

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Национальный исследовательский
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Н.Б. Мельникова,
Д.С. Малыгина

**Современные подходы к синтезу новых
лекарственных веществ**

Учебное пособие

Рекомендовано методической комиссией химического факультета для
студентов ННГУ, обучающихся по направлению подготовки 04.04.01
«Химия»

Нижегород
2022

УДК 547+541.69

ББК 24.2

М48

М48 Мельникова Н.Б., Малыгина Д.С. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ:
Учебное пособие. – Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2022. – 131 с.

Рецензенты:

член-корреспондент РАН **В.К. Черкасов**,
профессор **А.В. Гуцин**

В предлагаемом пособии в краткой форме изложен материал, включающий основы хемоинформатики, правила для прогнозирования свойств лекарственных веществ (ЛВ), стратегии модификации структуры ЛВ, биомиметический подход к синтезу ЛВ, структурный мотив пиридинов, пиримидинов и пуринов в синтезе ЛВ на их основе. Учебное пособие содержит 7 разделов. Для более успешного освоения материала, пособие содержит вопросы и задания для самостоятельной работы.

Учебное пособие предназначено для студентов ННГУ, обучающихся по направлению подготовки 04.04.01 «Химия», и студентов, специализирующихся на кафедрах органической химии и аналитической и медицинской химии ННГУ, а также для углубления знаний в области фармацевтической химии.

Ответственный за выпуск:

председатель методической комиссии химического факультета ННГУ, д.х.н., профессор **О.В. Нипрук**

УДК 547+541.69

ББК 24.2

Н.Б. Мельникова

Д.С. Малыгина

© Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 2022

Оглавление

Список сокращений.....	5
1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ	6
1.1. Общие требования к созданию новых лекарственных препаратов	6
1.2. Биоизостеризм как подход при синтезе новых ЛВ	9
Источники литературы по разделу 1	18
2. ЭЛЕМЕНТЫ ХЕМОИНФОРМАТИКИ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛВ	20
2.1. Липофильность	21
2.2. pK_a , pK_b , ионизация кислот и оснований как дескрипторы при прогнозировании биологической активности	28
2.3. Растворимость	31
2.4. Проницаемость.....	33
2.5. Правила для прогнозирования выбора ЛВ.....	36
2.5.1. Правило Липински (Правило Пяти).....	36
2.5.2. Правила Вебера для повышения биодоступности.....	37
2.5.3. Другие правила	37
2.6. Примеры применения хемоинформатики	43
2.6.1. Chemicalize – теоретический расчет некоторых характеристик соединений, необходимых для прогнозирования биологической активности.....	43
2.6.2. Программа ChemSketch.....	48
Источники литературы по разделу 2	49
3. СТРАТЕГИИ МОДИФИКАЦИИ СТРУКТУРЫ ЛВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНОСТИ, РАСТВОРИМОСТИ, ПРОНИЦАЕМОСТИ, ИОНИЗАЦИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛВ	50
3.1. Высвобождение ЛВ путем гидролиза из пролекарства	50
3.2. NO-генерирующие пролекарства	52
3.3. Общие стратегии модификации структуры ЛВ для улучшения растворимости.....	57
Источники литературы по разделу 3	62
4. БИОМИМЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ЛВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ПРИМЕРЕ БИСФОСФОНАТОВ	63
Источники литературы по разделу 4	71
5. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ, ФОСФИНАТОВ И ФОСФОНАТОВ.....	72

5.1. Фосфаты как пролекарства для улучшения растворимости.....	72
5.2. Фосфонатные пролекарства.....	74
5.2.1. Реакция Михаэлиса-Арбузова как один из путей синтеза фосфонатов	74
5.2.2. Синтез фосфонатных ЛВ, содержащих нуклеозидные фрагменты	77
Источники литературы по разделу 5	86
6. ПИРИДИНЫ. СТРУКТУРНЫЙ МОТИВ (SCAFFOLD) ПИРИДИНОВ В СИНТЕЗЕ ЛВ	87
6.1. Типичные реакции пиридинового цикла.....	88
6.1.1. Металлирование пиридина (на примере литирования). Синтез немертеллина	90
6.1.2. Синтез пиридинового кольца	92
6.1.3. Синтез и свойства ЛВ – производных дигидропиридина.....	97
6.4. Синтез и свойства ЛВ – производных хинолина	100
6.4.1. Примеры синтеза хлорохина – противомаларийного ЛВ.....	101
6.4.2. Пр-е 4-хинолона	102
Источники литературы по разделу 6	114
7. ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА	116
7.1. Синтез и свойства ЛВ – производных пириимидина	116
7.1.1. Получение пириимидина конденсацией типа I.....	118
7.1.2. Получение пириимидина конденсацией типа II	119
7.1.3. Получение пириимидина конденсацией типа III.....	120
7.1.4. Витаминоподобные ЛВ из группы пириимидина.....	120
7.1.5. Производные пириимидин-2,4-диона	121
7.2. Производные пурина	123
7.3. Ксантины	126
Источники литературы по разделу 7	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	130

Список сокращений

ADMET – аббревиатура в фармакокинетике и фармакологии для "absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity"

AUC – фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию ЛП в плазме крови в течение всего времени наблюдения

HTS – высокопроизводительный скрининг

MW – молекулярная масса

АФИ – активная фармацевтическая субстанция (статус фармакопейного вещества) – действующее вещество в лекарственном препарате

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат (лекарственное средство, содержащее одно или несколько АФИ, вспомогательные вещества и выполненное в различных лекарственных формах)

ЛС – лекарственное средство, ЛП, выполненное на предприятии или в производственной аптеке (экстемпоральное)

ЛФ – лекарственная форма (суппозитории, таблетки, инъекции, кремы, мази и т.д.)

1. Вводная часть

1.1. Общие требования к созданию новых лекарственных препаратов

Современной парадигмой получения новых лекарственных веществ (ЛВ) является высокая эффективность при низкой токсичности. Это основное требование при оптимизации синтетических маршрутов получения новых ЛВ и модификации их фармакокинетических и фармацевтических свойств [1.1-1.2]*.



Определения

Безопасность – отсутствие риска причинения вреда здоровью при сохранении высокой эффективности – степени положительного влияния ЛВ.

Нетоксичность – отсутствие нежелательного побочного эффекта.

Эффективность ЛВ зависит от его биодоступности, то есть способности усваиваться организмом.

В исследованиях биодоступности ЛВ оценивается скорость абсорбции лекарственного препарата (ЛП) путем определения его максимальной концентрации (C_{max}) в кровотоке и времени ее достижения (T_{max}). Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) представляет собой общее воздействие лекарственного препарата на организм и используется для изучения степени абсорбции препарата (Рис. 1).

Также при помощи фармакокинетической кривой можно оценить период полувыведения ЛВ (*elimination half-life*) из организма.



Определения

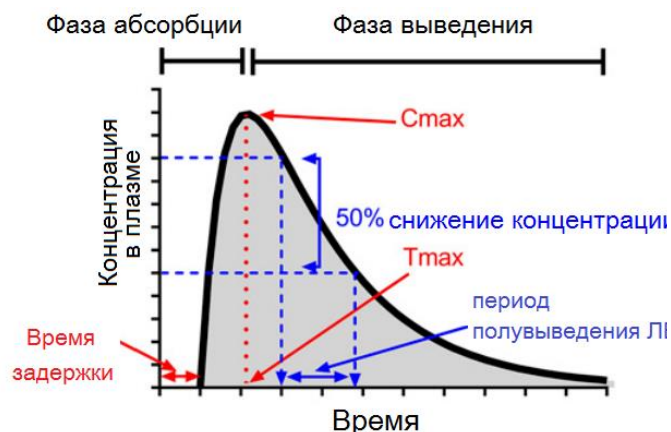
Фармакокинетика – процесс поглощения ЛВ организмом (*absorption*), биотрансформация, которой они подвергаются, распределение ЛВ и их метаболитов в тканях и выведение ЛВ и их метаболитов из организма (*elimination*) в течение определенного периода времени.

AUC — фармакокинетический параметр, характеризующий суммарную концентрацию ЛП в плазме крови в течение всего времени наблюдения.

Время задержки (Lag time) в фармакокинетике соответствует конечному времени, необходимому для появления лекарственного средства в системном кровотоке после внесосудистого введения.

* Здесь и по всему тексту указан список цитированной литературы в каждом разделе, например [1.1-1.2] – 1 и 2 ссылки в разделе 1.

Время задержки является отражением процессов, связанных с фазой абсорбции, таких как растворение и/или высвобождение лекарства из системы доставки и миграция лекарства к абсорбирующей поверхности. Отсутствие указания времени задержки может привести к неправильным или ошибочным оценкам фармакокинетических параметров.



Вопрос

1. Что такое AUC?
2. Что и как определяют по фармакокинетической кривой при 50% снижении концентрации ЛВ в плазме?

Рисунок 1. Фармакокинетическая кривая зависимости «концентрации ЛВ в плазме» от времени после введения [1.3]

Требования к лекарствам [1.4]

Целью исследований токсичности, безопасности и биодоступности является понятие и описание фармакокинетического профиля исследуемого ЛП. Это предполагает изучение абсорбции (**A**bsorption), распределения (**D**istribution), метаболизма (**M**etabolism) и выведения из организма (**E**xcretion), а также оценку возможных токсических эффектов при его применении (**T**oxicity). Совокупность этих требований называется правилами АДМЕТ (ADMET).

Улучшение свойств ЛП в соответствии с ADMET происходит за счет следующих факторов:

- улучшение растворимости;
- увеличение липофильности;
- обеспечение транспорта через мембраны;
- увеличение времени пролонгирования;

- улучшение вкуса и запаха;
- сведение к уменьшению боли в месте инъекции;
- обеспечение целенаправленной доставки к биомишени.

Для обеспечения биологической активности новых ЛП необходимо решить ряд задач, перечисленных ниже.

1. Фармацевтические: улучшить растворимость, химическую стабильность и органолептические свойства; уменьшить раздражение и/или боль после местного введения, облегчить приготовление лекарственной формы.

2. Фармакокинетические: улучшить поглощение (пероральный и парентеральный пути), уменьшить предсистемный метаболизм, улучшить профиль времени, повысить селективную доставку активного агента в необходимые органы и ткани.

3. Фармакодинамические: уменьшить токсичность и улучшить терапевтический индекс, проектировать отдельные химические соединения, сочетающие два лекарства (ко-препараты, co-drugs).

В свою очередь, **биологическая активность ЛВ обусловлена:**

- стереохимией и структурой ЛВ, структурой рецептора, фермента или другой биомишени;
- типом связывания и энергией взаимодействия ЛВ и биомишени;
- физико-химическими свойствами ЛВ (растворимость, ионизация, липофильность, биоизостеризм и хиральность);
- близостью к соединению-лидеру или подобием с ним (lead-like compounds). Соединение-лидер – это соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на базе которого будет создаваться лекарственное вещество. Соединение-лидер не должно быть слишком полярным или липофильным, содержать токсифорные группы или группы, которые могут давать токсичные метаболиты (ADMET), необратимо реагировать с биомишенью.

1.2. Биоизостеризм как подход при синтезе новых ЛВ [1.5]



Определения

Фармакофóр (от др.-греч. φάρμακον «лекарство» и φορός «несущий») – это **набор пространственных и электронных признаков**, необходимых для обеспечения оптимальных **супрамолекулярных взаимодействий** с определённой **биологической мишенью**, которые могут вызывать (или блокировать) её биологический ответ. Модель фармакофора позволяет объяснить, за счёт чего структурно разнородные лиганды взаимодействуют с одними и теми же сайтами рецепторов.

Фармакофорные признаки (элементы) – фармакофорные центры и их взаимное расположение в пространстве, необходимые для проявления данного типа биологической активности: **гидрофобные** области, **ароматические циклы**, доноры и акцепторы **водородной связи**, анионные и катионные центры.



Определения

Изостеризм (1919 г. И. Ленгмюр) – две молекулы (или два радикала, или два иона), имеющие одно и то же число и окружение электронов.

Биоизостерическое соединение – вещество, образующееся в результате обмена одного фрагмента на другой, для обеспечения близких биологических свойств к соединению-лидеру, но с изменёнными свойствами.

Изостеры – атомы, ионы или молекулы, в которых наружные электронные оболочки могут считаться идентичными (Э. Эрленмейер) с близкой биологической активностью.

Классические изостеры – фрагменты молекулы ЛВ имеют приблизительно одинаковый размер, форму и конфигурацию внешнего слоя.

Пары соединений, такие как бензол и тиофен, тиофен и фуран, и даже бензол и пиридин обладают сходством по многим физическим и химическим характеристикам.

При модификации структуры БАВ с целью изыскания новых перспективных соединений часто используется замещение одного фрагмента соединения-лидера на изостерный ему фрагмент (Рис. 2).

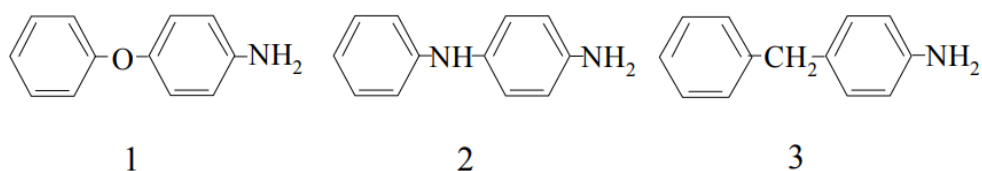
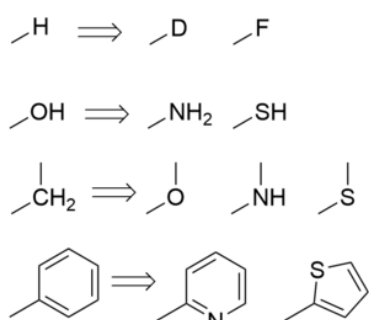


Рисунок 2. Пример соединений с различными изостерными фрагментами

Классические изостерные функциональные группы, используемые в синтезе, представлены в таблице 1 [1.5].

Таблица 1. Изостерные группы, наиболее часто используемые при синтезе новых ЛВ



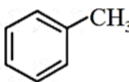
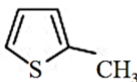
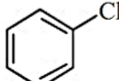
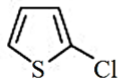


Категория	Ряды (био)изостеров
Одновалентные атомы или группы	-CH ₃ ; -NH ₂ ; -OH; -F; -Cl -PH ₂ ; -SH -Br; -изопропил -I; - <i>трет</i> бутил
Двухвалентные атомы или группы	-CH ₂ -; -NH-; -O-; -S-; -Se- -COCH ₂ -; -CONH-; -COO-; -COS-
Трехвалентные атомы или группы	-CH=; -N= -P=; -As=
Четырехвалентные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

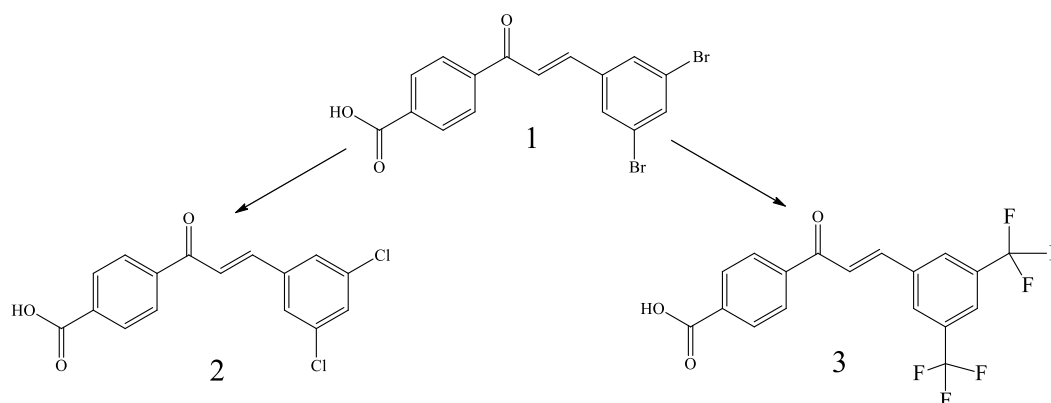
Традиционно классические (био)изотеры, в отличие от неклассических, разделены на несколько категорий: 1) одновалентные атомы или группы; 2) бивалентные атомы или группы; 3) трехвалентные атомы или группы; 4) четырехвалентные атомы; 5) эквивалентные кольца (Таблица 1).

Изостеры относительно простых органических веществ могут иметь близкие физико-химические свойства (Таблица 2).

Таблица 2. Температуры кипения бензола, тиофена и их производных

Соединения	Т. кип., °С	Изостеры	Т. кип., °С
	80		84
	110		113
	132		130

Более сложные ЛВ с изостерными функциональными группами могут проявлять различные свойства, как биологические, так и физические (Рис. 3).



№	МИС	Растворимость	Действие
1	20 мкмоль/л	Низкая	Бактерицидное
2	2 мкмоль/л	Высокая	Бактериостатическое
3	2 мкмоль/л	Высокая	Бактериостатическое

Рисунок 3. Пример изменения биологической активности ЛВ с изостерными функциональными группами по сравнению с исходным ЛВ (МИС – минимальная ингибирующая концентрация)

В настоящее время метод, использующий «биоизостерную аналогию», широко применяется для направленного поиска новых лекарственных препаратов. При этом новая химическая структура «конструируется» на основе известного физиологически активного вещества, в котором часть молекулы специальным образом видоизменяется. В таком превращении важно учитывать следующие параметры исходной молекулы и ее

биоизостерного аналога: «размер» молекул, расстояние между функциональными группами, а также их кислотно-основные свойства.



Определение

Неклассические биоизостеры – атомы или группы, не обладающие характеристиками классических изостеров, однако имеющие сходную биологическую активность (Таблица 3).

Таблица 3. Примеры некоторых неклассических биоизостеров

Карбонильная группа							
Карбоксильная группа	-COOH -CONHCN -CONHON	-SO ₂ NHR -SO ₃ H				-PO(OH)OEt -PO(OH)NH ₂	
Карбалкоксильная группа	-COO-						
Амидная группа (например, в пептидах)	-CONH-	-CONMe-	-CSNH-	-CH ₂ NH-	-NHCO-	>C=C<	-CH ₂ S-
Гидроксильная группа	-OH -	-NHCOR-	-NHSO ₂ R-	-CH ₂ OH-	-NHCONH ₂ -	-NHCN-	-CH(CN) ₂ -
Пирокатехин				X=O, NR			
Галоген	-CF ₃	-CN	-N(CN) ₂	-C(CN) ₃			
Тиомочевина	-NHC(=S)NH ₂	-NHC(=NCN)NH ₂	-NHC(=CHNO ₂)NH ₂				



Определения (современная трактовка)

Биоизостеры (К. Ганч) – соединения, вызывающие идентичный биохимический или фармакологический ответ в стандартной тестсистеме. Этой системой может быть мембрана клетки, фермент или рецептор, а также подопытное животное, человек и т.п.

Биоизостеры вызывают одинаковый качественный (но не количественный) биохимический или фармакологический ответ.

Закрепление материала по разделу 1



Задача 1.1

Основным эндогенным тормозным медиатором в центральной нервной системе животных и человека (веществом с «успокаивающим» действием) является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Она присутствует практически во всех нервных клетках. В настоящее время проводится интенсивный поиск веществ, способных заменить ГАМК. Одним из подходов в таких исследованиях является поиск биоизостерных аналогов ГАМК.

1.1.1. Приведите структурную формулу гамма-аминомасляной кислоты.

1.1.2. Ниже приведены шесть структур (Рис. 4), три из них представляют собой биоизостеры по отношению к ГАМК. Укажите, какие именно и обоснуйте свой выбор. Какие свойства выбранных Вами молекул определяют их биоизостерность по отношению к гамма-аминомасляной кислоте?

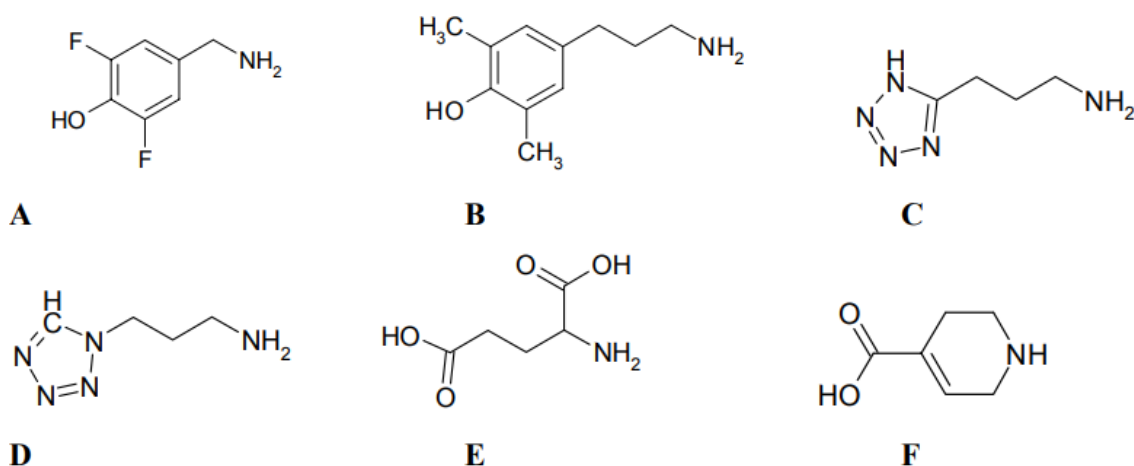


Рисунок 4. Структуры соединений (к заданиям 1.1.2-1.1.4)

1.1.3. Почему оставшиеся три структуры не являются биоизостерами по отношению к гамма-аминомасляной кислоте?

1.1.4. Как влияют заместители в бензольных кольцах структур А и В на кислотно-основные свойства молекул?



Задача 1.2

Поясните, какие из четырех представленных ЛВ (Рис. 5) – ноотропов являются неклассическими биоизостерами, а какие можно отнести к классическим биоизостерам ГАМК?

Какие свойства позволяют их отнести к определенному классу биоизостер?

Предложите формулы нескольких других ноотропов ГАМК-эргического действия на основе данных таблиц 1 и 3.

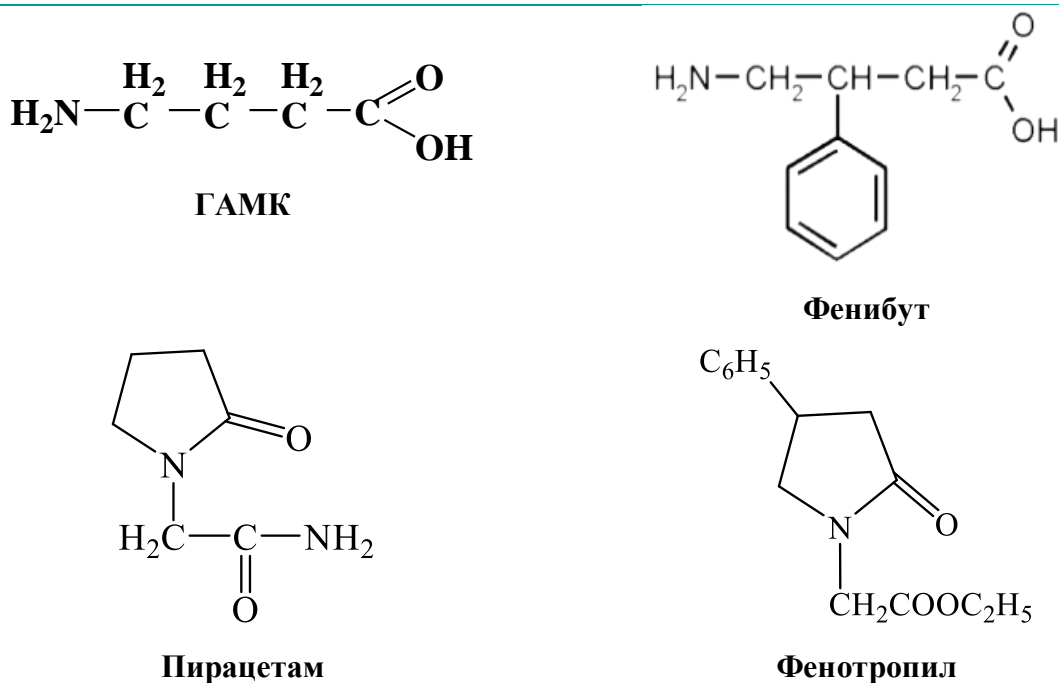


Рисунок 5. Лекарственные вещества-ноотропы



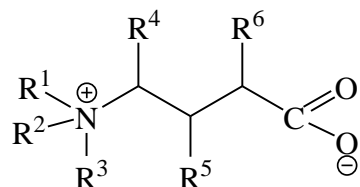
Задача 1.3

В таблице 4 представлены производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), проявляющие различные фармакологические эффекты.

Напишите формулы всех соединений и найдите среди них классические и неклассические биоизостеры.

При ответе воспользуйтесь таблицами 1 и 3 и отметьте категории и функциональные группы биоизостеров.

Таблица 4. Фармакологические эффекты производных гамма-аминомасляной кислоты

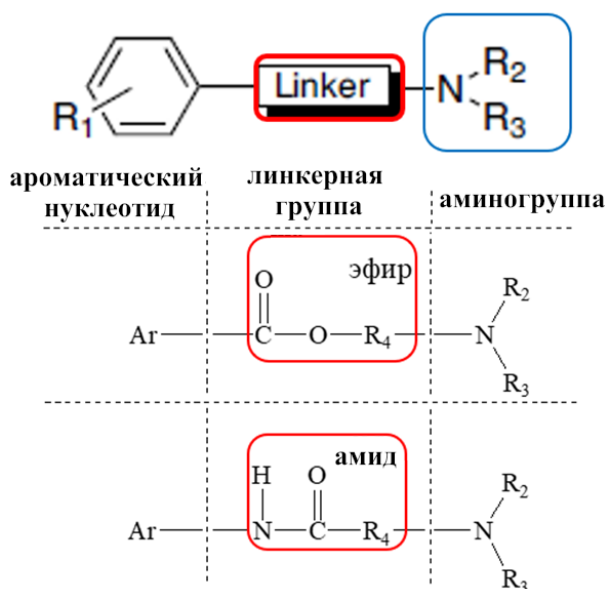


Изменения в R		Эффекты	Препараты
C	R		
C-2	$R^6 = Cl, OH$	Седативные и антиконвульсивные свойства	
	$R^6 = NH_2$	Токсичность, уменьшение ГАМК-подобной активности	
C-3	$R^5 = OH$	Противосудорожный эффект	Гамибетал, Буксамин
	$R^5 = Ph$	Противоэпилептическое и седативное действие	Фенигама
	$R^5 = C_6H_4Cl-p$	Антиспастическое	Лиоресал
C-4	$R^4 = -CH-CH_2$	Противоэпилептическое	Вигабатрин
C-2	C_6H_{11}	Противоэпилептическое	Габапентин



Задача 1.4

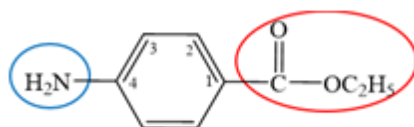
Для местных анестетиков справедлива общая формула:



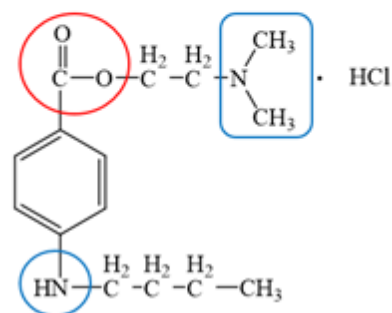
Напишите формулы и обоснуйте вид биоизостеризма (классический/неклассический) для ЛВ на рисунке 6, отметьте категорию и ряд биоизостеров (Таблица 1).

Отметьте изостерные функциональные группы, обуславливающие основное фармакологическое действие. Обозначьте линкерную группу.

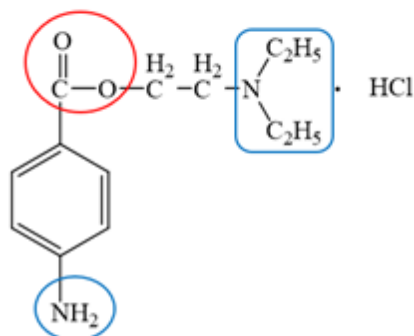
Бензокаин (Benzocaine) Анестезин



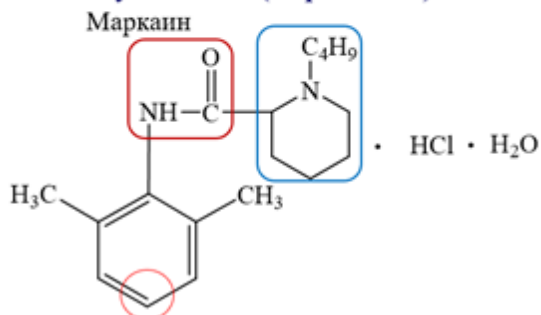
Тетракаин (Tetracaine) Дикаин, Аметокаин



Прокаин (Procaine) Новокаин



Бупивакаин (Bupivacaine) Маркаин



Артикаин (Articaine) Ультракаин

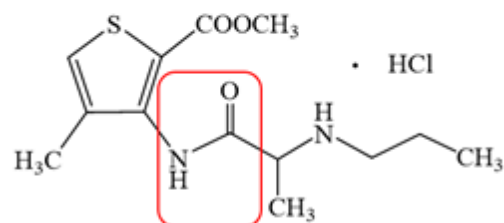


Рисунок 6. Формулы препаратов из группы местных анестетиков



Задача 1.5

На рисунке 7 представлены ЛВ с различным фармакологическим действием. Являются ли эти вещества биоизостерами? Если да, то какие из них?

Отметьте категорию и ряд биоизостеров (Таблица 1).

Отметьте изостерные функциональные группы, обуславливающие основное фармакологическое действие. Обозначьте линкерную группу.

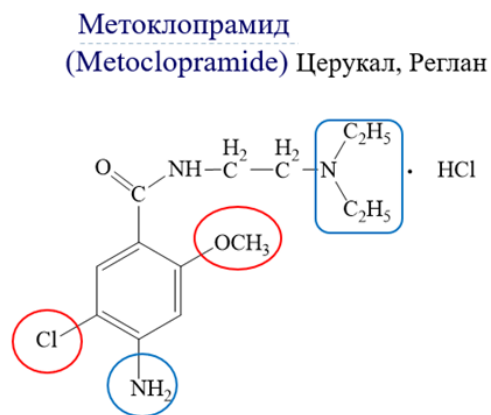
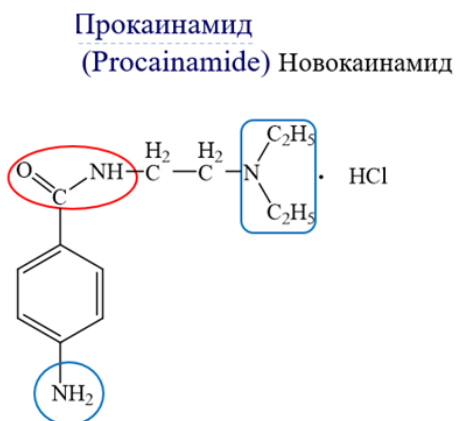
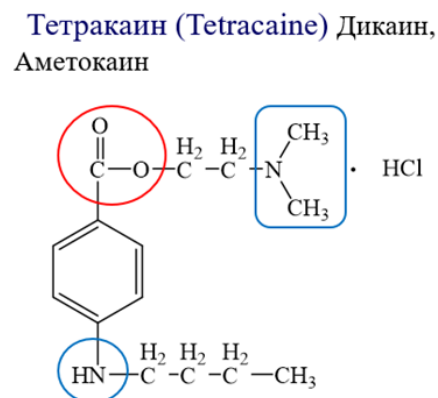
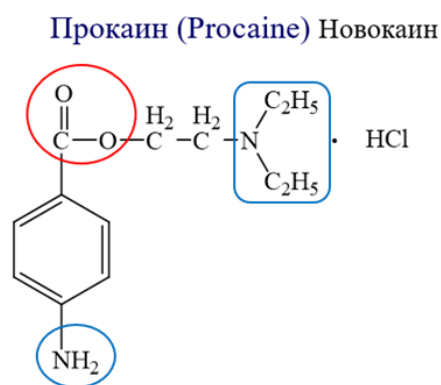


Рисунок 7. ЛВ – производные парааминобензойной кислоты (ПАБК) с различным фармакологическим действием



Задача 1.6

На рисунке 8 представлены антигистаминные ЛВ. Являются ли эти вещества биоизостерами? Если да, то какие из них?

Отметьте категорию и ряд биоизостеров (Таблица 1).

Отметьте изостерные функциональные группы, обуславливающие основное фармакологическое действие. Обозначьте линкерную группу.

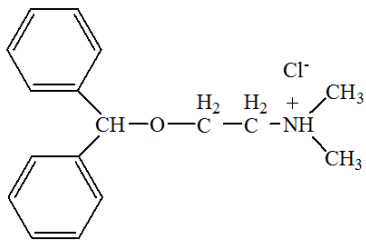
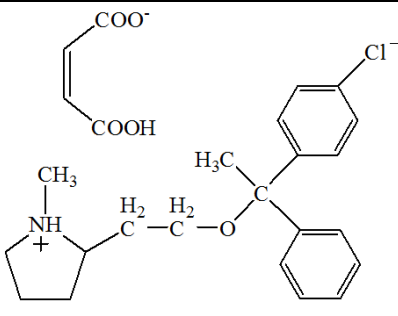
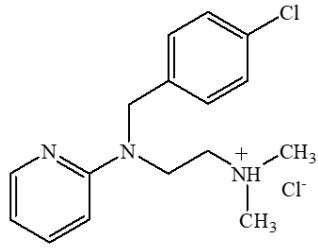
Производные алкиламиноэфиров	
<p>Основная структура:</p> $\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{Ar} \diagdown \text{C} - \text{O} - (\text{CH}_2)_n - \text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R} \\ \diagdown \text{R} \end{array} \\ \diagup \text{Ar} \end{array}$ <p>X - кислород</p> <p>Ar – C₆H₅- (или замещенный фенил-) или гетероцикл (⇔ хорошая антигистаминная активность).</p> <p>R – CH₃- или H-.</p>	
<p>Дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол)</p>	
<p>Клемастина фумарат (Тавегил)</p>	
<p>Хлоропирамина гидрохлорид (Супрастин)</p>	

Рисунок 8. Структурные формулы ЛВ из группы H1-антагонистов

Источники литературы по разделу 1

- 1.1. Nalendla, R.R. Principles of Organic Medicinal Chemistry. New Age International (P) Ltd., Publishers, 2005, pp. 331.
- 1.2. Kerns, E.H.; Di, L. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 1st ed. Elsevier, Academic Press, 2008, pp. 552.
- 1.3. Lea-Henry, T.N.; Carland, J.E.; Stocker, S.L.; Sevastos, J.; Roberts, D.M. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease. Clinical Journal of the

American Society of Nephrology, 2018, 13(7):1085-1095.
doi:10.2215/CJN.00340118

1.4. Testa, B.; Krämer, S.D. The biochemistry of drug metabolism – an introduction. Part 5: metabolism and bioactivity. Chemistry & Biodiversity, 2009, 6, 591–684. doi:10.1002/cbdv.200900022

1.5. Зефирова, О.Н.; Зефиров, Н.С. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма. Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия, 2002, Т. 43, №4. С. 251-256.

2. Элементы хемоинформатики и физико-химические свойства, необходимые для прогнозирования биологической активности ЛВ

Подход QSAR (поиск количественных соотношений структура-свойство) – процедура построения моделей, позволяющих по структурам химических соединений предсказывать их разнообразные свойства.

QSAR позволяет существенно сузить круг поиска аналогов, действительно обладающих активностью. Если установлено, что аналог активностью не обладает, но имеет интересные свойства, он может стать лидером для дальнейшего изучения.

Среди минусов QSAR есть наличие большого числа варьируемых показателей и невозможность их одновременного изменения. Подход предполагает изменение двух свойств при постоянных других.

Необходимо определить количественную связь между структурой веществ и их биологическими свойствами и выразить эту связь в количественном виде, например, в виде математического уравнения. Данное уравнение должно отражать зависимость одного числового набора (относящегося к биологическим свойствам) от другого числового набора (представляющего структуру вещества).

Дескриптор – параметр, характеризующий структуру органического соединения. Как правило, дескриптором может являться любое число, которое можно рассчитать на основе структурной формулы химического соединения – молекулярный вес, число атомов определенного типа (гибридизации), связей или групп, молекулярный объем, частичные заряды на атомах и т.д.

Для предсказания физиологической активности в QSAR обычно используют дескрипторы, рассчитанные на основе стерических, топологических особенностей структуры, электронных эффектов, липофильности. Значительную роль в QSAR имеют так называемые

топологические дескрипторы. Структурные дескрипторы играют важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения с молекулой-биомишенью, дескрипторы электронных эффектов описывают ионизацию или полярность соединений. Дескрипторы липофильности позволяют произвести оценку способности растворяться в жирах, то есть характеризует способность лекарства преодолевать клеточные мембраны и разного рода биологические барьеры (Рис. 9).

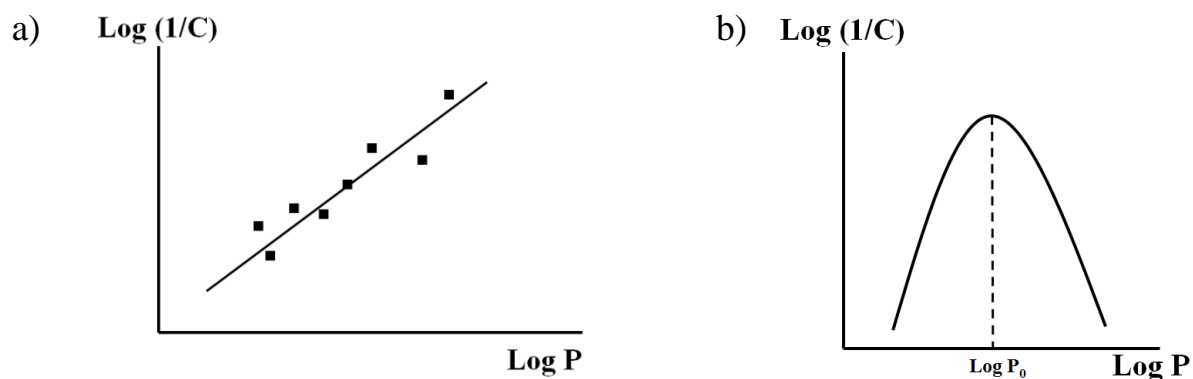


Рисунок 9. Вид зависимости биологического отклика (C или $1/C$) от физико-химического свойства на примере липофильности ($\log P$) органического соединения: линейная (а) или параболическая (б)

2.1. Липофильность

Липофильность обычно описывает процесс распределения ЛВ между двумя фазами – неполярной (органическая фаза) – обычно октанол, и полярной (в основном, вода или водный буферный раствор), с использованием константы липофильности P (свойство, косвенно отражающее проницаемость через биологическую мембрану – permeability, penetration).

$$P = \frac{[C_{\text{ЛВ}}]_{\text{липид}}}{[C_{\text{ЛВ}}]_{\text{вода}}} = \frac{C_{\text{октанол}}}{C_{\text{вода}}},$$

где $[C_{\text{ЛВ}}]_{\text{липид}}$ (или $C_{\text{октанол}}$) – это концентрация ЛВ в липофильной фазе (октанол) после распределения, мг/мл; $[C_{\text{ЛВ}}]_{\text{вода}}$ (или $C_{\text{вода}}$) – концентрация ЛВ в водной фазе после распределения, мг/мл.

Связь биологического отклика (активности) с липофильностью может быть различной, например:

активность = $m \cdot \log P + k$ (линейная зависимость);

активность = $m \cdot \log P - c(\log P)^2 - k$ (параболическая);

активность = $m \cdot \log P - c(b \cdot \log P + 1) - k$ (прямолинейная).

Максимальная липофильность особенно важна для средств для наркоза, общих анестетиков и ноотропных ЛС. Так, липофильность фенотбарбитала составляет 5,9, морфина – 0,4, а этанола – 0,03.

Липофильность обычно выражают как через $\log P$, так и через $\log D$, учитывающий распределение ионизирующихся соединений. Важно понимать, что эти термины различны.



Определение

LogP – логарифм коэффициента распределения соединения между органической фазой (например, октанолом) и водной фазой (например, буфер) при рН, при котором все молекулы соединения находятся в нейтральной форме.

$$\log P = \log \left(\frac{C_{\text{октанол}}}{C_{\text{вода}}} \right),$$

где $C_{\text{октанол}}$ и $C_{\text{вода}}$ – способ выражения концентрации вещества в октаноле и в водной фазе, соответственно.

При оценке липофильности необходимо указывать температуру и условия ее определения, а также желательно сопоставлять с теоретически рассчитанными величинами (Таблица 5). Обычно для прогнозирования липофильности, также как и других физико-химических свойств, привлекают методы хемоинформатики.

Таблица 5. Примеры logP некоторых веществ

Вещество	logP	T (°C)	рассчитанное logP
Ацетамид	-1,16	25	-1,23 ± 0,22
Метанол	-0,82	19	-0,72 ± 0,18
Муравьиная кислота	-0,41	25	-0,54 ± 0,19
Диэтиловый эфир	0,83	20	0,98 ± 0,21
п-Дихлорбензол	3,37	25	3,34 ± 0,22
Гексаметилбензол	4,61	25	4,98 ± 0,20
2,2',4,4',5-Пентахлорбифенил	6,41	-	6,47 ± 0,37

В общем виде липофильность (P) может быть оценена как распределение между фазами различной природы вещества в различных формах, одна из которых может диссоциировать (Рис. 10).

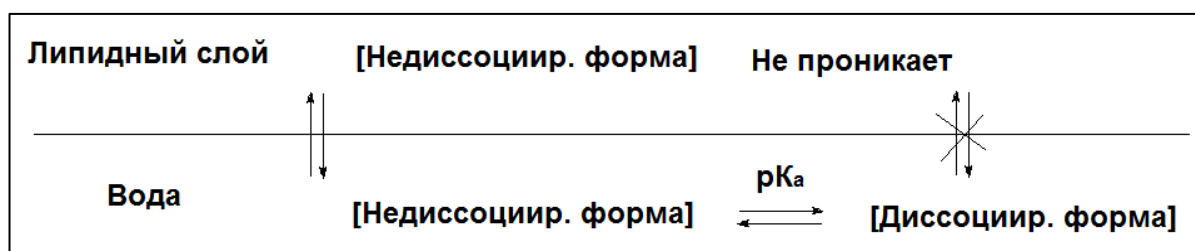


Рисунок 10. Схема распределения вещества между водой и липидным слоем

При условии, что биологическая активность зависит только от коэффициента липофильности, зависимость может быть представлена в следующем виде:

$$\log \frac{1}{C} = -k_1 \cdot (\log P)^2 + k_2 \log P + k_3.$$

Например, зависимость коэффициента липофильности для простых эфиров представлена как:

$$\log \frac{1}{C} = -0,22 \cdot (\log P)^2 + 1,04 \log P + 2,16.$$

В зависимости от теоретической модели и структуры химического вещества коэффициенты k_1 , k_2 и k_3 рассматривают как фактор, отражающий влияние заместителя в базовой структуре соединения, например, константа гидрофобности заместителя и другие (Таблица 6).

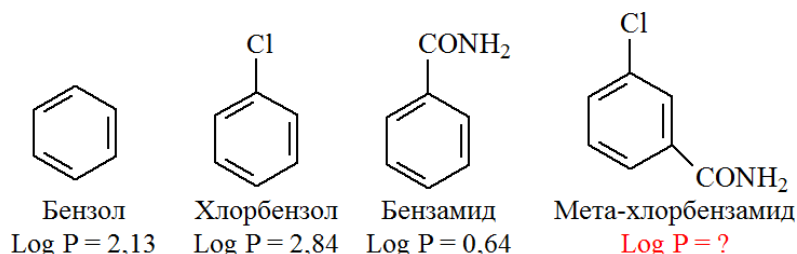
Таблица 6. Константы гидрофобности различных заместителей

Группа	Me	ОН ⁻	ОСН ₃	CF ₃	Cl ⁻	Br ⁻	I ⁻
π (алифатическое соединение)	0,50	1,16	0,47	1,07	0,39	0,60	0,17
π (ароматическое соединение)	0,52	0,67	0,02	1,16	0,71	0,86	0,14



Вопрос

Рассчитайте logP мета-хлорбензамида, если данный показатель известен для бензола, хлорбензола, бензамида:



На первом этапе прогнозирование величины logP можно осуществить с помощью несложных сервисов и программ (ChemSketch, Chemicalize и др.).

Ряд программ позволяет рассчитывать и logD, учитывающий ионизацию соединения при определенном pH.



Определение

LogD – логарифм коэффициента распределения соединения между органической фазой (например, октанолом) и водной фазой (например, буфер) при заданном значении pH. Часть молекул соединения может быть в ионной форме, а часть может быть в нейтральной форме.

$$\log D_{\text{pH}} = \log \left(\frac{C_{\text{октанол}}}{C_{\text{вода}}} \right),$$

где pH – величина значения pH, при котором осуществляют исследование; $C_{\text{октанол}}$ и $C_{\text{октанол}^-}$ – концентрации вещества в октаноле и в водной фазе, соответственно.

LogP зависит от распределения нейтральных молекул между двумя фазами (жидкость, любая биологическая ткань или мембрана). LogD зависит как от разделения нейтральной части молекул, так и от разделения ионизированной части молекул. Ионы имеют большее сродство к полярной

водной фазе, чем к неполярной органической фазе. Доля популяции молекул, которая ионизируется, зависит от pH водного раствора, pKa соединения и от того, является ли соединение кислотой или основанием. Для кислот отношение нейтральных/анионных молекул в растворе уменьшается с увеличением pH; следовательно, logD уменьшается с увеличением pH. Для оснований отношение нейтральных/катионных молекул в растворе увеличивается с увеличением pH; следовательно, logD увеличивается с увеличением pH (Рис. 11).

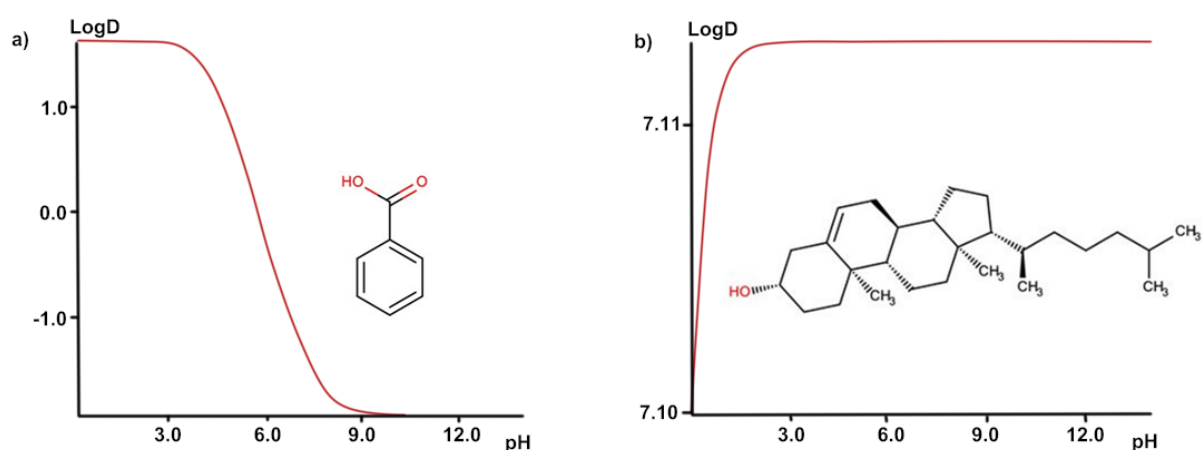


Рисунок 11. Иллюстрация расчетов зависимости logD от pH на примере двух соединений

Молекулярный объем, биполярность (поверхностная активность), кислотность или основность водородной связи влияют на величину logP. В свою очередь, молекулярный объем связан с молекулярной массой и влияет на размер полости, которая должна быть образована в растворителе для сольubilизации молекулы. Взаимодействие ЛВ с растворителем определяется способностью образовывать водородную связь, отдавая протон (кислотность водородной связи) и способностью принимать протон (основность водородной связи). Углубленное исследование этих эффектов позволило получить линейные уравнения расчета свободной энергии и их связь с коэффициентом липофильности.

Кроме того, липофильность ЛВ изменяется в зависимости от состояния фаз (разделение растворителей/фаз, pH, ионная сила, буферные

сорастворители). Например, распределение между октанолом и водой отличается от разделения между циклогексаном и водой. Это связано с различиями в молекулярных свойствах фаз, которые приводят к различным взаимодействиям молекул растворителя и растворенного вещества. Увеличение ионной силы приводит к увеличению полярности водной фазы. Буфер также влияет на полярность, молекулярные взаимодействия и образование солей *in situ* (в качестве противоионов) с молекулами ЛВ. Сорастворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), могут взаимодействовать с растворенными веществами и изменять их характер распределения. Таким образом, при прогнозировании эффекта липофильности необходимо учитывать свойства ЛВ в растворе.

Распределение нейтральных и ионизированных молекул в липидной и полярной водной фазах (D), как и $\log D$, зависит от pH водного раствора и pK_a соединений, поскольку ионы имеют значительно большее сродство к полярной водной фазе, то есть, в общем, от ионизации:

$$D = \frac{C_{\text{октанол}}}{(1 - \alpha)C_{\text{вода}}}$$

Кислоты при увеличении pH переходят в ионизированную (анионную) форму, следовательно, при увеличении pH $C_{\text{вода}}$ становится все больше, а $C_{\text{октанол}}$ – меньше, а значит, $\log D$ для кислот уменьшается при увеличении pH.

Для оснований, отношение концентрации молекул в нейтральной форме к концентрации молекул в катионной форме в растворе возрастает при увеличении pH, поэтому $\log D$ увеличивается при увеличении pH.

Влияние зависимости $\log D$ от pH на фармакологические свойства ЛВ продемонстрировано в таблице 7.

Липофильность коррелирует с различными свойствами лекарств, влияющими на ADMET. Они включают проницаемость, абсорбцию,

распределение, связывание с белками плазмы, метаболизм, выведение и токсичность.

Таблица 7. Влияние $\log D$ при $pH = 7.4$ ($\log D_{7.4}$) на свойства ЛВ

$\log D_{7.4}$	Основное влияние на свойства ЛВ	Основное действие <i>in vivo</i>
<1	высокая растворимость; низкая проницаемость за счет пассивной межклеточной диффузии; проницаемость возможна между клетками при $M_m < 200$; низкий метаболизм.	низкий объем распределения; нежелательно пероральное применение и проникновение через ГЭБ; почечный клиренс может быть высоким.
От 1 до 3	средняя растворимость; средняя проницаемость; низкий метаболизм.	сбалансированный объем распределения; предпочтительно пероральное применение и проникновение через ГЭБ.
От 3 до 5	низкая растворимость; высокая проницаемость; метаболизм от среднего до высокого.	пероральная биодоступность от средней до низкой; пероральная адсорбция варьируется.
>5	низкая растворимость; высокая проницаемость; высокий метаболизм.	высокий объем распределения (особенно у аминов); пероральное применение нежелательно и вариативно.

Общее руководство для оптимальной абсорбции в желудочно-кишечном тракте за счет пассивной диффузионной проницаемости после перорального приема – это наличие умеренного $\log P$ (диапазон 0–3), как показано на рисунке 12. В этом диапазоне существует хороший баланс проницаемости и растворимости. Соединения с более низким $\log P$ более полярны и имеют более низкую проницаемость липидного бислоя. Соединения с более высоким $\log P$ более неполярны и имеют плохую растворимость в воде.

Закрепление материала



Вопросы к разделу 2.1

1. В чем основное различие между $\log P$ и $\log D$?
2. Какие факторы влияют на $\log P$?
3. Какой диапазон $\log D_{7.4}$ наиболее подходит для ЛВ?
4. Почему низкий $\log P$ неблагоприятен для абсорбции? Почему высокое значение $\log P$ неблагоприятно для абсорбции?
5. Что измеряется для нейтральной формы соединения? (а) $\log D$, (б) $\log P$.
6. При $\log D_{7.4} = 2$, какое будет проникновение в системный кровоток?
7. При $\log D_{7.4}$ больше 5, что из следующего можно предсказать: (а) высокая абсорбция в кишечнике, (б) низкая растворимость, (в) высокий метаболизм, (г) низкая биодоступность.

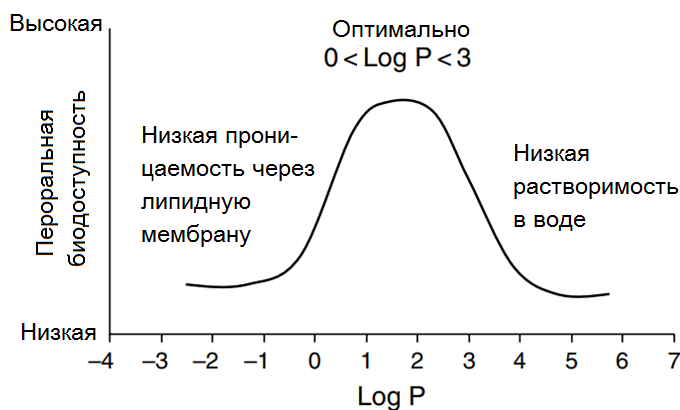


Рисунок 12. Иллюстрация зависимости биодоступности от липофильности гипотетических ЛВ.

Проницаемость за счет пассивной диффузии после перорального приема обычно считается оптимальной для соединений, имеющих средний logP, и снижается для соединений, имеющих более высокие и более низкие значения logP

2.2. pK_a , pK_b , ионизация кислот и оснований как дескрипторы при прогнозировании биологической активности

Значительное большинство ЛВ (около 95%) содержат ионизирующиеся группы, причем больше ЛВ с основными группами, чем с кислотными. Ионизация определяется величинами констант ионизации – pK_a и pK_b .

Для кислот: $pK_a = -\log([H^+] \cdot [A^-]/[HA])$.

Для оснований: $pK_a = -\log([H^+] \cdot [B]/[BH^+])$.

Большинство известных активных фармацевтических субстанций (АФС – внесенные в фармакопею ЛВ) ионизируются при физиологическом уровне pH, значение которого находится в интервале от 1 до 8.

Связь между pH и pK_a можно описать уравнением Хендерсона-Хассельбаха.

Для кислот: $pH = pK_a + \log([A^-]/[HA])$ или $[HA]/[A^-] = 10^{(pK_a - pH)}$.

Для оснований: $pH = pK_a + \log([B]/[BH^+])$ или $[BH^+]/[B] = 10^{(pK_a - pH)}$.

Эти соотношения позволяют рассчитать концентрацию ионных и нейтральных частиц ЛВ при любом pH, если pK_a известно. При значении pH, равном pK_a , концентрация ионных и нейтральных частиц в растворе

одинакова. Это соотношение, а также изменение концентрации каждого вида показано на рисунке 13.

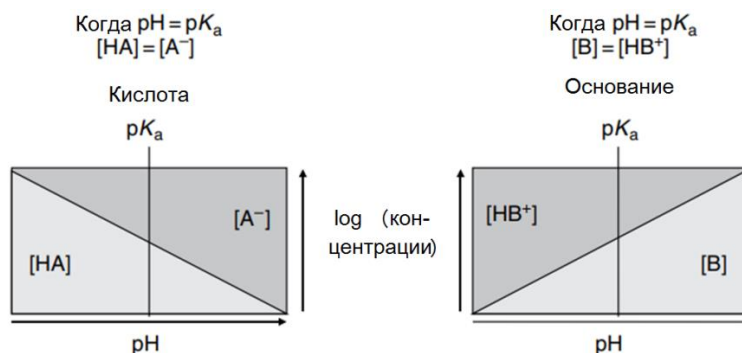


Рисунок 13. Концентрация нейтральных и ионных форм ЛВ – кислот и оснований при pH выше и ниже их pK_a

Полярные ЛВ, способные к ионизации и более растворимые в водных средах, чем нейтральные молекулы, обладают меньшей проницаемостью. Более липофильные нейтральные молекулы ЛВ обладают большей проницаемостью, в том числе посредством пассивной диффузии.

Следовательно, существует взаимосвязь pK_a лекарственных соединений, их растворимости и проницаемости.

Рассмотрим эту взаимосвязь на примере абсорбции ЛВ в кишечнике после перорального приема. Высокопроницаемые соединения обычно имеют низкую растворимость и наоборот (Рис. 14).

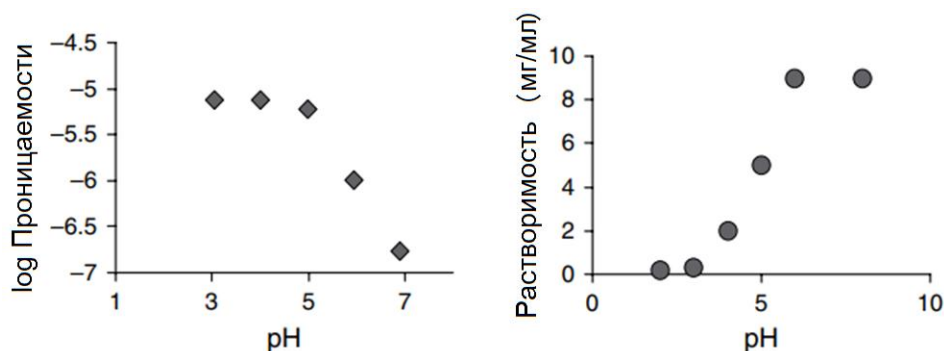


Рисунок 14. Профили проницаемости и растворимости для кислотного соединения с pK_a , равным 5. Проницаемость и растворимость зависят от pH для ионизируемых соединений. Свойства проявляют противоположные эффекты с pH из-за эффектов ионизации.

На рисунке 15 показана взаимосвязь величин pK_a и растворимости в воде на примере желчных кислот. По мере увеличения кислотности желчных кислот растворимость в воде увеличивалась.

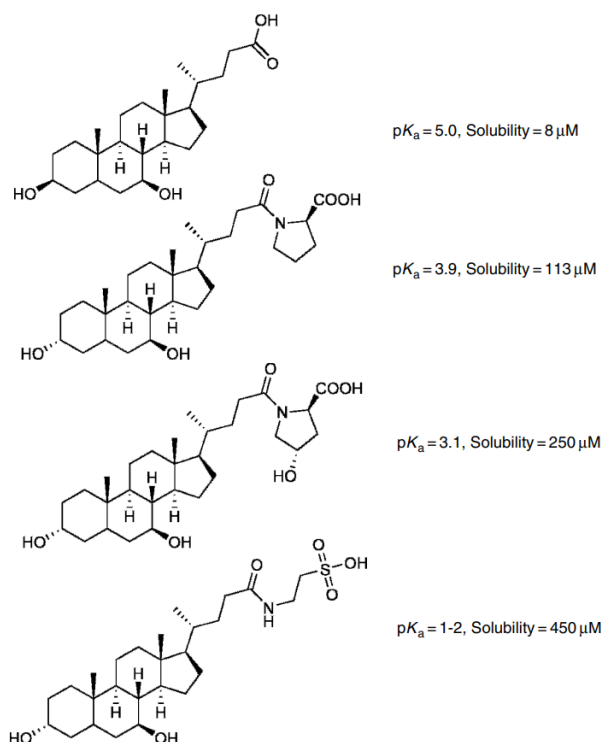


Рисунок 15. Влияние pK_a на растворимость желчных кислот в воде [2.1]

Закрепление материала



Вопросы к разделу 2.2

1. Для кислот по мере снижения pH характерно: (а) больше анионов, (б) больше нейтральных молекул, (в) более высокая растворимость, (г) более низкая растворимость, (д) более высокая проницаемость, (е) более низкая проницаемость?

2. Для оснований при снижении pH есть: (а) больше катионов, (б) больше нейтральных молекул, (в) более высокая растворимость, (г) более низкая растворимость, (д) более высокая проницаемость, (е) более низкая проницаемость?

3. При pH 6,8 основное соединение pK_a 9,5 в основном находится в какой форме: (а) ионизировано, (б) нейтрально.

4. Если pH на 2 единицы выше pK_a кислоты, преобладающими видами являются: (а) нейтральный, (б) анионный. Если pH на 2 единицы ниже pK_a основания, преобладающими видами являются: (с) нейтральный, (д) катионный.

5. Для бензойной кислоты (pK_a 4,2) оцените степень ионизации в средах желудка, двенадцатиперстной кишки и крови.

Для равновесия $\text{HA} = \text{H}^+ + \text{A}^-$ используйте соотношение: $[\text{HA}]/[\text{A}^-] = 10^{pK_a - \text{pH}}$.

Локализация	pH	$[HA]/[A^-] = 10^{(pK_a - pH)}$	Ионизация
Желудок	1,5		
Двенадцатиперстная кишка	5,5		
Кровь	7,4		

6. Для пиперазина (pK_a 9,8) оцените степень ионизации в среде желудка, двенадцатиперстной кишки и крови.

Для равновесия $BH^+ = H^+ + B$ используйте соотношение: $[BH^+]/[B] = 10^{pK_a - pH}$.

Локализация	pH	$[BH^+]/[B] = 10^{(pK_a - pH)}$	Ионизация
Желудок	1,5		
Двенадцатиперстная кишка	5,5		
Кровь	7,4		

2.3. Растворимость

Растворимость определяется многими факторами: структурой и физическим состоянием ЛВ в растворе; аморфной, кристаллической, полиморфной формой в твердом состоянии; присутствием и концентрацией соразтворителей (например, предварительное растворение в ДМСО); наличием других компонентов в растворе (например, соли, ионы, белки, липиды, ПАВ); pH и температурой. Кроме того, на растворимость ЛВ также влияют такие свойства, как липофильность, определяемая ван-дер-ваальсовыми, дипольными, водородными связями, ионными взаимодействиями.

Например, для твердых веществ растворимость S может быть рассчитана в виде:

$$\log S = 0,8 - \log P - 0,01(MP - 25),$$

где: MP – температура плавления (melting point).

В общем виде связь растворимости (S – solubility) с pK_a и ионизацией представлена ниже:

$$S = [HA] + [A^-] \quad (\text{Кислота});$$

$$S = [B] + [HB^+] \quad (\text{Основание});$$

$$S = S_0(1 + 10^{(pH-pK_a)}) \quad (\text{Кислота});$$

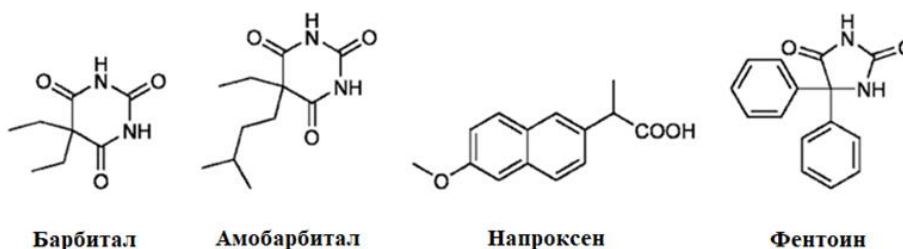
$$S = S_0(1 + 10^{(pK_a-pH)}) \quad (\text{Основание});$$

где: S – растворимость, мг/мл; S^0 – растворимость нейтрального соединения, мг/мл.

В таблице 8 приведены характеристики растворимости органических кислот в нейтральной форме и при pH 9.

Таблица 8. Растворимость ЛВ с кислотной природой при различных pH среды.

	pK_a	Исходная растворимость, мг/мл	Растворимость pH 9, мг/мл
Барбитал	7.9	7.0	95
Амобарбитал	7.9	1.2	15
Напроксен	4.6	0.016	430
Фентоин	8.3	0.02	0.12



Таким образом, физико-химические свойства, обсуждаемые в этом разделе (ионизация, заряд, точка плавления, водородное связывание, размер и форма частиц, липофильность, распределение заряда) внутренне связаны между собой и определяют два важных свойства – растворимость и проникание (Рис. 16).

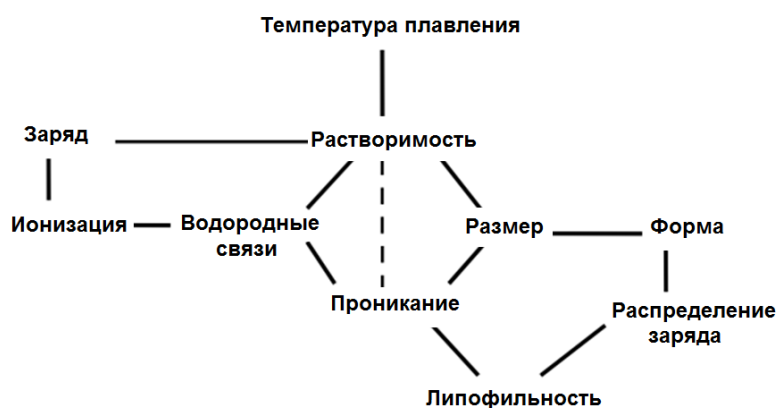


Рисунок 16. Влияние структурных свойств на растворимость и проницаемость

Закрепление материала



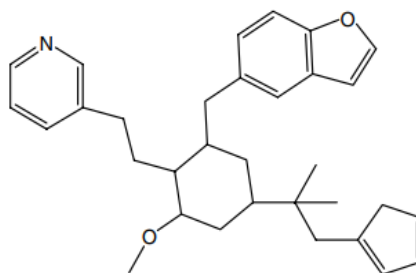
Вопросы к разделу 2.3

1. Свободная кислота (pKa 4) и ее натриевая соль проверяются на растворимость. Будет ли у них одинаковая растворимость в воде? Почему? Будут ли они иметь такую же растворимость в калий-фосфатном буфере с pH 7,4?

2. Какие подходы можно использовать для увеличения растворимости лекарственных веществ в воде? Какая химическая модификация наиболее эффективна для увеличения растворимости? Какие подходы можно использовать для увеличения скорости растворения?

3. Кислотное соединение имеет внутреннюю растворимость 2 мкг/мл и pKa 4,4. Какова приблизительная растворимость соединения при pH 7,4?

4. Какие структурные изменения в следующем соединении-лидере вы можете внести для улучшения его растворимости в воде?



2.4. Проницаемость



Определения

Проницаемость (permeability) – это скорость прохождения ЛВ через биологический мембранный барьер. Это необходимый процесс для всасывания в кишечнике, прохождения через барьеры между кровью и органами, проникновения в клетки, содержащие терапевтическую мишень, и выведения печенью и почками. Прогнозирование проницаемости *in vitro* может улучшить широкий спектр исследований по дизайну ЛВ, прогнозированию и интерпретации результатов фармакокинетики *in vivo*.

Мембранные барьеры в живых системах включают эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стенку кровеносных капилляров, мембрану гепатоцитов, клубочки, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и мембраны клеток-мишеней.

Механизмы проникания (penetration) и **проницаемости** в липидных мембранах – пассивная диффузия, активный транспорт (экспрессия мембранного переносчика), эндоцитоз, эффлюкс и параклеточный механизм (Рис. 17). Каждый из этих механизмов проникновения обсуждается в следующих разделах.

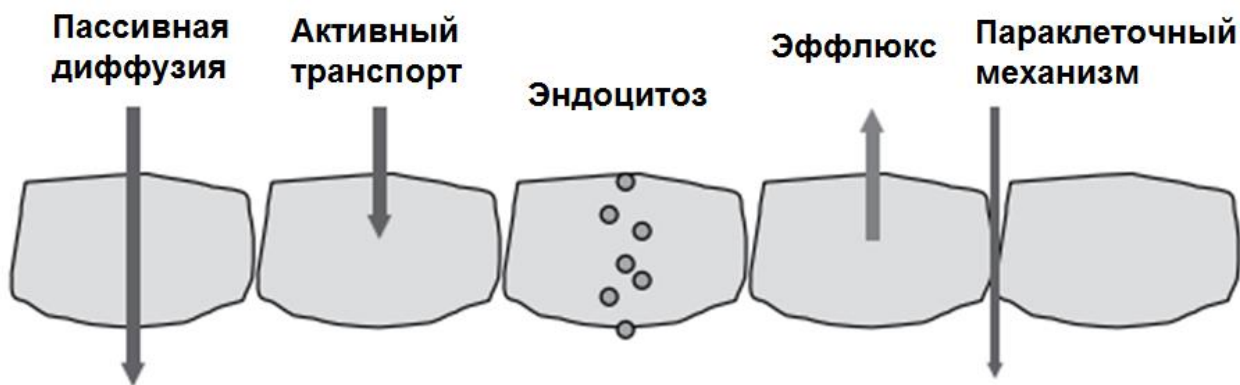


Рисунок 17. Основные механизмы проницаемости и проникания

Влияние ионизации (рН и рКа) при пассивной диффузии ЛВ кислотного и основного характера представлено на рисунках 18 и 19 в различных системах (Рис. 18 в липидной мембране, а Рис. 19 в ЖКТ).

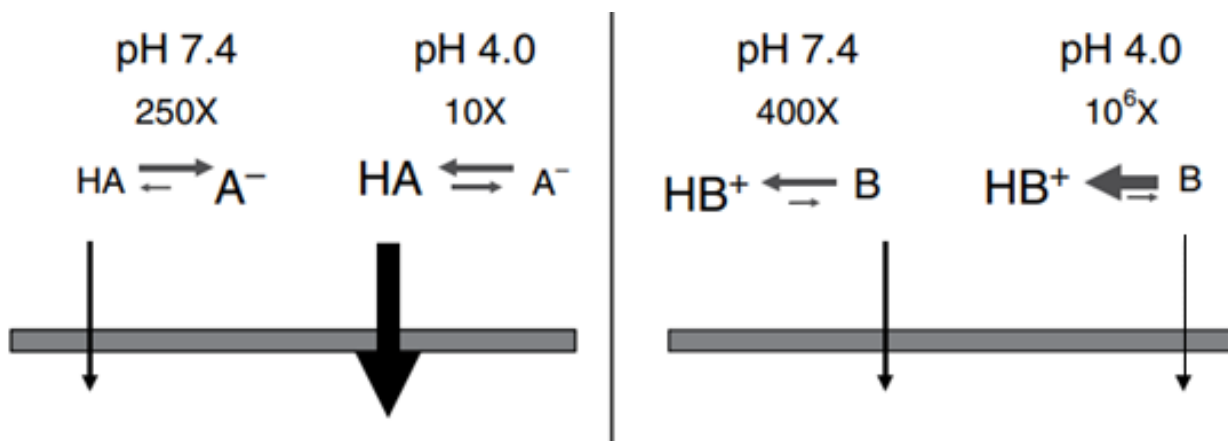


Рисунок 18. Влияние рН на пассивную диффузию кислот и оснований через липидную мембрану. Проницаемость очень важна для нейтральной формы. Таким образом, пассивная диффузия является наибольшей для оснований при более высоких значениях рН и для кислот при более низких значениях рН. В этом примере кислота имеет рКа = 5, а основание имеет рКа = 10. Показана кратность отношения катионов, анионов и нейтральных форм при различных рН (например, 250X).

Наилучшим путем улучшения проницаемости является структурная модификация (Рис. 20). Стратегии улучшения проницаемости включают модификацию ионизируемой группы в неионизируемую группу, улучшение липофильности, модификацию за счет изостерического замещения

полярных групп, этерификацию карбоновых кислот, уменьшение водородных связи и полярности, уменьшение размера группы, наращивание длины неполярной боковой цепи, использование стратегии пролекарств и др.

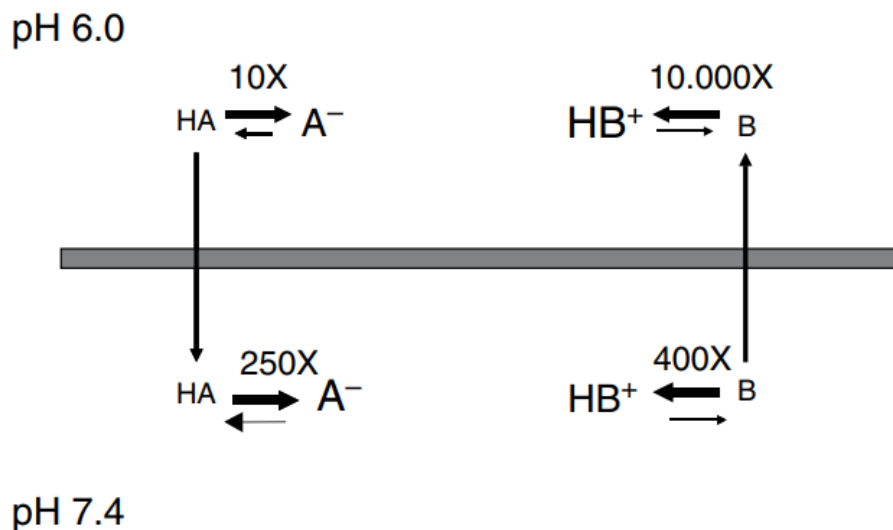


Рисунок 19. Различия pH через липидную мембрану, например, в желудочно-кишечном тракте, влияют на пассивную диффузию. Для кислоты (например, pKa = 5) пассивная диффузия усиливается в направлении более высокого pH из-за ионизационного равновесия. С другой стороны, для основания (например, pKa = 10) пассивная диффузия усиливается в направлении более низкого pH. Показана кратность отношения катионов, анионов и нейтральных форм при различных pH.

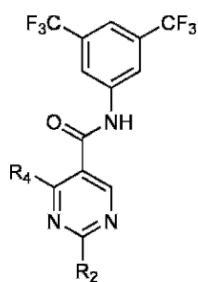
	Caco-2 Permeability		
	R4	R2	($\times 10^{-7}$ cm/s, n=3, mean \pm SD)
	CF ₃	Cl	11 \pm 4
	H	Cl	61 \pm 7
	CH ₃	Cl	62 \pm 6
	CH ₂ CH ₃	Cl	58 \pm 9
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	31 \pm 9
	CF ₂ CF ₃	Cl	9 \pm 9
	Cl	Cl	31 \pm 6
	Ph	Cl	9 \pm 7
	CF ₃	F	19 \pm 6

Рисунок 20. Влияние заместителей на проницаемость [2.1]. Caco-2 Permeability – широко используемый метод расчета проницаемости.

Таким образом, при разработке новых ЛВ необходимо учитывать их проницаемость и проникание. Эти показатели не только определяют скорость прохождения молекул через мембранный барьер и пассивную диффузию, но и являются главной детерминантой адсорбции в кишечнике и пероральной биодоступности. С другой стороны, проницаемость, полярность и липофильность являются связанными между собой показателями и определяют биологическую активность ЛВ.

2.5. Правила для прогнозирования выбора ЛВ

Дескрипторы (свойства, показатели) лекарственных веществ, такие как растворимость, липофильность, проницаемость, рКа и рКв (разделы 2.1-2.4), широко используются в приближенной оценке биологической активности на основе знания физико-химических свойств.

Изучение связи строения (структуры) ЛВ и его биологической активности позволило сформулировать несколько эмпирических правил прогнозирования биологического отклика для близких групп веществ.

2.5.1. Правило Липински (Правило Пяти)

- Для проявления биологической активности **липофильность** в ряду сходных по структуре веществ должна отвечать определенному оптимуму, подчиняющемуся логарифмической (параболической) зависимости и **logP должен быть меньше 5**.

- Молекулярная масса (M_r не менее 350 Да и не более **500** Да).
- В молекуле должно быть: не более **пяти** доноров водородной связи, не более **10** акцепторов водородной связи (атомов азота и кислорода).

Примеры расчета количества водородных связей в органических соединениях приведены в таблице 9.

Таблица 9. Примеры подсчета водородных связей по правилам Липински

Функциональная группа	Донор водородной связи	Акцептор водородной связи
Гидроксил	1 (ОН)	1 (О)
Карбоксильная кислота	1 (ОН)	2 (2 Os)
-C(O)-N-R ₂	0	2 (N, O)
Первичный амин	2 (NH ₂)	1 (N)
Вторичный амин	1 (NH)	1 (N)
Альдегид	0	1 (О)
Сл. эфир	0	2 (О)
Пр. эфир	0	1 (О)
Нитрил	0	1 (N)
Пиридин	0	1 (N)

2.5.2. Правила Вебера для повышения биодоступности

- ≤ 10 подвижных (rotatable) связей.
- Площадь полярной группы должна быть $\leq 1,40 \text{ нм}^2$ или ≤ 12 общих водородных связей (акцепторы и доноры)

2.5.3. Другие правила

- Пардридж – правило проницаемости через гематоэнцефалический барьер.

- Правило трех:

MW ≤ 300 ;

Clog P ≤ 3 ;

подвижных (rotatable) связей ≤ 3 ;

доноров водородных связей ≤ 3 ;

акцепторов водородных связей ≤ 3 ;

площадь полярной поверхности (Polar surface area, PSA) $\leq 0,6 \text{ нм}^2$.

В таблице 10 приведены характеристики аскорбиновой кислоты, аскорбилпальмитата и α -токоферола. Все эти соединения не соответствуют правилу Липински и правилу Вебера.

Таблица 10. Оценка некоторых ЛВ по правилам Липински и Вебера

ЛВ	Аскорбиновая кислота	Аскорбилпальмитат	α -токоферол
LogP	-1,85	6,00	10,51
Число акцепторов водородных связей	6	5	2
Число доноров водородных связей	4	3	1
Число подвижных связей	2	18	12
Площадь полярной группы	-	113.29 Å ²	29.46 Å ²
Правило Липински	Не соответствует		
Правило Вебера	Не соответствует		

Правила основаны на строгом физико-химическом обосновании. Водородные связи увеличивают растворимость в воде и должны быть разорваны, чтобы соединение проникало внутрь (проникание) и через двухслойную липидную мембрану (проницаемость). Таким образом, увеличение количества водородных связей снижает перераспределение ЛВ из водной фазы в двухслойную липидную мембрану для проникновения путем пассивной диффузии. Молекулярный вес (MW) связан с размером молекулы. По мере увеличения размера молекулы в воде должна образовываться большая полость для растворения соединения, и растворимость уменьшается. Увеличение MW снижает концентрацию соединения на поверхности эпителия кишечника, тем самым уменьшая абсорбцию. Увеличение размера также препятствует пассивной диффузии через плотно упакованные алифатические боковые цепи двухслойной мембраны. Увеличение logP также снижает растворимость в воде, что снижает абсорбцию. Наконец, мембранные переносчики (транскутанты) могут либо увеличивать, либо

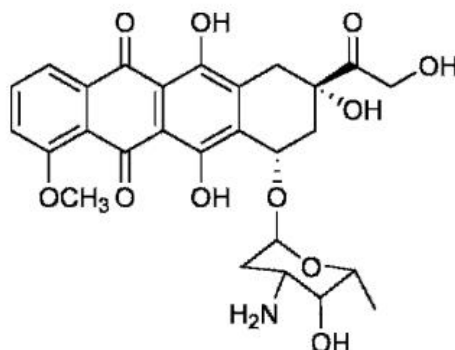
уменьшать абсорбцию ЛВ либо за счет активного транспорта поглощения, либо за счет оттока, соответственно. Таким образом, переносчики могут иметь сильное влияние на увеличение или уменьшение абсорбции. Lipinski et al. обсудили важные последствия этих правил в свете текущих стратегий дизайна ЛВ. Стадия оптимизации синтеза часто приводит к увеличению связывания мишени за счет добавления водородных связей и липофильности. Таким образом, оптимизация активности может снизить лекарственные свойства ряда соединений. Комбинаторная химия и синтез параллельных массивов, как правило, более просты с большим количеством липофильных групп; таким образом, аналоговые серии часто повышают липофильность. В биологии высокопроизводительный скрининг (HTS) имеет тенденцию отдавать предпочтение большему количеству липофильных соединений, чем стратегии скрининга в предыдущие десятилетия, потому что соединения сначала растворяются в ДМСО, а не в водной среде, как в прошлом. Следовательно, чтобы получить благоприятные биологические данные с помощью современных методов биологии *in vitro*, ЛВ не обязательно должно иметь значительную растворимость в воде. Соединения ранее тестировались первоначально растворением в водной среде для тестирования *in vivo*, и, таким образом, требовалось, чтобы они обладали растворимостью в воде, чтобы быть успешными в биологическом тестировании. Было рекомендовано использование скрининговых библиотек с хорошими лекарственными свойствами.

Закрепление материала по разделу 2.5



Задача 2.5.1

Предскажите на основе правил Липински и Вебера пероральную биодоступность (на качественном уровне) для доксорубина (Рис. 21).



Lipinski Rules

- H-bond donors = 7
- MW = 543
- ClogP = -1.7
- H-bond acceptors = 12

Veber Rules

- Rotatable bonds = 11
- PSA = 206
- Total H-bonds = 19

Рисунок 21. Формула доксорубина и его характеристики



Задача 2.5.2

Используя правила Липински и Вебера, сопоставьте на качественном уровне биологическую активность и пероральную биодоступность для нейропептида (слева) и его модифицированного аналога (справа).

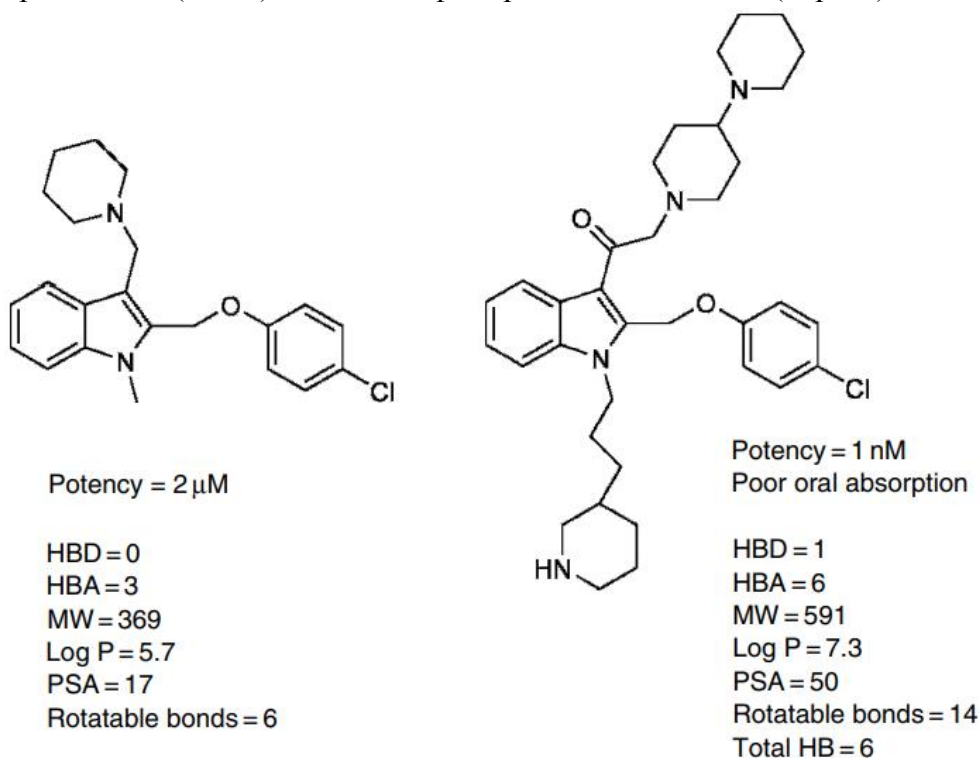


Рисунок 22. Формулы нейропептида (слева) и его модифицированного аналога (справа) и их характеристики



Задача 2.5.3

2.5.3.1. Низкая абсорбция более вероятна для соединения, которое имеет следующие данные: (а) 7 доноров Н-связи, (б) 2 донора Н-связи, (в) MW 350, (г) MW 580, (д) ClogP 7.2, (е) ClogP 2.7, (ж) 5 акцепторов Н-связи, (з) 13 акцепторов Н-связи, (и) высокая проницаемость для ЛВ через ГЭБ, (к) PSA 155, (л) PSA 35.

2.5.3.2. Почему водородные связи важны для абсорбции?

2.5.3.3. Почему высокое значение logP неблагоприятно для абсорбции?

2.5.3.4. Правила лучше всего использовать для: (а) строгих руководств по отбору ЛВ, (б) оценки соединений, для которых нет данных о свойствах *in vitro*, (в) единственной основы для выбора соединений для исследований *in vivo*, (г) прогнозирования метаболизма соединений?

2.5.3.5. Подсчитайте количество доноров водородных связей (НВД) и акцепторов водородных связей (НВА) в следующих группах, используя правило Липинского: (а) $-\text{COOCH}_3$, (б) $\text{R}_1-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_2$.



Задача 2.5.4

Какая из следующих характеристик подвергает соединение риску плохой абсорбции? (а) MW 527, (б) 5 акцепторов Н-связи, (в) ClogP 6.1, (г) соединение является субстратом для переносчика захвата, (д) доноры 7-Н-связи, (е) PSA 152.



Задача 2.5.5

Что из следующего является эффектом водородного связывания? (а) водородные связи повышают растворимость липидов, (б) водородные связи повышают растворимость в воде, (в) водородные связи снижают растворимость в воде, (г) водородные связи должны быть разорваны, чтобы молекула распределилась в двухслойную мембрану.



Задача 2.5.6

Что из следующего является положительным эффектом более низкой молекулярной массы? (а) растворимость в воде увеличивается, (б) уменьшается кислотное разложение, (в) увеличивается пассивная диффузия.



Задача 2.5.7

Определите правило 5 значений для следующих соединений. Укажите, какие структурные свойства выходят за рамки правил и являются проблемой (см. Рис. 23).

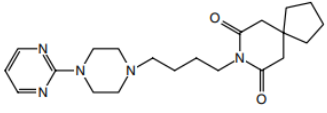
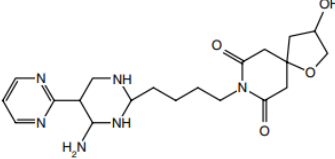
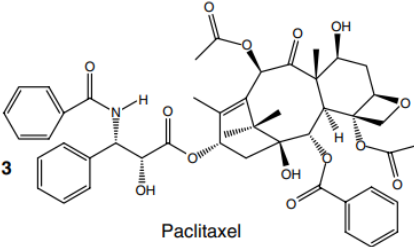
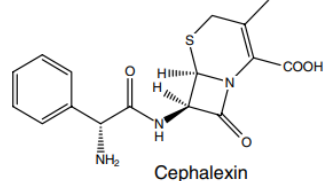
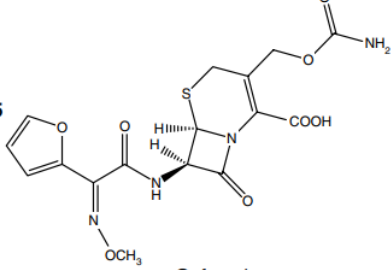
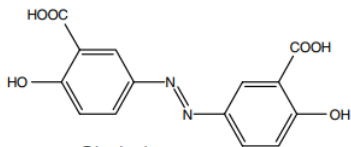
Structure	#HBD	#HBA	MW	cLogP	PSA	Problem
<p>1</p>  <p>Buspirone</p>			385	1.7	7.0	
<p>2</p> 			418	-3.3	143	
<p>3</p>  <p>Paclitaxel</p>			852	4.5	209	
<p>4</p>  <p>Cephalexin</p>			347	0.5	138	
<p>5</p>  <p>Cefuroxime</p>			424	-1.5	199	
<p>6</p>  <p>Olsalazine</p>			302	3.2	141	

Рисунок 23. Формулы соединений и их характеристики (Задача 2.5.7).
HBD – доноры водородных связей; HBA – акцепторы водородных связей

2.6. Примеры применения хемоинформатики

2.6.1. Chemicalize – теоретический расчет некоторых характеристик соединений, необходимых для прогнозирования биологической активности

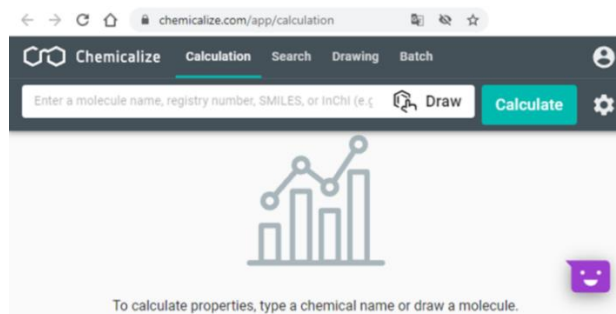
Chemicalize (от ChemAxon) – это онлайн-платформа для химических расчетов, которая включает в себя различные инструменты хемоинформатики, в том числе прогнозирование химических свойств соединений по их формуле.

Доступные расчеты включают анализ структурных свойств и соответствия правилу Липински, определение pKa, logP/logD и растворимости, прогнозирование ¹H-ЯМР-спектра.

Для того чтобы воспользоваться сервисом Chemicalize, необходимо зарегистрироваться на сайте <https://chemicalize.com/app/calculation> (Рис. 24а).

После регистрации необходимо ввести в поисковую строку название вещества (МНН) или нарисовать структуру (кнопка «Draw») и нажать «Calculate» (Рис. 24б).

а)



б)

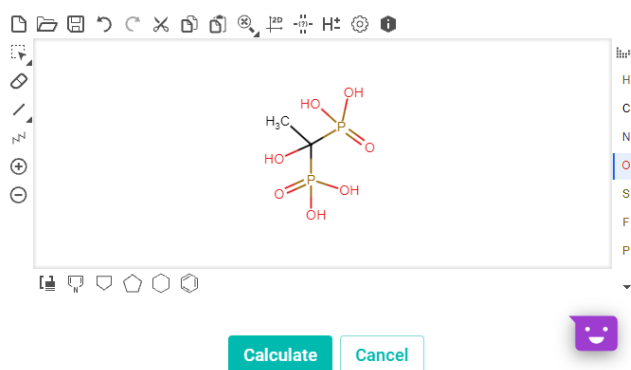


Рисунок 24. Веб-страница сервиса Chemicalize: главная страница (а), поле для рисования молекул (б).

После этого сервис рассчитает химические и структурные свойства исследуемого соединения. Пример результатов для анализа этидроновой кислоты представлен ниже.

Пример расчетов свойств этидроновой кислоты на онлайн-платформе Chemicalize

1. На сайте <https://chemicalize.com/app/calculation> нарисовали структуру этидроновой кислоты (кнопка Draw) и нажали “Calculate” (Рис. 25).

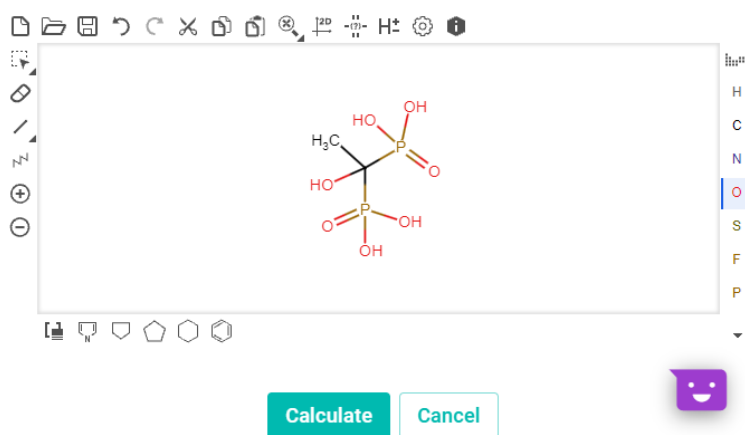


Рисунок 25. Поле для рисования молекул в Chemicalize с нарисованной молекулой этидроновой кислоты

2. Получили следующие данные, представленные ниже (Рис. 26).

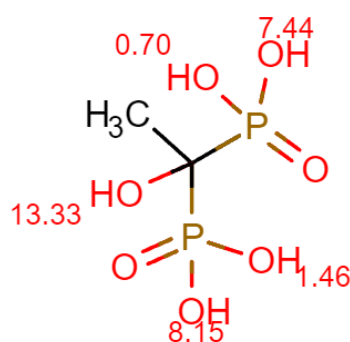
Results													
	<table border="1"> <tr> <td>Input</td> <td>CC(O)(P(O)(O)=O)P(O)(O)=O lp:2:2,4:2,5:2,6:2,8:2,9:2,10:2 </td> </tr> <tr> <td>Molar mass</td> <td>206.027 g/mol</td> </tr> <tr> <td>Exact mass</td> <td>205.974526594 Da</td> </tr> <tr> <td>Formula</td> <td>C₂H₈O₇P₂</td> </tr> <tr> <td>Composition</td> <td>C (11.66%), H (3.91%), O (54.36%), P (30.07%)</td> </tr> <tr> <td>Lipinski's rule of five</td> <td>✓</td> </tr> </table>	Input	CC(O)(P(O)(O)=O)P(O)(O)=O lp:2:2,4:2,5:2,6:2,8:2,9:2,10:2	Molar mass	206.027 g/mol	Exact mass	205.974526594 Da	Formula	C ₂ H ₈ O ₇ P ₂	Composition	C (11.66%), H (3.91%), O (54.36%), P (30.07%)	Lipinski's rule of five	✓
Input	CC(O)(P(O)(O)=O)P(O)(O)=O lp:2:2,4:2,5:2,6:2,8:2,9:2,10:2												
Molar mass	206.027 g/mol												
Exact mass	205.974526594 Da												
Formula	C ₂ H ₈ O ₇ P ₂												
Composition	C (11.66%), H (3.91%), O (54.36%), P (30.07%)												
Lipinski's rule of five	✓												
Structural properties													
Atom count	19	FSP3	1										
Non-hydrogen atom count	11	Hydrogen bond donor count	5										
Asymmetric atom count	0	Hydrogen bond acceptor count	7										
Rotatable bond count	2	Formal charge	0										
Ring count	0	Topological polar surface area	35.29 Å ²										
Aromatic ring count	0	Polarizability	14.18 Å ³										
Hetero ring count	0	Molar refractivity	34.51 cm ³ /mol										

Рисунок 26. Расчет характеристик этидроновой кислоты в Chemicalize

3. Также в Chemicalize осуществляется расчет pKa каждого кислотного протона (Рис. 27а) и моделируется диаграмма распределения ионизированных форм исследуемой молекулы в зависимости от pH (Рис. 27б).

а)

pKa



Strongest acidic pKa: 0.7

б)

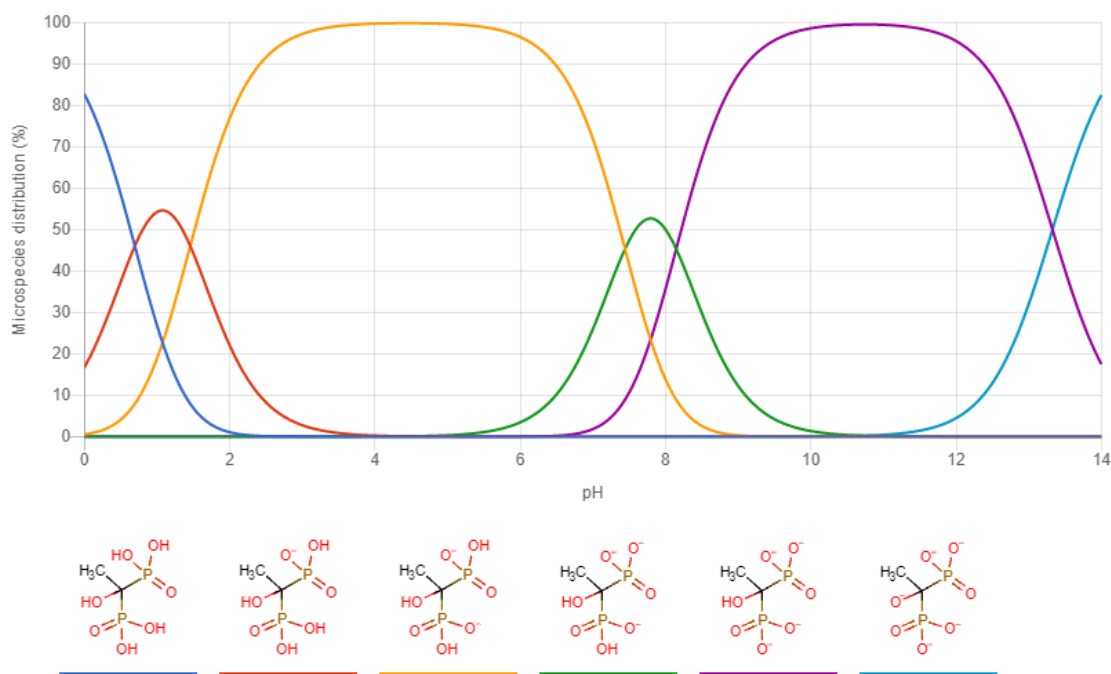


Рисунок 27. pKa каждого кислотного протона (а) и диаграмма распределения ионизированных форм этидроновой кислоты в зависимости от pH (б)

4. Прогнозирование различных физико-химических параметров исследуемого вещества представлено на рисунке 28.

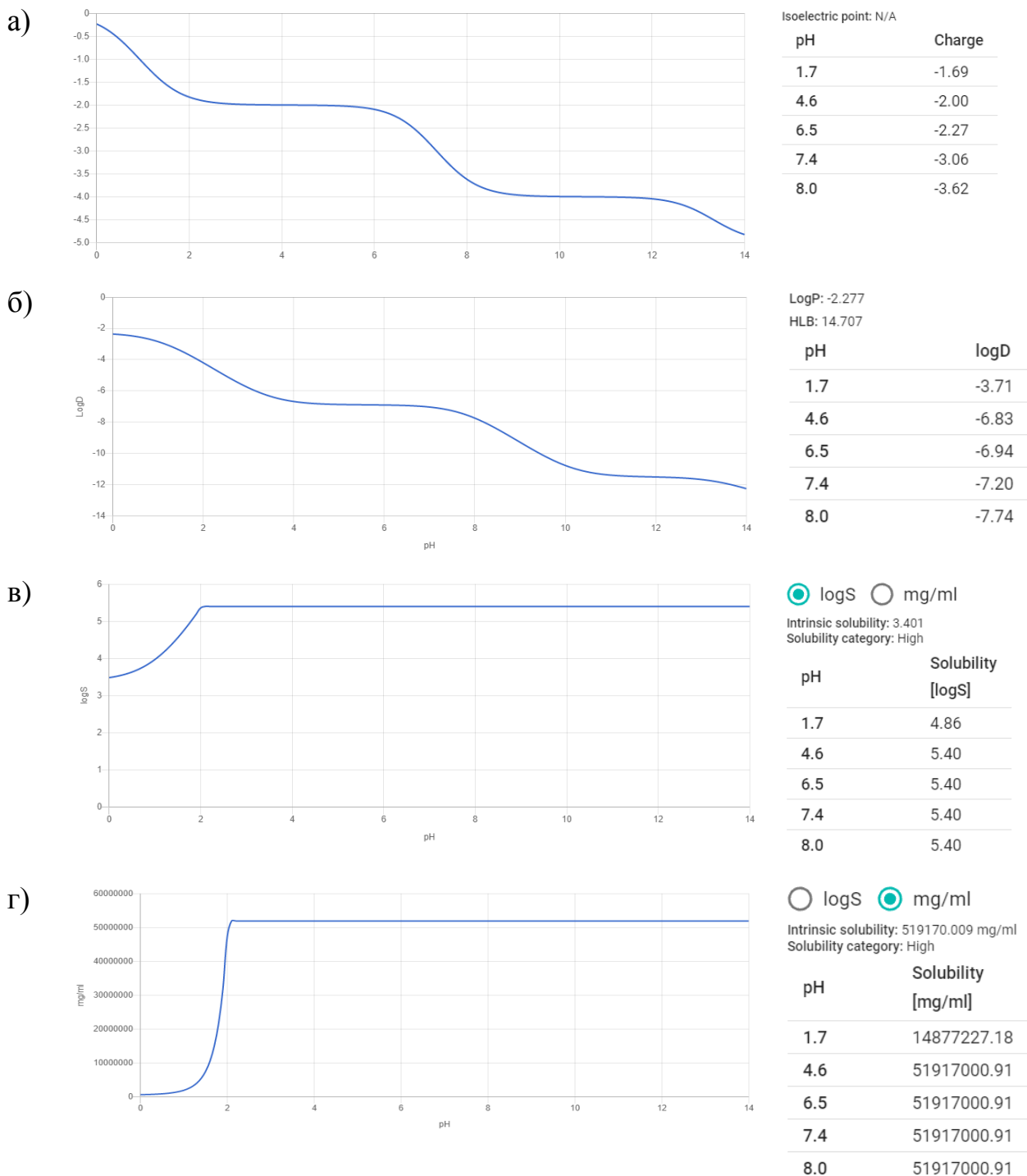


Рисунок 28. Прогнозирование изоэлектрической точки (а) и липофильности в зависимости от рН (б) и определение растворимости в мг/мл (в) или logS (г) при различных рН

5. Определение геометрических параметров молекулы исследуемого вещества (Рис. 29).

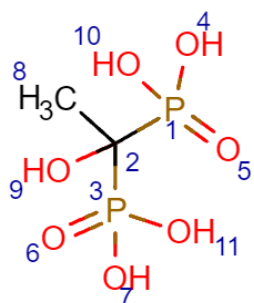
Geometry

Van der Waals volume	142.75 Å ³	Minimum projection area	31.78 Å ²
Van der Waals surface area	242 Å ²	Maximum projection area	43.11 Å ²
Solvent accessible surface area	306.61 Å ²	Minimum projection radius	3.73 Å
Topological polar surface area	135.29 Å ²	Maximum projection radius	4.41 Å

Рисунок 29. Определение геометрических параметров этидроновой кислоты в Chemicalize

6. Также сервис Chemicalize позволяет спрогнозировать ¹H-ЯМР-спектр исследуемого вещества (Рис. 30).

H-NMR



Atoms	Shift	Intensity	Multiplet	Quality
8, 8, 8	1.760 ppm	3	t	medium
9	5.948 ppm	1	t	rough
4, 7, 10, 11	8.691 ppm	4	s	rough

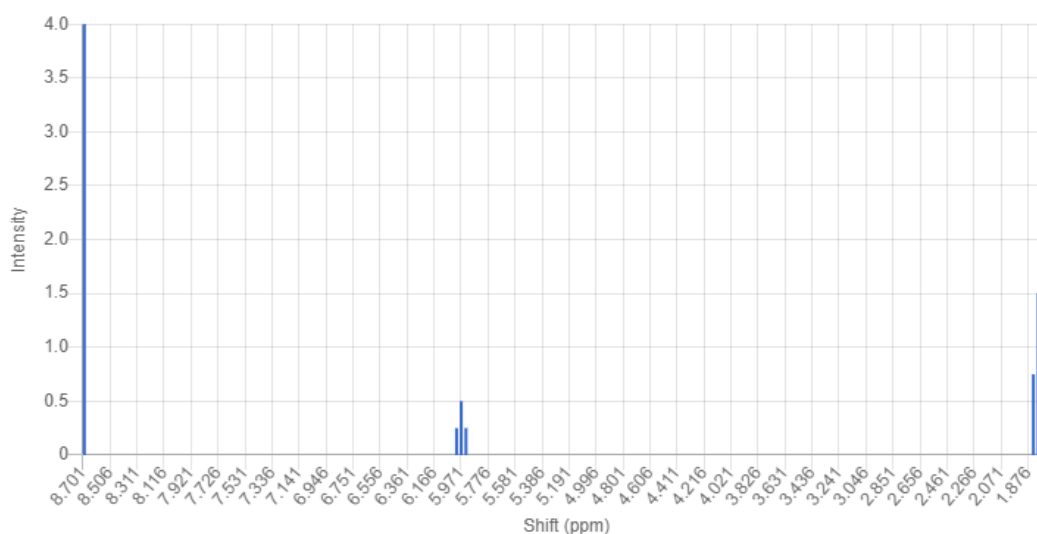


Рисунок 30. ¹H-ЯМР-спектр этидроновой кислоты и отнесение сигналов

2.6.2. Программа ChemSketch

Программа ChemSketch позволяет рассчитать теоретическое значение $\log P$ по структуре химического соединения.

Скачать программу можно с официального сайта <https://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/index.php>.

Нужно выбрать **Freeware Version**, ввести свои данные и скачать установочный файл. Программа установится, не требуя дополнительных ключей.

Алгоритм расчета $\log P$ в программе ChemSketch.

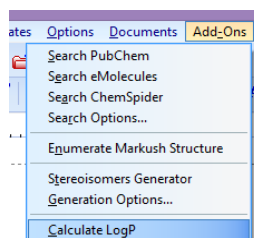
1. Запустите программу.
2. Нарисуйте формулу исследуемого соединения, используя инструменты:



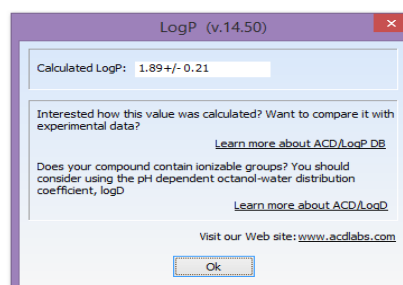
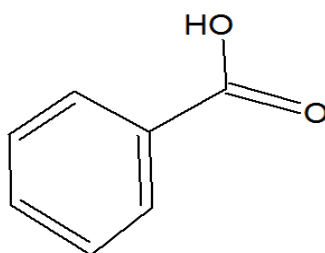
А также готовые функциональные группы справа от окна для рисования формулы.

По умолчанию установлен углерод, но есть возможность заменить его на атомы других элементов, выбрав их слева от окна для рисования формулы.

3. На верхней панели задач выберите Add-Ons, далее Calculate LogP.



4. Программа рассчитает показатель $\log P$.



5. Необходимо сравнить теоретически рассчитанный показатель $\log P$ с экспериментальным. Данные экспериментальных значений $\log P$ можно найти в базах данных, например: <http://www.chemspider.com/>. Для бензойной кислоты экспериментальное значение $\log P$ составляет 1.87.

Закрепление материала по разделу 2.6

Задача 2.6.1

2.6.1.1. Используя Chemicalize, оцените физико-химические свойства для клодроновой кислоты, алендроновой кислоты, золедроновой кислоты, димедрола, тавегила и супрастина.

Сравните полученные результаты со свойствами ЛВ, указанного преподавателем. О чем говорят различия?

Задание	Формула	Задание	Формула
Клодроновая кислота		Дифенгидрамина гидрохлорид (Димедрол)	
Алендроновая кислота		Клемастина фумарат (Тавегил)	
Золедроновая кислота		Хлоропирамина гидрохлорид (Супрастин)	

2.6.1.2. Используя программу ChemSketch, заполните таблицу:

Соединение	Формула	$\log P_{\text{теор}}$	$\log P_{\text{эксп}}$
...			

Исследуемые соединения: парацетамол, глутаминовая кислота, диклофенак, дротаверина гидрохлорид, фуросемид.

Источники литературы по разделу 2

2.1. Kerns, E.H.; Di, L. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 1st ed. Elsevier, Academic Press, 2008, pp. 552.

3. Стратегии модификации структуры ЛВ для улучшения липофильности, растворимости, проницаемости, ионизации и фармакологической активности ЛВ



Определение

Пролекарства – биологически инертные производные молекул ЛВ, которые *in vivo* «биообратимо» образуют активные ЛВ после ферментативного и/или химического превращений (1958 г.)

3.1. Высвобождение ЛВ путем гидролиза из пролекарства

Активное ЛВ чаще всего образуется путем ферментативного или химического гидролиза, высвобождая ковалентно связанный фрагмент – линкер или промотор (Рис. 31).

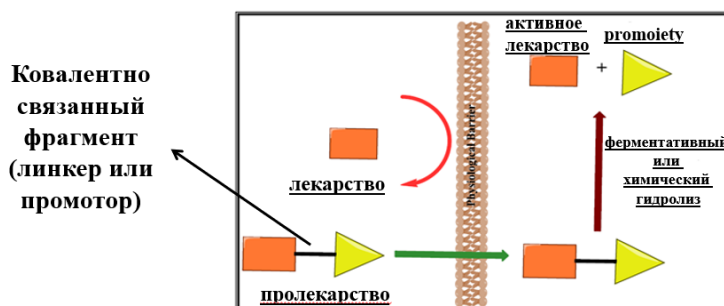


Рисунок 31. Иллюстрация действия пролекарств

Примеры гидролитического высвобождения ЛВ (салициловая кислота) из пролекарств в организме человека представлены на рисунке 32.

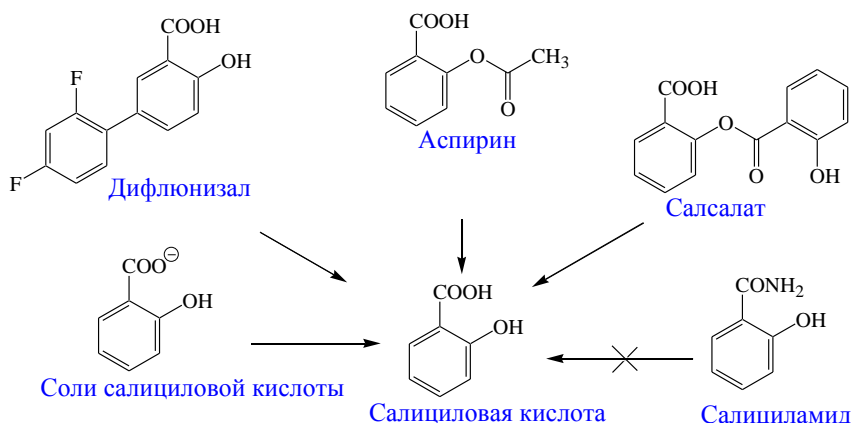


Рисунок 32. Гидролитическое высвобождение салициловой кислоты из ее пролекарств



Вопрос

При изготовлении гидрофильных и липофильных лекарственных форм используют различные модификации активного вещества – хлорамфеникола. Укажите, какое вещество (пролекарство) используется для приготовления мазей и суппозитория, а какое для инъекционной формы.

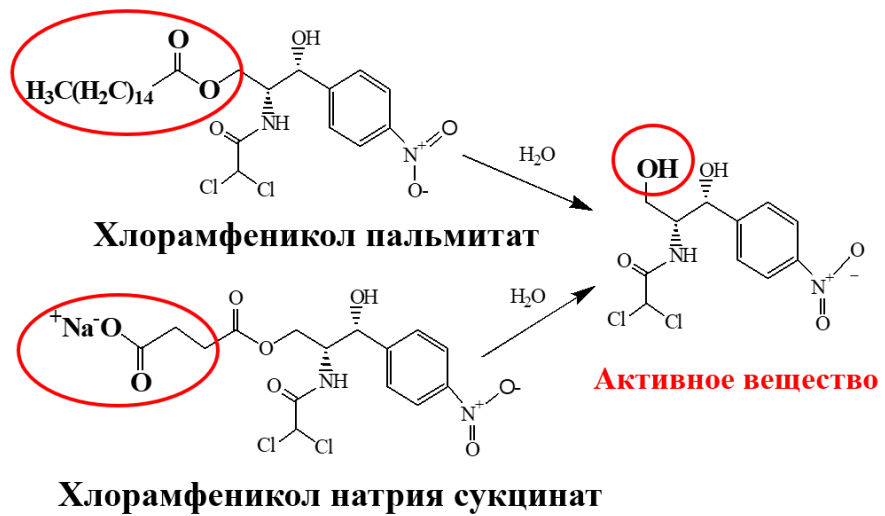


Рисунок 33. Высвобождение хлорамфеникола из его пролекарств

Примером ферментного гидролиза является высвобождение осельтамивира из его пролекарства осельтамивира карбоксилата (Рис. 34).



Рисунок 34. Ферментное гидролитическое высвобождение осельтамивира из осельтамивира карбоксилата

Гидролитическое расщепление в дальнейшем может сопровождаться и другими реакциями (окисление, перенос протона, электрона и др.) после проникания пролекарства.

Некоторые пролекарства образуют сильнодействующие лекарственные вещества в процессе биотрансформации без прямого гидролитического расщепления с использованием различных ферментов. На рисунке 35 проиллюстрировано образование из пролекарства циклофосфамида (CP, 1) сильнодействующих фосфоримида горчицы (PAM, 4) и гидроксипропаналь (HPA, 5), разрушающих ДНК опухолевых клеток, что приводит к их апоптозу (Рис. 35).

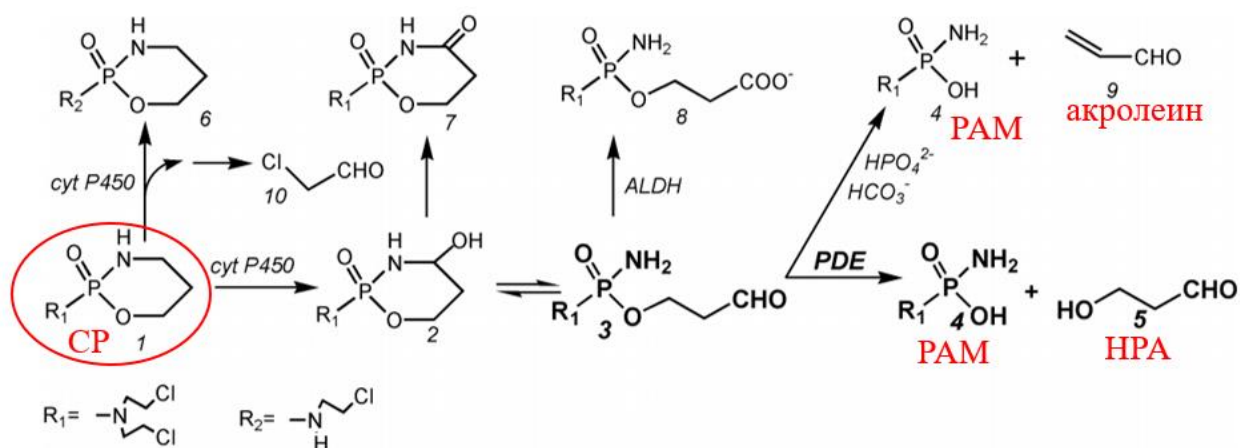


Рисунок 35. Основные метаболические пути противоопухолевого пролекарства циклофосфамида – CP. 1: циклофосфамид (CP), 2: 4-гидроциклофосфамид (ОНСР), 3: альдофосфамид (ALDO), 4: фосфоримид горчицы (PAM – ЛВ), 5: гидроксипропаналь (HPA), 6: дехлорциклофосфамид, 7: 4-кетоциклофосфамид (CARCPho), 8: карбоксифосфамид (КСPho), 9: акролеин, 10: хлорацетальдегид.

3.2. NO-генерирующие пролекарства

В качестве примера можно привести NO-генерирующие нестероидные противовоспалительные препараты NO-НПВП, которые в процессе биотрансформации первоначально гидролизуются до исходного НПВП и нитрат-содержащего спирта (Рис. 36). Исходные НПВП имеют серьезные недостатки, в частности, аспирин, диклофенак, ибупрофен и др. – неселективные ингибиторы циклооксигеназы-1, имеющие сильное воздействие на ЖКТ. Выделение NO *in situ* (в результате биотрансформации) позволяет кроме эндотелиального эффекта расслабления усилить основной фармакологический эффект без побочного действия на ЖКТ.

Двухэлектронное восстановление нитрата путем дегидратации приводит к образованию производного нитрита (Рис. 36). Гидролиз нитрита (E) приводит к образованию диола (D') и нитрит-аниона (G). Нитрит-анион дополнительно восстанавливается до молекулы NO, которая представляет собой лекарственное вещество – эндотелиальный фактор расслабления (расслабление всех сосудов, в том числе кардио).

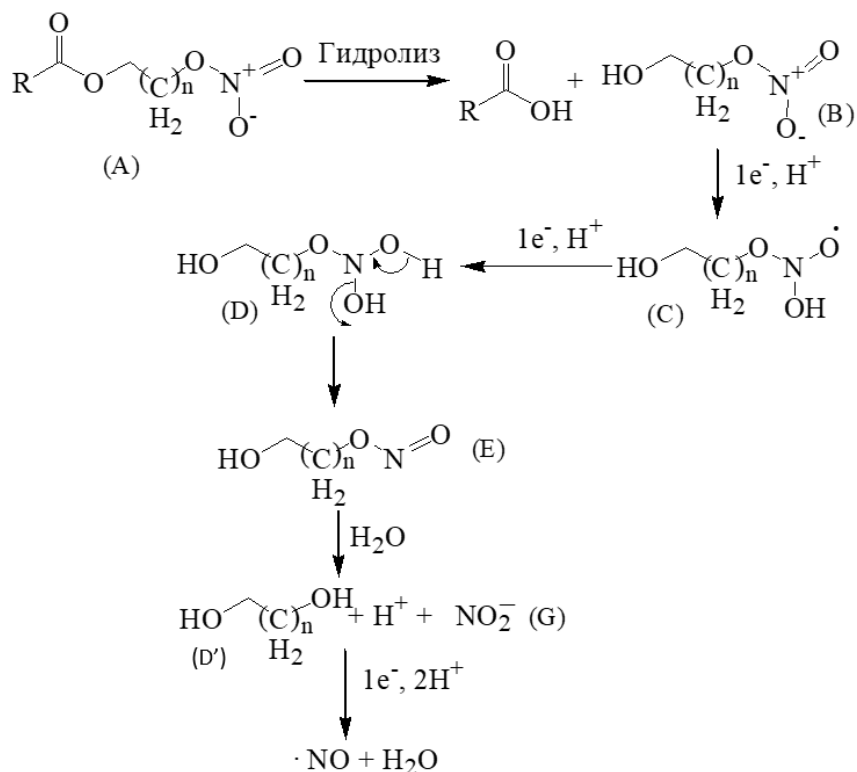


Рисунок 36. Гидролитическое высвобождение (ферментное и неферментное) монооксида азота из сложных эфиров азотной кислоты



Вопросы

1. Поясните механизм образования продуктов B, C, D, D', G и NO (Рис. 36). Что является истинным ЛВ?
2. Предложите NO-генерирующее пролекарство из эфира и напишите предполагаемый механизм его биотрансформации.

Донаторами монооксида азота могут быть соединения различных классов (Рис. 37).

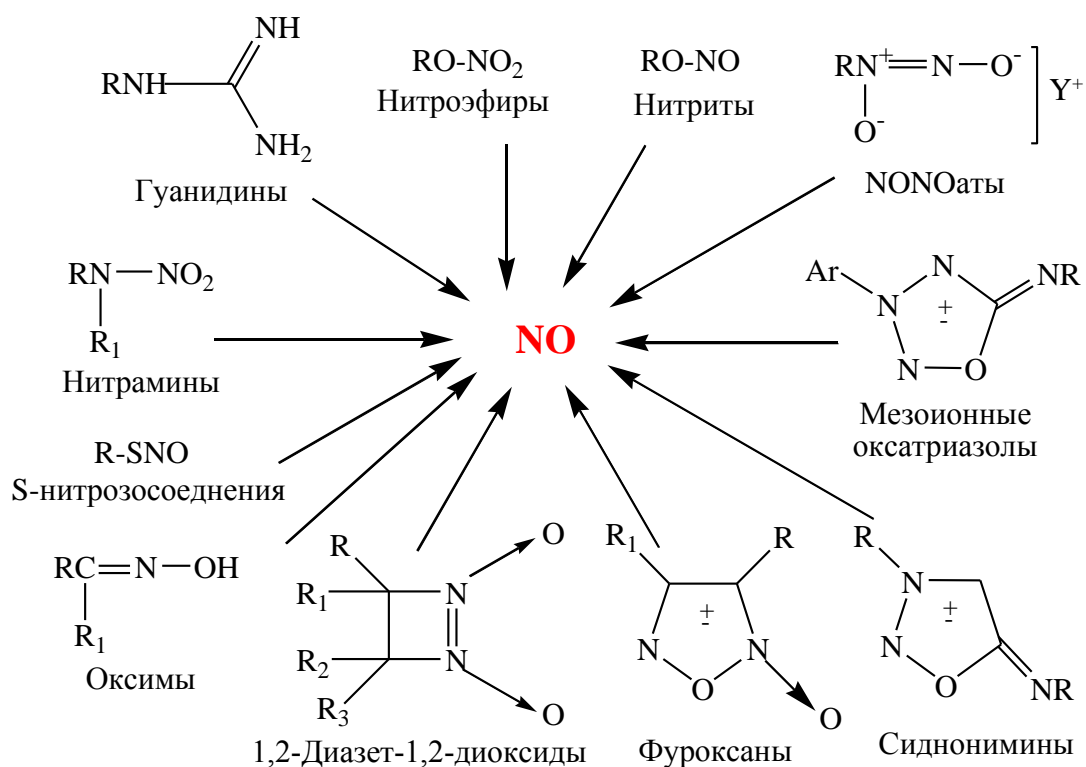


Рисунок 37. NO-донаторы – пролекарства монооксида азота



Вопросы

1. Выделите NO-донирующие фрагменты в различных классах соединений.
2. Будут ли соединения представленных донаторов NO-изестерами. Предложите фармакофоры для донаторов NO.
3. Предположите, сколько моль NO будет выделяться из 1 моль каждого предложенного соединения.
4. Пользуясь интернет-ресурсами предложите несколько соединений NO-донаторов как пролекарств, напишите их структуры и предположите механизм высвобождения NO.

Закрепление материала



Задача 3.1

Пользуясь интернет-ресурсами и на основании литературных данных (например, [3.1]) предположите синтез NO-генерирующего вещества пролекарства, биологическую активность и основные этапы биотрансформации, число эквивалентов выделяющегося NO, а также другой компонент, представляющий собой действующее ЛВ (Рис. 38).

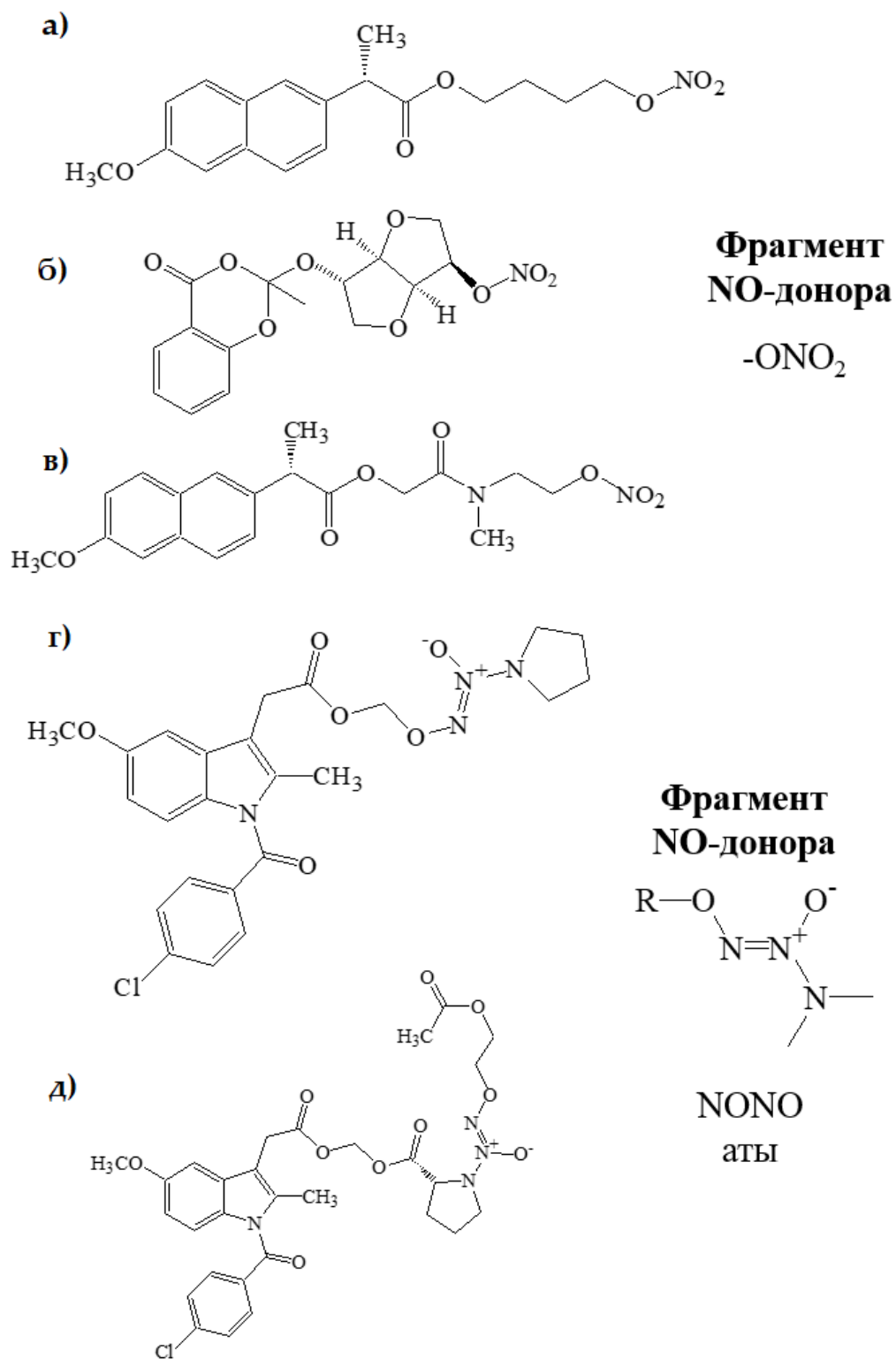


Рисунок 38. Фрагменты NO-донора и примеры содержащих их молекул

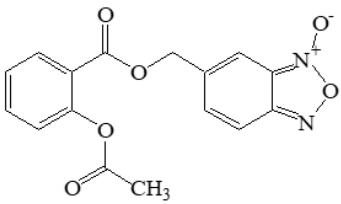
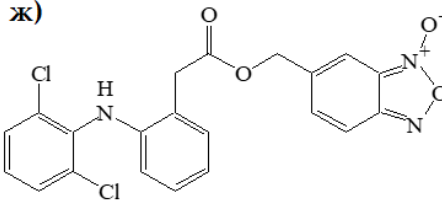
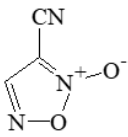
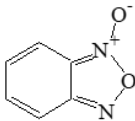
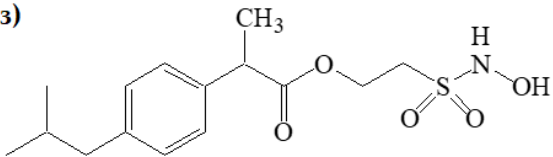
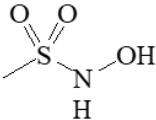
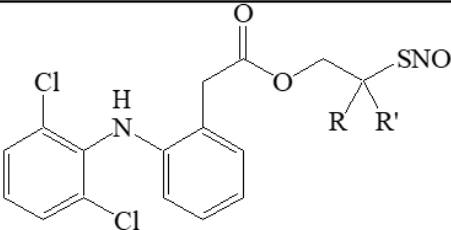

Примеры	Фрагмент NO- донора
<p>e) </p> <p>ж) </p>	 
<p>з) </p>	
<p>и) </p>	

Рисунок 38. Фрагменты NO-донора и примеры содержащих их молекул
(Продолжение).

3.3. Общие стратегии модификации структуры ЛВ для улучшения растворимости

Общие химические приемы модификации структуры ЛВ с изменением ее липофильности представлены на схеме (Рис. 39).

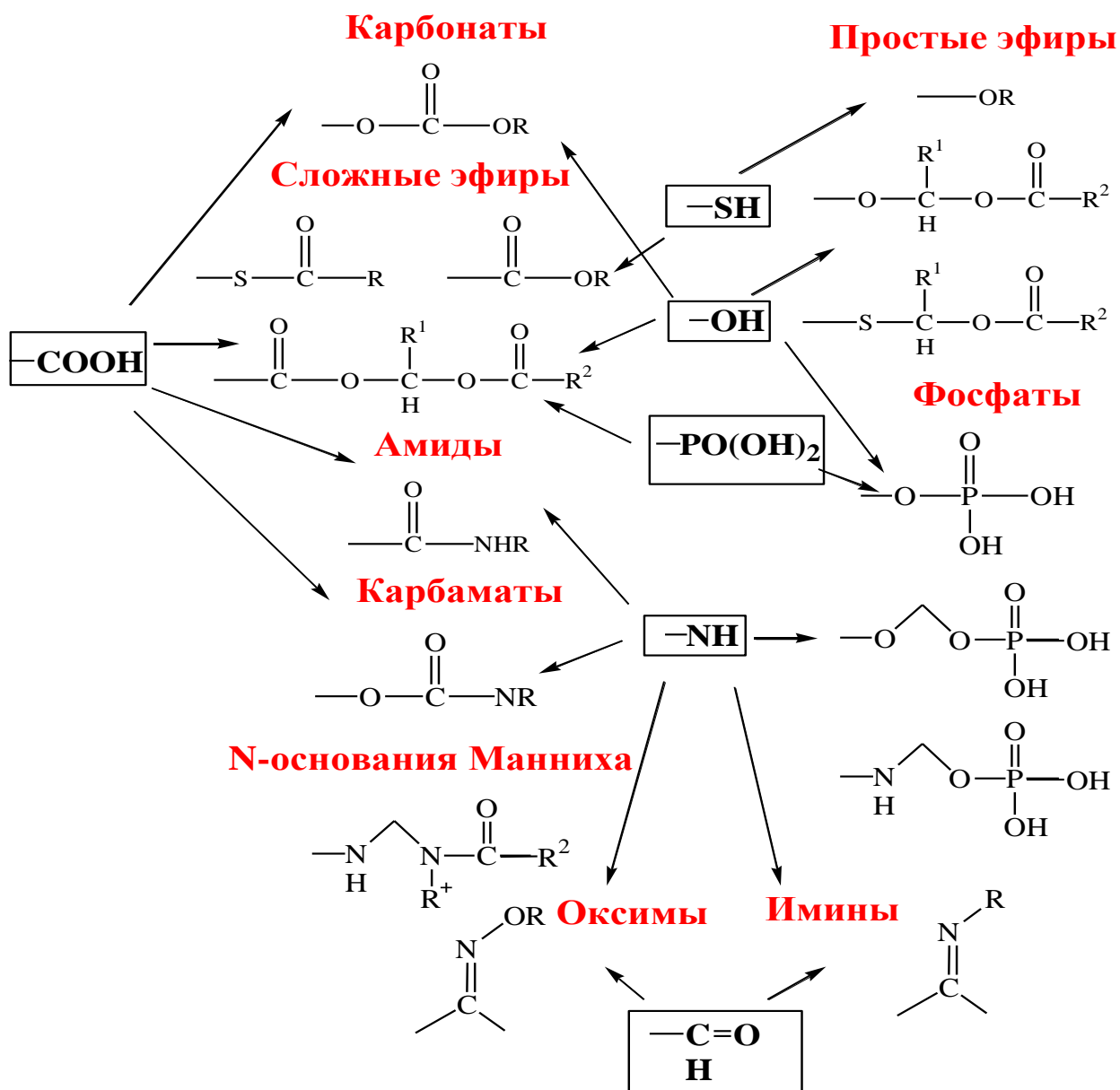


Рисунок 39. Пути химической модификации для управления гидрофильного и липофильного соотношений

Подходы для улучшения растворимости ЛВ заключаются в следующем.

1. Включение в структуру ионизирующей группы (Рис. 40).

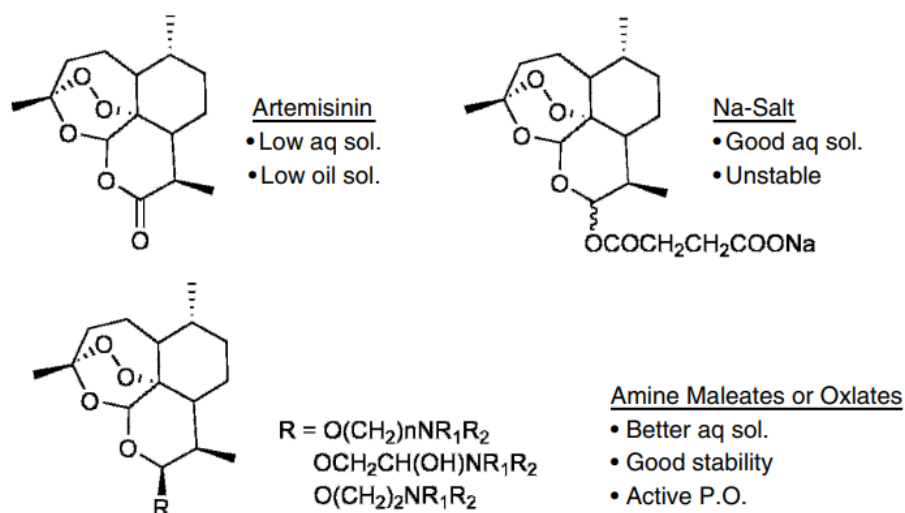
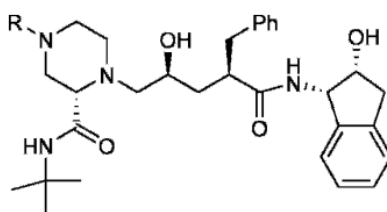


Рисунок 40. Введение в боковую цепь карбоновой кислоты или амина увеличивает растворимость артемизинина

Следует учесть, что натриевые соли карбоксильных кислот, повышая растворимость, часто являются нестабильными. В связи с этим часто используют соли аминов, повышающие растворимость при сохранении стабильности исходного антималярийного ЛВ.

2. Снижение logP для увеличения растворимости в воде (Рис. 41).



#	R	C _{max} (uM)	Solubility (mg/mL) at pH 7.4	Log P
1	benzyloxycarbonyl	<0.10	<0.001	4.67
2	8-quinolinylsulfonyl	<0.10	<0.001	3.7
3	2,4-difluorophenylmethyl	0.73	0.0012	3.69
4	3-pyridylmethyl	11.4	0.07	2.92

Рисунок 41. Липофильность и растворимость серии ингибиторов протеазы.

Соединение 4 – коммерческий антималярийный препарат.

3. *Увеличение возможности водородного связывания* (Рис. 42).

Увеличение количества доноров и акцепторов водорода, таких как OH или NH₂, увеличивает растворимость в воде.

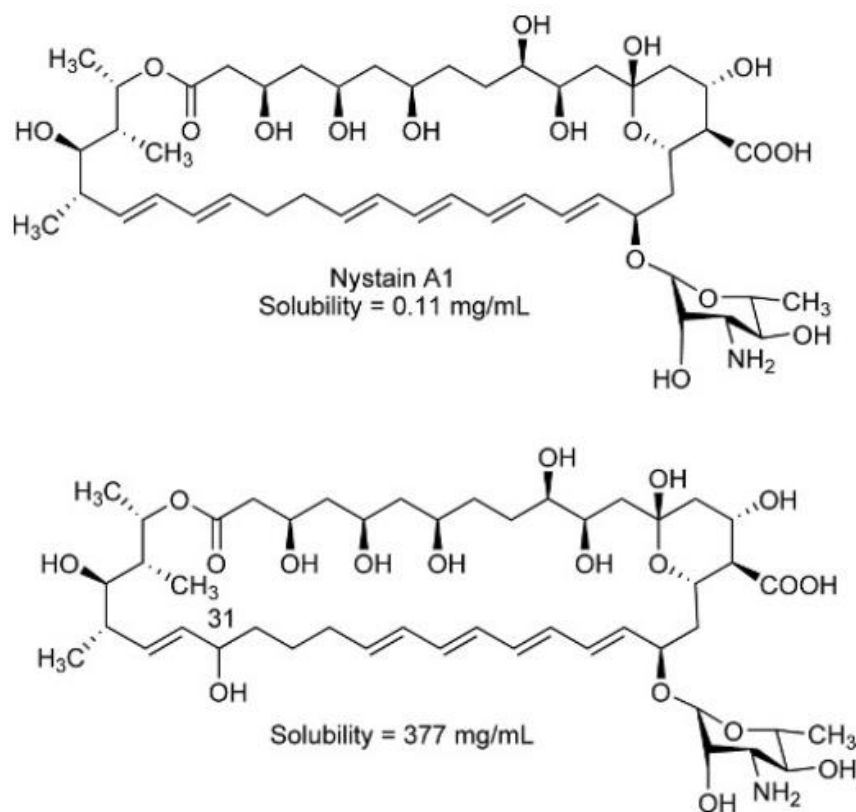


Рисунок 42. Добавление водородных связей увеличивает растворимость в воде

4. *Введение в структуру дополнительных полярных групп* (Рис. 43).

	<u>IC₅₀</u>	<u>Solubility</u>
	0.10 μM	0.62 mg/mL
	1.6 μM	1.66 mg/mL
	37 μM	7.06 mg/mL

Рисунок 43. Увеличение растворимости в воде при добавлении полярных и ионизируемых групп в молекулы ингибиторов эпексидгидролазы

5. Снижение молекулярного веса.

6. Снижение плотности кристаллической упаковки за счет выведения заместителя за плоскость молекулы (Рис. 44).

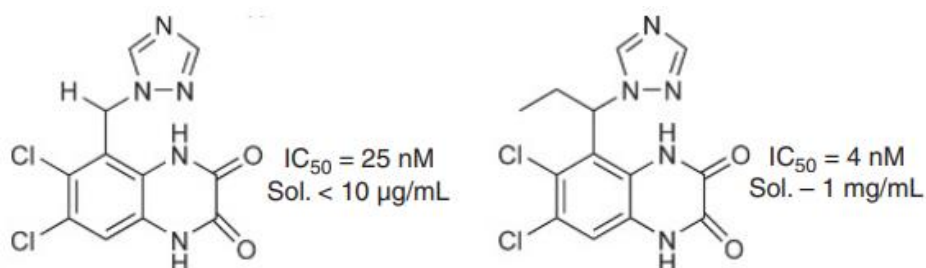


Рисунок 44. Введение этильной группы приводит к конформации вне плоскости, которая нарушает упаковку кристаллов и увеличивает растворимость [3.2]

7. Конструкция пролекарства (см. разделы 3.1 и 3.2).

В таблице 11 приведены примеры пролекарств сулиндака, мипроксифена и ампренавира.

Таблица 11. Примеры препаратов, являющихся пролекарствами

Название препарата	Функциональная группа	Структура	Стратегия пролекарств
Сулиндак (НПВС)	Оксид сулиндака сульфида		➤ Пролекарство-биопредшественник, восстанавливающееся в активную сульфидную форму после пероральной абсорбции
Мипроксифен фосфат (противоопухольевый)	Фосфатный эфир мипроксифена		➤ Биотрансформация щелочными фосфатазами ➤ Растворимость в воде при pH 7,4 увеличилась ~ в 1000 раз
Фозампренавир (противовирусное)	Фосфатный эфир ампренавира		➤ Биотрансформация щелочными фосфатазами ➤ 10-кратное увеличение растворимости

Некоторые примеры синтеза фосфатов ЛВ [3.3] приведены на рисунке 45.

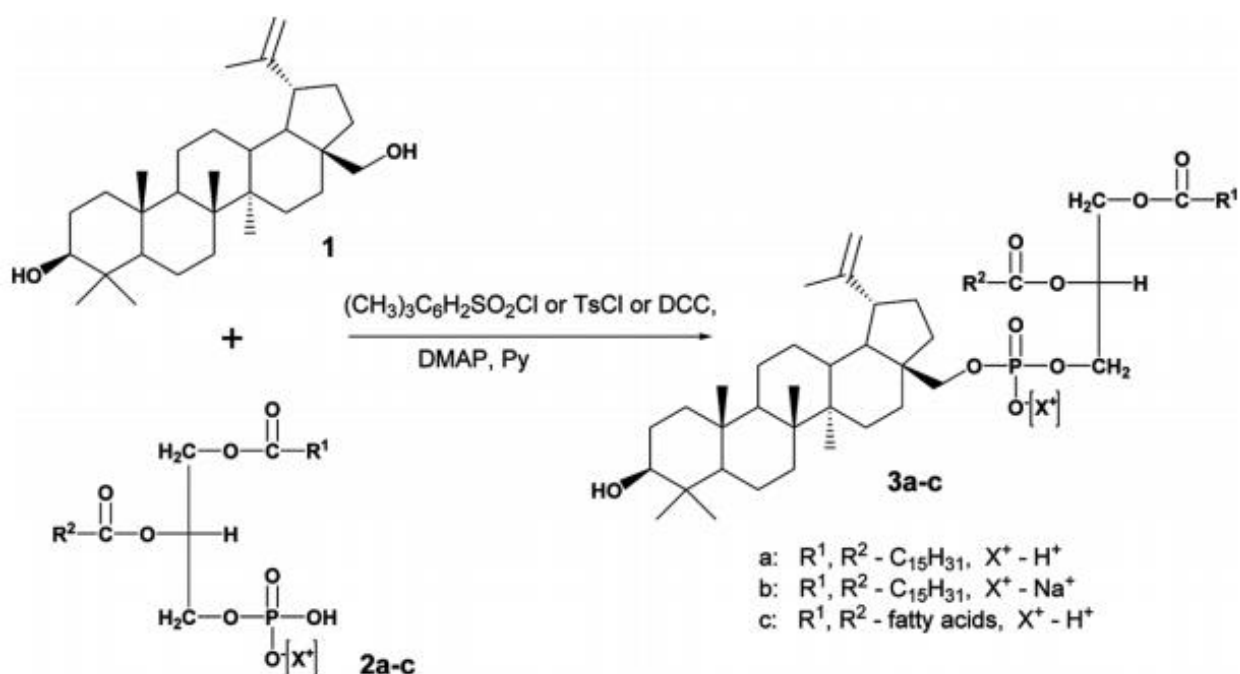


Рисунок 45. Синтез фосфатов производных бетулина



Вопрос 1

Укажите роль тозилхлорида или DCC в сочетании с DMAP в этой реакции.

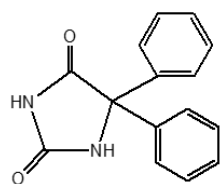
Какой растворитель вы могли бы предложить для проведения синтеза?

Почему не вступает в реакцию второй гидроксил (в 3 положении циклопентанпергидрофенантренового цикла)?

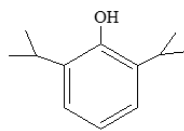


Вопрос 2

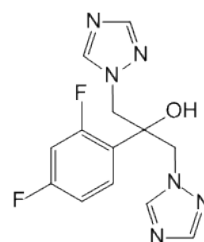
Пользуясь интернет-ресурсами и данными, представленными в учебном пособии, напишите схему синтеза пролекарств с лучшей растворимостью и более липофильных для следующих соединений (Рис. 46):



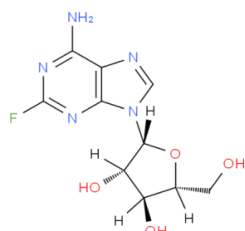
Фенитоин



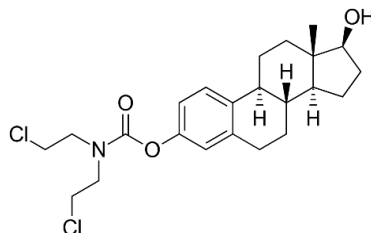
Пропрофол



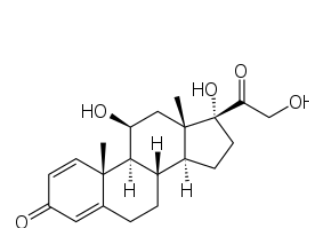
Флуконазол



Флударабин



Эстрамустин



Преднизолон

Рисунок 46. Формулы соединений для вопроса 2



Вопрос 3

Пользуясь интернет-ресурсами и данными, представленными в учебном пособии, предложите схему синтеза фосфатного эфира ЛВ (без синтеза самого ЛВ). Для достижения какого фармакологического эффекта проводилась модификация?

Лекарственные вещества:

- 1 – мипроксифен;
 - 2 – ампренавир;
 - 3 – дексаметазон;
 - 4 – флуконазол.
-

Источники литературы по разделу 3

3.1. Qandil, A.M. Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2012, 13, 17244-17274. doi:10.3390/ijms131217244

3.2. Bighley, L.D.; Berge, S.M.; Monkhouse, D.C. Salt forms of drugs and absorption. In J. Swarbrick & J. C. Boylan (Eds.), *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. New York: Marcel Dekker, 1995, 13, pp. 453–499.

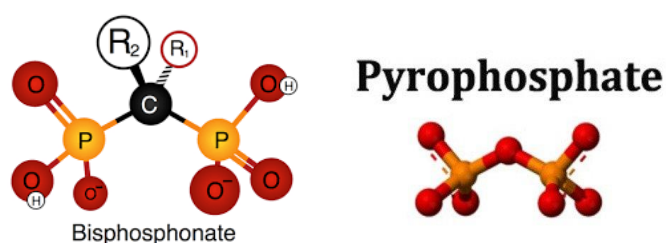
3.3. Thibeault, D.; Gauthier, C.; Legault, J.; Bouchard, J.; Gagné, L.; Pichette, A. Synthesis and cytotoxicity of lupane-type triterpenoid glyceryl esters. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2012, 22(14), 4735-4739.

4. Биомиметический подход к синтезу ЛВ для лечения заболеваний костной ткани на примере бисфосфонатов

Биомиметический подход используется для получения новых материалов и веществ, имитирующих биообъекты (кожа, волосы, синовиальная жидкость, кровь, ферменты, кости и др.); взаимодействующих с теми же рецепторами, что и гормоны, нейромедиаторы и другие важные эндогенные вещества (адреномиметики, холиномиметики и др.); способных замещать природные компоненты (бисфосфонаты вместо природного пирофосфата) и/или выполнять их функции; выполняющих функции биосенсоров и анализаторов.

Для лечения остеопороза и других заболеваний костной ткани наиболее востребованы бисфосфонаты – миметики природного пирофосфата, структура которых приведена в таблице 12.

Таблица 12. Структура бисфосфонатов



Бисфосфонат	R1	R2	Активность (в экспериментах у крыс)
Этидроновая кислота	ОН	CH ₃	~1 х
Клодроновая кислота	Cl	Cl	~10 х
Памидроновая кислота	ОН	(CH ₂) ₂ NH ₂	~100 х
Алендроновая кислота	ОН	(CH ₂) ₃ NH ₂	~1 000 х
Ризедроновая кислота	ОН	CH ₂ -пиридин	~5 000 х
Ибандроновая кислота	ОН	(CH ₂) ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₄ CH ₃	~10 000 х
Золедроновая кислота	ОН	CH ₂ -имидазол	~20 000 х



Вопрос

Напишите формулу ризедроновой и золедроновой кислоты (Таблица 12).

Преимуществами бисфосфонатов являются их хорошие фармакокинетические и фармакодинамические показатели, в целом удовлетворяющие принципам АДМЕТ. Они являются высокополярными и заряженными соединениями при физиологическом рН, их абсорбция через желудочно-кишечный тракт происходит в основном парацеллюлярно. Бисфосфонаты примерно на 80%, 73% и 70% связаны с белками плазмы (преимущественно альбумином). При внутривенном введении первоначально широко распределяются в мягких тканях, а затем быстро перераспределяются в кости, из которой высвобождаются со скоростью, пропорциональной скорости обновления костной ткани. После введения бисфосфонаты выводятся из плазмы путем отложения в кости и выведения с мочой.

Комплекс вышеназванных привлекательных свойств бисфосфонатов обуславливает их широкое использование в качестве элементов систем доставки противоопухолевых органических ЛВ, наноэнзимов и радионуклидных препаратов.

Обычно бисфосфонаты для соответствия необходимой липофильности существуют в виде солей и гидратов, например алендроновая кислота в препарате представлена в виде гидрата натриевой соли. Липофильность алендроновой кислоты $\log P(\text{октанол/вода}) = -5,642$, а ее натриевой соли (Рис. 47) $\log P(\text{октанол/вода}) = -4,49$.

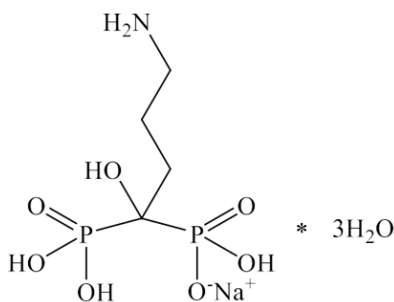


Рисунок 47. Формула алендроната натриевой соли тригидрата



Вопросы

1. Что выражает $\log P$ и какая величина должна быть по правилу Липински?
2. О чем свидетельствует величина $\log P(\text{октанол/вода}) = -4,49$
3. Какая термодинамическая величина привлекается для построения данной диаграммы?

Ввиду важности данных препаратов по эффективности и безопасности, поиск их оптимальных путей синтеза является востребованным и в настоящее время.

Существует несколько методов синтеза алендроновой кислоты (АА) [4.1].

Синтез АА по *первому методу* представлен ниже (Рис. 48).

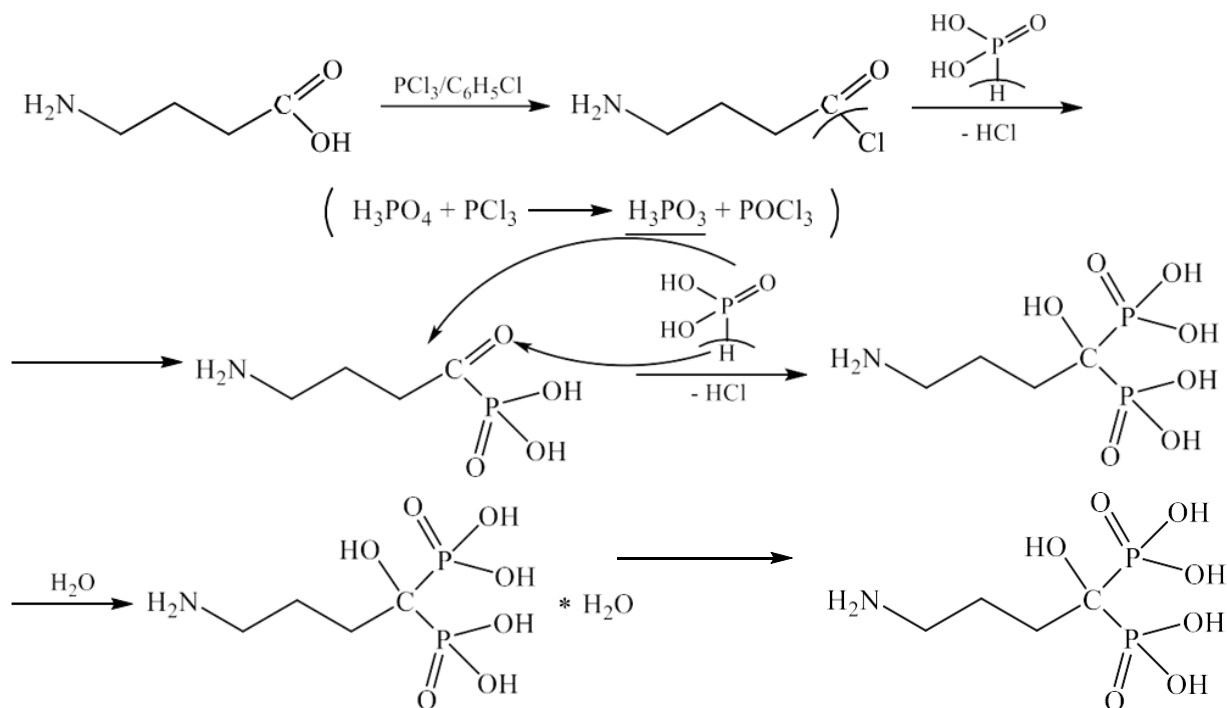


Рисунок 48. Синтез АА по методу 1

Использование реагента PCl_3 в данном методе приводит к образованию стеклообразного продукта; возможна его замена на POCl_3 или PCl_5 .

PCl_3 – бесцветная, дымящая во влажной среде жидкость с резким неприятным запахом. POCl_3 – бесцветная жидкость, дымит во влажном воздухе. PCl_5 – зеленовато-белый или желтоватый порошок.

Использование PCl_3 приводит к затвердеванию реакционной смеси и образованием твердого стеклообразного вещества, что является затруднением для дальнейшего гидролиза. Растворитель не растворяется в воде, поэтому его приходится удалять декантацией. При использовании POCl_3 или PCl_5 стеклообразного вещества не образуется. К тому же, с этими веществами используется фосфористая кислота, а не фосфорная, что облегчает протекание реакции.



Вопросы

1. Объясните механизм реакции синтеза АА по методу 1.
2. С какой целью проводится замена PCl_3 на POCl_3 или PCl_5 ? Что представляют собой данные реагенты (химические и физические свойства)?

Другой метод получения АА представляет собой синтез из пирролидона с использованием $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (метансульфонової кислоты) и последующей обработки PCl_3 , на конечной стадии продукт обрабатывают водой (Рис. 49).

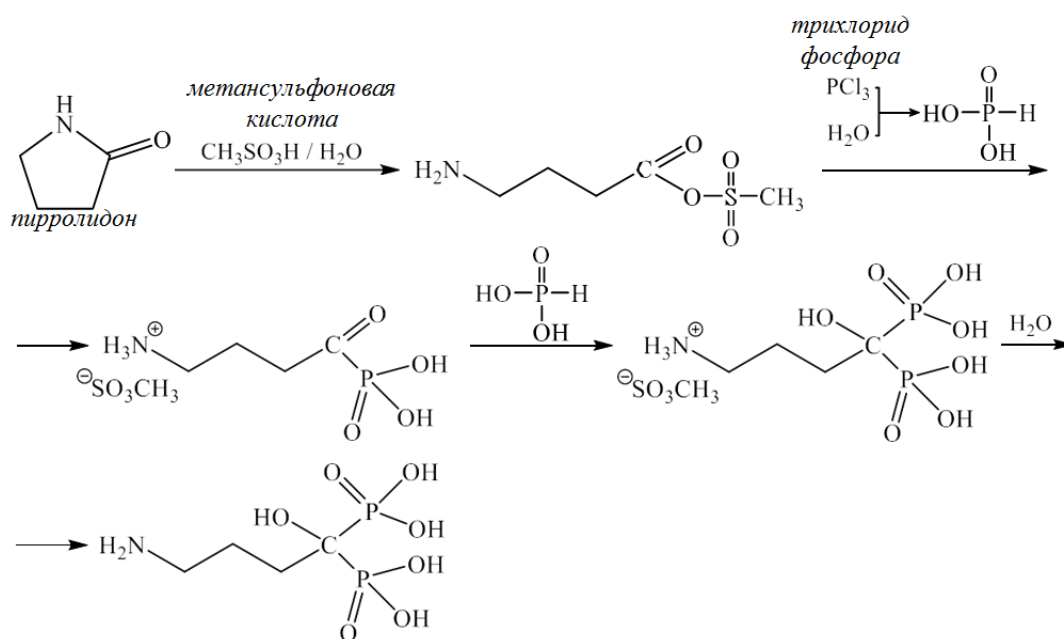


Рисунок 49. Синтез АА по методу 2

Метансульфоновая группа раскрывает цикл и дает мезильную группу, которая является хорошей уходящей группой в реакциях нуклеофильного замещения.



Вопросы

1. Какую функцию выполняет метансульфоновая кислота?
2. Укажите недостатки методов 1 и 2, и предположите выход конечного продукта.

Более прогрессивные методы синтеза АА предполагают защиту реакционноспособной аминогруппы.

Стадии синтеза АА *по третьему методу* через фталимидную защиту аминогруппы представлены на рисунке 50. Основные этапы предполагают:

- а) защиту аминогруппы;
- б) образование хлорангирида (4) после обработки SOCl_2 ;
- в) обработку триэтил- (или триметил-) фосфитом с образованием ацилфосфоната (5);
- г) обработку диэтилфосфитом в присутствии ТЭА с образованием тетраэтилбисфосфоната (6);
- д) гидролиз 6М HCl и конверсию в соль.

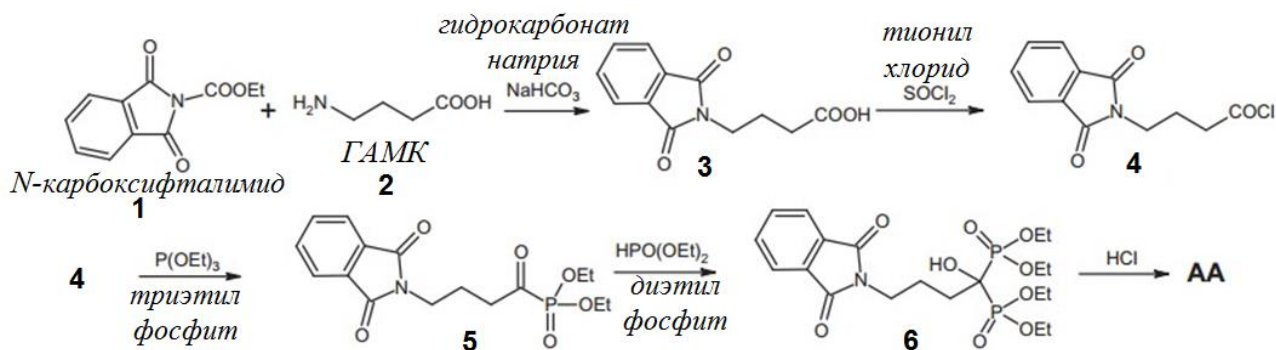


Рисунок 50. Синтез АА по методу 3 через фталимидную защиту аминогруппы



Вопросы

1. Для чего необходима защита аминогруппы ГАМК?
2. Какие условия синтеза необходимо соблюдать при работе с фосфитами?
3. Предположите физико-химические свойства АА. Для чего АА конвертируют в натриевую соль?
4. Какой вид химической защиты аминогруппы вы можете еще предложить?

Альтернативным методом защиты реакционноспособного азота является силильная защита. Основные стадии процесса представлены на рисунке 51:

а) силильная защита – обработка хлорангида R(метил или фенил) бис(триметилсилил)фосфитом (силильная группа является хорошей защитой для OH-групп);

б) метанолиз;

в) снятие фталимидной защиты гидразином.

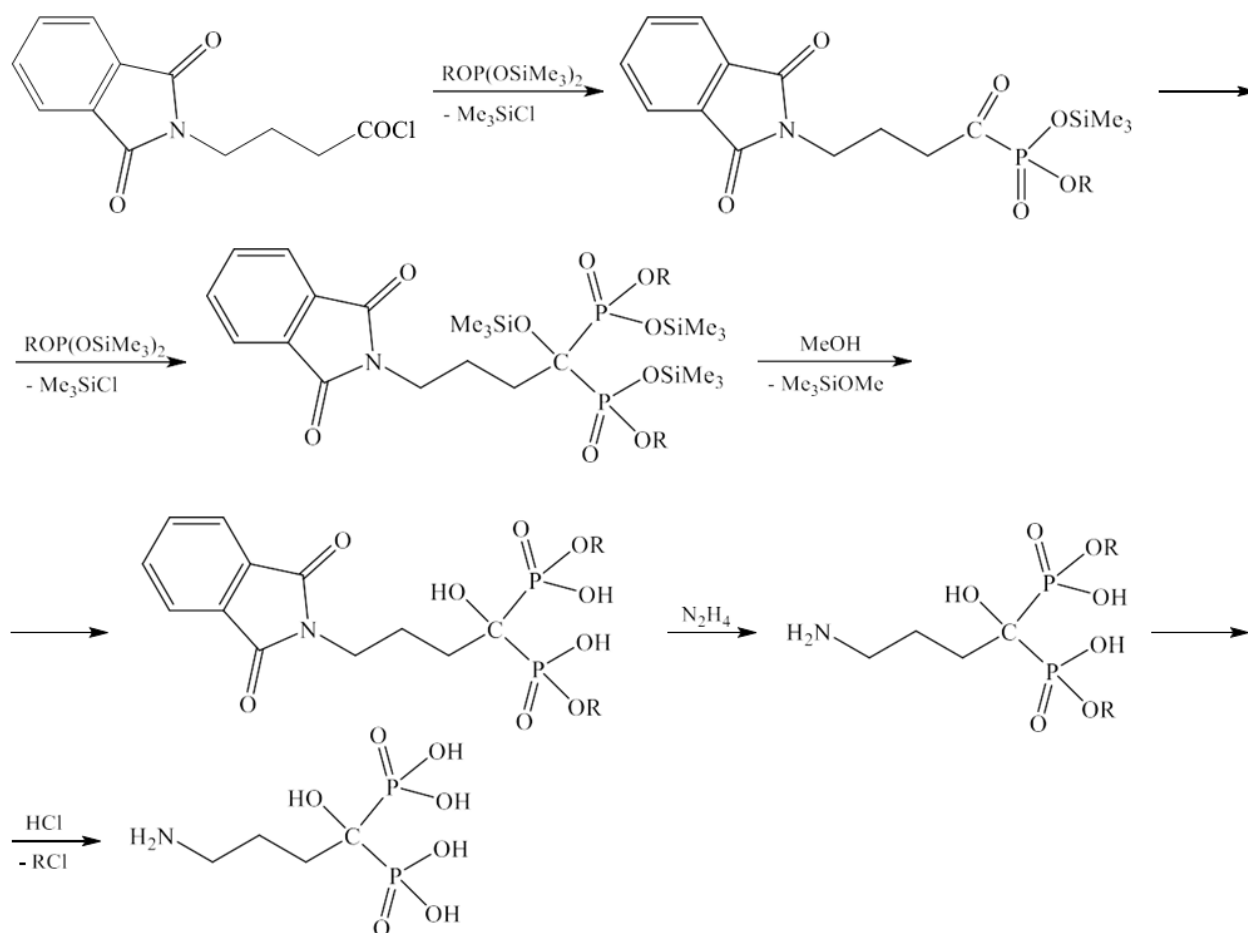


Рисунок 51. Синтез АА по методу 4 с силильной защитой



Вопросы

1. В какой форме используют гидразин?
2. В чем преимущество силильной защиты перед фталымидной?

Синтез АА без защиты аминогрупп с использованием катехолборана приведен на рисунке 52 и включает следующие стадии:

- катехолборан в ТГФ – для активации карбоксильной группы без выделения интермедиата – ацилоксибензодиоксаборана;
- взаимодействие с $P(OSiMe_3)_3$ – трис(триметилсилил)фосфитом;
- метанолиз.

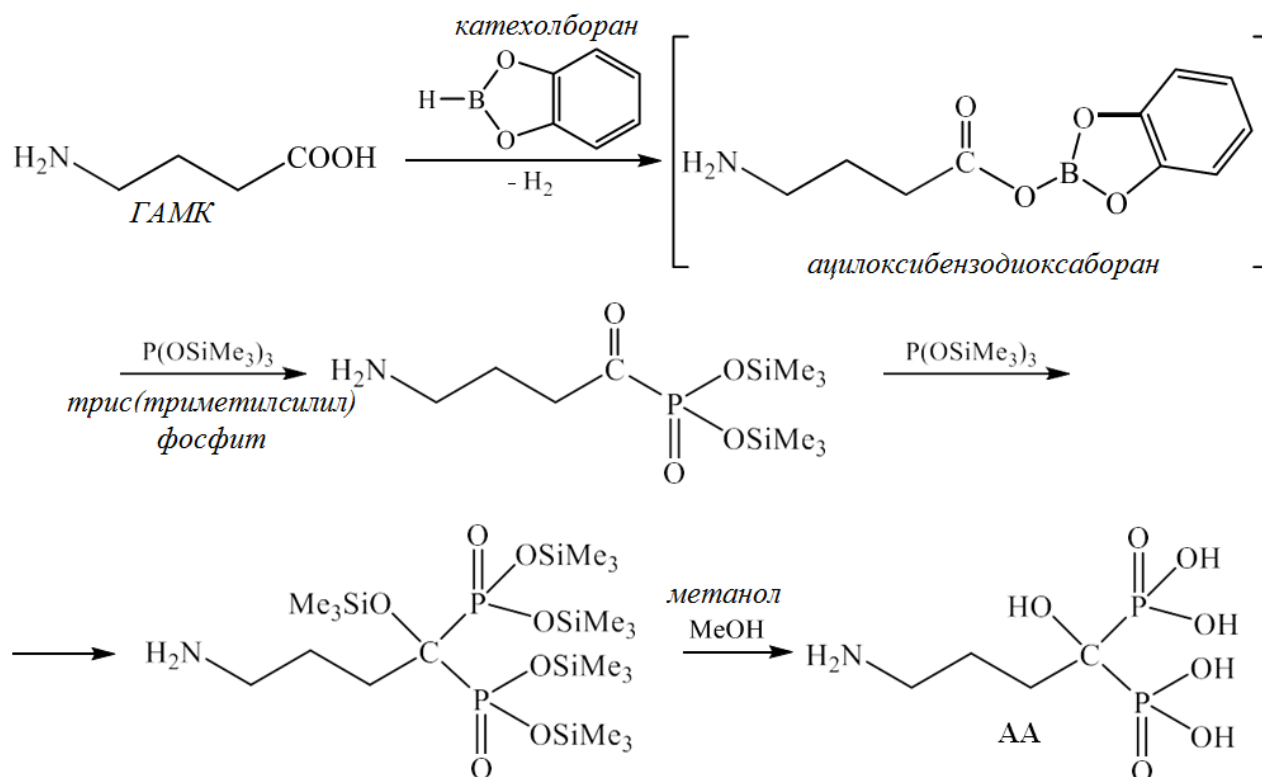


Рисунок 52. Синтез АА по методу 5 с использованием катехолборана



Вопрос

Напишите формулы ацилоксибензодиоксаборана, трис(триметилсилил)фосфита и продукта их взаимодействия (не конечный).

Взаимодействие ацилоксибензодиоксаборана и трис(триметилсилил)-фосфита показано на рисунке 53.

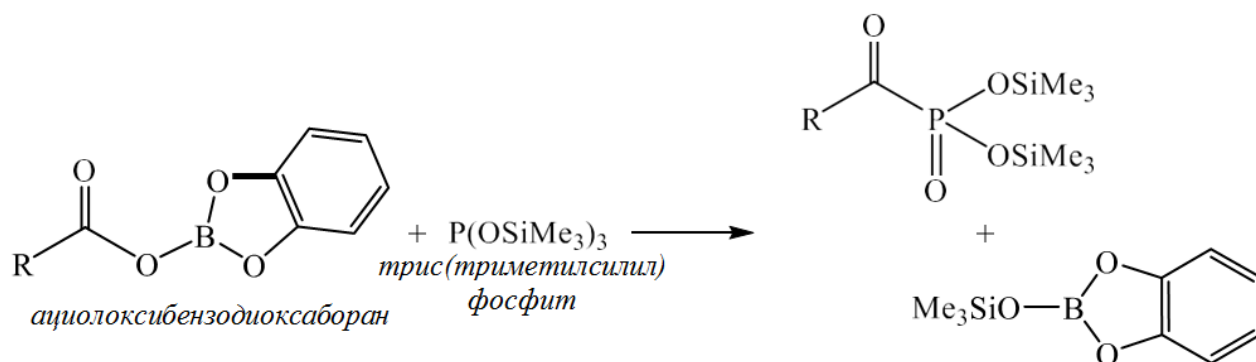


Рисунок 53. Взаимодействие ацилоксибензодиоксаборана и трис(триметилсилил)фосфита

Перевод алендроновой кислоты моногидрата в натриевую соль также имеет особенности (Рис. 54).

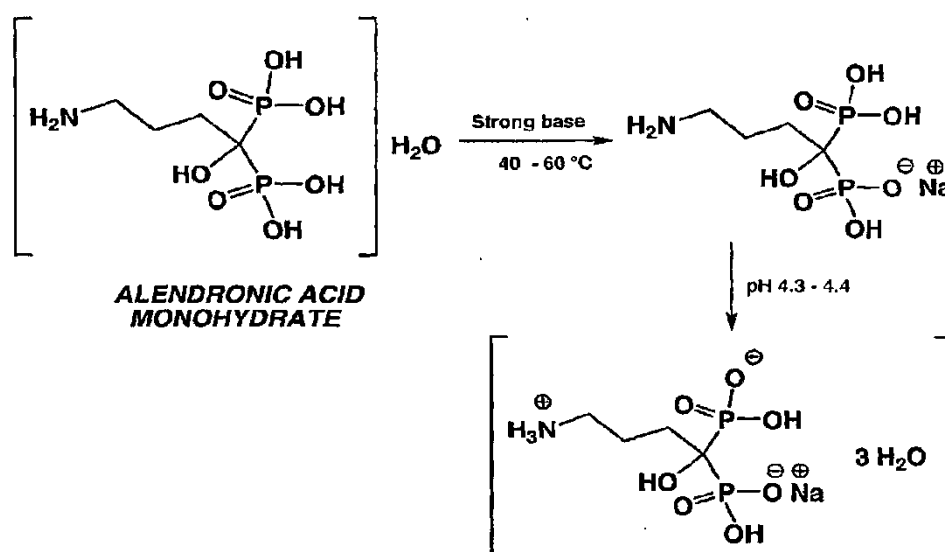


Рисунок 54. Синтез натриевой соли алендроновой кислоты [4.2]



Вопросы

1. Почему только один ион натрия необходим для лекарственного препарата?
2. Какова функция воды?

Механизм одностадийного синтеза золедроновой кислоты представлен на рисунке 55 [4.3].

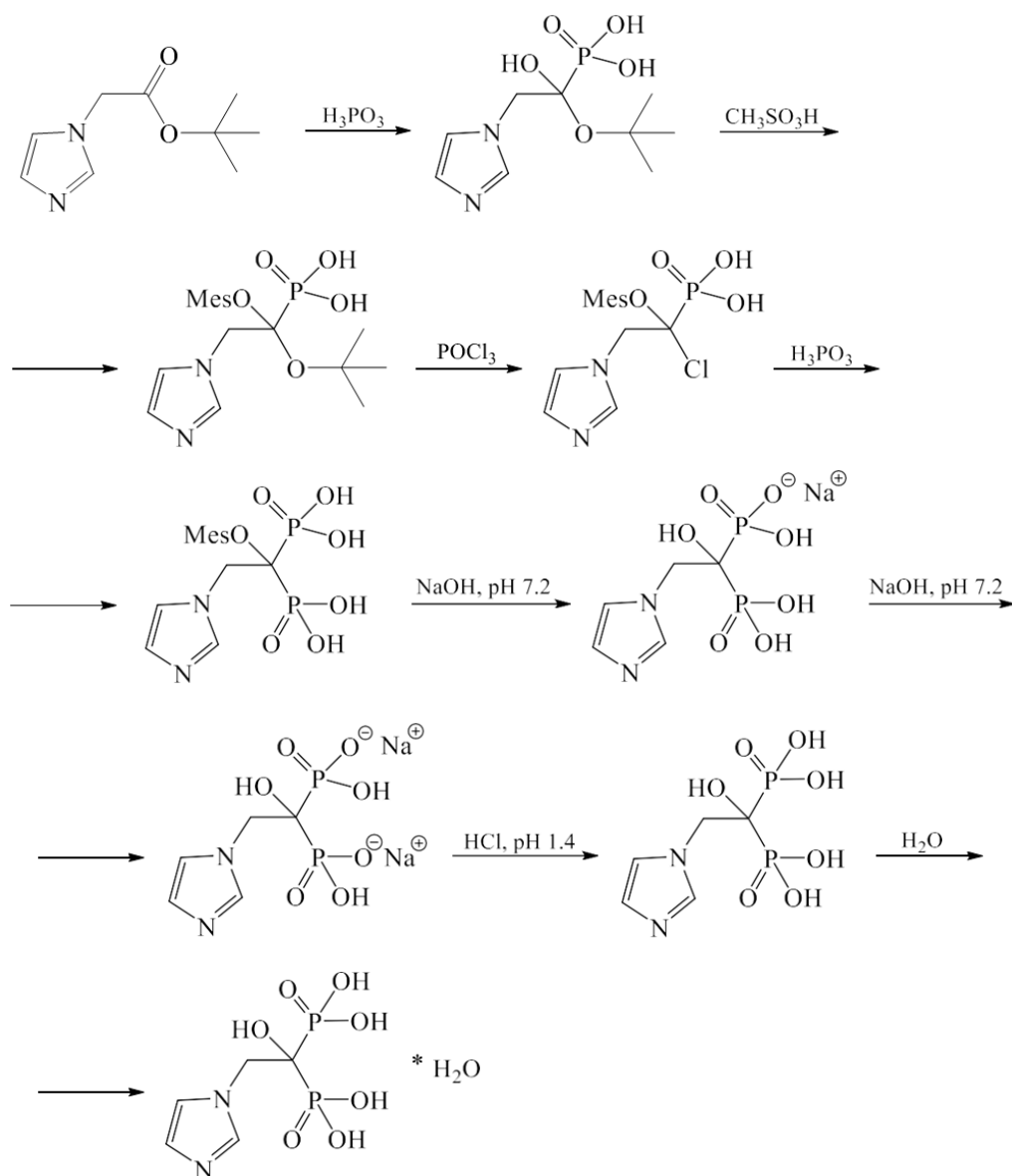


Рисунок 55. Синтез золедроновой кислоты

Источники литературы по разделу 4

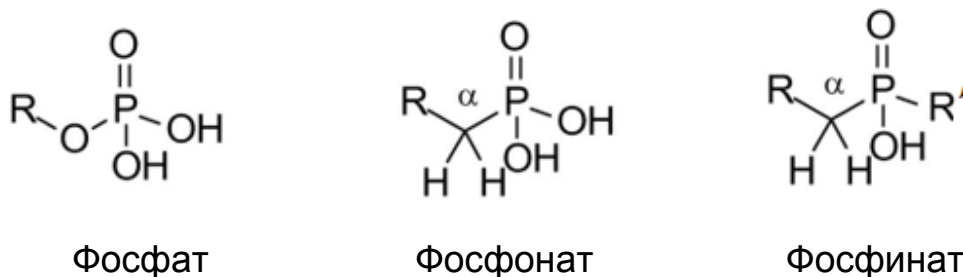
4.1. Ananchenko, G.; Novakovic, J.; Tikhomirova, A. Alendronate Sodium. Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 2013, 1–33. doi:10.1016/b978-0-12-407691-4.00001-0

4.2. Pat. WO2007056417A2. Synthesis of alendronate sodium trihydrate, 2007.

4.3. Ratrout, S.S.; Al Sarabi, A.M; Sweidan, K.A. A One-Pot and Efficient Synthesis of Zoledronic Acid Starting from Tert-butyl Imidazol-1-yl Acetate. Pharm Chem J, 2015, 48, 835–839. doi:10.1007/s11094-015-1205-0

5. Лекарственные препараты на основе фосфатов, фосфинатов и фосфонатов

Основные фосфорсодержащие фрагменты в виде фармакофоров в ЛВ и пролекарствах (противовирусных, противораковых нуклеотиды, ингибиторов биосинтеза холестерина, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, антиостеопорозных бисфосфонатов) представлены ниже (Рис. 56).



Фосфат

Фосфонат

Фосфинат

ЛВ: R = органический остаток; R' = H или (-)

Пролекарство: R = органический остаток; R' = промотор

Рисунок 56. Виды фосфорсодержащих фрагментов пролекарств

Это обусловлено тем, что указанные соединения:

1. отличные субстраты для многих ферментов (фосфоорилаз, киназ);
2. быстро дефосфорилируются при короткой продолжительности действия и сохранении своей структуры (ферментативная и химическая стабильность);
3. обладают достаточной растворимостью и проницаемостью;
4. образуют нетоксичные побочные продукты;
5. эффективно и экономично синтезируются.

5.1. Фосфаты как пролекарства для улучшения растворимости

Проблемой при использовании фосфорилированной дериватизации является несбалансированная липофильность при наличии одного или двух отрицательных зарядов при физиологических значениях pH –

ионизированные молекулы трудно подвергаются пассивной диффузии через клеточные мембраны избыточный почечный клиренс и желчная экскреция.

Наиболее принятая стратегия при создании пролекарств – дериватизация фосфорсвязанных кислородов с образованием нейтральных эфиров или солевых комплексов (Рис. 57).

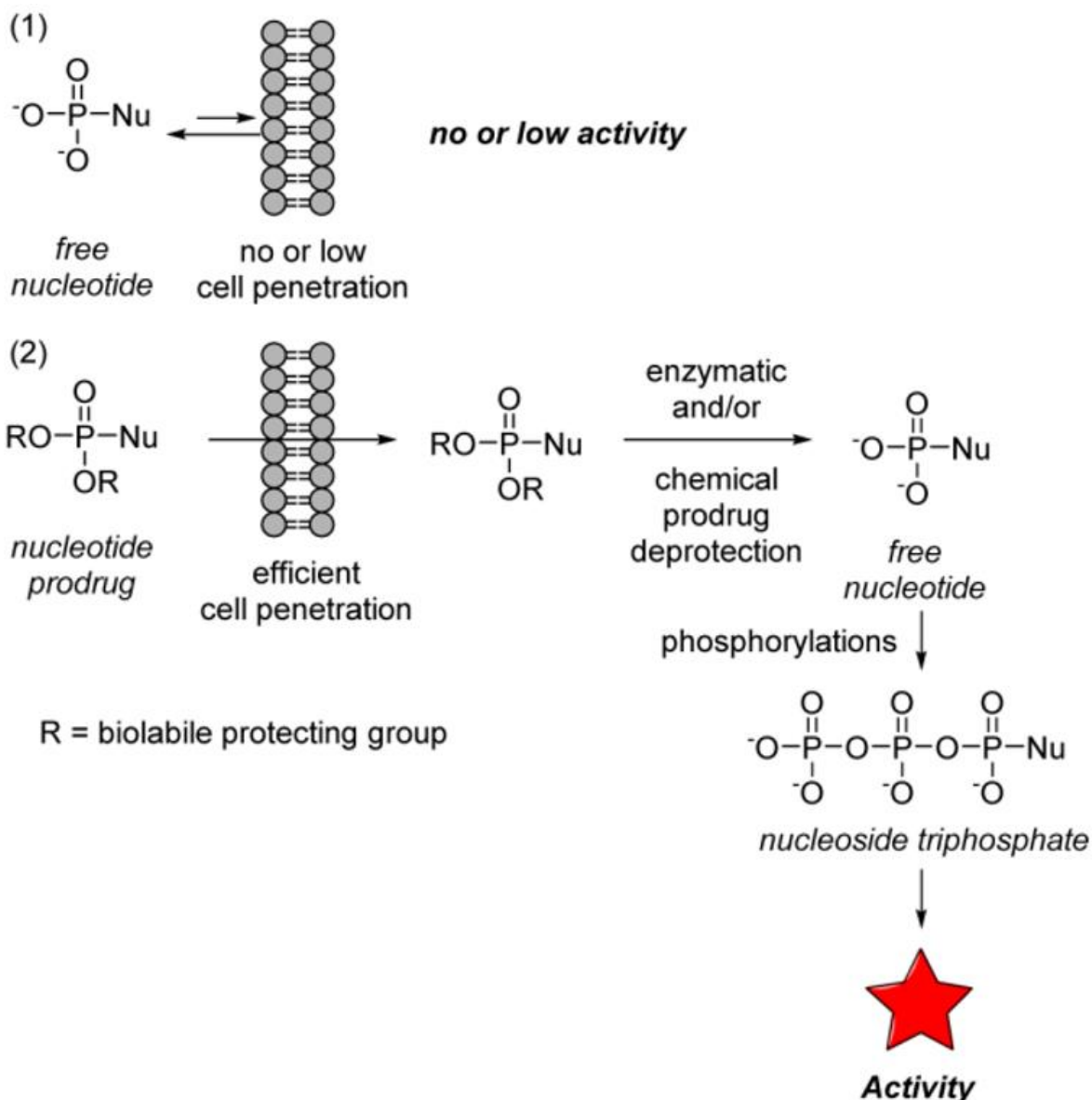


Рисунок 57. Схематическая иллюстрация проникания эфирных фосфатных пролекарств через клеточную мембрану [5.1]

5.2. Фосфонатные пролекарства

Общая формула и классификация фосфонатных пролекарств представлена на рисунке 58.

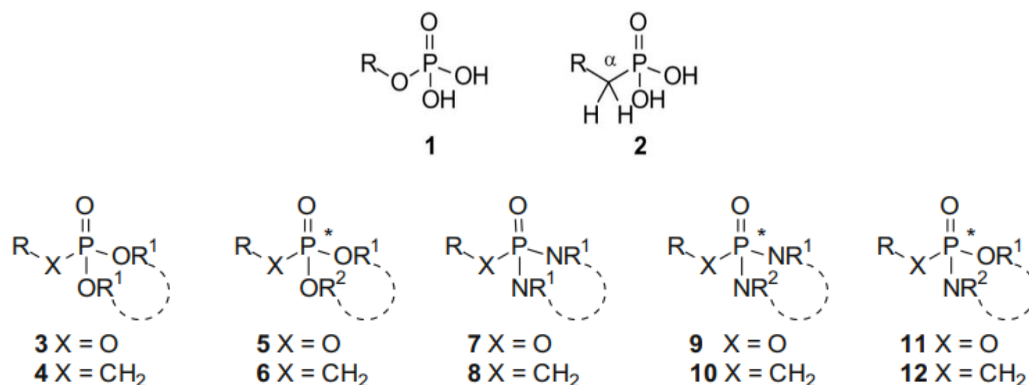
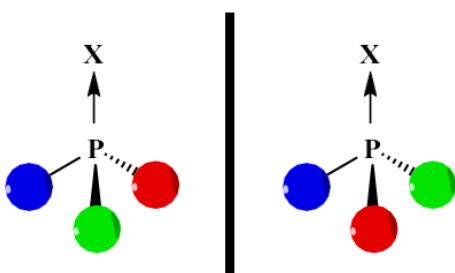


Рисунок 58. Общая формула фосфонатных пролекарств. 1 – фосфат; 2 – фосфонат; 3-6 – сложные эфиры фосфатов (3,5) и фосфонатов (4,6); 7-10 – амиды фосфатов (7,9) и фосфонатов (8,10); 5, 6; 9, 10; 11, 12 – содержат **стереогенный фосфор**, усложняющий биотрансформацию и выделение нужного стереоизомера в организме.



Вопросы

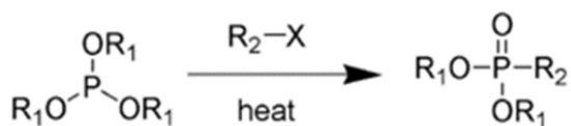
1. Как вы понимаете, что такое стереогенный фосфор в соединениях 5, 6, 9, 10, 11, 12 на рисунке 58?



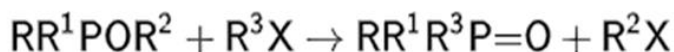
2. Напишите структуры изомеров соединений со стереогенным фосфором.
3. Почему затруднена биотрансформация стереоизомеров?

5.2.1. Реакция Михаэлиса-Арбузова как один из путей синтеза фосфонатов

Реакция Михаэлиса-Арбузова в классическом варианте – алкилирование триалкилфосфитов алкилгалогенидами с образованием диалкилфосфонатов:

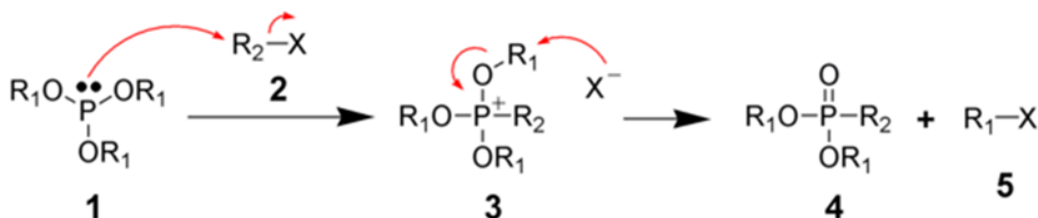


Или арилированием полных эфиров кислот трехвалентного фосфора:

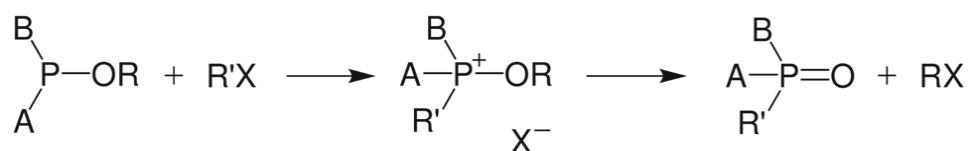


Реакция идет через промежуточное образование фосфониевых солей с их дальнейшей перегруппировкой. На первой стадии происходит алкилирование по механизму SN2 алкилгалогенидом 2 триалкилфосфита 1 с образованием триалкоксифосфониевой соли 3.

На следующей стадии происходит нуклеофильная атака галогенид-иона на электрофильный атом углерода алкоксигруппы с отщеплением алкилгалогенида 5 и образованием диалкилфосфоната 4, эта стадия получила название перегруппировки Арбузова.



По аналогичному механизму протекает и алкилирование фосфинитов (A, B = R) и фосфонитов (A = R, B = OR).



Пример получения фосфоната тритерпеноида (диацетата бетулина) по кратной связи представлен на рисунке 59 [5.2]. Рисунок 60 более подробно иллюстрирует механизм реакции Михаэлиса-Арбузова при этом синтезе.

Закрепление материала



Задача*

Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, напишите схему синтеза фосфоната лекарственного вещества с привлечением на одной из стадий синтеза Михаэлиса-Арбузова.

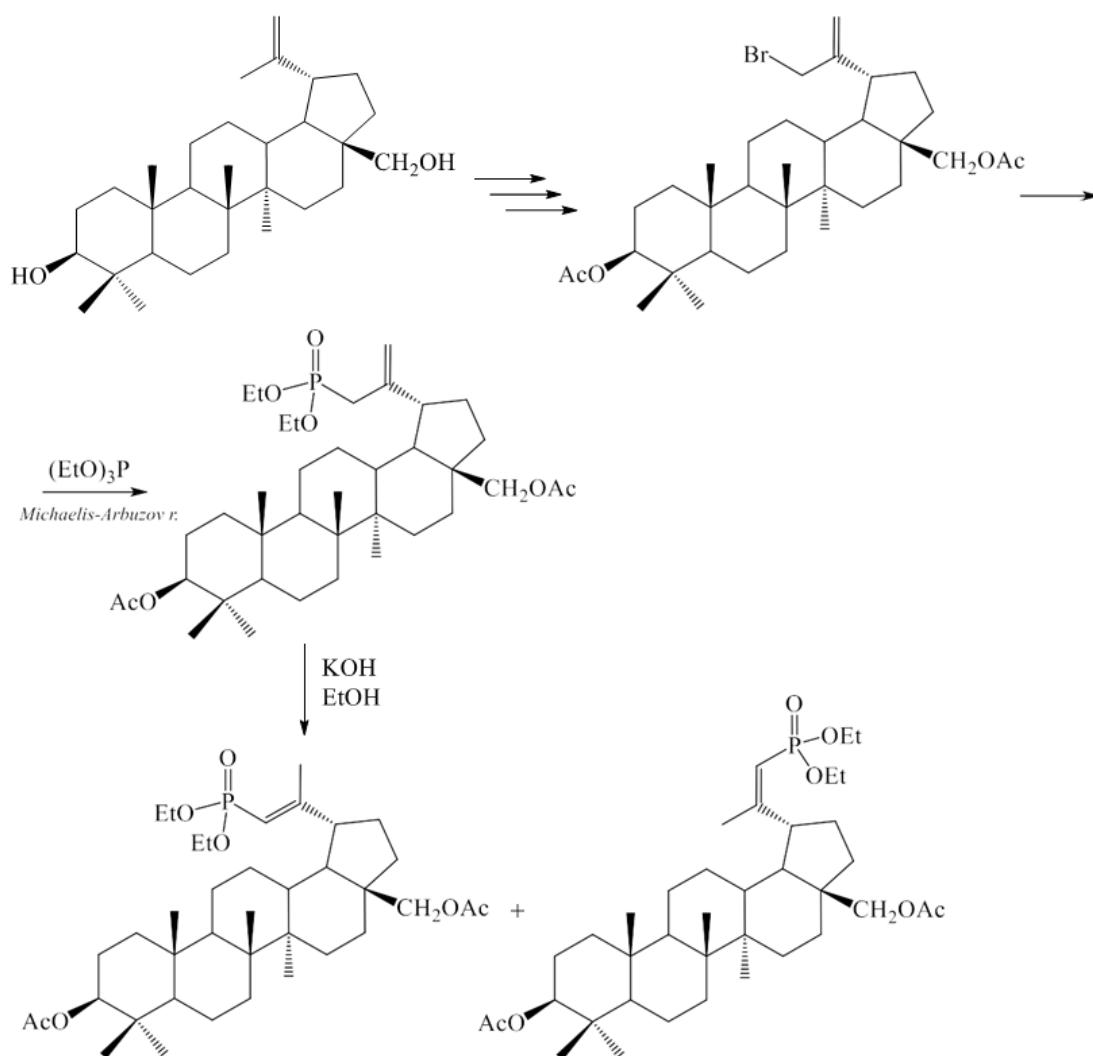


Рисунок 59. Механизм синтеза фосфоната диацетата бетулина

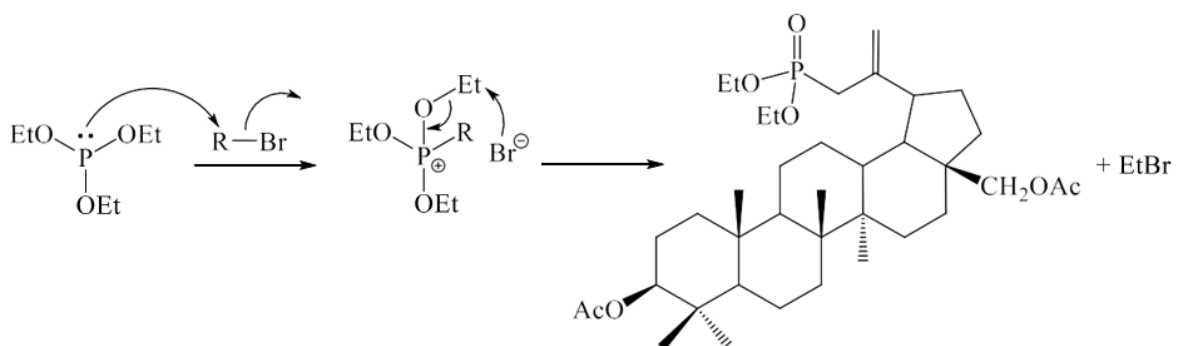


Рисунок 60. Реакции Михаэлиса-Арбузова в синтезе фосфоната диацетата бетулина

5.2.2. Синтез фосфонатных ЛВ, содержащих нуклеозидные фрагменты

Структурные эфирные фрагменты фосфонатных пролекарств представлены в таблице 13.

Таблица 13. Структурные эфирные фрагменты фосфонатных пролекарств

<i>Symmetrical diesters</i>		
	$R^1=R^2$	
Alkyl	$-\text{CH}_3$	
Benzyl	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$ ($\text{X}=\text{H}, \text{OAc}, \text{OCH}_3$)	
Aryl	$-\text{C}_6\text{H}_5$	
Acyloxyalkyl (POM)	$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$	
Alkoxy-carbonyloxy		
Alkyl (POC)	$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	
S-Acylthioalkyl		
(SATE)	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}$	
<i>Unsymmetrical diesters</i>		
	$R^1 \neq R^2$	
cycloSal		
HepDirect		
<i>Monoesters</i>		
	$R^1=$	
Steroidal	Cholesteryl	
Glycerol-fatty alcohol	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	
<i>Internal monoesters and mixed esters</i>		
	$R^1=$	
Cidofovir and HPMPA	$-\text{H}$	
Glycerol-fatty alcohol	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	

R – ЛВ

а) Примеры пивалоилоксиметил (POM) модифицированных фосфонатов представлены на рисунке 61.

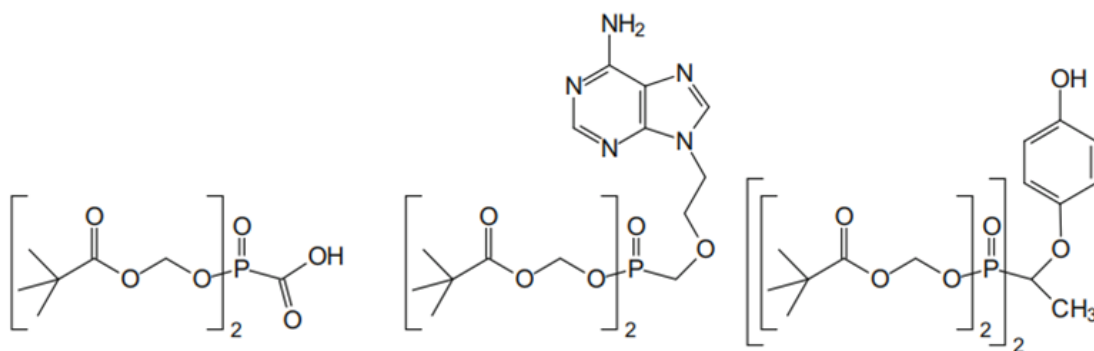


Рисунок 61. Структурные формулы фосфоновой кислоты дипивоксила (слева), Адефовир дипивоксил (противовирусное, посередине), Бис-пивалоилоксиметилловый эфир ЛВ (справа)

У фосфосфонатных и фосфатных пролекарств появляется возможность биотрансформации эстеразами и фосфодиэстеразами, а также биодоступность при оральном применении может увеличиться на 40-45%.

Пример синтеза адефовира дипивоксила представлен на рисунке 62.

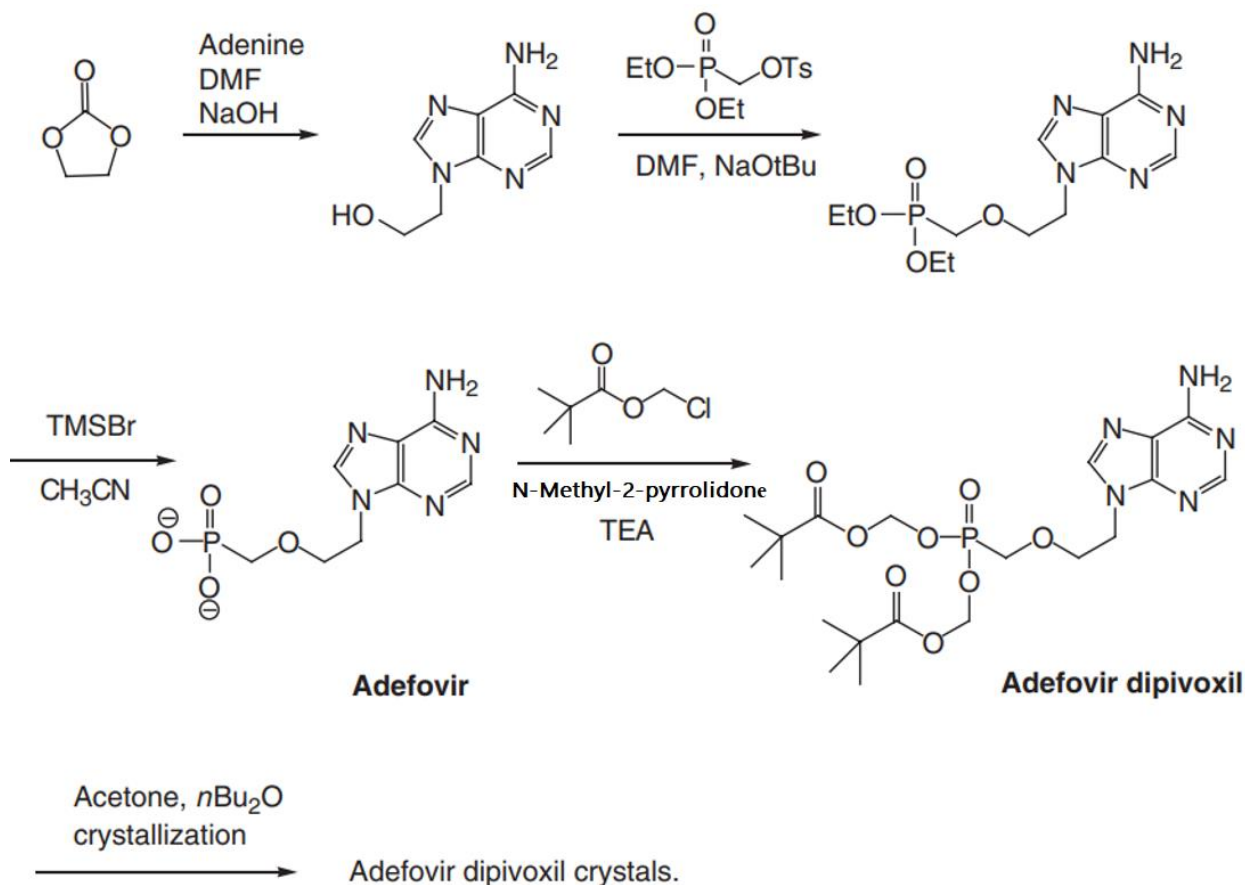
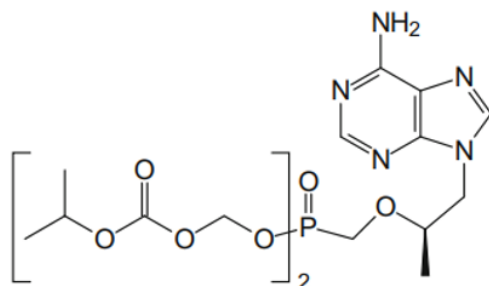


Рисунок 62. Синтез адефовира дипивоксила [5.3]

б) Пролекарства фосфонатов с функциональной группой **РОС**.

Противовирусный тенофовир дизопроксил модифицированный – изопропил-оксикарбонил оксиметил производное (**РОС**):



Пример синтеза адефовира бис(алкилоксиметил) карбоната [5.1] представлен на рисунке 63.

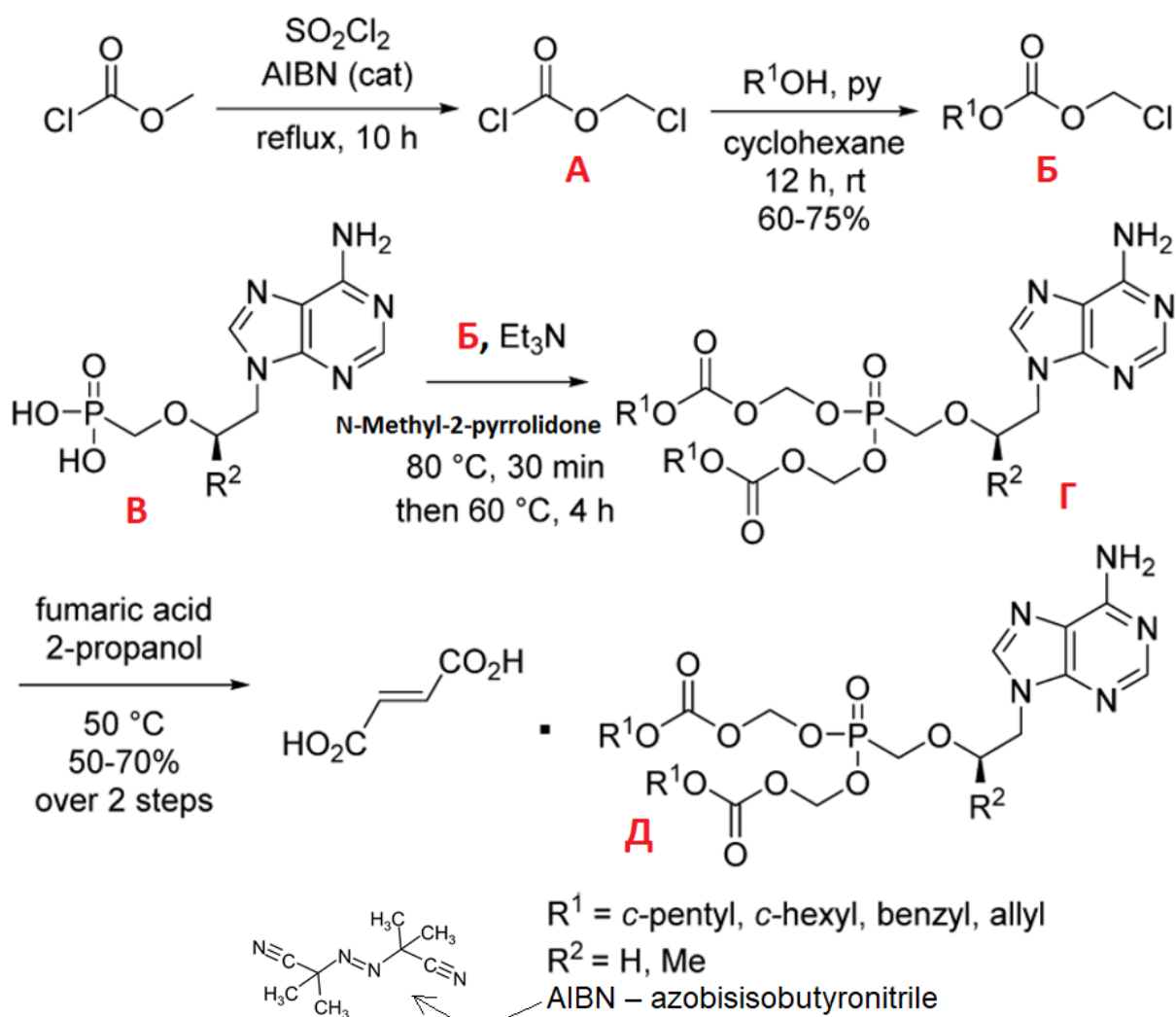
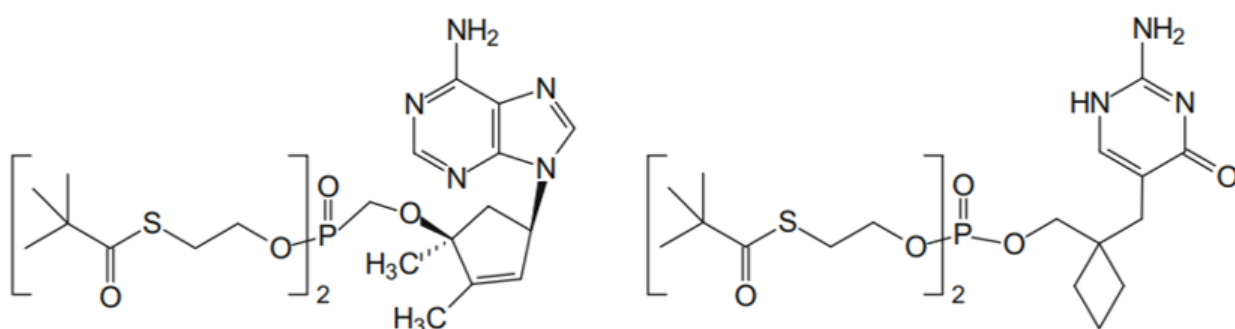


Рисунок 63. Синтез адефовира бис(алкилоксиметил) карбоната

в) Пролекарства фосфонатов с функциональной группой **SATE**:



Синтез бис(SATE)-ddUMP **Г** был проведен с использованием химии Н-фосфонатов (Рис. 64). Дидезоксиуридин (ddU, **А**) преобразовывали в соответствующий 5'-гидрофосфонат **Б** реакцией с фосфоновой кислотой в присутствии пивалоилхлорида и пиридина. Затем соединение **Б** реагировало с 2-ацетилтиоэтанолом **В** после активации пивалоилхлоридом с получением бис(SATE)-ddUMP **Г**.

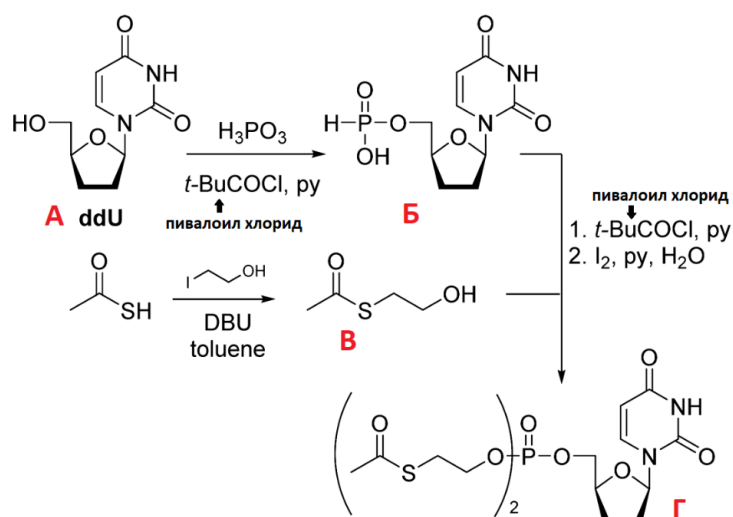


Рисунок 64. Синтез бис(SATE)-дидезоксиуридина с использованием химии Н-фосфонатов [5.4]

Общая схема биотрансформации фосфонатных производных ЛВ (включенные в заместитель R) с функциональными группами POM, SATE и POS представлена на рисунке 65.

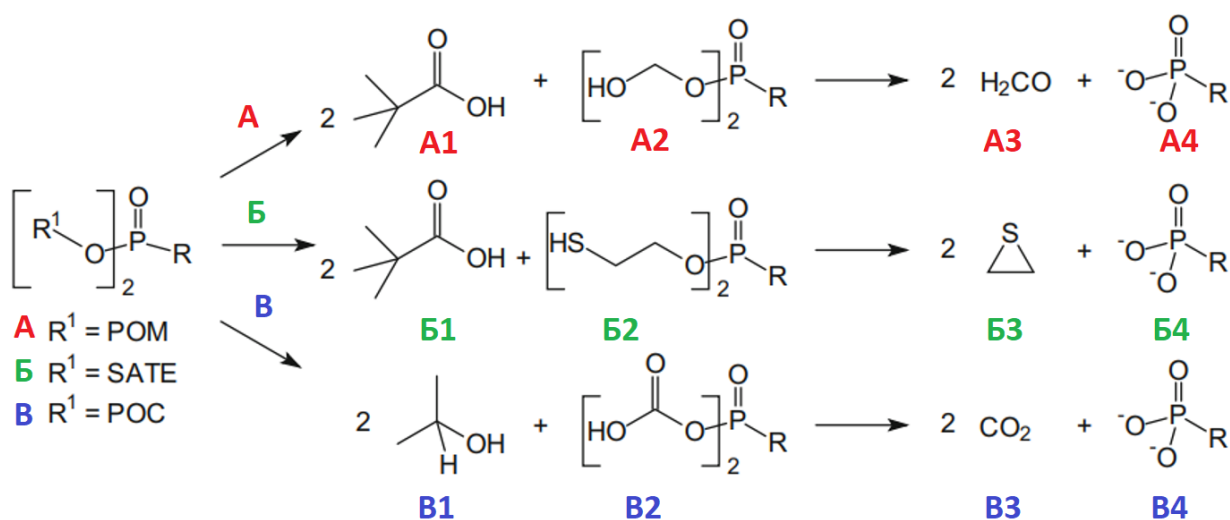
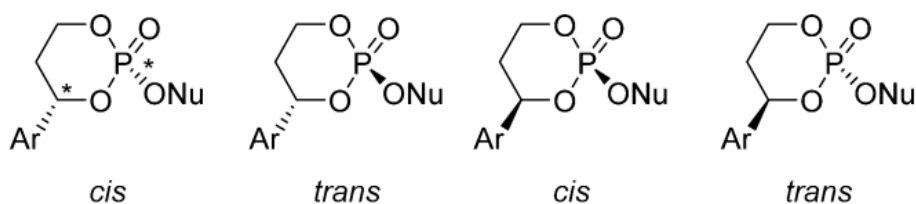


Рисунок 65. Общая схема биотрансформации фосфонатных производных ЛВ

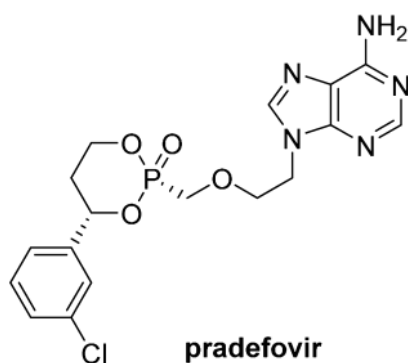
Продукты расщепления POM токсичны (CH_2O), снижают производство карнитина.

г) Пролекарства фосфонатов с функциональной группой HerDirect.

Хиральность функциональной циклической группы HerDirect показана ниже.



Пример лекарственного вещества с функциональной группой HerDirect – пролекарство прадефовир для лечения **гепатита В**.



Пролекарства фосфатных ЛВ с группой HerDirect могут быть получены путем связывания нуклеозида с фосфорилирующим агентом, полученным из 1-арилпропан-1,3-диола, с использованием химии P(III) (диизопропилфосфарамидитный реагент) или P(V) (нитрофенилфосфат). Синтез пролекарств фосфонатов с группой HerDirect достигается путем прямого связывания 1-арилпропан-1,3-диола с фосфонатным нуклеозидом (Рис. 66).

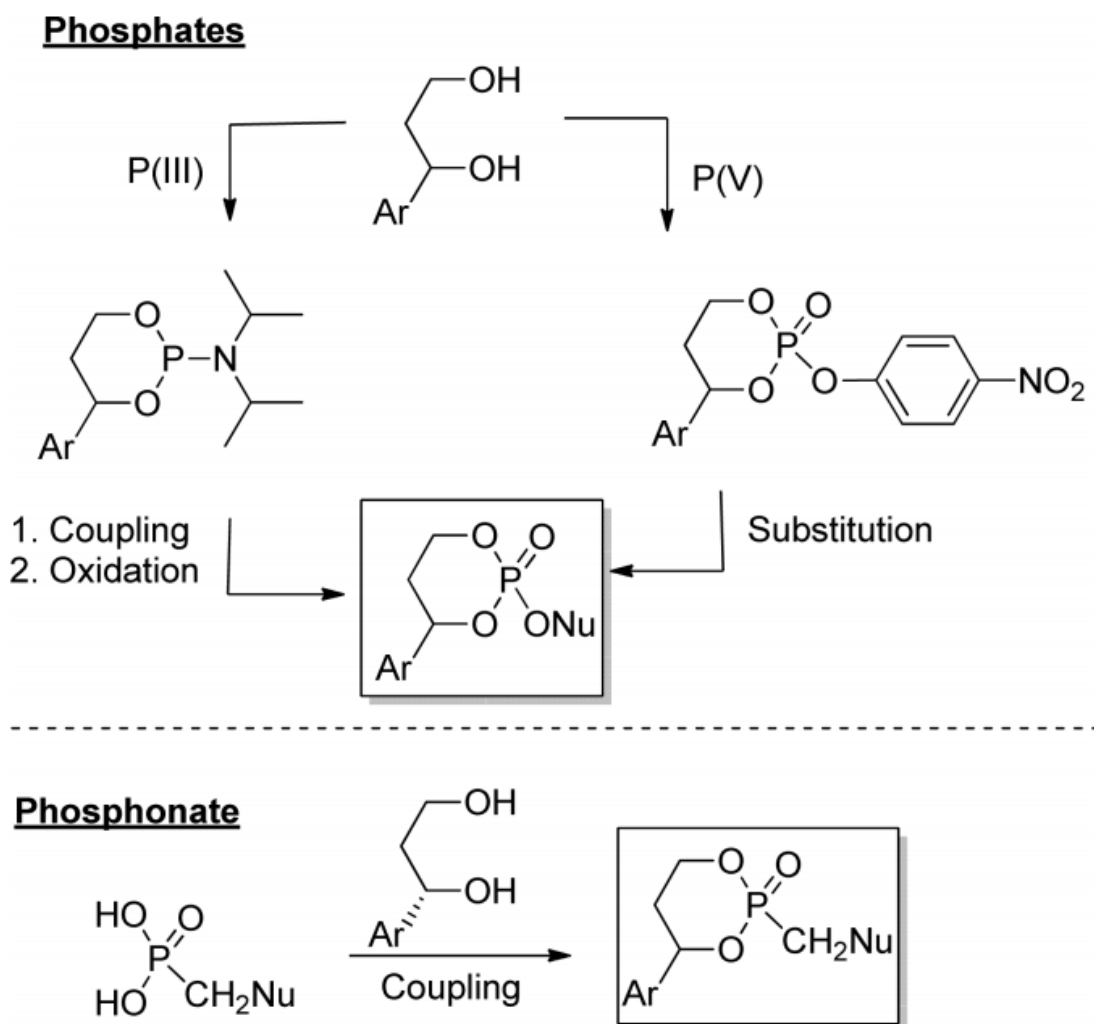


Рисунок 66. Методы синтеза пролекарств с группой HerDirect из фосфатных или фосфонатных нуклеозидов

Синтез пролекарства адефовира – адефовира глиоксамид,ПОМ-диэфира [5.1], представлен на рисунке 67.

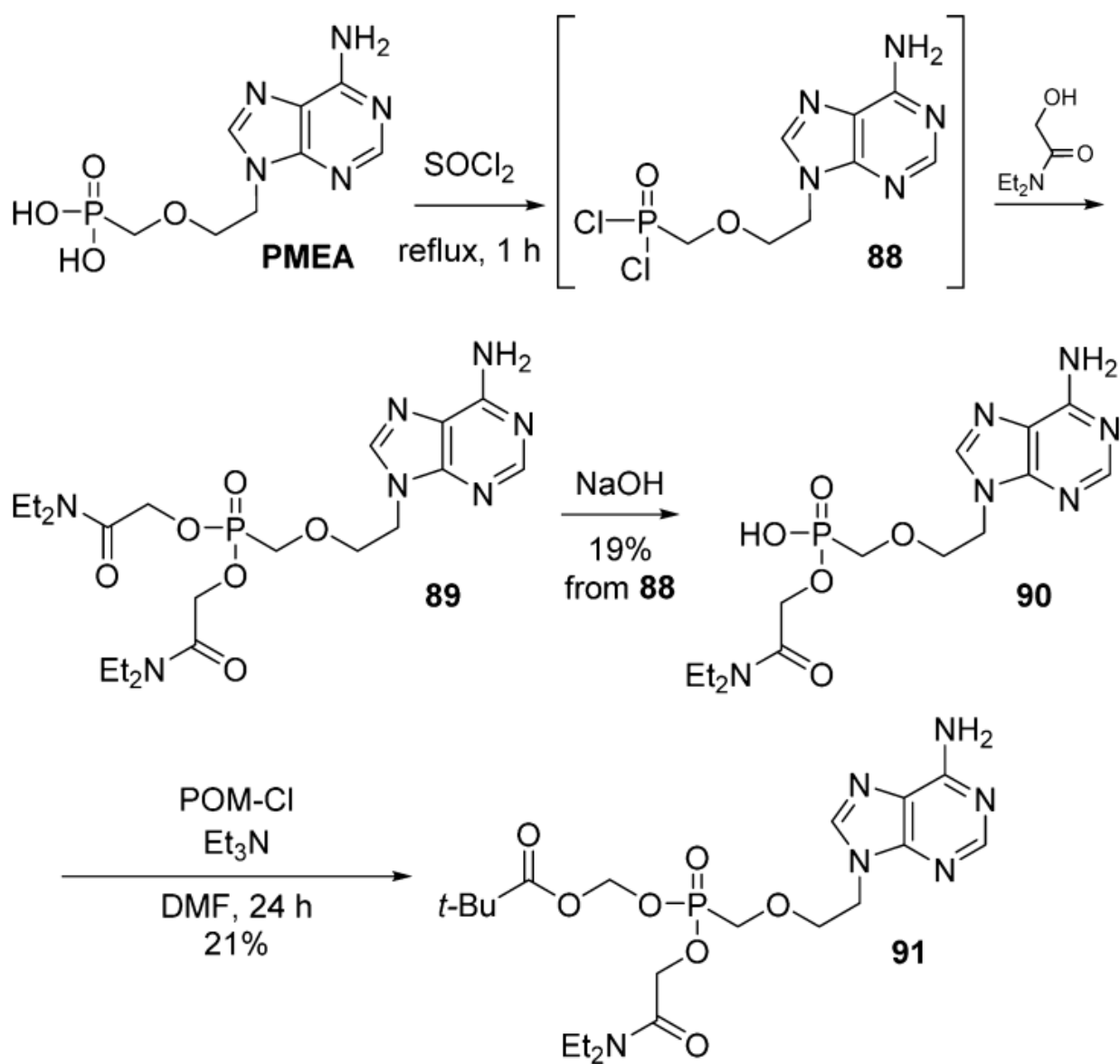


Рисунок 67. Синтез адефовира глиоксамид,ПОМ-диэфира

Пример синтеза ненуклеозидного фосфорамид – софосбувира (Совальди, против гепатита С 1-4 типа) представлен на рисунке 68 [5.5].

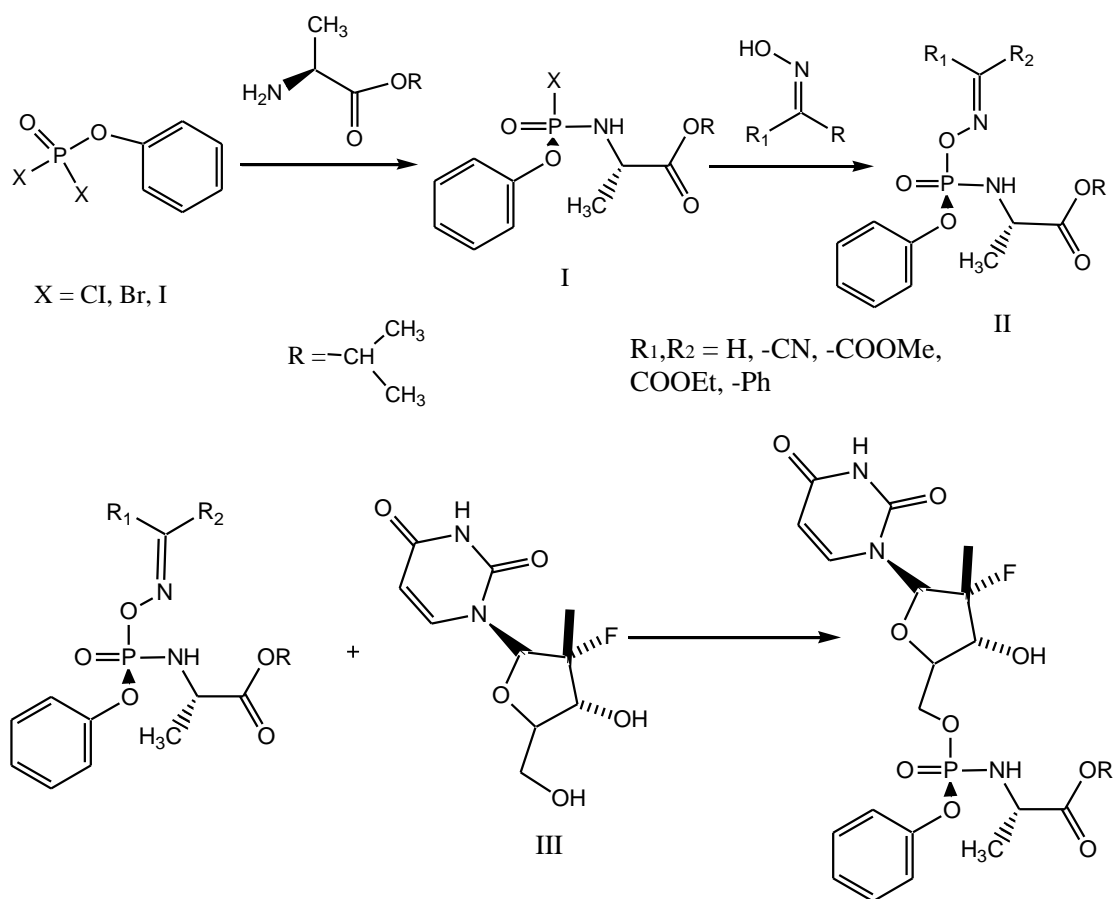


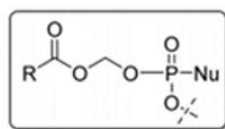
Рисунок 68. Синтез софосбувира



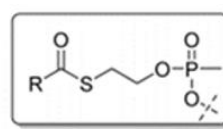
Задача

Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, предложите лекарственное вещество и напишите схему синтеза его фосфонатных пролекарств, содержащих фрагменты:

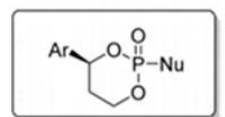
1 – POM или POC; 2 – SATE; 3 – HepDirect; 4 – DTE.



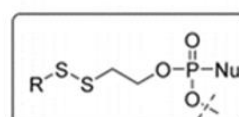
carbonyloxymethyl
POM, POC



S-acyl-2-thioethyl
SATE



cyclic 1-aryl-1,3-propanyl ester
HepDirect



(2-hydroxyethyl)sulfonyl-2-thioethyl
DTE

В ответе укажите условия и назовите катализаторы на всех стадиях синтеза.

Пример синтеза антибиотика (bis(POM)Fosfomycin) с фрагментом POM представлен на рисунке 69.

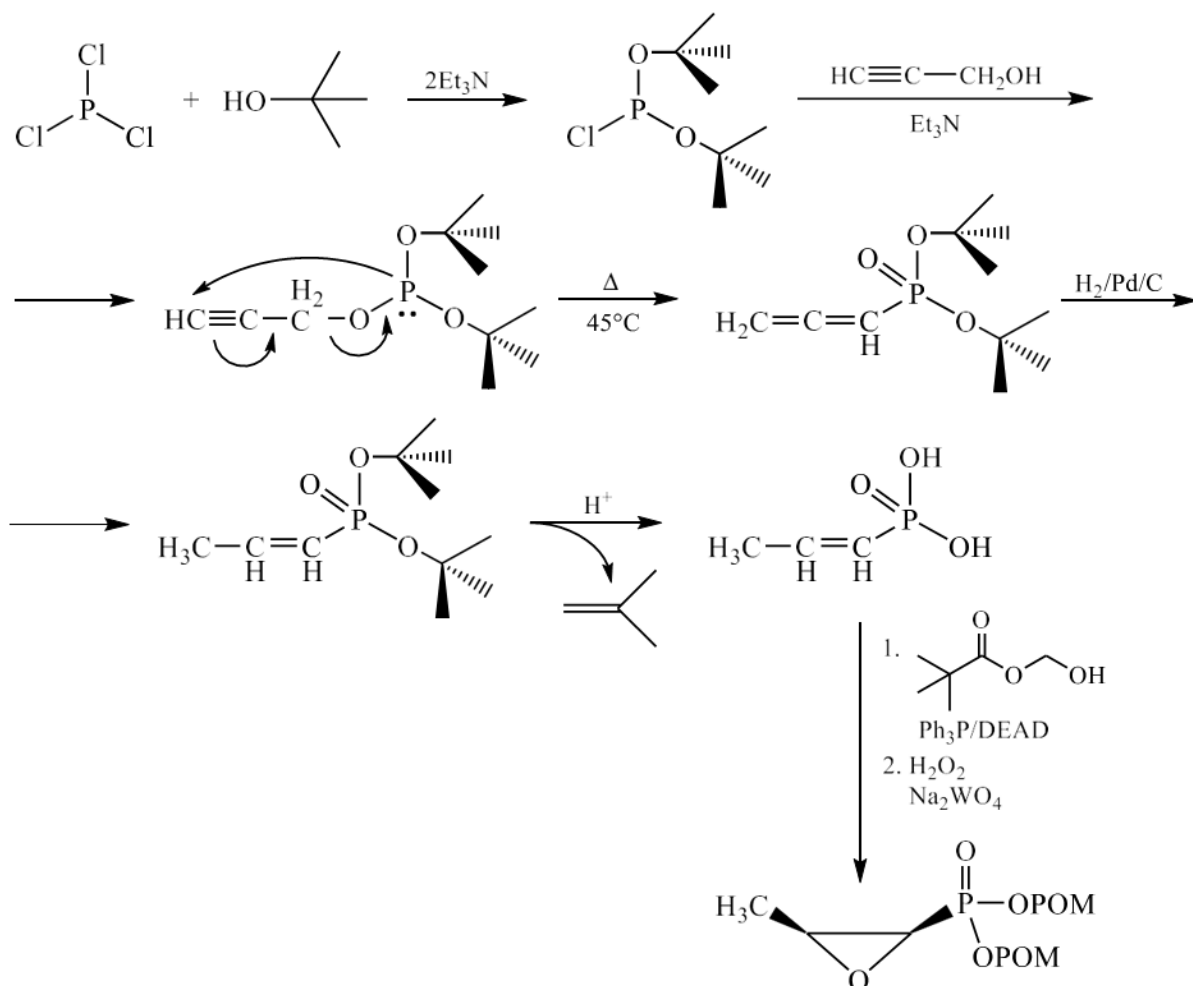


Рисунок 69. Синтез антибиотика (bis(POM)Fosfomycin)

bis(POM)Fosfomycin – антибиотик широкого спектра действия, который оказывает сильное и быстро наступающее бактерицидное действие (Рис. 70).

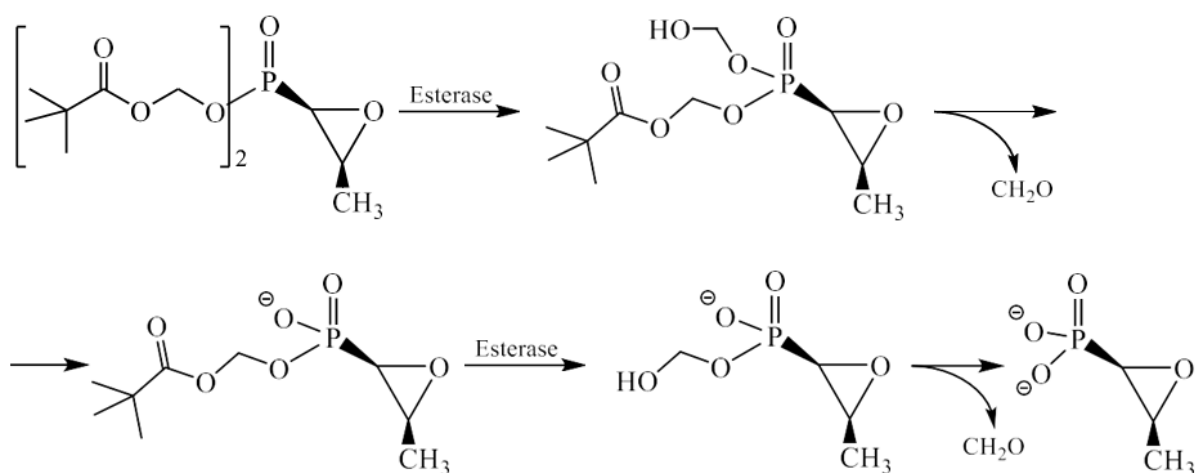


Рисунок 70. Биотрансформация соединения bis(POM)Fosfomicin.

Источники литературы по разделу 5

5.1. Pradere, U.; Garnier-Amblard, E.C.; Coats, S.J.; Amblard, F.; Schinazi, R.F. Synthesis of Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrugs. *Chemical Reviews*, 2014,114(18), 9154–9218. doi:10.1021/cr5002035

5.2. Chrobak, E.; Bębenek, E.; Kadela-Tomanek, M.; Latocha, M.; Jelsch, C.; Wenger, E.; Boryczka, S. Betulin Phosphonates; Synthesis, Structure, and Cytotoxic Activity. *Molecules*, 2016, 21(9), 1123. doi:10.3390/molecules21091123

5.3. Oliyai, R; Fardis, M. *Comprehensive Medicinal Chemistry II* || Hespera, 2007, 59–63. doi:10.1016/B0-08-045044-X/00290-X

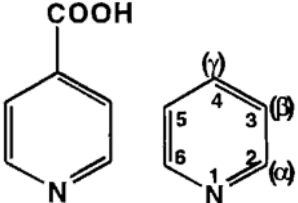
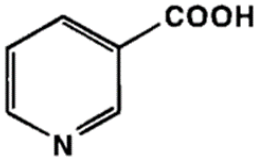
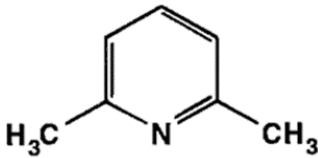
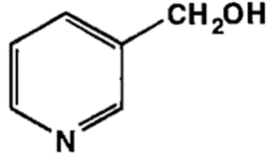
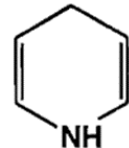
5.4. Périgaud, C.; Gosselin, G.; Lefebvre, I.; Girardet, J.-L.; Benzaria, S.; Barber, I.; Imbach, J.-L. Rational design for cytosolic delivery of nucleoside monphosphates : “SATE” and “DTE” as enzyme-labile transient phosphate protecting groups. 1993, 3(12), 2521–2526. doi:10.1016/s0960-894x(01)80709-5

5.5. Cini, E.; Barreca, G.; Carcone, L.; Manetti, F.; Rasparini, M.; Taddei, M. Stereoselective synthesis of Sofosbuvir through nucleoside phosphorylation controlled by kinetic resolution. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018, 14, 886. doi:10.1002/ejoc.201800158

6. Пиридины. Структурный мотив (scaffold) пиридинов в синтезе ЛВ

Традиционные ЛВ производных пиридина с указанием основного структурного силуэта, который можно рассматривать и как изостеру, и как фармакофор, представлены в таблице 14.

Таблица 14. ЛВ группы пиридина

Группа препаратов, МНН	Формула	Активность
Пр-е пиридин-4-карбоновой к-ты (изониазид, фтивазид, этионамид, протионамид)		Противотуберкулезная
Пр-е пиридин-3-карбоновой к-ты (никотиновая кислота, никотинамид, бетагистин, никетамид, никотиноил-гамма-аминомасляная кислота)		Воздействие на ЦНС
Пр-е 2,6-диалкилпиридина (эмоксипин)		Антигипоксантное
Пр-е пиридинметанола (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, пиридоксальфосфат)	 3-оксиметилпиридин	В ₆ -витаминное действие
Пр-е дигидропиридина (нифедипин, никардипин, амлодипин, фелодипин)	 дигидропиридин	Блокатор кальциевых каналов

Следует отметить большое разнообразие видов биологической активности, зависящее от расположения и природы функциональных групп.

6.1. Типичные реакции пиридинового цикла

Типичные реакции пиридиновых производных (в соответствии с книгой Химия гетероциклических соединений, Дж. Джоуль, К. Миллс, 2009) представлены на рисунке 71.

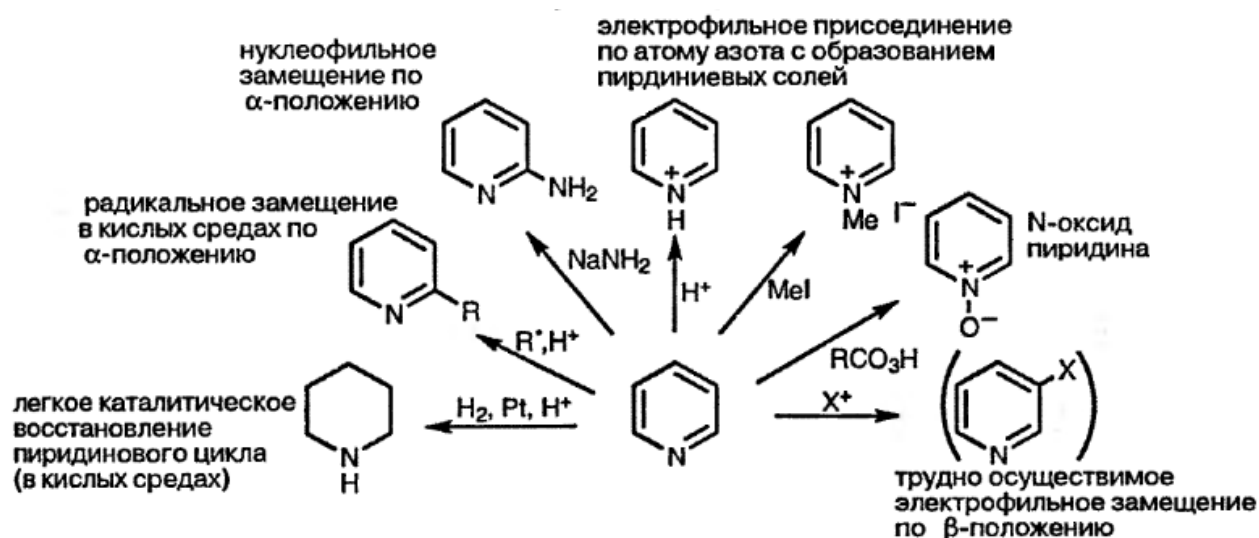


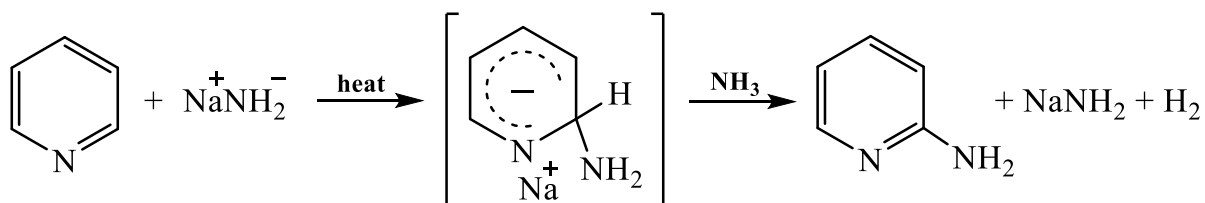
Рисунок 71. Типичные реакции пиридинового цикла

Промежуточными продуктами многих реакций являются соли пиридиния, поскольку соли – ароматические соединения, более поляризованные, чем нейтральные пиридины.

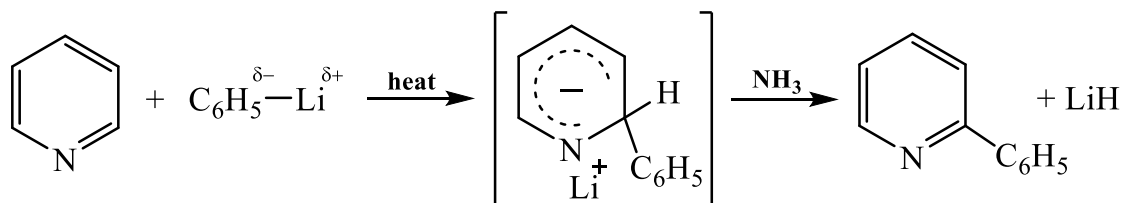
Другим важным приемом синтеза пиридиновых соединений является металлирование.

Примеры реакций нуклеофильного замещения водорода в пиридине представлены ниже.

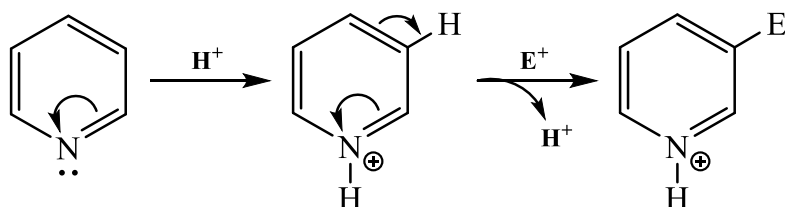
1. Аминирование амидом натрия (реакция Чичибабина):



2. Арилирование с использованием литийорганических соединений:



По механизму электрофильного замещения протекают нитрование, сульфирование и галогенирование.



Задания

1. Сравните поведение пиридина и бензола в реакциях окисления и восстановления цикла.
2. Приведите два примера реакций нуклеофильного замещения водорода в пиридине.
3. Каким образом пиридин взаимодействует с электрофильными реагентами, такими как кислоты и галогениды?
4. Приведите основные таутомерные формы для 2-гидроксипиридина (2-пиридона), 3-гидроксипиридина и 2-аминопиридина.

6.1.1. Металлирование пиридина (на примере литирования). Синтез немертеллина

Эффективное металлирование пиридина можно осуществить при использовании металлирующей системы *n*-бутиллитий — трет-бутилат калия [6.1]. Пример данной реакции представлен на рисунке 72.

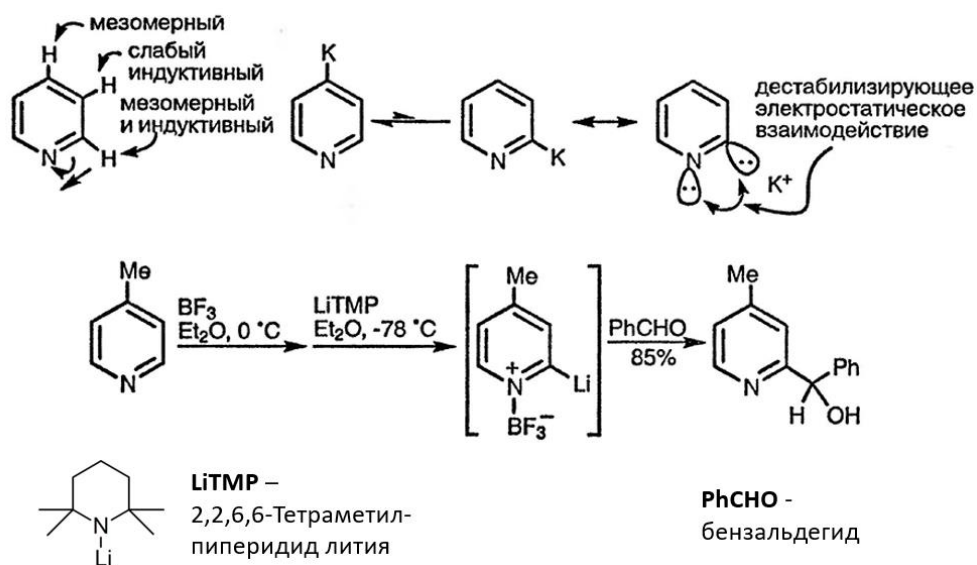
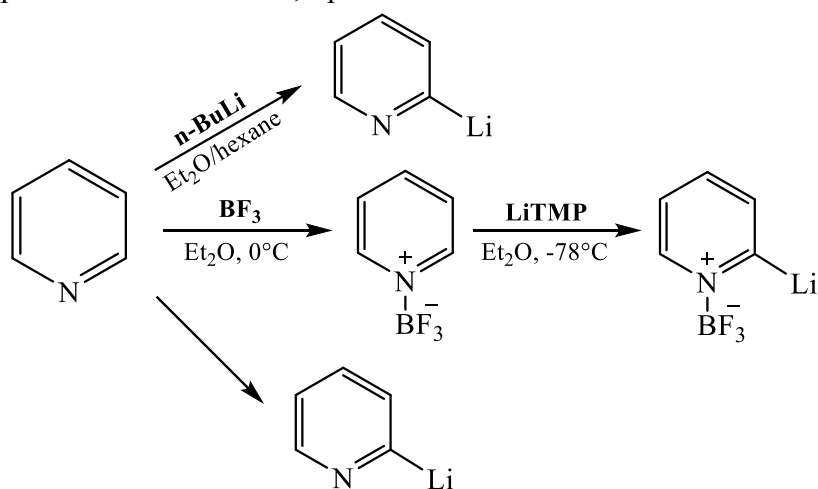


Рисунок 72. Пример реакции металлирования пиридина



Вопрос

Рассмотрите возможные пути получения 2-литийпиридина и дайте комментарии исходя из схемы, приведенной ниже.



Литирование производных пиридина, содержащих орто-направляющие группы, вследствие как индуктивного влияния, так и хелатирования не осложняется процессами нуклеофильного присоединения (Рис. 73).

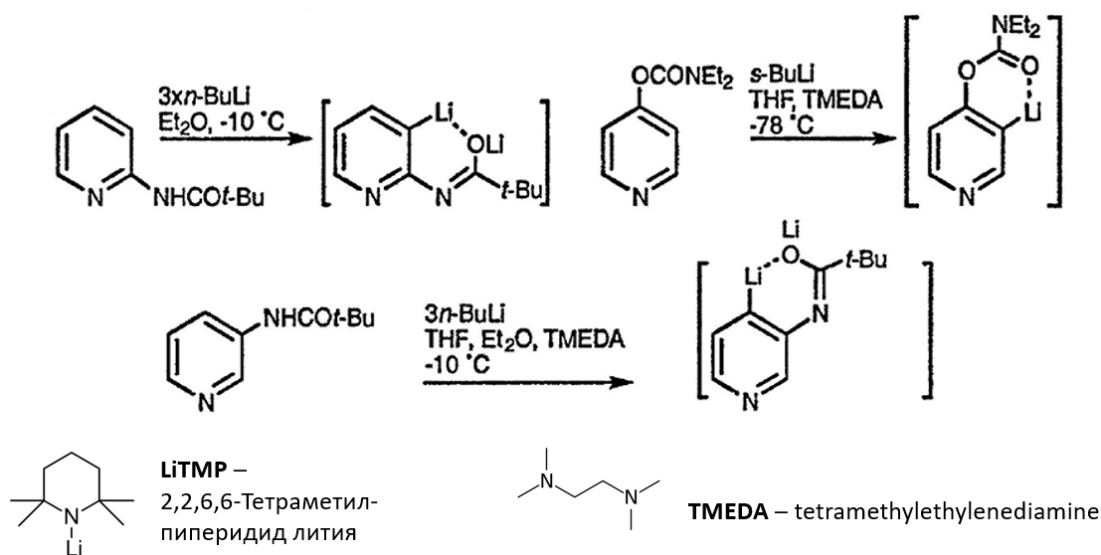


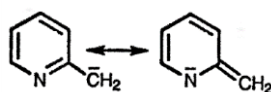
Рисунок 73. Литирование производных пиридина, содержащих орто-направляющие группы



Вопрос

Какие соединения образуются при реакции 3-хлорпиридина с диизопропиламином лития при низких температурах?

Особенность химических свойств алкилпиридинов состоит в способности алкильных групп, непосредственно связанных с пиридиновым циклом, депротонироваться. Депротонирование при действии алкил(арил)-литиевых соединений приводит к образованию анионов.



Пример синтеза пиридин-2-алкилзамещенного препарата гистамина – бетагистина представлен на рисунке 74.

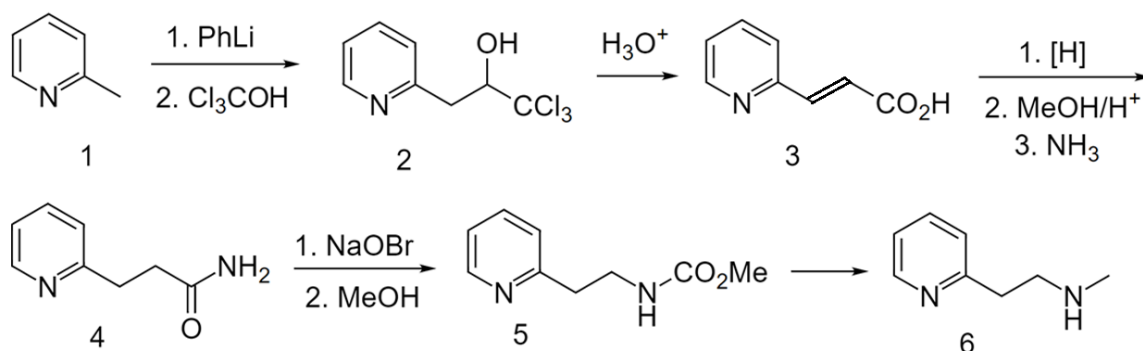


Рисунок 74. Синтез бетагистина



Задания

Напишите механизм реакции получения проивотуберкулезных ЛВ:

- фтивазида, используя в качестве исходного реагента ипраниазид;
- этионамида;
- протионамида.

Синтез немертеллина (токсина глистов) происходит с использованием металлирования пиридинового цикла и металлированных производных в катализируемых палладием реакциях сочетания (Рис. 75).

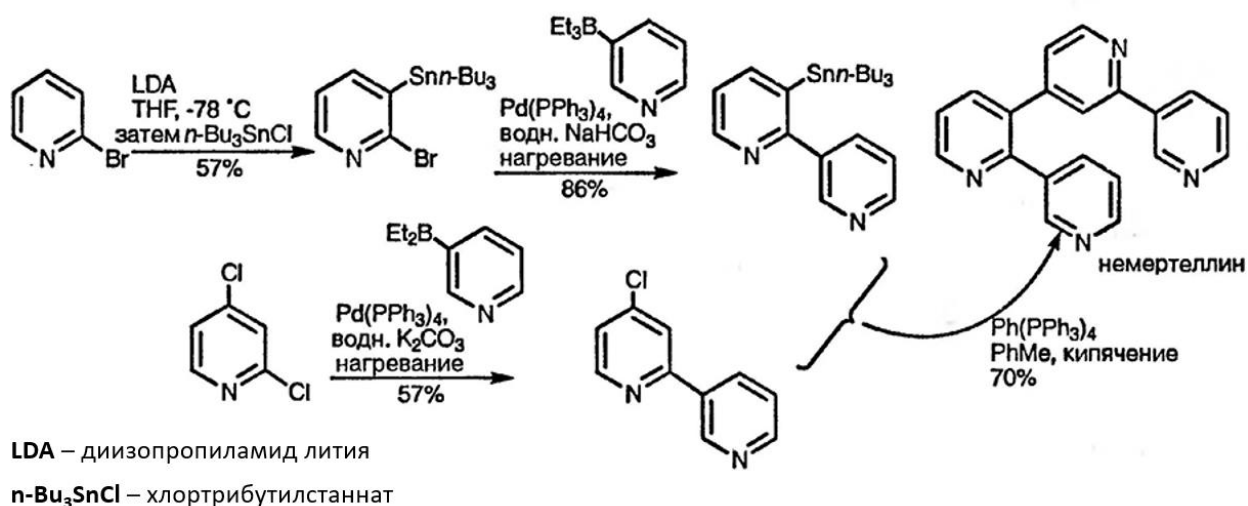


Рисунок 75. Синтез немертеллина



Вопрос

Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, предположите другие методы синтеза немертеллина.

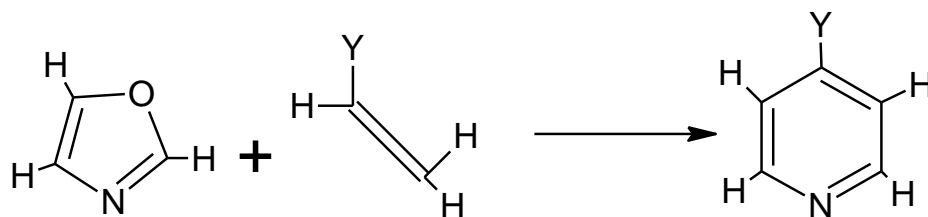
6.1.2. Синтез пиридинового кольца

Существует несколько приемов синтеза пиридинового кольца в зависимости от заместителя.

1. Реакция циклоприсоединения.

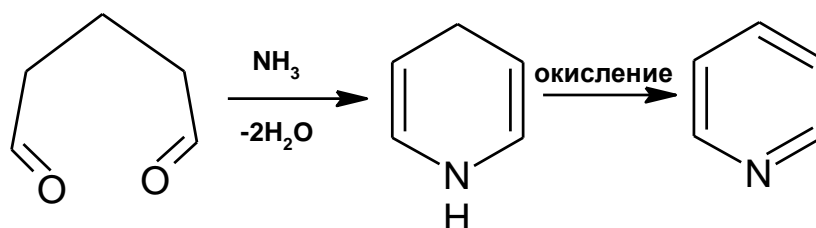
Различные электроциклические процессы, сопровождающиеся последующей экструзией малых молекул, используется для синтеза

производных пиридина; присоединение к оксазолам – один из таких процессов.



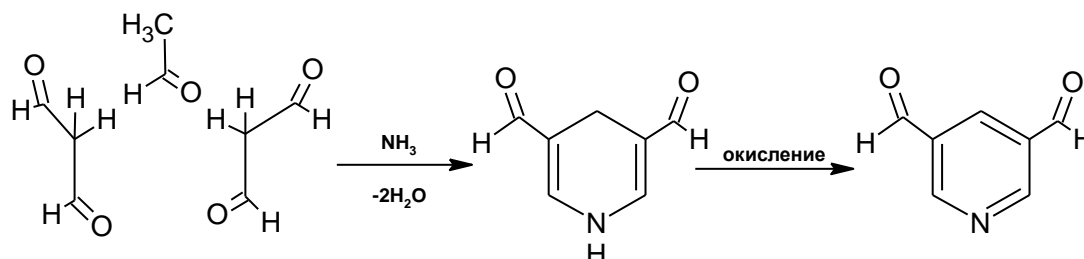
2. Из аммиака и производных 1,5-дикарбонильных соединений.

При использовании ненасыщенных 1,5-дикарбонильных соединений или их синтетических эквивалентов (например, солей пирилия) сразу образуются ароматические производные пиридина.



3. Из альдегида, двух молекул 1,3-дикарбонильного соединения и аммиака (синтез Ганча).

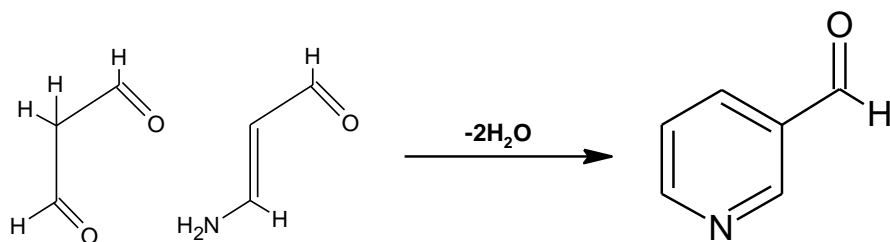
Симметричные 1,4-дигидропиридины, которые легко окисляются до соответствующих ароматических соединений, можно получить при взаимодействии аммиака, альдегида и двух молекул 1,3-дикарбонильного соединения, который обязательно должен содержать метиленовую группу.



4. Из 1,3-дикарбонильных соединений и 3-аминоенонов или 3-аминонитрилов.

Производные пиридина также образуются при взаимодействии 1,3-дикарбонильных соединений с 3-аминоенонами или 3-аминоакрилатами; в

том случае, когда вместо аминокетонов используется цианоацетамид, получаются 3-циано-2-пиридоны.



Пример подобного синтеза – синтез Гуарески, механизм которого представлен на рисунке 76.

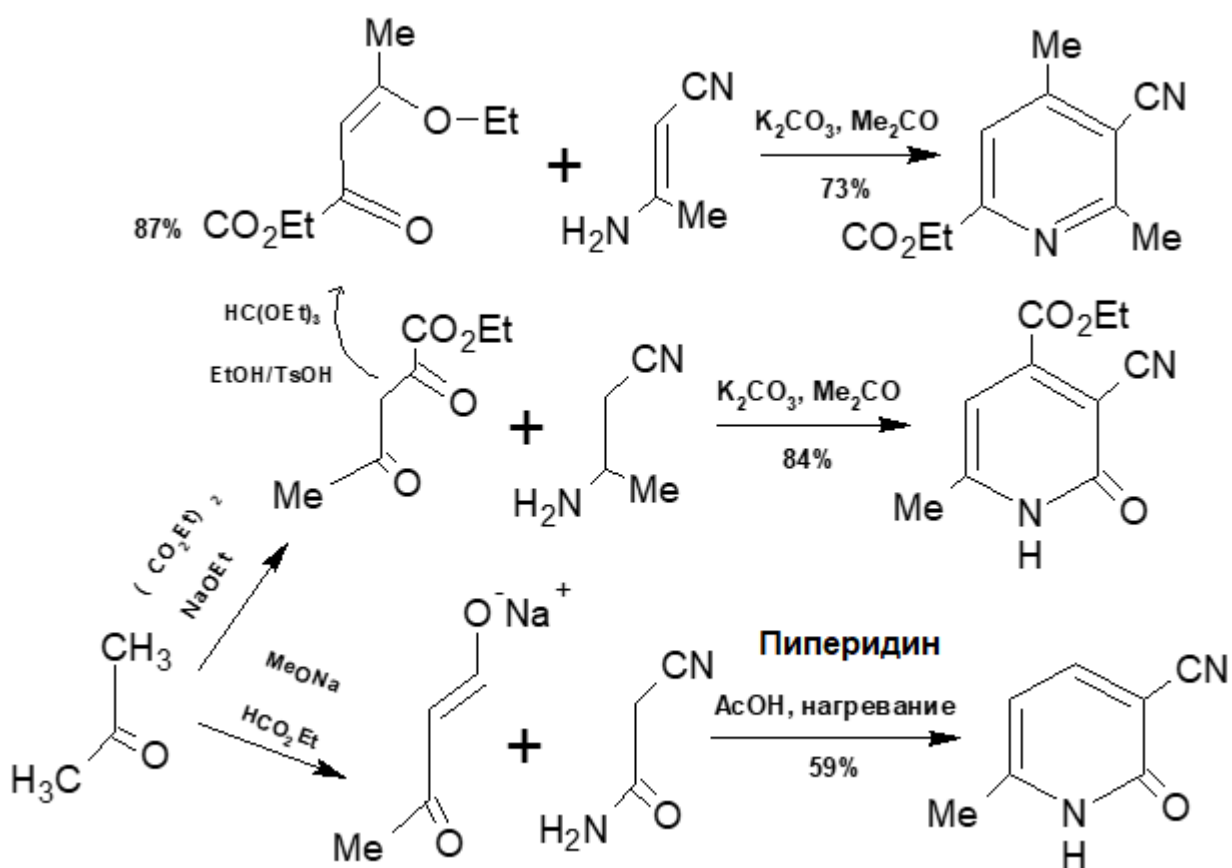


Рисунок 76. Синтез Гуарески

На рисунке 77 представлен пример синтеза производного пиридина – фузариновой кислоты, метаболита плесени *Fusarium oxysporum*. Этот

антибиотик ингибирует дофамингидроксилазу и останавливает тем самым биосинтез нейромедиатора норэпинефрина [6.2, 6.3].

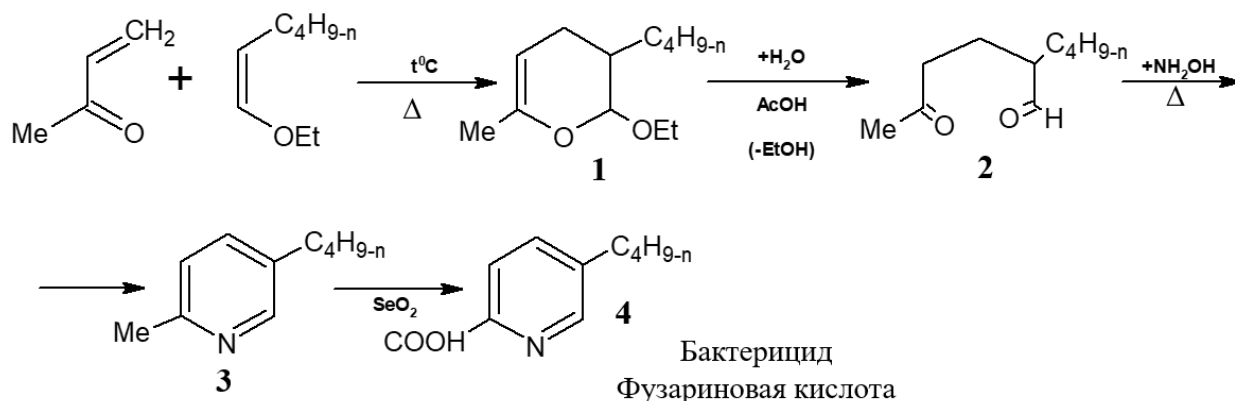


Рисунок 77. Синтез фузариновой кислоты (способ 1)

Механизм первого способа синтеза фузариновой кислоты представлен ниже:

1. [4+2]циклоприсоединение метилвинилкетона к 1-этоксигексену в присутствии гидрохинона.
2. Гидролиз дигидропирана (1) в водной уксусной кислоте – с образованием 1,5-дикарбонильного производного (2).
3. Циклизация в присутствии гидроксиламина в 2-метил-5бутилпиридин (3).
4. Селективное окисление диалкилпиридина диоксидом селена в пиридине.

Второй метод синтеза фузариновой кислоты представлен на схеме ниже (Рис. 78).

В данном методе пиридиновое ядро (7) формируется из азида (6) и дицианэтена (5) через тетрагидро- и дигидропиридины.

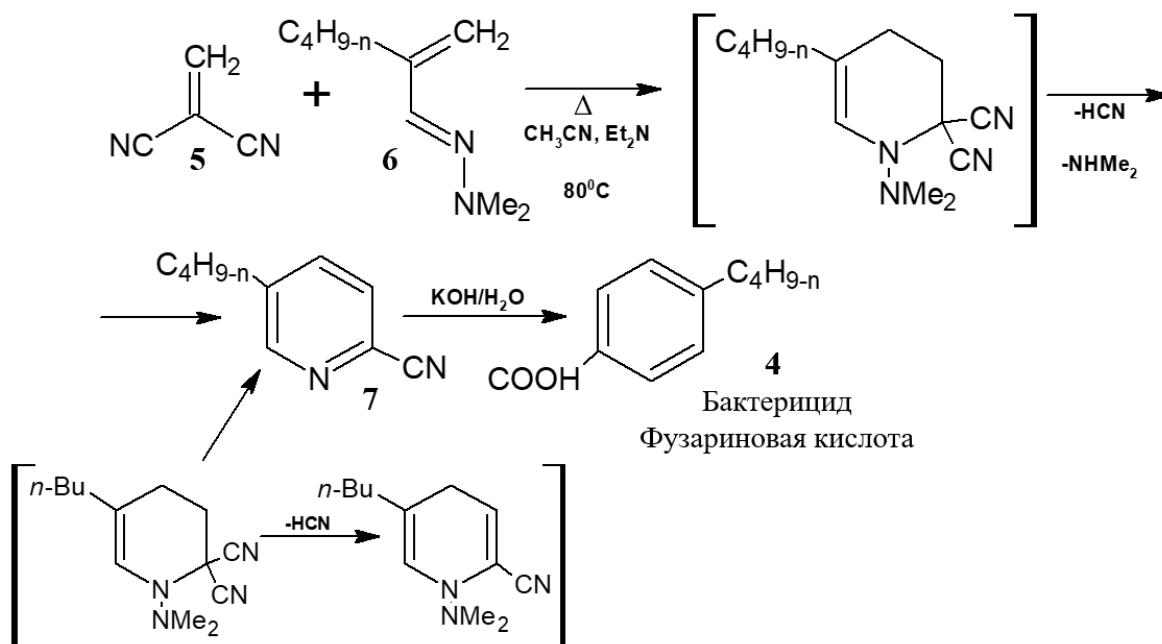


Рисунок 78. Синтез фузариновой кислоты (способ 2)

Синтез никотинамида и никотиновой кислоты (Р-витаминные препараты) из карбонильных соединений и аммиака представлен на рисунке 79.

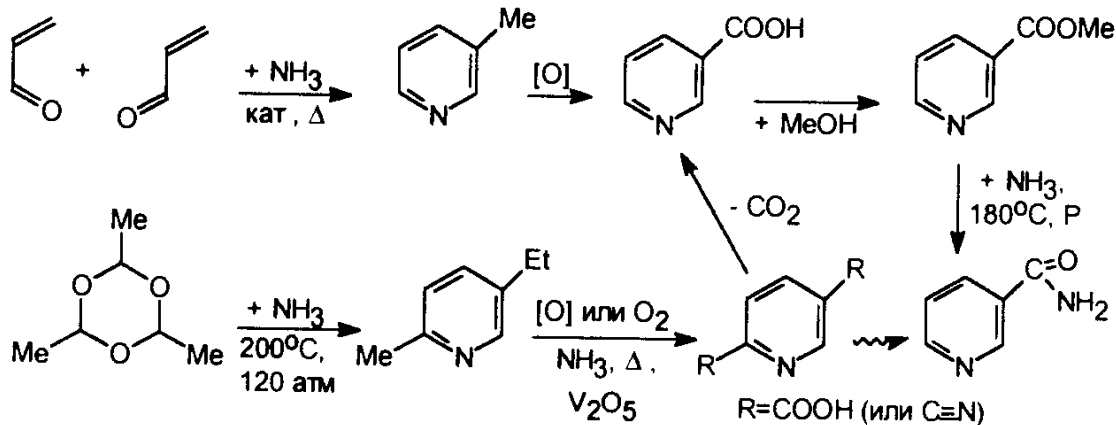
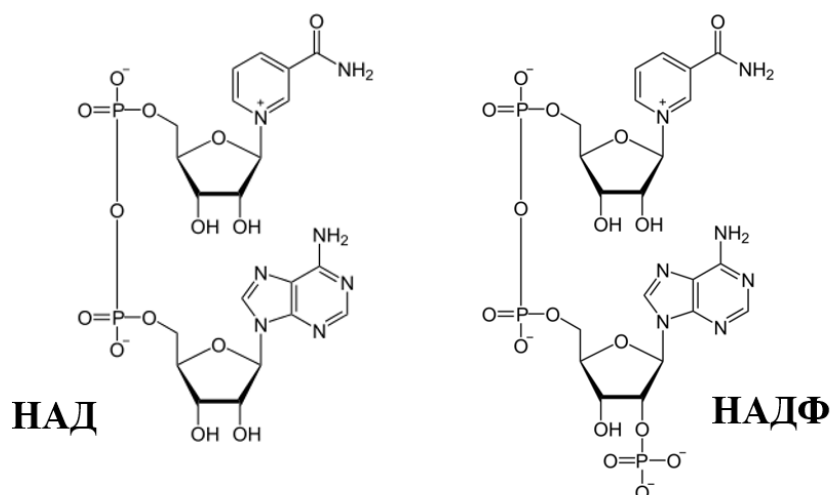


Рисунок 79. Синтез никотинамида и никотиновой кислоты

В организме человека никотинамид используется для синтеза коферментов НАД (никотинамидадениндинуклеотид) и НАДФ (никотинамид-адениндинуклеотидфосфат).

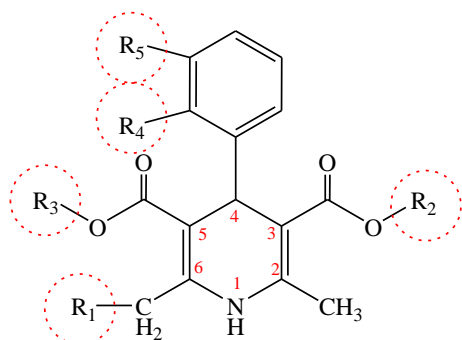


Задания:

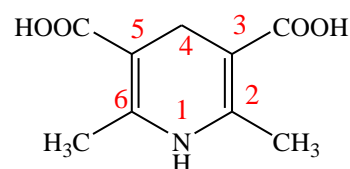
1. Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, предположите другой синтез никотинамида.
2. Предложите различные схемы синтеза (с механизмами реакции) фузариновой кислоты с использованием различных подходов синтеза пиридинового цикла.

6.1.3. Синтез и свойства ЛВ – производных дигидропиридина

Наиболее востребованной группой кардиологических препаратов – блокаторов кальциевых каналов, являются производные дигидропиридина (ДГП) с общей формулой, указанной ниже.



Общая формула производных ДГП



1,4-дигидро-2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновая к-та (ДГП)

Большинство препаратов ДГП получают синтезом по *методу Ганча* [6.4]. Основные этапы включают конденсацию ароматических альдегидов с ацетоуксусным эфиром и его производными в присутствии ацетата аммония или аммиака (Рис. 80).

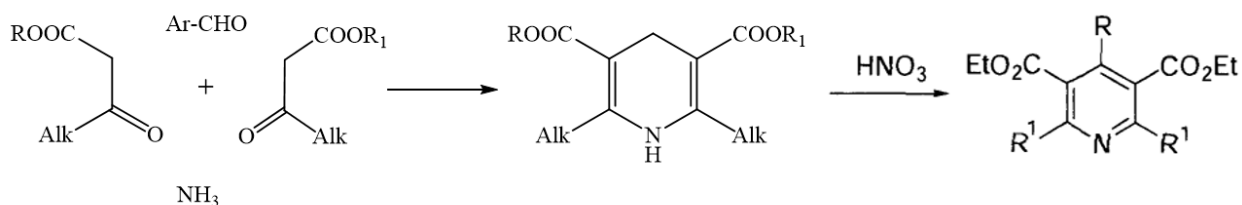
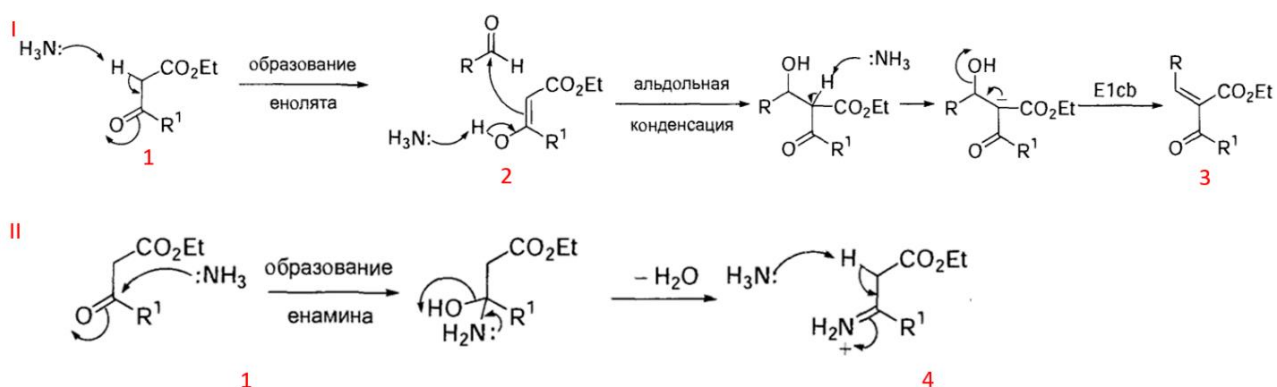


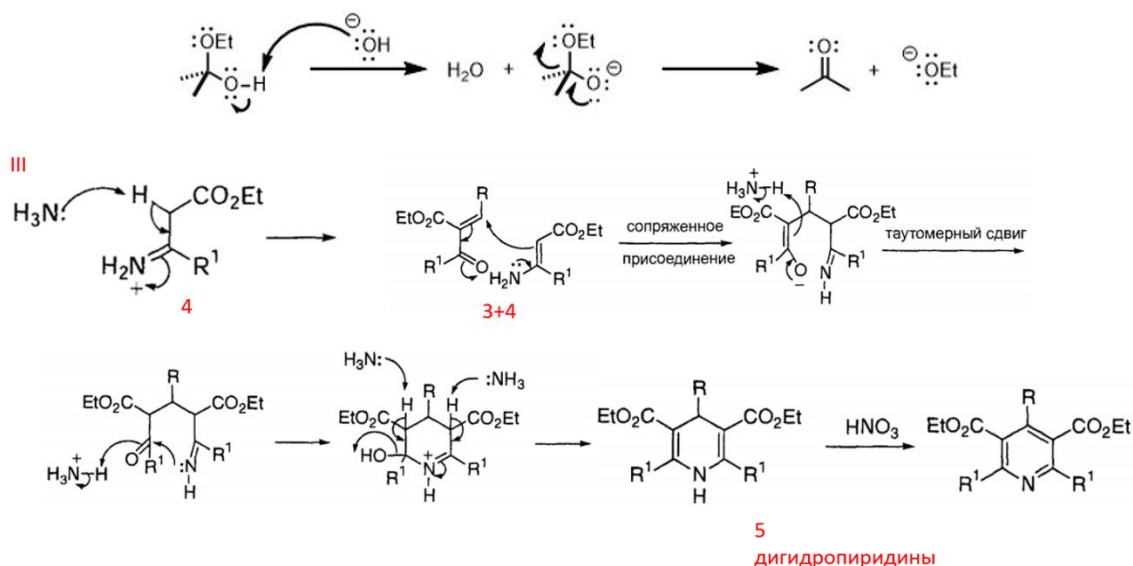
Рисунок 80. Синтез по методу Ганча

Недостатками метода являются малая селективность и низкий выход целевого продукта (особенно для несимметрично замещенных дигидропиридиновых эфиров).

Механизм реакции может быть представлен двумя стадиями.

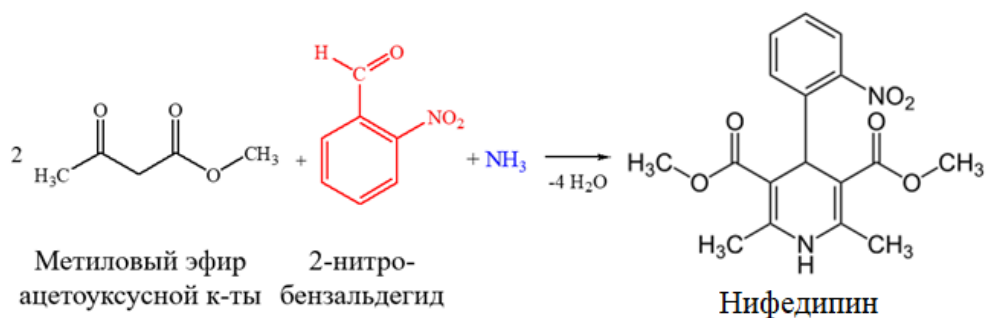


E1cb представляет собой тип реакции элиминирования, который происходит в основных условиях, когда удаляемый водород является относительно кислым, а уходящая группа – менее кислой. Обычно присутствует умеренное или сильное основание.

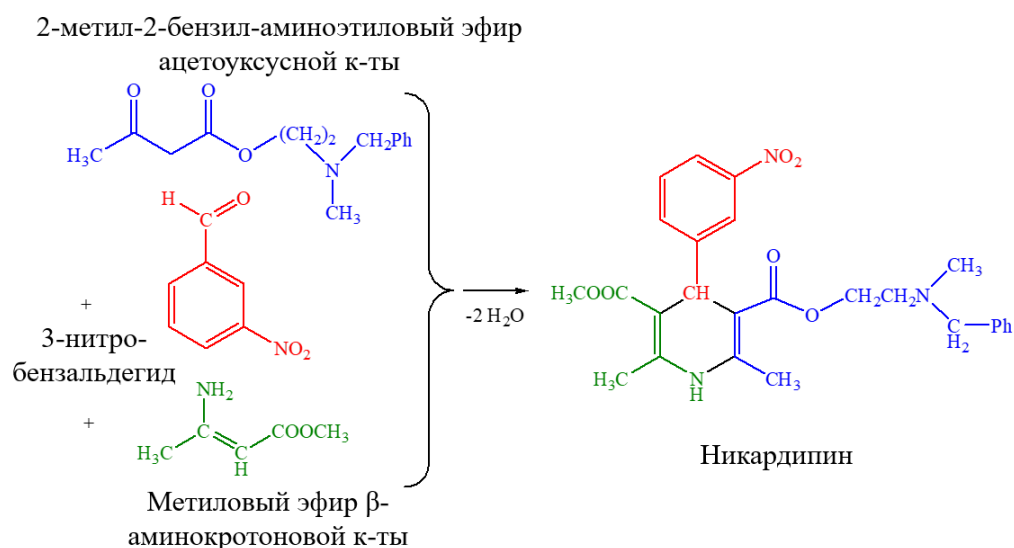


Примеры:

а) Синтез нифедипина:



б) Синтез никардипина:



Вопрос

Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, предложите схему синтеза и химизм реакции получения дигидропиридинов по Ганчу:

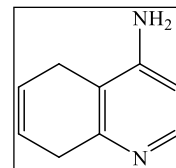
- фелодипина;
- флуордипина;
- риодипина.

6.4. Синтез и свойства ЛВ – производных хинолина

Производные хинолина классифицируют по фармакоформным группам, изостерическим фрагментам и фармакологическим эффектам.

I. Пр-е 4-аминохинолина

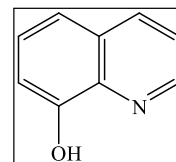
1.1. NH₂ группа – замена Н на -(CH₂)_n-N(C₂H₅)₂ (n=3-5) →
противомалярийное действие



1.2. Введение а) Cl в C₇ или б) -OCH₃ в C₆ →
усиление противомалярийного действия (хингамин)

II. Пр-е 8-оксихинолина

Введение NO₂-группы в C₅ (нитроксолин) →
антисептические свойства в мочеполовой системе

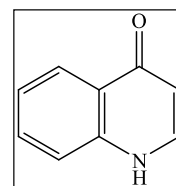


III. Пр-е 4-хинолона (усиление антибактериальных свойств)

3.1. Атом F в C₆ (фторхинолон)

3.2. COOH- в C₃

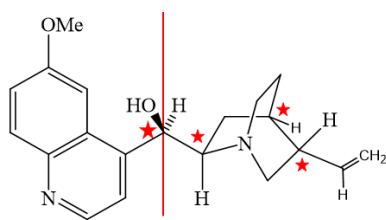
3.3. Пиперазиновый цикл в C₇



IV. Пр-е цинхонана – соли хинина (алкалоиды хинной корки)

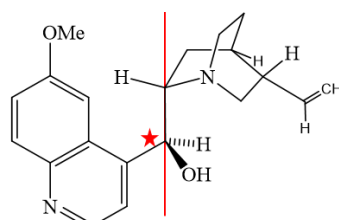
4.1. Наличие двух гетероциклических систем: хинолина и хинуклидина,
связанных -CH(OH)-

4.2. Хинин – двухкислотное основание (соли – нейтральные или основные)



Хинин

L-вращающий изомер
Противомалярийное ✓



Хинидин

D-вращающий (правовращающий) изомер
Антиаритмическое

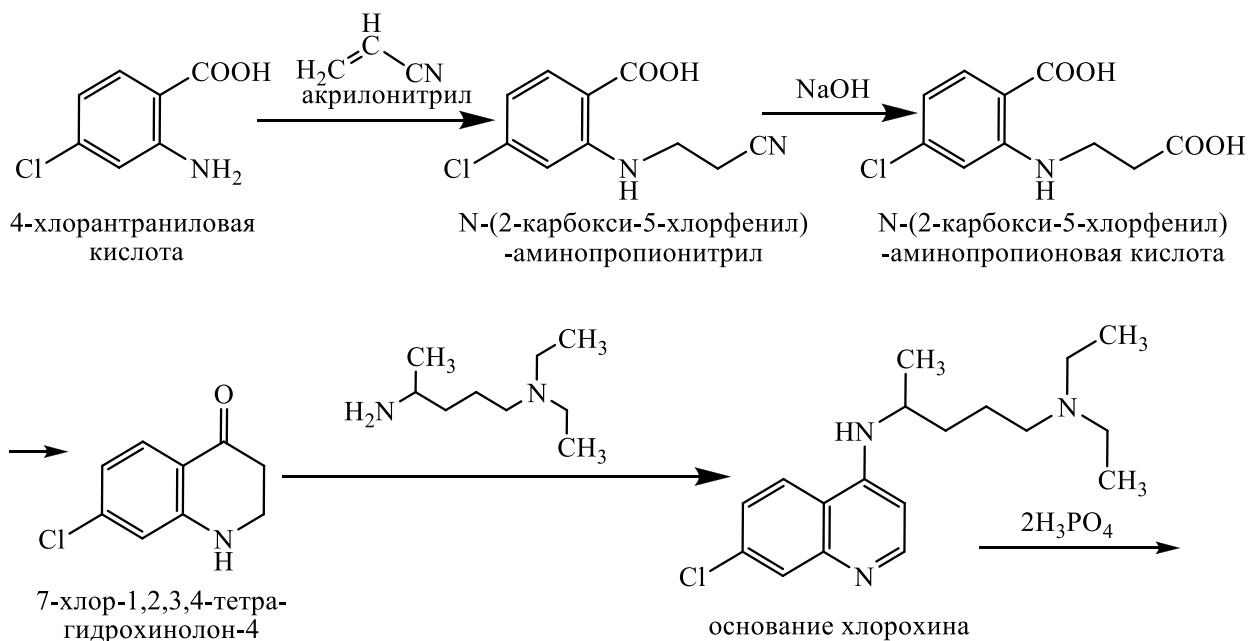


Вопрос

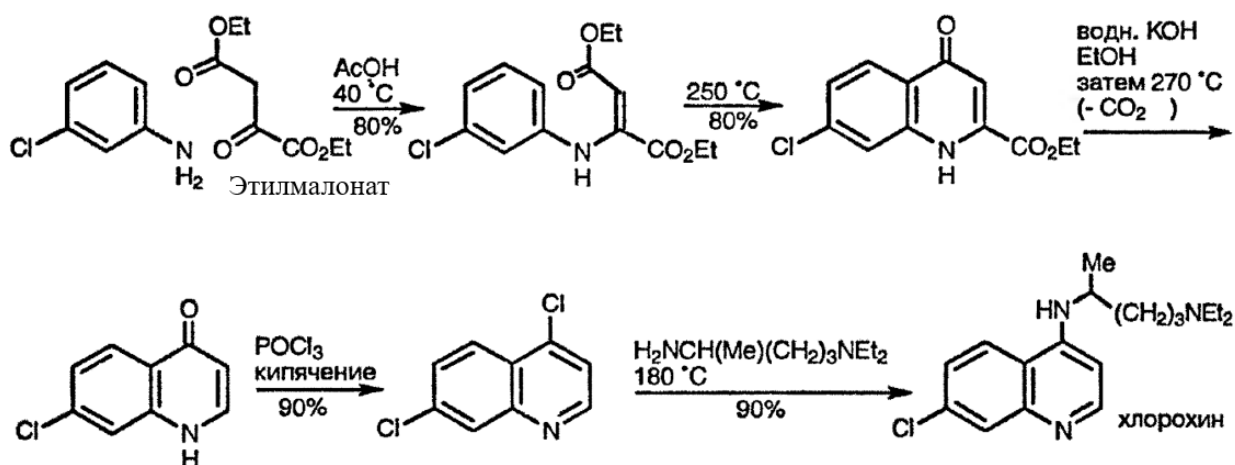
Какие фрагменты в представленных производных хинолина являются фармакоформными, а какие изостерическими? Являются ли изостерами хинин и хинидин?

6.4.1. Примеры синтеза хлорохина – противомаларийного ЛВ

Способ 1

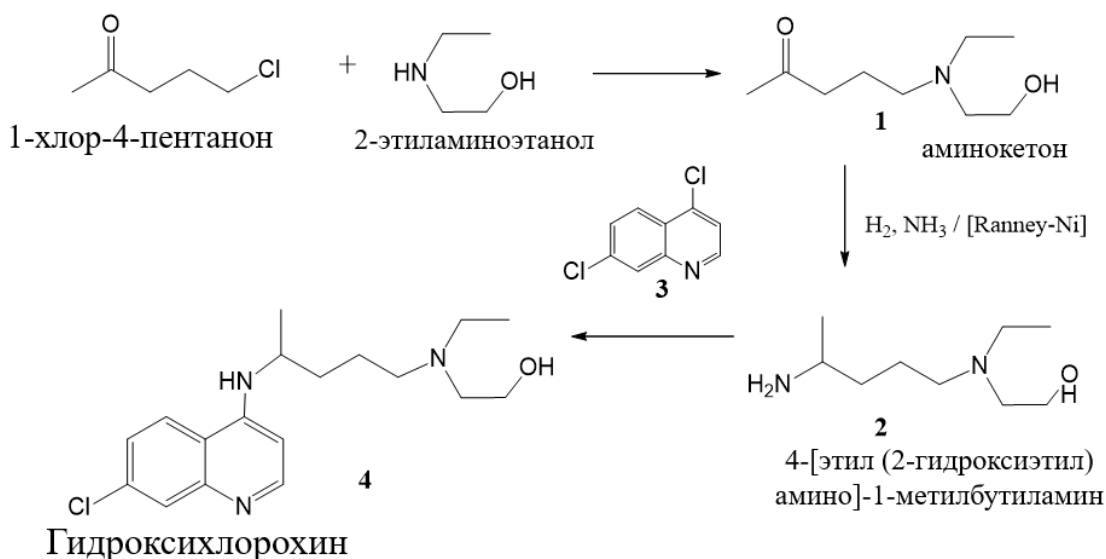


Способ 2



Гидроксихлорохин, 7-хлор-4-[4-[этил(2-гидроксиэтил)амино]-1-метилбутиламино]хинолин (4), получают по схеме, аналогичной схеме получения хлорохина [6.5]. Взаимодействие 1-хлор-4-пентанона с 2-этиламиноэтанолом дает соответствующий аминокетон (1), который подвергается восстановительному аминированию с образованием 4-[этил(2-

гидроксиэтил)амино]-1-метилбутиламина (2). Взаимодействие с 4,7-дихлорохинолином (3) приводит к образованию гидроксихлорохина.

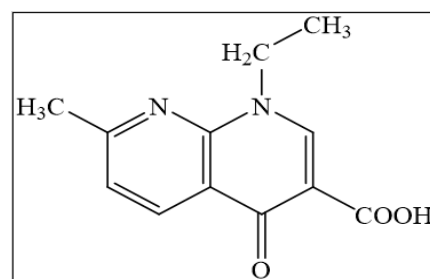
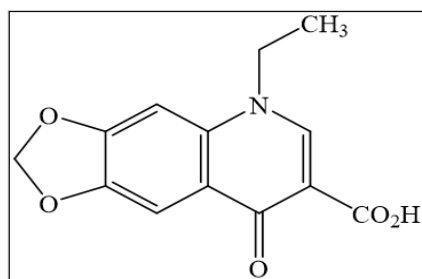
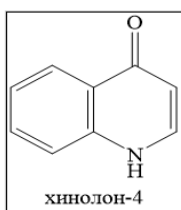


Вопрос

Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, предложите схему синтеза и химизм реакции получения производных хинолина – хлорохина и гидроксихлорохина в виде сульфатов и фосфатов.

6.4.2. Пр-е 4-хинолона

Предшественниками фторхинолонов являются оксолиниевая и налидиксовая кислоты (I поколение). Налидиксовая кислота в 10 раз активнее ингибирует ДНК-гиразу.



Ломефлоксацина гидрохлорид, ципрофлоксацин и офлоксацин являются представителями фторхинолонов II поколения.

Синтез **ципрофлоксацина** двумя методами по Байеру [6.6] представлен ниже (Рис. 81, 82).

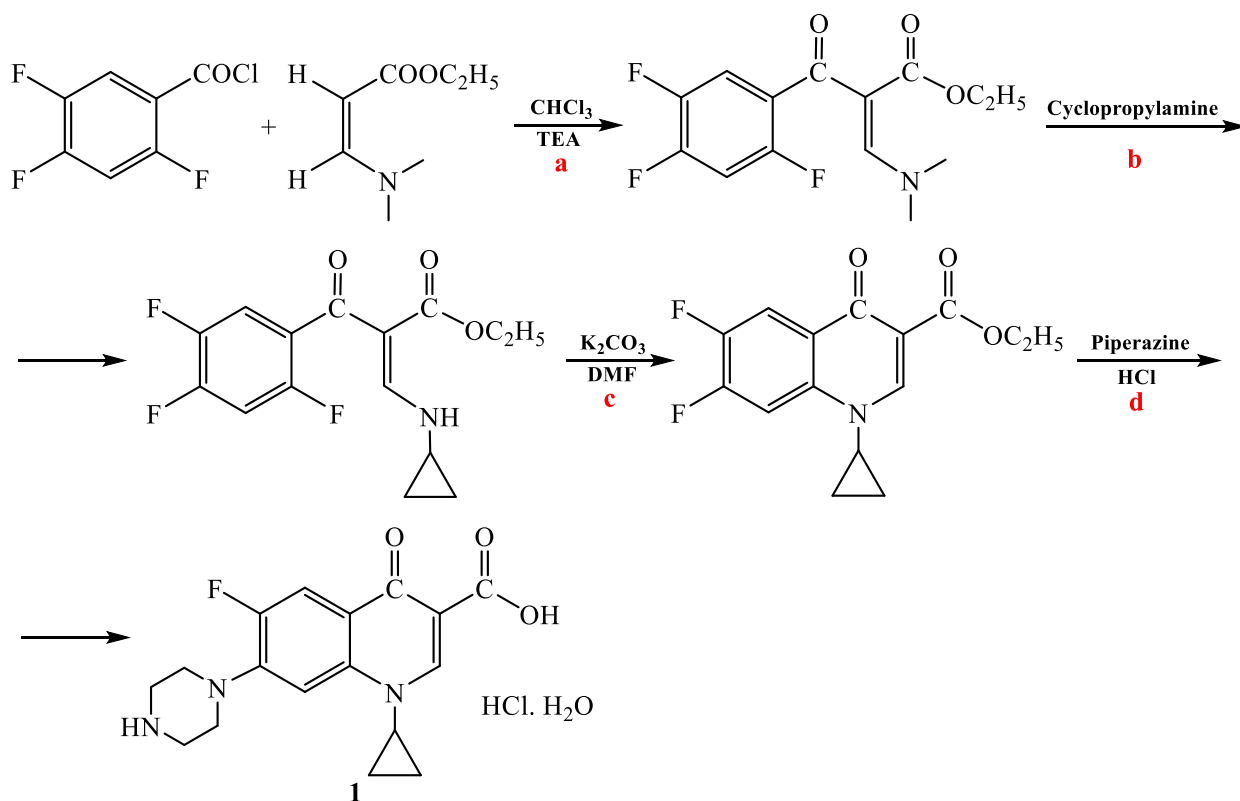
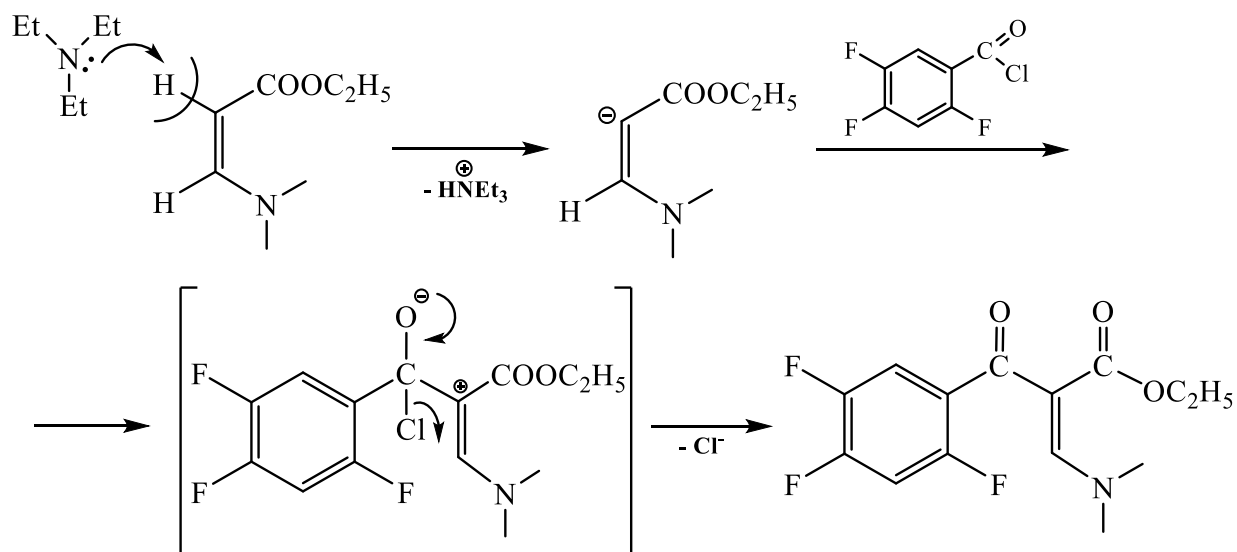


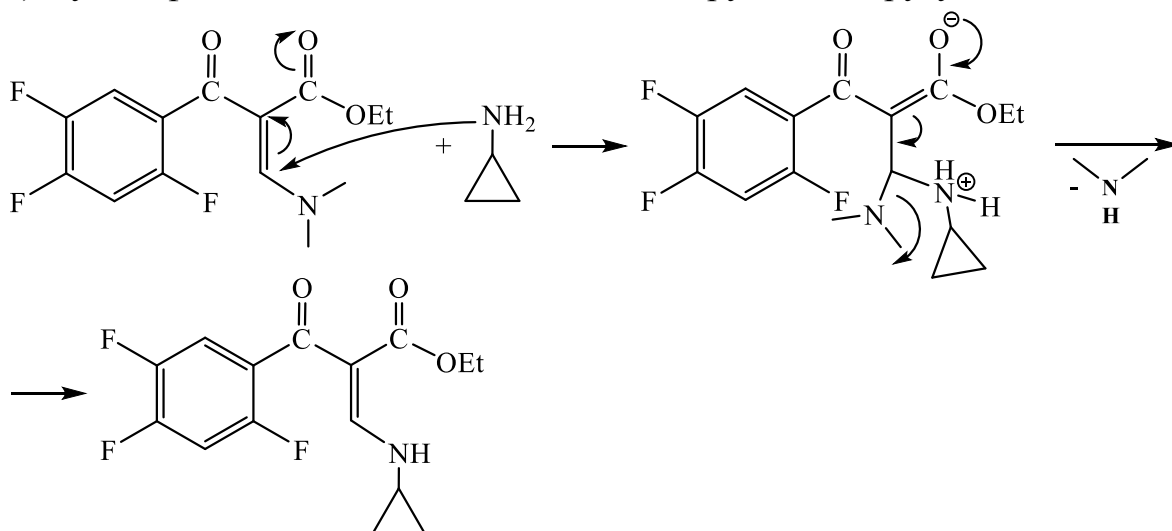
Рисунок 81. Синтез ципрофлоксацина (Способ 1)

Механизм синтеза ципрофлоксацина по способу 1:

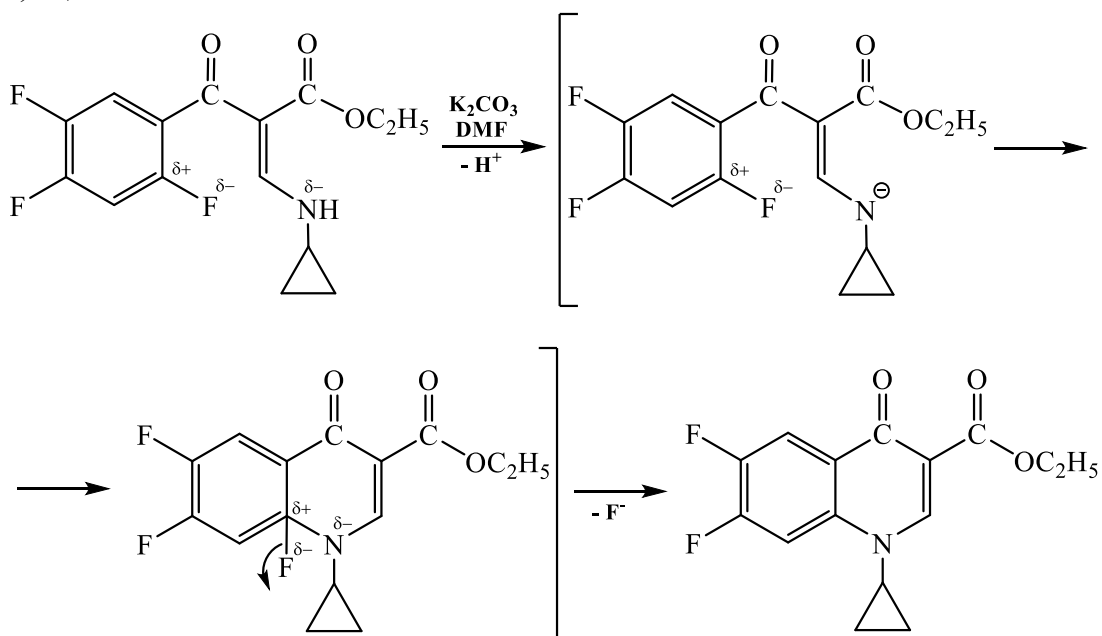
а) Реакция между 2,4,5-трифторбензоил хлоридом и этил-3-(диметиламино)акрилатом:



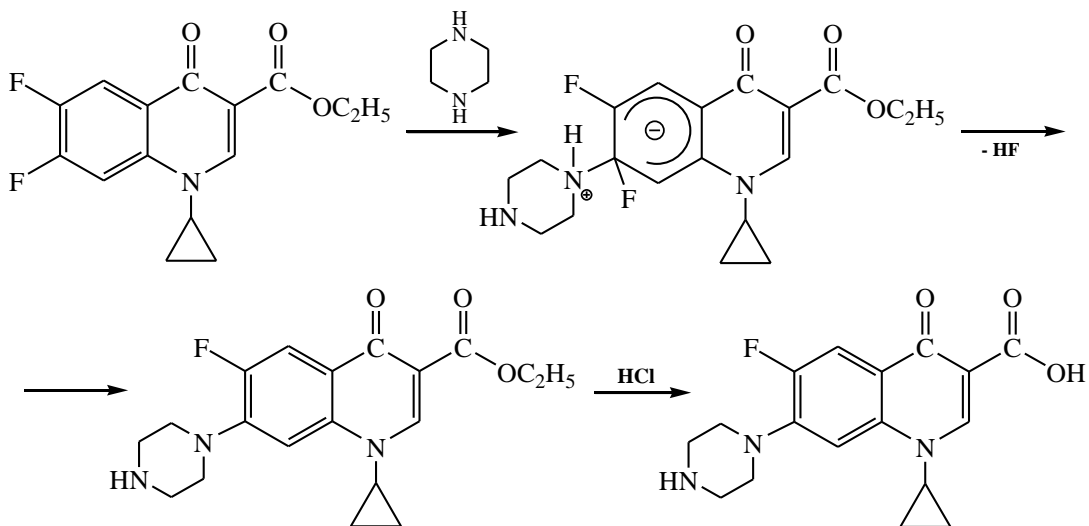
б) Нуклеофильное замещение одной аминогруппы на другую:



с) Циклизация:



д) Взаимодействие с пиперазином, а затем гидролиз:



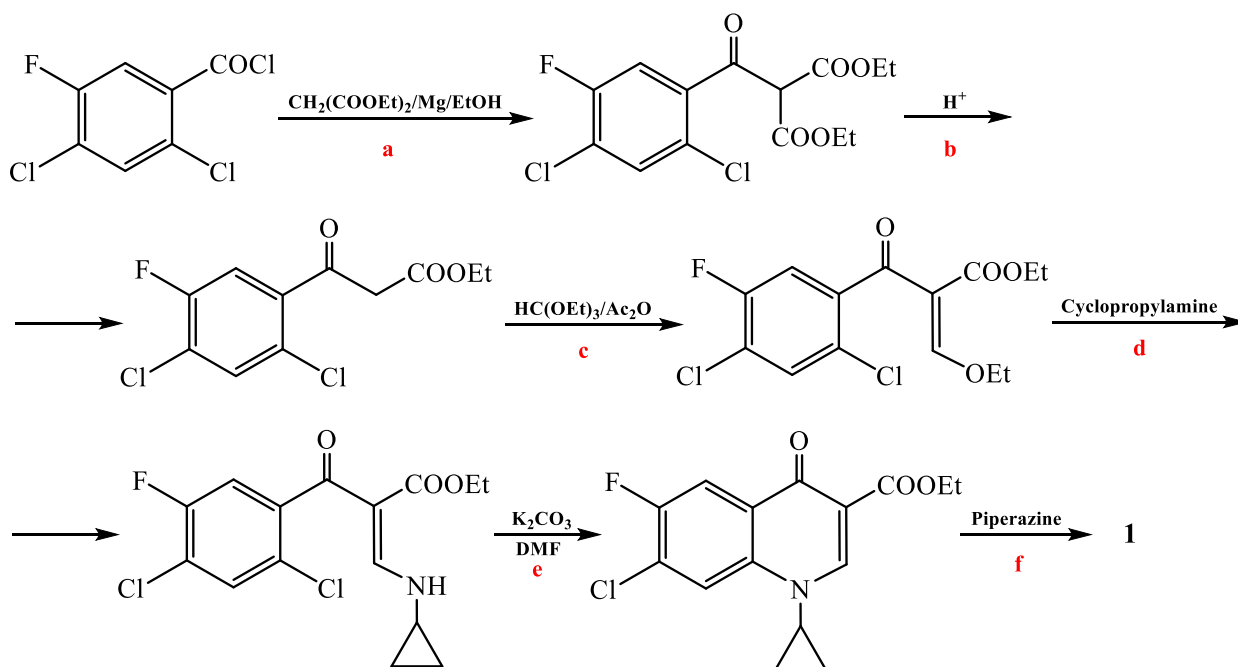
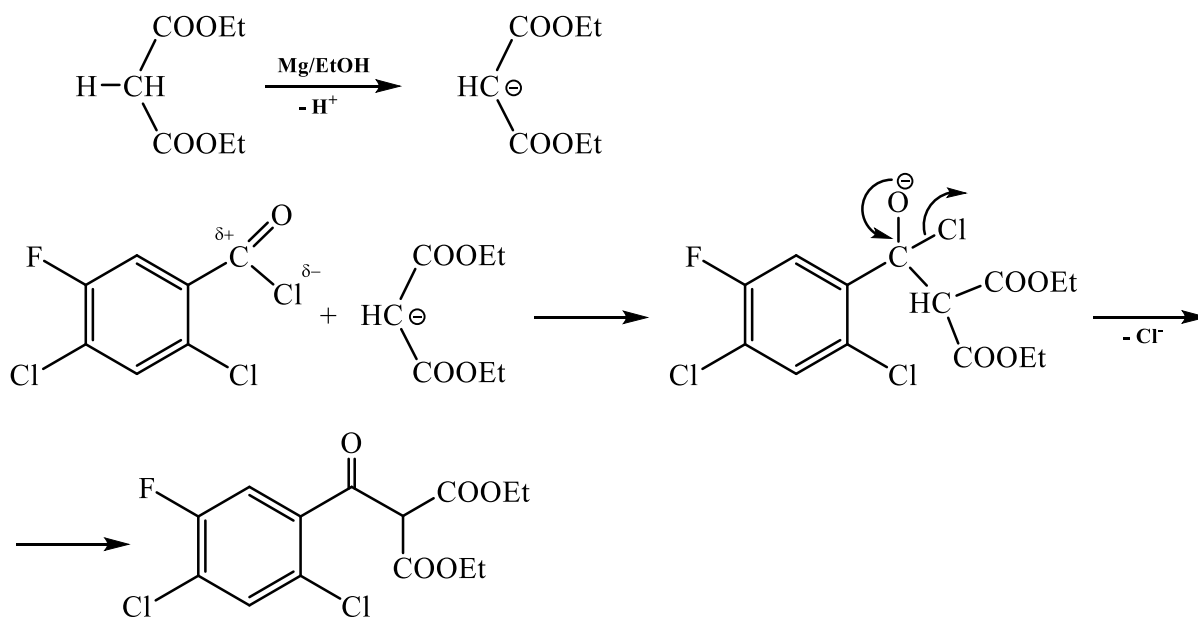


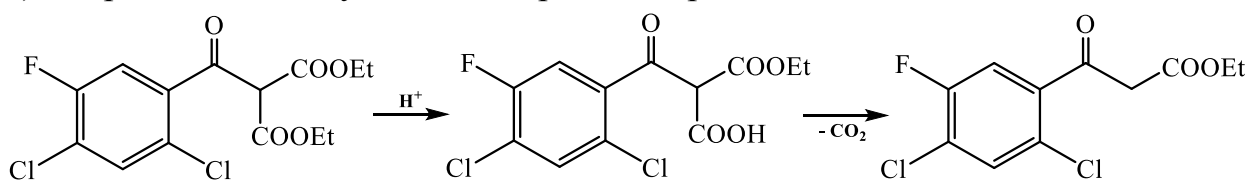
Рисунок 82. Синтез ципрофлоксацина (Способ 2)

Механизм синтеза ципрофлоксацина по способу 2:

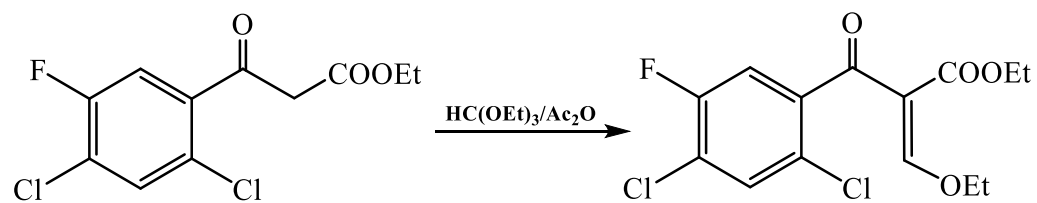
а) Взаимодействие 2,4-дихлор-5-фторбензоил хлорида с диэтиловым эфиром малоновой кислоты:



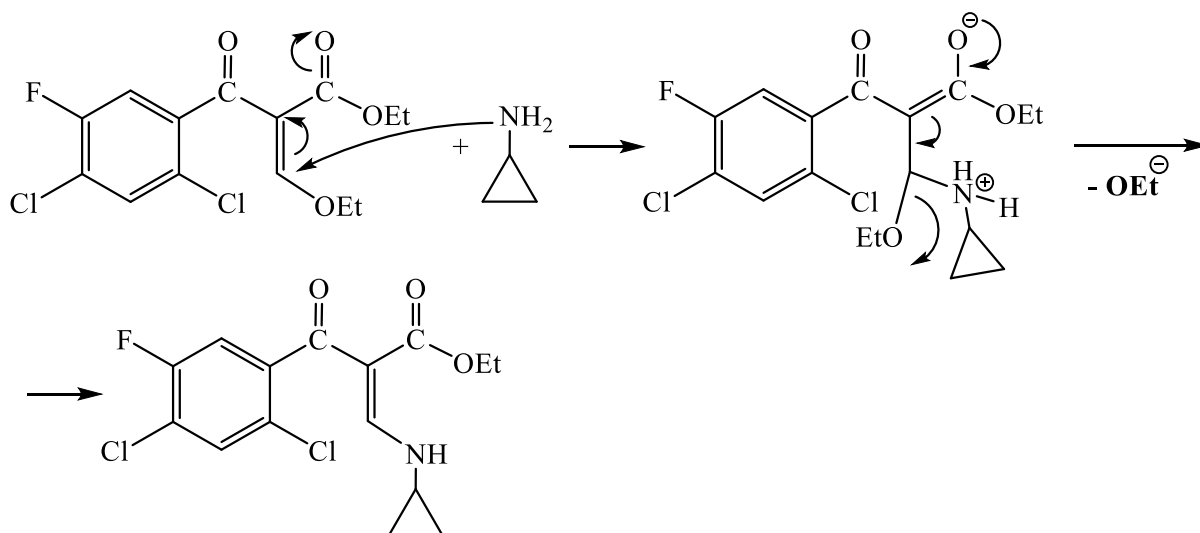
б) Гидролиз с последующим декарбоксилированием:



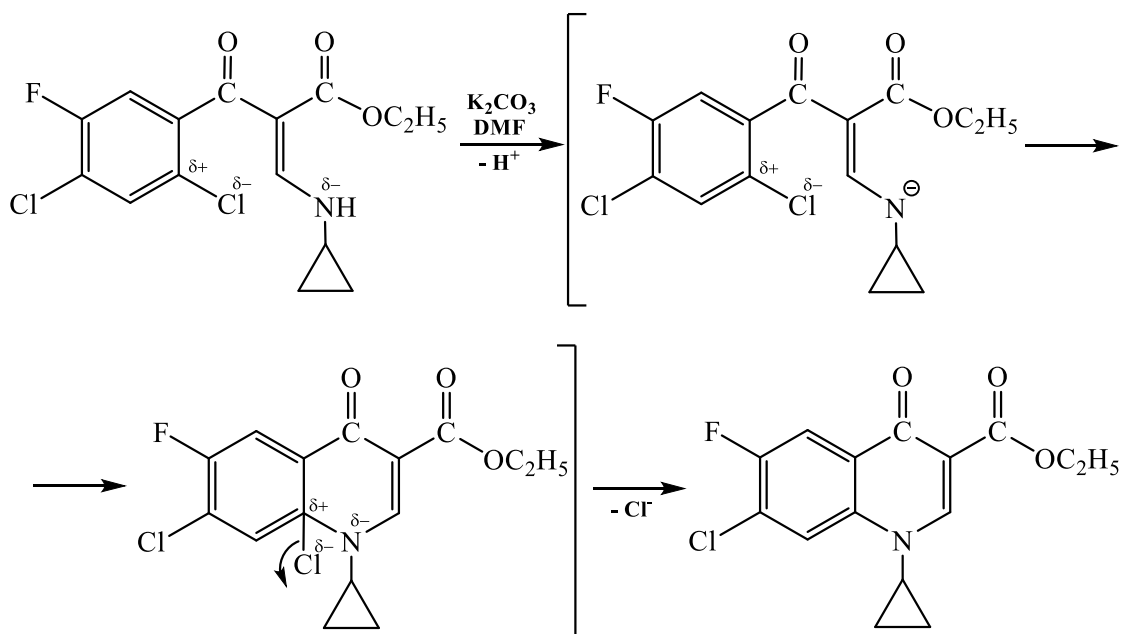
c)



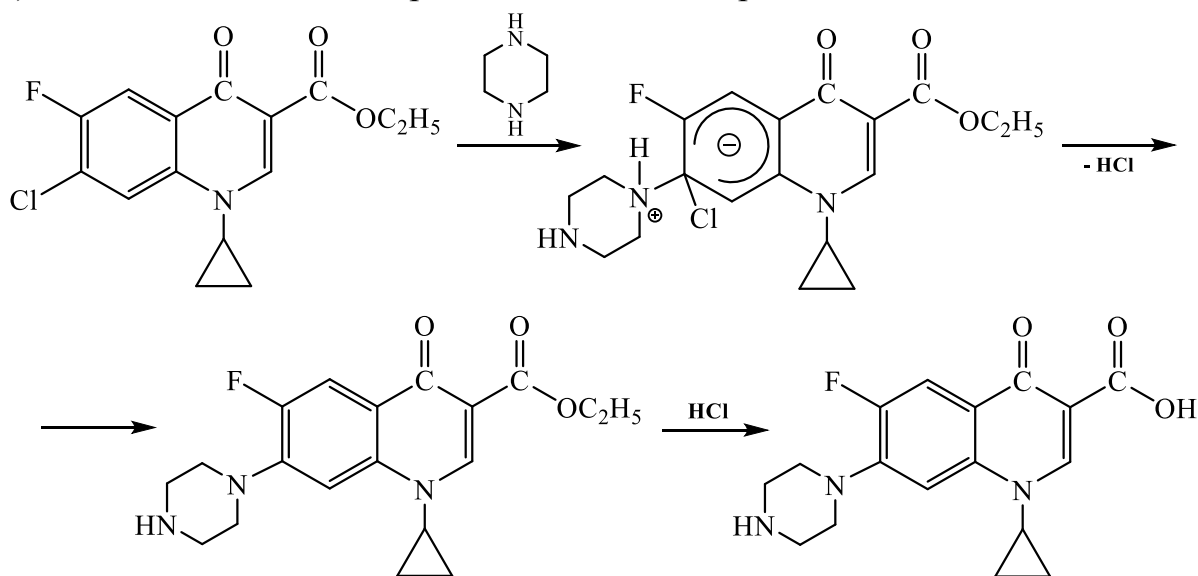
d) Нуклеофильное замещение эфирной группы на амино-группу:



e) Циклизация:



f) Взаимодействие с пиперазином, а затем гидролиз:



Вопросы

1. Укажите общность и различия двух способов синтеза ципрофлоксацина по Байеру.
2. Как влияют заместители в соединениях 2,4,5-трифторбензоилхлориде (исходное соединение в Способе 1) и 7,2,4-дихлор,5-фторбензоилхлориде (исходное соединение в Способе 2) на формирование пиридинового цикла в 4-хинолоновом производном?

Также известен способ получения цiproфлоксацина по Натко из 2,4-дихлор,3-нитро,5-фторбензоилхлорида [6.6].

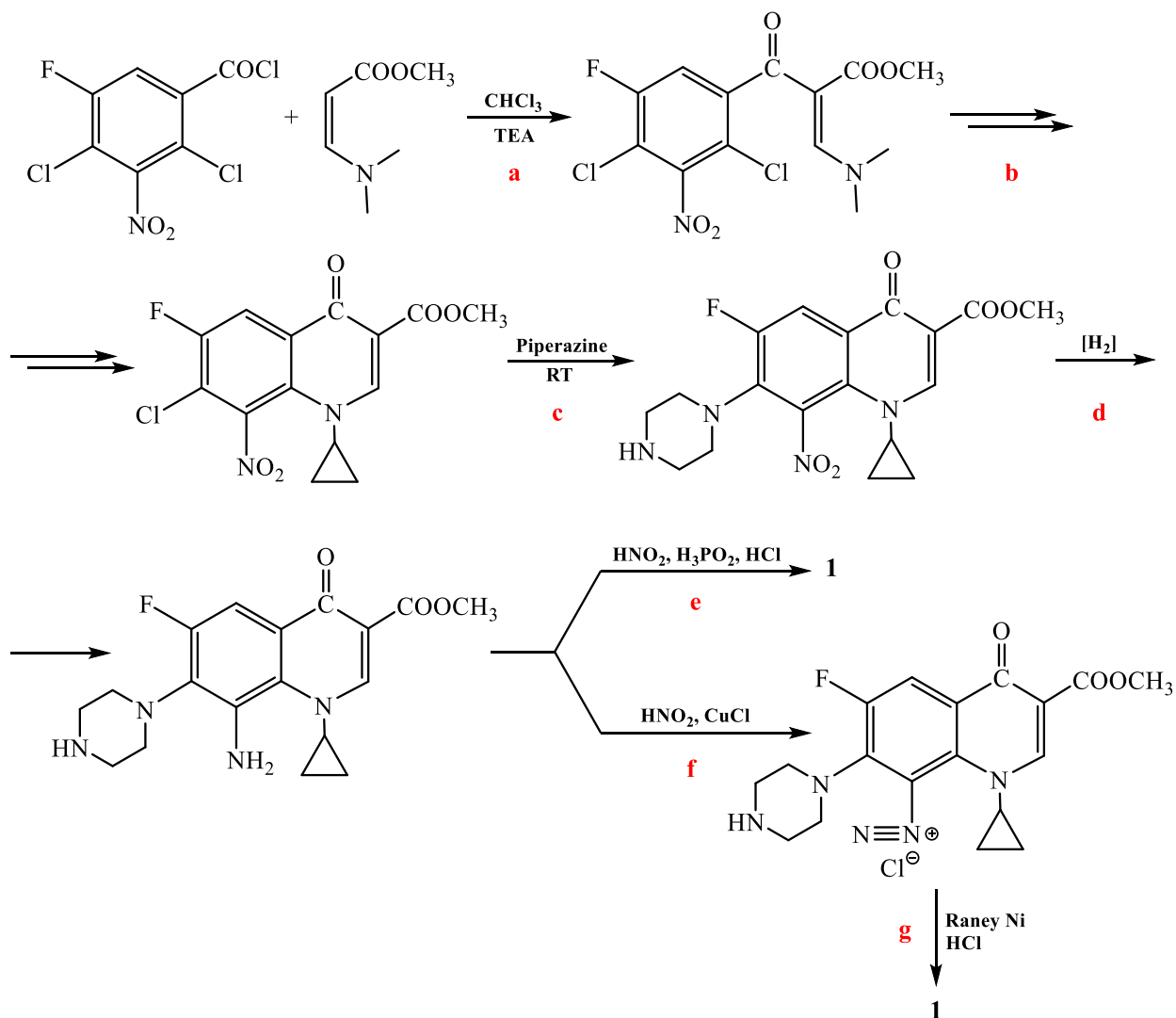
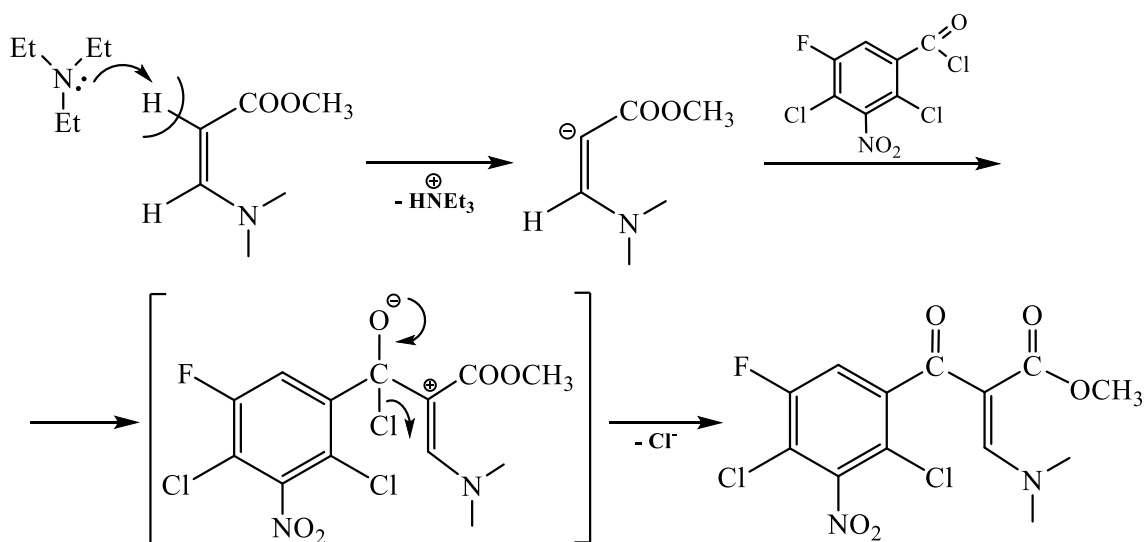


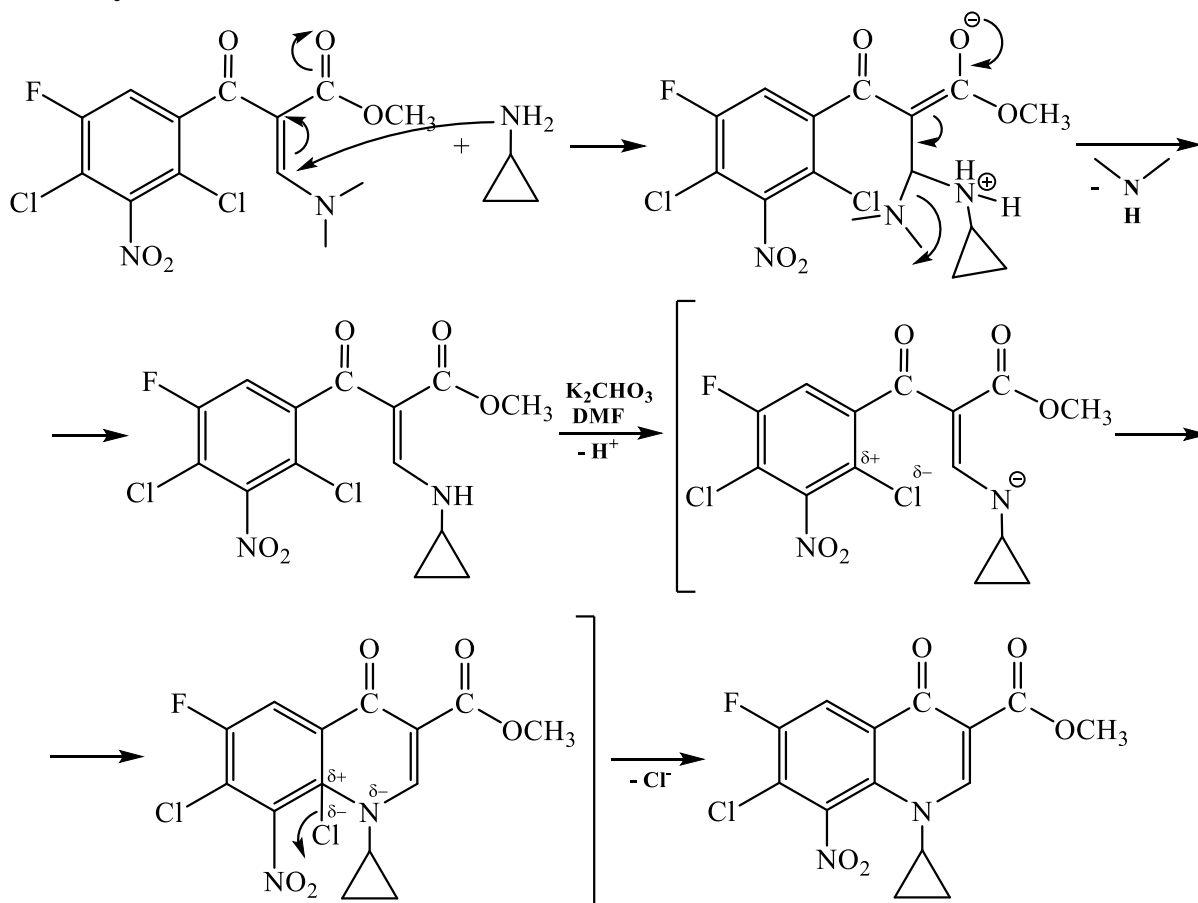
Рисунок 83. Синтез цiproфлоксацина по Натко (Способ 3)

Механизм синтеза цiproфлоксацина по способу 3:

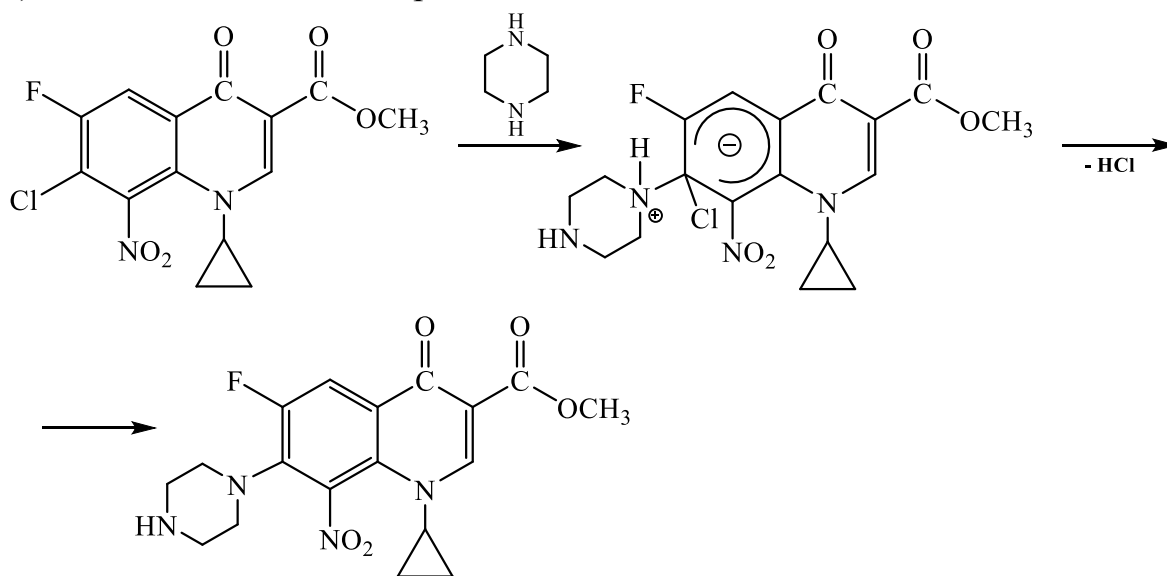
а) Взаимодействие 2,4-дихлор-3-нитро-5-фторбензоил хлорида с метил 3-(диметиламино)акрилатом:



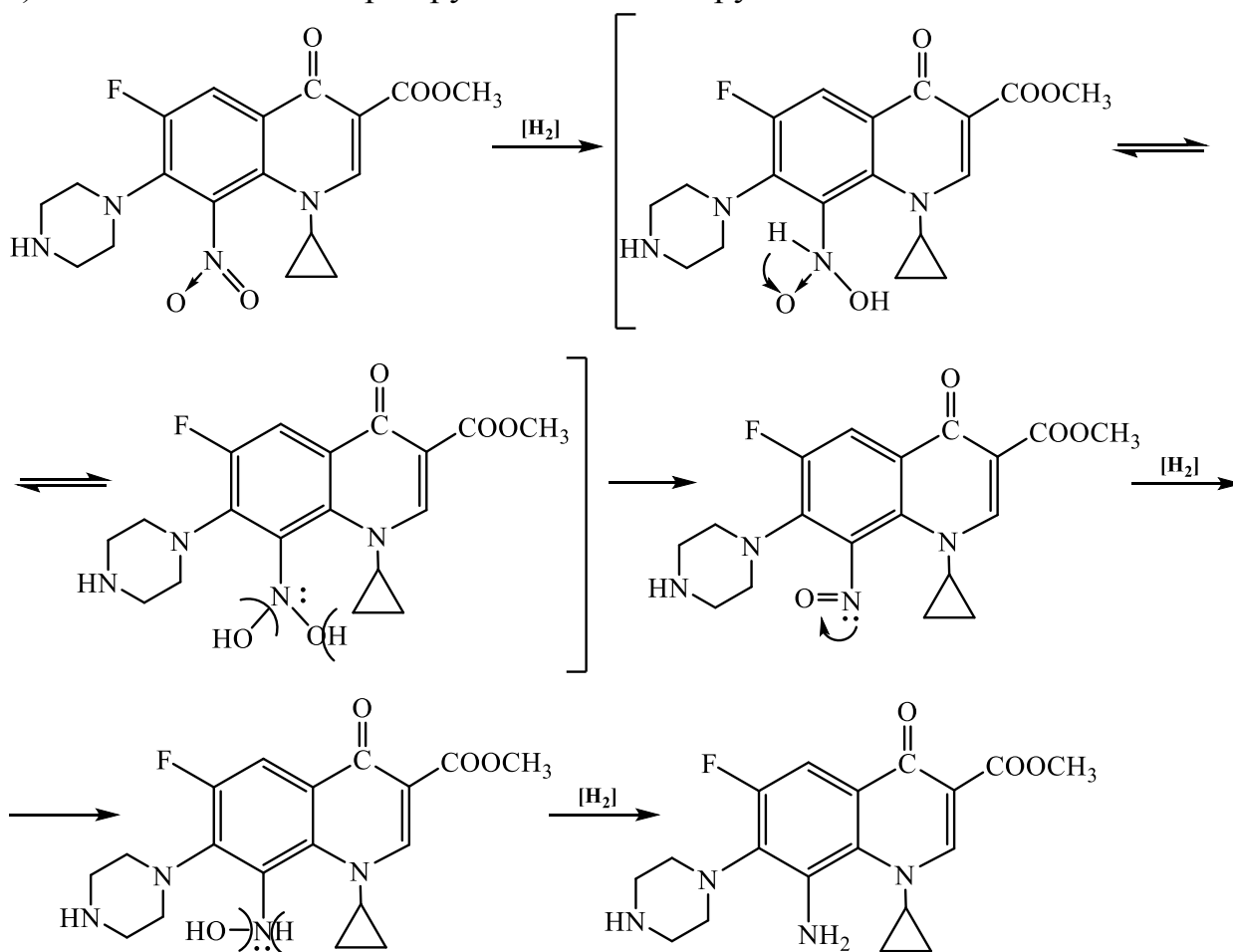
b) Нуклеофильное замещение одной амино-группы на другую с последующей циклизацией:



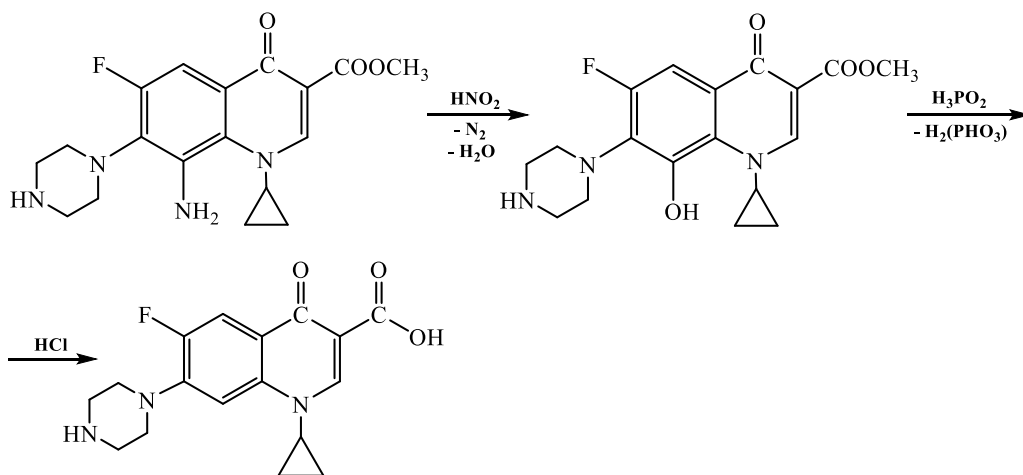
с) Взаимодействие с пиперазином:



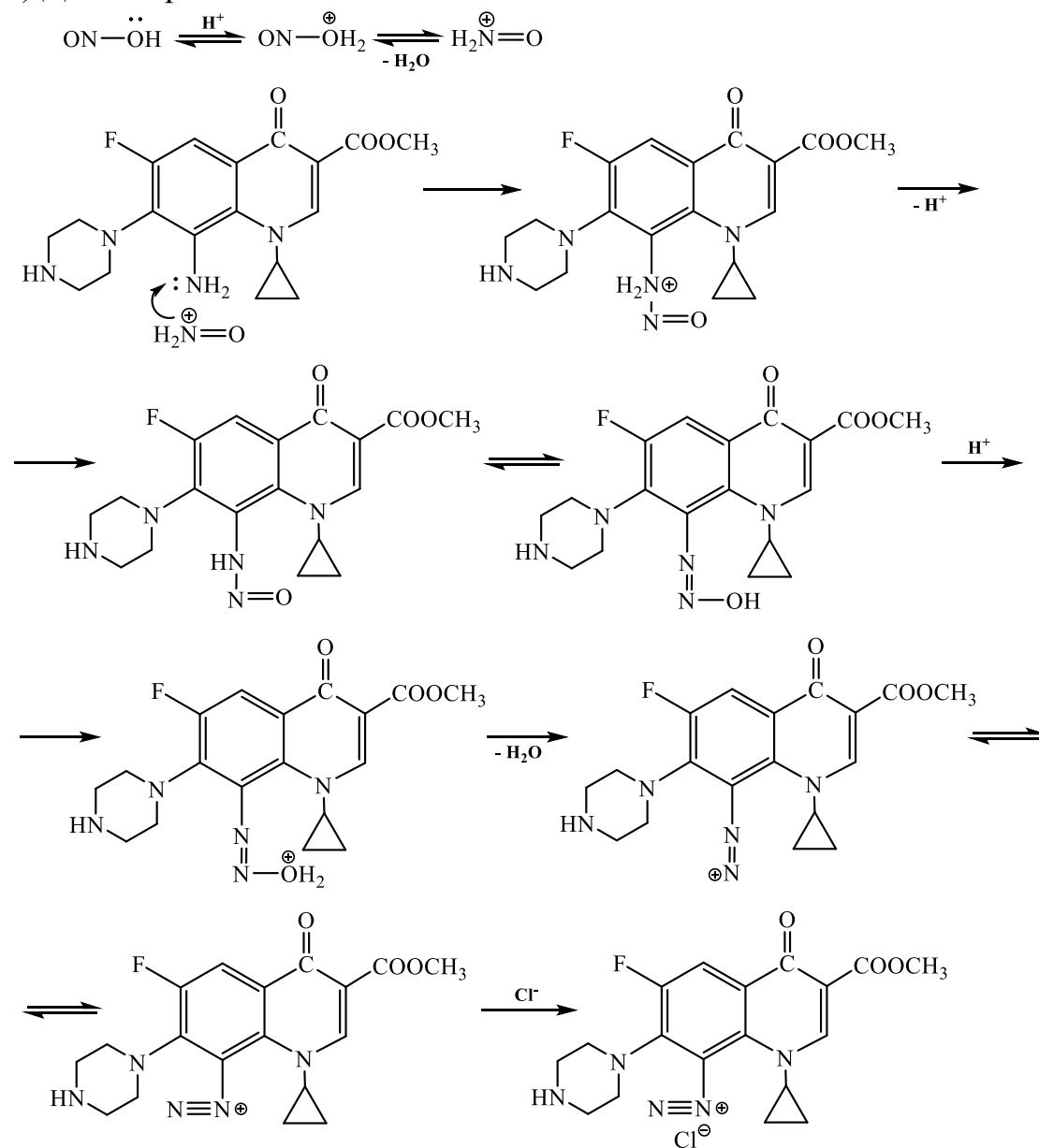
d) Восстановление нитро-группы до амино-группы:



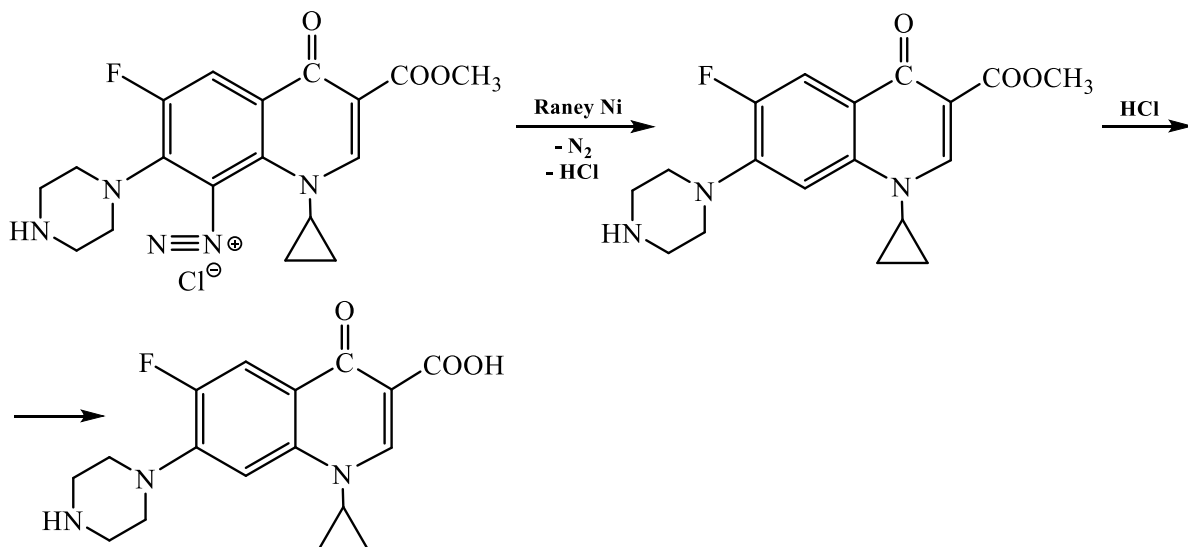
e)



f) Диазотирование:



g) Восстановление соли диазония с последующим гидролизом:



Вопрос (домашнее задание)

Напишите предполагаемый механизм реакции получения цiproфлоксацина на каждой из стадий и приведите схему реакции каждой стадии:

- 1 вариант - Способ 1
- 2 вариант - Способ 2
- 3 вариант - Способ 3

Синтез офлоксацина представлен на рисунке 84 [6.5].

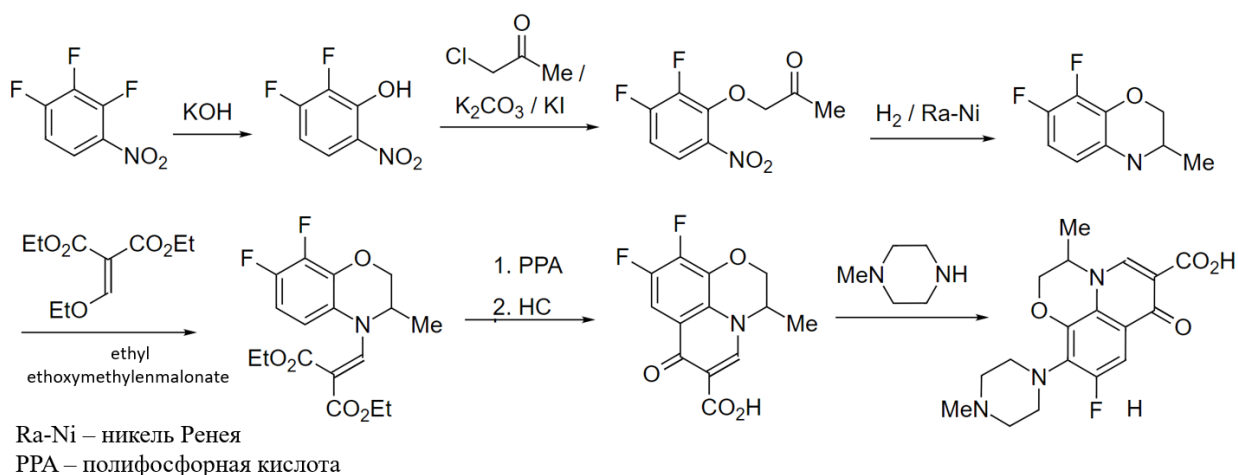


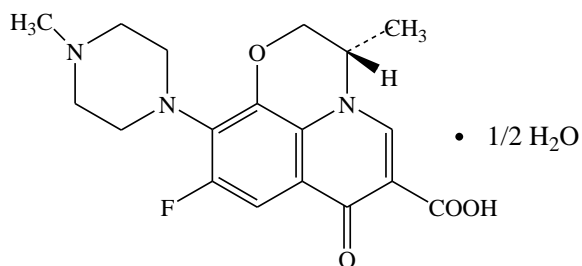
Рисунок 84. Синтез офлоксацина



Вопрос

Является ли офлоксацин смесью изомеров или это индивидуальное вещество? Укажите стереогенный атом углерода и напишите изомеры.

Левифлоксацин – фторохинолон III поколения, являющийся L-изомером офлоксацина.



Синтез левифлоксацина двумя способами представлен на рисунках 85 и 86, взято из [6.7].



Вопросы

1. Какие способы разделения стереоизомеров (расщепление, рацемизация, ферментативное восстановление) вы знаете?
2. Приведите примеры расщепляющих реагентов.
3. Какие приемы разделения изомеров использованы в методиках синтеза левифлоксацина? Какой способ предпочтительнее?

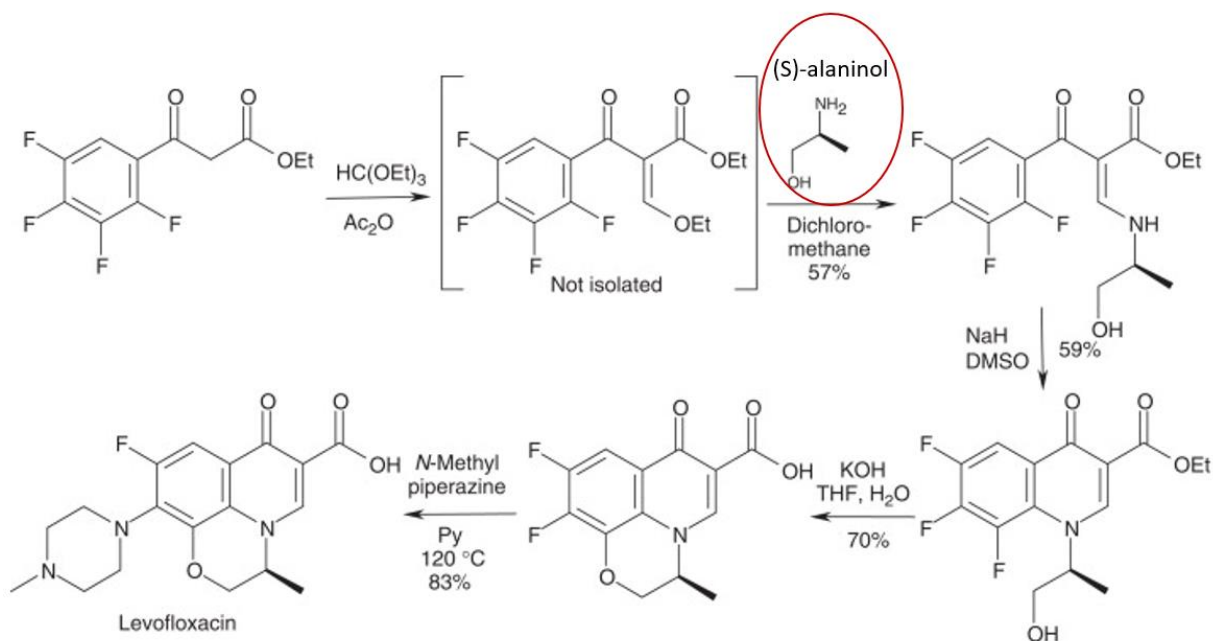


Рисунок 85. Синтез левифлоксацина (Способ 1)

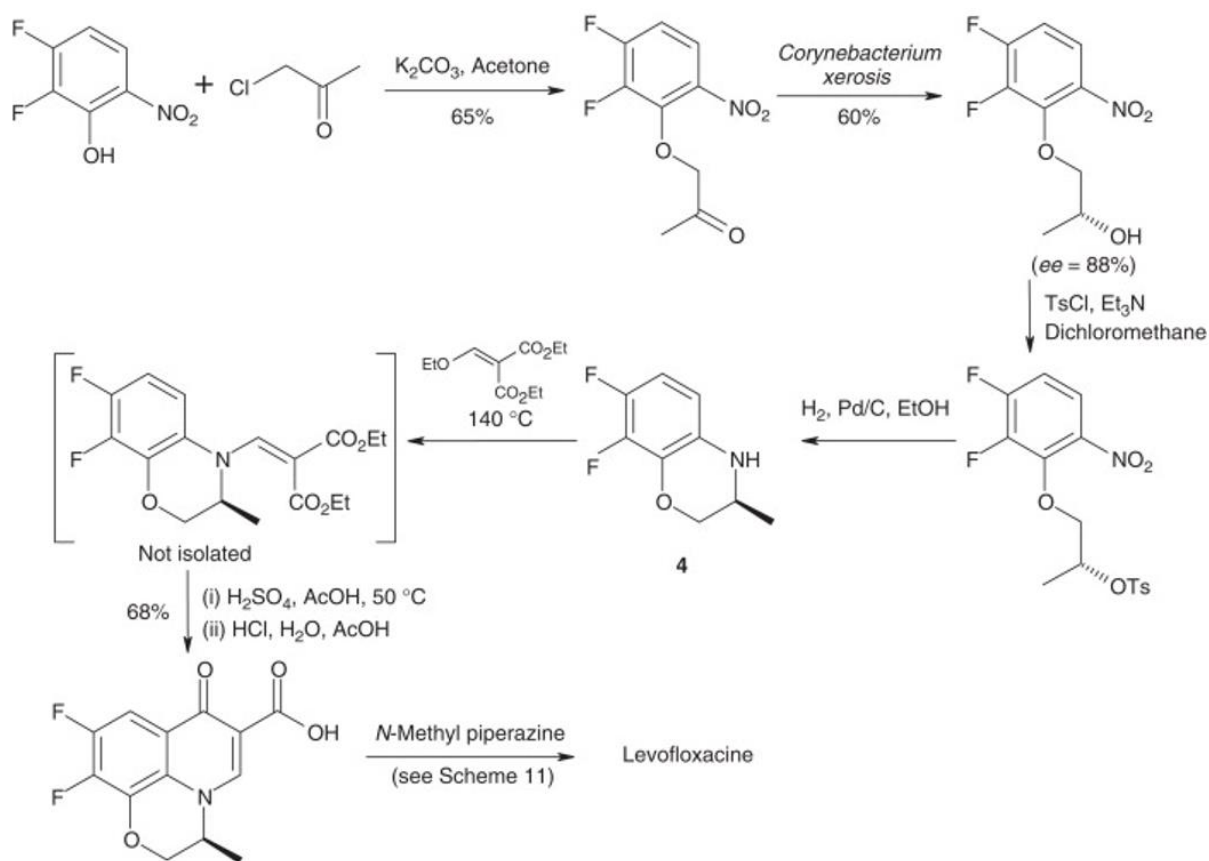


Рисунок 85. Синтез левофлоксацина, стереоселективное ферментативное восстановление (Способ 2)

Источники литературы по разделу 6

6.1. Bouillon, A.; Voisin, A.S.; Robic, A.; Lancelot, J.-C.; Collot, V.; Rault, S. An Efficient Two-Step Total Synthesis of the Quaterpyridine Nemertelline. *The Journal of Organic Chemistry*, 2003, 68(26), 10178–10180. doi:10.1021/jo034805b

6.2. Джоуль, Дж.; Миллс, К. Химия гетероциклических соединений, 2-е переработан. изд./ Пер. с англ. Ф.В. Зайцевой и А.В. Карчава. М.: Мир, 2004, 728 с.

6.3. Солдатенков, А.Т., Ле Туан Ань; Колядина, Н.М.; Ильин, А.П.; Чыонг Хонг Хиеу. Лекарства. Прикладной тонкий органический синтез, Издательство Знание (Ханой), 2014, 398 с.

6.4. Ли, Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: БИНОМ, лаборатория знаний, 2009, 456 с.

6.5. Vardanyan, R.S. Synthesis of Essential Drugs. In “Drugs for Treating Protozoan Infections”, 2006, 559–582. doi:10.1016/B978-044452166-8/50037-6

6.6. Arava, V.R.; Umareddy, P. Ciprofloxacin: A Two Step Process. *Der Pharma Chemica*, 2018, 10(3), 174-178.

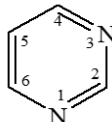
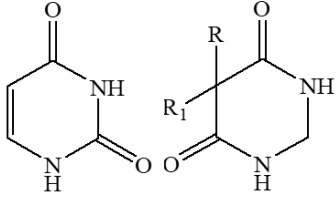
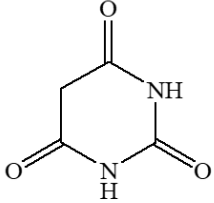

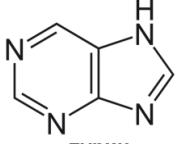
6.7. Paris, J.-M. Biological Significance – Pharmacology, Pharmaceutical Agrochemical. In “Comprehensive Chirality”, 2012.

7. Производные пиримидина

7.1. Синтез и свойства ЛВ – производных пиримидина*

Традиционно используемые производные пиримидина классифицируют следующим образом (Таблица 15).

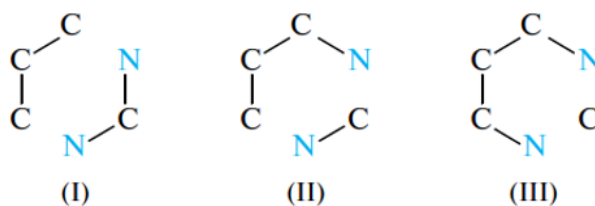
Таблица 15. Классификация производных пиримидина

Группа	Примеры ЛВ	Формула
Производные пиримидина	тиамин (γ-хл, нитрат), монофосфотиамин, бенфотиамин, кокарбоксилаза	 <p>пиримидин</p>
Производные пиримидин-2,4- и 4,6-дионов	6-метилурацил, 5-фторурацил, тегафур, капецитабин, зидовудин, ставудин, примидон	 <p>урацил гексагидропиримидиндион</p>
Производные барбитуровой кислоты	фенобарбитал, бензобарбитал, гексобарбитал, тиопентал натрия	 <p>барбитуровая кислота</p>
Производные птерина и изоаллоксазина	фолиевая кислота, рибофлавин	 <p>птерин изоаллоксазин</p>
Производные пурина	кофеин, кофеин-бензоат натрия, теofilлин аминофиллин, теобромин, дипрофиллин, пентоксифиллин и др.	 <p>пурин</p>

В последнее время фрагменты производных пиримидина используют как компоненты в системе доставки ЛВ для преодоления множественной лекарственной резистентности при лечении онкологических заболеваний.

Феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в раковых клетках является основным препятствием, ведущим к неэффективности химиотерапии, сопровождающейся чертой неизлечимого и рецидивирующего рака. В качестве важных факторов, вызывающих МЛУ, белки суперсемейства ABC могут транспортировать химиотерапевтические препараты из опухолевых клеток за счет энергии гидролиза аденозинтрифосфата (АТФ), тем самым уменьшая их внутриклеточное накопление. Транспортёры ABC, такие как ABCB1, ABCC1 и ABCG2, были тщательно изучены для разработки модуляторов для преодоления МЛУ. На сегодняшний день реверсивные агенты не были успешно использованы в клинике. Практически отсутствует информация о белках ABC, связанных со специфическими ингибиторами, что делает серьезной проблемой разработку ингибиторов МЛУ с эффективностью, селективностью и низкой токсичностью. В последние годы все чаще признают, что производные на основе пиримидина обладают потенциалом для купирования ABC-опосредованной МЛУ. На рисунке 86 представлены общие пиримидинсодержащие фрагменты, с участием которых синтезируют различные противоопухолевые препараты, препятствующие МЛУ [7.1].

Стратегия синтеза пиримидинового кольца включает три основных типа конденсации в зависимости от природы фрагментов, замыкающихся в цикл:



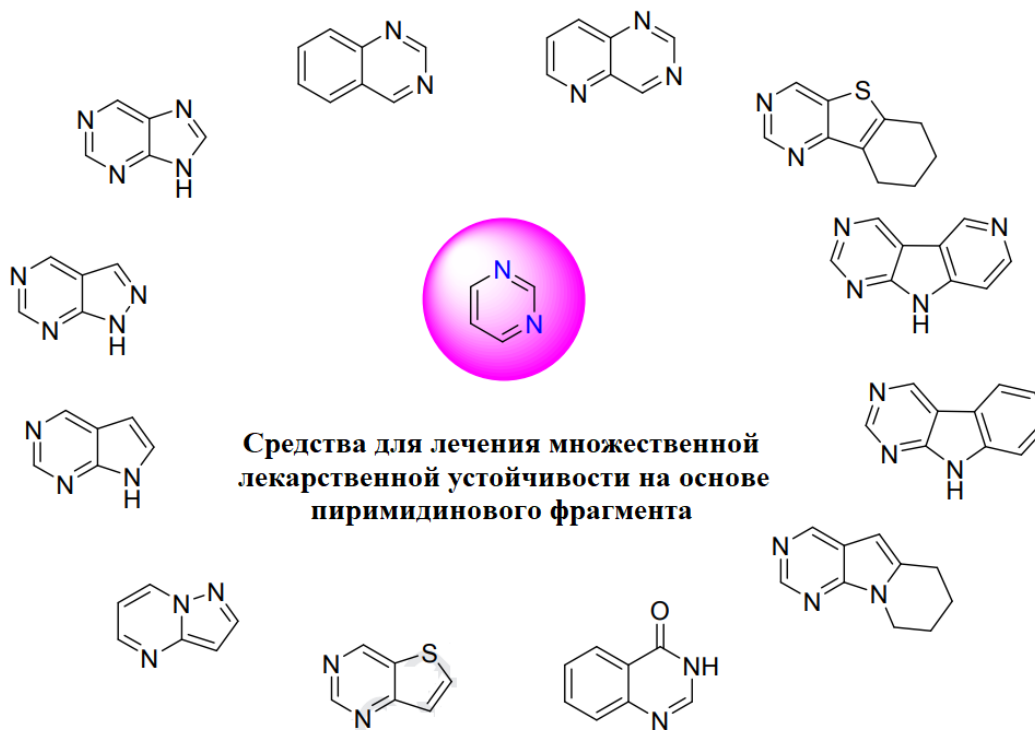
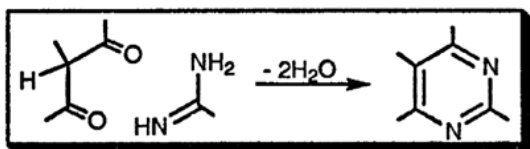


Рисунок 86. Пиридинсодержащие фрагменты, с участием которых синтезируют различные противоопухолевые препараты, препятствующие МЛУ

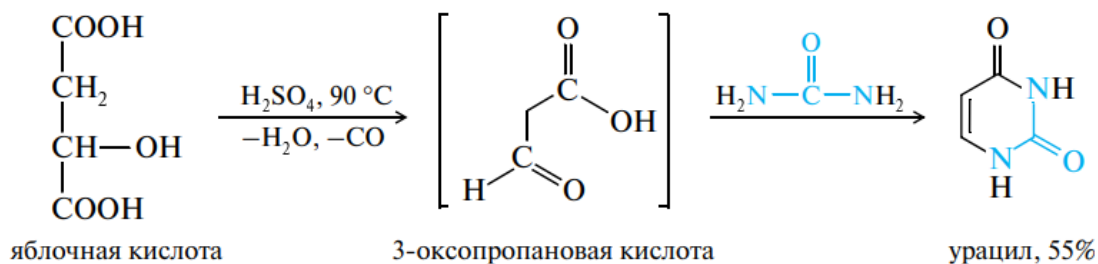
7.1.1. Получение пиридина конденсацией типа I

В конденсации типа I фрагмент N-C-N представлен мочевиной, тиомочевиной или гуанидином, а в качестве фрагмента C-C-C чаще всего используют 1,3-дикарбонильное соединение.

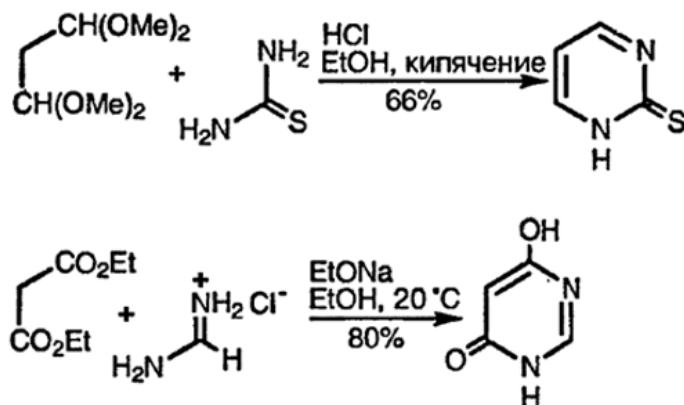


Дж. Джоуль. Химия гетероциклических соединений. Стр. 287-290

Пример синтеза урацила по конденсации типа I:



Примеры синтеза тиопиримидина и урацила в енольной форме:



Общая схема синтеза барбитуратов представлена на рисунке 87.

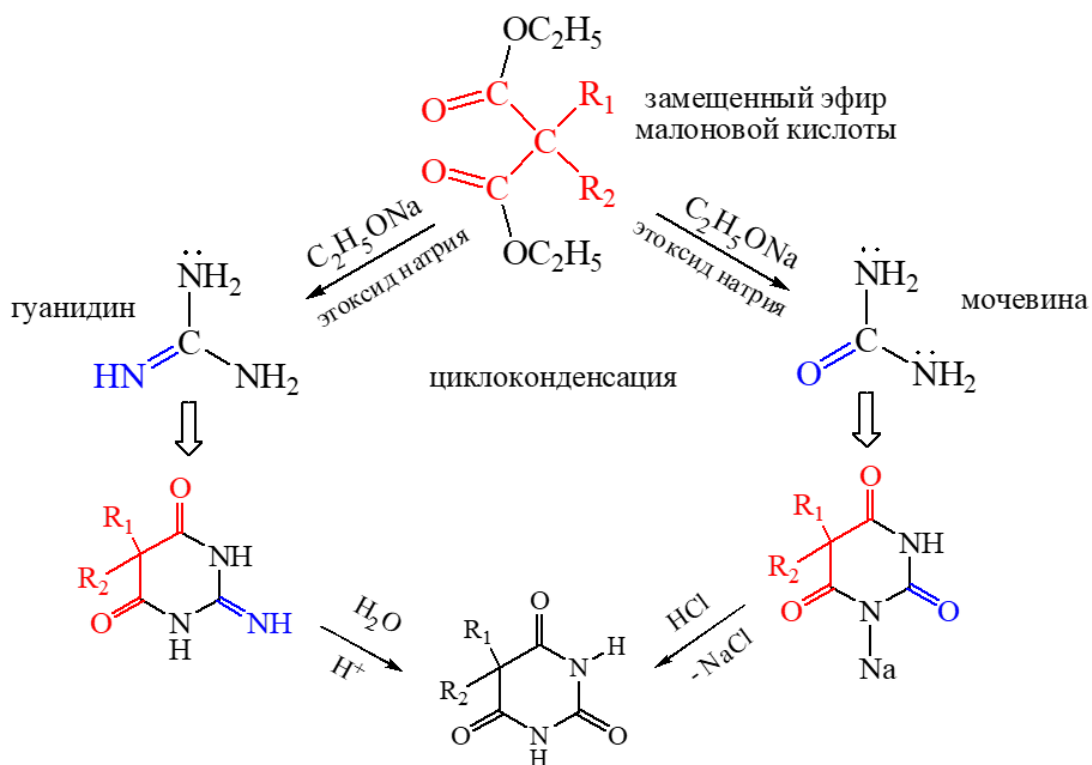
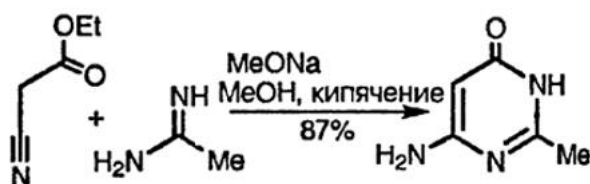


Рисунок 87. Схема синтеза барбитуратов

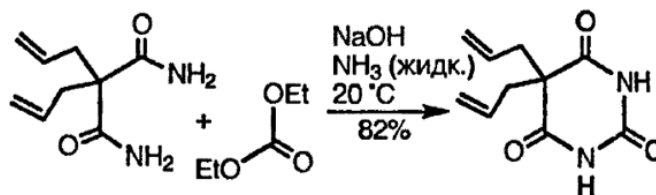
7.1.2. Получение пиримидина конденсацией типа II

Схема ниже иллюстрирует конденсацию типа II.



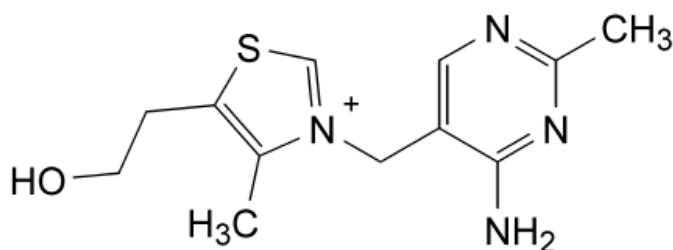
7.1.3. Получение пиримидина конденсацией типа III

Следующая схема иллюстрирует конденсацию типа III, характерную для синтеза барбитуратов. Обычно первичные бисамиды замещенной малоновой кислоты реагируют с диэтилкарбонатом.



7.1.4. Витаминоподобные ЛВ из группы пиримидина

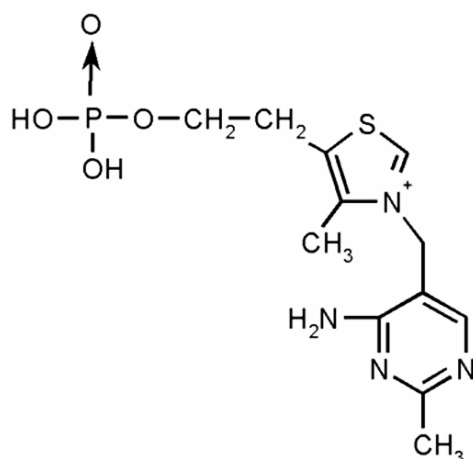
1) Тиамин (витамин В₁) обладает иммуностимулирующим, антиоксидантным и другими видами активности.



Hydrochloride – Cl⁻ · HCl
Hydrobromide – Br⁻ · HBr · H₂O
Mononitrate – NO₃⁻

3-[(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия катион

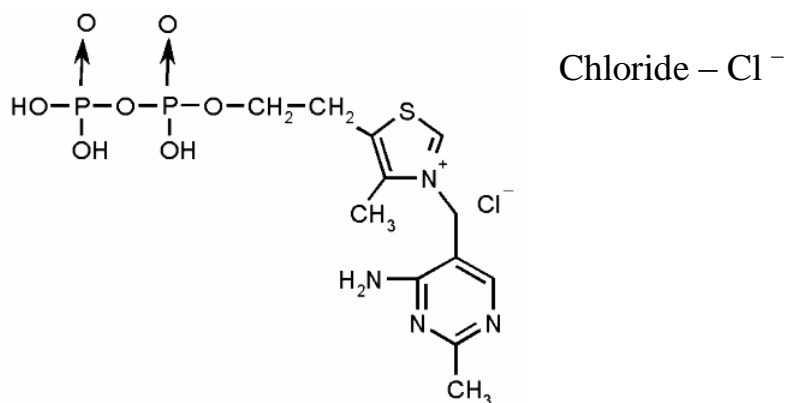
2) Монофостиамин



Chloride – Cl⁻
Phosphate – H₂PO₄⁻

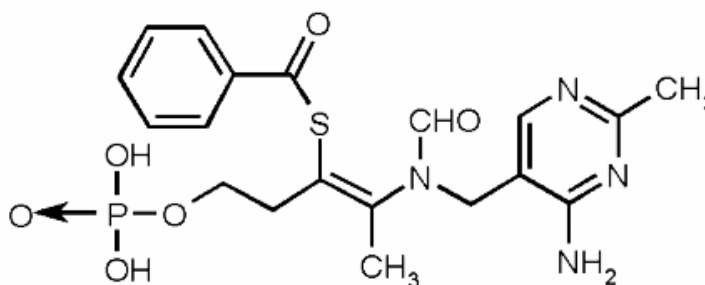
Монофосфорный эфир 4-метил-5-β-оксиэтил-N-(2'-метил-4'-амино-5'-метил-пиримидил)-тиазолия катион

3) Кокарбоксилаза



Гидрохлорид дифосфорного эфира тиамин

4) Бенфотиамин



N-[4-амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-N-(2-гидрокси-2-меркапто-1-метил-1-бутенил)формамидо-S-бензоат-O-фосфат



Вопрос (домашнее задание)

Пользуясь интернет-ресурсами, литературными источниками и данными, представленными в учебном пособии, предложите схему синтеза указанного ЛВ.

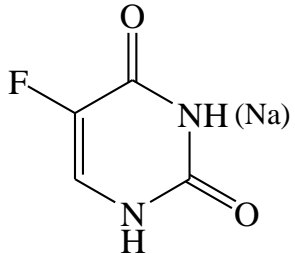
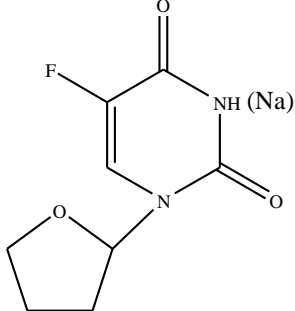
Варианты:

- 1 – тиамин;
- 2 – монофостиамина;
- 3 – кокарбоксилазы;
- 4 – бенфотиамин.

7.1.5. Производные пиримидин-2,4-диона

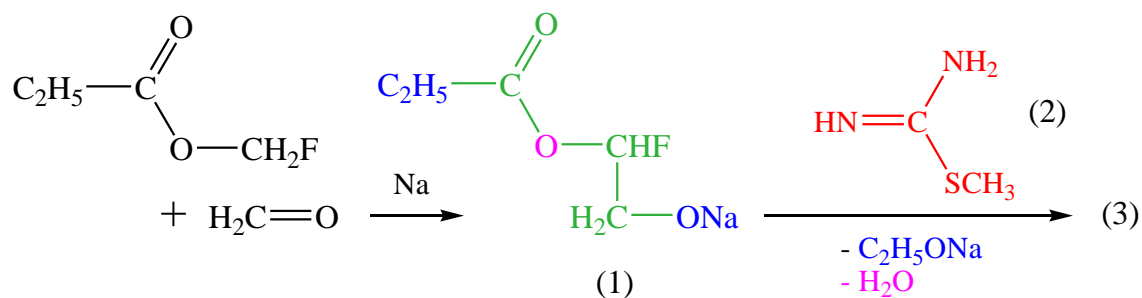
К этому типу веществ относятся противоопухолевые ЛВ – 5-фторурацил, тегафур и другие (Таблица 16).

Таблица 16. Примеры ЛВ – производных пиримидин-2,4-диона

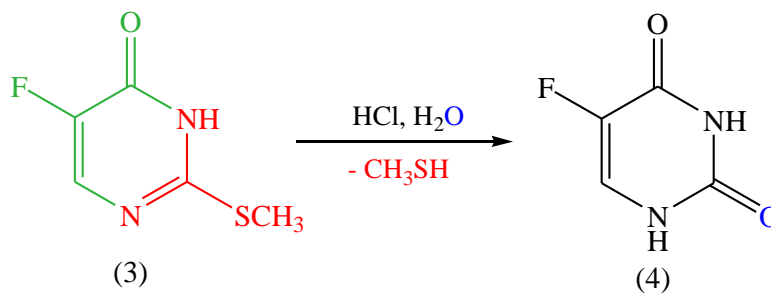
<p>Фторурацил 5-Фтор-2,4-(1H,3H)- пиримидиндион</p>		<p>Противоопухолевое (цитостатическое) ЛВ</p>
<p>Тетафур 5-Фтор-1-(тетрагидро- 2-фуранил)- 2,4(1H,3H)- пиримидиндион</p>		

Общая схема синтеза **5-фторурацила** представлена ниже.

Стадия 1. Циклоконденсация эфира Na-оксометиленфторуксусной кислоты (1) с S-метилизотиомочевинной (2)

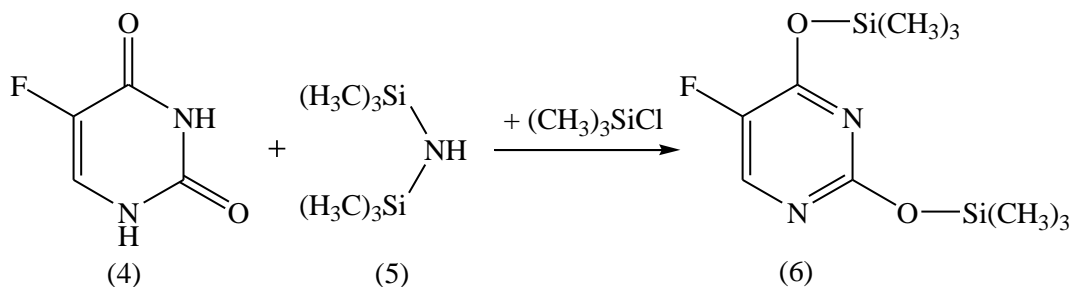


Стадия 2. Гидролиз метилтиольной группы (3)

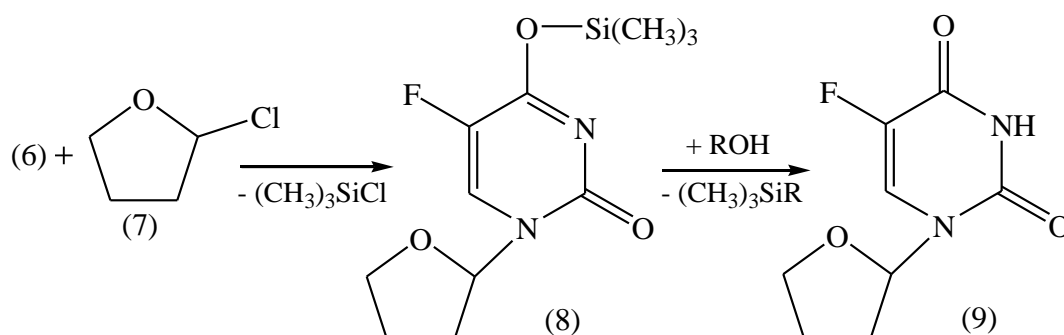


Общая схема синтеза *тегафура* (9) представлена ниже.

Стадия 1. О-силирование (4) гексаметилдисилазаном (5)

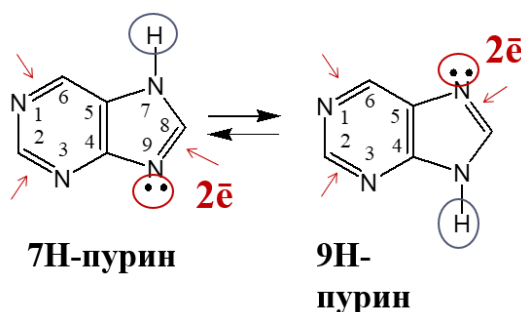


Стадия 2. Алкилирование (6) 2-хлортетрагидрофураном (7) с последующей перекристаллизацией (8) из ИПС



7.2. Производные пурина

Для производных пурина (сочетание имидазольного и пиридинового цикла) характерна прототропная таутомерия. Соответственно, различают 7-Н и 9-Н пурины.



Примеры пуриновых оснований и нуклеозидов, в том числе входящих в нуклеиновые кислоты и ЛВ, представлены на рисунке 88.

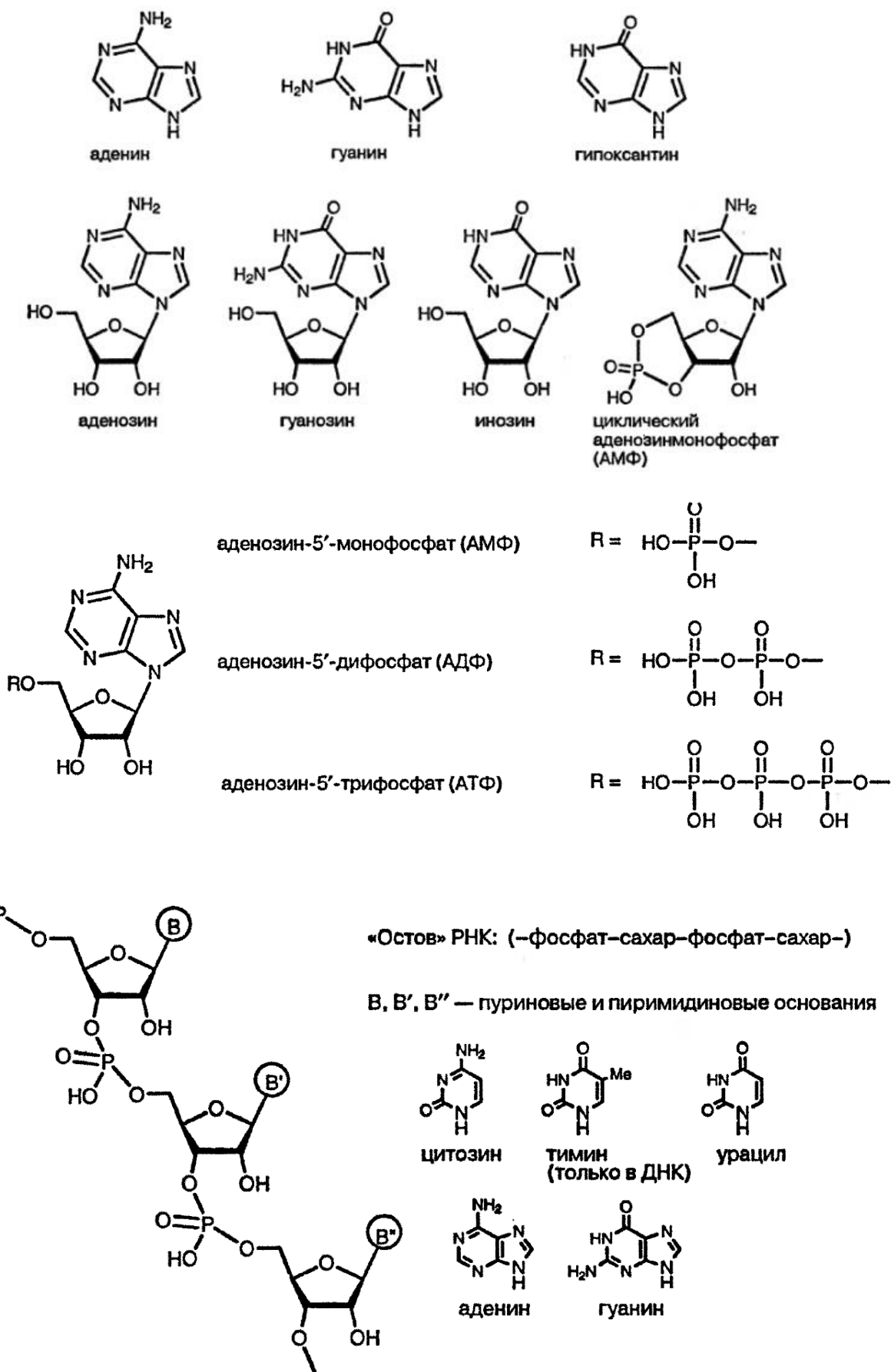


Рисунок 88. Примеры пуриновых оснований и нуклеозидов

На рисунке 89 представлена схема синтеза 2-метиладенина в качестве примера синтеза пуринов.

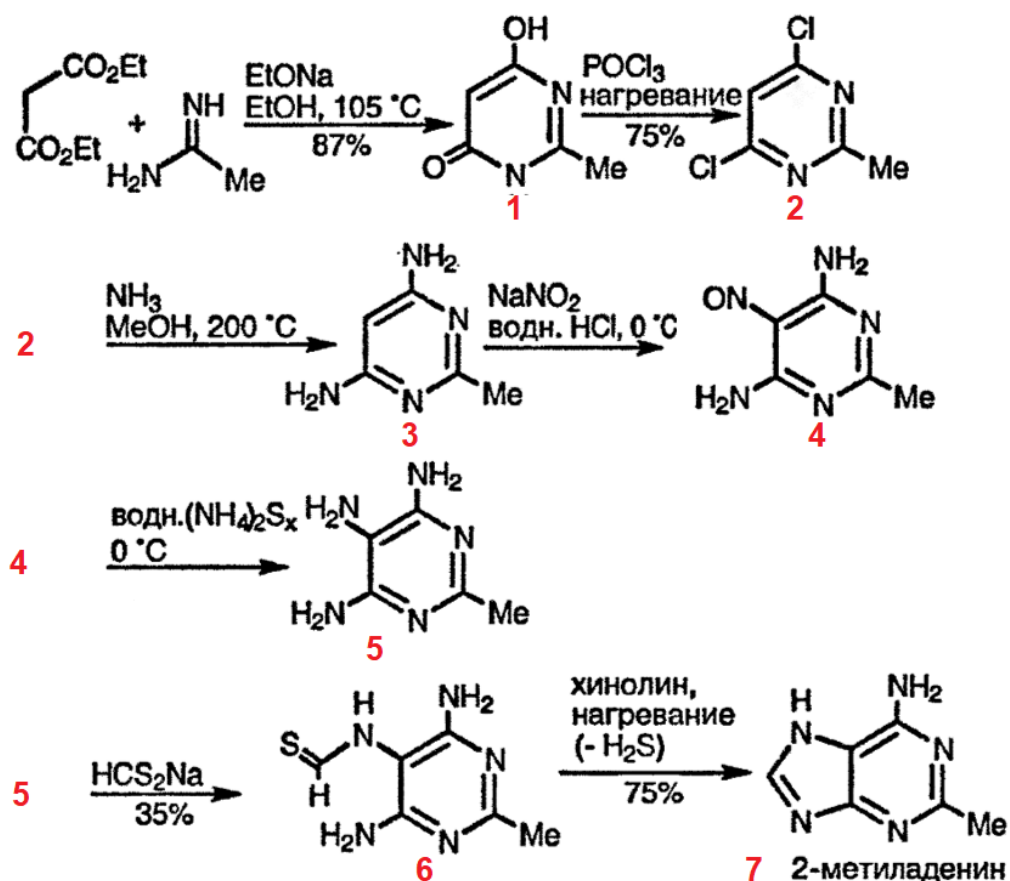


Рисунок 89. Схема синтеза 2-метиладенина

Пример синтеза аденинов «в одной колбе» приведен в книге Дж. Джоуля «Химия гетероциклических соединений» (Рис. 90).

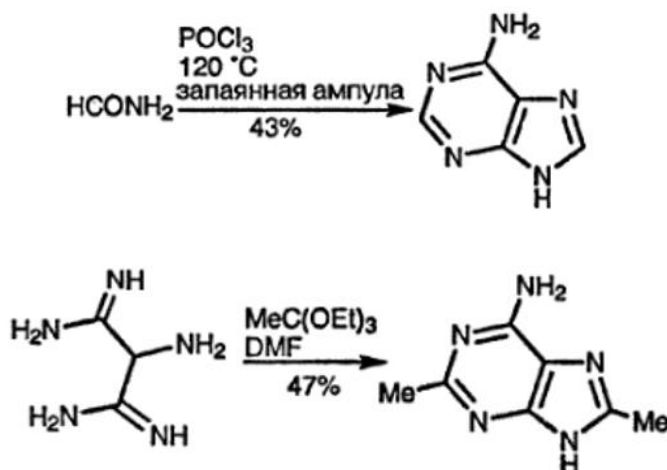


Рисунок 90. Схема синтеза аденинов «в одной колбе»

Методы включают конденсацию одно-, двух- и трехуглеродных фрагментов (амидины, аминонитрилы, карбоксамиды и др.), которые представляют собой интермедиаты различных стадий взаимодействия аммиака и циановодорода. В качестве промежуточных соединений обычно образуются пиримидины или имидазолы.

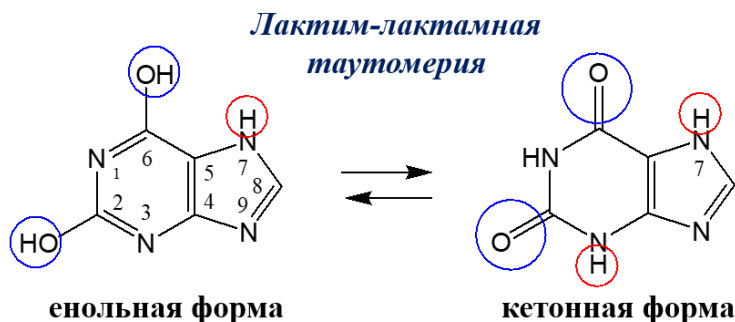


Вопросы

1. Предложите механизм получения 2-этиладенина в соответствии с синтезом на рисунке 35.
2. Предположите механизм синтеза какого-либо аденина «в одной колбе» и предложите возможные интермедиаты.

7.3. Ксантины

Производные ксантина (2,6-диоксипурина) представляют собой окисленные пурины в 7Н-форме.



Общая схема синтеза ксантинов представлена на рисунке 91.



Вопросы

1. Напишите и объясните механизм синтеза кофеина, теобромина и теофиллина из ксантина.
2. Сопоставьте кислотно-основные свойства и липофильность ксантиновых природных соединений – кофеина, теобромина, теофиллина.
3. С учетом таутомерии предположите различные возможные соли этих соединений.
4. Объясните природу ЛВ «двойной соли» кофеин-бензоата натрия.

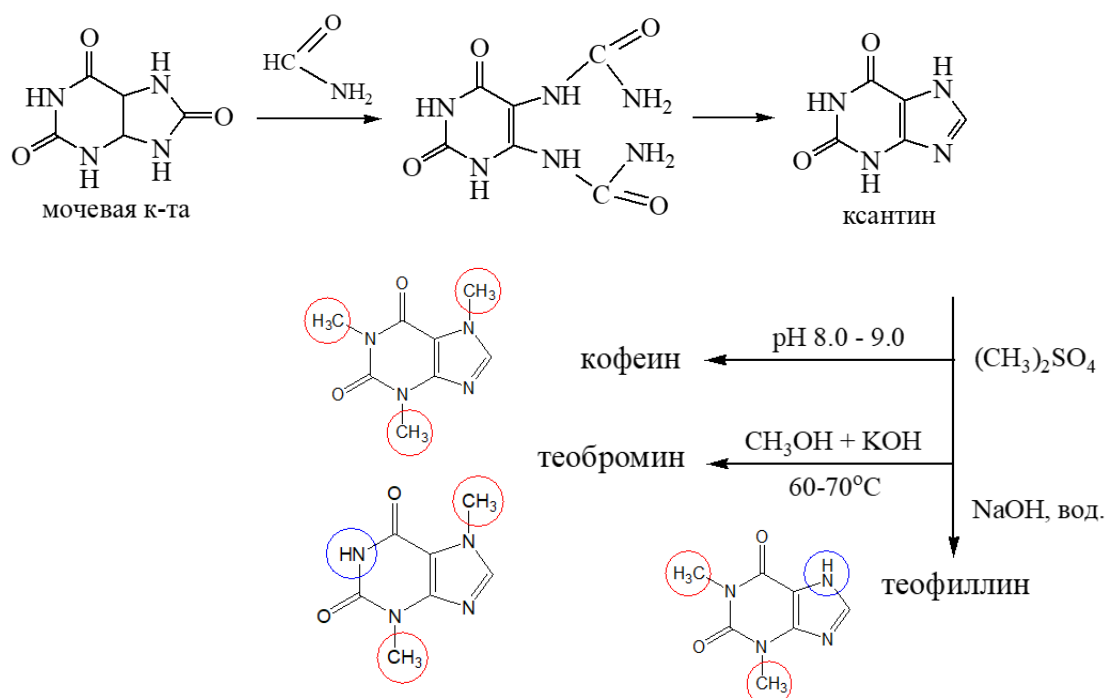
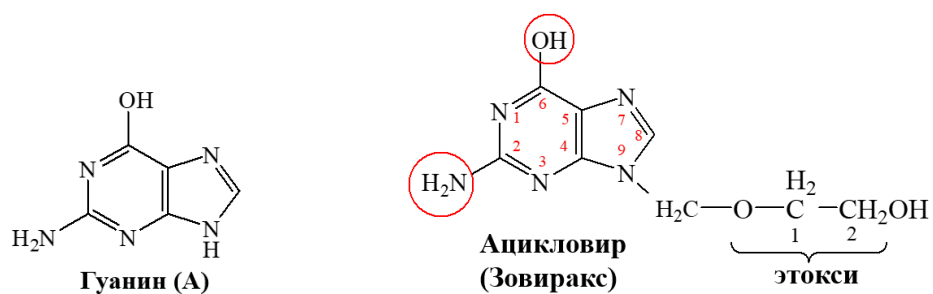
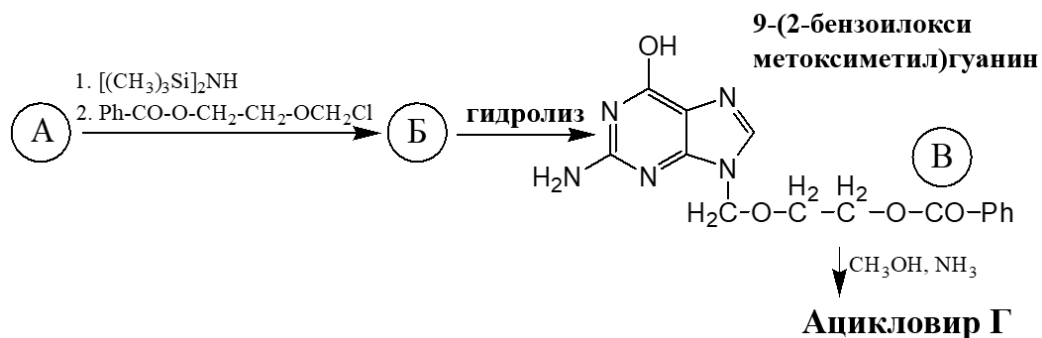


Рисунок 91. Схема синтеза ксантинов

Синтез ацикловира, производного гуанина:



1. Защита $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$ групп гексаметилдилазаном $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$ гуанина (А)
2. Алкилирование 1-бензоилокси-2-хлор-метоксиэтаном в ТЭА (триэтиламине):





Вопросы

1. Опишите кислотно-основные свойства ксантина и его производных.
 2. Для какой цели проводят силильную защиту при синтезе ацикловира?
-

Источники литературы по разделу 7

7.1. He, Z.-X., Zhao, T.-Q., Gong, Y.-P., Zhang, X., Ma, L.-Y., & Liu, H.-M. (2020). Pyrimidine: A promising scaffold for optimization to develop the inhibitors of ABC transporters. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112458. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112458

Заключение

Для понимания современных подходов к синтезу новых лекарственных веществ необходимо ознакомиться с основами хемоинформатики и научиться основам работы в соответствующих приложениях и онлайн-сервисах. Кроме того, необходимо знать правила для прогнозирования свойств лекарственных веществ, такие как правило пяти и трех, а также стратегии модификации структуры и биомиметический подход к синтезу лекарственных соединений.

На примере пиридинов, пиримидинов и пуринов в данном учебном пособии показан структурный мотив в синтезе лекарственных веществ на их основе.

Таким образом, учебное пособие может быть полезно как для магистрантов, обучающихся по направлению 04.04.01 Химия, так и для углубления знаний в области органической, медицинской и фармацевтической химии.

Рекомендуемая литература

1. Mahapatra, D.K.; Bharti, S.K. (Editors). Handbook of Research on Medicinal Chemistry. Innovations and Methodologies. Apple Academic Press, 2021. pp. 648.
2. Davis, A.; Ward, S.E. (Editors). The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice. Royal Society of Chemistry, 2015, pp. 753.
3. Brown, N. (Editor). Bioisosteres in Medicinal Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012, pp. 237. DOI:10.1002/9783527654307.
4. Barret, R. Medicinal Chemistry. Fundamentals. ISTE Press Ltd. Published by Elsevier Ltd, 2018, pp. 172.
5. Nalendla, R.R.. Principles of Organic Medicinal Chemistry. New Age International (P) Ltd., Publishers, 2005, pp. 331.
6. Зефирова, О.Н.; Зефиров, Н.С. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма. Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия, 2002, Т. 43, №4. С. 251-256.
7. Kerns, E.H.; Di, L. Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 1st ed. Elsevier, Academic Press, 2008, pp. 552.
8. Pradere, U.; Garnier-Amblard, E.C.; Coats, S.J.; Amblard, F.; Schinazi, R.F. Synthesis of Nucleoside Phosphate and Phosphonate Prodrugs. Chemical Reviews, 2014,114(18), 9154–9218. doi:10.1021/cr5002035
9. Илиел, Э.; Вайлен, С.; Дойл, М. Основы органической стереохимии. М.: БИНОМ, лаборатория знаний. 2009. 703 с.
10. Ли, Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: БИНОМ, лаборатория знаний, 2009, 456 с.
11. Джоуль, Дж.; Миллс, К. Химия гетероциклических соединений, 2-е переработан. изд./ Пер. с англ. Ф.В. Зайцевой и А.В. Карчава. М.: Мир, 2004, 728 с.

Нина Борисовна **Мельникова**
Дарина Сергеевна **Малыгина**

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Учебное пособие

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.