

УДК 24:615.2:61

© Бальон Я.Г.¹, Сімуров О.В.¹, Самсон О.Я.¹, Ісак О.Д.², 2015

¹ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України"

²Інститут хімічних технологій Східноукраїнського університету ім. В.Даля, м.Рубіжне

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ВПЛИВ ДЕЯКИХ ЕЛЕМЕНТІВ ТА ОСНОВНИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП НА БІОЛОГІЧНУ АКТИВНІСТЬ ХІМІЧНИХ СПОЛУК

Пропонуються деякі узагальнення відносно дії різних елементів, функціональних груп на біологічну активність хімічних сполук. Ці узагальнення мають орієнтовний характер, тобто вказують на те, чого можна очікувати від введення в молекулу певного елемента, радикала чи функціональної групи. Звісно, що критерієм істини може бути лише експеримент.

Ключові слова: лікарські препарати, синтез, фармакофорні групи структурні елементи, антибіотики.

Вплив галогенів в органічних сполуках

Уведення галогену в молекулу органічної сполуки у загальному випадку призводить до збільшення токсичності речовини. Так, наслідком уведення хлору, найбільш уживаного галогену, в молекулу аліфатичної сполуки є посилення наркотичної дії речовини, пригнічення функції серця та кровоносних судин. Прикладом залежності наркотичних властивостей і токсичності хлоровмісних сполук від числа атомів хлору в молекулі можуть служити похідні гліцерину. Як відомо, гліцерин практично інертна сполука, але його хлоргідрини проявляють наркотичну і судинорозширюючу дію. Ці властивості найбільш виражені у 1,2,3-трихлоропропану ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$) і найменше проявляються у монохлоргідрини ($\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CHON}-\text{CH}_2\text{OH}$). Аналогічна картина спостерігається в ряду хлорозаміщених метанів (хлорометан CH_3Cl , дихлорометан CH_2Cl_2 , хлороформ CHCl_3 , тетрахлорометан CCl_4), етанів, пропанів і бутанів. Зі збільшенням числа атомів хлору в сполуці зростає їх наркотична дія і токсичність. Такі ж зміни відбуваються при введенні хлору в ароматичне ядро. Також зазначимо, що немає принципових відмінностей у властивостях аналогічних бром- і хлоропохідних. Водночас похідні флуору – найбільш реакційноздатного і токсичного галогену – проявляють значно більшу біологічну активність, і це стало основою їх застосування як хіміотерапевтичних препаратів (флуконазол, флуоренізид та ін.), онкопрепаратів (флуороурацил, фторафур, флутафарм (флутамід) та ін.), нейролептиків (трифлуороперазін, дипроспан (бетаметазон), флуцінар, флупентиксол та ін.), антидепре-

сантів (флуоксетін, флуоксамін), блокаторів кальцієвих каналів (форідон), нестероїдних протизапальних засобів (форенол, дифлунісол та ін.) [1].

Елементарний йод і йодовмісні сполуки суттєво відрізняються від інших галогенів і речовин, які у своїй молекулі містять їх. Ще у ХХ столітті Є.Ферсман стверджував, що йод належить до найбільш дивовижних елементів, і в першу чергу завдяки його протимікробній дії. Проникаючи в цитоплазму збудників захворювань, він узаємодіє з аміногрупами білкових молекул і спричиняє денатурацію білка, що призводить до загибелі мікроорганізмів. Проте йод реагує не тільки з білками мікроорганізмів, але й людини, утворюючи характерний бар'єр, який гальмує подальше проникнення його в більш глибокі шари тканин. Для компенсації цього явища в медичну практику був упроваджений йоддицирин, що містить у своєму складі диметилсульфоксид, який значно поліпшує проникність йоду у тканини.

Про важливу роль забезпечення організму людини йодом відомо давно. Оскільки він є незамінним мікроелементом, який входить до складу тиреоїдних гормонів, його дефіцит супроводжується зниженням їх секреції. А це призводить до порушень розвитку та функціонування практично всіх систем організму людини. Враховуючи негативний вплив йодного дефіциту на фізичне здоров'я та інтелектуальний потенціал нації, у більшості країн світу на законодавчому рівні впроваджені національні програми його профілактики. ВОЗ рекомендує як глобальну стратегію в боротьбі проти дефіциту йоду використовувати, окрім йодованої солі, й інші

продукти та препарати (йодомарин, йодобаланс, йодід-фармак та ін.). Ще одна характерна риса йоду - це те, що цілий ряд його органічних сполук (фармацевтичні препарати: тріомбраст, білігност, омніпак, білімін та ін.) є рентгеноконтрастними засобами, які широко використовуються в медичній практиці для дослідження судин і міокарда, нирок і сечовивідних шляхів.

І це тільки незначна можливість даного біоеlementу, відкриття нових, дивовижних властивостей йодовмісних сполук, безперечно, ще попереду [2-4].

Вплив гідроксильних груп.

Уведення гідроксильних груп у молекули аліфатичних сполук зазвичай призводить до послаблення біологічної активності, і, до речі, ступінь послаблення пропорційний числу введених груп. Це можна продемонструвати, наприклад, порівнюючи алкани (пропан, гексан) і відповідні спирти (пропанол, гексанол), які мають певні наркотичні й токсичні властивості, з практично інертними гліцерином і манітом. Так само, альдоли менш активні, ніж відповідні альдегіди, а такі багатоатомні спирти, як альдози (наприклад, глюкоза), повністю неактивні.

Подібна картина спостерігається в більшості інших сполук: кофеїн утрачає свої біологічні властивості при переході в гідроксикофеїн.

З цього ряду випадає етиленгліколь, який більш токсичний, ніж етиловий спирт, але це пов'язано з його метаболізмом в організмі людини у щавлеву кислоту.

Уведення гідроксильної групи в ароматичні сполуки зазвичай призводить до підвищення фізіологічної активності і токсичності. Так, при введенні гідроксильної групи в молекулу бензену зростає його токсичність і з'являються відомі для фенолу антисептичні властивості. Уведення гідроксильної групи у структуру бензенової кислоти також супроводжується підвищенням її біологічної активності: саліцилова кислота, особливо її похідні (саліцилат натрію, ацетилсаліцилова кислота) – ефективні протиревматичні, протизапальні та знеболювальні засоби. До речі, саліцилова кислота отримала свою назву від латинського *Salix* – верба, в якій вона міститься [3].

Вплив кислотних груп

Уведення в молекулу кислотних груп викликає значне послаблення або повну

втрату біологічної активності. Якщо фенол – отрута, то фенілсульфатна кислота $C_6H_5OSO_2OH$ майже нетоксична. Це стосується і морфінсульфатної кислоти, яка майже втратила активність морфіну. Анілін, який більш токсичний за бензен, стає практично безпечним при приєднанні до нього карбоксильної групи, *n*-амінобензенова кислота добре переноситься організмом людини.

Вплив нітро-, нітросо- й аміногруп

Уведення в молекулу нітро- (NO_2 -) або нітросогруп (NO -) призводить у більшості випадків до підвищення токсичності незалежно від того, заміщають вони атом гідрогену при карбоні, чи оксигену.

Аліфатичні нітроти викликають розширення судин, і тому вони використовуються для зниження артеріального тиску. Цей ефект послаблюється пропорційно зменшенню довжини вуглецевого ланцюга від аміннітриду до метилнітриду. Властивості всіх нітритів подібні, але вторинні і третинні активніші, ніж первинні. Це пов'язано, мабуть, з тим, наскільки легко вони гідролізуються до спирту і нітратної кислоти.

Аналогічні властивості, але більш виражені, притаманні естерам нітратної кислоти – нітрогліцерину (гліцерин-тринітрату), ізо-сорбід динітрату, ізо-сорбід мононітрату. Цікаво, що в антиангінальному ефекті даних нітратів основну роль відіграє оксид нітрогену. Групі американських учених “за відкриття ролі оксиду нітрогену, як сигнальної молекули в серцево-судинній системі” в 1998 р. присуджена Нобелівська премія.

Уведення нітрогрупи в ароматичні сполуки, як правило, підвищує їх токсичність: наприклад, нітробензен, нітронафтен або нітротіофен більш токсичні, ніж вихідні сполуки, з яких вони отримані.

Деякі нітросполуки знайшли застосування як снодійні засоби (нітразепам, флунітразепам) і як протизапальні препарати (німесулід).

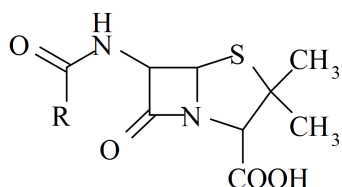
Велику увагу дослідників викликає вивчення впливу аміногрупи, особливо в бензеновому кільці, оскільки більшість таких сполук послужили фундаментом для створення значної кількості жарознижуючих і анальгетичних засобів (похідні *n*-амінофенолу: парацетамол, фенацетин, пропацетамол). Приєднання другої аміногрупи до бензенового кільця призводить до посилення токсичності препарату.

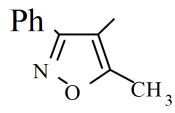
Сполуки, які у своїй структурі містять третинний атом нітрогену, як правило, менш токсичні або зовсім нетоксичні. У багатьох випадках перетворення третинного атома нітрогену у вторинний супроводжується посиленням біологічної активності сполуки (фізостігмін більш активний інгібітор холінергези, ніж галантамін), а перетворення його в четвертинні амонійні основи супроводжується появою курареподібних властивостей.

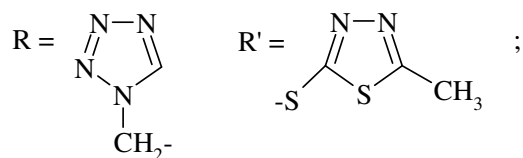
Приклади лікарських засобів з третинним атомом нітрогену: блокатори дофамінових рецепторів (протиблювальні засоби) – метоклопрамід, бромопріл, диметпрамід та інгібітори холінергези – прозерін.

Четвертинні амонійні солі, як правило, засоби, що діють на периферійні холінергічні процеси, це в першу чергу ацетилхолін і його похідні.

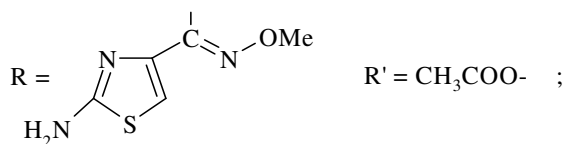
Для створення нових лікарських засобів важливе значення має хімічна модифікація вже відомих синтетичних і природних лікарських засобів. Цей принцип переважно інтуїтивний, виходячи з аналогії двох структур, біоактивність сполуки переноситься на нову речовину. Очікується, що при цьому біологічна активність останньої буде більшою. Типовим прикладом може служити модифікація структури пеніциліну і цефалоспоринів за вказаними радикалами, що дозволило отримати ряд нових лікарських препаратів з поліпшеними антибіотичними властивостями [1].



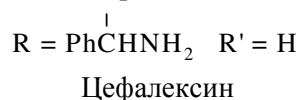
- R = H Пеніцилін;
 Ph-CH(NH₂)- Ампіцилін;
 Оксацилін;
 Ph-CH₂- Бензилпеніцилін.



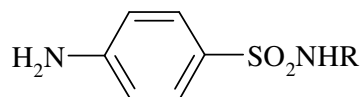
Цефазолін



Цефатоксим

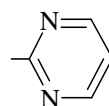


Іншим яскравим прикладом є хімічна модифікація сульфаніламідних препаратів, які, окрім основної антибактеріальної дії, проявляють ще й сечогінний ефект. Це стало основою для створення нового класу сульфаніламідних діуретиків.

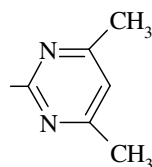


Сульфоніламід

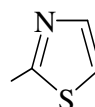
R= H Стрептоцид;



Сульфазін;



Сульфадимезин;

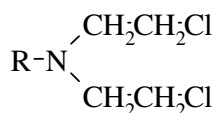


Норсульфазол.

Дані принципи і сьогодні широко з успіхом використовуються в синтезі похідних практично всіх класів лікарських засобів [1,5].

Уведення фармакофорної групи

В основу даного принципу закладено введення фармакофорної групи в молекулу нової структури. Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність. Так, на основі азотистого іприту отримано цілий ряд протиракових препаратів.

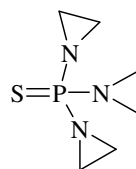


R = -CH₃ (ембіхін),
 -CH₂CH(Cl)CH₃ (новембіхін),
 -C₆H₄CH(NH₂)COOH (сарколізін)

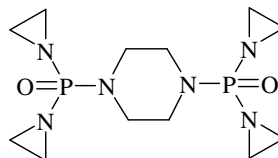
Зазначимо, що ще в 1919 р. стало відомо, що азотистий іприт має специфічний цитотоксичний вплив на лімфоїдні тканини і володіє протипухлинною активністю. У 40-і роки ХХ століття під час другої світової війни, коли детально вивчався вплив отруйних сполук (іприту, азотистого іприту) на організм людини, були отримані перші позитивні дані в галузі хімії онкологічних препаратів. У 1942 р. почалися клінічні дослідження азотистого іприту, що послужило початком сучасної хіміотерапії пухлин. За механізмом дії препарати цієї групи виступають як алкілюючі реагенти, і їх цитостатична активність визначається в першу чергу алкілюванням структурних елементів ДНК (пуринів, піримідинів). Наведені вище цитостатики як фармакофорну групу містять 2,2'-дихлородіетиламіний фрагмент, який зв'язаний з аліфатичною, ароматичною або гетероциклическою основою.

Після того, як було встановлено, що дихлородіетиламінна група в азотистих і гірчичних іпритах у водних розчинах перетворюється в азиридиновий або етиленімонієвий іон, була створена нова група алкілюючих протипухлинних лікарських препаратів – група азиридину та етиленіміну. Дані препарати також мають цитостатичну дію, гальмують ріст ракових клітин, алкілюючи ДНК в основному по гуанідину, що призводить до його відщеплення і зшивки молекул нуклеїнових кислот.

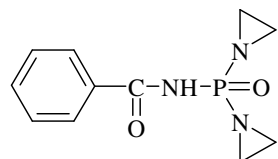
На основі азиридину і похідних фосфорної кислоти отримано ряд амідів, які знайшли застосування в медицині для лікування різних форм раку. Так, тіофосфамід використовують при лікуванні раку яєчника, щитоподібної та молочної залози, діпін – при лімфолейкозах і раку гортані, бензотеф і фторбензотеф – при раку яєчника, нирок і лімфовузлів. Відомі й інші препарати цього ряду (імофос, гексафосфамід, фотрін та ін.) [1].



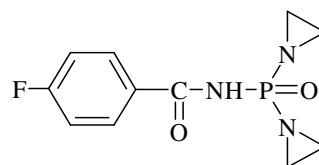
Тіофосфамід;



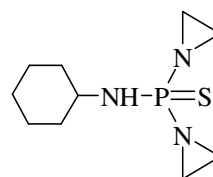
Діпін;



Бензотеф;



Фторбензотеф;



Гексафосфамід.

Уведення фуранового циклу

До цієї групи входять вітамін С, ряд антибактеріальних препаратів та ін. В 1928 р. американський біохімік А.Сент-Дьорді виділив із лимонів, капусти і кори надниркових залоз сполуку з брутто-формулою C₆H₈O₆ і назвав її аскорбіною кислотою. У 1933 р. будову вітаміну С запропонував П.Каррер, що було підтверджено в цьому ж році синтезами Т.Рейхштейна і Е.Херста та У.Хеурса. Аскорбінова кислота спочатку стала відомою як протицинговий засіб, а вже потім - як препарат, який підвищує стійкість організму людини до простуд і інфекцій. Вітамін С збільшує еластичність стінок судин, знімає з них зайвий холестерин і гальмує в такий спосіб розвиток атеросклерозу, діє як антиоксидант, бере участь у багатьох біохімічних процесах транспорту елементів, у метаболічному розщепленні тирозину, лізину, в процесах гідроксилювання, які необхідні для побудови фібріального колагену.

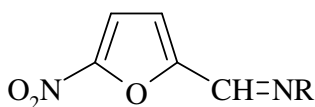
Головним постачальником вітаміну С в організм людини є свіжі овочі та фрукти,

особливо такі, як перець, плоди цитрусових – лимон, апельсин, грейпфрут, капуста і полуниця. У промисловості його синтезують з D-глюкози. Додаткова потреба людини становить 25-75 мг аскорбінової кислоти [6].

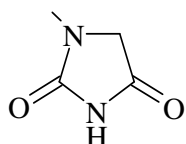


Протимікробні нітрофурани

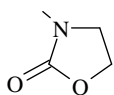
5-Нітро-2-азометинові похідні фурану є фармакофорним блоком цілого ряду протимікробних засобів (для лікування таких хвороб, як дизентерія, черевний тиф та ін.) [1].



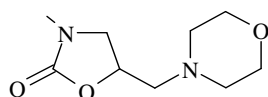
R = -NHCONH₂ Фурацилін;
-NHCOC₆H₄OH Ніфураксатид;



Фурадопін;



Фуразолідон;

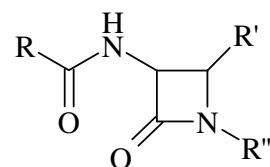
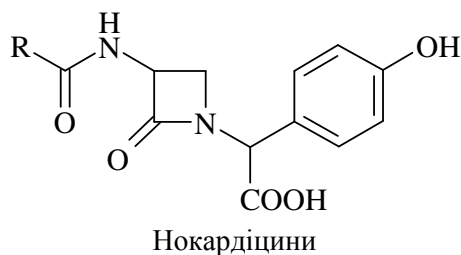


Фуразолін.

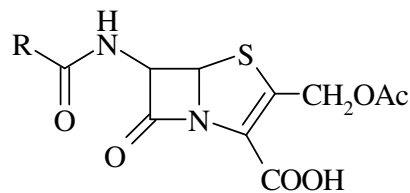
Уведення β-лактамного фрагменту

β-Лактамний цикл містить у великій групі лікарських речовин, що отримали назву "антибіотики". Антибіотики – це велика група природних і синтетичних сполук, що мають здатність перешкоджати росту і вбивати мікроби, тобто проявляють бактерицидну або бактериостатичну дію. На сьогодні відомо більше 10 тисяч антибіотиків, серед яких більше ста застосовується в медичній практиці для боротьби з інфекційними хворобами.

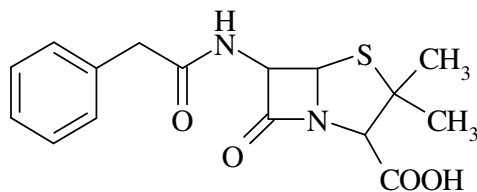
Для багатьох дослідників було дивовижним, що антибіотики у своїй структурі мають чотиричленне β-лактамне кільце, яке вважалося нестійким. Але було встановлено, що насправді цей гетероцикл стабільний і фармакофорний та відповідає за протимікробну активність не тільки пеніциліну, але ще багатьох природних і напівсинтетичних антибіотиків. До цієї групи належать пеніциліни, монобактами, карбапенемами, цефалоспорином, цефаміцином та ін.



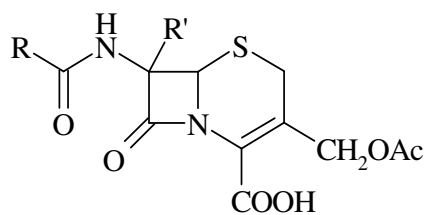
Монобактами (лактамний моноцикл)



Пенеми



Бензилпеніцилін

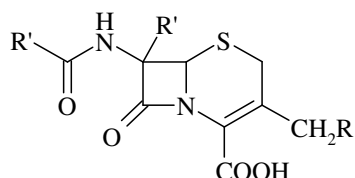


R' = Н (цефалоспорином);
ОСН₃ (цефаміном);
СНО (хітиноворини)

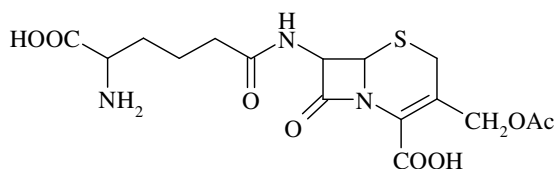
На сьогодні найбільш перспективними вважаються цефалоспоринони. Цікава історія їх відкриття. Ще 1948 р. було помічено, що стічні води біля берегів Сардинії проявляють протимікробну дію завдяки субстанції, яку синтезували грибки *Cephalosporinum acremonium*. І тільки в 1960 р. цефалоспоринони знайшли застосування в медицині, і в даний час досить велика кількість природних і напівсинтетичних продуктів використовується як лікарські засоби.

Механізм їх дії такий же, як і у пеніцилінів, пов'язаний з інгібіцією транспептидази, яка бере участь у синтезі білкової оболонки патогенних бактерій. Хоча структура цефалоспоринонів подібна до пеніцилінів, але їх β -лактамне кільце сконденсоване з шестичленним тіазиновим циклом.

Якщо цефалоспоринони першого покоління (цефатриазин, цефалозин, цефалотин та ін.) ефективні проти грампозитивних бактерій, то представники другого покоління (цефалоклор, цефуоксим) знищують деякі грамвід'ємні бактерії (кишкову паличку та ін.). Цефалоспоринони третього та четвертого поколінь (цефотаксим, цефтриаксон, цефеперазон, цефодизим, цефтазидим, цефпиром, цифепим) мають широкий спектр дії як проти грампозитивних, так і грамвід'ємних бактерій, а також стійкі до дії β -лактамаз.



Цікаво, що антибіотики цефалоспоринової групи синтезуються на основі цефалоспоринону А, який отримують ферментативним методом з подальшим модифікуванням за допомогою гідролізу, ацилювання та ін [1,7].



Цефалоспорин А

Інші підходи до синтезу лікарських засобів (комбінаторна хімія, комп'ютерний скринінг та ін.) уже були предметом детального обговорення [8].

Висновки

1. Розглянено сучасні методи пошуку біологічно активних речовин, які при подальших дослідженнях можуть стати лікарськими засобами.
2. Незважаючи на значний арсенал тестування хімічних сполук, найбільш достовірні експериментальні дослідження на наявність певного виду активності.

Список літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Изд. 15-е. / М.Д.Машковский. – М.: Новая волна, 2005. – 1200 с.
2. Бальон Я.Г. Синтез тиреоїдних гормонів / Я.Г.Бальон, О.В.Сімуров //Журнал орг. та фарм. хімії. – 2004. – Т.2, вип.2(4). – С. 44-51.
3. Чокман І.С. Історія лікознавства / І.С.Чокман. – К.: Здоров'я, 2014. – 253 с.
4. Бережной В.В. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизмы негативного влияния и пути профилактики / В.В.Бережной, М.Е.Маменко //Міжнарод. ендокринолог. журн. – 2014. - №6 (62). – С. 41-45.
5. Бальон Я.Г. Хімія на службі здоров'я людини. Короткий нарис розвитку хімії лікарських речовин / Я.Г.Бальон, О.Д.Ісак, О.В.Сімуров //Наук. вісник Чернівецького ун-ту. –2013. – Вип. 640. – С. 7-12.
6. Ісак О.Д. Хімія природних сполук / О.Д.Ісак, Я.Г.Бальон, В.О.Ісак. – Луганськ: Нодлідж, 2012. – 756 с.
7. Швайка О.П. Основи синтезу лікарських речовин і їх напівпродуктів / О.П.Швайка. – Донецьк: Норд комп'ютер, 2004. – 524 с.
8. Бальон Я.Г. Ендокринологія: минуле і сьогодення пошуку нових лікарських засобів / Я.Г.Бальон, О.Д.Ісак, О.В.Сімуров //Міжнарод. ендокринолог. журн. – 2013. - №7 (55). – С. 109-117.

Summary

Balyon Ya.G., Simurov O.V., Samson O.Ya., Isak O.V.

GENERAL PRINCIPLES OF CREATION OF MEDICINAL PREPARATIONS. INFLUENCE OF SOME ELEMENTS AND BASIC FUNCTIONAL GROUPS ON BIOLOGICAL ACTIVITY OF COMPOUNDS

In this paper we offer some generalizations regarding the impact of various elements of functional groups on the biological activity of chemical compounds. These generalizations are focusing, ie indicate what can be expected from the introduction of a molecule specific element or radical functional group. Of course, the criterion of truth may be only an experiment.

Keywords: medicinal preparations, synthesis, pharmacophore groups, structural elements, antibiotics