

# Курс

## Химические методы получения биологически активных соединений и промышленный синтез химико-фармацевтических препаратов



# Раздел 3.

## Основы стратегии синтеза новых БАС

**Тема 7. Связь структура – биологическая  
активность. Терапевтическая  
эффективность. Фармацевтические  
факторы.**

# План 7 лекции

- Введение
- 7.1 Связь структура – биологическая активность.
  - 7.1.1 Влияние алкильных групп
  - 7.1.2 Влияние гидроксильных групп
  - 7.1.3 Эффект галогенов в органических соединениях
  - 7.1.4 Влияние нитро- и нитрозогрупп
  - 7.1.5 Влияние основных азотсодержащих групп
  - 7.1.6 Действие кислотных группировок
  - 7.1.7 Влияние ненасыщенности
- 7.2 Терапевтическая эффективность.
- 7.3 Фармацевтические факторы.
- 7.4 Биодоступность.
- 7.5 Биоэквивалентность.

# Введение

- Как связаны химическая структура вещества с его биологическим действием?
- Какие группы приводят к усилению активности, а какие – к ее ослаблению?
- Что относится к фармацевтическим факторам?
- Как определяют биодоступность и биоэквивалентность?
- Каковы основные стадии механизма действия ЛВ в организме?

# 7.1 Связь структура – биологическая активность

- Зависимость биологического действия от некоторых физических и химических свойств лекарственных веществ
- Установление зависимости между **химическим строением** и **действием вещества** на организм имеет огромное значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять **целенаправленный синтез** ЛВ, обладающих заданным фармакологическим действием.
- Идея о наличии **связи** между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана еще в 1869 г.
- Однако, несмотря на более чем вековой труд ученых многих поколений, к настоящему времени удалось установить лишь некоторые **закономерности**.
- Химическое и пространственное строение вещества определяет наличие у него **биоактивности**. При этом, эффективность действия вещества может в значительной степени зависеть о разнообразных факторов.

- Большинство ЛВ должно обладать хорошей **водорастворимостью**, т.к. они переносятся в организме главным образом кровяным током, что благоприятствует созданию концентрации, достаточной для проявления фармакологического действия.
- Многие ЛВ должны иметь хорошую **липофильность** и обладать способностью проникать через клеточные полунепроницаемые мембраны, чтобы влиять на биохимические процессы метаболизма.
- Препараты, действующие на ЦНС, должны свободно переходить из крови в спинно-мозговую жидкость и мозг, т.е. преодолевать **гематоэнцефалический барьер**, который защищает мозг от проникновения в него чужеродных веществ, растворенных в крови.
- Другим барьером для проникновения ЛВ из крови к тканям органа-мишени являются **стенки капилляров**. Для большинства ЛВ не очень высокой м.м. этот барьер преодолим.
- Также существует еще один барьер – **плацентарный**, отделяющий организм матери от плода.
- В целом, молекула ЛВ кроме основной **фармакофорной** группировки (отвечающей за терапевтический эффект) должна содержать гидрофильные и/или липофильные фрагменты, чтобы осуществлялся ее нормальный **перенос** к соответствующей системе организма.

## 7.1.1 Влияние алкильных групп

- Очень токсичные соединения, в общем, несколько **утрачивают интенсивность** своего действия, если к ним присоединяют простые алкильные группы.
- Например, при **замещении алкильными радикалами** водорода в HCN получаются нитрилы RCN и изонитрилы RNC, которые становятся токсичными в организме только в результате отщепления HCN (Шмидеберг, 1886 год). Вызывает сомнение справедливость этого заключения Шмидеберга, по существу исключаящего какое-либо своеобразие фармакологического действия нитрилов.
- Точно также **окись какодила** (Шмидеберг ее рассматривает как  $As_2O_3$ , где два атома кислорода замещены на четыре метильные группы)  $(CH_3)_2As-O-As(CH_3)_2$  не обнаруживает действия, характерного для  $As_2O_3$ , до тех пор, пока соединение не разрушится в организме.

- Существует, однако, много различных эффектов, заслуживающих специального внимания. Судорожные свойства **аммиака** ослабевают при введении метильных групп: триметиламин лишен судорожного действия.
- В случае **анилина** замещение атома водорода аминогруппы ведет, так же как и в аммиаке, к ослаблению судорожной деятельности; в то же время замещение водорода на метильную группу в кольце усиливает судорожную активность.
- Во многих случаях замещение водорода в гидроксильной группе **на метильную группу** снижает физиологическую активность. Например, **пирокатехин** активнее **гваякола**, а о-метоксибензойная и анисовая кислоты менее активны, чем салициловая кислота (метилирование в орто- и пара- положение).
- С другой стороны, в некоторых случаях при мета-метилировании гидроксильной группы токсичность соединений возрастает. Так, например, диметиловый эфир **резорцина** значительно токсичней, чем сам резорцин.

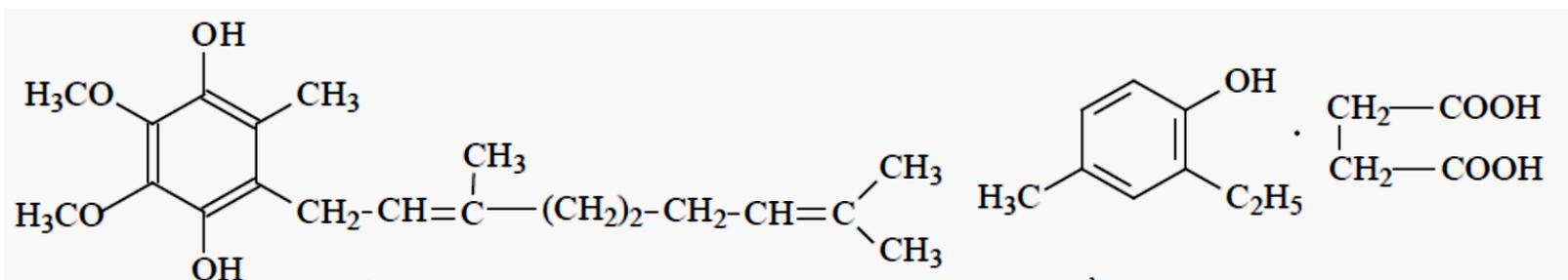
- Существует значительная **разница** между действием **этильной и метильной групп** на ЦНС, к которой этильные группы, по-видимому, имеют особое сродство. К этому же заключению приводит интересный экспериментальный факт, заключающийся в том, что определенные красители, содержащие диэтиламиногруппу -  **$N(C_2H_5)_2$** , способны прокрашивать нервные волокна, тогда как соответствующие красители, содержащие диметиламиногруппу -  **$N(CH_3)_2$** , этой способностью не обладают (Эрлих и Михаэлис).
- Другим примером различия между метильной и этильной группами являются свойства пара-этоксифенилмочевины  $C_2H_5OC_6H_4NHCONH_2$ . Это соединение в 200 раз **слаще сахара**, в то время как соответствующее метильное производное  $CH_3OC_6H_4NHCONH_2$ , **безвкусно**.
- Введение в соединения фенильной группы часто ведет к значительным изменениям их физиологической активности, однако этот эффект в различных случаях весьма **не одинаков** и не подчиняется каким-либо общим правилам.

## 7.1.2 Влияние гидроксильных групп

- Введение гидроксильных групп **в алифатические соединения** обычно приводит **к ослаблению биологической активности**, причем степень этого ослабления пропорциональна числу введенных групп. Так, например, из спиртов, обладающих наркотическими и токсическими свойствами, при этом получают неактивные соединения – глицерин, маннит и т.д.
- Из весьма активных альдегидов - менее активны **альдолы**, как например, соединение  $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CHO}$ , а при введении большего числа гидроксильных групп образуются полностью неактивные альдозы - в частности, **глюкоза**  $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{CHO}$ .
- Подобные эффекты наблюдаются во многих других соединениях: так, **кофеин** теряет свое биологическое действие при переходе в оксикофеин.
- Исключение составляет **этиленгликоль**, являясь более токсичным, чем алкоголь или глицерин, но это связано с его частичным превращением в организме в щавелевую кислоту.

- Введение OH-групп **в ароматические соединения** обычно ведет **к повышению физиологической активности** и токсичности. Так, при введении гидроксильной группы в молекулу бензола значительно возрастает его токсичность, и одновременно появляются хорошо известные для **фенола** сильные **антисептические** свойства.
- Введение OH-группы в структуру более инертного ароматического вещества – бензойной кислоты – также сопровождается **повышением** ее биологической активности: *o*-оксибензойная (салициловая) кислота обладает выраженными лечебными свойствами, например, при ревматизме.
- В последние годы большой интерес вызвали различные **стерически загруженные фенолы**, пиридоны и другие подобные им ароматические спирты используемые в медицинской практике в качестве антиоксидантов:

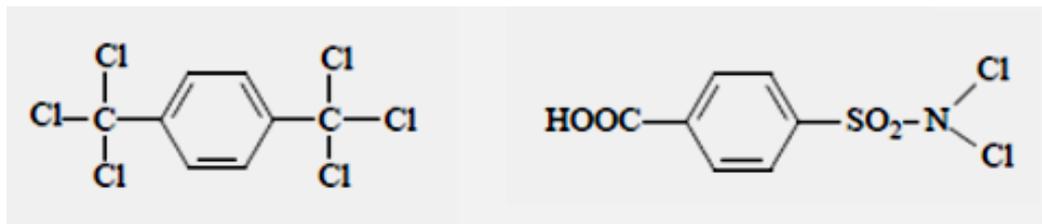
- **Убинон** (убихинон, кофермент Q10) - группа жирорастворимых коферментов — бензохинонов, содержащих хиноидную группу (отсюда обозначение Q) и содержащих несколько изопрениловых групп (например, 10 в случае кофермента Q10).
- Убихинон является компонентом цепи **переноса электронов** и принимает участие в окислительном фосфорилировании.



## 7.1.3 Эффект галогенов в органических соединениях

- Наиболее важный эффект **введения хлора** в молекулу алифатических соединений заключается в **усилении их наркотического действия**, угнетающего действия на сердце и кровеносные сосуды. Наркотическое действие и понижение кровяного давления – это главные эффекты хлорсодержащих соединений.
- Иллюстрацией зависимости наркотических свойств и токсичности хлорсодержащих соединений от числа атомов хлора в молекуле могут служить хлорпроизводные **глицерина**.
- Сам глицерин инертен, но его **хлоргидрины** обладают наркотическим и сосудорасширяющим действием. Эти эффекты наиболее сильно выражены у 1,2,3-трихлорпропана  $\text{CICH}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{Cl}$  и слабее всего проявляются у монохлоргидрина  $\text{CICH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ .

- Этот же факт наблюдается в ряду хлорзамещенных **метана** (хлорметан  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , дихлорметан  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , хлороформ  $\text{CHCl}_3$  и четыреххлористый углерод  $\text{CCl}_4$ ), в которых вместе с увеличением числа атомов хлора в соединении **возрастают их наркотическая активность и токсичность**. Тетрахлорэтан и многие более высокохлорированные производные пропана и бутана сильно токсичны и вызывают поражение печени.
- Введение хлора в органическую молекулу резко повышает ее **антисептические свойства**, за счет выделения активного хлора. На этом основано и **антипаразитарное и антигельминтное** действие препаратов:



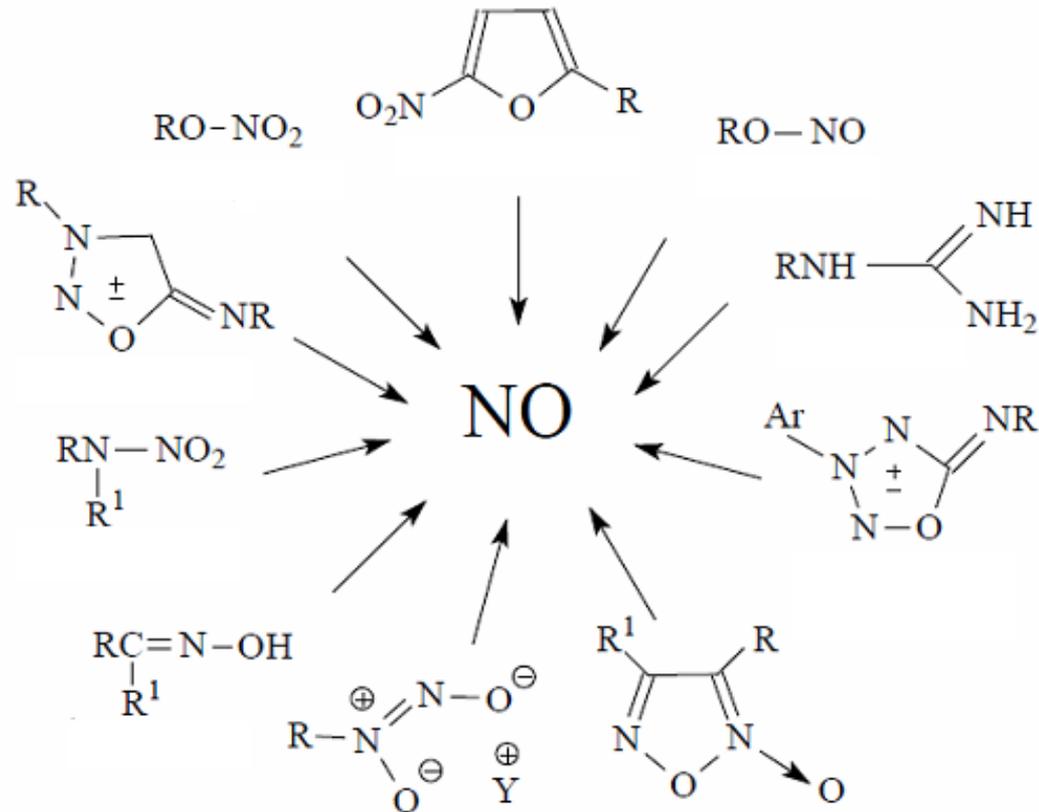
- Введение **галогена в бензольное кольцо** приводит к повышению общей токсичности соединения. Между бром- и хлор-производными как алифатического, так и ароматического рядов имеется большое сходство. Органические **йодсодержащие** соединения отличаются от соединений, содержащих в своей молекуле другие галогены, более высокой антисептической активностью и менее выраженными наркотическими свойствами (хлороформ, бромформ и йодоформ).

## 7.1.4 Влияние нитро- и нитрозогрупп

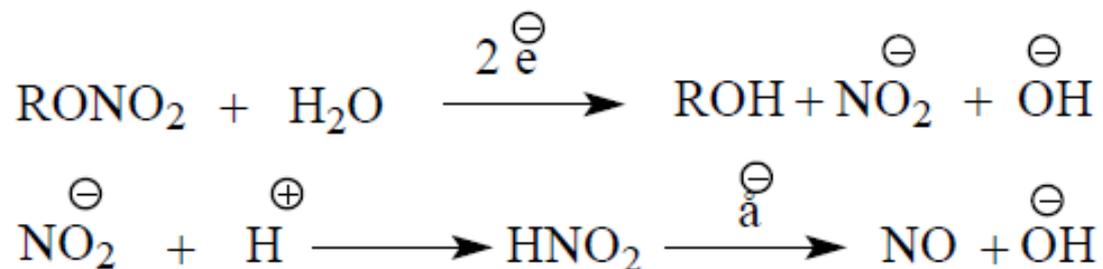
- Введение в молекулу **нитро- ( $\text{NO}_2$ )** или **нитрозогрупп ( $\text{NO}$ )** ведет, в общем, к **заметному повышению токсичности** независимо от того, замещают ли эти группировки атом водорода, присоединенный к углероду или к кислороду.
- За последние 20 лет в биохимии произошли события, повлекшие за собой фундаментальные изменения наших представлений о функционировании самых различных биологических систем. Было обнаружено, что такое низкомолекулярное соединение, как оксид азота – **NO** является одним из универсальных и необходимых регуляторов функций метаболизма, а также **уникальной сигнальной молекулой**, посредством которой клетки могут обмениваться информацией. Оксид азота участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов, функционирует в центральной и вегетативной нервной системе, регулируя деятельность органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы.

- Широта биологической активности NO весьма велика. Поэтому в 1992 году в журнале «*Science*» **NO была названа молекулой года**, а в 1998 году трое американских фармакологов *F. Murad, L.J. Ignarro* и *R. Furchgott* были удостоены Нобелевской премии в области медицины за выяснение роли NO в функционировании кровеносной системы. Количество обзорных и оригинальных публикаций, посвященных проблеме NO, ежегодно возрастает лавинообразно.

- На сегодняшний день в медицине используется целый ряд лекарственных средств, активность которых обоснованно связывают с их **способностью высвобождать оксид азота**:

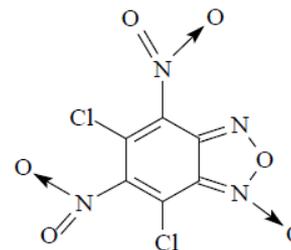


- Важно отметить, что **трансформация нитратов в NO** требует процесса восстановления, которое вероятно, и *in vivo* и *in vitro* протекает по следующей схеме **с переносом электронов**:



- Алифатические нитриты** вызывают расширение сосудов, и поэтому они применяются для понижения кровяного давления. Этот эффект ослабляется вместе с уменьшением длины углеродной цепи от амилнитрита к метилнитриту. Все нитриты действуют одинаково; при этом вторичные и третичные нитриты действуют сильнее, чем первичные, вероятно, вследствие того, что они легче гидролизуются с образованием спирта и азотной кислоты. Аналогичное действие оказывают также **сложные эфиры азотной кислоты**: нитроглицерин, нитросорбит, эринит и эритриттетранитрат.

- Одним из новых и интереснейших классов гетероциклических соединений, являются **нитрозамещенные бензофуроксаны**, которые проявляют широкий спектр биологической активности, являясь **донорами NO**, и рассматриваются как **пролекарства**, реализующие свою биологическую активность через группу посредников внутри клетки - считается, что это связано с тиолсодержащими аминокислотами:

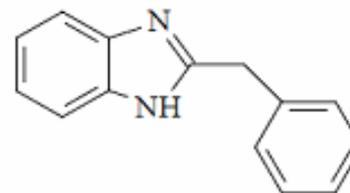
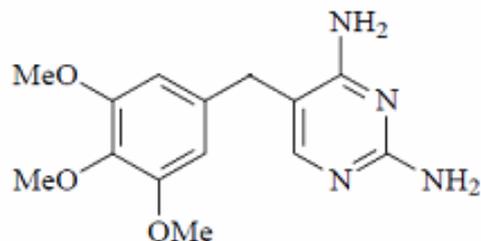
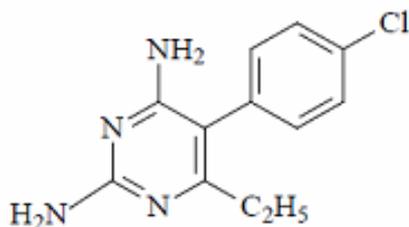
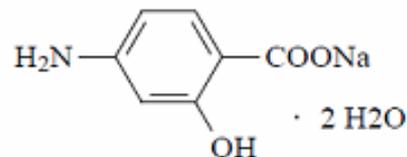
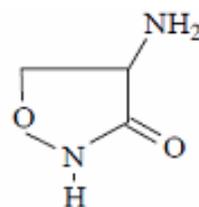
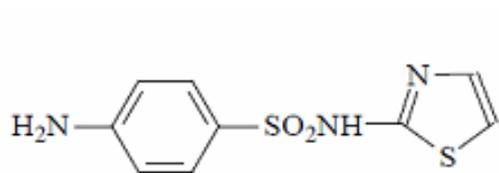


5,7-Дихлор-4,6-динитробензофуоксан

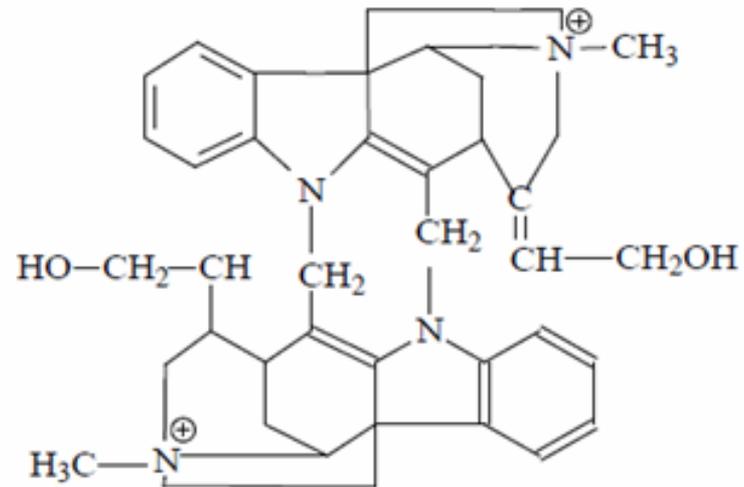
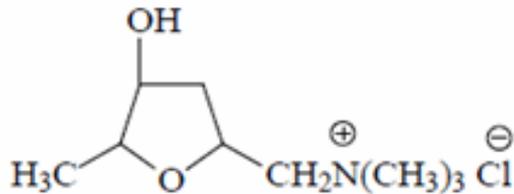
- Высвобождение оксида азота в этих соединениях может происходить как за счет скрытых нитрогрупп пятичленного фуоксанового кольца, так и благодаря нитрогруппам бензольного кольца. Таким образом, создание новых **генераторов оксида азота** является новым, перспективным и целесообразным направлением создания эффективных лекарственных средств.
- Введение нитрогруппы в ароматические соединения обычно **повышает их токсичность**: например, нитробензол, нитронафтол и нитротиофен токсичнее, чем исходные соединения, из которых они получены.

## 7.1.5 Влияние основных азотсодержащих групп

- Очень большой интерес привлекли эксперименты, в которых изучали влияние **введения аминогруппы в бензольное ядро**, так как получившиеся при этом соединения создали основу для синтеза большого числа **жаропонижающих, анальгезирующих и антибактериальных** средств:



- Присоединение второй аминогруппы к бензольному кольцу ведет к **возрастанию токсичности**. Вещества, содержащие в своей молекуле третичный атом азота, часто являются малотоксичными или лишенными какой-либо токсичности. Во многих случаях при превращении третичного азота во вторичный получаются высокоактивные соединения.
- При превращении соединений с третичным атомом азота в четвертичные аммониевые основания у них появляются **курареподобные свойства**:



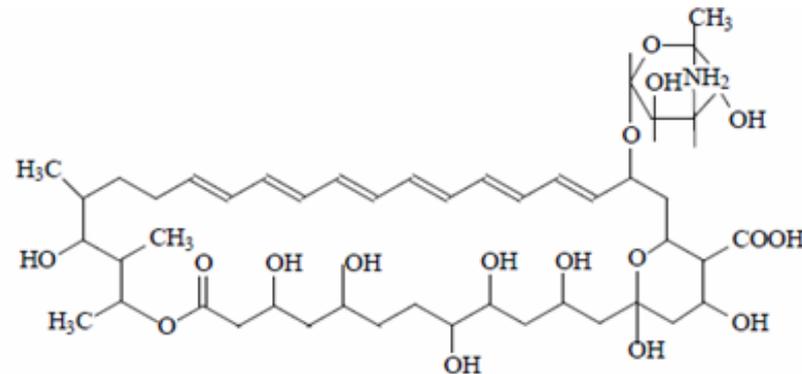
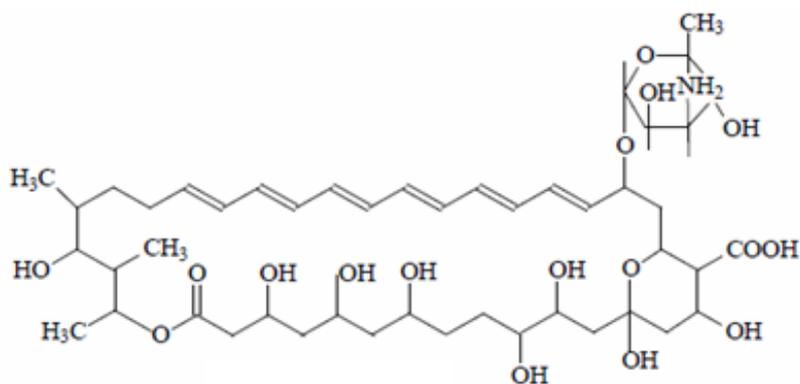
## 7.1.6 Действие кислотных группировок

- Введение в молекулу **кислотных группировок** вызывает значительное **ослабление** или полное исчезновение биологической активности.
- **Фенол**  $C_6H_5OH$  ядовит, но фенилсерная кислота  $C_6H_5OSO_2OH$  почти безвредна.
- **Морфин** обладает очень высокой биологической активностью, морфинсерная кислота совершенно лишена активности.
- **Анилин**, который токсичнее бензола, становится практически безвредным при присоединении к нему карбоксильной группы; *п*-аминобензойная кислота хорошо переносится организмом.
- Присутствие карбоксильной группы в молекуле бензола **снижает токсичность**. Препараты бензойной кислоты, в частности ее натриевую соль, применяют в качестве лекарственного средства.

## 7.1.7 Влияние ненасыщенности

- Ненасыщенные соединения обычно бывают **более токсичными**, чем их насыщенные аналоги, что находится в соответствии с их более высокой химической реакционной способностью.
- Например, пропиловый спирт  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  оказывает слабое **наркотическое действие** и вызывает отравления, но в умеренных дозах он не ядовит. В то же время аллиловый спирт  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OH}$  обладает **сильными токсическими свойствами**, не проявляя наркотического действия вообще.
- Необходимо отметить, что ненасыщенные спирты отличаются **высокой токсичностью**.

- Целесообразно указать на использования ненасыщенности **полиеновых систем** в **антимикотических препаратах**, которые способны разрушать цитоплазматические мембраны грибов:



- С одной стороны, нельзя отрицать существования многих исключений из приведенных зависимостей, связывающих биологическую активность с грубыми элементами химической структуры; с другой стороны, широкие обобщения оказались **полезными при синтезе многих лекарств**, и, несомненно, окажутся полезными в будущем для приближенного предсказания ожидаемого характера активности вновь синтезируемых соединений

## 7.2 Терапевтическая эффективность

- **Фармакологическая эффективность** — это сила эффекта, вызванного взаимодействием рецептора и агониста (внутренняя активность); это специальное фармакологическое понятие. Но клиницистов интересует только терапевтическая эффективность.
- **Терапевтическая эффективность** — это способность лекарственного вещества оказывать максимально возможное действие. Например, если препарат А может вызвать терапевтический эффект, который невозможно получить, назначая препарат Б даже в больших дозах, то препарат А обладает более выраженными терапевтическими свойствами.

- Биологическая активность лекарственных препаратов связана с **изменениями функций организма**, которые могут нарушаться или оставаться неизменными.
- При попадании в организм биологические системы (органы, ткани) **активно взаимодействуют** с лекарственными препаратами в процессе обмена веществ, претерпевая ряд превращений на пути его действия с образованием метаболитов.
- Взаимодействие может происходить в водной (биологические жидкости) или в липофильной (биологические мембраны) среде. В этом случае следует учитывать **фактор среды**.
- В ряде случаев **метаболиты** могут быть значительно активнее лекарственного препарата и способны привести к терригенным (воздействие на плод), мутагенным, канцерогенным изменениям в организме.
- Поэтому для использования лекарственных препаратов следует учитывать не только дозу, но и **фактор времени**.

- **Механизм действия** лекарственного препарата в живом организме складывается из **трех стадий**:
  - 1) **проникновение** в место расположения мишени;
  - 2) **распознавание мишени** и химическое взаимодействие с ней по принципу сродства (аффинности);
  - 3) **активизация мишени** в результате структурных изменений при взаимодействии с лекарственными препаратами.
- Под **мишенью** понимают акцепторы, рецепторы, ферменты, клеточные органеллы, клетки, ткани, органы, функциональные системы.
- Это обуславливает особые **требования к чистоте получаемых веществ**, к отсутствию в них токсичных примесей. Технология синтеза таких соединений имеет свои особенности.

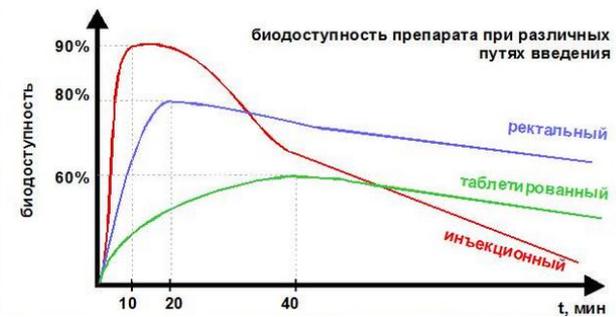
## 7.3 Фармацевтические факторы

- Особое **влияние на терапевтическую эффективность** лекарственных препаратов оказывают следующие факторы, которые названы **фармацевтическими**.

### **Группы факторов:**

- 1) **химическая модификация препарата** (соль, кислота, наличие эфирных связей, комплексные соединения);
- 2) **физико-химические**, состояние лекарственного вещества (форма кристалла, размеры частиц, наличие или отсутствие заряда на их поверхности и т.д.);
- 3) **вспомогательные вещества**, их природа, количество;
- 4) **вид лекарственной формы и пути введения;**
- 5) **фармацевтическая технология**

## 7.4 Биодоступность



- **Биодоступность** (обозначают буквой  $F$ ) в фармакокинетике и фармакологии — в широком смысле это количество лекарственного вещества, достигающее до места его действия в организме человека или животных (способность препарата усваиваться).
- Биодоступность — это главный показатель, характеризующий **количество потерь**, то есть чем выше биодоступность лекарственного вещества, тем меньше его потерь будет при усвоении и использовании организмом.
- Для изучения биодоступности лекарственных средств используют различные методы. Чаще всего проводят сравнительное изучение **изменений концентраций** лекарственного вещества в исследуемой и стандартной лекарственных формах в плазме крови и/или в моче.
- Разные **физиологические факторы уменьшают** биодоступность лекарств до их попадания в системный кровоток

## 7.5 Биоэквивалентность

- **Биоэквивалентность** (фармакокинетическая эквивалентность) — степень подобия фармацевтически эквивалентного лекарственного средства по отношению к референтному препарату (обычно — дженерика к оригинальному патентованному средству). Определяется экспериментально, *in vivo*. Основные критерии биоэквивалентности — **степень и скорость всасывания лекарства**, время достижения максимальной концентрации в крови и её значение, характер распределения препарата в тканях и жидкостях организма, тип и скорость выведения препарата.
- Выделяют также **фармацевтическую биоэквивалентность**, которая рассматривается, как полное воспроизведение препаратом-дженериком состава и лекарственной формы оригинального лекарственного препарата.
- Биоэквивалентность **устанавливается сертифицированными фармакологическими центрами** в исследованиях с участием здоровых добровольцев.