

УДК 541.69:001.8

## МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ (MEDICINAL CHEMISTRY). II. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. Н. Зефирова, Н. С. Зефилов

(кафедра органической химии)

Обсуждены методологические аспекты медицинской химии и охарактеризована система ее научных понятий. Подробно рассмотрены вопросы, связанные со стратегией поиска, конструирования и оптимизации соединений-лидеров и разработки лекарственных препаратов.

Имеется  $10^{180}$  возможных биологически активных веществ,  $10^{18}$  вероятных лекарственных препаратов,  $10^7$  известных соединений,  $10^6$  коммерчески доступных соединений,  $10^6$  соединений в базах данных фирм,  $10^4$  соединений в базах данных по лекарствам,  $10^3$  коммерческих лекарств и  $10^2$  коммерчески выгодных лекарств.

Weininger

В предыдущей части [1] мы рассмотрели предмет медицинской химии. Цель настоящей работы заключается в том, чтобы охарактеризовать систему научных понятий, используемых в медицинской химии. Мы покажем, что медицинская химия, проникнутая структурными концепциями конструирования лекарств (*drug design*), стала новой областью химического знания, со своими научными понятиями и своей научной методологией.

Как правило, процесс поиска и конструирования лекарственных препаратов включает в себя три основные стадии:

I. Поиск и конструирование соединений-лидеров (*lead-compounds*)\*;

II. Оптимизация соединения-лидера;

III. Разработка лекарственного препарата.

Стратегия поиска лекарственных препаратов зависит от накопленных знаний об уже известных препаратах, мишенях их действия и т. д. Стратегия поиска (особенно *компьютерного*) соединений с максимальной и специфической биологической активностью зависит от наличия исходных данных. Различные варианты состояния начальной информации можно условно разделить на четыре основные категории:

1. Структуры как рецептора\*\*, так и лиганда неизвестны;

2. Известна только структура рецептора (структура лиганда неизвестна);

3. Известна только структура лиганда (структура рецептора неизвестна);

4. Известны структуры как рецептора, так и лиганда.

Рассмотрим эти вопросы более детально.

### Поиск и конструирование соединений-лидеров

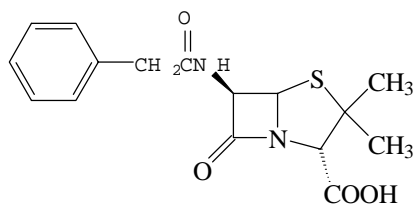
Первая стадия поиска и конструирования лекарственных препаратов состоит, как правило, в идентификации и синтезе новых физиологически активных веществ (ФАВ), обычно называемых «соединениями-лидерами» (*lead-compound*). Соединение-лидер – это своего рода структурный прототип будущего лекарства, т.е. соединение, обладающее определенной физиологической активностью, на базе которого и будет создаваться лекарство [2].

Соединение-лидер может быть найдено случайно, и в истории создания лекарственных препаратов таких примеров очень много. Именно так был открыт, например, *нитроглицерин*, приведший к синтезу многих эфиров алифатических спиртов с азотной кислотой, и *пенициллин*, на

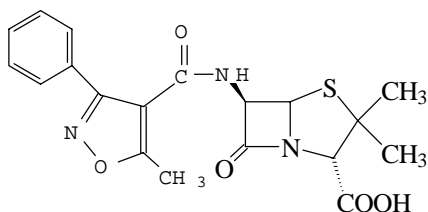
\* В отечественной литературе «соединение-лидер» иногда называют «базовое соединение».

\*\* Здесь понятие «рецептор» употребляется в широком смысле. Это может быть любая макромолекула – мишень лекарственного вещества в организме, а понятие «лиганд» предполагает любое эндогенное соединение, взаимодействующее с этим рецептором в организме.

основе которого были синтезированы его многочислен-ные аналоги и производные.



Пенициллин G



Оксациллин

(один из аналогов пенициллина)

Однако обычно начальный поиск связан с систематическим тестированием («скринингом») различных веществ на активность. Выделено два вида систематического скрининга: а) исследование в одном биологическом тесте достаточно большого количества соединений; б) изучение нескольких соединений с оригинальной структурой на многих биологических тестах. Обычно это дорогие и трудоемкие методы, сильно ограничивающие полную проверку гигантского потенциального набора органических веществ.

При скрининге иногда используют термин *hit-compound*, означающий своего рода «попадание в цель» – нахождение соединения, проявляющего физиологическую активность. Затем проводится тестирование круга соеди-

нений с похожей структурой, из которых потом и выбирается соединение-лидер.

В принципе соединение-лидер может быть не только получено органическим синтезом, но и выделено из природных источников. В поисках соединений-лидеров методом систематического скрининга нередко обращаются к источникам так называемой «народной медицины». Иными словами, 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.

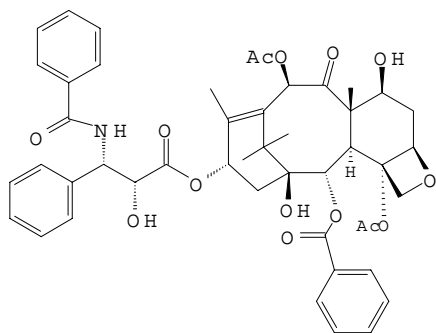
Примером соединения-лидера, найденного с помощью систематического скрининга природных соединений, является *таксол* – эффективное противораковое средство [3].

В современной медицинской химии существует несколько стратегий направленного поиска соединения-лидера.

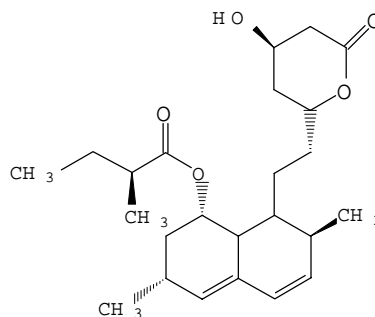
**Тотальный («through put») скрининг.** С развитием компьютерной и робототехники был разработан так называемый *тотальный* или *сплошной скрининг*, который представляет собой одновременный автоматизированный и миниатюризованный анализ *in vitro* нескольких сотен и даже тысяч соединений в 30–50 биологических тестах. Метод сплошного скрининга, как правило, используется для тестов с замещением лигандов, меченных радиоактивными атомами, и ингибированием ферментов.

Развитие методов сплошного скрининга вызвало к жизни новое направление в органическом синтезе – *синтез «комбинаторных библиотек»*. Последние представляют собой смесь большого (часто очень большого) числа соединений, полученных однотипным методом с использованием серий аналогичных реагентов и имеющих регулируемый состав. Эта смесь подвергается тотальному скринингу, после чего проводится идентификация тех структур смеси, которые проявляют биологическую активность [4].

Среди успехов метода сплошного скрининга можно отметить получение *ловастатина*, ставшего соединением-лидером для нового поколения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови [5].

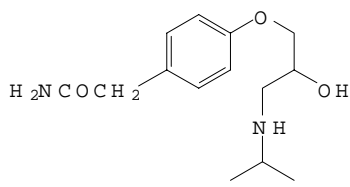


Таксол

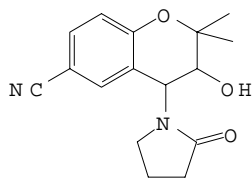


Ловастатин

**Использование в качестве соединения-лидера уже известного** (часто выпущенного на рынок) **лекарства**. Очевидно, что в этом случае генерируемые структуры, как правило, достаточно похожи на свой прототип (так называемые *терапевтические копии*). Тем не менее этот подход имеет специфические аспекты, обуславливающие его применение. Например, если соединением-лидером служит известное лекарство, имеющее достаточно выраженный побочный эффект, разрабатываться будет именно это «неосновное» свойство. Например, в 80-х годах было показано, что антиадренергические препараты ( $\beta$ -адреноблокаторы), например *атенолол*, обладают также гипотензивным эффектом. Поэтому похожая структура была использована в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивных препаратов, которые, однако, не обладали бы  $\beta$ -блокаторной активностью. Это привело к созданию *кромакалима* – первого соединения, действующего исключительно на активацию калиевых каналов (чем и обусловлена его активность как антигипертензивного средства) [6].



**Атенолол**



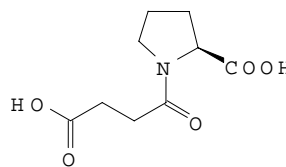
**Кромакалим**

**Рациональное конструирование соединения-лидера.**

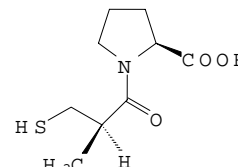
К началу 70-х годов появилась реальная возможность сознательного конструирования соединений-лидеров, основываясь на информации, полученной благодаря достижениям биоорганической химии, молекулярной биологии (в особенности благодаря установлению структур некоторых рецепторов и ферментов методом рентгеноструктурного анализа). Целенаправленное конструирование особенно эффективно в том случае, когда известны структуры как рецептора, так и лиганда.

Во-первых, в этом случае, применяется компьютерное совмещение полости рецептора или фермента и гипотетических молекул (*компьютерное моделирование, docking*) с целью достижения как максимального совмещения размеров молекулы с размером полости, так и максимального взаимного связывания за счет учета водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д. Важным моментом «докинга» может явиться поиск подходящего трехмерного молекулярного фрагмента в соответствующей структурной базе данных. Во-вторых, если субстратом рецептора или фермента является пептидная молекула, то можно по аналогии сконструировать непептидную молекулу (*пептидомиметик*), которая выступала бы в качестве ингибитора

данного фермента. Классическим примером является использование *N-сукцинил-L-пролина* в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивного препарата на основании знания механизма ферментативной реакции превращения ангиотензина I в ангиотензин II (последний повышает кровяное давление путем сужения сосудов). *Каптоприл* – искусственный ингибитор конвертирующего фермента – был синтезирован на основе вышеуказанного соединения в 1975 г., считается одним из первых «спроектированных» лекарственных препаратов [7].



**N-сукцинил-L-пролин**



**Каптоприл**

**Оптимизация соединения-лидера**

Вторая стадия конструирования лекарственного соединения – **оптимизация** – состоит в создании синтетической модификации структуры соединения-лидера с целью повышения его активности, уменьшения токсичности и улучшения селективности действия. Подходы, используемые на этой стадии создания лекарственных препаратов, включают изменения структуры молекулы, приводящие к лучшему соответствию между молекулой и ее мишенью в организме, например ферментом или рецептором. Такие подходы часто включают в себя также синтез структурных аналогов соединения-лидера, о чем уже упоминалось выше.

Поскольку количество возможных аналогов очень велико, в настоящее время широко применяют рациональные подходы, позволяющие предсказывать, какие заместители нужно использовать. Основными методами, используемыми медицинскими химиками на этой стадии разработки, являются вышеупомянутое компьютерное моделирование и *QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship* или «количественное соотношение структура – активность») [8, 9] – математический аппарат, позволяющий проводить корреляции структур химических соединений с их биологической активностью. *QSAR* предполагает идентификацию и количественное выражение структурных параметров или каких-либо физико-химических свойств физиологически активных веществ в виде *дескрипторов* с целью выявления факта влияния каждого из них на биологическую активность. Если такая зависимость имеет место, то возможно составление уравнений, позволяющих просчитать заранее биологическую актив-

ность новых аналогов, что, в свою очередь, позволит сократить количество аналогов, которые должны быть синтезированы.

Отметим, что обнаружение аналога, не попадающего под корреляцию, означает, что для проявления молекулой биологической активности, важны какие-то другие ее характеристики; в таком случае этот аналог может стать новым соединением-лидером для последующей разработки. Поэтому *QSAR* применяется для поиска соединений-лидеров в случае, когда известна только структура лиганда, а структура рецептора не известна.

Основными дескрипторами, наиболее часто применяемыми в *QSAR*, являются:

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

*электронные эффекты*, влияющие на ионизацию или полярность соединения;

*стерические особенности структуры*, играющие важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения в активном центре фермента или рецептора;

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

Итак, стратегия поиска соединений-лидеров и их оптимизация с помощью методов *QSAR* и *компьютерного моделирования* зависит от наличия исходных данных.

**В благоприятном случае, разрабатывая (на основании небольшого количества химических соединений с известной активностью) количественную модель структура – активность (*QSAR*), предсказывающую необходимые структурные формулы, и/или формулируя структурную (или даже трехмерную) фармакофорную гипотезу, позволяющую выявить относительное расположение химических групп, важных для проявления веществом биологической активности, можно добиться резкого ограничения круга синтезируемых соединений в поиске лекарственного препарата.**

Методы современного компьютерного конструирования многообразны и не ограничиваются только рассмотренными выше. Так, в случае когда известна структура рецептора, но не найдено соединение-лидер, способное взаимодействовать с активным центром, эффективным оказывается поиск 3D-структур в больших базах данных, с тем чтобы идентифицировать *малые фрагменты молекул*, которые могут взаимодействовать со специфическими областями рецептора, а также *связывающие (мостиковые) фрагменты* определенного размера и геометрии, которые смогут удерживать функциональные группы в нужной ориентации. Возможно использование подходов матема-

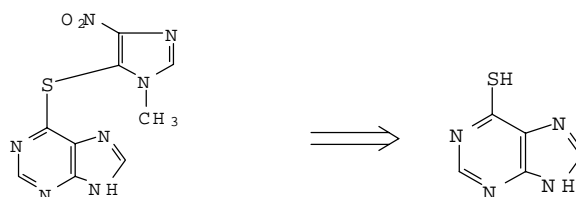
тической химии, например использование кластерного анализа и методов поиска 2D- и 3D-аналогий для идентификации потенциальных лидеров. Подход, известный под названием «оценка несходства» (*diversity assessment*), также может быть использован для идентификации непохожих соединений и их исследования методами комбинаторной химии.

### Разработка лекарственного соединения

Третья стадия – стадия разработки лекарственного соединения – включает в себя улучшение его фармацевтических и фармакокинетических свойств таким образом, чтобы сделать лекарство удобным для клинического использования (например, повысить его растворимость в воде или химическую стабильность, пролонгировать его действие и др.). При этом иногда приходится прибегать к структурной модификации и даже специальному синтезу новых структур. В этом случае возможны следующие подходы:

*Создание биоизостерических соединений (биоизостер* – химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, не сильно изменив при этом трехмерную молекулярную структуру и тем самым физиологическую активность) [34].

*Создание пролекарств (pro-drug)* – соединений, не обладающих выраженной физиологической активностью, но способных превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим (без участия белкового катализатора) путем (например, соединение *азатиоприн* является пролекарством *6-меркаптопурина*, обладающего цитостатическими и иммунодепрессивными свойствами).



Азатиоприн

6-Меркаптопурин

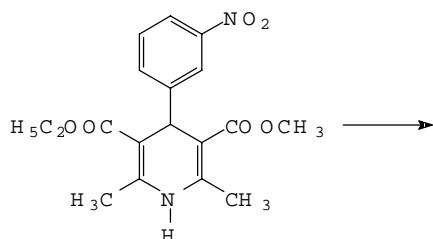
В организме азатиоприн медленно превращается в 6-меркаптопурин [11], что приводит к пролонгированию действия последнего.

Создание «*мягких лекарств*» (*soft drugs*) – соединений, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте (их распределение в других местах приводит к быстрой деструкции или инактивации). Этот стратегический прием был, например, использован при создании лекарств против глаукомы [12].

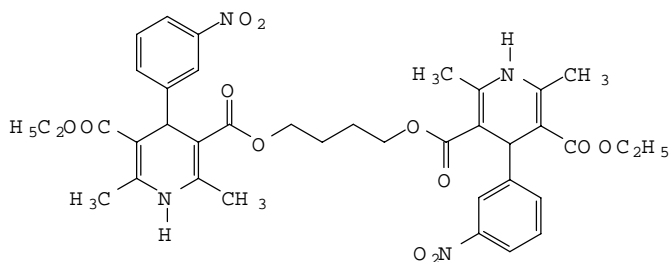
Создание «*двойных лекарств*» (*twin drugs*) – физиологически активных соединений, содержащих две фармако-

форные группы, объединенные ковалентно в одну молекулу (такое определение исключает комбинацию двух лекарств в одну молекулу соли).

В качестве примера *идентичного* двойного лекарства, представляющего собой комбинацию двух одинаковых составляющих, приведем симметричную молекулу **ВДНР**, активность которой приблизительно в десять раз выше, чем активность составляющих ее молекул *нитрендипина* (антагониста кальциевых каналов) [12].



**Нитрендипин**



**ВДНР**

*Двойные лекарства* могут быть и *неидентичными* (имеющими в качестве составляющих различные структуры). В частности, возможно конструирование сложных «бинарных» структур, содержащих в своем составе несколько функционально значимых частей молекулы. Здесь возможны самые различные комбинации. Например, если известен фермент, разрушающий лекарственный препарат в организме, то возможно конструирование бинарной молекулы, содержащей в своей структуре как фрагмент этого лекарства, так и фрагмент молекулы ингибитора данного фермента. При расщеплении этой молекулы в организме ингибирование фермента приведет к пролонгированию действия данного лекарства.

Подчеркнем, что каждый из вышеупомянутых типов модификаций, улучшающих активность и фармакокинетические свойства соединения, приводит, строго говоря, к созданию *новой химической структуры*. Нужно иметь в виду, что новое химическое соединение может обладать

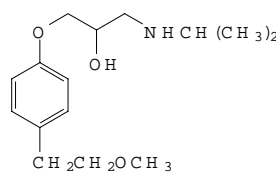
меньшей активностью или иметь другой фармакологический профиль. Поэтому эта часть исследований часто неотделима от *QSAR*-стадии.

### Некоторые успехи медицинской химии (medicinal chemistry)

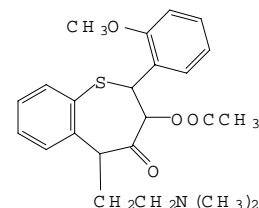
Именно с возникновением *медицинской химии* с начала 70-х годов началась **новая эра** в создании лекарственных препаратов. Этот период по праву можно назвать «второй химиотерапевтической революцией» [14], так как лекарства стали создаваться с использованием арсенала средств медицинской химии. В результате направленного синтеза физиологически активных веществ с заданными свойствами были получены  $\beta$ -адреноблокаторы (для лечения сердечно-сосудистых заболеваний) [15] и  $\beta$ -адреностимуляторы, кальциевые антагонисты (антигипертензивные средства) [16], а также блокаторы  $H_2$  рецепторов гистамина (средства против язвенной болезни), противовирусные препараты *ацикловир* и *азидотимидин* (применяющиеся, в частности, для лечения больных с синдромом приобретенного иммунодефицита – СПИДа).

Приведем также один из последних примеров конструирования лекарственного препарата против СПИДа, проведенного фирмами «Agouron Pharmaceutical» и «Eli Lilly» [17].

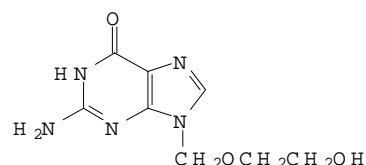
Мишенью для конструируемого лекарственного препарата был выбран фермент – вирусная протеаза (*HIVPr*), играющая важную роль в развитии вируса иммунодефицита. Ингибитор этой протеазы должен был обладать как антивирусной активностью, так и хорошей фармакокинетикой. Конструирование стало возможным благодаря наличию структурной информации о комплексе этого фермента с лигандом.



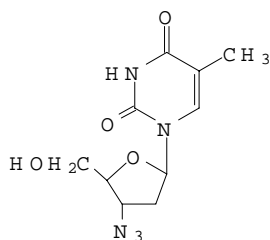
**Метопролол**  
( $\beta_1$ -адреноблокатор)



**Дилтиазем**  
(антагонист ионов кальция)



**Ацикловир**

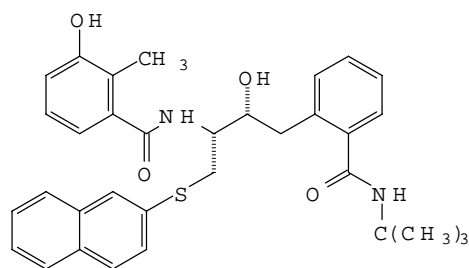


Азидотимидин

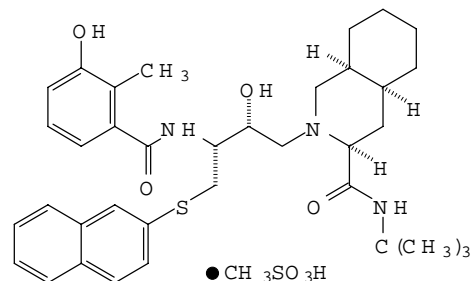
На основе компьютерного моделирования и поиска в базах данных был предложен ингибитор непептидной природы, прочно связывающийся с *HIVPr* и имеющий структуру **1**. Однако это соединение-лидер не годилось непосредственно для практического применения уже хотя бы в силу плохой растворимости в воде. Используя методы структурной оптимизации, авторами было найдено соединение *вирацепт*, которое в настоящее время выходит на рынок как оральный биоактивный ингибитор *HIVPr* для лечения СПИДа.

В заключение нужно отметить, что, несмотря на огромное количество лекарственных средств, используемых в настоящее время в химиотерапии, медицинским химикам еще предстоит поиски соединений для лечения болезни Альцгеймера, артрита, болезни Паркинсона, различных видов рака, цирроза, СПИДа, генитального герпеса, хореи Гентингтона, гриппа и других патологий, для лечения которых пока не найдены достаточно эффективные препараты.

Иногда проблемой при создании таких соединений является отсутствие адекватных моделей для определения биологической активности. Часто трудности при конструировании подобных лекарственных препаратов обусловлены незнанием структуры их биологической мишени в ор-



1



Видакс

ганизме. Однако, несмотря на все трудности, *рациональное* проектирование лекарств – перспективное, интеллектуально емкое и крайне привлекательное направление химической науки на стыке органической, биологической и математической (компьютерной) химии. И хотя новый подход не заменяет собой всех традиционных методов поиска терапевтических средств, «метод проектирования изменяет самые основы практической деятельности научных исследований, которые сродни искусству» [18].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зефирова О. Н., Зефиоров Н. С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2000. **41**. С.
2. Medicinal Chemistry: Principles and Practice / Ed. F. D. King, R. S. Chem., Cambridge, 1994. P. 182.
3. Suffness M. Annual Reports in Medicinal Chemistry / Ed. J. A. Bristol, San Diego, 1993. P. 305.
4. Gordon E. M., Barrett R. W., Dower W. J., Fodor S. P. W., Gallop M. A. // J. Med. Chem. 1994. **37**. P. 1385.
5. Endo A. // J. Med. Chem. 1985. **28**. P. 401.
6. Evans J. M., Fake C. S., Hamilton T. C., Poyser R. H., Showell G. A. // J. Med. Chem. 1984. **27**. P. 1127.
7. Cushman D. W., Cheung H. S., Sabo E. F., Ondetti M. A. // Biochemistry. 1977. **16**. P. 5485.
8. Hansch C., Leo A. // Exploring QSAR. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology. / American Chemical Society. Washington, 1995.
9. Kubinyi H. // QSAR: Hansch analysis and related approaches. / VHC, N. Y., 1993.
10. Cramer R. D., Clark R. D., Patterson D. E., Ferguson A. M. // J. Med. Chem. 1996. **39**. P. 3060.
11. Parker C. W., Vavra J. B. // Progr. Hematol. 1969. **6**. P. 1.
12. Sugrue M. // J. Med. Chem. 1997. **40**. P. 2793.
13. Jodyn A. P., Luchowski E., Triggle D. J. // J. Med. Chem. 1988. **31**. P. 1489.
14. Mauvernay R. Y., Moleyre J. // La seconde revolution therapeutique. Paris, 1975.
15. Южаков С. Д. // Хим.-фарм. журн. 1980. № 3. С. 18.
16. Елуцев О. М. // Тер. арх. 1990. №10. С. 126.
17. Kaldor S. W., Kalish V. J., Davies J. F., Bhasker V. S., et al. // J. Med. Chem. 1997. **40**. P. 3979.
18. В мире науки. 1990. № 3. С. 49.