

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

МЕДИЧНА ХІМІЯ

МЕТОДИ ВДОСКОНАЛЕННЯ СТРУКТУРИ ЛІДЕРА

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



Харків - 2020

Етапи розробки інноваційних ЛЗ

2



Біоізостеричні переміщення

Порівняльна характеристика фізико-хімічних властивостей N_2O та CO_2

Фізико-хімічний показник	Речовина	
	N_2O	CO_2
Мол. маса	44	44
Довжина зв'язку (Å)	N=N (r_e) 1.128 N=O (r_e) 1.184	C=O (r_e) 1.160
Густина (при 20 °C)	$148 \cdot 10^{-6}$	$148 \cdot 10^{-6}$
Мол. рефракція, (D лінія при 16 °C)	1.193	1.190
Діелектрична стала (при 0 °C)	1.593	1.582
Розчинність у спирті (при 15 °C)	3.250	3.130



3

I. Ленгмюр
1881-1957
Нобелівська премія
з хімії 1932 р.

Групи ізостерів, які утворюються в результаті гідридного заміщення

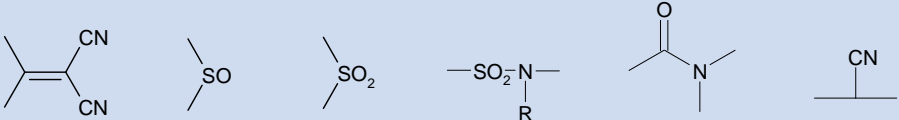
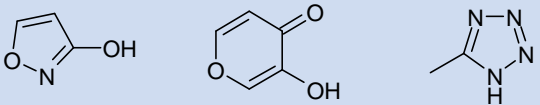
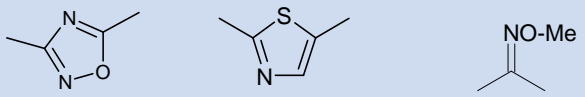
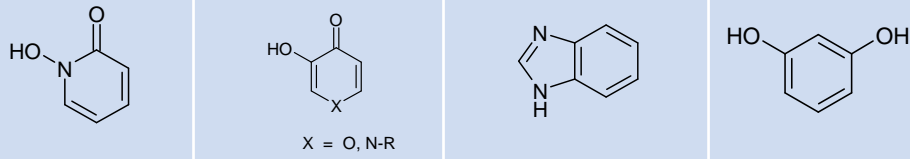
4

<i>Атоми елементів 2-го періоду періодичної системи</i>					
	C	N	O	F	Ne
Ізостери		CH	NH	OH	HF
			CH ₂	NH ₂	OH ₂
				CH ₃	NH ₃
					CH ₄
<i>Атоми елементів 3-го періоду періодичної системи</i>					
	Si	P	S	Cl	Ar
Ізостери		SiH	PH	SH	HCl
			SiH ₂	PH ₂	SH ₂
				SiH ₃	PH ₃
					SiH ₄

Класичні ізостери, які виявляють властивості біоізостерів

Ізостери	
Одновалентні	Двохвалентні
А: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$;	А: $-\text{CH}_2-$; $-\text{NH}-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}-$;
Б: $-\text{Cl}$, $-\text{PH}_2$, $-\text{SH}$;	Б: $-\text{COCH}_2-$; $-\text{CONH}-$; $-\text{COO}-$; $-\text{COS}-$;
В: $-\text{Br}$, $-\text{i-Pr}$;	
Г: $-\text{I}$, $-\text{t-Bu}$;	
Трьохвалентні	Чотирьохвалентні
А: $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$;	А: $>\text{C}<$; $>\text{Si}<$;
Б: $-\text{P}=\text{}$, $-\text{As}=\text{}$;	Б: $=\text{C}=\text{}$; $=\text{N}^+=\text{}$; $=\text{P}^+=\text{}$;
Еквіваленти у циклі	Циклічні ізостери
А: $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-$;	бензол, тіофен;
Б: $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$;	бензол, піридин;
В: $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$;	тетрагідрофуран, тетрагідротіофен,
	циклопентан, піролідин

Некласичні біоізостери

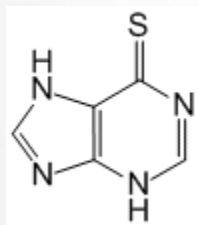
Група	Біоізостери
Карбонільна група -C=O	
Карбоксильна група -COOH	<p>PO(OH)NH₂; SO₂NHR; SO₃H; CONHCN; CONHOH; PO(OH)OEt;</p> 
Складноестерна група (-C=O)O-	
Амідна група -CONH-	-CONMe-; -CSNH-; -CH ₂ NH-; -NHCO-; >C=C<; -CH ₂ S- 1,2,3-триазол
Гідроксильна група -OH	-NHCOR; -NHSO ₂ R; -CH ₂ OH; -NHCONH ₂ ; -NHCN; -CH(CN) ₂
Поліфенол	 <p>X = O, N-R</p>
Галоген Hal-	-CF ₃ ; -CN; NCN ₂ -; -C(CN) ₃
Тіосечовина -NHC(=S)NH ₂	NHC(=NCN)NH ₂ ; NHC(=CHNO ₂)NH ₂

Фізико-хімічні параметри замісників

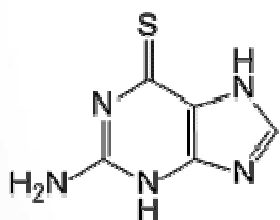
Параметр ¹⁾	-COMe	(CN) ₂ -C=C-Me	-SOMe	-SO ₂ Me	-SO ₂ NHMe	-CON(Me) ₂
σ_p	0.50	0.84	0.49	0.57	0.72	0.36
σ_m	0.38	0.66	0.52	0.60	0.46	0.35
π	-0.55	0.40	-1.58	-1.63	-1.82	-1.51
MR	11.2	21.5	13.7	13.5	16.9	19.2

¹⁾ σ_p , σ_m – *p*- та *m*- константи Гаммета; π – показник ліпофільності Ханча;
MR – молярна рефракція

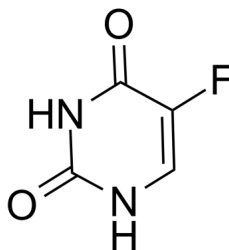
Приклади сполук, які одержали в результаті класичного та неklasичного біоізостеричного заміщення



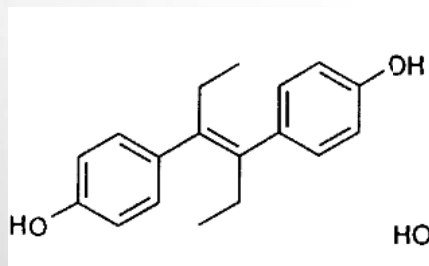
6-меркаптопурин



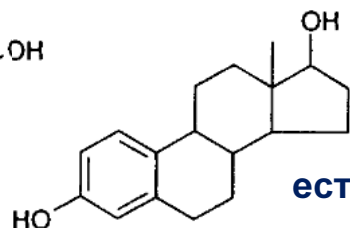
6-тіогуанін



5-фторурацил

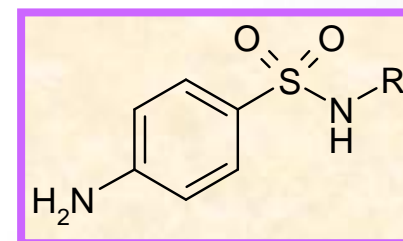


• *транс*-діетилстільбестрол



естрадіол

Неklasичне заміщення карбоксаміду на сульфамід



Конформаційні обмеження

8

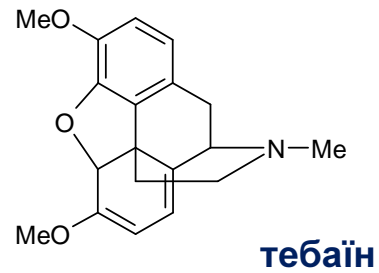
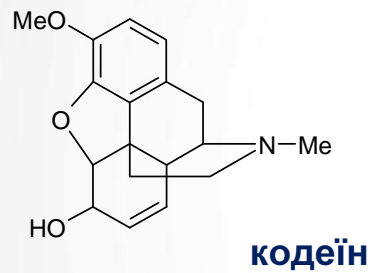
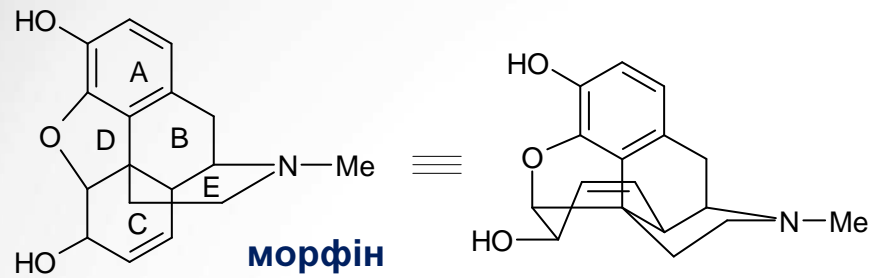
Способи досягнення фіксованої конформації :

- введення метильної групи, що стерично обмежує вільне обертання зв'язку;
- використання внутрішньомолекулярного Н-зв'язку;
- введення ненасиченого зв'язку, що фіксує відносне положення гемінальних та віцинальних замісників;
- циклізація, що перетворює замісники на ендочиклічні або залишає їх екзоциклічними

Конформаційна перебудова дозволяє:

- виявити «фармакофор»;
- підвищити селективність зв'язування з мішенню;
- підвищити афінність взаємодії;
- виявити структуру антагоніста;
- підвищити хімічну (метаболичну) стабільність;
- мімікрувати третинну структуру білку;
- виявити новий структурний тип

Бензморфанові і піперидинові анальгетики



Ф.В.А. Сертюрнер
1783-1841



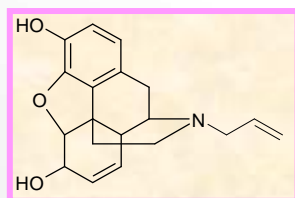
Р. Робинсон
1886-1975
Нобелівська премія
з хімії 1947 р.

Шлях від морфіну до піперидинових анальгетиків

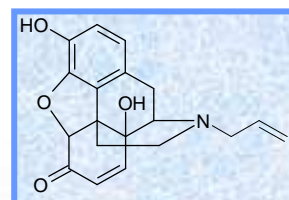
10

Модифікація функціональних груп:

- алкілювання фенольного гідроксилу знижує анальгетичний ефект і посилює протикашлевий (кодеїн, етоморфін);
- ацилювання спиртового гідроксилу (α -ацетилморфін) підвищує анальгетичну дію;
- ацилювання фенольного гідроксилу знижує активність;
- ацилювання двох ОН-груп сприяє як підвищенню анальгетичного ефекту, так і росту токсичності (героїн);
- окиснення ОН-групи у С⁶ атома з утворенням морфінону або, навпаки, відновлення цього гідроксилу приводять до підвищення анальгетичної дії; при цьому (на відміну від морфіну) кільце С набуває конформації *крісла* (дезоморфін).



налорфін

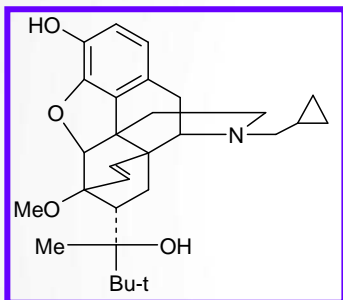


налоксон

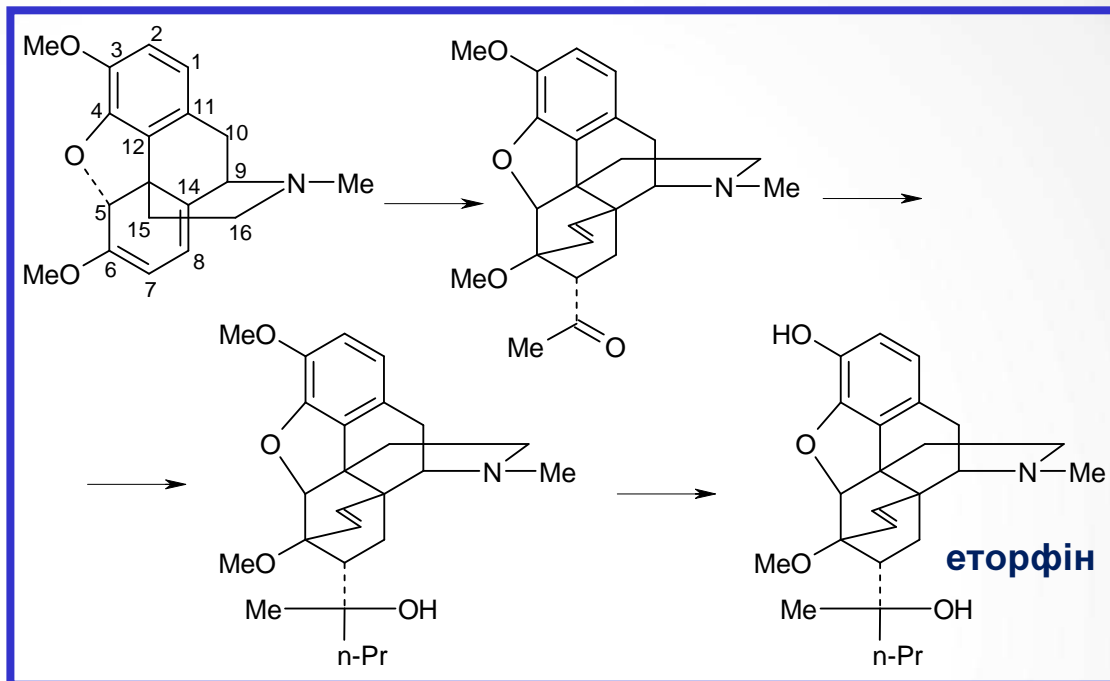
Шлях від морфіну до піперидинових анальгетиків

Синтез сполук Бентлі

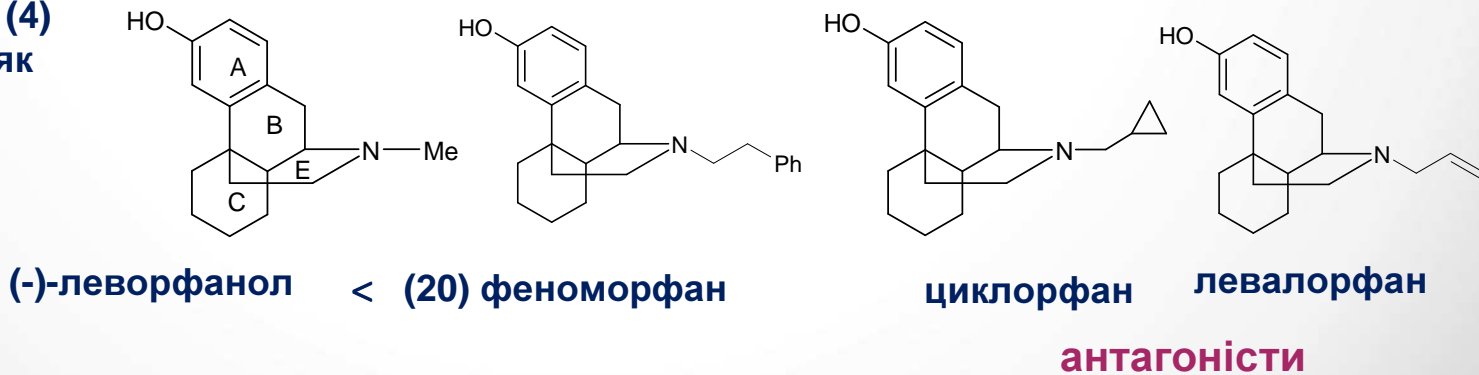
активність еторфіну > $5 \cdot 10^3 - 10^4$ за морфін



$P = 60$, бупренорфін (100) > морфіну як агоніст та > (4) налорфіну як антагоніст

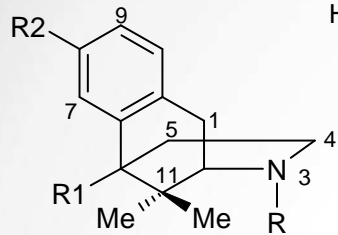


Морфіанові анальгетики

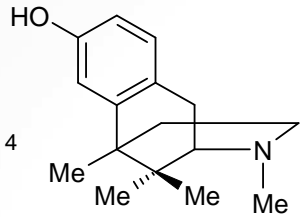


Шлях від морфіну до піперидинових анальгетиків

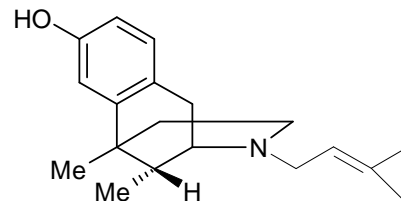
Бензоморфанові анальгетики



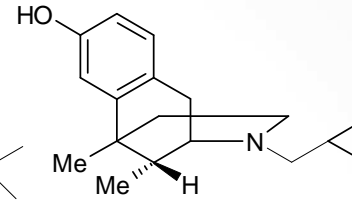
бензоморфан



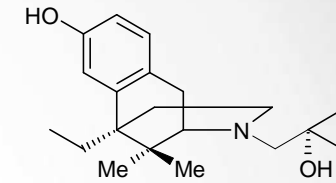
метазоцин



пентазоцин

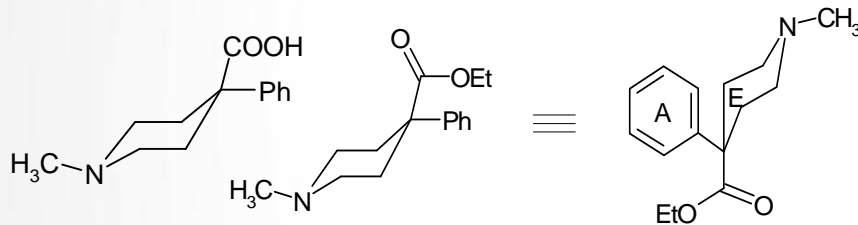


циклазоцин



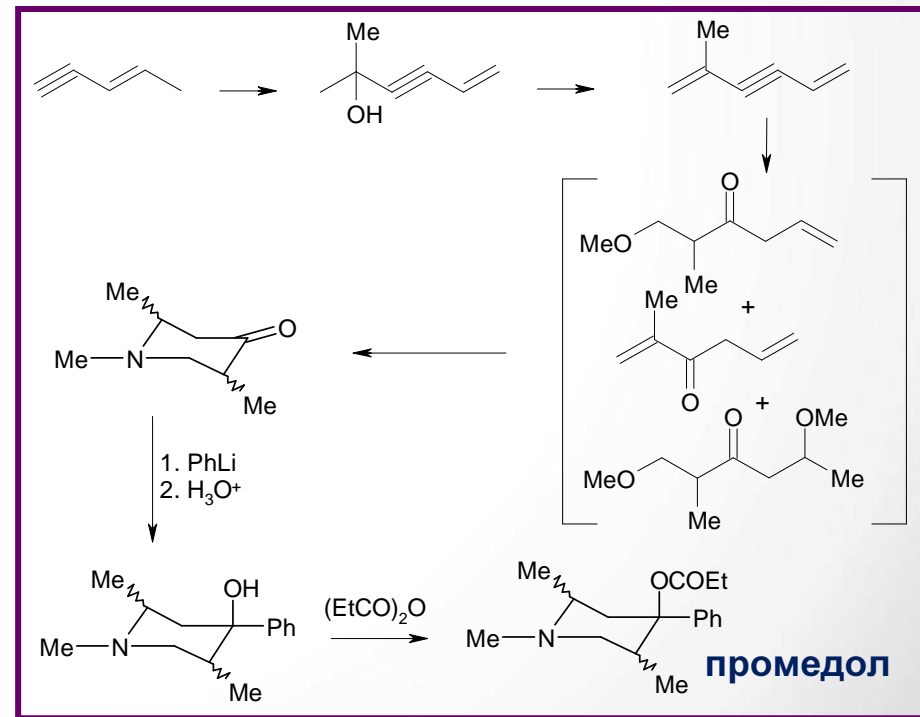
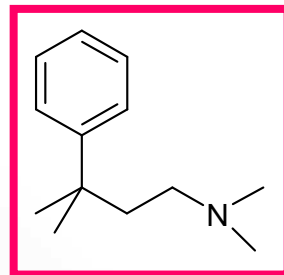
бремазоцин
(200) > морфіну

Піперидинові анальгетики



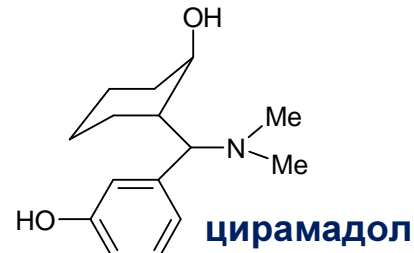
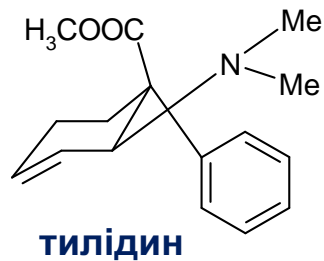
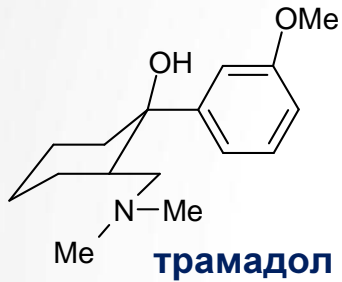
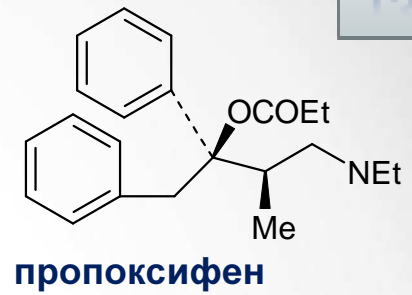
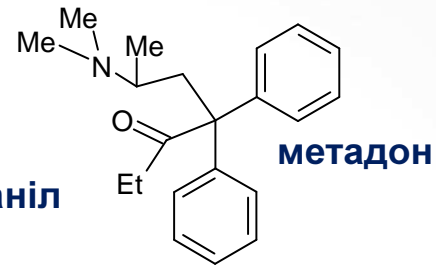
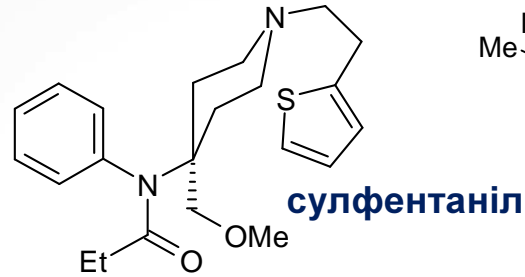
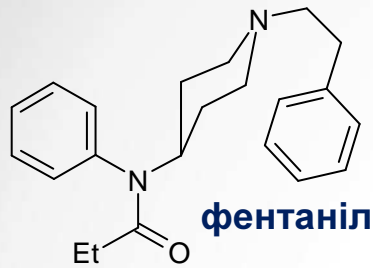
петідинова кислота

Опіїдний
фармакофор

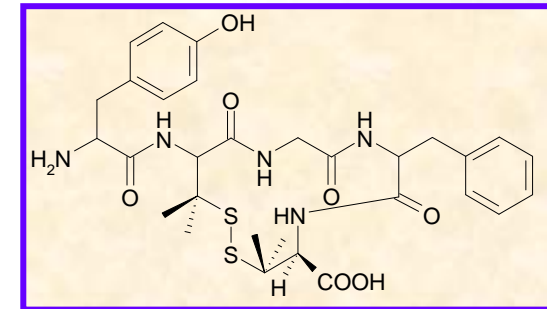


Анальгетики, які не відповідають “морфіновому правилу”

13



Енкефаліни



Мет-енкефалін – Tyr-Gly-Gly-Phe-Met (фрагмент β-ліпотропіну)

Леу-енкефалін – Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu (фрагмент динорфіну)

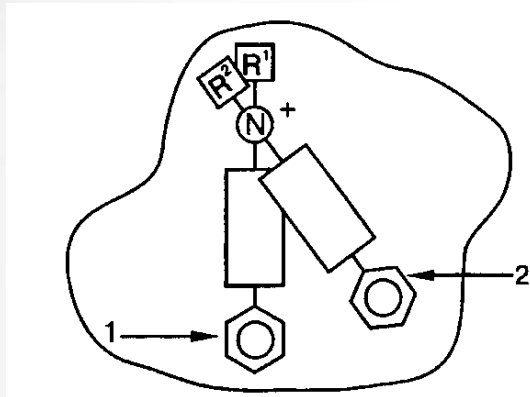
Типи опіоїдних рецепторів

14

Тип, підтип	Агонист	Ендогенний ліганд	Функції	Антагонист
μ	Морфін, суфентаніл і др.	Енкефаліни, β -ендорфін	Надспинальна анальгезія, фізическая звиспимость, ейфорія, угнетенне дыхания, эметический эффект	Налоксон, пентазоцін (выступают как частичные агонисты). Бупорфанол
μ_1	Морфін Tyr-d-Ala-Gly-N-Me-Phe-Gly-ol	-"-	Центральная анальгезия, физическая зависимость	
μ_2	-"-	-"-	Угнетение дыхания, ейфория, мпоз, ослаб-ление перистальтики ЖКТ, физическая зависимость	
μ_3			Неизвестны	
δ , δ_1 , δ_2	Leu-енкефалин	Leu-енкефалин	Спинальная анальгезия, изменение поведенческих реакций, ейфория	Налорфин, налоксон
κ , κ_{1-3}	Бремазоцін, бупорфанол	Динорфин	Спинальная анальгезия, седативный эффект, мпоз	Налорфин (частичный агонист)
NOR			Тревожность, депрессия, развитие толерантности к μ -агонистам	
ζ		Met-енкефалин	Модулятор клеточного фактора роста	

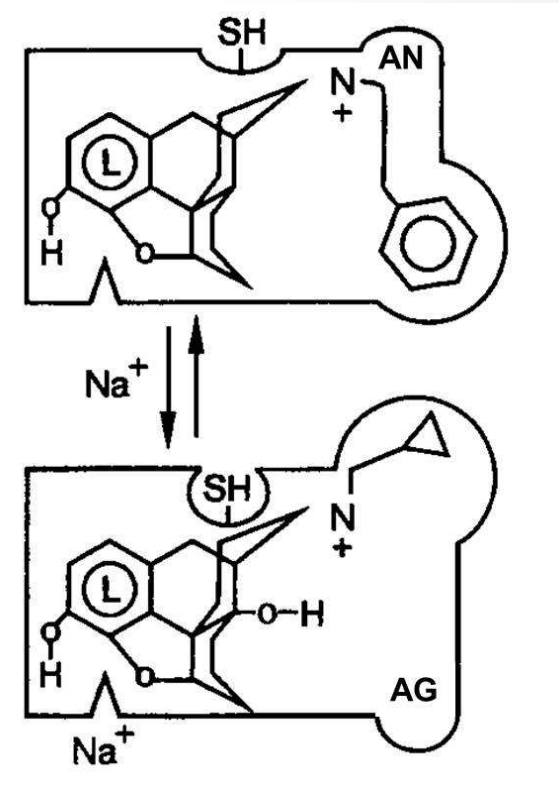
Моделі опіоїдних рецепторів

Модель Ф.Портогезе



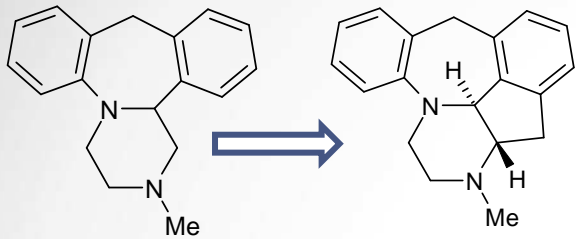
- 1** – місце зв'язування конформаційно жорстких лігандів;
- 2** – місце зв'язування конформаційно лабільних лігандів

Модель С.Снайдера

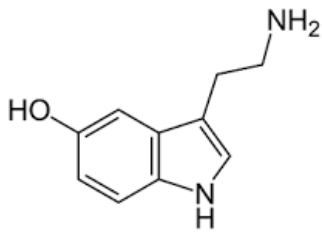


- L** – ліпофільна частина молекули;
- AG** – місце зв'язування бокової частини агоніста;
- AN** – місце зв'язування бокової частини антагоніста

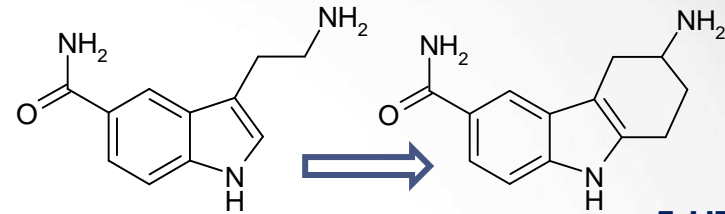
Підвищення селективності взаємодії з рецептором



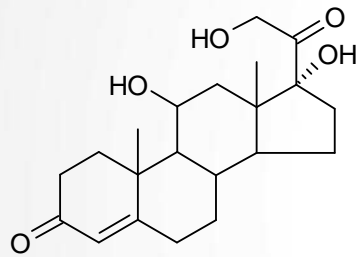
міансерин, 5-HT₂, α₁, H₁ 5-HT₂, α₁



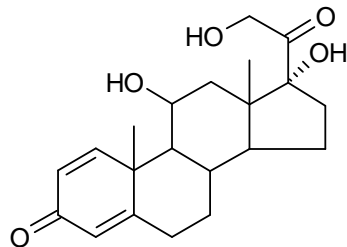
серотонін, 5-HT



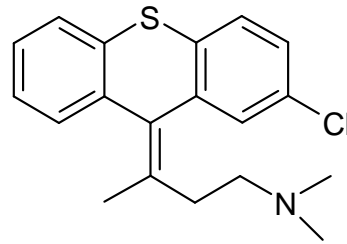
5-HT_{1A} 5-HT_{1D}



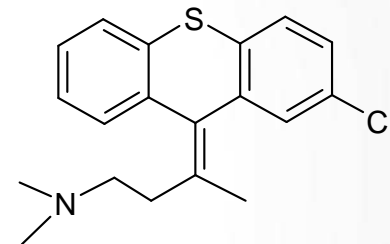
кортизол



преднізолон

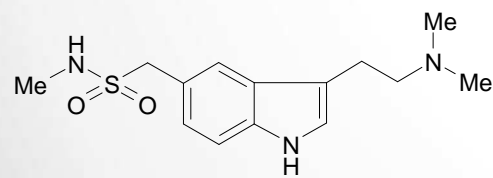


E < Z



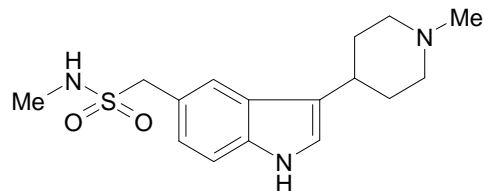
хлорпроксен

Підвищення метаболічної стабільності



суматриптан

*t*_{1/2} 2 год



*t*_{1/2} 5 год

Конструювання проліків

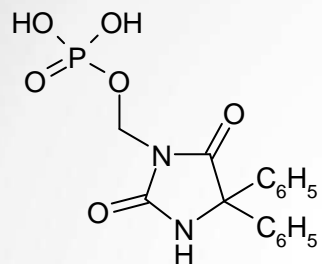
17

Носії проліків

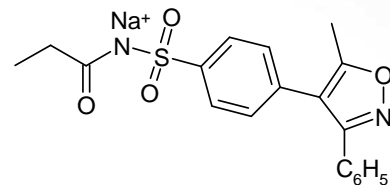
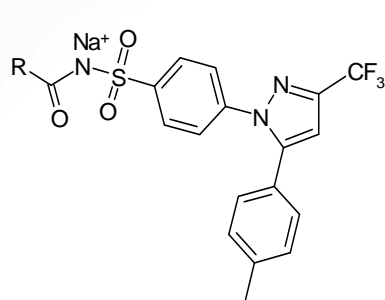
ЛВ-ОН → про-ЛВ-ОХ¹⁾
X= $-(C=O)R$; $-(C=O)CH_2NR_2$; $-(C=O)CH_2CH_2COOR$; $-(C=O)Ph$; $-PO_3^{2-}$ $-(C=O)CH_2SO_3H$; $-(C=O)CH_2CH_2NR_2$
ЛВ-NH → про-ЛВ-NX
X= $-(C=O)R$; $-(C=O)CHRNH_2$; $-(C=O)OPh$; $-CH_2NH(C=O)Ar$; $=CHAr$; $=NAr$; $-CHR-O(C=O)R$; $-CH_2-$ $-(C=O)CH_2NR_2$; $-CH_2NR_2$
ЛВ>C=O → про-ЛВ>C(X)Y
>C(X)Y= $>C=NR$; $>C=NOR$; $>C(OR)_2$
ЛВ>CO₂H → про-ЛВ>CO₂X
X= $-R$; $-CHR-O(C=O)R$; $-CHR-O(C=O)NR_2$; $-CH_2(C=O)NR_2$; $-CHR-O(C=O)OR$; $-CH_2CH_2OH$

¹⁾X – носій

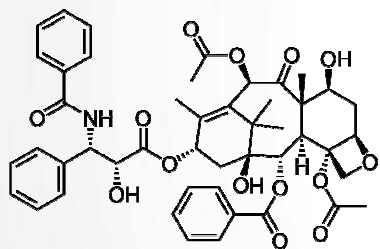
Способи підвищення водорозчинності ЛР



фосфентоїн

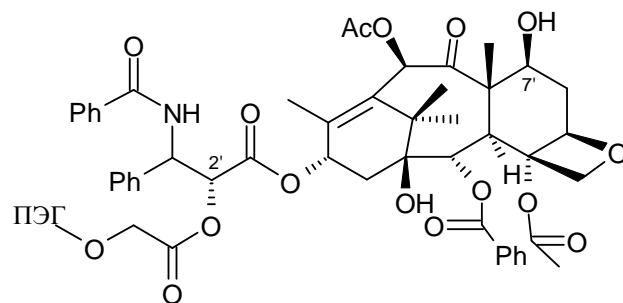


**розчинність 15 мг/мл,
для неацильованих – 50 мкг/мл**

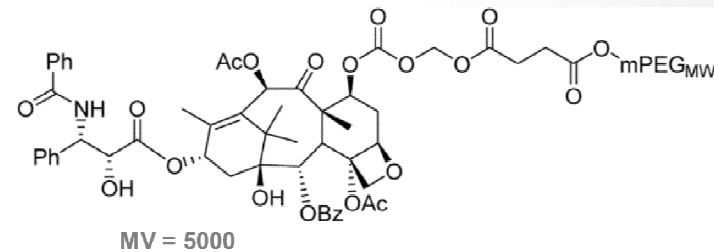


паклітаксел

**25 мкг/мл
ЛД₅₀ = 25 мг/кг при iv**



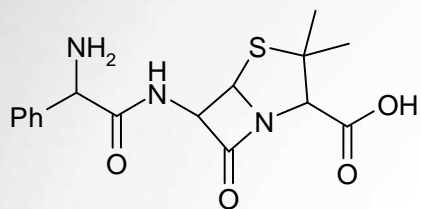
**2'-ПЕГ-таксол
2'-ПЕГ⁵⁰⁰⁰ = 660 мкг/мл**



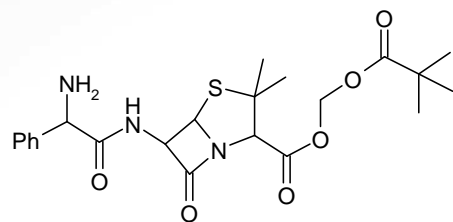
**7'-ПЕГ⁵⁰⁰⁰-таксол = 840 мкг/мл
ЛД₅₀ = 286 мг/кг при iv**

Способи підвищення ліпофільності ЛР

19

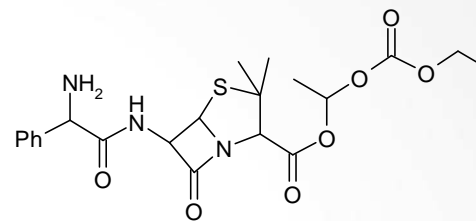


ампіцилін (40-62 %)

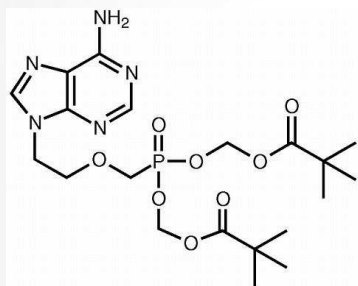


(98-99 %)

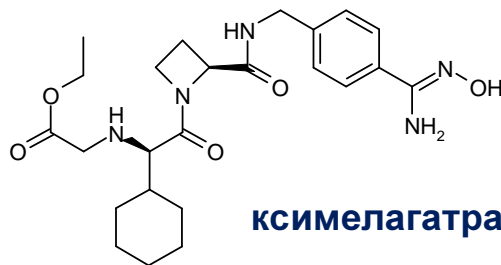
півампицилін



бакампицилін

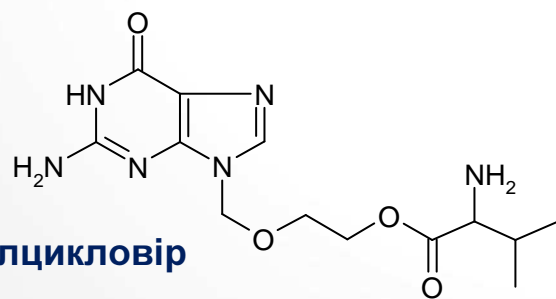


модифікований
адефовір



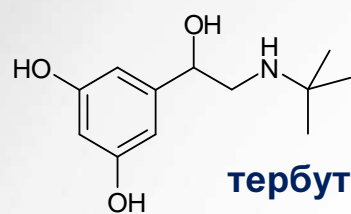
ксимелагатран

Способи підвищення інтестинальної абсорбції зрахунок активного транспорту

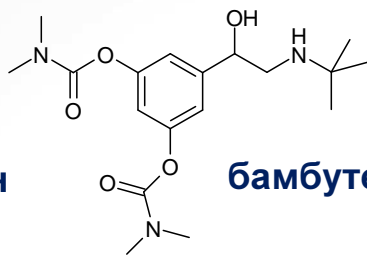


валцикловір

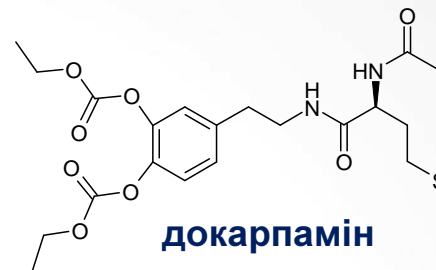
Способи підвищення метаболічної та хімічної стабільності



тербуталін

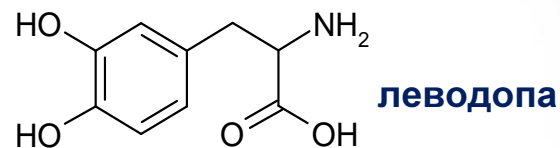
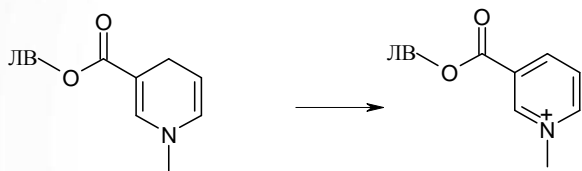


бамбутерол

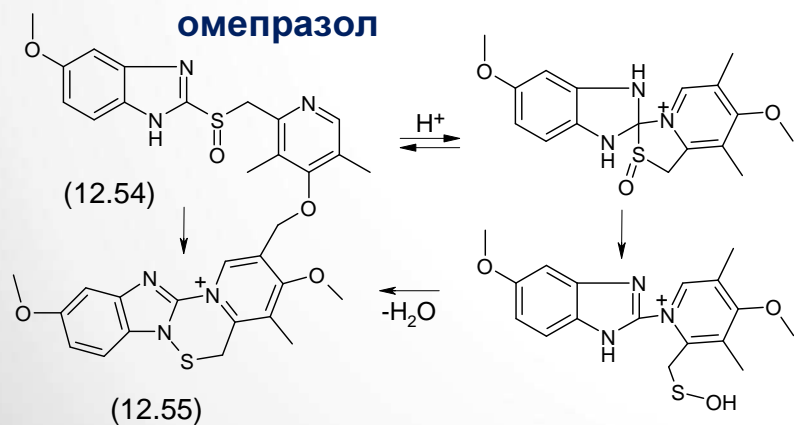


докарпамін

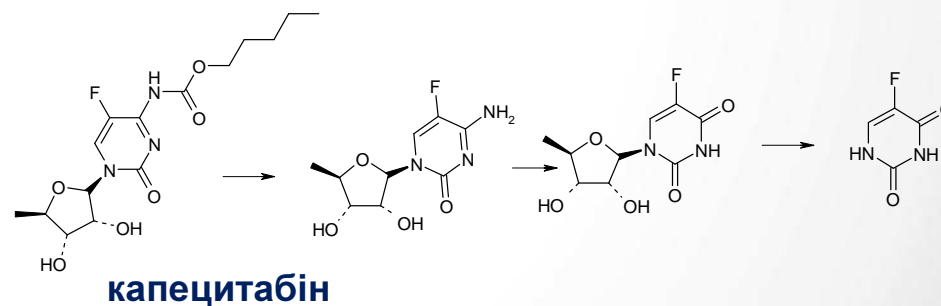
Методологія конструювання проліків, які розпізнаються клітинами-мішенями



леводопа

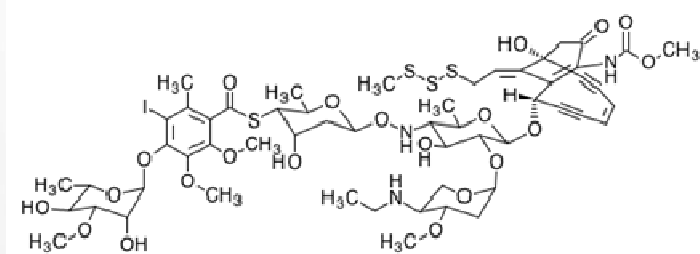
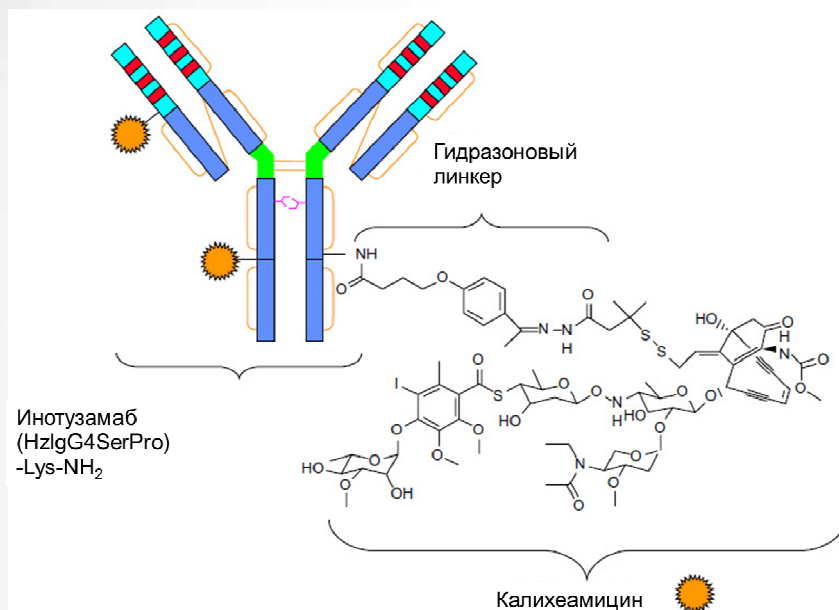


омепразол

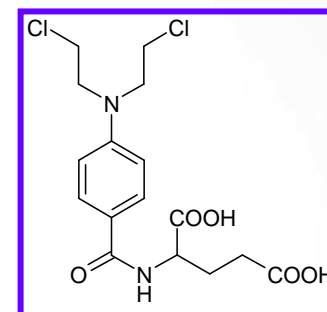


капецитабін

Система доставки каліхеаміцину з анти-CD33-лінкером

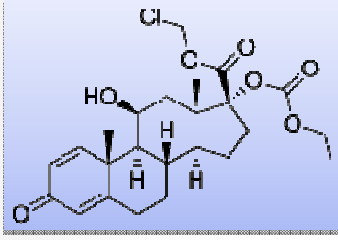
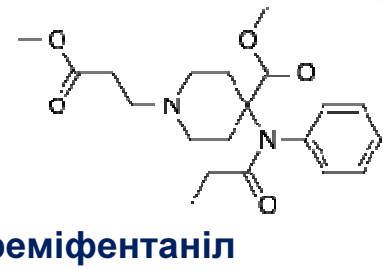
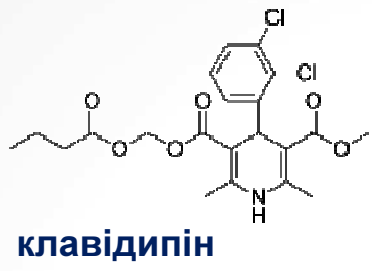
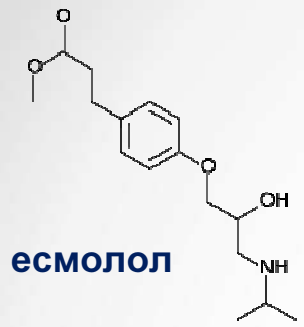


каліхеаміцин гама

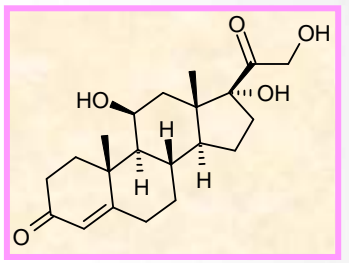
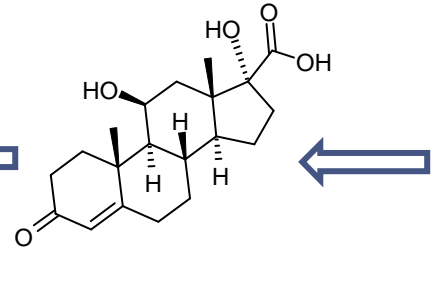
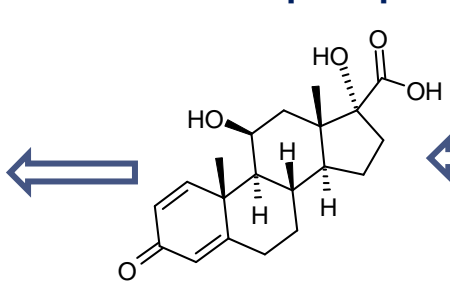


Біоактивація цього цитостатика відбувається за участю бактеріальної карбокси-peптидази G2 (CPG2). А її доставку до клітин-мішеней забезпечує кон'югат «моноклональне антитіло – CPG2».

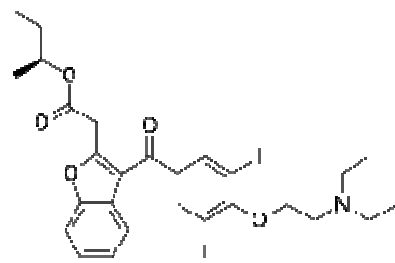
Конструювання м'яких ліків



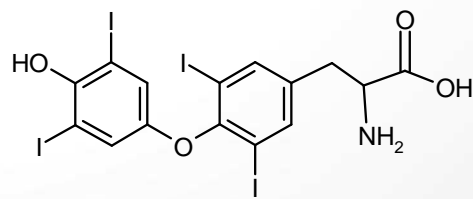
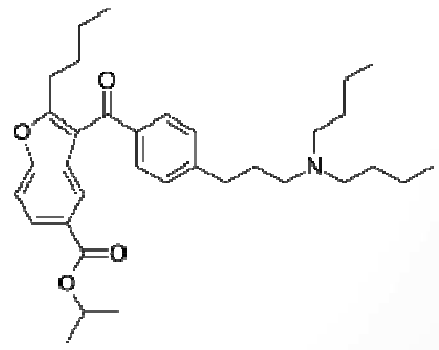
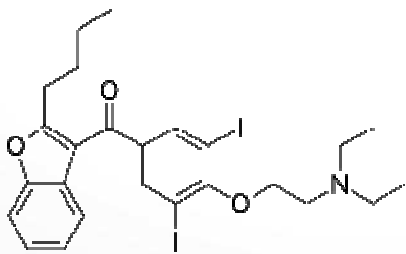
(20) $TI = LD_{50} / ED_{50}$



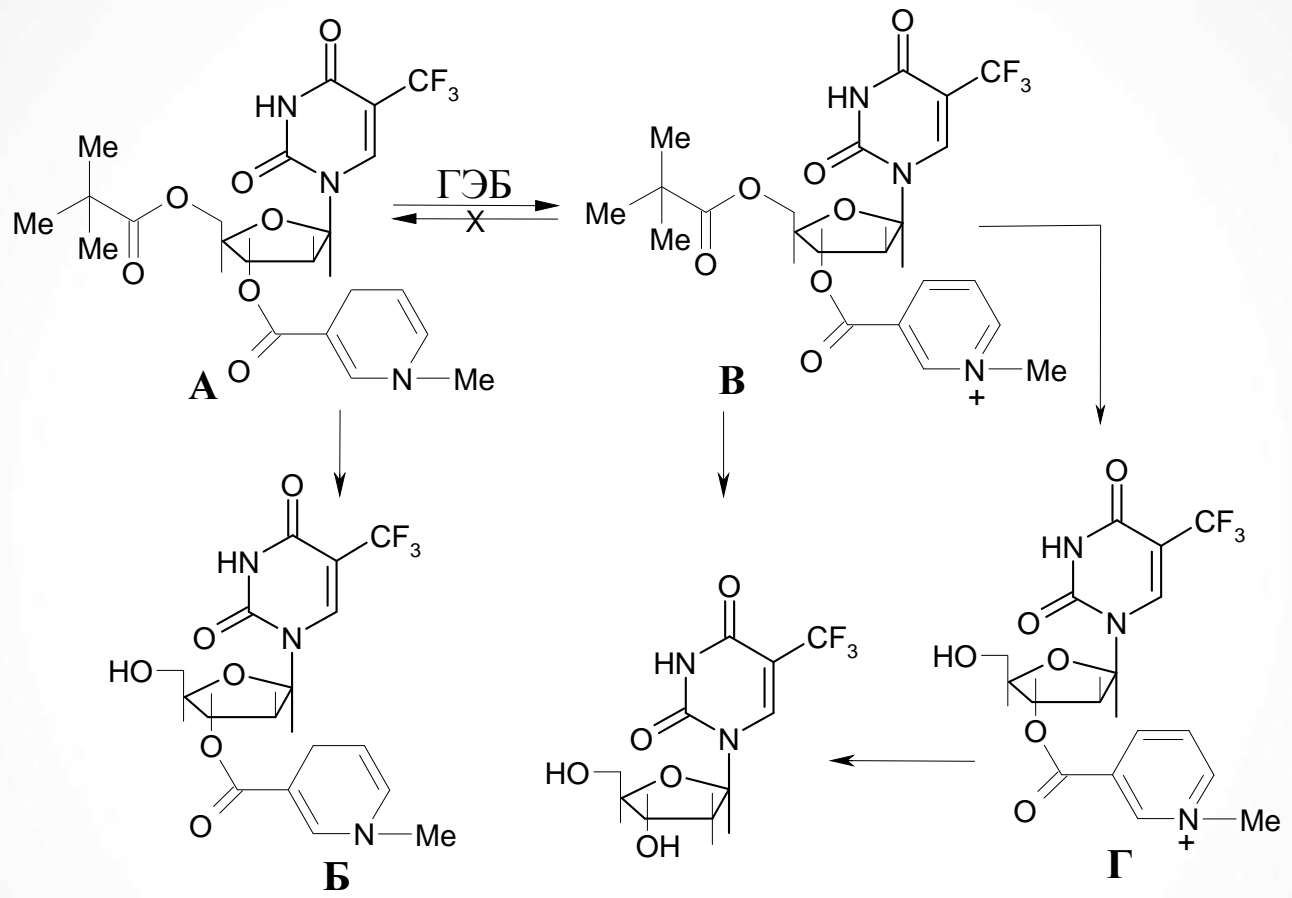
будіодарон
 $t_{1/2} \sim 7$ год



аміодарон
 $t_{1/2} > 35$ діб

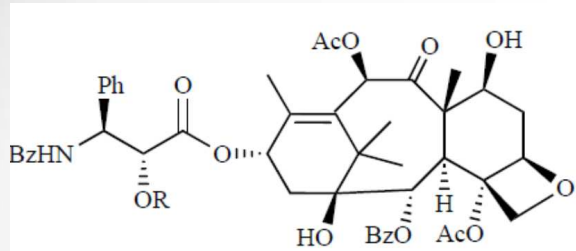


Транспортні форми трифлуридину

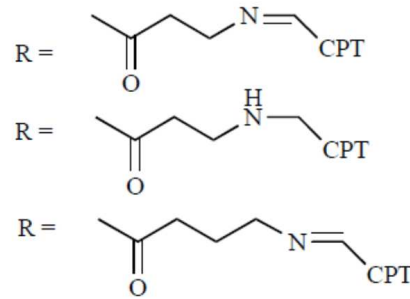


A – відновлена форма; **Б** – частково гідролізована форма;
В – окиснена форма; **Г** – проліки

СПОЛУКИ-ГІБРИДИ



паклітаксел

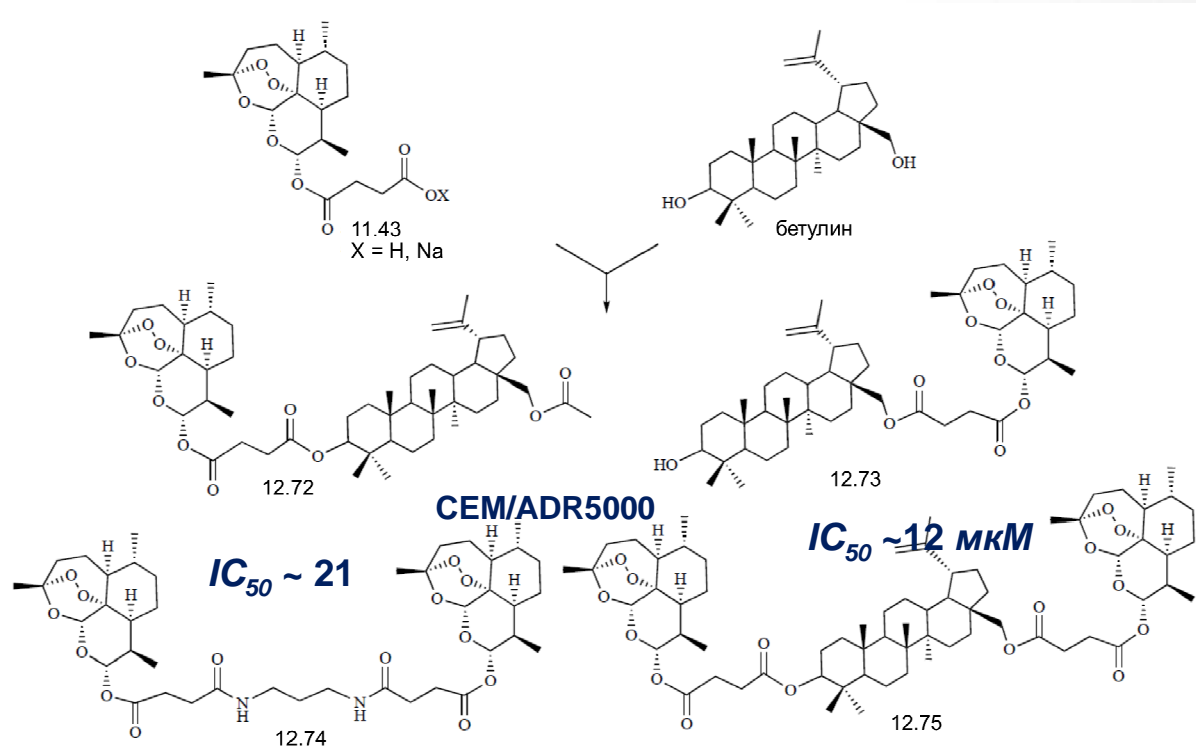


CPT – камтотецин

Антилейкемічна активність гібридів

CCRF-CEM

$IC_{50} \sim 32$ $IC_{50} \sim 10$ мкМ



IC_{50} (CCRF-CEM) ~ 1.2 мкМ

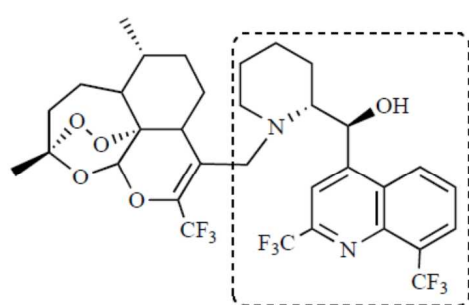
IC_{50} (CEM/ADR5000) ~ 0.2 мкМ

IC_{50} (CCRF-CEM) ~ 43

IC_{50} (CEM/ADR5000) ~ 42 мкМ

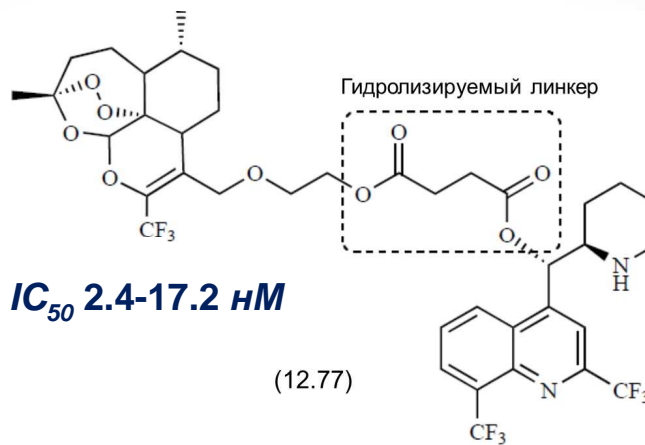
Антималарійна активність гібридів

Фрагмент CF₃-артемизинина



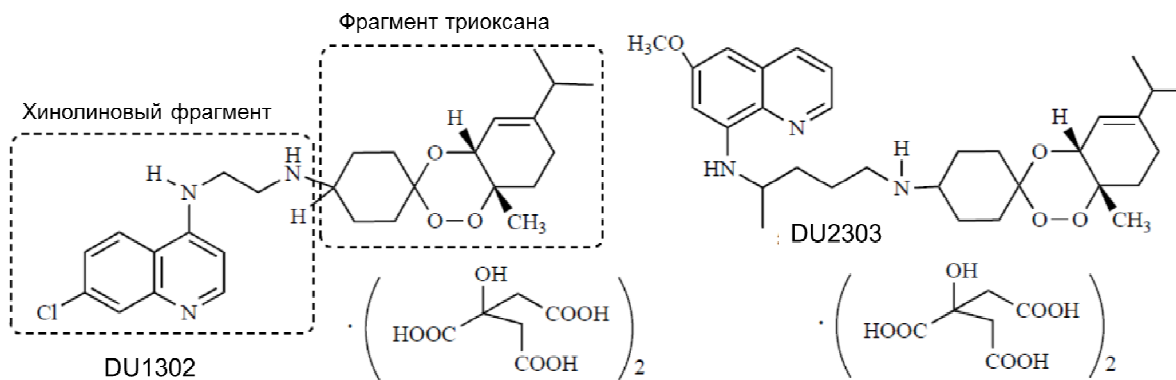
(12.76)

Фрагмент мефлохина



IC₅₀ 2.4-17.2 нМ

(12.77)



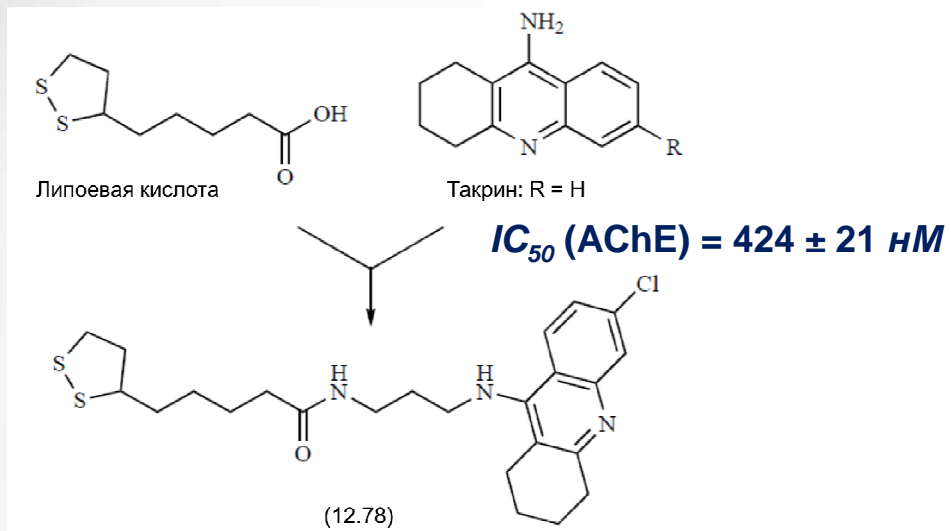
DU1302

DU2303

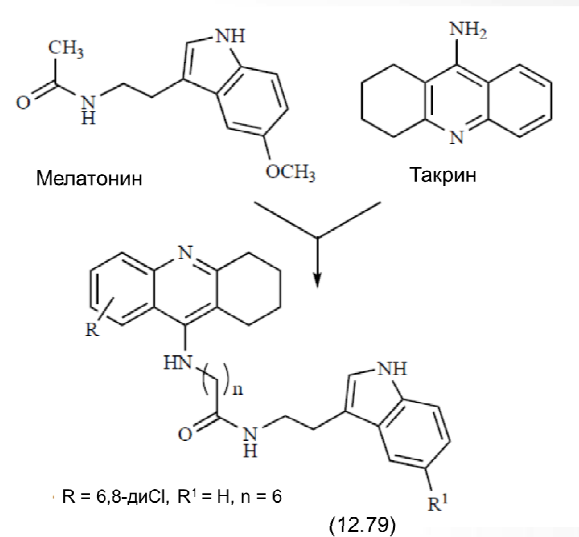
in vitro IC₅₀ ~5-19 нМ

per os ED₅₀=18 мг/кг

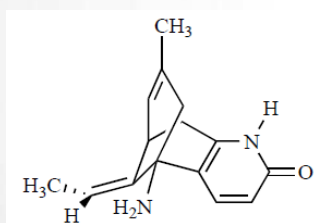
Інгібітори ацетилхолінестерази (AChE)



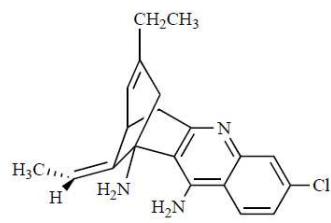
$IC_{50} (AChE) = 0.253 \pm 0.016 \text{ нМ}$



$IC_{50} = 0.008 \text{ нМ}$



гуперзин А
 $IC_{50} = 260 \text{ нМ}$



гуперин Х
 $IC_{50} = 0.3 \text{ нМ}$

Huperzia serrata

