

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова  
Кафедра органической и биологической химии

**А. Д. Котов**  
**Р. С. Бегунов**

**Конструирование и синтез  
лекарственных  
и биологически активных веществ**

Учебно-методическое пособие

Ярославль  
ЯрГУ  
2016

УДК 577.1(072)  
ББК Е072.53я73  
К73

*Рекомендовано*  
*Редакционно-издательским советом университета*  
*в качестве учебного издания. План 2016 года*

Рецензент  
кафедра органической и биологической химии ЯрГУ

**Котов, Александр Дмитриевич.**  
К73      Конструирование и синтез лекарственных и биологически активных веществ : учебно-методическое пособие / А. Д. Котов, Р. С. Бегунов ; Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. — Ярославль : ЯрГУ, 2016. — 40 с.

Пособие содержит описание основных подходов к конструированию биологически активных соединений и схемы синтеза лекарственных веществ различных групп; задания для самостоятельного выполнения студентами при подготовке к аудиторным занятиям и контрольным мероприятиям; вопросы к экзамену и список литературы.

Предназначено для студентов, изучающих дисциплину «Конструирование и синтез лекарственных и биологически активных веществ».

УДК 577.1(072)  
ББК Е072.53я73

© ЯрГУ, 2016

## Введение

Борьба с болезнями ведется человечеством с давних пор. Первые лекарственные средства люди открывали случайно и получали их из «природной аптеки»: растений (листьев, коры, плодов, кореньев, стеблей), животных и минералов. Синтетические вещества, обладающие фармакологическим действием, стали появляться в XIX в. параллельно с зарождением и началом развития органической химии.

Классический путь создания лекарств включает в себя поиск биологически активных соединений, фармакологические испытания и клинические испытания. Биологически активные вещества — химические вещества, необходимые для поддержания жизнедеятельности живых организмов, обладающие высокой физиологической активностью при небольших концентрациях по отношению к определенным группам живых организмов или их клеткам, злокачественным опухолям, избирательно задерживая (или ускоряя) их рост или полностью подавляя их развитие. За единицу биологической активности химического вещества принимают минимальное количество этого вещества, способное подавлять развитие или задерживать рост определенного числа клеток, тканей стандартного штамма (биотеста) в единице питательной среды. В настоящее время известен широкий спектр биологически активных веществ различного назначения, которые могут быть либо получены из природных источников, либо синтезированы с помощью различных химических превращений.

Лекарственные препараты являются биологически активными веществами эндо- или экзогенной природы, законодательно разрешенными для профилактики и лечения заболеваний человека. Механизм действия лекарственного препарата в живом организме складывается из трех стадий:

- проникновения в место расположения мишени;
- распознавания мишени и химического взаимодействия с ней по принципу сродства (аффинности);
- активизации мишени в результате структурных изменений при взаимодействии с лекарственными препаратами.

Под мишенью понимают акцепторы, рецепторы, ферменты, клеточные органеллы, клетки, ткани, органы, функциональные системы.

Разработка лекарственного вещества начинается задолго до синтеза и включает идентификацию мишени, поиск соединения-лидера, оптимизацию базовой структуры. На создание одного нового препарата общего назначения уходит около 7–10 лет и затрачивается от 100 до 500 млн долларов. По статистике, для выявления такого препарата обычно приходится испытать около 10 000 веществ.

Основными направлениями поиска и создания новых синтетических лекарственных веществ являются:

- копирование известных физиологически активных веществ (разработан полный химический синтез антибиотика левомецитина, который сначала был выделен из культурной жидкости *Streptomyces venezuelae*);

- химическое модифицирование структуры известных синтетических и природных лекарственных веществ (модификация структуры пенициллинов и цефалоспоринов по варьируемым радикалам R позволила получить многочисленные новые препараты с улучшенными антибиотическими свойствами);

- введение фармакофорной группы известного лекарственного вещества в молекулу нового вещества (на основе азотистого иприта было получено семейство противораковых препаратов путем введения в различные вещества N,N-дихлордиэтиламинного или азиридинового фрагментов);

- молекулярное моделирование (получение ряда лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему подобно природному нейромедиатору — *гамма*-аминомасляной кислоте);

- создание комбинированных препаратов (бисептол характеризуется синергизмом (усилением действия) и представляет собой комбинацию триметоприма и сульфаметоксазола);

- методология комбинаторной химии (создана техника миниатюризации синтезов и биоиспытаний, позволяющая синтезировать до нескольких тысяч новых соединений в день и быстро их тестировать в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ);

- биоизостерия (создание пиретроидных инсектицидов);
- поиск антиметаболитов на основе исследования метаболизма лекарств (ацикловир — высокоэффективный антигерпесный препарат встраивается в метаболическую схему и заменяет собой настоящий метаболит);

- стратегия пролекарств (анальгетик кодеин в организме превращается в действующее вещество морфин, природный алкалоид).

Данное учебно-методическое пособие преследует цель помочь студентам в освоении материала курса «Конструирование и синтез лекарственных и биологически активных веществ» (базовых терминов, понятий, принципов, методологии конструирования лекарственных препаратов и синтеза лекарственных веществ) и состоит из 2 разделов. Первый посвящен рассмотрению вопросов конструирования лекарственных веществ. В этом разделе рассмотрены современные требования к лекарственным веществам, типы связей биологически активных молекул с рецепторными системами и основные принципы молекулярного дизайна, или стратегии создания новых лекарственных веществ. Второй раздел пособия посвящен методам синтеза известных лекарственных веществ различных групп.

В конце каждого раздела приведены задания для самостоятельного выполнения студентами при подготовке к аудиторным занятиям и контрольным мероприятиям.

## **1. Конструирование лекарственных и биологически активных веществ**

Биологически активные вещества представляют собой, как правило, сложные органические соединения, активность которых зависит от структуры молекулы и расположения функциональных групп. Например, для анилина замещение атома водорода аминогруппы на метильную группу ведет к ослаблению судорожной деятельности; в то же время замещение водорода в кольце на метильную группу усиливает судорожную активность. Введение ОН-групп в ароматические соединения обычно ведет к повышению физиологической активности и токсичности. Эффект введения хлора в молекулу алифатических соединений заключается в усилении их наркотического действия, угнетающего действия на сердце и кровеносные сосуды. Введение в молекулу нитро- ( $\text{NO}_2$ ) или нитрозогрупп ( $\text{NO}$ ) ведет, как правило, к заметному повышению токсичности соединений. Напротив, наличие в молекуле кислотных группировок вызывает значительное ослабление биологической активности. Ненасыщенные соединения обычно бывают более токсичными, чем их насыщенные аналоги, что находится в соответствии с их более высокой химической реакционной способностью.

Молекулярный дизайн, или направленное конструирование соединений с заданными свойствами, представляет собой одну из основных проблем современной фармацевтической химии. Главная сложность заключается в том, что связь «молекулярная структура — биологическое действие» крайне неоднозначна и, как правило, не может быть сформулирована абсолютно строго. Кроме этого, необходимо учитывать, что поиск только высокой активности является недостаточным для достижения главной цели, т. е. не менее важными проблемами являются низкая токсичность предлагаемых соединений, оптимальные фармакокинетические параметры, направления их биотрансформации, возможные побочные эффекты.

## **1.1. Современные требования к лекарственным веществам**

Количество факторов, определяющих биологическую активность соединений, столь велико и многообразно, что учесть их в полном объеме невозможно. Необходимо учитывать токсичность вещества, его воздействие на различные системы организма и возможную несовместимость для применения. Но прежде всего лекарственное вещество должно обладать высокой активностью, избирательностью и продолжительностью лечебного действия. Оно должно быть высокочистым и иметь высокую стабильность при хранении, а себестоимость его производства не должна быть слишком высокой.

Кроме высокой биологической активности, нужно, чтобы лекарственное вещество обладало комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих распределение вещества в организме. Биологический ответ организма на лекарство прежде всего зависит от его растворимости, которая оказывает существенное влияние на проникновение вещества из кишечника в кровь, т. е. на такие процессы, как всасывание, фильтрация, диффузия и др. Хорошая водорастворимость лекарственных веществ важна, т. к. они переносятся в организме кровяным током, и это благоприятствует созданию необходимых концентраций. Растворимость соединения связана с высвобождением из лекарственной формы и скоростью выведения его из организма.

Для учета фактора растворимости при конструировании биологически активных веществ необходимо учитывать влияние тех или иных атомных групп на гидрофильность или гидрофобность (липофильность) соединения. Сродство к воде уменьшается в зависимости от наличия функциональных групп в следующей последовательности: карбоксильная > гидроксильная > альдегидная > кетогруппа > аминогруппа > иминогруппа > амидогруппа > иминогруппа (*гидрофильные группы*) и метил > метилен > этил > пропилен > высший алкил > фенил (*гидрофобные радикалы*).

Водная среда в организме предъявляет известные требования к структуре биологически активных веществ, молекулы которых должны обладать необходимыми гидрофильно-гидрофобными

свойствами, которые определяют возможность распределения соединений между водой и липидами. Коэффициент липофильности вещества определяет его проницаемость через биомембраны и накопление в жировых тканях. Параметром гидрофобности является логарифм коэффициента распределения соединения в системе «октанол — вода» ( $\lg P$ ). Этот параметр известен для многих лекарственных веществ и имеет среднее значение у снотворных — 1.33, анальгетиков — 0.83, антибиотиков — 0.27, сульфаниламидов — 0.13. Для повышения липофильности соединения в его структуру вводят галогены или *n*-алкильные цепи.

Размеры молекулы и молекулярная масса связаны с проницаемостью через поры и стенки капилляров, поэтому также являются факторами, влияющими на биологическую активность. Например, алифатические углеводороды и спирты по мере увеличения молекулярной массы снижают свою активность и токсичность. С другой стороны, введение лекарственного вещества на полимерном носителе значительно пролонгирует его действие и позволяет контролировать его подачу в организм из места введения.

Вещества, действующие на центральную нервную систему, должны свободно переходить из крови в спинномозговую жидкость и мозг, т. е. преодолевать гематоэнцефалический барьер, который защищает мозг от проникновения в него чужеродных веществ, растворимых в крови.

Не менее важным свойством биологически активных веществ является их устойчивость при хранении и стерилизации.

Взаимодействие биологически активных молекул с системами организма основано на образовании связи между ними и различными биосубстратами. Взаимодействие «лекарство — рецептор», как правило, не обусловлено образованием прочных ковалентных связей. Более частыми и значимыми являются более слабые взаимодействия, такие как образование координационных связей, ионного (энергия связи 20–40 кДж/моль) и ион-дипольного (10–25 кДж/моль) связывания, водородных (12–20 кДж/моль) и Ван-дер-Ваальсовых связей (4–10 кДж/моль), комплексов с переносом заряда (энергия около 5 ккал/моль). Примеры ковалентного связывания тоже известны. Например, необратимые эффекты

при образовании ковалентных связей, наблюдаются при воздействии фосфорорганических соединений на ацетилхолинэстеразу.

Нейтральные молекулы накапливаются в липидах, катионы — в РНК и гликопротеинах, обладающих кислотными свойствами, а анионы — в альбумине (белок содержит 109 катионных и 120 анионных групп), у которого пространственная доступность катионных групп намного выше. Изменяя  $pH$  среды при введении лекарства, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким образом усиливать или ослаблять процесс проникновения лекарственного препарата в клетку. Так, например, установлено, что именно концентрация катионной формы (а не общее количество соединения) определяет бактериостатическое действие производных акридина. Введение в структуру соединения фенольных группировок, карбоксильных или сульфогрупп, аммонийного атома азота не только улучшает водорастворимость вещества, но и изменяет основность или кислотность. Варьируя заместители в кислотах и основаниях, можно управлять степенью их ионизации.

Фактор избирательности распределения играет важную роль для активности лекарственных веществ. Тетрациклины накапливаются в клетках бактерий, но не млекопитающих, т. к. проницаемость мембран бактерий выше. Опухолевые клетки захватывают урацил активнее других клеток, поэтому 5-фторурацил — противоопухолевое средство.

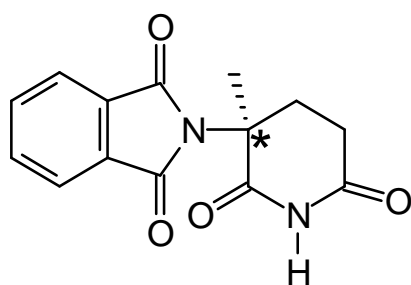
При попадании биологически активных соединений в организм биологические системы (органы, ткани) активно взаимодействуют с ними в процессе обмена веществ. Большинство процессов метаболизма лекарств в организме — это процессы их инактивации. Однако в ряде случаев в процессе метаболических превращений образуются соединения, обладающие более высокой биологической активностью. Известно, что болезнь Паркинсона развивается при недостатке дофамина в мозге, но использование дофамина невозможно, т. к. он не проникает через гематоэнцефалический барьер — мембрану, защищающую мозг от действия ксенобиотиков. Аминокислота L-ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер, в результате декарбоксилирования превращается в «активную» форму — дофамин. Антиалкогольная

активность паргилина обусловлена его превращением в пропионовый альдегид — ингибитор фермента алкогольдегидрогеназы.

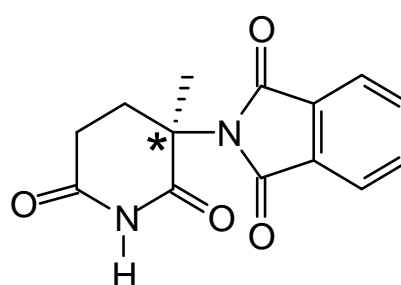
Структура соединения существенно влияет на процессы метаболизма. Например, при переходе от открытой алкильной цепочки к разветвленным изомерным фрагментам или насыщенным циклам устойчивость биологически активного соединения в отношении к метаболизму существенно возрастает.

Стерический фактор является чрезвычайно важным для взаимодействия биологически активных веществ с соответствующими рецепторами. Лиганды (медиаторы) должны быть в наибольшей степени комплементарны рецепторным системам.

При конструировании новых биологически активных веществ, имеющих хиральные центры, следует иметь в виду, что энантиомеры могут обладать различным, даже противоположным биодействием. В 1960-х гг. использование снотворного под названием «талидомид» беременными женщинами стало приводить к рождению детей с уродливыми органами. В связи с этим талидомид попал под запрет, а его дополнительное изучение показало, что его применяли в виде рацемата, т. е. смеси двух оптически активных энантиомеров, из которых (+)-*R*-энантиомер обладает снотворным действием и нетоксичен, а его (-)-*S*-форма вызывает тератогенность (врожденные уродства).



(-)-*S*-талидомид



(+)-*R*-талидомид

Токсичность соединений часто является основной преградой для применения их в качестве лекарственных веществ. Так же как и другие свойства химических соединений, токсичность зависит от их строения. Например, первичные аминогруппы могут придавать токсичность потенциальному лекарственному соединению, поэтому их переводят в менее токсичные амидные группировки, вторая аминогруппа в бензольном кольце ведет к возрастанию

токсичности, а вещества с третичным атомом азота часто являются малотоксичными.

При конструировании лекарственного препарата необходимо учитывать механизм его действия с позиций клеточной морфологии. По этому признаку лекарства делятся:

- на вещества, действующие на рецепторы, находящиеся над клеточной мембраной,
- вещества, действующие на клеточную мембрану,
- вещества, действующие на мишени внутри клетки,
- вещества, действующие одновременно по первым трем типам,
- вещества, влияющие на молекулы или ионы внеклеточной внутренней среды организма.

Для первой группы веществ определяющим является их сродство к рецептору, т. е. стереоспецифичность или способность к химическим реакциям определенного типа, слабым взаимодействиям, обуславливающим связь «соединение — рецептор». Для специфичности и обратимости взаимодействия «лекарство — рецептор» обычно требуется синхронное образование связей сразу нескольких типов. Необходимо, чтобы контакты с нужными рецепторами возникли быстро и были достаточно прочными — иначе кровь пронесет молекулу мимо. Лучше всего подходят для этой цели ионные связи, т. к. они сильнее водородных и образуются быстрее. Макромолекулы рецепторов имеют, как правило, заряженные группы, и, чтобы лекарство быстро связывалось с ними, в его молекуле стараются предусмотреть противоположно заряженные центры. Ковалентные связи между субстратом и рецептором образуются очень редко, и такие взаимодействия необратимы (энергия более 40 ккал/моль). Например, пенициллины необратимо ингибируют транспептидазу цитоплазматической мембраны бактерий ацилированием за счет раскрытия лактамного кольца.

Антагонисты связываются с рецептором и препятствуют эндогенным лигандам вызывать биологический эффект. Агонисты, наоборот, стимулируют действие эндогенных лигандов и активируют или угнетают функций клетки. Агонисты вызывают такие конформационные изменения белковой части рецептора, которые приводят к раскрытию ионных каналов.

Для второй группы веществ важны способность распределяться между водной фазой и липидами, стереоспецифичность и способность к слабым взаимодействиям. Например, бактерицидные ПАВ имеют гидрофобную группировку ( $C_nH_m$  или Alk-Ph) и положительно заряженную гидрофильную группу ( $^+NR_4$ ,  $^+SR_3$ ,  $^+PR_4$ ). Они адсорбируются на клеточной стенке бактерий, проникают внутрь, вступают в реакцию с липидами и дезорганизуют мембрану. При этом гидрофобность молекулы обеспечивает неспецифическое связывание с мембраной.

Третья группа химических соединений попадает в клетку через клеточную мембрану за счет диффузии или активного транспорта. Диффузия вещества связана с его способностью распределяться между водой и липидом, при этом сильно гидрофобные вещества выталкиваются водой в липидную фазу и легко доберутся до внутриклеточной мишени. Переносчиками соединений могут выступать специализированные белки — пермеазы, а также ненасыщенные жирные кислоты и ионофороподобные переносчики. Взаимодействие с внутриклеточными мишенями для биологически активных веществ осуществляется за счет водородных связей, ионных и гидрофобных взаимодействий. Если для химического соединения мишень — ядерная ДНК, то ему надо преодолеть еще внутриклеточные и ядерную мембраны. Примером могут служить полициклические ароматические углеводороды, кислородные производные которых могут вступать в реакции с ДНК в ядре клетки и превращать клетку таким образом в раковую. Одна из центральных проблем в химиотерапии — доставка нуклеиновых кислот к клеткам-мишеням, т. к. они должны проникнуть в ядро и инкорпорироваться в хромосомы. В качестве транспортеров используют некоторые вирусы (ретровирусы, аденовирусы), которые с помощью генной инженерии лишаются способности к репликации.

Пятая группа веществ (влияющих на молекулы или ионы внеклеточной внутренней среды организма) вводится в кровь, лимфу или спинномозговую жидкость. Например, макромолекулы (поливиниловый спирт, крахмал) влияют на онкотическое давление жидкостей внутренней среды. К этой группе относятся соединения, влияющие на поверхностные свойства крови, других биожидкостей, на вязкость, что влияет на проявление антишоковой ак-

тивности, повышение устойчивости к отравлениям. Ферменты, растворимые в среде или иммобилизованные на твердых подложках, меняют свойства внутренней среды и приводят к разрушению тромба. Применение высокомолекулярного полимера гепарина осуществляют для предотвращения свертывания крови. Он содержит отрицательно заряженные сульфогруппы, которые реагируют с положительно заряженными белками плазмы крови. Комплекс гепарина с адсорбированными на нем белками не обладает свойствами исходных компонентов, и поэтому его коагуляция с последующим образованием тромбов просто невозможна.

## **1.2. Стратегия создания новых лекарственных веществ**

Основной задачей, стоящей перед исследователями, является создание структур, которые были бы способны ко взаимодействию с теми участками биологической системы, которые отвечают за определенные физиологические эффекты. Стратегия поиска лекарственных препаратов зависит от накопленных знаний об уже известных препаратах, мишенях их действия и т. д. Различные варианты состояния начальной информации можно условно разделить на четыре основные категории:

- структуры рецептора (мишени) и лиганда неизвестны;
- известна только структура рецептора (структура лиганда неизвестна);
- известна только структура лиганда (структура рецептора неизвестна);
- известны структуры как рецептора, так и лиганда.

Большинство используемых лекарственных препаратов было создано методом «проб и ошибок». Этот подход требует огромного объема рутинного труда. В настоящее время значительный массив экспериментальных данных и фундаментальных знаний, накопленных учеными о живых системах, используется для направленного конструирования и синтеза новых лекарств. Основной целью таких подходов является формирование химически стабильных молекул, называемых «соединениями-лидерами» (*leadcompound*), которые могут быть синтезированы и должны обладать требуемой активностью. Соединение-лидер — это свое-

го рода структурный прототип будущего лекарства, т. е. соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на базе которого и будет создаваться лекарство.

Обычно начальный поиск соединений-лидеров связан с систематическим тестированием («скринингом») различных веществ на активность. Выделяют два вида систематического скрининга (отсеивания):

- исследование в одном биологическом тесте достаточно большого количества соединений;

- изучение нескольких соединений с оригинальной структурой на многих биологических тестах.

Источниками молекул для тестирования на биологические свойства могут быть как продукты химического синтеза, так и природные соединения, имеющие молекулы с очень необычной и сложной структурой. При скрининге иногда используют термин *hit-compound*, означающий своего рода «попадание в цель» — нахождение соединения, проявляющего физиологическую активность.

«Слепой» скрининг, позволяющий надеяться исключительно на удачу, малоэффективен и непроизводителен, т. к. более 99 % вновь выделенных и синтезированных веществ отсеивались по причинам низкой эффективности или высокой токсичности. Тем не менее в результате был накоплен громадный фактический материал, позволяющий значительно облегчить первичную оценку соотношений «структура — активность» внутри серии родственных соединений. Его принцип был впервые разработан при поиске противосифилитических средств среди органических соединений мышьяка.

Скрининг проводят в биологических лабораториях на живых клетках, микроорганизмах или кусочках живых тканей (*in vitro*), на здоровых или специально зараженных животных (*in vivo*): на мышах, крысах, морских свинках, собаках, обезьянах. При этом из сотен и тысяч веществ отбираются несколько наиболее активных препаратов, которые затем передаются на углубленные испытания. Считается необходимым, чтобы все новые синтезированные вещества были подвергнуты первичным испытаниям. Тотальный («*through put*») скрининг представляет

собой одновременный автоматизированный и миниатюризованный анализ *in vitro* нескольких сотен и даже тысяч соединений в 30–50 биологических тестах. Развитие методов сплошного скрининга вызвало к жизни новое направление в органическом синтезе — синтез «комбинаторных библиотек».

Большие библиотеки химических структур подвергаются поэтапной фильтрации или отбору с использованием различных критериев. К ним относятся простые структурные ограничения типа правил Липинского (Липински), проверка с помощью фармакофорной модели, прогноза активности с помощью моделей QSAR, молекулярного докинга и т. д.

Правило Липинского требует выполнения ряда параметров структуры веществ для реализации их биодоступности: молекулярная масса не более 500 Да, липофильность  $\log P \leq 5$ , не более пяти доноров водородной связи (ОН или NH групп), не более десяти атомов азота и кислорода (акцепторов водородной связи), молекула не имеет слишком большой конформационной подвижности (не более десяти связей со свободным вращением). Позднее были введены дополнения — площадь полярной поверхности молекулы не должна превышать 120–140 квадратных ангстремов, чтобы быть достаточно липофильной для прохождения в кровь через пассивную стадию абсорбции в малом кишечнике. Но даже с молекулярной массой  $< 500$  Да общее число возможных структур не менее  $10^{60}$ , и провести тестирование их биологической активности *in vitro* невозможно. Обычно из скрининга исключаются не только вещества, не отвечающие требованиям правил Липинского, но и все слишком реакционноспособные (хлорангидриды кислот), содержащие токсофорные группы или имеющие большую кислотность структуры.

В настоящее время для оценки взаимодействия белков и органических соединений используют такие экспериментальные методы, как исследование их взаимодействия на микрочипах, аффинную хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (ионизация электроспрэингом — распылением), РСА и спектроскопию ЯМР.

Микрочип состоит из нескольких тысяч ячеек, каждая из которых содержит отдельный белок-мишень, связанный с ячейкой

с помощью специального химического линкера. Анализируемое соединение добавляют в каждую ячейку и фиксируют явления флуоресценции или хемилюминесценции, свидетельствующие о наличии взаимодействия «белок — соединение». Метод позволяет тестировать большое количество соединений, но имеет ряд недостатков, один из которых — большое число ложноположительных результатов.

Метод аффинной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией изначально применяли для исследования комплексов «белок — белок». В то же время белок — лигандный комплекс, образующийся в растворе за счет нековалентных взаимодействий, можно перевести в газовую фазу, где он подвергается ионизации методом электрораспыления. На основе анализа полученного масс-спектра можно сделать вывод о взаимодействии макромолекулы-мишени с лигандом.

В рентгеноструктурном анализе кристаллы белка обрабатывают концентрированным раствором лиганда или смеси, включающей несколько веществ. Для оценки параметров комплекса «белок — лиганд» сначала необходимо получить кристалл, а затем провести его рентгеноструктурный анализ. Сложности метода компенсируются возможностью определять даже незначительные по силе взаимодействия.

Для получения информации о расположении лиганда в сайте связывания методом ЯМР при регистрации сигнала белка используют изотопные метки ( $N^{15}$ ,  $C^{13}$ ). При взаимодействии активного сайта белка с лигандом наблюдаются химические сдвиги в спектре ЯМР, по которым определяют связывание в комплекс.

Компьютерная техника позволяет вместо испытания синтезированных веществ в эксперименте провести определение потенциала их биоактивности путем машинного анализа. Такой подход может быть основан на кластерном анализе большого массива уже известных лекарственных веществ, сгруппированных по их структуре или по видам проявляемой ими биоактивности. Другим типом машинного анализа может служить моделирование на компьютере механизма взаимодействия лекарственного вещества с биорецептором или иных связей лекарства с биомишенями.

Молекулярный докинг — один из методов молекулярного моделирования, который позволяет *in silico* профильтровать большие группы синтезированных соединений или тех веществ, которые могут быть получены.

Для создания лекарств (*drug design*) необходимо понимание молекулярного механизма действия активного вещества. При возникновении заболеваний часто возникает необходимость увеличить или уменьшить степень активации рецепторов. Для этих целей могут служить как агонисты и антагонисты, так и положительные и отрицательные модуляторы. В основе конструирования лекарств лежит модель «лиганд — рецептор» (рис. 1), где в качестве «лиганда» рассматривают низкомолекулярное вещество (лекарство), а в качестве «рецептора» — высокомолекулярную биомолекулу (ионный канал, фермент, ДНК, РНК).

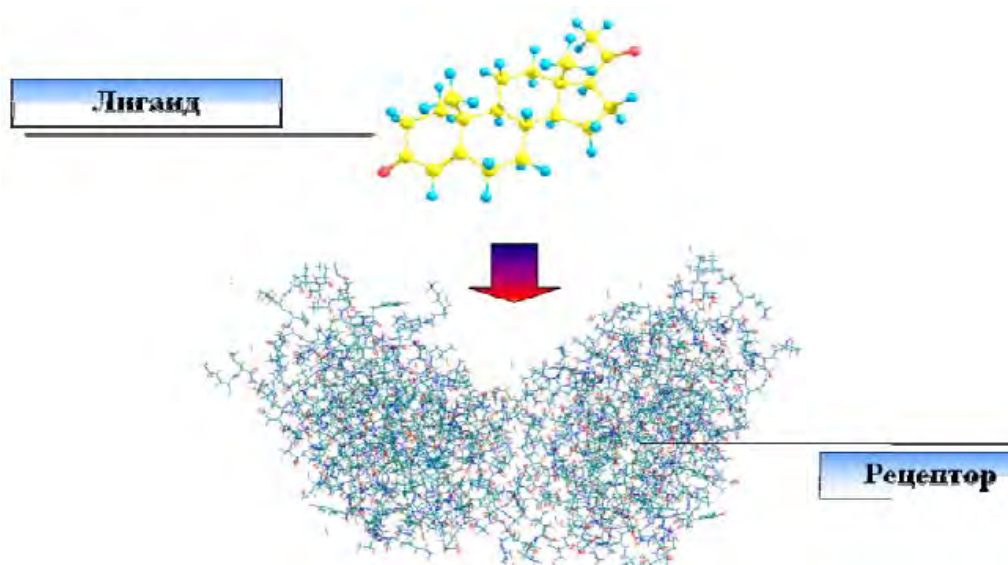


Рис. 1. Модель «лиганд — рецептор»

Рассматривается множество вариантов взаимного расположения молекул в комплексе и их конформациях и для каждого варианта оценивается энергия связывания, которая включает энергии гидрофобных, электростатических, Ван-дер-ваальсовых взаимодействий и водородных связей. Целью процедуры молекулярного докинга является поиск расположения лиганда в комплексе с минимумом энергии с использованием генетического алгоритма и метода Монте-Карло. Для сравнительного анализа эффективности лиганда можно использовать  $\Delta G$  — разность свободных энергий Гиббса свободного белка и комплекса «белок — лиганд».

Когда лиганд образует комплекс с рецептором, если его структура соответствует рецептору комплементарно (как ключ к замку), рецептор, изменяя свою конформацию определенным образом, реагирует на присоединение лиганда, вызывая цепь биохимических процессов, приводящих к некоторому биологическому ответу (понижению артериального давления, усилению сокращений сердечной мышцы, снотворному действию и др.).

Если пространственная структура рецептора известна, возникает возможность проведения молекулярного докинга — компьютерного моделирования взаимодействия лиганда с рецептором и определения прочности их связывания. Для некоторых рецепторов и ферментов определены пространственные структуры методами рентгеноструктурного анализа (РСА) и представлены в сети Интернет в свободном доступе.

Для определения неизвестных пространственных структур белков используют метод виртуального фолдинга белка (процесс сворачивания белка в его нативную вторичную и далее в третичную структуру, который происходит самопроизвольно в процессе синтеза) с применением высокопроизводительных вычислительных систем на основе математической модели белка методом молекулярной динамики. Сначала динамику белка моделируют при более высоких температурах, при этом для макромолекулы становится доступно множество разнообразных конформаций. Затем постепенно температуру системы снижают, и количество конформаций, занимаемых белком, начинает уменьшаться. В результате такого медленного снижения температуры белок постепенно приходит к состоянию с наименьшей потенциальной энергией. С большой вероятностью это и есть его нативная структура. Однако такой подход недостаточно надежен, т. к. нет возможности проверить результат. Метод фолдинга по гомологии отличается от простого тем, что моделирование динамики сворачивания белка направляется экспериментально определенной структурой — гомологом. Если в результате полученная структура исследуемого белка сходна со структурой гомолога, то цель фолдинга достигнута.

Взаимодействие лекарственного вещества с биологической мишенью (рецептором) весьма структурно специфично. Малейшее изменение в структуре вещества может привести к потере

его активности в отношении данной мишени. Основная задача докинга заключается в поиске наиболее устойчивых расположений лиганда в сайте связывания рецептора. Более точный и ресурсоемкий подход — моделирование динамики взаимодействия лиганда с рецептором. Часто применяют упрощенные варианты молекулярного докинга. При жестком докинге рецептор и лиганд неподвижны, а алгоритм выбирает оптимальные с точки зрения энергии положения лиганда в сайте связывания. В процессе гибкого докинга лиганду и аминокислотам сайта связывания придается конформационная подвижность. Гибкий докинг значительно точнее жесткого, но более трудоемок.

Одним из красивых примеров использования молекулярного докинга является создание средств против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Накопленные данные были использованы для выявления наиболее уязвимых компонентов ВИЧ как мишеней для атаки сконструированного химического агента. Внимание исследователей сосредоточилось на специфической протеазе вируса (ВИЧП), и начались энергичные поиски ингибиторов этого фермента. Исследования структуры активного центра ВИЧП показали, что он имеет форму открытого с одного конца цилиндра, внутренняя поверхность которого выстлана почти исключительно остатками гидрофобных аминокислот. Внутренний диаметр пустой полости этого цилиндра оказался приблизительно равным диаметру молекулы бакибола. Выполненное группой G. I. Kenyon компьютерное моделирование показало, что  $C_{60}$  превосходно укладывается в активном центре ВИЧП и способен прочно связываться с ним за счет гидрофобных взаимодействий. Большая часть поверхности активного сайта оказывается выведенной из контактов со средой и практически заблокированной. Бис-сукциноиламидопроизводное бакибола оказалось растворимым в воде при  $pH > 7$  и представлялось особенно многообещающим кандидатом на изучение его биологической активности. Компьютерное моделирование показало, что в комплексе этого соединения с ВИЧП фуллереновый фрагмент помещается в центре активного сайта фермента, а гидрофильные боковые цепи ориентированы наружу, в водный раствор. Согласно экспериментальным данным, соединение обнаруживает значительную активность как конкурентный ингибитор ВИЧП. В дополнение

к этому было найдено, что соединение ингибирует действие ВИЧ-1 инфицированных периферийных моноядерных клеток крови человека при отсутствии цитотоксичности по отношению к неинфицированным клеткам.

Вторая стадия конструирования лекарственного соединения — оптимизация — состоит в модификации структуры соединения-лидера с целью повышения его активности, уменьшения токсичности и улучшения селективности действия. Одним из методов, используемых медицинскими химиками на этой стадии разработки, является QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships), или количественное соотношение «структура — активность»).

Для исследования взаимосвязи «структура — активность» методами QSAR не требуются сведения о механизме действия химического вещества, но предполагается, что он одинаков для всех соединений, используемых в данной модели. QSAR применяется для конструирования биологически активных соединений в случае, когда известна только структура лиганда, а структура рецептора не известна.

Метод исследования количественных соотношений между структурой веществ и их биологической активностью QSAR основан на описании структуры химического соединения с помощью набора числовых характеристик (дескрипторов) и построении статистических моделей связи между значениями дескрипторов и величиной активности. Дескриптор химической структуры — любое число, которое можно рассчитать исходя из структурной формулы (молекулярный вес, число определенных атомов, связей или групп, молекулярный объем, частичные заряды на атомах и т. д.)

Основные дескрипторы, наиболее часто применяемые в QSAR:

- *липофильность* (способность растворяться в липидах), необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать клеточные мембраны;

- *электронные эффекты*, влияющие на ионизацию или полярность соединения (электростатические поля всей молекулы и ее фрагментов, спектральные данные, потенциал ионизации, заряды на атомах, порядки связей и т. д.);

- *стерические особенности структуры*, играющие важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения в активном центре фермента или рецептора (площадь поверхности молекулы и ее отдельных значимых фрагментов, размеры молекулы и ее объем и т. д.);

- *фрагментные дескрипторы*, оценивающие вклад различных частей молекулы в общее свойство (иногда это может привести к формулировке гипотезы о фармакофорной группе, определяющей проявление определенной физиологической активности данным веществом),

- *топологические дескрипторы*, которые рассчитываются на основе описания структурной формулы соединения с помощью молекулярного графа G, представляющего собой двумерное отображение молекулы (вершины соответствуют атомам, а ребра — химическим связям молекулы).

Число подобных дескрипторов может превышать несколько сотен, поэтому из них выбирают для включения в модель те, которые имеют наиболее высокие коэффициенты корреляции с представляемыми свойствами.

Методика проведения QSAR-анализа заключается в том, что весь массив соединений с известной характеристикой биологической активности делят на две группы:

- *обучающий ряд* (обучающая выборка),
- *тестируемый ряд* (контрольная выборка).

Для обучающего ряда соединений проводят статистический анализ, который позволяет выявить зависимость и степень зависимости биологической активности от значения того или иного дескриптора или группы дескрипторов.

Зависимость биологической активности (A) от структуры химических соединений выражается линейным уравнением регрессии:

$$A = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + \dots + a_iX_i,$$

где A — *количественный показатель биологической активности (биологический ответ)*,  $X_i$  — *физико-химические и/или квантово-химические характеристики исследуемого соединения*,  $a_i$  — *вклад i-го дескриптора в биологическую активность*,  $a_0$  — *константа*.

На тестируемом ряде соединений осуществляется проверка полученной математической зависимости данной биологической активности от значений выбранных дескрипторов. Рассчитанные коэффициенты корреляции между экспериментальными и теоретическими значениями активности для обучающей и контрольной выборок позволяют судить о предсказательной способности полученной модели.

При использовании QSAR-анализа исследователи определяют, от каких структурных свойств зависит проявление требуемой биологической активности. Этот подход позволяет осуществлять еще до синтеза вещества предварительную оценку его активности или конструировать новые перспективные соединения.

К сожалению, на данный момент времени справочников по QSAR-уравнениям нет. Они встречаются в обзорных статьях в журнале *Chemical Reviews*. Кроме этого, издается несколько специальных журналов, посвященных QSAR.

Для анализа связи пространственной структуры и биоактивности (3D QSAR) используют метод непрерывных молекулярных полей (Method of Continuous Molecular Fields). Сравнительный анализ молекулярных полей COMFA количественно описывает взаимосвязь структуры и активности в трехмерном пространстве для группы молекул. Как и в методе QSAR, молекулы должны взаимодействовать с одним типом рецептора по общему механизму и позиционируются в пространстве при совмещении фармакофоров. Вокруг молекул формируется куб, внутри которого задается сетка. Расчет амплитуды полей производится с использованием пробных атомов, которые размещаются в узлах сетки. Результатом анализа является уравнение регрессии с тысячами коэффициентов, связывающее величину активности со значениями амплитуды для полей, рассчитанных с использованием пробных атомов. Часто результат представлен в виде набора контурных карт, показывающих благоприятные и неблагоприятные стерические зоны вокруг молекулы. Графическая интерпретация позволяет легко видеть области пространства с наибольшими вкладами в биоактивность (с большим стерическим и электростатическим взаимодействием с активным центром биомишени).

Обратная задача в QSAR — метод генерации химических структур, имеющих заданный интервал значений активности, как правило, более сложная задача, чем построение математической модели «структура — активность». Чаще всего полученное уравнение применяют для оценки биологической активности неизвестных веществ, обладающих своим набором дескрипторов. На этом этапе необходимо формирование химически стабильных молекул, которые могут быть синтезированы. Как правило, новые структуры создаются путем добавления заместителей к центральному остову.

К недостаткам данного метода следует отнести то, что область применимости моделей QSAR обычно ограничена определенным структурным классом, представленным в обучающей выборке. Основная сложность при построении математической модели связана со сбором большого массива экспериментальных данных, полученных в одинаковых условиях (одни и те же белки, клеточные линии и т. д.).

В настоящее время все шире применяется в QSAR метод искусственных нейронных сетей, который не требует заранее задавать форму зависимости. Функционирование искусственной нейронной сети основывается на имитации некоторых аспектов обработки информации в мозге человека. Построив нейросетевую модель на основе массива исходных экспериментальных данных, ее можно использовать для прогнозирования целевых характеристик для других соединений.

Если структура рецептора неизвестна, то теоретический прогноз биологической активности осуществляют путем определения сходства с эталонными веществами. Свойства вещества являются функцией его структуры. Если исследуемое вещество обладает структурным сходством с веществом с известной биологической активностью, можно предположить, что и биологическая активность у этих веществ сходная. Главный вопрос состоит в том, каким образом сравнивать между собой структуры. Сходство молекулярных структур можно описать на языке теории графов, что воплощено в виде компьютерных программ, способных сравнивать между собой структурные формулы веществ. Такой способ сравнения называется топологическим и применяется в программе PASS, разработанной в НИИ БМХ РАМН.

Программа PASS анализирует зависимость «структура — активность» для соединения на основе выборки, состоящей из более чем 50 000 субстанций лекарственных препаратов и фармакологически активных соединений, и позволяет получить прогноз спектра биологической активности (более 3 000 механизмов действия). Кроме этого, исследователь может отобрать фрагменты структур, которые внесут определенный вклад в проявление той и иной биологической активности молекул. На этапе дизайна структуры возможно исключение групп, ответственных за токсичность соединения, или введение групп, улучшающих растворимость, а значит и биодоступность молекул.

Вклад фрагмента в проявление каждого вида биологической активности оценивается на основе усредненного вклада, рассчитанного для каждого атома. Влияние окружения атомов в соединении может быть учтено с помощью дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA-дескрипторов). Вклады атомов рассчитываются на основе частоты встречаемости совокупности MNA-дескрипторов среди активных и неактивных структур обучающей выборки. Затем оценки вклада каждого фрагмента нормируются с учетом частоты встречаемости фрагмента в структурах молекул, не обладающих и обладающих данным видом активности.

Компьютерная программа PASS позволяет прогнозировать биологическую активность пептидов и пептидомиметиков. Прогноз PASS можно использовать для мультикритериальной оптимизации конструируемых соединений: высокая вероятность наличия требуемых видов активности и низкая вероятность проявления нежелательных (побочных) эффектов.

Описанные подходы позволяют осуществить молекулярный дизайн перспективных структур (соединений лидеров). Однако сформированная небольшая фокусированная библиотека перспективных соединений с желаемым профилем активности требует экспериментального подтверждения. Кроме этого, выявление принципиально новых видов биологической активности возможно только в результате экспериментального скрининга.

## ***Контрольные вопросы и задания***

1. Что понимают под биологически активными веществами?
2. Что принимают за критерий биологической активности веществ?
3. Сконструировать как можно больше примеров химических соединений, удовлетворяющих требованиям:  
гетероциклическое соединение,  $M < 250$ , размеры  $< 1$  нм,  $pK_a < 4$ , число доноров и акцепторов водородных связей соответственно  $> 1$  и  $< 4$ .
4. Осуществите с использованием PASS предсказание спектра биологической активности 3-, 4-, 5-, 6- и 7-членных гетероциклов (насыщенных, ненасыщенных и ароматических) с 1, 2, 3 и т. д. гетероатомами (O, S, N, B, P).
5. Для молекулы аспирина (ацетилсалициловой кислоты) рассчитайте максимально возможное число дескрипторов.

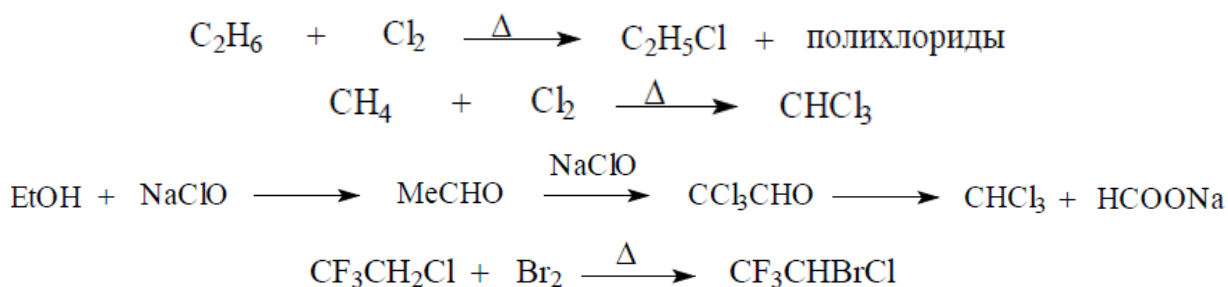
## 2. Синтез лекарственных и биологически активных веществ

В настоящее время практически не существует неразрешимых задач по синтезу тех или иных органических соединений. При этом одной из главных задач химика-синтетика является выбор реальной реакции, наиболее подходящей для создания нужной связи (или связей) в требуемом месте собираемой молекулы.

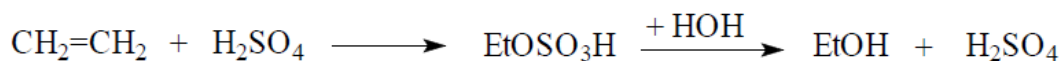
Для промышленного производства продуктов тонкого органического синтеза очень важно найти наиболее удобный, безопасный и дешевый способ получения целевого соединения. При выборе промышленного способа синтеза необходимо учитывать доступность реагентов, их стоимость, состав образующихся продуктов, возможность утилизации отходов.

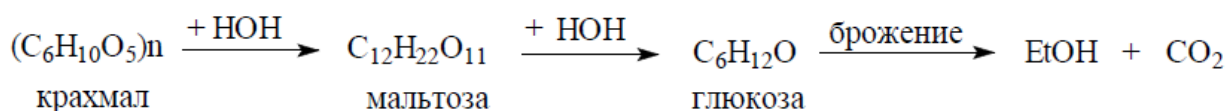
### 2.1. Синтез лекарственных веществ алифатического ряда

Этилхлорид, хлороформ (трихлорметан) и фторотан (1,1,1-трифтор-2хлор-бромэтан) используются для ингаляционного наркоза (общие анестетики). Метилхлорид и этилхлорид применяют в медицинской практике для местной анестезии. Эти препараты при нанесении на кожу быстро испаряются и сильно охлаждают травмированную поверхность, делая ее нечувствительной к боли (ушибы, растяжения, вывихи и переломы). Для получения этих соединений применяют следующие реакции:

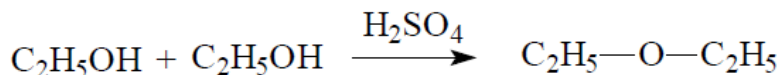


Этанол широко применяют для приготовления экстрактов и лекарственных форм, а также как антисептик и раздражающее средство при обтираниях и компрессах. Его получают по схемам:

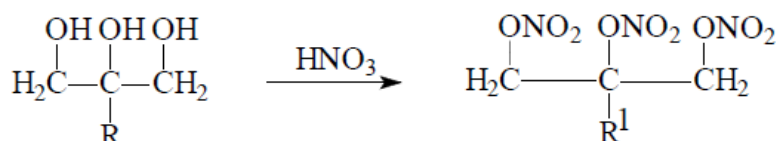




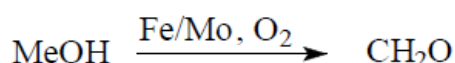
*Диэтиловый эфир* используется для общей анестезии. Его получают из этанола:



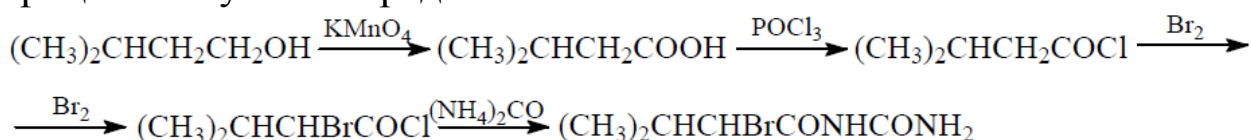
Быстродействующие спазмолитики *нитроглицерин* ( $\text{R}'=\text{H}$ ) и *эринит* ( $\text{R}'=\text{CH}_2\text{ONO}_2$ ) получают этерификацией полиолов смесью азотной и серной кислот при охлаждении:



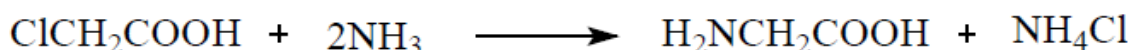
*Метаналь* используется наружно как антисептик в виде слабых водных растворов для дезинфекции рук, кожи и инструментов. Получают окислением метанола или метана:



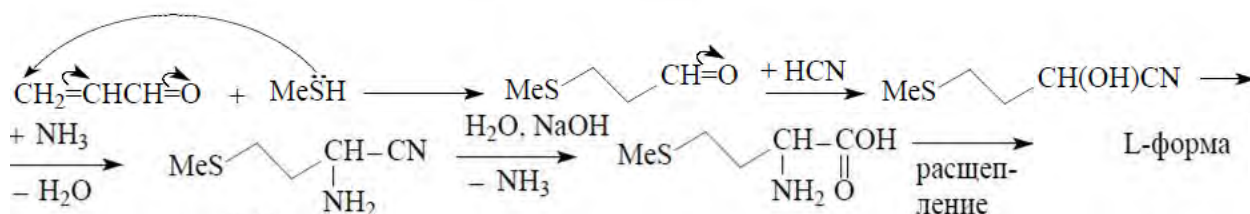
*Бромурал* относится к уреиду  $\alpha$ -монобромизовалерьяновой кислоты. Используется как успокаивающее снотворное средство. Процесс получения представлен на схеме:



*Глицин*

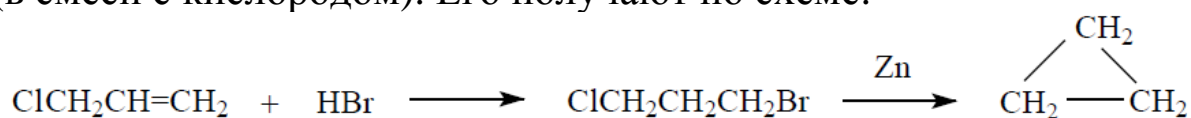


*Метионин* (2-амино-4-метилтиобутановая кислота) используется в медицине для лечения и профилактики токсических поражений печени и при диабете. Его получают по схеме:

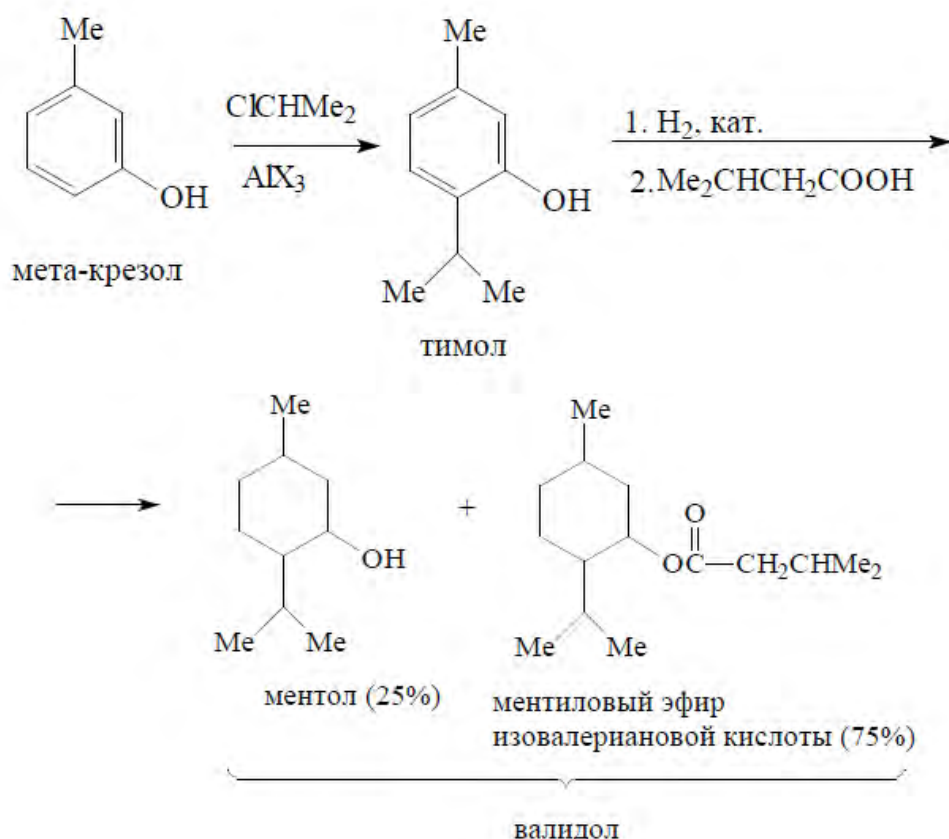


## 2.2. Синтез лекарственных веществ алициклического ряда

Циклопропан применяется для ингаляционного наркоза (в смеси с кислородом). Его получают по схеме:

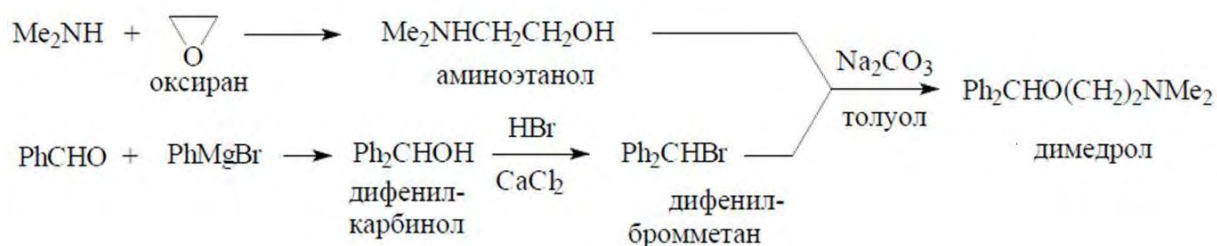


Ментол (2-гидрокси-1-изопропил-4-метилгексан) применяют как наружное болеутоляющее средство, как антисептик при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей и как спазмолитик при стенокардии (валидол — смесь 25 % ментола с 75 % ментилового эфира изовалериановой кислоты). В промышленности его получают в виде рацемата по схеме:

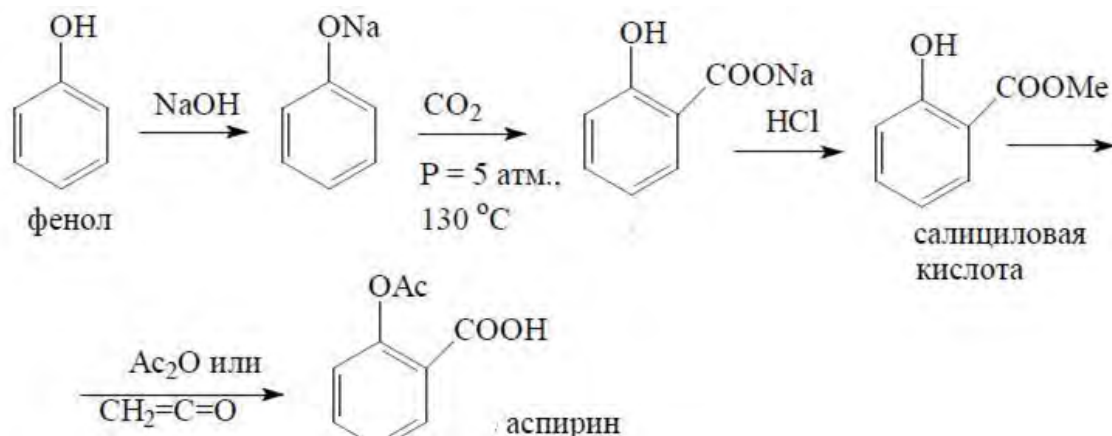


## 2.3. Синтез лекарственных веществ ароматического ряда

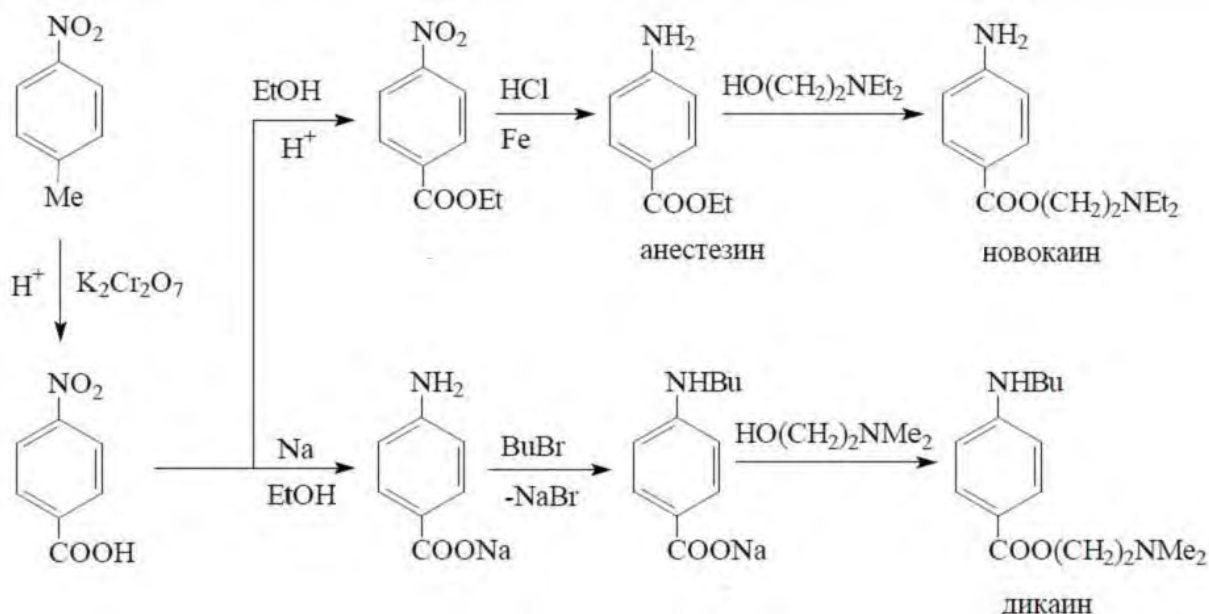
Антигистаминный препарат димедрол применяют при лечении крапивницы, сенной лихорадки, насморка и других аллергических заболеваний. Его синтез осуществляют по схеме:



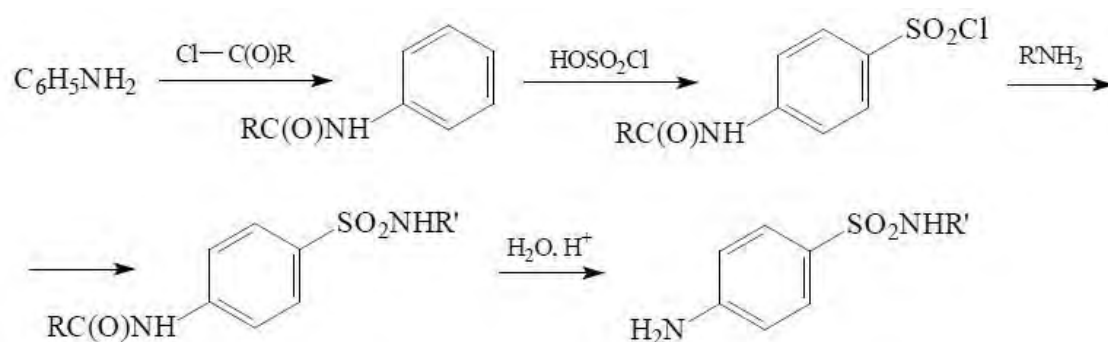
Аспирин обладает противовоспалительными, жаропонижающими и болеутоляющими свойствами. Схема синтеза аспирина:



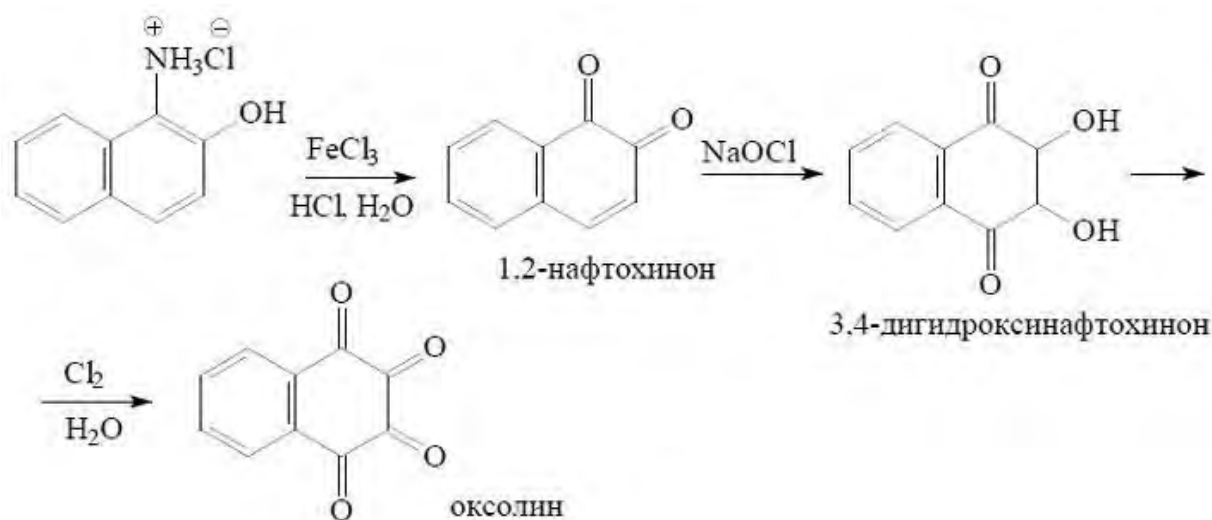
Анестезин, новокаин и дикаин — эффективные местные анестетики — синтезируют по схеме:



Сульфаниламиды (производные пара-аминобензолсульфаниламидов) обладают антибактериальным, антидиабетическим, диуретическим и антисептическим действием. Их синтез осуществляют по схеме:

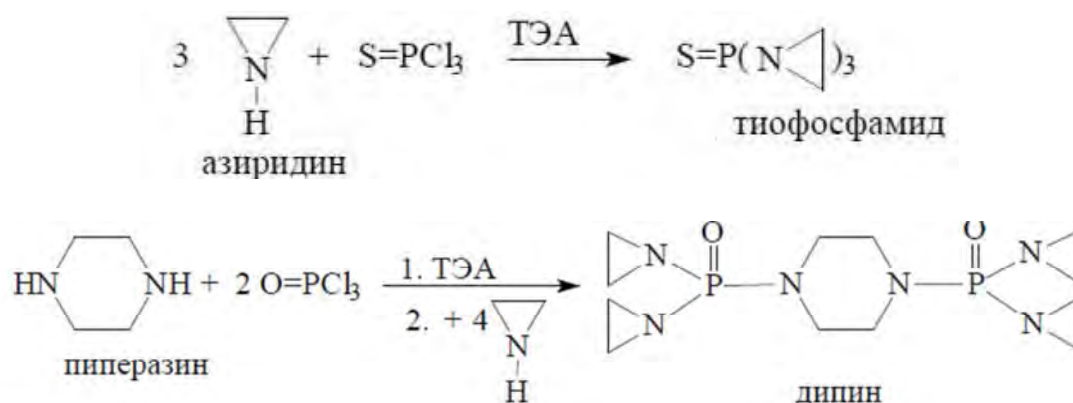


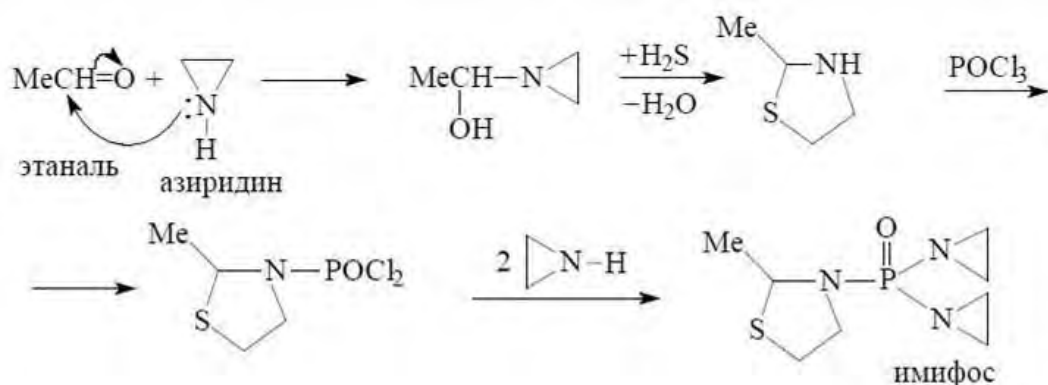
*Оксолин* находит применение для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи, а также как профилактическое средство борьбы с гриппом. Его получают:



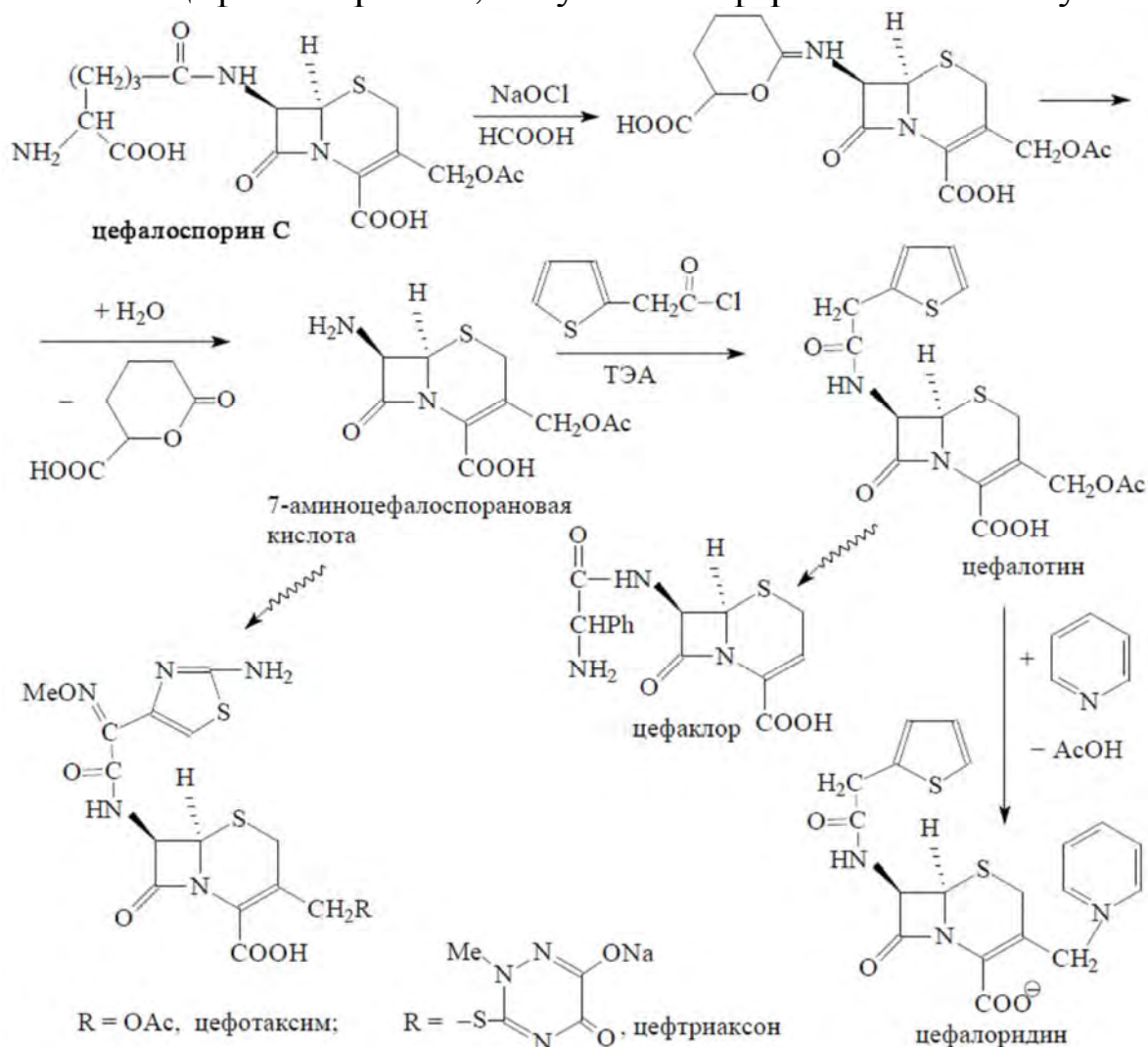
## 2.4. Синтез лекарственных веществ гетероциклического ряда

На основе азиридина получен ряд амидов (*тиофосфамид*, *дипин*, *имифос*), нашедших клиническое применение при лечении различных форм рака. Их синтезируют из азиридина:





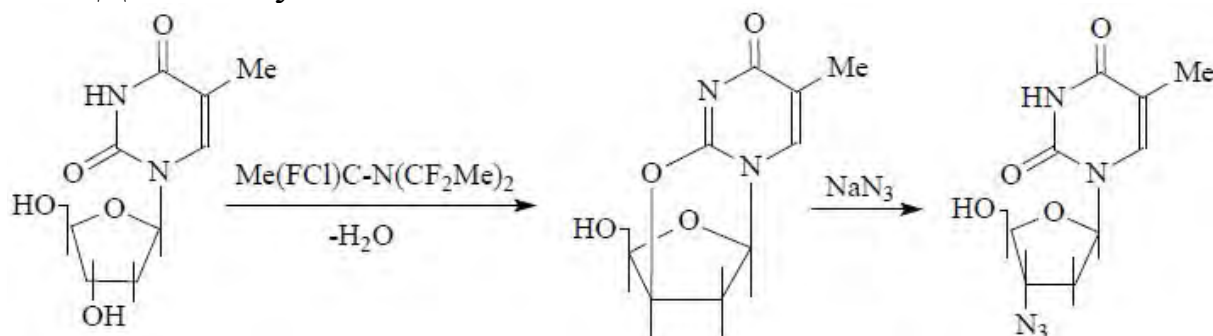
Антибиотики цефалоспориновой группы синтезируются на основе цефалоспорина С, получаемого ферментативным путем.



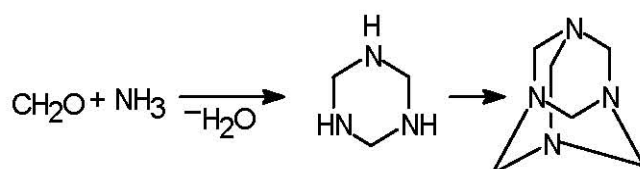
Витамин С (аскорбиновая кислота) — противоцинготный препарат, эффективно поддерживает сопротивляемость организма инфекциям и простудам, повышает эластичность стенок сосудов, снимает отложение на них холестерина и останавливает развитие атеросклероза. Схема производства аскорбиновой кислоты:



Азидотимидин, или AZT, — лекарственное вещество против СПИДа — получают:

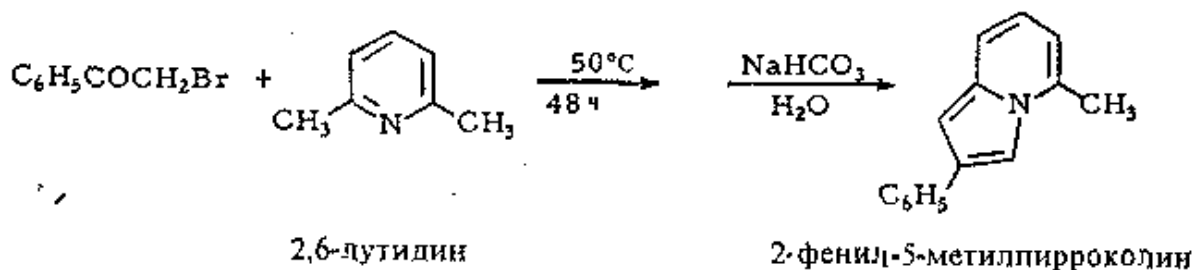


Дезинфектант-антисептик мочеполовых путей гексаметилен-тетрамин (уротропин) получают конденсацией водных растворов метаналя и аммиака через промежуточный гексагидротриазин:

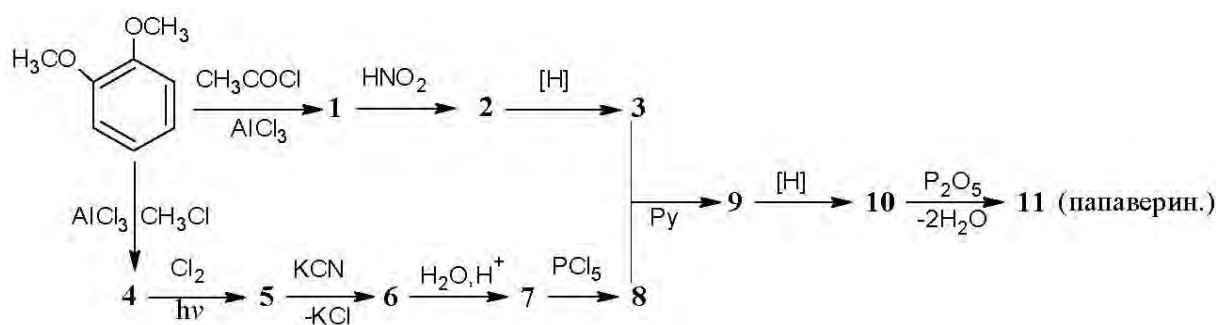


### Контрольные вопросы и задания

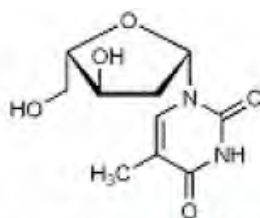
1. Какие способы синтеза галогенпроизводных биологически активных веществ распространены в промышленности?
2. Укажите реакцию, которая лежит в основе получения сульфаниламидных препаратов.
3. Укажите реагенты и условия протекания реакций синтеза алкалоида морфина из нафталина.
4. Напишите механизм реакций для превращения



5. Один из известных спазмолитиков — папаверин — можно получить, используя нижеприведенный многостадийный синтез:



Установите структуры соединений, зашифрованных цифрами 6. Телбивудин — препарат, который используется для лечения гепатита В. Предложите схему синтеза данной молекулы из коммерчески доступных реактивов, учитывая, что она содержит 3 хиральных центра и является единственным энантиомером (2S, 4R и 5S).



Телбивудин:  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$

## Вопросы к экзамену

1. Рациональный драг-дизайн. Соединение-лидер. Стратегии создания новых синтетических ЛВ. Скрининг веществ. Кластерный анализ БАВ. Моделирование механизма взаимодействия вещества с биорецептором. Молекулярное конструирование.

2. Химическое модифицирование структуры. Понятие фармакофора. Введение фармакофорной группы. Стратегия пролекарств. Концепция антиметаболитов. Методология комбинаторной химии. Комбинаторные библиотеки, **building block**, **scaffold**.

3. Комплексное планирование изыскания лекарственных средств. Связь «структура — биоактивность». Конструирование лекарственного препарата. Схема разработки нового лекарственного вещества. Классификация лекарственных веществ. Основные болезни человека и ведущие группы лекарственных веществ на современном фармацевтическом рынке.

4. Синтез лекарственных веществ алифатического ряда. Синтез общих анестетиков. Синтез антираковых препаратов.

5. Алканола, аминоалканола и их эфиры. Получение этанола. Синтез диэтилового эфира. Синтез мепротана. Сложные эфиры азотистой и азотной кислот. Производные холина.

6. Альдегиды и кислоты. Получение хлорала. Уротропин. Гамма-гидроксibuтират натрия. Витамины F и B<sub>15</sub>.

7. Производные  $\alpha$ -аминокислот. Метионин. Витамин U. Глутаминовая кислота. D-серин. Производные  $\beta$ -аминокислот. Витамин B<sub>3</sub> (пантотеновая кислота). Производные  $\gamma$ -аминомасляной кислоты. Нейротропные средства. Витамин B<sub>T</sub>.

8. Олигомеры  $\alpha$ -аминокислот. Грамицидин S. Эндогенные пептиды. Пептидные гормоны. Инсулин. Ангиотензины II и I. Фермент ренин. Вторичные мессенджеры.

9. Лекарственные вещества алициклического ряда. Ментол. Витамин A. Противозачаточные и противовоспалительные вещества на основе циклопентафенантрена. Синтез витамина D. Камфора. Производные адамантана в качестве антивирусных средств.

10. Аминоалкилбензолы в качестве психостимуляторов, антибиотиков и гормонов. Антигистаминные препараты группы диарилметана. Антисептики и адреноблокаторы фенольного ряда. Аминофенолы в качестве обезболивающих и противотуберкулезных средств.

11. Производные орто-гидроксibenзойной кислоты. Аспирин. Средства на основе пара-аминобензойной кислоты. Производные пара-аминобензолсульфокислоты. Оксопроизводные нафталина.

12. Лекарственные вещества группы азиридина и оксирана. Антибиотики, содержащие четырехчленное азетидиновое ядро. Пенициллины. Цефалоспорины.

13. Лекарственные вещества на основе пятичленных гетероциклов. Витамин С. Антибактериальные нитрофураны. Синтез биологически активных производных пиррола. Производные индола. Макроциклические соединения с тетрапиррольной основой.

14. Синтез лекарственных веществ, содержащих шестичленные гетероциклы. Витамин Е. Витамины группы В и противотуберкулезные средства. Производные тетрагидропиридинов. Анальгетики и транквилизаторы пиперидинового ряда. Производные хинолина и изохинолины. Производные пиримидинов. Производные пиперазина и пиридазина.

15. Антидепрессанты дибензазепинового ряда. Транквилизаторы группы 1,4-бензодиазепина. Производные азабициклооктанов. Лекарственные препараты на основе хинуклидина. Производные азабициклононанов.

## Список рекомендуемой литературы

1. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. — М. : Мир, 2007. — 192 с.
2. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : в 2 т. / М. Д. Машковский. — М. : Новая Волна, 2008.
3. Граник, В. Г. Основы медицинской химии / В. Г. Граник. — М. : Вузовская книга, 2001. — 384 с.
4. Жунгиету, Г. И. Основные принципы конструирования лекарств / Г. И. Жунгиету В. Г. Граник. — Кишинев: МолдГУ, 2000. — 276 с.
5. Молекулярное моделирование : Теория и практика / Х.-Д. Хельтье, В. Зиппл, Д. Роньян, Г. Фолькерс ; пер. с англ. под ред. В. А. Палюлина и Е. В. Радченко. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010. — 318 с.
6. Розенблит, А. Б. Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств / А. Б. Розенблит, В. Е. Голендер. — Рига : Зинатне, 1983. — 352 с.
7. Титце, Л. Препаративная органическая химия : Реакции и синтеза в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер. — М. : Мир, 2009. — 704 с.
8. Филимонов, Д. А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // Российский Химический Журнал. — 2006. — Том L. № 2. — С. 66–75.
9. Пасет, Б. В. Основные процессы химического синтеза биологически активных веществ / Б. В. Пасет. — М. : ГЭЛТАР-МЕД, 2002. — 376 с.

## Оглавление

Введение.....	3
1. Конструирование лекарственных и биологически активных веществ .....	6
1.1. Современные требования к лекарственным веществам ...	7
1.2. Стратегия создания новых лекарственных веществ .....	13
Контрольные вопросы и задания .....	25
2. Синтез лекарственных и биологически активных веществ .....	26
2.1. Синтез лекарственных веществ алифатического ряда....	26
2.2. Синтез лекарственных веществ алициклического ряда..	28
2.3. Синтез лекарственных веществ ароматического ряда....	28
2.4. Синтез лекарственных веществ гетероциклического ряда.....	30
Контрольные вопросы и задания .....	33
Вопросы к экзамену .....	35
Список рекомендуемой литературы.....	37

Учебное издание

**Котов Александр Дмитриевич**

**Бегунов Роман Сергеевич**

# **Конструирование и синтез лекарственных и биологически активных веществ**

Учебно-методическое пособие

Редактор, корректор М. Э. Левакова

Верстка М. Э. Леваковой

Подписано в печать 29.11.16. Формат 60×84 1/16.

Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,0.

Тираж 4 экз. Заказ

Оригинал-макет подготовлен  
в редакционно-издательском отделе ЯрГУ

Ярославский государственный университет  
им. П. Г. Демидова.

150000, Ярославль, ул. Советская, 14.

