## РЕФЕРАТ

**на тему:**

“Деякі закономірності впливу будови лікарської речовини на біологічну активність”

З кожним роком практичні лікарі одержують в своє розпорядження все більше і більше самих різних як по хімічній будові, так і по терапевтичним властивостям ліків.

Достатньо сказати, що всі нові хімічні сполуки проходять фармакологічні дослідження, ціль яких – виявити корисний вплив на організм. Але, як показує міжнародна статистика, лише одна із десяти тисячі синтезованих хіміками сполук використовується для лікування. Неважко уявити, який колосальний труд необхідно затратити вченим, щоб виявити новий лікарський засіб.

Ось чому все частіше і частіше йде мова про створення такої теорії, в якій були б визначені умови для направленого синтезу лікарських речовин, із наперед відомими терапевтичними властивостями.

Заслуговує уваги геніальне передбачення академіка М.П.Кравкова про зв’язок між хімічною структурою речовини і її фізіологічною дією. Гіпотеза М.П.Кравкова, дякуючи дослідженням його багато численних учнів, одержала визначення вчених всіх країн. Вона допомогла створити десятки нових ефективних лікарських препаратів.

Але інколи допомога в створенні нових ліків приходить зовсім несподівано зі сторони природи, організму.

Багато віків медицина використовує ліки із “природної аптеки”. Корні, листки, квіти і пилок рослин, витяжки із тканин тварин – все це давно використовується людиною.

В останні десятиріччя у природі з’явився серйозний суперник – хімія. Поступово вона стала майже головним постачальником ліків, озброївши медицину синтетичними лікарськими препаратами, подібними до природних. Але природними препаратами не можна задовольнити потреба хворих. І виникла задача – заміна природних речовин синтетичними.

Досягнення сучасної науки дали можливість не тільки встановити хімічний склад лікарських речовин, але і розробити методи виділення із них різних сполук, які широко використовуються в фармакології. Якщо раціонально підходити до виділення найбільш активних лікарських речовин( а сьогодні наука йде саме в цьому напрямку), то можна одержати лікарські препарати, ідентичні продуктам природного походження.

Природа – прекрасний підказчик, але н більше того. Препарати створенні штучно по типу природних сполук, по силі своєї дії, як правило, сильніші природних. Достатньо згадати відомий з давніх часів натуральний алкалоїд – кокаїн. Вперш місцевоанестезуюча дія була виявлена якраз у кокаїну.

В результаті дослідження хімічної структури кокаїну і його фармакологічної дії було встановлено, що місцевоанестезуючий ефект обумовлений н всією молекулою кокаїну, аокремими її структурними елементами, які називаються анестезіофорною групою (помічена пунктиром в структурі кокаїну).

О

⁄⁄

Н2С СН СН – C – ОСН3

\ \

N – CH3 CH – O – C –

⁄ ⁄ ‌ ‌

Н2С СН СН2 О

Передумовою до синтезу місцевоанетсезуючих засобів – ефірів n-амінобензойної кислоти (ПАБК) стало те, що природний алкалоїд кокаїн, який застосовується як місце анестезуючий засіб не задовольняв медицину внаслідок недоліків:

* звикання до препарату, що приводить до наркоманії.
* висока токсичність;
* недоступність природного джерела, тому що кокаїновий кущ, із листків якого його одержують, у нас не росте;
* вміст кокаїну в природному джерелі невеликий, що робить дорогим його виробництво.

Все це стало причиною для пошуку інших синтетичних засобів місцево анестезуючої дії.

Так, на основні структури кокаїну, більш точніше n-амінобензойної кислоти, були одержані синтетичні місцевоанестезуючі засоби, які являють собою ефіри n-амінобензойної кислоти, менше токсичні за кокаїн (виняток дикаїн, токсичність якого більша за кокаїн у 10 разів).

О

⁄⁄

Н2N - - С – НО

n-амінобензойна кислота

Anaesthesinum

О

⁄⁄

Н2N - - С – О – C2H5

Novocainum

О C2H5

⁄⁄ ⁄

Н2N - - С – О – CH2- CH2 – N • HCl

\

C2H5

Dicainum

О C2H3

⁄⁄ ⁄

H9C4 - НN - - С – О – CH2- CH2 – N • HCl

\

C2H3

Початок ХХ століття. великі успіхи органічної хімії сприяють розвитку фармакології.

В той час першочерговим завдання були пошуки нових ефективних протизапальних засобів. Запалення оболонок головного мозку, запалення легень, раневі інфекції, ангіни забирали щорічно сотні і тисячі людей.

І хоча дослідженнями мікробіологів вдалось встановити збудників захворювань (мікроби кокової природи), все ж задача боротьби з цими тяжкими хворобами була малоефективною. відомі в той час актисептичнізасоби проявляли свою протимікробну дію про безпосередньому контакті з мікробними клітинами: проникаючи через їх оболонку, вони порушували процеси життєдіяльності мікробів. Але токсична дія їх не дозволяла застосовувати їх для лікування. Тому пошуки нових протимікробних засобів велись у багатьох промислово розвинених країнах.

1908 рік. Гельмо синтезував сульфаніламід основу для синтезу азобарвників.

1932 рік. Домагк виявив антибактеріальну дію пронтозилу. Після цього (1935-1936 рр.) був здійснений синтез червоного стрептоциду О.Ю. Магідсоном. При використанні червоного стрептоциду виявилась сильна побічна дія. Причиною було те, що червоний стрептоцид як і пронтозил в органімі перетворюються на сульфаніламід і отруйну речовину (1, 2, 4 – три амінобензол). З цього було видно, що антимікробну дію проявляє сульфаніламід (стрептоцид). Вивчивши його будову і виявивши антибактеріальну дію за рахунок введення радикалів в сульфамідну групу фізіологічна активність може змінюватись в залежності від характеру радикалу.

H H

3

2

1

6

5

4

R1- N – -SO2N- R

Загальна структурна формула сульфаніламідів

При заміні R і R1 на атом водню або відповідну групу були одержані слідуючі препарати:

Стрептоцид Н2N- - SO2NH2

Сульфацил-натрій Н2N- - SO2NСОСH3

N

Н

Норсульфазол Н2N- - SO2N-

СООН S

N

H

Фталазол - СО – N - - SO2N-

H

S

Всі ці засоби діють нетривалий час. Дальші пошуки препаратів пролонгованої дії привели до того, що виявили, коли ввести меток сильну групу (ОСН3) в гетероциклічне ядро – R, вони діють довше. Так були одержані препарати пролонгованої дії. N N

Н

Сульфапіридазин Н2N- - SO2N- - OCH3

ОСН3

Н N

Сульфадиметоксин Н2N- - SO2N- -N

OCH3

В процесі дальших пошуків нових ліків, фармакологи і біохіміки при вивченні біологічної долі білого стрептоциду встановили, що в живому організмі відбуваються зміни хімічної будови препарату. До активного ядра сульфаніламіду і його аналогів приєднується ауетильна група (ацетилування). В результаті цього процесу виникає ацетильна форма сульфаніламіду. Така форма препарату немає антимікробної дії.

У 1955 році Ахеліс в Німеччині дослідив фармакологічні властивості похідного сульфаніламіду нанизана. Цей препарат проявляв нові властивості, які не характерні для інших аналогів сульфаніламідів. Він знижував цукор в крові у хворих цукровим діабетом, як інсулін – гормон підшлункової залози.

Але поряд з цими позитивними властивостями препарату надизан проявляв і протимікробну дію. В даному випадку такі властивості приносили хворим діабетом більше шкоди, ніж користь. Внаслідок антимікробної дії нанизана порушувалась нормальна діяльність мікрофлори кишечника. Це сприяло не тільки порушенню звичайного протікання травного процесу, але і створювало сприятливе середовище для виникнення різних грибкових породжень слизової оболонки кишенчника.

Як же бути? Відказатись від надизану при лікування діабету: Ні, потрібно шукати! Але як?

Ось тут і стала в пригоді дослідження механізму перетворення сульфаніламідів. Згадаємо, що антимікробна дія цих препаратів зникає після приєднання до його молекули ацетильної групи. Ацетилування відбувається у атома азоту в 4-му положенні бензольного кільця. А що буде, коли цей азот забрати, якщо замінити його метальною групою: так і зробили.

В результаті був синтезований бутамід – речовина, яка має виражену протидіабетичну дію і вже немає антибактеріальної дії.

Н3С – – SO2 – NH – C – NH – (CH2)3 – CH3 бутамід

‌ ‌

O

Так хворі діабетом звільнились від неприємностей, пов’язаних із частими підшлунковими ін’єкціями інсуліну, тому що бутамід не руйнується ферментами ШКТ, і тому його мож6на приймати в таблетках.

В організмі в протилежність ацетилуванню відбувається реакція – відщеплювання ацетильної групи (деацетилювання). Це характерно для речовин, в яких є ацетильна група. Наприклад, фенацетин (жарознижувальна, знеболююча дія). При прийомі великих доз наступає отруєння організму. Токсична дія пов’язана не з фенацетином, а з впливом продукта перетворення його – пара-фенетижину.

Так вивчення процесів деацетилювання допомогло вченим встановити суть токсичної дії фенацетину і другої подібної сполуки – ацетаніліду.

Століттями серед лікарів вважалось неможливим боротися з різними психічними захворюваннями. Вилікувати психози, побороти, агресивність, припадки дикої ярості, або, навпаки від стану глибокої пригніченості –ц е було світлою метою багатьох талановитих вчених – медиків.

Ще у 1883 році був синтезований фенотіазін, складна хімічна сполука.

5

9

10

4

3

6

1

2

7

8

10

2

NH N R2

R1

В кінці 30-х років ХХ ст. було виявлено, що деякі хімічні аналоги його проявляють протиглисну і анти малярійну дію. Пізніше виявлені антигістамінні властивості, заспокійливу дію на УНМ. Було одержано активну речовину аміназин. Продовження досліджень в цьому напрямку принесло нові успіхи. Було одержано ще декілька лікарських засобів, які здатні впливати на психічну діяльність людини. Ці ліки одержали назву психотропних засобів.

Дослідження залежності між хімічною структурою і фармакологічною дією алкіламінопохідних фенотіазіну показали, що в залежності від характер замісників в положенні 10 і в положенні 2 вони проявляють в різній мірі протигістамінну, седативну, спазмолітичну, нейролептичну дію.

Залежність між хімічною структурою і дією алкіламінопохідних фенотіазіну.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Назва  препарату | Зімісники | | Більш виражена фармакологічна дія |
| R1 | R2 |
| Пропазин | СН3  - СН2 – СН2 – СН2 - N  СН3 | - | Нейролептигна |
| Дипразин | СН3 СН3  - СН2 – СН2 – СН2 - N  СН3 | - Cl | Протигістамінна |
| Аміназин | СН3  - СН2 – СН2 – СН2 - N  СН3 | - Cl | Нейролептична |
| Хлорацизин | О СН3  ‌ ‌  - С – СН2 – СН2 - N  СН3 | - Cl | Спазмолітична |
| Трифтазин | - С – СН2 – СН2- N N-CH3 | - Cl | Нейролептична |

Всі препарати проявляють в різній мірі весь широкий спектр дії, але в таблиці вказаний той фармакологічний ефект, який найбільш виражений у даного препарату.

На сучасному етапі розвитку вітамінології вчених стали цікавити питання механізму дії вітамінів. Встановлено, що для виконання біолкаталічних функцій значна частина вітамінів повинна перетворюватись в клітинах організму в активну форму - кофермент. Це відкриває шлях для штучного створення коферментів поза організмом з метою використання їх в медицині взамін вітамінів. Це особливо важливо при захворюваннях, зв’язаних з порушенням процесу внутріклітинного біосинтезу коферментів із вітамінів (в даному випадку вітаміни не засвоюються організмом). Вивчивши будоу коферментів штучно було створено кофермент вітаміну В1 – кокарбоксилазу (ефір тіаміну і пірофосфорної кислоти).

Цьому напрямку приділяється в наш час велика увага. Окремі коферментні препарати вже випускаються промисловістю, це ліпоєва кислота іїї амід, які регулюють ліпідний і вуглеводний обмін в організмі; рибофлавіну мононуклеотід (складний ефір рибофлавіну і фосфорної кислоти), який використовується при гіпо- і авітамінозі вітаміну В2 і флавінат (кофермент вітаміну В2).

Накопичення окремих вітамінів в організмі н завжди добре, а в деяких випадках приводить до виникнення ряду захворювань. Тому необхідно в цьому випадку ін активувати накопичені вітаміни. (Де вставка)

Це досягається використанням антивітамінів (антагоністи вітамінів). Більшість антивітамінів мають подібну структуру з вітамінами, лише змінені деякі групи. Наприклад, сульфаніламіди і ПАБК по будові подібні і механізм дії сульфаніламідів ґрунтується на конкурентному антагонізмі між сульфаніламідами і ПАБК (протимікробна дія). А ПАБК є вітаміном комплексу В, тому її антивітаміном, відповідно, буде сульфанілова кислота і всі її препарати.

Антивітаміном вітаміну К є неодикумарин, фенілін, антивітаміном вітаміну В1 є речовина в молеккля якої замість пятичленного кільця з атомом сірки є шестичленне кільце без атома сірки.

Слідує відмітити, що розкриті далеко ще не всі закономірності в області будови і фармакологічної дії речовин. Але вченим вдалося встановити деякі загальні закономірності, Так, наприклад:

* ненасичені сполуки більш активні, ніж насичені (трихлоретилен сильніший снодійний засіб за трихлоретан;
* азосполуки більш активні, ніж відповідні сполуки з нерозгалуженим ланцюгом (барбаміл снодійний засіб більш ефективніший, ніж барбітал);
* наявність ароматичного гідроксилу і аміногрупи в сполуці підвищують її терапевтичну активність, в той же час як кожна (з цих груп окремо взята часто надає речовині токсичної дії);
* більш міцні в хімічному відношенні сполуки менш токсичні і діють на живий організм слабше, а хімічні сполуки, молекули яких більш реакційно здатні, проявляють більшу токсичність, але у фармакологічному відношенні більш активні.

Наведені приклади відображають лише основні закономірності його зв’язку. Кожний раз при одержанні нових сполук відкриваються все нові і нові закономірності зв’язку хімічної структури з фармакологічною дією, відкриваються нові шляхи цілеспрямованого синтезу ліків.

Якщо раніше дію лікарських речовин пов’язували головним чином з хімічною будовою то тепер стало відомо, що всяка зміна структури молекули приводить до зміни фізико-хімічних властивостей, що впливає на дію речовин на організм. Так встановлено, наприклад, що фізико-хімічна властивості речовини впливають на всмоктування розприділення, перетворення в тканинах, що впливає на дію речовин на організм.

Наприклад, змінивши фізико-хімічні властивості бензилпеніциліну (замість бензольної групи ввели феноксиметильну групу), хіміки створили такий анамп цієї сполуки, яку можна використовувати в таблетках. Це препарат – феноксиметилпеніцилін. Препарат став кисло стійким, добре всмоктується із ШКТ і дає при цьому високу і тривалу концентрацію в крові.

S CH3

С6Н5 -СН2 – С – НN - CH3

‌ ‌ ⁄⁄ COOH Бензилпеніцилін

O O N

S CH3

С6Н5 -СН2 – С – НN - CH3

‌ ‌ ⁄⁄ COOH Феноксиментил-

O O N пеніцилін

Наведені приклади з пеніциліном наглядно показують нерозривний зв’язок між зміною хімічної будови молекули антибіотика із зміною процесів всмоктування. Визначивши способи впливу на процесі всмоктування, вчені навчились змінювати лікувальні властивості пеніциліну в потрібну сторону.

Встановлюючи загальні закономірності між фармакологічною дією і будовою окремих лікарських речовин дає можливість хімікам і фармакологам шляхом планомірних пошуків одержати лікарські речовини, які проявляють бажані властивості і, зокрема, більшим терапевтичним ефектом.

1.Вивчення зв’язку між хімічною структурою і фармакологічною дією дає можливість одержувати синтетичні препарати подібної дії од природних (приклад одержання місцевоанитезуючих засобів, використовуючи структурні елементи какоїну).

2.Досліджуючи фармакологічну дію синтетичних речовин і вводячи різні радикали в структуру молекули, змінюють дію речовин в бажаному напрямі і одержують нові лікарські засоби (похідні сульфанілової кислоти, фенотіазіну).

3.Вивчаючи процеси перетворення лікарських засобів в організмі, виявляють причину побічної дії (фенацетин: утворення n-фенетидинк; сульфаніламіди – ацетилені продукти перетворення). Але той же час, використовуючи реакцію ацетилування, був одержаний препарат бутамід з сульфаніламідів, нанизану усуваючи протимікробну дію ацетилуванням.

4.І на кінець, змінюючи фізико-хімічні властивості, що впливає на їх дію в організмі, змінюється всмоктування, роз приділення, перетворення, усуваються негативні властивості препаратів, зберігаючи терапевтичну дію (бензилпеніцилін – фенксиметилпеніцилін).

Пройдуть роки, десятиріччя. Вчені створюючи теорію, керуючись якою, можна буде наперед знати, яку саме хімічну структуру повинна мати нова сполука, щоб усунути причину тієї чи іншої хвороби. І важливу роль в створенні такої теорії будуть мати дослідження вивчення хімічної структури і фізіологічної дії ліків на організм.

Література:

1. Г.А. Мелентьєв. Фармацевтическая химия т. І.
2. 2. В.Г. Беликов. Учебное пособие по фармацевтической химии.
3. А.Г. Натрадзе. Химия лекарственніх веществ.
4. Скакун М.П., К.А. Посохова. Основи фармакології з рецептурою.
5. В.М.Авакумов. Судьба лекарств. Химия и жизнь. 1966, №10.
6. Г.А.Пономарев. К вопросу о хиических превращениях лекарственніх веществ в організме.
7. Аастиани В.С. Принима. лекарства. М., Знание, 1966.