

Лекція № 3

Тема: Створення нових лікарських засобів

План:

1. Необхідність створення БАВ.
2. Загальні закономірності синтезу БАВ
3. Створення нових лікарських протимікробних засобів.

1. Необхідність створення БАВ.

При розробці нових технологій синтезу і біосинтезу БАВ необхідні знання в галузі мікробіології, біотехнології, біохімії, основного і тонкого органічного синтезу, а також інженерних наук для промислової реалізації синтезу і біосинтезу БАВ.

Потреба в біологічно активних речовинах на сучасному етапі тісно пов'язана з вирішенням широкого кола проблем інтенсифікації виробництва та екологічним оздоровленням навколишнього середовища, а саме:

- Отримання нових видів продуктів різного призначення і в першу чергу препаратів профілактичної і терапевтичної дії;
- Утилізація відходів промисловості і сільського господарства;
- отримання екологічно безпечних засобів захисту сільськогосподарських рослин від хвороб, шкідників, бур'янів для підвищення їх біологічної продуктивності.

В даний час промисловістю виробляється широкий асортимент біологічно активних речовин медичного, харчового, сільськогосподарського призначення (антибіотики, вакцини, ферменти, полісахариди, гормони, глікозиди, кормові та харчові добавки, білки, амінокислоти, вітаміни, алкалоїди, пестициди, дефоліанти та інші).

Багато БАВ вперше були отримані з природного рослинного і тваринної сировини шляхом спеціальної його обробки. У Стародавньому Римі лікар Клавдій Гален (131-201гг.) Використовував природні БАВ в якості лікарських препаратів, які широко застосовуються в медицині і до теперішнього часу. Такі препарати часто називають галенових. Галенові препарати, як правило, містять комплекс хімічних речовин різного дії на живий організм. Для отримання аналогів природних БАВ використовують хімічні та біохімічні методи.

Біологічно активні речовини являють собою складні органічні сполуки, активність яких залежить від структури молекули і розташування функціональних груп.

Серед широкого спектру БАВ особливий інтерес представляють лікарські речовини, головна особливість яких полягає в тому, що вони призначені для введення всередину організму людини або тварин і необхідні для підтримки життєдіяльності живих організмів і їх фізіологічної

активності. При синтезі цього типу БАВ необхідно враховувати вимоги, які пред'являє до них медицина.

Біологічна активність лікарських препаратів пов'язана з змінами функцій організму, які можуть порушуватися або залишатися незмінними. При попаданні в організм біологічні системи (органи, тканини) активно взаємодіють з лікарськими препаратами в процесі обміну речовин, зазнаючи ряд перетворень на шляху його дії з утворенням метаболітів. Взаємодія може відбуватися в водній (біологічні рідини) або в ліпофільній (біологічні мембрани) середовищі. У цьому випадку слід враховувати фактор середовища.

У ряді випадків метаболіти можуть бути значно активніше лікарського препарату і здатні привести до теригенним (вплив на плід), мутагенну, канцерогенну змін в організмі. Тому для використання лікарських препаратів слід враховувати не тільки дозу, але й фактор часу.

Механізм дії лікарського препарату в живому організмі складається з трьох стадій:

- 1) проникнення в місце розташування мішені;
- 2) розпізнавання мішені і хімічна взаємодія з нею за принципом спорідненості (афінності);
- 3) активізація мішені в результаті структурних змін при взаємодії з лікарськими препаратами.

Під мішенню розуміють акцептори, рецептори, ферменти, клітинні органели, клітини, тканини, органи, функціональні системи. Це обумовлює особливі вимоги до чистоти одержуваних речовин, до відсутності в них токсичних домішок. Технологія синтезу таких сполук має свої особливості.

2. Загальні закономірності синтезу БАВ

У промисловому масштабі найбільше значення мають хімічний і мікробіологічний методи.

Хімічний метод синтезу БАВ носить назву тонкого органічного синтезу, відмітними особливостями якого є: многостадійність отримання речовин; необхідність ретельного очищення; невеликі обсяги виробництва; великий асортимент; висока вартість продуктів синтезу.

В основу вибору способу синтезу БАВ повинні бути покладені знання про механізм хімічних реакцій, властивості, використовуваних для синтезу хімічних попередників, відомості про раціональні методи їх отримання та очищення. Зазвичай в кожному синтезі можна виділити чотири частини:

- 1) вибір джерел сировини (сполук - попередників);
- 2) розробка хімічної схеми синтезу БАВ;
- 3) вибір методу очищення цільового з'єднання;
- 4) ідентифікація БАВ.

Методи, використовувані в тонкому органічному синтезі, забезпечують отримання складних органічних сполук з простіших попередників. Для промислового виробництва продуктів тонкого органічного синтезу дуже

важливо знайти найбільш зручний, безпечний і дешевий спосіб отримання таких попередників.

Вибір джерел сировини. Правильний вибір є одним з визначальних моментів у синтезі.

Найбільш важливими джерелами сировини є продукти первинної переробки вугілля, нафти і природного газу. Так, при хімічній переробці вугілля отримують ароматичні вуглеводні (бензол, толуол, ксилол, нафталін) і газоподібні оксиди вуглецю. При крекінгу і реформінгу нафти одержують аліфатичні, ациклічні, ароматичні та гетероциклічні вуглеводні, з природного газу - метан, етан, пропан, бутан, пентан, гексан, вищі парафіни.

Наступні перетворення первинних продуктів вугле-, нафто- і газопереробки призводять до таких речовин, як спирти, феноли, альдегіди, кетони, кислоти.

Для виробництва мінеральної сировини використовують переважно рудні копалини. Мінеральна сировина застосовують для виробництва неорганічних солей (KI, KMnO₄). Для отримання БАВ використовуються також рослинні і тваринні матеріали.

Дуже важливий внесок у сировинну базу внесло виробництво синтез-газу, з якого отримують метанол, вищі вуглеводні (синтез Фішера - Тропша). З монооксиду вуглецю отримують фосген, мурашину кислоту, з метану - ціановодородна кислота, сірковуглець і хлорпохідні.

Багато синтезу сполук-попередників засновані на використанні ацетилену, який у свою чергу отримують з дикарбіда кальцію термоокислювальне піролізом метану або крекінгом вуглеводнів рідких нафтових фракцій.

Більш складні вихідні сполуки отримують переробкою сільськогосподарської, лісохімічної та мікробіологічної сировини (жири, масла, крохмаль, білки і т. д.). Доступність і вартість одного і того ж виду сировини може змінюватися з плином часу внаслідок різних причин, тому при розробці нових синтезів важливо враховувати прогнози щодо виробництва з'єднань-попередників.

Розробка хімічної схеми синтезу. Найбільш складним є створення хімічної схеми отримання речовини. Зазвичай починають з розгляду структури цільового з'єднання і аналізу відомих хімічних реакцій, які можуть привести до нього виходячи з більш простих з'єднань-попередників. При цьому можливі дві принципово відмінні один від одного ситуації. Якщо метод синтезу цільового з'єднання невідомий, в цьому випадку основне завдання полягає в підборі хімічної реакції або поєднання декількох хімічних реакцій, які можуть призвести до даного з'єднання. Якщо ж можливі кілька схем синтезу, то завдання зводиться до вибору найбільш раціонального шляху. Природно, що в першому випадку завдання більш важке і синтез не завжди закінчується успішно.

Розглянемо на конкретному прикладі синтезу нікотинової кислоти (вітаміну PP) рішення цих двох завдань.

Нікотинова кислота є піридинкарбонової-3 (3-піридин-карбоновою) кислотою. Перший синтез нікотинової кислоти був здійснений з нікотину (алкалоїд тютюну) з використанням реакції окислення. Це найбільш очевидний шлях, оскільки вихідна сполука містить піридинове кільце і заступник в положенні 3, який може бути окислений. Аналогічним шляхом нікотинова кислота була отримана з алкалоїду анабазину (виділяється з рослини *Anabasis arphylla*). Однак ці способи не могли бути покладені в основу промислового отримання нікотинової кислоти, оскільки обидва алкалоїди є сильними отрутами, а їх кількості, що видобуваються з рослинної сировини, невеликі.

Згодом були здійснені синтези з піридину шляхом введення в нього таких заступників, як сульфогрупа і бром. сульфогрупу замінювали на ціано, яку потім обмилюється до карбоксильної групи. Перехід від 3-бромпіридіна в нікотинової кислоти здійснюється через літєве похідне з введенням карбоксильної групи дією CO_2 і H_2O . Обидва синтезу є багатостадійними, що знижує загальний вихід нікотинової кислоти.

Більш перспективними виявилися синтези, засновані на окисненні алкілпіридінов - 3-метилпіридину (β -піколін) і 2-метил-5-етил-піридину, а також хіноліну. При окисненні 5-піколіну перманганатом калію в лужному середовищі вихід нікотинової кислоти становить 77%; в більш жорстких умовах можливе збільшення виходу до 92%.

При виборі промислового способу синтезу необхідно враховувати доступність реагентів, їх вартість, склад утворюються продуктів, можливість утилізації відходів. При використанні реакції окислення більш кращі каталітичні методи.

При синтезі більш складних речовин труднощі зростають. Особливо складні синтези оптично активних речовин.

Все різноманіття хімічних перетворень, з якими приходиться мати справу в процесах тонкого органічного синтезу, можна об'єднати в кілька груп, кожна з яких характеризується загальними прийомами проведення хімічних реакцій: 1) перетворення наявних в молекулі заступників; 2) введення нових заступників; 3) Елімінування заступників; 4) циклізація; 5) перегрупування; 6) проведення регіо- і енантіоселективних реакцій.

У межах кожної групи зазвичай використовують кілька типових процесів. Так, при перетвореннях наявних заступників широко застосовують реакції окислення, відновлення і конденсації, для введення нових заступників - реакції галогенування, сульфювання, нітрування, нітрозювання, алкілювання і ацилювання. З реакцій елімінування, зазвичай використовуються для утворення ненасичених зв'язків, найбільш часто застосовують реакції видалення галогенів, галогеноводнів (реакції Зайцева), розщеплення четвертинних амонієвих основ (реакція Гофмана). Для побудови циклічних систем використовують реакції конденсації, що протікають зазвичай з виділенням води, спиртів, галогеноводородов та інших сполук або шляхом розкриття ненасичених зв'язків (реакція Дільса -Альдера, синтези на основі ацетилену та ін.).

Перегрупування дозволяють отримувати з'єднання з певним розташуванням заступників (перегрупування Клайзена, Пінаколінова перегрупування та ін.), зменшувати число вуглецевих атомів в молекулі (перегрупування Гофмана, Курциуса, Лоссеня) або нарощувати вуглецевий ланцюг (перегрупування Вольфа в реакції Арндта -Ейстерта).

Проведення регіо- і енантіоселективних синтезів досягається шляхом спрямованого впливу на певні реакційні центри підбором відповідного реагенту, умов реакції або зміни механізму реакції.

Для отримання БАВ хімічним способом використовують наступні методи проведення хімічних реакцій:

- Перетворення наявних у молекулі заступників (реакції окислення, відновлення, конденсації);
- Введення нових заступників (реакції галогенування, сульфування, нітрування, нітרוзування, алкілювання і ацилювання);
- Елімінування заступників для утворення ненасичених зв'язків;
- Циклізація шляхом розкриття ненасичених зв'язків або проведенням реакції з виділенням води, спирту, вуглеводнів та ін;
- Перегрупування дозволяють отримувати з'єднання з певним розташуванням заступників шляхом зменшення числа вуглеводневих атомів у молекулі або шляхом нарощування числа вуглеводневого ланцюга;
- Проведення регіо- або енантіоселективних реакцій пов'язано зі спрямованим впливом на певні реакційні центри шляхом підбору реагентів, умов реакції або зміною механізму реакції.

Вибір методу очищення цільового з'єднання залежить від агрегатного стану отриманих цільових сполук, які можуть містити домішки, що знижують якість отриманого продукту. Для рідких з'єднань очищення проводять шляхом перегонки, ректифікації, молекулярної дистиляції. Кристалічні сполуки піддають кристалізації з розчинників. Для більш ретельного очищення використовують хроматографічні методи (іонообмінні на твердих адсорбентах).

Ідентифікація цільового продукту проводять для оцінки його якості.

З цією метою спочатку визначають фізико-хімічні константи (температуру кипіння, температуру плавлення, показник заломлення, щільність і т.д.), а потім підтверджують структуру цільового з'єднання спектральними методами (УФ-, ІЧ-, ЯМР), мас-спектроскопією, рентгеноструктурним аналізом.

3. Створення нових лікарських протимікробних засобів.

Для протимікробних засобів в якості основних видів біологічної дії розглядаються:

- Здатність препарату пригнічувати розвиток або затримувати ріст мікробної популяції;
- Гостре і хронічне токсичний вплив на макроорганізми), включаючи ефекти алергізації.

Пошук нових потенційних протимікробних засобів (ПКЗ) ґрунтується на принципі, згідно з яким встановлення зв'язків «структура-активність» має бути спрямоване на пошук більш ефективних і менш безпечних препаратів, ніж існуючі. Цей принцип базується на концепції виборчої токсичності: бажане виборче дію ХС повинно бути спрямоване у відношенні тільки одного типу клітин (тканин, організмів або видів), і при цьому істотно не зачіпати інші, навіть перебувають у контакті з першими.

Основою вибіркової дії протимікробних препаратів є наступні фактори:

- Переважне накопичення речовин в осередку ураження - суттєві принципові відмінності біохімічних процесів у різних живих клітинах;
- Цитологічні відмінності.

Слід також враховувати факт високої мінливості багатьох патогенних мікроорганізмів, коли внаслідок неправильних або випадкових мутацій, трансформації, трансдукції і кон'югації в популяціях мутантів, стійких до препарату, знижується і навіть повністю нейтралізується дію протимікробних засобів. Тому при виявленні, аналізі та прогнозуванні зв'язків «структура-активність» для протимікробних засобів необхідно визначати і враховувати можливі конкретні механізми дії з'єднання на живі клітини різних типів і видів (елементарну активність), від яких у підсумку залежать вибірковість дії, всі інтегральні ефекти і прояв стійкості до препарату.

Пошук можливий емпіричний або теоретичний. При емпіричному пошуку з'єднання знаходять в результаті перебору маси існуючих речовин шляхом експериментальних досліджень. Кінцевим підсумком може бути досить повна інформація про шуканому засобі, наприклад, структурна формула з'єднання або фармакофора, передбачувані фізико-хімічні властивості з'єднання або його активність. Для цього потрібні глибокі знання про механізми патологічних процесів, чого поки ще явно бракує дослідникам для суто теоретичного пошуку медичних препаратів взагалі і протимікробних засобів зокрема. В даний час оптимальним можна вважати результат, коли шляхом мінімальних витрат на отримання експериментальних даних і моделюванням реальних явищ вдається забезпечити ефективний і надійний пошук необхідних речовин в межах відомих хімічних груп. Один з підходів до оптимізації пошуку полягає у виключенні на початкових стадіях дослідження ХС експериментів на тваринах як тест-об'єктах з максимальним використанням біологічних тест-об'єктів доорганізмного рівня і мікроорганізмів.

У процесі скринінгу речовин з потрібним біологічним впливом прийнято виділяти дві стадії: конструювання потенційно активних речовин і вивчення БА синтезованих ХС.

Для конструювання потенційно активних ХС необхідні відомості про зв'язок біологічної активності за хімічною структурою з'єднання, його фізико-хімічними характеристиками.

Виявлення та аналіз цих зв'язків дозволяє прогнозувати властивості потенційних препаратів за допомогою відповідних моделей. За функціональним призначенням доцільно виділити три групи моделей:

- Виявлення та аналіз зв'язків «структура-активність» (ССА) для різних рівнів прояви впливу ХС;
- Прогнозування комплексу властивостей невивчених і ще не синтезованих препаратів;
- Оцінка перспективності та відбір для лабораторних випробувань речовин з необхідними властивостями.

В даний час для вирішення подібних завдань найчастіше використовуються два підходи:

- Імітаційне моделювання, засноване на використанні фізичних моделей, отриманих в результаті глибокого вивчення фізичного механізму дії об'єкта (дедуктивний підхід);
- Використання методів математичної статистики (переважно регресійний аналіз і теорія розпізнавання образів), які виявлятимуть і досліджують причинно-наслідкові зв'язки за принципом роботи з «чорним ящиком»