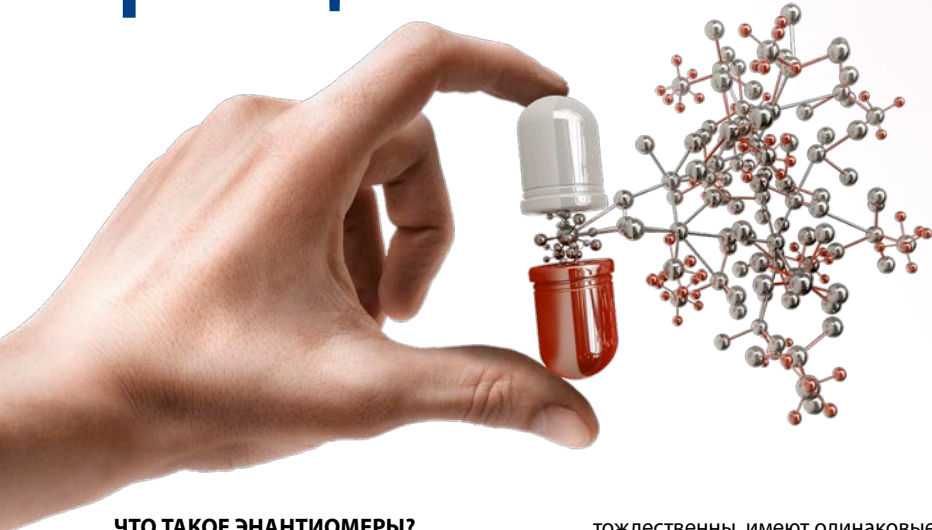


Как решить проблему рацематов



Изменение пространственного расположения одних и тех же групп атомов в молекуле биологически активного вещества может иметь столь же значительные последствия, как и изменение химической природы этих групп. Изучение взаимосвязи таких стерических изменений с физиологической активностью молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и (или) наименьшей токсичностью

ЧТО ТАКОЕ ЭНАНТИОМЕРЫ?

Наличие оптической активности в органических соединениях открыл в 1815 г. французский врач Жан-Батист Био, установив, что некоторые из них способны вращать плоскость поляризации света. Если вещество отклоняет плоскость поляризации вправо (при наблюдении навстречу лучу), его называют правовращающим (+), если влево — левовращающим (-). Распространенная среди органических соединений оптическая активность обусловлена их строением. Одной из причин ее возникновения является наличие в структуре органических молекул sp^3 -гибридизованного атома углерода, связанного с четырьмя различными группами. Такой атом называется хиральным, или асимметричным (хиральный центр). Термин «хиральность» образован от англ. *chirality* (с греч. *ceir* — рука), предложенного Кельвином в конце XIX в.

Асимметричными могут быть и другие атомы, например, азота, серы, фосфора. Соединения с одним асимметричным атомом углерода существуют в виде двух изомеров, соотносящихся, как предмет к своему зеркальному отражению: правовращающих D (от лат. *dextro* — правый) и левовращающих L (от лат. *laevo* — левый) изомерами. Такие изомеры называют энантиомерами. Они похожи между собой, но не

тождественны, имеют одинаковый состав и последовательность соединения атомов в молекуле, однако отличаются друг от друга относительным расположением атомов в пространстве, то есть конфигурацией. В настоящее время существует и другая, так называемая R,S-номенклатура оптических изомеров (от *rectus* — правый и *sinister* — левый), позволяющая наиболее точно описать конфигурацию вещества.

Энантиомеры имеют одинаковые физические и химические свойства, вращают плоскость поляризации света на один и тот же по величине угол, но противоположный по направлению, с разной скоростью реагируют с другими хиральными соединениями и отличаются физиологическим действием. Смесь эквимолекулярного количества энантиомеров называют рацемической (рацематом). Рацематы отличаются от индивидуальных энантиомеров физическими свойствами [5].

ОСТОРОЖНО, РАЦЕМАТЫ!

Впервые существование стереоизомеров продемонстрировал Луи Пастер в середине

XIX в. Ему удалось разделить D- и L-изомеры винной кислоты. В 1874 г. голландский ученый и первый лауреат Нобелевской премии по химии Я.Х. Вант-Гофф и его французский коллега Ж.А. Ле Бель предложили модель оптической изомерии, в соответствии с которой пространственная структура молекулы органического вещества формируется вокруг асимметричного центра. Эта модель до сих пор остается основой стереохимии.

Химики часто рассматривают энантиомеры как одно соеди-

Термин «хиральность» образован от английского *chirality* (с греч. *ceir* — рука)

нение, поскольку их химические свойства идентичны. Однако их биологическая активность может быть различной. Это стало очевидным после трагической истории с талидомидом — лекарственным средством (ЛС), которое в 60-е гг. прошлого



века врачи во многих странах прописывали беременным как эффективное снотворное и успокаивающее. Только со временем обнаружилось его ужасное побочное действие: препарат оказался тератогенным, и на свет появилось множество младенцев с врожденными уродствами. Лишь в конце 80-х гг. выяснилось, что причиной несчастий была только правовращающая форма энантиомера в талидомиде, являющемся рацемической смесью обоих антиподов.

Если ЛС — рацемат, то один из энантиомеров может в лучшем случае оказаться индифферентным, в худшем — вызвать совершенно нежелательный эффект. Так, например, антиаритмическое средство S(-)-анаприлин действует в 100 раз (!) сильнее, чем R(+)-форма. В случае верапамила оба энантиомера обладают подобным действием, однако его R(+)-форма имеет значительно менее сильный побочный кардиодепрессивный эффект. Применяющийся для наркоза кетамин может у 50% пациентов вызвать побочные эффекты в виде возбуждения, бреда и пр., причем это присуще, в основном, только R(-)-изомеру, а также рацемату [1]. И это далеко не полный перечень подобных примеров.

НОВОЕ РЕШЕНИЕ: ПРЯМОЙ СИНТЕЗ

До недавнего времени на фармацевтическом рынке наблюдалось преобладание рацемических смесей, поскольку большинство хирально чистых ЛС производились из натуральных источников (морфин, адреналин). Новый толчок развитию «хирального направления» в клинической медицине дала прогрессивная технология разделения оптических стереоизомеров, которую разработали У. Нойлес, Р. Нойори и Б. Шарплесс, лауреаты Нобелевской премии по химии в 2001 г. Это открытие имеет важнейшее значение для медицины, поскольку позволяет получить хирально чистые лекарственные препараты, эффективные при применении в более низких дозах и с меньшим риском побочных реакций [3, 4].

В настоящее время чистые энантиомеры получают тремя методами: разделением рацемических смесей, модификацией природных оптически активных соединений (к ним относятся углеводы, аминокислоты, терпены, молочная и винная кислоты и пр.) и прямым синтезом. Например, известная химическая фирма Merck разработала способ производства гипотензивного препарата метилдофа, включающий самопроизвольную кристаллизацию только нужного энантиомера путем введения в раствор небольшой затравки этого изомера. Прямой синтез также требует хиральных источников, поскольку любые другие тра-

диционные методы дают оба энантиомера в равных пропорциях, то есть рацемат. Это, кстати, одна из причин высокой стоимости некоторых лекарств, поскольку направленный синтез только одного из них — очень сложная задача.

Сегодня лишь около 15% синтетических препаратов, имеющих на европейских рынках, производятся в виде отдельных стереоизомеров, остальные 85% представляют собой смеси изомеров [3].

ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫЕ СОЕДИНЕНИЯ — БУДУЩЕЕ ФАРМАКОЛОГИИ

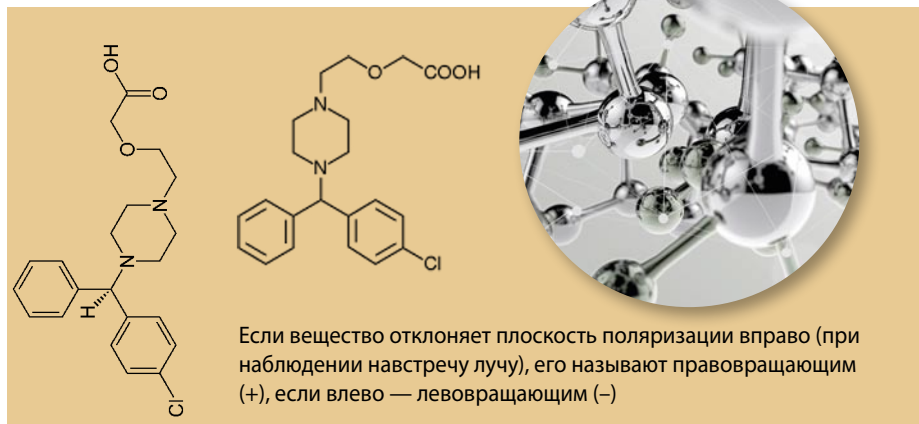
В фармацевтической индустрии наблюдается явная тенденция к развитию хиральных ЛС либо *de novo*, либо из рацематов, уже существующих на рынке. Появился даже термин *chiral switch*, что означает «переключение на хиральные молекулы» [7, 9].

Выявление фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает перспективные направления совершенствования уже известных ЛС, поскольку одна из причин различной физиологической активности стереоизомеров связана с отличиями в их проникновении в организм. Это объясняется как особенностями строения и свойства-

кислотной природе (препарат является производным фенилаланина) L-сарколизин проникает через мембраны с помощью систем активного транспорта L-аминокислот, в отличие от D-сарколизина [1].

Ярким примером нового подхода может служить и антагонист кальция амлодипин, который до последнего времени использовали в виде рацемической смеси право- и левовращающих изомеров. Вместе с тем установлено, что способность блокировать кальциевые каналы L-типа присуща преимущественно левовращающему S-энантиомеру [4]. Изучение амлодипина показало, что присоединение к дигидропиридиновым рецепторам является стереоселективным, и связь с S(-)-изомером была в 1000 раз сильнее, чем с R(+), [2, 10]. Стереоселективность рецепторов к S(-)- и R(+)-изомерам объясняет различия в клиренсе, биодоступности и клинической активности препарата. Применение чистого левовращающего фармакологически активного S(-)-изомера амлодипина вместо рацемической смеси имеет важные преимущества, ведь необходимая доза и системная токсичность могут быть снижены [2].

Подобных примеров можно привести множество, и все они свидетельствуют о



ми биологических мембран, которые сами построены из оптически активного, асимметрического материала, так и наличием в них специальных систем, осуществляющих перенос метаболитов через мембраны. Известны стереоспецифические транспортные мембранные системы, при действии которых концентрация L-аминокислот внутри клеток повышается примерно в 500 раз по сравнению с окружающей средой. D-аминокислоты этими системами не транспортируются. Левовращающая форма сарколизина активна при лечении некоторых видов опухолей, правовращающая же неактивна, поскольку благодаря амина-

том, что оптически чистые соединения — ключ к будущему фармакологии и фармации. Добавочные изомеры в смеси теперь считаются «изомерическим балластом» [1, 6], а FDA в своем меморандуме акцентирует внимание на развитии хирально чистых ЛС, не поощряя коммерциализацию рацематов [8]. Рацемическое ЛС может быть одобрено FDA только в том случае, если описаны фармакокинетические и фармакодинамические свойства каждого из его компонентов [7, 9].

Список литературы находится в редакции.

Руслан Примак, канд. хим. наук