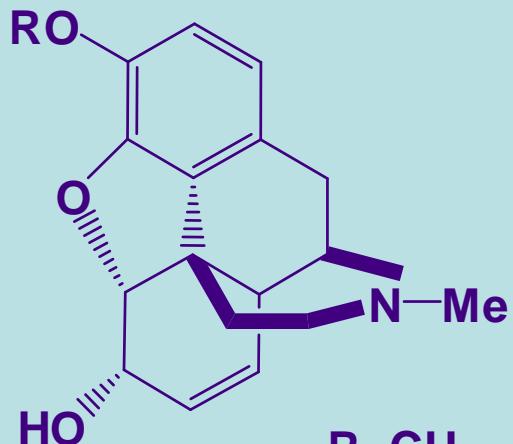
ФАРМАКОДИНАМИКА



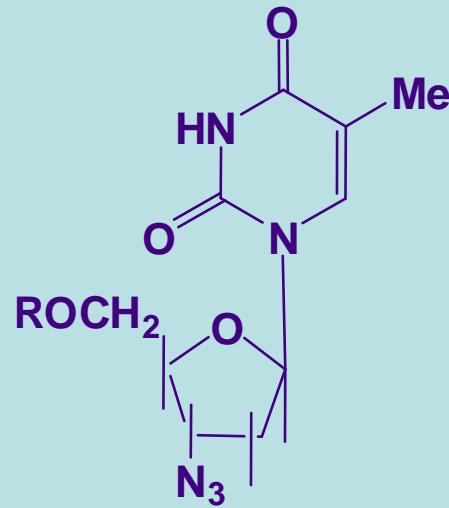
Наркотический анальгетик кодеин и полусинтетический наркотик героин метаболизируются в морфин, природный алкалоид опия



При попадании в биомишень это пролекарство метаболизируется и превращается в истинное лекарство. Считается, что почти четвертая часть всех новых лекарственных веществ вводится в настоящее время в виде пролекарств. Например, кодеин оказывает обезболивающее действие благодаря превращению в организме в морфин.



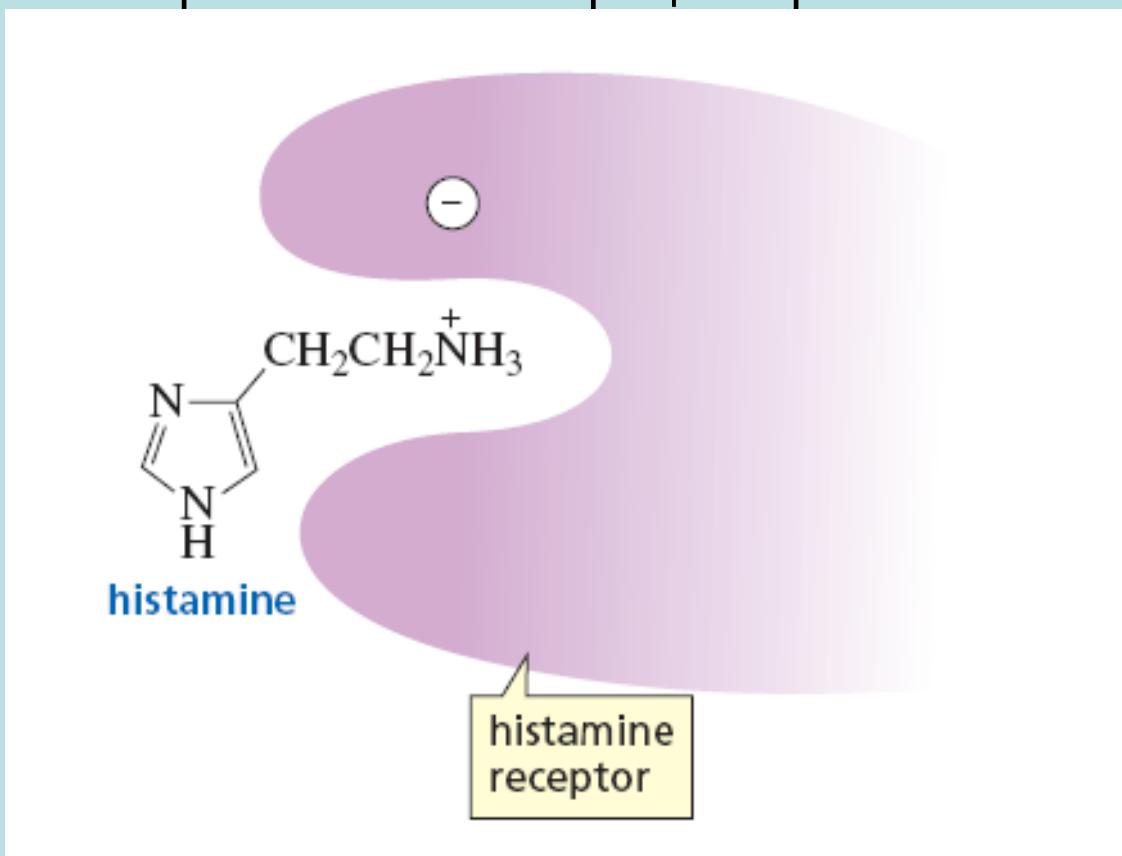
R=CH₃, кодеин
R=H, морфин



R=PO₃H, фосфатидилAZT
R=H, азидотимидин

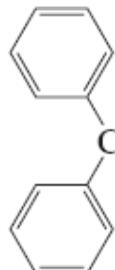
Азидотимидин – лекарство против СПИДа – вводится как пролекарство в виде фосфатидилпроизводного, фосфолипидная форма которого лучше проникает через липидные оболочки макрофагов и накапливается там же, где обычно концентрируются и вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ). Это лекарство, гидролизуясь в макрофаге до довольно токсичного для организма человека азидотимицина, действует, таким образом, только на зараженные иммунные клетки.

- Знание о молекулярных основах действия препарата, т.е. как препарат взаимодействует с рецептором, позволяет ученым конструировать и синтезировать соединения, которые могут иметь желательную биологическую деятельность. Например, когда в организме производится избыток гистамина, это вызывает насморк и аллергические реакции. Этот эффект, как полагают, является результатом протонирования этиламиногруппы и закрепление молекулы гистамина к отрицательно заряженной части рецептора гистамина.

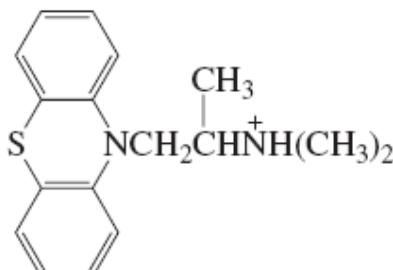


- Лекарства, которые препятствуют естественному действию гистамина называются антигистаминами, связывающиеся с гистаминовым рецептором, но не вызывающие ту же самую реакцию как гистамин.
- Подобно гистамину, эти лекарства имеют протонированную аминогруппу, которая связывается с рецептором. Такие препараты также имеют объемные группы, которые препятствуют гистаминовой молекуле приближаться к рецептору.

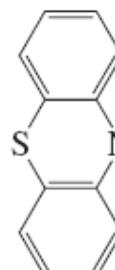
antihistamines



diphenhydramine
Benadryl®

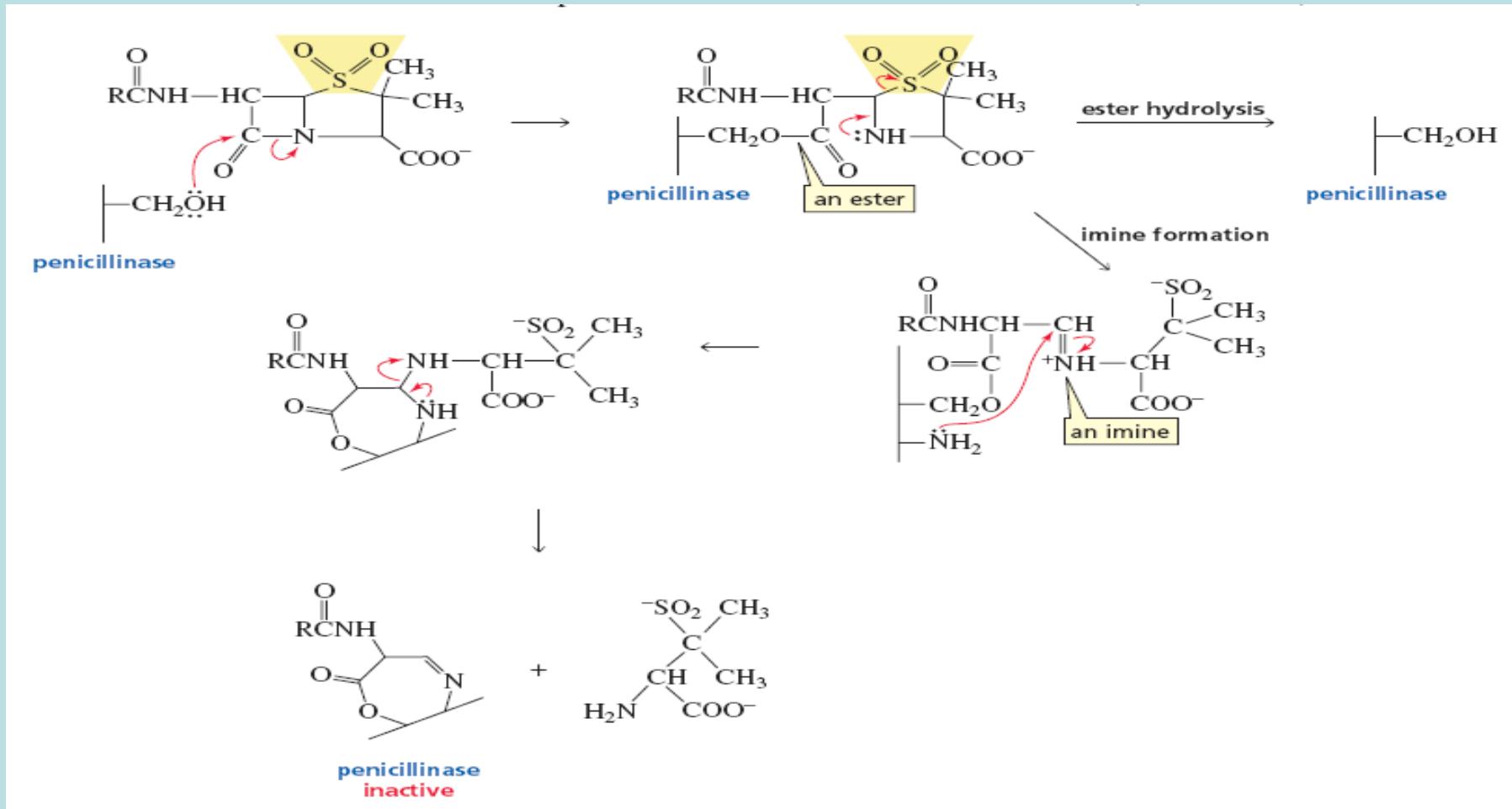


promethazine
Promine®



promazine
Talofen®

Электроноакцепторный сульфон обеспечивает альтернативный путь гидролиза, приволяющий к устойчивому имину. Поскольку имины чувствительны к нуклеофильным атакам, аминогруппа на активном участке пенициллиназы реагирует с имином, образуя вторую ковалентную связь между ферментом и ингибитором. Ковалентно прикрепленная группа инактивирует пенициллазу, таким образом, устраняя резистентность к пенициллиновому сульфону.



5. Концепция антиметаболитов

- Этот подход базируется на создании синтетического лекарственного вещества, структурно близкого к какому либо естественному (эндогенному) метаболиту организма человека. Задача такого синтетического вещества называемого антиметаболитом, состоит в подмене метаболита в естественных биореакциях.
- Антиметаболиты должны быть способны лишь частично выполнять в организме функции метаболитов. Являясь химическими имитаторами метаболитов, лекарственные вещества такого рода «обманывают» контролирующие ферментные системы, встраиваются в метаболическую схему и заменяют собой настоящий метаболит, например, в растущей цепочке ДНК или РНК. Подобный прием успешно был использован в синтезе противораковых веществ, а также для торможения роста и развития патогенных вирусов при создании **ацикловира** – высокоэффективного антигерпесного препарата.



ацикловир

- Важной характеристикой синтетических антиметаболитов является то, что они обладают малой токсичностью и не оказывают нежелательных побочных эффектов благодаря высокой степени их узнаваемости системами организма, для которых эти лекарственные вещества структурно «выглядят» почти нечужеродными, биогенными.

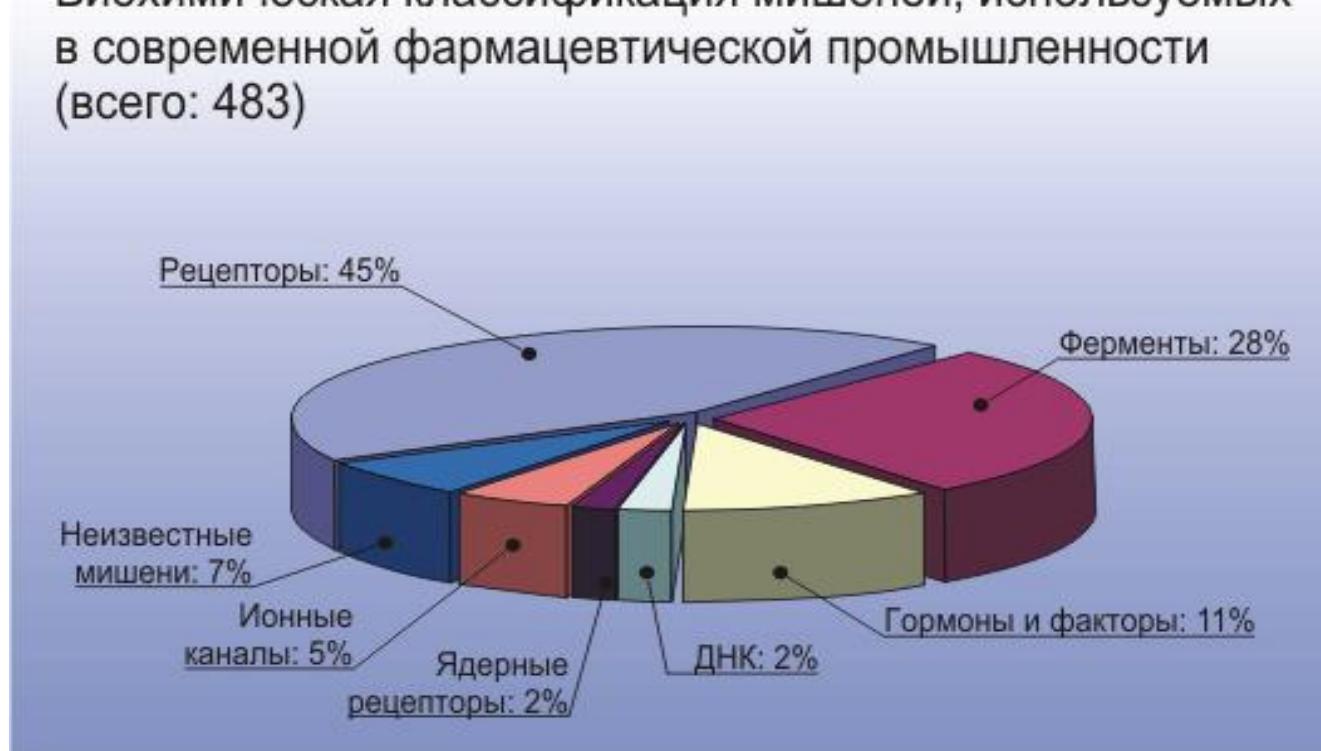
6. Методология комбинаторной химии

- Этот принцип совмещения химии и биологии возник и стал быстро развиваться в 1990-х годах как часть общей стратегии открытия новых лекарственных веществ. Стратегия комбинаторной химии основана на недавней разработке нескольких революционных химических и биологических методов параллельного синтеза и испытания большого числа соединений. Была создана техника миниатюризации синтезов и биоиспытаний, позволяющая синтезировать в растворе или на твердых подложках от сотен до нескольких тысяч новых соединений в день и быстро их тестировать в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ.

- В недавнем прошлом открытие лекарственного средства начиналось с индивидуального синтеза сотен, а иногда и тысяч аналогов малоактивного препарата, в надежде повысить его активность и селективность, с одновременным снижением токсичности. В среднем, для достижения поставленной цели необходимо было синтезировать более 10 000 соединений, а чтобы получить это молекулярное множество, один человек должен был бы работать около 1000 лет. В настоящее время поиск новых лекарственных препаратов строится на принципиально новой основе.

Биохимическая классификация исследуемых в настоящее время биологических мишеней

Биохимическая классификация мишеней, используемых в современной фармацевтической промышленности (всего: 483)



Большую (>60%) долю рецепторов составляют мембранные G-рецепторы (GPCR, G-protein coupled receptors),

Драг-дизайн

- Основные понятия, используемые в драг-дизайне — это мишень и лекарство.
- Мишень — это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершить определенное воздействие.
- Наиболее часто встречающиеся мишени — это рецепторы и ферменты.
- **Лекарство — это химическое соединение (как правило, низкомолекулярное), специфически взаимодействующее с мишенью и тем или иным образом модифицирующее клеточный ответ, создаваемый мишенью.**

Стратегия поиска биологически активных молекул (драг-дизайн)

- Стратегия поиска биологически активных молекул (драг-дизайн) во многом определяется тем, известны или нет трехмерные структуры молекулы-лиганда и рецептора-мишени. При этом более ценным является знание структуры рецептора, позволяющее проводить прямое моделирование.
- Мишень — это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую необходимо совершить определенное воздействие.
- Наиболее часто встречающиеся мишени — это рецепторы и ферменты. Лекарственные средства специфически взаимодействуют с мишенью и тем или иным образом модифицируют ее клеточный ответ.
- Одной из важнейших задач драг-дизайна является поиск и утверждение мишени. Для поиска потенциальной мишени используют всю возможную информацию о заболевании. В результате подобных поисков мишенью могут оказаться как уже известные, так и совершенно новые рецепторы.
- Более половины всех известных препаратов действуют на одно генетическое семейство рецепторов (рецепторы, связанные с G-белком). Другое генетическое семейство возможных мишеней — транспортные белки. Третий тип препаратов действуют на ионные каналы и энзимы.

Стратегия поиска биологически активных молекул (драг-дизайн)

- Мишени, а также, вероятно связанные с ними гены, изолируются с тем, чтобы можно было изучить функцию гена (мишени). Свойства гена мишени анализируются на моделях заболевания, которые могут быть как клеточными моделями, так и на животных.
- Мишень себя оправдала, если воздействие на нее оказывает благоприятный эффект на модели заболевания.

Поиск мишени.

- Определение мишеней происходит с использованием методов сравнительной и функциональной геномики. Геномные методы заключаются в подавлении синтеза мишени в тестовой системе путем получения мутантов с **генным нокаутом** (в которых ген мишени попросту отсутствует) или использования РНК-последовательностей, «выключающих» тот или иной ген.
- Мишени можно также инактивировать с помощью моноклональных антител или облучая мишень, модифицированную хромофором, лазерным излучением. Инактивация мишени также возможна с помощью низкомолекулярных лигандов-ингибиторов.
- Однако мишени, чьи функции определены лишь гипотетически, не могут служить отправной точкой для дальнейших исследований. Необходима многоступенчатая экспериментальная валидация, в результате которой может быть понята конкретная биологическая функция мишени применительно к фенотипическим проявлениям исследуемой болезни.

Поиск и утверждение мишени

- Исходя из информации о заболевании исследователи занимаются поиском потенциальной мишени для разработки новых лекарственных средств.
- В результате подобных поисков мишенью могут оказаться как уже известные, так и совершенно новые рецепторы.
- Более половины всех известных препаратов действуют на одно генетическое семейство рецепторов (рецепторы, связанные с G-белком).
- Другое генетическое семейство – транспортные белки.
- Третий тип препаратов действуют на ионные каналы и энзимы.
- Мишени, а также, вероятно связанные с ними гены, изолируются с тем чтобы можно было изучить функцию гена (мишени).
- Свойства гена мишени анализируются на моделях заболевания, которые могут быть как клеточными моделями, так и на животных «валидизация».
- **Мишень себя оправдала, если воздействие на мишень оказывает благоприятное действие в модели заболевания.**

Нет информации о мишени.

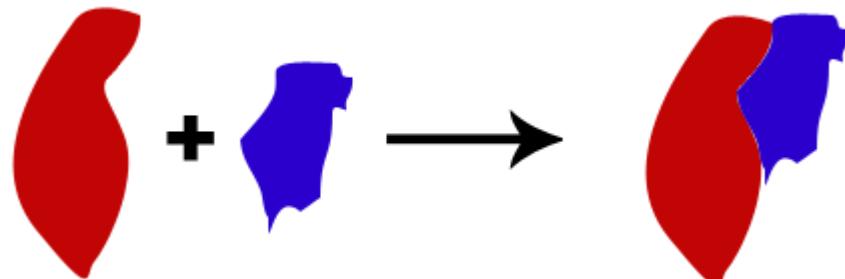
- Если о мишени ничего не известно, то используют комбинаторную химию и эмпирические правила Липинского.
- Поиск мишеней производится обычно с использованием методов компьютерного моделирования.
- На возможную структуру лигандов накладывается ряд ограничений, которые существенно сужают проводимый поиск.
- Согласно **правилу Липинского**, соединение, чтобы «быть похожим» на лекарство, должно иметь:
 1. менее пяти атомов-доноров водородной связи;
 2. молекулярный вес менее 500;
 3. липофильность ($\log P$ — коэффициент распределения вещества на границе раздела вода-октанол) менее 5;
 4. суммарно не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка количества акцепторов водородной связи).

Структура мишени известна структурата лиганда - нет

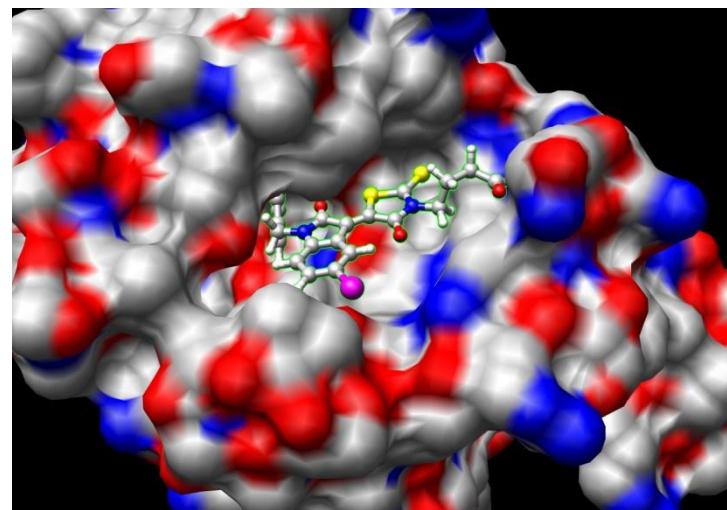
- Когда структура мишени известна, а структура лиганда нет, то используется методика ***de novo дизайн*** (то есть дизайн «с нуля»).
- Это непосредственное моделирование 3D-структуры молекул, моделирование связывания лиганда с мишенью, а также виртуальный скрининг.
- Создают компьютерную пространственную модель молекулы-мишени, в том числе той её полости, с которой должно связываться лекарство.
- Потом на компьютере же совмещают эту полость с различными молекулами — кандидатами на роль лидера (эта процедура называется «докинг», по аналогии с заходом корабля в док).

ДОКИНГ

- Структуру гипотетических лидеров нужно подбирать таким образом, чтобы, во-первых, добиться **хорошего совмещения размеров молекулы с размером полости**, во-вторых, **увеличить взаимное связывание молекулы в полости мишени** (за счёт слабых взаимодействий: **водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д.**). В результате можно подобрать структуру определённого размера и геометрии, которая хорошо подходит под мишень.
- Смоделированное соединение синтезируют, испытывают на активность и, если таковая обнаружится, берут его в качестве соединения-лидера.



Схематическая диаграмма, иллюстрирующая докинг малой молекулы лиганда (синяя) с белковым рецептором (красная).



Малая молекула стыкуется с белком.

Структуры и мишени и лиганда известны

- Ситуация упрощается, если в нашем распоряжении есть структуры биомишени, и воздействующего на неё лиганда.
- Исследователь заранее знает, для какого класса веществ ему нужно делать докинг, и фактически модифицирует в полости мишени структуру лиганда. Такой способ называется **структурно-обоснованным дизайном**.

Оптимизация

- Когда соединение-лидер найдено, начинается второй этап конструирования лекарства — оптимизация. Нужно так изменить соединение-лидер, чтобы оно имело нужную активность, селективность, растворялось в том, в чём удобно, не было токсичным.
- Химики синтезируют структурные аналоги соединения-лидера и testируют их на определённую физиологическую активность.

Оптимизация

- Основная проблема на этой стадии заключается в том, что теоретически количество возможных аналогов огромно. Это значит, что и здесь необходимо применять рациональный подход, позволяющий предсказывать, какие именно аналоги нужно синтезировать. Для этого можно использовать опять же компьютерное моделирование, то есть докинг небольшого количества аналогов соединения-лидера с известной активностью. С его помощью удаётся понять, как расположены друг относительно друга химические группы, важные для связывания с мишенью, а значит, сократить количество синтезируемых аналогов.

Оптимизация структуры лидера³

Стратегия оптимизации соединений-лидеров основана на следующих характеристиках:

- липофильность, необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать клеточные мембранны;
- электронные эффекты, влияющие на ионизацию или полярность соединения;
- стерические особенности структуры, играющие важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения в активном центре фермента или рецептора;
- фрагментные дескрипторы, оценивающие вклад различных частей молекулы в общее свойство (в благоприятных случаях это может привести к формулировке гипотезы о *фармахофорной группе* – функциональной группе, определяющей проявление определенной физиологической активности данным веществом).

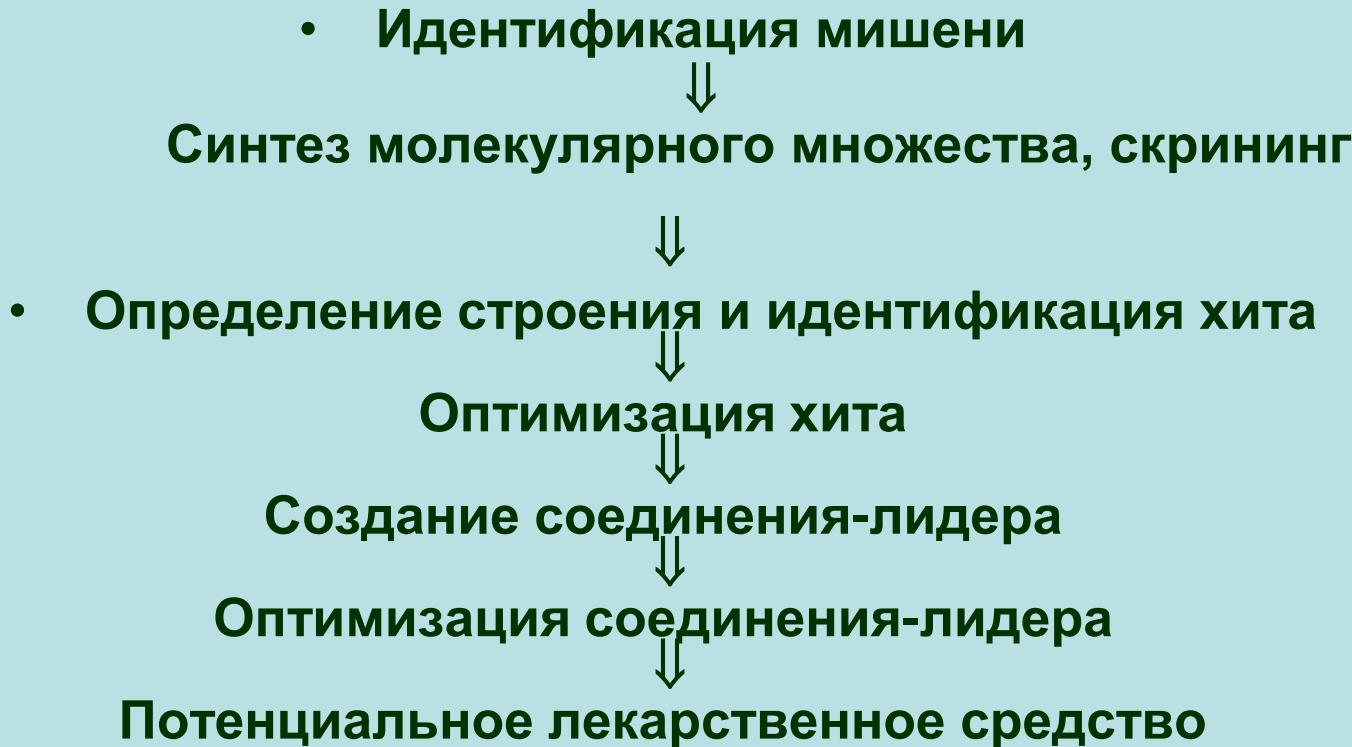
³ Зефиров О. Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (Medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2: Химия. – 2000. – Т. 41. – № 2. – С. 103 – 108.

Биофакт.

- Из-за высокой вероятности неудачи и огромной стоимости вывода нового лекарственного средства на рынок существование компании зависит от успешных препаратов, которые приносят доход, достаточный для компенсации затрат на исследования и разработку как успешных препаратов, так и тех, разработка которых закончилась неудачей.

- Теперь все начинается с расшифровки структуры генов, кодирующих белки, ответственные за проявление тех или иных биологических функций. Затем эти “*мишени*” (*targets*) получают в чистом виде и создают специальные тестовые системы, позволяющие уже не *in vivo*, а микрометодами, *in vitro*, определять биологическую активность как давно синтезированных так и вновь получаемых веществ.

Таким образом находят биологически активную структуру (***hit compounds***), которую модифицируя преобразуют в соединение-лидер (***lead compounds***), в результате оптимизации свойств которого получают лекарственное соединение (***clinical candidate***). Схематично этот процесс можно выразить следующим образом:



- Успехи геномики свидетельствуют о том, что в ближайшее десятилетие будет получено около 2000 новых мишеней и темп скрининга придется повышать, несмотря на то, что уже в настоящее время удается подвергнуть скринингу до 100 тысяч соединений в расчете на одну мишень. Поэтому если ранее скрининг отставал от синтеза, то теперь ситуация изменилась: вдобавок к образцам сотен тысяч уже известных органических веществ, составляющих так называемые исторические библиотеки, понадобилось быстро получать миллионы соединений.

- Подобную задачу способно решить только особое направление в органической химии, так называемый **комбинаторный синтез**, позволяющий специальными приемами быстро синтезировать обширные коллекции веществ с похожей структурой, так называемые библиотеки.
- Комбинаторный синтез – это одна из наиболее быстро развивающихся в последнее время областей фармацевтической индустрии. Он является наиболее важным инструментом для создания новых лекарственных препаратов. Что же такое комбинаторный синтез и почему он так важен?
- Говоря попросту, комбинаторный синтез является способом получения большого числа соединений за короткое время. При этом используются обычные реакционные пути и традиционный набор исходных материалов и реагентов.

- Комбинаторный синтез используется в основном в двух направлениях:
- **1. Комбинаторный синтез для оптимизации лекарственного препарата**
- Если необходимо получать большое число производных, аналогичных по строению соединению-лидеру и (или) улучшать активность соединения-лидера, то комбинаторный синтез позволяет быстро получать аналоги, которые только слегка отличаются по строению с лидером.
- **2. Комбинаторный синтез для нахождения лекарственного препарата**
- Поиск нового соединения-лидера является движущей силой развития комбинаторного синтеза. Столкнувшись лицом к лицу с множеством новых мишней, фармацевтические компании испытывают проблему с идентификацией функций каждой мишени, нахождения соединения-лидера для каждой мишени и оптимизации строения лидера по возможности быстрее. Здесь появляется реальная необходимость в комбинаторном синтезе. Он обеспечивает получение огромного количества соединений, но кроме этого при таких объемах синтеза повышается шанс нахождения новых соединений-хитов. Успех достигается применением новых технологий органического синтеза.

Существует два возможных пути реализации синтеза библиотек соединений – жидкофазный синтез и синтез на твердых подложках (твердофазный синтез). Последний имеет значительно большее распространение из-за его достаточной простоты и возможности автоматизации.

•Жидкофазный синтез

•Преимущества:

•Жидкофазный синтез возможен при использовании всех известных синтетических методов без каких либо ограничений

•Реакция проходит в гомогенных условиях

•Можно легко использовать нагревание

•Реакцию можно контролировать

•Возможна очистка и анализ продуктов реакции на каждой стадии

•Недостатки:

После окончания реакции все целевые соединения и побочные продукты находятся в смеси и требуется их разделение

При использовании избытка реагентов, для достижения хороших выходов продуктов, эти реагенты необходимо тщательно очищать

В том случае, если реагенты, продукты и побочные соединения невозможно перегнать или они не выпадают в осадок, их можно разделить или очистить только экстракцией или хроматографически, что обычно требует большого времени

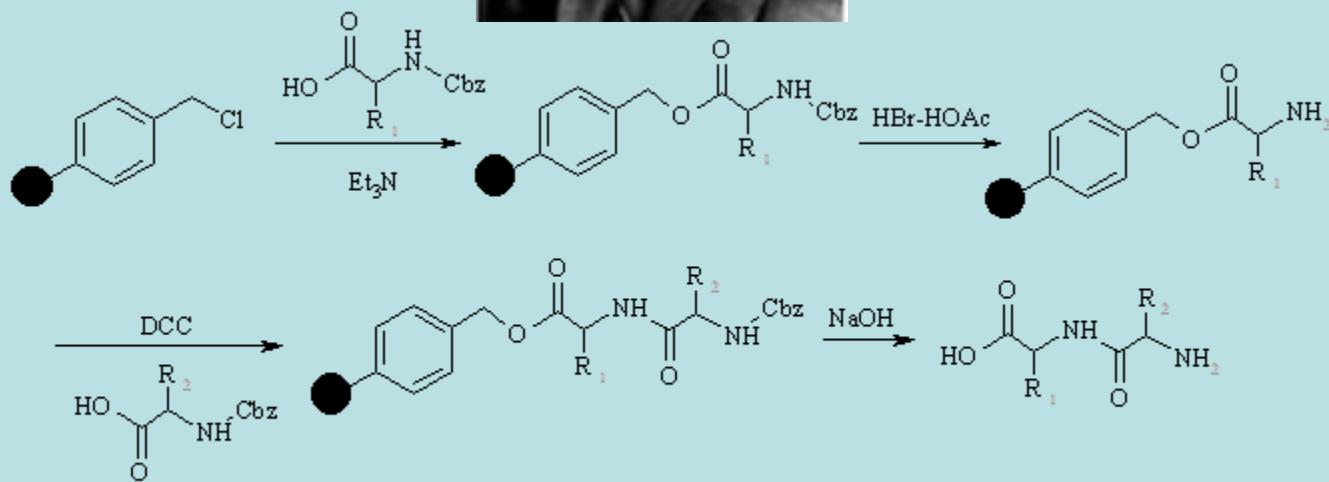
Автоматизация процессов очистки соединений в растворе весьма затруднительна

Все это приводит к тому, что жидкофазный способ создания библиотек относительно мало распространен.

•Твердофазный синтез

• В начале 60-х годов был предложен новый подход к решению проблем выделения и очистки, возникающих в пептидном синтезе. Автор открытия этого подхода, Роберт Брюс Меррифилд предложил собирать пептидную цепь постадийно, причем во время синтеза цепь должна быть одним концом привязана к твердому носителю. В результате выделение и очистка промежуточных и целевых производных пептидов сводились просто к фильтрованию и тщательной промывке твердого полимера для удаления всех избыточных реагентов и побочных продуктов, остающихся в растворе. Такая механическая операция может быть выполнена количественно, легко стандартизируется и может быть даже автоматизирована.

- Полимерный носитель в методе Меррифилда – это гранулированный сшитый полистирол, содержащий хлорметильные группы в бензольных ядрах. Эти группы превращают полимер в функциональный аналог бензилхлорида и сообщают ему способность легко образовывать сложноэфирные связи при реакции с карбоксилат-анионами. Конденсация такой смолы с N-защищенным аминокислотами ведет к образованию соответствующих бензиловых эфиров. Удаление N-защиты из дает C-защищенное производное первой аминокислоты, ковалентно связанное с полимером. Аминоацилирование освобожденной аминогруппы N-защищенным производным второй аминокислоты с последующим удалением N-защиты приводит к аналогичному производному дипептида также привязанному к полимеру:



где Cbz - бензилоксикарбонильная защита, DCC - дициклогексилкарбодиимид

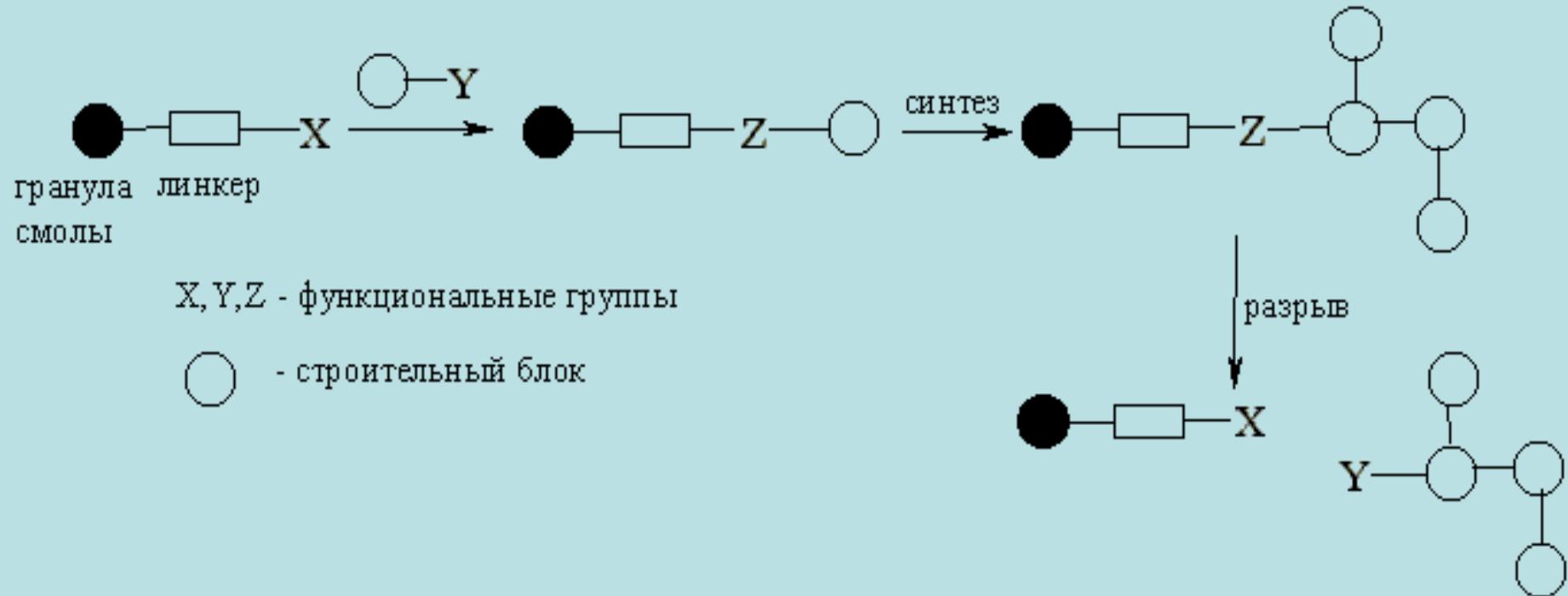
- Возможность очистки продукта после каждой реакции путем простого фильтрования и промывки, реакции можно проводить в одном реакционном сосуде составляют идеальные предпосылки для механизации и автоматизации процесса. Действительно, всего три года потребовалось для разработки автоматической процедуры и аппаратуры, позволяющих выполнять программируемый синтез полипептидов с заданной последовательностью аминокислотных остатков.

- Твердофазная техника приводила к существенной экономии труда и времени, необходимых для пептидного синтеза. Так, например, ценой значительных усилий Хиршмен с 22 сотрудниками завершили выдающийся синтез фермента рибонуклеазы (124 аминокислотных остатка) с помощью традиционных жидкофазных методов. Почти одновременно тот же белок был получен путем автоматизированного твердофазного синтеза. Во втором случае синтез, включающий 369 химических реакций и 11 931 операцию, был выполнен двумя участниками (Гатте и Меррифилд) всего за несколько месяцев (в среднем до шести аминокислотных остатков в день присоединялись к растущей полипептидной цепи). Последующие усовершенствования позволили построить полностью автоматический синтезатор.
- **Метод Меррифильда и послужил основой для нового направления органического синтеза – комбинаторной химии.**

Основные типы полимерных смол для комбинаторного синтеза используемые в настоящее время:

- Полистирол, сшитый с 0,5-2% дивинилбензола (StratoSpheres)
- Полиэтиленгликоль, привитый на сшитом сополимере полистирол- 1% дивинилбензол (TentaGel, AgroGel, NovaGel)
- Полиэтиленгликоль, привитый на 1% сшитый полистирол (PEG-PS)
- Полистирольная макропористая смола с высокой степенью сшивки (AgroPore, TentaPore)
- Сополимер бис-2-акриламидполиэтиленгликоль-моноакриламидо-полиэтиленгликоль (PEGA)
- Диметилакриламид нанесенный на макропористую матрицу кизельгур (Pepsyn K)
- Диметилакриламид нанесенный на макропористую матрицу – сшитый 50% полистирол-дивинилбензол (Polyhipe)

- **Линкеры**
- Линкер – это молекулярный фрагмент, ковалентно связанный с твердой подложкой. Он содержит реакционноспособные функциональные группы, с которыми взаимодействует первый реагент и который в результате становится связанным со смолой. Образующаяся связь должна быть стабильной в реакционных условиях, но легко разрываться на конечной стадии синтеза.
- Различные линкеры используются в зависимости от того, какая функциональная группа присутствует в субстрате и от того, какая функциональная группа должна быть сформирована в конце процедуры.



В практике комбинаторного синтеза чаще всего используются следующие линкеры:

Хлорметильный ($-\text{CH}_2\text{Cl}$),
 Гидроксильный ($-\text{OH}$),
 Аминный ($-\text{NH}_2$),
 Альдегидный ($-\text{CHO}$),
 Силильный ($-\text{OSiR}_3$).

ОБОРУДОВАНИЕ ДЛЯ КОМБИНАТОРНОГО СИНТЕЗА

- Микроволновые реакторы INITIATOR предназначены для автоматизации проведения химических превращений в интервале температур 40-250°C (2-5 °C/сек) и давлении до 20 атм. Реакции осуществляются в сосудах с магнитными мешалками четырех размеров от 0,2 до 20 мл. В приборах с автосамплером (8 или 60 позиций) сосуды подаются в реактор автоматически любых размеров, в любой последовательности.





- Флеш-хроматография - это усовершенствованный процесс традиционной жидкостной колоночной хроматографии среднего и низкого давления.
- Использование готовых упакованных пластиковых картриджей и техники аксиального/радиального сжатия взамен традиционных стеклянных колонн значительно увеличило производительность, эффективность и воспроизводимость процессов разделения.

Параллельный синтез

Установки параллельного синтеза представляют собой рабочие станции для одновременного проведения нескольких экспериментов в небольших объемах при нагревании и охлаждении с возможностью работы под вакуумом или в атмосфере инертного газа.



7. Принцип функциональной геномики и протеомики

Начало 21 века ознаменовалось блестящим открытием. Это – успешное завершение расшифровки генома человека. Геном человека имеет 23 хромосомы, которые содержат несколько десятков тысяч генов, насчитывающих несколько миллиардов нуклеотидных пар.

Работы по расшифровке человеческого генома начались в 1989 г. и практически завершились в начале 2001 г. установлением следующих фактов:

- 1) он содержит 32 тыс. генов;
- 2) наследственные гены, по которым воспроизводится в целом человеческий организм, составляет всего 5% от его генома;
- 3) остальная часть генома состоит в основном из транспонсонов (перемещающихся участков ДНК, которые формируют и изменяют структуру генома) и «молчящих» генов (многократно повторяющихся последовательностей нуклеотидов).

Полагают, что эти последние два вида участков генома достались человеку эволюционно от бактерий и вирусов.

В связи с этим открытием возникает реальная возможность утверждения нового подхода в стратегии создания новейших лекарственных веществ – **принципа функциональной геномики и протеомики**.

Он основан на знании как структуры генома, так и функций тех его участков, которые кодируют и передают информацию по синтезу нативных нуклеиновых кислот, белков и полипептидов.

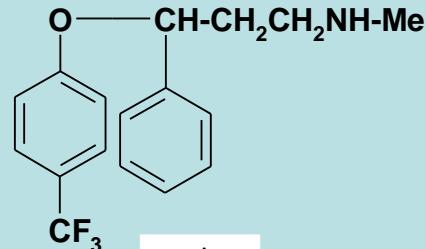
Раскрытие структуры (карты) генома и изучение функций генов человека в перспективе позволяют медицине становиться все более превентивной благодаря появления у нее способности выявлять возможность возникновения какой-либо генетической болезни у каждого человека заранее и целенаправленно создавать соответствующие лекарства.

**В настоящее время основной задачей становится
нахождение генов, контролирующих биосинтез белковых
молекул (включая биорецепторы), которые являются
биомишенями уже известных веществ.**

Примером исследований по принципу функциональной геномики и протеомики может служить **определение гена, кодирующего белок мозга, который является структурным аналогом биорецептора нейромедиаторного вещества – серотонина**. Оказалось, что один из самых популярных в н.в. антидепрессантов – прозак (флуксетин), так же как и медиатор ЦНС серотонин, взаимодействует как с мозговым, так и с рецепторным белками.



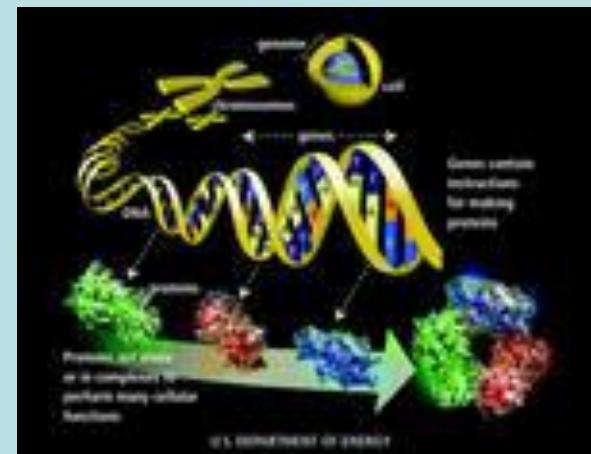
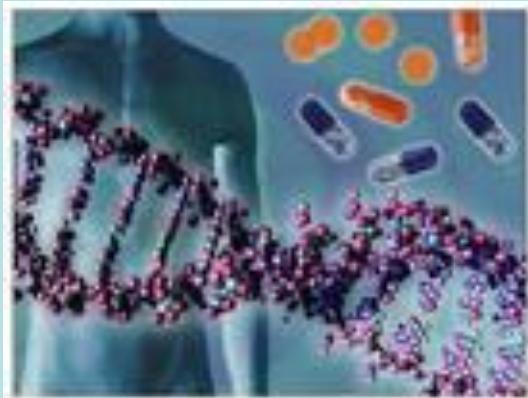
серотонин



прозак

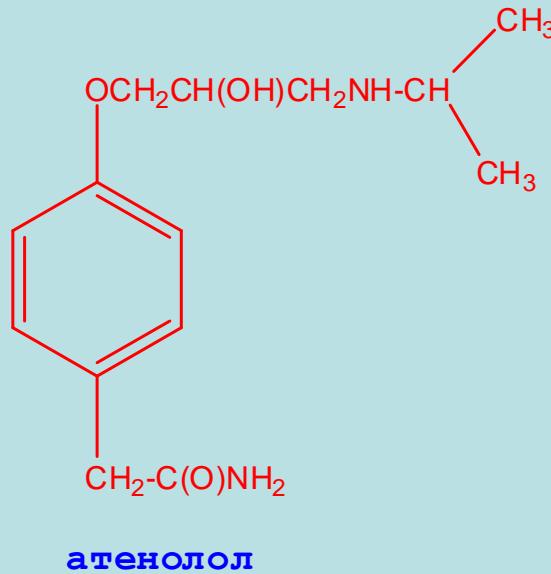
Подобное открытие позволит получить методом генной инженерии часть мозгового белка и использовать его для тестирования на антидепрессантную активность синтетические соединения нового поколения, которые имеют стереохимические особенности, отвечающие топографии биорецептора.

На 2002 г. стало известно строение геномов нескольких десятков патогенных бактерий, что также открывает новую перспективу для синтеза антибактериальных препаратов мощного узконаправленного действия.

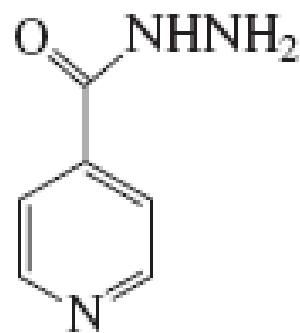


Использование в терапии новых свойств уже известных лекарственных препаратов

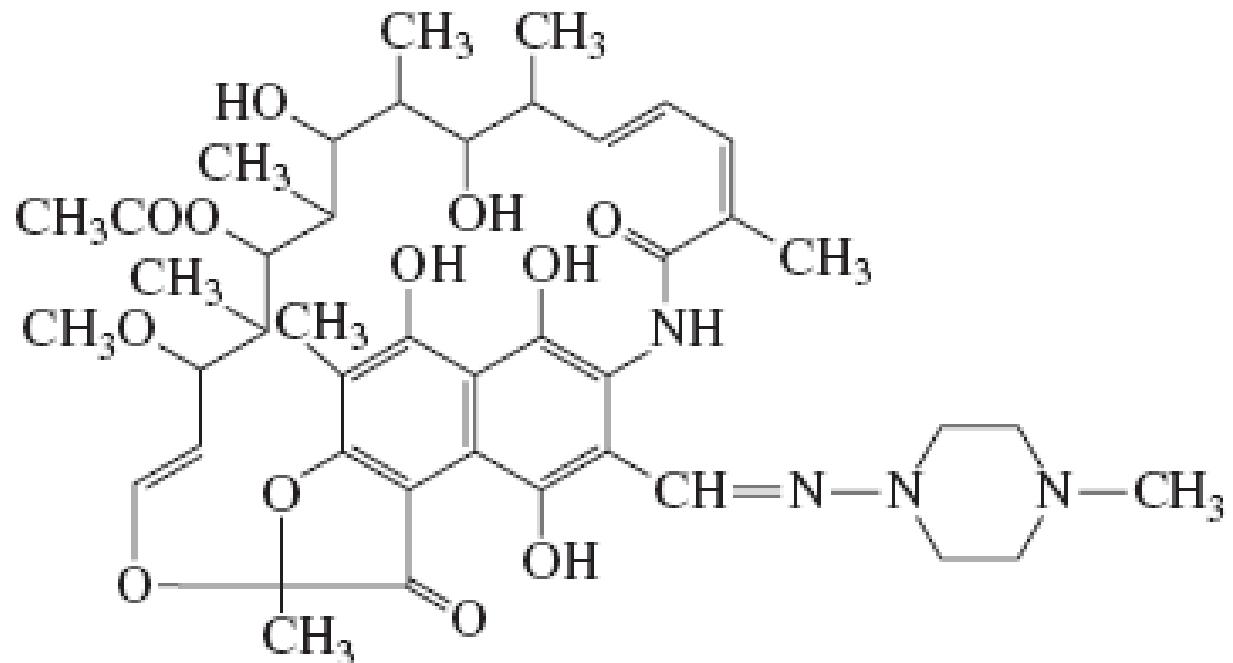
- Было обнаружено, что β -адреноблокаторы, адреномиметические вещества, обладают гипотензивным свойством (атенолол, метопролол).
- Широко применяемый аспирин (ацетилсалicyловая кислота) может оказывать не только противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, но и антиагрегационное действие и назначается при ишемической болезни сердца и наличии ряда факторов ИБС.



Если некоторые бактерии стойки к одному из лекарственных средств, то лучше использовать их комбинацию, т.к. второй препарат минимизирует шанс бактерий оказаться резистентными к антибактериальному средству. Например, два антибактериальных средства, изониазид иrifampin, применяются в комбинации для лечения туберкулеза.



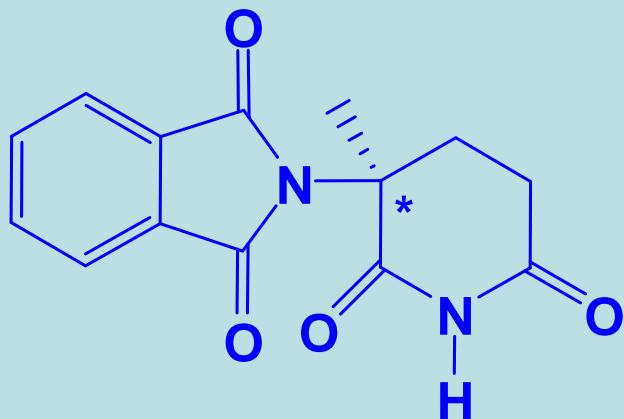
isoniazid
Nydrazid®



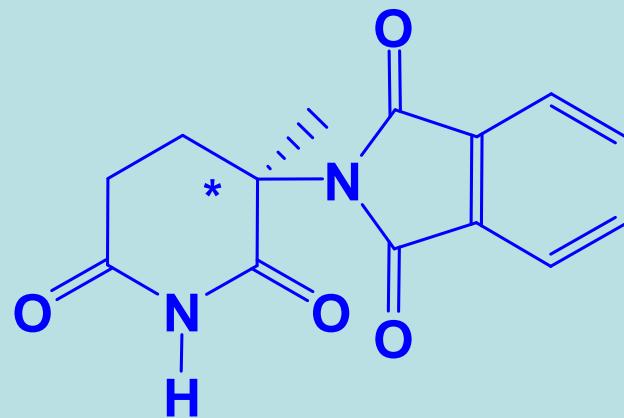
rifampin
Rifadin®

- Следует подчеркнуть, что рассмотренные приемы генерирования и модификации физиологической активности потенциального лекарственного вещества не являются абсолютными и часто не могут обеспечить ожидаемого эффекта.
- При создании новых лекарственных веществ, имеющих хиральные центры, следует иметь ввиду, что различные энантиомеры могут обладать различным, и даже противоположным, биодействием. Левовращающий энантиомер кокаина почти в два раза более активен в качестве местного анестетика и в четыре раза менее токсичен, чем его правовращающий оптический антипод.

В США в 60-х гг. применяли талидомид. Позже выяснилось, что его использовали в виде рацемата, т.е. смеси двух оптически активных энантиомеров, из которых (+)-R-энантиomer обладает снотворным действием и нетоксичен, а его (-)-S-форма вызывает тератогенность (врожденные уродства). Это лекарственное вещество сразу попало под запрет.



(-)-S-



(+)-R

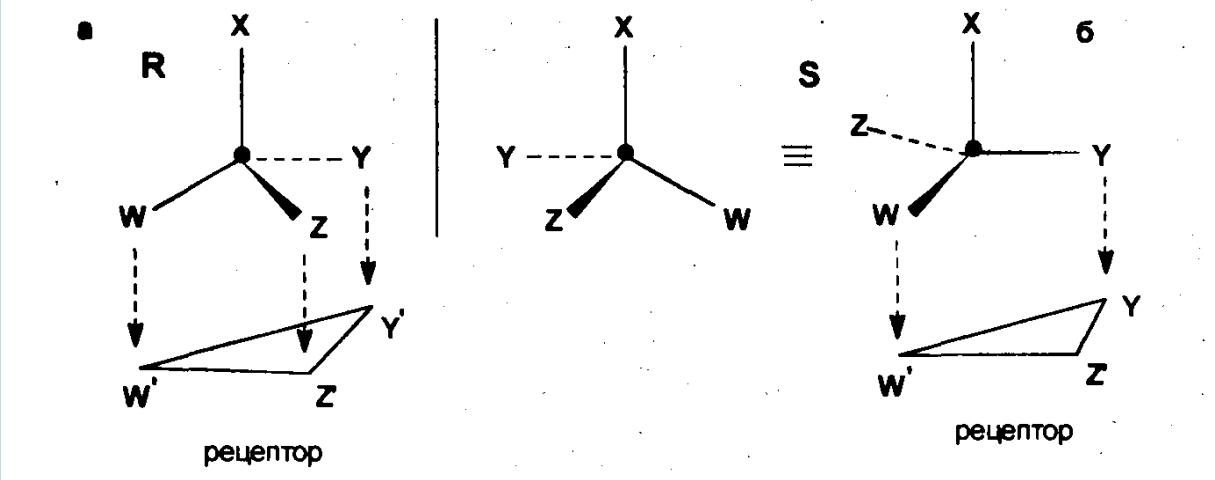
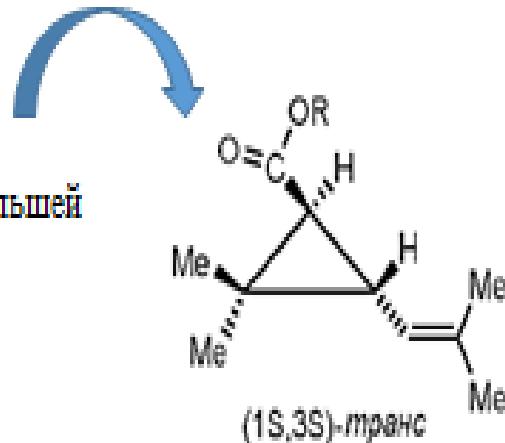


Рис. 1. Трехконтактное взаимодействие энантиомеров с биорецептором:
а – комплементарное; б – аномальное

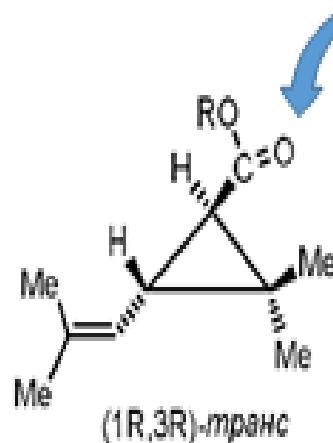
- В случаях хиральной зависимости биоактивности асимметрический центр в молекулах лекарственного вещества должен ориентироваться тремя точками на хиральном участке биорецептора, чувствительном к асимметрии препарата. При их «нормальном взаимодействии», т.е. комплементарном трехточечном контакте ($W...W'$, $Y...Y'$, $Z...Z'$, рис.), проявляется полезный лечебный эффект.

Биоактивность-хиральность⁵

Транс-изомеры обладают наибольшей инсектицидной активностью



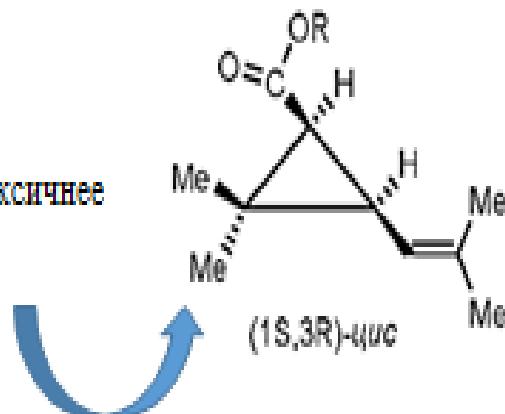
транс-



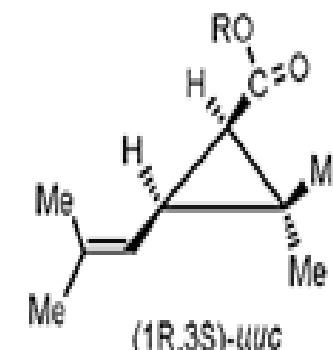
1R-изомерные соединения на 2-3 порядка более активны, чем 1S-формы

Стереопроизводные циклопропана

Цис-изомеры токсичнее транс-изомеров

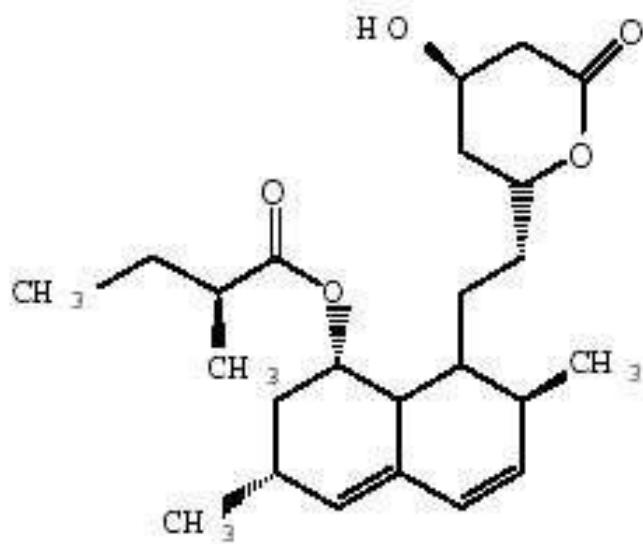


цис-



⁵ Принцип аналогового синтеза и химического модифицирования. Зависимость структура-активность // URL: <https://refdb.ru/look/2312718-pall.html>. (Дата обращения: 18.01.2019).

Тотальный (through put) скрининг



Среди успехов метода сплошного скрининга можно отметить получение *ловастатина*, ставшего соединением-лидером для нового поколения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови.

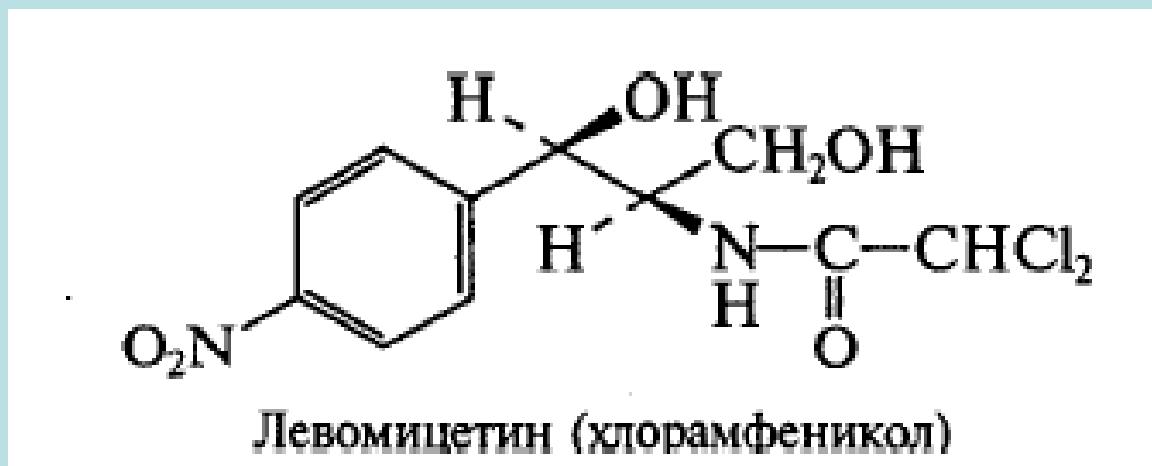


Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства

Создание нового лидера за счет усиления целевых свойств с одновременным ослаблением остальных медико-биологических свойств.

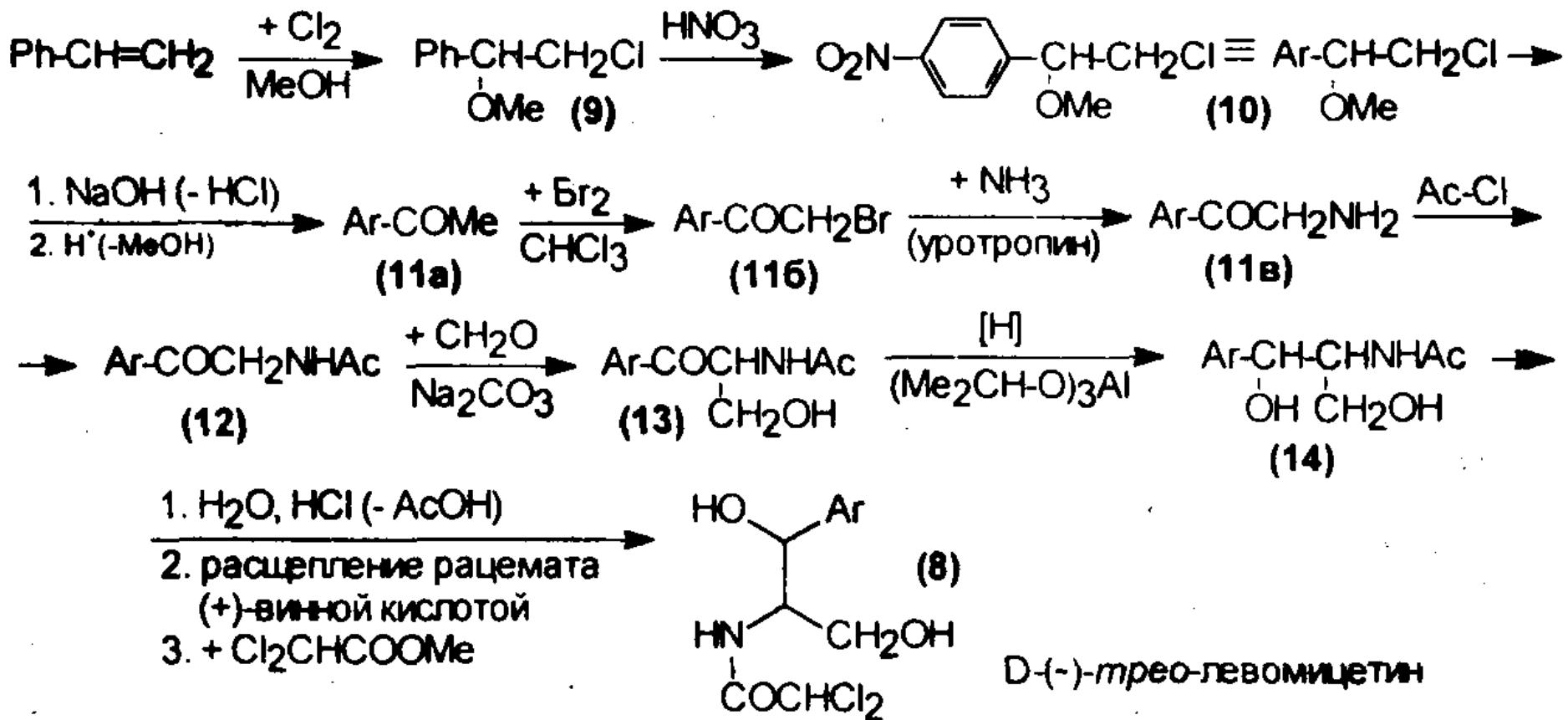
Копирование известных физиологически активных веществ

- Сначала левомицетин (хлорамфеникол) был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces venezuelae*, а затем разработан полный химический синтез антибиотика левомицетина.

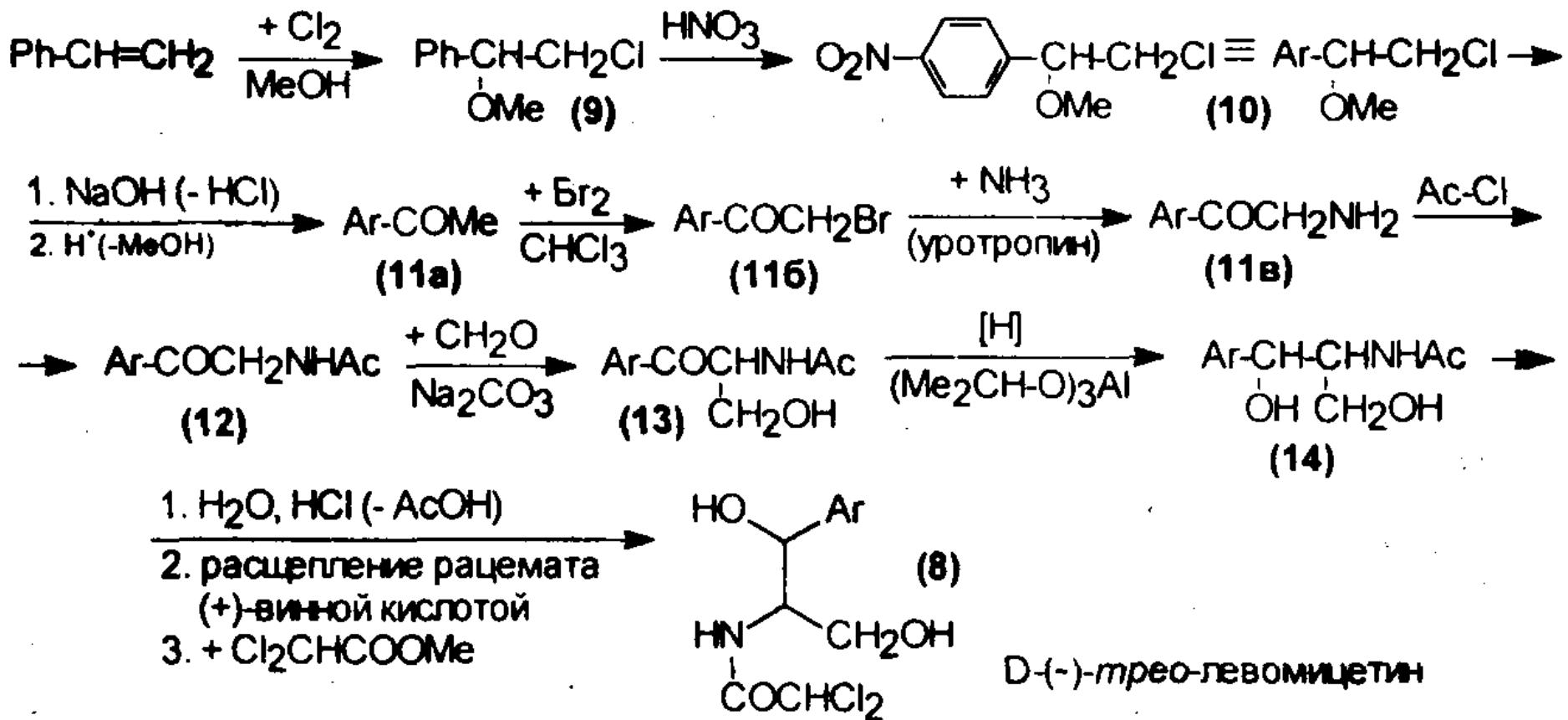


Как следует из приведенных примеров, оба рассмотренных подхода близки по своей сути. Однако следует подчеркнуть, что в отличие от местных анестетиков при копировании природного левомицетина небольшие изменения в его структуре ведут к уменьшению или полной потере активности этого антибиотика.

- В настоящее время в промышленности левомицетин получают 10-стадийным синтезом из стирола.



- В настоящее время в промышленности левомицетин получают 10-стадийным синтезом из стирола.

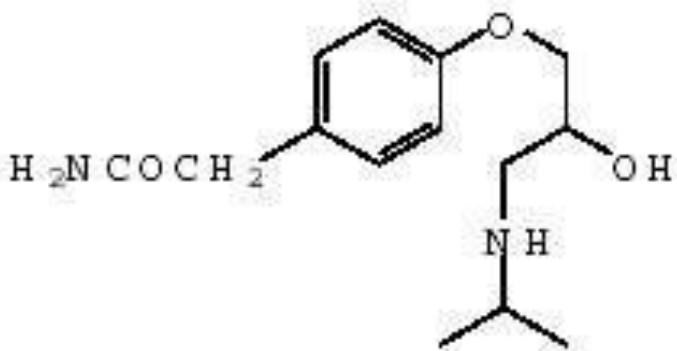




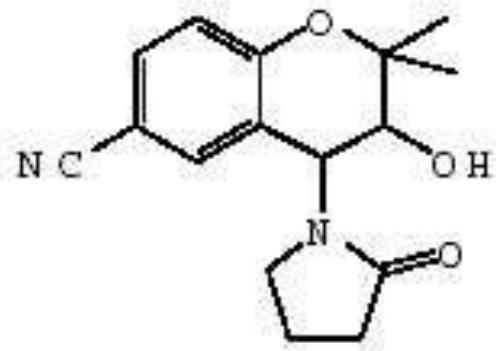
Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства

Часто целевые свойства для нового лидера это свойства старого лекарства, вызывающие его побочные эффекты.

Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства



Атенолол



Кромакалим

Например, в 80-х годах было показано, что антиадренинегические препараты (β -адреноблокаторы), например *атенолол*, обладают также гипотензивным эффектом. Поэтому похожая структура была использована в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивных препаратов, которые, однако, не обладали бы β -блокаторной активностью. Это привело к созданию *кромакалима* – первого соединения, действующего исключительно на активацию калиевых каналов.



Рациональное конструирование соединения-лидера

Реальная возможность разумного конструирования соединения-лидера появилась к началу 70-х годов благодаря достижениям биоорганической химии и молекулярной биологии.

Особенную роль в этом сыграло расшифровка пространственных структур некоторых рецепторов и ферментов методом рентгеноструктурного анализа.



Рациональное конструирование соединения-лидера

Целенаправленное конструирование применяется в том случае, когда известны структуры рецептора и/или лиганда.

Оно основывается на молекулярном моделировании, докинге или создании пептидомиметиков.



Рациональное конструирование соединения-лидера

В результате молекулярного моделирования могут быть созданы новые химические соединения, обладающие сродством к рецептору.

В результате докинга производится выбор соединений, обладающих сродством из числа известных соединений или их фрагментов.



Рациональное конструирование соединения-лидера

Сродство лиганда к рецептору оценивается как по геометрическим критериям комплементарности лиганда к полости рецептора, так и по физико-химическим критериям (образование водородных связей, солевых мостиков, гидрофобные взаимодействия и т.д.).



Рациональное конструирование соединения-лидера

Пептидомиметики молекулярные соединения не пептидной природы, имитирующие функцию пептидов.

Пептидомиметики часто используются в качестве ингибиторов ферментов или рецепторов, субстратом которых являются пептидные молекулы.

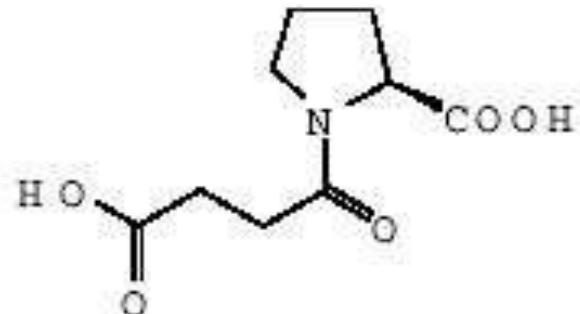


Рациональное конструирование соединения-лидера

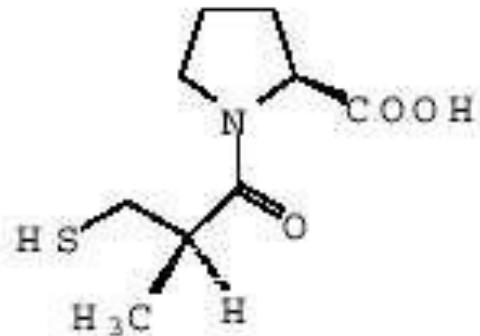
Классическим примером рационального конструирования является использование *N*-сукцинил-*L*-пролина в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивного препарата на основании знания механизма ферментативной реакции превращения ангиотензина I в ангиотензин II.

Ангиотензин II повышает кровяное давление путем сужения сосудов, поэтому ставилась задача ингибирования его образования.

Рациональное конструирование соединения-лидера



N-сукцинил-L-пролин



Каптоприл

Каптоприл – искусственный ингибитор конвертирующего фермента – был синтезирован на основе *N*-сукцинил-*L*-пролина в 1975 г., считается одним из первых «спроектированных» лекарственных препаратов.



Стадия II конструирования лекарственных препаратов. Оптимизация соединения-лидера.



Задача второй стадии конструирования лекарственных препаратов состоит в создании синтетической модификации структуры соединения-лидера с целью:

- **повышения его активности;**
- **уменьшения токсичности;**
- **улучшения селективности действия.**



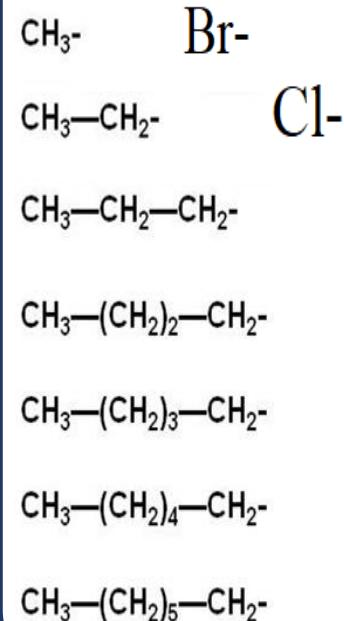
Задача решается путем изменения структуры молекулы лидера, приводящие к усилению сродства к молекуле мишени, например, лиганда к рецептору.

- В целом лекарственная молекула кроме основной фармакофорной группировки, должна содержать гидрофильные и/или липофильные фрагменты (быть сбалансирована по ним), чтобы осуществлялся ее нормальный перенос к соответствующей системе организма.
- При конструировании лекарственного препарата стараются учитывать приведенные выше факторы, вводя соответствующие химические группировки в потенциальное лекарственное вещество.

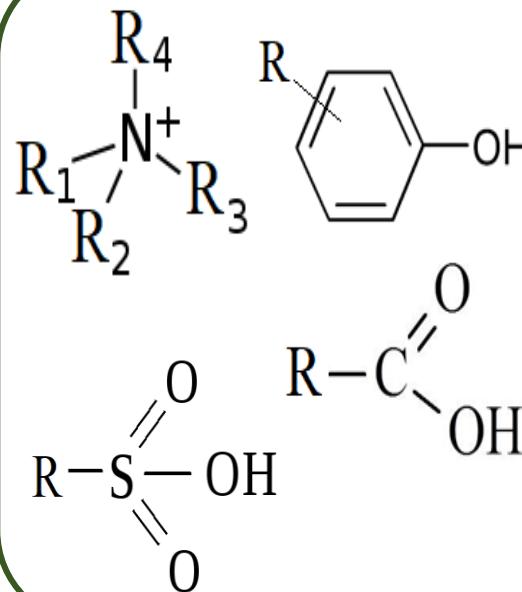
Фармакофорные группы

Наличие *n*-алкильных цепей, их удлинение, а также введение галогенов повышает липофильность ЛВ и их прохождение через биомембранны

В гомологическом ряду увеличение длины алкильной цепочки от C₁ до C₉ часто приводит к возрастанию биоактивности, но при дальнейшем росте цепи она



Alk C₁-C₉

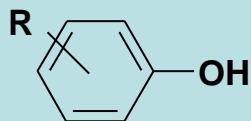


ЛВ·HCl

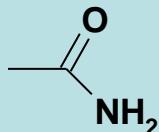
Улучшают водорастворимость, изменяют основность или кислотность, усиливают биодействие молекулы ЛВ. ЛВ часто применяют в виде гидрохлорида для улучшения транспорта в водной среде

Фармакофорные группы

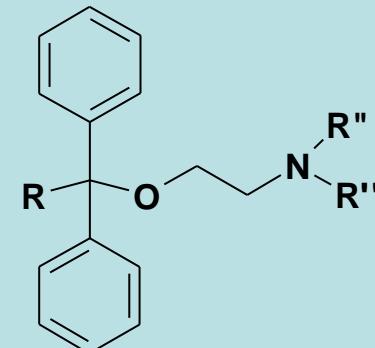
- К настоящему времени выявлен ряд фармакофорных групп, введение которых в молекулу потенциального лекарственного вещества «прививает» ему нужную биоактивность. Например, наличие фенольной группировки может сообщать веществу антисептические свойства. Введение карбоксамидного фрагмента способствует проявлению снотворного эффекта. Диарил(аминоалкил)метановая группировка ответственна за антигистаминное действие.



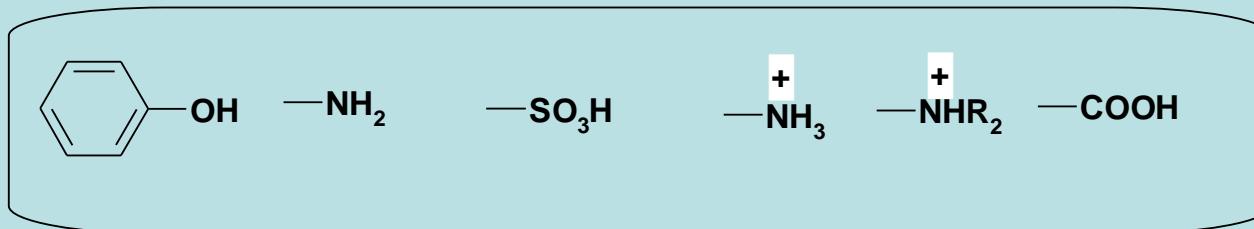
антисептические
свойства



снотворный эффект

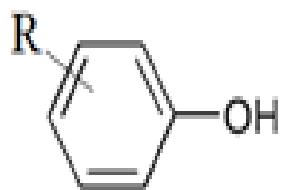


антигистаминное действие

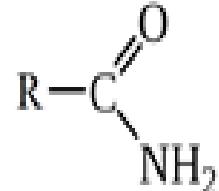


повышение водорастворимости, усиление биологического действия, изменение основности и кислотности ЛС

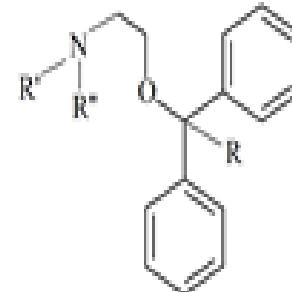
Фармакофорные группы ⁹



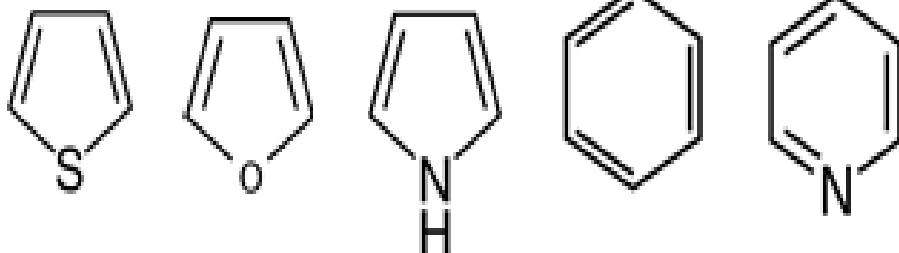
Антисептические свойства



Снотворный эффект



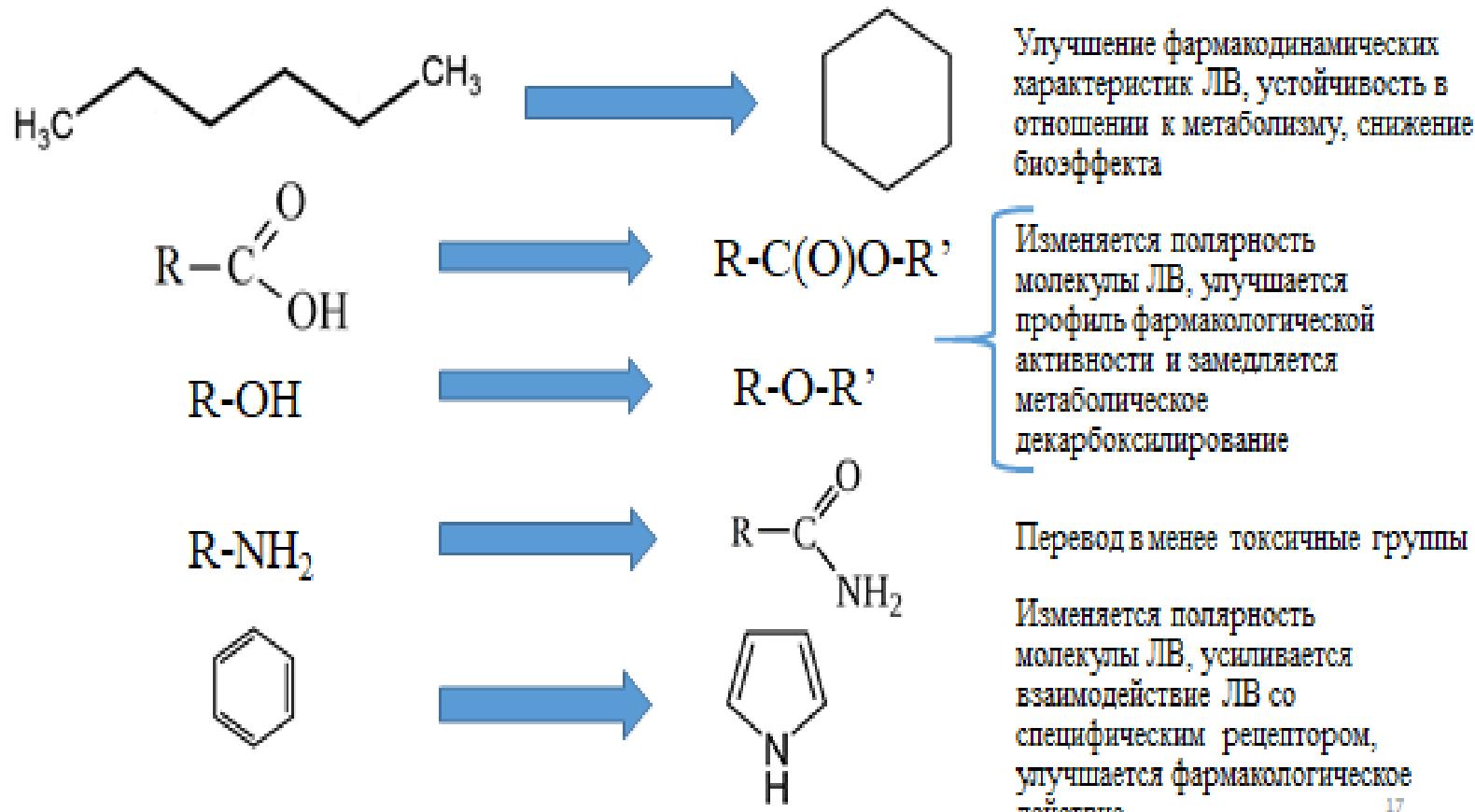
Антигистаминное действие



Плоские кольца имеют одинаковое фармакологическое действие

⁹ Хельте Х.-Д., Зимм В., Роплан Д., Фолькер Г.
Молекулярное моделирование. Теория и практика.
М.: Битом, 2013. – 318 с.

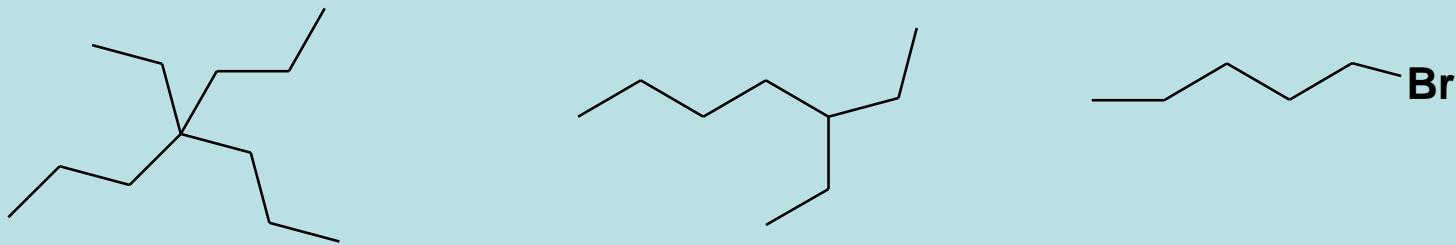
Фармакофорные группы



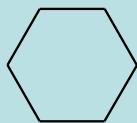
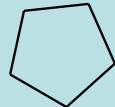


повышение липофильности ЛС

затруднение метаболизма ЛС



- Наличие *n*-алкильных цепей, их удлинение, а также введение галогенов, наоборот, повышает липофильность лекарственных веществ (растворимость в жировых тканях, которые могут служить лекарственным депо) и облегчает их прохождение через биомембранны.
- Разветвленные алкильные заместители и присутствие атомов галогенов затрудняет метаболизм (в частности, биоокисление) лекарственных веществ.



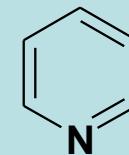
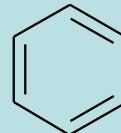
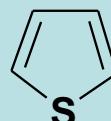
OR, O-(CO)R"

циклоалкильные группы

улучшают связываемость
с биорецептором за счет
ван-дер-ваальсовых сил

простые и сложные эфиры

изменяют полярность молекул
улучшают фармакологическое
действие, замедляют биодекарбок-
силирование



плоские кольца имеют одинаковое фармакологическое
действие

«Правило Липинского»

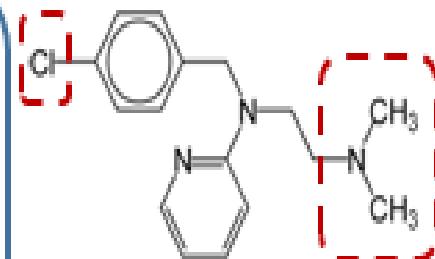
Фармакокинетические исследования действующих в клинике ЛВ показали, что в большинстве случаев пероральное введение потенциальных ЛВ будет эффективно (с вероятностью 90%), если предлагаемое в качестве лекарства вещество соответствует «правилу пяти» хотя бы по трём пунктам:

- 1) имеет молекулярную массу не более 500;
- 2) содержит в своей структуре суммарно не более 10 атомов азота и/или кислорода в качестве акцепторов Н-связи;
- 3) содержит не более пяти групп OH и/или NH в качестве доноров Н-связи;
- 4) достаточно растворимо в воде;
- 5) не имеет слишком большой конформационной подвижности (не более десяти ротаторов – связей со свободным вращением).

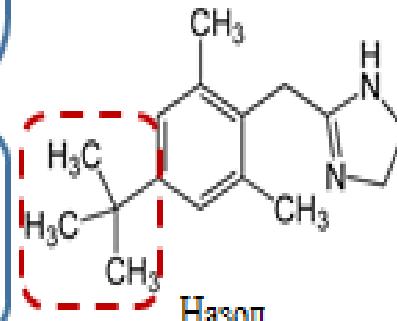
Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств⁴

В алифатической группе часто используются следующие структурные мотивы:

- 1) алкильные: *n*- и изопропильный, *n*- и изобутильный, *трем*-бутильный;
- 2) алкиламинные: моно- и дистиламинный, диметиламинный, моноэтаноламинный;
- 3) амидные: ацетиламидный, карбамоилметильный;
- 4) кетонный: этилкарбонилметильный;
- 5) кислотный: гидроксикарбонилметильный;
- 6) эфирный: этилоксидный;
- 7) сложнозифирные: *O*-ацетильный, метил- и этилкарбоксилатный, нитратный.



Супрастин



Назол

Кроме того в подобных ЛВ могут присутствовать в качестве заместителей атомы галогенов, OH-группы, нитрильные и C=C-группы, трифторметильные группы.

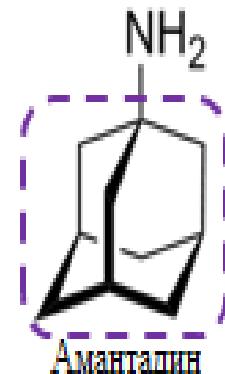
⁴ Основы дизайна и химии лекарств и ихnanoформ: А. Т. Солдатенков, Т. А. Ле, В. Т. Нгуен, Х. Х. Чыонг, А. П. Ильин, В. Е. Комбабайд
редакцией А. Т. Солдатенкова. – Ханой: издательство «Знания», 2014. - 281 с.

Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

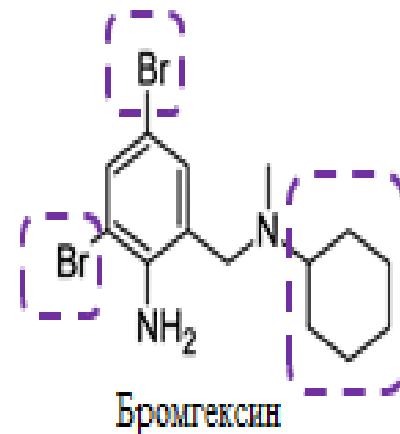
В группе ЛВ циклоалифатического ряда базовыми структурными мотивами являются:

- 1) цикlopентанилиден;
- 2) циклогексильный и адамантильный;
- 3) пергидроцикlopентенофенантрен и его дидегидро- и тетрадегидропроизводные.

В качестве заместителей часто присутствуют бром, метильные и метиленовые группы, гидрокси- и оксогруппы, гидроксиметилкарбонильные группы.



Амантадин

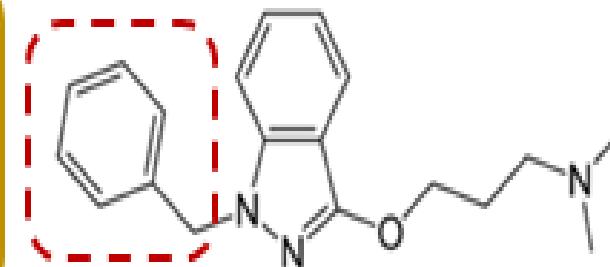


Бромгексин

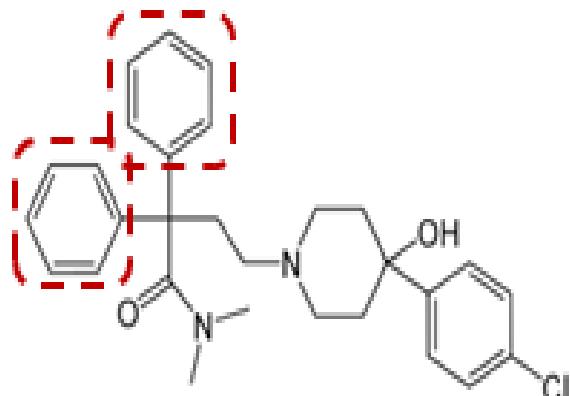
Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

В группу ароматических структурных мотивов входят:

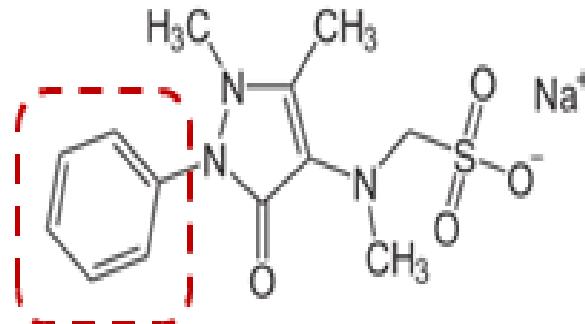
- 1) фенильный, бензильный, дифенильный и нафтильный;
- 2) дифенилметильный, дифенилоксидный и дифениламинный;
- 3) 1,1-дифенилэтенильный и 1,2-дифенилэтановый.



Тантум Верде



Лоперамид

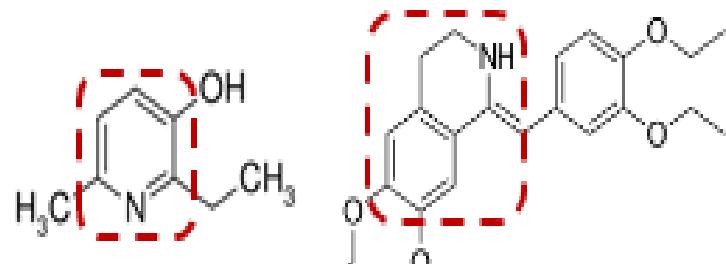


Анальгин

Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

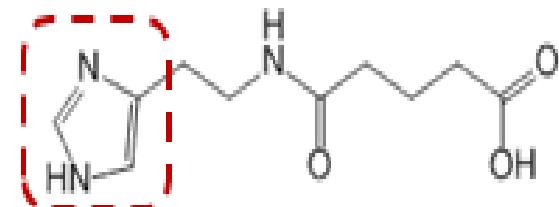
В качестве гетероциклических привилегированных структур мотивов наиболее часто в ЛВ используются следующие фрагментные остатки:

- 1) азиридиновые и азетидиновые;
- 2) фурановый;
- 3) пирролидиновый и индольный;
- 4) имидазольный;
- 5) пиридиновый, 4-фенилдигидропиридиновый и 4-фенилпиперидиновый;
- 6) бензопирановый, хинолиновый и изохинолиновый;
- 7) морфолиновый и пирамидиновый;
- 8) бензо- и дубензотиазиновые;
- 9) пуриновый;
- 10) морфиновый, морфинановый и бензоморфановый.



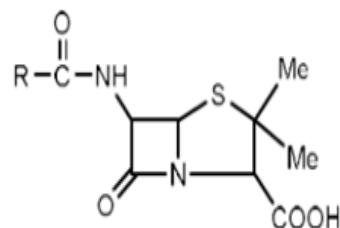
Мексидол

Но-шпа

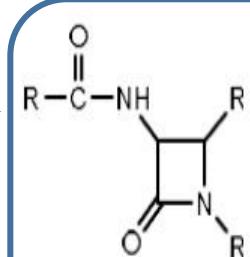


Ингавирин

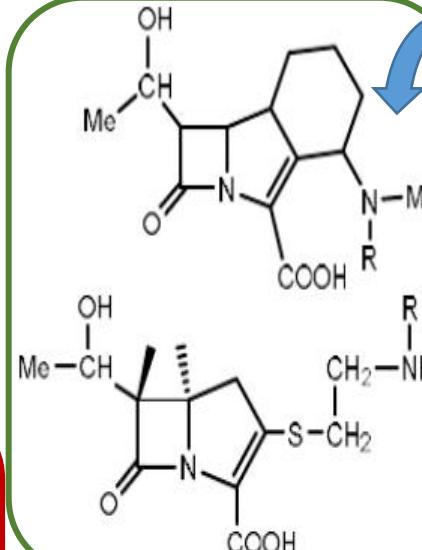
Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации



Упрощение гетероциклического скелета

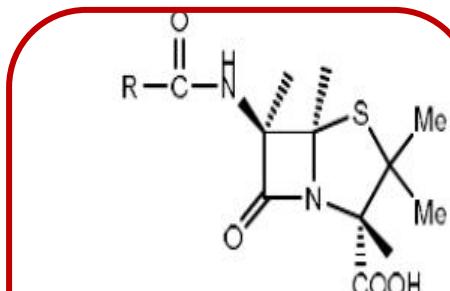


Удаление атома серы из пятичленного цикла и полное выведение серы

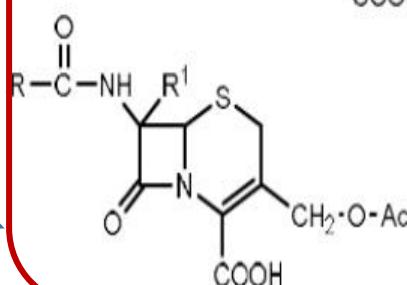


Семейства полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов

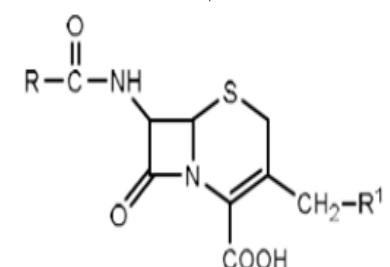
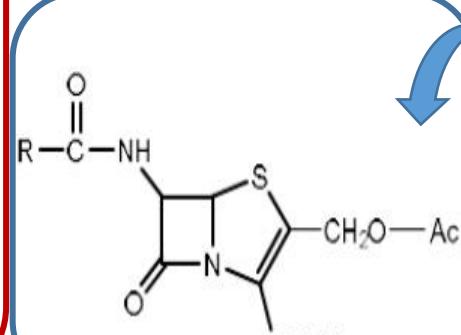
и их аналогов
Модификации по положению C-2 пенициллинового



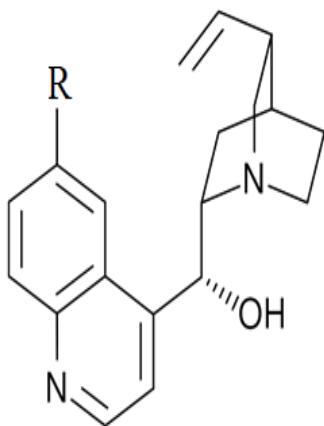
Модификация структуры-лидера пенициллина по экзоциклической амидной группе - в положении C-6, цефалоспорина по группам при C-7, по заместителю R¹ в положении C-3



R₁=H, цефалоспорины;
R₁=OMe, цефамины;
R₁=CHO, хитиноворины

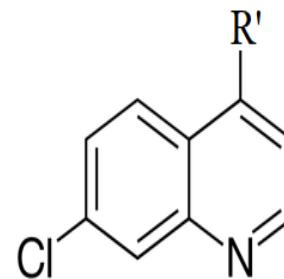


Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации⁶

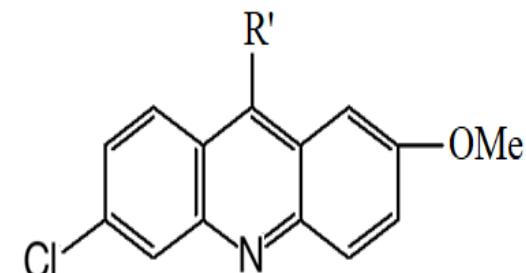


R=OMe, хинин;
R=H, цинхонин

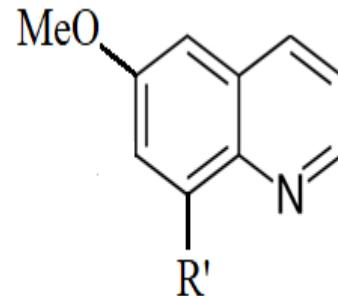
Путем упрощения структуры хинина и её химической модификации была создана группа противомалярийных препаратов. Хлорохин также нашел применение при артритах и красной волчанке.



Хлорохин
(хингамин)



Акрихин
(атебрин)



⁶Patrick G. An introduction to medicinal chemistry. 6th edition, 2017, Oxford University Press, 912 pp.

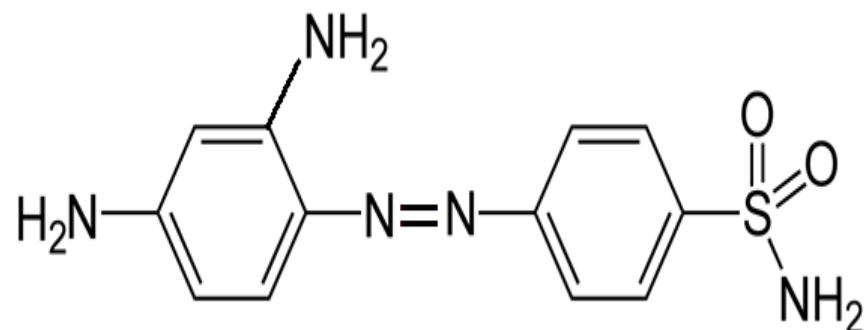
$R' = \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$, плазмохин (п)
 $R' = \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, примахин¹⁴¹

Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации

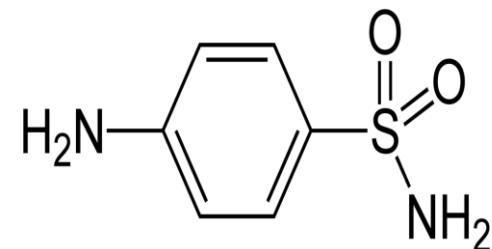
Первый препарат группы сульфаниламидов и первый в мире синтетический

Противомикробные средства

Антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная



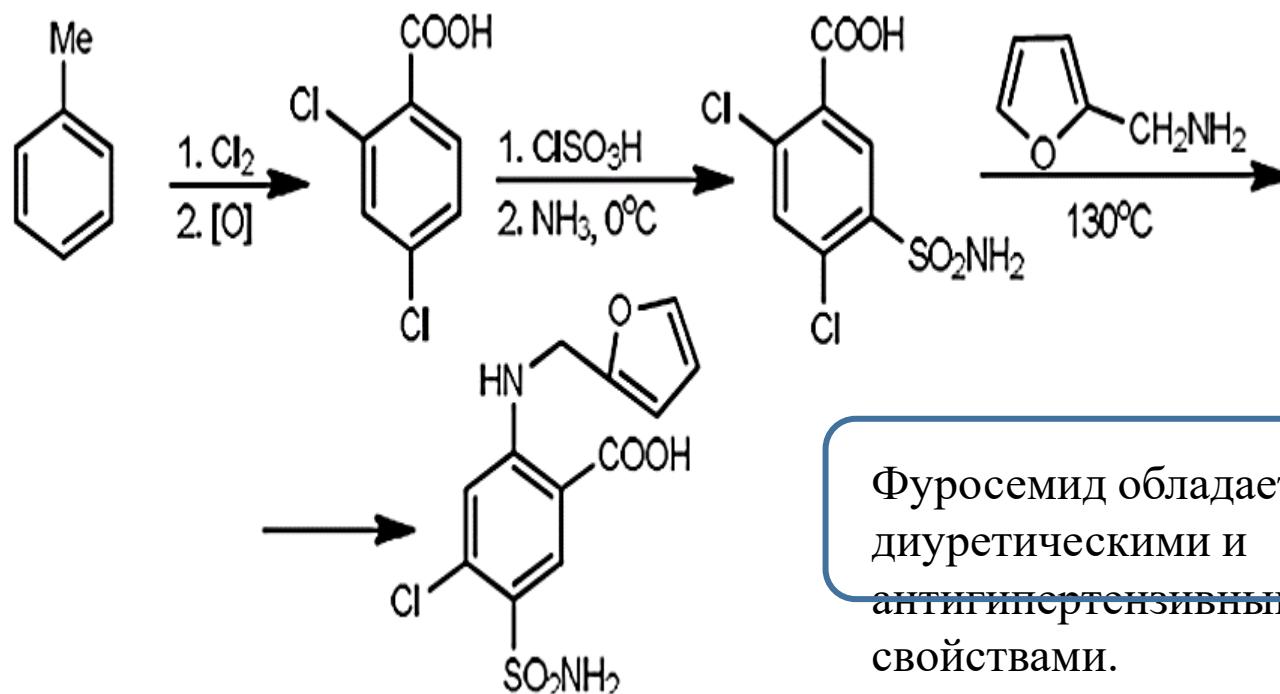
Красный стрептоцид



Белый стрептоцид

Модификации структуры белого стрептоцида проводились главным образом по двум аминогруппам. Перемещение в фармакофоре аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также ее замена на любой безазотистый заместитель ведет к исчезновению биоактивности. Введение заместителей в сульфамоильную группу изменяет токсичность

Синтез лекарственных веществ сульфаниламидной серии⁷

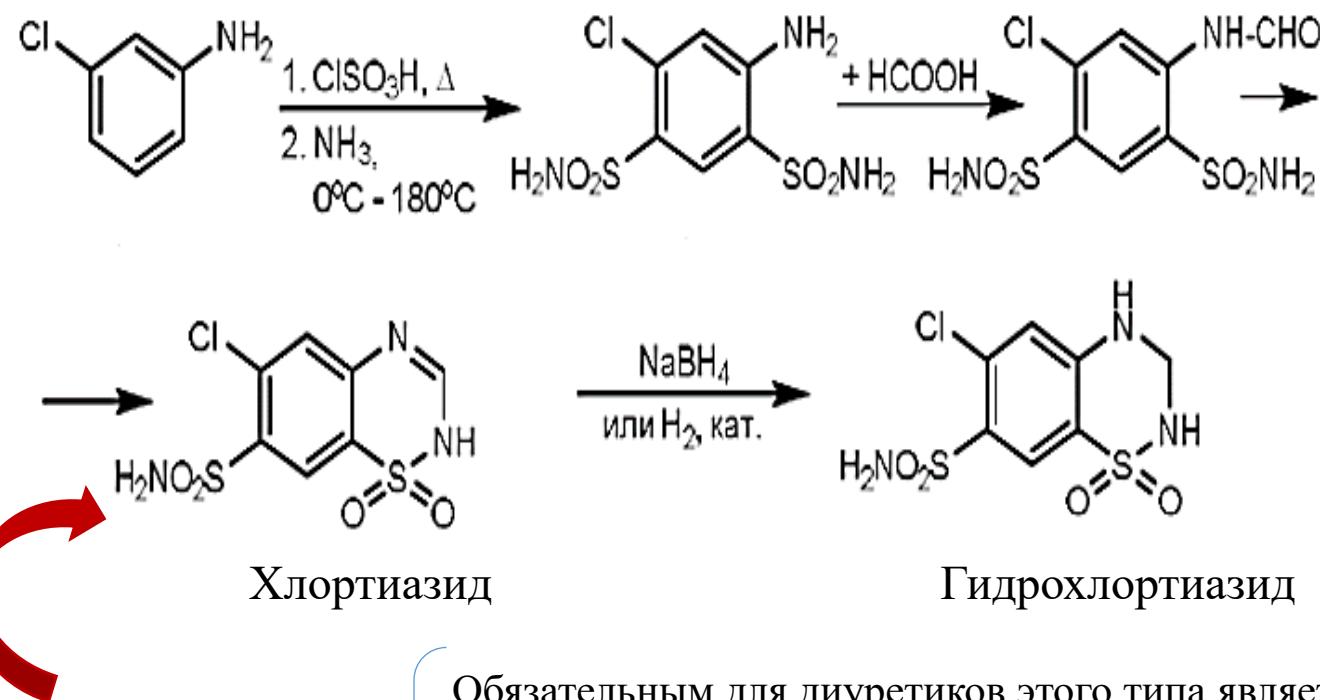


Фуросемид обладает диуретическими и антигипертензивными свойствами.

Фуросемид

⁷ Основы дизайна и химии лекарств и их наноформ: А. Т. Солдатенков, Т. А. Ле, В. Т. Нгуен, Х. Х. Чыонг, А. П. Ильин, В. Е. Коцюба/Под редакцией А. Т. Солдатенкова. – Ханой: издательство «Знания», 2014. - 281 с.

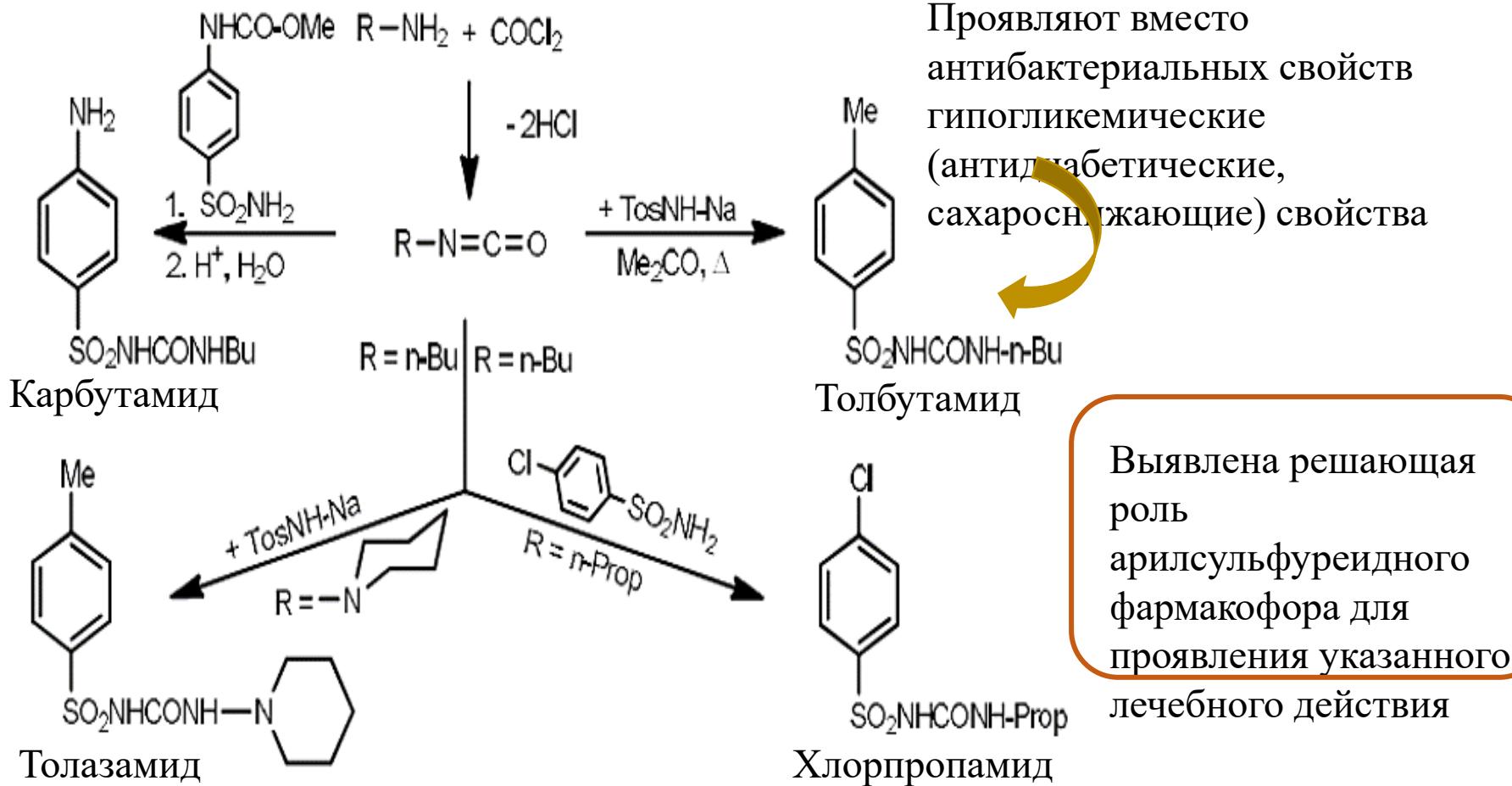
Синтез лекарственных веществ сульфаниламидной серии



Сульфамидная группа формирует
тиадиазиновое ядро

Обязательным для диуретиков этого типа является наличие сульфамидной группы при C-7 (в пара-положении к аминной группе), а также присутствие хлора (или нитрогруппы, или трифторметильной группы) при C-6. Введение в положение C-3 циклоалкильного радикала заметно усиливает полезный биоэффект, а наличие заместителей при N-4 или C-8 полностью дезактивирует

Синтез лекарственных веществ арилсульфамидной серии



Методы компьютерного моделирования при поиске новых лекарственных средств.

- Выбор стратегии компьютерного моделирования биологической активности веществ определяется наличием информации о структуре лигандов и рецепторов.
- Это моделирование может происходить по двум направлениям.
 1. Первое направление – это конструирование идеального «ключа» (т.е. медиатора), подходящего под естественный природный «замок» (т.е. рецептор). **В этом случае исследователь должен обладать исчерпывающей информацией о структуре рецептора.**
 2. Второе направление - это конструирование «замка» под имеющийся естественный «ключ», то есть в ситуации когда **отсутствуют данные о структуре рецептора.**
- Научные подходы, применяющиеся для этих целей, базируются на разнообразных технологиях, начиная с методов молекулярной генетики и заканчивая непосредственным компьютерным моделированием активной молекулы в трехмерном пространстве с помощью программ типа CAD (Computer Assisted Design).

QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).

- В том случае, когда **докинг невозможен, потому что неизвестна структура мишени**, а есть только информация, что у каких-то веществ есть нужная активность, обычно используют метод QSAR (*Quantitative Structure-ActivityRelationship*).
- Дословный перевод: количественное соотношение структура-свойство. В русском языке для него нет аббревиатуры, поэтому используют английское сокращение.
- Это направление возникло на стыке органической химии и математического моделирования.

QSAR

- Методологической основой метода QSAR является поиск корреляций между биологической активностью и структурными молекулярными свойствами (дескрипторами) для ряда сходных соединений с помощью статистических методов.

Несмотря на всю свою перспективность, компьютерные методы имеют ряд ограничений, которые необходимо иметь ввиду, чтобы правильно представлять себе возможности этих методов.

Прежде всего, хотя компьютерные подходы и подразумевают проведение полноценных виртуальных экспериментов, необходима обязательная экспериментальная проверка полученных результатов. То есть, подразумевается тесное сотрудничество научных групп, проводящих компьютерный эксперимент, с другими экспериментальными группами.

Кроме того, компьютерные методы пока не в силах учесть всего разнообразия влияния лекарственного препарата на организм человека, поэтому эти методы не в силах ни упразднить, ни даже существенно сократить клиническое тестирование, занимающее основную долю времени в разработке нового препарата. Таким образом, на сегодняшний день роль компьютерных методов в драг-дизайне сводится к ускорению и удешевлению исследований, предшествующих клиническим испытаниям.



Основные методы оптимизации соединения-лидера

QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship или «количественное соотношение структура – активность»)

COMFA (Comparative Molecular Field Analysis или сравнительный анализ молекулярных полей)

Компьютерное моделирование (молекулярная механика и молекулярная динамика)

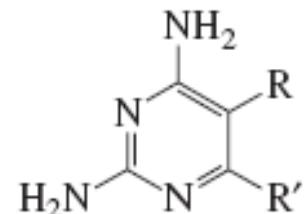


Основные методы оптимизации соединения-лидера

QSAR решает задачу идентификации и получения количественного выражения для статистической связи структурных параметров или каких-либо физико-химических свойств физиологически активных веществ с величиной их биологической активности.

Количественную оценку биологической активности органических соединений позволяет осуществить QSAR (ККСА)-метод.

Был исследован ряд замещенных 2,4-диаминопиримидинов, используемых в качестве ингибиторов дигидрофолатредуктазы. Способность к ингибированию описывается уравнением:



a 2,4-diaminopyrimidine

$$\text{potency} = 0.80\pi - 7.34\sigma - 8.14$$

где σ и π - параметры заместителей. σ -Параметр является мерой электроакцепторной или электронодорной способности заместителей R и R'. Отрицательное значение σ указывает, что способность увеличивается при подаче электронов. π -Параметр является мерой гидрофобности заместителей. Установлено, что наибольший эффект наблюдался лишь в том случае, когда один из заместителей был гидрофобным, т.к. рецептор имеет только один гидрофобный карман, в котором может разместиться один заместитель.



Основные методы оптимизации соединения-лидера

Структурные параметры и физико-химические свойства соединений, используемые в анализе называются дескрипторами.



Основные методы оптимизации соединения-лидера

В качестве математического аппарата в QSAR используется множественный регрессионный анализ.

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + \dots + a_iX_i$$

Зависимость биологической активности ЛС от физико-химических свойств лекарственного вещества и биологической среды



Перечисленные физико-химические параметры лекарственного вещества являются функцией его структуры.

- Таким образом, имеется определенное противоречие между жесткой направленностью процесса исследования новых биологически активных соединений и множественностью биологических эффектов, потенциально проявляемых каждым веществом. Ни одно химическое соединение невозможно исследовать экспериментально на все известные виды активности, даже если принять во внимание возможности современного высокопроизводительного (high-throughput) скрининга, поскольку скрининг также осуществляется направленно, по отношению к одной или нескольким биологическим мишням действия будущих лекарств, рассматриваемых как перспективные в конкретный период времени. Единственная реальная возможность комплексного исследования биологической активности веществ – развитие новых технологий компьютерного прогнозирования и их применение к оценке вероятных видов активности химических соединений с последующим тестированием изучаемых веществ в соответствии с результатами прогноза.

- Биологическая активность рассматривается при этом как внутреннее свойство вещества, зависящее только от его структуры. Любой из «компонентов» спектра биологической активности конкретного вещества может быть обнаружен при вполне определенных условиях эксперимента, которые различаются для разных видов активности, а их количественная характеристика существенно зависит от конкретных условий эксперимента.

- На основе данной концепции разработана компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая прогнозирует по структурной формуле химического вещества 800 видов биологической активности, включающих основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность. **Работа системы PASS основана на анализе зависимостей «структура-активность» для веществ из обучающей выборки, содержащей более 45000 разнообразных биологически активных веществ (субстанции известных лекарственных препаратов и фармакологически активные соединения).** Обучающая выборка постоянно пополняется новыми данными о биологически активных веществах, которые отбираются как из публикаций в научно-технической литературе, так и из многочисленных баз данных, включая не опубликованную в научных журналах «серую» информацию.
- Биологическая активность описывается в системе PASS качественным образом (наличие/отсутствие), что объясняется в том числе и необходимостью использования информации для различных источников при формировании обучающей выборки.
- <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/index.php>

- Для представления химической структуры в PASS разработаны **оригинальные дескрипторы, называемые «многоуровневые окрестности атомов»**. Система PASS позволяет получить на обычном персональном компьютере IBM PC с процессором Pentium прогноз спектра биологической активности 1000 веществ менее чем за 1 минуту. Компьютерный прогноз применим как к веществам, полученным традиционными методами органического синтеза, так и с применением комбинаторной химии, и даже к небольшим пептидам и пептидомиметикам. Поскольку прогноз выполняется по структурной формуле вещества, он может быть получен уже на стадии планирования синтеза.
- Прогнозируемые с помощью системы PASS активности были подтверждены в эксперименте для веществ различных химических классов, проявляющих разнообразные эффекты: антиаритмический, противоопухолевый, противовоспалительный, противобактериальный, антиоксидантный и др.



Основные методы оптимизации соединения-лидера

- Синтезируются множество аналогов соединения-лидера и оцениваются их активности Y .
- Затем для каждого соединения рассчитываются набор дескрипторов X_i .
- Эти данные служат для построения регрессионной модели, связывающей дескрипторы с активностью.
- На основании анализа модели возможно предсказание значений для дескрипторов, при которых молекула будет обладать наибольшей активностью.

- Химическое и пространственное строение вещества определяет наличие у него **биоактивности**. Однако ее уровень действия) может в значительной степени зависеть от разнообразных факторов. Большинство лекарственных веществ должно обладать хорошей **водорастворимостью**, так как они переносятся в организм главным образом кровяным током, что благоприятствует созданию концентрации, достаточной для проявления фармакологического действия. Многие лекарственные вещества должны иметь хорошую **липофильность** и обладать способностью проникать через клеточные полупроницаемые мембранны, чтобы влиять на биохимические процессы метаболизма.

- Препараты, действующие на центральную нервную систему, должны свободно переходить из крови в спинномозговую жидкость и мозг, т.е. преодолевать гематоэнцефалический барьер, который защищает мозг от проникновения в него чужеродных веществ, растворенных в крови. Другим барьером для проникновения лекарственных веществ из крови к тканям органа-мишени являются стенки капилляров. Для большинства лекарственных веществ не очень высокой молекулярной массы этот барьер преодолим.



Основные дескрипторы, наиболее часто применяемые в QSAR

- **липофильность** (способность растворяться в липидах), необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать клеточные мембранны;
- **электронные эффекты**, влияющие на ионизацию или полярность соединения;
- **стericеские особенности структуры**, играющие важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения в активном центре фермента или рецептора;
- **фрагментные дескрипторы**, оценивающие вклад различных частей молекулы в общее свойство.



Основные дескрипторы, наиболее часто применяемые в QSAR

Фрагментные дескрипторы могут позволить сформулировать гипотезу о *фармакофорной группе*.

фармакофорная группа – это функциональная группа атомов, определяющая проявление определенной физиологической активности данного вещества.



Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

В 1979 г. Крамер и Милне сделали первую попытку сравнения молекулярных полей на трехмерной сетке.

В 1986 г. Сванте Волд предложил использовать метод частичных наименьших квадратов (МНК) для нахождения взаимосвязи амплитуды поля с биологической активностью.

В 1988 г. Вышла ключевая публикация в JACS и примерно с этого времени метод получил название COMFA.



Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

СОМФА количественно описывает взаимосвязь структуры и активности в трехмерном пространстве для группы молекул.

Как и в QSAR молекулы должны взаимодействовать с одним типом рецептора по общему механизму.

Молекулы позиционируются в пространстве при совмещении фармакофоров.



Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

Вокруг молекул формируется куб, внутри которого задается сетка.

Расчет амплитуды полей производится с использованием пробных атомов, которые размещаются в узлах сетки.

Используются следующие пробные атомы:

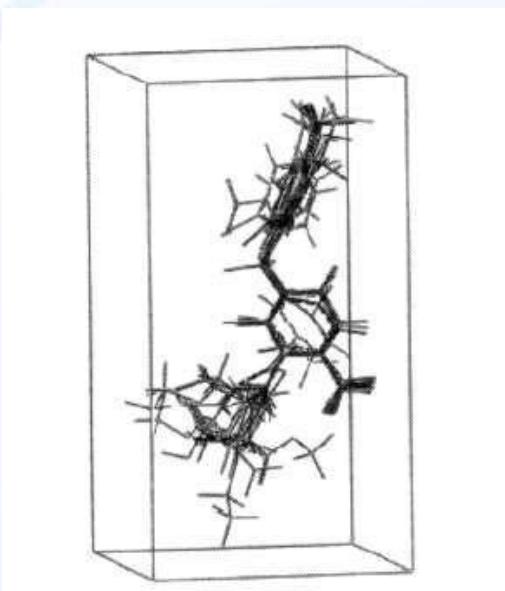
атом углерода,

положительно или отрицательно заряженный атом,

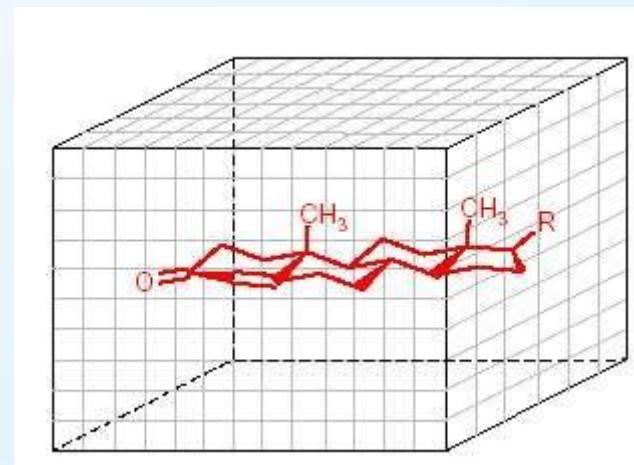
донор или акцептор водородной связи,

липофильная проба.

Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

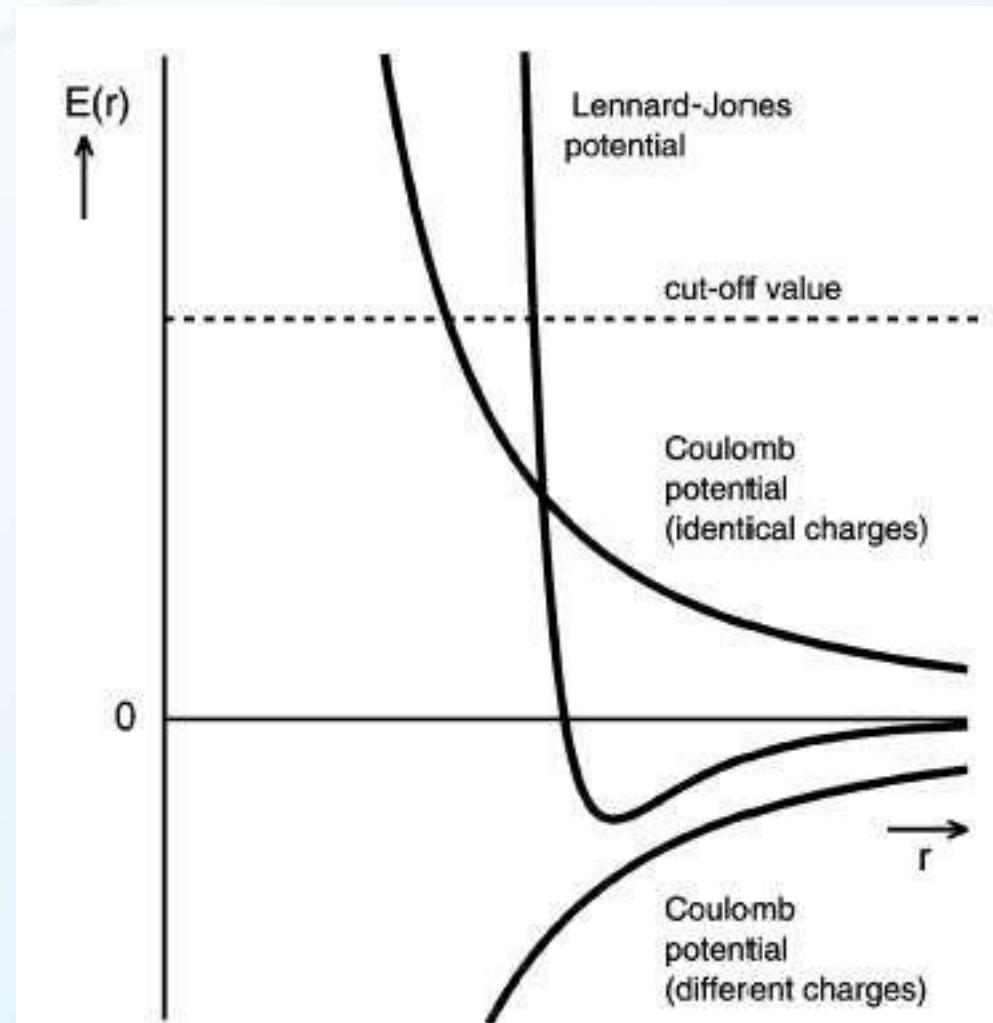


CoMFA Суперпозиция 24 Diphenyl Ether Herbicidal Inhibitors of Protoporphyrinogen Oxidase. (G.L. Durst, (1998) Quant. Struct.-Act. Relat., 17)



A steroid molecule in a box with a regular grid.
(<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/ecc/samples/sample05.pdf>)

Сравнительный анализ молекулярных полей COMFA



Electrostatic and steric fields in CoMFA studies are calculated from Coulomb and Lennard-Jones potentials.

(<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/ecc/samples/sample05.pdf>)

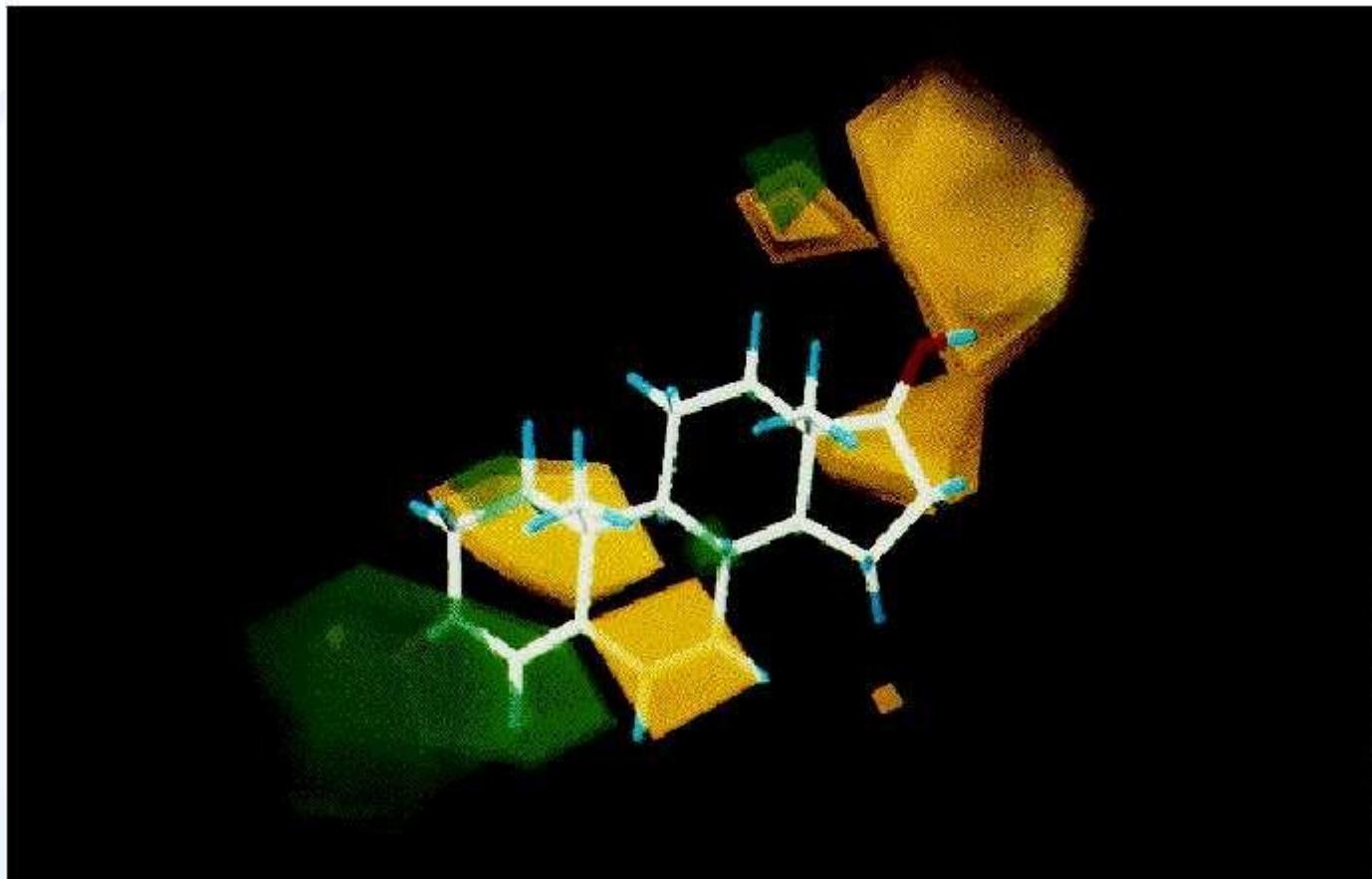


Сравнительный анализ молекулярных полей СОМФА

Результатом анализа является уравнение регрессии с тысячами коэффициентов, связывающее величину активности со значениями амплитуды для полей, рассчитанных с использованием пробных атомов.

Часто результат представлен в виде набора контурных карт, показывающие благоприятные и неблагоприятные стерические зоны вокруг молекулы.

Сравнительный анализ молекулярных полей COMFA



3D contour maps around testosterone as the result of a CoMFA analysis of the testosterone binding globulin (TBG) affinities of different steroids.
Regions where electronegative substitution enhances (green) or reduces (yellow) the binding affinity. (<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/ecc/samples/sample05.pdf>)

Методы обнаружения лекарственных средств природного происхождения. Воспроизведение биогенных веществ.

- Хотя возможности обнаружения лекарственных веществ в природных объектах существенно ниже, чем среди веществ полученных химическим синтезом, тем не менее, определенный интерес представляет стратегия поиска новых лекарственных средств природного происхождения.
- С целью систематизации и облегчения поиска новых лекарственных средств в природе разработаны современные методологические подходы, основанные как на фундаментальных законах природы, в частности на законе гомологических рядов, так и на глубоком изучении опыта народной медицины и нетрадиционных медицинских систем.
- Этноботаника.



Основные направления поиска новых лекарственных средств.

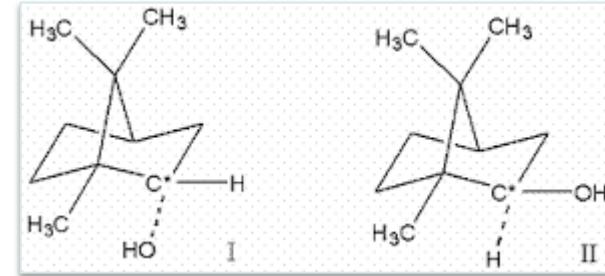
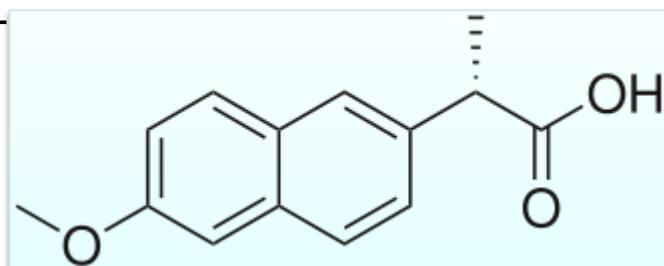
- *Модификация структур существующих лекарственных средств.*
- Этот путь поиска новых лекарственных средств является теперь весьма распространенным. Химики-синтетики заменяют в существующем соединении один радикал другим, например метиловый — этиловым, пропиловым, или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы другие химические элементы, например, серу или селен, производят изостерические замены. Этот путь позволяет увеличить активность лекарственного препарата, сделать его действие более избирательным, а также уменьшить нежелательные стороны действия и его токсичность.

Основные направления поиска новых лекарственных средств.

- **Синтез стереоизомеров.**

Фармакологическая активность определяется не только размерами и формой молекулы, но и в значительной степени — их стереометрией. У геометрических изомеров может меняться не только фармакологическая активность, но и токсичность.

Напроксен. Один оптический изомер проявляет активность при лечении артрита, другой изомер вызывает отравление печени без анальгетического действия.



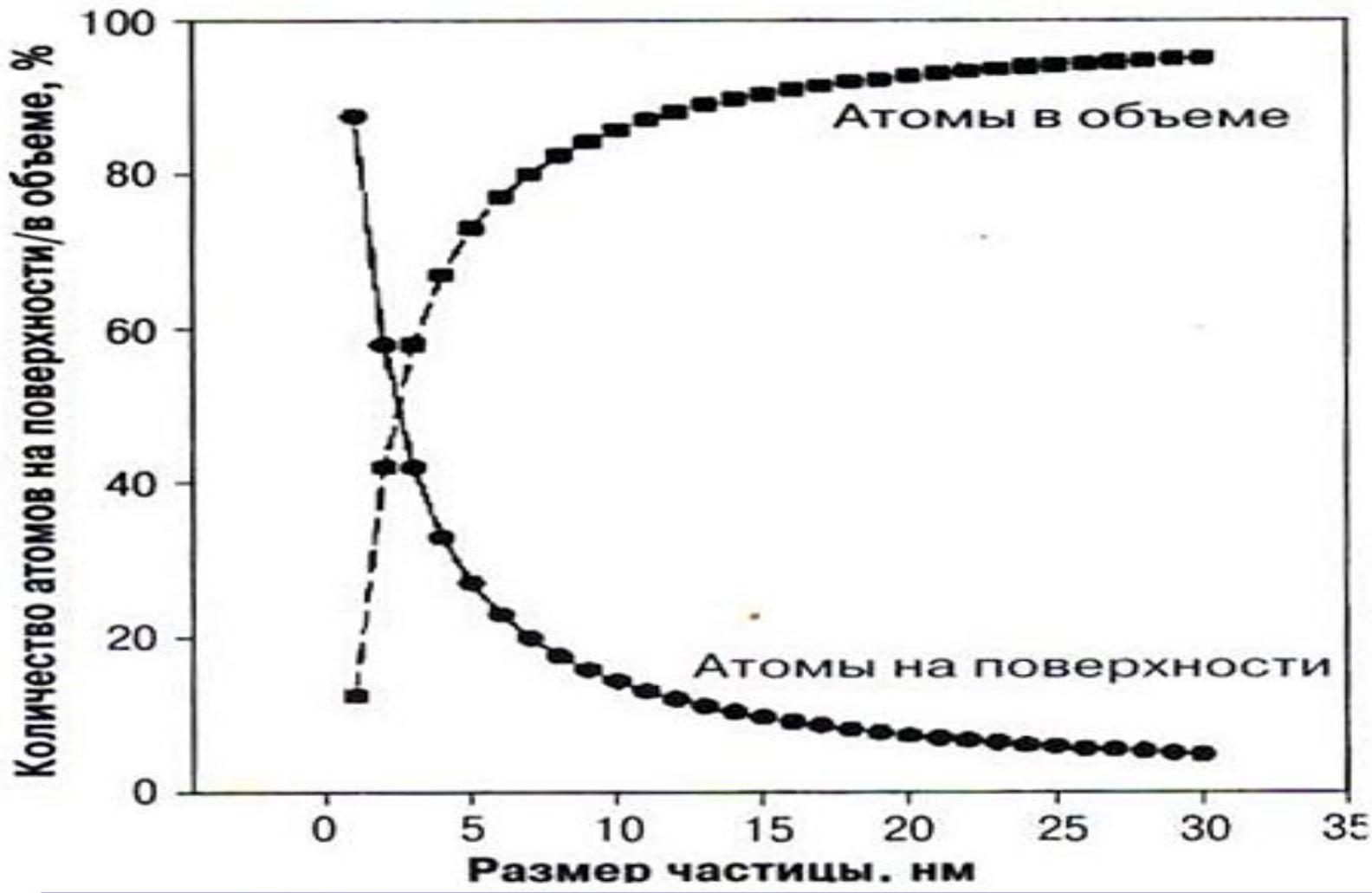
Пара оптических изомеров камфоры: (d) - и (l) – камфора, а также оптически неактивная (рацемическая) камфора.

Природную «японскую» d-камфору получают из камфорного лавра.

История нанотехнологии и основные этапы ее развития.

- Современная история нанотехнологий начинается в 1959, когда Нобелевский лауреат физик Ричард Фейнман, сделал сообщение под названием “There's Plenty of Room at the Bottom” (что можно перевести как «Внизу много места»). Р.Фейнман указал на фантастические перспективы, которые сулит изготовления материалов и устройств на атомном и молекулярном уровнях.
- Термин нанотехнология (nanotechnology) был впервые предложен в 1974 г. профессором Университета Токио Norio Taniguchi для обозначения процессов управления свойствами материалов на нанометровом масштабе.
- Реально работы в области нанотехнологий начались с 80-х годов XX века. В этот период были созданы инструменты для изучения наноструктур.
- В это время были созданы электронная и тунNELьная микроскопии высокого разрешения, оборудование позволяющее видеть и манипулировать индивидуальными атомами.



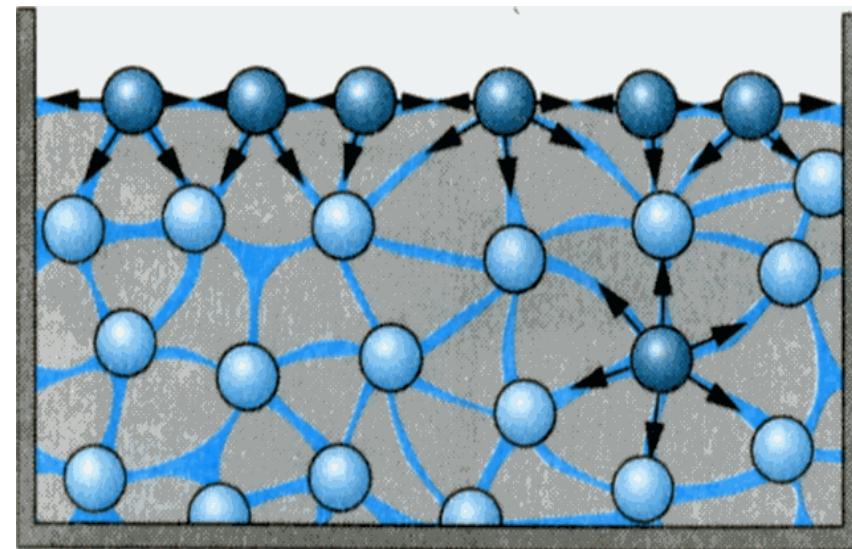


Доля «поверхностных» и «объемных» атомов в наноматериалах

В основном состоянии все атомы и молекулы вещества находятся внутри, в то время как в наночастицах – на поверхности, что резко изменяет их свойства.

Атомы, расположенные на поверхности кристаллов, находятся в особых условиях.

Силы, удерживающие атомы в узлах кристаллической решётки, действуют на них только с одной стороны. В результате, на поверхности всех кристаллов образуется как бы плёнка жидкости. Кстати, поэтому лёд и скользкий. Беспорядочное расположение молекул воды на поверхности соответствует плёнке жидкости, а гексагональная кристаллическая структура сохраняется только в толще льда.



Упаковка лекарственных веществ.

- В классической фармакологии и фармации существует термин «лекарственная форма», фактически описывающий способ введения лекарства в организм, например, в виде таблеток, раствора для внутривенных инъекций, глазных капель, мазей и др. Развитие биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию **новых** средств упаковки и доставки лекарственных веществ.

Облегчение доставки лекарственного вещества к месту его действия

- **Контейнеры.** Включение лекарства в липосомы, имеющие высокое сродство к нужным органам.
- **Векторы.** Присоединение молекул лекарственных веществ к моноклональным антителам, специфичным по отношению к белкам, находящимся на поверхности строго определенных клеток, например опухолевых.
- **Неактивная форма.** Лекарственные препараты используют в неактивной форме, которая переводится в активную при помощи ферментов вблизи клетки-мишени. Фермент присоединяют к моноклональному антителу, специальному к поверхностному антигену этой клетки.

Формирование концепции наномедицины

В начале прошлого века Пауль Эрлих говорил о необходимости создания такого «волшебного снаряда» или «пули» Эрлиха (“Magic Bullet” 1908)

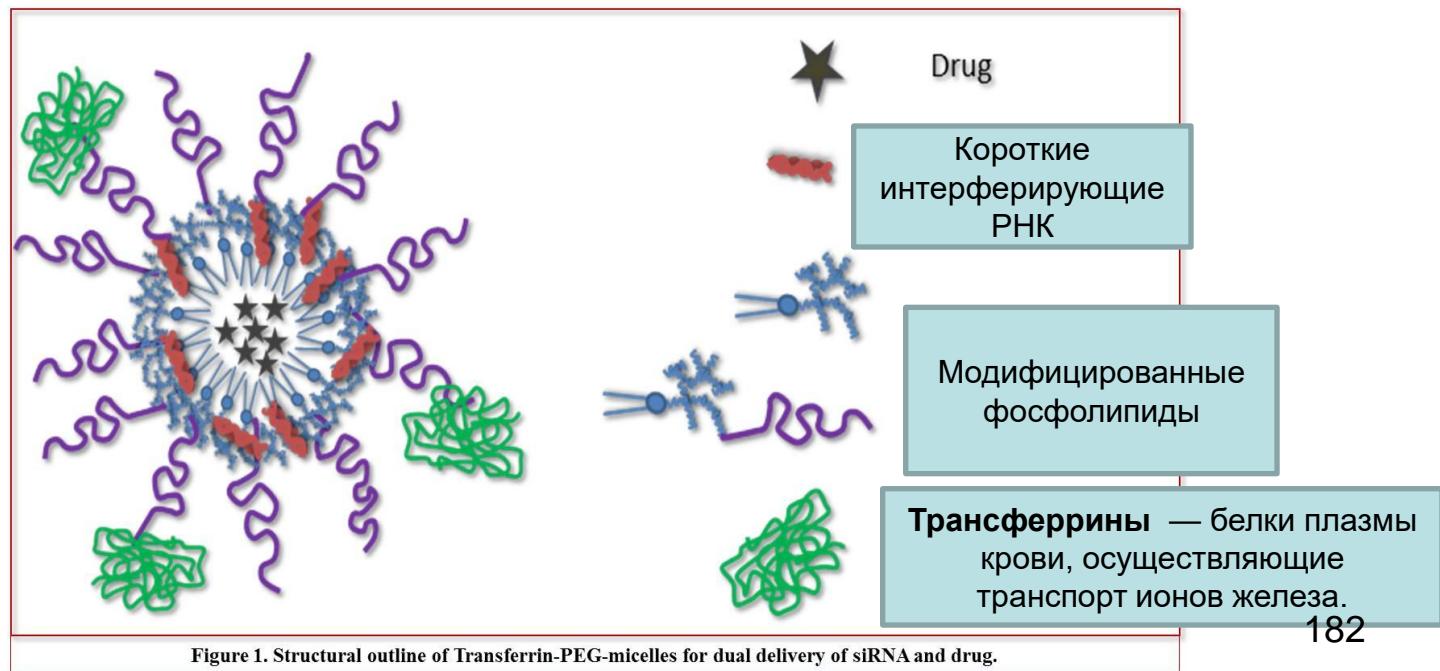


Причины применения наночастиц

- Уменьшение побочных действий, снижение системной цитотоксичности.
- Увеличение времени циркуляции лекарства в крови.
- Уменьшение дозы лекарства, а следовательно побочных эффектов.

Причины применения наночастиц

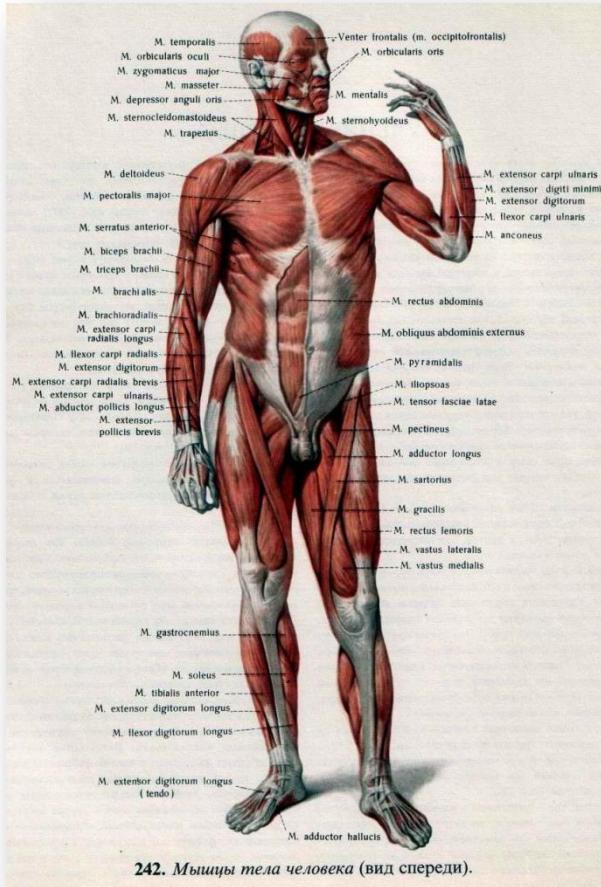
- Солюбилизация нерастворимых лекарств.
- Захита лекарств от деградации в крови.



Проблема неспецифичности действия лекарственных средств.

- **Только 1% принятого лекарства попадает в цель.**
- Остальное количество распределяется по всему организму, вызывая побочные эффекты.
- Это происходит из-за того, что лекарства распределяются в организме по их физико-химическим свойствам, часто ограничивающим проникновение через физиологические барьеры и способности ряда лекарственных препаратов к ускоренной деградации (пептиды, протеины, нуклеиновые кислоты)

Принципиальное ограничение эффективности современных лекарств – малая селективность



Только 1% принятого лекарства попадает в цель.
Остальное количество распределяется по всему организму, вызывая побочные эффекты

То есть мы, например, за 100 рублей покупаем лекарство, и один рубль идет на то, чтобы нас лечить, а 99 мы сами платим за побочные эффекты.

Задача адресной доставки лекарств.

- Сокращение общего количества вводимого препарата в сочетании с оптимизацией его активности.
- **Уничтожить больные клетки - просто. Сложно не уничтожить при этом и здоровые клетки.** Современные лекарства (используемые при химиотерапии) **атакуют быстро делящиеся клетки** (это главный признак раковой клетки). Это означает, что клетки, которые быстро делятся по своей природе, такие как клетки волос или костей, тоже подвержены действию химикатов, что и является причиной побочных эффектов химиотерапии.

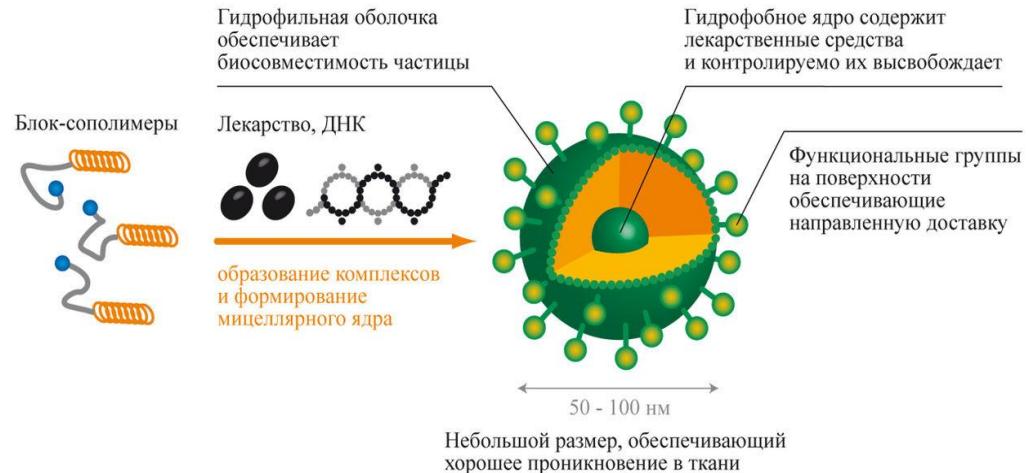
Основные направления поиска новых лекарственных средств.

- *Нанобиотехнология. Разработка методов адресной доставки лекарственных средств.*
- Развитие биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию новых средств упаковки и доставки лекарственных веществ, например, липосом, наносом (наноразмерных липосом) и других нанокапсул, а также многофункциональных, в том числе магнитных терапевтических наночастиц. Существенное отличие новых типов лекарственных форм от стандартных состоит в возможности реализации на их основе технологий адресной доставки лекарств к определенным тканям, клеткам и даже внутриклеточным органеллам. Суть адресной доставки состоит в том, что само лекарственное вещество, а чаще средство его доставки (вектор, контейнер) модифицируются молекулами, узнающими рецепторы на клетках-мишениях.

Наноконтейнеры для доставки лекарств.

- Нанобиотехнология обеспечила возможность доставки лекарств к определённым клеткам с помощью наночастиц (наноконтейнеров).
- Общий объём потребления лекарств и побочные эффекты могут быть значительно снижены с помощью размещения активного агента только в пораженном органе и в дозе не большей, чем требуется.
- Наноконтейнеры могут хранить молекулы лекарств и транспортировать их к желаемому месту. Адресную доставки лекарственных средств вероятно можно также осуществлять с помощью наноэлектромеханических устройств.

Адресная доставка лекарственных средств.



- При создании комплексов «вещество-носитель-активное вещество» чаще всего имеется в виду направленный транспорт или адресная доставка лекарства.
- «Вещество-носитель» обычно соединяется с активным веществом за счет ковалентных связей. Высвобождается активное соединение под влиянием соответствующих ферментов на месте действия вещества. Желательно, чтобы носитель распознавался клеткой «мишенью». В этом случае можно добиться значительной избирательности действия.

Наномедицина:

применение макромолекул и наночастиц для диагностики и лечения болезней, а также репарации поврежденных тканей (*National Institutes of Health, USA*)





Стадия III конструирования лекарственных препаратов. Разработка лекарственного соединения.



Разработка лекарственного соединения.

Задачи улучшения фармацевтических и фармакокинетических свойств соединения-лидера:

- повышение растворимости в воде;**
- повышение химической стабильности;**
- пролонгированность действия;**
- и др.**

Основные термины²

- **Пролекарство** – соединение, не обладающее выраженной физиологической активностью, но способное превратиться в активное соединение либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем (без участия белкового катализатора).
- **Биоизостер** – химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, не сильно изменив при этом трехмерную молекулярную структуру и тем самым физиологическую активность.
- **Мягкие лекарства** – соединения, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте (их распределение в других местах приводит к быстрой деструкции или инактивации).
- **Двойные лекарства** – физиологически активные соединения, содержащие две фармакофорные группы, объединенные ковалентно в одну молекулу.

Условные обозначения:

- ПроЛВ – пролекарственное вещество, пролекарство
- ИЛВ – истинное лекарственное вещество

² Зефирова О.Н. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М.: Цифровичок, 2014.



Разработка лекарственного соединения.

Подходы:

- Создание биоизостерических соединений
- Создание пролекарств (*pro-drug*)
- Создание «мягких лекарств» (*soft drugs*)
- Создание «двойных лекарств» (*twin drugs*)



Биоизостерические соединения

Биоизостер – химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, не сильно изменив при этом трехмерную молекулярную структуру и тем самым физиологическую активность



Пролекарства

Пролекарства – соединения, не обладающие выраженной физиологической активностью, но способные превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем без участия белкового катализатора.

Пролекарства

Введение биотрансформируемых группировок в ИЛВ

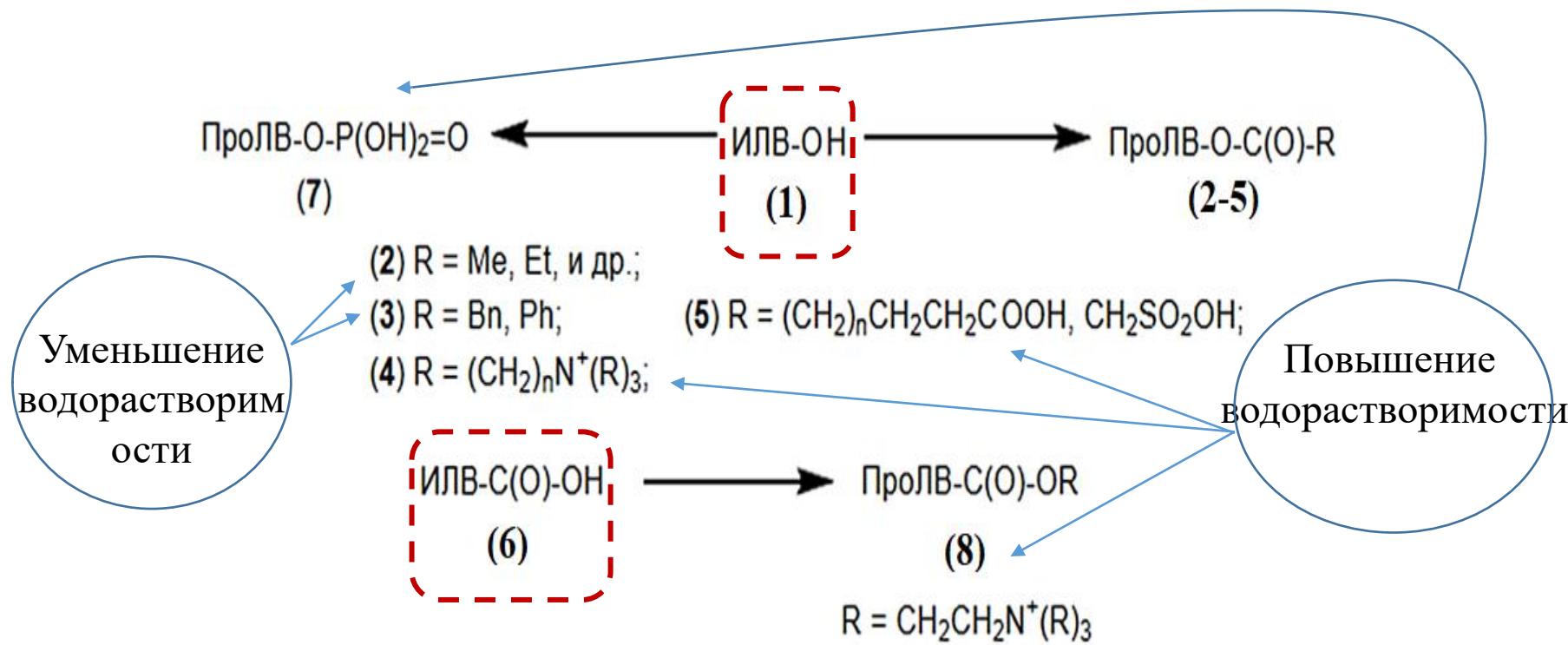
должно придавать ПроЛВ нужные физико-химические и

• 1) необходимый уровень абсорбции жировыми тканями (для преодоления фармакокинетических показателей-свойства (АРМЭТ): защитных барьеров, например, липофильных клеточных мембран);

- 2) хорошее распределение ЛВ в организме, транспорт и адресную доставку к биомишени;
- 3) достаточную устойчивость к метаболизму ЛВ защитными ферментными системами организма, и в то же время нужную пролонгированность метаболического снятия введённых фармакокинетических групп атомов после достижения пролекарством мишени;
- 4) хорошую выводимость из организма (экскрецию, элиминирование) без его аккумулирования после проявления лечебного эффекта;
- 5) незначительную токсичность;
- 6) хорошую растворимость в воде (что особенно важно для перорального

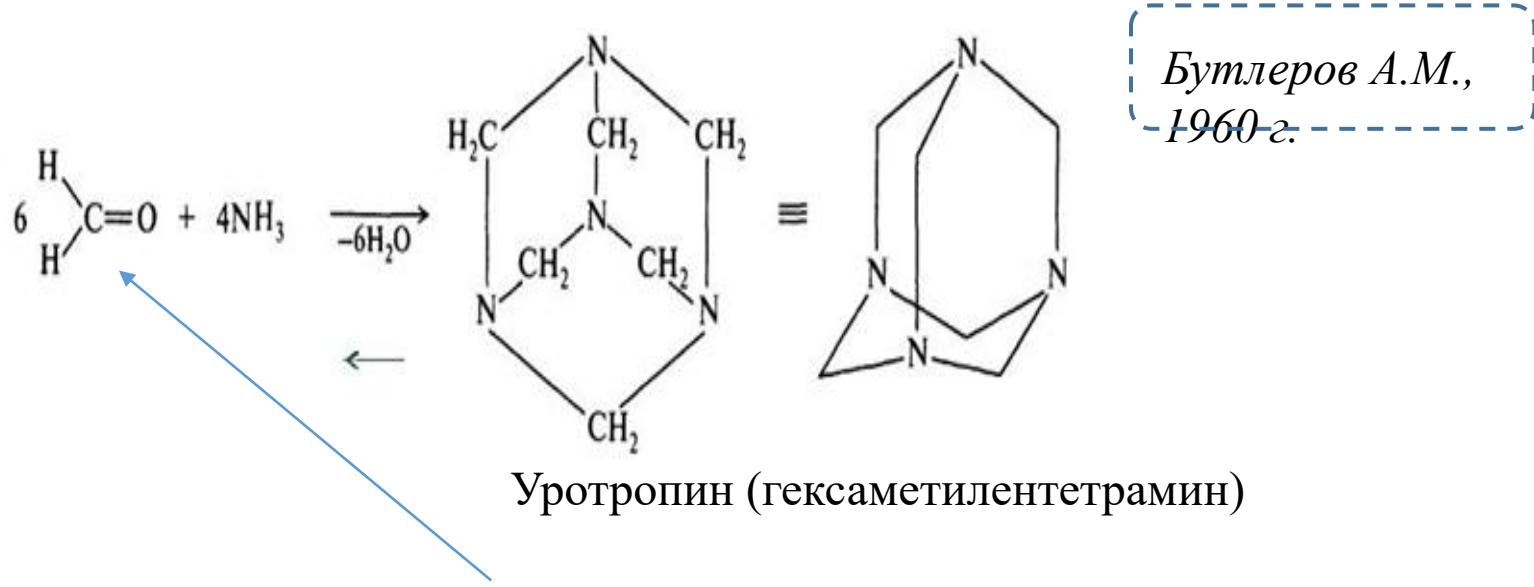
Термин «пролекарство» введён в 1958 г. для обозначения биопредшественника истинного ЛВ (ИЛВ) или же ЛВ, имеющего защитные группы, легко удаляющиеся в организме пациента

Создание ПроЛВ путем химических модификаций структуры истинного ЛВ, *содержащего спиртовые или карбоксильные группы*³



³ Основы дизайна и химии лекарств и их наноформ: А. Т. Солдатенков, Т. А. Ле, В. Т. Нгуен, Х. Х. Чыонг, А. П. Ильин, В. Е. Коцюба/Под редакцией А. Т. Солдатенкова. – Ханой: издательство «Знания», 2014. - 281 с.

Создание ПроЛВ путем химических модификаций структуры истинного
ЛВ, *содержащего карбонильные группы*
Синтез уротропина



Чтобы избежать токсичности формальдегида в больших концентрациях и острого запаха у этого дезинфицирующего средства мочеполовых путей, его используют в виде ПроЛВ уротропина.

Антисептическое действие такого ПроЛВ основано на его постепенном разложении до формальдегида и иона аммония, ускоряется при кислых значениях pH.

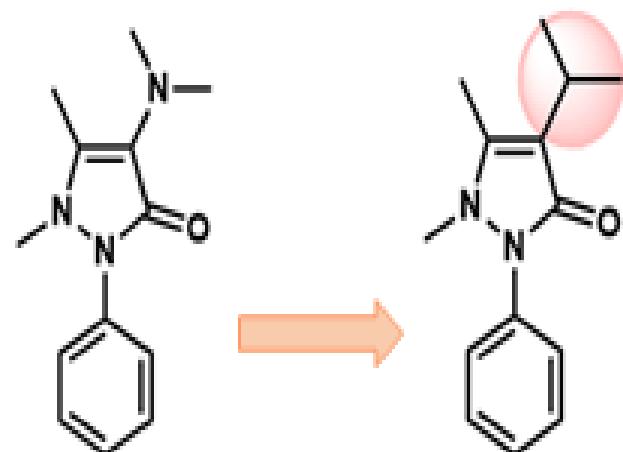
Биоизостеризм

Фридман Г., 1951 г.

Биоизостерическое замещение – замещение (модификация) функциональных групп на другие группы, имеющие сходное строение.³

Биоизостеризм используется для:

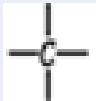
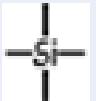
- 1) Увеличения фармакологической активности.
- 2) Повышения селективности по отношению к определенному типу рецепторов или изоформе фермента.
- 3) Уменьшения определенных побочных реакций.
- 4) Оптимизации фармакокинетики.



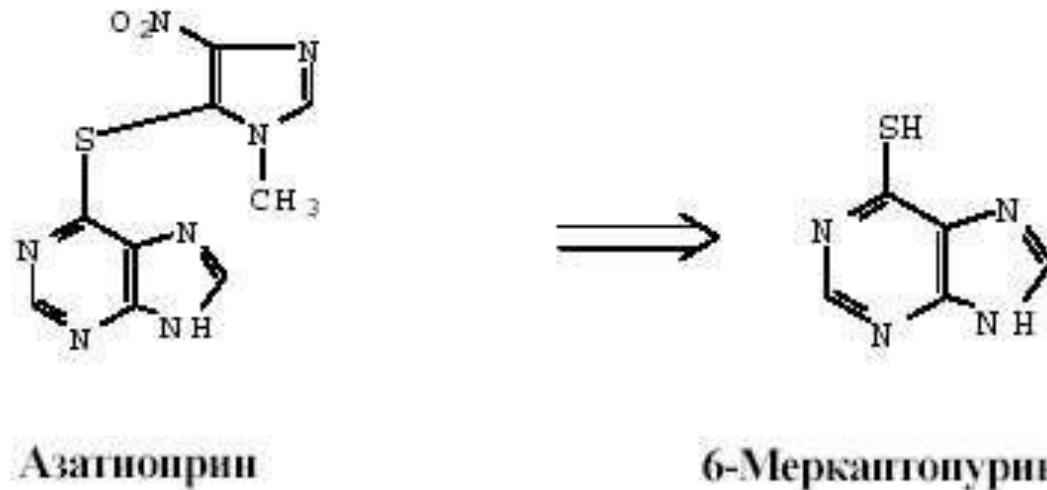
³ The practice of medicinal chemistry. 4th edition (eds. C.G. Wermuth et al.). 2015, Academic Press, 902 pp.

Классический биоизостеризм

Биоизостеры имеют приблизительно одинаковый размер, форму и конфигурацию внешнего электронного слоя.

Категория	Ряды биоизостеров
Одновалентные атомы или группы	-CH ₃ ; -NH ₂ ; -OH; -F; -Cl // -PH ₃ ; -SH // -Br; -изопропил // -I; - <i>трем</i> -бутил
Двухвалентные атомы или группы	-CH ₂ ; -NH-; -O-; -S-; -Se // -COCH ₃ ; -CONH-; -COO-; -COS-
Трехвалентные атомы или группы	-CH=; -N= // -P=; -As=
Четырехвалентные атомы или группы	 
Эквивалентные кольца	Бензол-тиофен, бензол-пиридин, цикlopентан-пирролидин

Пролекарства



Азатиоприн является пролекарством *б-меркаптопурина*, обладающего цитостатическими и иммунодепрессивными свойствами. В организме азатиоприн медленно превращается в б-меркаптопурин, что приводит к пролонгированию действия последнего.



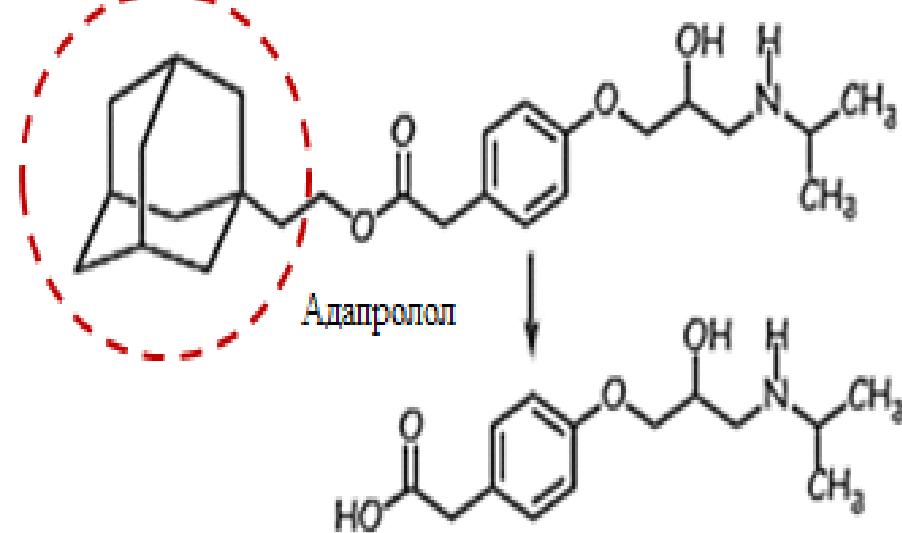
«Мягкие лекарства»

«Мягкие лекарства» - физиологически активные соединения, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте. Распределение в других местах приводит к их быстрой деструкции или инактивации.

Пример, лекарства против глаукомы.

Мягкие лекарства

«Мягкое лекарство» разрушается в живом организме до предсказуемых нетоксичных и неактивных метаболитов после выполнения своей терапевтической роли.



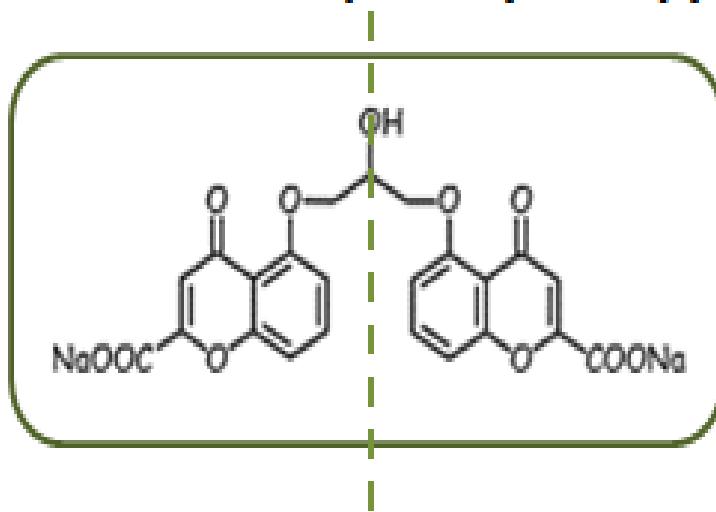


«Двойные лекарства»

«Двойные лекарства» - физиологически активные соединения, содержащие две фармакофорные группы объединенные ковалентно в одну молекулу. Это препятствует образованию молекул соли при комбинации двух лекарств.

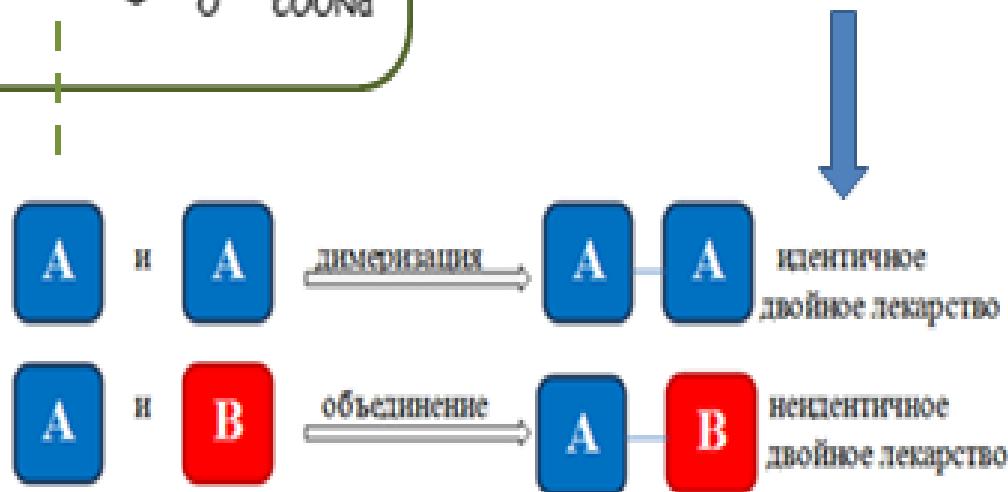
Двойные лекарства

Двойное лекарство содержит две фармакофорные группы, ковалентно связанные друг с другом.⁸



Критерии классификации:

- 1) Способ соединения фармакофорных групп.
- 2) Устойчивость в организме.
- 3) Идентичные или неидентичные фармакофоры.

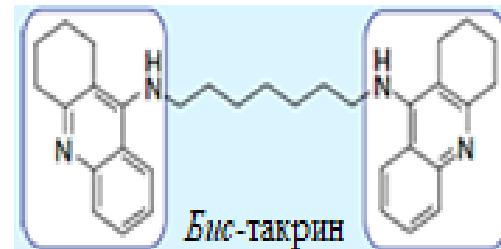
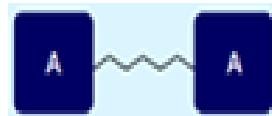


⁸ Липская М.А. Современное состояние и перспективы использования двойных лекарств в качестве лекарственных средств. 2016.
URL: <https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=903998>. (Дата обращения: 19.01.2019).



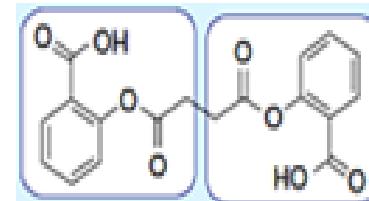
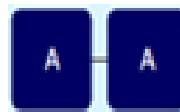
Способы соединения двойных лекарств

1. Со связью



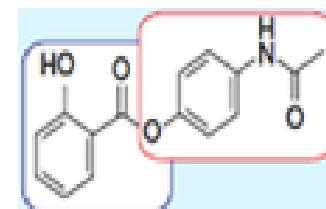
Бис-такрин

2. Без связи

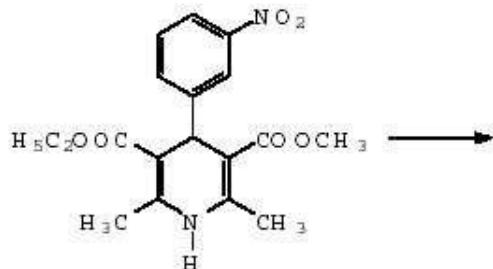


Диаспирин

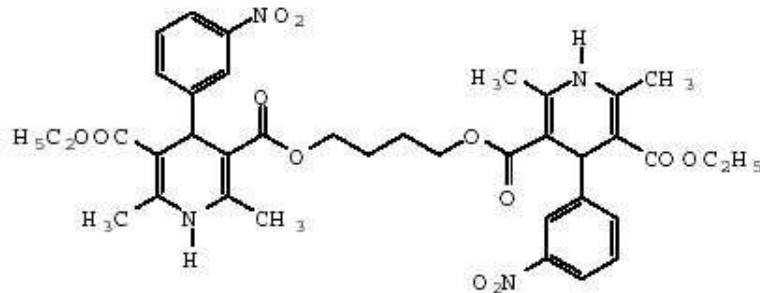
3. Наложением



Ацетаминосалол



Нитрендипин



BDHP

Примером идентичного двойного лекарства, представляющего собой комбинацию двух одинаковых составляющих может быть симметричная молекула BDHP. Активность BDHP приблизительно в десять раз выше, чем активность составляющих ее молекул нитрендипина (антагониста кальциевых каналов).



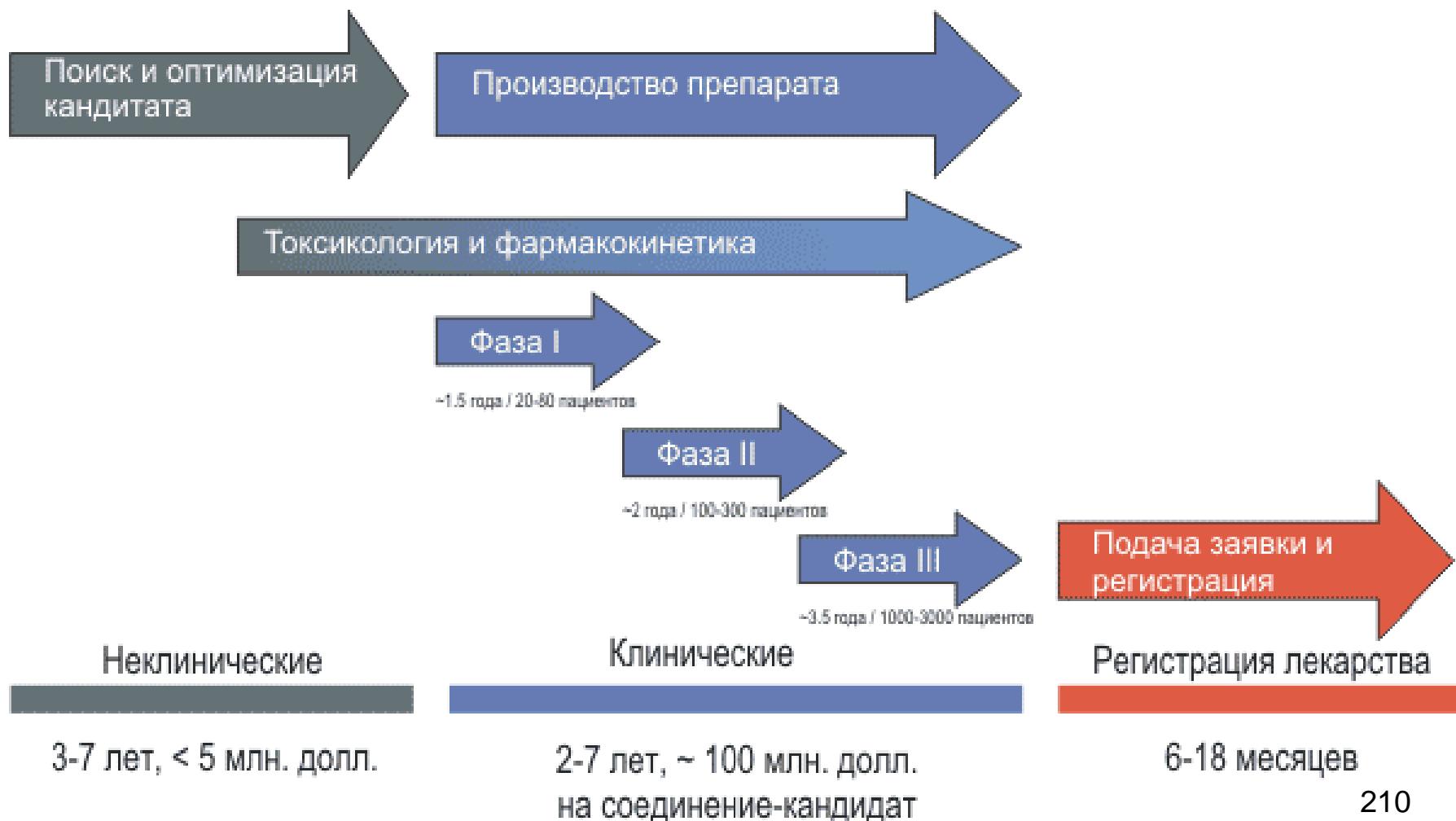
«Двойные лекарства»

Двойные лекарства могут быть и неидентичными (имеющими в качестве составляющих различные структуры). В частности, возможно конструирование сложных «бинарных» структур, содержащих в своем составе несколько функционально значимых частей молекулы.

Клинические исследования

- Медицина — это область, в которой ни в коем случае не следует спешить.
- Поэтому в настоящее время процедура тестирования лекарств достаточно сложна, дорога и требует значительного времени (2-7 лет тестирования в клинике и от 100 миллионов долларов на одно соединение-кандидат).

Процесс разработки нового лекарства занимает от 5 до 16 лет. Затраты на клиническое тестирование одного соединения-кандидата составляют более 100 миллионов долларов США. Суммарная стоимость разработки, с учетом препаратов, не достигших рынка, часто превышает 1 миллиард долларов. Только один из 10 новых препаратов, которые достигают этапа клинических испытаний, в конечном итоге появляется в продаже.



Растения – естественный и единственный источник разнообразных биологически активных соединений для древнего человека

- Пищевые растения — пряности
- Лечебные растения — медицина
- Ароматические растения — парфюмерия
- Органические красители — производство
- Ядовитые растения — война и охота
- **Раньше всех вторичными метаболитами заинтересовались:**
- Провизоры, фармацевты, криминалисты, парфюмеры



Многообразие лекарственных препаратов на основе терпенов.

• Эфирные масла.

В лечебных целях кориандровое масло используют при язвенной болезни, лечении и заживлении ран, как антисептик при простудах, гриппе, бронхиальных и легочных заболеваниях.

Линалоол



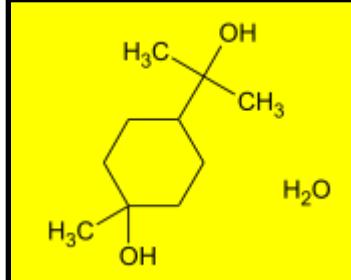
Гераниевое масло – производство 10 000 тонн в год

Гераниевое масло применяют в парфюмерии, ароматерапии, защищает от простуды, стимулирует иммунную систему



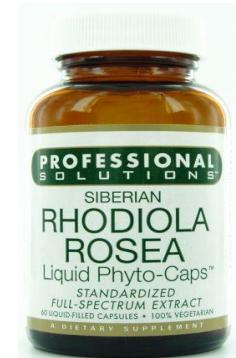
Гераниол при действии разбавленной серной кислоты изомеризуется в цис-изомер – нерол, а затем гидратируется по двойным связям и замыкается в моноциклический терпеновый гликоль – терпин, который в виде гидрата применяется как лекарственное средство (терпингидрат – таблетки от кашля).

Терпингидрат

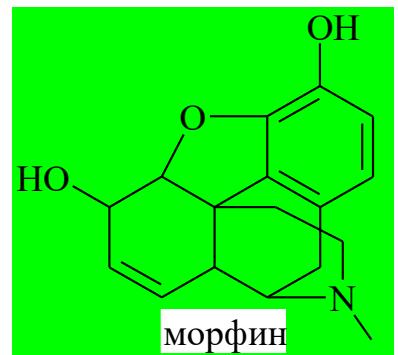


Лекарственные препараты растительного происхождения на основе фенольных соединений.

- Жидкий экстракт из корней и корневищ родиолы розовой («золотой корень»)
- Настойка пустырника
- Настойка боярышника
- Пижма. Из цветков пижмы обыкновенной получают сухой экстракт - танацеол



Алкалоиды



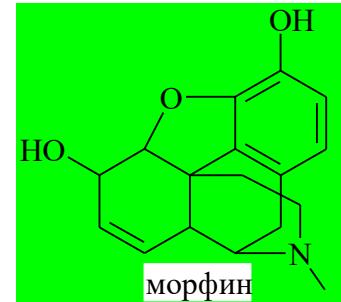
- История открытия алкалоидов:
- 1803 год выделение смеси алкалоидов опия (наркотин) – Ш.Дерон
- 1804 год выделение неочищенного морфина – А.Сеген
- 1806 год выделение чистого морфина Ф.Сертюнер
- 1822 год установлено наличие азота в морфине – Бюсси
- 1925-1927 год установлено строение морфина – Р. Робинсон (Нобелевская премия)
- 1951 год осуществлен синтез морфина – М.Гейтс
- 1955 год установлена полная стереохимия морфина – Д.Ходжкин.
- Всего на изучение морфина ушло 150 лет.

Как хороши, как
свежи были маки,
Из коих смерть
схемичили врачи!
В.С.Высоцкий



Опиумные войны.

- Главной целью активного навязывания наркотиков Китаю Британской Ост-Индской компанией и другими английскими купцами являлось получение огромного китайского золотого запаса, который накапливался веками.
- Накопление происходило за счёт того, что китайские купцы везли в Европу шёлк, фарфор, пряности, чай и другую восточную экзотику, получая за это серебряные и золотые деньги.
- Подсадив многие миллионы китайцев «на иглу», Великобритания обеспечила такой запас драгоценного металла, который позволил ввести золотой стандарт — сначала в самой Великобритании, а затем и в Европе (банк Ротшильдов).



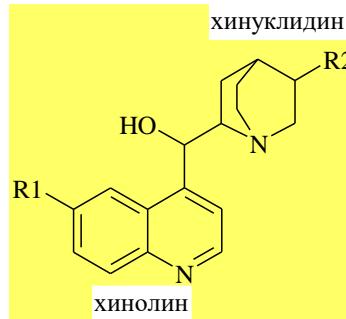
1835 году опиум составляет 3/4 всего импорта Китая; импортный опиум курили свыше 2 миллионов человек. В 1838 году объём продажи опиума составил 2000 тонн. По оценке современников, наркоманами стали от 10 до 20% столичных и от 20 до 30% провинциальных чиновников; в отдельных учреждениях этим занимались от 50 до 60% всех должностных лиц. Среди солдат и офицеров курение опиума стало повальным явлением. **Китайский народ был почти полностью деморализован.**

Опиумные войны.

- Контрабанда опиума продолжалась несколько десятилетий, пока в 1830-х годах Китай жесткими мерами не положил ей конец. В декабре 1839 года император **закрыл рынок страны всем коммерсантам из Англии и Индии**, что привело к объявлению Великобританией в апреле 1840 года войны Империи Цин.
- В августе 1841 года Великобритания направила в Китай экспедиционные силы, которые начали наступление. В то же время в китайских водах появились военные эскадры США и Франции. 29 августа 1842 года, после решающих побед и выхода к Нанкину, Великобритания навязала Империи Цин выгодный для себя «Нанкинский договор».
- По договору Империя Цин выплачивала Великобритании крупную контрибуцию, передавала остров Гонконг и открывала китайские порты для английской торговли.
- Английская корона получила от продажи опиума гигантский источник дохода. В Китае начался длительный период ослабления государства и гражданской смуты, что привело к закабалению страны со стороны европейских держав и гигантскому распространению наркомании, деградации и массовому вымиранию населения. Так, в 1842 году население Китая составляло 416 млн человек, из них 2 млн. наркоманов, в 1881 году — 369. млн человек²¹ из них **120 млн. — наркоманов**.

Хинин

- Общая формула алкалоидов хинной корки:



Хинное дерево

- В настоящее время при лихорадке используют синтетические противомалярийные средства, а хинин применяют при устойчивости малярийного паразита к ним. Препараты на основе хинина и хинидона применяют в медицине как замедляющие сердечную деятельность при сердцебиении. На основе хинина производится известный напиток индийский тоник (*Schweppes*).



Лечебные свойства ягод можжевельника:

Противовоспалительное, бактерицидное и антисептическое действие. В комплексной терапии растворами лечат болезни печени, подагру, ревматизм, малярию.



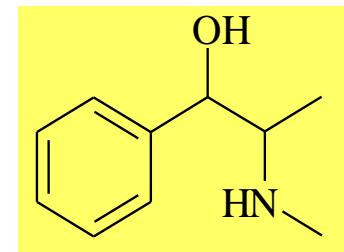
Хинин — основной алкалоид коры хинного дерева с сильным горьким вкусом, обладающий жаропонижающим и обезболивающим свойствами, а также выраженным действием против малярийных плазмодиев.

Эфедрин

- Эфедрин – алкалоид группы фенилаланина обнаружен в различных видах эфедры (*Ephedra*) из семейства эфедровые.
- Лекарственные свойства растения были известны еще в глубокой древности.
- Эфедрин оказывает адреноподобное действие и употребляется при лечении заболеваний аллергического характера и для расширения бронхов. Раствор эфедрина (0,5 – 1,0 %) используют при насморке.



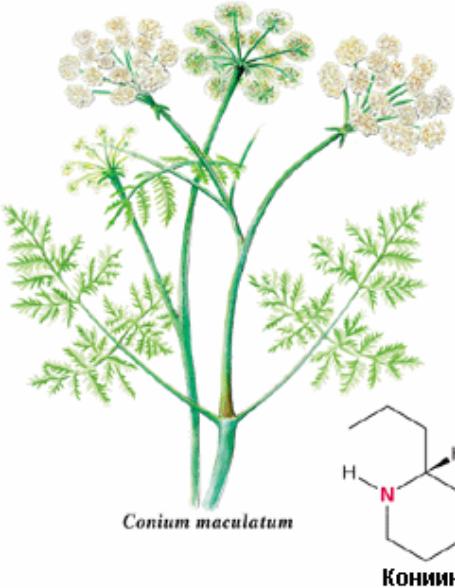
Ephedra



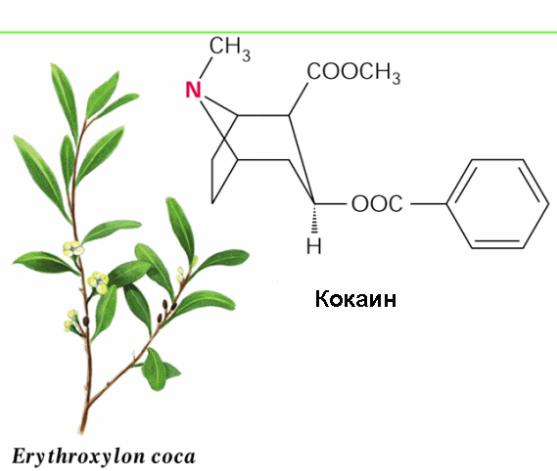
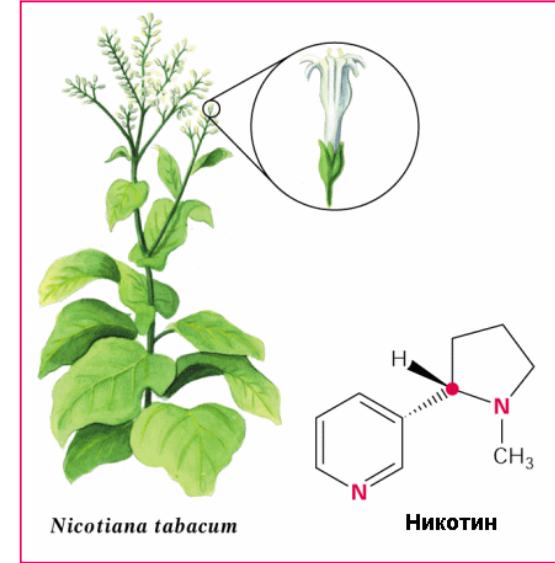
эфедрин



Алкалоиды – азотсодержащие «растительные яды»



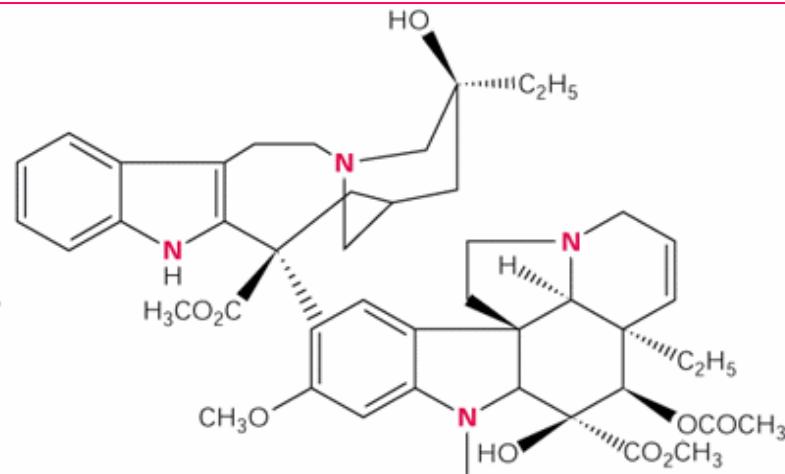
Картина Жака-Луи Давида “Казнь Сократа”



... как, впрочем, и лекарства...



Catharanthus roseus

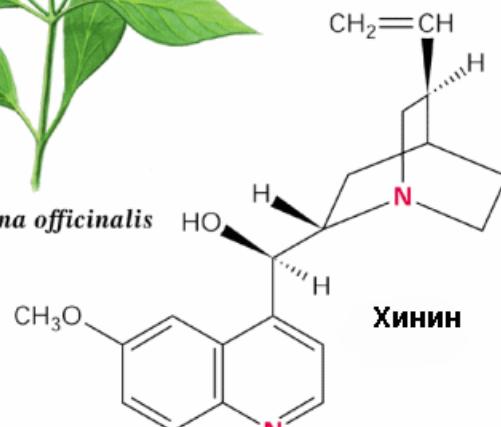


Винblastин

противоопухолевый димерный индолиновый алкалоид



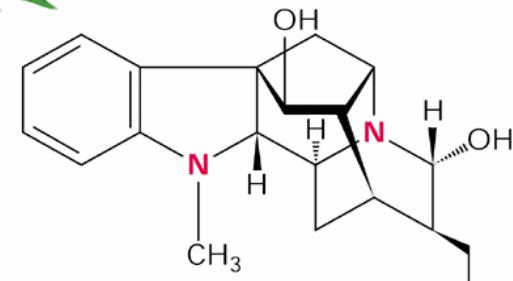
Cinchona officinalis



Хинин



Rauwolfia serpentina

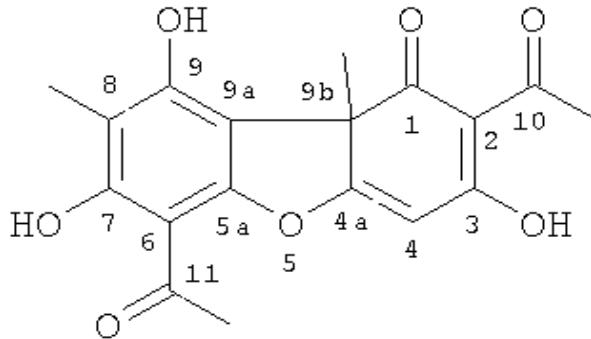


Аймалин

220

Усниновая кислота.

- Наиболее изученным биологически активным вторичным метаболитом лишайников является усниновая кислота. Хорошим источником усниновой кислоты являются различные виды лишайников, например лишайники родов *Usnea* и *Cladonia*, в которых это соединение является основным метаболитом. В промышленных масштабах усниновую кислоту извлекают экстракцией из цетрарии исландской, исландского мха или ягеля.



Маленькому мальчишке шьют особые штаны с гульфиком, как у моряка. В этот гульфик закладывают мох, который по мере надобности заменяется более свежим.

(Юрий Рытхеу. «Сон в начале тумана»)

В старину, поранившиеся охотники обкладывали рану лишайником и могли больше не беспокоиться за ее чистоту, гной в ране не образовывался.

Лекарственные препараты на основе лишайниковых кислот

Первый фармацевтический препарат под названием **Евозин** на основе лишайниковых кислот создан в Германии в 50-х годах. Он имел выраженную противомикробную активность благодаря наличию в составе еверниевой и усниновой кислот. Уснинат натрия, растворенный в пихтовом бальзаме (бальзам Бинан), эффективно применяется в хирургической практике при трансплантации тканей.

Усниновая кислота применяется также в средствах по уходу за полостью рта (ополаскиватели, зубные пасты) так как она активна против *Streptococcus mutans*.



Исландский мох

На основе экстрактов исландского мха производятся лекарственные препараты серии **Бронхикал** (Германия).

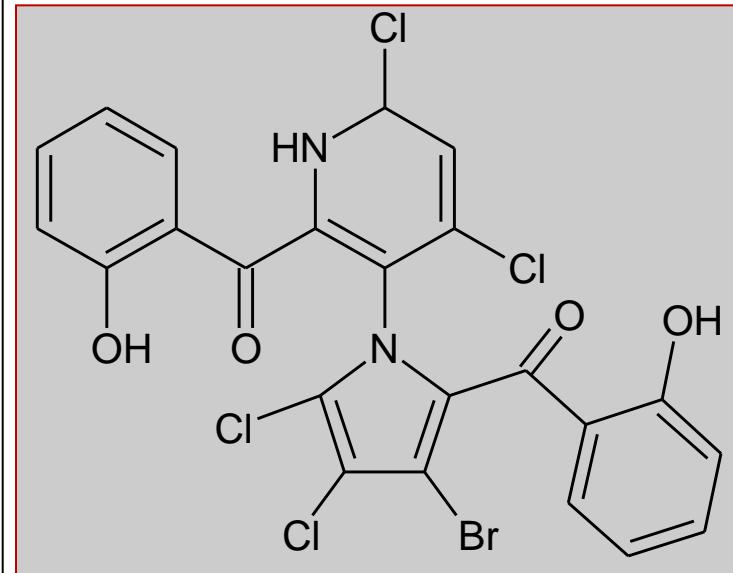
Исландский мох еще со средневековья широко используется в народной медицине стран Северной Европы как обволакивающее средство при простуде и бронхитах. Отварами исландского мха (цетрации) лечили дизентерию, диспепсию, хронические запоры и другие расстройства желудочно-кишечного тракта. Слоевище цетрации также широко применяли при лечении туберкулеза легких, коклюша, бронхита, ларингита, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний. Как наружное средство цетрацию использовали в виде примочек из отвара при ранах, ожогах и язвах.

Биогенез морских метаболитов необычен

Биосинтез морских метаболитов осуществляется ранее неизвестными ферментами и сопровождается необычными перегруппировками. В отличие от вторичных метаболитов растений и грибов в молекулы морских метаболитов включаются химические элементы, присутствующие в морской воде.

Среди вторичных метаболитов морских организмов много галогенпроизводных.

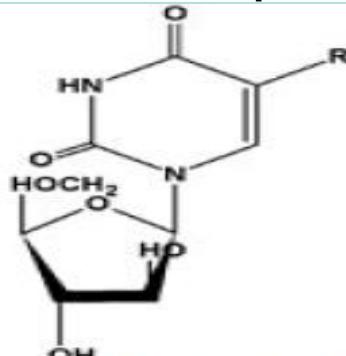
Часто у защитных метаболитов для увеличения растворимости имеются полярные группы, например сульфатные. Вторичные метаболиты морских организмов имеют необычное строение молекуллярного скелета и содержат редкие для природных соединений функциональные группы, например, бромалленовый или ениновый фрагменты.



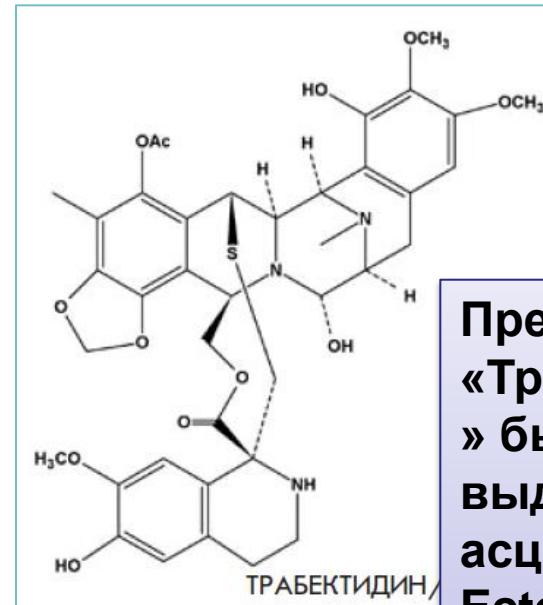
Антибиотик
маринопиррол
обладает высокой
активностью против
штаммов золотистого
стафилококка.

Особенности физиологического действия морских алкалоидов.

Для морских алкалоидов характерны необычные гетероциклические структуры, не свойственные наземным органам.



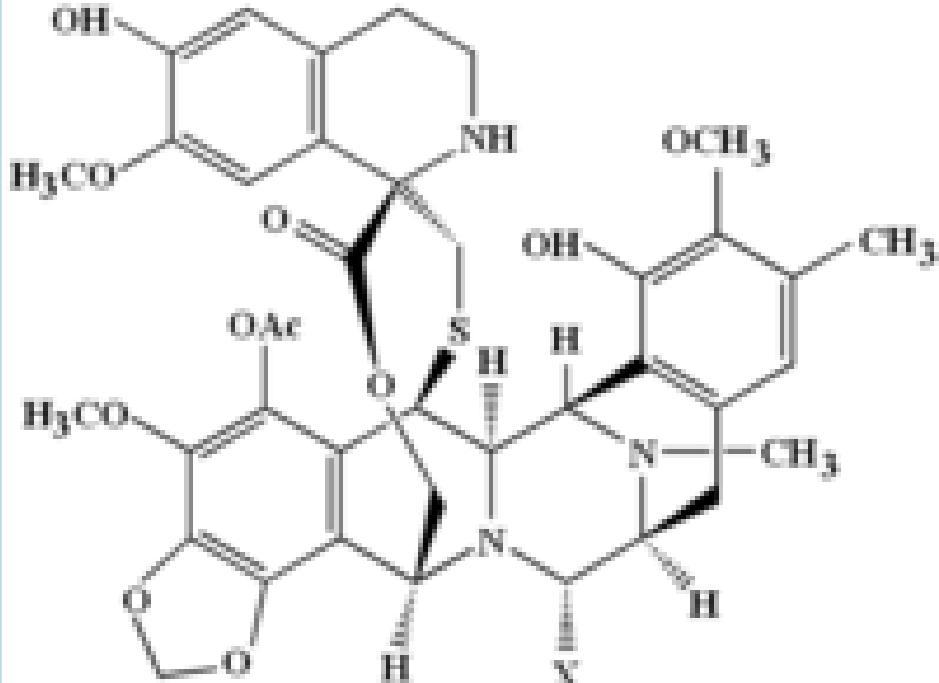
R=H СПОНГОУРИДИН
R=CH₃ СПОНГОТИМИДИН



Спонготимидин и спонгоуридин, выделенные из губки *Tethya cripta*, стали основой для синтеза противовирусных препаратов.

Препарат «Трабектидин» был выделен из асцидии *Ecteinascidia Turbinata*. Используется для лечения сарком мягких тканей.

Наиболее перспективным эктейнасцидином является эктейнасцидин 743, с помощью которого предпринимаются попытки клинического лечения злокачественных опухолей. Et 743 обладает сложной трис(тетрагидроизохинолинолин酚ольной) структурой.



Эктейнасцидин
743 (X=OH)

В настоящее время эктейнасцидин получают путем выделения из экстрактов морского оболочника *Ecteinascidia turbinata* и пытаются найти биотехнологические альтернативные способы препаративного получения.



Асцидия *Ecteinascidia turbinata*

Методы обнаружения лекарственных средств природного происхождения. Воспроизведение биогенных веществ.

- Хотя возможности обнаружения лекарственных веществ в природных объектах существенно ниже, чем среди веществ полученных химическим синтезом, тем не менее, определенный интерес представляет стратегия поиска новых лекарственных средств природного происхождения.
- С целью систематизации и облегчения поиска новых лекарственных средств в природе разработаны современные методологические подходы, основанные как на фундаментальных законах природы, в частности на законе гомологических рядов, так и на глубоком изучении опыта народной медицины и нетрадиционных медицинских систем.
- Этноботаника.



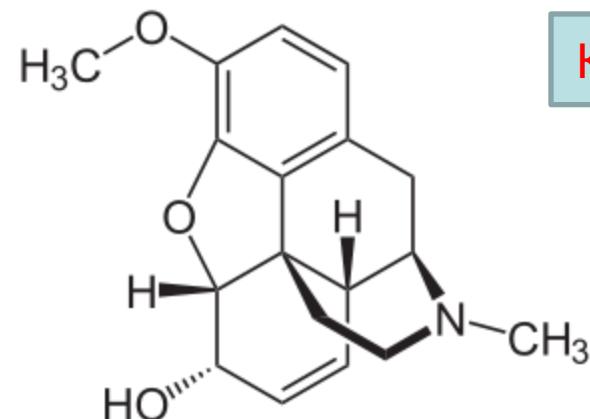
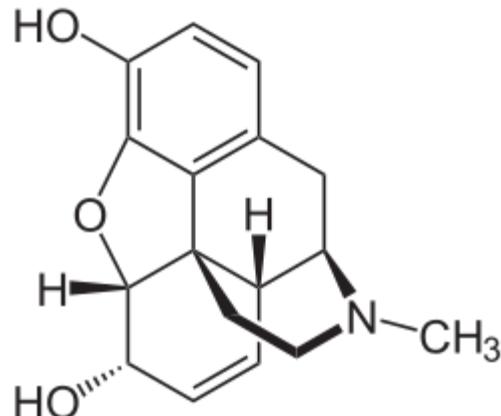
Химическая модификация биологическиактивных соединений.

Другим путем изыскания новых лекарственных средств является химическая модификация соединений с известной биологической активностью. Главная задача таких исследований заключается в создании новых препаратов (более активных, менее токсичных), выгодно отличающихся от уже известных. Исходными соединениями могут служить естественные вещества растительного или животного происхождения.

Так, на основе гидрокортизона, продуцируемого корой надпочечника, синтезированы многие значительно более активные глюкокортикоиды, в меньшей степени влияющие на водно-солевой обмен, чем их прототип.

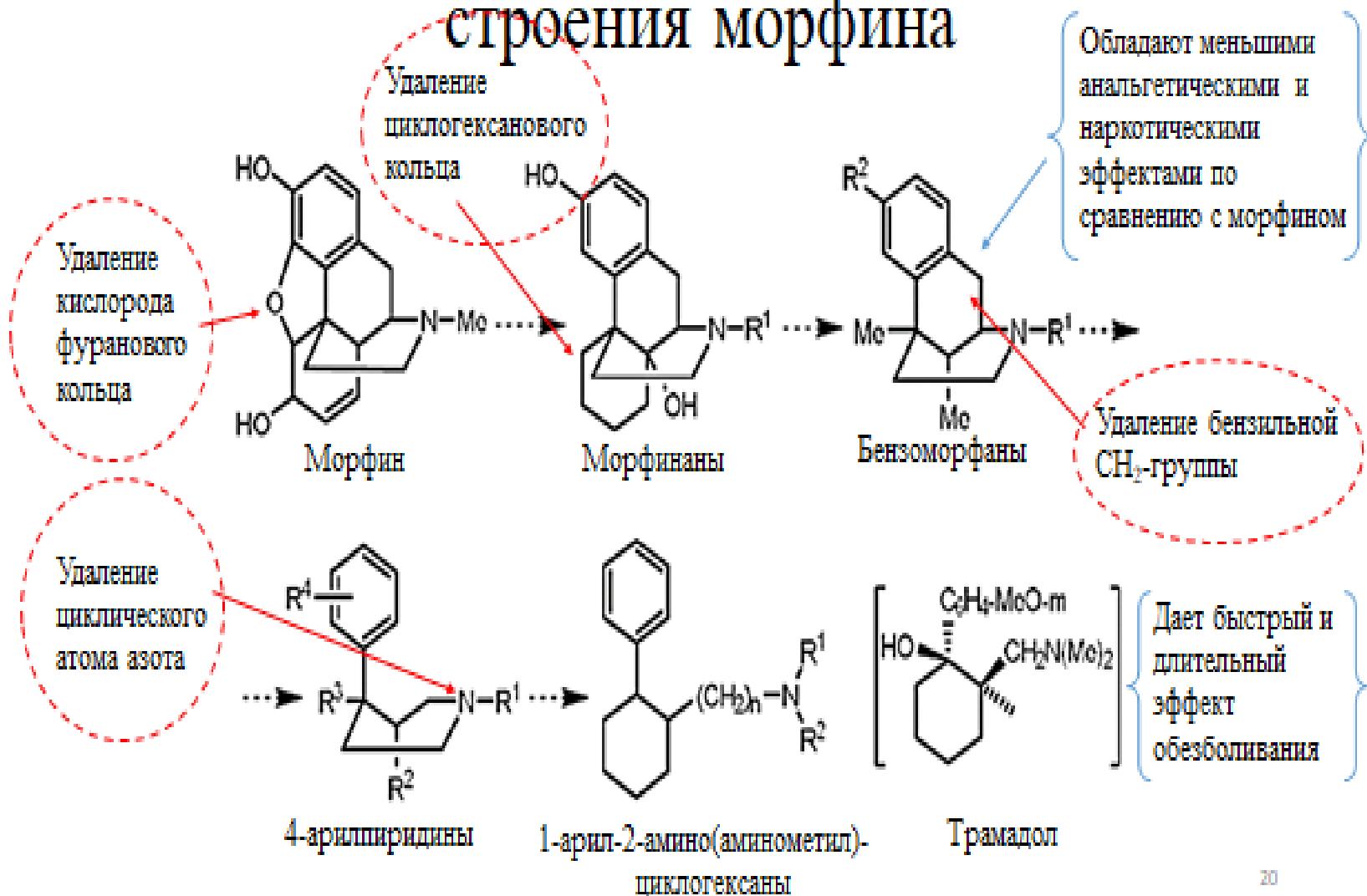
Известны сотни синтезированных сульфаниламидов, барбитуратов и других соединений, из которых лишь отдельные вещества, структура которых обеспечивает необходимые фармакотерапевтические свойства, внедрены в медицинскую практику.

Морфин

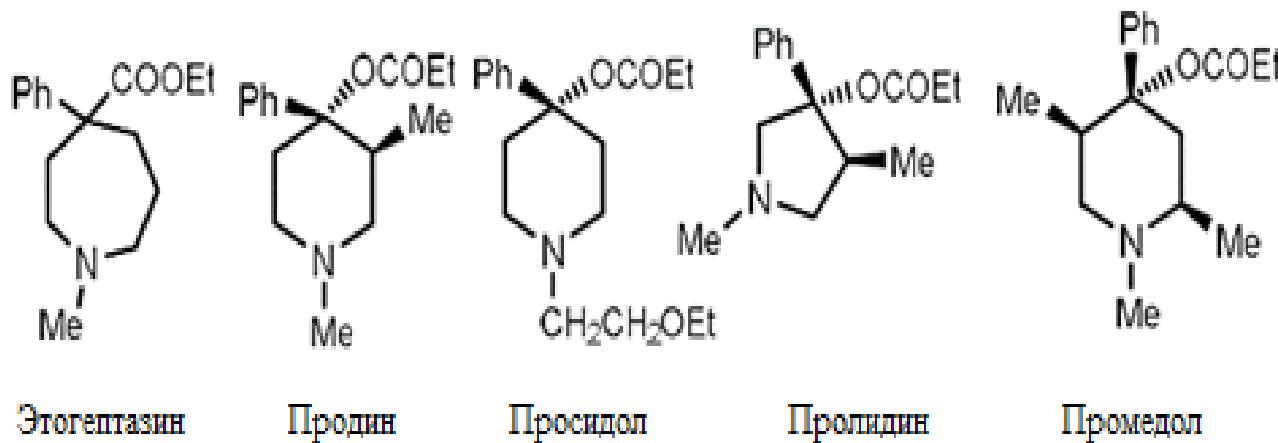


Кодеин

Упрощение пентациклического строения морфина



Эффективные анальгетики на основе лидера-морфина



Этогептазин

Продин

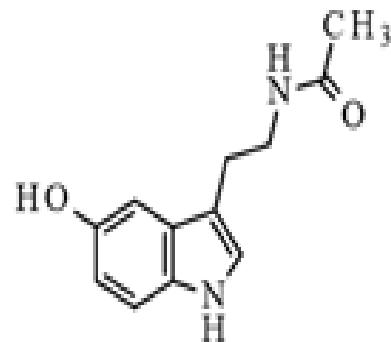
Просидол

Пролидин

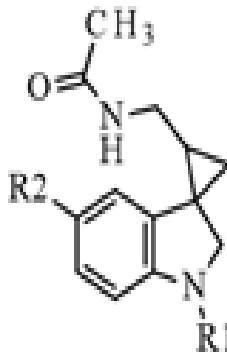
Промедол

Расширение шестичленного пиперидинового кольца до семичленного (этогептазин) или сужение гетероцикла до пирролидинового (пролидин) не снижает анальгетическую эффективность

Введение фрагмента циклопропана в физиологически активные вещества

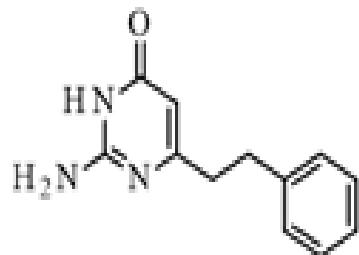


Мелатонин

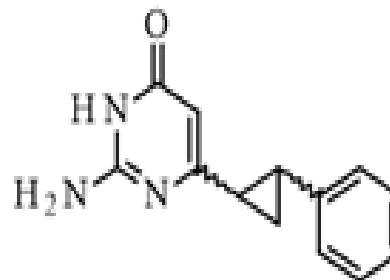


Производные мелатонина с циклопропановым фрагментом⁶

⁶ Zefirov N.S. Simple way to synthesis of 2-substituted melatonin analogs / N. A. Lozinskaya, O. E. Sizan, M. S. Volkova et al. // International conference on organic chemistry IOCOC-2007. — Erzurum, Turkey, 2007.



6-(β-Фенетил)изоцитозин
(ингибитор β-секретазы)



Производные 6-(β-Фенетил)изоцитозина
с циклопропановым фрагментом⁷

⁷ S. Yonezawa, et al, J. Med. Chem., 55, 8838 (2012).