

*Кафедра органічної хімії Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна*

МЕДИЧНА ХІМІЯ

ДЖЕРЕЛА ПОШУКУ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



Харків - 2020

ДЖЕРЕЛА НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

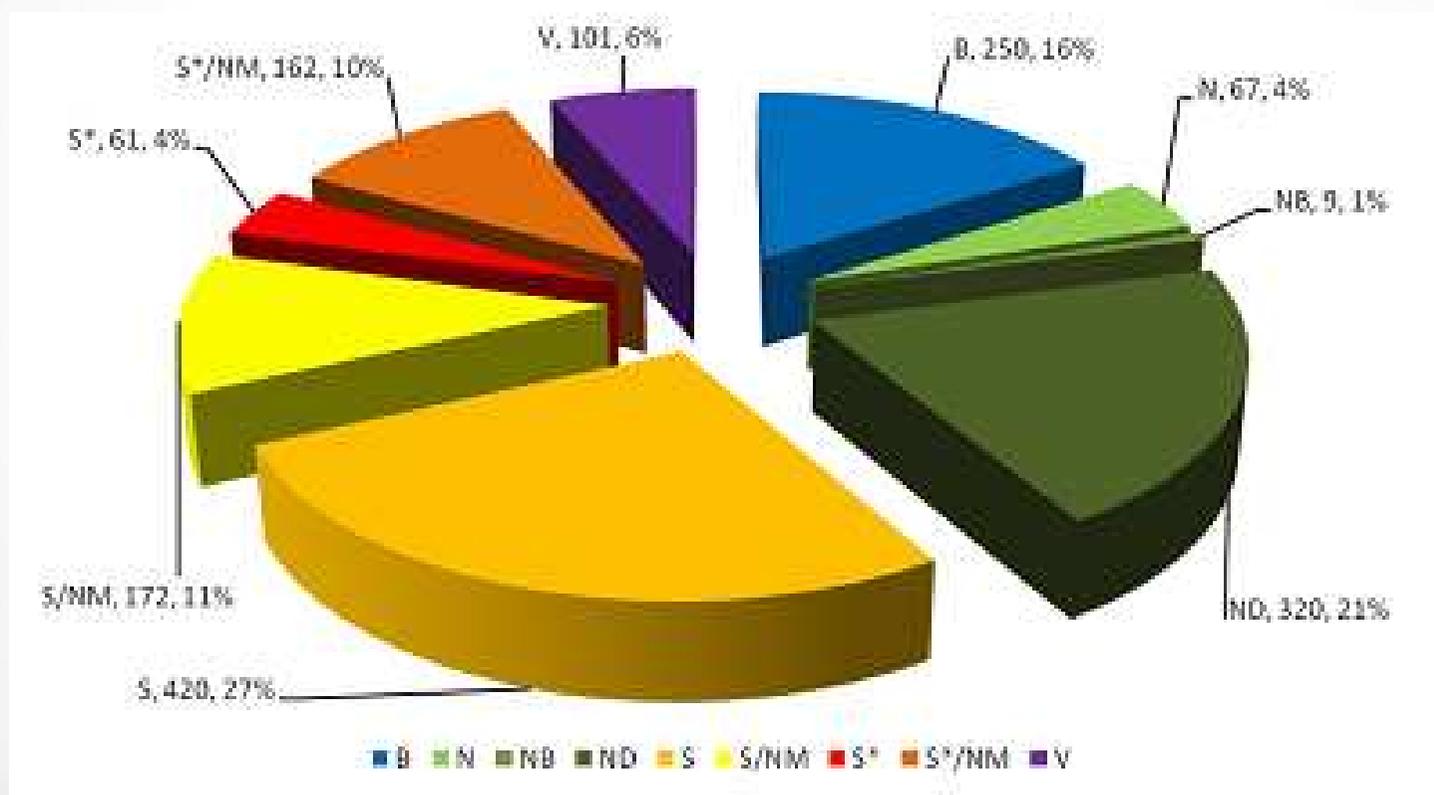
2

- природні продукти
- вже існуючі у медицині препарати
- фізіологічні посередники
- синтетичні органічні сполуки, виявлені шляхом скринінгу

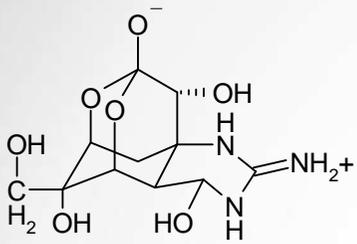


ПРИРОДНІ ОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ ЯК ДЖЕРЕЛО НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Частка модифікованих природних
сполук серед 1562 ліків, схвалених
FDA у 1981-2014 рр. – 21%

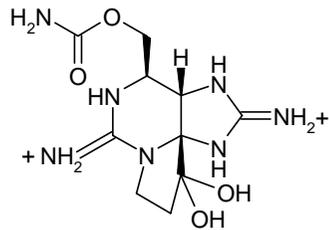


Токсини білкового та небілкового походження як джерело БАС



тетродотоксин

LD₅₀ 0,01 мг/кг

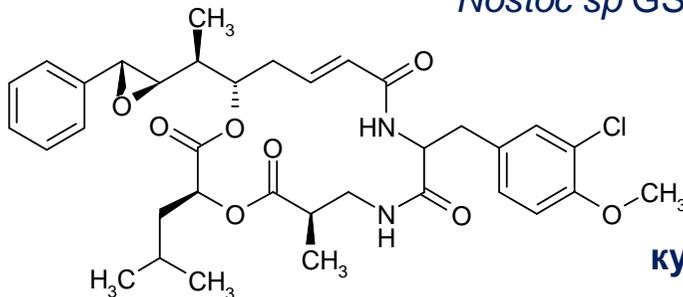
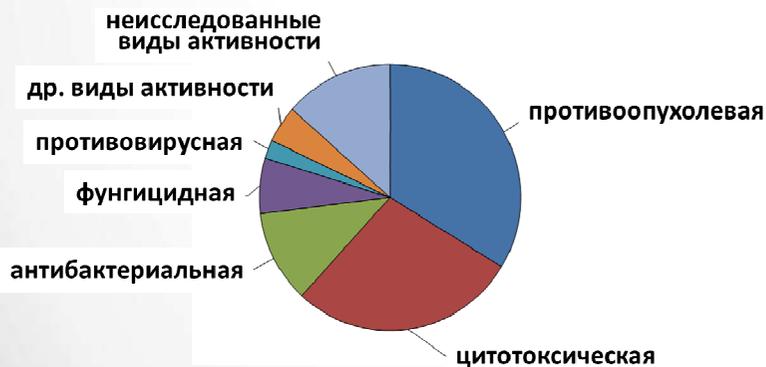


сакситоксин

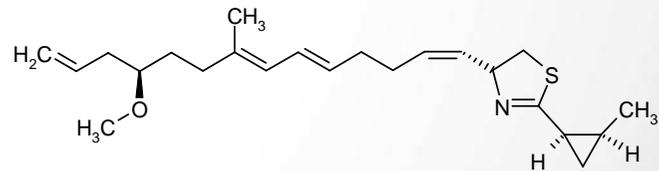
LD₅₀ 0,002 мг/кг



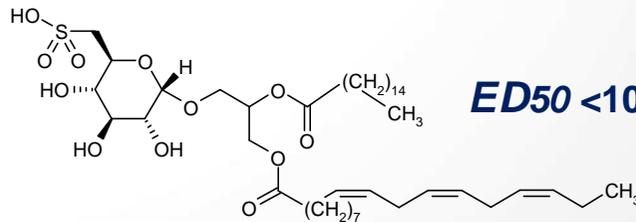
Види активності БАВ – метаболітів ціанобактерій



курацин *ED₅₀* – 9 нМ

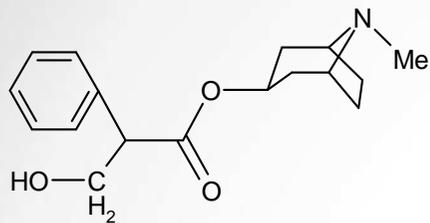


ED₅₀ <10 мкМ



анти-ВІЛ активність

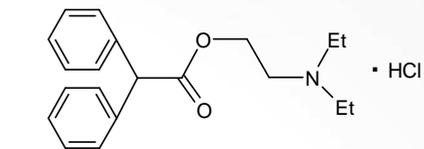
Сполуки рослинного походження як джерело БАР



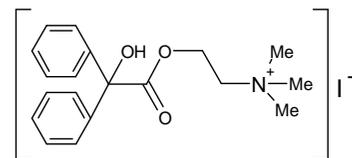
атропін



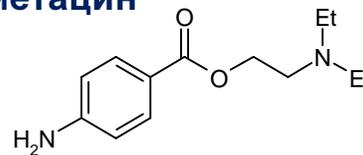
Atropa belladonna



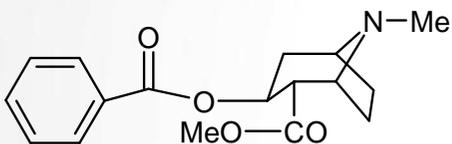
спазмолітин



метацин



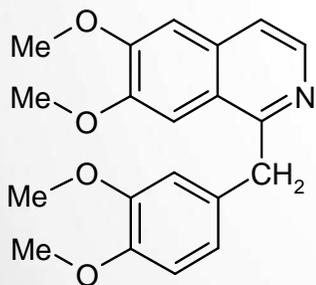
новокаїн



кокаїн



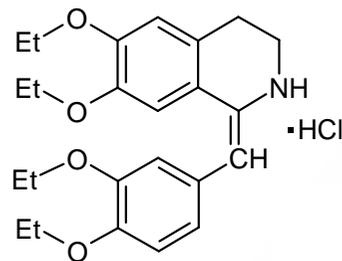
Erythroxylum coca



папаверин



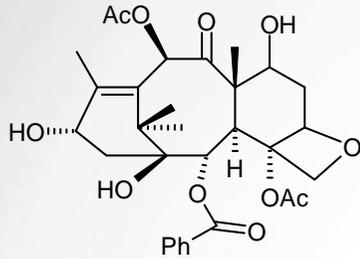
Papaver somniferum



дротаверин



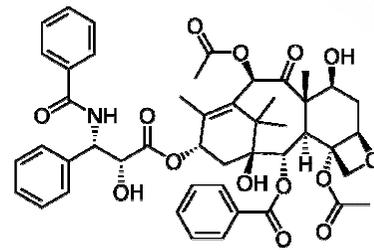
Сполуки рослинного походження як джерело БАР



баккатин III

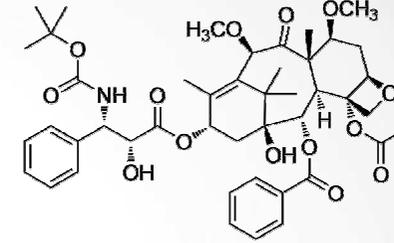


Taxus baccata

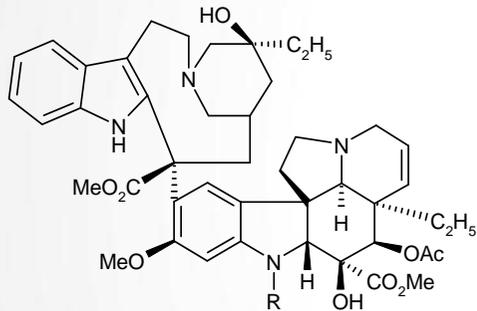


паклітаксел

ED50 ~ 10⁻³ мкг/л



кабазітаксел



вінбластин R = CH₃

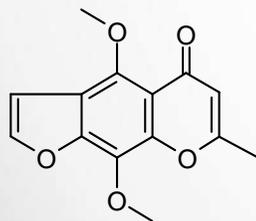
вінкристин R = CHO



вінфлуїн



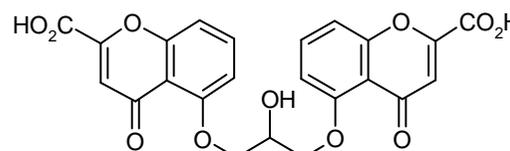
Vinca rosea



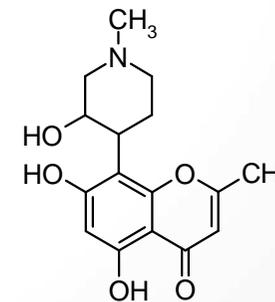
келлін



Ammi visnaga

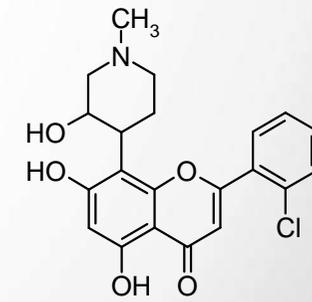


інтал



флавопіридол

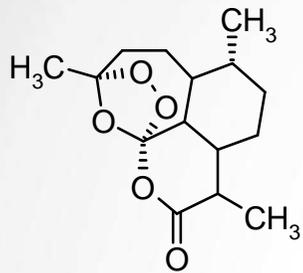
ED50 < 0.1 мкМ



рохітукін

Сполуки рослинного походження як джерело БАР

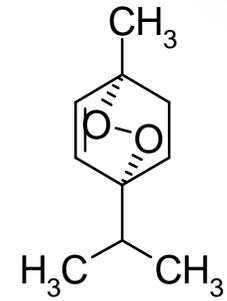
7



артемізинін



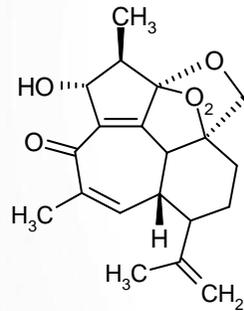
Artemisia annua



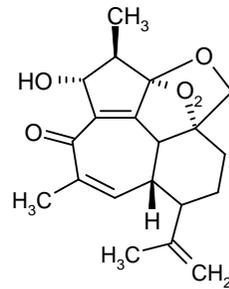
аскаридол



Chenopodium ambrosioides



каніоян



бісепіканіоян

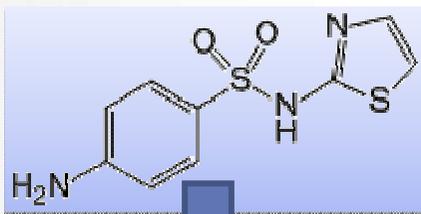


Jatropha grossidentata

Офіційальні лікарські засоби як джерело для створення нових препаратів

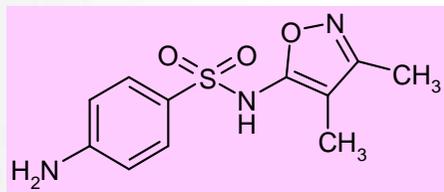
«Вдосконалення» побічного ефекту відомої ЛР

8

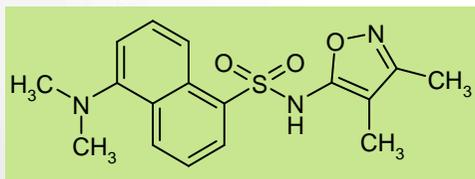


IC_{50} 69 мкМ

антагоністи
ET_A-рецепторів



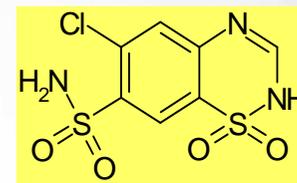
$IC_{50} = 0.78$ мкМ



BMS-182874, $IC_{50} = 0.15$ мкМ

СУЛЬФАМІДИ

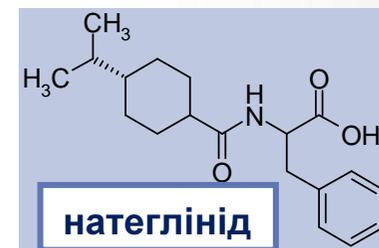
антагоністи K⁺ АТФ каналів



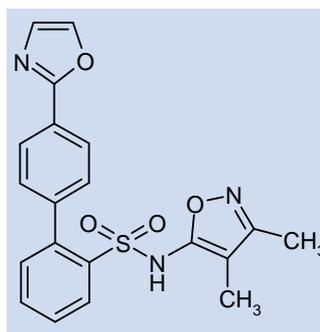
хлортіазид



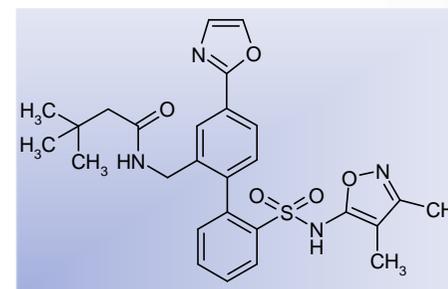
глібенкламід



натеглінід

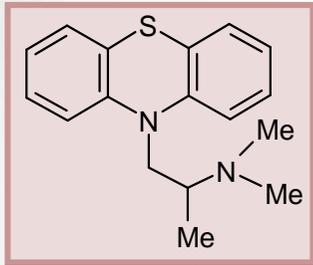


BMS-193884, $K_i = 1.4$ нМ

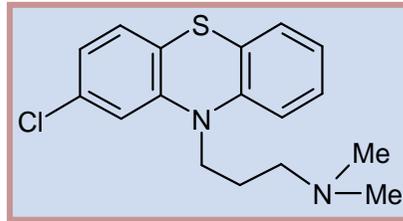


BMS-207940, $K_i = 0.010$ нМ

«Вдосконалення» побічного ефекту відомої ЛР

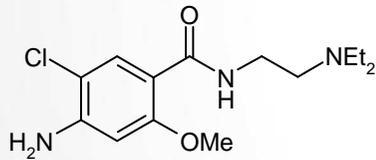


піпольфен

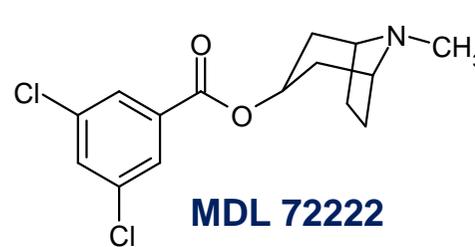


аміазин

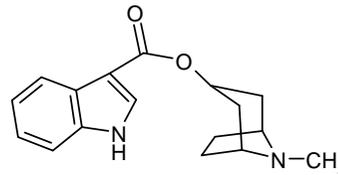
Антиеметичні засоби



метоклопрамід

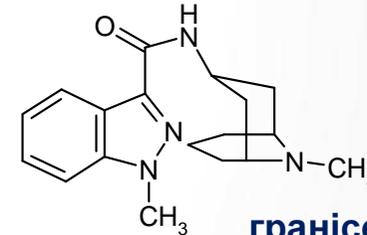


MDL 72222

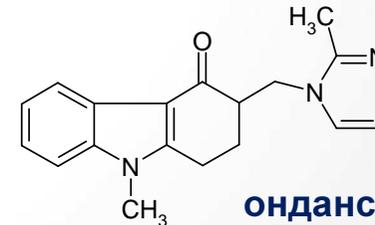


тропісетрон

Антагоністи 5-HT₃ рецепторів



гранісетрон

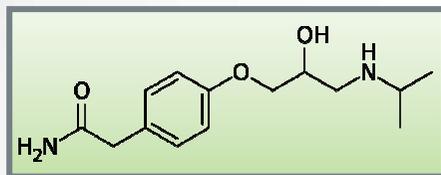


ондансетрон

«Вдосконалення» побічного ефекту відомої ЛР

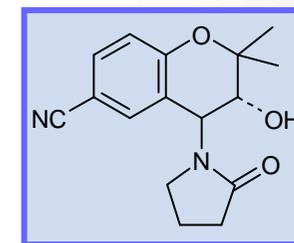
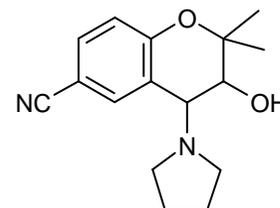
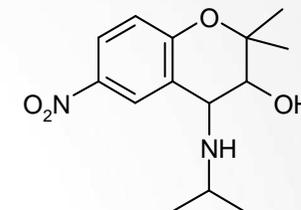
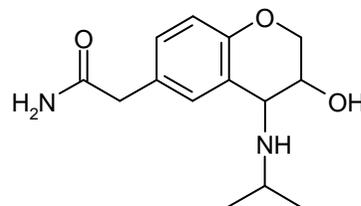
10

β-адреноблокатор



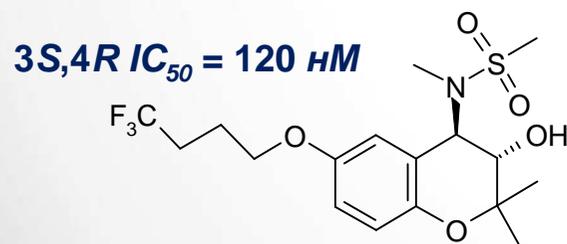
атенолол

Гіпотензивні засоби - активатори K⁺-каналів



(-)-(3S,4R)-хромакалім

Антиаритмічні засоби - блокатори K⁺-каналів

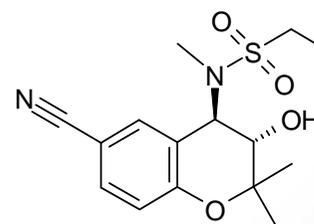


3S,4R IC₅₀ = 120 нМ

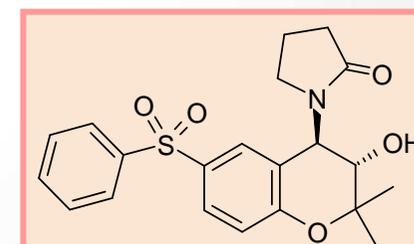
HMR-1556

(3R,4S) IC₅₀ = 5 мкМ

3S,4R IC₅₀ = 39 мкМ



293B



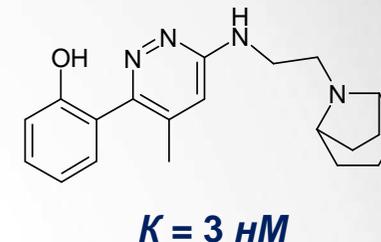
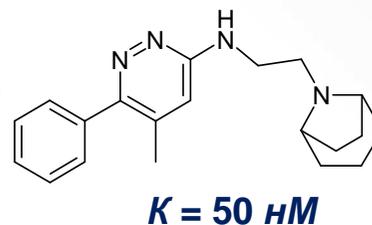
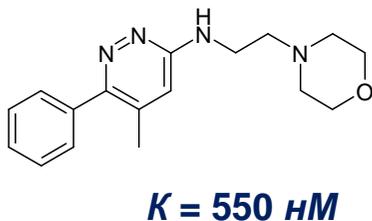
HOE-234

«Вдосконалення» побічного ефекту відомої ЛР

5-HT₂; D; M₁



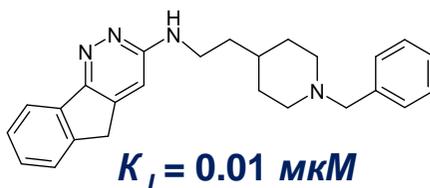
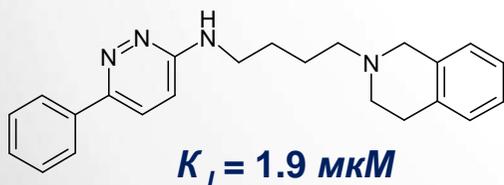
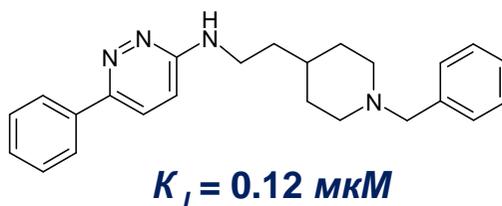
M₁



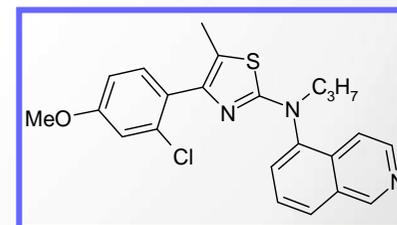
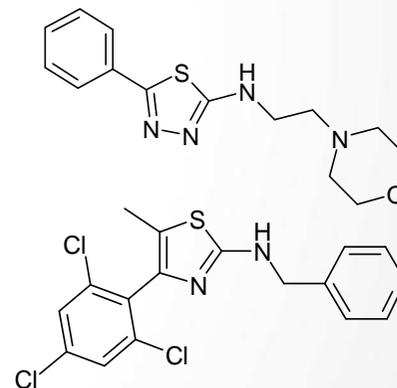
$K = 17 \text{ мкМ}$



Інгібітори ацетилхолінестерази



Антагоністи CRF

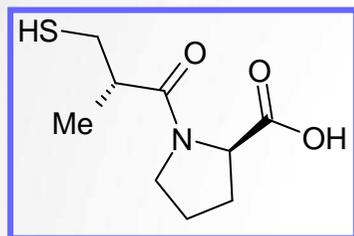


«Вдосконалення» побічного ефекту відомої ЛР

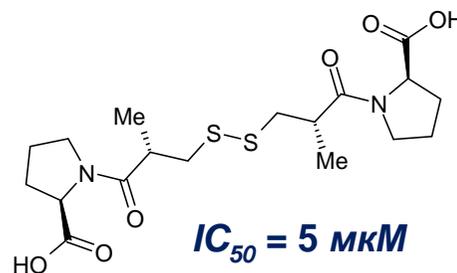
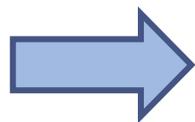
12

Інгібітори SAP – serum amyloid component P

S-3 епімер каптоприлу

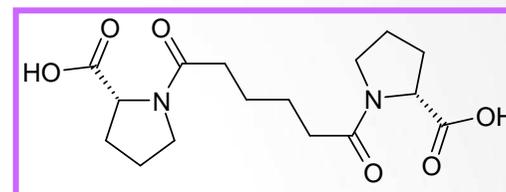


$IC_{50} = 100 \text{ мкМ}$



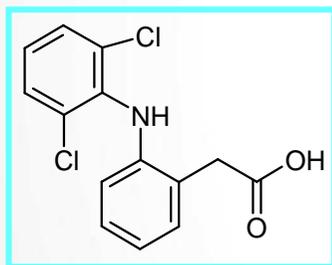
$IC_{50} = 5 \text{ мкМ}$

Ro 63-8695

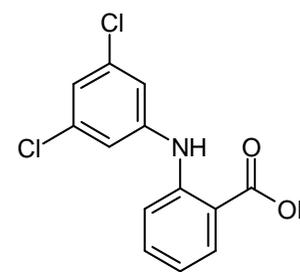
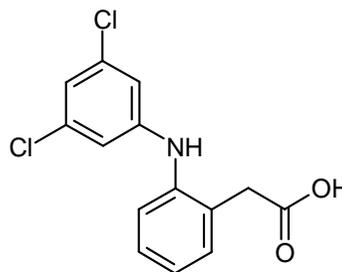
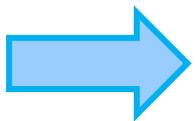


$IC_{50} = 0.9 \text{ мкМ}$

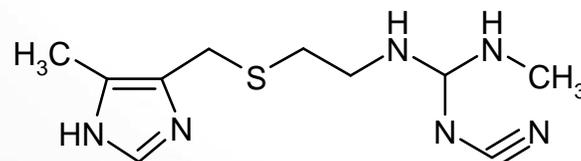
Інгібітори транстеритину (TTR)



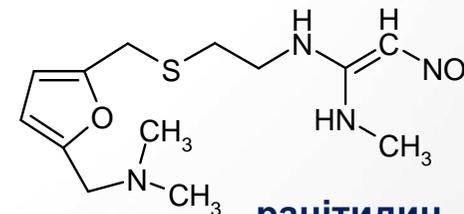
дихлофенак



Продукти «Me-Too»



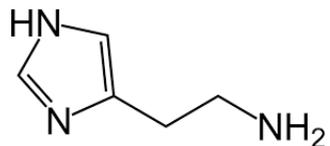
циметидин



ранітидин

Фізіологічні посередники як джерело нових ЛЗ

13



1876 р.

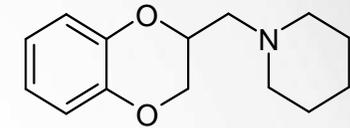
1907 р.

Синтезував
А. Віндаус

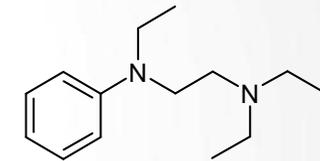
Локалізація
рецепторів
гістаміну й ефекти,
які виникають
при їх стимуляції¹⁾

Підтип рецептору	Місце локалізації	Ефект	Спосіб передачі сигналу ²⁾
1	2	3	4
H ₁	Бронхи	Звуження	Спряжений з фосфоліпазою С
	Артерії: дрібні великі	Розслаблення Скорочення	
	Серце	Позитивний інотропний	
	Сечовий міхур	Скорочення	
	Тонкий кишечник	Скорочення	
	ЦНС	Седативний, тахікардія, гіпертензія	
H ₂	Матка	Розслаблення	Спряжений з аденілатциклазою
	Дрібні артерії	Розслаблення	
	Серце	Позитивний хроно- та інотропний	
	Тканеві базофіли та базофільні лейкоцити	Регуляція вивільнення гістаміну за механізмом зворотнього зв'язку	
	Сечовий міхур	Розслаблення	
	Подвздошна та дванадцятипала кишка	Розслаблення	
	Парієтальні клітини шлунка	Стимуляція секреції HCl	
	ЦНС	Гальмування електричної активності нейронів кори	
H ₃	Серцево-судинна система	Зниження АТ, загального периферичного опору судин	Стимулює потенціалзависимі Ca ²⁺ -канали
	Бронхіоли	Релаксація	-
	Шлунок	Зниження секреції HCl, гастрину і соматостатину	Спряжений з фосфоліпазою С
	Підшлункова залоза	Гальмування продукції α-амілази	-

1	2	3	4
H ₃	ЦНС	Регуляція синтезу і секреції гістаміну; гальмування електро-індукованих судом; регуляція процесів пам'яті та здатності до навчання	-
H ₄	Гемопоетичні клітини (еозинофіли, тучні клітини, базофіли, Т-лімфоцити), дендритні клітини шкіри	Хемотаксис еозинофілів. Відіграє важливу роль у розвитку запалення та аутоімунних захворювань	Спряжений з фосфоліпазою С



піпероксан



1) Дані, одержані на тваринах.

2) Усі підтипи рецепторів гістаміну спряжені з гуанілнуклеотид-залежними G-протеїнами.



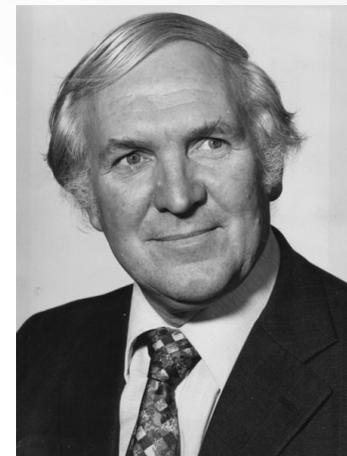
Г. Х. Дейл
1874-1968
Нобелівська
премія 1936 р.



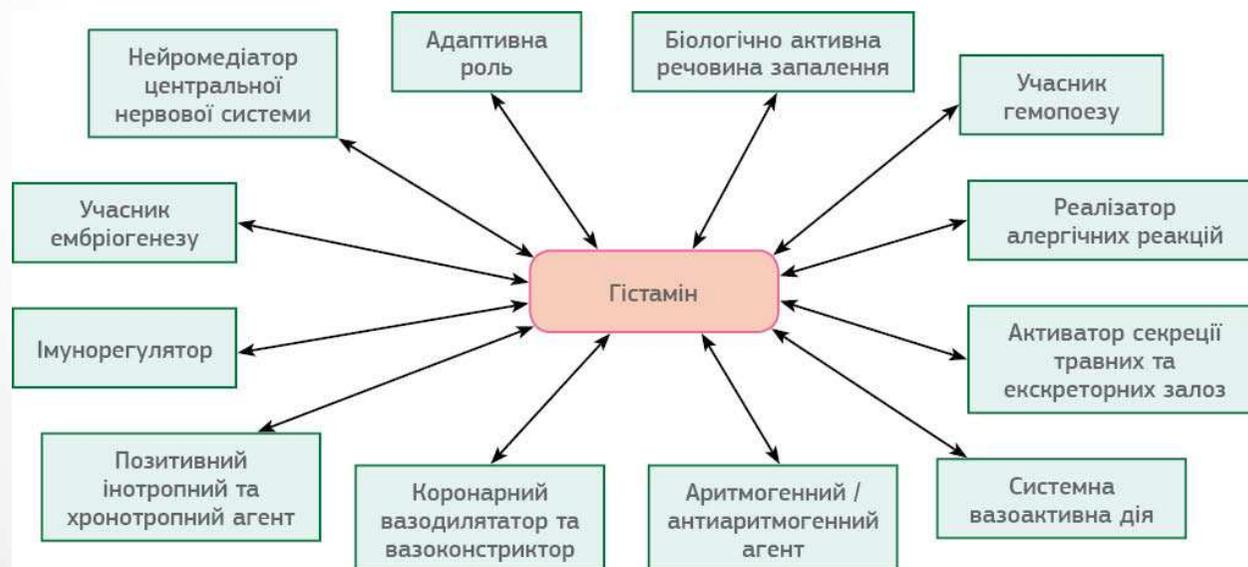
А. Віндаус
1876-1959
Нобелівська
премія 1928 р.

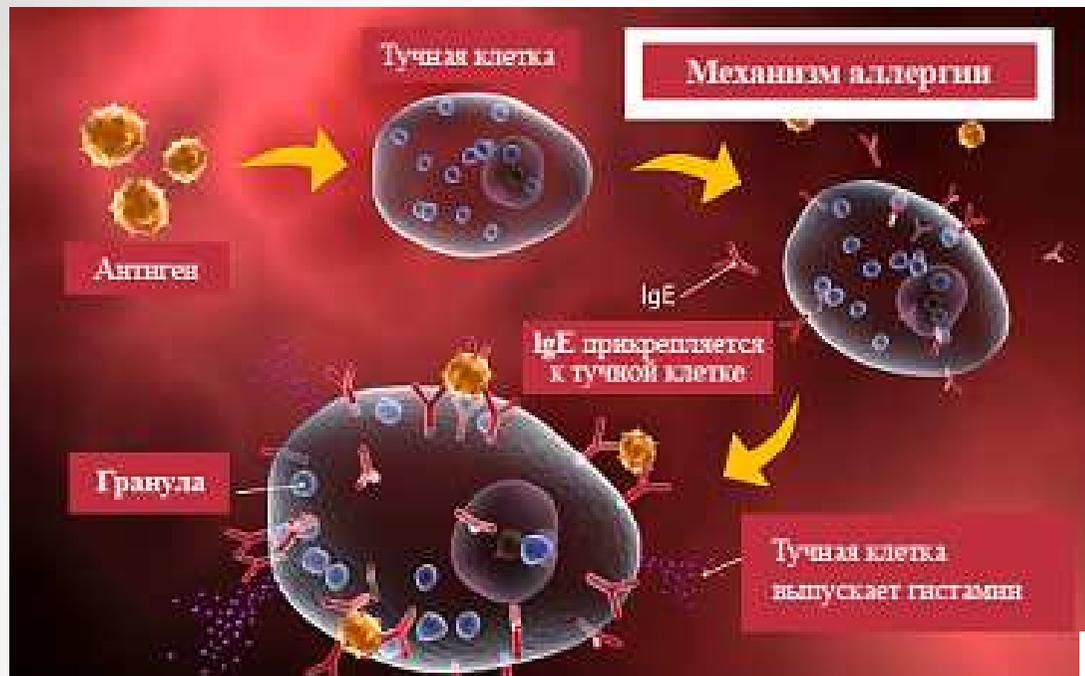


Д. Бовет
1907-1992
Нобелівська
премія 1957 р.

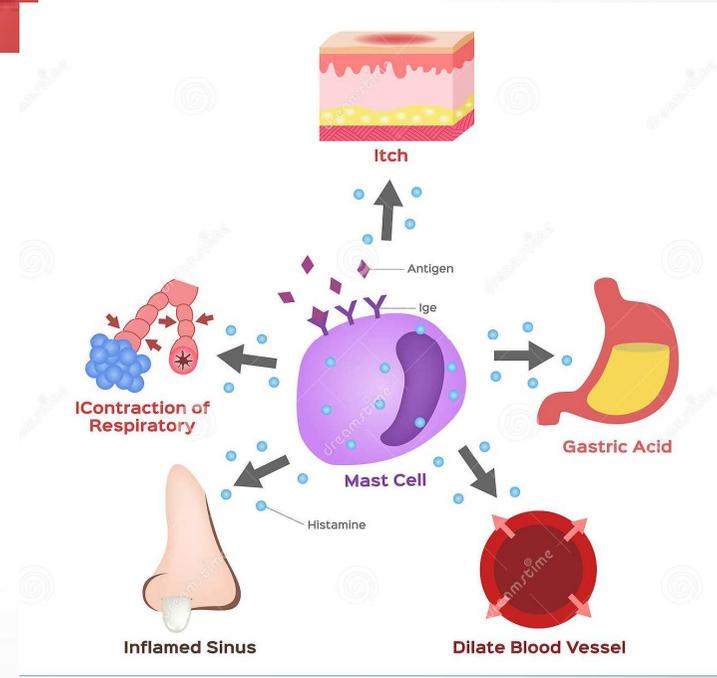
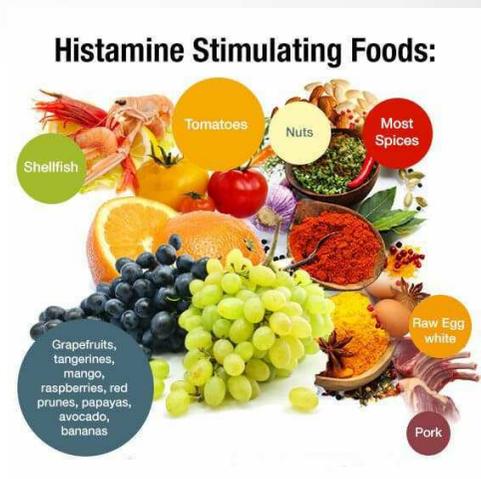


Д.В. Блек
1924-2010
Нобелівська
премія 1988 р.





IgE – рецепторы на поверхности тучных клеток



Іонні та таутомерні форми гістаміну

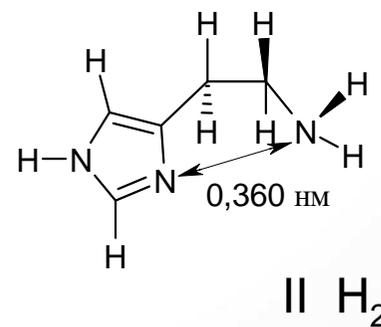
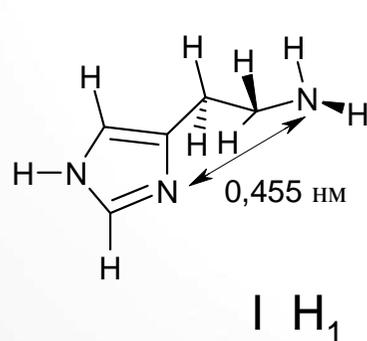
17

Равновага між таутомерними формами гістаміну	Вміст іонізованої форми, % мол	
	pH 7.4	pH 5.4
<p> $pK_{a1} = 5.8$ дикатион монокатион (N^π-H) $pK_{a2} = 9.40$ анион $pK_{a3} = 14$ </p>	2.4	71.5
	96.6	28.6
	1	$3 \cdot 10^{-3}$
	$2.5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-11}$

Вплив замісників в імідазольному кільці гістаміну на стан таутомерної рівноваги і стимуляцію H₂-рецепторів

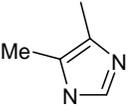
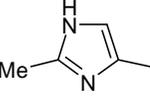
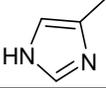
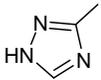
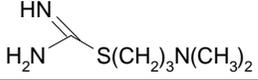
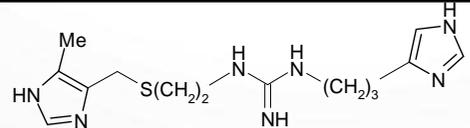
Рівновага N ^τ -H- і N ^π -H-форм	R	$K_1 = \frac{[N^{\tau}-H]}{[N^{\pi}-H]}$	% N ^τ - H ¹⁾	H ₂ -агоністична активність, %
	H	2.4	71	100
	CH₃	4.1	80	43
	Cl	0.13	12	11
	Br	0.11	10	9
	NO₂	0.009	0.9	0.6

1) Мольна фракція монокатіону



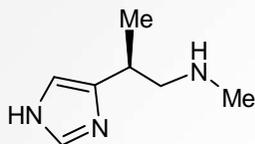
H₁- та H₂-агоністи загальної формули: Het – CH₂ – CH₂ – X

19

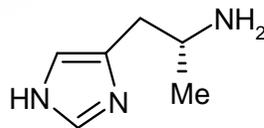
Сполука	Замісники		Активність відносно гістаміну	
	Het	X	H ₁	H ₂
(11.81)		NH ₂	0.23	39.0
(11.82)		NH ₂	16.5	2.0
(11.83)		N(CH ₃) ₂	44.0	19.0
(11.84)		NH ₂	12.7	13.7
(11.85)		NH ₂	5.6	0.2
(11.86)		NH ₂	<0.001	0.4
(11.87)		NH ₂	26.0	0.3
дімаприт		-	<0.0001	19.5
імпромідин		-	<0.001	1680

Агоністи H₃-рецепторів

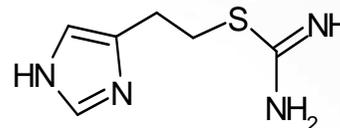
20



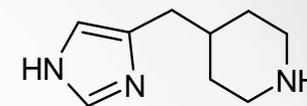
N-α, S-β-диметилгістамін



R-α-метилгістамін

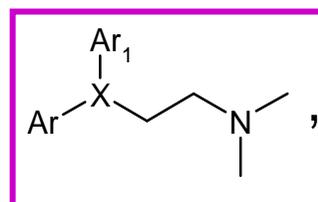


іметит



імепіп

Антагоністи H₁-рецепторів похідні:

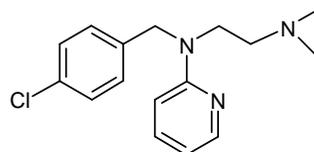


X – (>C=, CH, N, >C-N<)

етилендіаміну

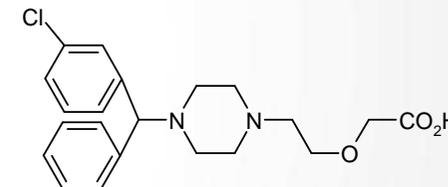


мепірамін



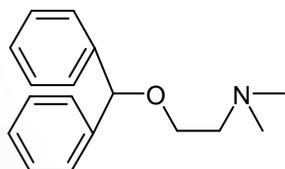
супрастин

піперазину

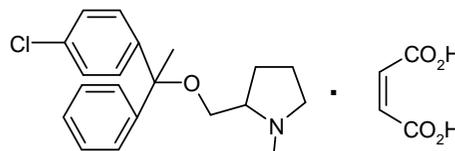


цетирізін (зіртек)

етаноламіну

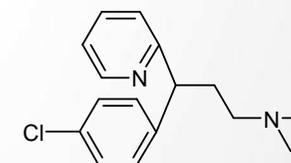


димедрол



тавегіл

алкіламінів



хлорофенірамін

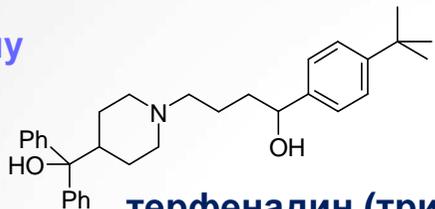
фенотіазинів



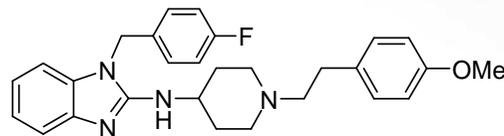
піпольфен

Антагоністи H₁-рецепторів похідні:

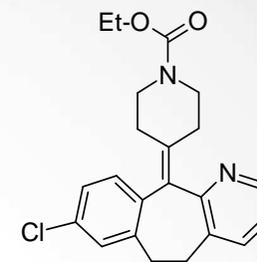
піперидину



терфенадин (трилудан)

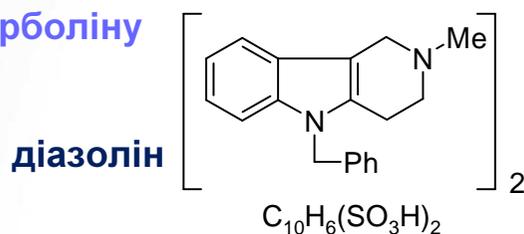


астемізол (гісманал)



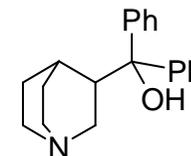
лоратидин (кларитин)

тетрагідрокарболіну

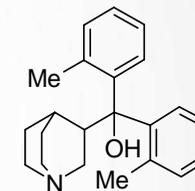


димебон

хінуклідину



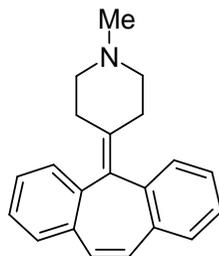
фенкарол



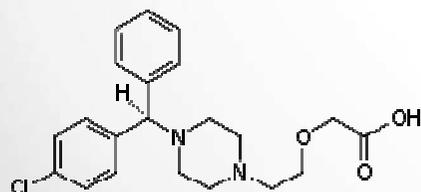
бікарфен

ципрогептадину

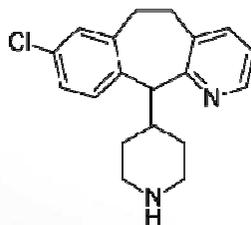
перитол



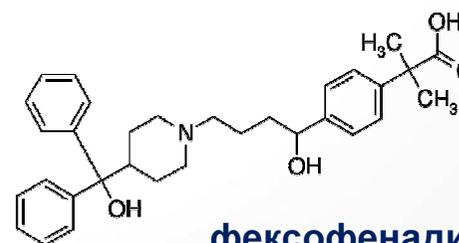
Препарати III генерації – активні метаболіти ЛР II покоління



левоцитирізин



дезлоратидин

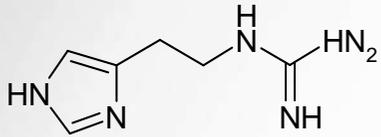


фексофенадин

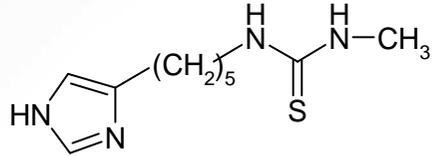


Антагоністи H₂-рецепторів – антивиразкові засоби

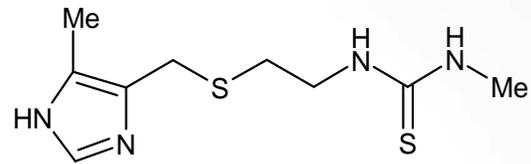
22



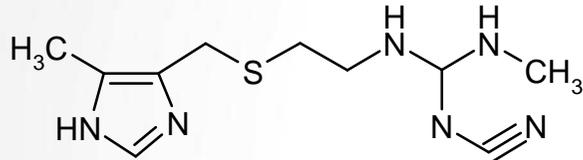
гуанілгістамін



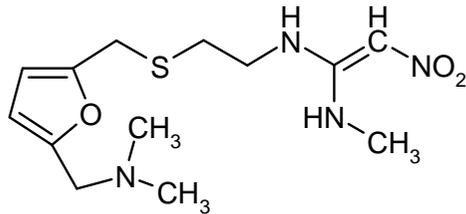
бурімамід



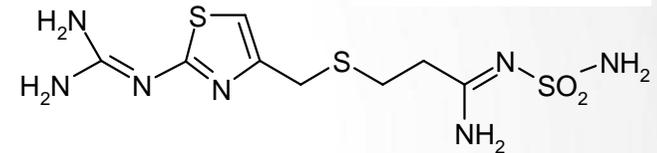
метіамід



циметидин $ED_{50} - 1.4 \text{ мкМ/кг}$

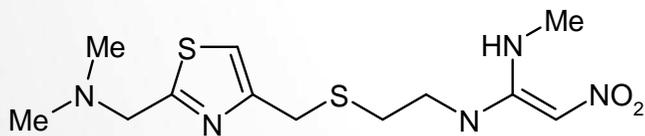


ранітидин $ED_{50} - 0.6 \text{ мкМ/кг}$

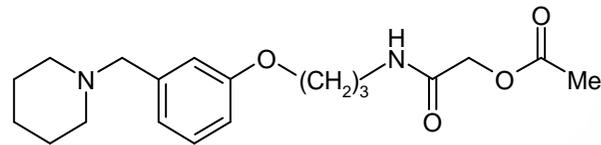


фамотидин

Препарати IV та V генерації

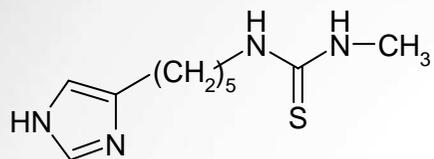


нізатидин

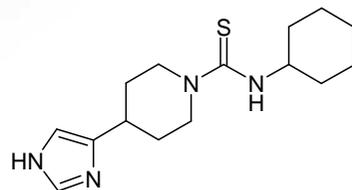


роксатидин

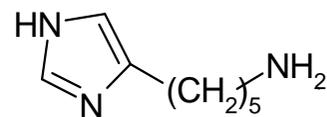
Модулятори H_3 -рецепторів



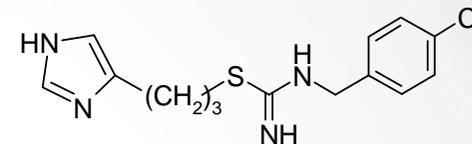
буріамід $H_2 < H_3$



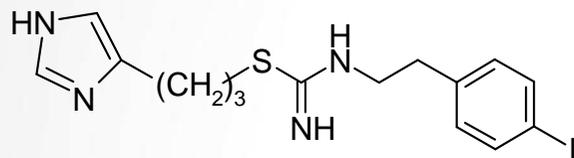
тіоперамід



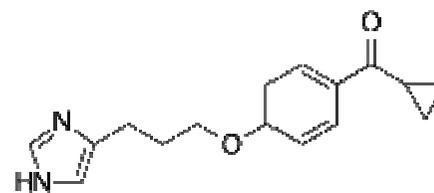
імпентамін



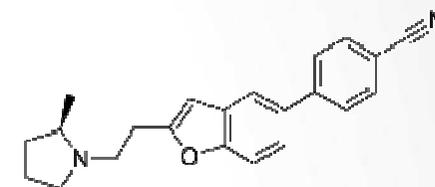
клобенпропіт



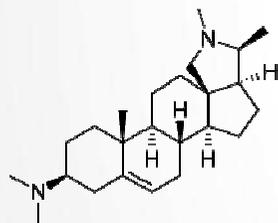
йодофенпропіт



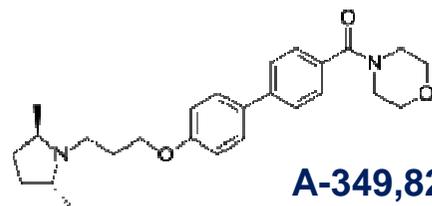
ципроксифан



АВТ-239



конесин $pK_i = 8.27$, $K_i = \sim 5$ нМ



А-349,821

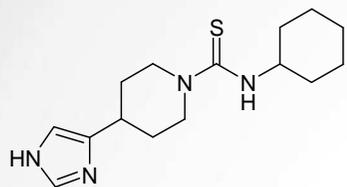


Funtumia elastica

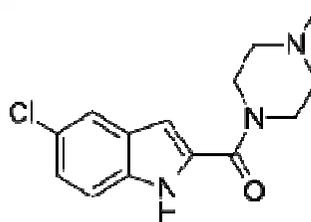


Holarrhena floribunda

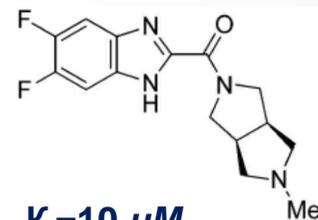
Антагоністи H₄-рецепторів



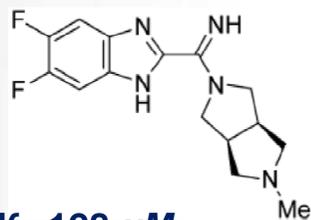
тіоперамід



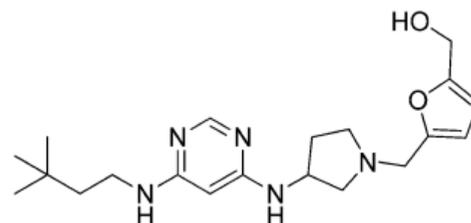
JNJ-7777120



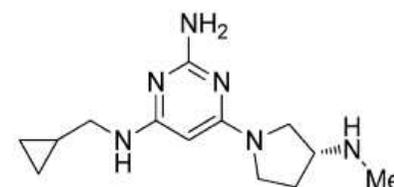
K_i=10 нМ



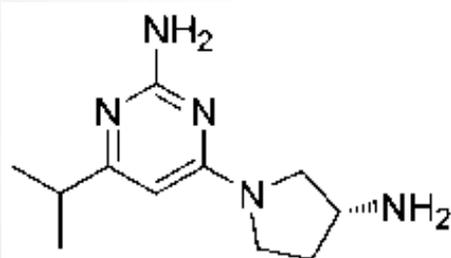
K_i=128 нМ



K_i=2110 нМ



K_i=2.4 нМ



K_i=12 нМ