



# **ОСНОВЫ СТРАТЕГИИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

# 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



# 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**, например, аспирин.

# Аспирин и его создатель Феликс Хоффман.

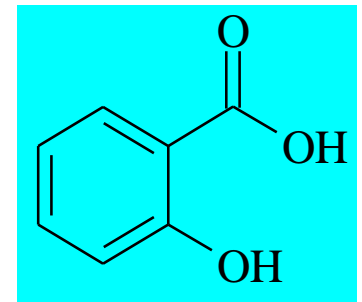


Аспирин родился как проявление сыновней любви, чтобы потом положить начало всемирному бизнесу. Старик, больной артритом и его сын, специалист в области химии, стали первооткрывателями в этой истории, которая за 120 лет и пять поколений насчитывает почти 20 миллиардов проглоченных таблеток. Аспирин -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

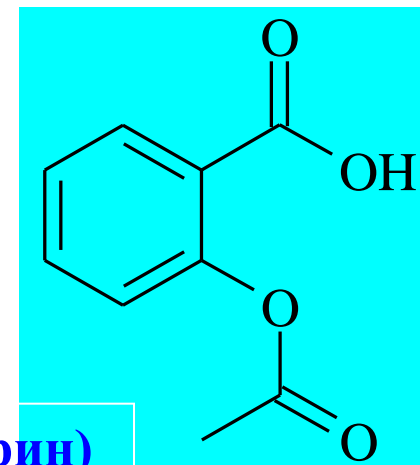
**Этот препарат является самым продаваемым анальгетиком в истории, а также примером лекарственного средства, которым пользуются абсолютно все.**

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.**

# 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)

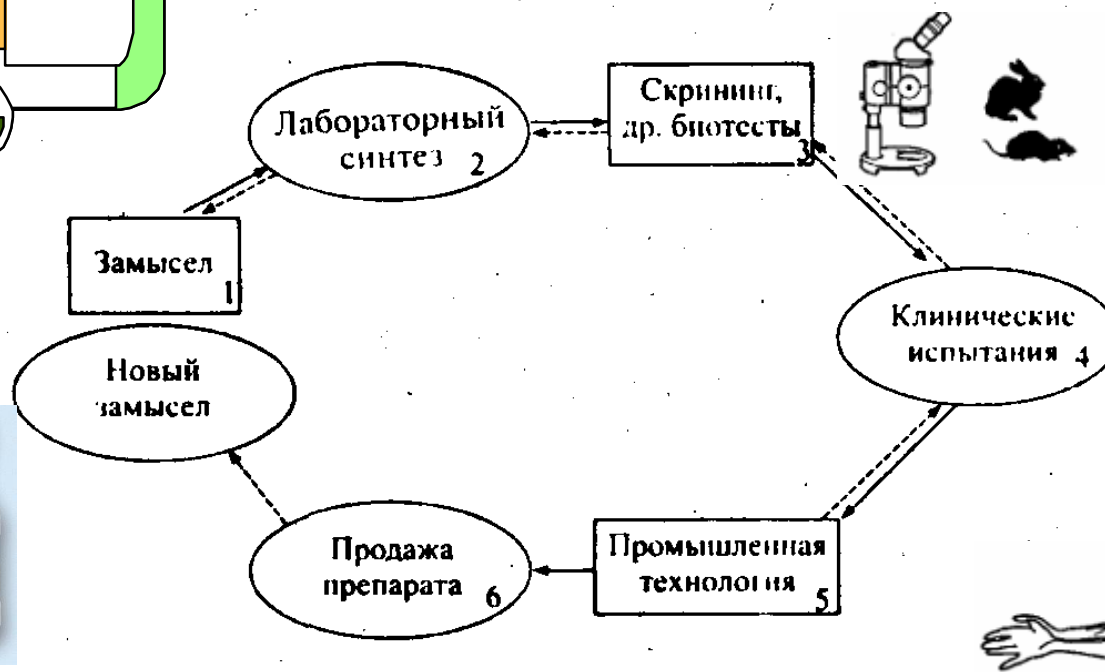
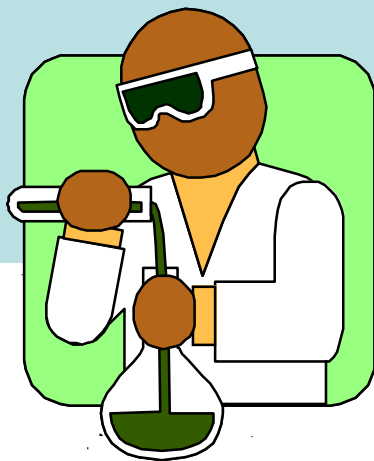
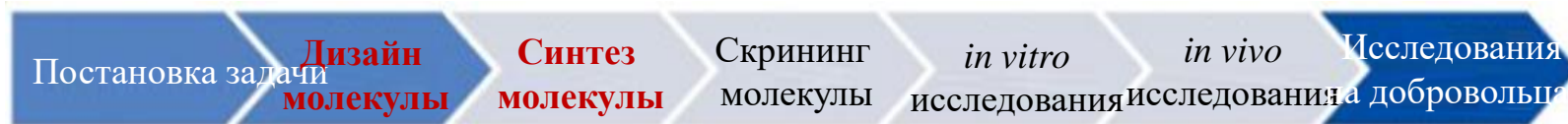


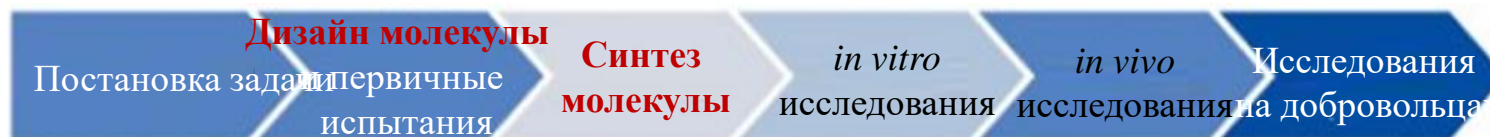
Рис. 2. Общая схема разработки лекарственного вещества

# Схема процесса разработки нового лекарственного средства <sup>1</sup>

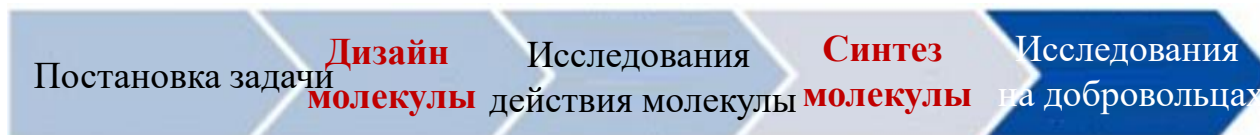
а) На сегодняшний день



б) Ожидаемая в 2020 г.



в) После создания «виртуального человека»



- Компьютерное моделирование и лабораторные исследования
- Лабораторные исследования
- *in silico*
- Клинические испытания на добровольцах

<sup>1</sup> Лукьянчук Е.И. Мир  
Большой Фармы:  
в ожидании революции:  
// Аптека.ua. 2011. № 22.  
URL:  
<https://www.apteka.ua/arti>



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)



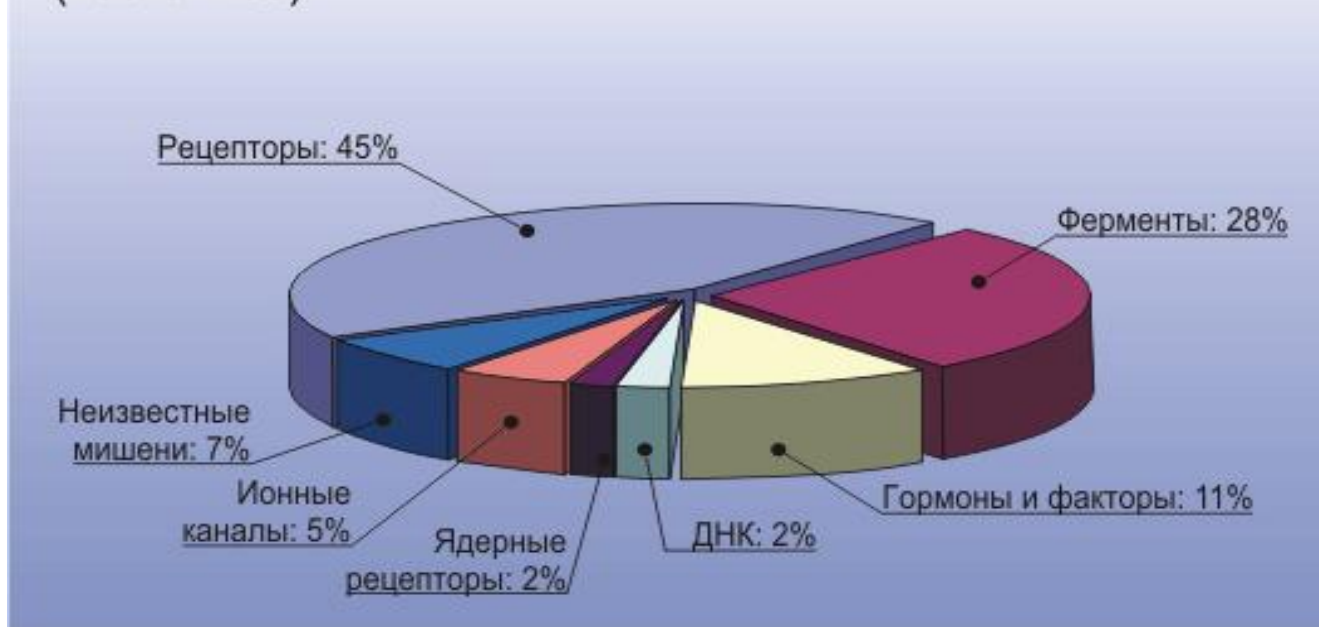
# Болезнь – нарушение работы белков.

- Любая болезнь на молекулярном уровне является следствием нарушения работы белков и/или кодирующих их генов. Геном человека содержит около 20 000 генов, кодирующих белки; действие же «сегодняшних» лекарств направлено не более чем на 500 «мишеней».
- В то же время, многие заболевания обусловлены дисфункцией не одного, а как минимум 5—10 связанных между собой белков и кодирующих их генов.
- **Из этого следует, что у фармацевтической промышленности есть ещё солидный запас по мишеням, на которые будут действовать лекарства будущего.**

- 
- **Мишень** — это макромолекулярная биологическая структура, предположительно связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию, и на которую необходимо совершить определенное воздействие.
  - **Лекарство** — это химическое соединение, специфически взаимодействующее с мишенью и модифицирующее клеточный ответ, создаваемый мишенью.

# 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),



# **ОСНОВЫ СТРАТЕГИИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

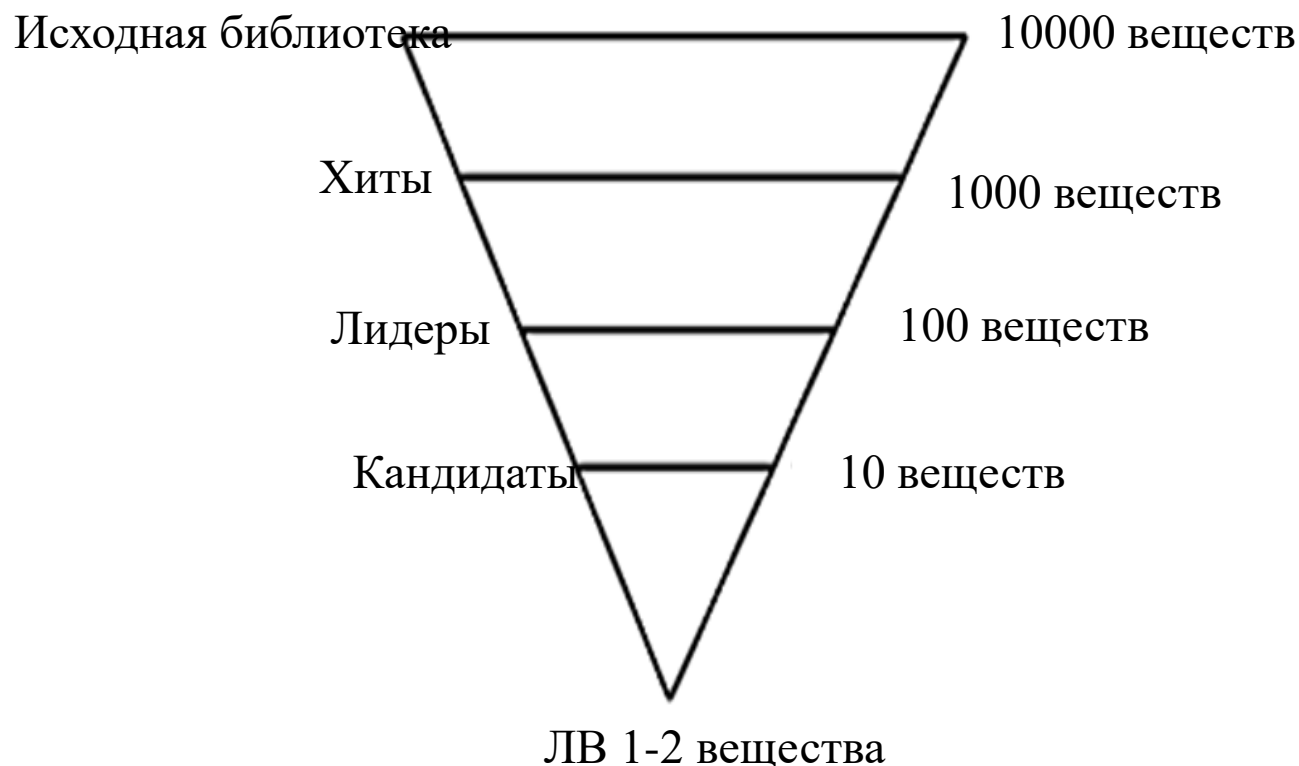
# Осуществляются мечты

*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.*

# **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.

# Поиск нового лекарственного вещества <sup>2</sup>



<sup>2</sup> 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.



- 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 уСкрининг 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.

# Основные направления поиска новых лекарств



# Медицинская химия

- Раз-дел хи-мии, пред-ме-том ко-то-ро-го явля-ет-ся по-иск и соз-да-ние ле-кар-ст-вен-ных ве-ществ, вы-яв-ле-ние взаи-мо-свя-зи ме-ж-ду строе-ни-ем химических со-еди-не-ний и их био-ло-гической ак-тив-но-стью, а так-же ре-ше-ние об-рат-ной зада-чи: кон-ст-руи-ро-ва-ние мо-ле-ку-ляр-ных струк-тур, об-ла-даю-щих за-дан-ной ак-тив-но-стью.
- Медицинская химия иг-ра-ет роль свое-об-разно-го пе-ре-во-дчи-ка фар-ма-ко-ло-гической и био-химической ин-фор-ма-ции на язык ор-ганической хи-мии, т. е. язык струк-тур-ных фор-мул

# 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.

# Болезнь – нарушение работы белков.

- Любая болезнь на молекулярном уровне является следствием нарушения работы белков и/или кодирующих их генов. Геном человека содержит около 20 000 генов, кодирующих белки; действие же «сегодняшних» лекарств направлено не более чем на 500 «мишеней».
- В то же время, многие заболевания обусловлены дисфункцией не одного, а как минимум 5—10 связанных между собой белков и кодирующих их генов.
- **Из этого следует, что у фармацевтической промышленности есть ещё солидный запас по мишеням, на которые будут действовать лекарства будущего.**

# 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).



## **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.

# Скорость введения новых лекарственных препаратов на мировой рынок с каждым годом уменьшается.

- 1998 г. на мировой рынок было введено всего 35 новых веществ.
- В 2000 г. выдано разрешение на 27 новых субстанций, из которых только **9** были идентифицированы как клинически значимые.

# Методы поиска новых лекарственных средств.

## Этапы создания лекарственных препаратов.

1. Тонкий органический, биорганический и микробиологический синтез, идентификация, выделение и очистка соединений.
2. Скрининг (отбор биологически активных соединений) *in vitro*.
3. Создание модели лекарственной формы
4. Проверка биологической активности на животных (*in vivo*).
5. Оптимизация метода синтеза и разработка регламентов лабораторного, опытного и производственного.
6. Разработка лекарственной формы.
7. Исследование токсичности и мутагенности.
8. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики.
9. Клинические испытания.
10. Разрешение фармкомитета.

- 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.

# 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.

# Скрининг

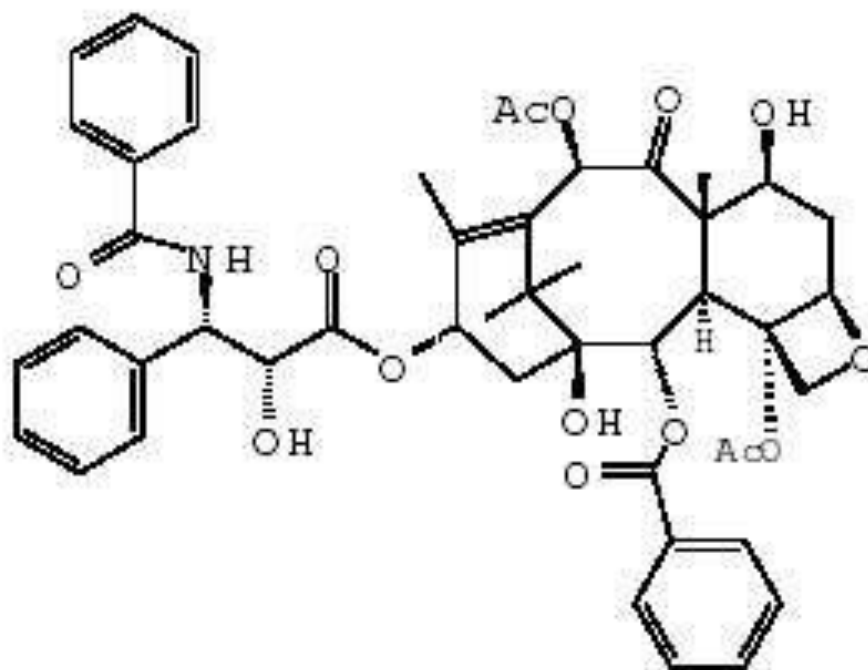
- Скринингом называется оптимизированная конвейеризованная процедура, в результате которой большое количество химических соединений ( $> 10000$ ) проверяется на активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе.
- Высокопроизводительный скрининг – это процесс, основанный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

- В настоящее время в поиске и создании новых лекарственных препаратов преобладает направленный подход: химические вещества тестируются лишь на небольшое число требуемых видов биологической активности, а свойства выявленных «базовых структур» в последующем оптимизируются путем синтеза и исследования их аналогов. При этом многие виды биоактивности, присущие изучаемому веществу, но являющиеся «побочными» по отношению к избранному направлению исследований, остаются неизученными. В то же время наличие у вещества многих видов биоактивности является типичным. Некоторые из этих видов активности обнаруживаются впоследствии как побочные токсические эффекты, а другие становятся основанием для регистрации препарата по новому назначению. Так, например, **ацетазоламид** был предложен в качестве диуретика в 1954 г. и как противоэпилептическое средство в 1956 г., **левамизол** — как антигельминтное средство в 1968 г. и как иммуностимулятор в 1980 г. и т. д.



- 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 мишеням 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.

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





## **Стратегии направленного поиска соединения- лидера**

Тотальный (through put) скрининг;

Использование в качестве соединения-лидера  
уже известного лекарства;

Рациональное конструирование соединения-  
лидера.



## **Стратегии направленного поиска соединения- лидера**

Тотальный (through put) скрининг;

Использование в качестве соединения-лидера  
уже известного лекарства;

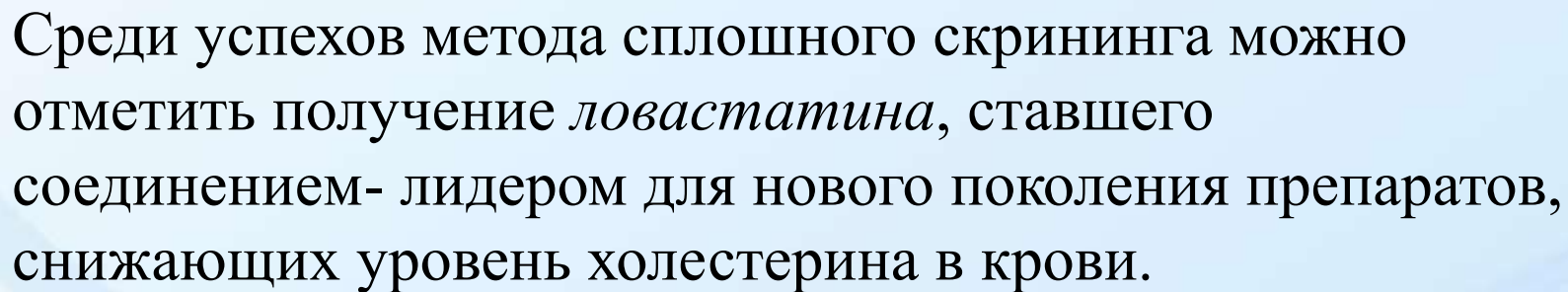
Рациональное конструирование соединения-  
лидера.



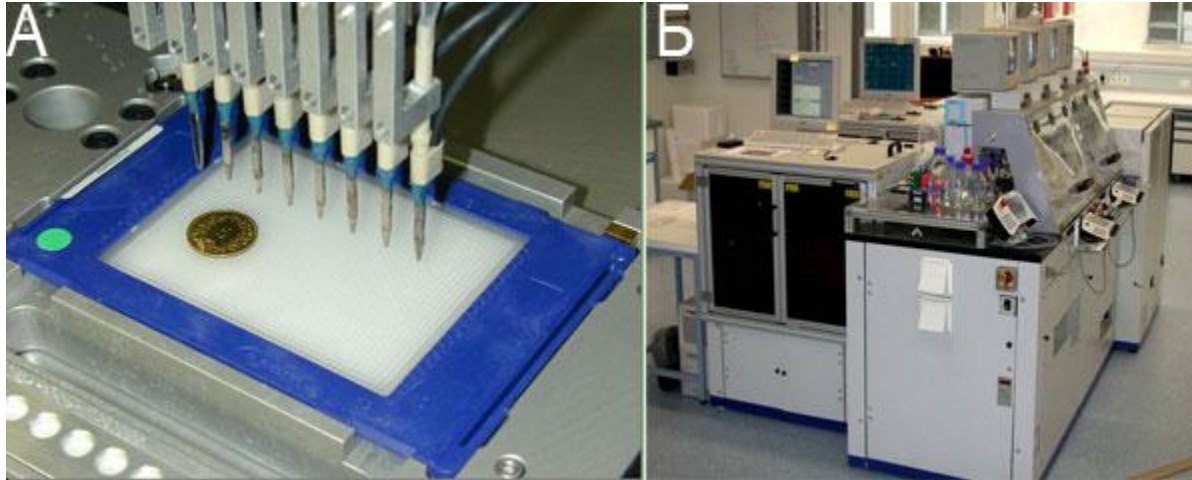
## **Тотальный (through put) скрининг Комбинаторные библиотеки**

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

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



# Аппаратура для высокопроизводительного скрининга.



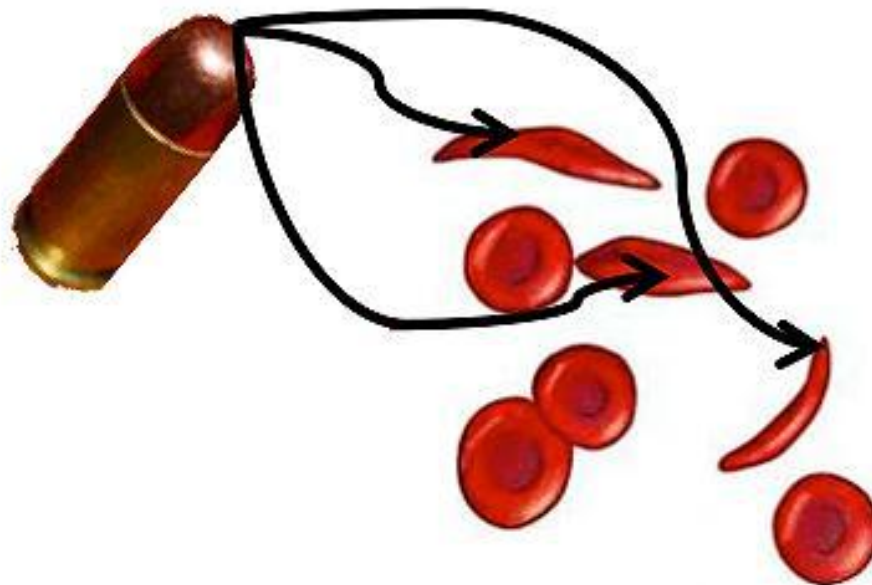
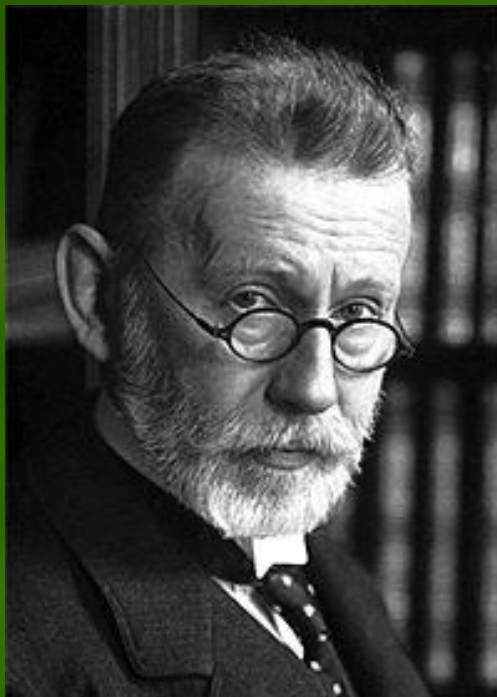
Установка для высокопроизводительного скрининга и считывания флуоресцентного сигнала Mark II Scarina. Работает с плашками, содержащими 2048 углублений (NanoCarrier). Полностью автоматическая (работает в круглосуточном режиме). Производительность — более 100000 лунок (образцов) в день.

- Принцип скрининга достаточно прост: в плашки, содержащие тестовую систему (например, иммобилизованная мишень или специальным образом модифицированные целые клетки), робот откапывает 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.







## Пауль Эрлих и его «волшебная пуля»

- Drug design
- Drug delivery

# Активная адресная доставка лекарственных средств.

Идея создания лекарственных средств направленного действия остается актуальной уже более ста лет. Еще в начале прошлого века Пауль Эрлих говорил о необходимости создания такого «волшебного снаряда» или «пули» Эрлиха, имея в виду фармакологический препарат, который после системного введения в организм не распределялся бы по всем органам и тканям в соответствии с физиологическими и биохимическими закономерностями, попадая при этом в области, не затронутые патологическим процессом, а направлялся бы непосредственно к месту назначения, где и оказывал бы свое терапевтическое действие, не вызывая неблагоприятных побочных общих или локальных эффектов.

# Основные термины

- **Оптимизация структуры** – процесс создания синтетической модификации структуры соединения – лидера с целью повышения его активности, уменьшения токсичности и улучшения селективности действия.
- **Дескрипторы** – числовые характеристики, получаемые в результате моделирования физико-химических свойств химических соединений, либо величины, имеющие четкую физико-химическую интерпретацию.
- **Липофильность** – способность смешиваться с жирами или растворяться в них и не смешиваться с водой.
- **Вещество-агонист** – вещество, которое при взаимодействии со специфическими рецепторами вызывает в них изменения, приводящие к биологическому эффекту.
- **Вещество-антагонист** – вещество, связывающееся с рецепторами, но не вызывающие их стимуляцию.
- **Вещество-агонист-антагонист** – вещество, действующее как агонист на один подтип рецепторов и как антагонист – на другой.

Условные обозначения:

$ЦК_{50}$  – цитотоксическая концентрация вещества, при которой сохраняется только 50% живых клеток, мкМ.

$МПК_{50}$  – минимальная подавляющая концентрация вещества, необходимая для 50%-ного сокращения цитопатических эффектов вируса в колонии клеток, мкМ.

# Оптимизация структуры лидера

Стратегия оптимизации соединений-лидеров основана на следующих характеристиках:

- **липофильность**, необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать клеточные мембраны;
- **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 *фармакофорной группе* – функциональной группе, определяющей проявление определенной физиологической активности данным веществом).



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

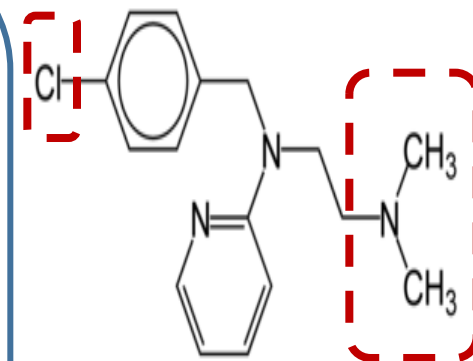
- **повышения его активности;**
- **уменьшения токсичности;**
- **улучшения селективности действия.**

# Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

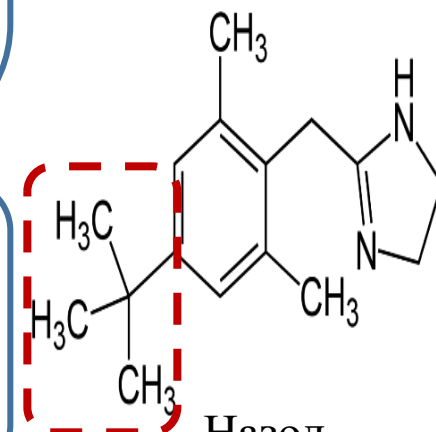
В алифатической группе часто используются следующие структурные мотивы:

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

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



Супрастин



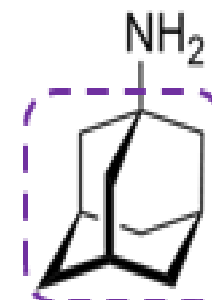
Назол

# Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

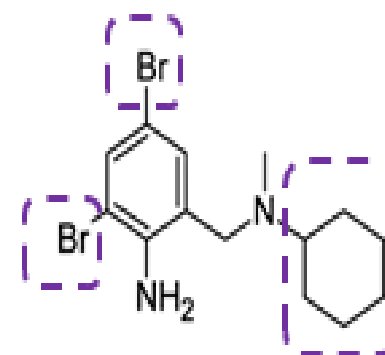
В группе ЛВ циклоалифатического ряда базовыми структурными мотивами являются:

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

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



Амантадин

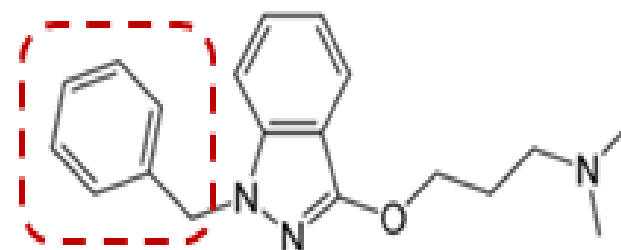


Бромгексин

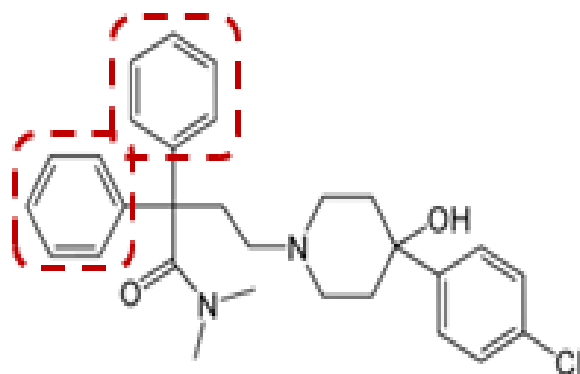
# Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

В группу ароматических структурных мотивов входят:

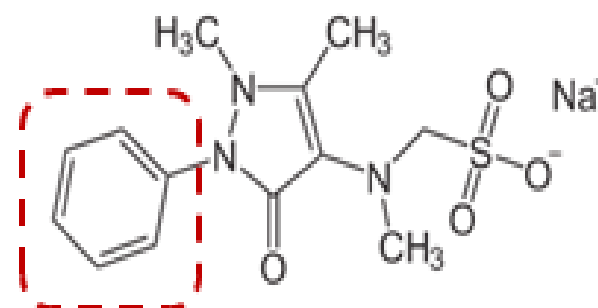
- 1) фенильный, бензильный, дифенильный и нафтильный;
- 2) дифенилметильный, дифенилоксидный и дифениламинный;
- 3) 1,1-дифенилэтильный и 1,2-дифенилэтановый.



Тантум Верде



Лоперамид



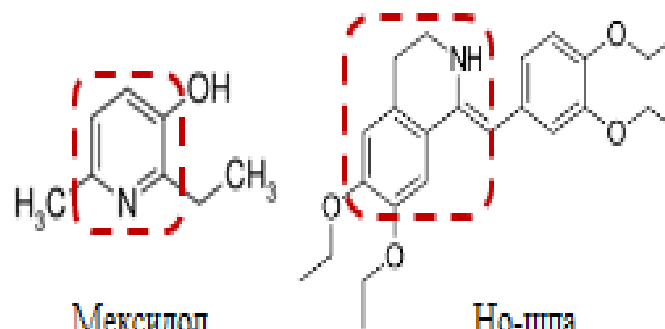
Анальгин



# Основные группы и фрагменты в структурах известных лекарств

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

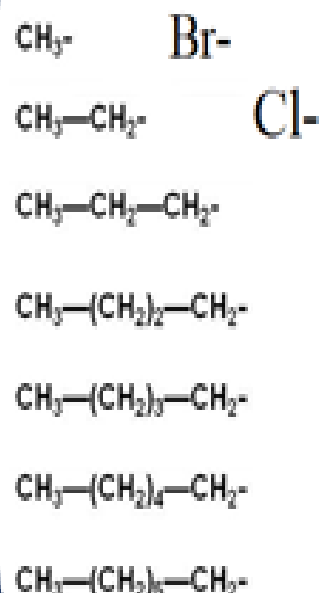
- 1) азиридиновые и азетидиновые;
- 2) фурановый;
- 3) пирролидиновый и индольный;
- 4) имидазольный;
- 5) пиридиновый, 4-фенилдигидропиридиновый и 4-фенилпиперидиновый;
- 6) бензопирановый, хинолиновый и изохинолиновый;
- 7) морфолиновый и пиримидиновый;
- 8) бензо- и дибензотиазиновые;
- 9) пуриновый;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



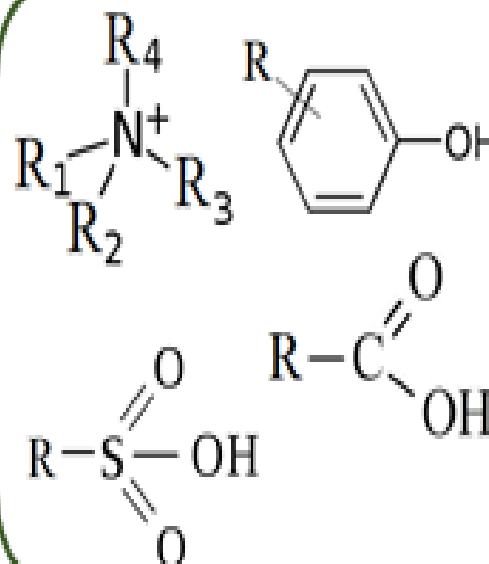
# Фармакофорные группы

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

В гомологическом ряду увеличение длины алкильной цепочки от C<sub>1</sub> до C<sub>9</sub> часто приводит к возрастанию биоактивности, но при дальнейшем росте цепи она резко падает



Alk C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>

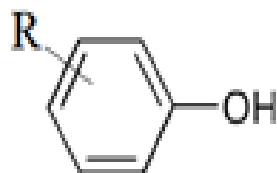


Улучшают водорастворимость, изменяют основность или кислотность, усиливают биодействие молекулы ЛВ

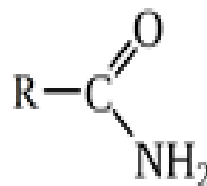
ЛВ·HCl

ЛВ часто применяют в виде гидрохлорида для улучшения транспорта в водной среде

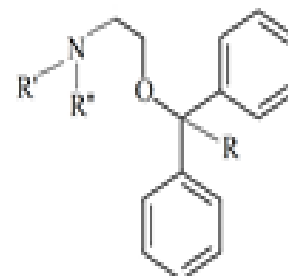
# Фармакофорные группы <sup>9</sup>



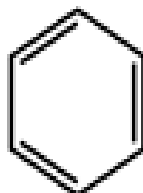
Антисептические свойства



Снотворный эффект



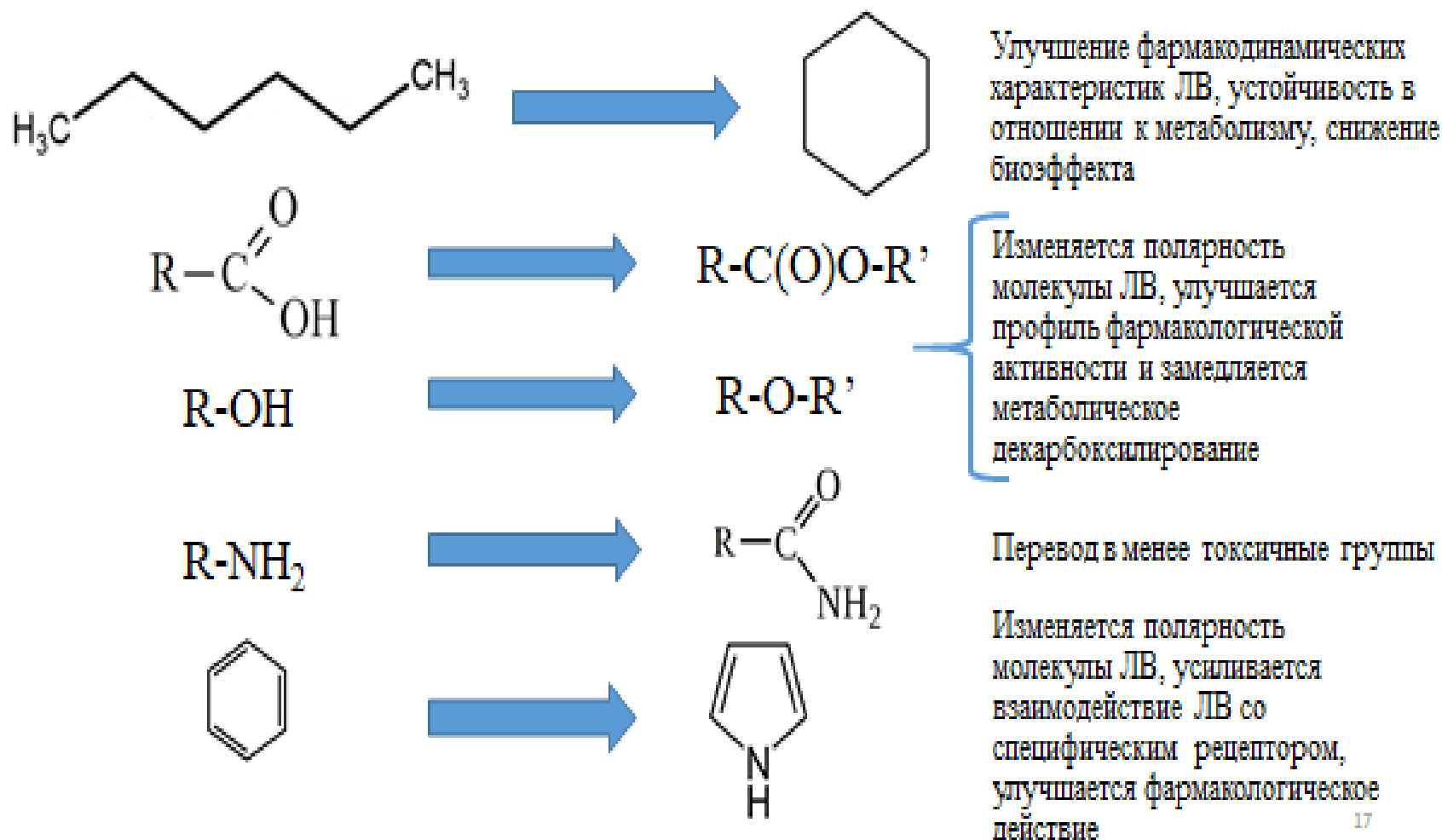
Антигистаминное действие



Плоские кольца имеют одинаковое фармакологическое действие

<sup>9</sup> Хейльте Х.-Д., Зипш В., Ромлян Д., Фолькерс Г. Молекулярное моделирование. Теория и практика. М.: Битом, 2013. – 318 с.

# Фармакофорные группы



# Биоизостеры.

- Биоизостеры (биоизостерные соединения) (от греческого слова - Bio (s) - жизнь, isos - равный, подобный, одинаковый и stereos - пространственный) представляет собой химическое вещество, полученное путем обмена атома или групп атомов на другие подобные атомы или группы атомов и сохраняет биологические свойства исходной субстанции.

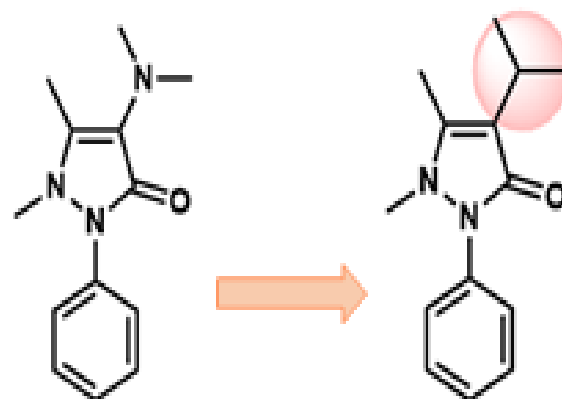
# Биоизостеризм

Фридман Г., 1951 г.

Биоизостерическое замещение – замещение (модификация) функциональных групп на другие группы, имеющие сходное строение.<sup>5</sup>

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.

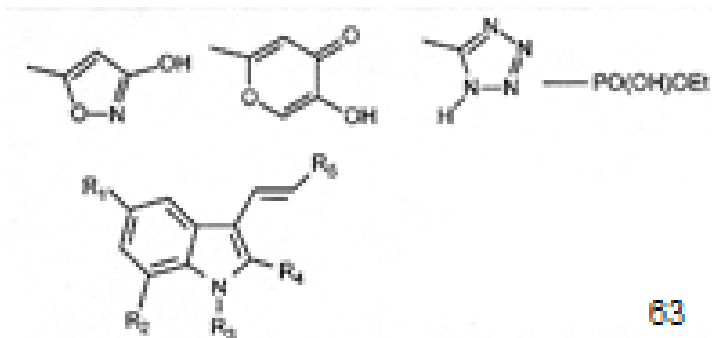


<sup>5</sup> The practice of medicinal chemistry. 4th edition (eds. C.G. Wermuth et al.). 2015, Academic Press, 902 pp.

# Изостерическая или биоизостерическая замена.

- Термин „изостеры“ был введён ещё Ирвингом Ленгмюром в начале XX века: „Молекулы или ионы, которые содержат одинаковое число атомов и имеют одинаковое количество и расположение электронов“. Соответственно изостерическая замена в конструируемом лекарстве — это замена атома или группы на похожую по размеру или валентности. Если при этом сохраняется физиологическая активность, то замена называется „биоизостерической“. С помощью биоизостерической замены исследователям удаётся, например, уменьшить токсичность активного соединения, повысить его устойчивость к действию ферментативных систем организма и т. д.


*Примеры группировок, которые кажутся „непохожими“ на карбоксильную группу ( $-\text{COOH}$ ), но, тем не менее часто используются вместо неё при биоизостерической замене*



63

# Классический биоизостеризм

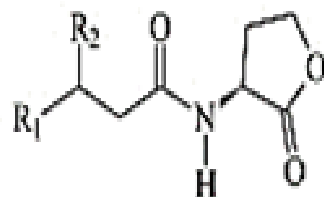
Биоизостеры имеют приблизительно одинаковый размер, форму и конфигурацию внешнего электронного слоя.

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

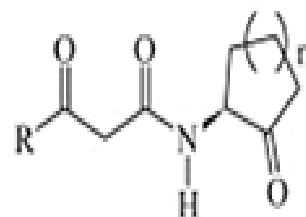


# Неклассический биоизостеризм

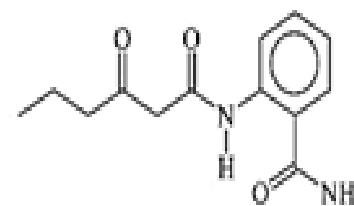
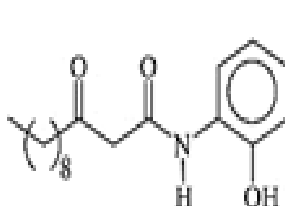
Структурно сильно отличаются, обычно содержат другое число атомов и обладают другими стерическими и электронными свойствами.<sup>6</sup>



$R_1$  = алифатическая цепь;  
 $R_2$  = H, OH, =O



$R = C_9H_{19}, n=1$ ;  
 $R = C_9H_{19}, n=2$



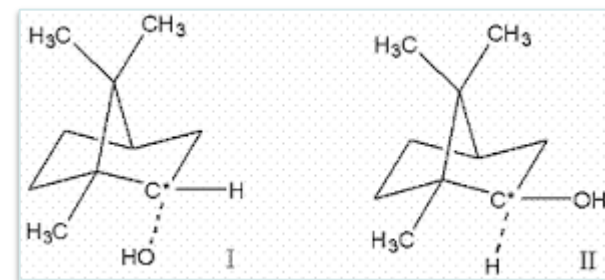
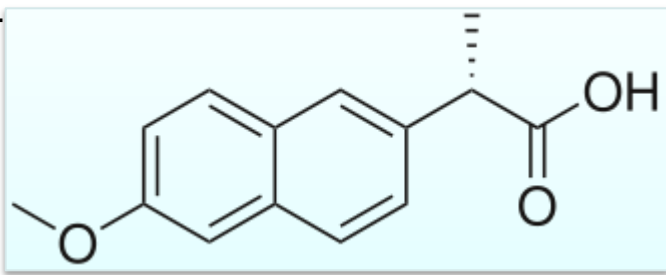
<sup>6</sup>Зефирова О.Н. Медицинская химия (medical chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов : / О.Н. Зефирова, Н.С. Зефирова // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2002. – Т. 43, № 4.

# 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.



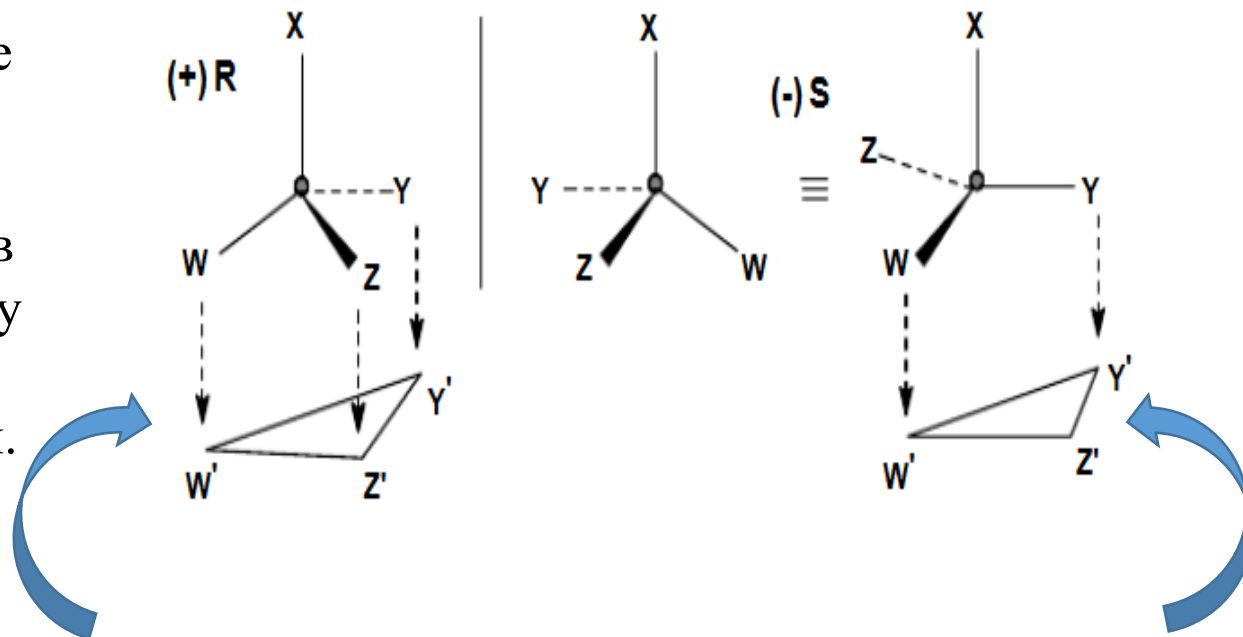
Пара оптических изомеров камфоры: (d) - и (l) — камфора, а также оптически неактивная (рацемическая) камфора.

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

# 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

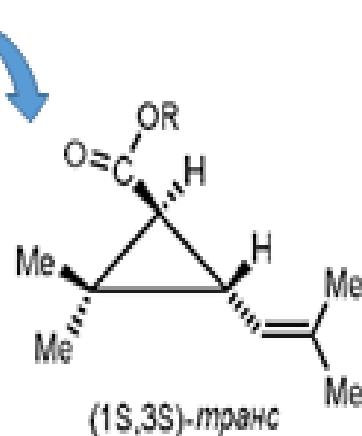


Полезный лечебный эффект

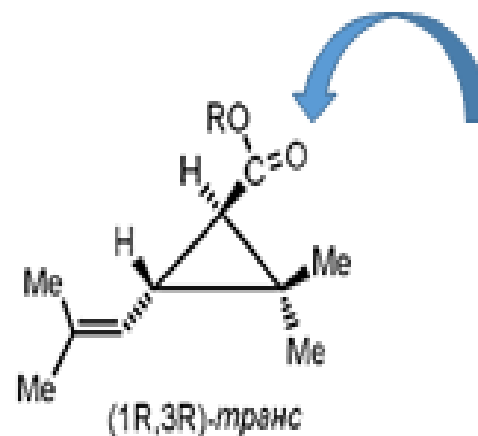
Менее  
выраженный  
лечебный эффект  
/ отсутствие  
эффекта /

# Биоактивность-хиральность <sup>5</sup>

Транс-изомеры  
обладают наибольшей  
инсектицидной  
активностью



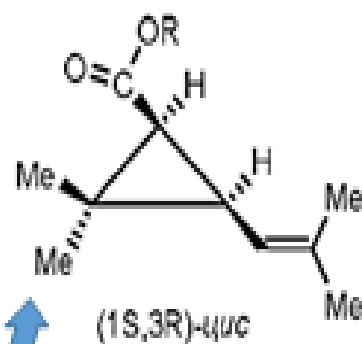
транс-



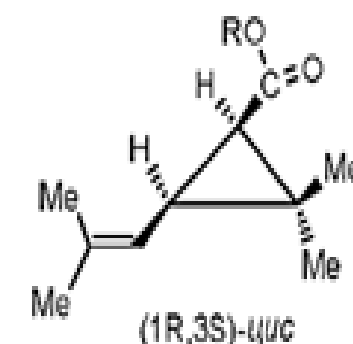
1R-изомерные  
соединения на 2-3  
порядка более  
активны, чем 1S-  
формы

Стереопроизводные циклопропана

Цис-изомеры токсичнее  
транс-изомеров

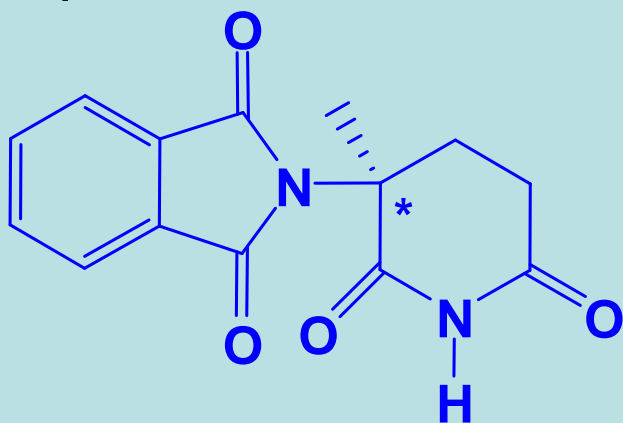


цис-

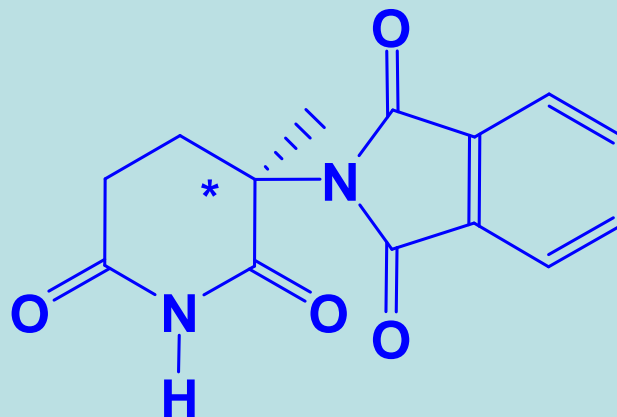


<sup>5</sup> Принцип аналогового синтеза и химического модифицирования. Зависимость структура-активность // URL: <https://refdb.ru/look/2512718-pall.html>. (Дата обращения: 18.01.2019).

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-энантиомер обладает снотворным действием и нетоксичен, а его (-)-S-форма вызывает тератогенность (врожденные уродства). Это лекарственное вещество сразу попало под запрет.



(-)-S-



(+)-R

# 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.

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



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

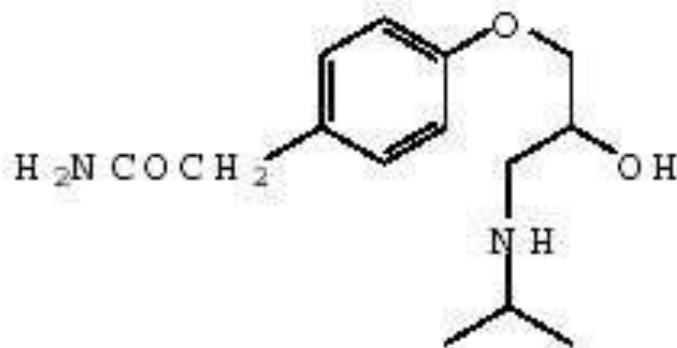


## **Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства**

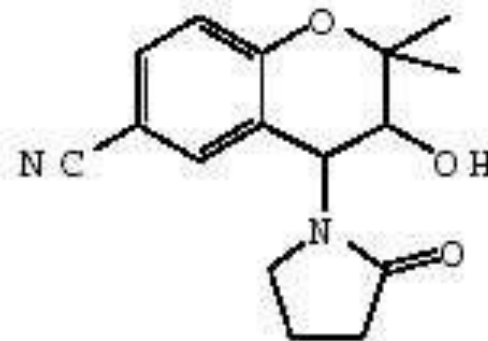
Часто целевые свойства для нового лидера это свойства старого лекарства, вызывающие его побочные эффекты.



## Использование в качестве соединения-лидера уже известного лекарства



Атенолол



Кромакалим

Например, в 80-х годах было показано, что антиадренергические препараты ( $\beta$ -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  $\beta$ -блокаторной активностью. Это привело к созданию *кромакалима* – первого соединения, действующего исключительно на активацию калиевых каналов.

# Основные термины <sup>4</sup>

- **Молекулярный дизайн** – кон-ст-руи-ро-ва-ние но-вых хи-мических со-еди-не-ний с за-дан-ны-ми свой-ст-ва-ми с при-вле-че-ни-ем ком-пью-тер-ных, тео-ре-тических и экс-пе-риментальных ме-то-дов.
- **Соединение-лидер** — структурный прототип будущего лекарства, т.е. химическое соединение, обладающее определенной физиологической активностью (но не оптимальной), на базе которого и будет создаваться лекарство;
- **Рецептор** — сложное образование, состоящее из нервных окончаний, межклеточного вещества и специализированных клеток тканей, которые в комплексе обеспечивают превращение влияния факторов внешней или внутренней среды в нервный импульс.

Условные обозначения:

- Ac – ацетильная группа;
- Me – метильная группа;
- Et – этильная группа;
- Ph – фенильная группа;
- АРМЭТ – фармакокинетические показатели лекарства: его абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция (элиминирование) и токсичность;
- ЛВ – лекарственное вещество;

# Рациональный дизайн лекарств

- Если посчитать, сколько всего структур может существовать в органической химии (перебор комбинаций атомов кислорода, углерода, водорода и азота), то получается около  $10^{180}$  веществ. Теоретически каждое из них можно синтезировать и испытать, если для этого хватит атомов во Вселенной.
- В период 1990- 2010 гг. было синтезировано около 20 млн. ( $2 \times 10^7$ ) соединений.
- В настоящее время по данным Chemical Abstract Service известно более 65 млн. структур химических соединений

# Рациональный дизайн лекарств

- Но из всего этого многообразия дальнейшее применение в клинической практике нашла только одна десятитысячная ( $10^3$ – $10^4$  веществ).
- Два пути ускорения создания новых лекарственных средств:
  1. Существенное ускорение эффективности синтеза. Получение большего количества органических соединений за единицу времени. **Комбинаторная химия.**
  2. Создание соединения с заранее заданной физиологической активностью. Целенаправленный синтез или рациональный драг-дизайн. **Медицинская химия.**



## **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.).

# 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 воздействуют на одно генетическое семейство рецепторов (рецепторы, связанные с G-белком). Другое генетическое семейство возможных мишеней — транспортные белки. Третий тип препаратов воздействуют на ионные каналы и ферменты.

# 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 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 воздействуют на одно генетическое семейство рецепторов (рецепторы, связанные с G-белком).
- Другое генетическое семейство – транспортные белки.
- Третий тип препаратов воздействуют на ионные каналы и ферменты.
- 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.**

# Стратегия рационального дизайна <sup>1</sup>

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

<sup>1</sup> Казанцева О.Д. Методология поиска новых биологически активных фармакологических веществ с рецепторной активностью. – М.: Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2016. – №8. – 522 с.

# Основные термины <sup>2</sup>

- **Пролекарство** – соединение, не обладающее выраженной физиологической активностью, но способное превратиться в активное соединение либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем (без участия белкового катализатора).
- **Бионзостер** – 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 соединений, содержащие две фармакофорные группы, объединенные ковалентно в одну молекулу.

Условные обозначения:

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

<sup>2</sup> Зефирова О.Н. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефинова). Методическое пособие. М.: Цифроник, 2014.

# 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.

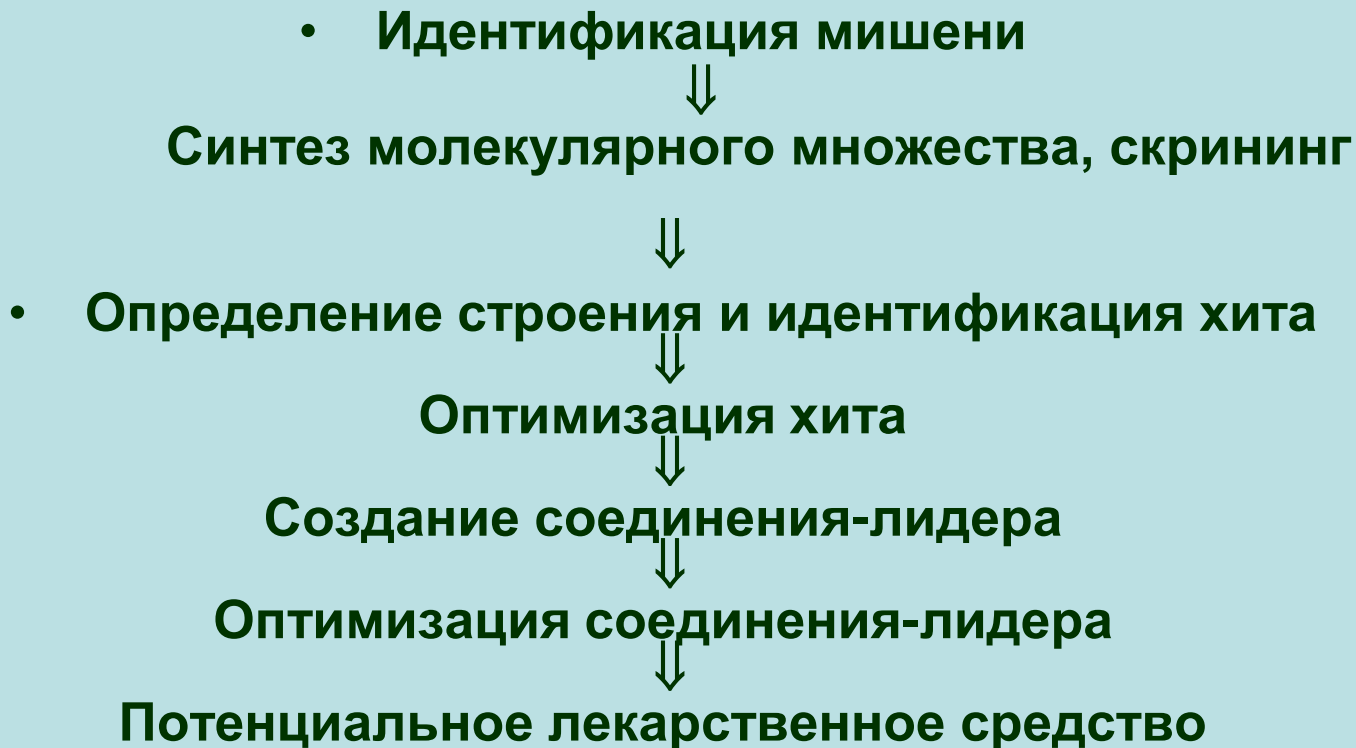
# 6. Методология комбинаторной химии

- 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.

- 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:





- 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.

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

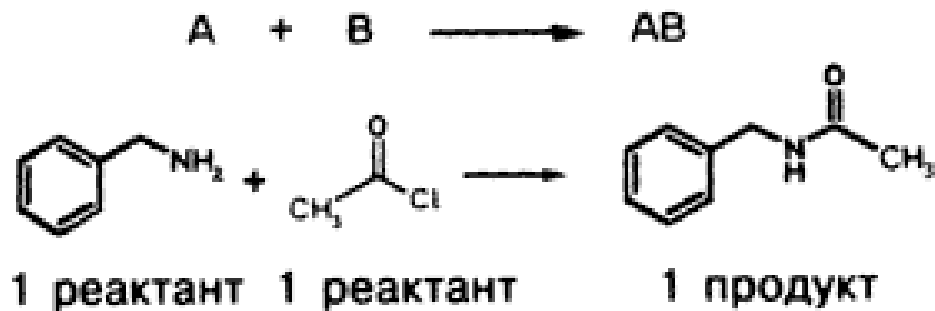
В том случае, если реагенты, продукты и побочные соединения невозможно перегнать или они не выпадают в осадок, их можно разделить или очистить только экстракцией или хроматографически, что обычно требует большого времени

Автоматизация процессов очистки соединений в растворе весьма затруднительна

- 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*.

# 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*



## **Тотальный (through put) скрининг Комбинаторные библиотеки**

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

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

# 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.



# 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 получают сто индивидуальных соединений, которые будут использованы для испытаний или для последующего параллельного синтеза.





## Параллельный синтез

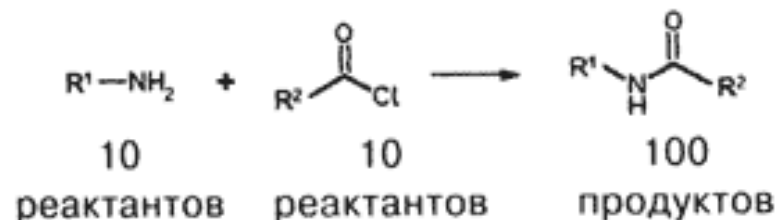
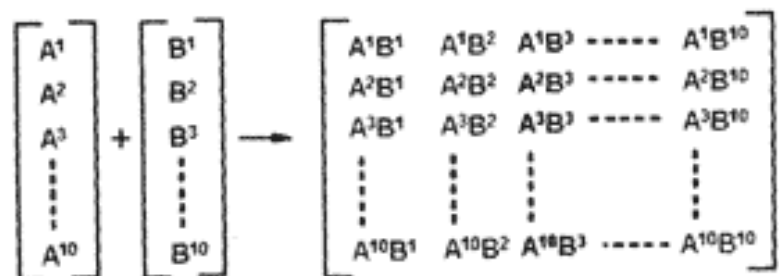
Установки параллельного синтеза представляют собой рабочие станции для одновременного проведения нескольких экспериментов в небольших объемах при нагревании и охлаждении с возможностью работы под вакуумом или в атмосфере инертного газа.





# 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.



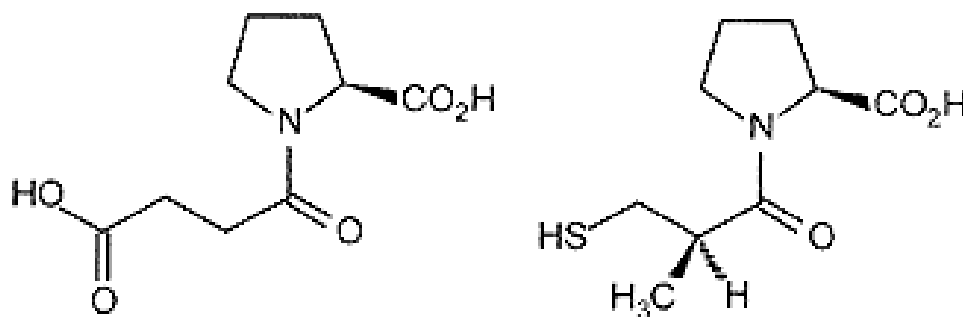
*Комбинаторный органический синтез*

### 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  $\gamma$ -аминомасляной кислоте (фенигма и др.).

# 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 биомисени, и, что известно о структурах уже существующих лигандов, которые с ней связываются.

# 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.

# 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 структура 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).

# Программы для молекулярной стыковки

- Существует много программ для теоретической стыковки белков. Большая часть работает по следующему принципу: один белок фиксируется в пространстве, а второй поворачивается вокруг него разнообразными способами. При этом, для каждой конфигурации поворотов производятся оценочные расчеты по оценочной функции.
- Оценочная функция основана на поверхностной комплементарности, электростатических взаимодействиях, Ван-дер-Ваальсовском отталкивании и так далее. Проблема при этом поиске в том, что вычисления по всему конфигурационному пространству требуют много времени на вычисления, редко приводя к единственному решению.



# 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 тестируют 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.

- Другим типом машинного анализа может служить моделирование на ЭВМ механизма взаимодействия лекарственного вещества с биорецептором или иных эмпирических связей лекарства с биомолекулами. Биологу необязательно в этом случае иметь вещество в руках, а достаточно лишь ввести в компьютер сведения о его строении. Подобное машинное «сито» (скрининг) экономит время, материалы и силы при аналоговом поиске лекарственных веществ.

- 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.

- Для получения потенциально биологически активных веществ химики задолго до появления машинного анализа старались руководствоваться принципами целенаправленного синтеза, которые могли быть выработаны лишь при тщательном и глубоком изучении зависимости лекарственной активности от химического и стереохимического строения органического соединения. Сегодня стратегия и тактика создания новейших лекарственных веществ опираются на следующие принципы.

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.

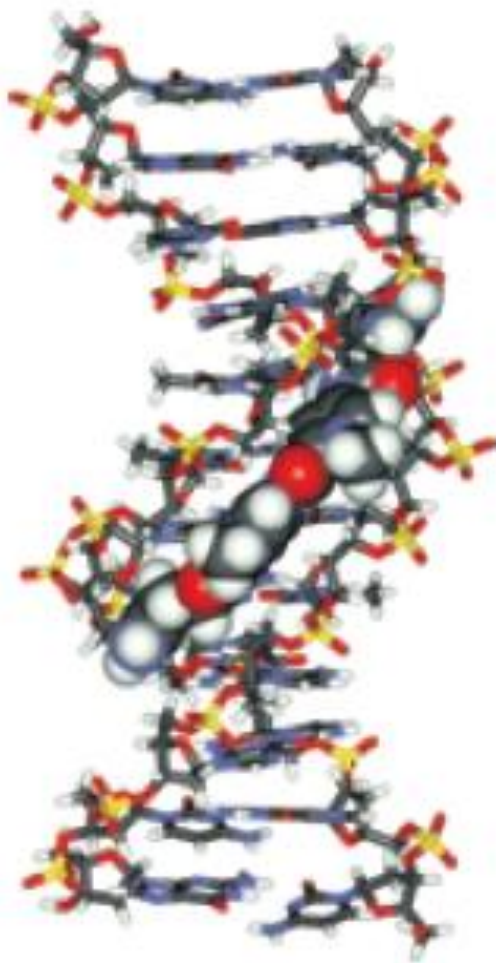
- Химическое и пространственное строение вещества определяет наличие у него биоактивности. Однако ее уровень (эффективность действия) может в значительной степени зависеть от разнообразных факторов. Большинство лекарственных веществ должно обладать хорошей **водорастворимостью**, так как они переносятся 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 мембраны, чтобы влиять на биохимические процессы метаболизма.



# Методы компьютерного моделирование при поиске новых лекарственных средств.

- Выбор стратегии компьютерного моделировании 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).

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.

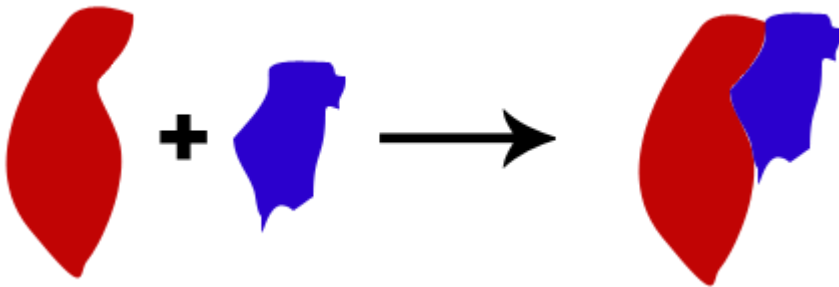
**Связывание нетропсина - антибиотика с широким диапазоном антибактериальной активности с небольшими углублениями ДНК.**

## Структурно-обоснованный дизайн.

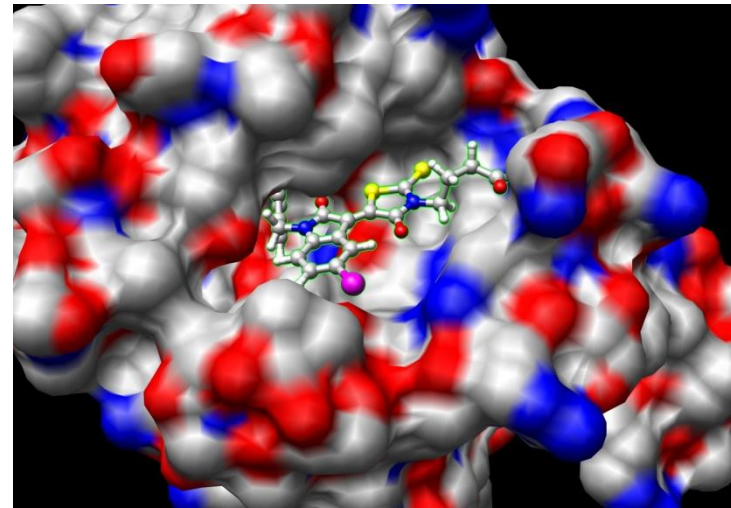
- Поиск лекарства упрощается, если в нашем распоряжении есть информация о структурах биомишени и воздействующего на неё лиганда. Исследователь заранее знает, для какого класса веществ ему нужно делать докинг, и фактически модифицирует в полости мишени структуру лиганда. Докинг-процедуры оценивают комплементарность известных структур данному активному центру. Такой способ называется структурно-обоснованным дизайном.

# 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.

# 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-Activity Relationship*).
- 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.



## 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.



## Основные дескрипторы, наиболее часто применяемые в QSAR

- **липофильность** (способность растворяться в липидах), необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать клеточные мембраны;
- **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.





## Сравнительный анализ молекулярных полей COMFA

Вокруг молекул формируется куб, внутри которого задается сетка.

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

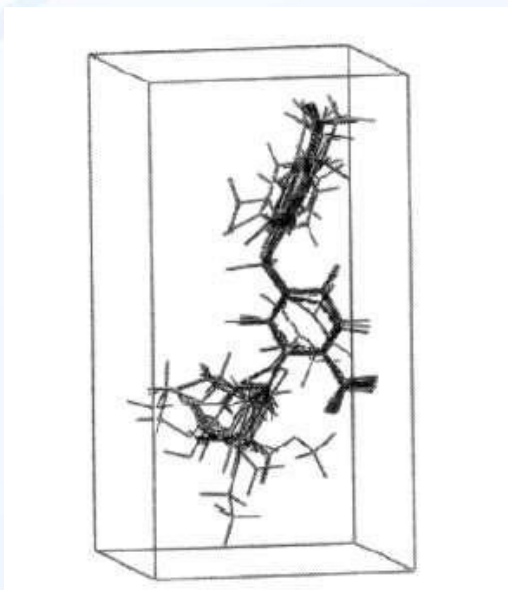
Используются следующие пробные атомы:

**атом углерода,**

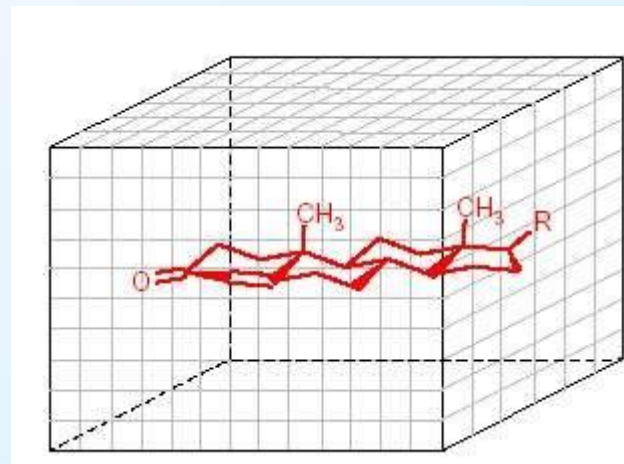
**положительно или отрицательно заряженный атом,**

**донор или акцептор водородной связи, липофильная проба.**

# Сравнительный анализ молекулярных полей CoMFA



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

**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.

# Разработка лекарства (завершающая стадия)

- Оптимизированный лидер ещё улучшают таким образом, чтобы он стал удобным для клинического использования и приобрёл нужные фармакокинетические характеристики.
- Часто на этой стадии структуру активных соединений снова изменяют. Здесь много методов с красивыми названиями: создание **биоизостеров, пролекарств, пептидомиметиков** и т. д. Это сугубо „медхимические“ понятия.

## 4. Стратегия пролекарств

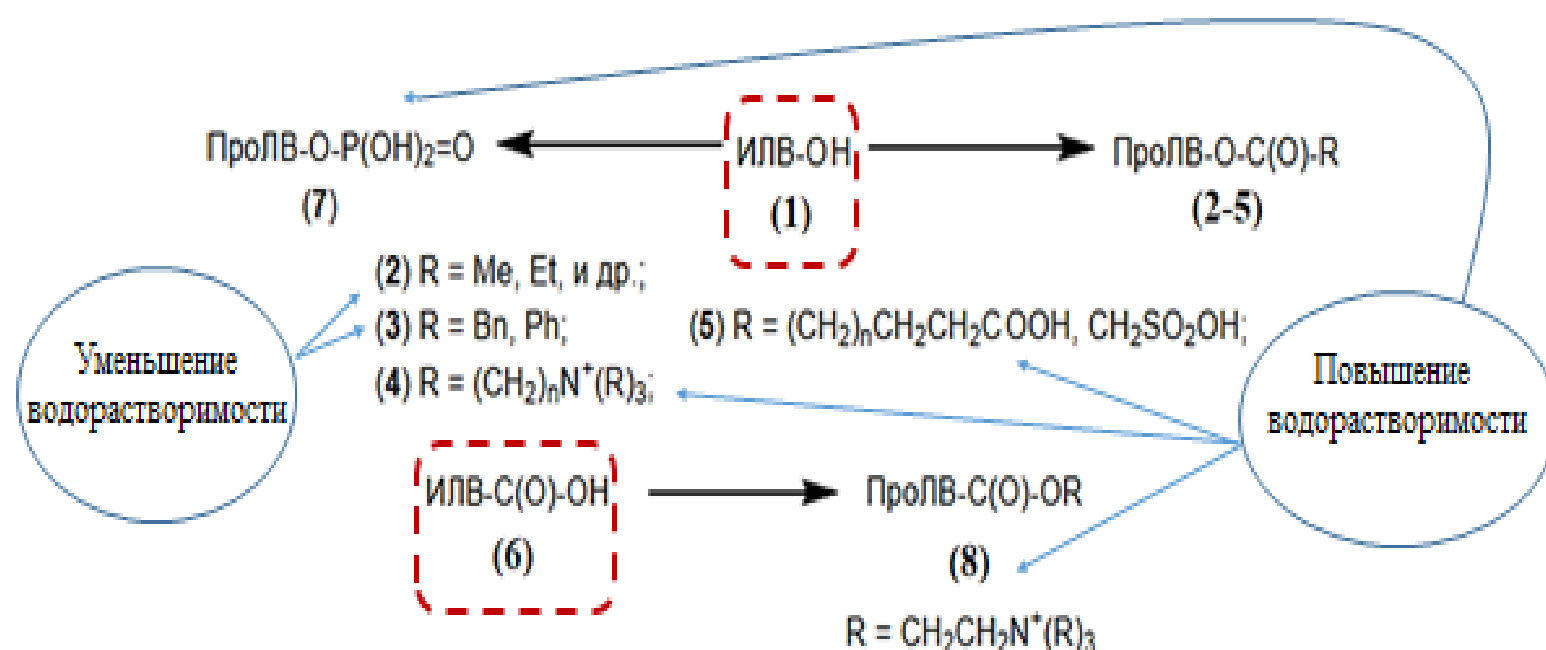
- Лекарственный препарат после введения в организм сразу же подвергается атаке ферментными системами, защищающими организм от чужеродных веществ (ксенобиотиков). Лекарственное вещество таким образом биodeградируется с образованием различных производных, называемых метаболитами. В ряде случаев установлено, 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**

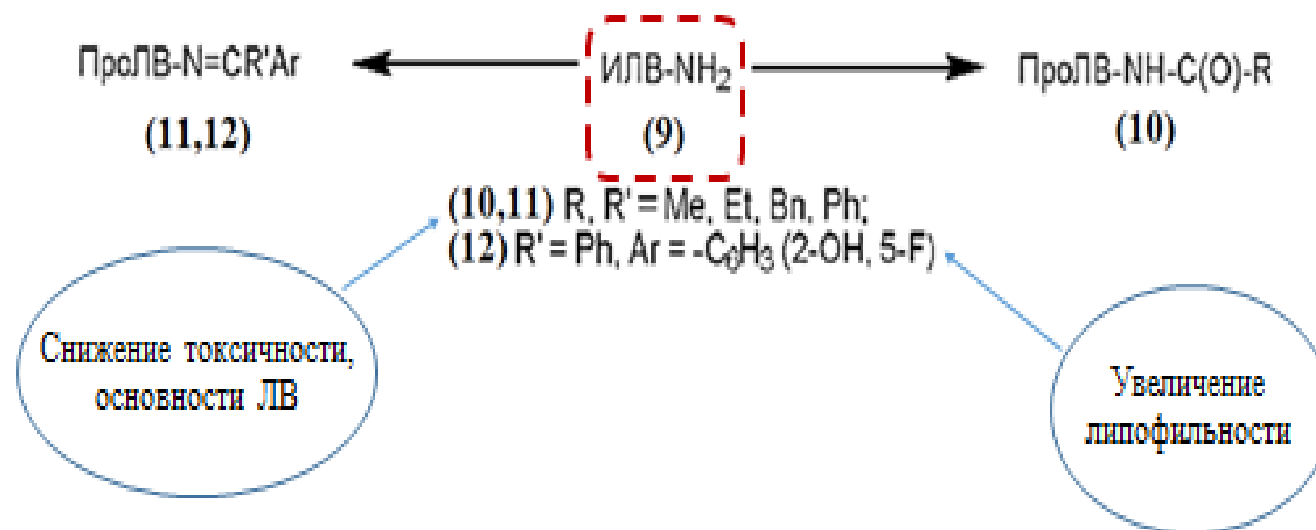
**Пролекарства – соединения, не обладающие выраженной физиологической активностью, но способные превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем без участия белкового катализатора.**

Создание ПролВ путем химических модификаций структуры истинного ЛВ, *содержащего спиртовые или карбоксильные группы*<sup>3</sup>



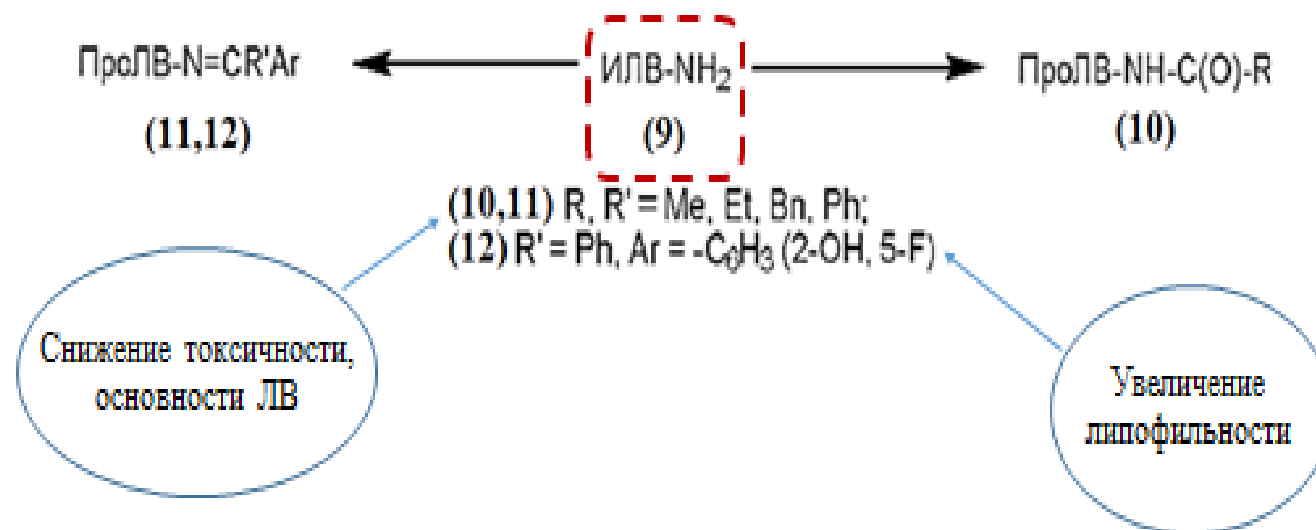
<sup>3</sup> Основы дизайна и химии лекарств и их аналогов: А. Т. Солдатов, Т. А. Ле, В. Т. Нгуен, Х. Х. Чонг, А. П. Ильин, В. Е. Копцова/Под редакцией А. Т. Солдатов. - Ханой: издательство «Знания», 2014. - 281 с.

Создание ПроЛВ путем химических модификаций структуры истинного ЛВ, *содержащего аминные группы*



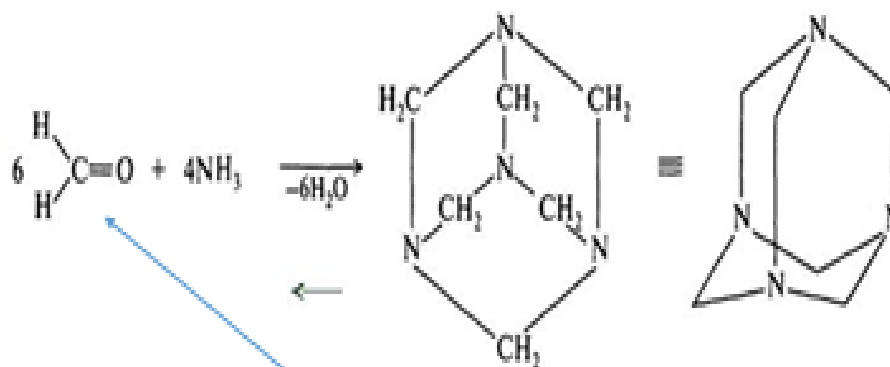


Создание ПроЛВ путем химических модификаций структуры истинного ЛВ, *содержащего аминные группы*



Создание ПролВ путем химических модификаций структуры истинного ЛВ, *содержащего карбонильные группы*

Синтез уротропина



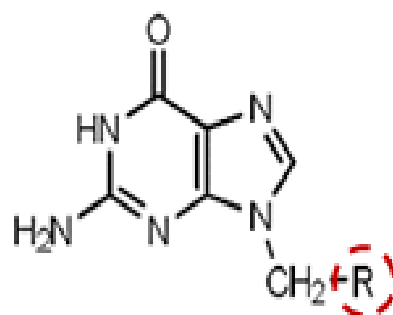
Уротропин (гексаметиленetetрамин)

Бутлеров А.М., 1960 г.

Чтобы избежать токсичности формальдегида в больших концентрациях и острого запаха у этого дезинфектанта-антисептика мочеполовых путей, его используют в виде ПролВ уротропина.

Антисептическое действие такого ПролВ основано на его постепенном разложении до формальдегида и иона аммония, ускоренном при кислых значениях рН.

# Группа противовирусных препаратов – производных пурина



(R)  $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , Ацикловир (Зовиракс)

(R)  $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-C(O)CH(NH}_2\text{)-CHMe}_2$ ,  
Валацикловир

Ацикловир имеет самое мощное антивирусное действие в отношении вируса герпеса, так как в структуре лекарственного вещества отсутствует рибозильный фрагмент с 5'-ОН-группой.

В пять раз более биодоступно орально, чем ацикловир



Дезоксигуанозин

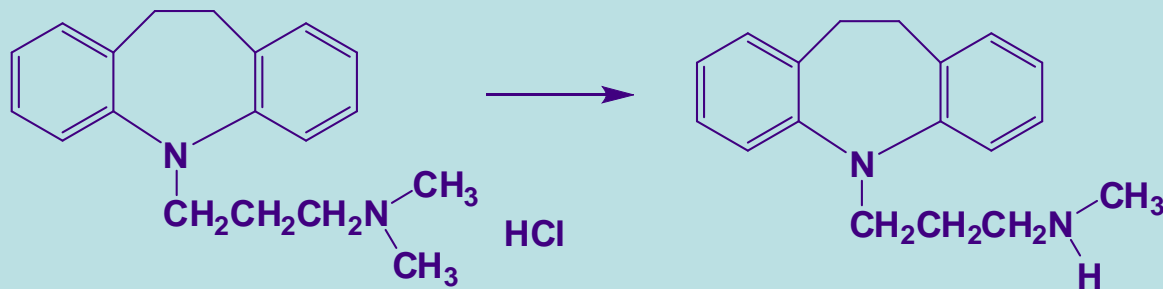
Ацикловир синтезировали в качестве имитатора-аналога нуклеозида – дезоксигуанозина, участвующего в биосинтезе нуклеиновых кислот.

*Нобелевская премия 1988 г. за открытие Ацикловира*

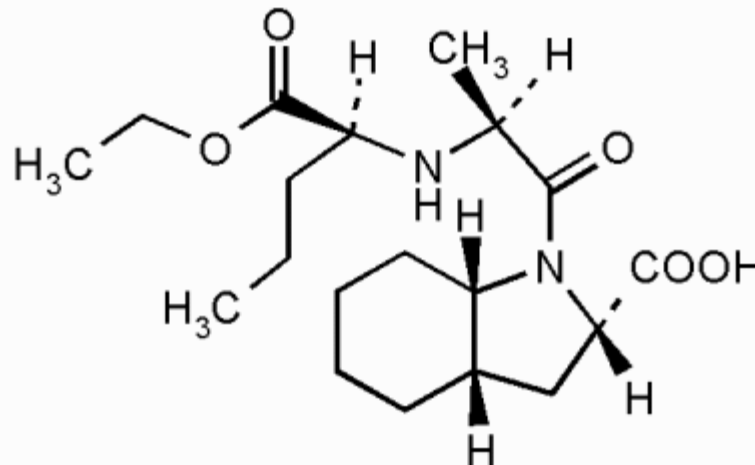
10

# 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

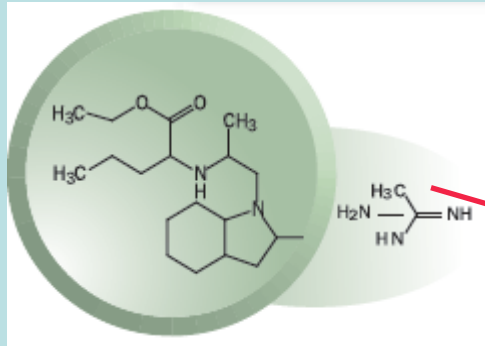
# ФАЗЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ ПРЕСТАРИУМА

Всасывание ➤ Метаболизм в печени ➤ Системный кровоток ➤ Распределение  
Экскреция

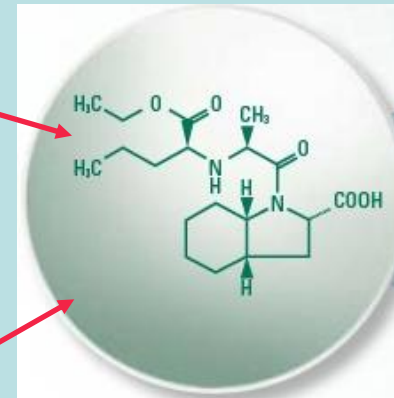
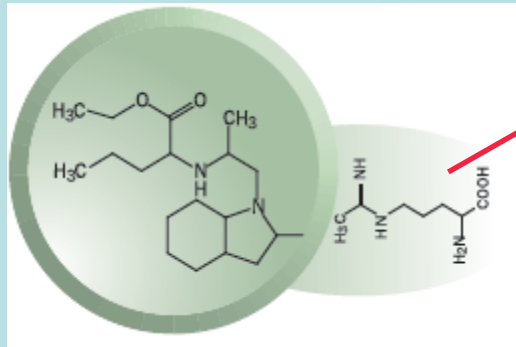
Пролекарство  
(неактивно)

Лекарство  
(активно)

Периндоприл  
tert-бутиламин



Периндоприл  
аргинин

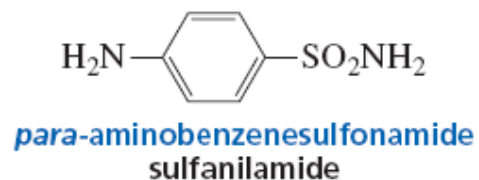
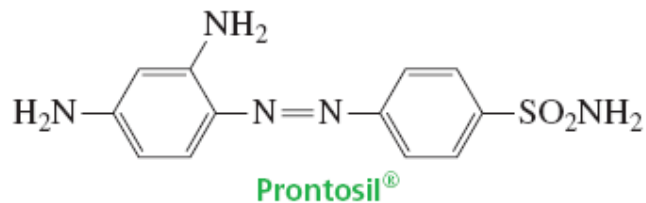
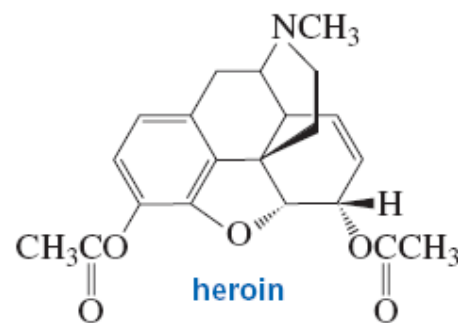
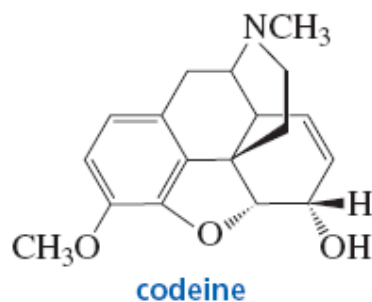
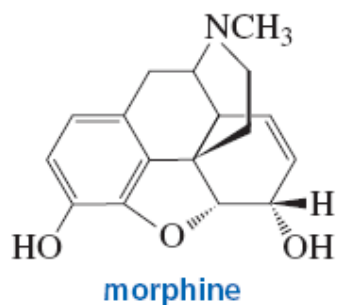


Периндоприлат

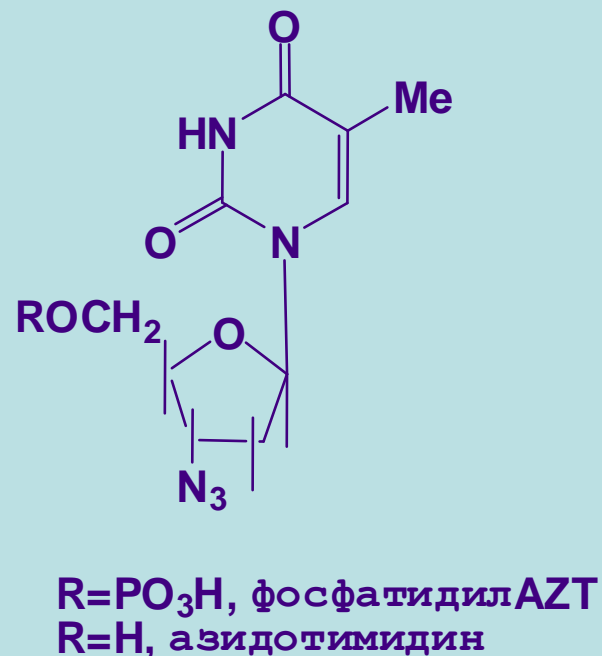
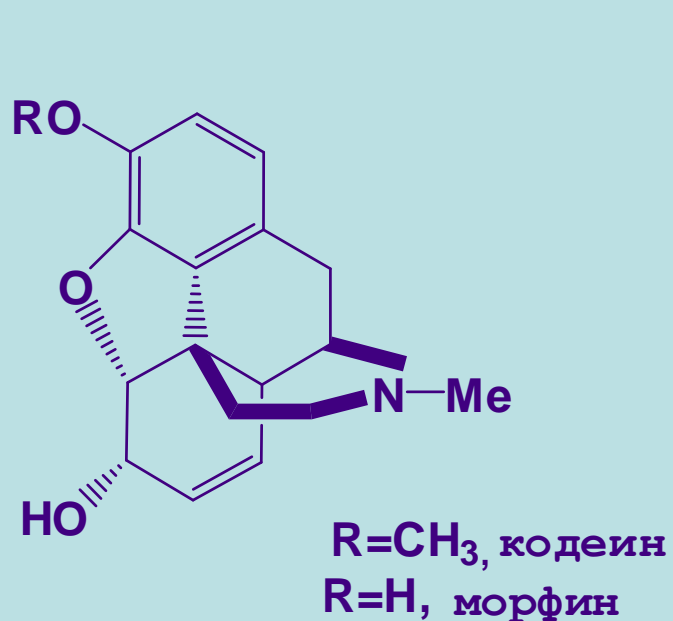
ФАРМАКОКИНЕТИКА

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

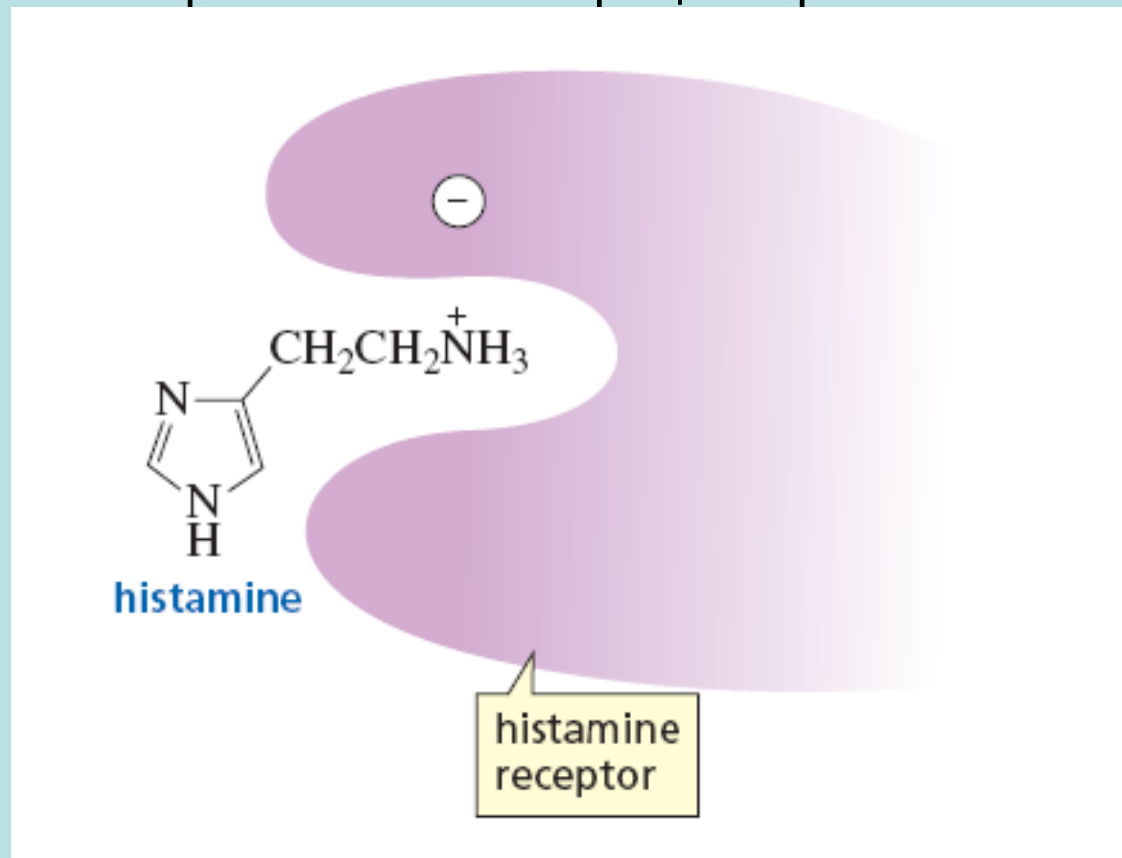


При попадании в биомишень это пролекарство метаболизируется и превращается в истинное лекарство. Считается, что почти четвертая часть всех новых лекарственных веществ вводится в настоящее время в виде пролекарств. Например, кодеин оказывает обезболивающее действие благодаря превращению в организме в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



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 азидотимидина, действует, таким образом, только на зараженные иммунные клетки.

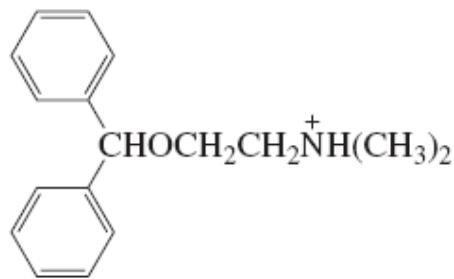
- Знание о молекулярных основах действия препарата, т.е. как препарат взаимодействует с рецептором, позволяет ученым конструировать и синтезировать соединения, которые могут иметь желательную биологическую деятельность. Например, когда в организме производится избыток гистамина, это вызывает насморк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



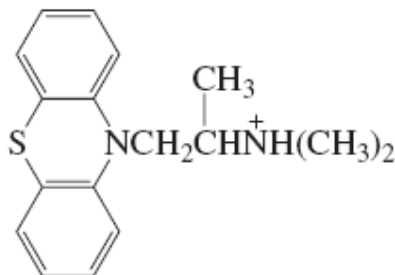


- Лекарства, которые препятствуют естественному действию гистамина названы антигистаминами, связывающиеся с гистаминовым рецептором, но не вызывающие ту же самую реакцию как гистамин.
- Подобно гистамину, эти лекарства имеют протонированную аминогруппу, которая связывается с рецептором. Такие препараты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

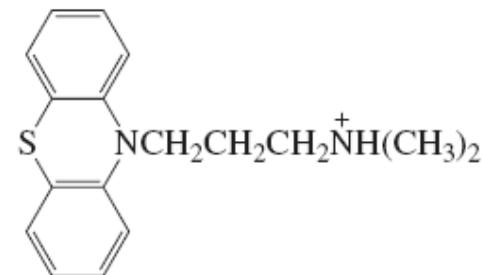
antihistamines



diphenhydramine  
Benadryl®

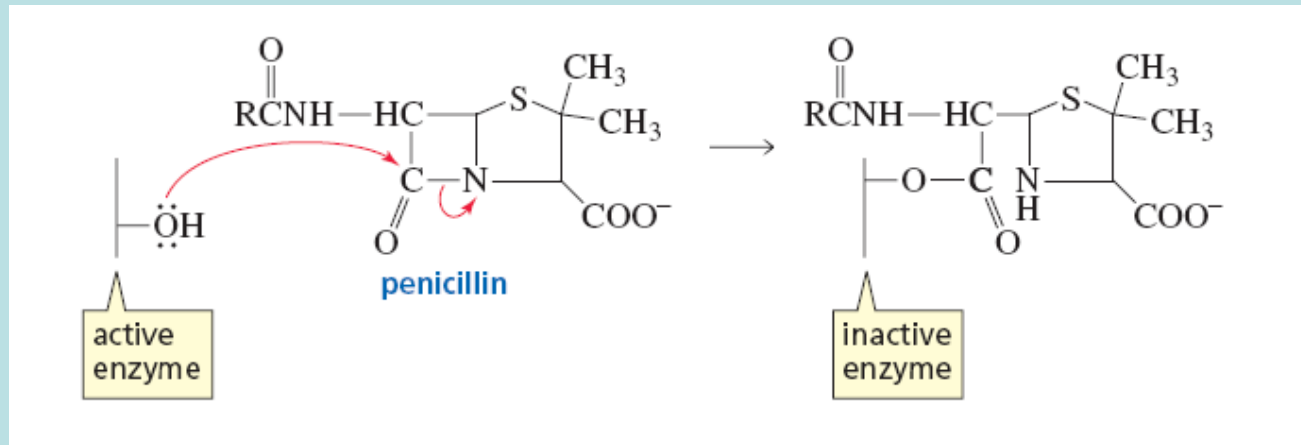


promethazine  
Promine®

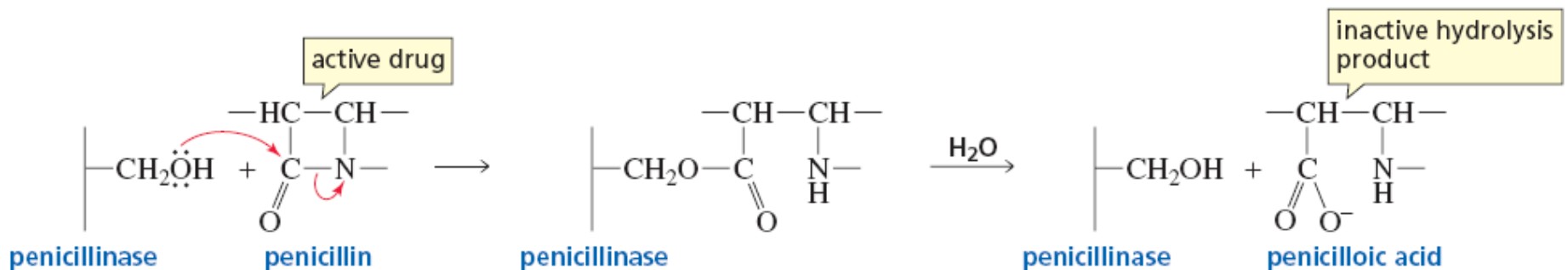


promazine  
Talofen®

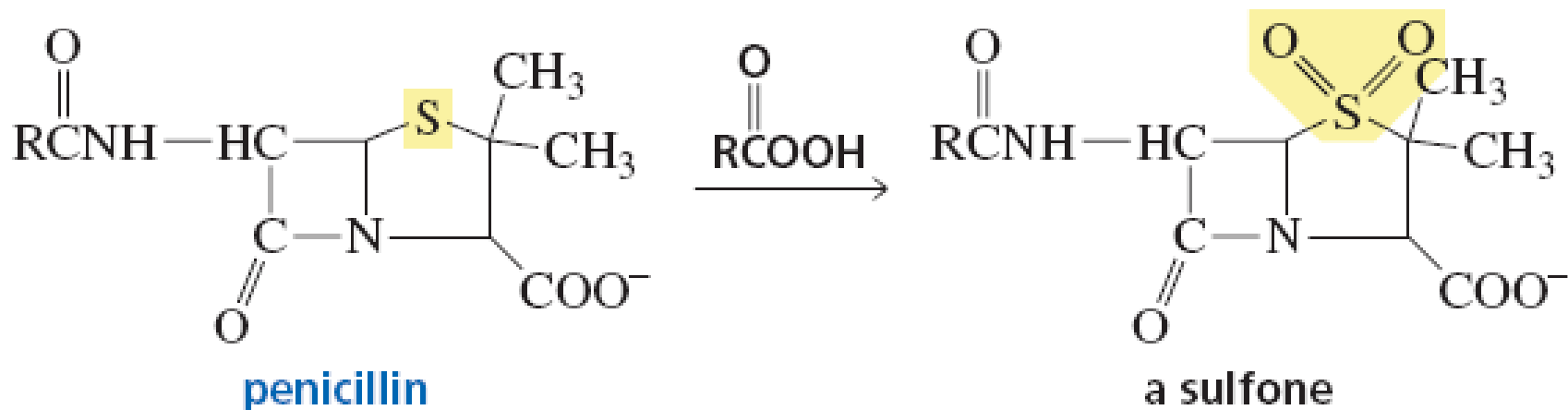
Пенициллин уничтожает бактерии, ингибируя фермент, который участвует в синтезе стенки бактериальной клетки.



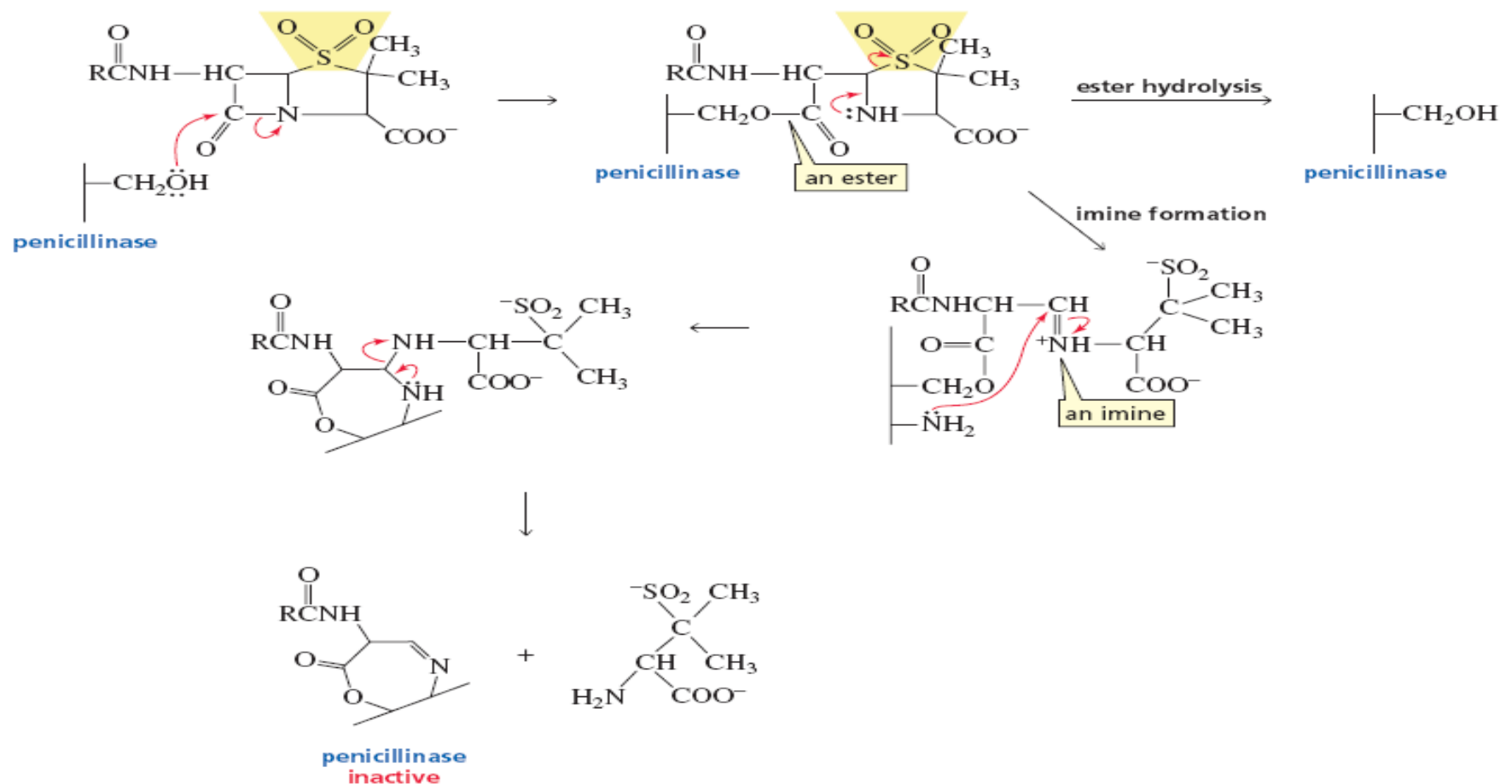
•Бактерии приобретают резистентность к пенициллину, выделяя пенициллиназу, фермент который разрушает пенициллин, гидролизуя его  $\beta$ -лактажное кольцо, до того как препарат может воспрепятствовать синтезу оболочки бактериальной клетки.



- Химики разработали лекарственные препараты, которые подавляют пенициллиназу. Ингибитором пенициллиназы является сульфон, который получают окислением пенициллина пероксикислотой.



Электроноакцепторный сульфон обеспечивает альтернативный путь гидролиза, приводящий 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.



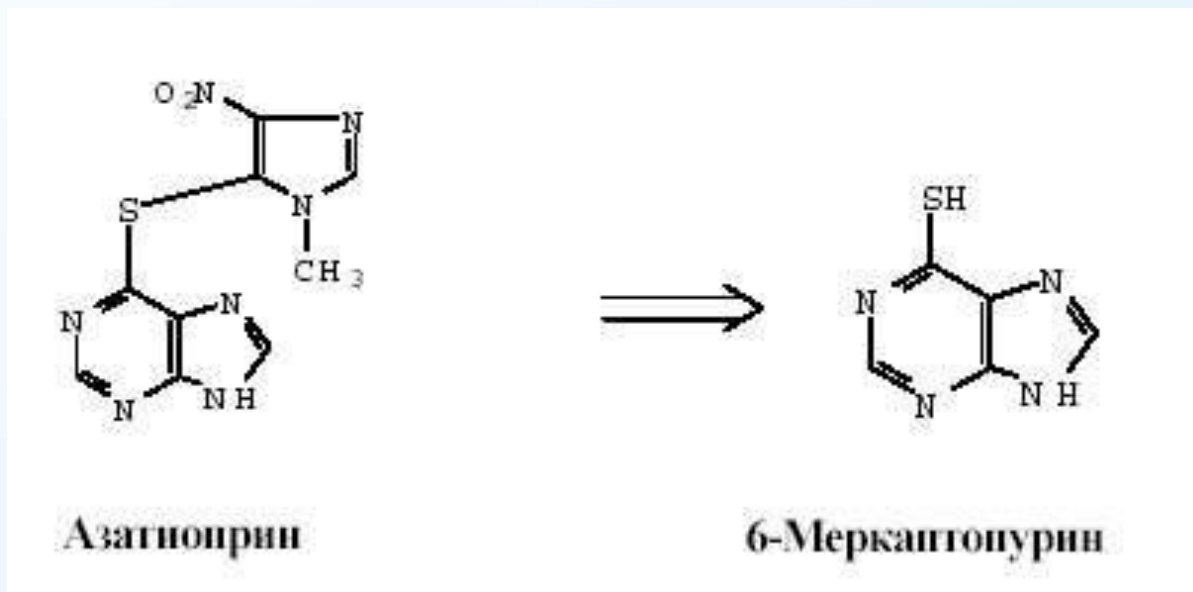
# Пролекарства

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

Введение биотрансформируемых группировок в ИЛВ должно придавать ПролВ нужные физико-химические и фармакокинетические показатели-свойства (АРМЭТ):

- 1) необходимый уровень абсорбции жировыми тканями (для преодоления 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 аккумуляирования после проявления лечебного эффекта;
- 5) незначительную токсичность;
- 6) хорошую растворимость в воде (что особенно важно для перорального введения ЛВ).

## Пролекарства



*Азатиоприн* является пролекарством *6-меркаптопурина*, обладающего цитостатическими и иммунодепрессивными свойствами. В организме азатиоприн медленно превращается в 6-меркаптопурин, что приводит к пролонгированию действия последнего.



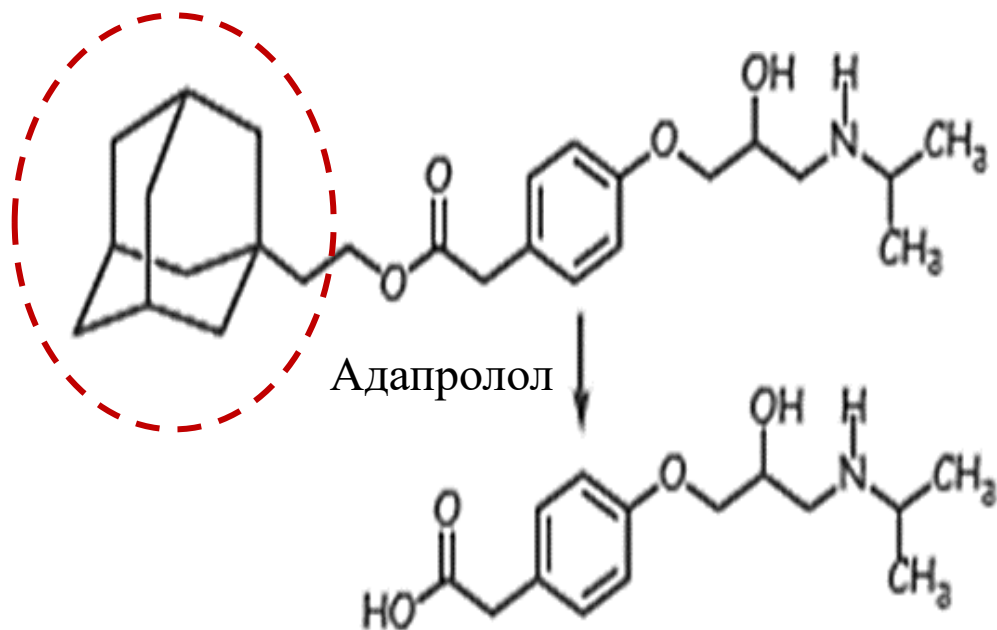
## **«Мягкие лекарства»**

**«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

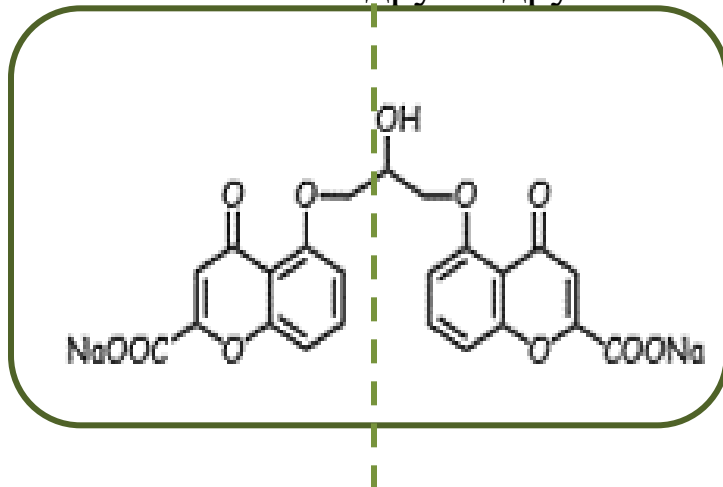
«Мягкое лекарство» разрушается в живом организме до предсказуемых нетоксичных и неактивных метаболитов после выполнения своей терапевтической роли.





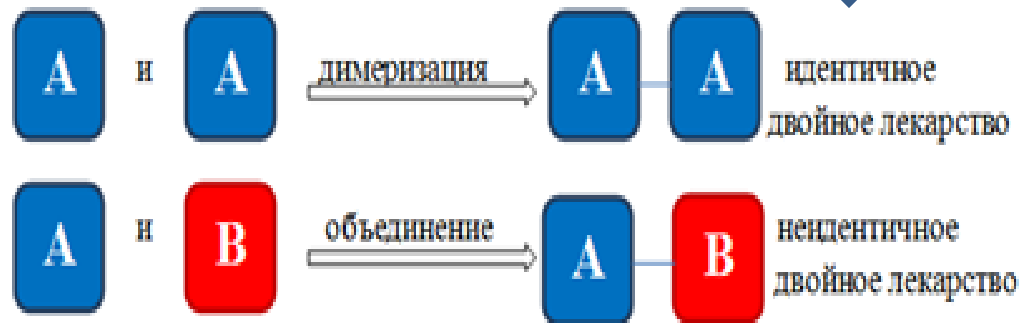
# Двойные лекарства

Двойное лекарство содержит две фармакофорные группы, ковалентно связанные друг с другом.<sup>8</sup>



Критерии классификации:

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

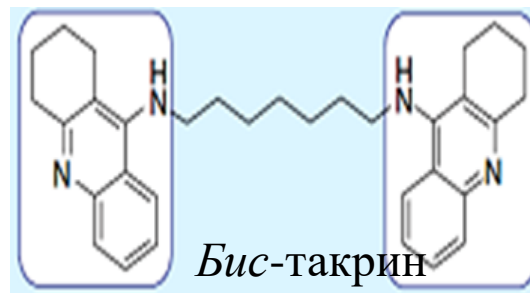
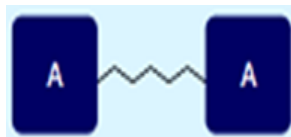


<sup>8</sup> Липская М.А. Современное состояние и перспективы использования двойных лекарств в качестве лекарственных средств. 2016.

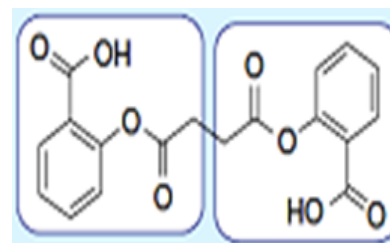
URL: <https://www.bibliofond.ru/view.aspx?id=905998>. (Дата обращения: 19.01.2019).

# Способы соединения двойных лекарств

1. Со связью

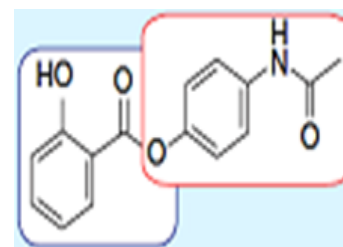


2. Без связи



Диаспирин

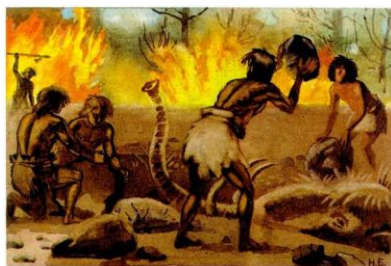
3. Наложением



Ацетаминосалол

# 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 интересовались:
- Провизоры, фармацевты, криминалисты, парфюмеры

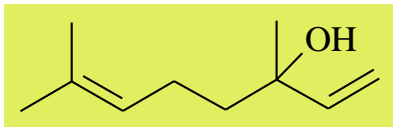


# Многообразие лекарственных препаратов на основе терпенов.

- Эфирные масла.

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

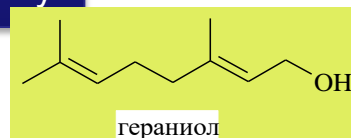
Линалоол



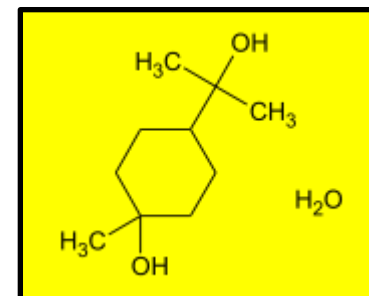
Гераниевое масло – производство 10 000 тонн в год  
Гераниевое масло применяют в парфюмерии, ароматерапии, защищает от простуды, стимулирует иммунную систему



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).

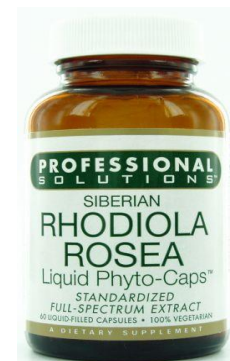


Терпингидрат



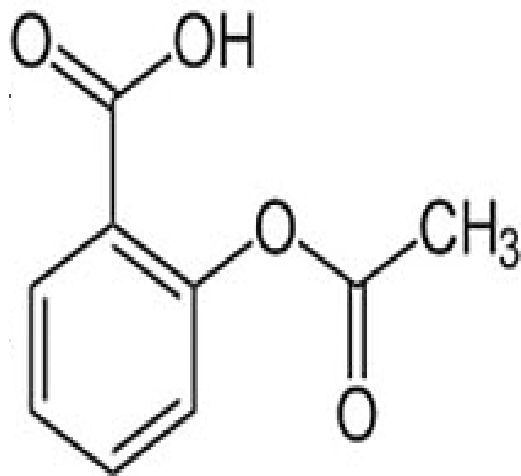
# Лекарственные препараты растительного происхождения на основе фенольных соединений.

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

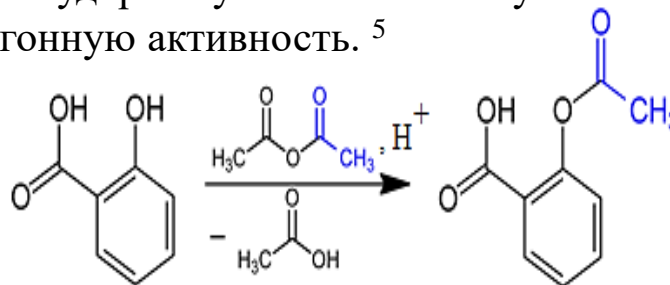


# Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации

Салицилаты (сложные эфиры салициловой кислоты), содержащие алифатический радикал, а также фосфорорганический фрагмент в сложноэфирной группе демонстрируют выраженные жаропонижающие свойства. Амиды оксibenзойных кислот с аминокислотами и их производные демонстрируют различные виды фармакологической активности: жаропонижающую, седативную, противосудорожную и значительную желчегонную активность.<sup>5</sup>



Аспирин



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 химическим путем)

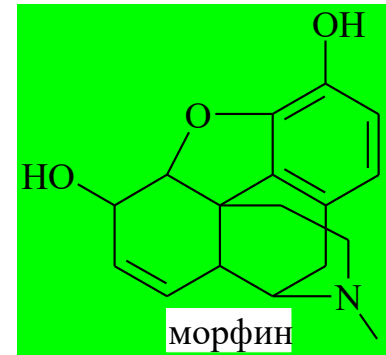


spirea ulmaria

<sup>5</sup> Брель А.К. Амиды салициловой кислоты и их соли, как потенциальные психоактивные средства / Брель А.К. // Бутлеровские сообщения. — 2012. - Т. 30. - № 5. - С. 55.



# 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 уснановлено 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.

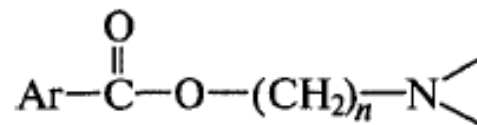
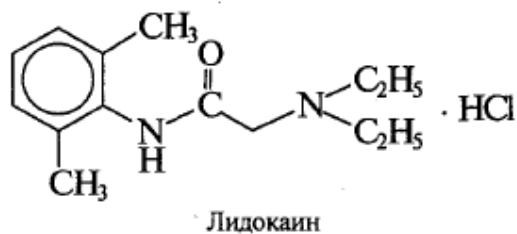
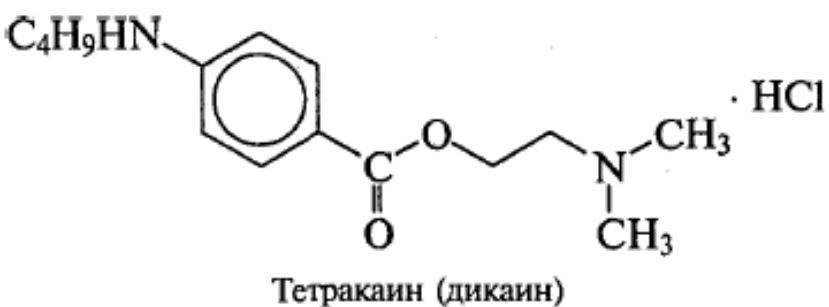
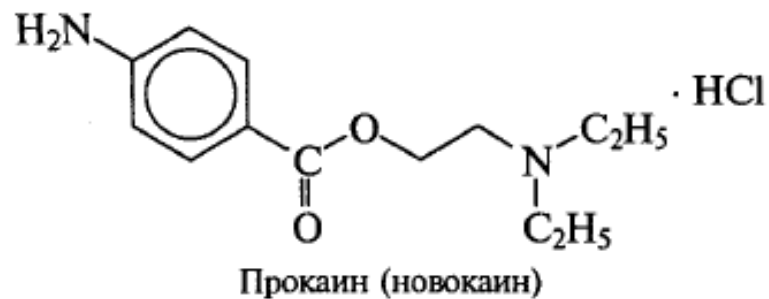
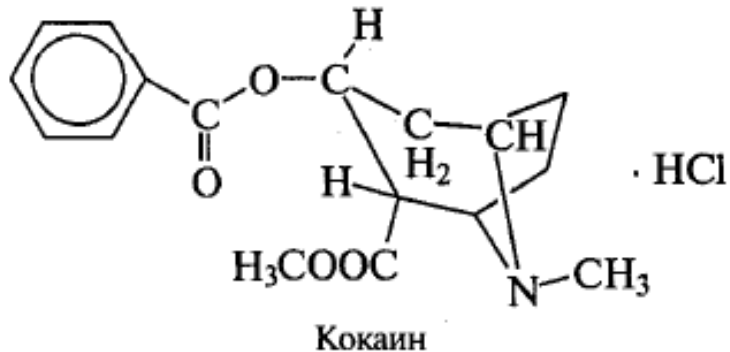
*Как хороши, как свежи были маки,  
Из коих смерть схимичили врачи!  
В.С.Высоцкий*





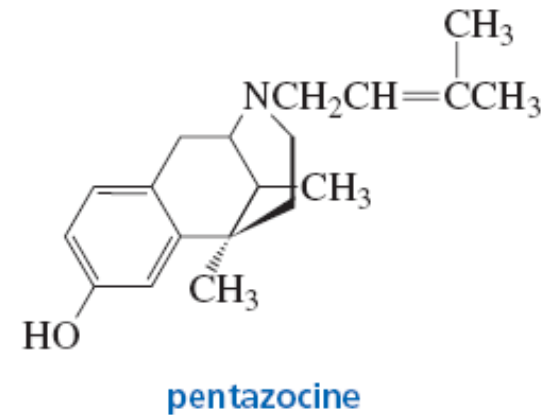
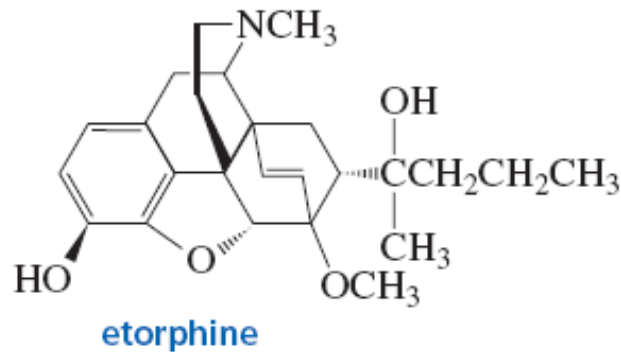
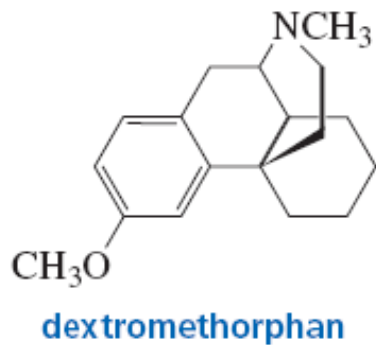
- Получение синтетических анестетиков — новокаина (прокаина), дикаина (тетракаина), являющихся структурными аналогами природного алкалоида кокаина. Все три вещества относятся к фармакологической группе местных анестетиков, обратимо блокирующих проведение нервного импульса. В формулах кокаина, новокаина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





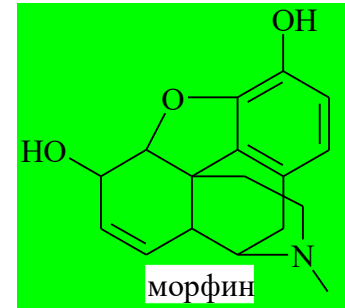
**Кокаин — дициклическое соединение, в состав которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца, выделен из листьев *Erythroxylon coca*.**

Модификация молекул кодеина привела к получению декстрометорфана, 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.



# 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).



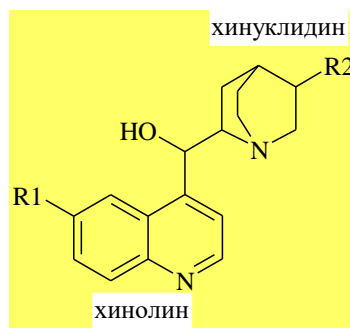
1835 году опиум составляет 3/4 всего импорта Китая; импортный опиум курили свыше 2 миллионов человек. В 1838 году объём продажи опиума составил 2000 тонн. По оценке современников, наркоманами стали от 10 до 20% столичных и от 20 до 30% провинциальных чиновников; в отдельных учреждениях этим занимались 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 **закрыв 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 человек, из них **120 млн. — наркоманов.**

# Хинин

- Общая формула алкалоидов хинной корки:



**Хинное дерево**

- В настоящее время при лихорадке используют синтетические противомаларийные 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*).

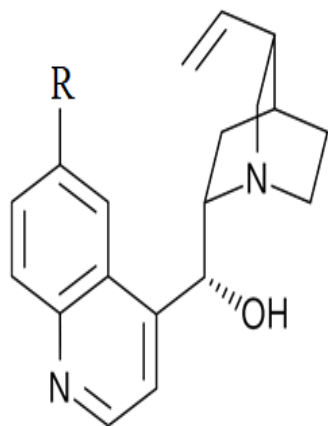


**Лечебные свойства ягод можжевельника:**  
Противовоспалительное, бактерицидное и антисептическое действие. В комплексной терапии растворами лечат болезни печени, подагру, ревматизм, малярию.



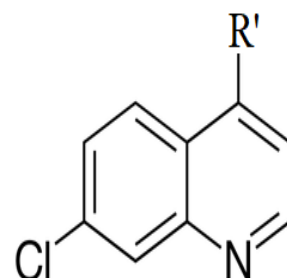
**Хинин** — основной алкалоид коры хинного дерева с сильным горьким вкусом, обладающий жаропонижающим и обезболивающим свойствами, а также выраженным действием против малярийных плазмодиев.

# Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации <sup>6</sup>

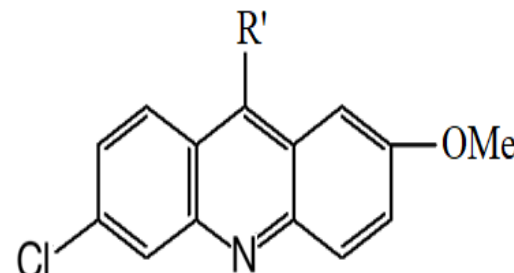


R=OMe, хинин;  
R=H, цинхонин

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

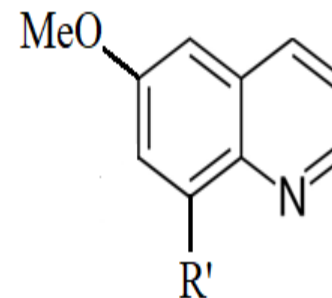


Хлорохин  
(хингамин)



Акрихин  
(атебрин)

$R' = \text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$



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

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

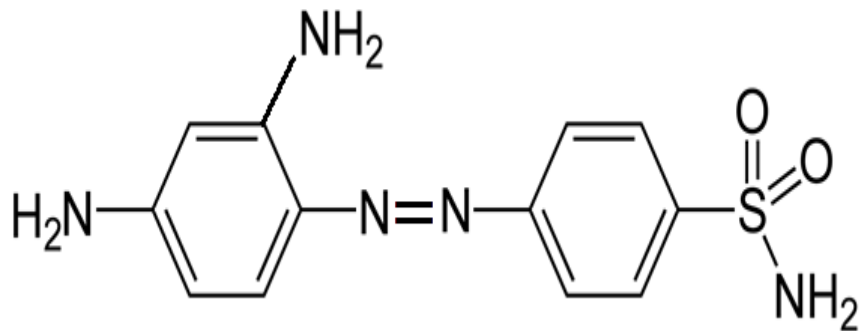


# Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации

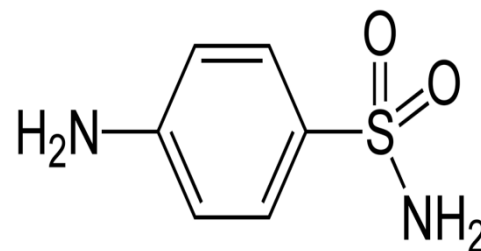
Первый препарат группы сульфаниламидов и первый в мире синтетический

Противомикробные средства

Антибактериальным действием обладает именно сульфаниламидная



Красный стрептоцид

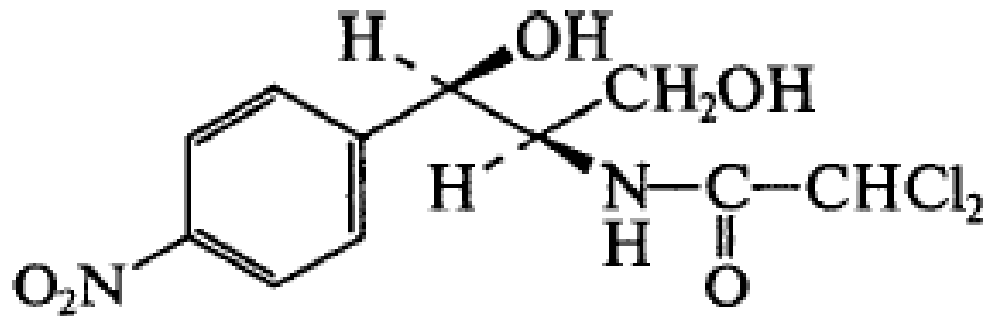


Белый стрептоцид

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 сульфамойльную группу изменяет токсичность лекарственного вещества.

## Копирование известных физиологически активных веществ

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

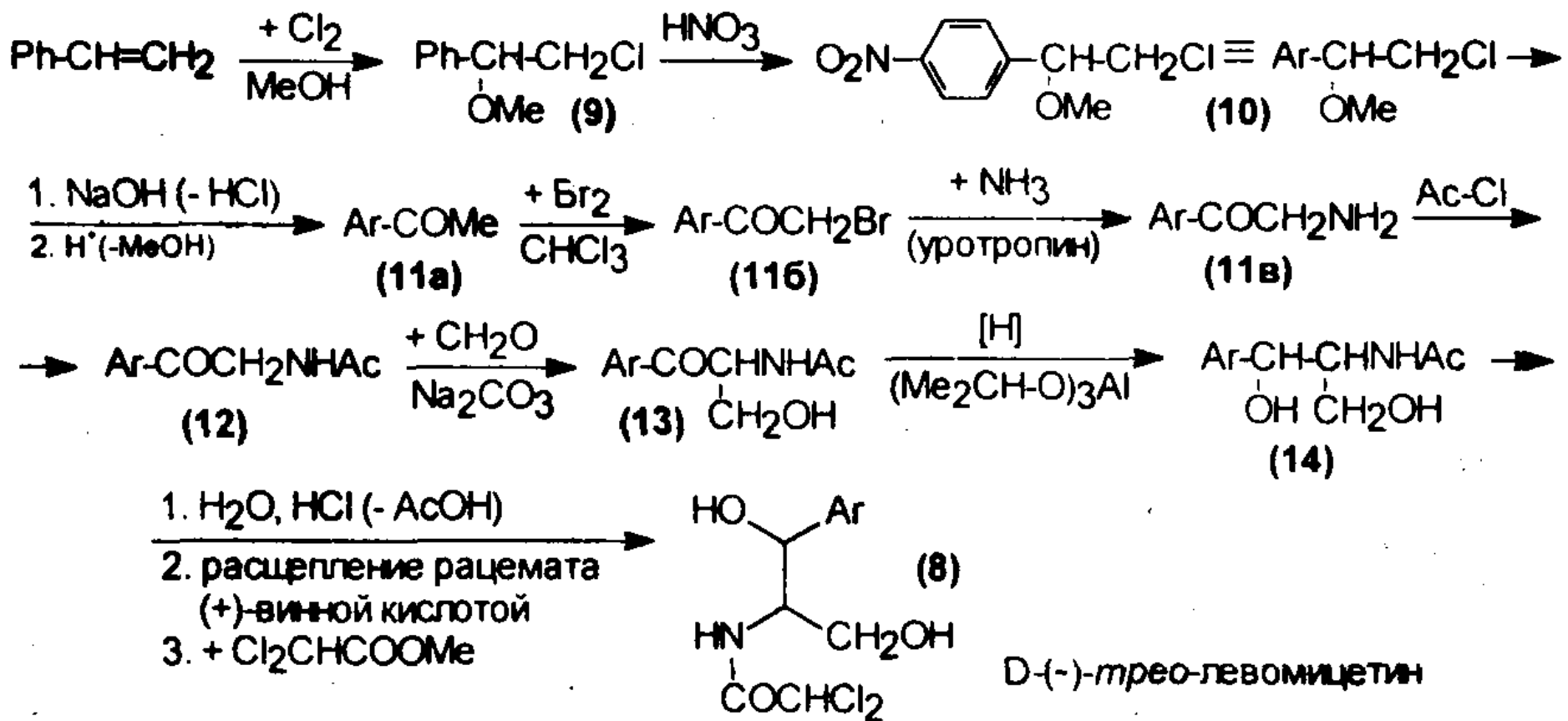


Левомецетин (хлорамфеникол)

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

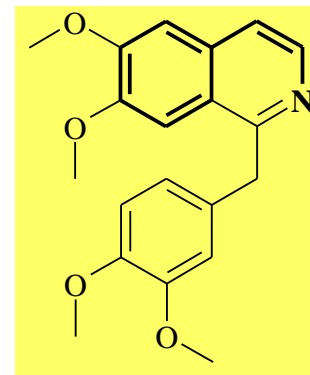


- В настоящее время в промышленности левомицетин получают 10-стадийным синтезом из стирола.



# Папаверин

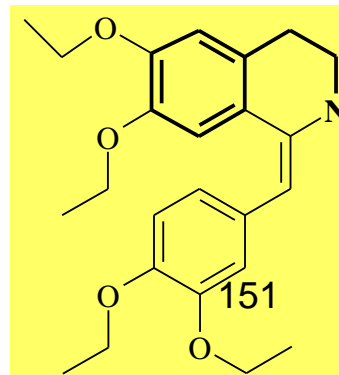
- Алкалоид изохинолинового ряда папаверин был впервые выделен из опия, который содержит 0,4 – 1,5 % этого алкалоида.
- В настоящее время папаверин получают синтетическим путем.
- Применяют препарат в качестве спазмолитического и сосудорасширяющего средства при спазмах кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры брюшной полости, при гипертонии, стенокардии, а также при бронхиальной астме.
- На основе папаверина создан его синтетический аналог - но-шпа.



**папаверин**

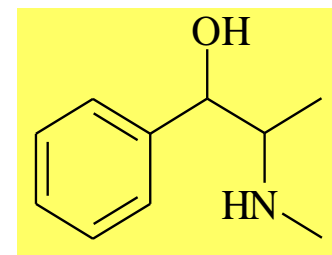


**но-шпа**



# 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.

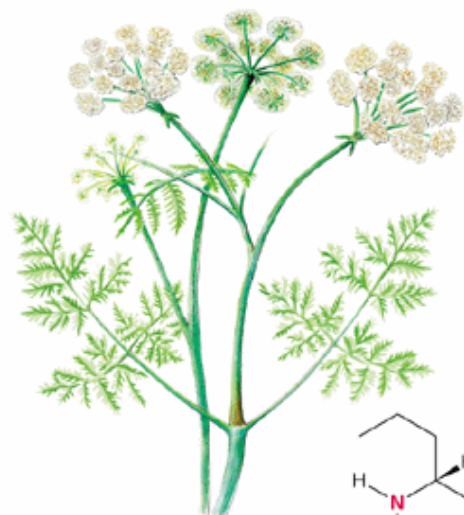


**эфедрин**

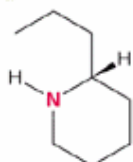


# Алкалоиды – азотсодержащие «растительные яды»

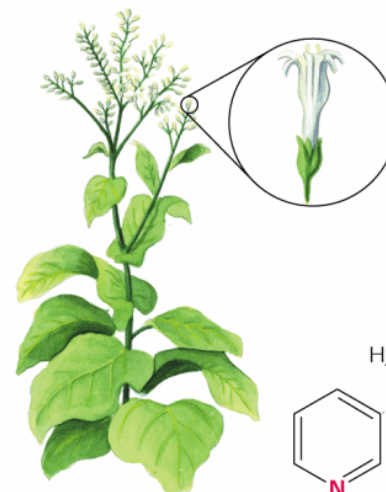
Картина Жака-Луи Давида "Казнь Сократа"



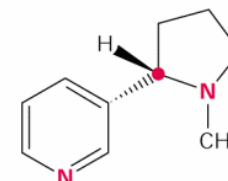
*Conium maculatum*



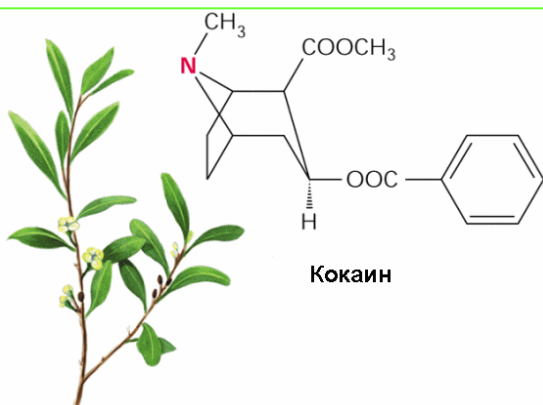
Кониин



*Nicotiana tabacum*



Никотин

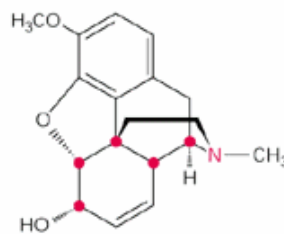


Кокаин

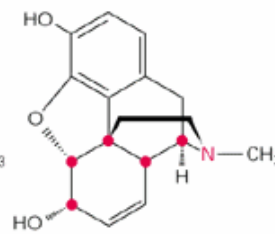
*Erythroxylon coca*



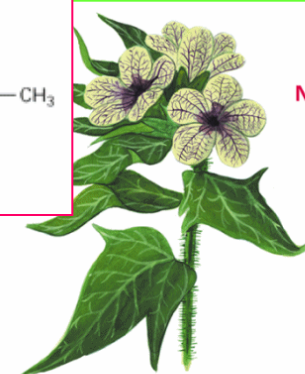
*Papaver somniferum*



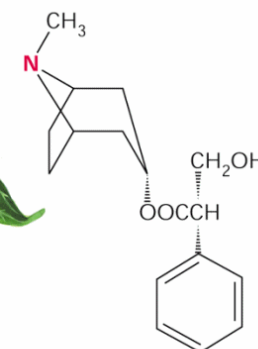
Кодеин



Морфин



Белена  
*Hyoscyamus niger*

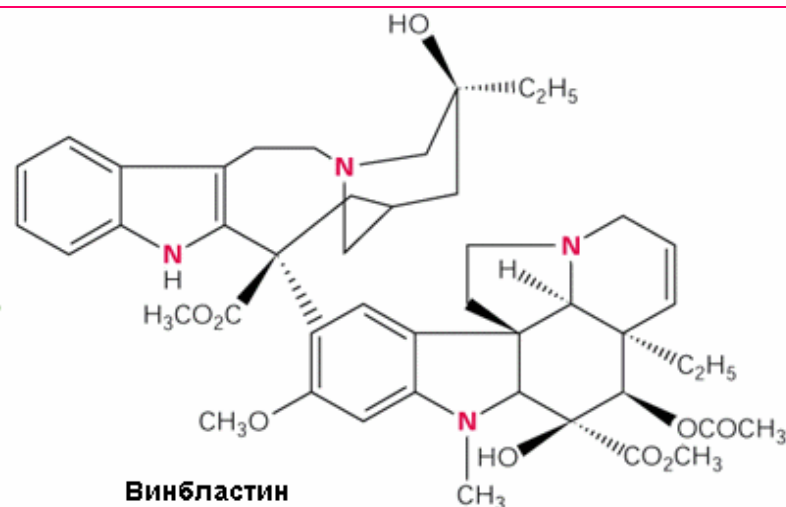


Атропин

## ... как, впрочем, и лекарства...



*Catharanthus roseus*

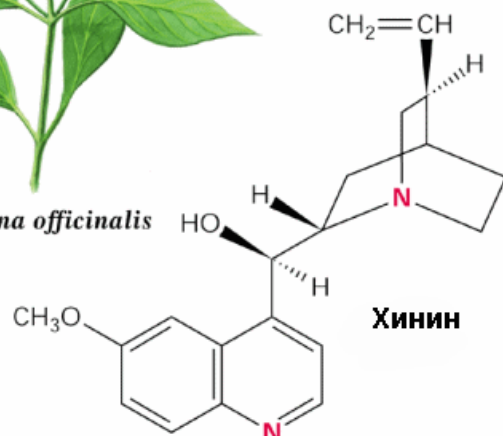


**Винбластин**

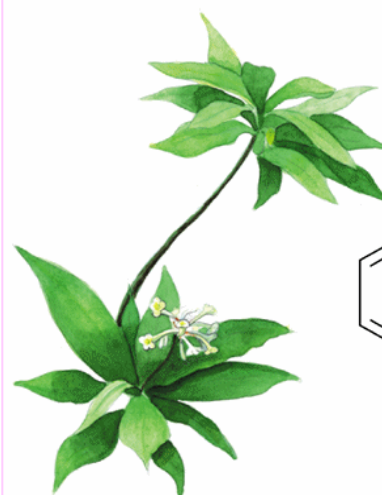
противоопухолевый димерный индольный алкалоид



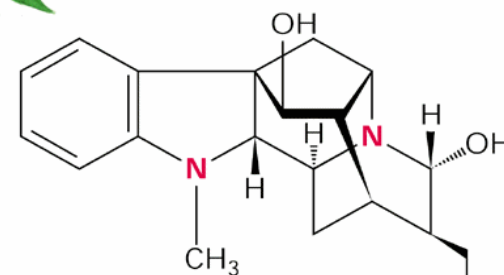
*Cinchona officinalis*



**Хинин**



*Rauwolfia serpentina*



**Аймалин**

154



## Лекарственные препараты на основе лишайниковых кислот

Первый фармацевтический препарат под названием **Евюзин** 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).

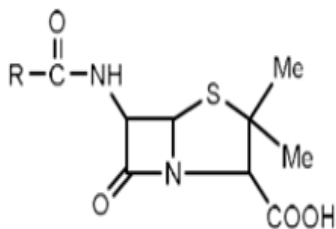
Исландский мох еще со средневековья широко используется в народной медицине стран Северной Европы как обволакивающее средство при простуде и бронхитах. Отварами исландского мха (цетрарии) лечили дизентерию, диспепсию, хронические запоры и другие расстройства желудочно-кишечного тракта. Слоевище цетрарии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

# Биологическая активность грибных тритерпенов.

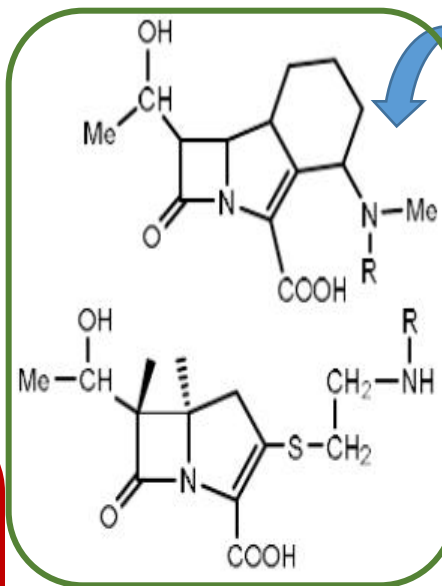
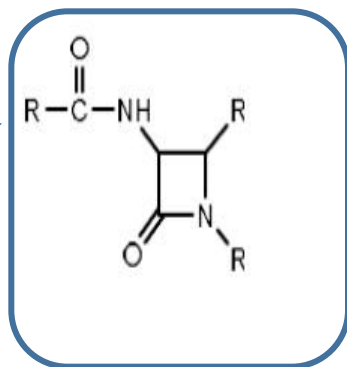


- Выделенный из чаги тритерпен инотодиол отличается от ланостерола всего на одну гидроксильную группу.
- Инотодиол проявляет ярко выраженную противораковую активность.
- Из чаги в настоящее время получают ряд лечебных препаратов, которые применяют при хронических гастритах, язвенной болезни желудка и в качестве симптоматического средства, улучшающего общее состояние онкологических больных.

# Лекарственные средства, основанные на принципе химической модификации

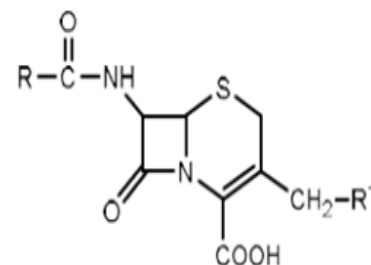
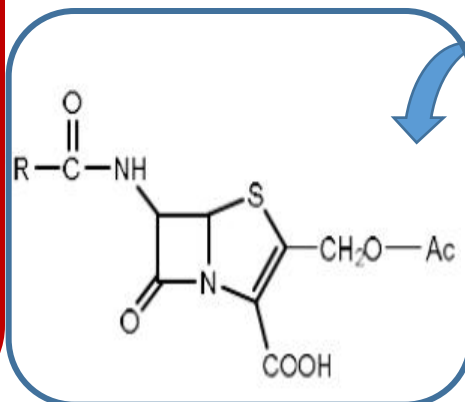
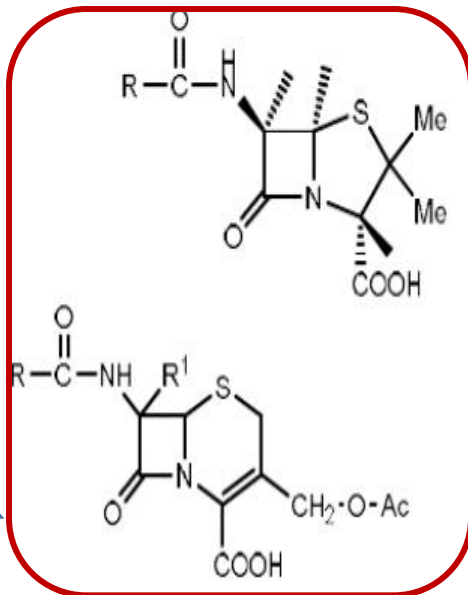


Упрощение  
гетероцикличе-  
ского скелета



Удаление атома серы из  
пятичленного  
цикла и полное  
выведение серы

*Семейства  
полусинтетических  
пенициллинов,  
цефалоспоринов  
и их аналогов*  
Модификации по  
положению C-2  
пенициллинового



$R_1 = \text{H}$ , цефалоспорины;  
 $R_1 = \text{OMe}$ , цефамины;  
 $R_1 = \text{CHO}$ , хитиноворины

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



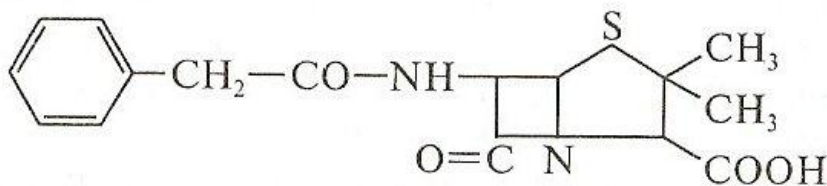
# Антибиотики

**Антибиотики** – это химические вещества, вырабатываемые живыми организмами (или получаемые на основе природных веществ), обладающие способностью подавлять размножение или разрушать клетки различных микробов и опухолей. Антибиотики разрушают или тормозят развитие клеток бактерий грибов или опухолей. Однако антибиотики абсолютно неэффективны против **вирусов**.

**Промышленные мутантные штаммы - «суперпродуценты» антибиотиков.**

## Технологические требования:

1. Супервысокая продуктивность.
2. Антибиотик, образуемый в огромных количествах, не должен влиять на собственный биосинтез и жизнедеятельность своего продуцента.
3. Максимум концентрации антибиотика достигается когда рост культуры уже завершен.
4. Антибиотик синтезируется в местах клетки, изолированных от мест жизненно важных для жизнедеятельности этой клетки.
5. Транспорт антибиотика через оболочку клетки односторонний.



Бензилпенициллин

# Эргоалкалоиды



- Открытие эрголиновых алкалоидов связано с изучением заболевания, получившего название эрготизм, периодические вспышки которого наблюдались в Европе вплоть до XX в. Заболевание характеризовалось перемежающимися ощущениями жара и холода в конечностях с последующим онемением, судорогами и конвульсиями. Пораженную конечность приходилось ампутировать из-за развития сухой гангрены.
- Исследования установили связь эпидемий с употреблением в пищу ржи, зараженной паразитическим грибом спорыньей. В дальнейшем было установлено, что в спорынье содержатся эрголиновые алкалоиды (эргометрин, эрготамин, эргокристин, эрготоксин, эргокриптин и другие).

# **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.

- **Биотехнология** — одно из главных направлений получения лекарственных средств из микроорганизмов, тканей растений и животных. При этом получают как комплексные препараты, так и индивидуальные вещества.
- На основе биотехнологии удалось создать десятки новых лекарственных средств. Так, получены большинство антибиотиков, инсулин человека; гормон роста; интерфероны; интерлейкин-2; факторы роста, регулирующие гемопоэз - эритропоэтин, филграстим, молграмостим; антикоагулянт лепирудин (рекомбинантный вариант гирудина); фибринолитик урокиназа; тканевый активатор профибринолизина алтеплаза; противолейкемический препарат L-аспарагиназа и многие другие.

# Основные направления поиска новых лекарственных средств.

- **Генная инженерия.** Одним из направлений ее является пересадка гена, вырабатывающего в клетках организма физиологически активные вещества белковой структуры, в непатогенные микроорганизмы, например, кишечную палочку. Таким методом к концу 70-х годов был получен первый коммерческий препарат — человеческий инсулин.

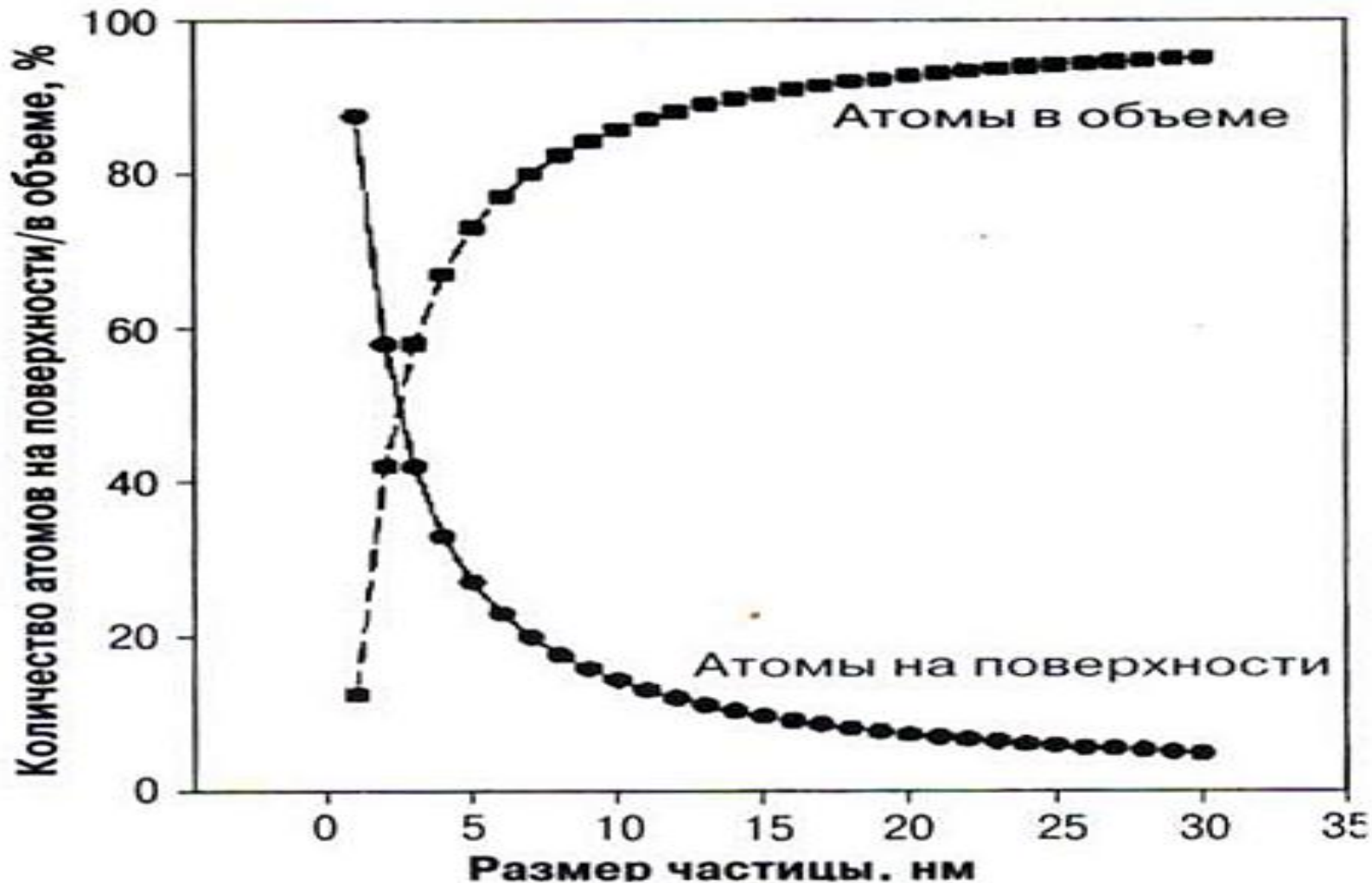




# История нанотехнологии и основные этапы ее развития.

- 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 туннельная микроскопии высокого разрешения, оборудование позволяющее видеть и манипулировать индивидуальными атомами.





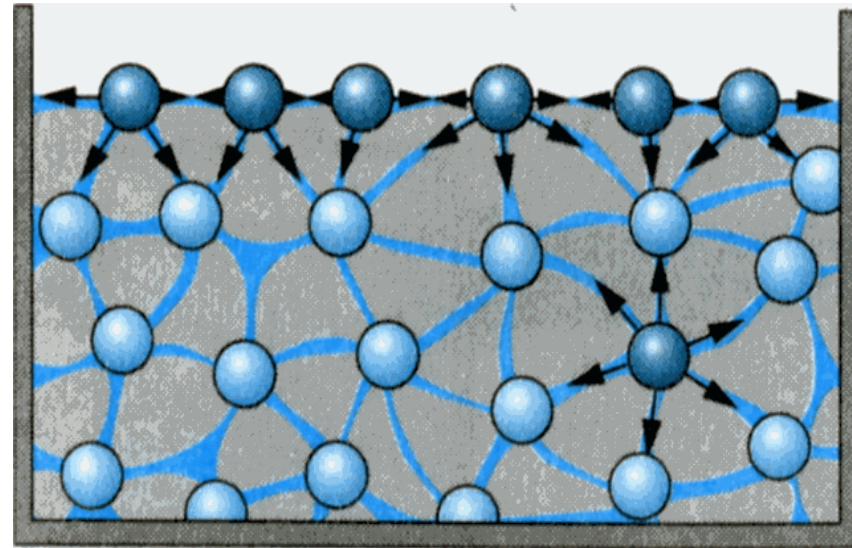
Доля «поверхностных» и «объемных» атомов в наноматериалах

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.



# **В наном мире меняется активность ферментов.**

Включение ферментов в наноразмерную матрицу существенно изменяет его поведение.

Выявлены парадоксальные эффекты влияющие на активность фермента.

Обнаружено явление «суперактивности» некоторых ферментов, а также зафиксирован связанный с этим «гормезис» (стимулирующее действие слишком умеренных доз препаратов).

Кроме того, возможна регуляция структуры, активности и стабильности фермента, диссоциация на активные субъединицы и ассоциация в надмолекулярные комплексы, в том числе между несколькими белками.

# Упаковка лекарственных веществ.

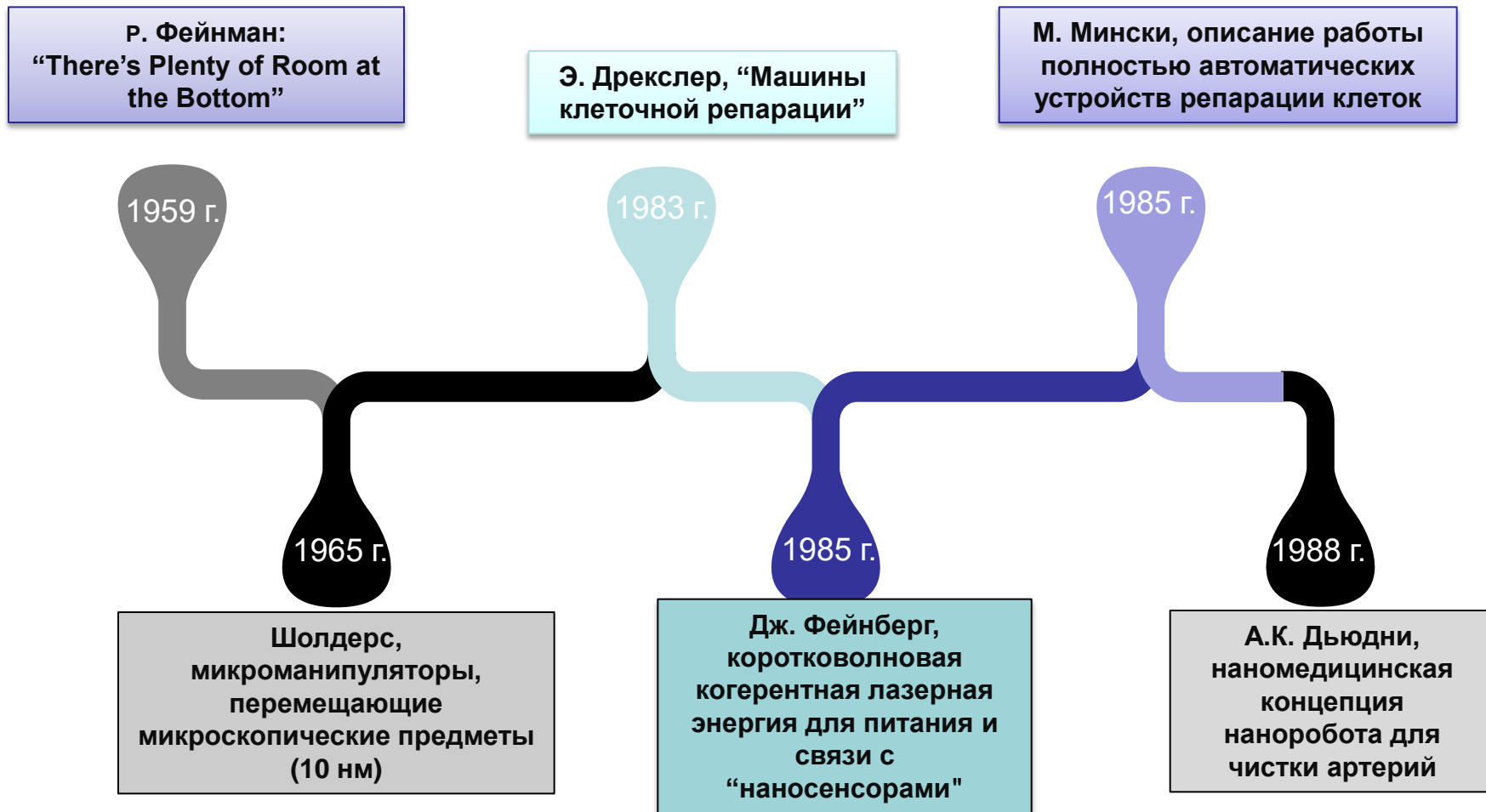
- В классической фармакологии и фармации существует термин «лекарственная форма», фактически описывающий способ введения лекарства в организм, например, в виде таблеток, раствора для внутривенных инъекций, глазных капель, мазей и др. Развитие биомедицинской науки и биотехнологий привело к созданию **НОВЫХ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

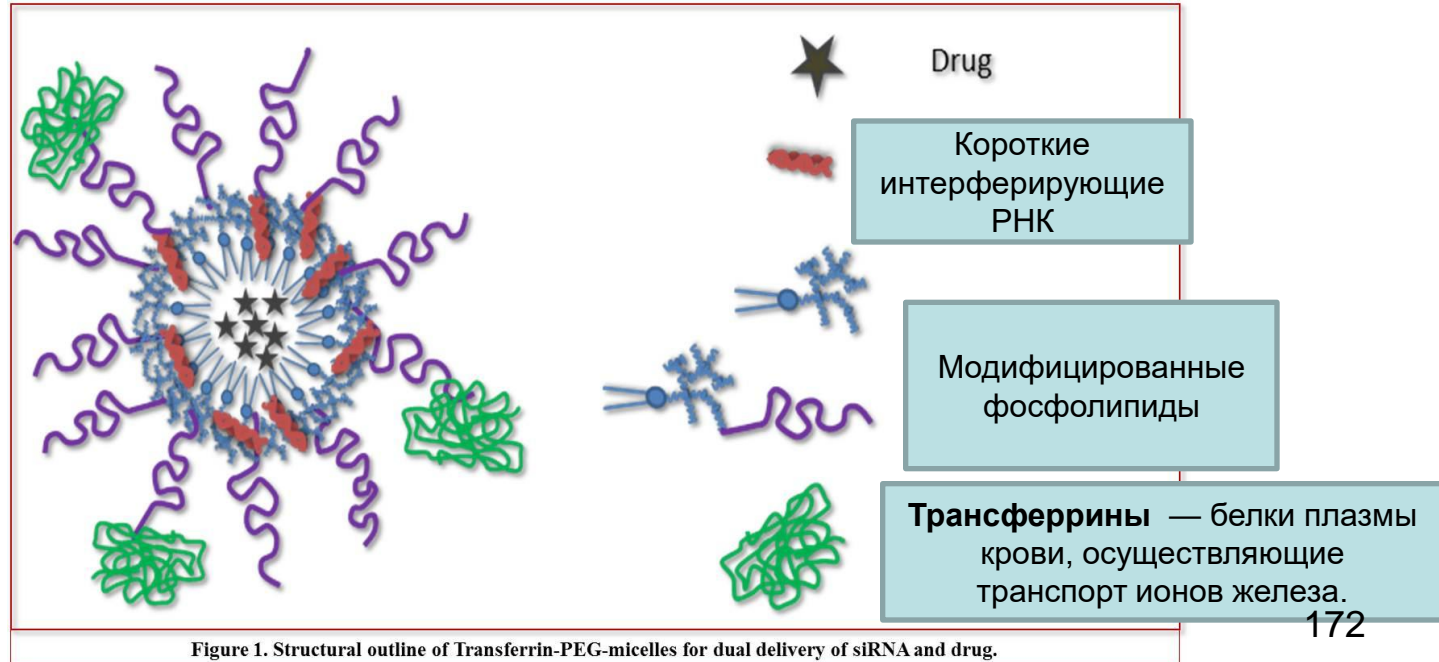


# Причины применения наночастиц

- 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.
- Защита лекарств от деградации в крови.



# Виды наноносителей

- Наноразмерные лекарственные вещества.
- Липидные наночастицы.
- Полимерные наночастицы.
- Микроэмульсии.
- Полимерные мицеллы.



## **Наноносители в доставке лекарств – разработка, производство и физико- химические свойства.**

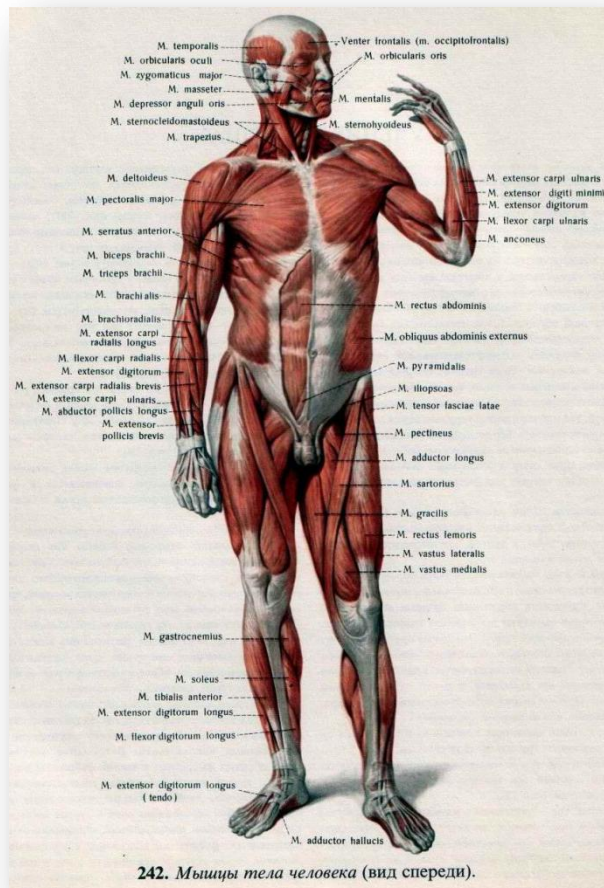
В прошлом десятилетии для повышения терапевтического эффекта основные усилия ученых были направлены на разработку систем и носителей препаратов, способных доставлять активные молекулы специфично к конкретному органу мишени.

Основным препятствием на пути достижения максимальной эффективности лекарственных веществ является неспецифичность их распределения в организме после приема.

# 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.

# Какие свойства необходимы наночастицам-лекарям.

- Для того чтобы обеспечить выполнение всех этих этапов действий, им надо обладать некоторыми вполне определенными свойствами:
- иметь рецепторы для направленного движения к цели,
- обладать способностью проходить через клеточные мембраны, высвобождать содержимое точно в нужное время и в нужном месте,
- быть нетоксичными.

# Значение нанотехнологий в медицине.

- Сегодня нанотехнологии приобретают особое значение в медицине из-за их небольшого размера и специального целенаправленного (таргетного) воздействия на определенные прикладные точки в живом организме.
- Наноразмерные устройства от 100 до 10000 раз меньше клеток человека. В связи с небольшим размером и большой площадью поверхности по отношению к их объему наноразмерные устройства могут легко взаимодействовать с биомолекулами (например, ферментами и рецепторами) как на поверхности, так и внутри клеток.
- Путем получения доступа к самым наименьшим и отдаленным от традиционного диагностического подхода областям тела, наночастицы имеют потенциальную возможность обнаружить болезнь на микроуровне и обеспечить наиболее специфичное лечение.

# 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.

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

