

ЖУНГИЕТУ Григоре

ГРАНИК Владимир

***ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ***

Кишинев 2000

Жунгиету Г.И., Граник В.Г.

Основные принципы конструирования лекарств. Монография. – Кишинев: Издательско-полиграфический комплекс Государственного Университета Молдовы, 2000. – 352 с. ил.

Научный редактор: *Ремиш В.В.*, доктор фармации, заведующий кафедрой Технологий лекарств и организация фармации Международного Независимого Университета Республики Молдова;

Рецензенты: *Попа И.А.*, доктор химии, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии;
Бобков Ю.Г., доктор медицинских наук, профессор, научный консультант ГНЦ РФ "НИОПИК", Москва.

Предпринята попытка выявить роль химических и физико-химических факторов во взаимодействии между физиологически активным веществом и биологическими рецепторными системами. Подробно рассмотрены основные факторы, оказывающие непосредственное влияние на биологическую активность химического соединения, такие, как: электронные и стереохимические параметры, липофильность, способность к ионизации, метаболические превращения. Обсуждаются структурные особенности различных групп медицинских препаратов - психотропных, кардиотропных, гепатотропных, химиотерапевтических и других средств с выявлением общих закономерностей, позволяющих осуществлять направленный синтез биологически активных веществ в целях разработки наиболее эффективных лекарств. Книга завершается большим количеством избранных синтезов отдельных лекарственных препаратов. Она предназначена студентам старших курсов и аспирантам медицинских и химических специальностей, а также научным работникам - химикам и фармакологам, занимающимся разработкой физиологически активных соединений.

ISBN: 9975-917-42-9

© Жунгиету Г.И.,
Граник В.Г., 2000

© ULIM, 2000

ВВЕДЕНИЕ

Количество исследований, посвященных изучению лекарственных средств и поиску новых биологически активных соединений, постоянно возрастает, что вызывает необходимость обобщения информации, касающейся этой проблемы.

Вопросы, связанные с действием лекарственных веществ на живой организм, факторы, определяющие биологическую активность, механизмы, обуславливающие избирательную токсичность лекарств, возможные направления поисковых исследований в этой области и многие другие проблемы фармакологии, биохимии лекарств и медицинской химии рассмотрены в большом количестве монографий и оригинальных публикаций. Основной целью настоящей работы явилось не столько определение базовых понятий в этой области, сколько рассмотрение на ряде примеров тех принципов, которые, с нашей точки зрения, являются в настоящее время наиболее целесообразными и продуктивными в плане поиска новых эффективных лекарственных средств.

Наиболее важными в этом отношении представляются вопросы, связанные с химической структурой лекарств, их физико-химическими характеристиками, проблемами стереохимии. Именно, исходя из рассмотрения этих фундаментальных свойств молекулы, предпринята попытка выявить те закономерности, которые могут определять возможность и эффективность взаимодействия биологически активных молекул с различными рецепторными системами и возможные подходы к конструированию таких молекул. Авторы не касаются вычислительных методов конструирования лекарств [5]-основное внимание уделено химическим и физико-

химическим аспектам. Тем не менее, по нашему мнению, и
типичное обобщение может оказаться полезным для исследова-

телей, которые занимаются поиском новых лекарств.

ОБЩИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

§1. Факторы, влияющие на активность лекарственного средства

Лекарствами называются химические соединения, применяющиеся для профилактики, диагностики или модификации функционирования отдельных органов в организме человека или животных. Другое весьма привлекательное определение лекарств дано А. Альбертом в книге [1], где в качестве лекарственных препаратов рассматриваются химические соединения (природного или синтетического происхождения), способные влиять на клетки какого-либо определенного типа, не затрагивая других, даже близко примыкающих клеток. Другими словами, лекарственными средствами являются соединения, проявляющие избирательное

1. средства, действующие преимущественно на центральную нервную систему (ЦНС);
2. средства, действующие преимущественно на периферические нейромедиаторные процессы;
3. препараты, действующие преимущественно на чувствительные нервные окончания;
4. средства, действующие на сердечно-сосудистую систему;
5. лекарства, усиливающие выделительную функцию почек;
6. средства, стимулирующие и расслабляющие мускулатуру матки;
7. регуляторы метаболических процессов;
8. антигипоксанта и антиоксиданты;
9. иммуномодуляторы и иммунопротекторы;
10. химиотерапевтические средства противомикробного, противовирусного и противопаразитарного действия;
11. препараты для лечения онкологических заболеваний;
12. рентгеноконтрастные и другие диагностические средства.

Имеется целый ряд необходимых условий, при которых органическое (или неорганическое) соединение¹ может проявлять высокую биологическую активность. В общем виде можно утверждать, что лекарственные препараты и другие физиологически активные соединения взаимодействуют со специфическими участками организма, называемыми *рецепторами* и именно это взаимодействие определяет характер и уровень их активности. Проблема рецепции (лат. *Rescriptio* – восприятие) представляется как один из центральных вопросов молекулярной фармакологии: обобщение П.Эрлиха “*corpora non agunt nisi fixata*” – “вещества не действуют, если

не фиксируются”, послужило теоретической базой химиотерапии. Сформировалась отдельная наука – *рецепторология*, которая изучает рецепторы химических передатчиков, таких, как нейромедиаторы, гормоны, активаторы и дезактиваторы ферментов и др. [12]. Для проявления биологической активности важнейшим свойством представляется распределение электронной плотности; именно этим определяется способность взаимодействия с положительно или отрицательно заряженными группировками рецепторной системы, степень воздействия на энергию связи с рецептором, способность к ионизации, т.е. возможность выступать при связывании в качестве положительного или отрицательного ионов, сила других видов взаимодействия. Не менее значительным представляется пространственное (стерическое) строение молекулы, от которого зависит ее комплементарность к связываемому участку рецептора, т.е. в конечном итоге – степень и обратимость этого связывания и возможность создания достаточно высокой концентрации вещества на активном участке рецептора, а также оптимальная скорость взаимодействия с этим участком. Очевидно, что для осуществления взаимодействия с рецептором должно быть выполнено еще одно критическое условие – вещество должно быть способным проникнуть к месту действия одним из путей, предусмотренных в организме для транспорта органических соединений (см. ниже).

Конечно, при рассмотрении проблемы биологической активности весьма важны и такие параметры, как скорость инактивации используемого вещества, причем весьма существенно – образуются ли при его метаболизме неактивные, или, наоборот, биологически более активные соединения. Система настолько сложна, что при поисковых исследованиях учесть реально каждый из указанных факторов представляется возможным лишь в незначительном числе

¹ В монографии основное внимание уделяется органическим молекулам.

случаев. Поэтому, как это будет показано ниже на ряде примеров, для решения конкретной задачи требуется синтез больших групп соединений, чтобы в необходимой мере оптимизировать структуру потенциального лекарства.

На первом этапе, называемом *фармакокинетической фазой* действия препарата, происходит всасывание, распределение и перемещение лекарственного средства в зону его действия.

Принципиальным моментом поступления препарата к активному участку рецептора является его способность проникать через липофильные мембраны. Следует указать, что мембраны могут быть разных типов. Для мембран первого типа, перенос через которые определяется простой диффузией (а это наиболее часто встречающиеся мембраны), главным фактором проницаемости является достаточно высокий коэффициент распределения вещества в системе масло/вода, т.е. высокая *липофильность*.

Проникновение через мембраны второго типа требует наличия специфического переносчика, облегчающего диффузию. В этом случае, как и в предыдущем, при равновесии концентрации вещества по обе стороны мембраны равны, а для переносчика важны его способность к насыщению, высокая химическая специфичность (и, соответственно — возможность ингибирования переноса структурно близкими соединениями) и отсутствия потребления энергии при транспорте соединения. Такая система переноса “работает” при транспортировке глюкозы в эритроциты, при транспорте холина, ряда аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований и их нуклеозидов.

Весьма важны мембраны третьего типа, через которые происходит *активный транспорт*, требующий затрат энергии и протекающий против градиента концентрации. Именно такая система характерна для переноса натриевых и

калиевых катионов в клетки млекопитающих, накопления этих катионов и катионов кальция и магния в митохондриях (перенос осуществляется с участием K^+/Na^+ АТФ-азы и Ca^{2+}/Mg^{2+} АТФ-азы).

Учитывая, что в большинстве случаев проникновение происходит через мембраны первого типа, важнейшим фактором, определяющим биологическую активность органических соединений, становится общая липофильность молекул. Было, в частности, установлено, что в большинстве случаев необходим оптимум липофильности, т.е. зависимость между биологической активностью и *коэффициентом распределения* имеет параболический характер с максимумом при определенной величине коэффициента распределения (Р). Понятно, что при ионизации соединения его липофильность резко снижается, что неизбежно сказывается отрицательно на способности проникновения через мембраны первого типа. Факторами такого затруднения являются высокая способность ионов к гидратации (что резко увеличивает их размер) и отталкивание от одноименно заряженной мембраны (“прилипание” к разноименной заряженной мембране). Повторим, что важной составляющей рассмотрения проникновения ионизирующихся веществ через мембраны является степень их ионизации, т.е. величина их основности или кислотности. Конечно, любая органическая молекула, способная к ионизации, находится в равновесии со своей неионизированной формой, которая может быть перенесена через мембрану простой диффузией и ионизироваться за мембраной и так до тех пор, пока по обе стороны мембраны не окажется равное количество ионов. Следовательно, именно степень ионизации, т.е. количество протонированной (или депротонированной) формы является определяющим фактором проникновения таких веществ через мембрану, если, конечно, не учитывать участия переносчика или транспорта.

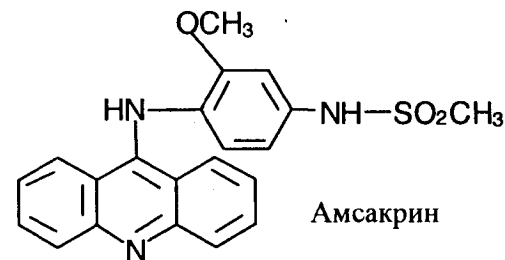
Структура соединения, наличие электронодонорных или электроноакцепторных группировок, возможность протонирования, или, наоборот, отщепления протона – все это в конечном итоге – важнейшие факторы для переноса соединений через липофильные мембраны. Например, сильная органическая кислота – барбитуровая ($pK_a=3,9$, степень ионизации при pH 7,3 равна 99,96%) не проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в то время, как *Барбитал* ($pK_a=7,9$, степень ионизации 20,07%) проникает легко и проявляет сильное снотворное действие.

Конечно, не следует считать, что ионизация обязательно приводит к низкой биологической активности. Так, было установлено, что 9-аминоакридин в 80 раз активнее самого *Акридина*, хотя степень ионизации этих соединений при pH 7,3 равна, соответственно, 100 и 1.

Как уже указывалось, комплементарность к рецептору, а значит стереоструктура соединения – еще один важнейший параметр для проявления биологической активности, который в большом числе случаев может стать критическим фактором. Этим и определяется различие в физиологическом действии оптических изомеров, физические свойства которых идентичны и различие в биологической активности определяется именно степенью контакта с активным центром рецептора. В качестве примера можно привести драматическое различие в активности катехоламинов (и родственных β -фениламинопроизводных). Так R(-)-*Изадрин* в 800 раз активнее по сравнению с S(+)-изомером, а R(-)-*Адреналин* превосходит S(+)-*Адреналин* по своей активности в 12-20 раз.

Стереοизбирательность характерна и для угнетения обратного захвата *Норадреналина* (подробное рассмотрение действия непрямых симпатомиметиков на высвобождение и обратный захват этого нейромедиатора см. ниже). Так, S-изомер *Амфетамина* в 10-20 раз сильнее ингибирует обратный захват медиатора по сравнению с R-изомером.

Говоря о структурных факторах, определяющих биологическую активность лекарственного препарата, следует упомянуть о том какие взаимодействия являются наиболее значимыми при его связывании с рецептором. Это – электростатические силы типа ион – ионных, ион – дипольных и диполь–дипольных взаимодействий, водородная связь, а также силы Ван-дер-Ваальса, обуславливающие гидрофобное взаимодействие, образование комплексов с переносом заряда. В ряде случаев чрезвычайно важна плоская структура биологически активного соединения – здесь необходимо сослаться на бактериостатическую активность производных *Акридина* (см. выше) и на явление **интеркалляции**. Суть этого явления заключается в том, что область ДНК, доступная для интеркалляции, т.е. для вклинивания плоской молекулы между парами оснований несет высокий отрицательный заряд (например, за счет фосфат-ионов). Именно в это отрицательно-заряженное пространство втягивается положительно заряженное лекарственное средство, нейтрализуя минусовый заряд. Далее комплекс стабилизируется силами Ван-дер-Ваальса и подавляется репликация ДНК. Таким образом, интеркалляция открывает реальные возможности поиска новых противовирусных и противоопухолевых средств. В качестве примера можно привести противоопухолевый препарат *Амсакрин*, который включается в цепь ДНК и тем самым приводит в конечном итоге к гибели клетки.



Таким образом, коль скоро удалось осуществить конструирование структуры, способной в ходе распределения по организму достигнуть места, взаимодействие с которым определяет биологическую активность исследуемого соединения, весьма важным фактором становится степень эффективности этого взаимодействия. Механизм действия лекарственных веществ на рецепторную систему по-прежнему в большинстве случаев далек от ясности и взаимодействия лекарство-рецептор могут быть описаны только в общем виде.

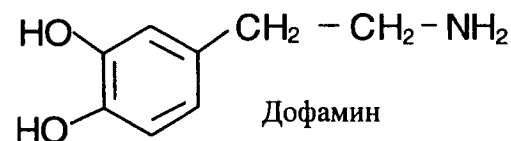
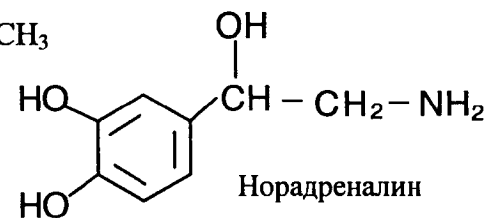
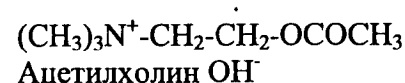
По Кларку [15] биологическое действие препаратов пропорционально доле занятых активных участков рецептора и оно тем выше, чем выше эта оккупация. В принципе такой подход достаточно четко, по-видимому, согласуется с действием *антагонистов* (блокаторов), хотя он не может объяснить кинетические особенности действия *агонистов*-веществ, вызывающих положительный физиологический ответ.

Е.Ариенс [14] ввел понятия "*сродства*", определяющего возможность образования комплекса лекарство-рецептор и "*внутренней активности*" - свойства, от которого зависит величина физиологического ответа на действие агониста. Очевидно, что понятие "*сродства*" определяет действие как агонистов, так и антагонистов, а понятие "*внутренней активности*" (величина физиологического эффекта производимого одним комплексом вещество-рецептор, т. е. Отношение биологического ответа к доле занятых рецепторов) является постоянным свойством только агонистов. Агонисты, вызывающие максимальный ответ - полные агонисты, тогда как вызывающие меньший эффект - частичные агонисты. При этом максимальный ответ возможен лишь тогда, когда все рецепторы заняты (что согласуется с теорией А.Кларка), а вот его абсолютная величина может меняться от агониста к агонисту в зависимости от внутренней активности.

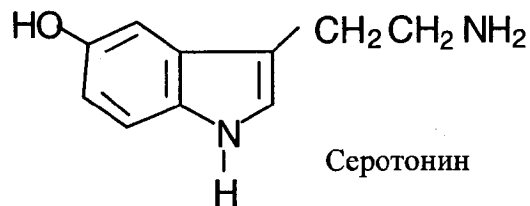
Оккупационной теории Е.Ариенса противостоит кинетическая гипотеза [17], согласно которой биологический

эффект, вызываемый агонистом определяется не степенью оккупации рецепторов, а скоростью связывания вещества с ними. При всех обстоятельствах существенно то, что взаимодействие как антагонистов, так и агонистов с рецептором является важнейшим этапом, предшествующим физиологическому ответу. При этом, как уже указывалось выше, эффективность этого взаимодействия варьирует в достаточно широких пределах и можно принять, что в большинстве случаев именно эндогенные соединения способны выступать в роли наиболее оптимальных агонистов.

В центральной и периферической нервной системах синаптическая передача возбуждения осуществляется при участии таких эндогенных соединений (нейромедиаторов или нейротрансмиттеров), которые, по-видимому, и имеют оптимальные структурные и электронные характеристики для наиболее эффективного взаимодействия с рецепторными системами. К таким нейромедиаторам относится *Ацетилхолин*, действующий в основном на никотиновые и мускариновые рецепторы, *Норадреналин*, действующий как медиатор в окончаниях постганглионарных симпатических волокон млекопитающих, а также другой катехоламин - *Дофамин*, также являющийся медиатором возбуждения:



Норадреналин и *Дофамин* действуют на адренергические системы. Вместе с тем *Адреналин*, также являющийся катехоламином, не играет существенной роли в передаче нервного возбуждения, хотя и содержится в ЦНС: как и *Гистамин*, *Адреналин* является гормоном (а не нейротрансмиттером) и выделяется во все ткани или кровоток, а не только в синапс. Весьма важна роль *Серотонина*, также являющегося нейромедиатором:



К числу нейромедиаторов относится также ряд аминокислот, возбуждающих медиаторов в головном мозге: глутаминовая и аспарагиновая. В супраспинальных и спинномозговых нейронах роль тормозных медиаторов выполняют ГАМК (гамма-Аминомасляная кислота) и *Глицин*.

Нейротрансмиттерами являются также полипептиды – *Эндорфины* и *Энкефалины* (эндогенные анальгетики), *Вещество Р* (ундекапептид, участвующий в передаче болевых ощущений), *Соматостатин*, *Гастрин*, *Холецистокинины*. Наконец, недавно установлено, что образующийся при окислении аргинина оксид азота также играет роль медиатора.

Участие нейромедиаторов во взаимодействии с рецепторами в ответ на нервный импульс может быть описано как первоначальная деполяризация (снижение потенциала) мембраны, обеспечивающая активный транспорт ионов (натрия из клетки, калия – внутрь клетки), благодаря чему импульс распространяется по нервному волокну. В синапсе нервный импульс вызывает выделение из пресинаптической

мембраны нейромедиатора, который диффундирует через синаптическую щель и взаимодействует с рецептором на постсинаптической мембране мышечной или нервной клетки. В качестве примера можно привести деполяризацию концевой пластинки мышцы, вызванную *Ацетилхолином*, которая приводит к возникновению потенциала действия: ионный канал открывается, ионы натрия устремляются внутрь, мембранный потенциал падает до нуля и мышца сокращается. *Ацетилхолин* при этом разрушается *Ацетилхолинэстеразой*. Другой медиатор – *Норадреналин*, (выделяясь из пресинаптических нервных окончаний в процессе нервного импульса) воздействует на аденилатциклазу клеточной мембраны, что стимулирует увеличение образования внутриклеточного 3',5'-циклоаденозинмонофосфата (цАМФ), играющего роль вторичного мессенджера. Далее следует активация биосинтеза макроэргов, а затем – адренергические физиологические ответы.

Известно, что твердые вещества могут существовать в виде различных кристаллических структур, что характерно в особенности для минералов. Способность вещества образовывать различные кристаллические модификации, называемые *полиморфными модификациями* (или формами) заслуживает самого непосредственного внимания в фармации: образующиеся в различных условиях кристаллизации и выделения твердые вещества могут существовать в виде различных структурных форм лекарственного вещества, которые будут обладать различными физико-химическими (включая поверхностные) свойствами. Например, при кристаллизации неодикумарина из различных растворителей можно получить две формы: форма I плавиться при 180,3°С, а форма II – при 154,1°С.

Для *Сульфаниламида* описаны четыре полиморфные (α , β , γ , δ) и одна псевдополиморфная модификация (гидрат)

из которых наиболее стабильны первые две. Наиболее стабильная α -модификация (т.пл. 163-166⁰С) получается кристаллизацией вещества из амилового, изоамилового и н-бутилового спирта при комнатной температуре, тогда как при использовании метанола или этанола получается менее стабильная β -модификация. γ -Модификация частично переходит в α -форму уже при 101⁰С, тогда как δ -модификация превращается в β -форму при 107-121⁰С.

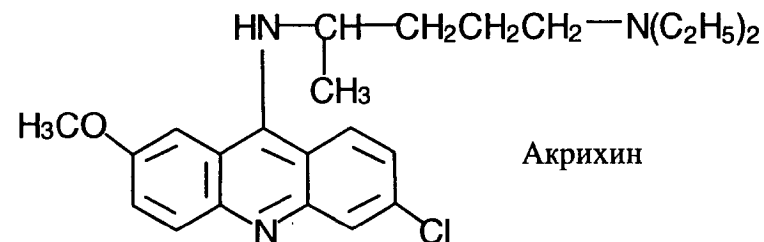
Полиморфные модификации будут различаться по своей устойчивости и растворимости, а, следовательно, и биологической доступности.

Естественно полагать, что при изготовлении лекарственных форм предпочтение следует отдавать модификациям, наиболее устойчивым и более растворимым, а следовательно – биологически более доступным. Более того, применяя ту или иную полиморфную модификацию лекарственного вещества в препарате можно заметно увеличить или уменьшить его фармакотерапевтическую активность.

Необходимо учитывать, что переход одной полиморфной модификации в другую возможен и в процессе хранения готовых лекарственных форм (например, в условиях повышенной влажности или меняющейся температуры). Такой переход является следствием изменения типа кристаллической структуры вещества и, следовательно, будет сопровождаться изменением поверхностных свойств препарата и его терапевтической активности. При этом возможно как образование малоактивных форм, которые нежелательны (или даже опасны), так и полная потеря терапевтической активности (инактивация) препарата [2].

Биотрансформация лекарств в организме. В продвижении активного соединения в организме возможны три ситуации: 1. депонирование; 2. выведение в неизменном виде; 3. химическая инактивация [8,10].

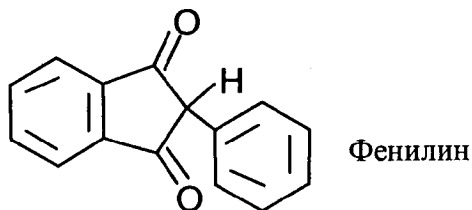
Накопление (депонирование) зависит от структуры и свойств соединения. Депонирование медиаторов будет обсуждено более подробно ниже. В целом, однако, данные по депонированию различных веществ можно суммировать следующим образом: нейтральные вещества накапливаются в липидах, катионы – в рибонуклеиновых кислотах и α_1 -кислых гликопротеинах, а анионы – в альбумине. В качестве иллюстрации можно привести данные о том, что тиобарбитураты (такие как *Тиопентал*) депонируются в жировых клетках (липиды). Рибонуклеиновая кислота обладает сродством к основаниям: *Акрихин*, например, при внутривенном введении накапливается в ядрах клеток легочных капилляров, откуда и поступает в кровь.



Связывать лекарства способны различные белки, причем самым эффективным местом их депонирования является альбумин – белок, содержащий 109 катионных и 120 анионных групп, но связывает он в основном анионы, что объясняется, по-видимому, большей доступностью катионных группировок. Наиболее вероятным местом связывания является заряженный гуанидиновый фрагмент аргинина. Связывание с альбумином усиливается, если соединение содержит ароматические циклы, что обусловлено Ван-дер-Ваальсовыми взаимодействиями, например, с плоским ароматическим кольцом триптофана [7].

Важным моментом, который необходимо учитывать при исследовании и применении различных биологически

активных соединений, представляется возможность их вытеснения из депо другими веществами. Вытеснение медиаторов из их депо приводит к повышению их концентрации у рецептора, что усиливает физиологический ответ и в ряде случаев является проявлением действия лекарственного препарата. Можно, однако, представить и нежелательные последствия такого вытеснения (что, естественно, требует большего внимания при назначении лечения различными препаратами). Например, известно, что *Аспирин* вытесняет антикоагулянт *Фенилин* из альбуминового депо, вызывая тем самым опасность кровотечения.



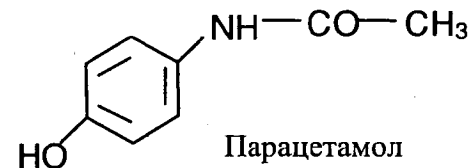
Применение сульфаниламидов у новорожденных вызвало вытеснение билирубина из комплекса с альбумином, что приводило к появлению токсической концентрации последнего в крови.

Большое значение для клиники имеет исследование конкурентного связывания, возникающего при одновременном использовании сульфаниламидов и лекарственных средств различных классов, например, антибиотиков. Например, количество связанного *Бензилпенициллина* в присутствии *Этазола* уменьшалось с 67 до 18%.

Выведение лекарств в неизменном виде наблюдается на практике для целого ряда случаев. Например, именно такое выведение (без выраженной метаболизации) наблюдается для известного ноотропного препарата *Пирацетам* (*Ноотропила*).

На практике, однако, в значительно большей степени происходит биохимическая инаktivация (метаболизм)

лекарственного средства. К числу химических реакций, приводящих к метаболизму биологически активных веществ, относятся солеобразование, ацетилирование, конъюгация. Так, большинство аминов образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой а также серной кислотой. В качестве примера можно привести трансформацию известного лекарственного препарата *Парацетамола* в глюкуронид или сульфат:



Перечень ферментативных реакций, приводящих к метаболизму лекарственных веществ в организме, весьма обширный: С-гидроксилирование, N-окисление, S-окисление, O- и N-деалкилирование, дезаминирование.

Скорость выведения химических веществ из организма регулируется в большой мере *Цитохромом-450*, состоящим из набора окислительных ферментов.

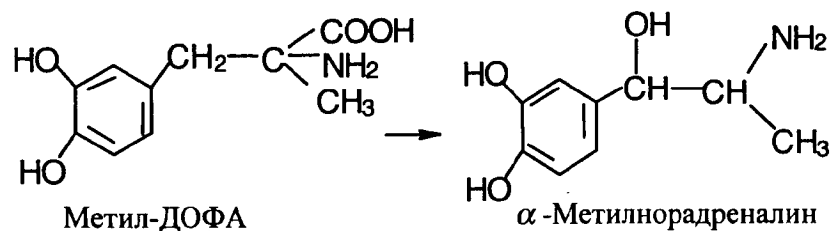
Помимо процессов перечисленных выше в эндоплазматическом ретикулуме печени может иметь место окислительное дехлорирование с образованием кетонов, а в более редких случаях — и восстановительное дехлорирование (известно, что в эндоплазматическом ретикулуме присутствуют восстановительные ферменты, нитро- и азоредуктазы). Многие галогенсодержащие соединения в печени образуют связи с меркаптогруппами цистеина и глутатиона.

Хотя основной метаболизирующий орган это печень, метаболическая деградация лекарств происходит во всем организме. Так, в кровяном русле имеются неспецифические эстеразы, а в кишечнике и почках — целый ряд ферментов, таких, как, например, катехол-O-метилтрансфераза (найденная, впрочем, и в других тканях). В нервно-

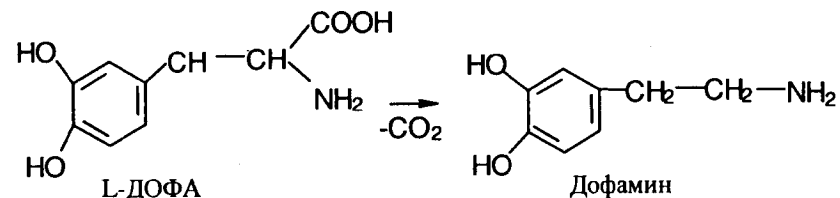
мышечных волокнах обнаружен фермент, гидролизующий ацетилхолин.

Необходимо подчеркнуть, что знание мест потерь является весьма существенным моментом для анализа проблемы биологического действия целого ряда лекарств. Так, понятно, что блокирование мест потерь одного препарата другим может привести к значительному усилению его действия и если это усиление настолько велико, что результат превосходит суммарный биологический эффект обоих указанных веществ, то явление называют **синергизмом** или **потенцированием**.

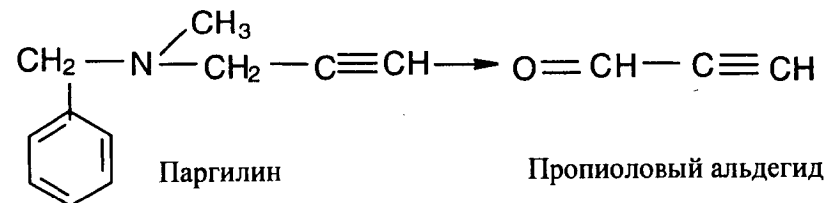
Весьма важно, что протекающие в организме метаболические процессы могут приводить не только к деградации лекарств с последующим выведением продуктов реакции, но и к образованию существенно более эффективных лекарственных средств, в том числе и “истинных” активных начал. Известное гипотензивное средство Метил-ДОФА претерпевает в организме периферическое декарбоксилирование и гидроксилирование с образованием истинного лекарства – α -метилнорадреналина:



Известно, что болезнь Паркинсона проявляется как результат дефицита *Дофамина* – нейромедиатора, который не проходит ГЭБ. Использование *L-ДОФА*, который переносится через этот барьер активным транспортом, дает возможность повышения содержания *Дофамина* в мозге за счет декарбоксилирования:



Известное средство от алкоголизма *Паргилин* в организме превращается в истинный ингибитор альдегид-дегидрогеназы пропиоловый альдегид:



Очевидно, что знание таких возможностей метаболизма создает дополнительные пути подхода к синтезу новых биологически активных веществ. Отдельные примеры такого подхода будут приведены при обсуждении основных принципов конструирования новых лекарств.

§2. Основные принципы поиска биологически активных веществ

Эмпирический отбор – это наиболее ранняя форма изыскания новых лекарственных средств, имеющая многовековую историю. Именно таким путем были открыты лекарства растительного происхождения, такие, как опий, мята, белладонна и др., известные еще с глубокой древности и сохраняющие свое медицинское значение и поныне.

После открытия наркотического действия эфира и хлороформа в 1846-47 гг. в медицинскую практику вошли синтетические препараты. Вначале это были самые простые по своей химической природе и доступные вещества, эффект которых был обнаружен опять-таки эмпирическим путем: *Амилнитрит* (сосудорасширяющее действие), *Хлоралгидрат* (снотворное действие), *Салициловая кислота* (противовоспалительное действие), *Нитроглицерин* (применяемый при грудной жабе), *Формальдегид* и *Нитрат серебра* (антисептическое действие).

Возможности эмпирического поиска возросли несравненно с развитием органического синтеза, который впоследствии и стал основным источником новых лекарств. В настоящее время разработаны многочисленные экспериментальные методы “скрининга”, которые позволяют “просеивать” через сито различных тестов большие группы новых соединений и отбирать среди них наиболее активные. Вместе с тем результативность такого подхода очень низка: новые оригинальные лекарственные средства удается выявлять при скрининге весьма и весьма редко. Поэтому показатель “скрининг” уступает другому подходу – химической модификации эндогенных физиологически активных соединений.

Использование эндогенных регуляторов в качестве лекарств.

Биохимические функции организма обеспечиваются, в частности, с помощью двух регуляторных систем: 1. нервная (нейрональная); 2. гормональная (эндокринная) система.

Нервная система регулирует быстрые (ускоренные) виды деятельности, такие, как, например, мышечное сокращение. Достигается такой эффект за счет участия трех основных компонентов: 1. Чувствительная система (с сетью чувствительных рецепторов, которые фиксируют состояние организма или окружающей среды с помощью органов чувств – глаза, уши и т. п.); 2. интегративная (обобщающая) система, включающая центральную нервную систему (головной и спинной мозг) где происходит обобщение и анализ информации полученной рецепторами, а также определяется ответная реакция организма; 3. моторная (двигательная) система, которая передает соответствующие нервные сигналы железам или органам для реализации (последние называются также **эффекторами**).

Как уже обсуждалось выше, передача сигналов обеспечивается посредством **нейротрансмиттеров**, или **медиаторов**, которые известны двух типов: 1. медиаторы низкомолекулярные, обладающие быстрым эффектом; 2. Нейропептидные высокомолекулярные медиаторы с замедленным действием. Под быстрыми эффектами подразумевается большинство быстрых секундных реакций (например, оценка зрительных сигналов). Эффект замедленного (длительного) действия может касаться, например, продолжительного изменения количества рецепторов.

Гормональная система включает восемь эндокринных желез, которые выделяют **гормоны** – химические вещества, которые транспортируются посредством внеклеточной жидкости ко всем органам для регулирования клеточных

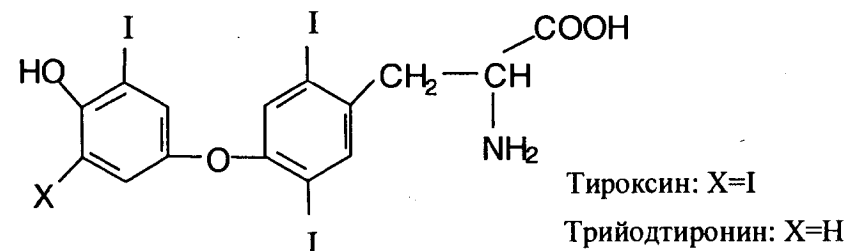
функций, в особенности тех, которые касаются обмена веществ. Эта система координирует в основном функции мускулатуры и секреторную функцию и, следовательно, комплементарна нервной системе.

Начиная с открытия *Адреналина* (1895 г.) было выделено и идентифицировано большое число эндогенных регуляторов нейро-гуморальных процессов, обеспечивающих гомеостаз – гормонов, энзимов и коэнзимов. Все они обладают определенной физиологической активностью, а нарушения в механизме их образования и метаболизма как правило сопряжены с появлением различных патологий. Поэтому такие соединения могут рассматриваться как эндогенные лекарства. Если же такое соединение проявляет достаточно выраженное специфическое фармакологическое действие, то его можно использовать в медицинской практике в качестве лекарственного средства. Примеров таких лекарств более чем достаточно: *Адреналин* (средство сужения сосудов при местной анестезии или купировании приступов бронхиальной астмы), *ГАМК* (препарат ноотропного действия *Аминалон*), таурин – продукт декарбоксилирования цистеиновой кислоты (препарат *Тауфон* для лечения дистрофических изменений сетчатки глаза).

Особенно широко применяются в медицинской практике многочисленные гормональные препараты, влияющие на процессы обмена веществ

- гормоны гипофиза (*Кортикотропин*, *Окситоцин* и др.);
- гормоны, регулирующие функцию щитовидной железы (*Тиреоидин*, *Тироксин*, *Трийодтиронин*);
- гормоны поджелудочной железы (*Инсулин*) и коры надпочечников (*Кортизон* и *Гидрокортизон*, *Преднизон* и *Преднизолон*);
- половые гормоны (*Эстрон* и *Эстрадиол*, *Тестостерон* и *Прогестерон*).

Трийодтиронин наряду с *Тироксином* является составляющей естественного гормона щитовидной железы *Тиреоидина*. Однако по сравнению с последним всасывается быстрее и полнее и оказывает более быстрый эффект, так как слабее связывается белками крови, транспортируется преимущественно в свободном виде и быстрее проникает через клеточные мембраны. От *Тироксина* отличается меньшим (на один атом) содержанием йода в молекуле.



Инсулин, гормон поджелудочной железы, специфически регулирующий усвоение глюкозы тканями и превращение в гликоген, практически незаменим в медицинской практике в качестве антидиабетического средства. “Инсулин для инъекций” (раствор кристаллического препарата) оказывает наиболее быстрое (но наименее продолжительное) действие: он понижает содержание сахара в крови, уменьшает его выделение с мочой и устраняет проявление диабетической комы. Более широкое применение нашли препараты пролонгированного действия, которое обеспечивается включением в их состав белка протамина, цинка, консервантов, а также буферной компоненты, меняющих скорость наступления гипогликемического эффекта.

Такие препараты можно вводить больным реже, чем инсулин для инъекций.

Адреналин имеет широкое применение в медицине, в частности, в качестве средства повышения артериального давления. В организме *Дофамин* является предшественни-

ком катехоламинов – *Норадреналина* и *Адреналина*, регулирующих в известной степени деятельность сердечно-сосудистой системы. Применение *Дофамина* в медицине основывается именно на его способности высвобождать *Норадреналин* из пресинаптических депо, т.е. оказывать не прямое адреномиметическое действие. Для медицинских целей его производят синтетическим путем и вводят внутривенно капельно при кардиогенном шоке.

Чаще всего, однако, естественные регуляторы биохимических процессов подвергают **химической модификации** и на данный момент это наиболее эффективный путь поиска новых лекарств. Химическая модификация может быть двух типов: обратимая и необратимая.

Обратимая химическая модификация лекарственных препаратов позволяет создавать **пролекарства (прекурсоры)**, из которых сам препарат выделяется лишь при попадании в организм в результате соответствующих биохимических превращений. Некоторые примеры таких модификаций уже приведены выше.

Характер и механизм действия препарата будут определяться в первую очередь его способностью проникать через липидные мембраны. Поэтому модифицированной структуре необходимо “привить” такие физико-химические свойства, которые обеспечили бы ей необходимую способность проникать через биологические мембраны и обеспечить тем самым “доставку” активного действующего начала к клеткам-мишеням. Этот параметр будет определяться как количеством неионизированных молекул в растворе (т.е. величиной pK_a), так и общей липофильностью молекул.

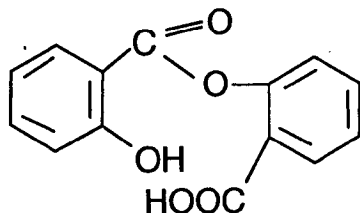
Оптимальную величину pK_a можно обеспечить, временно блокируя (нейтрализуя) ионогенные функциональные группы – OH, COOH, CO, NH₂. Для липофильности к этим же группам можно будет присоединять определенные

группы-“носители”. Связи при этом могут быть различного характера – эфирные, ковалентные, или – предпочтительнее – ионные, координационные или водородные. Важна при этом их прочность: после проникновения через мембрану аддукт должен высвобождать активную форму с достаточной скоростью, необходимой для проявления требуемого фармакологического эффекта. Тем самым удастся целенаправленно воздействовать на судьбу лекарства в организме: обеспечить его требуемое распределение в тканях и локализацию в определенном органе, регулировать фармакокинетику препарата – скорость всасывания и выведения из организма. Используемые для этой цели химические реакции те же, что и используемые в органическом синтезе для временной защиты определенных функциональных групп: ацилирование групп OH и NH₂, ацетализация карбонильных групп, эстерификация карбоксильных. При этом важно, чтобы защитную группу можно было бы вводить легко и селективно, чтобы она выдерживала определенные условия до перехода через мембрану и легко снималась в других условиях – уже после этого перехода и достижения “мишени”. Скорость гидролитического отщепления группы-носителя будет определяться различными факторами, в том числе его стерическими параметрами. Например, разветвление цепи значительно замедляет как ферментативное, так и неферментативное расщепление. Для замедленного гидролиза сложного эфира требуется наличие достаточно длинных алифатических цепей, которые стерически будут препятствовать процессу. Скажутся, естественно, и электронные эффекты заместителей в молекуле носителя: электронодонорная 4-NH₂-группа в молекуле бензоата замедляет реакцию, тогда как электроноакцепторная 4-NO₂-группа ускоряет ее.

В случае аминокислот удобными носителями оказались различные жирные кислоты: образующиеся при этом амиды

в силу своей выраженной липофильности облегчают прохождение аминокислот через ГЭБ. Хорошим носителем оказалась никотиновая кислота: получены, в частности, ее производные с ГАМК, глутаминовой и аспаргиновой и другими аминокислотами, которые в отдельных случаях обладают выраженным нейрорепрессивным действием. Например, у никотиноил-ГАМК выявлено антиамнестическое действие.

Если в качестве “ведущего” и “ведомого” компонентов используются идентичные молекулы, то получают “идентичные близнецы”. Салицил-салициловая кислота не гидролизует желудочным соком, желчью, панкреатином и она хорошо адсорбируется в основном в кишечном тракте и превращается в салицилат в тканях.



Салицил-салициловая кислота

Плохую абсорбцию ряда антибиотиков, обусловленную их полярностью, можно обойти уменьшением полярности путем превращения этих соединений в эфиры кислот: уксусной (*Олеандомицин*), пропионовой (*Эритромицин*), гексановой (*Миккомицин*). Отличным носителем зарекомендовала себя пировиноградная кислота.

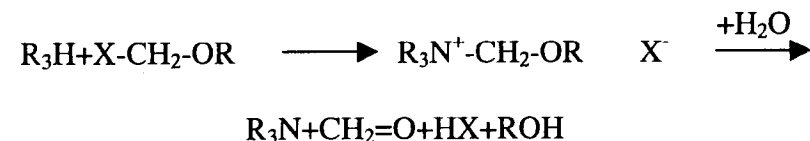
Эстерификацию лекарств-спиртов применяют, как правило, для увеличения продолжительности их действия (с этой целью получают, например, различные эфиры эстрадиола).

Альдегиды, соединяясь с первичными аминами, образуют N-замещенные имины, которые относительно легко

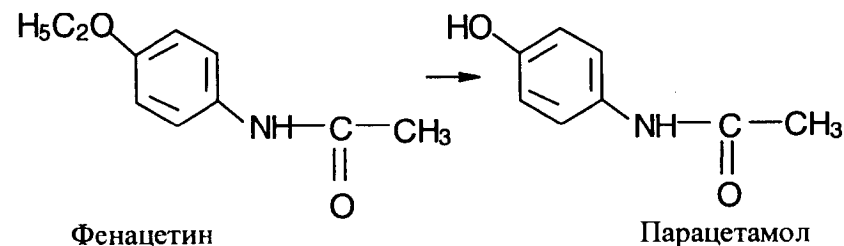
гидролизуются с высвобождением первоначально использованных компонентов.

Особенно хорошие возможности для модификации открываются при наличии карбоксильной функции, которую можно, в частности, превратить в сложноэфирную или амидную группировки.

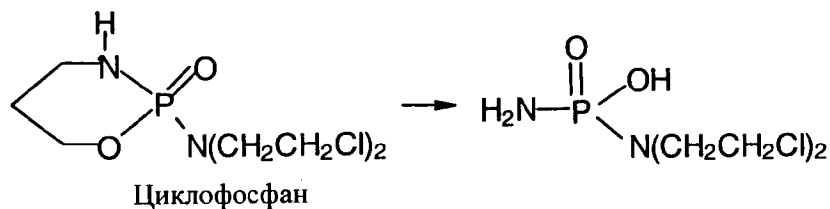
Амины можно превращать в четвертичные соли аммония используя не алкильные или арильные радикалы, которые можно удалять лишь в жестких условиях, а алкоксиметильные радикалы, которые отрываются от четвертичного атома азота в куда более мягких условиях. Образующиеся при этом соединения значительно лучше растворяются, по сравнению с исходными аминами, в воде, а при гидролизе дают амины, формальдегид, спирт и соответствующую галогеноводородную кислоту [3]:



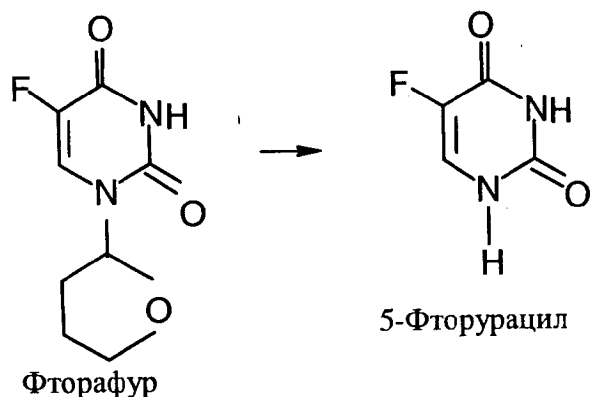
В качестве дополнительных примеров известных пролекарств можно приводить уроантисептик *Уротропин*, из которого в мочевых путях в кислой среде образуется формальдегид. Весьма вероятно, что антипиретик и анальгетик *Фенацетин* в организме претерпевает ферментативное дезалкилирование с образованием *Парацетамола*:



Известный противоопухолевый препарат *Циклофосфан* метаболизируется до замещенного диамида, который и является истинным активным началом:



Следует также указать на превращение *Фторафура* в *5-Фторурацил*:



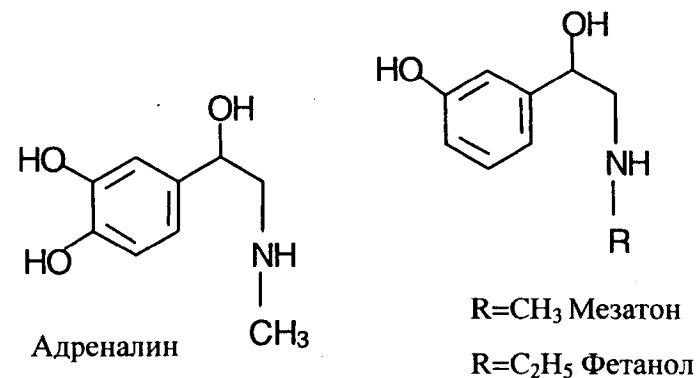
и на превращение *Ацикловира* в пораженной клетке в высокотоксичное по отношению к вирусу монофосфорилированное производное (пример будет рассмотрен подробнее в разделе “Антиметаболиты”).

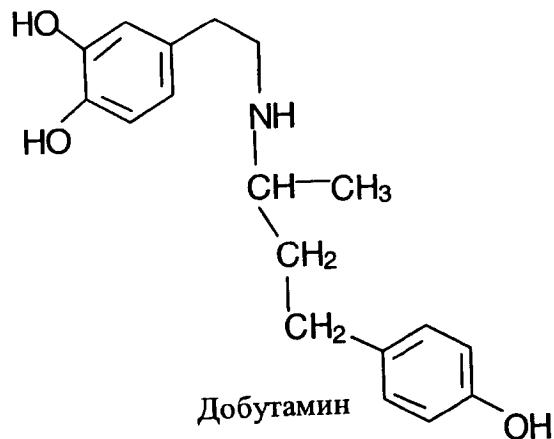
Чаще, однако, эндогенный регулятор служит прототипом или моделью для целенаправленного синтеза его аналогов и производных, обладающих улучшенными или измененными свойствами. После выявления антибактериального действия *Сульфаниламида* было синтезировано свыше 10

тысяч его производных. При отборе психотропных препаратов были синтезированы тысячи производных фенотиазина и других соединений. Учет выявленных при этом закономерностей помогает создать наиболее благоприятные условия для взаимодействия лекарств со специфическими рецепторными системами организма, обеспечивающими соответствующий фармакологический эффект.

После обнаружения (часто случайного) активного вещества (как это было, например, в случае того же *Сульфаниламида*) следует большой цикл работ по синтезу его структурных аналогов. И методы синтеза должны быть разработаны такие, которые позволят получить не разрозненные вещества, а определенные ряды с закономерным изменением определенных характеристик.

Примером высокой результативности модификации молекулы эндогенного вещества служат многочисленные аналоги *Адреналина*, среди которых были выявлены соединения с гипертензивным, антиишемическим, антиаритмическим, кардиотоническим и антигипертензивным действием (*Норадреналин*, *Мезатон*, *Фетанол*, *Добутамин* и много других):





Вопросы, связанные с биологическим действием различных симпатомиметиков с β -фенилэтиламинной структурой будут рассмотрены более подробно в дальнейшем.

Модификацией структуры молекулы ацетилхолина получен ряд холинолитиков, ганглиоблокаторов, курареподобных средств (см. ниже).

Синтетический препарат гормонального действия *Метилэстрадиол* отличается от естественного *Эстрадиола* наличием метильного радикала в положении C_{17} , что приводит к усилению эстрогенной активности и стойкости. Значительно усиливается активность и при введении в это положение этильного (ацетиленового) радикала.

Антиметаболиты. В настоящее время понятие “*метаболит*” используется для обозначения жизненно необходимых соединений – продуктов жизнедеятельности организма, или, в более широком смысле слова – продуктов распада ксенобиотиков (инородных веществ). *Антиметаболиты* – это аналоги коферментов (небелковая часть ферментной молекулы) и субстратов ферментов, обладающие антагонистическим действием [4]. Прежде чем приступить к

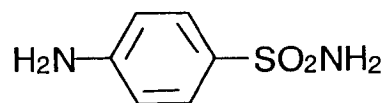
рассмотрению структурных и иных взаимоотношений между субстратами ферментов (коферментами) и агентами, ингибирующими эти ферменты, следует рассмотреть некоторые ферментативные процессы.

Ферменты (или *энзимы*) – это белковые соединения, в которых имеется и небелковая часть, представляющая собой органическую молекулу, ион металла или их комбинацию. Эти соединения ускоряют биохимические превращения в клетке, причем это ускорение обусловлено снижением энергетических барьеров соответствующих этим реакциям. Физическая сущность каталитической активности ферментов заключается в образовании энергетически более выгодного переходного состояния за счет изменения конформации фермента и субстрата. Близость реагирующих группировок и “содействие” со стороны находящихся рядом аминокислотных фрагментов обеспечивает разрыв ковалентных связей с расходом значительно меньшей энергии, по сравнению с обычными реакциями неферментативного органического синтеза. В бимолекулярных ферментативных реакциях обеспечивается оптимальное ориентирование реагирующих пар, причем их концентрации на ферменте много выше, чем в растворах, и, соответственно, много выше и скорость процессов. Удобная взаимная ориентация, возможно, обусловлена способностью к взаимодействию субстратов и коферментов молекулы, приводя к так называемому “наведенному (индуцированному) соответствию” [16].

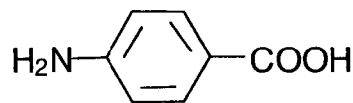
Экспериментально показано, что апофермент (белковый компонент сложных ферментов) лактатдегидрогеназы значительно деформируется в присутствии своего кофермента – НАД (данные рентгеноструктурного анализа).

Важнейшим свойством ферментов является субстратная специфичность, определяющаяся сродством к различным субстратам и разной скоростью реакций с субстратами после связывания.

Ингибирование ферментов является основой биологического действия большого количества лекарственных препаратов и физиологически активных веществ. При этом важно отметить, что большая часть таких ингибиторов структурно весьма сходна с субстратами или коферментами. Такие ингибиторы (антагонисты) называются *Антиметаболитами*. Установлено, что биологические эффекты субстратов и коферментов могут быть подавлены под воздействием антиметаболитов, которые благодаря структурному соответствию и близости электронных характеристик способны занимать и блокировать активные участки ферментов, в обычных условиях взаимодействующих с метаболитами. Например, этанол может снимать или уменьшать токсическое действие метанола, вытесняя его с окисляющего фермента. Малоновая кислота является ингибитором окисления янтарной кислоты при участии сукцинатдегидрогеназы. Антибактериальная активность стрептоцида определяется его конкуренцией с природным метаболитом – п-аминобензойной кислотой (ПАБК) причем ингибирование наблюдается на том участке фермента (дигидрофолатсинтетазы) где ПАБК используется для построения молекулы дигидрофолиевой кислоты:



Сульфаниламид
(Белый стрептоцид)

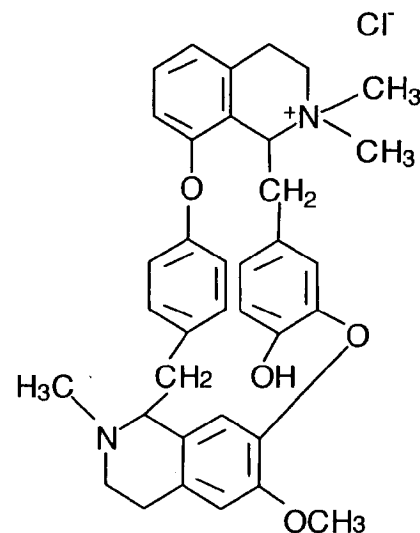


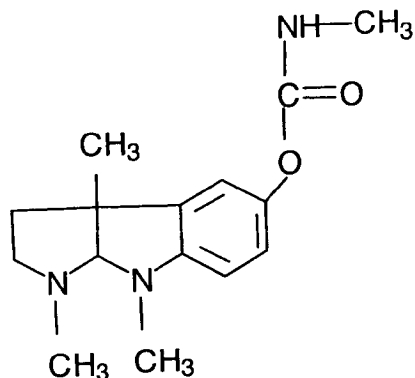
ПАБК

Активный центр молекулы фермента ошибочно принимает стрептоцид за свой нормальный субстрат (ПАБК), так как оба соединения имеют близкие размеры, плоскую структуру и почти одинаковую основность аниона (pK_a 2,5 и 2,6, соответственно).

Суть избирательности действия стрептоцида и других сульфаниламидных препаратов связана с неспособностью млекопитающих синтезировать дигидрофолиевую кислоту (ДФК) – эти организмы (включая и человека) получают кислоту с пищей. С другой стороны, патогенные микроорганизмы неспособны усваивать экзогенную ДФК и, следовательно, уязвимы к действию сульфаниламидов, ингибирующих ее биосинтез. Это поистине впечатляющий пример избирательной токсичности, когда препараты действуют на клетки бактерий, не затрагивая клеток хозяина.

Антиметаболиты, блокирующие доступ ацетилхолина к рецепторам и тем самым “мешающие” действию нейромедиатора, являются, естественно, четвертичными солями, это – миорелаксанты *Тубокурарин*, *Дитилин*:

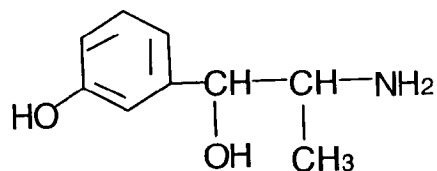




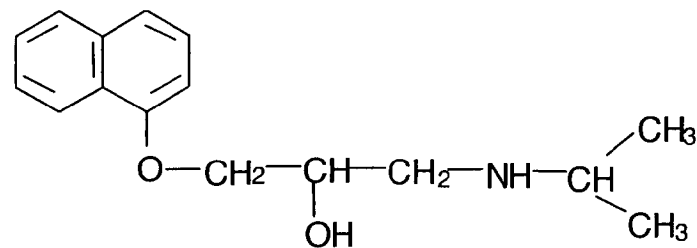
Физостигмин

Препараты типа *Физостигмина* усиливают действие ацетилхолина, блокируя его доступ к разрушающему его ферменту *Ацетилхолинэстеразе* и используются при лечении глаукомы, миастении, атонии кишечника и мочевого пузыря.

К числу антиметаболитов относятся и блокаторы захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями, такие, как *Метараминол*, тогда как антагонисты норадреналина в постсинаптических рецепторах, такие, как *Анаприлин*, широко используются при лечении гипертонии:

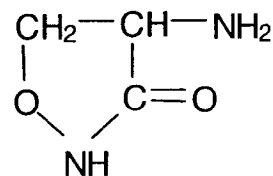


Метараминол

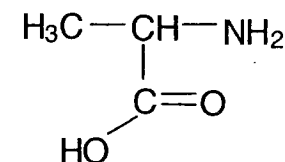


Анаприлин

В рассматриваемом контексте стоит упомянуть противотуберкулезный препарат *Циклосерин* – структурный аналог *D-Аланина*:



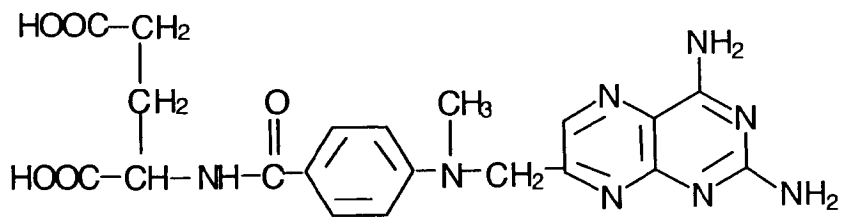
Циклосерин



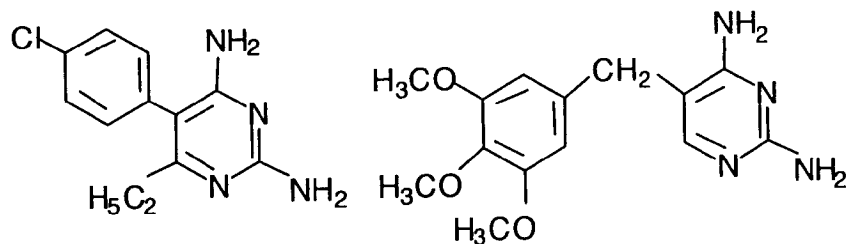
D-Аланин

Циклосерин препятствует образованию *D-Аланина* и его конденсации в дипептид *D-Ала-D-Ала*, в отсутствие которого невозможен биосинтез пептида, ответственного за построение стенок клеток бактерий, в результате чего последние погибают.

Важный тип лекарственных препаратов, вводимых в биосинтез ДНК, это – ингибиторы фермента **дигидрофолатдигидрогеназы**, восстанавливающего дигидрофолиевую кислоту в соответствующее тетрагидропроизводное, ответственное за биосинтез тимина и пуринов. Это – аналоги фолиевой кислоты, такие, как противоопухолевый препарат *Метотрексат*, а также соединения, содержащие 2,4-диаминопиримидиновый фрагмент – антималярийный препарат *Хлоридин* и антибактериальный препарат *Триметоприм*:



Метотрексат



Хлоридин

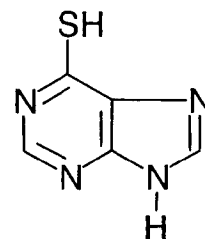
Триметоприм

Среди аналогов пиримидинов и пуринов, ингибирующих биосинтез ДНК на последней стадии, следует отметить 5-Фторурацил, который превращается в 5-фтордезоксидеоксиуридиловую кислоту, проявляющую высокую цитостатическую активность. Кислота обладает значительно большим сродством к тимидилатсинтетазе, по сравнению с природным субстратом — дезоксиуридиловой кислотой и вытесняет природный субстрат с фермента. Тем самым приостанавливается биосинтез ДНК и прерывается перенос метильной группы с метилентетрагидрофолиевой кислоты на дезоксиуридиловую кислоту, т. е. ключевая стадия в биосинтезе производных тимина из урацила. Это, несомненно, один из типичных примеров использования антиметаболитов.

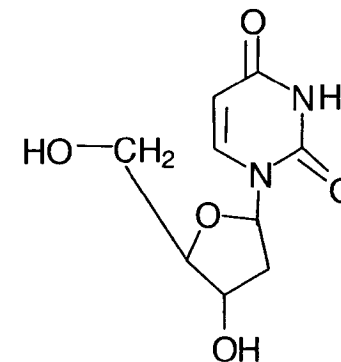
Аналогичным, в принципе, действием обладает 6-Меркаптопурин, который в клетках превращается в 6-Тиоинозин-5'-фосфат, ингибирующий превращение ис-

тинного субстрата инозин-5'-фосфата в аденозин-5'-фосфат и блокирующий тем самым биосинтез пуринов. Хорошим примером антиметаболитной активности является и действие 5'-амино-2',5'-дидезоксиуридиловой кислоты, которая под действием киназы вируса герпеса дает сильный цитостатик — трифосфат. Так как киназы человека такой способностью не обладают, имеет место избирательное ингибирование вируса герпеса без воздействия на организм хозяина.

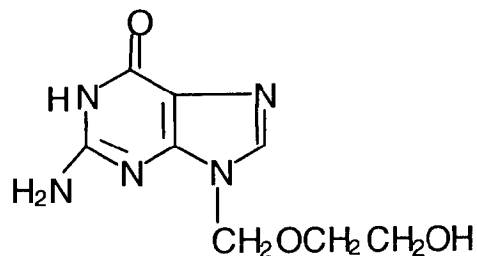
Одним из наиболее важных противовирусных средств, применяющихся в настоящее время в медицинской практике, является препарат *Ацикловир*: фосфорилирование его в организме приводит в конечном итоге к трифосфату, конкурирующему в инфицированных клетках с дезокси-гуанозинтрифосфатом за вирус-специфичную ДНК. Отсюда и эффект — ингибирование биосинтеза ДНК в клетке и, как следствие — противовирусное действие. Существенно, что в здоровых клетках млекопитающих фосфорилирование *Ацикловира* не протекает.



6-Меркаптопурин

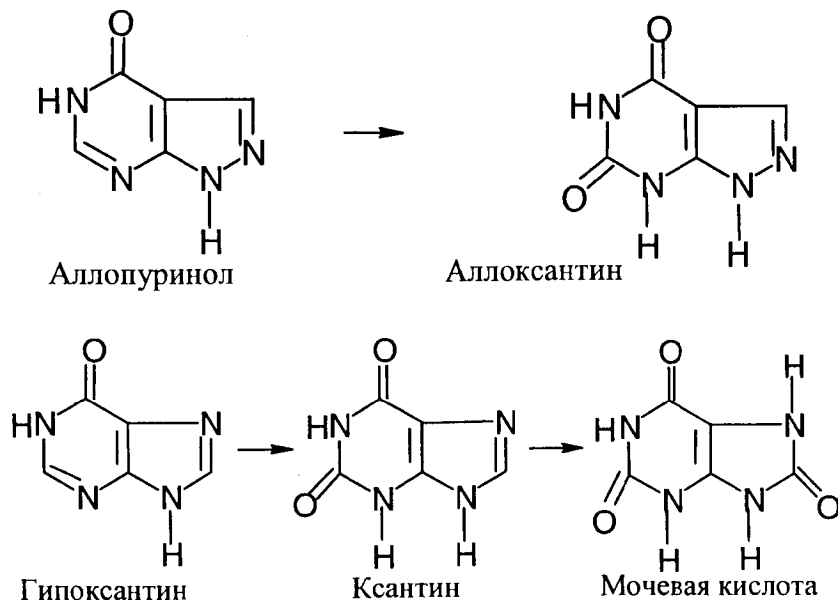


5'-Амино-2',5'-дидезоксиуридиловая кислота



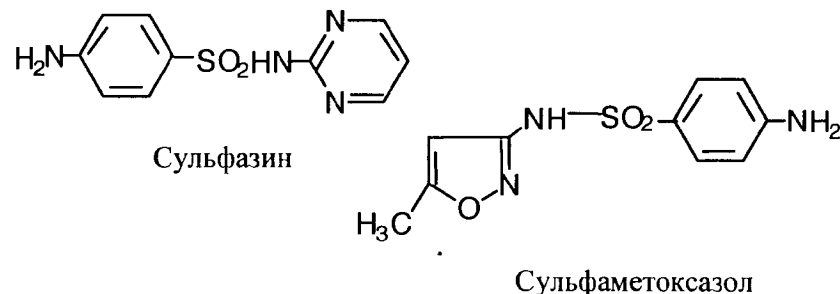
Ацикловир

Аллопуринол, нашедший широкое применение в медицинской практике, является антиметаболитом гипоксантина: он блокирует окисление гипоксантина в ксантин ферментом ксантиноксидаза, а также превращается в аллоксантин, прерывающий окисление ксантина (тем же ферментом) в мочевую кислоту:



Результатом применения *Аллопуринола* является снижение содержания мочевой кислоты у больных подагрой и вообще у пациентов, страдающих от избытка этой кислоты в организме.

Для устранения определенных патологий в ряде случаев одновременно используют различные антиметаболиты, блокирующие различные последовательные стадии ферментативных реакций. Так, совместное применение *Сульфазина* и *Хлоридина* блокирует включение ПАБК в молекулу ДГФК ("эффект сульфазина") и тормозит реакцию восстановления ДГФК до тетрагидропроизводного (*Хлоридин*). Результатом является высокая эффективность препарата при лечении малярии. Аналогичный эффект обеспечивает комбинированное использование *Бактрима* (*Сульфаметоксазола* и *Триметоприма*), когда происходит последовательная блокада биосинтеза и восстановления ДГФК.



Антикоагулянты – конкурентные антагонисты, антиметаболиты *витамина К*: они тормозят биосинтез именно тех факторов свертывания крови, в образовании которых витамин имеет важное значение. К ним относятся *Гепарин*, *Фосфатидилсерин*, производные 4-оксикумарина, фенилиндандиона.

В биосинтезе факторов свертывания витамин К способствует реакции карбоксилирования, сам превращаясь при этом в эпоксид. В нормальных условиях параллельно

протекает обратное превращение эпоксида в активный витамин. Антикоагулянты же блокируют это превращение вследствие угнетения энзима эпоксидредуктазы и нарушают образование факторов свертывания крови. Образующиеся при этом белки теряют способность взаимодействовать с ионами кальция и не проявляют прокоагулянтного действия [9].

Известно, что *Ацетилхолин* очень легко расщепляется энзиматически и быстро инактивируется холинэстеразой. Ингибированием (торможением) энзима можно было бы усилить собственную активность ацетилхолина в местах его естественного образования, способствуя пролонгированию действия. По этой схеме действует большое число лекарств, регулирующих функции ЦНС и сердечно-сосудистой системы путем ингибирования холинэстеразы (*Галантамин*) и МАО (стабилизирующих и предотвращающих инактивацию нейромедиаторов), а также путем ингибирования дезактивации ГАМК или превращения неактивного *Ангиотензина I* в *Ангиотензин II*, оказывающего сильное сосудосуживающее (прессорное) действие (*Каптоприл*).

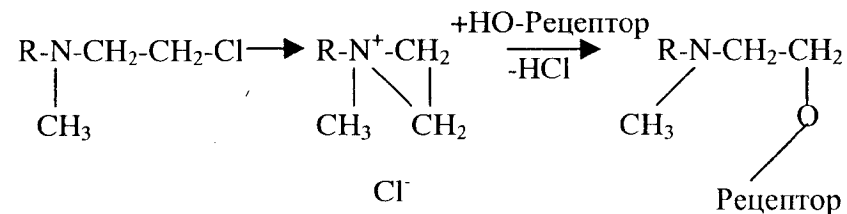
Антиметаболиты обратимого действия могут быть конкурентными или неконкурентными – в зависимости от наличия (или отсутствия) структурного сходства с субстратом.

У неконкурентных агентов отсутствует какое-либо сходство с субстратами и их эффект является следствием связывания и выключения функциональных групп или ионов металлов в молекуле энзима.

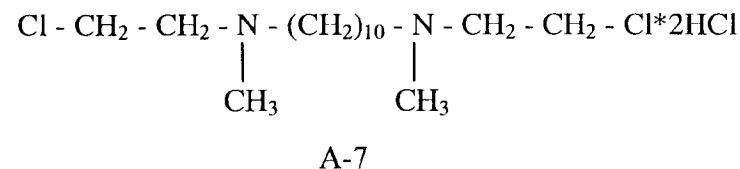
Подробное исследование механизма действия азотистого *Иприта* (β, β' -дихлордиэтилсульфида) привело к созданию нового направления в химиотерапии злокачественных новообразований – **алкилирующих средств**, основанного на использовании структурных аналогов Иприта в качестве лекарственных средств [13].

Вещества, содержащие β -хлорэтильную группу у третичного атома азота, способны циклизироваться в производ-

ные этилениминия, которые могут образовывать ковалентные связи с различными анионами. Если эта группа введена в состав носителя, имеющего избирательное сродство к какому-либо рецептору, то вслед за сорбцией на рецепторе может происходить его избирательное алкилирование:



Пример алкилирующего вещества – *Препарат А-7*, алкилирующий аналог *Декаметония*:



Препарат образует с холинорецептором ковалентную связь, алкилируя его анионные (карбоксильную и фосфатную) группы. Блокируя рецептор препарат, тем самым, препятствует энзиму осуществить свои функции.

Другое средство – *Азидотимидин*, *АЗТ*, 3-азидо-2,3-дидезокситимидин – известное средство лечения синдрома СПИД человека, является аналогом естественного нуклеозида тимидина. Предполагается, что препарат действует на ретровирус иммунодефицита человека по принципу конкурентного ингибирования.

Дополнительные сведения об алкилирующих и других противоопухолевых средствах будут приведены в одном из последующих разделов.

Аналоги и метаболиты известных лекарственных средств. В поисках новых лекарств целесообразно проводить и фармакологическое исследование метаболитов уже известных лекарств [6].

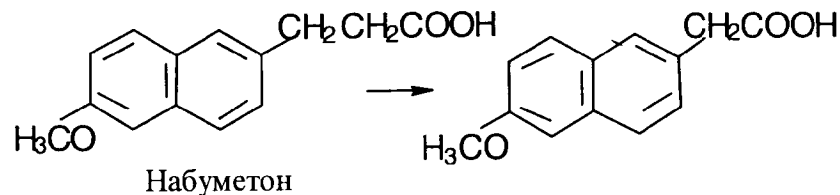
Традиционно метаболиты делят на две большие группы:

1. метаболиты первой фазы, которые образуются в результате метаболического окисления, восстановления или гидролиза исходной структуры;

2. метаболиты второй фазы, которые представляют собой полярные и гидрофильные вещества, образующиеся в результате конъюгации самого препарата или его метаболитов первой фазы с полярными эндогенными агентами, как правило, легко выводятся из организма (обычно это глюкурониды, сульфаты, продукты взаимодействия с глутатионом, аминокислотами).

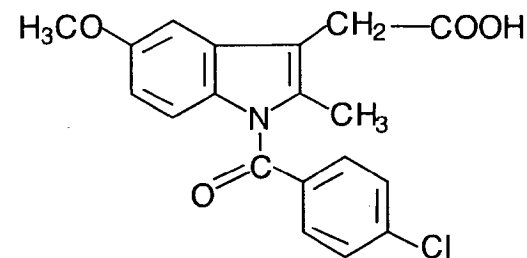
Хотя биотрансформация приводит, как правило, к дезактивации лекарственного средства и образованию полярных структур, легко растворимых в воде, встречаются тем не менее и такие случаи, когда метаболиты оказываются более активными, чем сам препарат.

Например, препарат противовоспалительного действия *Набуметон* в организме превращается в активную *б-метоксинафтил-2-уксусную кислоту*:

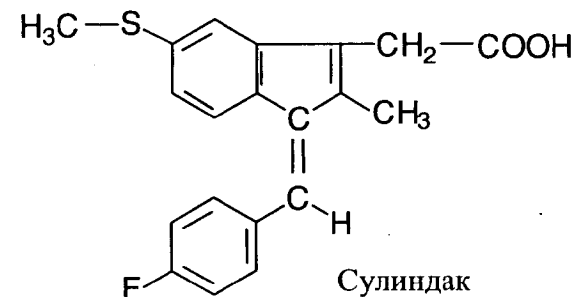


Пролекарством в ряду нестероидных противовоспалительных препаратов можно считать инденовый изостер *Индометацина* – *Сулиндак*, который в организме превра-

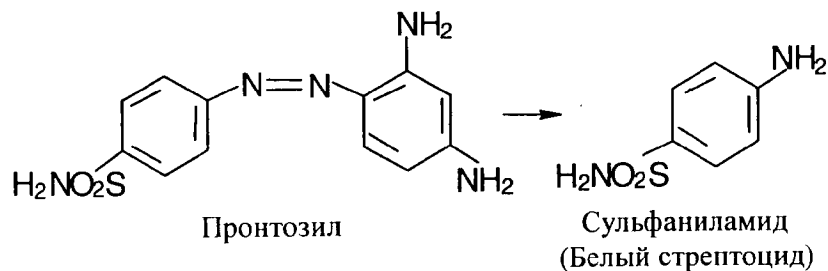
щается в два метаболита, сульфон и сульфид. Сульфид является ингибитором образования простагландинов и, в сущности, представляет собой основное действующее начало, за счет которого и проявляется фармакологическое действие *Сулиндака*:



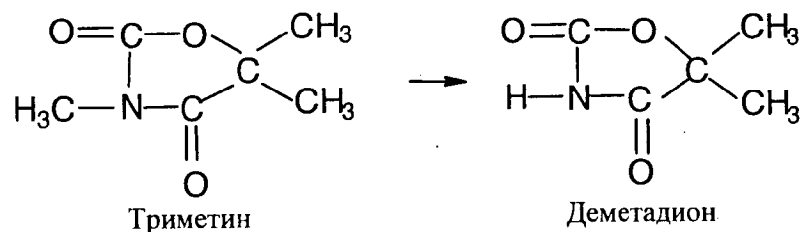
Индометацин



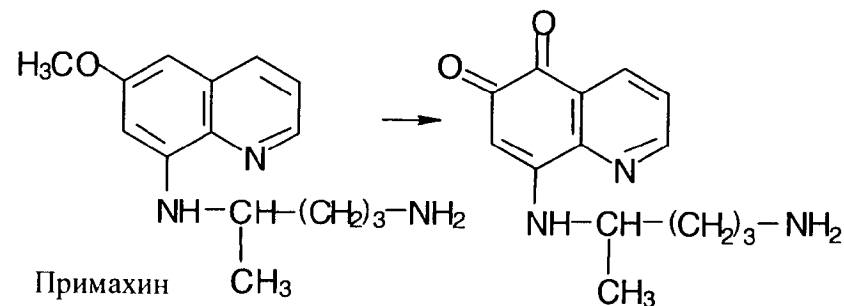
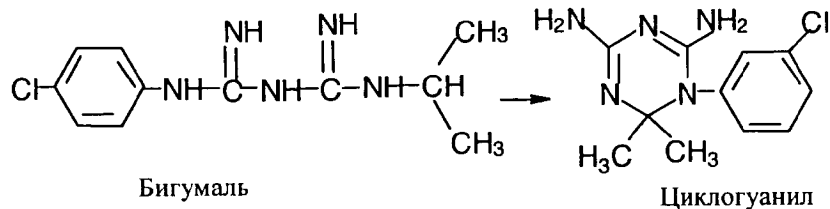
Мы уже приводили примеры метаболизма отдельных противоопухолевых средств (Циклофосфан, Фторафур) с образованием активных лекарств. Конечно, самым характерным и, по-видимому, первым примером такой метаболизации является восстановительная трансформация *Пронтозила* в белый стрептоцид под действием кишечной микрофлоры и клеток стенок кишечника (с открытия этого явления и началась эра сульфамидных препаратов):



N-Деметилирование, протекающее в печени, также приводит к активным метаболитам. Примером может служить превращение противосудорожного препарата *Триметин* в *Деметадиион*:

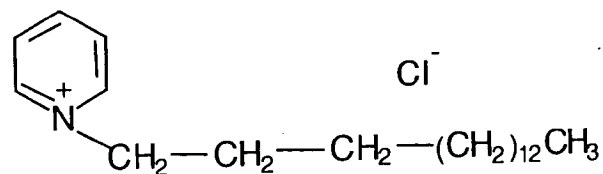


Дополнительным примером метаболизма, приводящего к более активным соединениям, является циклизация противомаларийного препарата *Бигумаль* в *Циклогуанил* и окисление лекарственного средства того же типа действия – *Примахина* в соответствующий хинон, который и представляет собой истинное антибактериальное средство:

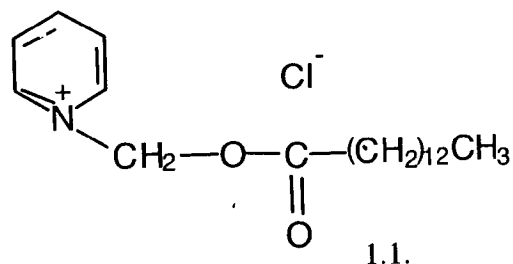


В ряду антибиотиков характерным примером может служить применение стеарата и сукцината *Левомецетина*, которые омыляются в желудочно-кишечном тракте с образованием самого Левомецетина.

Один из путей увеличения терапевтического индекса – создание “мягких лекарств”, структурных аналогов уже известных лекарств с “безопасными” метаболическими превращениями. Образование высокотоксичных метаболитов приводит к нежелательным эффектам и значительно снижает терапевтический индекс вещества, обесценивая его как лекарство, даже если оно и обладает требуемой фармакологической активностью[10]. Главным считается исключение метаболизма по пути окисления вещества монооксигеназами печени. Чаще всего рассчитывают на гидролитический распад препарата *in vivo* под влиянием эстераз: этот путь не только наиболее простой – он приводит к гидрофильным легко выводимым из организма продуктам. Метод сводится к созданию близких структурных аналогов известных лекарств, содержащих наряду с фармакофорными группами группировки, чувствительные к действию энзимов, предпочтительнее – гидролитических. Один из примеров такого подхода – соединение (1.1), которое является “мягким” аналогом *хлористого* цетилпиридиния: токсичность этого аналога примерно на два порядка меньше.

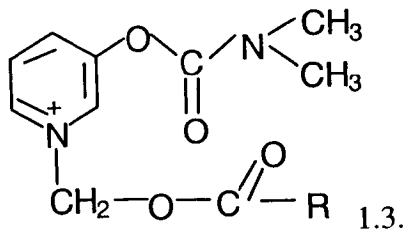
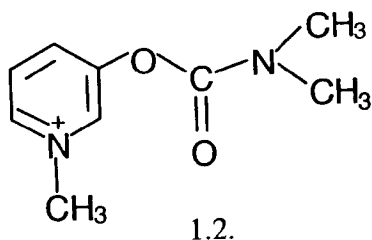


Хлористый N-цетилпиридиний

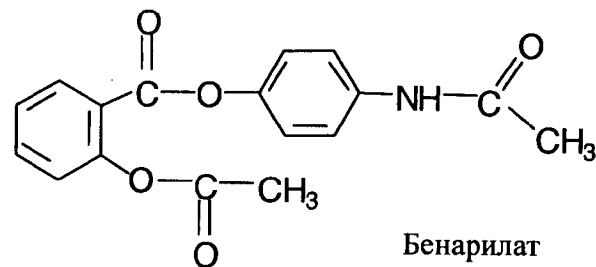


Принцип легко метаболизирующих и малотоксичных структурных аналогов был использован также при конструировании “мягких” алкилированных аналогов противораковых средств: эти соединения оказывают слабое алкилирующее действие и могут проникать внутрь опухолевой клетки без значительных потерь на пути к биомитозу.

В “мягкой” копии (1.3) высокотоксичного пиридопиримидина (1.2) высокая активность в ингибировании холинэстеразы также сочетается со значительно сниженной токсичностью:



Комбинированные препараты получают путем объединения двух известных активных соединений в одну молекулу. С такой целью были, например, комбинированы АСК и Изопропилаштирин. В комбинации АСК с Парацетамолом (Бенарилат) последний, благодаря стимулирующему действию на ПГ-синтетазу уменьшает гастротоксичность АСК:



Литература:

1. Альберт А. Избирательная токсичность. М.: Медицина, 1989.
2. Бабилев Ф.В., Адрионик И.Я. Полиморфизм лекарственных веществ. Кишинев: Штиинца, 1981-239с.
3. Виноградова Н. Д., Кузнецов С. Г., Чигарева С. М. Четвертичные аммониевые соли с лабильной N-C связью как прекурсоры лекарственных веществ. Хим. – Фарм. Журнал, 1980, т.14, № 9, стр.41-47.
4. Вуллс Д. В кн.: Стратегия химиотерапии, М.: ИЛ, 1960, стр.166-193.
5. Голендер В. Е., Розенблит А. Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. Рига: Зинатне, 1978.
6. Головенко Н. Я., Тотрова М. Ю. Стратегия поиска физиологически активных веществ по их метаболитам. Хим. – Фарм. Журнал, 1985, т.19, № 3, стр. 148-157.
7. Зайцева Т. М., Овчинников М. В., Мазур Н. А. Значение связывания белками плазмы крови лекарственных средств для их терапевтического эффекта. Хим. – Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 9, стр. 1034-1046.
8. Кузнецов С. Г., Чигарева С. М. Метаболизм и направленный синтез лекарственных веществ. Хим. – Фарм. Журнал 1989, т.23, № 7, стр.847-853.

9. Лакин К. М. Современные антитромботические средства. Обзор. Хим.-Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 10, стр. 1180-1192.
10. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных средств. М.: Медицина, 1981.
11. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. Издание II-ое стереотипное. В 2-х частях. М.: Медицина, 1988.
12. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. - 400с.
13. Шелковников С. А., Михельсон М. Я., Смирнова Т. С. и др. Изучение холинорецепторов скелетной мышцы с помощью алкилирующих агентов. Фармакология и токсикология, 1979, т. 42, № 1, стр. 19-23.
14. Ariens E. Molecular Pharmacology. N. – Y.: Academic Press, 1964.
15. Clark A. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Eds: Heffter A., Heubner A. Berlin: Springer, 1937, Bd. E-4, S. 63.
16. Kosland D. Fed. Proc. 1964, vol. 23, p. 719.
17. Paton W. D. M. Principles of drug action. Proc. Roy. Soc., Med., 1960, vol.53, p.815-820.

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

§1. Транквилизаторы – препараты успокаивающего (анксиолитического) действия

Психотропные средства – это весьма широкий круг химических соединений, оказывающих влияние на психические функции, эмоциональное состояние и поведение.

Известно, что ряд психопатологических процессов сопровождается изменениями в образовании, накоплении и обмене катехоламиновых нейромедиаторов в структурах мозга.

Например, **депрессивные состояния** представляются как следствие нехватки медиаторов, поэтому восполнить этот недостаток можно увеличением их содержания либо торможением метаболизма и обратного захвата (антидепрессанты), либо стимулированием их образования (в этом направлении действуют психомоторные стимуляторы).

Чувство страха, агрессивности и обостренную реакцию на внешние факторы снимают применением **нейролептиков**, соединений, влияющих на адренергические, дофаминергические, серотонинергические, ГАМК-ергические и холинергические нейромедиаторные процессы, блокируют дофаминовые рецепторы разных структур мозга, угнетают норадреналиновые рецепторы.

Седативные средства действуют в этом же направлении, но в более умеренной степени.

Психомоторные соединения – стимуляторы быстрого действия представлены *Фенамином* (Амфетамин сульфат), который способствует высвобождению норадреналина и дофамина и тормозит их обратный нейрональный захват. Таким же образом действует его индолный аналог *Индопан*.

Психофармакологические средства делят на четыре группы по характеру психотропного действия:

1. **нейролептики**, оказывающие терапевтический эффект при психозах и других психических расстройствах (их еще называют “антипсихотическими средствами”, “большими транквилизаторами” или “атарактиками” – от греч. “атараксия” – “спокойствие духа”);

2. **анксиолитики** седативного (успокаивающего) действия, понижающие патологический страх, эмоциональную напряженность, возбуждение (их еще называют “малыми транквилизаторами”);

3. **антидепрессанты**, применяемые для лечения патологических депрессивных состояний (их называют также “психическими энергизаторами” или “тимолептиками”);

4. **психостимуляторы**, включающие отдельную группу ноотропных препаратов.

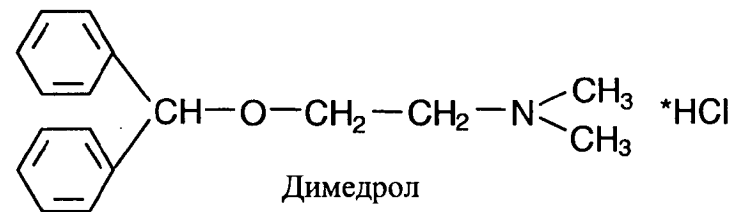
Как “большие”, так и “малые” транквилизаторы избирательно подавляют чувство страха, напряженности, тревоги и беспокойства и применяются преимущественно для лечения больных с невротическими и неврозоподобными расстройствами. Характерной для транквилизаторов способностью устранять страх и тревогу (т.е. анксиолитическим действием) обладают нейролептики, анксиолитики, седативные и снотворные средства.

Нейролептики по своему действию являются антипсихотическими средствами. Под термином “психоз” обычно понимают разнообразные ментальные нарушения, особым случаем которых считается шизофрения, которая характеризуется ясным сознанием, но значительными нарушениями мыслительной деятельности. Эти соединения обладают многосторонним биологическим действием, конечным результатом которого является успокаивающий эффект, проявляющийся в ослаблении реакции на внешние сти-

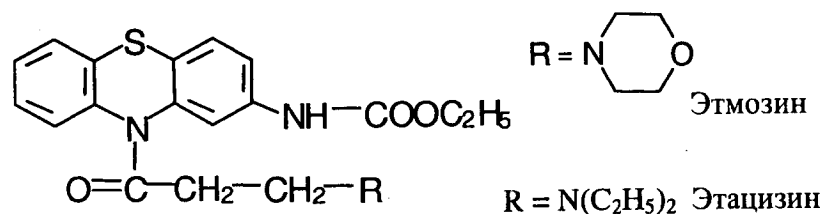
мулы, подавлении чувства страха, агрессивности, психомоторного возбуждения, бреда, галлюцинаций. Нейрохимические механизмы их действия связаны с влиянием на медиаторные процессы в мозге. В частности, нейролептики разных типов блокируют дофаминовые рецепторы, что обуславливает их антипсихотическую активность, а их седативное действие связано с угнетением центральных норадренергических рецепторов. Ряд химических групп нейролептиков могут быть выделены в качестве основных. Это, в первую очередь, производные фенотиазина, имеющие аминоалкильные заместители в положении 10 молекулы:



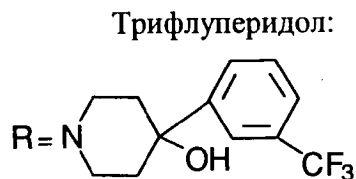
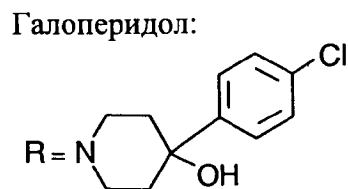
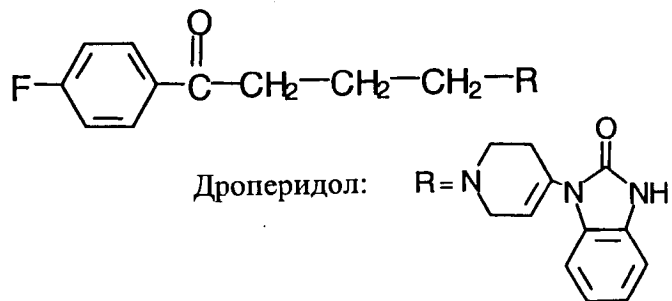
Хлорпромазин (Аминазин) и родственные фенотиазины снимают возбуждение у пациентов и оказывают существенный положительный эффект при шизофрении. Отправной точкой для разработки соединений этого класса послужили дифенилметановые антигистаминные вещества, у которых седативный эффект проявляется как побочный:



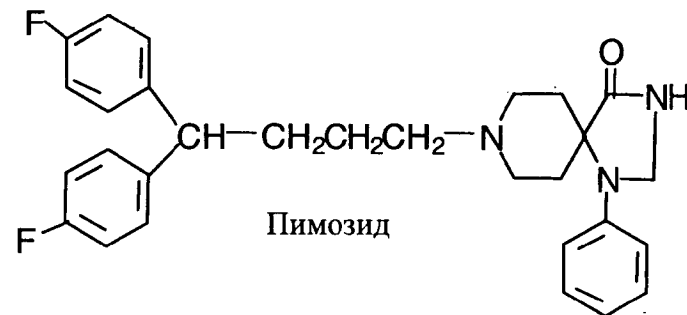
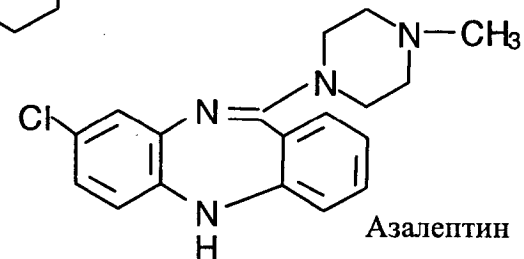
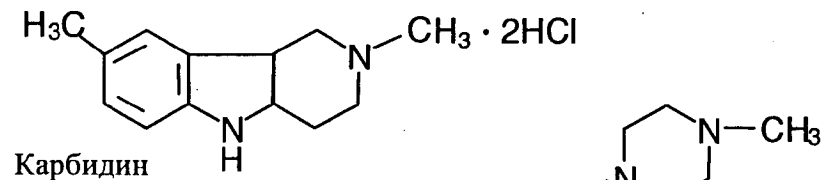
Вместе с тем при переходе от N-аминоалкилпроизводных фенотиазина и иминодибензила к соответствующим N-аминоацильным производным характер фармакологического действия меняется: психотропная (адренолитическая) активность слабеет и заменяется кардиотропной (адренопозитивной) активностью, что связано с изменением рецепторного профиля действия. Так были созданы антиаритмические средства *Этмозин* и *Этацизин*:



Другую важнейшую группу нейролептиков составляют бутирофеноны, обладающие мощным блокирующим эффектом в отношении дофаминовых рецепторов и являющиеся сильными антипсихотическими средствами:



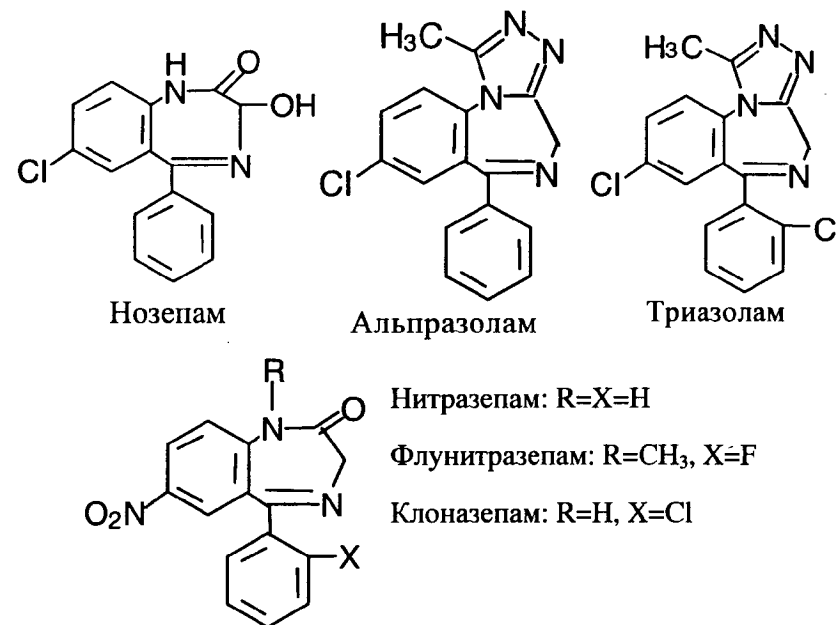
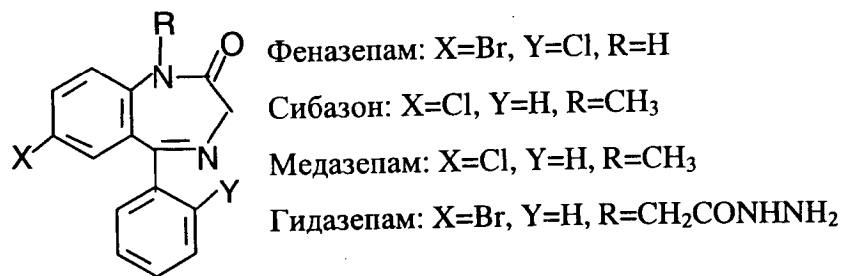
Препараты этого типа разработаны также на основе производных индола (*Карбидин*), дибензодиазепина (*Азалептин*) и дифенилбутилпиперидина (*Пимозид* и *Флукспирилен*):



Анксиолитики в отличие от нейролептиков не оказывают антипсихотического эффекта и обладают анксиолитическими, гипнотическими, миорелаксантами и противо-

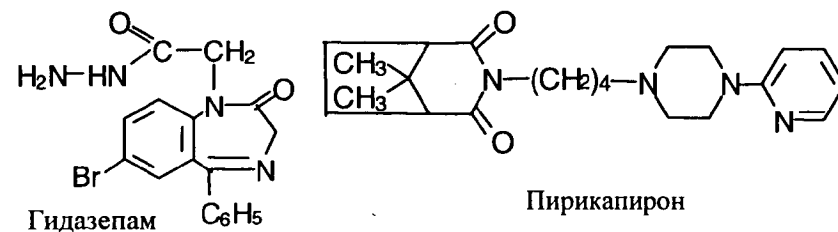
судорожными свойствами (в различной степени в зависимости от особенностей структуры). Существенно, что в отличие от нейролептиков, они мало влияют на дофаминергические, норадренергические и серотонинергические системы. В то же время бензодиазепины (основная группа соединений этого класса) отчетливо действуют на ГАМК-ергические системы, потенцируя центральный тормозной эффект ГАМК. Одним из компонентов ГАМК-рецепторной системы являются участки связывания с бензодиазепинами как экзогенными лигандами [37].

Наиболее используемая в настоящее время группа анксиолитиков – это производные бензодиазепина. При этом структурные особенности каждого препарата существенно влияют на фармакологический профиль транквилизирующего действия. Так, *Феназепам*, *Сибазон* (*Диазепам*, *Седуксен*), *Нозепам* (*Оксазепам*), *Альпразолам* обладают выраженным анксиолитическим действием. В то же время, для *Нитразепама*, *Флунитрозепама* и *Триазолама* характерно седативно-гипнотическое действие, в связи с чем эти препараты используются в качестве снотворных средств. Выраженное противосудорожное действие проявляет *Клоназепам*, а транквилизирующий эффект *Медазепама* со слабо выраженными миорелаксantным и снотворным действием делает этот препарат “дневным” транквилизатором.

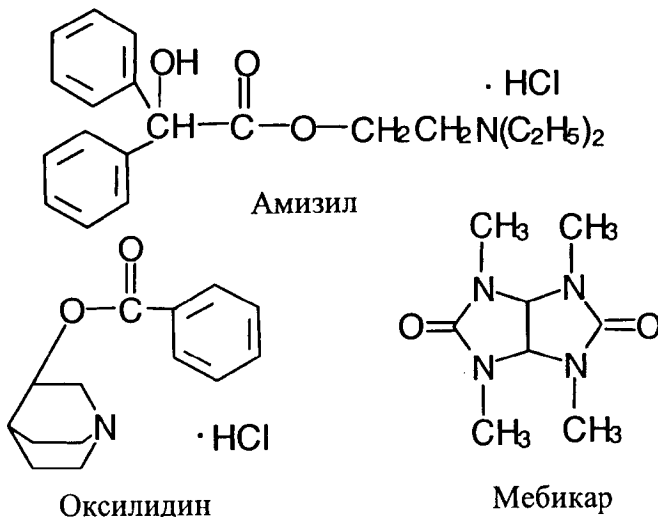


Гидазепам сочетает анксиолитическое и антидепрессивное действие с активирующим и антидепрессивным компонентами при малой выраженности побочных проявлений и низкой токсичности [3].

Отдельный класс анксиолитиков – имидные производные 1-бутил-4-гетарилпиперазина представлен *Пирикапином*, который в эксперименте обнаруживает свойства нейролептика и по своей анксиолитической активности не уступает бензодиазепинам. На практике применяется также его 2-пиримидиновый аналог Буспирон (Буспар) [15].



К числу транквилизаторов иной структуры относятся также препараты *Амизил*, *Оксилидин*, *Мебикар*:



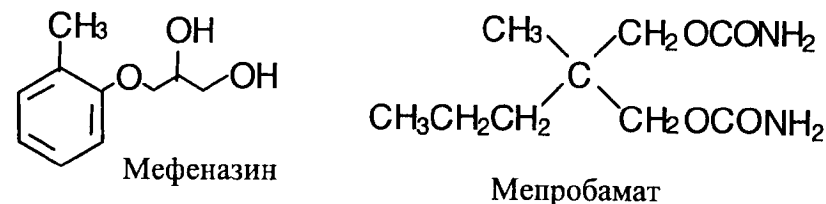
Из числа аналогов, содержащих в своей молекуле фрагмент ГАМК, отметим *Габанентин*, запатентованный в качестве лекарственного средства для лечения состояний страха и паники*.

Седативные средства. Вещества этого типа оказывают успокаивающее действие путем регулирования функции ЦНС таким образом, что процессы торможения усиливаются и (или) снижается уровень процессов возбуждения. По сравнению с бензодиазепинами их успокаивающий и антифобический эффект выражен слабее: они усиливают действие снотворных средств и анальгетиков, но не вызывают миорелаксации, сонливости, психической и физической зависимости. Применяют такие препараты при неврастении, неврозах, истерии, бессоннице, начальных формах гипертонии, эпилепсии.

* Заявка США 97101109/14, 1997; Изобретения 1999, №10, стр.22

К наиболее ранним средствам такого действия относятся: сульфат магния (горькая соль), препараты брома (бромид натрия, бромид калия, бромкамфора). Бромиды стали применять впервые в 1853 г, а начиная с 1869 г для тех же целей стали применять хлораль, который в дозах 0,3 - 0,5 г проявляет седативное действие (в больших дозах, 2 - 3 г, вещество вызывает глубокий сон, который может, однако, перейти в кому).

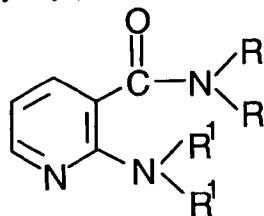
Из числа синтетических соединений самое старое седативное средство для снятия состояния тревоги – *Мефеназин*, первоначально применяли как мышечный релаксант. Исследования по увеличению продолжительности его действия привели к созданию *Мепробамата* (*Мепротана*):



Эндогенным анксиолитиком и, одновременно анти-депрессантом является нуклеозид *Уридин*, который по своей активности не уступает *Диазепаму*. Отметим, вместе с тем, что другой нуклеозид – *Тимидин*, является его функциональным антагонистом, а предшественник этих соединений в биогенетической цепи – **оротовая кислота**, ведет себя как ноотроп и оптимизирует мнестические процессы. Молекулярной основой анксиолитических свойств *Уридина* служит, по-видимому, его способность присоединяться к бензодиазепиновым и имипраминовым рецепторам [22]. Именно этим следует объяснить, почему при использовании анти-метаболита 6-азаурацила в онкологии в качестве блокатора биосинтеза пиримидинов отмечены случаи нарушения психики, сходные с астенодепрессивным синдромом. Повы-

шенная тревожность отмечается и у интактных животных с исходно низким уровнем эндогенного *Уридина* в мозге.

Определенные надежды возлагаются на поиск нейротропных средств среди производных никотиновой кислоты: никотинамид, который относят к эндогенным лигандам бензодиазепиновых рецепторов, проявляет действие, аналогичное действию бензодиазепинов (седативное, противосудорожное, антиагрессивное). Электронно – структурное сходство с транквилизаторами этого класса наблюдается и у амидов 2 – аминоникотиновой кислоты, содержащих третичную аминогруппу у C₂ пиридинового ядра:



Эти соединения вызывают общее успокоение подопытных животных, уменьшает спонтанную двигательную активность и нарушают ориентировочно – исследовательское поведение, причем ведущим компонентом в спектре фармакологической активности служит выраженный противогипоксический эффект. Эффект у этих соединений аналогичен эффекту никотинамида, но превосходит его по абсолютной активности в 2 – 5 раз [4].

Новое психофармакологическое средство – *Пантогам*, представляет собой кальциевую соль D – гомопантотеновой кислоты (ГПК) [24]. Еще один препарат созданный на основе *гомпантотеновой* кислоты – кетогомпантотенат кальция, названный *КПА* – Ca представляет собой кальциевую соль N – (4 – гидроксиг – 3,3 – диметил – 2 – оксо – 1 – бутирил) – γ – аминomásляной кислоты. Он выгодно отличается тем, что проявляет седативное действие при дозах на порядок меньше,

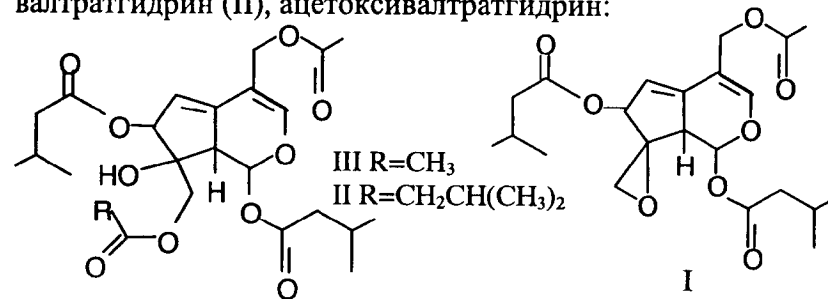
чем при использовании *Пантогама*: его терапевтический индекс превосходит тот же индекс *Пантогама* в 30 раз [33].

Для указанных целей широко применяют и различные лекарственные растения – препараты из корня валерианы, пустырника, ландыша, хмеля, боярышника, ревеня, мяты, пассифлоры, пиона, красавки.

Валокормид – комбинированный препарат, содержащий настойку валерианы, настойку ландыша, настойку красавки, бромид натрия, ментол.

Валокордин (*корвалол*) содержит этиловый эфир альфа – бромизовалериановой кислоты, фенобарбитал – натрий, мятное масло. Входящий в его состав указанный эфир является седативным и спазмолитическим средством с легким снотворным действием (которое, однако, проявляется лишь при больших дозах).

Иридоиды – производные циклических монотерпенов с циклопентановым кольцом – **валепатриаты**, обуславливают в основном седативное действие и в случае *Valeriana officinalis* L. [25]. Углеродный скелет этих соединений включает два изопреновых фрагмента, соединенных по схеме “голова к хвосту”: на основе таких соединений создан препарат *Вальман*, состоящий из валтрата (15 %), ацевалтрата (65 %) и дидровалтрата (80 %). В *Валирациле* – хлороформном экстракте из корневищ с корнями валерианы чесночником – идентифицированы: Валтрат (I), изовалерокси – валтратгидрин (II), ацетоксивалтратгидрин:



Стимуляторное действие на ЦНС проявляют выделенные из родиолы розовой гликозиды коричневого спирта — *Розавин* и *Розарин*.

Иридоидные гликозиды характерны для норичниковых (род *Scrophularia* D.): из коровяка левкоелистного *Verbasum cheirantifolium* Boiss выделено четыре таких гликозида.

По содержанию валепатриатов (0,2 — 1,2 %) валериана лекарственная уступает другим представителям этого рода — валериане чесночнелистной *V. alliariifolia* Adams и валериане липолистной *V. tiliifolia* Troitsky, у которых этот показатель достигает 5 %.

Снотворные средства, или **гипнотики** применяют с целью облегчения наступления сна и обеспечения его нормальной продолжительности. Снотворный эффект является результатом более глубокого угнетения функций ЦНС, чем седативный, и его можно обеспечить простым увеличением дозы препарата седативного действия.

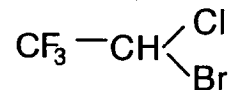
Средства для наркоза разделяются на ингаляционные и неингаляционные.

Ингаляционные средства наркоза — это легко испаряющиеся (летучие) жидкости или газы. Жидкости — это в основном галогенпроизводные алканов — хлороформ, хлорэтан, трихлорэтилен, а также эфиры.

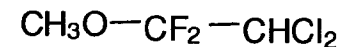
Сильными наркотиками сходными по своему действию с диэтиловым эфиром, оказались и другие простые эфиры: $\text{CH}_3\text{-O-C}_3\text{H}_7\text{-н}$ (*Метоприл*), $\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_3\text{H}_7\text{-н}$; $\text{CH}_2=\text{CH-O-CH=CH}_2$ (*Винэтен*). Например, у дивинилового эфира, введенного в практику в 1930 г., полный наркоз обеспечивается при дозе всего 4 % за 1-2 мин, причем при выходе из наркоза практически отсутствует рвота, которая в случае диэтилового эфира наблюдается в 50 % случаев. Промежуточное положение между двумя наркотиками занимает винилэтиловый эфир.

Хирургическая стадия наркоза в случае хлорэтана наступает при его содержании во вдыхаемой смеси 3-4 % (об.) в течение 2-3 мин. Надо, однако, помнить, что у соединений этого класса проявляется токсичность, поражается печень. Растет токсичность и у галогенаренов, причем хлор и бром-производные по своему действию подобны.

Пример особо эффективного средства — фторированные углеводороды, в частности *Фторотан* (1,1,1-трифтор-2-хлор-2-бромэтан) и *Метоксифлуран*:



Фторотан



Метоксифлуран

Фторотан — это бесцветная подвижная жидкость с т. кип. 49 — 51 °С. Хирургическая стадия наркоза наступает через 3 — 5 мин. и обеспечивается концентрацией 0,5 — 2 об. %. Для сравнения: **эфир** кипит при 34 — 35 °С, его пары легко самовоспламеняются, с кислородом и воздухом образует взрывоопасные смеси, а для усыпления требуются концентрации до 20 — 25 об. %.

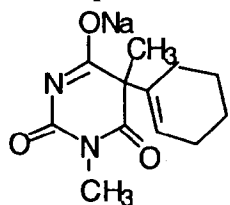
Трихлорэтилен CHCl=CCl_2 (бесцветная жидкость с т. кип. 86-88 °С) обеспечивает наркоз и длительную анальгезию при концентрациях 0,6 - 1,2 об. %.

Хлороформ CHCl_3 (т. кип. 59-62 °С) обеспечивает поддержание хирургической стадии наркоза в концентрациях 0,5-1,5 об. %, но обладает относительно высокой токсичностью (может, в частности, вызывать нарушение сердечного ритма).

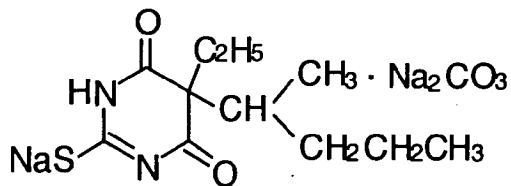
Из газов отметим **закись азота** N_2O , применяемую в смеси с азотом, и **циклопропан**, который, однако, чрезвычайно огнеопасен и взрывоопасен. **Циклопропан** может вызывать различный эффект в зависимости от содержания во вдыхаемом воздухе: при концентрации 3-5 % это анальгетик (понижается чувствительность к боли без потери

сознания); при 6-8% утрачивается сознание (состояние близкое к состоянию сна – снотворное действие); при 20-25% обеспечивается полный наркоз (общее отсутствие чувствительности); при 35 – 40% наступает остановка дыхания.

Неингаляционные средства наркоза представлены двумя барбитуратами – *Гексенал* и *Тиопентал*. Как и в случае циклопропана, в зависимости от дозы эти препараты могут оказывать седативное действие (успокаивающее), способствующее естественному сну, или снотворное действие. Эти соединения оказывают тормозящее действие на ЦНС путем стимулирования тормозного медиатора ГАМК. Они быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта и легко переходят через ГЭБ.



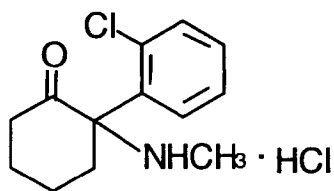
Гексенал



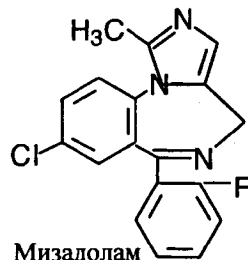
Тиопентал-натрий

При внутривенном введении водного (1-2 %) раствора *Гексенала* наркотический эффект наступает быстро и продолжается около 30 мин, поэтому препарат используют главным образом при кратковременных (не более 15-20 мин.) операциях.

Отметим также средства для наркоза относящиеся и к другим классам соединений – *Кетамин* и *Мизадолам*:

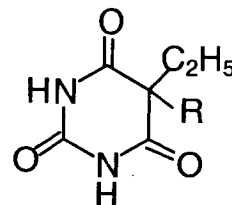


Кетамин



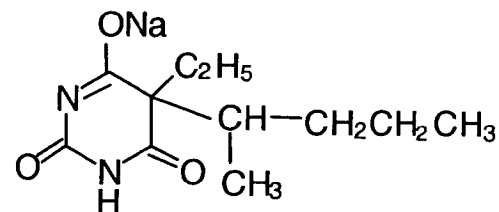
Мизадолам

Снотворные средства. Длительное время основным направлением поиска снотворных средств оставался синтез барбитуратов, таких, как *Барбитал*, *Циклобарбитал* и *Этаминал-натрий*:



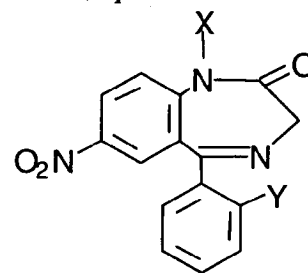
Барбитал: R=C₂H₅

Циклобарбитал: R=



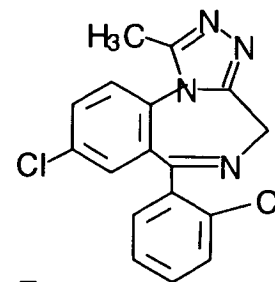
Этаминал-натрий

В настоящее время широко применяют препараты бензодиазепинового ряда, такие, как: *Нитразепам*, *Флунитразепам*, *Триазолам*:



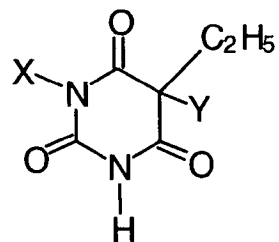
Нитразепам: X=Y=H

Флунитразепам: X=CH₃, Y=F



Триазолам

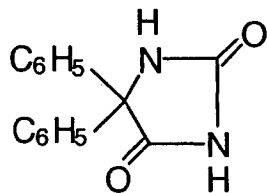
Противосудорожные средства. Противосудорожное действие обеспечивается средствами, ослабляющими процессы возбуждения или усиливающими процессы торможения в ЦНС. Способность ослаблять или блокировать судороги присуща таким классам соединений, как различные транквилизаторы, снотворные препараты, средства для наркоза и др. Мы уже упоминали противоэпилептические средства, действие которых связано с ролью ГАМК как главного тормозного медиатора в ЦНС. Здесь перечислим лишь некоторые основные группы противосудорожных средств:



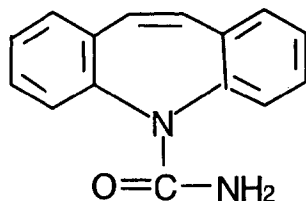
Фенобарбитал: $X=H$, $Y=C_6H_5$

Бензонал: $X=C_6H_5CO$, $Y=C_6H_5$

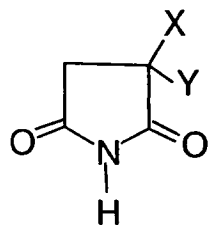
Бензонабил: $X=C_6H_5CO$,
 $Y=CH_2CH_2CH(CH_3)_2$



Дифенин

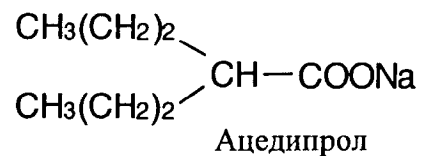


Кобамазепин

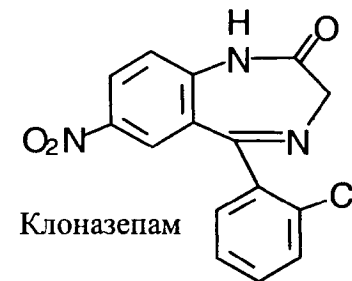


Этосуксимид: $X=CH_3$, $Y=C_2H_5$

Луфемид: $X=H$, $Y=p-C_6H_4OCH(CH_3)_2$



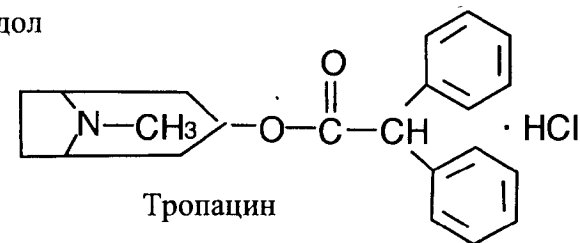
Ацедипрол



Клоназепам



Циклодол



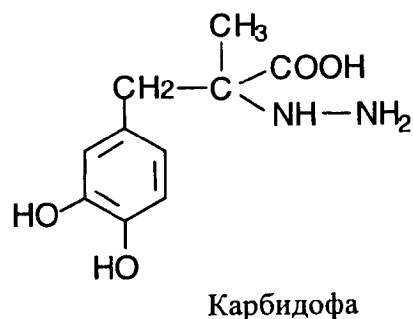
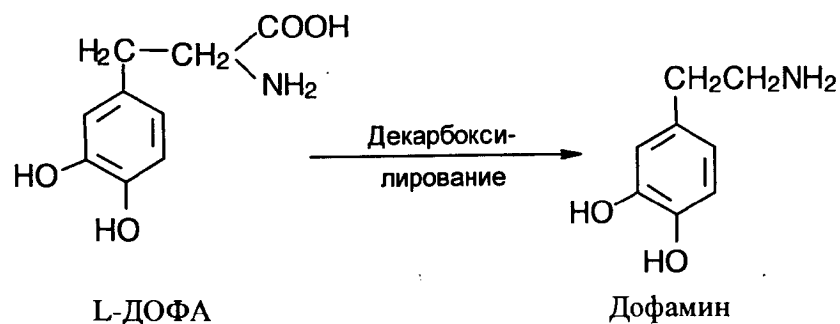
Тропацин

Современные противопаркинсонические препараты — это соединения действующие преимущественно на холинергические системы мозга и средства влияющие на дофаминергические системы мозга — на последних остановимся несколько подробнее.

Синдром Паркинсона представляет комплекс нарушений с ухудшением моторных функций, приводящих к тремору, ригидности и акинезии.

В 60^х годах было установлено, что в патогенезе паркинсонизма значительную роль играет дефицит дофамина и для его устранения стали применять L-диоксифенилаланин (L-ДОФА). Использование самого дофамина невозможно, так как он не проникает через ГЭБ, тогда как L-ДОФА, являясь предшественником дофамина проходит в мозг и там декар-

боксилируется, тем самым восполняя запасы дофамина и устраняя его дефицит. Декарбоксилирование L-ДОФА протекает под влиянием фермента L-декарбоксилазы и, соответственно, L-ДОФА является пролекарством. Важной проблемой явилось то, что L-ДОФА может подвергаться декарбоксилированию не только в ЦНС, но и на периферии. Тем самым происходит инактивация препарата, так как периферическое декарбоксилирование L-ДОФА также приводит к дофамину, который в центр поступать уже не может. Отсюда был разработан препарат *НАКОМ*, содержащий L-ДОФА вместе с ингибитором декарбоксилирования – *Карбидофа*:



Использование этого препарата позволяет применять L-ДОФА в меньших дозах – лечебный эффект при этом наступает быстрее, а побочные явления в значительной степени устраняются.

При рассмотрении препарата *Кантонрил* будет приведен пример устранения периферического декарбоксилирования по другому пути.

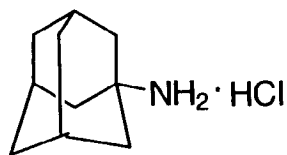
Другой путь инактивации L-ДОФА связан с его дезаминированием в организме. Так появилась идея использовать L-ДОФА в сочетании с ингибитором такого дезаминирования – Бенсеразидом:



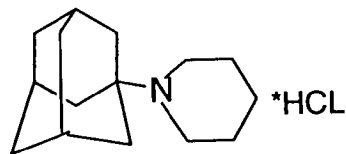
Комбинированный препарат *МАДОПАР* содержит L-ДОФА в смеси с *Бенсеразидом*.

Таким образом теоретические представления о важности центральных дофаминергических процессов для возможности патогенетической терапии паркинсонизма в сочетании с пониманием биохимической инактивации L-ДОФА обеспечили внедрение в медицинскую практику новых эффективных лекарственных средств.

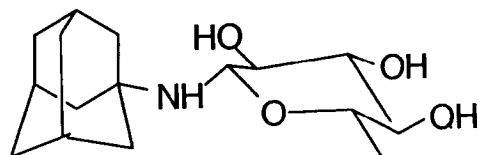
Стимуляция выделения дофамина из нейрональных депо (другой путь пополнения запасов медиатора) характерна для лечебного действия производных адамантана, таких, как *Мидантан*, *Глудантан* и разработанный недавно препарат А-7:



Мидантан



A-7



Глудантан

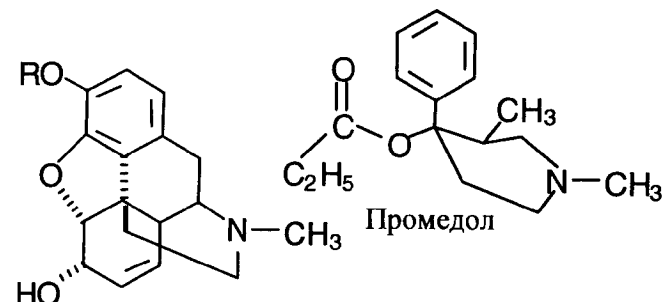
HOOC

Среди средств, действующих на ЦНС следует выделить отдельно анальгетики – лекарственные препараты, обладающие специфической активностью, направленной на ослабление (или устранение) чувства боли.

Наркотические анальгетики. Эта группа включает Морфин и близкие к нему опиийные алкалоиды снотворного мака (**опиаты**), а также синтетические соединения морфиноподобного действия. Это сильные болеутоляющие средства применяемые при травмах (операциях или ранениях) или при заболеваниях сопровождаемых выраженным болевым синдромом (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда). При введении в организм они взаимодействуют с теми же рецепторами которые предназначены для связывания эндогенных анальгетиков – **энкефалинов** и **эндорфинов**. Не исключено также, что эти соединения блокируют ферменты, разрушающие энкефалины.

Большинство синтетических соединений получено путем видоизменения (модификации) молекулы морфина (**Этилморфин**) или ее упрощения. Обычно они сохраняют определенные структурные элементы молекулы морфина, как,

например, фенил-N-метилпиперидиновый фрагмент у **Промедола** и **Просидола**, N-замещенный пиперидин у **Фентанила**, или бензоморфановый цикл у **Пентазоцина**.

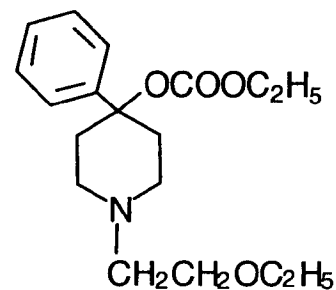


Промедол

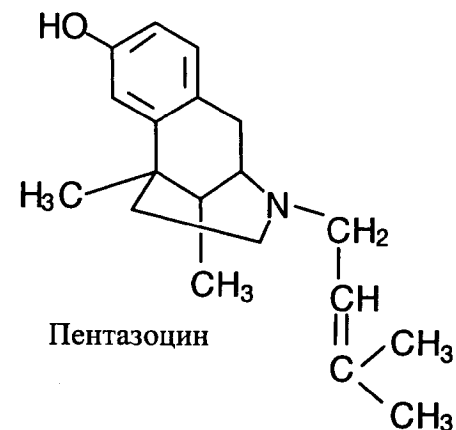
Морфин: R = H

Кодеин: R = CH₃

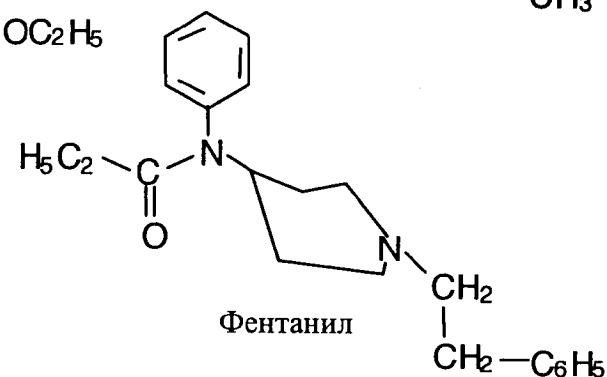
Этилморфин: R = C₂H₅



Просидол

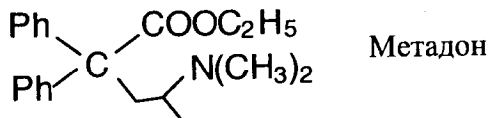


Пентазоцин



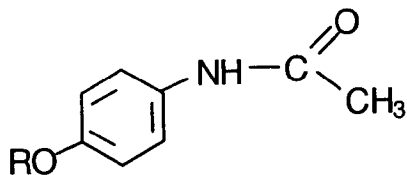
Фентанил

Метадон (Фенадон), несмотря на отсутствие явного структурного сходства с морфином, обладает таким же спектром биологического действия. Был предложен в качестве антидота для снятия симптомов болезненного пристрастия к героину.



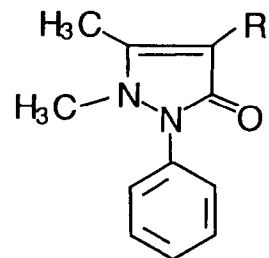
Основной недостаток наркотических анальгетиков – развитие привыкания (толерантности) при их повторном применении.

Ненаркотические анальгетики. Ненаркотические анальгетики включают большую гамму синтетических производных салициловой кислоты (*салицилаты*), пиразолона (*Антипирин, Амидопирин, Анальгин*) и пара-аминофенола (*Фенацетин, Парацетамол*). Их действие проявляется лишь при определенных болевых ощущениях, главным образом при невралгиях, воспалениях, мышечных и суставных болях, головной и зубной боли. Это действие является как бы второстепенным, так как оно сопровождается противовоспалительным эффектом (последний преобладает и приближает их по силе действия к гормональным препаратам стероидного ряда).



Фенацетин: $R=C_2H_5$

Парацетамол: $R=H$



Анальгин: $R=N(CH_3)CH_2SO_3Na \cdot H_2O$

Амидопирин: $R=N(CH_3)_2$

Антипирин: $R=H$

В структуре потребления лекарств противовоспалительные препараты (ПВП) занимают третье место после антибиотиков и сердечно – сосудистых средств: основные потребители, длительно применяющие такие средства, это, конечно же, лица пожилого возраста (страдающие, например, артритом, ревматизмом).

Делят ПВП на две группы: первую составляют стероидные ПВП, а вторую – особенно широко применяющиеся в медицинской практике нестероидные ПВП (НПВП). Вместе с тем поиск новых НПВП продолжается весьма интенсивно по той причине, что при использовании большинства известных препаратов возможно поражение слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта, которое проявляется в виде ulcerогенного действия или гастротоксичности.

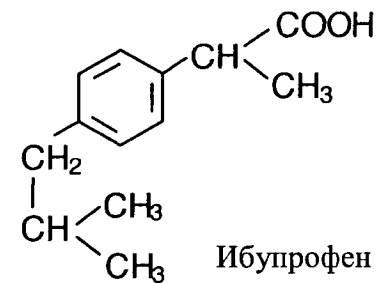
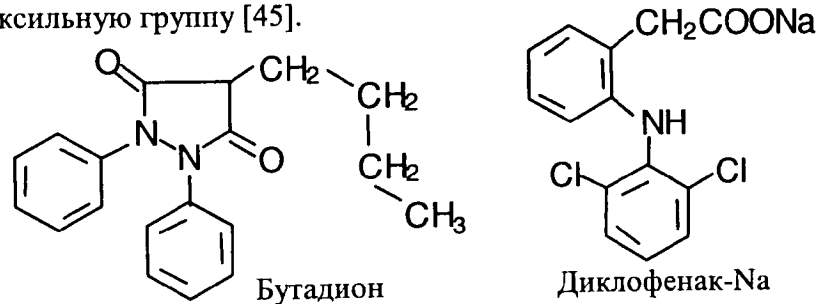
Среди нестероидных противовоспалительных препаратов преобладают производные салициловой кислоты и пиразолона, противовоспалительное действие которых сопровождается, как правило, не только анальгезирующим и жаропонижающим действием, но также побочными эффектами. В качестве такого побочного эффекта чаще проявляется ulcerогенное действие (повреждение слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта).

Сравнительное исследование позволило разделить известные препараты на три группы по вероятности развития ulcerогенного эффекта: малая вероятность (Амидопирин, Анальгин), средняя (Бутадион), большая вероятность (АСК, Индометацин) [41].

Несмотря на высокую противовоспалительную активность стероидные НПВП также не являются оптимальными лекарственными средствами по причине вызываемых ими побочных эффектов.

Являясь высокореакционноспособными соединениями НПВП меняют активность ряда лизосомальных энзимов, нарушают окислительные процессы в очаге воспаления и, что особенно важно – нарушают биосинтез эйкозаноидов на стадии превращения арахидоновой кислоты в циклические эндоперекиси, из которых впоследствии образуются **простагландины (ПГ)** – высокоактивные гормональные регуляторы широкого спектра действия в организме. По этому критерию известные НПВП, действующие как ингибиторы образования ПГ, делят на две группы: 1. НПВП медленного (обратимого и конкурентного) торможения образования ПГ (*Индометацин, Диклофенак-натрий*); 2. НПВП быстрого (обратимого и конкурентного) торможения (*Ибупрофен, Бутадион*).

Предполагается, что эффективность НПВП определяется особенностями их взаимодействия с активными центрами ПГ-синтетазы: небольшая плоская молекула *Ибупрофена* достигает активный центр легче по сравнению с более сложной структурой *Индометацина*. Эффективные ингибиторы должны обладать выраженной ароматической гидрофобностью и иметь в своей структуре свободную карбоксильную группу [45].



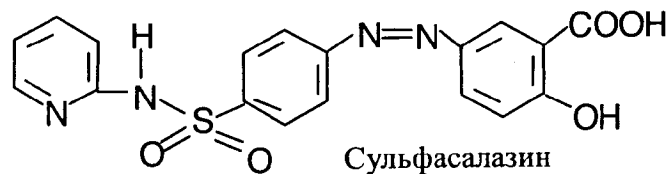
Ибупрофен (Бруфен) применяют в клинической практике начиная с 1969г. и обеспечивает хороший обезболивающий и умеренный пртивовоспалительный эффект. В настоящее время – это один из наиболее известных и широко применяемых лекарств в мире. Препарат быстро (1-1,5 час) достигает пика концентрации и быстро выводится из организма, не проявляя тенденции к кумуляции. Этим он отличается от других НПВП (*Индометацин, Дифлунисал* и др.), которые могут кумулироваться, в особенности у пожилых пациентов (что связано с возрастным снижением функции почек или печени). На основе гидроксатового производного (N-Гидроксимида) 2-(4-изобутилфенил) пропионовой кислоты разработан другой препарат такого же назначения – *Ибупроксам*.

Как и в случае других НПВП *Ибупрофен* ингибирует **циклооксигеназу** – энзим, катализирующий синтез простагландинов [21].

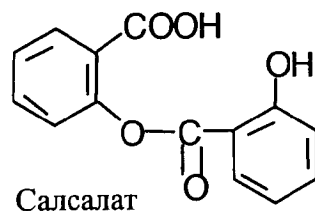
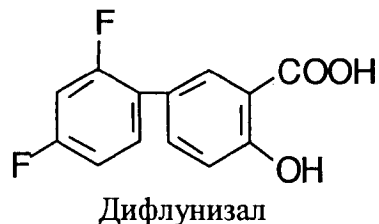
Наиболее результативный поиск НПВП ведется среди производных арилуксусных кислот, многие из которых вошли в медицинскую практику. Выявлены такие соединения и среди производных тиафена, который, как известно, является изоэлектронным (изостерическим) аналогом бензола, хотя практически по всем основным показателям тиафеновые аналоги уступают *АСК*, взятой за эталон действия.

К препаратам, действующим как избирательные ингибиторы ПГ-разрушающего энзима (15-оксипростагландиндегидрогеназы) относится *Сульфасалазин*, введенный в

медицинскую практику еще в 1940 г: соединения такого типа эффективны при заболеваниях, сопровождающихся недостатком (возможно, врожденным) образования эндогенных ПГ.



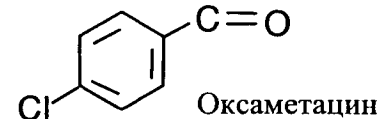
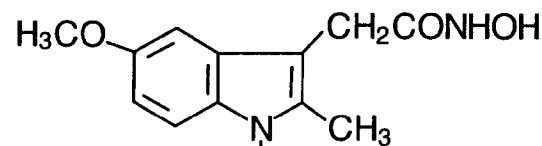
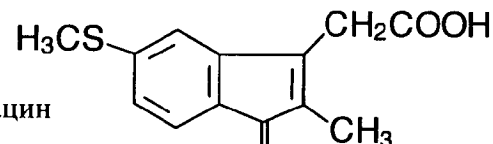
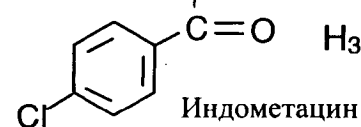
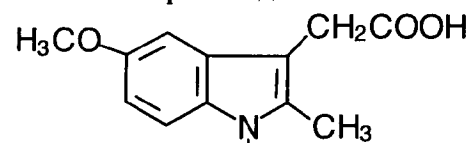
Модификация структуры уже известных препаратов рассматривается как один из наиболее перспективных путей поиска новых НПВП. Таким путем были, в частности, получены *Дифлунизал* и *Салсалат* – производные АСК:



Как отдаленные производные Бутадиона можно рассматривать т. н. *эноловые кислоты (Оксиамы)*, отличающиеся умеренной гастротоксичностью, к которым относятся, в частности *Пироксикам* и *Изоксикам*:

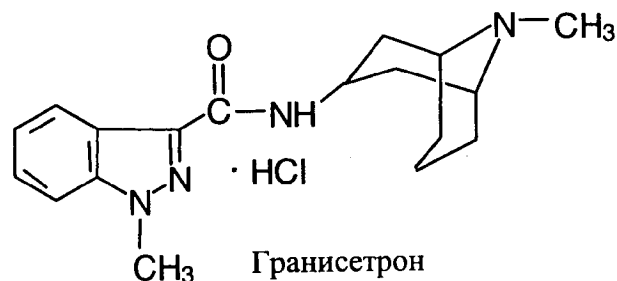
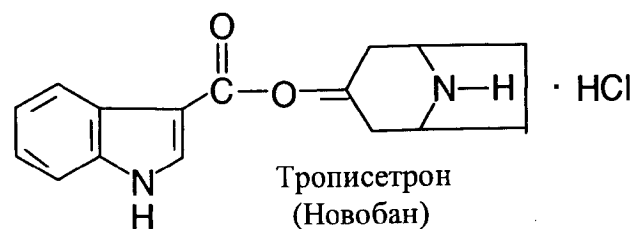
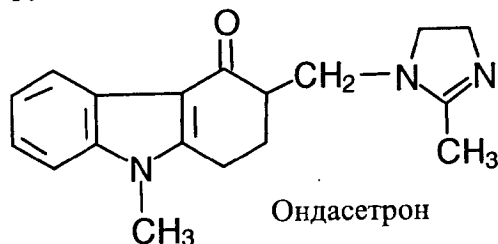
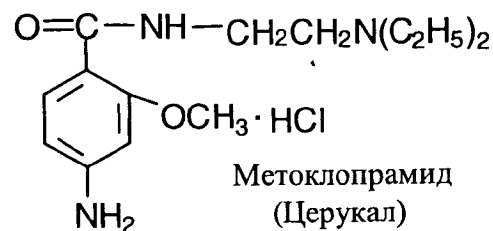


Из числа производных *Индометацина* можно отметить такие препараты, как инденовый изостер *Сулиндак* и гидроксамовое производное *Оксаметацин*:



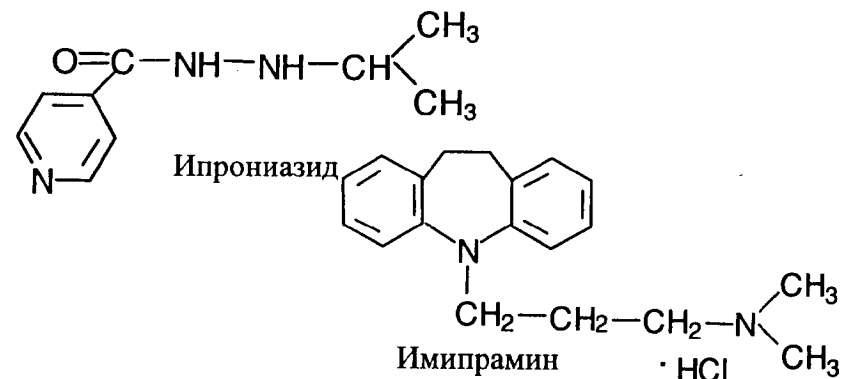
Остановимся вкратце на группе новых противорвотных средств. Предполагается, что эффект *Метоклопрамида* (*Церукала*), применяющегося при тошноте и рвоте, вызванных наркозом, лучевой терапией, а также побочным действием лекарств, обеспечивается его взаимодействием с серотониновыми и дофаминовыми рецепторами. Более

эффективны в этом отношении препараты *Ондасетрон* (Зафран, Латран), *Трописетрон* (Новобан), *Гранисетрон*:



§2. Антидепрессанты

Антидепрессанты были открыты недавно – в конце 50^х годов. Родоначальником новой группы психотропных средств стал препарат *Ипрониазид*. Примерно одновременно такая же активность была обнаружена у другого вещества совершенно иного химического строения – *Имипрамина*.



В комплексном действии антидепрессантов определенную роль играет их влияние на холинергические, адренергические, серотонинергические рецепторы, гистаминергические системы мозга – H_1 и H_2 – рецепторы [32].

По современным представлениям депрессивные состояния вызваны определенным дефицитом содержания в мозгу норадреналина и серотонина. Отсюда, теоретически были рассмотрены и экспериментально проверены два основных пути создания антидепрессантов: подавление метаболизма норадреналина и серотонина путем ингибирования основного разрушающего их фермента – **моноаминоксидазы (МАО)** и ингибирование обратного нейронального захвата этих медиаторов. Интересно, что первые открытые два препарата – *Имипрамин* и *Ипрониазид* относятся к обеим этим группам и подход к поиску таких препаратов был в значительной степени основан на направленном

поиске ингибиторов МАО (на первых этапах – модификацией структуры *Ипрониазид*), а также блокаторов обратного нейронального захвата путем синтеза трициклических систем типа *Имипрамина*.

Применяемые в настоящее время антидепрессанты относятся к различным классам: 1. трициклические; 2. неселективные ингибиторы МАО; 3. блокаторы обратного захвата норадреналина, серотонина; 4. обратимые ингибиторы МАО; 5. норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты [51a].

Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО). Моноаминоксидаза (МАО) представляет собой семейство мембраносвязанных энзимов, катализирующих окислительное дезаминирование биогенных аминов (триптамин, серотонин и др.). В различных тканях человека и животных имеется по крайней мере два типа МАО – типы А и Б. Субстратами для МАО А служат серотонин и норадреналин, тогда как для МАО Б специфическими субстратами являются 2 – фенилэтиламин и бензиламин. Тирамин, дофамин и другие важные биогенные амины являются субстратами для обоих типов. Энзим обеспечивает окислительное дезаминирование и инактивацию указанных моноаминов, участвующих в передаче нервного возбуждения в ЦНС: в таком случае антидепрессанты действуют путем ингибирования его активности, чем способствуют накоплению указанных аминов и усилению адренергической реакции.

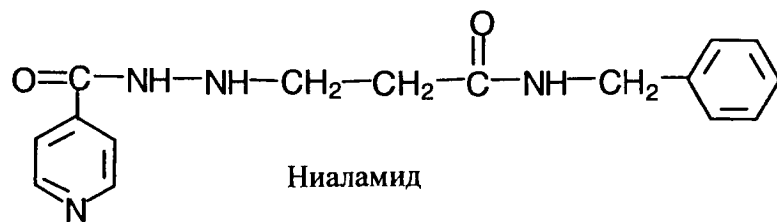
Немного энзимов в области биологической психиатрии удостоивались такого разностороннего изучения как МАО, которая метаболизирует целый ряд нейротрансмиттеров, как истинных, так и предполагаемых. Мало, однако, имеется информации относительно регулирования функционирования энзима *in vivo*. Первый эндогенный ингибитор МАО, открытый впервые в 1980 г. в моче и названный

“Трибулином” [50] широко распространен и содержится в существенном количестве в тканях крысы [46] и других биологических объектах [54]. Вещество, которое в химическом отношении оказалось идентичным изатину, связывается с бензодиазепиновыми рецепторами: его содержание возрастает при эпилепсии, в стрессовых состояниях и при тревоге, в то время как его выработка сдерживается при предварительном приеме бензодиазепинов. В опытах *in vitro* изатин оказался мощным ингибитором МАО, причем его активность по отношению к МАО Б выражена значительно больше (IC_{50} 3 мкМ) по сравнению с МАО А (IC_{50} 63 мкМ). Вещество четко препятствует присоединению бензодиазепинов к центральным рецепторам и практически не влияет на этот процесс в случае периферических рецепторов [49].

Вместе с тем в сыром материале содержится вещество, которое проявляет еще более мощный ингибиторный эффект и, возможно, оно представляет собой один из метаболитов самого изатина.

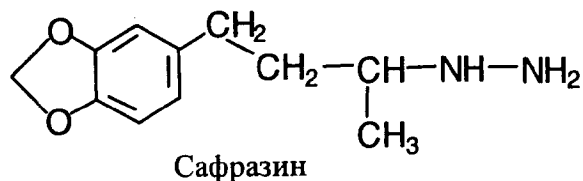
Хотя изатин ранее никогда и не был обнаружен в биологических объектах, он проявляет разностороннее биологическое действие [18], являясь, в частности, ингибитором МАО Б [52]. Если принимать во внимание, что МАО Б участвует в превращении протоксинов, то эндогенный изатин вполне мог бы обладать защитными функциями протектора в профилактике нейродегенеративных нарушений типа болезни Паркинсона [49]:

К классическим ингибиторам МАО первого поколения относятся гидразиды кислот и даже такое простое соединение, как фенилгидразин: они окисляются с образованием диазенов, которые затем необратимо взаимодействуют с энзимом. По этому принципу действует *Ипрониазид* и его аналог *Ниаламид* (*Ниамид*, *Нуредан*):

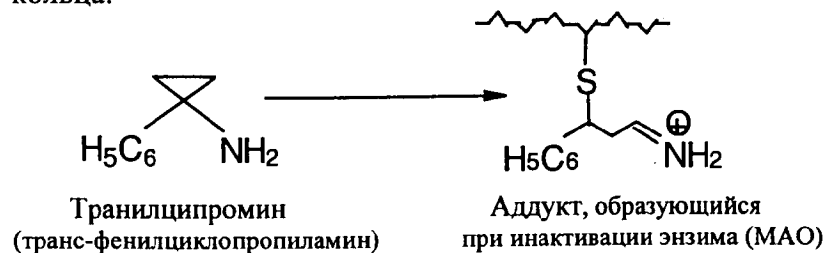


Препарат назначают при депрессиях различных форм, сочетающихся с вялостью, заторможенностью, безынициативностью, а иногда и при стенокардии. Общее свойство всех антидепрессантов этого типа – их тимолитическое действие: они обеспечивают улучшение настроения и общего психического состояния.

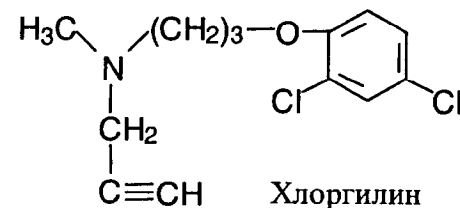
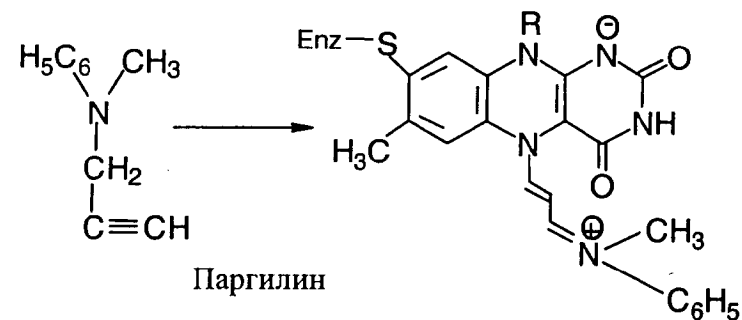
Хотя гидразиды и имеют существенный недостаток – высокую токсичность и малую избирательность действия, их продолжают использовать в ряде стран для лечения депрессий (пример - *Сафразин*) [23]:



Другая группа ингибиторов – производные циклопропиламина являются циклическими аналогами 2 – фенилэтиламина, субстрата MAO типа Б. Механизм их действия включает гомолитическое расщепление циклопропанового кольца:



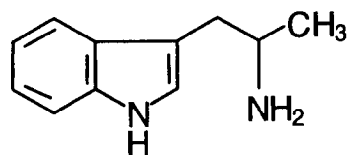
К производным 2 – пропиниламина (пропаргиламина) относятся такие широко известные препараты, как *Паргилин* и *Хлоргилин*, которые блокируют положение N₅ флавинового активного центра молекулы MAO:



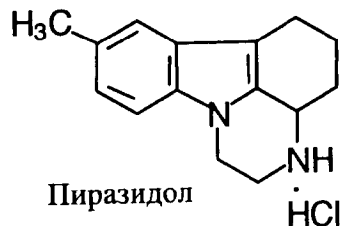
Вместе с тем, сравнение активности N–пропаргилпрои-зводных изатина с активностью известных пропаргильных ингибиторов показало [43], что включение атома азота в циклическую систему изатина создает пространственные затруднения для образования ковалентной связи с флавиновой частью MAO.

Соединения, содержащие алленовую группировку C=C=CH₂-N, ведут себя аналогично ацетиленам и также необратимо блокируют MAO типа А.

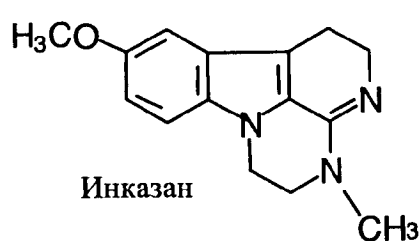
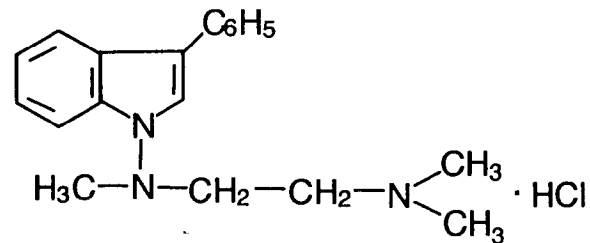
Отдельные соединения индольного ряда также оказались избирательными ингибиторами MAO: это *Пиразидол* и *Индопан*, а также *Инказан* и *Тетриндол*, близкие по своей структуре *Пиразидолу*:



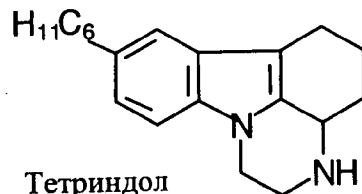
Индопан



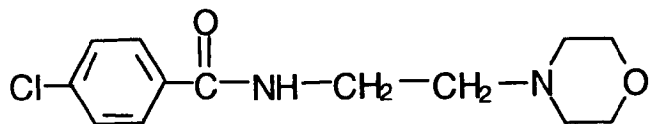
Пиразидол



Инказан



Тетриндол



Моклобемид

Вызывая торможение МАО типа А эти соединения приводят к быстрому увеличению внутриклеточной концентрации моноаминов (при этом в наибольшей степени повышается уровень мозгового серотонина). Наиболее активным следует, по-видимому, считать *Тетриндол* и *Моклобемид*: их эффект наблюдается уже при пероральных дозах в 2,5 и 5 мг/кг (у других соединений, включая взятый в качестве эталона Имипрамин, фармакологически активные дозы составляют 10 и 25 мг/кг) [2].

Еще один антидепрессант индольного ряда *Бинодалин* солянокислый представляет собой хлоргидрат 1-(диметиламиноэтил - метил)амино-3-фенилиндол:

Выше уже отмечено, что в цитозоле различных тканей, плазме, моче и спинномозговой жидкости присутствует эндогенный ингибитор МАО, названный “Трибулином”, который впоследствии был идентифицирован с *изатином* [49]. Это побудило у исследователей определенный интерес и к другим кетопроизводным индолинового ряда — индолинона-2 (оксиндола) и индолинона-3 (индоксила).

Например, оказалось, что избирательное действие по отношению к МАО типа Б проявляют 2-фенилметил, 2-(4-нитрофенил)метил и 2-(2-фурил) метилпроизводные индоксила [20]. Как и в случае *Паргилина* бензоаннелирование изатина также приводит к усилению МАО — ингибирующего и противогипоксического действия, что, по мнению авторов [11], является результатом увеличения плоскости связывания ингибитора с ферментом. При окислительном дезаминировании гидрохлорида тирамина бенз[е]изатин, бенз[ф]изатин и бенз[г]изатин “работают” на уровне *Паргилина*, или даже превосходят его. Полученные данные хорошо согласуются с гипотезой о расположении центра связывания тирамина и других специфических субстратов в “канале”. “Канал” имеет, по-видимому, линейную структуру, потому как в нем хорошо связывается лишь бенз[ф]изатин, который является конкурентным ингибитором МАО. Два других соединения — бенз[е]изатин и бенз[г]изатин проявляют большее ингибирующее действие, в особенности первое соединение, но это действие неконкурентно. Делается при

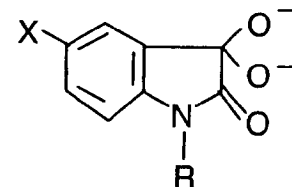
этом вывод, что их конфигурация менее соответствует конфигурации “канала” связывания тирамина [11].

Сильную MAO – ингибирующую активность проявляют 5-замещенные изатина: отдельные соединения этого ряда даже при концентрации 10^{-5} М вызывают торможение ферментативной реакции на 40–50 %. Вместе с тем введение заместителей в положения 1 и 3 практически сводит эту активность на нет, причем уменьшение ингибирующей способности симбатно увеличению объема заместителя у C₃. Наименьшую анти – MAO активность проявляют 3-гидразоно, 3-фенилгидразоно и 3-оксимино-2-индолиноны [43].

В зависимости от природы заместителей в молекуле соединения могут проявлять различный тип ингибирования. Если сам изатин и другие его замещенные ведут себя как обратимые конкурентные ингибиторы MAO, то N-пропаргильные производные являются необратимыми ингибиторами [6].

Указанное действие изатина и его замещенных сохраняется и у их 3-ацеталей. [16] Изученные ацетали относятся к веществам с умеренной и низкой токсичностью (ЛД₅₀ варьируют в пределах 400-1350 мг/кг). По своему влиянию на поведение животных эти вещества приближаются к группе антидепрессантов: в малых дозах (1-50 мг/кг) эти вещества оказывают слабое стимулирующее действие, усиливая спонтанную активность животных, оживляя их реакции на специальные раздражители (боль, звук, прикосновение). В больших дозах, в спектре их активности, преобладает седативное действие причем, у некоторых веществ угнетающий эффект выражен настолько сильно, что они блокируют эффекты фенамина, апоморфина и ареколина. Проявление сильного седативного эффекта сближает изученные 3-этиленацетали изатина с эталонным трициклическим антидепрессантом *Амитриптилином*.

3-Этиленацетали изатина и его замещенных, обладающие антидепрессивной активностью:



X=H, CH₃O, Br; R=H;
CH₂CH₂Cl; CH₂CH=CH₂;
COOC₂H₅; CH₂COCH₃

Эти соединения не обладают выраженным противосудорожным действием, однако те из них, которые обладают сильным седативным эффектом, способны ослаблять эффект судорожных агентов, существенно продлевая жизнь животных, получивших смертельную дозу коразола (до 8 час. по сравнению с 15 мин. в контроле) [16].

По своему антидепрессивному действию особо выделяется 3-этиленацеталь N-ацетонизатина (названный *Кетизал*).

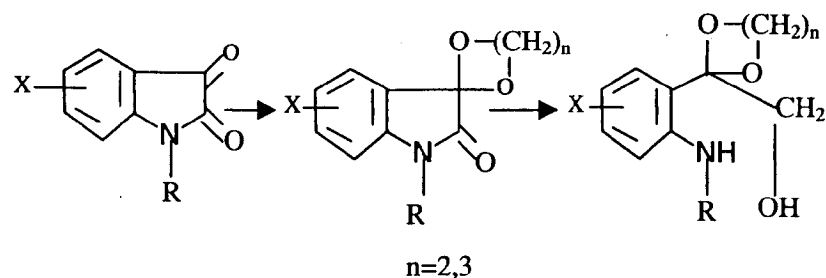
Сравнительное изучение антидепрессивной активности Кетизала (К) и *Амитриптилина* (А)

Вещество и доза (мг/кг)	Изменение		Пороги реакций (В)		
	Двигательной активности (% к контролю)	Температуры тела (°C)	Боль	Страх	Агрессия
контроль	100	-	7 ± 0,5	18 ± 1,5	25 ± 0,9
К 60	100	-1,4 ± 0,3	7,5 ± 0,06	20 ± 0,5	32 ± 0,5
120	14	3,6 ± 0,09	9,7 ± 0,5	28 ± 0,5	40 ± 0,8
А 10	80	0,8 ± 0,06	9 ± 0,4	21 ± 0,5	29 ± 0,2
20	40	-1,8 ± 0,2	9,8 ± 0,5	25 ± 0,5	36 ± 0,5

У некоторых представителей этого класса соединений седативное действие сопровождается противосудорожным эффектом, который в отдельных случаях становится даже преобладающим. Речь идет о 3-этиленацеталях N-замещенных 5-метил и 5-метоксиизатина [19].

Вещества блокируют тоническую фазу судорожного припадка, вызванного максимальным электрошоком (МЭШ), продлевают жизнь животных, получивших смертельную дозу коразола, и увеличивают пороговую дозу коразола и стрихнина при внутривенном введении. Хотя противосудорожное действие проявляют как этиленацетали, так и триметиленацетали изатинов, у этиленацеталей оно выражено более четко, в особенности у 3-этиленацеталей 5-метокси-N-(карбамоилметил) (I), 5-метокси-N-пропаргил (II) и 5-метил-N-ацетонилизатина (III) [19].

Наконец, указанная активность сохраняется и у 2-(2-аминофенил)-2-оксиметилзамещенных 1,3-диоксолана или 1,3-диоксана, которые получают восстановлением 3-ацеталей изатина и его замещенных [17].



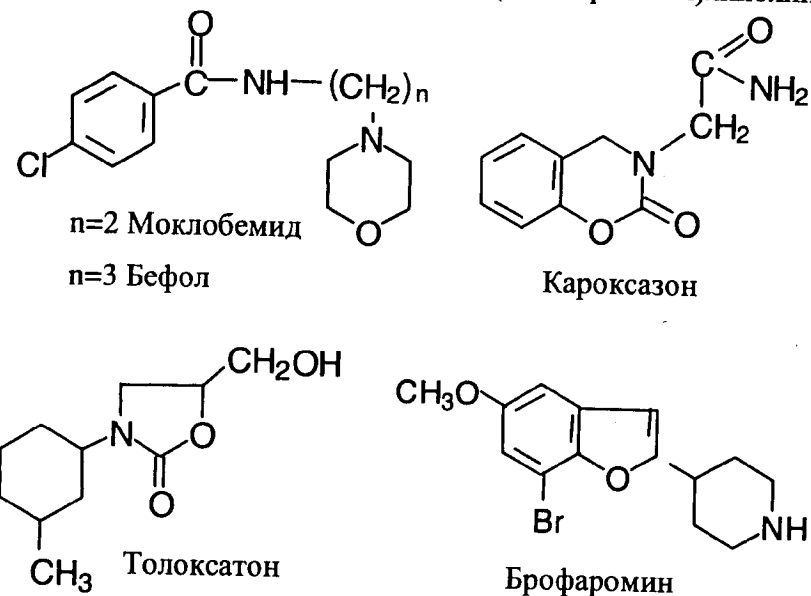
По своему фармакологическому поведению эти соединения сравнимы с *Амитриптилином*, но лишены холинолитического эффекта, который сопутствует действию последнего.

Наибольшую активность проявили 2-(2-амино-5-бромфенил)-2-оксиметил-1,3-диоксолан и его 3-толилный аналог.

Обращает на себя внимание низкая токсичность этих соединений ($LD_{50} \approx 1200 \text{ мг/кг}$) по сравнению с *Амитриптилином* ($LD_{50} 100 \text{ мг/кг}$) [17].

Из соединений других классов группа ингибиторов МАО пополнилась за последние годы принципиально новыми соединениями, действующими на МАО типа А как

обратимо, так и необратимо: *Бефол*, *Брофаромин*, *Кароксазон*, *Моклобемид*, *Толоксатон*. *Кипазин* – антидепрессант хинолинового ряда представляет собой 2-(1-пиперазинил)хинолин.



Эффективность антидепрессантов-ингибиторов МАО увеличивается с возрастом больных – она больше у пожилых. Существенным преимуществом таких соединений является отсутствие у них кардиотоксичности и антихолинергического эффекта. Известно, что тетрациклические антидепрессанты обладающие антихолинергической активностью противопоказаны при глаукоме, атонии кишечника, аденоме простаты. В случае ингибиторов МАО возможно появление т. н. “острого синдрома”, ведущего к гипертоническим кризам.

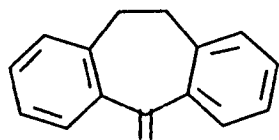
Заслуживает внимание и сообщение о наличии корреляции между частотой депрессий у женщин в период менопаузы и выработкой эстрогенов, явно обладающих нейробиологическим действием и влияющих на настроение.

Вопрос о совместном применении антидепрессантов и эстрогенов остается открытым и вовсе не лишен перспективы [54a].

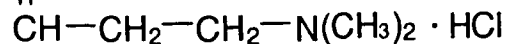
Вместе с тем в силу гетерогенности депрессий ни одно из известных средств не может обеспечить лечебный эффект у 100 % больных: эффект отмечается лишь у 55–75% больных. Таким образом поиск новых антидепрессантов – эффективных и безопасных, продолжается.

Блокаторы обратного захвата нейромедиаторов. Соединения трициклического (имипраминоподобного) строения, называемые трициклическими антидепрессантами (включая открытый в 1957 г. *Имипрамин* (*Имизин*, *Антидеприл*)) также стимулируют адренергические процессы в мозге, но не путем торможения активности МАО: они блокируют инактивацию норадреналина на стадии его “обратного захвата” пресинаптическими нервными окончаниями. Из числа блокаторов обратного захвата норадреналина путем модификации структуры *Имипрамина* был получен ряд новых трициклических антидепрессантов: *Дезимипрамин*, *Тримипрамин*, *Кломипрамин*, *Лофепрамин*, *Опипрамол*.

Дезимипрамин является метаболитом, образуется в организме путем N-деметилирования *Имипрамина*, а остальные получены в результате поисковых исследований, для которых характерно сохранение дибензазепинового ядра *Имипрамина* с модификацией заместителей у C₂ или при циклическом атоме азота. При замене дибензазепинового фрагмента на дибензциклопентановый был получен *Амитриптилин*:



Амитриптилин

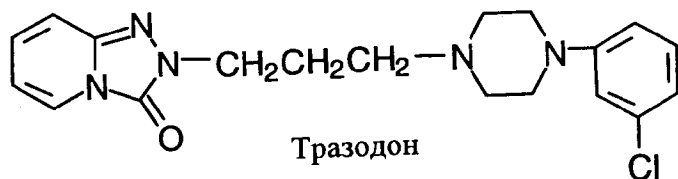
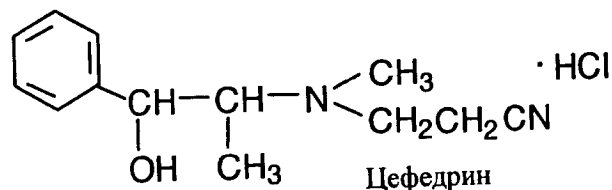
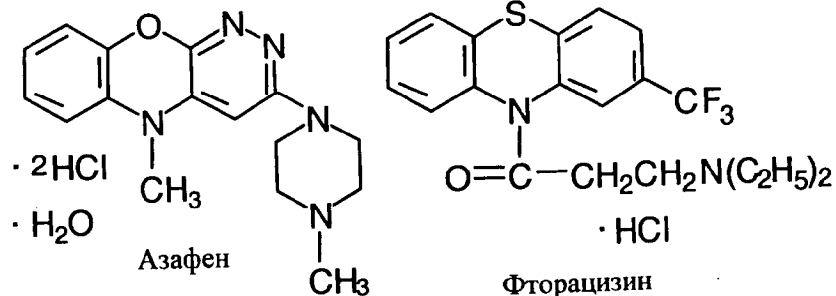


Независимо от того, на каком уровне нейромедиаторной передачи действует антидепрессант, все они вызывают в итоге увеличение трансмиссии в катехоламинных и/или индолиламинных нейронах и уменьшение нейротрансмиттерного дефицита, характерного для депрессивных состояний [2].

Высказано предположение, что торможение обратного захвата норадреналина и серотонина приводит к различным биологическим эффектам: в первом случае имеет место повышение психомоторной активности, во втором – тимолептический эффект (улучшение настроения).

Имипрамин обладает сопутствующим стимулирующим эффектом: при его применении уменьшается тоска, улучшается настроение (тимолептический эффект), появляется бодрость, уменьшается двигательная заторможенность, повышается психический и общий тонус организма. Близок к *Имипрамину* по структуре и характеру действия *Амитриптилин*, сильное тимолептическое действие которого сочетается с выраженным седативным эффектом: препарат уменьшает тревогу и собственно депрессивные проявления.

Весьма многочисленная группа антидепрессантов отличается от указанных выше препаратов по своей структуре и относится к разным классам химических соединений. Это *Азафен* – пиперазиновое производное 3,4-дизафеноксазина, который в отличие от предыдущих препаратов не является холинолитиком, *Фторацизин* – 10-диэтиламинопропионил-2-трифтор-метилфенотиазин, *Инказан* – соединение индольного ряда, которое хоть и близко по структуре к *Пиразидолу*, не назначается одновременно с ингибиторами МАО, *Мапротилин* – производное дбензо/в, е/бицикло/2.2.2/октадиена, *Тразодон* – пиперазиновое производное 1, 2, 4-триазоло/4, 3-а/пиридина, *Цефедрин* – N, N-дизамещенное 1-фенил-2-аминопропанола, близкое по структуре к *Эфедрину*:



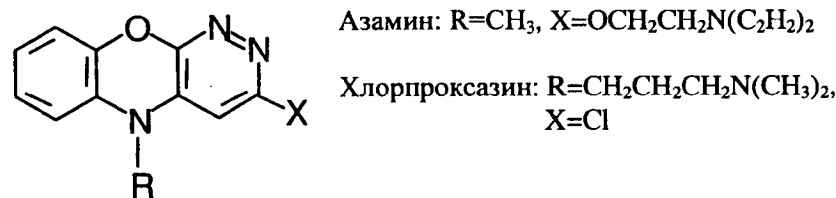
Эффективными средствами при состояниях тревоги, беспокойства и стресса оказались многочисленные имидазолин-2-оны [51b]. У этих соединений низкая нейротоксичность и они лишены побочного седативного действия. Активная доза одного из них, а именно, 1-(4-хлорфенил)-4-морфолиноимидазолин-2-она составила 3-10 мг/кг (орально).

Другое активное соединение – *Милнаципран* – производное циклопропана, действует в качестве ингибитора обратного захвата норадреналина и серотонина на пресинаптическом уровне [51e].

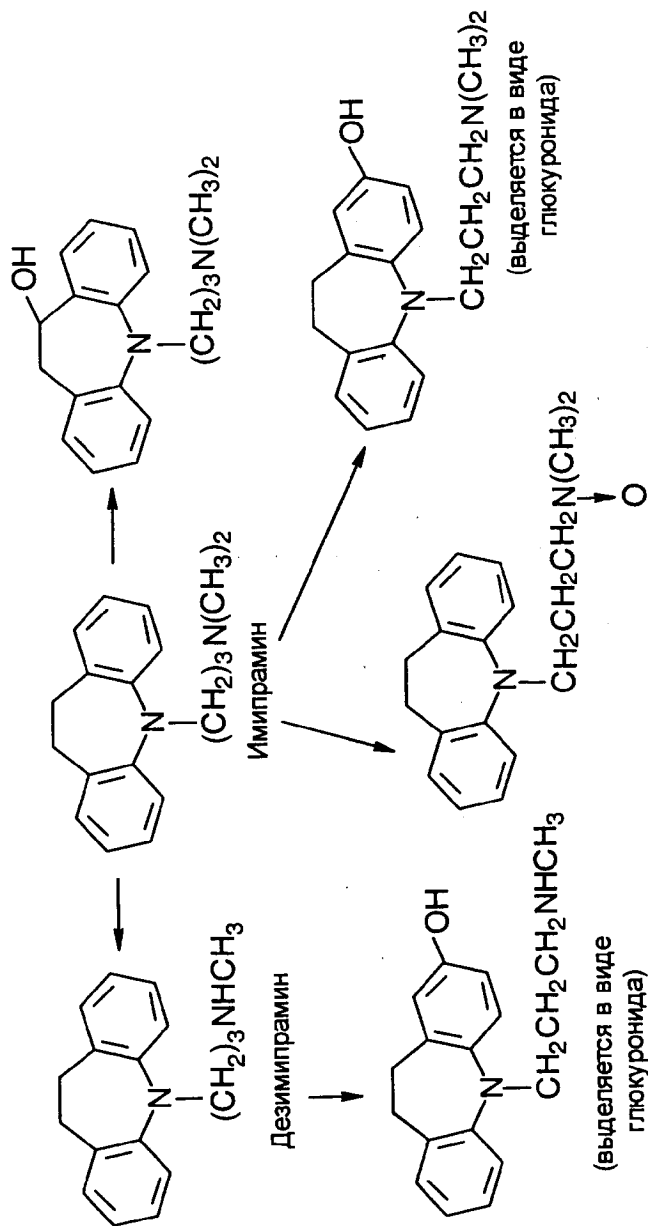
В качестве средств, позволяющих выводить больного из состояния депрессии, запатентованы многочисленные N-(этанол-аминотиокарбамоил)производные замещенных анилина [51d].

Клинически подтвержден антидепрессантный эффект зверобоя, фармакологический механизм действия которого аналогичен таковому у общепринятых лекарственных средств [51c].

Хотелось бы кратко остановиться на серии исследований в ряду необычной для антидепрессантов системы – *диазафеноксазина*, к которой относится препарат *Азафен*. Многочисленные модификации, связанные с изменением заместителей в положениях 2 и 10, равно как и модификацией самой системы с изменением сочленения пиридазинового и оксазинового циклов [8, 38] (т. е. типичный поисковый подход к изысканию новых лекарств) привели к синтезу не только самого *Азафена*, но и препарата *Азамин* и высокоактивного *Хлорпроксазина*:



В заключение раздела приводим данные по метаболизму *Имипрамина* и *Азафена*, иллюстрирующие ранее обсуждавшиеся проблемы, связанные с выведением и деградацией лекарств:



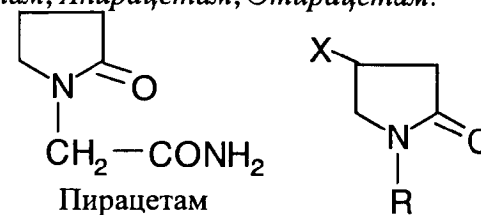
Характерно, что образующиеся в случае *Азафена* продукты деметилирования менее токсичны, а продукт бис-деметилирования по своей активности не уступает самому *Азафену*.

Отметим в заключение *Нормотимики* – литийсодержащие препараты, обладающие способностью купировать острое маниакальное возбуждение у психически больных и предупреждать аффектные приступы. К ним отнесены *Лития карбонат* Li_2CO_3 и *Лития оксибутират* $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOLi}$.

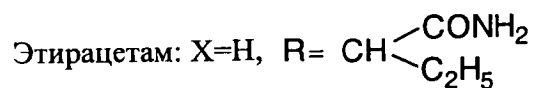
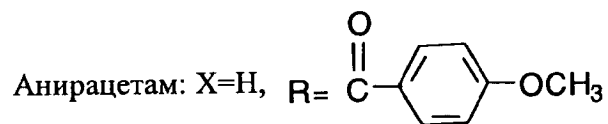
Считается, что одна из причин возникновения психических расстройств заключается в возникновении определенных нарушений в процессах биологического метилирования в мозговой ткани. И действительно, основной источник метильных групп в мозгу, S-аденозил-L-метионин, при лечении депрессий действует на уровне трициклических антидепрессантов: при его одновременном применении курс лечения существенно сокращается [54b].

§ 3. Ноотропы и стимуляторы ЦНС

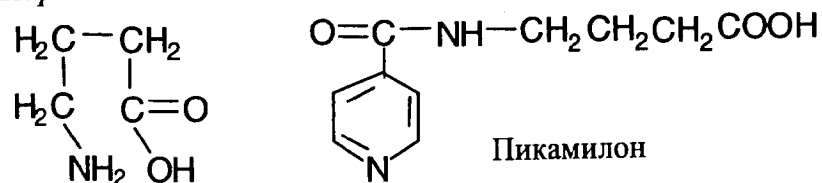
Ноотропные препараты активируют высшую интегративную деятельность мозга, восстанавливают нарушенные память и мыслительные функции, снижают неврологические дефициты и повышают устойчивость живого организма к экстремальным воздействиям [7]. Основным препаратом этой группы является *Пирацетам* (*Ноотропил*), наряду с которым используются и его структурные аналоги – *Оксирацетам*, *Анирацетам*, *Этирацетам*:



Оксиацетам: $X=OH$, $R=CH_2CONH_2$

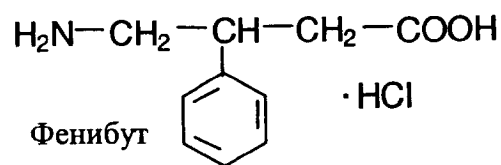


В эту же группу входят также препараты *Аминалон* (ГАМК) и родственные по структуре соединения – *Оксибутират натрия*, *Пантогам*, *Фенибут*, а также *Ацефен* и *Пиридитол*:

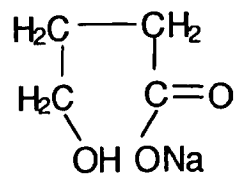


ГАМК

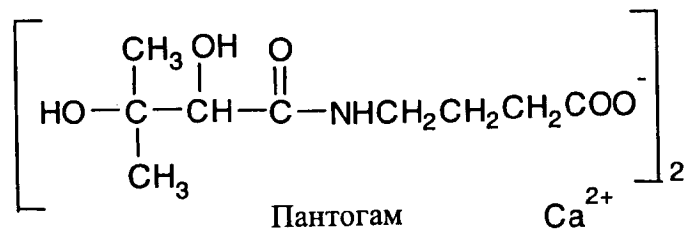
Пикамилон



Фенибут

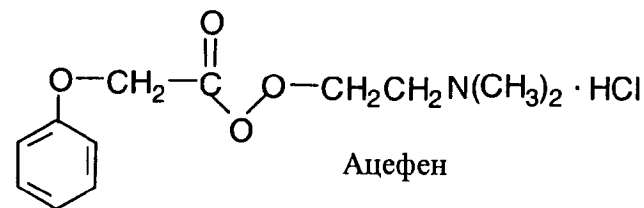


Оксибутират натрия

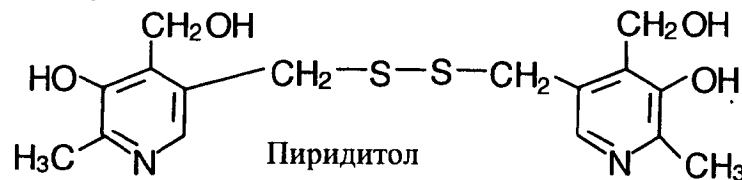


Пантогам

Ca^{2+}



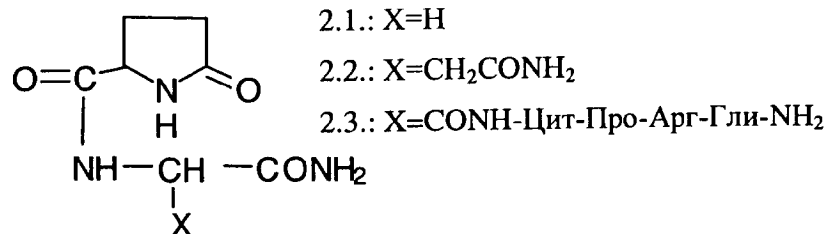
Ацефен



Пиридитол

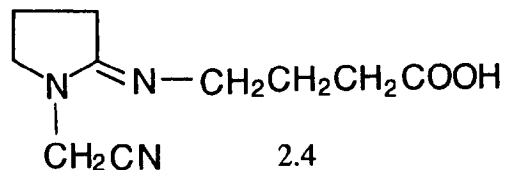
Хотя, как это было уже сказано, наиболее используемым в медицинской практике препаратом ноотропного действия является *Пирацетам* были все же предприняты значительные усилия по модификации его химической структуры с целью выхода на более активные соединения. Эти исследования имеют как практическое значение (см. выше структуры полученных при этом аналогов), так и важное теоретическое значение для понимания механизма действия ноотропов, а также как примеры направленного поиска новых лекарств. Например, к числу гипотез касающихся механизма действия *Пирацетама* относятся ускорение этим препаратом нейронального метаболизма путем активации ферментов, участвующих в обмене АТФ, воздействие на ГАМК – эргические системы и специфическое взаимодействие с одним из подтипов глутаминовых рецепторов. Была также высказана и другая гипотеза, согласно которой *Пирацетам* является синтетическим аналогом неизвестного в настоящее время пептидного лиганда возможных “ноотропных” рецепторов [12, 13]. В таком случае поиск более оптимального расположения фрагмента глицина казался интересным и целесообразным. И действительно, оказалось, что изменение местоположения этого фрагмента привело к значительному увеличению мнестической (связанной с памятью)

активности (соединение 2.1). Углубляя эти представления было синтезировано другое соединение (2.2), концевой фрагмент которого соответствует N – концевому фрагменту главного метаболита *Вазопрессина*, пептиду (2.3), который влияет на память активнее самого *Вазопрессина*:



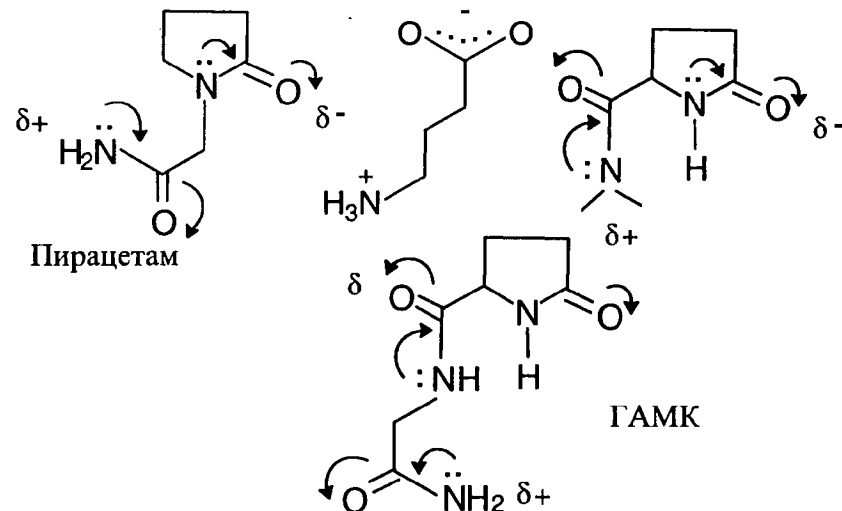
Высокая активность соединения (2.2) позволила сделать вывод, что, возможно, *Пирацетам*, являющийся синтетическим аналогом метаболита известного основного пептида памяти – *Вазопрессина*, действует благодаря своему взаимодействию со специфическими ноотропными рецепторами, играющими ключевую роль в управлении процессами памяти.

Объединение в одной молекуле фрагментов структуры *Пирацетама* и ГАМК привело к соединению (2.4), обладающему низкой токсичностью, проявляющему антагонизм к действию тиосемикарбазида и выраженный антигипоксический эффект (выше такого у *Пирацетама* в 3 раза) [39]:



Хотя *Пирацетам* и взаимодействует в организме с теми же (или близкими по структуре) элементами ответственными за связывание ГАМК [10], рассматривать его просто как циклическую форму ГАМК неверно. Крайне низкий уровень

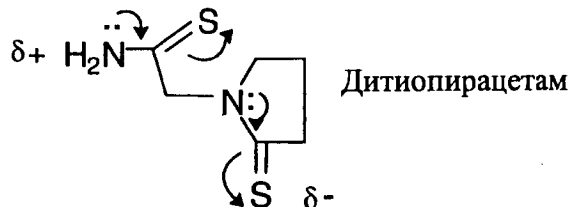
метаболизации *Пирацетама*, высокая стабильность пятичленного лактамного цикла – все это делает маловероятным превращение *Пирацетама* в замещенную ГАМК в физиологических условиях. Вместе с тем имеется ряд особенностей, делающих *Пирацетам* “похожим” на ГАМК и одной из них является распределение электронной плотности в различных фрагментах молекулы *Пирацетама*, напоминающих соответствующие фрагменты цвиттер-иона ГАМК. Расстояние между аммониевой группой и отрицательно заряженным атомом кислорода в случае ГАМК для наиболее выгодных конформаций находится в пределах 5 – 6 Å [26,27,40]. Близкое расстояние между этими элементами наблюдается и в случае *Пирацетама*, а также для его синтетических аналогов, о которых говорилось выше:



Основное отличие между указанными соединениями и ГАМК, на структуру которого исследователи ориентировались как на прототип “рецепторной ноотропной системы”, заключается в том, что в ГАМК по концам молекулы находятся целочисленные заряды, тогда как в *Пирацетаме*, его аналогах и указанных выше биологически активных

соединениях – лишь частичные положительный и отрицательный заряды.

Казалось вероятным, что повышение зарядов (т.е. “приближение” к молекуле ГАМК) может привести к усилению биологической активности. Исходя из этих предположений, был синтезирован дитиоаналог *Пирацетама*, *Дитиопирацетам*, в молекуле которого разделение зарядов (за счет лучшего удержания серой отрицательного заряда) увеличено по сравнению с *Пирацетамом*:

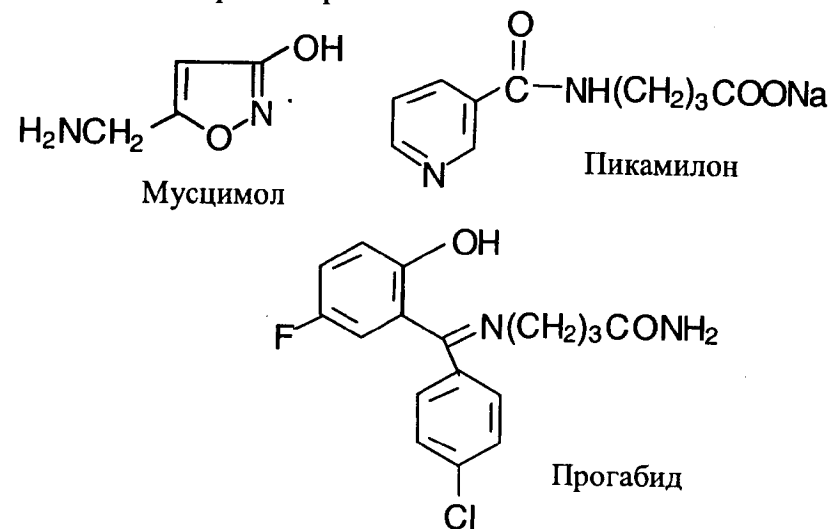


Это соединение оказалось вдвое активнее *Пирацетама* в отношении ускорения выработки и закрепления условных рефлексов, оно оказывает положительное влияние на процессы консолидации памяти в дозах в 4-5 раз меньших, чем *Пирацетам*. *Дитиопирацетам* обладает существенно большей противосудорожной и значительно более высокой антигипоксической активностью, чем *Пирацетам*. Хотя он и не вошел в медицинскую практику из-за побочного тератогенного действия, подход к его синтезу – один из интересных примеров направленного получения биологически активных соединений с заданными свойствами.

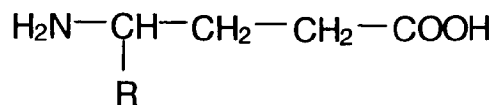
В исследованиях по созданию ноотропов на основе ГАМК [1] преследовалась цель синтеза таких соединений, которые зачастую весьма сходны структурно с ГАМК, но обладали бы способностью активировать, или, наоборот, блокировать ГАМК-рецепторы. Понятно сколь это важно, если принять во внимание то, что ГАМК является тормозным медиатором в ЦНС, нейромодулятором, поддерживающим баланс между возбуждением и торможением. Нару-

шения в обмене ГАМК связаны с болезнью Паркинсона и, возможно, с шизофренией [53]. Проявление судорожной активности также связано с системой ГАМК [51].

Среди средств, являющихся агонистами ГАМК-рецепторов, следует отметить *Мусцимол*, легко, в отличие от ГАМК проникающий через ГЭБ и обладающий противосудорожным действием, упомянутые выше *Оксибутират натрия*, *Пантогам*, *Фенибут* и *Пикамилон* (никотиноил-ГАМК) [28,29]. *Прогабид* также быстро проникает через ГЭБ в мозг, где превращается в ГАМК и ее амид. Действие всех упомянутых здесь препаратов связано, по-видимому, с лучшим, чем у ГАМК, проникновением через ГЭБ и стимуляцией ГАМК-рецепторов.



Другой подход к повышению содержания ГАМК является синтез ингибиторов ГАМК-трансаминазы, фермента, ответственного за деградацию ГАМК. Полученные при этом соединения (2.5 и 2.6) оказывают противосудорожное действие на различных моделях судорог. Подобными свойствами обладает и *Габакулин*.

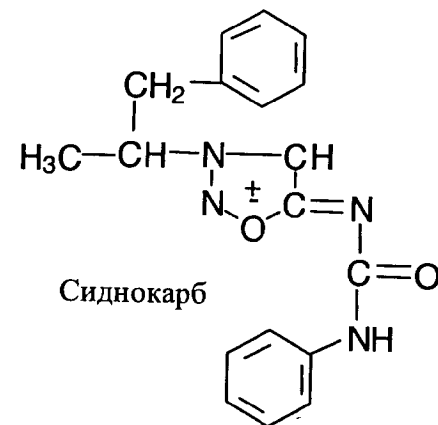
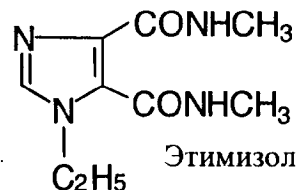
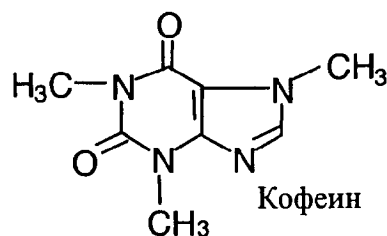


2.5.: R=HC=C-

2.6.: R=H₂C=CH-

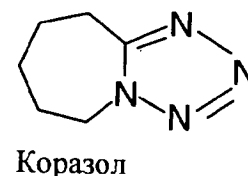
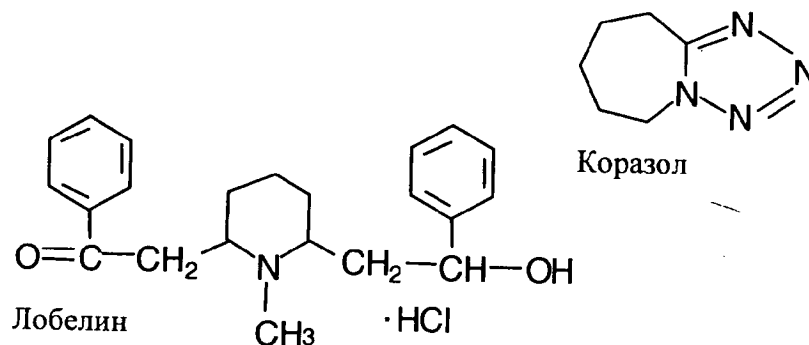
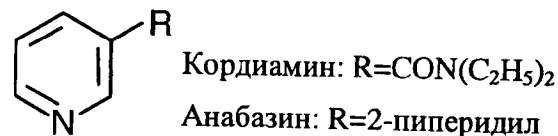
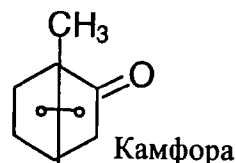


Средства стимулирующие ЦНС. М.Д. Машковский [30] разделяет средства, стимулирующие центральную нервную систему (ЦНС) на следующие категории: 1. Психостимуляторы, оказывающие активизирующее влияние на психическую и физическую деятельность; 2. Аналептики, возбуждающие сосудистый и дыхательный центры продолговатого мозга, средства, действующие преимущественно на спинной мозг; 3. Актопротекторы, повышающие устойчивость организма к гипоксии и увеличивающие работоспособность при физических нагрузках. Следует специально отметить, что соединения, входящие в эту группу, отнюдь неоднородны в плане механизма биологического действия и взаимодействуют, в зависимости от структурных особенностей с различными медиаторными системами мозга (глутамат-, аспартат-, глицинат- и ГАМК-ергическими, адренергическими, пуриновыми рецепторами и др.) К числу психостимуляторов относят такие препараты, как алкалоид *Кофеин*, *Этимизол*, *Амфетамин* (*Фенамин*) и другие производные β-фенилэтиламина, *Меридил* (*Метилфенидат*), *Сиднокарб*:

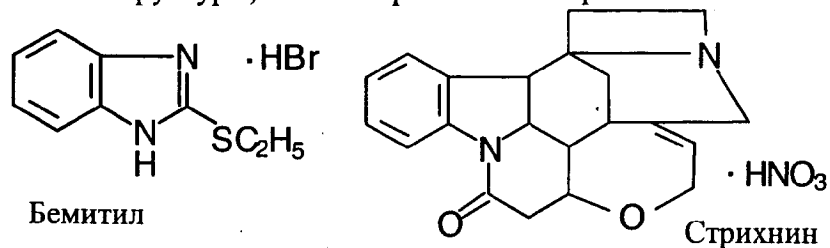


Ряд фундаментальных проблем, связанных с фармакологической регуляцией норадренергических нейронов, и, следовательно, с действием производных β-фенилэтиламина, в частности, названных выше *Фенамином* и *Меридилом*, будет специально рассмотрен ниже.

Из analeptических препаратов отметим *Камфору*, *Кордиамин*, *Коразол*, *Лобелин*, алкалоид *Анабазин*:



Основным препаратом, стимулирующим функции спинного мозга, является алкалоид *Стрихнин*, хотя в качестве другого примера актопротектора можно привести и *Бемитил*. *Бемитил* регулирует белково-нуклеиновый синтез и рассматривается как стресспротектор, особенно в случае обратимых функциональных стрессов. Препарат обладает выраженным антимуtagenным действием, защищая генетические структуры, а также проявляет ноотропные свойства.

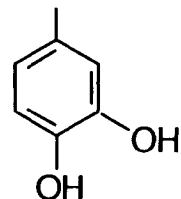
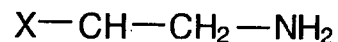


Уже неоднократно упоминалось о важнейшей роли адренергической системы в функционировании организма. Поскольку среди психостимуляторов заметную роль играют производные β -фенилэтиламина, уместно остановиться на некоторых проблемах, связанных с участием норадреналина и родственных соединений в биологических процессах, и, в частности, две проблемы: регуляция высвобождения медиатора (норадреналина) из нервного окончания и регуляция обратного его захвата. Именно эти процессы являются в конечном итоге наиболее важными для осуществления функции симпатических нервов.

В норадренергических нейронах центральной и периферической нервной системы (речь идет не только о ЦНС, но и о периферии!) медиатор находится в связанном состоянии и защищен от действия разрушающих его ферментов, в первую очередь, от MAO. Внутриклеточный норадреналин резервирован в наибольшем количестве в специальных органеллах – **везикулах**, где наряду с норадреналином находятся АТФ и водорастворимые белки. Некоторая часть

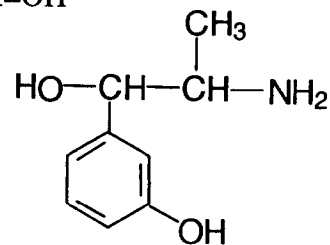
норадреналина имеется также в эндоплазматической сети. В ответ на нервный импульс медиатор различными путями высвобождается и поступает в синаптическую щель. Весьма важно, что этот процесс высвобождения протекает и под воздействием большой группы фармакологически активных соединений, часть из которых имеет отчетливое структурное сходство с медиатором в то время как другая часть имеет совсем иное строение и действует по другому принципу. Первая группа препаратов конкурирует с медиатором за его место в депо и вытесняет его за счет оккупации мест его связывающих – это препараты, близкие по структуре к β -фенилэтиламину. Препараты второй группы (*Резерпин*, *Тетрабеназин* и др.) нарушают процесс удержания норадреналина в везикулах. Например, *Резерпин* связывается с белками везикулярной мембраны, нарушает поступление медиатора внутрь везикул и опустошает депо.

Для поисковых исследований важнее всего определить закономерности конкуренции лекарственных препаратов с медиатором, обеспечить большее его высвобождение из депо и таким образом усилить его действие на рецептор. Для препаратов, способных в той или иной мере замещать норадреналин в связывающих его системах характерна та или иная степень структурного сходства с медиатором:

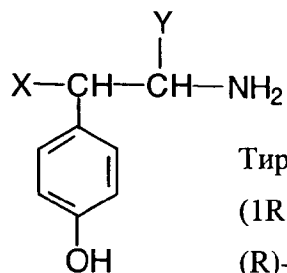


Норадреналин: X=OH

Дофамин: X=H



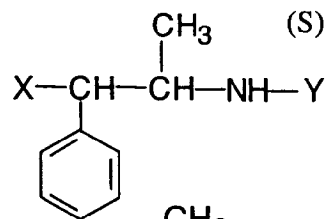
(1R, 2S)-Метараминол



Тирамин: X=Y=H

(1R, 2S)-п-Оксинорэфедрин: X=OH, Y=CH₃

(R)-Октопанин: X=OH, Y=H

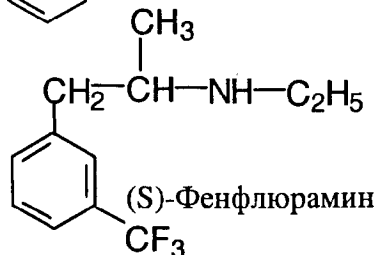


(S)-Амфетамин (Фенамин):

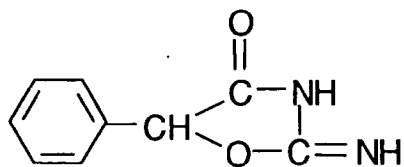
X=Y=H

(1R, 3S)-Эфедрин:

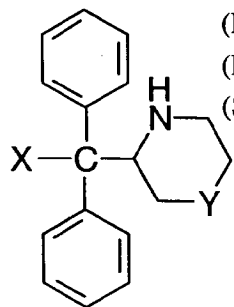
X=OH, Y=CH₃



(S)-Фенфлюрамин



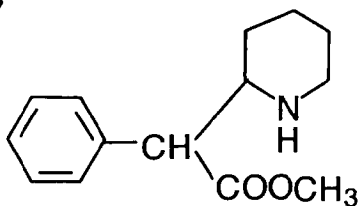
(R)-Азоксодон (Пемолин)



(R)- 2-Бензгидрилпиперидин: X = H, Y = CH₂

(R)- Пипрадрол (Пиридрол): X = OH, Y = CH₂

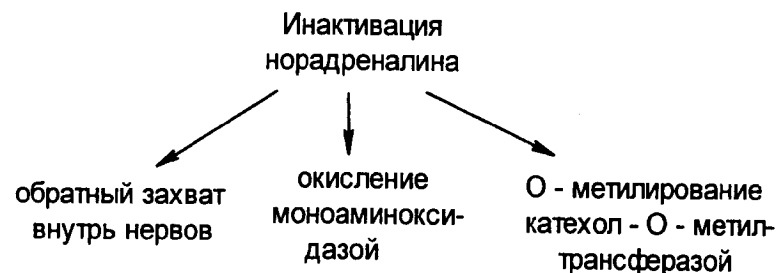
(S)- α-Тиоморфолинил-2-бензгидрол: X = OH, Y = S



(1R,2S)-Меридил (Метилфенидат)

Во всех случаях дана абсолютная конфигурация асимметрических атомов углерода в указанных препаратах, что, как это будет показано в дальнейшем, не только определяет уровень их биологической активности, но и является инструментом для понимания некоторых деталей механизма и, тем самым, для планирования новых поисковых исследований на данном направлении.

Кроме высвобождения норадреналина из нейрональных депо важнейшую роль играет, как уже было указано, его нейрональный (обратный) захват. Вообще инактивацию медиатора можно в целом описать следующим образом:



Характерной особенностью обратного захвата является стереоизбирательность: из двух изомеров медиатора с наибольшей скоростью захватывается (R)- норадреналин, он же отчетливо накапливается в везикулах в больших количествах. Существенно, что после уничтожения везикулярного резерва резерпином скорость захвата (R)- и (S)- норадреналина, т. е. именно депонирование, является стереоселективным процессом.

Известно, что угнетение обратного захвата медиатора (процесса, который также как и его высвобождение приводит к повышению его концентрации вблизи синаптической щели) может быть обеспечено разными путями. Это – блокада транспорта норадреналина через нейрональную мембрану (так действуют Кокаин и трициклические антидепрессанты) или предотвращение возможности накопления его

внутри везикул (так действуют *Резерпин* и указанные выше не прямые α -симпатомиметики). Захват и депонирование можно представить как последовательную смену процессов:

1. перенос норадреналина через нейрональную мембрану
 $HA \dots T_1 \rightleftharpoons HA + T_1$, где T_1 – транспортная система нейрональной мембраны (стереоизбирательность нехарактерна);
2. перенос норадреналина в нейрональное депо
 $HA + T_2 \rightleftharpoons HA \dots T_2$, где: T_2 – транспортная система везикулярной мембраны (стереоизбирательна);
3. накопление норадреналина в депо
 $HA \dots T_2 + M \rightleftharpoons T_2 + HA \dots M$, где: M – матрица, удерживающая медиатор в депо (стереоизбирательна).

Экспериментальным путем установлено, что имеется по меньшей мере два типа нейрональных депо: **стабильные** (разрушаются под действием резерпина) и **лабильные** (резерпиноустойчивые).

Разумеется, действие β -фенилэтиламинов вовсе неодинаково в случае различных структур. Например, *Дофамин*, *Метараминол*, *Октопанин*, *п-Оксинорэфедрин* способны оказывать, подобно медиатору, прямое действие на α -адренорецепторы. Однако, для этих препаратов (и остальных приведенных выше соединений) характерно и не прямое α -симпатомиметическое действие, связанное со способностью вытеснять норадреналин из нейрональных депо и угнетать его обратный захват. Инструментом для рассмотрения этих процессов под влиянием рассматриваемых лекарственных препаратов является стереоизбирательность их действия. На основании литературных данных при сравнении структуры норадреналина со структурой *Аноморфина* (действующего на центральные дофаминергические нейроны и обладающего свойствами непрямого симпатомиметика) было сделано заключение о близкой к плоскостной структуре молекулы

медиатора (в момент взаимодействия с рецепторной системой), все функциональные фрагменты которой способны одновременно взаимодействовать с матрицей. По принципу максимальной близости к такой “стандартной” молекуле норадреналина построены молекулярные модели остальных α -симпатомиметиков. При этом показано, что для соединений, имеющих объемистые заместители для активных изомеров взаимодействие с рецептором возможно, тогда как для неактивных заместители направлены таким образом, что взаимодействие с матрицей полностью ингибировано. Таким образом удалось объяснить стереоспецифичность взаимодействия α -симпатомиметиков с матричной системой. Исходя из этих представлений становится ясным различие в биологической активности оптических изомеров при их взаимодействии с адренергическими системами.

Можно отметить, что центральное стимулирующее действие амфетамина меньше зависит от предварительного введения резерпина, по сравнению, например, с *Пипрадролом*. Объясняется это тем, что Пипрадрол и другие подобные препараты действуют на стабильные, а амфетамин – на невезикулярные (лабильные) депо норадреналина. Такое различие в поведении препаратов объясняется различием в их способности проникать через липофильные мембраны [9]: фармакологические свойства препаратов коррелируют с их липофильностью. Так для *Меридила* и *Пипрадрола*, которые после применения резерпина утрачивают способность оказывать возбуждающее действие, но не теряют симпатомиметический эффект после угнетения синтеза катехоламинов α -метил-*п*-тирозином [48], характерна достаточно высокая липофильность (это препараты 1-ой группы). Напротив, амфетамин и эфедрин, способные вызывать симпатомиметический эффект после опустошения депо резерпином при условии сохранения естественного синтеза медиатора в нейроне [53] являются гидрофильными, не переходящими в

“жировую” фазу соединениями (это препараты 2-ой группы.) Предполагается, что при прохождении через нейрональные депо норадреналина препараты 2-ой группы действуют снаружи, тогда как соединения 1-ой группы - изнутри везикулярных депо. Таким образом структурное рассмотрение и физико-химическое исследование позволило сделать выводы о механизме действия α -симпатомиметиков.

Из числа психостимуляторов, разрабатываемых в последние годы, отметим *Бромантан-N-2-(п-бромфенил)-N-2-аминоадамantan*. В концентрации 0,5 – 50 мг/кг препарат обладает психостимулирующим действием, повышает психическую и физическую работоспособность у людей как в обычных, так и в осложненных условиях [31].

§ 4. Препараты, действующие на периферические нейромедиаторные процессы

Препараты, действующие на периферические холинергические процессы. Состояние органа, системы или части организма можно модифицировать путем усиления, ослабления или блокирования передачи нервного возбуждения. Автономная (вегетативная) нервная система обеспечивает контроль давления, секреции и подвижности в работе желудочно – кишечного тракта, опорожнение мочевого пузыря, потение, терморегулирование и др. Функционирует она при участии медиаторов: *Ацетилхолин* и *Норадреналин*. На мембране мышечной ткани (нити) расположены многочисленные рецепторы *Ацетилхолина* – белковые комплексы сложной структуры, которые в действительности представляют собой ионные трубчатые каналы, своего рода “ворота” для *Ацетилхолина*. В окончаниях периферических нервов при помощи этих соединений регулируется фун-

кционирование внутренних органов, кровеносных сосудов, желез внутренней секреции – все это и составляет функцию **периферической (вегетативной) нервной системы**.

Нейроны соединяются путем контактирования своих разветвленных отростков – **дендритов**, причем сам контакт называется **синапсом**.

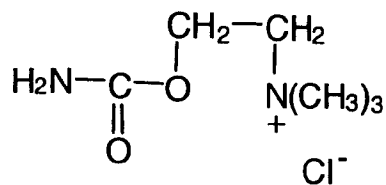
Нервные окончания обеспечивают “**нейромышечное сочленение**”, а внутренняя часть мембраны называется “**синаптическим каналом**” или “**щелью**”.

В синапсе имеется запас предшественника *АцХол* и при поступлении импульса в нервные окончания освобождается *АцХол*, который и вызывает возбуждение иннервируемой ткани. Подобные нервы называются **холинергическими** – для них медиатором является именно *АцХол*. Располагаются они в сердце, гладкой мускулатуре, железах. Рецепторы взаимодействующие с *АцХол* называются **холинорецепторами**. Действие *АцХол* проявляется в таких процессах, как: замедление сердечных сокращений, расширение периферических сосудов и понижение артериального давления, усиление перистальтики желудка и кишечника, сокращении мускулатуры бронхов, желчного и мочевого пузыря, а также матки, сужение зрачка из-за сокращения ресничной мышцы и как результат – понижение внутриглазного давления. Одно из проявлений такого действия – **спазм**, бурное непроизвольное сокращение мышцы, как бы вызванное внезапным высвобождением большого количества *АцХол*.

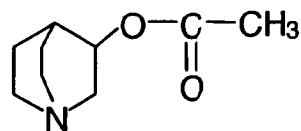
Вещества действующие аналогично *АцХол* называют “**холиномиметиками**”, т. е. имитаторами эффекта *АцХол*.

Сам холин малоактивен – его активность составляет лишь 1/500 от таковой у *АцХол*. Появившись в синаптическом пространстве, *Ацетилхолин* успевает возбудить мышечную нить, хотя период его существования крайне мал: ацетилхолинэстераза разрушает до $2 \cdot 10^{12}$ молекул *АцХол*

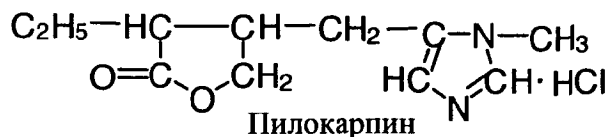
всего за 10^{-3} сек. Поэтому для усиления действия *АцХол* необходимо: 1. либо инактивировать (нейтрализовать) холинэстеразу; 2. либо синтезировать другие соединения (например, эфиры холина) с пролонгированным действием (т.е. холиномиметики). К числу соединений, стимулирующих сокращение мышечной нити (холиномиметиков) относятся *Карбахолин*, который по структуре и свойствам близок к *Ацетилхолину*, однако более активен и оказывает более продолжительное действие, так как не гидролизуется холинэстеразой. Другой препарат этого типа – *Ацеклидин* усиливает функцию органов, имеющих холинергическую иннервацию (повышение тонуса и усиление сокращения кишечника, мочевого пузыря, матки); *Пилокарпин* – алкалоид, возбуждающий периферические м-холинорецепторы, вызывает усиление секреции пищеварительных и бронхиальных желез, повышение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, кишечника и др.



Карбахолин

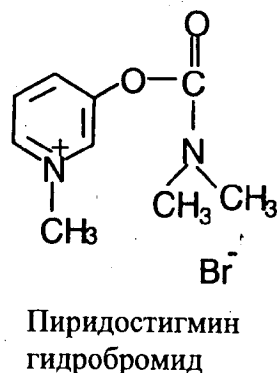
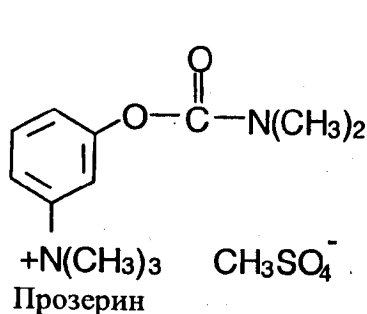


Ацеклидин (салицилат)

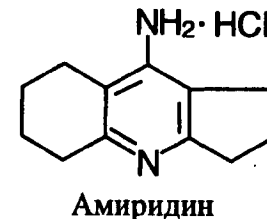
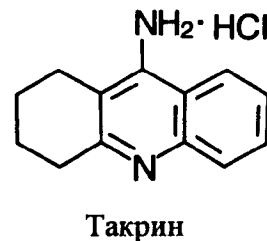


Ингибиторы холинэстеразы, а к ним относятся *Прозерин*, *Физостигмина* салицилат, *Галантамин*, *Пиридостигмина* гидробромид, вызывают активацию процесса синаптической передачи нервного импульса в холинергических нервных окончаниях. Их применяют, в частности, в глазной практике для сужения зрачка и понижения внутриглазного давления при лечении глаукомы.

Глаз заполнен внутриглазной жидкостью, которая поддерживает более или менее постоянное давление в пределах 12-20 мм ртутного столба, достаточное для сохранения формы глаза. При глаукоме, являющейся одной из наиболее частых причин слепоты, внутриглазное давление достигает патологического уровня в 60-70 мм.



Особое внимание привлекают ингибиторы холинэстеразы после того, как стало известно, что *Физостигмин* несколько улучшает состояние людей, страдающих болезнью *Альцгеймера*, у которых обнаружен недостаток *Ацетилхолина*. Наиболее эффективным средством повышения уровня этого нейромедиатора оказались такие ингибиторы холинэстеразы, как *Физостигмин*, *Амиридин* и *Такрин*:

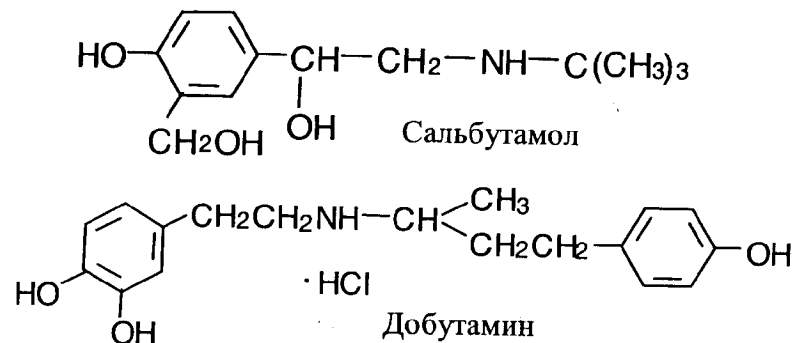
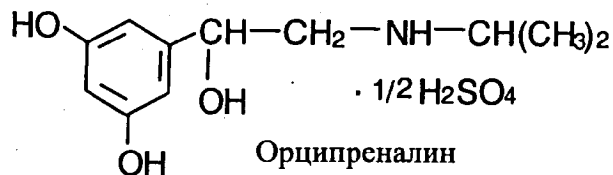
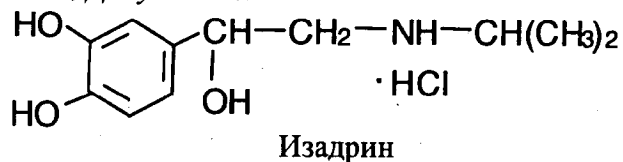


Особенно перспективен *Такрин*, который блокирует разрушение *Ацетилхолина* в головном мозге и у которого отмечена способность блокировать (предотвратить) развитие болезни. В настоящее время для терапии болезни Альцгеймера используют также ноотропные препараты, хотя механизм их действия остается пока неизвестным. Предполагается, что эти препараты вовлекаются в стимулирование синтеза белка и передаче импульсов в холинергической системе. В частности в качестве средства против болезни интенсивно исследуется *Оксирацетам*.

Аминостигмин – обратимый ингибитор холинэстеразы из группы карбаматов, синтетический заменитель *Физостигмина*, обладает более длительным эффектом, чем другие антихолинэстеразные препараты центрального действия. Возможно его применение для лечения болезни Альцгеймера и нарушений кратковременной памяти вместо используемого за рубежом *Физостигмина*. Преимуществом препарата является длительное удержание в тканях, что позволяет

снизить кратность приема при клиническом применении [36].

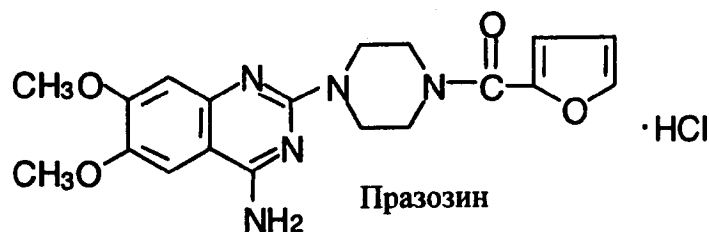
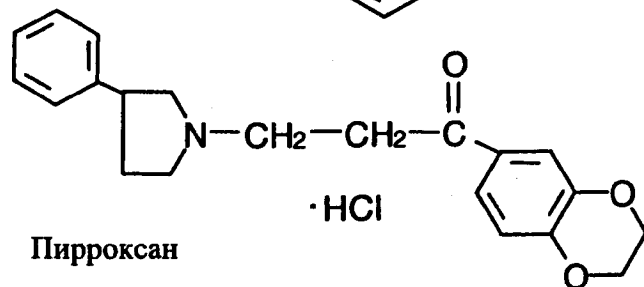
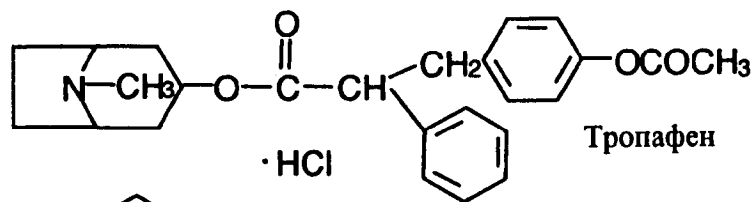
Препараты, действующие на периферические адренергические процессы. Выше в достаточно подробной степени обсуждались процессы высвобождения и обратного захвата норадреналина, осуществляющего медиаторную функцию в периферических нервных окончаниях и синапсах ЦНС. Адренергические рецепторы, для которых эндогенными лигандами служат норадреналин и адреналин, подразделяются на большое количество подгрупп, идентификация которых имеет существенное фармакологическое и клиническое значение. Информация касающаяся α -симпатомиметиков, представляющих собой в основном производные β -фенилэтиламина приведена выше при обсуждении стереонаправленности их действия. Одновременно были рассмотрены проблемы, связанные с механизмом действия адренореактивных систем. Что же касается веществ, действующих на β -адренорецепторы, то можно отметить, что для их структуры характерно наличие гидрофобного заместителя при атоме азота, что, возможно, связано с их проникновением через липофильные мембраны. Из числа β -адреностимуляторов следует отметить *Изадрин*, *Орципреналин*, *Сальбутамол*, *Добутамин*:



Изадрин является первым представителем новой группы адренергических веществ – β -адреностимуляторов. Препарат оказывает сильный бронхорасширяющий эффект, вызывает учащение и усиление сердечных сокращений, снижает артериальное давление.

Весьма большое значение в медицине имеют антиадренергические вещества, которые используются широко в качестве сосудорасширяющих, антигипертензивных и антиангинальных лекарственных средств. Из числа α -адреноблокаторов отметим *Дигидроэрготамин*, применяющийся для лечения нарушений периферического и мозгового кровообращения, и синтетические α -адреноблокаторы *Фентоламин* (применяемый при расстройствах периферического кровообращения), *Тропафен* (как средство для купирования гипертонических кризов), *Пирроксан*:

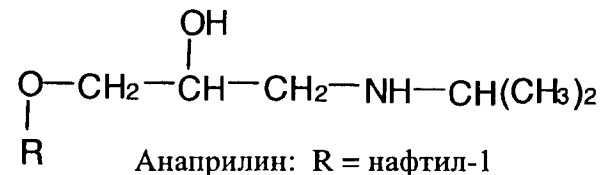




Весьма важным препаратом, оказывающим избирательное действие на сосудистые постсинаптические α -адренорецепторы и, тем самым, блокирующим сосудосуживающий эффект норадреналина, является *Празозин*. Главное действие *Празозина* – периферическая дилатация сосудов, что обеспечивает ему применение при различных формах артериальной гипотензии.

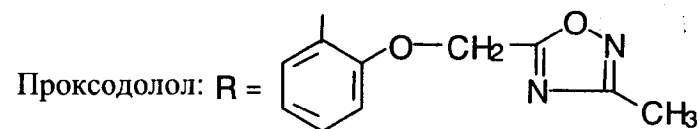
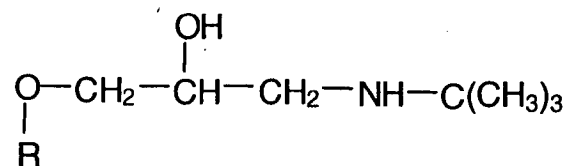
β -Адреноблокаторы широко применяются при различных видах гипертонии, ишемической болезни сердца, аритмиях. Значительная антиангинальная активность этих препаратов связана со снижением чувствительности миокарда к адренергическим импульсам, снижением энергетических затрат миокарда и его потребности в кислороде. Среди этих

соединений следует выделить *Анаприлин*, *Пиндолол*, *Тимолол*, *Атенолол*, *Проксодолол* (последний представляется как гибридный $\beta + \alpha$ -адреноблокатор):

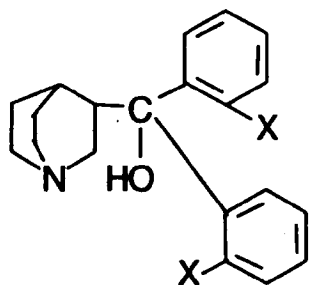


Пиндолол: R = индолил-4

Атенолол: R = C₆H₄CONH₂-4

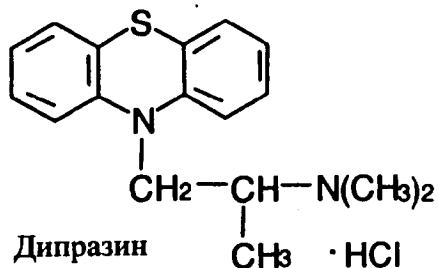


Антигистаминные препараты. Относящиеся к этому классу лекарственных средств **блокаторы H₁-рецепторов** снижают токсичность гистамина, уменьшают его гипотензивное действие, облегчают течение аллергических реакций. Последнее – лечение аллергии – представляет собой основную область использования блокаторов H₁-рецепторов в медицинской практике. Среди препаратов такого типа следует отметить *Димедрол*, *Фенкарол*, *Бикарфен*, *Дипразин*, *Димебон*, *Супрастин*, *Тавегил*, *Астемизол*:

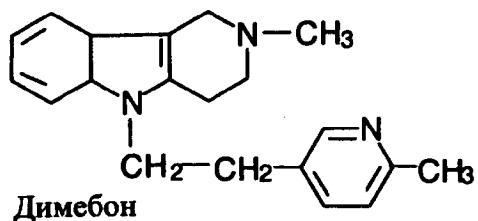


Фенкарол: X = H

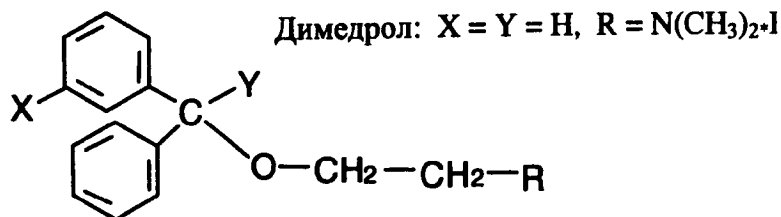
Бикарфен: X = CH₃



Дипразин

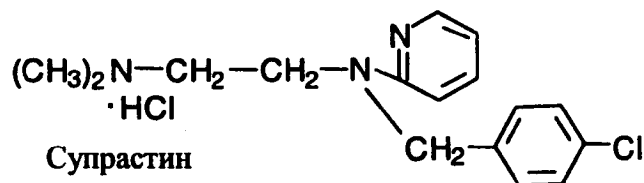
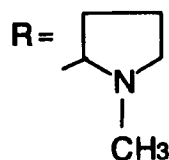


Димебон

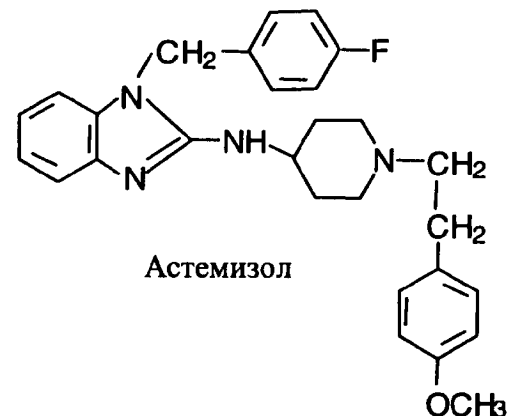


Димедрол: X = Y = H, R = N(CH₃)₂·I

Тавегил: X = Cl, Y = CH₃,
(фумарат)

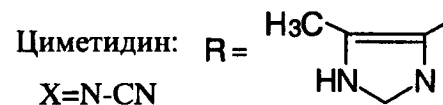
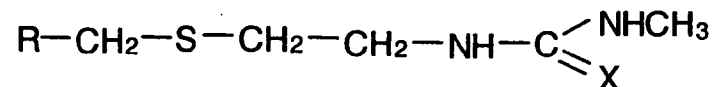


Супрастин

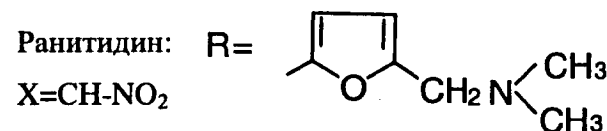


Астемизол

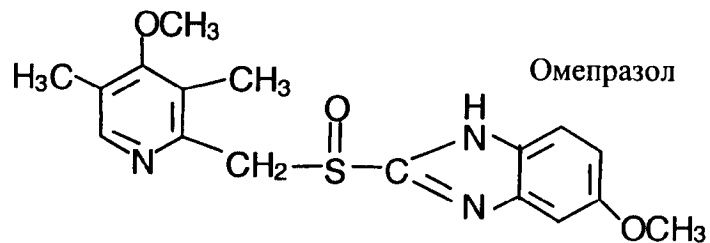
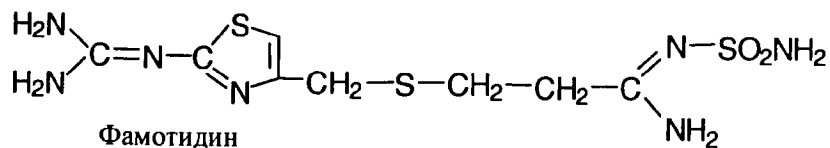
В продолжение остановимся вкратце на **блокаторах H₂-рецепторов**. Блокада H₂-рецепторов стенки желудка приводит к снижению секреции желудочного сока, что дает возможность применить такие антагонисты для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Это связано с тем, что гистамин является не только “медиатором” аллергии и воспаления, но и сильным стимулятором желудочной секреции. Наиболее важными противоязвенными препаратами этой группы являются в настоящее время *Циметидин, Ранитидин, Фамотидин, Омепразол*:



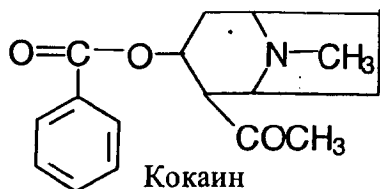
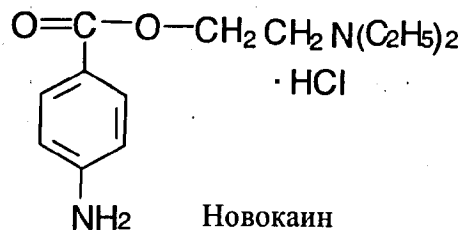
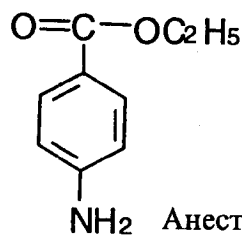
X = N-CN



X = CH-NO₂



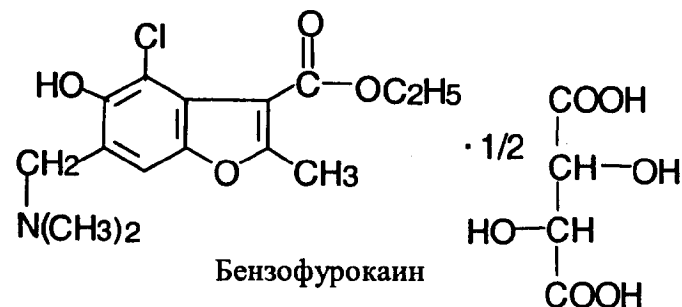
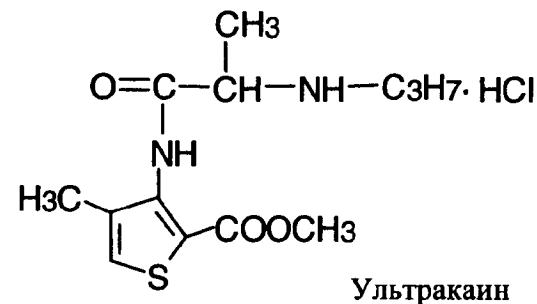
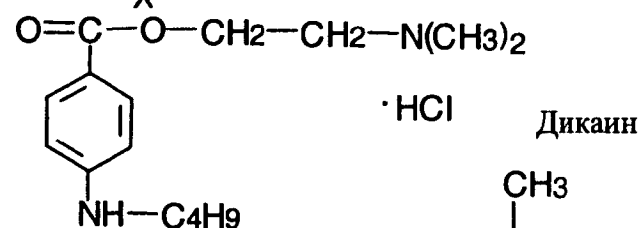
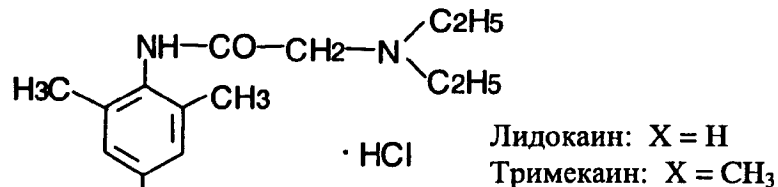
Анестетики местного действия. Синтез *Анестезина* положил начало исследованиям по получению местных анестетиков, важнейшим этапом которых было получение *Новокаина* – один из первых и к тому же весьма удачный пример “конструирования” лекарств. Его структура сходна со структурой *Анестезина* и алкалоида *Кокаина*, обладающего местноанестезирующим действием.

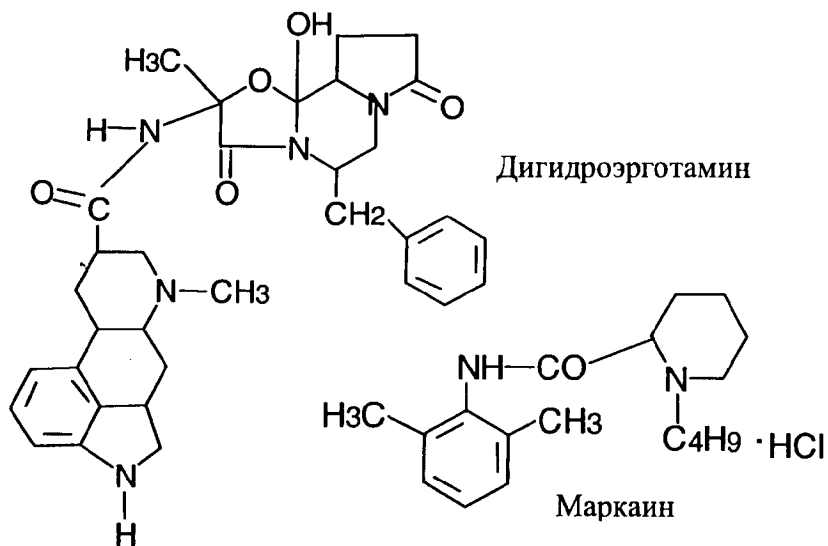


Новокаин широко используется и в настоящее время для местной анестезии – главным образом, инфильтрационной и спинномозговой. Для поверхностной анестезии он

мало, однако, пригоден из-за плохого проникновения через слизистые оболочки.

В медицине используется весьма широкий набор анестетиков, обладающих более высокой активностью по сравнению с *Новокаином*, такие, как: *Лидокаин*, *Тримекаин*, *Маркаин*, *Дикаин*, *Бензофуракаин*, *Ультракаин*:





Лекарственные средства против алкоголизма. Решающее значение в объяснении токсичности этанола приписывается ацетальдегиду, концентрация которого в крови и тканях при хронической алкогольной интоксикации возрастает существенно.

Ацетальдегид, образующийся преимущественно при окислении этанола в печени, быстро метаболизируется под воздействием альдегиддегидрогеназ, которые представляются таким образом фактором детоксикации. Применяемые при алкоголизме препараты (*Дисульфирам*, *Циамида*, *Метронидазол*) являются средствами “аверсивной терапии”: они ингибируют действие этих ферментов и их эффект основан на усилении чувствительности организма и токсических проявлений при приеме алкоголя в результате накопления эндогенного ацетальдегида. В организме накапливается токсичный ацетальдегид, токсическое действие которого и обуславливает “аверсивный” эффект, ограничивающий прием алкоголя.

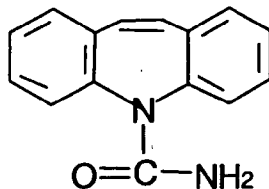
Продолжительность наркотического действия этанола существенно зависит от индивидуальной чувствительности подопытных животных: продолжительность сна у “короткоспящих” крыс составляет $39,8 \pm 7,0$, у “среднеспящих” $104,4 \pm 3,5$ и у “длительноспящих” $191,4 \pm 6,3$ мин. На фоне введения *Пантенола* длительность наркотического действия уменьшалась – у “среднеспящих” в 1,4 раза и у “длительноспящих” в 2,9 раза [14].

Под действием алкоголя изменяется синтез, высвобождение и обратный захват катехоламинов, а также чувствительность рецепторов этой системы. На стадии формирования и поддержания влечения к алкоголю ведущую роль играют α -рецепторы норадренергической системы и эффект проявляют средства, снижающие активность этой системы (α -адреноблокаторы, α -метил-ДОФА и клофелин). На стадии физической зависимости роль этой системы уменьшается – она вытесняется дофаминергическими механизмами и на этой стадии эффективны средства нормализующие активность норадренергической и снижающие активность дофаминергической систем [5].

Введение таких мощных ингибиторов альдегиддегидрогеназ, какими являются известные противоалкогольные препараты *Тетурам* и *Циамида* вызывает стойкое повышение концентрации ароматических аминокислот (тирозина и фенилаланина) в плазме крови – верный признак усиления катаболизма белка в печени и нарушения ее функций. Оба препарата и их отдельные метаболиты являются сильными тиоловыми ядами, угнетающими активность ряда ферментов, не связанных с обменом этанола и ацетальдегида [34, 35].

Для лечения больных алкоголизмом (т.е. для купирования абстинентного синдрома и подавления пристрастия к алкоголю) предложено использовать *Карбамазепин*, 5-карбамоил-5Н-добенз/б,ф/азепин–психотропный препарат проти-

васодилаторного действия, который применяют при лечении эпилепсии, главным образом при больших судорожных припадках [44].



Известно об успешном применении для лечения алкоголизма отваров чабреца *Thymus serpyllum* L. действие которых напоминает действие апоморфина и сопровождается общеукрепляющим эффектом.

Литература:

1. Альтшулер Р.А., Граник В.Г. Фармакологическая регуляция функции норадренергических нейронов (физико-химический аспект). ЖВХО им. Д.И. Менделеева, 1976, № 2, стр. 171 - 181.
2. Андреева Н.И. Сравнительная фармакологическая активность антидепрессантов-ингибиторов моноаминоксидазы типа А обратимого действия. Хим. - Фарм. Журнал, 1996, т. 30, № 6, стр. 7 - 8.
3. Андронати С.А., Головенко Н.Я. и др. Гидазепам. Киев: Наукова думка, 1992.
4. Ахундов Р.А., Жмуренко Л.А., Глозман О.М. и др. Синтез и психотропная активность амидов 2-аминоникотиновой кислоты. Хим. - Фарм. Журнал 1986, т. 20, № 1, стр. 48 - 50.
5. Буров Ю.В., Варков А.И. Влияние веществ, вмешивающихся в катехоламинергическую передачу, на потребление алкоголя крысами на разных стадиях экспериментального алкоголизма. Хим. - Фарм. Журнал, 1985, т. 19, № 2, стр. 135 - 139.
6. Вирсис И.Е., Гринберг Б.А., Прикулис А.А. Взаимосвязь между структурой 2, 3 - индолиндионов и их биологической активностью. Хим. - Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 8, стр. 953 - 956.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы. Экспер. и клин. фармакол. 1998, т. 61, № 4, стр. 3 - 9.
8. Гортинская Т.В., Ныркова В.Г., Савицкая Н.В. и др. Синтез и фармакологическое изучение 1ОН - пиридазино/4, 5 - в/-1, 4 - бензоксазинов (2, 3 - диазафеноксазинов). Синтез 1- и 1, 10 - замещенных 2, 3 - диазафеноксазинов. Хим. - Фарм. Журнал 1977, № 8, стр. 27 - 33.

9. Граник В.Г., Альтшулер Р.А., Персианова И.В. и др. Распределение разных групп непрямым симпатомиметиков между "водной" и "жировой" фазами. Фармакология и токсикология, 1977, № 1, стр. 31-33.
10. Граник В.Г., Головки Т.В., Глушков Р.Г. и др. Синтез и фармакологическая активность 1 - тиокарбамоилметилпирролидин - 2 - тиона. Хим. - Фарм. Журнал 1989, т. 23, № 10, 1186 - 1193; А. с. 1414845 СССР, Открытия - 1988, № 29, стр. 107 - 108.
11. Гринберг Б.А., Сафронова И.Э., Мажиллис Л.И. Влияние некоторых бензизатринов на окислительное дезаминирование гидрохлорида тирамина. Хим. - Фарм. Журнал 1989, т. 23, № 8, стр. 919 - 920.
12. Гудашева Т.А., Островская Р.У., Максимова Ф.В. и др. О возможной структурно - функциональной связи пиретама и вазопрессина. Хим. - Фарм. Журнал 1988, № 3, стр. 271 - 275.
13. Гудашева Т.А., Островская Р.И., Трофимов С.С. и др. Пептидные аналоги пиретама как лиганды предполагаемых ноотропных рецепторов. Хим. - Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 11, стр. 1322 - 1329.
14. Дорофеев Б.Ф., Слышенков В.С., Мойсеев А.Г. Ксенотиотический субстрат алкогольдегидрогеназной реакции в качестве антидота при острой алкогольной интоксикации. Хим. - Фарм. Журнал 1992, т. 26, № 5, стр. 24 - 26.
15. Жердев В.П., Комиссаров И.В., Грошевой Т.А. и др. Экспериментальное изучение фармакокинетики и биодоступности лекарственных форм пиретама. Хим. - Фарм. Журнал 1994, т. 28, № 9, стр. 18 - 20.
16. Жунгитет Г.И., Горго В.И., Радул О.М. и др. β-Этиленацетали изатринов, обладающие психотропной активностью. Авт. свид. СССР 1111451, 1984; М. Кл. 3 С 07 D 209/39; А 61К 31/40.
17. Жунгитет Г.И., Зорин Л.М., Лаврецкая Э.Ф. и др. Замещенные 2-(2-аминофенил)-2-оксиметил-1,3-диоксоланы или 1,3-диоксаны, обладающие антидепрессивным действием. Авт. свид. СССР 1282500, 1985; Кл. С 07 D 317/18, 319/05, А 61 К 31/335.
18. Жунгитет Г.И., Рехтер М.А. Изатин и его производные. Кишинев: Штиинца, 1977. - 228 с.
19. Жунгитет Г.И., Рехтер М.А., Стынгач Е.П. и др. β-Этиленацетали изатринов, обладающие противосудорожной и седативной активностью. Авт. свид. СССР 1039161, 1986; М. Кл. С 07 D 209/38 А 61 К 31/40.
20. Камышанская Н.С., Маршков В.Ю., Горкин В.З. Новые избирательные ингибиторы мембраносвязанных моноаминоксидаз в ряду производных индолин-3-она. Хим. - Фарм. Журнал 1991, т. 25, № 3, стр. 22.

21. Каратеев Д.Е. Бруфен на пороге XXI века. Тер. арх. 1998, т. 70, № 12, стр. 78 – 80.
22. Каркищенко Н.Н., Страдомский Б.В. Психофармакологические свойства эндогенных пиримидиновых нуклеозидов. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1991, т. 25, № 6, стр. 4 – 8.
23. Ковельман И.Р., Точилкин А.И., Горкин В.З. О строении и активности необратимых ингибиторов моноаминоксидазы. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1990, т. 24, № 6, стр. 4 – 12.
24. Ковлер М.А., Авакумов В.М., Кругликова-Львова Р.П. и др. Пантогам – кальциевая соль D-гомопантотеновой кислоты (ГПК) – новое психофармакологическое средство. Хим. – Фарм. Журнал 1980, т. 14, № 9, стр. 118 – 122.
25. Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Толстых Л.П. и др. Количественное определение суммы валепотриатов в корневищах с корнями *Valeriana officinalis* L. Хим. – Фарм. Журнал 1983, т. 17, № 7, стр. 831 – 836.
26. Копелевич В.М. Успехи поиска лекарственных средств на основе γ -аминомасляной кислоты. Успехи химии 1979, т. 48, № 7, стр. 1273 – 1296.
27. Копелевич В.М., Сытинский И.А., Гунар В.И. Современный подход к созданию ноотропных средств на основе γ -аминомасляной кислоты. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1981, т. 15, № 5, стр. 27 – 39.
28. Крапивин С.В., Воронина Т.А., Богданов Н.Н., Смирнова Л.Д. Нейрофизиологический анализ действия нооглютила в сравнении с известными ноотропными средствами. Хим. – Фарм. Журнал 1994, т. 28, № 4, стр. 11-16.
29. Кругликова-Львова Р.П., Ковлер М.А., Мирзоян Р.С. и др. Пикамилон – новый вазоактивный и ноотропный препарат. Хим. – Фарм. Журнал 1989, т. 23, № 2, стр. 252 – 255.
30. Машковский М.Д. Лекарственные средства, т. 1, 2. Харьков: Торгсинг, 1997.
31. Морозов И.С., Клейменова Н.Н. Влияние бромантана на физическую работоспособность лабораторных животных. Экспер. и клин. Фармакол. 1998, т. 61, № 6, стр. 51 – 53.
32. Мосолов С.Н. Клиническая фармакология антидепрессантов (обзор). Тер. арх. 1998, т. 70, № 10, стр. 71 – 76.
33. Насыбуллина Н.М., Жердев В.П., Гунар В.И. и др. Фармакокинетика нового нейротропного препарата – кетогомопантотената кальция. Хим. – Фарм. Журнал 1996, т. 30, № 12, стр. 18 – 19.
34. Островский С.Ю. Механизм гепатотоксичности тетурама и цианида. Хим. – Фарм. Журнал 1988, т. 22, № 8, стр. 919 – 922.

35. Островский С.Ю., Кондаков В.И. Изучение роли гистидина в неферментативной инактивации ацетальдегида. Хим. – Фарм. Журнал 1987, т. 21, № 9, стр. 1034 – 1038.
36. Прозоровский В.Б., Чепур С.В., Воробьев-Десятовский Н.В., Панов П.Б. Новые данные о фармакокинетике аминостигмина. Экспер. и клин. фармакол. 1998, т. 61, № 5, стр. 46 – 49.
37. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. М.: Медицина, 1986.
38. Савицкая Н.В., Гортинская Т.В., Ныrkova В.Г. и др. Синтез и фармакологическое изучение 5Н-пиридазино/3,4-в/-1,4-бензоксазинов (3,4-диазафеноксазинов). Синтез производных 7-нитро и 7-амино-3,4-диазафеноксазинов. Хим. – Фарм. Журнал 1976, № 3, стр. 66 – 72.
39. Стежко Т.В., Граник В.Г., Глушков Р.Г. и др. Синтез и биологическое изучение производных Пирацетама и родственных соединений. Хим. – Фарм. Журнал 1984, т. 18, № 3, стр. 290 – 297.
40. Сытинский И.А., Солдатенков А.Т. Конформация γ -аминомасляной кислоты и ее аналогов. Успехи химии 1979, т. 48, № 7, стр. 1256 – 1272.
41. Слюбаев Р.Д., Машковский М.Д., Шварц Г.Я., Покрышкин В.И. Сравнительная фармакологическая активность современных нестероидных противовоспалительных препаратов. Хим. – Фарм. Журнал 1986, т. 20, № 1, стр. 33 – 39.
42. Харкевич Д.А., Сколдинов А.П. О значении гидрофобных радикалов для взаимодействия курарепоподобных средств с холинорецепторами. ЖВХО им. Д. И. Менделеева, 1976, т. 21, № 2, стр. 124 – 129.
43. Цедере Д.Г., Гринберг Б.А., Роска А.С., Зорин Л.М., Жунгети Г.И., Прикулис А.А. Обратимые ингибиторы моноаминоксидазы в ряду индолинонов. Хим. – Фарм. Журнал 1984, № 5, стр. 555 – 558.
44. Шамшин В.П., Воронин В.Г., Борисов М.М., Муфазалова Т.П. Синтез карбамазепина и его антиалкогольное действие. Хим. – Фарм. Журнал 1987, т. 21, № 6, стр. 711 – 716.
45. Шварц Г.Я. Новые направления в создании противовоспалительных препаратов. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1988, т. 22, № 11, стр. 1317 – 1326.
46. Armando I., Glover V., Sandler M. Distribution of endogenous azodiazepine receptor ligand-monoamine oxidase inhibitory activity (tribulin) in tissues. Life Sci. 1986, vol. 38, p. 2063 – 2067.
47. Enna S.J., Stern L.Z., Wartek G.J., Yamamura H.J. Neurobiology and Pharmacology of Huntington's disease. Life Sci. 1977; vol. 20. № 2, p. 205 – 211.

48. Franklin K.B.J., Herberg L.J. Self-stimulation and catechol amines. Drug-induced mobilization of the reserve-pool reestablishes responding in catechol amine-depleted rats. Brain Res. 1974, vol. 67, № 3, p. 429 – 437.
49. Glover V., Halket J.M., Watkins P.J. et al. Isatin: identity with the purified endogenous Monoamine Oxidase Inhibitor Tribulin. Journal of Neurochemistry 1988, vol. 51, № 2, p. 656 – 659.
50. Glover V., Reveley M. A monoamine oxidase inhibitor in human urine. Biochem. Pharmacol. 1980, vol. 29, p. 467 – 470.
51. Hornykiewicz O., Lloyd K. G., Davidson L. The GABA system, function of the basal ganglia and Parkinson's disease. Proc. Found. Ser. 1976, № 5 (GABA Nerv. System Function), p. 479 – 485.
- 51a. Leonard B. Classification of antidepressants. Round Table Ser.-R.Soc.Med.Press 1998, 57; C.A. 130 (5) 46923.
- 51b. Rostock A., Dost R., Tober Ch. et. al. Use of 1-ar(alk)ylimidazolin-2-ones for treating anxiety and stress conditions. Ger. Offen. DE 19, 721, 580 (1998); C.A. 130 (4) 33034.
- 51c. Sharpley A.L., McGavin C.L., Whale R., Cowen P.J. Antidepressant-like effect of Hypericum perforatum (St John's wort) on the sleep polysomnogram. Psychopharmacology (Berlin) 1998, vol.139, №3, p.286-287.
- 51d. Shea Ph.J., Abdallah A.H. Psychotherapeutic methods employing thioureas. U.S. Pat. 3891769 (1975); РЖХимия, 1976, 30248.
- 51e. Spencer C.M., Wide M.I. Milnacipran: a review of its use in depression. Drugs 1998, vol. 56, №3, p.405-427; C.A. 130 (5) 46956.
52. Von Muller M. Comparative pharmacological studies with indole and isatin. Med. Exp. 1962, vol. 7, p. 155 – 160.
53. Sayers A. C., Handley S. L. Catalepsy induced by α -methyl-p-tyrosine and α -amphetamine. Role of catechol amine metabolism. Psychopharmacologia 1974, vol. 34, № 4, p. 325 – 334.
54. Sharman D. F., Stephen D. B., Cohen G., Holzbauer M. Variations in the monoamine oxidase-inhibitory activity ("tribulin") in pig's urine. J. Neural Transm. 1987, vol. 69, p. 229 – 242.
- 54a. Stahl St.M. Augmentation of antidepressants by estrogen. Psychopharmacol. Bull. 1998, vol.34, №3, p.319-321; C.A. 1999, vol.130, №9, 105359.
- 54b. Torta R., Cicolin A., Keller R. Transmethylation and affective disorders. Arch. Gerontol. Geriatr., Suppl. 1998, 6, p.499-506; C.A. 130 (5) 47012.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА

§ 1. Антиангинальные средства

Нарушение доставки необходимых количеств кислорода к миокарду приводит к развитию ишемических состояний. **Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** – это общее название целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, которые обусловлены уменьшением притока артериальной крови и кислорода к сердечной мышце при неизменном или даже увеличенном оттоке крови по венам.

Ишемическая кардиопатия – самая частая патология со смертельным исходом в развитых странах. Болезнь протекает в различных клинических формах: стенокардия, инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз с сердечной недостаточностью, аритмии.

Как правило, ИБС – это следствие атеросклероза коронарных сосудов. На внутренней части артерий постепенно накапливается холестерин, и эти накопления проникаются нитевидной тканью или кальцифицируются. В результате образуются **“атеросклеротические бляшки”**, которые выступают и частично или полностью блокируют кровоток.

Атеросклероз – хроническое заболевание, которое включает постепенное сужение кровеносных сосудов с нарушением их нормального функционирования. Развитию атеросклеротических поражений способствует повышение уровня холестерина в крови и накопление холестерина в интима сосудов ведет к изменениям морфологических и функциональных свойств клеточных мембран, микровязкости их липидов. В результате снижается их проницаемость для ионов и воды.

Для большинства клеток насыщенные кислоты служат основным энергетическим субстратом. Ненасыщенные же кислоты становятся либо структурными компонентами биологических мембран, либо субстратом при синтезе биологически важных соединений – простагландинов, лейкотриенов и др. Функцию транспортной формы полиеновых кислот выполняют эфиры холестерина. Будучи наиболее гидрофобными липидами кровотока, эти эфиры в ходе столкновения в кровотоке спонтанно переходят в более гидрофобную среду липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и путем последующего поглощения – далее в клетки. Нарушение этого перехода приводит к состоянию хронической эндогенной недостаточности полиеновых кислот. В результате активируется комплекс компенсаторных процессов, которые и приводят в конечном итоге к развитию атеросклероза. В частности, у больных атеросклерозом возрастает уровень желчных кислот в крови и уменьшается их содержание в желчи: их выделение с желчью недостаточно вследствие снижения экскреторной функции печени.

В возникновении и формировании атеросклероза Е. Чазов выделяет четыре определяющих механизма [21]: 1. Наследственный генетический фактор; 2. нарушения липидного обмена; 3. изменение состояния сосудистой стенки; 4. нарушения рецепторного аппарата. Это, несомненно патологический процесс, на который можно активно воздействовать, хотя имеющиеся лекарственные средства позволяют воздействовать лишь на один из четырех указанных механизмов – на нарушенный липидный обмен (дислипидемию). Это действие достигается блокированием синтеза холестерина, регуляции его всасывания и реабсорбции в кишечнике, воздействием на рецепторы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

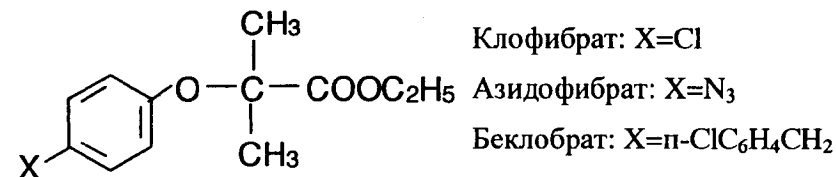
Поиск антисклеротических средств, предназначенных для понижения содержания холестерина в кровеносных

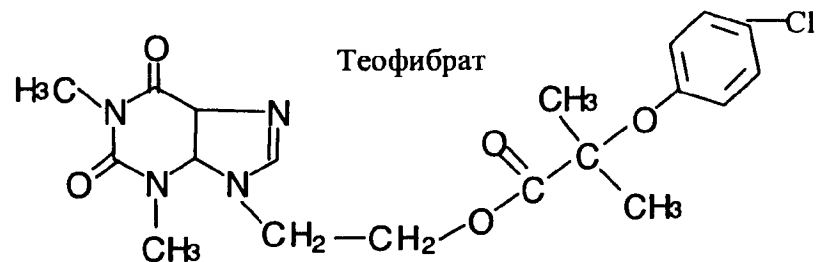
сосудах на первых порах проводили среди аналогов мевалонной кислоты, которые, как предполагалось, должны ингибировать превращение самой кислоты в сквален на пути от ацетата к холестерину.

В клинике для предупреждения и лечения атеросклероза в настоящее время используют пять групп лекарственных средств гиполипидемического действия:

1. **энтеросорбенты** (*Холестирамин, Колестипол, Гуарем*);
2. **статины** – *Ловастатин (Мевакор), Симвастатин (Зокор), Правастатин (Липостат), Флувастатин (Лескол)*;
3. **фибраты** – *Гемфиброзил (Гевилон), Ципрофибрат (Липанор), Фенофибрат, Безафибрат (Безамидин)*;
4. **препараты на основе никотиновой кислоты** – *Индурацин, Аципимокс, Ниацин*;
5. **Пробукол** – *Фенбутол*.

Основным средством при лечении атеросклероза остаются производные α - феноксизомасляной (фиброевой) кислоты – **фибраты**: *Азидофибрат, Беклобрат, Эниклобрат* и др. По-видимому, все они представляют собой пролекарства: фиброевая кислота образуется из них уже после поступления в организм. В условиях клиники **фибраты** способствуют снижению содержания общего холестерина на 10-25% (содержание триглицеридов при этом снижается в значительно большей степени – до 50 %) [24].

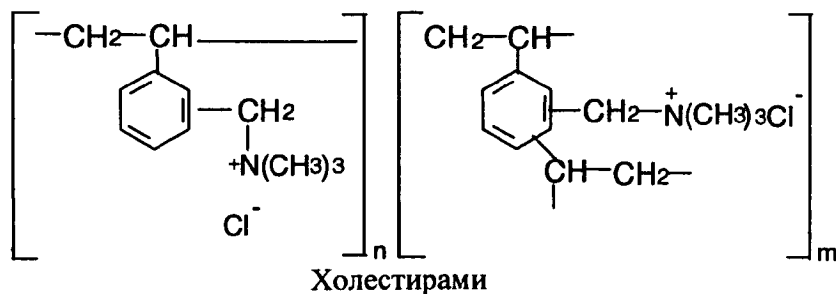




Теофибрат получают взаимодействием хлорангидрида 2-(п-хлорфенокси)изомасляной кислоты (называемой также клофибриновой) с 7-(2-оксиэтил)теофиллином в кипящем ксилоле, а при синтезе *Плафибрида* хлорангидрид конденсируют с мочевиной и продукт аминометилируют формальдегидом и морфолином.

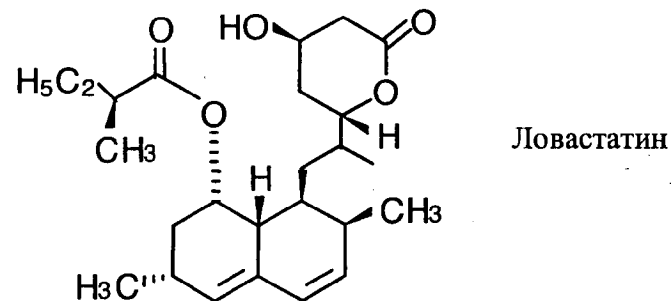
Клофибрат, этиловый эфир альфа-(п-хлорфенокси)изомасляной кислоты применяют не только при атеросклерозе, но и при диабетических жировых отложениях.

Холестирамин – полимер образующий комплексы с желчными кислотами в кишечнике и выводящий эти кислоты из организма. Препарат уменьшает содержание липопротеидов и триглицеридов в крови, применяется при гиперхолестеринемии (профилактика и лечение атеросклероза) и заболеваниях печени.



Статины представляют собой конкурентные ингибиторы ключевого фермента биосинтеза холестерина (ХС) – гидроксиметилглутарил - КоА редуктазы. Примеры: *Симвастатин*, *Флувастатин*, гиполипидемические препараты относящиеся к этому классу веществ.

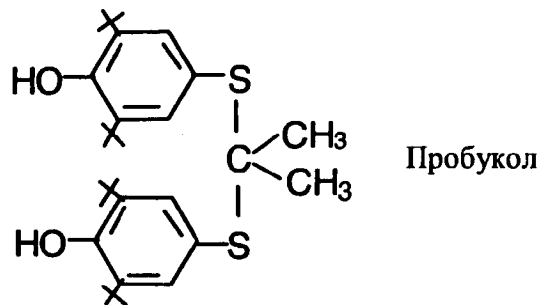
В качестве представителя статинов как ингибиторов биосинтеза холестерина можно привести *Ловастатин*:



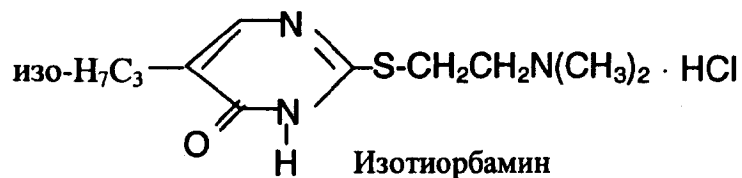
Новая лекарственная форма никотиновой кислоты – *Индурацин*, позволяет широко использовать ее не только для коррекции дислипидемий, но и для лечения и профилактики атеросклероза, как системного заболевания артериальных сосудов. В этой форме используется особый вид тропического воска в виде матрицы таблетки, который позволяет кислоте всасываться в кровь из кишечника равномерно [10].

Применение *Индурацина* при ИБС обеспечивает равномерное пролонгированное всасывание никотиновой кислоты в кровь из кишечника: для получения клинического эффекта достаточно лишь 0,8г препарата в сутки, тогда как суточная доза самой кислоты составляет 2-4г.

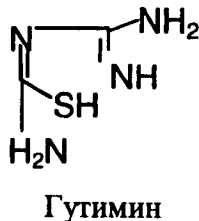
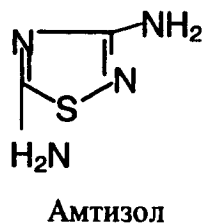
Пробукол снижает содержание холестерина в плазме крови на 20 %. Это соединение, которое применяется в качестве гипохолестеринемического средства на протяжении многих лет, представляет собой 2(2-бис/3,5-ди(трет.бутил)-4-гидроксифенилтио/пропан [13].



Высокую антигипоксантную активность проявляет и другое серусодержащее соединение - *Изотиорбамин*: препарат предупреждает гиперактивацию перекисного окисления липидов в крови и миокарде, проявляет антиатерогенное действие на липидный спектр крови, увеличивает эффективность работы сердца и уменьшает стрессогенные ишемические расстройства миокарда [15].

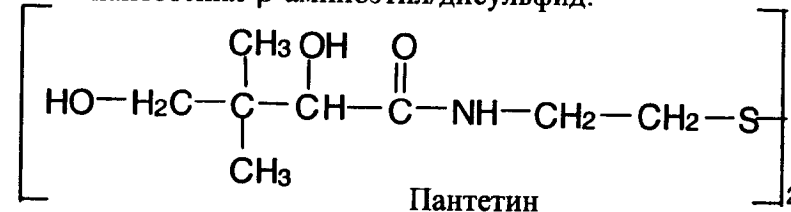


Среди производных тиомочевины два оригинальных антигипоксанта - *Гутимин* (2-амидинотиомочевина), на основе которого разработан новый актопротектор *Тигурил* (пируват 2-амидинотиомочевины), а также *Амтизол* (3,5-диамино-1,2,4-тиадиазол), который является эталоном сравнения при изучении новых антигипоксантов [20]:



Важным моментом при использовании серосодержащих соединений является их большая, по сравнению с кислородными аналогами, трансдермальная проникающая способность [33].

Из производных пантотеновой кислоты для профилактики и лечения атеросклероза применяется *Пантетин*, D-бис/N-пантотенил-β-аминоэтил/дисульфид:



Препарат сочетает коферментные эффекты с некоферментными, способствует нормализации соотношения между различными типами липопротеидов, ингибированию перекисного окисления липидов (ПОЛ), ускорению β-окисления жирных кислот и предупреждению отложения эфиров холестерина в сосудистой стенке. Отмечено его положительное воздействие на липидный обмен и при инсулинзависимом сахарном диабете.

Вместе с тем, избыточный холестерин успешно сольбилизируется фосфолипидами (фл), причем 1 молекула липида связывает 3 молекулы холестерина. Для лечения успешно применяется препарат полиненасыщенных ФЛ соевых бобов - "*Липостабил*" (ФРГ) и "*Эссенциале*" (Югославия). Вводимые извне ФЛ (перорально или внутривенно) взаимодействуют с ЛПВП, важнейшая функция которых заключается в извлечении холестерина из тканей и транспорте его в печень для окислительного превращения в желчные кислоты (до 90 % его удаляется из организма именно таким путем).

Гиполипидемической и антисклеротической активностью обладают лук и чеснок, а также β - *ситостерин*, хотя

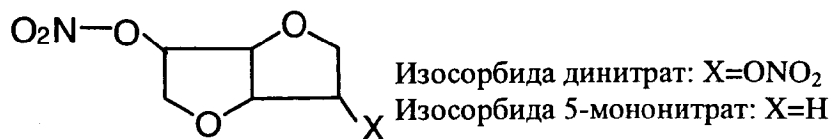
его использование осложнено необходимостью введения в организм ежедневно больших его количеств.

В условиях прогрессирующего сужения коронарных сосудов при физических нагрузках или сильных эмоциях сердечная “работа” превосходит коронарное кровяное обеспечение, появляются боли в верхней части организма, часто ощущаемые в левой руке или левом плече с ощущением тепла и тяжести – это уже признаки *грудной жабы*.

Препараты, рекомендуемые для устранения последствий этих заболеваний, призваны отвечать следующим требованиям:

1. улучшать коронарный кровоток;
2. уменьшать нагрузку на миокард;
3. оптимизировать течение метаболических процессов в миокарде.

Основной путь для лечения ишемической болезни сердца на протяжении более 100 лет остается расширение коронарных сосудов с помощью нитросоединений: *нитроглицерин* – эталон при купировании приступов стенокардии, *нитросорбид* (динитрат изосорбида) – наиболее распространенное средство для приема внутрь, причем активен и его метаболит – *5-Мононитрат изосорбида* [19].

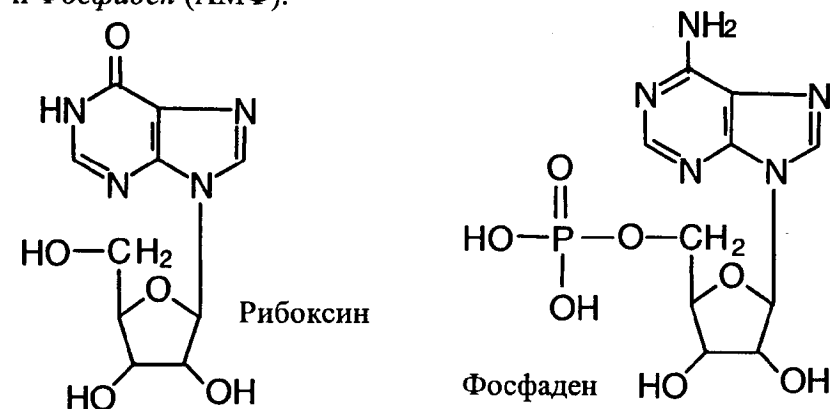


Нитраты других полиолов (этиленгликоля, маннита, пентаэритрита) действуют аналогично, высвобождая в результате восстановления нитрит-анион, который и обеспечивает расширение коронарных сосудов сердца. Из нитритов наиболее известен *Амилнитрит*, который применяется давно для устранения болей при грудной жабе. Превосходит его по продолжительности действия 2-этил-н-гексилнитрит (*Окрит*).

Исследования последнего времени показали, что как в случае нитроглицерина, так и случае нитросорбида и всех нитратов вообще действующим началом является оксид азота NO.

Сердечная мышца (**миокард**) – это специфическая химико-механическая система, функционирующая только в присутствии АТФ. При взаимодействии с актомиозином АТФ распадается на АДФ и неорганический фосфат с высвобождением энергии, значительная часть которой используется мышцами для механической работы, а также для синтеза белков и других промежуточных продуктов.

Предшественник АТФ – *Рибоксин*, стимулирует синтез нуклеотидов, положительно влияет на обменные процессы в миокарде, повышая его энергетический баланс, и улучшает коронарное кровообращение. Применяется, в частности, при ИБС (хроническая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда). При ишемической болезни сердца рекомендован и *Фосфаден* (АМФ).

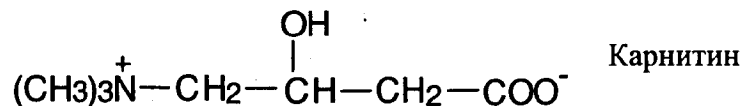


Получены существенные подтверждения тому, что механизм кардиопротекторного действия *Аденозина* при ИБС включает активацию аденозинрецепторов и возможную модуляцию внутриклеточного кальциевого гомеостаза.

Оптимальными сроками для его применения являются либо непосредственно перед началом, либо на протяжении раннего развития ишемии.

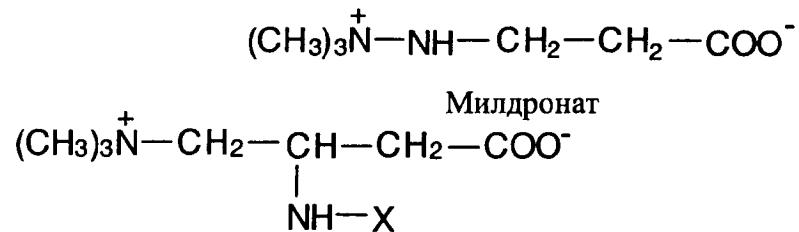
Нарушение энергообеспечения миокарда и, как следствие, появление ишемической болезни сердца (ИБС), а также развитие инфаркта или других повреждений миокарда может являться результатом также нарушений в метаболизме высших жирных кислот в сердечной мышце – основного для нее источника энергии. Поэтому другой путь обеспечения оптимального энергоснабжения миокарда – это регулирование процесса окисления высших жирных кислот – основного источника энергии [28].

Окисление кислот протекает при участии *Карнитина* – бетаина β -гидрокси - ГАМК:



Карнитин обнаружен практически во всех растительных и животных тканях, он относится к группе коферментов невитаминной природы, выполняя роль активного переносчика жирных кислот через внутренние митохондриальные мембраны к месту β - окисления. При β - окислении жирных кислот его молекула принимает ацильную группу от внемитохондриального ацил - КоА и превращается в ацил – карнитин. Последний проникает через мембрану в митохондрии, где отдает ацильную группу внутримитохондриальному КоА. В условиях ишемии происходит угнетение окисления жирных кислот в сердце, возрастает содержание ацил-L-карнитина (и снижается содержание свободного L-арнитина) что приводит к возникновению энергодифицитного состояния в сердце. Поэтому один из подходов регулирования метаболизма жирных кислот – это использование

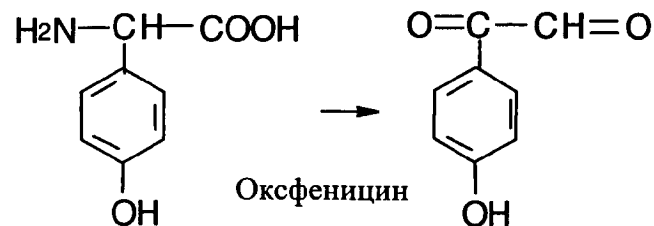
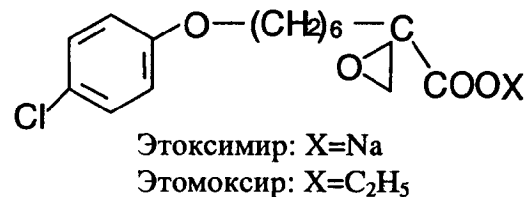
аналогов карнитина (ингибиторов β - окисления). Такими соединениями оказались прежде всего ближайшие аналоги Карнитина - бетаин β - аминок-ГАМК (*Эмериамин*) и его N-ацетилпроизводное –*Эмерицедин*, а также бутаин β - гидразинопропионовой кислоты *Милдронат*:



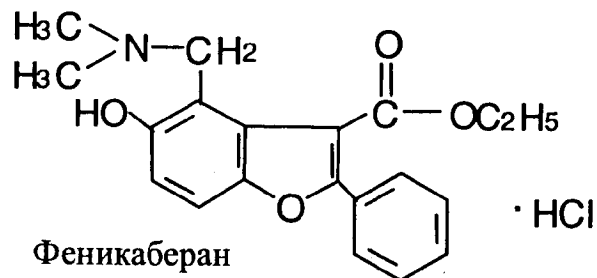
Эмерицедин: X=COCH₃

Эмериамин: X=H

Аналогичное действие проявляют и отдельные производные арилоксиалкилоксианкарбоксильных кислот *Этоксимир* и *Этомоксир*, а также α-(4-оксифенил)глицин – *Оксфеницин* и его активный метаболит, 4-гидроксифенилглиоксаль:



Препарат коронарорасширяющего и спазмолитического действия, *Феникаберан* представляет собой 5-окси-3-карбэтоксibenзофурана:



§2. Стимуляторы сократительной активности миокарда (кардиотоники)

Сердечная (коронарная) недостаточность заключается в недостаточном кровоснабжении сердечной мышцы в результате различных причин, как, например, атеросклероз, тромбозы или другие нарушения нормального функционирования коронарных артерий. Из-за неспособности сердца прокачивать кровь в периферические сосуды остаются неудовлетворенными метаболические потребности организма. Появляется она, как правило когда сердце работает более интенсивно, и нуждается в большем объеме кислорода и питательных веществ. Для коррекции и лечения сердечно-сосудистой недостаточности применяют **кардиотоники** – лекарственные средства, проявляющие позитивную **инотропную** активность, т. е. Влияющие положительно на сократительную активность сердечной мышцы [12].

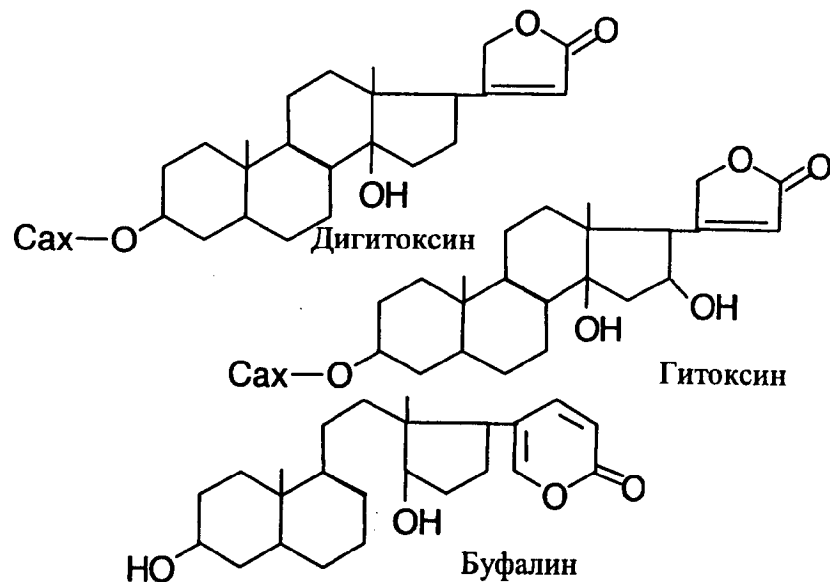
Кардиотоники используют для восстановления способности сердца адекватно снабжать организм кислородом. Современные средства кардиотонического действия делятся на две группы: 1. Сердечные гликозиды; 2. Синтетические кардиотоники негликозидной природы.

Основные средства избирательного кардиотонического действия при сердечной недостаточности это сердечные гликозиды наперстянки и морского лука. Все они представляют собой сложные эфиры, образующие при гидролизе алликоны с пятичленным одоненасыщенным лактонным циклом (в случае **карденолидов**) или шестичленным дважды ненасыщенным циклом (в случае **буфадиенолидов**). будучи сами неактивными, сахаридные компоненты влияют лишь на растворимость гликозидов, способность проникать через мембраны и связываться с белком.

Структура сердечного гликозида включает в себя как липофильную, так и гидрофильную части и баланс между этими двумя частями и определяет интенсивность всасывания, метаболизма и распределения препарата.

Имеются экспериментальные данные, которые показывают, что терапевтическое действие сердечных гликозидов частично связано с их воздействием на биосинтез АТФ. При сердечной недостаточности гликозиды усиливают сократительную деятельность миокарда и тем самым способствуют улучшению кровообращения. Применяют их при всех степенях сердечной недостаточности (декомпенсации) различного происхождения. Наиболее активный из них – *Дигитоксин*, применяют при хронической сердечной недостаточности требующей длительного лечения. Близок к нему по своему действию *Гитоксин*.

Из секрета желез некоторых видов жаб выделен *Буфалин*, который рассматривается как связующее звено между растительными и животными сердечными гликозидами.

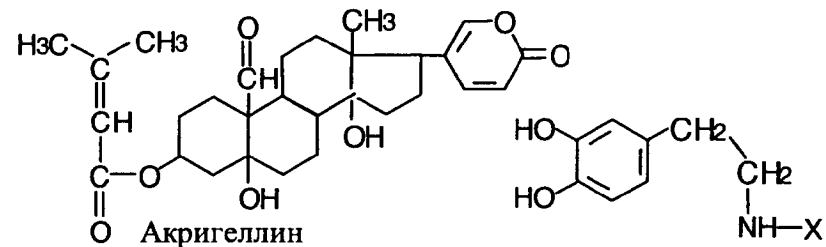


Побочные эффекты гликозидов отражаются как на ЦНС (утомляемость, общая слабость, галлюцинации, головокружение) и сердечно-сосудистую систему (усиление сердечной недостаточности, и гипотензия), так и на зрение (раздвоение и расплывание изображений) и желудочно-кишечный тракт (тошнота, рвота, диарея).

Хотя наиболее известными кардиотониками остаются сердечные гликозиды, было показано, что позитивная инотропная активность вовсе не привязана к определенной химической структуре. К кардиотоникам негликозидного строения относят и, в частности, β -адреномиметические, α -адреноблокирующие и некоторые другие средства. *Акригеллин* – сложный эфир агликона *Хеллибригенина* и диметилакриловой кислоты, который по своей эффективности приближается к гликозидам наперстянки.

К кардиотоникам нестероидного строения относятся фенилалкиламины, известные своей β -адреномиметиче-

ской активностью и усиливающие сокращения миокарда и работу сердца путем активации аденилатциклазы и накопления цАМФ в клетках миокарда, а также усиления внутриклеточного тока катионов Ca^{2+} .

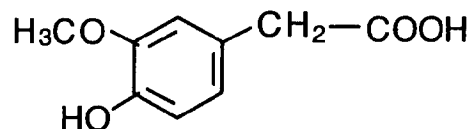


При шоковых состояниях, острой и хронической сердечно-сосудистой недостаточности рекомендован *Дофамин* (*Допамин*, *Кардиостерил*) [14]. Эффект *Дофамина* связан с его способностью высвобождать норадреналин из пресинаптических депо (т.е. оказывать не прямое симпатомиметическое действие). Под его влиянием возрастает сопротивление периферических сосудов, повышается систолическое артериальное давление, усиливаются сердечные сокращения (хотя их частота меняется относительно мало) и увеличивается сердечный выброс. Увеличение коронарного кровотока обеспечивает повышенную доставку кислорода в миокард.

Вместе с тем, воздействуя в малых дозах на β -рецепторы сердца, он оказывает полноразличительное инотропное дей-

ствие, повышает сердечный выброс, не влияя при этом на артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений. Дофамин не нарушает, а, наоборот, улучшает кровоснабжение жизненно важных органов брюшной полости и почек, снижает общее периферическое сопротивление, что особенно важно при ослаблении сократительной способности миокарда.

По сравнению с другими катехоламинами дофамин менее токсичен и при внутривенном введении быстро метаболизируется. У человека 25 % превращается в норадреналин, а среди метаболитов, выделяемых с мочой преобладает 3-метокси-4-гидроксифенилуксусная кислота (33% от дозы):



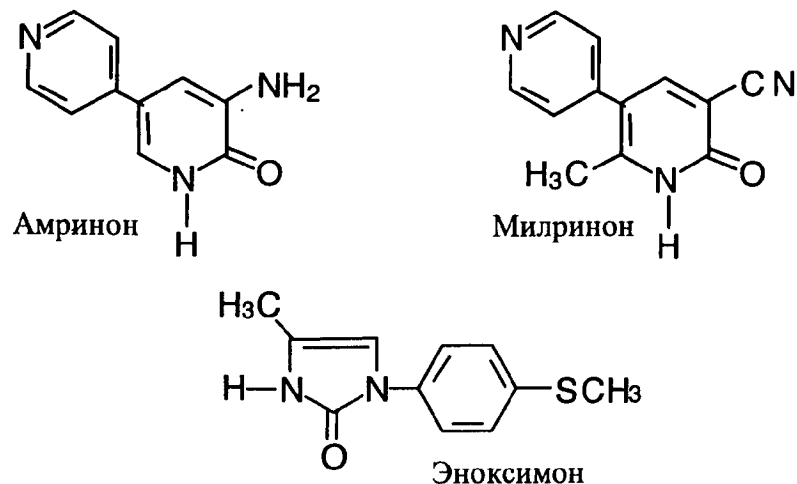
Вместе с тем концентрацию ц-АМФ в кардиоцитах можно увеличить не только активацией аденилатциклазы, но и торможением Фосфодиэстеразы (ФДЭ) – энзима, участвующего в разрушении ц-АМФ [22]. Угнетение энзима в миокарде приводит к накоплению циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в миокардиоцитах, которые активируя протеинкиназу стимулируют фосфорилирование клеточных протеинов, увеличивают захват катионов Ca^{2+} клетками.

Установлено, что АТФ и Аденозин могут выделяться различными клетками, включая нервные, гладкомышечные, клетки сердечной мышцы. На поверхности клеток практически всех тканей имеются специальные рецепторы для пуринов – **пуринорецепторы**, воздействуя на которые АТФ и Аденозин способны влиять на многие внутриклеточные процессы. Эти рецепторы связаны с ионными каналами, регулирующими вход в клетку как ионов натрия и калия, так и катионов кальция, дополнительный ток которых обес-

печивает сократительный ответ. Селективными и конкурентными антагонистами этих рецепторов и являются метилксантины – *Теофиллин* и *Кофеин*, а также превосходящие их по активности *МІХ* (1-метил-3-изобутилксантин) и *Пентоксифиллин* (3,7-диметил-1-/5-оксогексил/ксантин), которые пролонгируют активное состояние сердечной мышцы, способствуют сопряжению процессов возбуждения и сокращения в миокардиоцитах. В реальной клинической ситуации у пациентов 50-65 лет, страдающих хроническим бронхитом, внутривенное введение теофиллина приводит практически во всех случаях к повышению уровня норадреналина и адреналина в плазме крови (уровень дофамина в плазме крови оставался при этом без изменения). В опытах *in vitro* было обнаружено, что *Теофиллин* может стимулировать высвобождение катехоламинов как из мозгового слоя надпочечников, так и из симпатических терминалей. Так как относительное увеличение концентрации норадреналина и адреналина было практически одинаковым (39 и 44 %), то наиболее вероятной причиной такого повышения представляется не активация адреналиновой или симпатической системы, а замедление кровотока через печень [18].

Отмечается, однако, что все категории кардиотоников, применяемых для лечения застойной сердечной недостаточности, имеют существенные изъяны. Например, если для гликозидов характерна узкая терапевтическая широта действия, то катехоламины действуют кратковременно, неэффективны при приеме внутрь, обладают аритмогенным действием и повышают потребление миокардом кислорода. Поэтому в конце 70-х годов начался поиск препаратов инодилаторного действия, улучшающих функцию сердца не только за счет прямого положительного инотропного действия, но и путем уменьшения периферического сопротивления сердечному выбросу. Были предложены многочисленные производные 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола,

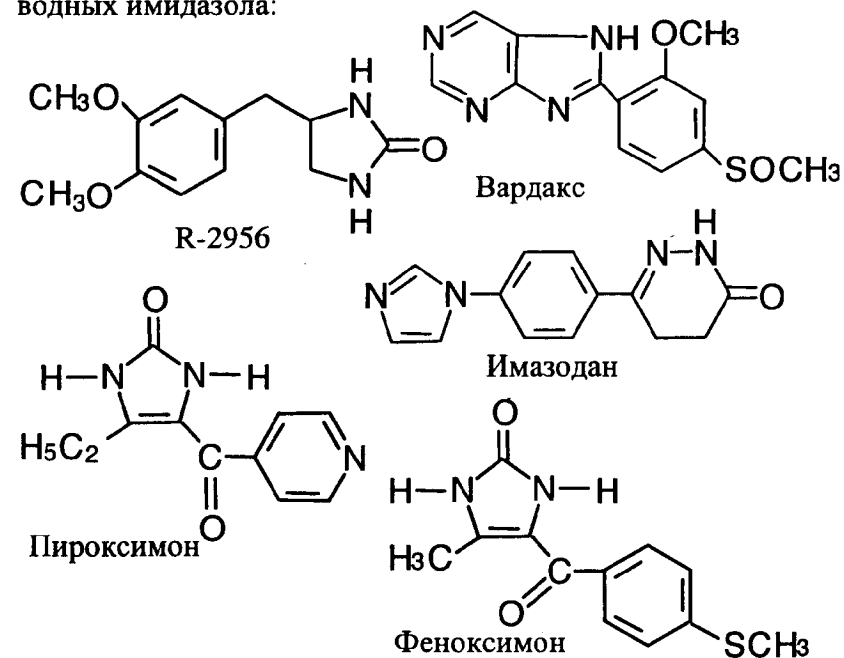
пиридона-2, имидазолна-2, из которых в клинической практике используются в виде инъекционных растворов три препарата:



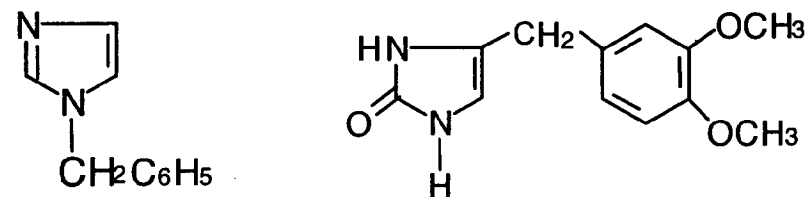
Соединение, содержащее 3-CN-группу (Милринон) превосходит 3-NH₂-производное (Амринон) в 10-30 раз по своей активности. Активность возрастает еще больше при замене пиридинового радикала у C₅ на пиперазиновый радикал, но резко снижается при замене 2-оксогруппы на атомы серы и хлора или аминогруппу [29].

Ксантинола никотинат (Компламин, Теоникол) сочетает в одной молекуле сосудорасширяющее действие теofilлина и эффект никотиновой кислоты. Препарат широко применяется в качестве средства для усиления периферического и мозгового кровообращения, в частности, при атеросклерозе сосудов головного мозга и сердца с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу [1], вместе с тем ксантины переносятся плохо пожилыми людьми, курильщиками, а также больными с нарушениями функции печени.

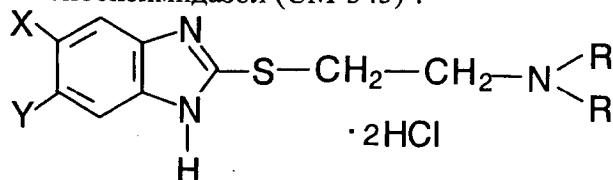
Таким образом, проводимые в настоящее время исследования направлены на обнаружение селективных соединений по отношению к определенной форме фосфодиэстеразы (ФДЭ). Продолжение исследований на этом направлении позволило выявить ряд кардиотоников среди производных имидазола:



Основанием для поиска кардиотоников среди производных имидазола послужило наличие инотропных свойств у самого имидазола, его N-бензилзамещенного и 4-(3,4-диметоксибензил)имидазолна-2:



“Специфические брадикардические средства” защищают миокард от ишемического повреждения за счет снижения потребности сердечной мышцы в кислороде. Значительно уменьшая частоту сердечных сокращений, они практически не влияют на другие показатели гемодинамики и деятельности сердца [23]. Такими свойствами обладают, в частности, разработанные недавно в НИИ Фармакологии РАМН производные 2-меркаптобензимидазола: 2-[2-(диметиламино)этил]тио-5,6-диметилбензимидазол (дигидрохлорид, препарат СМ-251), 2-[2-(диэтиламино)этил]тио-5,6-диметилбензимидазол (СМ-266) и 2-[2-(диэтиламино)этил]тио-5-этоксibenзимидазол (СМ-345)¹:



СМ-251: R=X=Y=CH₃

СМ-266: R=C₂H₅, X=Y=CH₃

СМ-345: R=C₂H₅, X=OC₂H₅, Y=H

Механизм кардиотонического (положительного инотропного) действия является предметом обширных исследований. В настоящее время принято считать, что важнейшим элементом этого механизма является ингибирование цАМФ-зависимой *фосфодиэстеразы - III* (ФДЭ - III) осуществляющей гидролиз цАМФ в миокарде и сосудах. Сам цАМФ способствует повышению внутриклеточной концентрации свободных катионов Ca²⁺, играющих наряду с АТФ ключевую роль в сокращении мышцы сердца.

Гипотетическая пятиточечная модель положительной инотропной активности была предложена недавно [31] на

¹ Середин С.Б., Чичканов Г.Г., Савельев В.Л. и др. Заявка РКТ RU 95/00085, опубликована 21.12.95

примере следующего соединения :

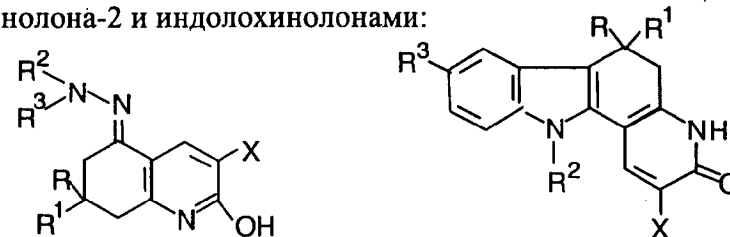


По мнению авторов этого исследования важнейшими фрагментами структур, отвечающих этой модели должны быть:

- а) сильный карбонильный диполь на одном конце молекулы;
- б) наличие соседнего слабокислого протона;
- в) липофильная область небольшого объема (например, метильная группа);
- г) наличие основного центра или протоно – связывающего акцептора на противоположном конце молекулы по отношению к карбонильной группе;
- д) общая приблизительно плоскостная топография молекулы.

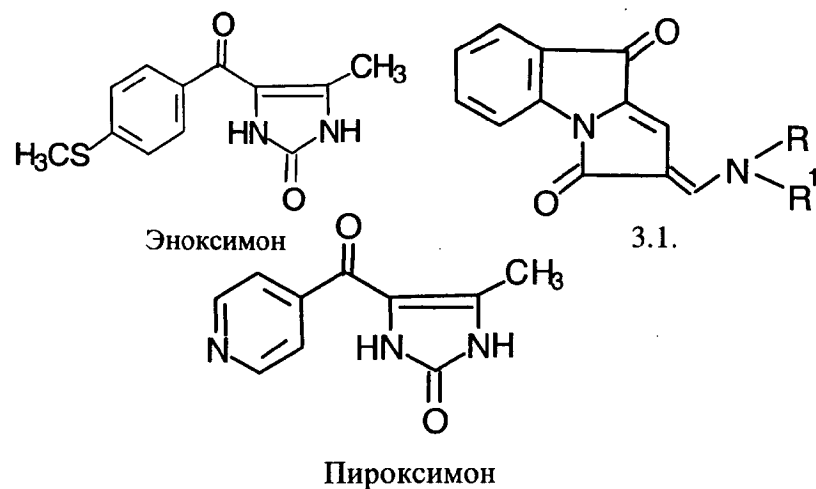
Сходство этой модели с ц-АМФ и обуславливает ингибирование ФДЭ-III. Подробное рассмотрение структурных проблем и биологической активности кардиотоников можно найти в работе [29].

Основываясь на указанной выше модели были синтезированы соединения, имеющие определенное сходство с упомянутыми выше препаратами *Амрилон* и *Милтрилон*, являющимися по своей структуре гидрированными производными хинолона-2 и индолохинолонами:



Биологические испытания показали, что большинство изученных соединений обладают отчетливым положительным инотропным действием, причем их активность в ряде случаев превышает активность применяющихся в медицинской практике лекарств.

В поисках новых кардиотоников были рассмотрены структуры известных препаратов – *Эноксимона* и *Пироксимона*. При сравнении их структур с соединением (3.1) был сделан вывод о неочевидном, но определенном структурном сходстве рассматриваемых систем. Связь между бензольным и пятичленным циклом в указанном соединении создает “закрепленную” форму с противоположно направленными карбонильными группами, а винилогичный енаминовый фрагмент создает в пиррольном цикле электронные соотношения, близкие к тем, которые характеризуют имидазольное кольцо. Понятно, что трициклическая структура в соединении (3.1) близка к планарной – тем самым выполняются основные условия “пятиточечной модели”. Из числа структур этого типа соединение (3.1; $R=R^1=CH_3$) по максимальной инотропной эффективности превосходит *Милринон*.



§ 3. Антигипертензивные средства

Артериальная гипертензия диагностируется у 8-25% взрослого населения развитых стран. Современные лекарственные средства для ее лечения включают препараты, действующие на центральные и периферические адренергические механизмы регуляции сосудистого тонуса (такие, как алкалоиды раувольфии, α - и β -адреноблокаторы, симпатолитики и др.), диуретики, антагонисты катионов кальция, агонисты калиевых каналов, сосудорасширяющие вещества. Антигипертензивные препараты (устаревший термин – гипотензивные средства), используемые для понижения артериального давления, разделяют в соответствии с механизмом их действия на следующие пять классов [11]: 1. Антиадренергические средства (*Клофелин*, *Гуанфацин*, *Метилдофа*, *Резерпин* и др.); 2. периферические вазодилататоры; 3. Диуретики; 4. Антирениновые средства; 5. ганглиоблокаторы. Важнейшей среди указанных групп соединений, влияющих на артериальное давление, следует, по-видимому, считать группу, включающую ингибиторы **ренин-ангиотензивной системы** организма, к которым относятся ингибиторы ренина, антагонисты ангиотензина – II и, как наиболее значительная и наиболее подробно изученная группа – ингибиторы **ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ)**, дипептидилкарбокси-peптидазы. При получении препаратов именно этой группы особенно ярко просматриваются возможности направленного синтеза лекарств на основе биохимических и фармакологических представлений и подробного изучения модификации базовых структур.

АКФ катализирует не только превращение ангиотензина – I (малоактивного декапептида) в прессорный ангиотензин – II, но и анактивирует депрессорный пептид брадикинин. Это металлофермент, содержащий цинк, с молекулярной массой 180.000 – 190.000 и оптимумом действия в области

pH 6,8 – 7,2. Действие фермента определяется тем, что он отщепляет дипептид Фен⁸ – Арг⁹ от С-концевой группы брадикинина и дипептид Гис-Лей от ангиотензина – I (до ангиотензина – II). Понятно, что суммарным эффектом действия фермента является повышение артериального давления. Участие в функционировании важнейших систем – **ренин-ангиотензивной** и **калликреин-кининовой** делает его ключевым ферментом, осуществляющим контроль за указанными системами, поддерживающими уровень артериального давления путем воздействия на тонус периферических сосудов, баланс электролитов, влияние на центральные механизмы регуляции кровообращения. Все вышесказанное и явилось основой для обширных поисковых исследований направленных на создание нового поколения антигипертензивных препаратов способных ингибировать образование прессорного ангиотензина – II² и препятствовать разрушению гипотензивного брадикинина³ [25, 38].

Поисковые исследования являются ярким примером направленного конструирования лекарственных средств с учетом природы фермента и пептидного строения первого из его ингибиторов – *Тенпротида*, выделенного ранее из яда южноамериканской змеи.

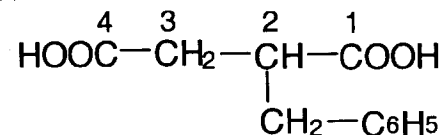
При изучении действия на АКФ дипептидов образующихся при расщеплении субстратов был сделаны следующие основные выводы. **Во-первых**, С - концевая карбоксильная группа этих соединений выполняет ключевую фун-

² Повышение давления за счет ангиотензина-II связано с сужением сосудов, стимуляцией секреции альдостерона и катехоламинов надпочечниками; увеличение секреции альдостерона приводит к уменьшению диуреза и выведению ионов натрия при повышенной экскреции ионов калия.

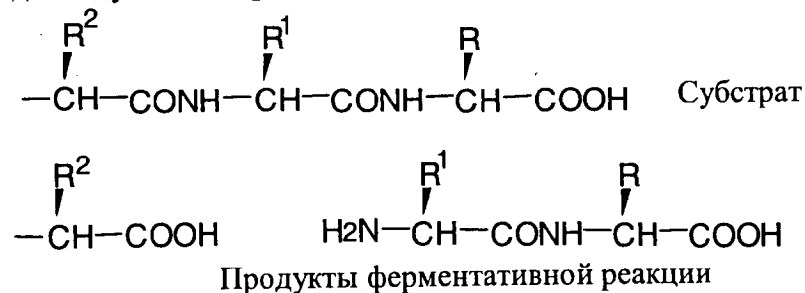
³ Гипотензивный эффект кининов связан с диуретическим эффектом, стимуляцией биосинтеза простагландинов, в частности, простагландинов типа Е и простагличина, обладающих сосудорасширяющим действием.

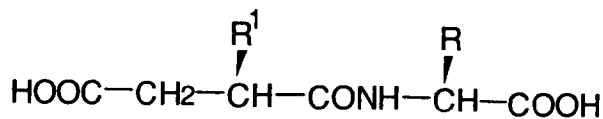
кцию в связывании ингибитора с ферментом. **Во-вторых**, в положении 3 от С - концевой группы в ингибиторе необходимо иметь аминокислоты с арильными или гетарильными фрагментами (фенилаланин, триптофан), т.е. необходимы гидрофобные заместители в этом положении. **В-третьих**, принципиальная роль принадлежит оптической конфигурации, т.е. взаимодействие с ферментом является стереоспецифичным. Кроме того, важнейшая роль принадлежит катиону цинка в активном центре фермента. В этом отношении существенно, что неспецифическое ингибирование АКФ могут осуществлять такие металлосвязывающие соединения, как ЭДТА, фенантролин, тиолы – цистеин, пеницилламин, 2,3-димеркаптопропанол.

На одном из первых этапов поиск ингибиторов непептидной структуры привел к *D-2-бензилянтарной кислоте*: связывание с ферментом в этом случае осуществляется за счет ионного взаимодействия аниона I-COO⁻ и гидрофобного взаимодействия бензильной группы.



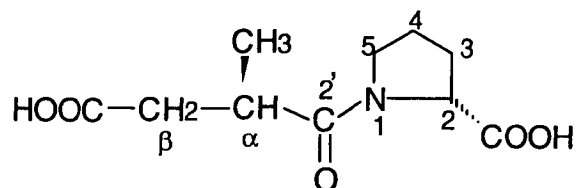
В целом, основные идеи поиска ингибитора АКФ (что в принципе относится, вероятно, к поиску различных ингибиторов ферментов вообще) могут быть выражены в общем виде следующим образом:





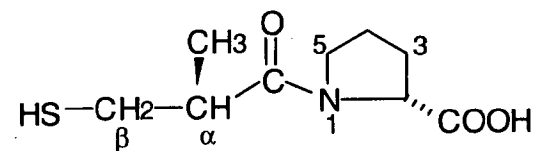
Предполагаемые ингибиторы-аналоги продуктов реакции

Руководствуясь этими соображениями был осуществлен синтез большой группы соединений и получен довольно сильный ингибитор АКФ – D-2-метилсукцинил-L-пролин:



Предполагалось, что β - карбоксильная группа взаимодействует с катионом цинка в активном центре фермента. Исходя из структуры этого соединения было постулировано, что для эффективного связывания с активным центром фермента необходимо выполнение следующих условий: 1. Наличие гидрофобных групп в области метиленовых группировок фрагмента пролина и в области, где находится α - метильная группа; 2. ионное взаимодействие 2-COO⁻ с положительно заряженным участком фермента (гуанидиновым остатком аргинина в виде катиона); 3. межмолекулярная водородная связь между карбонильным атомом кислорода и X-H - группировкой в молекуле энзима; 4. взаимодействие какой-либо полярной группы ингибитора с катионом цинка в активном центре энзима.

В полной мере такая ситуация реализована в структуре высокоактивного ингибитора АКФ, D-3-меркапто-2-метилпропаноил-L-пролина, высоко-активного средства для лечения гипертонической болезни и застойной сердечной недостаточности – *Каптоприла* (*Капотена*, *Тензиомина*):

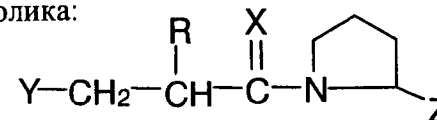


Каптоприл

Каптоприл является представителем принципиально новой группы антигипертензивных средств, обладающих способностью вмешиваться в метаболизм ренинангиотензивной системы путем подавления активности превышающего фермента или блокадой ангиотензивных рецепторов*.

Важно то, что этот препарат весьма эффективен при гипертензивных состояниях и практически не влияет на нормотензивных людей и животных.

Подробное изучение зависимости биологической активности от структуры потенциальных ингибиторов позволило значительно лучше представить себе тонкие взаимоотношения фермент-субстрат. В приведенной ниже таблице эта зависимость характеризуется величинами I_{50} – концентрации, вызывающей 50%-ное торможение активности АКФ из легких кролика:

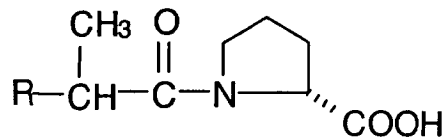


X	Y	Z	R	I_{50} (мм)
O	COOH	L-COOH	H	330
O	COOH	L-COOH	D-CH ₃	22
O	SH	L-COOH	H	0.15
O	SH	L-COOH	D-CH ₃	0.023 (Каптоприл)
O	SH	H	D-CH ₃	250
H ₂	SH	L-COOH	H	240
O	OH	L-COOH	H	> 4000

* Установлено, что активность ренина у одних больных может быть слишком низкой, тогда как у других - наоборот, слишком высокой.

Как это видно из приведенных данных все базовые фрагменты, входящие в молекулу *Каптоприла* критически необходимы для эффективного ингибирования фермента. Замена сульфгидрильной группы на карбоксильную при отсутствии α - метильного заместителя снижает активность более чем на 5 порядков, а при наличии α - метильной группы на 4 порядка. Простое элиминирование α - метильного заместителя приводит к снижению ингибирования на 1 порядок. При отсутствии 2 - COOH – группы соединение менее активно по сравнению с *Каптоприлом* на 5 порядков, также как и соединение, лишенное карбонильной группы и α - метильной группы. Наконец, замена сульфгидрильной группы на гидроксильную делает соединение практически неактивным, тогда как при введении вместо меркаптогруппы заместителя способного взаимодействовать с катионом цинка активность не только сохраняется, но даже увеличивается:

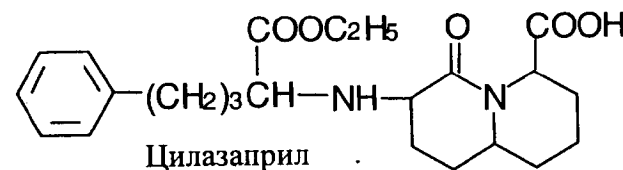
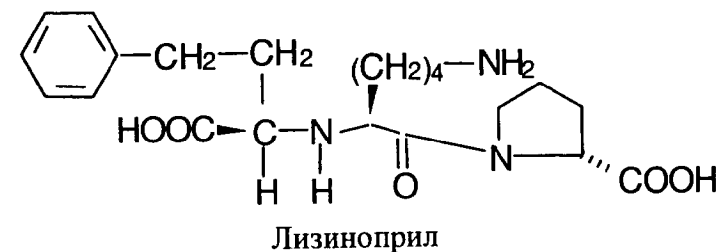
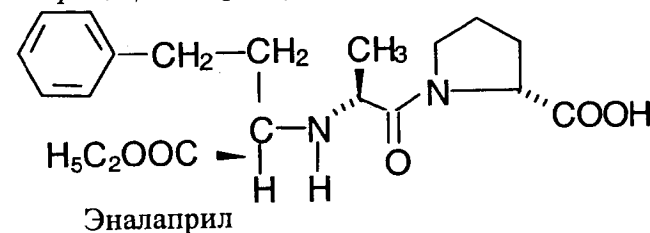
Зависимость константы ингибирования K_i от особенностей строения *Каптоприла* и его аналогов



R	K_i (мм)
$-\text{CH}_2\text{SH}$ (Каптоприл)	0,0017
$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{NHOH}$	0,6
$-\text{NH}-\text{P} \begin{array}{c} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{OC}_6\text{H}_5 \\ \text{O} \end{array}$	0,001

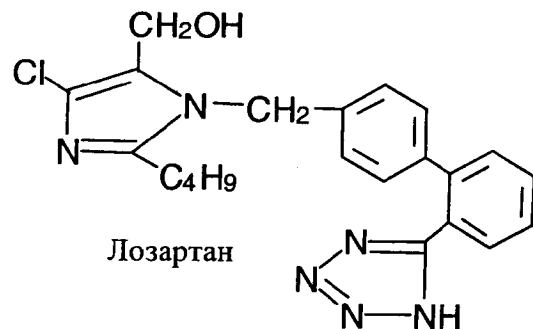
Повторим, что критическим фактором является и фактор стереохимический. При замене L-пролина на D-пролин с сохранением всех остальных структур фрагментов *Каптоприла* ингибирующая способность падает на 4 порядка, а при изменении конфигурации α - метильной группы – на 1 порядок.

Поиск других ингибиторов АКФ среди аналогов *Каптоприла* привел к созданию других антигипертензивных препаратов, из которых следует выделить *Эналаприл*, *Лизиноприл*, *Цилазаприл* (последний не содержит остаток пролина):



При исследовании свойств Ангиотензина было установлено, что он связывается с рецепторами стенок кровеносных сосудов AT_1 , что и приводит в конечном итоге к повышению артериального давления. Следовательно, возможным

путем предотвращения гипертензии можно было бы считать блокаду AT_1 – рецепторов. В настоящее время имеются первые успехи и в этой области, и практическое применение уже получил первый непептидный блокатор указанных рецепторов, *Лозартан*:

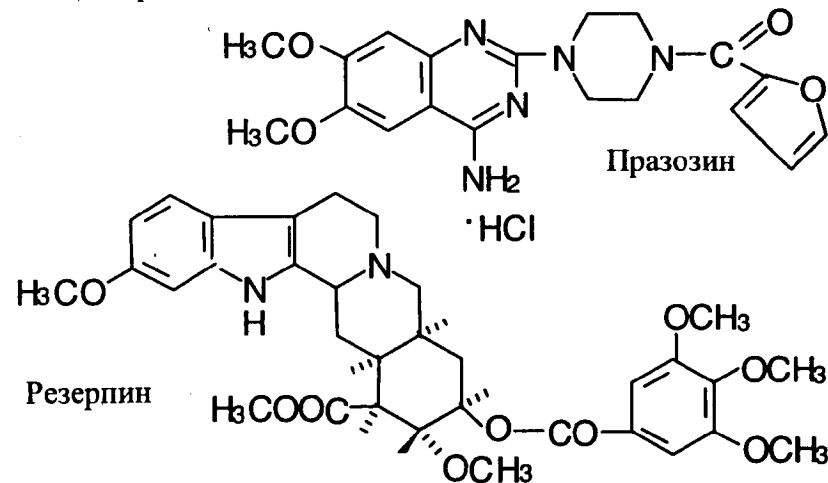


Лозартан

Поиск антигипертензивных средств, в том числе – ингибиторов АКФ, интенсивно продолжается, поэтому представляется целесообразным остановиться на некоторых исследованиях, имеющих теоретическое значение и открывающих новые перспективы для дальнейших поисков.

Рассмотрение структуры *Каптоприла* и подробное осмысление обсужденных выше результатов показывает, что аминокислотный фрагмент имеет важнейшее значение для проявления антигипертензивной активности. Исходя из этого было высказано предположение [5], что инактивация препаратов в организме может быть результатом их периферического ферментативного декарбоксилирования. Таким образом казалось вероятным, что предотвращение такого процесса могло бы привести к усилению действия *Каптоприла* и его аналогов. Действительно, оказалось, что применение *Каптоприла* в присутствии известных ингибиторов периферического декарбоксилирования – гидразидов карбоксильных кислот (ацетилгидразин, гидразид циануксусной кислоты, изониазид) приводит к значительному усилению и пролонгированию действия препарата. При этом было пока-

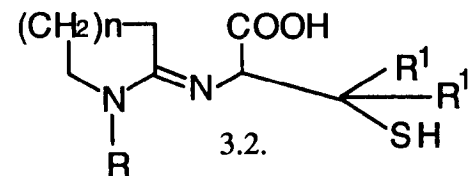
зано, что на активность гипотензивных препаратов, не имеющих аминокислотных остатков, таких, как *Резерпин* и *Празозин*, гидразиды кислот не оказывают никакого влияния.



Празозин

Резерпин

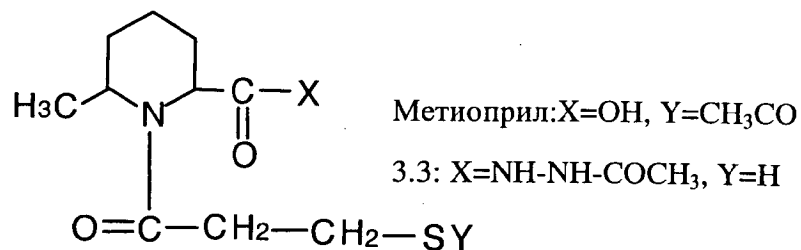
Исходя из фрагментов, составляющих структуру *Каптоприла*, был осуществлен синтез нового класса ингибиторов АКФ – амидиномер-каптокислот (3.2), обладающих высокой антигипертензивной активностью, которая также существенно усиливается при совместном применении с *Изониазидом* [4]:



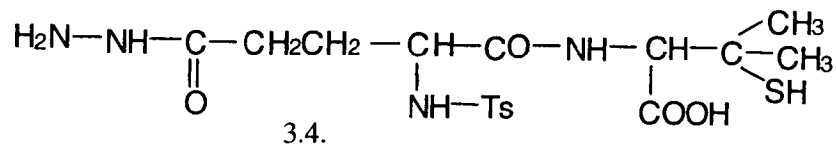
3.2.

В развитие изложенной выше идеи были сделаны попытки включить в структуру соединений, имеющих сходство с *Каптоприлом*, гидразидную функцию, чтобы соединение проявляло одновременно антигипертензивную активность (по принципу ингибирования АКФ) и свойства ингибиторов периферического декарбоксилирования.

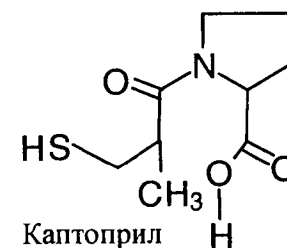
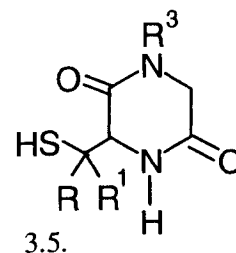
На первом этапе исследования в качестве объекта были выбраны аналоги оригинального препарата Метиоприла, содержащего многие элементы необходимые для ингибирования АКФ и антигипертензивное действие которого также усиливается при совместном введении гидразидов кислот /6/:



Полученное при этом соединение (3.3) в концентрации $4 \cdot 10^{-5}$ М тормозит активность АКФ на 50 % и проявляет высокую активность, хотя и в несколько менее выраженной степени, чем *Каптоприл*. Синтезированное в ходе этого же исследования соединение (3.4) по многим показателям приближается к *Каптоприлу*, хотя и не превосходит его:



Приведем еще один пример поиска лекарственных средств на основе структурных соображений. Известно, что у производных тиазолидин-4-карбоксильной кислоты в водных средах расщепляется цикл с образованием соответствующих меркаптосоединений. Учитывая это на основе указанных кислот получены производные тиазолидино/3,4-а/пиперазиндиона-5,8 (3.5), которые легко расщепляют свой цикл с образованием соединений, обладающих значительным структурным сходством с *Каптоприлом*:

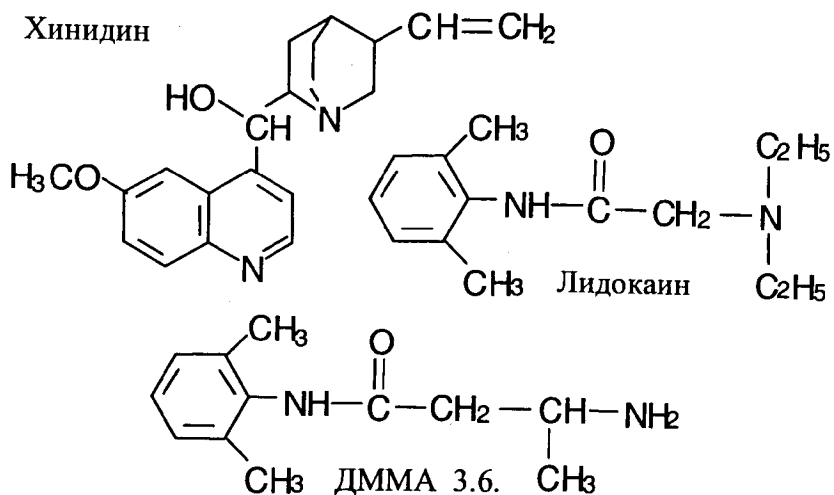


Наличие указанных фрагментов может приводить к сходному взаимодействию с активным центром молекулы энзима. Установлено, что использованные в этом исследовании в качестве исходных соединений действительно проявляют свойства характерные для антигипертензивных препаратов ингибиторов АКФ /8/.

Ряд веществ этого типа обладает не только антигипертензивной активностью, но и способны изменять болевую чувствительность (ранее было показано, что такие свойства характерны и для *Каптоприла*) /27/.

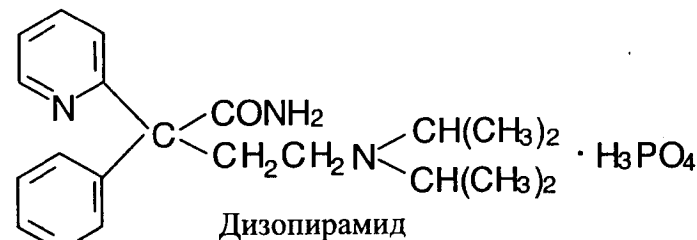
Антиаритмические средства применяют для предупреждения либо устранения нарушения сердечного ритма. Нормализация ритма достигается посредством четырех механизмов: 1. блокада натриевых каналов; 2. блокада кальциевых каналов; 3. удлинение эффективного рефрактерного периода; 4. блокада адренергических и холинергических влияний на сердце. Поиск антиаритмических средств, т.е. препаратов, обеспечивающих ритмичную работу миокарда, относится к первоочередным задачам фармакологии по той причине, что аритмии сопровождают большую часть заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таковыми считаются лишь средства, воздействующие непосредственно на сердечную мышцу и нормализующие основные функции миокарда: возбудимость, проводимость, сократимость, автоматизм. Сюда не относятся препараты, которые стабилизируют работу сердца путем воздействия на внешние по отношению к миокарду факторы.

Мембраностабилизаторы оказывают стабилизирующее действие на мембрану изменяя ее электрофизиологические и физико-химические свойства путем воздействия на транспорт ионов натрия и калия. Для проявления указанного действия соединение должно связываться с мембранами клеток миокарда, изменять конформацию белковых макромолекул и ионных каналов мембран, а также иметь аминогруппу, способную включаться в поверхностный слой мембраны [9]. К наиболее активным соединениям этой группы относятся *Хинидин* (правовращающий изомер хинина) и *Лидокаин*. *Лидокаин*, однако, оказывает токсическое действие на ЦНС, а его применение в клинике для этих целей ограничивается коротким полупериодом выведения. Более активен и менее токсичен 2,6-диметиланилид 3-аминомасляной кислоты (ДММА) (3.6):

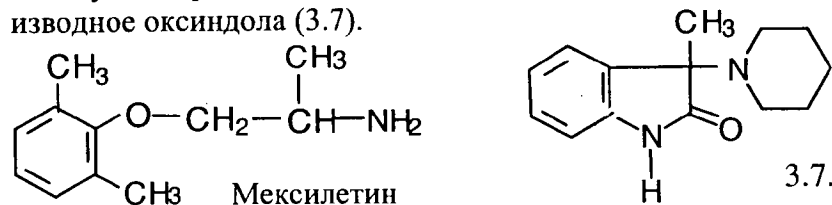


В поисках мембраностабилизаторов (мембранотропных средств) из большого числа алкаминовых эфиров был отобран *Дизопирамид* который используют в клинике при предсердных и желудочковых экстрасистолиях и наджелудочковой тахикардии. Замена амидной функции в этом соеди-

нении на тетразольную или оксадиазольную ведет к снижению или потере активности, хотя соответствующие гидразиды достаточно активны. Антиаритмический эффект усиливается при замене одного или двух ароматических ядер на второй диалкиламиноалкильный остаток.

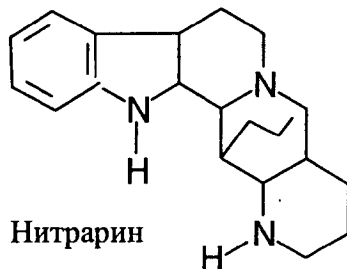


Способность восстанавливать ритмическую деятельность сердца проявляет *Новокаин*. Однако, ввиду того, что этот препарат, как и многие другие сложные эфиры, быстро гидролизуются под воздействием эстераз плазмы крови были предприняты многочисленные попытки варьировать его структуру, которые привели к “обращенным” амидам – анилинам, ацилированным по атому азота остаткам замещенных аминокислот. Одно из этих соединений – *Лидокаин*, местный анестетик из группы 2,6-диметиланилидов, применяется в острой фазе инфаркта миокарда для профилактики фибрилляции желудочков. Дальнейшее варьирование структуры показало [30], что наличие амидной группы вовсе не обязательно для проявления антиаритмического действия: активным препаратом оказался также *Мексилетин*, не содержащий амидной функции. Не уступает *Лидокаину* по своему антиаритмическому действию 3-пиперидиновое производное оксиндола (3.7).



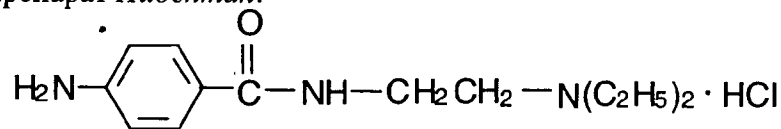
Среди замещенных анилидов диэтиламиноуксусной кислоты (ДУК) имеются соединения, которые по своей антиаритмической активности также превосходят *Лидокаин*. Активность проявляют преимущественно соединения с заместителями в орто-положении бензольного цикла, причем она наибольшая у соединений с относительно низкими значениями pK_a .

В условиях экспериментальной аритмии алкалоид *Нитрарин* из *Nitraria Schoberi* L. по своему антиаритмическому индексу превосходит *Хинидин* в 5 раз, *Новокаионамид* в 3 раза и *Феникаберан* в 2 раза [2]. Этот алкалоид проявляет также спазмолитическое, коронарорасширяющее, гипотензивное и успокаивающее действие, на основании чего авторы этого исследования пришли к выводу о возможности его применения при ишемической болезни сердца, сочетающейся с артериальной гипертензией, осложненной аритмией, при хронической коронарной недостаточности, протекающей с приступами стенокардии.

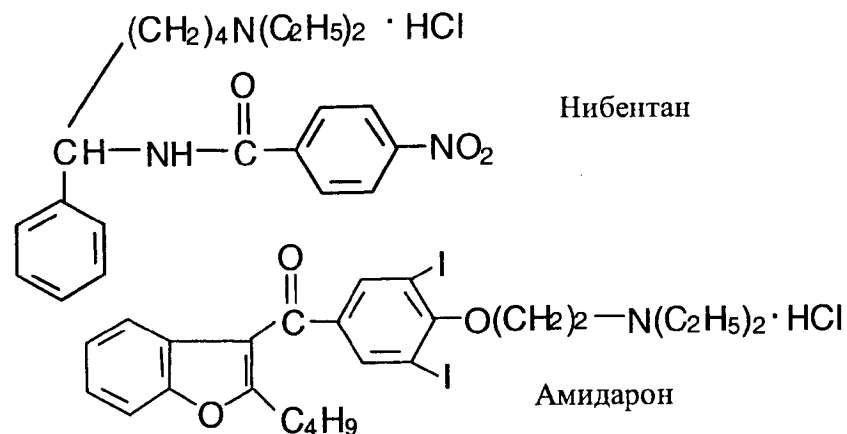


Нитрарин

Из антиаритмических средств, применяющихся в медицинской практике, следует отметить также *Новокаионамид*, *Этмозин*, *Этагизин*, *Амидарон* и новый оригинальный препарат *Нибентан*:



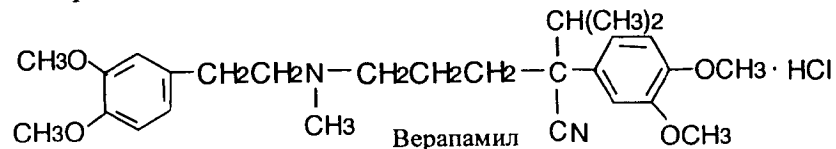
Новокаионамид



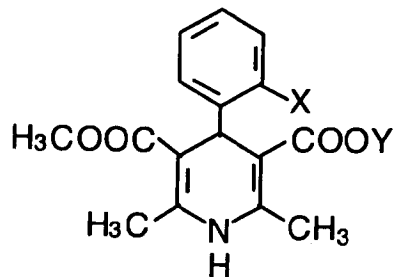
Нибентан

Амидарон

Другие соединения действующие на сердечно-сосудистую систему. Важнейшая функция, которую выполняют катионы кальция в организме вообще и в функционировании сердечно-сосудистой системы в особенности, определяется тем, что они активируют жизненно важные процессы превращения АТФ в цАМФ, фосфорилирование белков, активацию других внутриклеточных метаболических процессов. Антагонисты ионов кальция вызывают расширение сосудов и снижение периферического сосудистого напряжения, а, следовательно – снижение артериального давления и улучшение коронарного кровотока. С этими и другими многочисленными проявлениями биологической активности соединений этого типа и связано их широкое применение в качестве сердечно-сосудистых средств. Среди наиболее важных соединений, обладающих Ca -блокирующим действием, следует выделить препараты *Верапамил*, *Нифедипин*, *Никардипин*, *Форидон*:



Верапамил



Нифедипин: $X=NO_2$, $Y=CH_3$

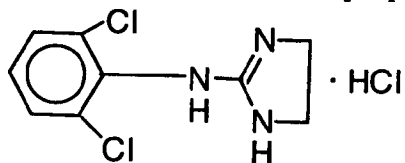
Никардипин:

$X=NO_2$,

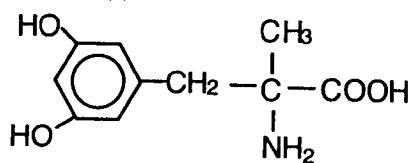
$Y=CH_2CH_2N(CH_3)CH_2C_6H_5$

Форидон: $X=OCHF_2$, $Y=CH_3$

Подробная классификация других сердечно-сосудистых препаратов дана в известном справочнике М.Д. Машковского. Из нейротропных средств влияющих на различные уровни регуляции сосудистого тонуса отметим соединения призванные снижать психоэмоциональное перенапряжение и способствовать нормализации АД, своим воздействием на тот или иной тип адренорецепторов (α , β и их подтипы). Основные представители этого типа *Клофелин*, а также α -*МетилДОФА*, которая метаболизируется сначала в α -метилдофамин, а затем в α -метилнорадреналин, который, подобно *Клофелину*, тормозит симпатическую импульсацию и вызывает понижение артериального давления.



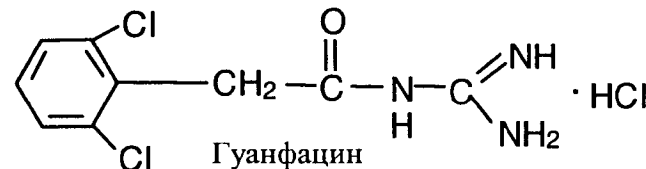
Клофелин



α -МетилДОФА

Клофелин ускоряет выделение (“высвобождение”) катехоламинов из гранулярных депо пресинаптических нервных окончаний и их последующую инактивацию под действием МАО. В результате уменьшается выход катехоламинов в синаптическую щель и ослабевает их воздействие на эффекторные системы периферийных органов, в том числе адренорецепторы кровеносных сосудов.

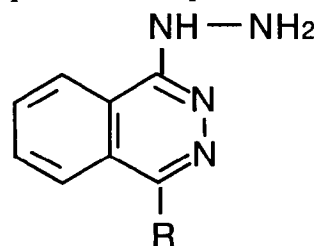
Общий с клофелином гуанидиновый элемент структуры просматривается и в молекуле другого антигипертензивного средства – *Гуанфацина*:



Гуанфацин

Вазодилататоры (сосудорасширяющие средства) вызывают расширение сосудов и снижение артериального давления за счет воздействия на тонус сосудистой стенки.

Периферические вазодилататоры могут проявлять вено-расширяющее действие или обеспечить расширение преимущественно периферических резистентных сосудов – артериол. Например, *Апрессин* снижает сосудистое сопротивление артериол главным образом в результате непосредственно спазмолитического действия на их мускулатуру. Одновременно с понижением артериального давления препарат уменьшает нагрузку на миокард и усиливает сердечный выброс. Близок к нему по структуре и действию *Дигидралазин* (*Непрессол*).

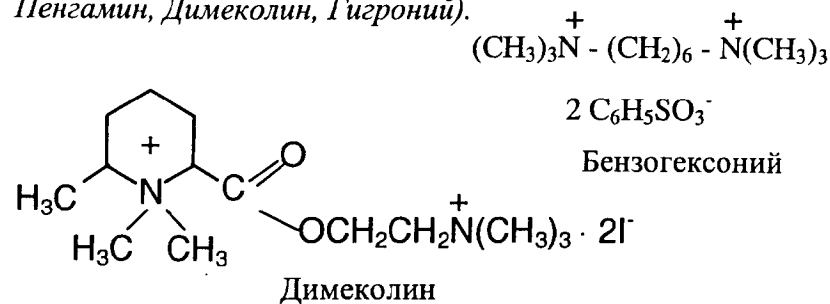


Апрессин: $R=H$

Дигидралазин: $R=NH-NH_2$

Ганглиоблокаторы используют в основном в качестве гипотензивных средств при гипертонических кризах и для управляемой гипотензии при хирургических вмешательствах. Согласно современным воззрениям они блокируют действие ацетилхолина и других холиномиметиков на нико-

тиновые рецепторы симпатических и парасимпатических автономных ганглиев. По своей химической природе это в основном четвертичные соли аммония (*Бензогексоний, Пенгамин, Димеколин, Гигроний*).



Прерывая проведение нервных импульсов через вегетативные узлы, препараты этого типа изменяют функции всех органов, снабженных вегетативной иннервацией. Вместе с тем, в последние годы их стали применять редко, главным образом в связи с вызываемыми ими побочными явлениями и появлением более эффективных лекарственных средств.

§ 4. Биологическая роль оксида азота

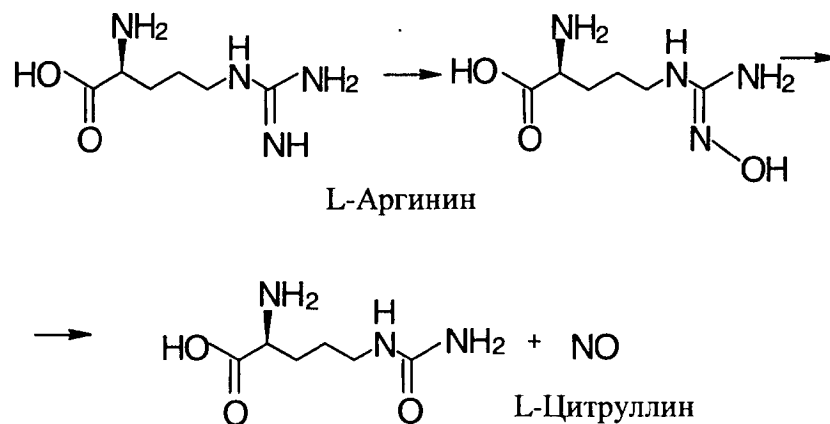
Оксид азота считается одним из наиболее важных соединений-посредников в организме млекопитающих и открытие его роли представляется, вероятно, одним из наиболее впечатляющих открытий в биологии за последнее десятилетие.

Оксид азота играет важнейшую роль в функционировании сосудистой системы в качестве эндогенного релаксирующего средства. Высвобождение оксида азота в кровеносных сосудах из эндотелиальных клеток является результатом повышения внутриклеточного уровня ионов кальция (Ca^{2+}). Оксид азота, диффундируя в соседние клетки, акти-

вирует фермент - растворимую гуанилатциклазу (РГЦ), которая способствует трансформации гуанозинтрифосфата (ГТФ) в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Повышение количества цГМФ в клетках вызывает релаксацию сосудов и, в конечном итоге, снижение артериального давления. Другие важнейшие биологические функции оксида азота заключаются в ингибировании агрегации тромбоцитов и воздействии на иммунную систему, центральную и периферическую нервные системы.

Таким образом, NO играет ключевую роль в контроле васкулярного тонуса, нейротрансмиттерных механизмов, является цитотоксическим и цитостатическим агентом. Целый ряд патологических состояний, например, сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные заболевания, мозговые повреждения при инсультах и т.д., могут быть в значительной степени связаны с вариацией содержания оксида азота.

Биосинтез NO в организме осуществляется окислением *L-Аргинина*, катализируемым ферментом NO-синтазой с участием восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН), как источника электронов.

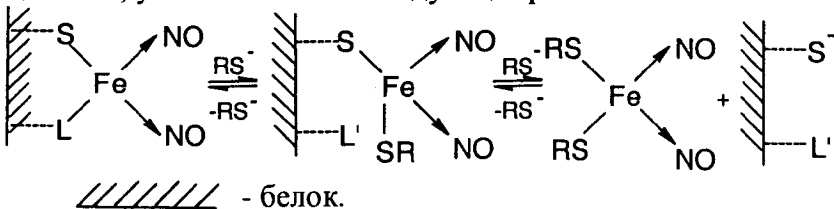


Окисление L-Аргинина NO-синтазой протекает по меньшей мере в две стадии: на первой стадии, которая требует участия НАДФН и кислорода, образуется

гидроксиаргинин; на второй, также требующей наличия 0,5 экв. НАДФН, образуются *L*-Цитруллин и оксид азота.

Весьма важна дальнейшая судьба оксида азота в живом организме, а именно его участие в различных биохимических процессах и способ его депонирования в клетках. Хотя во многих работах оксиду азота приписывается функция сосудорасширяющего агента, идентичность NO и так называемого производимого эндотелием релаксирующего фактора (ЭДРФ) вызывает большие сомнения из-за высокой реакционной способности оксида азота и, соответственно, значительной вероятности его быстрой биотрансформации в живом организме. На основании того, что NO, в отличие от ЭДРФ и S-нитрозотиолов, вступает во взаимодействие с гемоглобином (Hb), образуя комплекс HbNO, был сделан вывод, что ЭДРФ представляет собой не свободный оксид азота, а S-нитрозомеркаптосоединения, типа S-нитрозоцистеина.

Однако существует и иная точка зрения, согласно которой ЭДРФ – это динитрозильные комплексы негемового железа (ДНКЖ) с низкомолекулярными тиольными лигандами. Оба типа соединений (нитрозотиолы и ДНКЖ) обнаружены в клетках и тканях, продуцирующих оксид азота из *L*-Аргинина при катализе NO-C. Белковые лиганды, по-видимому, имеют большее сродство к Fe(NO)-группам, но при взаимодействии с тиолами, такими как цистеин и ацетилцистеин, устанавливается следующее равновесие:



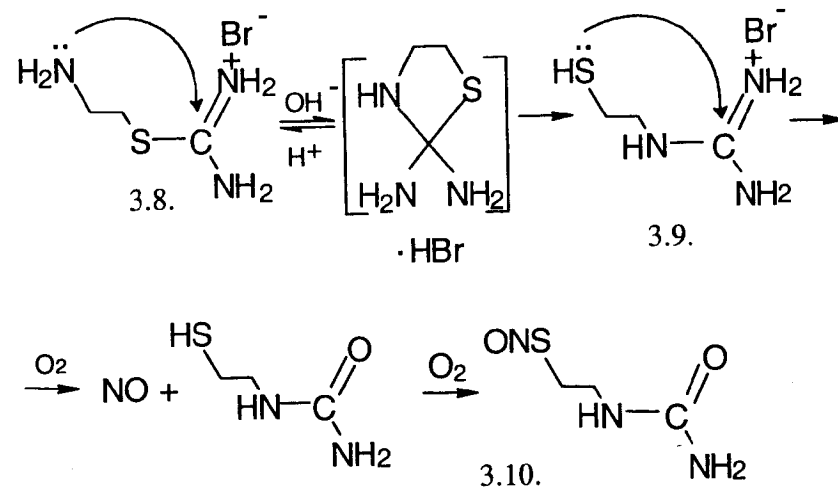
Связывание оксида азота железом определяет, по-видимому, и активацию растворимой гуанилатциклазы (РГЦ), которая ответственна за трансформацию ГТФ в цГМФ и вызванные этим биохимические и биологические эффекты. Полагают, что NO нитрозирует гем-РГЦ с образованием нитрозил-гем-комплекса, в котором железо выведено из плоскости порфиринового кольца. Структура комплекса становится подобной структуре протопорфирина IX – активатора РГЦ – и наблюдается активация РГЦ. В связи с тем что обнаружено действие NO на РГЦ, изучена активация этого фермента некоторыми комплексами оксида азота с переходными металлами. Исследованы три типа нитрозокомплексов: 1) $\text{Na}_2[\text{FeNO}^+(\text{CN})_5]$ (NO несет положительный заряд, нитрозоний-катион), 2) $\text{K}_3[\text{CrNO}(\text{CN})_5]$ и $[\text{CoNO}(\text{NH}_3)_5]\text{SO}_4$ (NO – нейтральная группа) и 3) $\text{K}_3[\text{CoNO}^-(\text{CN})_5]$ (NO координирован в виде аниона). Наиболее эффективным стимулятором РГЦ является нитропруссид натрия $\text{Na}_2[\text{FeNO}^+(\text{CN})_5]$, активирующее действие которого обусловлено взаимодействием NO^+ с гемом фермента. Нитрозокомплексы кобальта и хрома, в которых NO является нейтральной группой, незначительно активируют РГЦ, а комплексы с анионом NO^- являются ингибиторами фермента. В отличие от нитропрусида, остальные комплексы не обладают гипотензивным эффектом, реализация которого связана с гем-зависимым механизмом.

Представленный выше материал указывает на целесообразность поиска соединений, способных увеличивать или уменьшать количество оксида азота в органах и тканях. Ниже приведены данные по исследованию генераторов оксида азота и ингибиторов его синтеза *in vivo*.

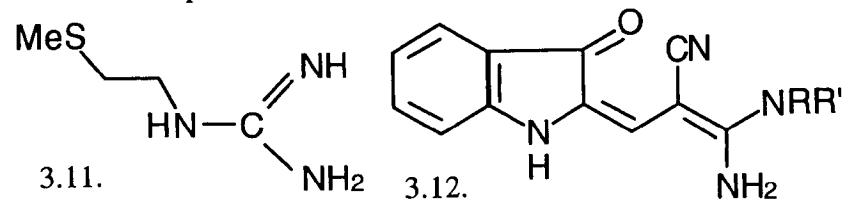
Гуанидины и родственные соединения. Как указывалось выше, именно гуанидиновый фрагмент L-Аргинина, являясь мишенью для NO-C, подвергается окислению. При этом предполагается, что субстраты связываются с NO-C в

первую очередь именно за счет гуанидинового фрагмента (с гемом фермента и специальным местом “гуанидинового связывания”). Поэтому можно было ожидать, что некоторые соединения, имеющие гуанидиновые или гуанидиноподобные группировки, могут являться субстратами NO-C и трансформироваться с выделением NO. В первую очередь это относится к основному эндогенному субстрату - L-Аргинину. Эта аминокислота и этиловый эфир N^α-Бензоил-L-Аргинина способны при введении *in vivo* снижать внутриглазное давление. Кроме того, L-Аргинин и его производные, имеющие липофильные заместители, могут использоваться при лечении ишемии сетчатки глаза. Нынче уже ясно, что эти явления обусловлены способностью L-Аргинина и его производных окисляться с высвобождением оксида азота и, соответственно, вызывать расслабление кровеносных сосудов, в результате чего снижается кровяное давление. Ряд N-гидроксигуанидинов также дает аддукты с нитрозирующими агентами, которые в водных растворах высвобождают оксид азота. Структура этих аддуктов не установлена, но показано, что они стабильны до растворения. В водных растворах они разлагаются. С использованием меченых нитрозирующих агентов показано, что ¹⁵NO включается в структуру аддукта и именно этот атом азота (¹⁵N) теряется при разложении. Фармакологические испытания показали релаксацию сосудов под воздействием этих соединений, причем более лабильные аддукты дают короткую и резкую релаксацию, а медленно разлагающиеся - более растянутый во времени ответ меньшей интенсивности.

β - Аминоизотиоурониевая соль (3.8) при pH 7 полностью превращается в β - Меркаптогуанидин (3.9). Окисление последнего с образованием оксида азота сопровождается захватом его меркаптогруппой, что приводит к S-Нитрозо-тиолу (3.10) – тем самым обеспечивается депонирование оксида азота [34]:

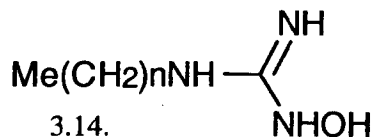
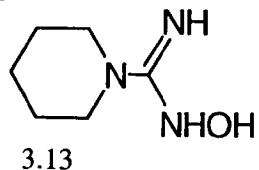


Оказалось, что гуанидин (3.11), существенно слабее, чем тиол (3.19.) активирует РГЦ и обладает меньшим антигипертензивным эффектом, что, возможно, подтверждает целесообразность поиска таких систем, в структуре которых, наряду с фрагментами, ответственными за высвобождение NO, содержались бы “ловушки”, способные удерживать и сохранять некоторое время оксид азота.



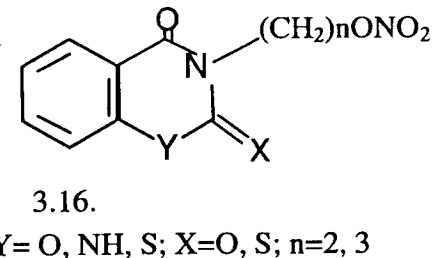
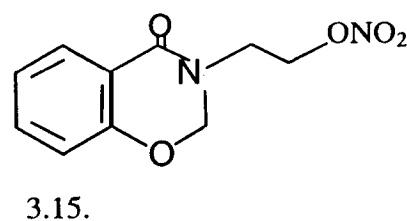
Соединения (3.12) при окислении также образуют оксид азота и, в зависимости от заместителя при атоме азота, проявляют более или менее выраженную способность активировать РГЦ и антигипертензивную активность *in vivo* [17]. При этом отмечается, что химическое окисление N-гидроксигуанидинов типа (3.13 и 3.14) протекает с высвобождением оксида азота только в случае использования

тетраацетата свинца и калий феррицианид/пероксида водорода, способных направлять процесс по желаемому пути.

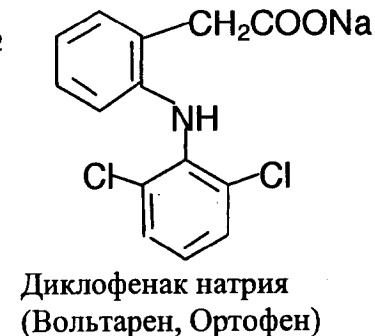
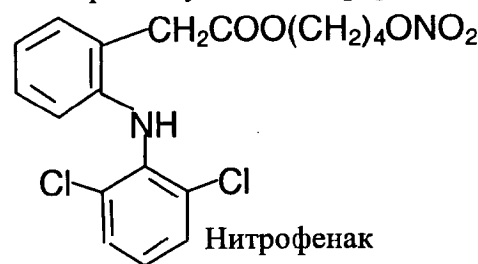


Интересно, что химическое окисление не приводит к мочевинам - продуктам, подобным цитруллину, образующемуся при окислении аргинина. Это еще раз подчеркивает ферментативный путь окисления производных гуанидина *in vivo*. Отметим, что окисление другими реагентами приводит к HNO , которая димеризуется до HON=NOH . Разложение последнего дает N_2O и H_2O .

Нитроэфиры. Для производных, содержащих гуанидиновый или модифицированный гуанидиновый фрагмент, основным направлением генерации NO является окисление. Напротив, для образования оксида азота из нитратных вазодилататоров (препаратов типа нитроглицерина) требуется восстановление. В настоящее время очевидно, что коронарорасширяющее действие нитроэфиров связано с увеличенным выделением оксида азота, донорами которого они являются. Нитраты традиционно используются для лечения стенокардии, но, возможно, показания к их применению могут быть расширены в направлении лечения сахарного диабета, атеросклероза, сосудистого спазма. В ряде работ предложены новые типы соединений, например, нитроксиалкилкумарины, активность которых в отдельных случаях в 2-10 раз превышает активность нитроглицерина. Новый препарат – производное бензоксазина (3.15) с улучшенным действием на коронарные сосуды находится во второй фазе клинического исследования. Ряд производных оксазина, тиазина и пиримидина (соединения 3.16) проявляют антиишемическую активность.



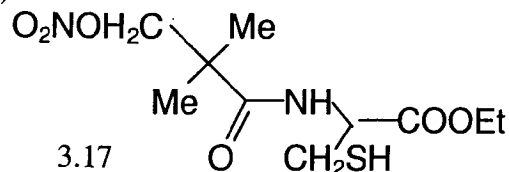
Если вазорелаксирующее действие нитроглицерина находится на достаточно высоком уровне, то по ингибированию агрегации тромбоцитов этот препарат заметно уступает S- и N-нитрозосоединениям. К числу новых соединений – доноров оксида азота относится *Нитрофенак* – диклофенак δ -нитроксипропиловый эфир.



Нитрофенак близок к *Диклофенаку натрия (Вольтарен, Ортофен)* по противовоспалительному и жаропонижающему действию, но его антитромботическая активность (свойственная донорам NO) значительно выше. Но главное достоинство (по сравнению с диклофенаком натрия) – значительное снижение гастротоксичности без потери способности ингибировать простагландиновый синтез, что приписывают наличию нитроэфирного фрагмента.

Одной из наиболее важных проблем применения нитратов в медицине является развитие эффекта толерантности, который относят к различным механизмам блокады или

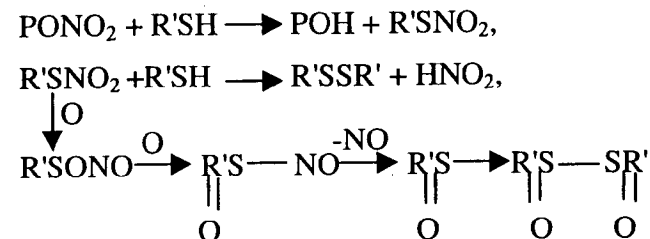
метаболизма нитроглицерина и (или) с эффектами его активного метаболита – оксида азота. Выдвинуто предположение, что толерантность вызвана быстрым истощением внутриклеточных запасов цистеина или, в более общем виде, дефицитом соединений, содержащих меркаптогруппы. В этой связи были разработаны методы синтеза доноров NO, содержащих в молекуле меркаптогруппу. Синтезированные соединения – весьма эффективные сосудорасширяющие средства, сильные доноры оксида азота и активаторы РГЦ. Наибольшей активностью среди них обладает соединение (3.17).



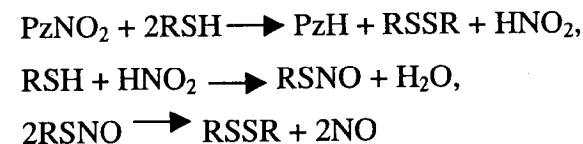
Недавно было подтверждено, что именно истощение запасов меркаптогрупп является причиной развития толерантности к нитратам. Были синтезированы соединения, имеющие наряду с ONO₂-группами тиазолидиновый фрагмент, при гидролизе которого образуются свободные меркаптосоединения. Фармакологическое исследование показало, что наличие в системе, наряду с высвобождающимся оксидом азота, высвобождающихся меркаптогрупп предотвращает нитратную толерантность.

Скорость реакции нитроглицерина с тиолами невелика и существенно меньше развития терапевтического эффекта этого препарата, из чего было сделано заключение об энзиматическом образовании оксида азота из нитроглицерина *in vivo*. При этом структура тиолов имеет принципиальное значение. Все тиолы разлагают нитраты до нитрит – аниона, но только некоторые из них (цистеин, N-ацетилцистеин) – до оксида азота. Если образуется NO (даже вместе с NO₂⁻), наблюдается активация РГЦ, если только NO₂⁻ - активации

РГЦ нет. Объясняются эти различия в поведении тиолов возможностью протекания внутримолекулярной перегруппировки тионитрат \longrightarrow сульфенилнитрит.

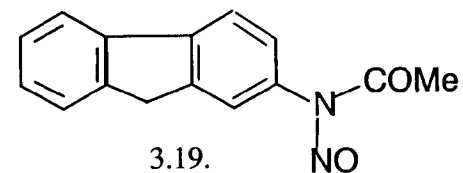
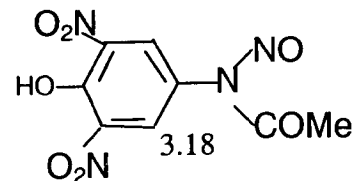


Другие нитро-, нитрозо- и родственные соединения. Не только О-нитро-, но и N-нитропроизводные могут служить генераторами оксида азота. В качестве примера отметим исследование ряда N-нитропиразолов (PzNO₂) [35], которые с тиоловыми соединениями (цистеин) взаимодействуют по схеме:



Ряд исследований посвящен изучению соединений, содержащих N-нитрозогруппу. Изучена серия N-метил-N-нитрозоанилинов, которые, как оказалось, способны S-нитрозировать цистеинсодержащие ферменты, например папаин, и тем самым создавать стабильные NO-депо.

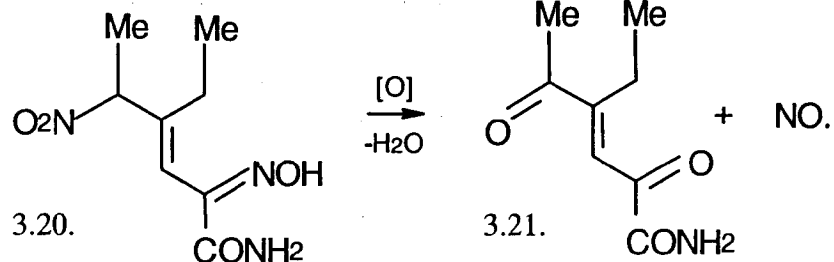
N-Нитрозосоединения (3.18) и (3.19), обладающие выраженным мутагенным действием, способны проявлять также сосудорасширяющие свойства.



Ряд исследований посвящен изучению производных N-нитрозо-N-алкоксисоединений. Так, соединения $RN(NO)OR'$ способны эффективно продуцировать оксид азота, что может вызвать их более значительную канцерогенную активность по сравнению, например, с N-нитрозодиметиламином.

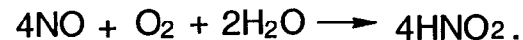
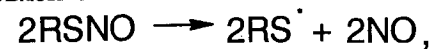
К рассмотренным исследованиям близко примыкают работы по изучению окисления соединений, имеющих в своей структуре фрагменты со связью N-O. К ним относятся нитроны, образующие оксид азота при фотолизе и активирующие РГЦ; нитроксил (HNO), проявляющий биологические эффекты, подобные NO; пероксинитрит ($ONOO^-$), который дает NO при взаимодействии с глюкозой и расслабляет сосуды (реакция ингибируется оксигемоглобином), N-гидроксibenзолсульфамид – кислота Пилоти. Интересными объектами для изучения генерации оксида азота оказались оксимы – большинство этих соединений генерируют NO при окислении. Интересно, что наибольший выход оксида азота зафиксирован для соединений, у которых в непосредственной близости к оксимной функции находится фенольный гидроксил.

Отсюда сделан вывод о возможной роли фенольной o-гидроксильной группы как переносчика оксида азота, стабилизирующего его например, в виде O-нитритов или O-нитратов. Соединение (3.20), содержащее одновременно оксимный фрагмент и нитрогруппу, при pH 7.5 быстро окисляется в дикетон (3.21) с выделением NO. Оно является сильным сосудорасширяющим средством, активирует РГЦ, увеличивает уровень внутриклеточного цГМФ.



Имеются сведения о 5- нитрофуранах и 5-нитроимид-азолах, которые, в присутствии аскорбиновой кислоты (как восстановителя) образовывали нитрозильные комплексы с гемоглобином, т.е. высвобождали оксид азота. В заключение укажем на образование NO при фотолизе 2-метил-2-нитропропана. Это соединение способно при облучении вызывать релаксацию сосудов, активировать РГЦ и соответственно повышать уровень цГМФ в биологических растворах.

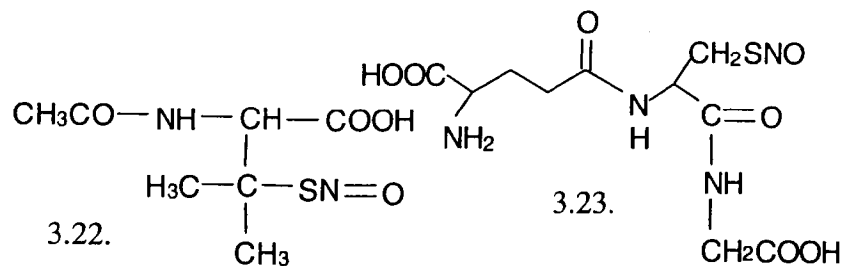
Нитрозотиолы. Это, пожалуй, самая обширная и наиболее подробно изученная группа экзогенных генераторов оксида азота. Это обусловлено, во-первых, простотой синтеза S-нитрозотиолов и получением их в чистом виде и стабильном (преимущественно в твердом) состоянии, во-вторых, их способностью к относительно быстрой деградации в водных растворах при физиологических значениях pH с выделением NO без необходимости редокс-активации. Полагают, что образование NO основано на гомолитическом разрыве связи S-N:



Образованию NO сопутствует возникновение радикала RS^{\cdot} , который настолько нестабилен, что не может быть детектирован с помощью спектроскопии ЭПР.

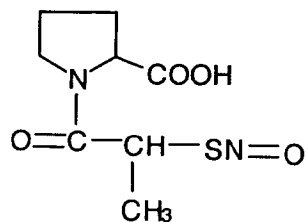
Вместе с тем, серьезной помехой на пути применения нитрозотиолов может стать промежуточное образование **тиил-радикалов**, способных, в частности, необратимо модифицировать сульфгидрильные группы в молекулах ферментов (**транснаитрозирование**).

Рассмотрение проблемы транснаитрозирования основано, например, на изучении свойств S-нитрозо-N-ацетилпенициллина (3.22) и S-нитрозоглутатиона (3.23):



Нитрозопроизводное пенициллина мало стабильно и легко разлагается до соответствующего дисульфида и NO, тогда как растворы нитрозоглутатиона стабильны на протяжении многих часов. Тем не менее оба соединения одинаково активны в отношении релаксации сосудов, но производное глутатиона более активно как ингибитор агрегации тромбоцитов. Вместе с тем в присутствии цистеина нитрозоглутатион образует *S*-нитрозоцистеин – нестабильное соединение быстро генерирующее оксид азота. В конечном итоге образование оксида NO в присутствии тиолов в организме происходит с одинаково высокой скоростью. Следовательно, весьма вероятно, что именно транснаитрозирование и представляется как преимущественный механизм гипотензивного эффекта *S*-нитрозотиолов.

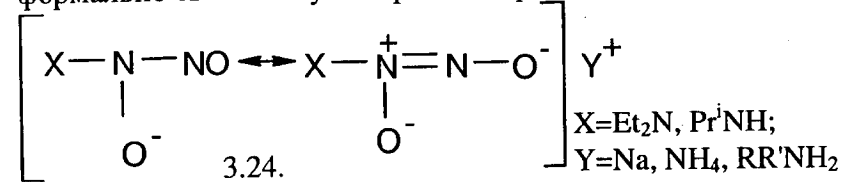
S-Нитрозокаптоприл по своей структуре является гибридной молекулой, способной воздействовать на обе важнейшие системы, поддерживающие артериальное давление в живом организме, и вызывать вазодилатацию как путем активирования растворимой гуанилатциклазы (РГЦ), так и путем ингибирования ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) [37].



S-Нитрозокаптоприл

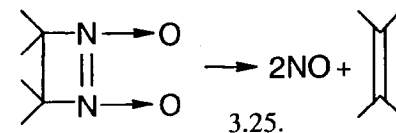
Действительно показано, что это соединение обладает сосудорасширяющими свойствами, ингибирует АКФ и может использоваться при лечении гипертензии и различных сердечно-сосудистых заболеваний.

Комплексы оксида азота с нуклеофилами. В качестве доноров оксида азота NO в настоящее время используются **ноноаты** (3.24), соединения, в которых фрагмент O=N-N=O формально связан с нуклеофилом через атом азота:



Изучение устойчивости этих весьма стабильных в нативном состоянии соединений в растворах при pH 7.4 показало, что они легко гидролизуются с образованием оксида азота, не требуя при этом ни восстановительных, ни окислительных агентов. Биологическое изучение показало, что они являются активными сосудорасширяющими соединениями, ингибируют агрегацию тромбоцитов, участвуют в регуляции активности цитохрома P-450. На основе таких соединений создан ряд пролекарств, высвобождающих оксид азота в растворах и проявляющих биологическую активность (антигипертензивную и снижение гепатотоксичности) [40].

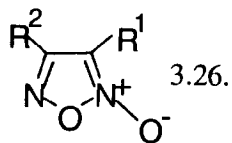
Производные гетероциклов. У 1,2-дiazет-1,2-диоксидов (3.25) скорость высвобождения оксида азота NO варьирует в достаточно широких пределах в зависимости от строения молекулы [26]:



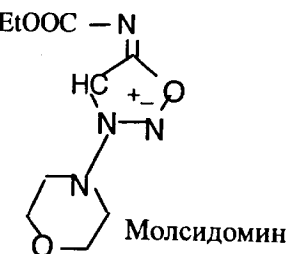
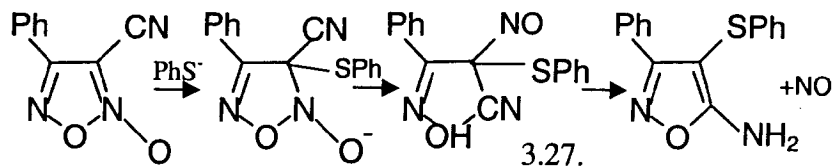
Соединения являются сильными активаторами растворимой гуанилатциклазы, они проявляют отчетливый спазмолитический эффект *in vitro* и эффективно снижают артериальное давление *in vivo*. Во всех случаях (скорость генерации NO, активация РГЦ, спазмолитическое и антигипертензивное действие) между полученными рядами активности имеется достаточно убедительная корреляция. Скорость образования NO является определяющей для проявления указанных видов биологического действия.

Фуроксаны (3.26) также выделяют оксид азота NO при взаимодействии с тиолами.

Они активируют РГЦ, усиливают коронарный кровоток и могут рассматриваться как пролекарства, осуществляющие свое действие через NO/циклический гуанозилмонофосфат (цГМФ) [32]. Тиолзависимое действие соединений этого типа подробно описано на примере соединения (3.27) которое активирует РГЦ, проявляет сильное сосудорасширяющее действие наряду с высокой антиагрегационной активностью (вопрос, однако, остается дискуссионным, так как имеются также данные о том, что высвобождение оксида NO из фуроксанов тиолзависимым не является).

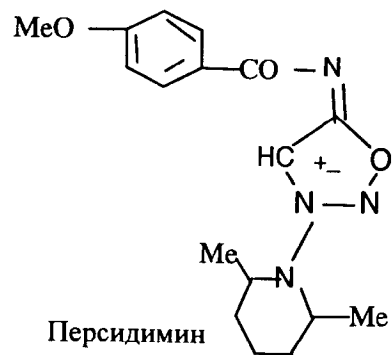


3.26.



3.28

К Сиднониминам относится один из активных антигипертензивных препаратов *Молсидолин*, а также высокоактивный донор оксида NO *Персидимин* и его главный метаболит (3.28):



Персидимин

184

Сиднонимины, вероятно, также являются пролекарствами и их антиангинальный эффект вызван именно высвобождением оксида NO.

Главными терапевтическими эффектами сиднониминнов являются вазодилаторное и антиагрегационное действие, вызванное высвобождением оксида азота. Сиднонимины вызывают активацию РГЦ, что характерно для всех NO-доноров, но их метаболизация не требует присутствия тиолов. Существенно, что проявлению биологической активности сиднониминнов сопутствует потребление кислорода. Наблюдается корреляция между потреблением O_2 и выделением NO (коэффициент корреляции $r=0,913$). В процессе разложения сиднониминнов образуется супероксид-анион (O_2^-).

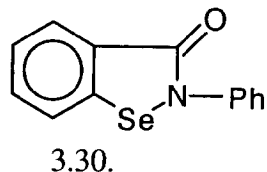
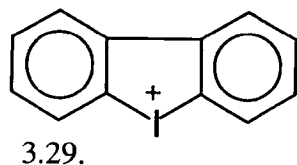
Все приведенные данные можно суммировать следующим образом:

Доноры NO:

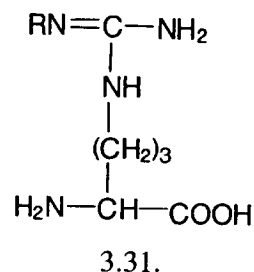


185

Ингибиторы NO-синтазы (NO-C). Выше шла речь о том, каким образом можно увеличить количество оксида азота в условиях его недостаточного продуцирования в организме. Однако ряд патологических состояний, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, сопровождается избыточным высвобождением NO. Нежелательными токсикологическими эффектами перепродукции оксида азота являются экстремальная гипотензия и / или кардиососудистый коллапс, клеточные повреждения и септический шок. Поэтому в ряде случаев возникает необходимость ингибирования NO-C. Как уже упоминалось, синтез оксида азота осуществляется изоформами NO-C. Все изоформы содержат ФАД, ФМН и гемовое железо в качестве простетических групп и требуют кофактора BH_4 . Соответственно ингибиторы флавопротеинов способны ингибировать активность NO-C. Так, иодониевая соль (3.29) и селеновое соединение (3.30) оказались сильными ингибиторами NO-C.



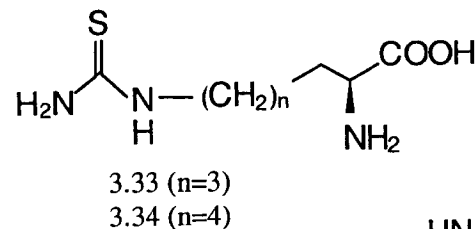
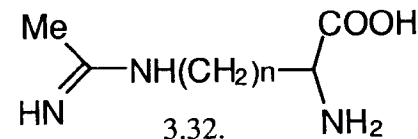
В качестве ингибиторов NO-C чаще, однако, используют производные аргинина и родственные им соединения (3.31). Из их числа сейчас наиболее важны N-метильное и N-нитропроизводное L-аргинина, а также N-аллилное и N-циклопропильное производные:



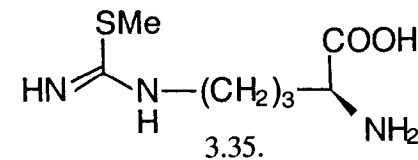
Установлено, что N-метильное и N-нитропроизводное потенцируют гипертензивное действие адреналина, причем N-нитропроизводное вызывает значительную артериальную

гипертензию, тогда как N-метильное производное препятствует развитию диабетических сосудистых дисфункций.

К числу других ингибиторов NO-C относятся амидины (3.32), производные L-тиоцитруллина (3.33), L-гомотиоцитруллина (3.34), S-метилтиоцитруллина (3.35).



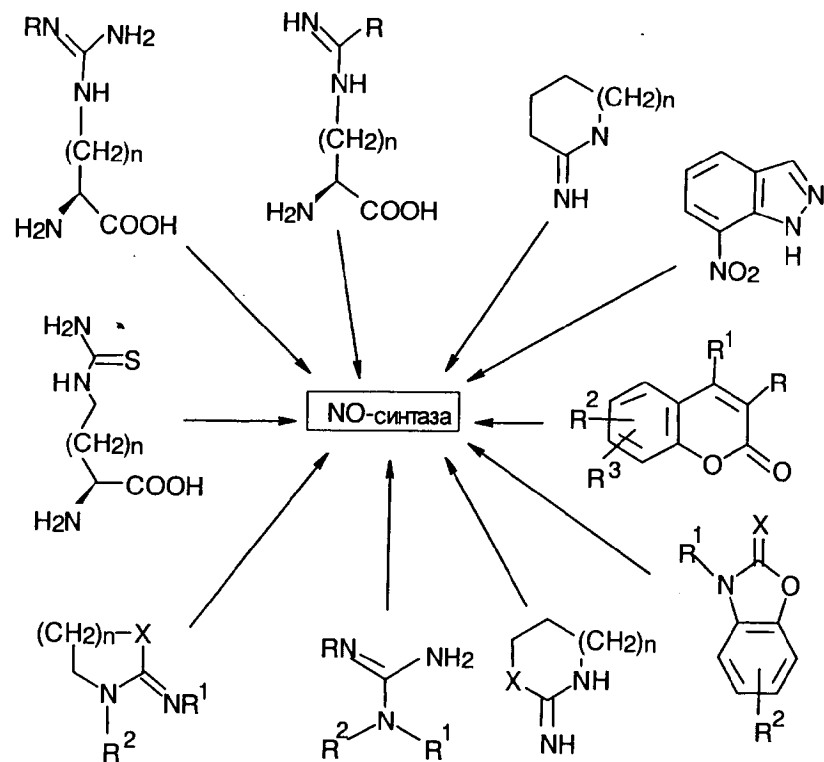
3.34 (n=4)



В опытах на клеточных культурах мощными ингибиторами индуцированной NO-синтазы оказались S-замещенные изотиомочевины, причем по своей активности S-этил и S-аминоэтилизоитомочевина значительно превосходят амингуанидин [41]. Установлено, в частности, что метиловый эфир L-нитроаргинина оказывает защитный эффект при поражении азотистым ипритом, причем этот эффект значительно более выражен в случае L-тиоцитруллина [39].

Новые ингибиторы выявлены среди гетероциклических соединений: это, в частности, 7-нитроиндазол, обладающий высокой анальгетической активностью, а также производные кумарина и бензоксазола.

Структуры соединений ингибирующих NO-синтазы суммированы на следующей схеме:



Ко всему этому следует добавить, что совсем недавно обнаружено [42], что N- арилизотиомочевина являются сильными конкурентными ингибиторами NO-синтазы, в особенности ее нейрональной изоформы. Отметим наряду с этим высвобождение оксида азота при окислении гидроксамовых кислот и анидоксимов [36]. Экспериментально подтверждено также, что известные реактиваторы холинэстеразы являются одновременно активаторами РГЦ [16] и донорами оксида NO. В таком случае можно было бы предполагать, что возможный механизм реактивации холинэстеразы на клеточном уровне связан с выделением оксида NO, активацией РГЦ и накоплением цГМФ, что способ-

ствует дефосфорилированию ингибированной холинэстеразы и восстановлению этого фермента.

Наконец, возвращаясь к вопросу об активности антибактериальных препаратов нитрофуранового ряда, укажем на обнаруженный недавно факт: в восстановительных условиях эти препараты трансформируются также с образованием оксида NO и пероксинитрита (ONOO^\cdot), что, возможно, и является ключевым процессом в проявлении их активности [7].

В заключение отметим, что несмотря на то, что энзиматическое образование оксида NO в сосудистых эндотелиальных клетках было открыто только в 1987 г., из рассмотренного материала видно, что этот биологический медиатор вызывает значительный интерес исследователей и число публикаций в этой области химии, биологии и медицины постоянно растет.

При анализе приведенных выше данных бросается в глаза, что в рассматриваемой области остается еще немало проблем, и даже экспериментальные исследования зачастую противоречат друг другу. Тем не менее уже сейчас можно с уверенностью утверждать, что создание новых генераторов оксида азота и специфических ингибиторов изоформ NO-С является перспективным и целесообразным направлением поиска новых эффективных лекарственных средств.

Литература:

1. Абсава Г.И. Ксантинола никотинат – средство для улучшения периферического и мозгового кровообращения. Хим. – Фарм. Журнал 1986, т. 20, № 4, стр. 498-502.
2. Аминов С.Д., Вахабов А.А. Противоаритмическая активность Нитрина. Хим. – Фарм. Журнал 1991, т. 25, № 3, стр. 56-58.
3. Граник В.Г., Рябова С.Ю., Григорьев Н.Б. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования. Успехи химии 1997, т. 66, № 8, стр. 792-807.

4. Граник В.Г., Шварц Г.Я., Гризик С.И. и др. Синтез и биологическое действие амидиномеркаптокислот и родственных соединений. Хим. – Фарм. Журнал 1987, № 12, стр. 1428-1434.
5. Граник В.Г., Шварц Г.Я., Фаермарк И.Ф. Влияние гидразидов кислот на антигипертензивный эффект препарата Каптоприл. Хим. – Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 7, стр. 778-781.
6. Граник В.Г., Якушева Л.А., Гризик С.И. и др. Синтез и антигипертензивное действие N-β-ацетилгидразида 1-/β'-меркапто-пропионил-/6-метилпипеколиновой кислоты. Хим. – Фарм. Журнал 1989, т. 23, № 8, стр. 921-925.
7. Григорьев Н.Б., Чечекин Г.В., Левина В.И. и др. Генерация оксида азота при восстановлении антибактериальных препаратов нитрофуранового ряда. Химия Гетероциклических Соединений 1998, № 12.
8. Гризик С.И., Кричевский Э.С., Кулешова Е.Ф. и др. Хим. – Фарм. Журнал 1993, № 9, стр. 17-22.
9. Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е., Дж.Бернсток. Фармакологическая характеристика рецепторов АТФ (обзор). Хим. – Фарм. Журнал 1997, т. 31, № 1, стр. 3-8.
10. Ивановская Е.А., Хавалкин И.В., Коломин Е.Ю. и др. Фармакокинетика Индурацина. ХФЖ 1998, №11, 3-4.
11. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. IMP-Медицина, Москва, 1996, стр.121.
12. Либерман С.С., Яхонтов Л.Н. Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. III. Антиангинальные и кардиотонические средства. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1988, т. 22, № 9, стр. 1046-1060.
13. Лякишев А.А., Лупанов В.П., Смирнов Л.Д. Гиполипидемический препарат Пробукол (механизмы действия, гиполипидемические эффекты и клинические исследования). Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1995, т. 29, № 10, стр. 3-8.
14. Машковский М.Д., Трубицина Т.К., Скачилова С.Я. и др. Фармакологические свойства и клиническое изучение дофамина. Хим. – Фарм. Журнал 1989, т. 23, № 8, стр. 1018-1023.
15. Николаев В.И., Денисенко Н.П., Жарков А.Н. Изотиорбамин обладает стресспротективным действием. Экспер. Клин. Фарм, 1999, т.62, №4, стр.30-32.
16. Пятакова Н.В., Григорьев Н.Б., Северина И.С. Роль растворимой гуанилатциклазы в реактивации холинэстеразы, ингибированной фосфорорганическими соединениями. Биохимия 1999, т. 64, № 1.

17. Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Алексеева Л.М. и др. Синтез и биологическая активность диендиаминокетонов индолинона-3 и пироллин-2-она-4. Хим. – Фарм. Журнал 1995, т. 29, № 9, стр. 22-29.
18. Сапрыгина Т.В., Цой А.Н., Кушкенбаева Б.Е. Влияние теofilлина на уровни катехоламинов в плазме крови. Хим.- Фарм. Журнал 1988, т. 22, № 11, стр. 1311-1313.
19. Сторожаков Г.И., Сергеев П.В., Шило В.Ю., Духанин А.С. Механизмы вазодилатирующего действия нитратов и развития к ним толерантности. Обзор. Хим.- Фарм. Журнал 1992, т. 26, № 11-12, стр. 4-10.
20. Томчин А.Б. Производные тиомочевины и тиосемикарбазида. Синтез гутемина и амтизола. ХФЖ 1998, 32, №10, 38-44.
21. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. Терапевтический архив 1998, № 9, стр. 9-16.
22. Чекман И.С., Гриневич А.И. Ингибиторы фосфодиэстеразы как кардиотонические средства. Обзор. Хим.- Фарм. Журнал 1990, т. 24, № 12, стр. 13-18.
23. Чичканов Г.Г., Цорин И.Б., Кирсанова Г.Ю. Противоишемические свойства новых специфических брадикардических средств производных 2-меркаптобензимидазола. Экспер. и клин. фармакол. 1998, т. 61, № 6, стр. 20-24.
24. Шварц Г.Я. Современное состояние лекарственной терапии атеросклероза. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1990, т. 24, № 8, стр. 13-22.
25. Шварц Г.Я., Граник В.Г. Новые подходы к созданию антигипертензивных препаратов с использованием ингибиторов образования ангиотензина II. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1984, т. 18, № 3, стр. 271-282.
26. Шварц Г.Я., Григорьев Н.Б., Северина И.С. и др. Производные 1,2-диазетин-1,2-диоксида – новый класс генераторов оксида азота, обладающих сосудорасширяющей активностью. Хим. – Фарм. Журнал 1994, № 4, стр. 38-42.
27. Шварц Г.Я., Фаермарк И.Ф. Влияние каптоприла на эффекты лей- и мет-энкефалинов in vitro и in vivo. Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1987, т. 103, № 6, стр. 692-694.
28. Шутенко Ж.В. Поиск антидиабетических и кардиопротекторных лекарственных средств среди ингибиторов бета-окисления. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1991, т. 25, № 7, стр. 4-11.
29. Южаков С.Д., Мастафанова Л.И., Машковский М.Д., Яхонтов Л.Н. Зависимость между структурой и действием кардиотоников негликозидной и некатехоламиновой структуры. Хим.- Фарм. Журнал 1992, т. 26, № 3, стр. 4-17.

СРЕДСТВА ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ (ЭКСКРЕТОРНОЙ) СИСТЕМЫ

§ 1. Гипогликемические средства

Среди заболеваний, наиболее часто упоминаемых на пороге XXI^{го} века, таких как рак, инфаркт миокарда, мозговой инфаркт, болезнь Альцгеймера, ревматизм, гипертензия и диабет, последнее является наиболее распространенным как в географическом, так и в демографическом плане: число пациентов увеличивается с каждым днем.

Диабет (от греч. *Диабетес* - выделение) это эндокринное заболевание связанное с нарушением обмена веществ и сопровождаемое выделением ненормально большого количества жидкости из организма. Различают две его формы: диабет сахарный и диабет несахарный, или инсулин – зависимый диабет (ИЗД, тип 1) и инсулин - независимый диабет (ИНД, тип 2).

Сахарный диабет развивается при недостаточном синтезе гормона *Инсулина*. Основные симптомы заболевания (полиурия, полидипсия и полифагия) сопровождаются специфическими нарушениями процессов обмена, такими, как: гипергликемия (повышенное содержание сахара в крови), глюкозурия (выделение сахара с мочой), усиленный распад гликогена печени и мышц, увеличение содержания холестерина и других липидов в крови, синтез сахаров из аминокислот (глюконеогенез), накопление продуктов неполного окисления жирных кислот – **кетонных тел** в печени (кетогенез^{*}). Мышечная ткань утрачивает способность утили-

^{*} К “кетоновым (ацетоновым) телам” относятся β -гидроксимасляная кислота и продукты ее превращения - кислота ацетоуксусная и ацетон.

30. Яхонтов Л.Н., Либерман С.С. Средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. I. Антиаритмики. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 11, стр. 1306-1321.
31. Bristol V.A., Sircar I., Moos W.H. et al. Cardiotonic Agents. 1. 4,5-Dihydro-6/4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl/-3(2H)-pyridazinones: Novel Positive Inotropic Agents for the Treatment of congestive Heart Failure. J. Med. Chem. 1984, vol. 27, № 9, p. 1099-1101.
32. Feelisch M., Schoenafinger K., Noack E. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans. Biochem. Pharmacol. 1992, vol/ 44, № 6, p. 1149-1157.
33. Godwin D.A. et al. Synthesis and investigation of urea compounds as transdermal penetration enhancers. Int.J.Pharm., 1998, vol.167, №1-2, p.165-175.
34. Granik V.G., Grigoriev N.B., Vinograd L.H. et. al. β -Mercaptoguanidine derivatives – new class of potential NO-generating compounds. Mendeleev Comm. 1996, № 4, p. 161-163.
35. Grigoriev N.B., Levina V.I., Shevelev S.A. et. al. N-Nitropyrroles, a new source of nitric oxide. Mendeleev Comm. 1996, № 1, p. 11-12.
36. Koikov L.N., Grigoriev N.B., Danilov A.V. et. al. Oximes, Amidoximes and Hydroxamic Acids as nitric oxide donors. Abstracts of XIV International Symposium of Medicine Chemistry. Edunburg, 1998.
37. Loscalzo J., Smith D., Andon N., Cooke J. S - Nitrosocaptopril. Molecular Characterization and effects on the vasculature and on platelets. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989, vol. 249, № 3, p. 726-729.
38. Ondetti M.A., Cushman D.W. Inhibitors of angiotensin – converting enzyme. In “Biochem. Regul. Blood Pressure”. Ed. Soffer R. L., N. – Y.: Wiley, 1981, p. 165-204.
39. Sarvyer Th.W., Hancock J.R., D'Agostino P.A. L-Thiocitrullone: a potent protective agent against the toxicity of sulfur mustard in vivo. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1998, vol.151 №2, p.340-346.
40. Shearer B.C., Lee C., Oplinger J.A. et. al. Substituted N – Phenylisothioureas: Potent Inhibitors of Human Nitric Oxide Synthase with Neuronal Isoform Selectivity. J. Med. Chem. 1997, vol. 40, № 12, p. 1901-1905.
41. Wei L.H. Arabolos N., Ignarro L.J. Certain S-substituted isothioureas not only inhibit NO synthase catalytic activity but also decrease translation and stability of inducible NO synthase protein. Nitric Oxide 1998, vol. 2, №3, p.155-164; C.A. 1998, vol.129, №23, 300515.

лизировать глюкозу крови и она выделяется из организма. У больных диабетом сильно развита тенденция к развитию атеросклероза: в результате нарушения нормального липидного метаболизма возрастает содержание холестерина в крови. Если содержание глюкозы в крови падает ниже определенного критического уровня (20-50 мг/дл), проявляются симптомы гипогликемического шока с преувеличенной нервной возбудимостью, возможными обмороками, судорогами и комой.

Вместе с тем введение инсулина вызывает *гипогликемию* – снижение уровня сахара в крови и коррекцию метаболизма с устранением отмеченных выше нарушений: инсулин увеличивает проницаемость клеточных мембран по отношению к глюкозе. Обратный эффект проявляет другой полипептид гормонального действия – *Глюкагон*, называемый также *гипергликемическим гормоном*, в функции которого входят деполимеризация гепатического гликогена (гликогенолиз) и стимулирование глюконеогенеза (синтез сахаров из аминокислот).

Стимулируя потребление глюкозы в норме *Инсулин* автоматически способствует уменьшению потребления жиров: он благоприятствует биосинтезу жирных кислот из глюкозы и накоплению жиров в виде жировых отложений. Если же инсулина недостаточно, жирные кислоты становятся основным энергетическим субстратом. Путем гидролиза запасных триглицеридов вырабатываются все новые количества жирных кислот, печень не успевает их метаболизировать, появляются заметные количества ацетоуксусной кислоты и признаки выраженного *ацидоза*: если уровень pH биологических жидкостей падает ниже 7 наступает кома с фатальным, как правило, исходом.

Диабет несахарный характеризуется выделением чрезвычайно больших количеств жидкости с мочой в результате нарушения обратного процесса всасывания воды в каналцы

почек. Это происходит при нарушении нормального функционирования гормона *Вазопрессина*, который стимулирует обратный отток воды через мембраны почечных канальцев. *Вазопрессин* – это нонапептид (Цис-Тир-Фен-Гли-Асп-Цис-Про-Арг-Гли-CONH₂) содержащий один дисульфидный мостик. Моча при этой форме диабета имеет меньшую плотность и не содержит глюкозу.

В настоящее время, диабет типа 1 (ИЗД) можно контролировать только одним путем – регулярным введением инсулина. В то же время, для случаев диабета типа 2 (ИНД) разработан целый ряд лекарственных средств, относящихся к различным классам химических соединений.

Особенно, по-видимому, перспективен поиск потенциальных заменителей инсулина, препаратов инсулин-миметического действия, каковыми являются, например, соединения ванадия. Оказалось, что, по аналогии с инсулином, некоторые соединения ванадила VO²⁺ увеличивают внутриклеточную концентрацию катионов калия и уменьшают концентрацию катионов натрия. Как ванадат – анионы HVO₄²⁻, так и ванадил-катионы VO²⁺ стимулируют окисление глюкозы и биосинтез гликогена в адипоцитах, гепатоцитах и эритроцитах. Механизм их действия возможно включает ингибирование NO-синтазы и образования оксида азота [29] роль которого в патогенезе диабета в настоящее время не подлежит сомнению*. Известно [23]., что на первом этапе заболевания в результате активации NO-синтазы происходит нарушение мочевиного цикла, в результате чего образование оксида компетитивно доминирует над процессом образования мочевины.

На следующем этапе оксид азота NO разрушает β-клетки, вырабатывающие инсулин в поджелудочной железе.

* Chem. Abstracts, 1998, vol.129, 147604.

Известный ингибитор NO-синтазы N-монометил-L-аргинин вызывает у подопытных крыс нарушения в выделении и действии инсулина и гипергликемию, характерную для диабета типа II. Делается вывод, что к патогенезису отдельных форм диабета II независимо от адипозности причастна и ЦНС [30].

Хотя ванадий представляет собой незаменимый элемент и (скорее всего в восстановленной форме ванадила IV) содержится во всех клетках млекопитающих, только в 1975-1980-х годах удалось показать, что ион ванадата действует как эффективный ингибитор Na^+ , K^+ , - АТФ-азы, а также других фосфогидролаз. В 1980 г было также найдено, что как ванадат, так и ванадил имитируют эффект инсулина и стимулируют окисление глюкозы. Это наблюдение послужило началом активных исследований, продолжающихся по настоящее время.

Запатентованы оральные композиции, получаемые на основе хелатов оксованадия (IV) с кислородсодержащими лигандами-койевой кислотой, мальтолом и этилмальтолом.^{*а} Использование таких комплексов для лечения больных диабетом обеспечивает лучшую биодоступность, по сравнению с неорганическими препаратами ванадия. Кроме того соединения этого класса характеризуются низкой токсичностью, а также гидролитической и термодинамической стабильностью.

Эффект, аналогичный таковому у инсулина, проявляют и дитиокарбаматные комплексы^{*в} ванадила.

У подопытных крыс, принимавших на протяжении четырех недель комплекс пероксованадата с никотиновой кислотой, отмечали резкое уменьшение активности фенилаланингидроксилазы и содержания глюкозы в крови при

отсутствии каких-либо побочных отрицательных эффектов и явном улучшении клинических показателей.^{*с}

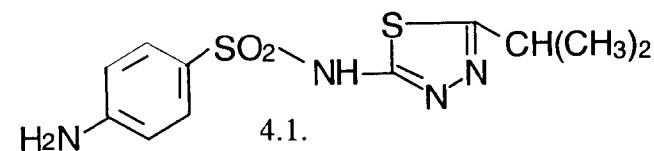
Имеются, однако, и другие соображения, согласно которым эффект соединений ванадия обеспечивается путем моделирования липидного обмена. Например, комплекс пероксованадата с никотиновой кислотой ингибирует фосфоенолпируваткиназу в гепатоцитах, уменьшая тем самым глюконеогенез и гипергликемию^{*}.

Несомненным преимуществом соединений ванадия по сравнению с инсулинотерапией является пероральный способ применения.

Куда более многочисленны лекарственные средства, стимулирующие выработку недостающего для оптимального функционирования организма эндокринного инсулина.

Средства для лечения больных диабетом будут выбираться в зависимости от глубины нарушения углеводного обмена. В отсутствии каких-либо осложнений достаточно стимулировать выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Первое обнадеживающее сообщение на пути поиска противодиабетических препаратов появилось в 1942 г., когда стало известно, что противотифозное сульфамидное средство /4.1/ вызывает гипогликемию у человека.



В результате дальнейших исследований в 1955 г были опубликованы данные по клинической эффективности Карбутамида (Букарбана).

^{*а} U.S. 5866563 (1999); C.A. 130 (13) 163199.

^{*в} C.A. 130 (10) 119413

^{*с} C.A. 130 (2) 10493.

^{*} C.A. 1998, vol.129, 239707

Известные к настоящему времени синтетические антидиабетические препараты по своей химической природе делятся на две основные группы – производные сульфонилмочевины и бигуаниды, хотя известен также ряд препаратов другой химической природы, в том числе и препараты растительного происхождения.

Сульфонилмочевины действуют в основном путем стимулирования указанных выше β -клеток, что приводит к их мобилизации и усилению выброса эндогенного инсулина. Вместе с тем, в настоящее время выявлено три основных механизма действия сульфонилмочевин: 1. стимуляция высвобождения инсулина из β -клеток поджелудочной железы; 2. снижение уровня глюкозы в сыворотке крови; 3. увеличение количества инсулиновых рецепторов в целевых тканях. Такие средства назначают больным при отсутствии каких-либо осложнений, требующих немедленной инсулинотерапии. Вместе с тем эти препараты малоэффективны при повышенной суточной потребности в инсулине. Арилсульфонилмочевины закрывают АТФ - чувствительные калиевые каналы (КК) β -клеток поджелудочной железы, вызывая тем самым деполяризацию мембраны и Ca^{2+} -зависимую секрецию инсулина [11].

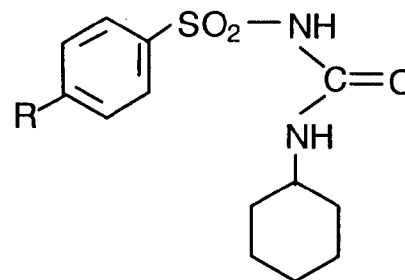
Наиболее известный представитель препаратов этой группы *Букарбан* содержит *p*-аминофенильный радикал, характерный для сульфаниламидных препаратов и, как следствие может воздействовать на микрофлору кишечника, вызывая желудочно-кишечные расстройства, кожно-аллергические явления и даже нарушения кроветворения. Среди сульфаниламидов этот препарат наиболее часто вызывает и другие побочные явления. Отмечены, например, случаи поражения костного мозга (агранулоцитоз), а также аллергические реакции, головная боль, запоры, нарушения в нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта. К тому же применение больших доз чревато функцио-

нальными расстройствами щитовидной железы. Вместе с тем *Букарбан* (*Карбутамид*) стимулирует выделение инсулина поджелудочной железой путем интенсификации функции β -клеток. Препарат показан взрослым в тех случаях, когда синтез инсулина еще не прекратился, но противопоказан в молодом возрасте. Быстро инактивируется в печени, время действия 6-12 час.

При замене алкильной группы в молекуле *Бутамида* на 1-адамантильный радикал наблюдается усиление гипогликемической активности, а при замене алкильной группы на 1,3,5-триазаадамантильный радикал усиление гипогликемического действия сопровождается снижением острой токсичности [2].

Цикламид по сравнению с *Бутамидом* менее токсичен и несколько более активен. Аналогичным образом действует и *Хлоцикламид*.

Особенно многочисленны N - циклогексилпроизводные с различными заместителями в пара - положении ароматического цикла, среди которых – *Ацетогексамид*, *Цикламид* (*Толцикламид*), *Глигексамид* и *Хлоцикламид*, а также соединения с более сложными заместителями: *Глипизид*, *Глибурид*, *Гликидон*.



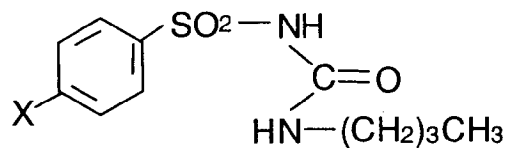
Ацетогексамид: $\text{R}=\text{COCH}_3$

Толцикламид: $\text{R}=\text{CH}_3$

Глигексамид: $\text{R}=3,4 (\text{CH}_2)_3$

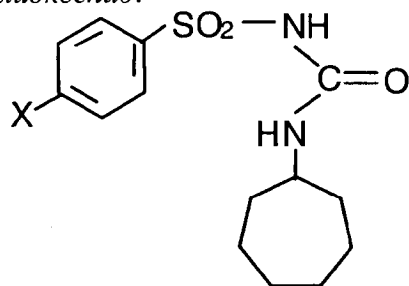
Хлоцикламид: $\text{R}=\text{Cl}$

Определенное применение в медицинской практике находят N-бутилпроизводные *Фенбутамид*, *Букарбан* (*Карбутамид*) и *Бутамид* (*Толбутамид*), а также их N-пропильный аналог *Хлорпропамид*:



Фенбутамид: $X=H$
 Карбутамид: $X=NH_2$
 Толбутамид: $X=CH_3$

Отдельные препараты содержат в своей молекуле семичленный азепиновый цикл: *Глипинамид*, *Толазамид* и имеющий более сложный заместитель у C_4 фенильного цикла *Глиоксепид*.

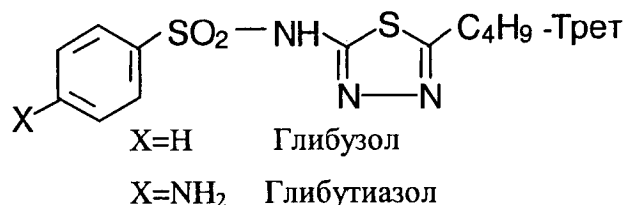


Глипинамид: $X=Cl$
 Толазамид: $X=CH_3$

Глиборнурид содержит в качестве заместителя у атома азота фрагмент борнеола, а *Гликлазид* – 3,4-триметиленпирролидина. Скрытый фрагмент мочевины можно заметить и в молекулах *Глибузола*, *Глибутиазола* и *Глимидина*:



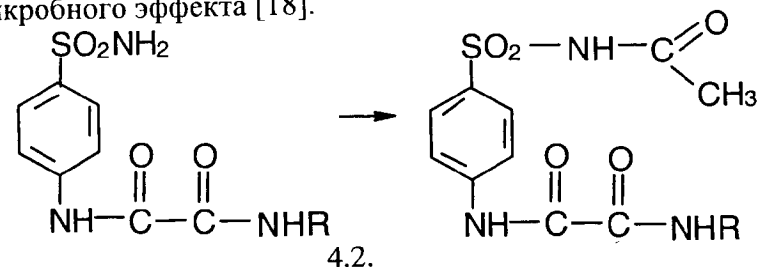
Глимидин



Глибузол

Глибутиазол

Внедрение оксамоильного радикала в аминогруппу сульфаниламида обуславливает значительное (в 5-7 раз) усиление гипогликемического эффекта (соединения 4.2). В то же время ацилирование аминогруппы создает определенные предпосылки для устранения нежелательного противомикробного эффекта [18].

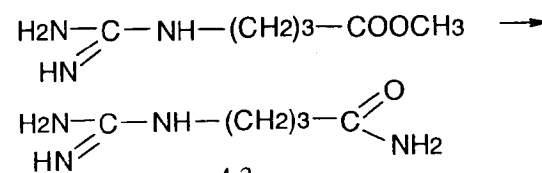
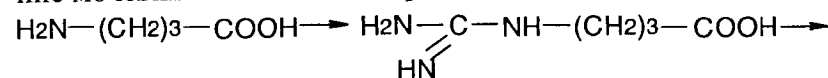


4.2.

В качестве средств против диабета рекомендованы адамантоильное производное сульфаниламидов и соль бутилбигуанидина с 1-адамантанкарбоксильной кислотой, которая превосходит по эффективности соответствующий гидрохлорид.

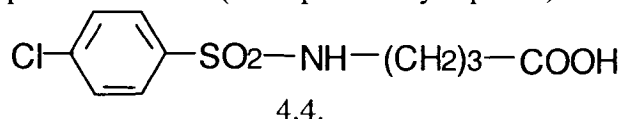
Для профилактики и лечения поражения сосудов при сахарном диабете применяется *Никотинамид* [28]. Вместе с тем 3- и 4-пиридилмочевины, молекулы которых сочетают пиридиновый цикл и фрагмент мочевины, лишены сахароснижающей активности, хотя их четвертичные соли проявляют такое действие на уровне *Букарбана*.

Среди производных ГАМК амид (4.3) снижает содержание мочевины и глюкозы в крови больных диабетом:

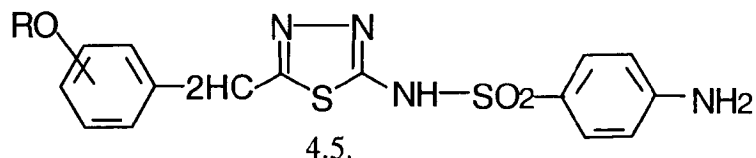


4.3.

С целью получения новых антидиабетических средств синтезирована также N-(п-хлорбензолсульфонил)-ГАМК (4.4):



Уже сообщалось о гипогликемической активности антибактериального сульфонида, 2-(4-аминобензолсульфон-амидо)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазола (4.1) который в дальнейшем использовали для лечения диабета. При этом было найдено [1], что для проявления гипогликемической активности у сульфониамидотиадиазолов необязательно присутствие алкильных групп в положение 5 – активность обеспечивается также алкоксибензильными заместителями.

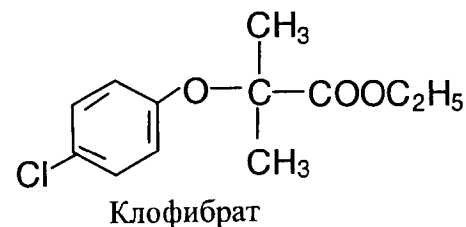


Экспериментально показано, что секрецию инсулина в поджелудочной железе определенно можно стимулировать с помощью **олигопептидов**. Таким стимулятором является, в частности, C - концевой структурный фрагмент в молекулах **гастрина**, **секретина** и **холецистокинина** – тетрапептид – амид н-Трп-Мет-Асп-Фен-NH₂ известный как препарат *ССК-4*, *Тримафан*, *Тетрагастрин*. Инсулинстимуляторное действие сохраняется полностью при замещении концевого фрагмента триптофана на фрагменты L- и D- орнитина, но оно теряется в значительной степени при введении глицина и полностью исчезает при введении в это положение аланина [15]. По-видимому, триптофану в молекуле *Тетрагастрина* не принадлежит какая-либо существенная роль, потому как инсулиногенная активность остается высокой также при замене этого фрагмента на пиривиноградную кислоту или пролин.

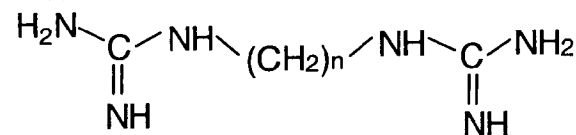
Ввиду того, что парентеральное введение инсулина сопровождается стрессом на инъекцию, более удобным методом инсулинотерапии представляется введение препарата в **липосомальной (ЛС) форме** непосредственно в желудочно-кишечный тракт.

Большие надежды возлагаются на ознакомление пациентов с приемом самоконтроля метаболизма с помощью методов “сухой химии” по простому и надежному определению глюкозы в крови и моче в целях предотвращения микроангиопатических осложнений при лечении диабета.

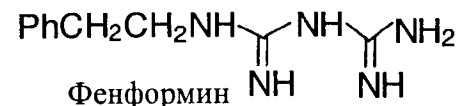
Клофибрат, этиловый эфир альфа-(п-хлорфенилокси)-изомасляной кислоты применяют не только при атеросклерозе, но и при диабетических жировых отложениях:



В числе первых соединений с гипогликемической активностью оказался и *Гуанидин* NH=C(NH₂). Среди его производных были выявлены *Фенформин* и *Синталины*, которые, однако, не нашли применения из-за вредного воздействия на печень и почки.

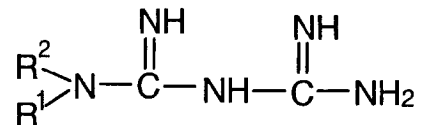


Синталины (n=10,12)



Для профилактики и лечения диабета типа II предложено использовать например, аминогуанидин, известный ингибитор NO синтазы [31].

Бигуаниды куда менее многочисленны – они представлены следующими соединениями:



Глибутид (Буформин): $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9$

Глиформин (Метформин): $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$

Фенформин: $\text{R}^1=\text{H}$, $\text{R}^2=\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2$

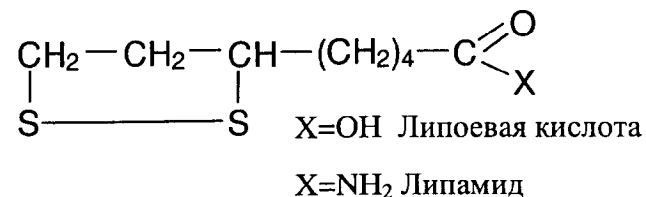
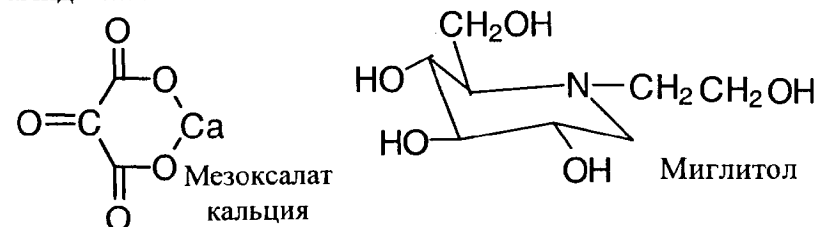
Бигуаниды не влияют на β -клетки поджелудочной железы и не усиливают выделение инсулина: они, по-видимому, интенсифицируют периферическую утилизацию глюкозы и угнетают глюконеогенез в печени. Действие этих препаратов проявляется только у страдающих легкой формой диабета. Поскольку препараты этой группы снижают липогенез (т. е. понижают содержание холестерина и триглицеридов в сыворотке крови) и уменьшают аппетит, то они особенно показаны при диабете сопровождаемом ожирением.

Применяемый для лечения диабета легкой и средней тяжести препарат *Глиформин* (N' , N' -диметилбигуанид гидрохлорид) по сравнению с *Глибутидом* менее токсичен и практически не вызывает молочно-кислого ацидоза. Как и другие бигуаниды, препарат потенцирует действие инсулина. Особенно эффективен при инсулиннезависимом типе диабета [12].

В поисках средств против диабета предметом многочисленных сообщений последнего времени стали различные производные 2,4—тиазолидиндиона.* Это новый класс

соединений, обладающих уникальными свойствами [27]. Они, в частности, повышают чувствительность к инсулину в скелетных мышцах, гепатоцитах и адипозных тканях и уменьшают тем самым гипергликемию и инсулинемию, хотя они не стимулируют секрецию инсулина. Они активируют гликолиз в гепатоцитах, уменьшают сосудистую гипертензию, вызывают расширение сосудов. Один из представителей этого класса веществ – *Троглитазон* по своему антиоксидантному эффекту приравнивается к витамину Е.

В указанных целях используют также некоторые соединения других классов, такие как: кальциевая соль *мезоксальной кислоты*, *Миглитол*, некоторые гормональные препараты, а также близкую к витаминам группы В по своему действию *липоевую кислоту* (6,8-дителиооктановую) и ее амид – *липамид*.



Липоевая (1,2-дителиолан-3-валериановая, или Тиоктовая) кислота входит в состав простетической группы фермента, осуществляющего декарбоксилирование пировиноградной кислоты. 1,2-Дителиолановый цикл легко раскрывается при восстановлении с образованием дигидролипоевой кислоты, тем самым определяя реакционную способность кислоты.

* PCT Int. Appl. WO 98 52, 946 (1998); С.А. 130 (4) 38390.

В лечении хронических диабетических поражений успешно применяют и другие препараты, содержащие сульфгидрильные и дисульфидные группировки: *Унитиол* и *тиосульфат натрия*. Замечено, в частности, что такие соединения улучшают объективную симптоматику диабетической полинейропатии, повышают скорость проведения возбуждения по периферическим нервам.

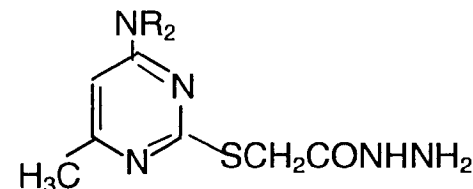
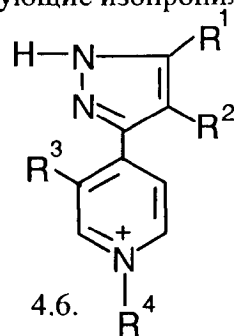
Отмеченное при диабете резкое увеличение внутриклеточной концентрации сорбита обусловлено интенсификацией его биосинтеза и ингибированием окисления соответствующим ферментом – **сорбитолдегидрогеназой**. Активация этого фермента включает восстановление дисульфидных группировок до сульфгидрильных в активном центре. Ее возможно обеспечить путем курсового введения *Пантетина* – D-бис(N-пантотенил-β-аминоэтил)-дисульфида, представляющего собой дисульфидную форму *Пантетеина* – основной биологически активной формы *пантотеновой кислоты* [9].

Использование антиоксидантов при экспериментальных моделях сахарного диабета оказывает выраженное протекторное действие. Благодаря своей способности тормозить свободно - радикальное окисление липидов (СРО) витамин Е стабилизирует мембраны эритроцитов и оказывает гипогликемическое действие. Введение витамина животным с аллоксановым диабетом снижало дозу экзогенного инсулина и вызывало стойкую ремиссию заболевания [3].

Гипогликемическое действие никотинамида объясняется тем, что при диабете наблюдается снижение окислительно-восстановительных состояний никотинамидных коферментов. При длительном использовании никотинамида наблюдали даже образование новых β-клеток.

Гипогликемическая активность найдена у ряда четвертичных пиридиниевых солей [4.6], причем эта активность сохраняется при замене пиразольного фрагмента молекулы

на изоксазольный, 1,2,4-оксадиазольный, тиазольный, оксазольный или индольный. Гиполипидемическое действие проявляют гидразиды (2-пиримидинилтио) уксусных кислот, хотя и при сравнительно высокой токсичности, которая, однако, уменьшается с переводом гидразидов в соответствующие изопропилиденные производные [4].



В целях нормализации сахарного (углеводного) обмена в организм вводят фосфорилированный тиамин (витамин В₁) – *Кокарбоксилазу*, готовую форму кофермента, участвующего в указанных процессах обмена.

Применяют при диабете и *Метионин* – как важное средство биологического метилирования способствующего биосинтезу холина, при недостатке которого нарушается биосинтез фосфолипидов из жиров и происходит отложение нейтральных жиров в печени. Благодаря своей способности отдавать метильную группу метионин проявляет липотропное действие – способность удалять из печени избыток жира.

Из многочисленных растений рекомендуемых при сахарном диабете можно в частности, отметить следующие [24]:

девясил *Inula heleniun* L.; лопух *Arctium lappa* L.;
зверобой *Hypericum perforatum* L.;
капусту *Brassica oleraceae*; крапиву *Urtica dioica* L.;
фасоль *Phaseolus vulgaris* L.;
чернику *Vaccinium myrtillus* L.;
шелковицу *Morus alba* L. (*nigra*).

В случае шелковицы белой *Morus alba* L. наибольшую активность проявляет полисахарид, выделенный горячей водной экстракцией. При алиментарной гипергликемии в опытах на крысах препарат вводили per os в дозе 100мг/кг массы тела животных. При этом показано, что он лишь незначительно уступает синтетическим средствам – *Адебиту* и *Маниниту* [16].

Семена *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) проявляют гипогликемическое действие, которое можно объяснить эффектом содержащихся в них сапонинов и высоким содержанием волокон, обеспечивающих ощущение сытности, а также пока неидентифицированными компонентами, которые ингибируют энзимы, обеспечивающие усвоение сахаридов. Содержащийся в этом материале свободный 4-оксиизолейцин стимулирует выделение инсулина (in vitro). Алкалоид тригонеллин в этом эффекте, по видимому не участвует [22].

Традиционным растением для лечения диабета, стимулирующим выработку инсулина считается репейник аптечный (репешок обыкновенный) *Agrimonia eupatoria* L [26].

§ 2. Желчегонные средства

Печень защищает организм от чужеродных веществ путем их интенсивной биотрансформации (детоксикации) и экскреции образовавшихся метаболитов. После всасывания в желудочно-кишечном тракте лекарство переносится кровяным руслом в печеночные лобулы, где благодаря специфической архитектуре капилляров оно вступает в непосредственный контакт с гепатоцитами.

Нарушения в нормальном функционировании печени могут быть классифицированы как острые или хронические

гепатиты (заболевания воспалительного характера), **гепатозы** (заболевания невоспалительного характера) и **циррозы** (дегенеративные нарушения приводящие к фиброзу).

Заболевания гепатобилиарной системы наступают вследствие развития двух патологических процессов в структуре и функциях клеточных мембран печени: 1. деструкция мембран (**цитоллиз**); 2. чрезмерное уплотнение (**холестаз**). Имеющиеся в настоящее время лекарственные средства в принципе лишь стимулируют (или промотируют) процессы регенерации мембран.

Гепатотропные средства, влияющие на функции гепатобилиарной системы, делятся на три группы: 1. препараты холелитолитического действия; 2. гепатопротекторы; 3. препараты желчегонного действия.

Холелитолитики обеспечивают растворение избыточного холестерина в желчи, предотвращая тем самым образование желчных камней. Это прежде всего **Хенодиол** - хенодиоксихолевая кислота, а также ее 7-эпимер-уродезоксихолевая кислота, синтезируемые в организме человека.

Гепатопротекторы представлены в основном флавоноидами (**Легалон**, **Силибор** и др), витаминами группы B (**Рутин**, **Кверцетин**), ингибиторами перекисного окисления липидов, индукторами ферментных систем печени, усиливающими в частности, активность оксидаз.

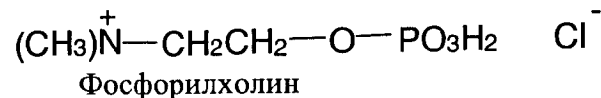
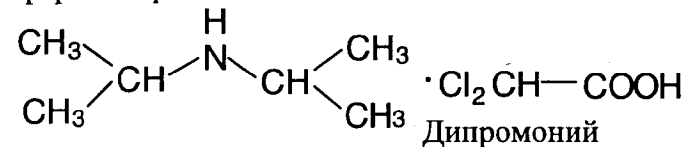
Важнейший компонент клеточных мембран фосфолипиды (ФЛ), благодаря своему биполярному характеру выступают как основные регуляторы проницаемости мембран и, следовательно, ионного обмена, внутренней респирации, биологического окисления. В печени происходят основные процессы метаболизма сахаров, белков и липидов, включая как интенсивный распад фосфолипидов, так и их постоянный биосинтез из элементов нейтральных жиров (глицерин, жирные кислоты), неорганического фосфата и аминокислот (прежде всего холина). При нехватке холина

превращение жиров в фосфатиды резко снижается и нейтральный жир отлагается в печени: происходит “**жировая инфильтрация печени**”, которая может затем перейти в **жировую дистрофию**. Так как биосинтез фосфолипидов сдерживается нехваткой холина, то для предотвращения инфильтрации необходим либо холин, либо соединения, участвующие в его биосинтезе (например, в качестве метилирующих средств). Такие соединения называются “**липотропными веществами**”. В качестве “липотропных” лекарственных средств используют, в частности, **эссенциальные препараты ФЛ**. Примером может служить препарат *Липофарм*, который содержит 63 % соевого ФЛ, 24 % этиловых эфиров жирных кислот (линолевой, масляной, пальмитиновой, стеариновой), 12 % триглицеридов (ТГ) на основе тех же кислот, 0,5 % токоферола. Эссенциальные ФЛ повышают активность липолиза и тем самым улучшают обмен липопротеидов [21]. Применяемые при гепатите, болезни Боткина и хронических поражениях печени препараты *Витогепат* и *Сирепар* получают из свежей печени крупного рогатого скота и содержат цианкобаламин (витамин В₁₂).

Основным компонентом капсул *Эссенциале* (ФРГ) являются **фосфатидилхолины**, содержащие линолевую кислоту в количестве 70 % от общего содержания кислот, а также линоленовую и олеиновую кислоту. Кроме этого на 300 мг фосфатидов приходится по 6 мг витаминов В₁ (тиамин), В₂ (рибофлавин), В₆ (пиридоксин), В₁₂ (цианкобаламин), Е (токоферол ацетат) и 30 мг витамина РР (никотинамид). Ампулированный препарат, предназначенный для внутривенного медленного введения, содержит также пантотеновую кислоту, но в нем отсутствуют витамины В₁ и В₂. Препарат нормализует функцию печени путем восполнения недостатка фосфатидов, образовавшегося в результате нарушения жирового обмена и вызванного этим жирового перерождения печени.

Отмечено выраженное торможение жировой инфильтрации печени и поддержание высокого уровня содержания фосфатидов под действием фосфатидилхолиновых препаратов, выделенных из ядер хлопчатника и семян винограда [20], причем гепатопротекторная активность препаратов из обоих источников примерно одинакова.

Метилирующим средством, предложенным для применения в качестве гепатопротектора, является и *Фосфорилхолин*, образующийся при фосфорилировании холинхлорида дифенилфосфорилхлоридом:



Пангамат кальция (витамин В₁₅) улучшает липидный обмен при таких заболеваниях печени, как хронические гепатиты и хроническая алкогольная интоксикация, болезнь Боткина, цирроз печени, атеросклероз. При хронических гепатитах и жировой дистрофии печени используют препарат *Дипромоний*, имеющий в своей структуре элементы сходные с пангамовой кислотой. Возможно эффект обусловлен способностью этих соединений отдавать метильные группы, потому как такое же действие проявляет и *Холин* хлористый. Биосинтезу холина благоприятствует и *Метионин*, хорошо известный своим липотропным эффектом: белок казеин и содержащий его творог, по-видимому, обладают липотропным действием именно благодаря значительному содержанию метионина. Во всех реакциях биологического метилирования *Метионин* реагирует обычно в своей активной форме, *S*-Аденозилметионин.

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{S}^+ \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{Cl}^- - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} \begin{array}{l} \diagup \text{COOH} \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{array}$$

Витамин U

разве что атомов серы:

OS(=O)(=O)C1CCSC1

Тиоктовая
кислота

CC(=O)NC1CCSC1=O

Цитиолон

CCOC(=O)C1=CC=CSC1C(=O)OCC

Малотилат

CC(=O)NC(CS)C(=O)O

Тиопренин

212

NC1=NC2=C(N1)N=CN=C2[C@H]3O[C@@H](C[S+](C)(C)CC[C@@H](C(=O)[O-])N)[C@H](O)[C@H]3O

Адеметионин

Препараты желчегонного действия. Одна из функций печени заключается в выработке и выделении желчи (800-1200 мл в день), которая выполняет следующие функции: 1. эмульгирование крупных (объемных) липидных частиц

пищи и их превращение в меньшие частицы, которые могут быть в дальнейшем переработаны при участии липаз;
2. транспорт и поглощение продуктов распада липидов;
3. удаление из крови отдельных катаболитов (например, билирубина, образующегося из гемоглобина) или избыточного холестерина.

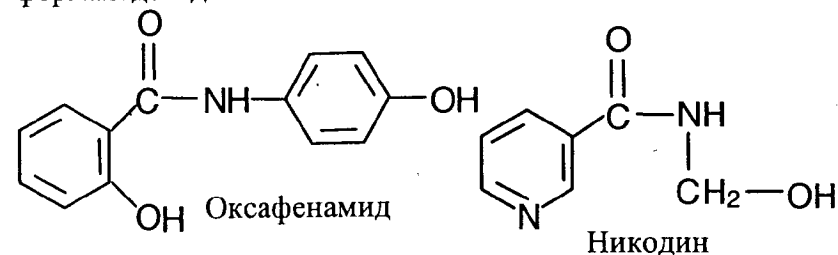
Препараты желчегонного действия подразделяются на две группы - это **холеретики** (стимулирующие образование желчи) и **холекинетики** (увеличивающие выделение желчи в кишечник). Холеретики - это в основном препараты, содержащие желчные кислоты (*Аллохол* и др) или эфирные масла (цветы бессмертника, кукурузные рыльца и др), тогда как **холекинетики** представлены синтетическими соединениями различных классов: **Оксафенамид**, **Никодин**, **Циквалон**, **Но-Шпа**, **Олиметин**, нитраты, метилксантины (*Эуфиллин* и его производные).

Из числа синтетических препаратов сильным холеретическим действием обладает *Холисорб* - лекарственная форма сополимера N - винилпирролидона и малеиновой кислоты, у которого 20-25 % карбоксильных групп эстерифицировано холин-хлоридом. Под действием этого препарата отмечено значительное увеличение секреции желчи по сравнению с контролем, а также снижение концентрации холевой кислоты и холестерина в желчи. По своему фармакологическому действию препарат подобен *Холестеримину*, от которого, однако, выгодно отличается хорошей растворимостью в воде, пролонгированным эффектом, отсутствием неблагоприятного влияния на органолептические свойства пищи. При этом отмечено, что большей эффективностью обладают образцы с пониженной кислотностью [8].

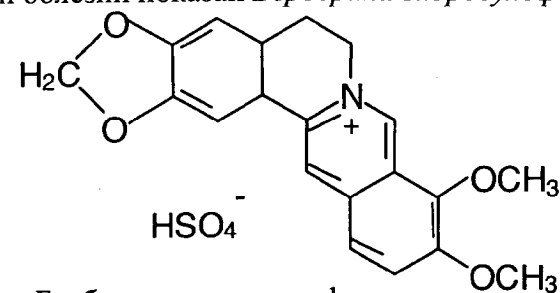
К числу наиболее известных синтетических желчегонных средств относится, по-видимому, **Оксафенамид**, представляющий собой амид салициловой кислоты с п-аминофенолом. Препарат не только интенсифицирует образова-

ние и выделение желчи, но также понижает содержание холестерина в крови. Применяют его при хронических холециститах, холангитах, желчно-каменной болезни и других показаниях к применению желчегонных средств.

Другой препарат этой группы **Никодин** помимо желчегонного оказывает также антибактериальное действие, что, по-видимому, частично связано с отщеплением в организме формальдегида.



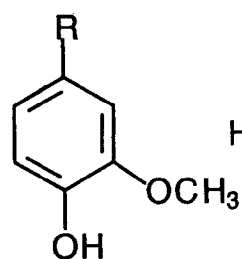
При хроническом гепатите, гепатохолецистите и желчно-каменной болезни показан *Берберина гидросульфат*:



Берберина гидросульфат

Вместе с тем основными лекарственными средствами желчегонного действия остаются препараты растительного происхождения. К началу 1986 г. в мире было известно около 600 коммерческих препаратов гепатопротекторного действия, как холеретиков, так и желчегонных и антигепатотоксических средств. Содержащиеся в этих растениях действующие начала относятся к самым различным хими-

ческим классам соединений: это фенолы (*Апоцианин*, *Ванилин*, *Эвгенол* и др.), кумарины (*Скополетин*, *Умбеллиферон*, *Эскулетин* и др.), флаволигнаны (*Силибин* из расторопши пятнистой, *Скизандрин* из лимонника китайского и др.), каротиноиды, терпеноиды, флавоноиды, иридоидные гликозиды и др. [10, 26].



Апоцианин: R = COCH₃

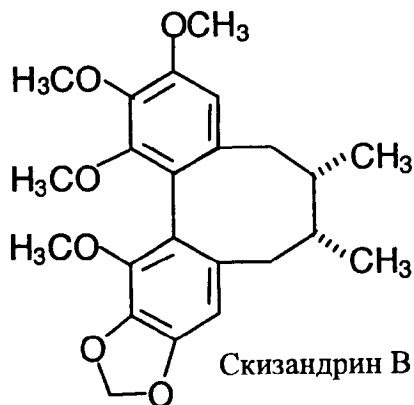
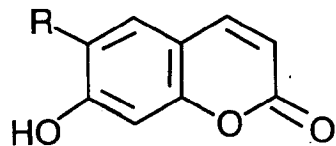
Ванилин: R = CH=O

Эвгенол: R = CH₂-CH=CH₂

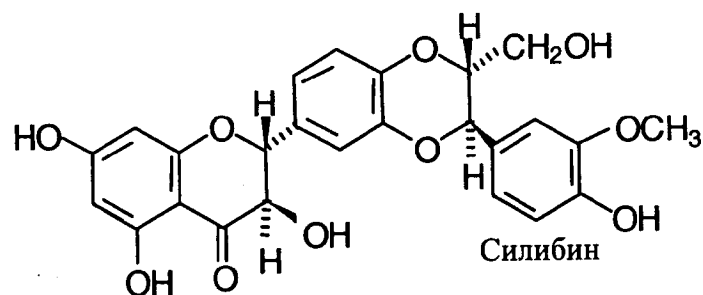
Скополетин: R = OCH₃

Умбеллиферон: R = H

Эскулетин: R = OH



Скизандрин В



Силибин

Одни растительные препараты выступают как **истинные холеретики** и повышают холат — холестеринавый коэффициент путем увеличения количества желчи и содержания в ней холатов (арника, бессмертник, календула, пижма,

толокнянка). Другие препараты проявляют свойства **гидрохолеретиков** и усиливают лишь выделение без, однако, изменения ее состава (василек синий, рябина черноплодная) [14].

Экстракт солянки холмовой содержит довольно сложную смесь веществ — фитостеринов, флавоноидов, азотистых соединений. Фитостерины представлены как свободными стеринами (β-ситостерин, стигмастерин, кампестерин и 24-этилхолестанол) так и их гликозидами. Флавоноидная фракция, растворимая в бутаноле, содержит в частности, 3-0-β-D-глюкопиранозид **кверцетина** и **нарциссин**. Азотистые соединения (водорастворимая фракция) представлены небольшим количеством алкалоидов (0,002-0,003% от массы сырья) и четвертичными аммонийными основаниями — **глицинбетаином** и **холином**. Экстракт улучшает выделительную функцию печени и уменьшает синдром цитолиза гепатоцитов. Авторы исследования считают [17], что гепатопротективный эффект экстракта обусловлен действием гликозидов фитостеринов, глицинбетаином и суммой алкалоидов.

Предполагается, что те же компоненты обеспечивают способность экстракта из цветков бархатцев распротертых нормализовать метаболическую функцию печени при ее токсическом поражении (у экстракта гепатопротективное действие сочетается с холеретическим) [5].

Сумарный иридоидный препарат выделенный метанолом из воздушно-сухой надземной части *Dodartia orientalis* L (Scrophulariaceae) содержащий иридоидный гликозид **Муссаенозид** по своему действию сходен с известным препаратом **Фламино**. Практически в такой же степени он стимулирует желчеотделение, а также улучшает химический состав желчи [19].

Отмечается, что при внутривенном введении уже в первые минуты флавоноиды быстро переходят из крови в ткани при одновременном быстром метаболизме. Образующиеся при этом халконы способны увеличивать текучесть

липидов мембран ткани сосудов, изменяя резистентность сосудов.

Препарат *Фламин* – сухой концентрат из цветков бес- смертника песчаного представляет собой желтый порошок содержащий сумму флавонов. Выпускается в виде таблеток по 0,05 г и применяют при хронических холециститах и гепатохолециститах. Другой препарат - *Максар* является комплексом полифенолов ядровой древесины другого растения - маакии амурской *Maackia amurensis* Rupr. et Maxim. и включает изофлавоны формонетин, генистеин, стильбены и др.[6].

Перспективна в плане использования в целях нормализации структуры и функции мембран клеток печени пчелиная пыльца: спиртовой экстракт из пыльцы замедляет скорость образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и стабилизирует мембраны гепатоцитов [13].

При гепатитах с задержкой желчеотделения применяют кукурузные рыльца в виде отваров, настоев или жидкого экстракта.

Следует, однако, отметить, что хотя желчегонное действие установлено у многих лекарственных растений, способность защищать паренхиму печени (т.е. гепатозащитный эффект) выявлена лишь у некоторых. Перечень современных гепатопротекторов (обладающих желчегонным действием) ограничен лишь препаратами, разработанными на основе расторопши пятнистой и применяемыми для улучшения обменных процессов при гепатите, хронических заболеваниях и циррозе печени.

Из химических веществ обнаруженных в плодах расторопши пятнистой следует указать флавоноиды и флавоно- лигнаны (силибин, силикристин, силидианин), некоторые алкалоиды, сапонины, слизи, органические кислоты, витамин К, горькие вещества, до 16-28% жирного масла, белковые и другие вещества.

В медицинской практике плоды расторопши применяли издавна для лечения болезней печени и селезенки, при воспалении желчных протоков, при желчнокаменной болезни, желтухе, геморрое, колите и др. В последние годы поговаривают о целесообразности использования в лечебных целях и вегетативной части растения, т. е. листьев.

Один из препаратов, разработанных на основе расторопши – *Силибор* выпускается в виде таблеток по 0,04 г и его принимают внутрь на протяжении 1-2 (до 3-6) мес. причем возможно повторение курса лечения через 1-3 мес. Другой препарат- *Силибинин (Легалон, Силимарин)* представляет собой комплекс полигидроксифенилхроманонов, выделенных из семян расторопши пятнистой. Выпускается в Югославии в виде драже, содержащих по 35 и 70 мг активного вещества (*Легалон-35* и *легалон-70*), а также в виде раствора.

§ 3. Мочегонные средства (диуретики)

Внеклеточная жидкость содержит значительные количества катионов натрия и анионов хлора, в то время как внутриклеточная жидкость – катионов калия и анионов фосфата. Оптимальное соотношение электролитов поддерживается с помощью специальных механизмов ионного транспорта через клеточные мембраны. Когда указанные жидкости становятся слишком разбавленными, нервные и гормональные механизмы обеспечивают удаление избыточной воды из организма посредством почек. Если, однако, жидкости становятся слишком концентрированными, гипофиз выделяет дополнительные количества противодиуретического гормона *Вазопрессина*, который обеспечивает выде-

ление более концентрированной мочи и сохранение необходимого водного запаса в организме.

К усилению мочевыделения прибегают в основном при заболеваниях сопровождаемых задержкой избыточной жидкости в организме (почечная или сердечная недостаточность, цирроз печени, нефриты и нефрозы, токсикоз при беременности), а также при гипертонии, глаукоме и других заболеваниях. Форсируют диурез при острых отравлениях (например, барбитуратами), при отеке мозга и др.

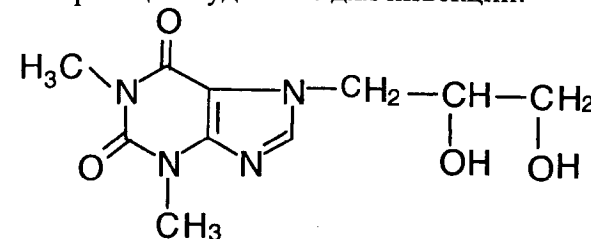
Мочегонный эффект можно обеспечить с помощью кардиотоников, в частности – сердечных гликозидов: такие соединения усиливают кровообращение и тем самым увеличивают кровоток через почки. С увеличением диуреза уменьшается объем циркулирующей крови и нагрузка на миокард. Кроме того обеспечивается и непосредственное спазмолитическое действие на стенки сосудов.

К старейшим и наиболее ценным диуретикам относятся пуриновые алкалоиды – *Теофиллин*, *Теобромин*, *Кофеин*, а также 1,3,7-триметилмочевая кислота, которая возможно является одним из продуктов химического превращения метилксантинов.

Заменой метильных групп в молекулах алкалоидов на другие можно повышать активность, например: 1-аллильное производное *Теобрил* превосходит *Теофиллин* по своему диуретическому действию.



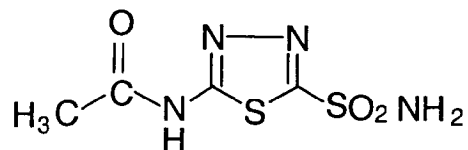
7-(2,3-Диоксипропил)производное теофиллина активно в такой же степени, что и сам *Теофиллин*, но благодаря наличию гидроксильных групп образует стойкие растворы с нейтральной реакцией удобные для инъекций:



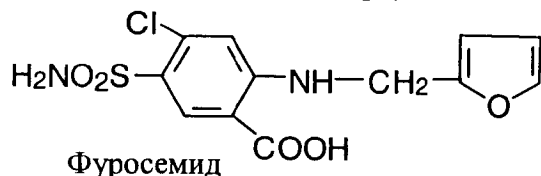
Современные синтетические диуретики делятся на три группы: 1. салуретики; 2. калийсберегающие препараты; 3. осмотические средства.

Салуретики вызывают электролитные сдвиги, резко угнетая реабсорбцию ионов хлора и натрия и усиливая выделение ионов калия. Сравнительно большую группу таких препаратов составляют сульфамидные диуретики. К **салуретикам** относятся и диуретики, действующие в качестве ингибиторов карбоангидразы – **Диакарб**, **Дихлорофенамид** (ингибирование активности карбоангидразы снижает реабсорбцию бикарбонатов в почечных тубулах).

Исследование побочных эффектов, сопровождающих антибактериальное действие *Сульфаниламида*, выявило у этого соединения наличие мочегонного действия, которое, как оказалось, обусловлено присутствием в его молекуле сульфамидной группы. Это наблюдение позволило разработать ряд эффективных хлорсодержащих пероральных диуретиков, первым среди которых явился *Ацетазоламид* (**Диакарб**). Наиболее, однако, широкое применение нашел другой сульфамидный диуретик *Фуземид* (**Фуросемид**), представляющий собой 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфамойлантраниловую кислоту. Препарат широко применяется в медицинской практике при различных видах отеков, а также при лечении сердечно - сосудистых заболеваний:



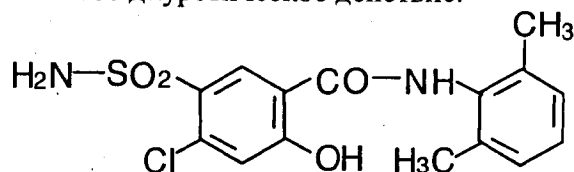
Ацетазоламид (Диакарб)



Фуросемид

Продукты аналогичного с *Фуросемидом* строения получали при конденсации 2,4-дихлор-5-карбоксисульфаниламида с ГАМК и глицином, но какого-либо существенного увеличения активности при этом не выявлено. Вместе с тем, значительно превосходит *Фуросемид* по своей активности *Буметамид* (3-н-бутиламино-4-фенокси-5-сульфамоилбензойная кислота), для которого характерно быстрое и короткое действие.

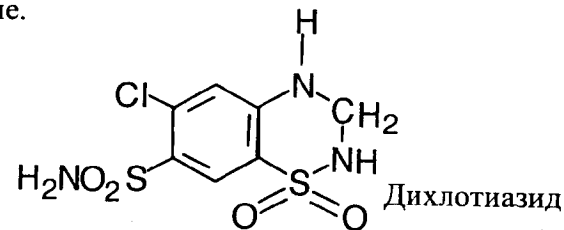
Диуретики найдены и среди сульфамидных производных 4-хлорсалициловой кислоты. Например, препарат *Ксипамид*, представляющий собой 2,6-диметиланилид 4-хлор-5-сульфамоилсалициловой кислоты оказывает не столь сильное, но длительное диуретическое действие.



Аквафор (Ксипамид, ЕЕ 1293)

Высокую диуретическую активность проявляет *Этакриновая*, (4- (2-метиленбутирил)-2,3-дихлорфеноксиуксусная) кислота и многие ее производные, также содержащие в

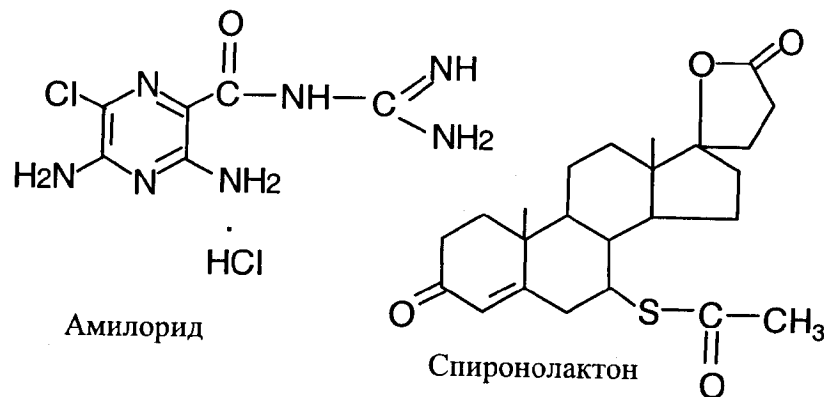
молекуле два атома хлора. В эту группу входит и ряд производных бензотиадиазина. Одно из них – *Дихлотиазид* действует быстро (1-2 часа) и долго (12 часов и более) и показан в особенности при лечении гипертонии, сопровождаемой недостаточностью кровообращения, а также при глаукоме.



Дихлотиазид

Калийсберегающие диуретики усиливают выделение ионов натрия и уменьшают выделение ионов калия, хотя по своему диуретическому эффекту уступают препаратам предыдущей группы.

Работа почек регулируется специальными гормонами и не исключено, что мочегонные средства модифицируют их распределение и активность. Одно из них – *Спиронолактон* действует как конкурентный антагонист гормона коры надпочечников альдостерона (альдостерон сдерживает выделение ионов натрия с мочой и усиливает выделение ионов калия).



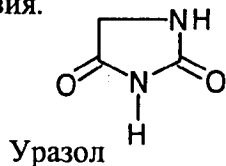
Амилорид

Спиронолактон

Амилорид применяют преимущественно в сочетании с другими диуретиками.

Осмотические диуретики повышают осмотическое давление в почечных канальцах и препятствуют реабсорбции воды. Относящийся к этой группе диуретиков *Маннит* оказывает сильное диуретическое действие и применяется в виде 10-15-20 % раствора для понижения внутриклеточного давления и уменьшения отека мозга при острой почечной недостаточности, острой глаукоме и отравлении барбитуратами. Вводят его внутривенно как с профилактической целью (0,5 г/кг), так и с лечебной (1-1,5 г/кг).

Прямое воздействие мочевины объясняется повышением осмотического давления крови: с удалением воды из организма понижается осмотическое давление выделяемой мочи, устраняются отеки и облегчается работа сердца. Активен в этом отношении и этилуретан который легко гидролизуетс^я с образованием мочевины. В 4 раза превосходит мочевины по своей активности *Метилгидантоин*, в то время как близкий к нему по строению *Уразол* лишен мочегонного действия.



Свойствами мощного диуретика обладает новое эффективное противоотечное средство *Полиосм*, действующим началом которого является полиэтиленоксид 400 (ПЭО 400). Являясь осмотически активным веществом и фильтруясь в первичную мочу, препарат удерживает воду в просветах канальцев и снижает ее реабсорбцию.

Урикозурические препараты. Урикозурии относятся к почечным патологиям, тесно связанным с нарушением обменных процессов. В частности, подагра развивается на

фоне повышенного содержания в крови мочевой кислоты, конечного продукта метаболизма пуринов. Урикозурические средства усиливают выделение мочевой кислоты и способствуют “растворению” и удалению мочевых конкрементов. Их применяют для лечения и профилактики подагры, мочекаменной болезни (с образованием уратов) и ряда других заболеваний, когда вследствие интенсивного распада тканей значительно возрастает содержание пуринов в крови (как, например, при злокачественных новообразованиях).

Этамид, 4-N,N-диэтиламид сульфобензойной кислоты, тормозит реабсорбцию кислоты в почечных канальцах и способствует уменьшению ее содержания в крови и выделению с мочой.

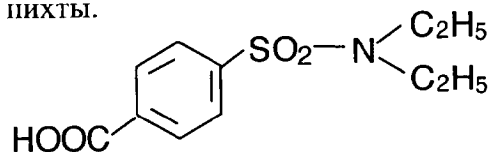
Аллопуринол, 4-оксипроизводное пиразоло/3,4-d/пири-мидина, специфически ингибирует ксантиноксидазу, обеспечивающую превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту. В результате с мочой выделяется не мочевая кислота, а гипоксантин и ксантин.

Цинхофен (2-фенилцинхониновая кислота) способствует переходу мочевой кислоты из тканей в кровь и усиливает ее выделение почками.

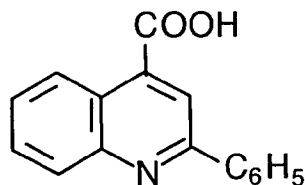
Уродан представляет собой смесь веществ, включающую пиперазин и гексаметиленetetрамин, которые образуют с мочевой кислотой относительно легко растворимые соли, способствуя тем самым ее выделению.

Ряд препаратов действует путем сдвига в кислотно-щелочном равновесии: они включают оксикислоты (лимонную, винную) в смеси с их солями. Это *Магурлит*, рассчитанный на снижение кислой реакции мочи и сдвиг ее pH в сторону щелочной реакции до уровня 6,2-7,0 под влиянием лимонной кислоты. *Блемарен*, изготавливаемый также на основе лимонной кислоты, обеспечивает моче pH 6,6-6,8.

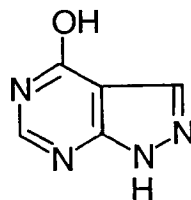
Ряд препаратов выпускается на основе лекарственных растений: марены красильной, душицы, мяты, аира, горца птичьего, петрушки, пырея, полевого хвоща, сосны, ели, пихты.



Этамид



Цинхофен



Аллопуринол

Литература:

1. Аветисян А.Х., Овсепян Т.Р., Степанян Н.О., Сапонджян Л.Г. Синтез и гипогликемическая активность сульфонида-1,3,4-тиадиазолов. Хим. – Фарм. Журнал 1981, т. 15, № 6, стр. 69-72.
2. Агаджанян Ц.Е., Арутюнян А.Д., Степанян Н.О., Бунятыан Ж.М. Синтез и глипогликемическая активность N-арилсульфонил-N'-7-(1,3,5-триазаадамантил)/мочевины. ХФЖ 1997, 31, № 1, 17-18.
3. Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий. Эксперим. клинич. фармакология, 1998, т. 61, № 1, 74-80.
4. Бурбулене М.М., Рочка В.С., Вайнилавичюс. Синтез и гиполлипидемическая активность изопропилиденгидразидов (4-диалкиламино-6-метил-2-пиримидинилтио) уксусных кислот.
5. Василенко Ю.К., Богданов А.Н., Фролова Л.М., Фролов А.В. Гепато-защитные свойства препаратов из бархатцев распростертых. Хим. – Фарм. Журнал 1990, т. 24, № 1, стр. 53-56.
6. Власова Т.В., Венгеровский А.И., Саратиков А.С. Полифенолы маакнии амурской – эффективное гепато-защитное и желчегонное средство. Хим. – Фарм. Журнал, 1994 т. 28, № 3, стр. 56-59.
7. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептра-ла в лечении диффузных заболеваний печени. Терапевт. архив, 1998, т. 70, № 1, стр. 82-86.

8. Дегтярев А.Н., Михайловская А.Ю., Василевская Л.С., Сергиенко В.И. Влияние холисорба на внешнесекреторную функцию печени. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998, т. 61, № 3, стр. 35-37.
9. Ефимов А.С., Обросова И.Г., Мойсеев А.Г., Дубровская Г.В. Роль сорбитолового пути обмена глюкозы в механизмах терапевтического действия пантетина при экспериментальном диабете. Хим. – Фарм. Журнал 1986, т. 20, № 8, стр. 912-914.
10. Зинченко Т.В., Стахив И.В., Мамушко Т.Я. Лекарственные растения в гастроэнтерологии. Справочник. Киев, 1989.
11. Клебанов Б.М., Ягупольский Л.М., Шаваран С.С., Малетина И.И. Модуляторы калиевых каналов: химия и фармакология. Обзор. Хим. – Фарм. Журнал 1993, т. 27, № 5, стр. 28-34.
12. Кочергин П.М., Палей Р.М., Баландина Л.В. и др. Антидиабетический препарат Глиформин. Хим. – Фарм. Журнал 1987, т. 21, № 12, стр. 1517-1518.
13. Печенюк И.В., Мещишен И.Ф., Григорьева Н.Ф. Экспериментальное изучение экстракта пчелиной пыльцы при токсическом гепатите. Хим. – Фарм. Журнал 1994, т. 28, № 7, стр. 27-29.
14. Румянцева Ж.Н., Гудивок Я.С. Поиски гепатопротекторов среди препаратов растительного происхождения. Растительные ресурсы, 1993, т. 29, вып. 1, стр. 88-97.
15. Садовникова Н.В., Федотов В.П., Швачкин Ю.П. и др. Стимулирующая секрецию инсулина активность некоторых производных C-концевого тетрапептида холецистокинина. Хим. – Фарм. Журнал 1987, т. 21, № 12, стр. 1424-1427.
16. Санавова М.Х., Рахимов Д.А. Растительные полисахариды. VII. Полисахариды Morus и их гипогликемическая активность. Химия природных соединений. 1997, №6, стр.789-791.
17. Саратиков А.С., Венгеровский А.И., Чучалин В.С. и др. Гепато-защитные свойства солянки холмовой. Хим. – Фарм. Журнал 1990, т. 24, № 6, стр. 38-40.
18. Слюсаренко Е.И., Городецкова Н.Р., Песоцкая Г.В. и др. Производные пиридина, обладающие гипогликемической и анальгетической активностью. Хим. – Фарм. Журнал 1989, т. 23, № 9, стр. 1076-1080.
19. Сыров В.Н., Набиев А.Н., Хушбакова З.А., Умарова Р.У. Влияние иридоидных гликозидов из Dodartia orientalis L. на секрецию желчи у крыс. Хим.- Фарм. Журнал 1990, т. 24, № 6, 40-42.
20. Сыров В.Н., Хушбакова З.А., Исамухамедов А.Ш. и др. Оценка гепатопротекторного действия фосфатидилхолина из ядер семян хлопчатника и семян винограда. Хим. – Фарм. Журнал 1986, т. 20, № 7, стр. 823-827.

21. Швец В.И., Краснопольский Ю.М. Липиды в лекарственных препаратах. Обзор. Хим.-Фарм. Журнал 1987, т. 21, № 1, стр. 17-26.
22. Al-Habbori M., Raman A. Antidiabetic and hypocholesterolemic effects of fenugreek. *Phytother.Res.* 1998, vol.12, №4, p.233-242; C.A. 1998, vol. 129, №21, 69766.
23. Bauer J.A. The urea cycle as a source of nitric oxide implicated in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *Med. Hypotheses*, 1998, 51(1) 71-73.
24. Day C. Traditional plant treatments for diabetes mellitus: pharmaceutical foods. *Br.J.Nutr.* 1998, vol.80, №1, p.5-6.
25. Gray A.M., Flatt P.R. *Br.J.Nutr.* 1998, vol.80, №1, p.109-114; C.A. 1998, vol.129, №19, 244518.
26. Handa S., Anupani S., Shakraborti K. Natural products and plants as liver protecting drugs. *Fitoterapia*, 1986, vol. 57, № 5, p. 307-352.
27. Komers R., Vrana A. Thiazolidinediones-tools for the research of metabolic syndrome X. *Physiol. Res. (Prague)* 1998, vol.47, №4, p.215-225; C.A. 1999, vol.130, №5, 46943.
28. Polo V., Saibene A., Pontiroli A.E. Nicotinamide improves insulin secretion and metabolic control in lean type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas. *Acta Diabetol* 1998, vol.35, №1, p.61-64.
29. Sakurai H., Tsuji A. Antidiabetic action of vanadium complexes in animals: blood glucose normalizing effect, organ distribution of vanadium, and mechanism for insulin-mimetic action. In: *Vanadium in the Environment. Part 2: Health Effects*, edited by J.O. Nriagu, 1998, John Wiley and Sons, p.297-315.
30. Shankar R., Zhu J.-Su, Ladd B. et. al. Central nervous system nitric oxide Synthase activity regulates insulin secretion and insulin action. *J.Clin. Invest.* 1998, vol.102, №7, p.1403-1412; C.A. 1999, vol.130 №2, 10849.
31. Turner N.Ch., Piercy V. Use of NO-Synthase inhibitors for the treatment of type II diabetes. *PCT Int. Appl. WO 98 35, 667*; C.A. 1998, vol.129, №15, 184266.

Глава 5

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

§ 1. Общая характеристика

Значение химиотерапевтических препаратов для борьбы с инфекционными агентами трудно переоценить. Не менее важно, однако, и то, что исследование влияния этих препаратов на отдельные звенья метаболизма на микро- и макро-организмах позволяет выяснить роль этих процессов в жизнедеятельности и, следовательно, рассмотреть механизмы взаимодействия лекарственных средств на процессы обмена веществ.

Химиотерапия как наука берет свое начало от исследований Пауля Эрлиха, который впервые применил химические вещества для воздействия на микроорганизмы в живых тканях. В настоящее время разрабатываются два основных направления химиотерапии: 1. выделение антагонистических веществ, образуемых микроорганизмами; 2. синтез новых соединений родственных важнейшим метаболитам. Первое из направлений наиболее ярко представлено открытием **антибиотиков**, второе – получением **сульфамидных препаратов**.

В идеальном случае химиотерапия в сущности представляет собой лечение инфекционных заболеваний химическими агентами, не наносящими вреда инфицированному организму-хозяину. Другими словами, в данном случае речь идет об избирательной токсичности. Конечно, большая часть биохимических подходов, которые применимы при обсуждении химиотерапевтических методов лечения можно отнести и к фармакологии, хотя различие все же существ-

вует: в фармакологии мы имеем дело с действием вещества на организм, тогда как в химиотерапии мы имеем дело с двумя организмами - организмом-хозяином и, например, вирусом или другими внутриклеточными паразитами. Где-то посередине находятся раковые заболевания, при которых патологические клетки самого хозяина размножаются бесконтрольно. Впрочем, вирусная природа рака продолжает обсуждаться и по сей день.

Избирательно действовать на возбудителя инфекции совершенно не затрагивая хозяина – задача чрезвычайно сложная. Биохимические исследования показывают, что в большинстве случаев основные клеточные процессы едины для всех форм жизни и, следовательно, весьма трудно отыскать такой химический агент, который обладал бы избирательным действием только по отношению к микробу. В ряде случаев достигнуть этой цели удастся в основном за счет понимания механизма действия химиотерапевтических препаратов. В целом среди антибиотиков и других антибактериальных средств могут быть выделены следующие группы: 1. ингибиторы биосинтеза клеточной стенки микроорганизма; 2. ингибиторы синтеза цитоплазматической мембраны; 3. ингибиторы биосинтеза нуклеиновых кислот; 4. Ингибиторы биосинтеза белка клетки микроорганизма; 5. Соединения, подавляющие энергетический метаболизм микроорганизма.

Каждый из указанных механизмов в настоящее время реализован и при обсуждении лекарственных средств в достоверно известных случаях можно оговорить по какому из механизмов действует тот или иной препарат.

Конечно, даже определенное знание биохимических основ действия лекарств не исключает их побочного действия, токсических эффектов и т.д. Тем не менее возможности избирательного действия все же существуют. Рассматриваются, в частности, две возможности для избирательного

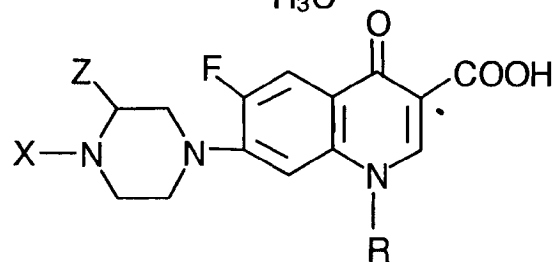
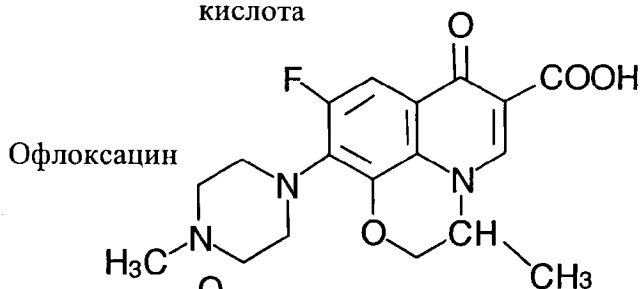
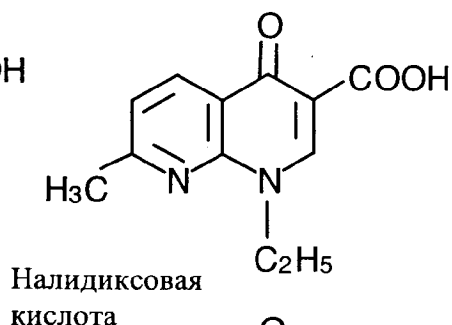
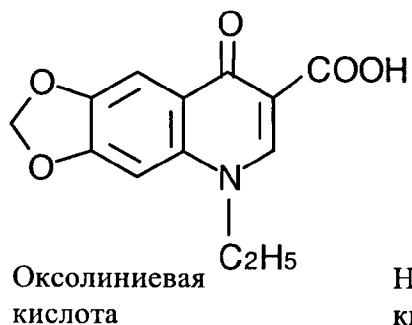
действия химиотерапевтических средств на паразита: 1. активный центр, на который действует препарат, имеется только у паразита; 2. этот центр, имеющийся и у хозяина и у паразита, доступен для воздействия только у последнего. Предполагается, что такие химиотерапевтические агенты, как *Левомецетин*, *Тетрациклины*, *Сульфамидные препараты* и *Полимиксины* (полипептидные антибиотики) относятся к первой группе. Вероятно, *Пенициллины* также действуют на центры, имеющиеся только у паразита.

Ко второй группе относится *Стрептомицин* (что следует объяснить наличием большого количества мембран у хозяина и, соответственно, лучшей защитой его реактивных центров). Напротив, специфическое взаимодействие с каким-либо компонентом оболочки бактериальной клетки представляется более вероятным. Такого рода рассуждения представляются логичными, хотя в последнем случае они, по-видимому, не точны: по современным представлениям эффект *Стрептомицина* обусловлен подавлением биосинтеза белка на уровне рибосом в микробной клетке.

Хотя в области поиска новых химиотерапевтических препаратов имеется еще целый комплекс сложнейших нерешенных проблем, весьма значительный арсенал высокоэффективных лекарств уже введен в медицинскую практику.

Наряду с упомянутыми выше антибиотиками и сульфаниламидными препаратами на практике применяется большое число лекарственных средств, относящихся к другим классам химических соединений.

Хинолонкарбоновые кислоты также проявили высокую химиотерапевтическую активность, причем наиболее значительной эффективностью обладают соединения имеющие атомы фтора в бензольном кольце. К препаратам первого поколения относятся *Оксолиниевая*, *Налидиксовая* и *Пипемидиевая кислота*, а также фторхинолоны – *Пефлоксацин*, *Офлоксацин*, *Ципрофлоксацин*, *Ломефлоксацин*:



Пефлоксацин: $X = \text{CH}_3$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $Z = \text{H}$

Норфлоксацин: $X = \text{H}$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $Z = \text{H}$

Ципрофлоксацин: $X = \text{H}$, $R = \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2$, $Z = \text{H}$

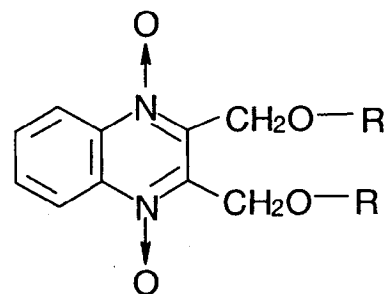
Ломефлоксацин: $X = \text{H}$, $R = \text{C}_2\text{H}_5$, $Z = \text{CH}_3$



Механизм действия фторхинолонов связан с их способностью ингибировать *ДНК-гиразу*, содержащуюся в бактериальных клетках. По-видимому эти соединения действуют также на РНК бактерий, биосинтез бактериальных белков, стабильность мембран и другие жизненно важные процессы бактериальных клеток.

Основные показания для применения хинолонов – инфекции мочевых и дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, а также менингит, сепсис и послеоперационные инфекционные осложнения.

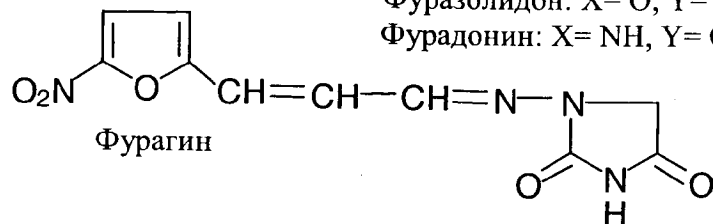
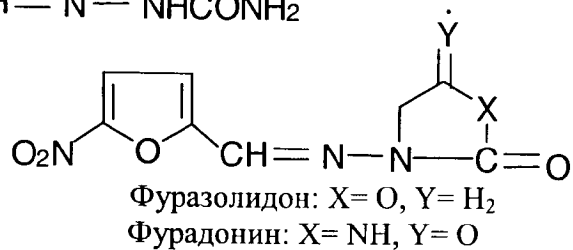
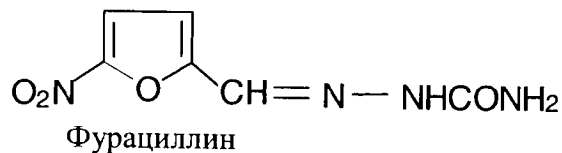
Производные хиноксалина представлены оригинальными препаратами *Хиноксидин* и *Диоксидин*, имеющими структуру ди-N-оксида хиноксалина:



Хиноксидин: $R = \text{COCH}_3$

Диоксидин: $R = \text{H}$

Говоря о создании препаратов с высокой антимикробной активностью нельзя не упомянуть соединения нитрофуранового ряда: *Фурациллин*, *Фуразолидон*, *Фурадонин*, *Фурагин*.



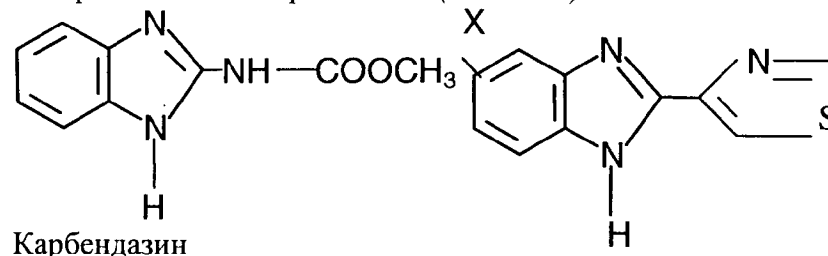
Вместе с тем отдельные производные нитрофурана проявляют побочную мутагенную, канцерогенную и радиометическую активность, главным образом из-за своей способности вызывать повреждения ДНК, одно- и двунитевые разрывы. Промежуточные продукты восстановления нитрогруппы, которые образуются под воздействием бактериальных редуктаз, более токсичны, чем сами нитрофураны и, по-видимому, именно они ответственны за многие эффекты.

Производные 5-нитроимидазола представлены *Метронидазолом*, который применяется для лечения трихомониаза, амебиаза и лямблиоза. Ингибирование биосинтеза ДНК в клетках бактерий под его воздействием сопровождается деградацией, причем синтез РНК и белка не нарушается.

Бактериальный воспалительный процесс – самое частое заболевание почек и одна из самых распространенных болезней инфекционного генеза. Для лечения пиелонефрита используют антибиотики. Как препараты резерва рассматриваются фторхинолоны (Пефлоксацин, Офлоксацин), которые используют при осложненных инфекциях мочевых путей и

почек, а также нефторированные хинолоны (Оксолиниевая кислота), производные нафтиридина (Налидиксовая кислота, Пипемидиевая кислота) и нитрофурана (Фуразолидон).

Бензимидазол и его производные составляют основной костяк антигельминтиков, применяемых в настоящее время против кишечных паразитарных заболеваний [24]. За первым препаратом этой группы *Тиабендазолом*, введенным в практику фирмой “Мерк” (США) в начале 60^х годов, последовал более эффективный *Камбендазол*. Однако подлинной и “золотой жилой” для создателей лекарственных препаратов явилось открытие антигельминтного действия у большой серии бензимидазолил-2-карбаматов, родоначальником которой является *Карбендазин* (*Медамин*).



Было установлено, что бензимидазолы метаболизируются путем гидроксирования у С₅ с образованием неактивных соединений. Поэтому, дальнейший поиск активных соединений предусматривал блокирование этого положения различными заместителями.

Предполагается, что антигельминтная активность бензимидазолов связана с их способностью изменять трансмембранный потенциал клеточных мембран. Активность соединений во многом определяется копланарностью бензимидазольной части молекулы и ароматического С₂-заместителя и степенью ионизации молекулы, а также локализацией пара-

зитов в организме. Например, при кишечных гельминтозах быстрое всасывание в желудке приводит к тому, что до кишечных нематод, живущих в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, доходят лишь небольшие количества препарата. В таком случае, при небольших дозах (порядка 0,1 г/кг) препарат “сработает” лишь тогда, когда он будет всасываться в желудке в малом количестве. Следовательно, такой препарат должен либо находиться в ионизированной форме, либо иметь малую липофильность [24].

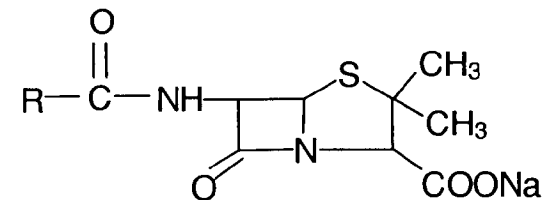
§ 2. Антибиотики

Здесь нет возможности подробно остановиться на всех аспектах действия антибиотиков. Мы остановимся лишь на отдельных примерах, которые представляются наиболее характерными для этой чрезвычайно важной и интенсивно развивающейся области медицины. Будут обсуждены проблемы связанные с направленным применением антибиотиков, вытекающим из механизма действия в соответствии с протекающими в организме ферментатическими процессами.

В первую очередь следует рассмотреть препараты группы *Пенициллина*, эффективные при инфекциях вызванных грамположительными бактериями (стрептококки, стафилококки, пневмококки). Препараты этой группы оказывают выраженное бактерицидное действие на растущие микроорганизмы, причем их эффект обусловлен ингибированием биосинтеза клеточной стенки микроорганизма. Наиболее серьезной проблемой использования пенициллинов остается возникновение **резистентности**: устойчивые штаммы микроорганизмов приобретают способность вырабатывать β -лактамазы, гидролизующие β -лактамные кольца свойственные пенициллиновым структурам и тем самым инак-

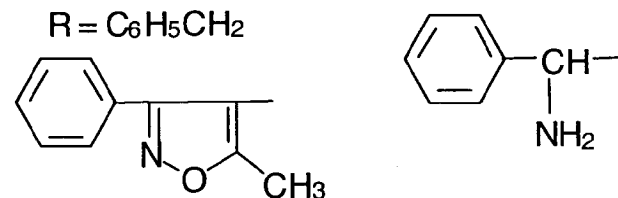
вирующие эти антибиотики. Некоторые подходы к решению этой проблемы будут рассмотрены ниже.

Пенициллиновые антибиотики имеют структурное сходство, заключающееся в наличии конденсированных тиазолидиновых β -лактамных циклов:



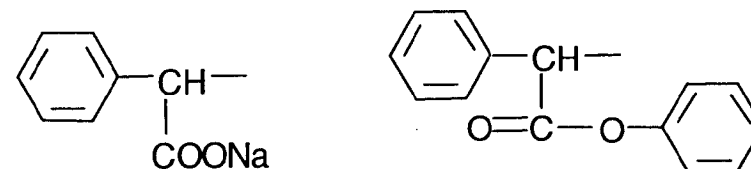
Бензилпенициллин (Na соль)

R = C₆H₅CH₂



Оксациллин (Na соль)

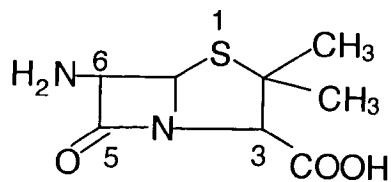
Ампициллин (Na соль)



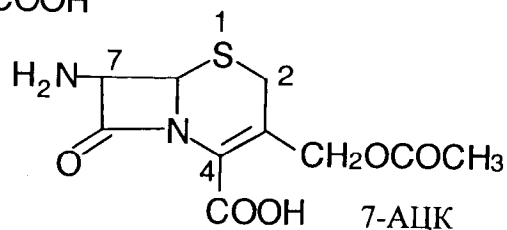
Карбенициллин (2Na соль)

Карфециллин

Определенное структурное сходство с пенициллинами наблюдается у антибиотиков группы *Цефалоспоринов*: в отличие от пенициллинов в их молекулах β -лактамное кольцо конденсировано не с тиазолидиновым, а с 3,4-дегидро-1,3-тиазиновым ядром. Иными словами, если *Пенициллины* – это производные 6-аминопеницилловой кислоты (6-АПК), то *Цефалоспорины* – это производные 7-аминоцефалоспориновой кислоты (7-АЦК):

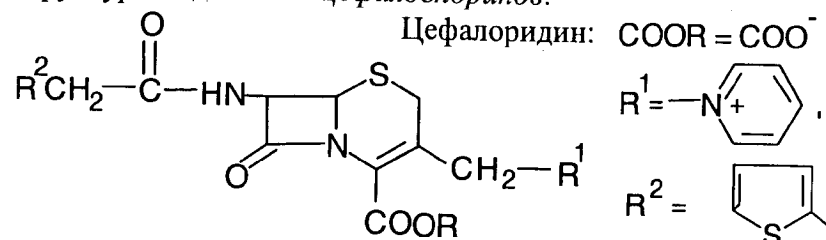


6-АПК



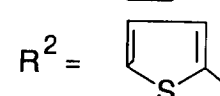
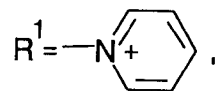
7-АЦК

Цефалоспорины проявляют бактерицидное действие путем повреждения клеточной мембраны бактерий находящихся в стадии размножения (эффект обусловлен ингибированием энзимов клеточных мембран). Ниже приводятся структуры отдельных *Цефалоспоринов*:

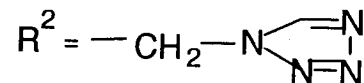
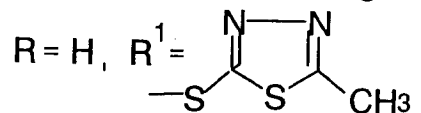


Цефалоридин:

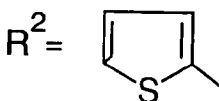
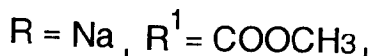
$\text{COOR} = \text{COO}^-$



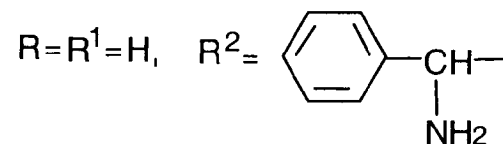
Цефазолин:



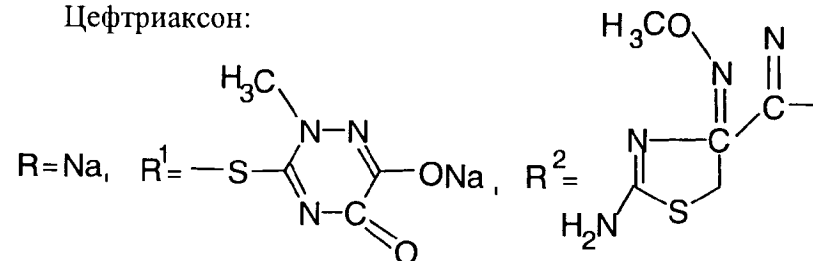
Цефалотин (Na соль) 5:



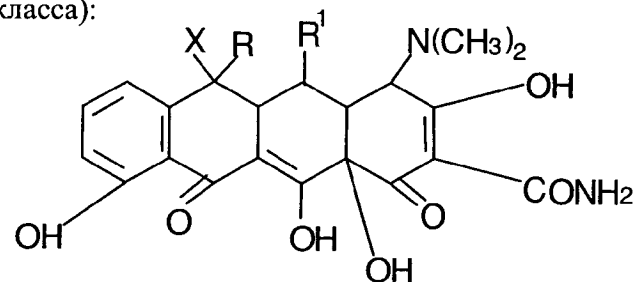
Цефалексин:



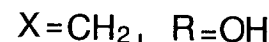
Цефтриаксон:



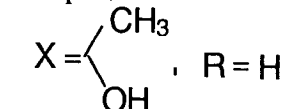
Антибиотики, в молекулах которых содержится четыре конденсированных цикла, носят общее название *Тетрациклины*. Они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, причем механизм действия сводится к подавлению биосинтеза белка микробной клетки на уровне рибосом. В случае этих препаратов приходится сталкиваться с другой проблемой – перекрестная устойчивость, вызванная сходством структур и механизма действия (микроорганизмы устойчивые к какому-либо из тетрациклинов устойчивы и по отношению к другим антибиотикам этого класса):



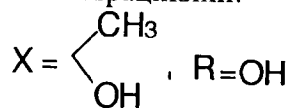
Доксициклин:



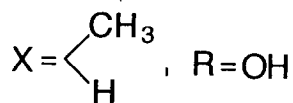
Тетрациклин:



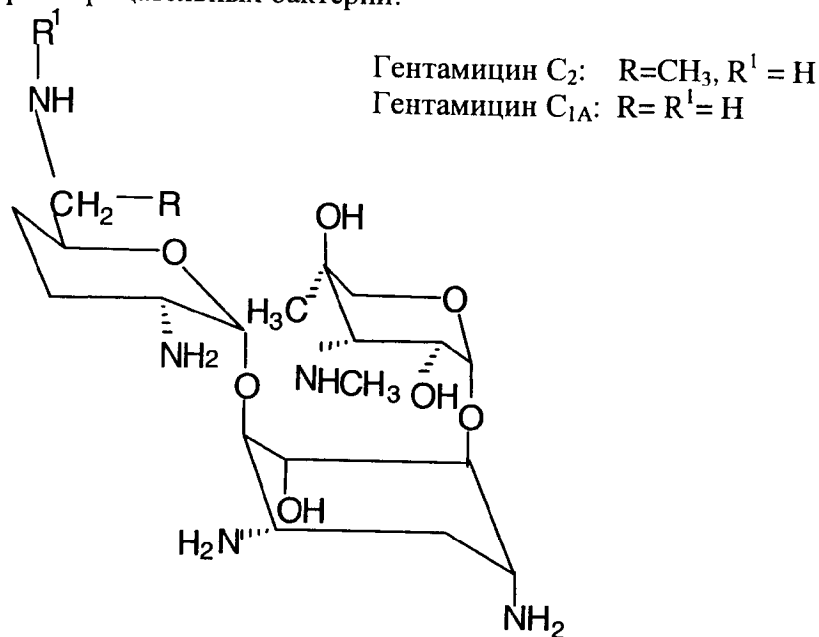
Окситетрациклин:



Метациклин:

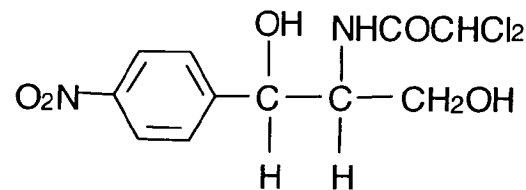


Антибиотиками широкого спектра действия являются препараты группы *Аминогликозидов*, активные как в отношении грамположительных, так и в особенности против грамотрицательных бактерий:

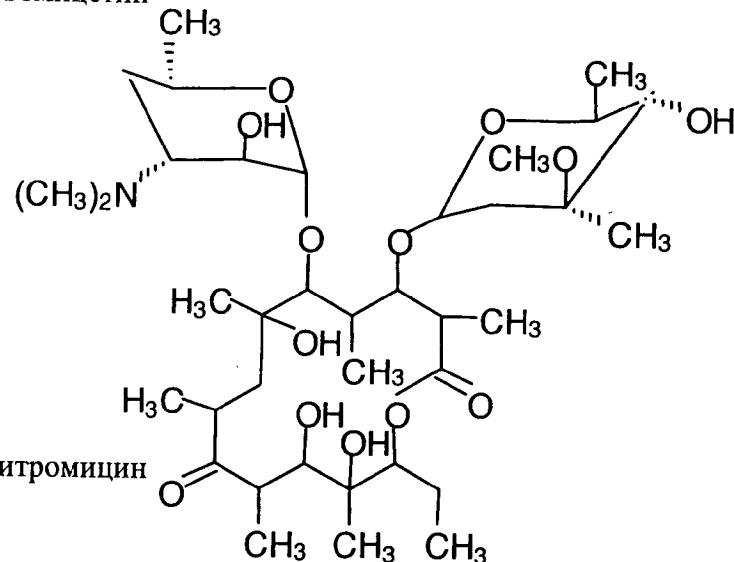


Широко применяются в медицине и антибиотики с макролидной структурой (*Макролиды*). Один из наиболее известных макролидов – *Эритромицин*, близок по спектру своего действия к *Пенициллинам*.

При рассмотрении структур антибиотиков нельзя не упомянуть *Левомецетин* и его аналоги. Это антибиотики широкого спектра действия, активность которых обусловлена нарушением биосинтеза белков микроорганизмов.



Левомецетин

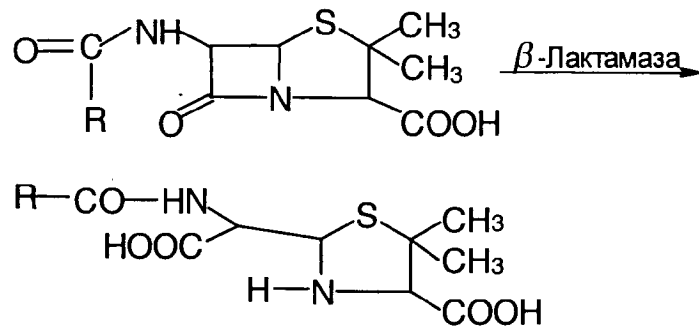


Эритромицин

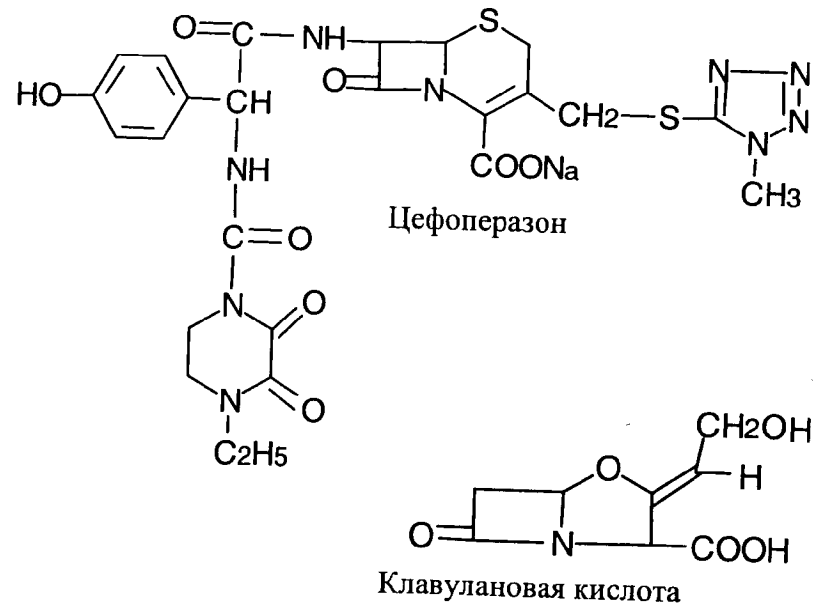
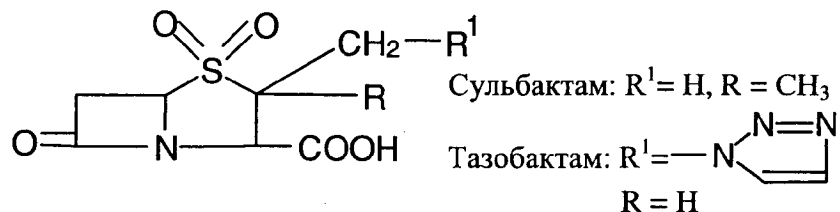
В заключение раздела следует упомянуть комбинированные антибактериальные препараты *Уназин* и *Сульперазон*, получение и применение которых основано на современных биохимических данных, открывающих путь к пониманию механизма действия этих лекарств и, соответственно, к сознательному конструированию эффективных лекарственных препаратов.

Как это уже было указано, β - лактамные антибиотики (*Пенициллины* и *Цефалоспорины*) в целом ряде случаев не оказывают необходимого терапевтического действия, несмотря на высокую эффективность, что связано с появлением устойчивых форм микроорганизмов. В настоящее

время известно, что основным механизмом резистентности является образование бактериями энзимов, (названных *Лактамазами*), которые раскрывают β -лактамные циклы всех β -лактамных антибиотиков, что приводит к полной потере активности последних:



Предотвратить появление резистентных форм у патогенных бактерий можно путем разработки и применения ингибиторов указанных энзимов и наиболее активным ингибитором такого рода является *Сульбактам*. К препаратам такого действия относятся также *Клавулановая кислота* и *Тазобактам*. Важно что эти ингибиторы активны только в присутствии β -лактамаз и не влияют на резистентность вызванную другими агентами. Сами ингибиторы не являются антибактериальными агентами и применяются только в сочетании с β -лактамными антибиотиками: например, *Сульбактам* с *Ампициллином* и *Цефоперазоном*, *Клавулановая кислота* – с *Ампициллином* и *Тикарциллином*, а *Тазобактам* – с *Пиперациллином*.



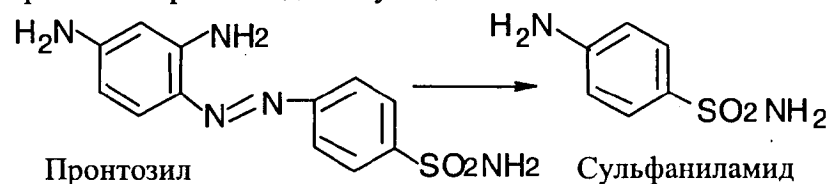
Рассмотрение свойств двух комбинированных препаратов на основе *Сульбактама* – *Уназина* (с *Ампициллином*) и *Сульперазона* (с *Цефоперазоном*) показывает, что применение ингибиторов β -Лактамазы в сочетании с β -лактамными антибиотиками позволяет успешно решить проблему предотвращения появления резистентности. Оба названных препарата обладают широким спектром действия и активны в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как аэробных, так и анаэробных. Наряду с высокой клинической эффективностью им свойственна хорошая переносимость. Внедрение этих препаратов в медицинскую практику обеспечивает возможность преодоления резистентности микроорганизмов и повышение эффективности лечения различных бактериальных инфекций.

§ 3. Сульфаниламидные препараты

Общая характеристика. Несмотря на широкое применение антибиотиков сульфаниламидные препараты прочно сохраняют и поныне свое назначение для лечения инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами. Эти препараты проявляют высокую активность по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям, а также простейшим (малярия, токсоплазмоз) и хламидиям (трахома).

Сама сульфаниловая кислота не применяется в медицинской практике, но ее амид является лекарственным средством и служит основой для получения большого числа лекарственных препаратов, объединенных по своему химическому строению и характеру лечебного действия в одну большую группу. На основе 47 таких соединений создано более 500 лекарственных средств [17,19]. Из числа этих соединений большинство является п-аминобензолсульфамидными производными пиридина (13), оксазола и изоксазола (5), тиазола (5), тиадиазола (4). Из указанного числа лекарственных средств около половины (46,5 %) создано на основе лишь 4 давно известных средств: Сульфаметоксазола – 134 средств, Сульфацетамида и его натриевой соли (сульфацил - натрий) – 86, Сульфадиазина – 62.

В 1932 г. было установлено, что красный краситель Пронтозил, который излечивает стрептококковые и стафилококковые заболевания, в организме разрушается с образованием сульфаниламида, который собственно и является противомикробным действующим началом:



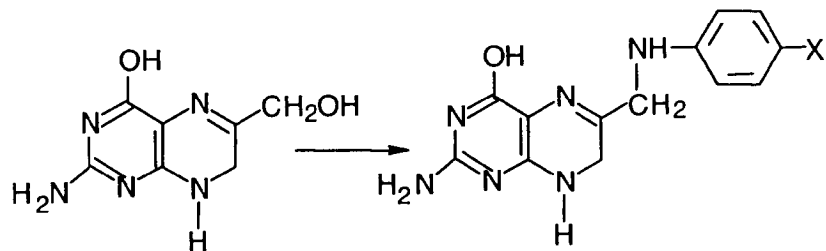
Это наблюдение заставило отказаться от соединений типа Пронтозила и сосредоточить основное внимание на изучение продукта его расщепления – сульфаниламида. Развитие работ по синтезу сульфаниламидных препаратов пошло необыкновенно быстрыми темпами, особенно в первое десятилетие с момента их открытия.

Таким образом, сульфаниламид (фармакопейное название *Стрептоцид*) является родоначальником всей группы сульфаниламидных препаратов, на основе которого путем замены водорода сульфамидной группы на различные радикалы (положение 1) и ароматической аминогруппы (положение 4) было получено множество сульфаниламидных препаратов с разной степенью терапевтической активности.

Бактериостатическое действие сульфаниламидов связано с нарушением выработки микроорганизмами ростовых факторов необходимых для развития – *фолиевой* и *дигидрофолиевой кислоты*. Основанием для разработки этой группы лекарственных средств послужило открытие того, что некоторые бактерии нуждаются в *p*-аминобензойной кислоте (*ПАБК*), как факторе роста.

Структурное подобие сульфаниламида и *ПАБК* приводит к захвату микробной клеткой первого, вместо *ПАБК* и, соответственно, нарушению метаболизма. Понятно, что терапевтический эффект сульфаниламидов определяется используемой дозой, которая должна быть выбрана таким образом, чтобы исключить возможность использования микроорганизмами *ПАБК* имеющейся в тканях хозяина.

Возможно при этом из 2-амино-4-окси-6-оксиметил-7,8-дигидро-птеридина образуются аналоги фолиевой кислоты, у которых *ПАБК* замещена сульфанильной группировкой:



Нормальный метаболит: $X = \text{COOH}$
 Сульфанильный аналог: $X = \text{SO}_2\text{NH}_2$

Избирательность действия препаратов определяется нарушением синтеза фолиевой кислоты, причем структурные исследования не подтвердили наличия какой-либо специфической активности группы или ее взаимодействия с участком связывания группы COOH из молекулы ПАБК.

В отношении зависимости физиологического действия от особенностей химического строения были выявлены следующие закономерности:

1. физиологическая активность сульфаниламидов обусловлена наличием в молекуле сульфанильного аниона $\text{H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$;

2. перемещение аминогруппы из положения 4 в другие положения ароматического ядра приводит к полной потере физиологической активности;

3. любое производное сульфаниламида с замещенной аминогруппой в положении 4 может быть физиологически активным лишь в том случае, если в организме может снова образоваться свободная аминогруппа;

4. введение в ароматическое ядро дополнительных заместителей либо снимает, либо уменьшает физиологическую активность;

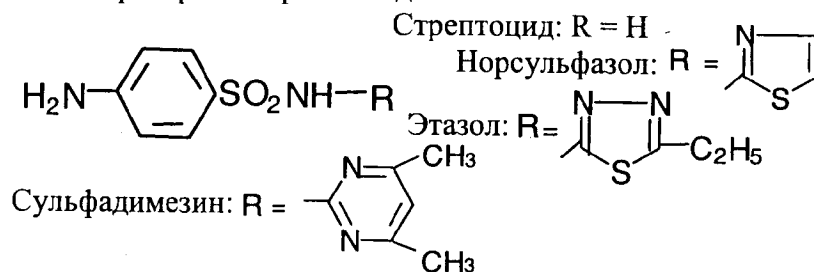
5. при введении различных радикалов в сульфамидную группу молекулы физиологическая активность может меняться в зависимости от характера радикала либо в сторону увеличения, либо в сторону уменьшения;

6. для обеспечения длительного действия существенное значение имеет наличие в молекуле метоксильных групп (почти все препараты длительного действия в отличие от препаратов непродолжительного действия имеют метоксильные группы OCH_3 в гетероциклическом ядре).

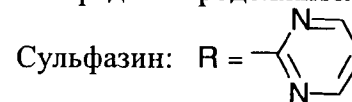
Предполагается, что метоксигруппа определяет более высокий процент связывания сульфаниламида с белками плазмы, что и обуславливает длительность действия препарата.

М.Д. Машковский делит сульфаниламиды на четыре группы [12]:

1. препараты короткого действия



2. препараты средней продолжительности действия



3. препараты длительного действия



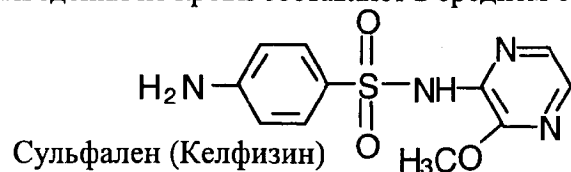
4. препараты сверх длительного действия.

Предпочтение отдается использованию препаратов про-

лонгированного действия, причем в комбинации с противовоспалительными и противокашлевыми средствами, а также антибиотиками, антисептиками и спазмолитиками.

Появление этих препаратов вызвало большой интерес, потому как в отличие от сульфаниламидов непродолжительного действия они создают высокие концентрации в крови и длительно задерживаются в организме, что позволяет снизить дозы приема и, тем самым, значительно уменьшить возможность нежелательных побочных явлений. Если сульфаниламиды непродолжительного действия назначают до 6 г в сутки (приемы через каждые 4 часа), то препараты длительного действия назначают в первые сутки по 1 г, а затем по 0,5 г в день.

Одним из наиболее совершенных сульфаниламидов сверхдлительного действия является *Сульфален*, представляющий собой производное 6-метокси-пиразина. Период его полувыведения из крови составляет в среднем 65 ч.



Хорошо зарекомендовали себя комбинированные препараты, действующие на разные звенья метаболизма микроорганизмов. Примером могут служить *Бактрим* и *Сульфатон*, в которых имеется по два действующих начала – *Сульфаметоксазол* (*Бактрим*) и *Сульфамонотоксин* (*Сульфатон*) используемые в паре с *Триметопримом*. В этих препаратах сульфаниламидная компонента ингибирует биосинтез фолиевой кислоты, тогда как *Триметоприм* предотвращает ее дальнейшую трансформацию в тетрагидрофолиевую кислоту. Сочетание двух блокирующих эффектов обеспечивает высокую бактерицидную активность указанных комбинированных препаратов, в том числе против бактерий резистентных по отношению к сульфаниламидным лекарственным средствам.

Распределение сульфаниламидов в организме во многом определяется степенью их связывания в крови. Как правило препараты связываются с альбуминами более чем на 50 % с потерей биологической активности. Эффект более выражен для соединений имеющих гидрофобные заместители. Активнее связываются ионизированные молекулы – за счет наличия двух активных центров в молекуле белка [14]. За эти центры возможна конкуренция с другими препаратами при одновременном использовании последних с сульфаниламидами. Такое явление особенно характерно для антибиотиков: например, *Бензилпенициллин* вытесняется *Этазолом*, *Сульфатипридазином* и др.

Относительно метаболизма сульфаниламидов какие-либо общие закономерности отсутствуют. При внутривенном введении препаратов козам было выделено без изменения с мочой, соответственно: сульфаниламид (52%), сульфадимедин (33%), сульфаметоксазол (82%), сульфадоксин (42-62%). В случае сульфаниламида и сульфаметоксазола преобладают продукты N⁴-ацетилирования; в случае сульфадимиксина такой продукт составляет всего 4% [57].

Сульфонамиды, введенные внутривенно коровам (60 мг/кг) спустя 2 часа обнаружены неизменными в плазме и лишь частично в виде конъюгатов в молоке. В моче они присутствуют также в основном в неизменном виде и частично в виде продуктов N⁴-ацетилирования. В случае сульфадимезина в моче обнаружено три метаболита – два продукта гидроксирования по пиримидиновому фрагменту (5-окси- и 4-оксиметилпроизводное) и продукт расщепления этого цикла – сульфатуанидин [58].

N-Ацетилирование сульфаниламидов в организме может как замедлять, так и ускорять процесс их почечного выделения, причем скорость ацетилирования препаратов превышает скорость выделения из организма продуктов этого процесса.

Основные направления химической модификации сульфаниламидных препаратов. Молекулы сульфанилами-

дов содержат различные функциональные группы с высокой реакционной способностью и поэтому их химические превращения весьма разнообразны и многочисленны. Вместе с тем, как было отмечено выше, для сохранения физиологической активности вводимая при химической модификации группа должна быть лабильной и легко отделяться в организме.

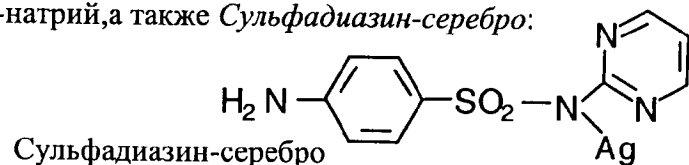
Сульфаниламидные препараты – это амфотерные вещества, образующие растворимые в воде соли как с кислотами, так и с основаниями. Вместе с тем их соли с минеральными кислотами в водных растворах сильно гидролизуются, потому что основность этих соединений очень низка (сказывается взаимное влияние аминной и сульфамидной группы). Более того отдельные сульфаниламиды (*Сульфацил*, *Уросульфан*) имеют настолько кислый характер, что растворяются в аммиаке или растворе соды.

Сульфамидные препараты можно выделять из растворов, содержащих минеральные кислоты или щелочи, добавлением ацетата натрия или ацетатной буферной смеси.

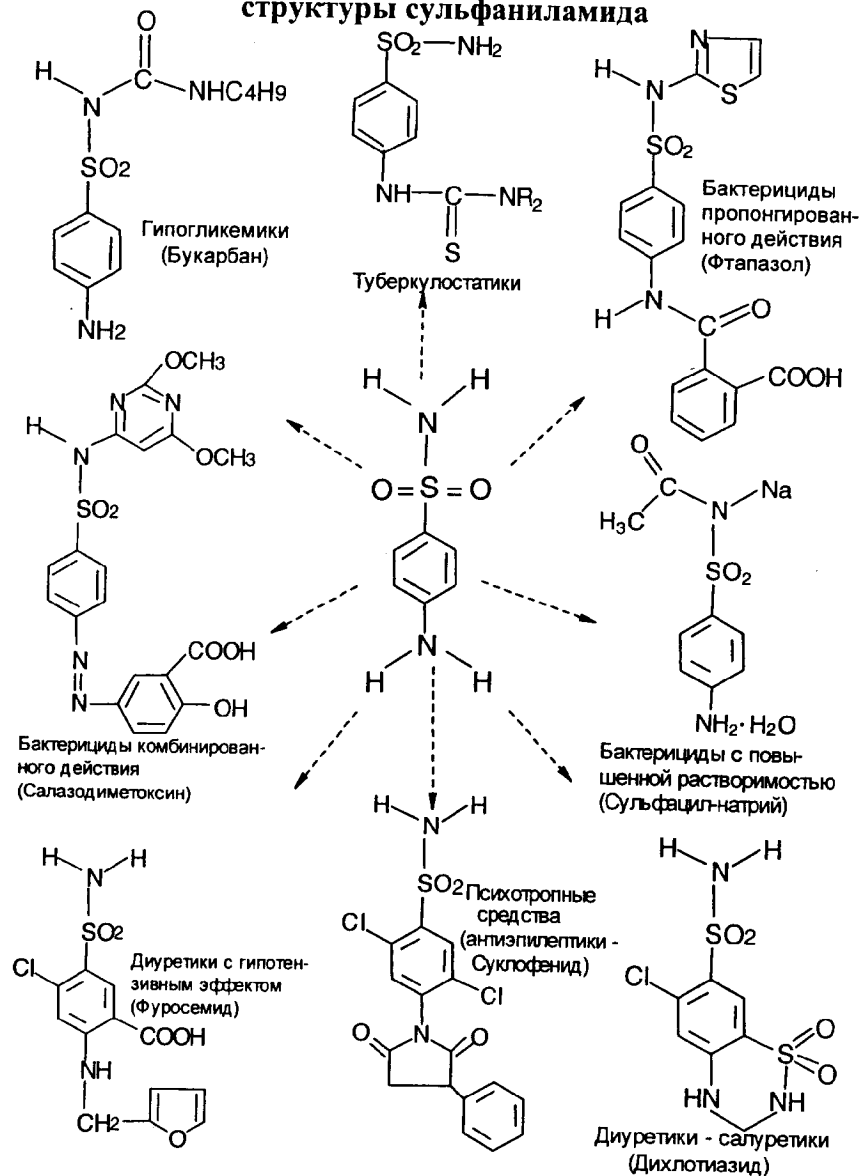
Замещение водорода в сульфамидной группе на атом натрия практически не отражается на активности препарата именно потому, что образующиеся при этом Na-содержащие соединения очень легко гидролизуются.

Например, натриевая соль *Норсульфазола* имеет такую же химиотерапевтическую активность, что и сам *Норсульфазол*, однако хорошо растворяется в воде, что позволяет применять ее не только внутрь, но и парентерально и в виде глазных капель.

Из других солей сульфаниламидных препаратов отметим: *Этазол-натрий*, *Сульфацил-натрий* и *Сульфатиридазин-натрий*, а также *Сульфадиазин-серебро*:

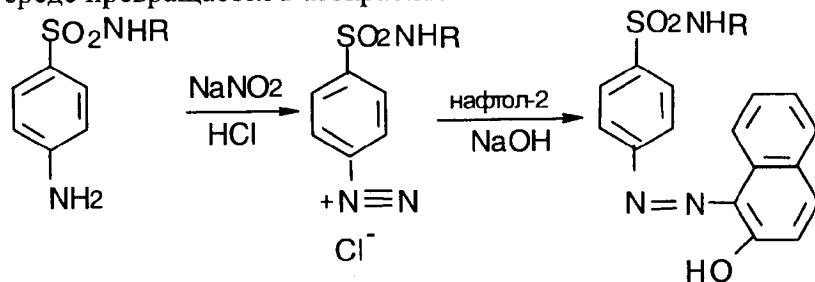


Основные направления модификации структуры сульфаниамида



В этой связи перспективными представляются лишь реакции по аминогруппе ароматического цикла.

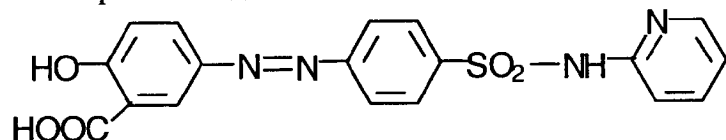
а) **Реакции диазотирования и азосочетания** с фенолами (реакция ГФ) проводится при действии на сульфаниламид нитритом натрия в кислой среде; при этом образуется соль диазония, которая при сочетании с фенолом в щелочной среде превращается в азокраситель:



Соль диазония

Азокраситель

По своему химическому строению *Салазосульфаниридин* (*Сульфасалазин*) является азосоединением *Сульфаниридина* с 5-амино салициловой кислотой. Его особенностью является выраженный лечебный эффект у больных неспецифическим язвенным колитом: препарат накапливается в соединительной ткани (в том числе в ткани кишечника) и постепенно выделяет 5-аминосалициловую кислоту и *Сульфаниридин*, которые оказывают противовоспалительное и антибактериальное действие.



Салазосульфаниридин

Такой же механизм действия, по-видимому, лежит в основе терапевтического эффекта двух других препаратов, применяемых при неспецифическом язвенном колите – *Салазопиридазина* и *Салазодиметоксина*.

Сульфаниламиды с замещенной аминогруппой (*Стрептоцид растворимый*, *Фталазол*, *Фтазин*) дают эту реакцию лишь после предварительного гидролиза, который проводят при нагревании с разбавленной соляной кислотой.

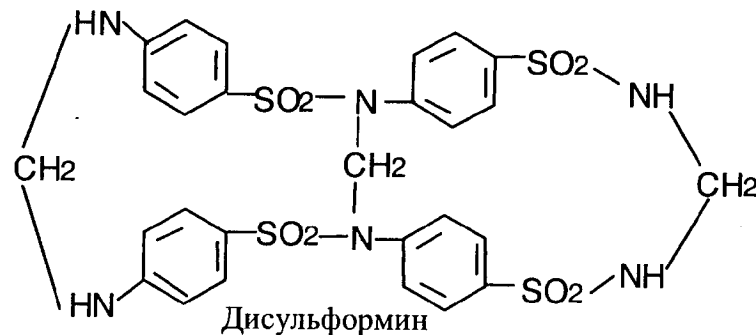
б) **Конденсация с альдегидами** приводит к образованию окрашенных азометинов, что широко используется в фармацевтическом анализе в целях идентификации ароматических аминов. Реакцию проводят в кислой среде.

В зависимости от характера альдегида, вступающего во взаимодействие с сульфаниламидом, окраска получающихся продуктов конденсации различна:

- с фурфуролом красная (или малиновая);
- с п-диметиламинобензальдегидом желтая (или оранжевая);
- с формальдегидом розовая (или желто-оранжевая);
- с ванилином желтая.

Сам сульфаниламид конденсировали с салицилальдегидом и рядом его производных. Соответствующие азометины получали также при конденсации 5-бромсалицилальдегида с *Сульфаметазолом*, *Сульфаметоксипиридазином* и *Сульфафуразолом* [48].

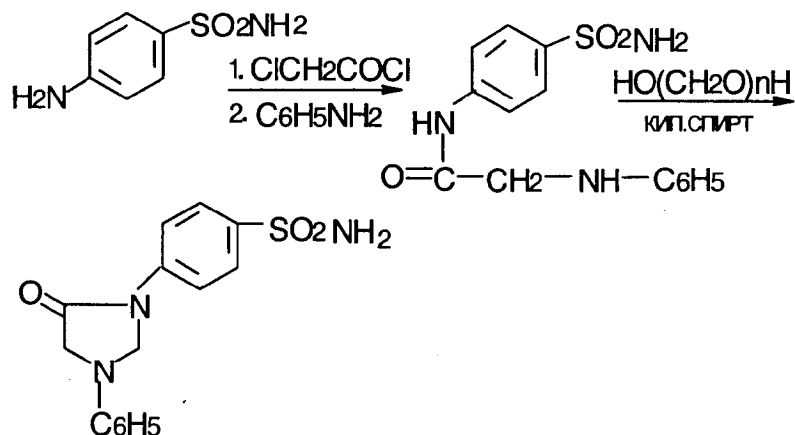
Продуктом конденсации *Дисульфана* и формальдегида является *Дисульформин*. В щелочной среде кишечника препарат гидролизуетсся с высвобождением формальдегида, который также может играть определенную роль в обеспечении терапевтического эффекта.



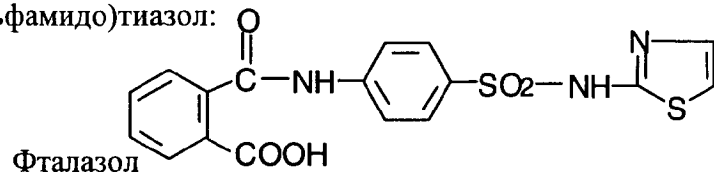
Дисульформин

в) **Реакция N-ацилирования** применяется очень часто и приводит к образованию соответствующих амидов. Например, обработка N⁴-хлорацетил-сульфаниламида аминами с последующим N-ацилированием дает N⁴-(N-ацил-N-алкилглицил)сульфаниамиды. Полученные соединения оказались активными против *Schistosoma mansoni* в опытах с инфицированными мышами [44].

N-Хлорацетилирование сульфаниламида использовали для синтеза различных (4-сульфамонилфенил)имидазолидионов, запатентованных для использования в качестве антиэпилептических средств: 4-(N-хлоро-ацетил)производные обрабатывают первичным амином и образующийся продукт циклизуют при кипячении в водном спирте с параформом [39,40].

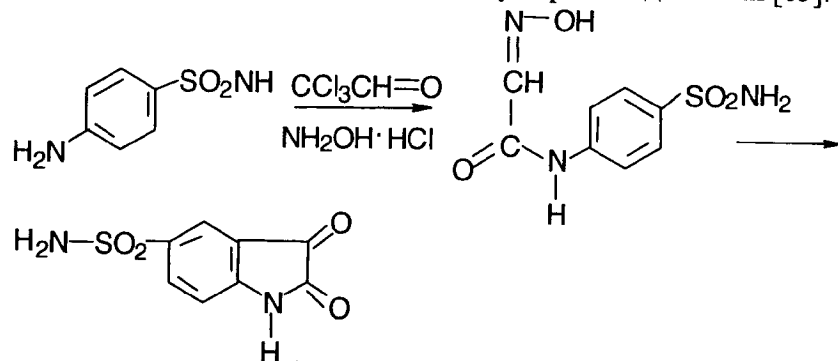


Блокирование свободной аминогруппы в молекуле Норсульфазола фталевой кислотой дает Фталазол, который таким образом представляет собой 2-(п-фталоиламинобензолсульфамидо)тиазол:



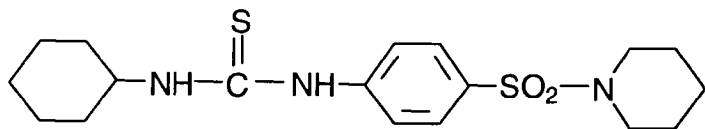
Аналогичным путем получают Фтазин – N-фталонильное производное Сульфанидазина. При введении внутрь основная масса Фталазола задерживается в кишечнике где постепенно происходит отщепление активной сульфамидной компоненты. Создающаяся при этом высокая концентрация сульфаниламида в кишечнике объясняет его большую эффективность при кишечных инфекциях: дизентерии, колитах, гастроэнтеритах.

В условиях реакции Зандмейера сульфаниамиды образуют соответствующие N⁴-изонитрозоацетилсульфаниамиды [37]. Азонитрозо-производное циклизовали при обработке серной кислотой в соответствующий 5-сульфонамидоизатин [65]:

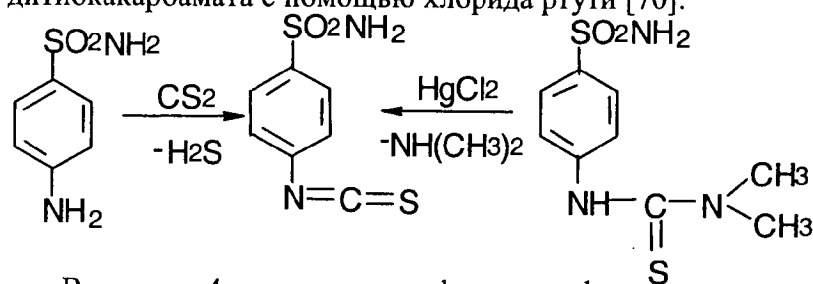


Тиосемикарбазон этого соединения был запатентован в качестве противовирусного средства.

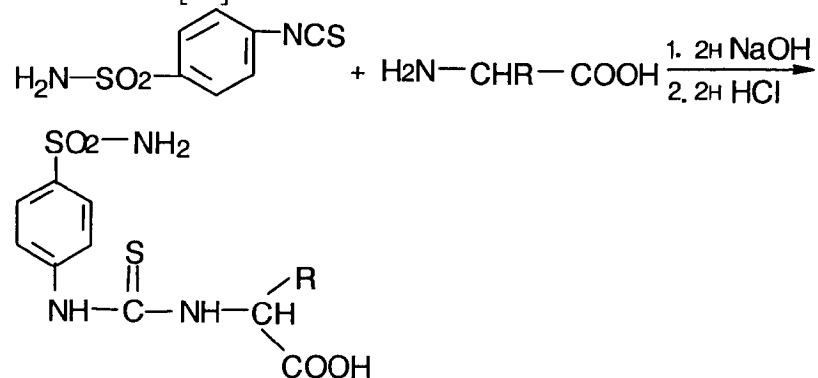
г) **Реакция N-тиокарбамоилирования** сульфаниамидных препаратов позволила получить ряд замещенных тиомочевин, интересных своим противотуберкулезным действием. Описан синтез 14 таких соединений сульфаниамидного ряда и изучено их противотуберкулезное действие, причем оказалось, что циклогексильное производное активно также по отношению к трем другим микроорганизмам: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus* [32].



Соединения такого типа, содержащие фрагмент тиомочевины, можно использовать для получения изотиоцианатов, бактерицидный и фунгицидный эффект которых хорошо известен. В поисках новых химиотерапевтических средств производные сульфаниламида, содержащие изитиоцианатную группу, получали двумя методами: с использованием тиофосгена, а также разложением соответствующего дитиокарбамата с помощью хлорида ртути [70]:

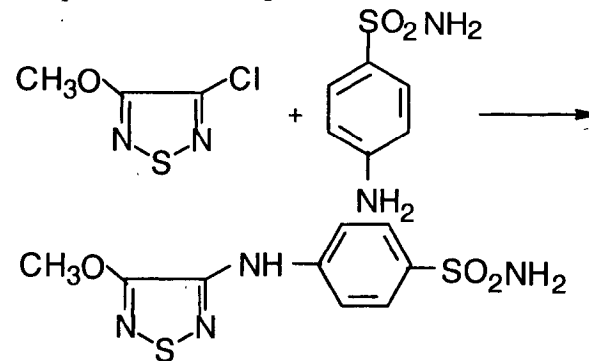


Введение 4-изотиоцианатофенилсульфонамида во взаимодействие с аминокислотами (2 н NaOH, 40-50 °C) дало соответствующие производные тиомочевины, многие из которых оказались активными по отношению к туберкулезной палочке [52]:

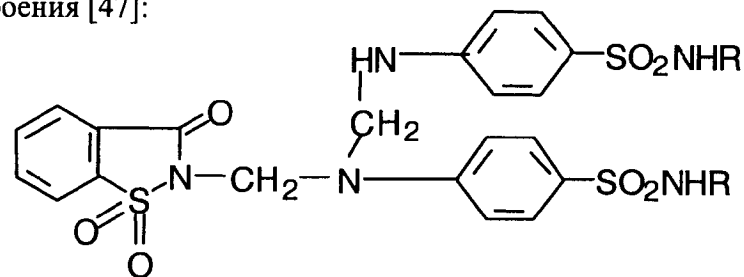


Исследование показало, что микробицидное действие ряда 2-тиотетрагидро-1,3,5-тиадиазинов, тиоуретанов и эфиров дитиокарбаминовой кислоты является, возможно, результатом промежуточного образования соответствующих изотиоцианатов.

д) *Другие превращения.* Сульфаниламид конденсировали с 3-метокси-4-хлор-1,2,5-тиадиазолом в ДМСО в присутствии гидроксида или карбоната щелочного металла [53]:



Сульфаниламиды взаимодействуют с сахарином в условиях реакции Манниха образуя продукты следующего строения [47]:



Продукты такого же строения образует и сукцинимид. Изониазид в реакции с сахарином дает гидразид N-бензизо-тиазол-3-илизониотиновой кислоты.

Исследование сульфаниамидов на противосудорожное действие на мышах и крысах показало: указанное действие

усиливается при введении атома хлора по соседству с анилиновым атомом азота. Введение ацетильного и фенацетильного фрагмента вместо водорода у этого атома не отражается на активность, тогда как при алкилировании обоих атомов азота активность уменьшается [32].

§ 4. Противотуберкулезные препараты

Микобактерия туберкулеза в отличие от других бактерий покрыта трудно проницаемой липоидной оболочкой почти непреодолимой для современных химиотерапевтических средств и поддается внешнему воздействию весьма трудно: химическому воздействию поддается при этом лишь свежая наиболее активная инфекция.

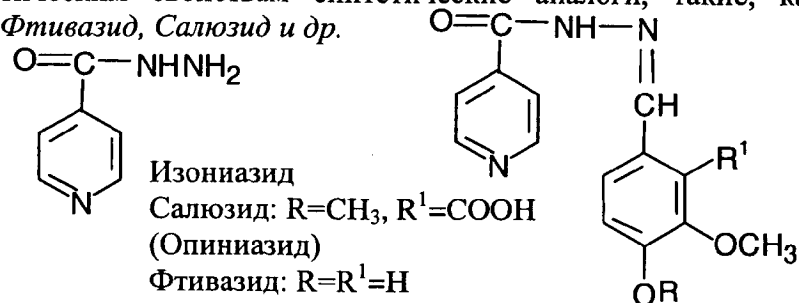
Большинство известных препаратов действует на микобактерии лишь бактериостатически: подавляется их размножение и уменьшается вирулентность. Лишь наиболее активные препараты, такие, как *Изониазид* (*Тубазид*) и *Рифампицин* причем в больших концентрациях могут действовать бактерицидно (именно названные два препарата являются основными при лечении при свежих остро протекающих процессах). Существенно, однако, что даже применение высоко эффективных препаратов сопровождается быстрым появлением устойчивых форм бактерий при изолированном использовании одного препарата устойчивые формы могут появиться уже через 2-4 месяца. Устойчивость развивается значительно медленнее при одновременном использовании различных средств. Поэтому современная антибактериальная терапия туберкулеза является комбинированной и предусматривает использование двух рядов лекарственных средств. К препаратам I^{го} ряда - основным, или стандартным средствам, применяемым в начале лечения относятся хи-

миотерапевтические средства четырех групп: 1. Производные изоникотиновой кислоты; 2. антибиотики (*Стрептомицин* и *Рифампицин*); 3. п-аминосалициловая кислота (ПАСК) и ее производные; 4. *Этамбутол*.

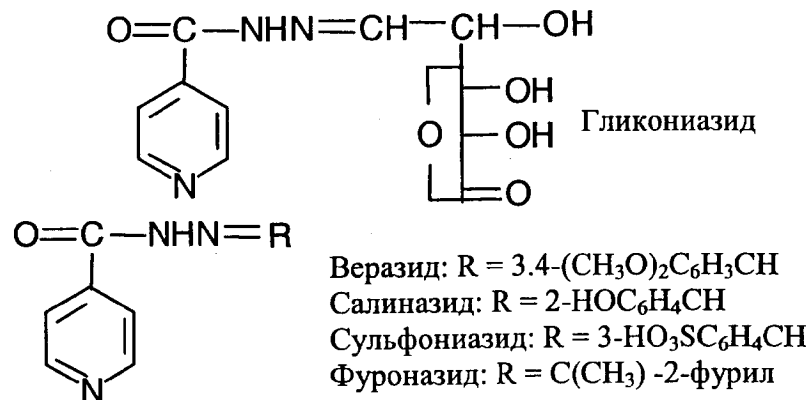
К препаратам II^{го} ряда относят резервные, или вспомогательные средства, используемые для лечения больных, не поддающихся воздействию стандартными препаратами, к которым возникли устойчивые формы микробактерий. В эту группу входят соединения различных химических классов, такие как *Этионамид*, *Пиразинамид*, *Морфазинамид* и др., а также некоторые антибиотики: *Канамицин*, *Виомицин*, *Капреомицин*, *Циклосерин* [7].

1. Производные изоникотиновой кислоты. Самое активное средство этого класса соединений – *Изониазид* (*Тубазид*) представляет собой гидразид кислоты. На сегодня это – эталон противотуберкулезного действия. Препарат обладает высокой бактериостатической активностью, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гемато-энцефалический барьер и выводится главным образом почками при предварительном N-ацетилировании.

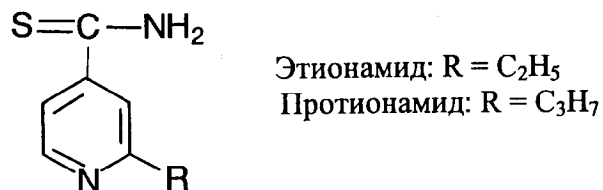
Изониазид сочетает высокую активность, малую токсичность, дешевизну и возможность применения в виде таблеток, легко может быть получен из 4-метилпиридина. Различные изменения в структуре модифицируют его действие лишь слегка: близки к изониазиду по своим химиотерапевтическим свойствам синтетические аналоги, такие, как *Фтивазид*, *Салюзид* и др.



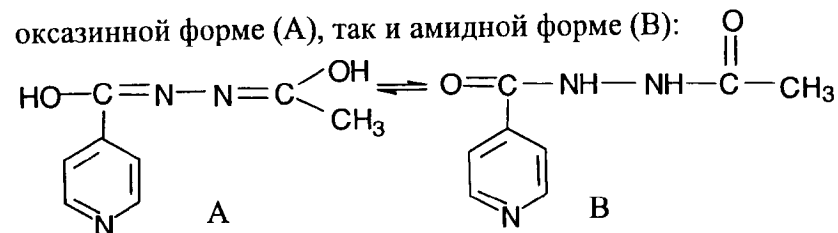
Помимо уже указанных можно назвать и другие препараты: *Веразид*, *Салиназид* и его сульфоаналог *Сульфониазид*, а также *Гликониазид*, содержащий фрагмент γ -лактона глюкуроновой кислоты, и фурановое производное *Фуроназид*. Разработаны и применяются комбинированные препараты *Изониазида* с его метансульфонатом – *Изобутол*, а также с ПАСК – препарат *Парсиниазид*.



Эффективными туберкулостатиками оказались и соединения с более простой структурой, к которым относятся прежде всего производные тиамида изоникотиновой кислоты – *Этионамид* (тиоамид α -этилизоникотиновой кислоты) и его α -пропиловый аналог *Протионамид*. Хотя эти соединения слабее *Изониазида*, они ценны тем, что действуют на микобактерии устойчивые к другим препаратам.



В организме человека определенная часть введенной дозы *Изониазида* ацетируется. Образующееся при этом N – ацетильное производное (АЦ) может существовать как в



Сместить равновесие влево можно подщелачиванием. При сливании щелочного водного раствора ацетильного производного (АЦ) и растворов хлоридов меди, никеля, кобальта выпадают соединения $(\text{АЦ} \cdot 2\text{H}) \cdot \text{M} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, в которых лиганд координирован в оксазинной форме. Координация лиганда осуществляется через оба енольных атома кислорода и оба атома азота. Азот пиридинового кольца в комплексообразовании не участвует.

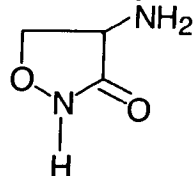
В то же время при работе в подкисленных растворах (водных или спиртовых) образуются комплексные соединения другого состава, в которых лиганд координируется в амидной форме. По отношению к микобактериям туберкулеза оксазиновые соединения менее активны, чем комплексы в которых лиганд координирован в амидной форме. Это объясняется, по-видимому, тем, что внутрикомплексные соединения более прочны и труднее подвергаются окислительному расщеплению до изоникотиновой кислоты. Комплексы самого *Изониазида* с кобальтом и никелем обладают почти вдвое большей активностью [10]. Во всех случаях соединения меди наименее активны потому как медь образует более прочные комплексы с биологически активными лигандами по сравнению с кобальтом и никелем.

2. Антибиотики. Самый эффективный из антибиотиков – *Стрептомицин* применяется в виде сульфата и имеет довольно широкий спектр бактерицидного действия, подавляя биосинтез белка на уровне рибосом в микробной клетке. Хотя *Стрептомицин* эффективен при перитоните, менингите, инфекции мочевых путей, кишечных инфекциях,

чуме, брещеллезе и др., основная область его применения - это комплексная терапия туберкулеза. Главный недостаток при его использовании - это быстрое развитие устойчивых форм микобактерий. Именно *Стрептомицин* исторически был первым эффективным средством для лечения туберкулеза.

Другой антибиотик - *Циклосерин*, сам по себе обладает недостаточной фармакологической активностью, но эффективен при "комбинированной терапии":

Циклосерин



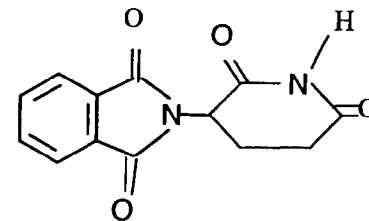
По активности *Циклосерин* уступает *Стрептомицину*, *Тубазиду* и *Фтивазиду*, но действует на микобактерии устойчивые к этим препаратам и *ПАСК*, а потому рассматривается в качестве "резервного" средства при лечении хронических форм туберкулеза, а также как средство предупреждения развития резистентности.

Помимо перечисленных здесь применяются против туберкулеза и другие антибиотики: *Рифампин*, *Дигидрострептомицин*, *Виомицин*, *Энвиомицин*, *Туберактиномицин*, *Туберцидин*, *Туберин*, *Рифампицин*.

Туберкулезный менингит, особенно опасный в детском и пожилом возрасте (с нарушением иммунной системы), одними антитуберкулезными антибиотиками практически не излечивается полностью: поражения мозга сохраняются, причем 50% подопытных животных (кролики) погибает. Положительный эффект обеспечивается лишь при совместном применении антибиотиков с *Талидомидом** [68].

* *Талидомид*, имеющий строение α -фталимидоглутаримида, известен как седативное и снотворное средство. Однако, в настоящее время снят с рынка лекарственных препаратов по причине выявления у него тератогенного эффекта.

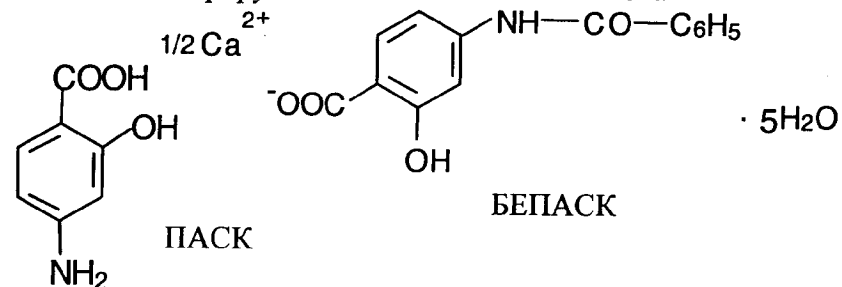
3. п-Аминосалициловая кислота (ПАСК) и ее производные. В случае свежего легочного туберкулеза и при кожных формах активна п-аминосалициловая кислота (*ПАСК*). Удивительно, что ни одно родственное этой кислоте соединение не является настолько активным.



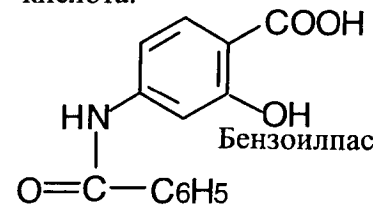
Талидомид

По туберкулостатической активности *ПАСК* уступает *Тубазиду* и *Стрептомицину* и назначается в сочетании с другими более активными препаратами.

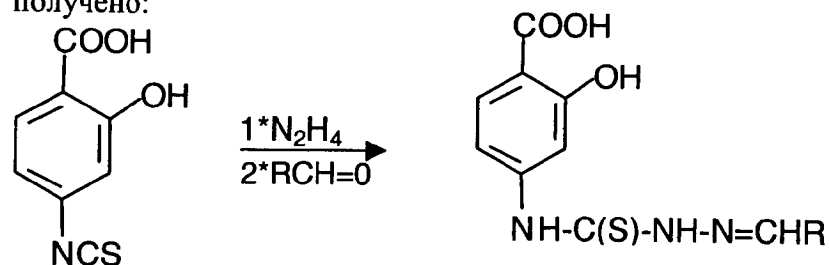
Бепаск (*n*-бензамидосалицилат кальция) в организме медленно генерирует активное начало - *ПАСК*.



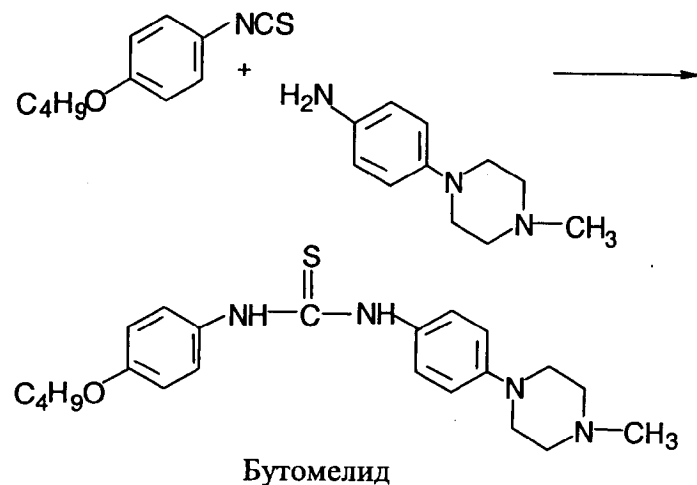
Из числа других производных *ПАСК* в медицинской практике применяются гидразид самой кислоты и ее фениловый эфир, *N*-бензоил-производное (*Бензоилпас*), а также такой отдаленный аналог, как 5-бромсалицилгидроксамовая кислота.



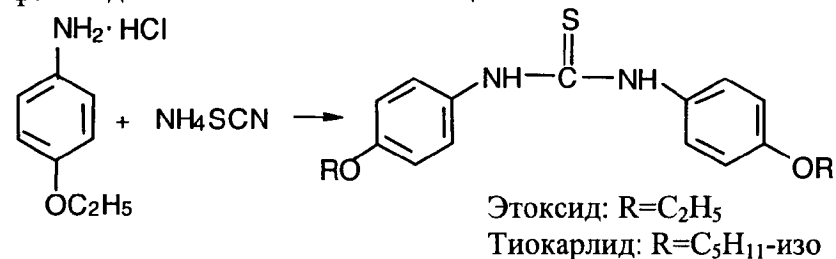
С целью усиления активности было осуществлено комбинирование двух активных начал - фрагмента ПАСК и тиосемикарбазонной функции в одну молекулу [64], хотя каких-либо обнадеживающих результатов при этом не было получено:



4. Производные тиомочевин. Характерный представитель этого класса соединений – *Бутомелид* представляет собой N-п-(1-метилпиперазинил-4)-фенил-N'-(п-бутоксифенил)-тиомочевину. Препарат действует туберкулостатически. Его получают взаимодействием п-бутоксифенилизо-тиоцианата с 1-метил-4-(п-аминофенил)-пиперазином в этилацетате при 20 °C:



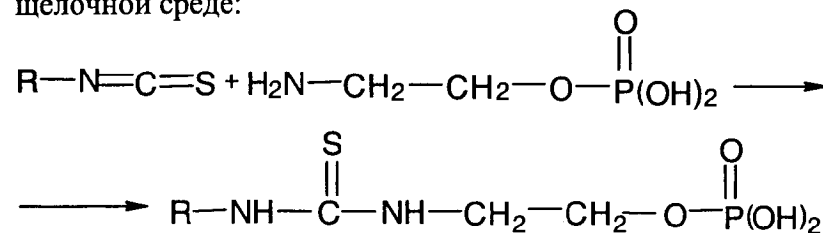
Его аналог – *Этоксид* представляет собой N,N-ди-(п-этоксифенил)-тиомочевину и получается нагреванием п-фенетидина солянокислого с тиоцианатом аммония:



Препарат также действует туберкулостатически.

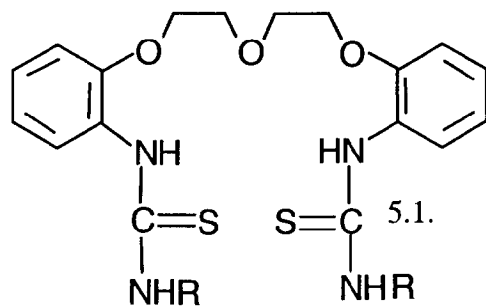
Из числа других производных тиомочевин следует отметить препарат *Тиокарлид*.

В поисках водорастворимых 1,3-дизамещенных тиомочевин с туберкулостатическим действием конденсировали арилизотиоцианаты с коламинфосфорной кислотой в щелочной среде:

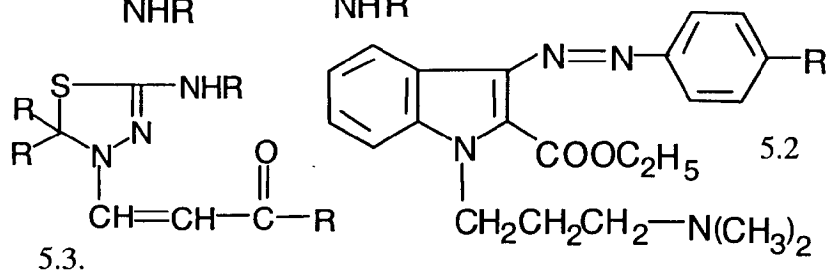


Синтезированные соединения обладают выраженной активностью, которая, однако, резко снижается в присутствии белковой нагрузки в питательной среде [3].

Среди производных 1,2-бис(2-фенилтиоуреидофенокси)-этана (5.1) найдены соединения, которые превосходят *Этоксид* по своей активности [23], а отдельные 1-диметиламинопропильные производные индольного ряда (5.2) в опытах in vitro проявляют активность равную активности *Изониазида*. Антитуберкулезную активность проявляют некоторые 1,3,4-тиадиазолины (5.3).

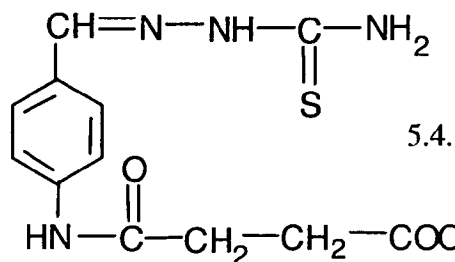


5.1.



5.2

5.3.

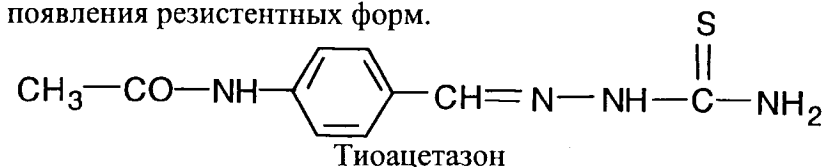


5.4.

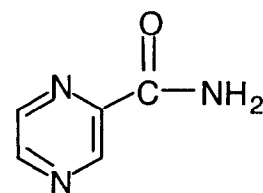
Отдельную группу препаратов составляют тиосемикарбазоны пара-замещенных бензальдегида. Сюда же можно, по-видимому, отнести и 4'-формилсукцинаниловой кислоты тиосемикарбазон (5.4).

Тиацетазон (*Тибон*) представляющий собой тиосемикарбазон п-ацетамидобензальдегида, обладает бактериостатической активностью в отношении микобактерий туберкулеза и возбудителя проказы (лепры), однако ввиду относительно высокой токсичности имеет ограниченное применение и обычно назначается в сочетании с *Изониазидом*, *ПАСК* и другими препаратами для улучшения их

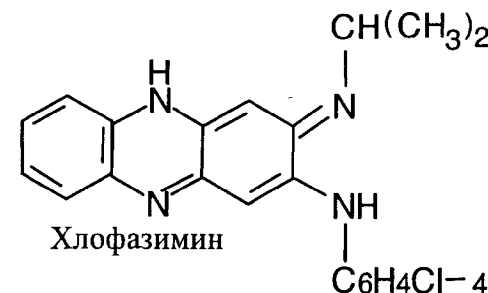
терапевтического эффекта и предотвращения возможного появления резистентных форм.



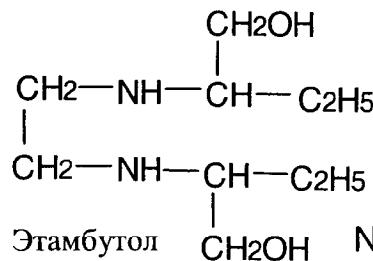
К соединениям других классов относятся: *Пиразинамид* и его N-морфолинометильное производное, *Циацетацид* (гидразид циануксусной кислоты), *Хлофазимин* и *Этамбутол*:



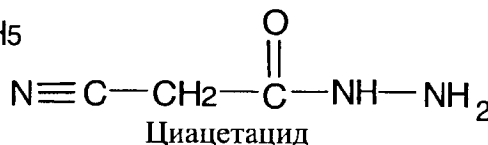
Пиразинамид



Хлофазимин

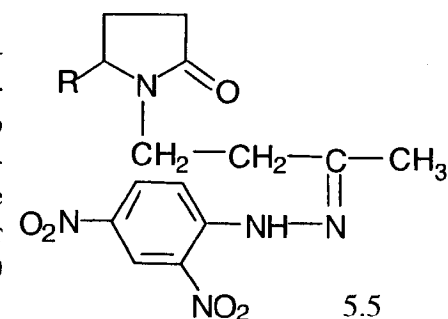


Этамбутол



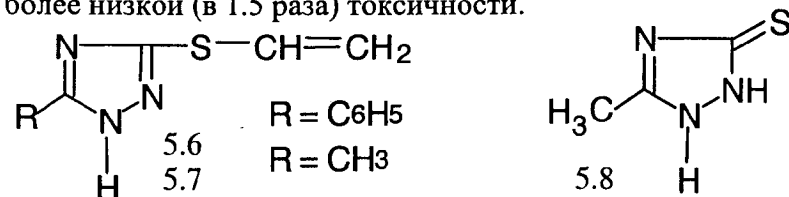
Циацетацид

5-Алкил-1-(3-оксобутил)-пирролидин-2-оны (5.5) проявляют туберкулостатическую активность примерно на уровне ПАСК (их минимальные ингибирующие концентрации МИК лежат в интервале от 1,56 до 100 мкг/мл).

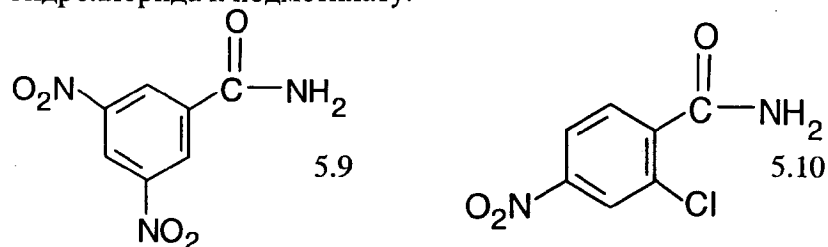


5.5

Заметную активность против микобактерий туберкулеза проявляют гидразиды 5-(2-фурил)-1,2,4-триазол-3-тиокарбокислот [21]. В то же время у винильного производного (5.6) туберкулостатическая активность выражена лишь в умеренной степени, также как у 5-метильного аналога (5.7) и 5-метилтриазаолинтюна (5.8). При этом 5-фенильное производное превосходит 5-метильное производное по своей туберкулостатической активности в два раза при более низкой (в 1.5 раза) токсичности.



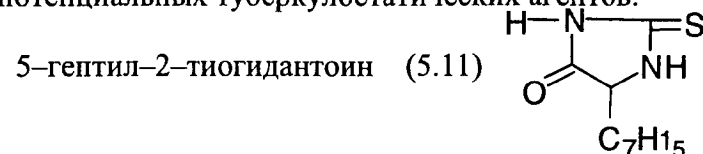
Среди замещенных N-(β-диэтиламиноэтил)бензамида высокую противотуберкулезную активность проявляет гидрохлорид 3,5-динитро-N-(β-диэтиламиноэтил)бензамида (5.9) (ЛД₅₀ 580 мг/кг). Активность 2-хлор-4-нитроаналога этого соединения (5.10), активность падает при переходе от гидрохлорида к иодметилату:



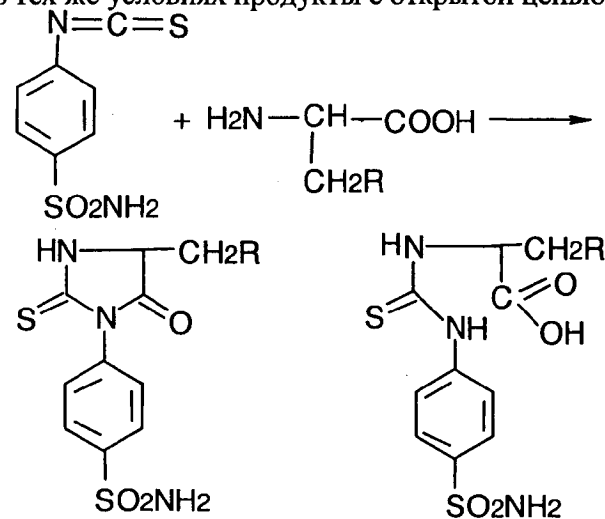
Авторы [5] усматривают определенное сходство во влиянии нитро-групп на антипротозойную активность в ряду бензамида и на туберкулостатическую активность названных выше соединений.

1-Метил-2,4,7-тринитроксантон, для которого показатель МИК составляет 3мкг/мг, по своей активности находится на уровне самых активных из числа известных антитуберкулезных средств [59].

Сообщение¹ о туберкулостатическом действии 5-гептил-2-тиогидантоина (5.11) послужило импульсом для исследования, направленного на синтез новых тиогидантоинов, как потенциальных туберкулостатических агентов.



Для получения 2-тиогидантоинов и 4-тиогидантоиновых кислот разработаны общие реакции на основе аминокислот и изотиоцианатов. Авторы работы [52] вводили в эту реакцию изотиоцианаты, полученные на основе сульфаниламидных препаратов, например, п-(сульфаниламидо)фенилизотиоцианат. Реакция очень чувствительна к природе аминокислоты: в случае DL – аланина, DL – валина, DL – изолейцина, DL – метионина и DL – фенилаланина образуются циклические 2-тиогидантоины, тогда как DL – лейцин и DL – триптофан дают в тех же условиях продукты с открытой цепью:



¹ Froelish E., Fruehan A., Jackman M. et al. J. Amer. Chem. Soc. 1954, vol. 76, p. 3099.

Взаимодействием п-(сульфаниламидо)фенилизотиоцианата с ПАБК получали соответствующую тиомочевину, с антраниловой кислотой – хиразолон. С целью изучения антибактериального действия синтезирован ряд изотиоцианатов обработкой соответствующих аминов тиофосгеном на основе таких соединений, как карвакрол, тимол, ПАСК, анестезин, антипирин, ДДТ, новокаин и хлорамфеникол [63]. Под действием аммиака и анилина в эфире их переводили в соответствующие тиомочевины.

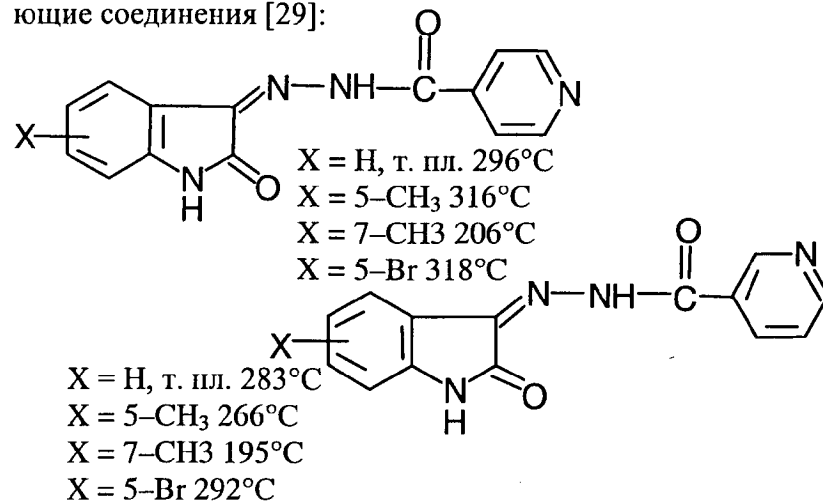
Вместе с тем полученные в ходе этих исследований соединения практически лишены сколько – нибудь значительной бактерио- и фунгистатической активности. Авторы [52] объясняют отсутствие активности устойчивостью таких соединений и их неспособностью легко превращаться в изотиоцианаты. Ранее ими же было высказано предположение о том, что антимикробное действие таких соединений, как тиоуретаны или дитиокарбаматы может быть следствием их промежуточного превращения в изотиоцианаты, которые взаимодействуют с свободными аминогруппами белковых молекул и блокируют белковый метаболизм.

Обнадёживающие результаты были получены при изучении противотуберкулезного действия гидразонов и тиосемикарбазонов α- дикарбонильных соединений, в частности, изатина (индолиндиона-2,3).

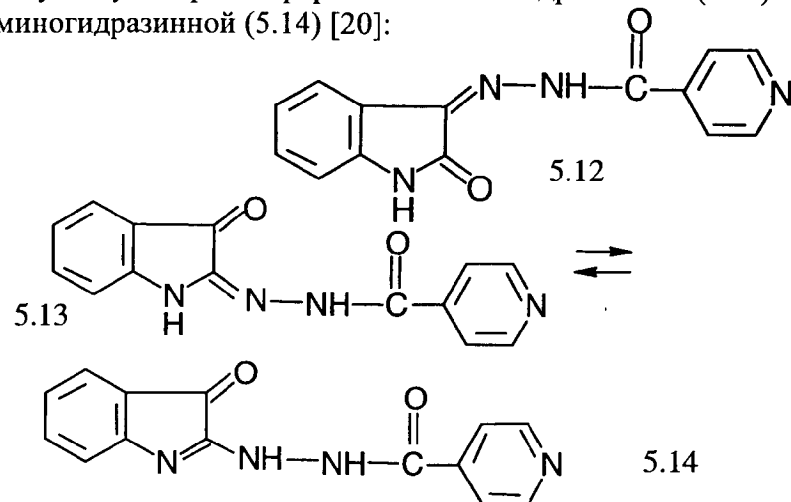
Помимо гидразида изоникотиновой кислоты высокую активность проявили гидразиды 2-окси-1-нафтойной, 4-оксибензойной, нафтил-1-уксусной и в особенности 5-хлорсалициловой кислоты. Эти соединения образуют водорастворимые хелаты с солями меди, что позволило предположить, будто именно это свойство является определяющим в проявлении указанной активности.

Было описано большое число продуктов конденсации наиболее активных гидразидов с различными карбонильными соединениями, включая изатин и его 5-бром, 5-хлор, 5-

метил и 7-метилпроизводное. С гидрамидами никотиновой и изоникотиновой кислоты при этом были получены следующие соединения [29]:



К наиболее активным из числа полученных гидразонов относятся β- изоникотиноилгидразон (5.12), а также α-изоникотиноилгидразон самого изатина, который был получен в двух таутомерных формах – аминогидразонной (5.13) и иминогидразинной (5.14) [20]:



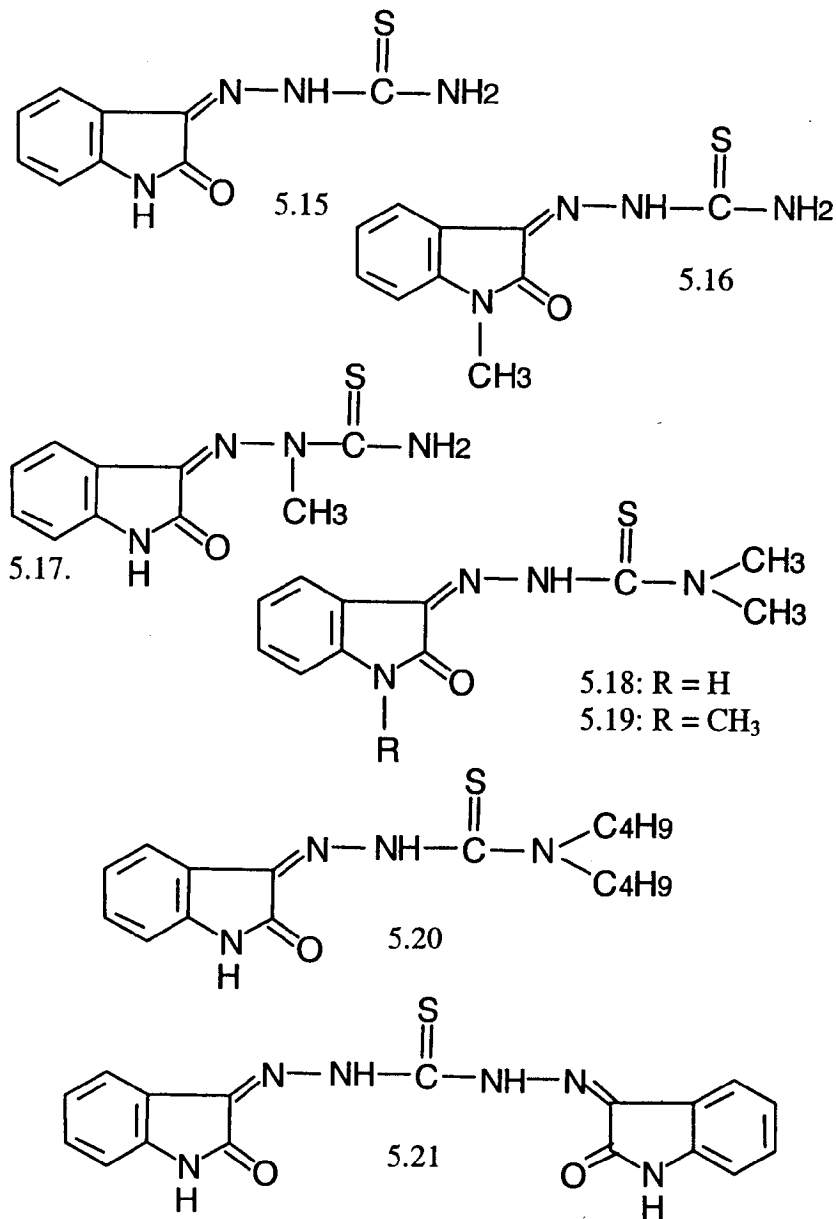
При этом отмечается, что α -изомер подавляет рост бактерий устойчивых к *Изониазиду* в концентрациях меньших по сравнению с β -изомером. Кроме того, из двух таутомеров активнее аминоксидразонная структура.

Что же касается β -тиосемикарбазона (5.15) изатина, то впервые про его антитуберкулезную активность сообщалось в 1953 г. [29]. По нынешним представлениям эта активность не столь значительна: в опытах *in vitro* соединение подавляло рост чувствительных микобактерий при концентрации 25 мкг, а устойчивых – при концентрации 50 мкг [6].

Существенное влияние на активность β -тиосемикарбазона изатина оказывает введение алкильных радикалов при атомах азота: при наличии метильной группы у атома N¹ (5.16) активность уменьшается, а при замещении атома водорода у N², (5.17) активность исчезает полностью*. Вместе с тем введение двух метильных групп в положение N⁴, (5.18) приводит к увеличению активности против резистентных бактерий, в особенности устойчивых к *Изониазиду*. Еще активнее соединение (5.19), содержащее три метильные группы – одну у N¹ и две у N⁴. Это соединение полностью подавляет рост как чувствительных так и устойчивых форм в концентрации 10 мкг. При замещении атомов водорода у N⁴ двумя бутильными радикалами (5.20) активность несколько уменьшается.

β' -Дитиокарбогидразон изатина (5.21) оказался равным по активности *Тибону*: рост культур устойчивых к *Изониазиду* и *Стрептомицину* полностью подавляется при концентрации 5 мкг; хотя некоторое торможение роста проявляется уже при концентрации 1 мкг.

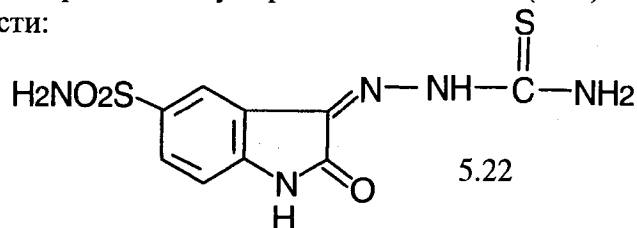
* Активность полностью исчезает также при переходе к семикарбазонам с замещением атома серы на атом кислорода



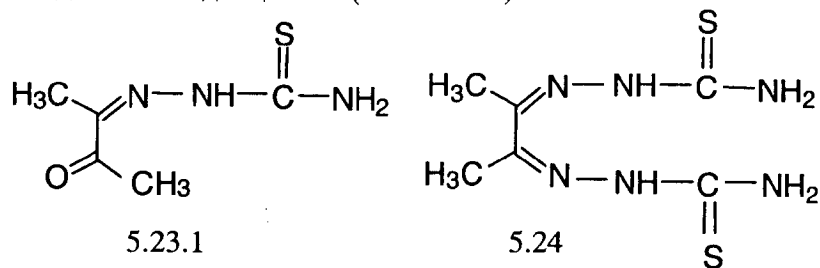
**Сравнительная антитуберкулезная активность
β-тиосемикарбазонов изатина и его производных**

Соединение	Т. пл. (°С)	Микобактерии и активные концентрации (мкг)		
		чувствительные к Изониазиду	устойчивые к Изониазиду	устойчивые к Стрептомицину
5.15	252	25	50	50
5.16	243	100	* ³	* ³
5.17	195	* ²	* ³	* ³
5.18	230	25	10	25
5.19	196	10	10	10
5.20	152	50	100	100
5.21	255	0,3	5	5

β-Тиосемикарбазон 5-сульфонамидоизатина (5.22) лишен активности:



Вместе с тем по своей активности эти вещества явно уступают тиосемикарбазонам другого α-дикарбонильного соединения – диацетила (5.23 и 5.24):



*² Вещество неактивно в концентрации 100 мкг.

**Активные дозы тиосемикарбазонов изатина и диацетила
по отношению к микобактерии туберкулеза (мкг)**

Вещество	Микобактерии		
	чувствительные к Изониазиду	устойчивые к Изониазиду	устойчивые к Стрептомицину
5.12	2	25	5
5.13	5	10	5
5.14	10	10	10
5.23	0,4	0,4	5
5.24	0,5	5	0,5

Обобщая сказанное выше приходится констатировать, что среди разработанных к настоящему времени синтетических туберкулостатических соединений наиболее многочисленную группу составляют производные тиомочевины.

Уже сама незамещенная тиомочевина слегка ингибирует рост туберкулезной микобактерии *in vitro*. Туберкулостатическая активность значительно усиливается, однако, одновременно с введением заместителей: аллилтиомочевина превосходит тиомочевину по своей активности в 2 раза, а п-аминофенилсульфонилпроизводное – 50 раз [28]. Наиболее перспективными оказались бис-N,N'-(алкоксифенил)-тиомочевины, которые получают либо обработкой соответствующих п-алкоксианилинов сероуглеродом (или тиофосгеном) в кипящем спирте в присутствии этилксантогената калия C₂H₅OCS₂K, либо их взаимодействием с п-(алкоксифенил)изотиоцианатами. Среди замещенных тиомочевины именно алкоксифенилпроизводные проявляют наибольшую активность по отношению к туберкулезной микобактерии при меньшей токсичности [28, 45].

Делаются попытки выявить противотуберкулезные средства и среди соединений, выделенных из природных источников.

Примером является *Трипантрин*, алкалоид из китайского растения *Strobilanthes cusia*. Сам алкалоид, а также многочисленные его синтетические аналоги активны против резистентных штаммов бактерии [55]. Высокую активность проявляет дитерпеноид из класса мулианов, а именно 9,12-цикломулин-13-ол, содержащийся в петролейноэфирном экстракте из *Azorella madreporica* Clos: величина его минимальной ингибирующей концентрации составляет всего 20 мкг/мл [72].

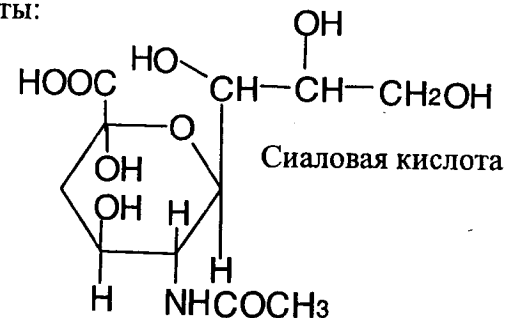
§ 5. Противовирусные препараты

Вирусы представляют собой внеклеточные формы жизни, структурно более простые, чем бактерии. Существующий вне клетки инфекционный вирус – **вирион**, содержит ядро, состоящее из молекулы ДНК или РНК, покрытой защитной оболочкой – **капсидом**, которая построена из одного или двух белков. Для размещения этих компонентов (вириона и капсида) характерна высокая упорядоченность. По большей части вирусы имеют форму двадцатигранников (икосаэдров), т. е. почти сферическую, хотя, например, вирусы кори и гриппа представляют собой спирали. У вируса гриппа капсид образован двумя белками – **нейраминидазой** и **гемагглютинином**, окруженными липидами, а внутри этой оболочки заключена спирально закрученная рибонуклеопротеидная трубка. Хорошо изучены поксовирусы имеющие форму брусков, к которым относится и вирус герпеса.

Вирусы подразделяются на ДНК- и РНК-вирусы.

Типичные ДНК-содержащие вирусы – это **аденовирусы** (поражающие дыхательные пути) и вирусы **герпеса**. РНК-содержащие вирусы – миксовирусы гриппа, парамиксовирусы (свинка, корь), вирусы желтой лихорадки и энцефалита.

Часто (но не всегда) капсиды вирусов покрыты липидами (которых не содержат, однако, адено- и реовирусы). В некоторых вирусах находятся и ферменты: например, нейрамидаза миксовирусов гриппа гидролизует гликопептид N-ацетилнейраминовой кислоты, содержащийся в слизи, до сиаловой кислоты:



Поксовирусы содержат фермент РНК-полимеразу, проникающую в клетки хозяина при инфицировании. Вирусы герпеса содержат аденозинтрифосфатазу, вирус простого герпеса *Herpes simplex* состоит на 70% из белков, 22% фосфолипидов, 6% ДНК и 1,6% углеводов.

При заражении в клетку проникает вирусная нуклеиновая кислота, обеспечивающая воспроизводство вирусов на основе продуктов метаболизма клетки-хозяина. Например, РНК-содержащий вирус *Vaccinia* в цитоплазме клетки-хозяина с помощью ревертазы синтезирует из своей РНК комплементарную ДНК, с последующим подавлением синтеза ДНК клетки-хозяина. Далее следует биосинтез вирусной РНК на основе новой ДНК, затем биосинтез вирус специфичных белков и, наконец, разложение вирусных частиц.

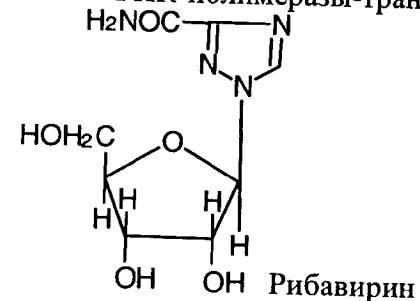
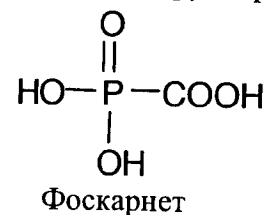
Прежде чем перейти к рассмотрению структур наиболее известных противовирусных средств, следует несколько более подробно остановиться на некоторых типах вирусных заболеваний, в частности – на наиболее распространенных заболеваниях – герпес и грипп.

К настоящему времени известно восемь патогенных герпес вирусов человека. Это – вирус простого герпеса 1 типа, вирус простого герпеса 2 типа, вирус ветряной оспы или вирус герпеса человека 3 типа, вирус Эпштейна-Барр (вирус герпеса человека 4 типа), цитомегаловирус (5 тип), вирус герпеса человека 6 типа, вирус герпеса человека 7 типа и герпес-вирус, связанный с саркомой Капоши (8 тип). Следует отметить, что заболевания, вызванные вирусом простого герпеса весьма разнообразны – от поражения кожи и слизистых оболочек до тяжелых энцефалитов. Каждому виду герпеса соответствует своя патология [15].

Переходя к вирусу гриппа следует несколько слов сказать о его строении. У большинства вирионов гриппа форма близка к сферической (с диаметром 80-120 нм). В структуре вируса гриппа А четко выделяются два слоя мембраны (наружный и внутренний), а также сердцевина вириона, которая является нуклеокапсидом, образованным спиралью рибонуклеопротеида (РНК + белок нуклеопротеида). В состав сердцевины входят кроме того белки полимеразного комплекса и белок, образующий внешнюю мембрану.

Первым этапом репродукции вируса гриппа является адсорбция вирусной частицы на поверхность клетки и ее проникновение через наружную клеточную мембрану, после чего следует освобождение ее генетического аппарата путем дезинтеграции оболочек вируса (“раздевание” вирусной частицы) [18]. Далее на фоне индуцируемого вирусом подавления метаболизма клетки хозяина протекает вирус-специфический биосинтез нуклеиновой кислоты и белка, включающий транскрипцию, репликацию, трансоляцию и, наконец, образование новых вирионов из вирус специфических макромолекул и их распространение. Даже на основе поверхностного рассмотрения этой схемы становится очевидным, сколь трудно изыскать противовирусные средства: ведь главным при репродукции вирусов является то, что в

биосинтезе их основных структур – нуклеиновых кислот и белков, непосредственно участвуют зараженные клетки-хозяина и воздействие на вирус не может не сопровождаться (в той или иной степени) угнетением и нарушением путей их собственного метаболизма. Отсюда возможны (и, вероятно, неизбежны) токсические последствия. Действие лекарственного препарата должно быть направлено не только на подавление предельного этапа вирусной инфекции (будто проникновение вируса, депротеинизация, транскрипция вирусного генома, синтез вирус - специфических белков, или действие ДНК и РНК полимераз), но и на то, чтобы максимально уменьшить его токсичность по отношению к клетке хозяина на всех уровнях его изучения и применения. Одним из наиболее эффективных подходов к поиску противовирусных средств следует, по-видимому считать исследование возможности воздействия на определенную мишень – на вирус - специфические экзимы путем, например, подавления их каталитической активности. В таком плане может оказаться перспективным изыскание соединений, подавляющих активность ДНК-зависимых РНК полимераз [2]. Конкретный пример такого подхода представляет собой разработка фосфономуравьиной кислоты (*Фоскарнет*) которая обеспечивает ингибирование активности ДНК полимераз простого герпеса 2 типа, и, как следствие, эффективное подавление репродукции вируса. *Рибавирин* -5'-трифосфат подавляет активность вирионной РНК-полимеразы-транскриптазы-вируса гриппа А.



Среди вирусов гриппа следует различить вирусы гриппа А, которые в естественных условиях заражают людей и некоторых животных, вызывая эпидемии. Вирус типа В также поражает человека и вызывает эпидемии, но он не обнаружен у животных [1]. Вирус гриппа С представляет собой однонитчатую РНК из 4-6 сегментов и в естественных условиях поражает только человека, вызывая респираторные заболевания.

Особняком среди вирусов всех типов стоит вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), который как и другие ретровирусы, способен к передаче генетической информации от РНК к ДНК, а не от ДНК к РНК как обычно. Осуществляется такая передача с помощью особого фермента – **обратной транскриптазы**, которая использует РНК в качестве матрицы для синтеза ДНК. Обратная транскриптаза синтезирует ДНК на вирусной РНК, после чего про- вирусная ДНК встраивается в хромосомную ДНК клетки. Впоследствии возможна транскрипция провируса с образованием РНК.

Попадая в кровь человека вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, или HIV, Human Immunodeficiency Virus), проникает в первую очередь в Т₄-лимфоциты и макрофаги и в этих клетках проходит полный цикл своего развития, в результате чего сами клетки гибнут.

Первой мишенью вируса оказывается иммунная система человека: заболевание сопровождается множеством болезней, связанных с ослаблением иммунитета. В качестве ареалов обитания ВИЧ осваивает ЦНС, внутренние и репродуктивные органы.

При разработке химиотерапевтических подходов блокирования размножения вируса следует принимать во внимание, что вирус предельно вариабелен: уже выделены сотни вариантов ВИЧ, различающиеся по первичной структуре РНК до 30 %.

Переходя к проблеме создания противовирусных лекарственных средств следует, в первую очередь указать на **интерфероны** – эндогенные низкомолекулярные белки, обладающие противовирусной и иммуномоделирующей активностью. Интерфероны подавляют репродукцию вирусов, пролиферацию клеток, трансляцию вирусных РНК-посредников, способствуют образованию в клетках специфических ферментов и регулируют иммунные реакции, в частности, киллерную активность Т-лимфоцитов. В настоящее время очевидно, что стимулирование образования интерферонов, т.е. создание индукторов их биосинтеза представляется как один из наиболее перспективных путей создания противовирусных препаратов. Полученные искусственным путем (методы генной инженерии) интерфероны все более широко используются для лечения и профилактики вирусных заболеваний.

Другую группу противовирусных средств, которая особенно интенсивно разрабатывается в последние годы, составляют различные синтетические аналоги природных нуклеозидов. В этой связи обсуждение проблемы поиска противовирусных препаратов не может быть полным без упоминания 5-иоддезоксисуридина (*Идоксуридина*) – противогерпесного препарата, применяемого для лечения герпетического кератита (инфекционное заболевание глаз).



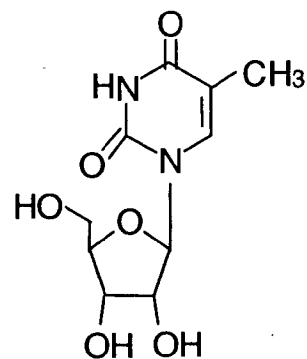
Механизм действия препарата связан, по-видимому, с нарушением образования вирусной оболочки. Его аналог –

Аминоидоксуридин под действием киназы вируса превращается в трифосфат, избирательно ингибирующий вирусы герпеса, не затрагивая клеток хозяина. Видарабин эффективен также при герпетическом кератите и при других герпетических заболеваниях.

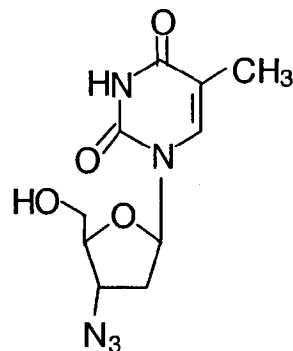
При попытке воздействовать на размножение ВИЧ основное внимание уделяется поиску путей подавления обратной (реверсивной) транскрипции. Первыми и наиболее определяющими были сообщения о защитном действии 2',3'-дидезокси-3'-азидотимидина на лимфоциты человека, инфицированные ВИЧ [8, 9, 34, 35].

Конкурентное ингибирование заключается в том, что трифосфат азидотимидина (АЗТ) связывается с обратной (реверсивной) транскриптазой на том участке, где в норме связываются обычные нуклеозидтрифосфаты. Энзим ошибочно включает АЗТ - фосфат в растущую цепь вирусной ДНК вместо Тимидинфосфата. В результате присоединение следующего нуклеотида становится невозможным, потому как в остатке АЗТ – фосфата нет группы OH, необходимой для связывания следующего нуклеотида. Синтез вирусной ДНК прекращается.

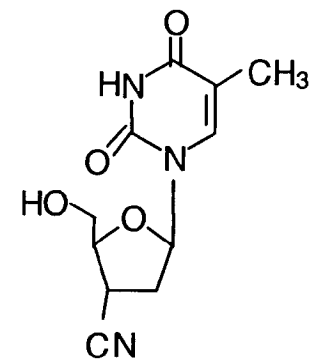
Противовирусную активность проявляют и другие соединения: *d T(3'-CN)* и антибиотик *Оксетацин*:



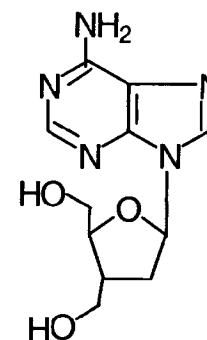
Тимидин



АЗТ

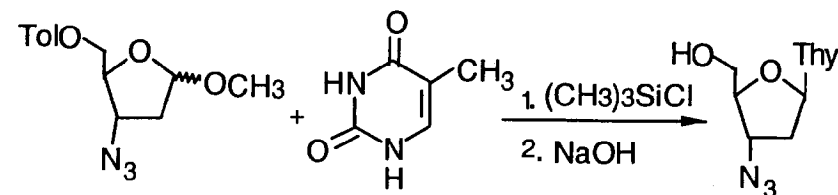


d T(3'-CN)

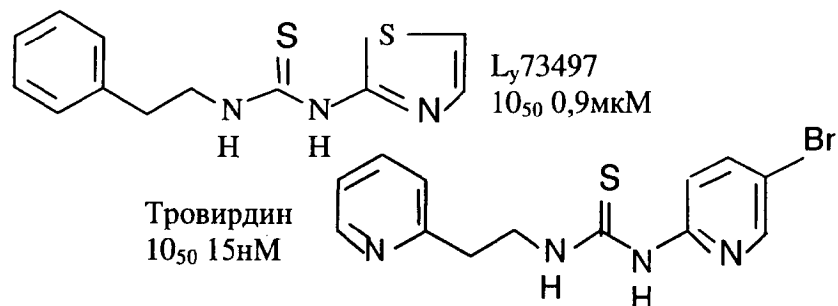


Оксетацин

Схема синтеза АЗТ включает предварительную защиту 5'-гидроксила в молекуле Тимидина (например, тритильной защитой). Другая более короткая схема синтеза АЗТ исходит из более дешевого сырья: 5-0-толуил-3'-азидо-2,3-дидезоксирибофуранозид конденсируют с тимином триметилсилильным методом. Схема ценна и тем, что позволяет синтезировать много других структур такого рода.



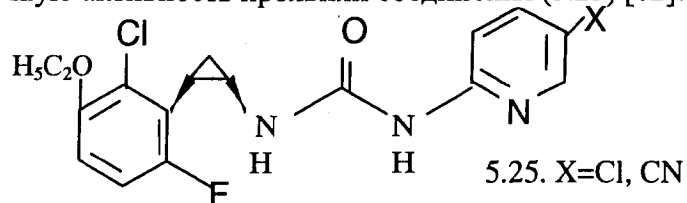
Исследования последнего времени показали, что мощными ингибиторами реверсивной транскриптазы являются некоторые производные тиомочевины. В 1993-1995 гг появились первые сообщения о противовирусном действии N , N^1 -дизамещенных производных тиомочевины, наиболее интересным представителем которых оказалась N -(2-фенилэтил)- N^1 -(2-тиазолил) тиомочевина, описанная как соединение L_y 73497, после чего последовал отобранный впоследствии для клинических испытаний *Тровирдин*:



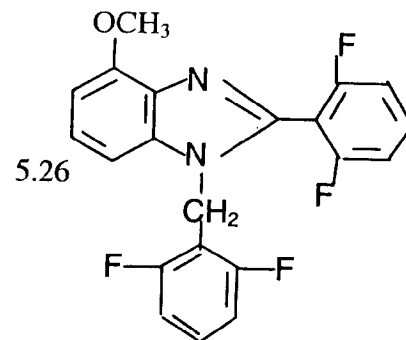
При этом было установлено, что оптимальным условием для проявления ингибиторной активности является наличие 2,6-ди(галоген, алкокси) замещенного или 2,3,6-тризамещенного фенильного цикла у одного атома азота и 5-бром (хлор, циано) замещенного пиридинового цикла у второго атома азота. Существенна для проявления активности возможность образования водородной связи между пиридиновым атомом азота и водородом у соседнего с этильным фрагментом азота. Оптимальную активность обеспечивает замена этильного фрагмента на цис-циклопропильный.

Полученные за последние годы новые тиомочевины этого класса значительно превосходят по своей активности ($IC_{50} < 1$ нМ) и индексе селективности ($> 100,000$) как АЗТ, так и Тровирдин.^{*а}

Ингибирующая активность сохраняется при замене пиридинового фрагмента на другие гетероциклы - имидазол и бензимидазол, пиразол и пиазин и др. [11], а также при переходе к кислородным аналогам, среди которых наибольшую активность проявили соединения (5.25) [62]:



^{*а} С.А. 130 (9) 104788



Ингибиторы реверсивной транскриптазы выявлены среди производных бензимидазола (5.26) в молекулах которых также содержатся упомянутые выше заместители - атом фтора и метоксильная группа [54]. Согласно другой работе [30] в ряду N-бензолсульфопроизводных бензимидазола максимальный противовирусный эффект обеспечивается при наличии 2-пиридилэтильного структурного фрагмента у С₂ и нитрогруппы в ароматической части молекулы.

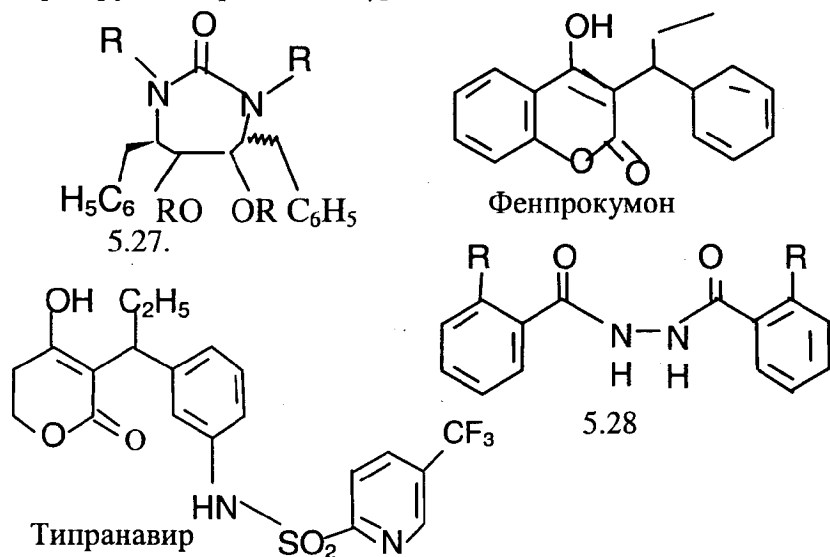
Одно из наиболее активных по отношению к ВИЧ-инфекции соединений из числа производных тиазоло[3.4-а]бензимидазолов, транс-1-(2,6-дифторфенил)-3-метил-1Н,3Н-тиазоло[3.4а]бензимидазол имеет конформацию «бабочки», стабилизированную внутримолекулярными водородными связями атомов фтора с Н-1 и Н-3 [31]. Высокую активность против HIV проявляет 5-(2-фенил-3'-индолал)-2-тиогидантоин [67].

Другой наряду с реверсивной транскриптазой мишенью в химиотерапии вируса оказалась ВИЧ протеаза, играющая ключевую роль на заключительной стадии развития вируса.

Предложенные в качестве очень эффективных ее ингибиторов соединения пептидной структуры характеризуются отрицательными фармакокинетическими параметрами. Ингибиторами этого энзима являются и вторичные метаболиты растительного происхождения, такие, как лигнаны, флавоноиды, куркуминоиды и, в особенности, производные

бис-кумарина, содержащие в своей молекуле два фрагмента катехина [36].

Из числа синтетических препаратов в качестве ингибиторов вирусной протеазы запатентованы циклические N-индазолилметилмочевины (5.27) [61]. Первым активным соединением в ряду производных пирона-2 оказался *Фенпрокумон*. Впоследствии было показано, что введение сульфонамидной функции в молекулу 5,6-дигидро-4-оксипирона-2 усиливает значительно ингибиторный эффект: в итоге этих исследований был разработан мощный ингибитор вирусной протеазы *Типранавир* [62, 69].



Отличными ингибиторами вирусной протеазы оказались несимметричные циклические мочевины содержащие 3-аминоиндазолный фрагмент, которые рассматриваются авторами как новое поколение соединений такого типа действия [60].

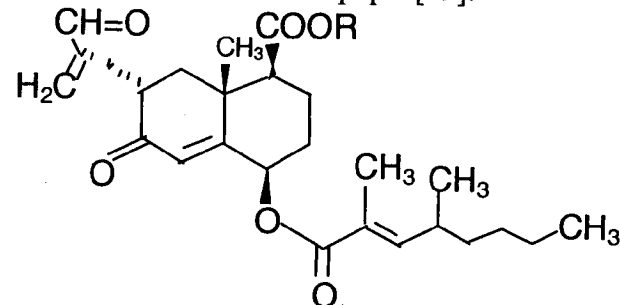
Ингибиторы протеазы вируса непептидной природы обнаружены и среди координационных соединений меди с

пиридиновыми лигандами: одно из них – это диаква[бис-(2-пиридилкарбонил)амидо]меди(II) нитрат дигидрат.^{*b}

Из числа подробно разработанных к настоящему времени противовирусных средств действующих как ингибиторы протеазы следует отметить *Сакинавир*, *Ритонавир*, *Индинавир*, *Нелфинавир*.^{*c}

Наконец, третья мишень – это вирусная интеграза. Ингибиторами этого энзима оказались многочисленные полифенолы, включая производные катехина и соединения [5.28] в структуре которых содержится трех-точечная фармакофорная группировка N,N'-бис(салицилгидразина) [56].

Соединения, действующие на этом направлении выявлены пока только среди веществ растительного происхождения. Например, ингибирующее действие на вирусную интегразу проявляют сесквитерпеноиды содержащиеся в грибах *Xylaria* – кислота и ее эфиры [49]:



Среди синтетических полуэфиров урсоловой кислоты, а также родственных тритерпеновых кислот – олеаноловой и бетулиновой, с дикарбоксильными кислотами наиболее активными оказались производные глутаровой кислоты, для которых IC₅₀ составляет 4 мкМ.

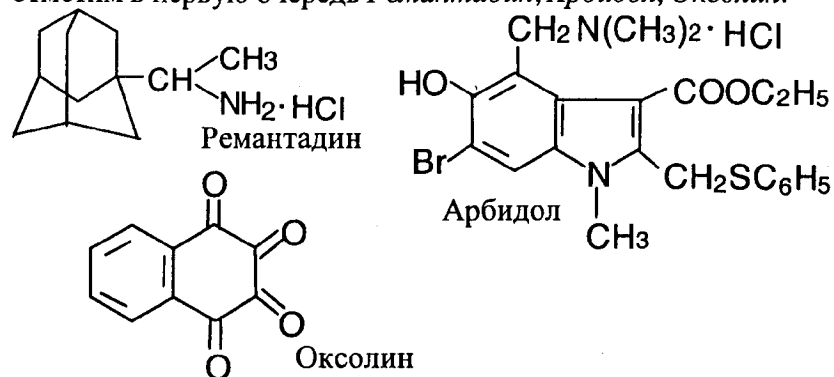
Очень интересным оказалось сообщение японских исследователей о противовирусной активности гидромалоната урсоловой кислоты, содержащегося в стеблях растения *Супо-*

^{*b} С.А. 130 (6) 60594

^{*c} С.А. 130 (6) 60529

morium songaricum Rupr. (Супномориaceae), для которого IC_{50} равна 6 мкМ. Для сравнения отметим, что в случае самой урсоловой кислоты величина IC_{50} составляет 8 мкМ [50].

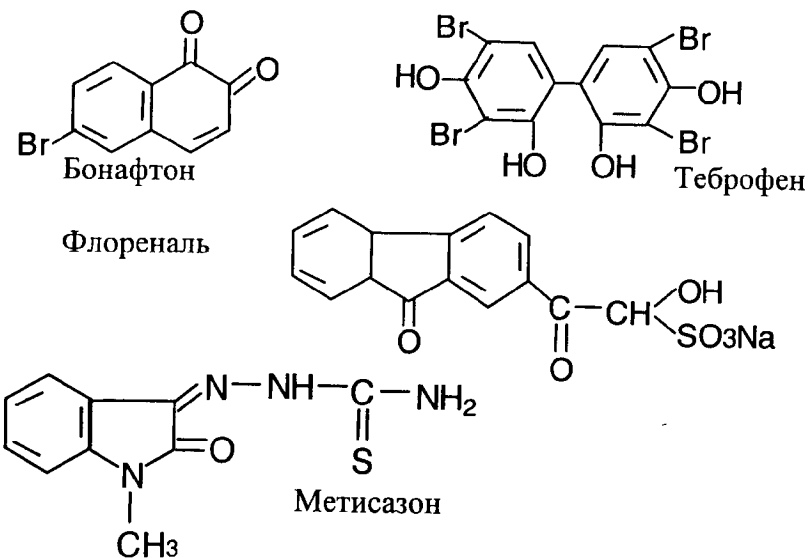
Из синтетических препаратов противовирусного действия отметим в первую очередь *Ремантадин*, *Арбидол*, *Оксолин*:



Иммуномодулятор *Арбидол* (этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинотетрагидро-3-карбоксильной кислоты) в виде гидрохлорида моногидрата положительно действует на все звенья иммунной системы и нормализует иммунный статус человека и животных, обеспечивая высокую устойчивость организма к инфекции, особенно вирусной. Препарат разрешен к применению в качестве профилактического и лечебного средства при гриппе (тип А и В) и других острых респираторных вирусных инфекциях, а также в комплексной терапии хронического бронхита и пневмонии, рецидивирующей герпетической инфекции [4].

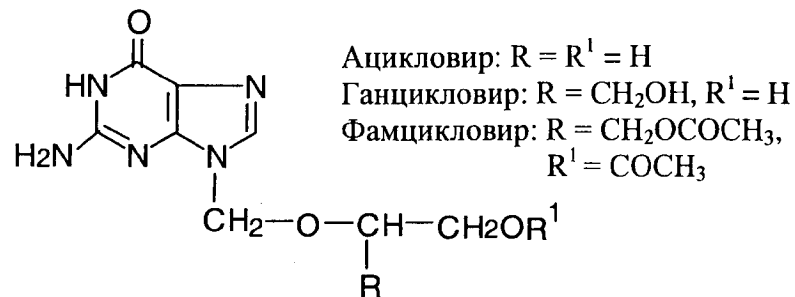
Его профилактическая эффективность превосходит действие *Ремантадина*: индекс эффективности *Арбидола* по отношению к *Плацебо* составляет 6,7, а по отношению к *Ремантадину* 4,5 с коэффициентами эффективности *Арбидола* 85,1 и 77,8%, соответственно.

Ранее для этих же целей применяли довольно широко и другие соединения, такие, как: *Бонафтон*, *Теброфен*, *Флореналь*, *Метисазон*:

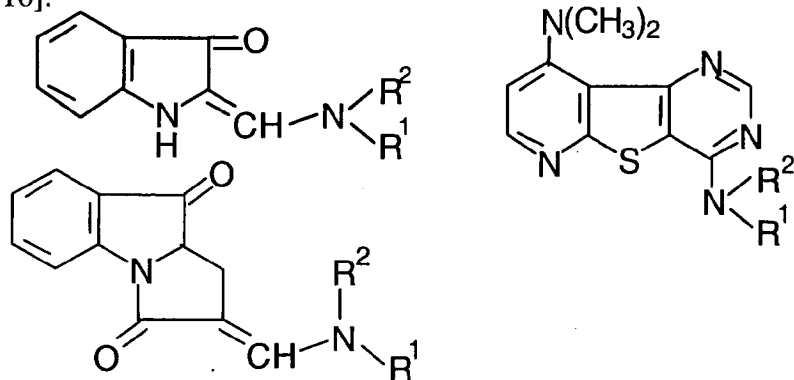


При рассмотрении структурных формул приведенных выше *Идоксуридина*, *Аминоидоксуридина* и *Видарабина* легко заметить, что существенным фрагментом в их структуре являются сахаридные остатки содержащие гидроксильные группы способные фосфорилироваться в организме. Подход к синтезу противовирусных средств содержащих структурные фрагменты с оксигруппами в настоящее время реализован на большом числе примеров. Соединения этого типа оказываются весьма активными при тяжелых вирусных инфекциях, в том числе и в комплексной терапии СПИДа.

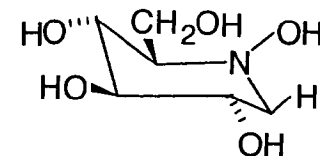
За последнее время важное значение приобрели исследования направленные на синтез противовирусных препаратов, молекулы которых содержат гидроксильные группы способные фосфорилироваться в условиях организма. Уже упоминавшиеся препараты *Ацикловир* и *Ганцикловир*, равно как и *Фамцикловир* прерывают размножение вируса именно за счет трифосфорилирования и ингибирования биосинтеза вирусной ДНК:



Открытие указанного механизма действия породило большое число исследований, результатом которых явилась разработка многочисленных гетероциклических соединений обладающих различным ядром, но однотипным набором функциональных групп, таких, как: CH_2CH_2OH , $CH_2CH(OH)CH_2OH$, $CH_2(CHONH)_4CH_2OH$ и $CH(C_2H_5)CH_2OH$ [16].



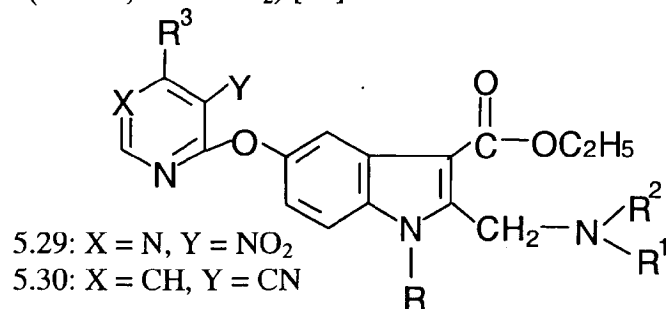
В литературе имеются сообщения о селективном блокировании гликозилирования белка оболочки ВИЧ алкалоидами, выделенными из плодов австралийского растения *Castanospermum australe* и также представляющими собой полиоксисоединения: *Кастаноспермин* и *Дезоксиойримицин*. Эти соединения обеспечивают подавление ВИЧ на 50 % при концентрации 1-2 мкг/мл (для АЗТ этот показатель составляет 0,001 мкг/мл). Особенно перспективным препаратом считается *Фузидиевая кислота*.



Разработаны капсулы, содержащие смесь β -ситостерина (20 мг) и его гликозида (0,2 мг), которые рекомендуется принимать по 3 ежедневно на протяжении 27 мес. [26].

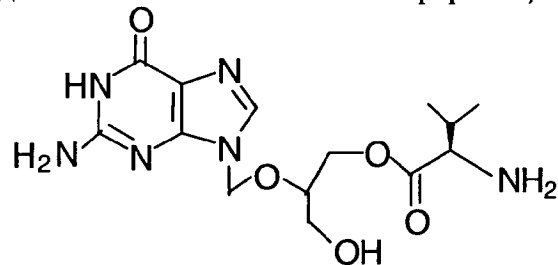
Весьма перспективным направлением в поисках новых противовирусных средств могут оказаться исследования в области гетарил – эфиров. Эти исследования позволили выявить, что наличие электронодефицитных колец может способствовать связыванию подобного типа соединений с нуклеофильной частью вирусных протеинов и тем самым ингибировать размножение вирусов [51]. Было показано, что активность в отношении ДНК – геномных вирусов связана с подавлением биосинтеза вирусной ДНК. На этом направлении исследований удалось синтезировать большую группу веществ, содержащих электроноизбыточные и электронодефицитные фрагменты в одной молекуле. При этом было установлено, что нитросоединения типа (5.29) обнаруживают вирус-ингибирующее действие в отношении вируса простого герпеса в культуре клеток фибропластов эмбри-

онов курицы и снижают инфекционный титр вируса на 1,0-1,25 lg ТЦД₅₀ при использовании их в концентрации 5 и 10 мкг/мл (ХТИ = 4), а соединения (5.30) достоверно ингибируют репродукцию вируса простого герпеса I антигенного типа (ВПГ-1, штамм Л₂) [13]:

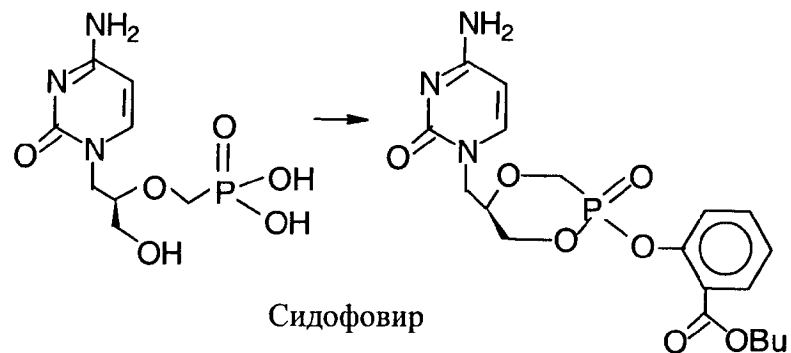


Экспериментально показано, что некоторые из соединений этого типа образуют комплексы с ДНК вирусов, в результате чего сделан вывод, что их активность в отношении ДНК-геномных вирусов связана с подавлением синтеза вирусной ДНК [22].

И в заключение раздела сошлемся на синтез соединений обладающих высокой противовирусной активностью и являющихся “пролекарствами”, полученными для улучшения биодоступности известных противовирусных агентов [46]. Одно из них – моновалиновый эфир Ганцикловира:

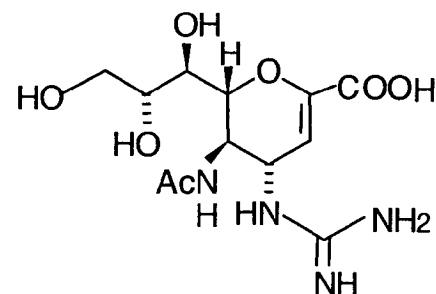


Для снижения нейротоксичности препарата *Сидофовира* получен его бутилсалицилатный эфир:



Отмечено, что саркома Капоши, связанная с вирусом герпеса (см. выше) чувствительна к *Ганцикловиру*, *Сидофовиру* и *Фоскарнету*, но не к *Ацикловиру*.

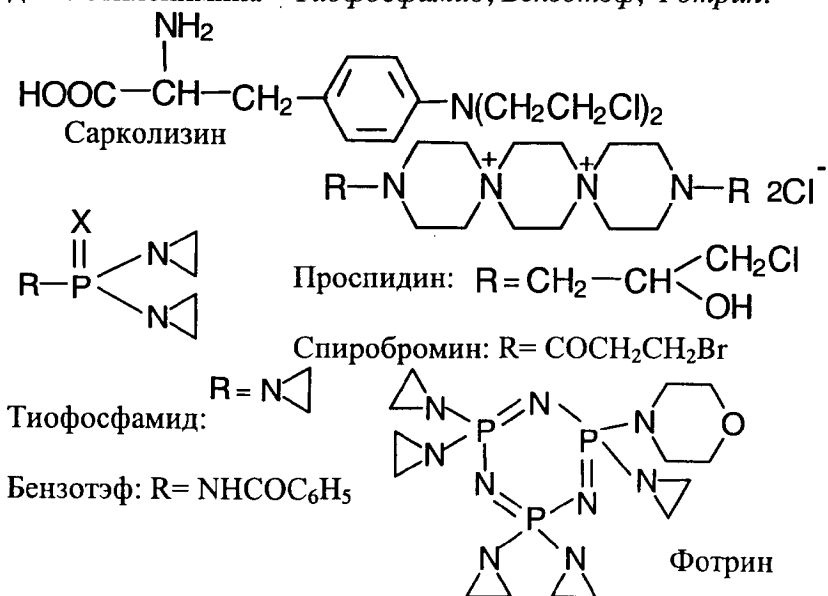
Как уже указывалось, вирусы гриппа воспроизводятся при участии ряда определенных белков, которые можно было бы рассматривать в качестве мишеней для химиотерапевтического воздействия энзима *Influenza neuraminidase* (грипп - нейраминидаза), отщепляющего терминальную сиаловую кислоту (см. выше) глюконыюгатов. Таким образом этот энзим обеспечивает высвобождение вновь синтезированного вируса из зараженной клетки и его ингибирование позволяет предотвратить передачу вирусной инфекции клетки к клетке. Недавно разработан новый сильнодействующий ингибитор гриппа – нейраминидазы эффективный в отношении как гриппа А, так и гриппа В:



Анализ приведенных структур показывает, что все они содержат спиртовые окси – группы (или “скрытые” окси – группы, возникающие после реализации гидролитических или метаболических процессов), что подтверждает высказанное выше соображение о синтезе подобных типов соединений, как весьма перспективном направлении изыскания новых противовирусных агентов.

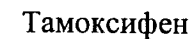
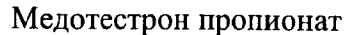
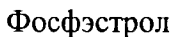
В этом же разделе остановимся вкратце и на основных направлениях поиска и разработки противоопухолевых агентов, так как гипотеза о вирусном происхождении злокачественных новообразований не снята с повестки дня, по крайней мере для некоторых из них.

Алкилирующие средства подавляют синтез ДНК (и в определенной мере РНК) и блокируют деление клеток в результате алкилирования нуклеофильных центров белковых молекул. К препаратам этого класса относятся *Сарколизин*, *Циклофосфан*, *Проспидин*, *Спиробромин*, а также производные этиленimina – *Тиофосфамид*, *Бензотэф*, *Фотрин*:

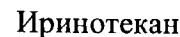
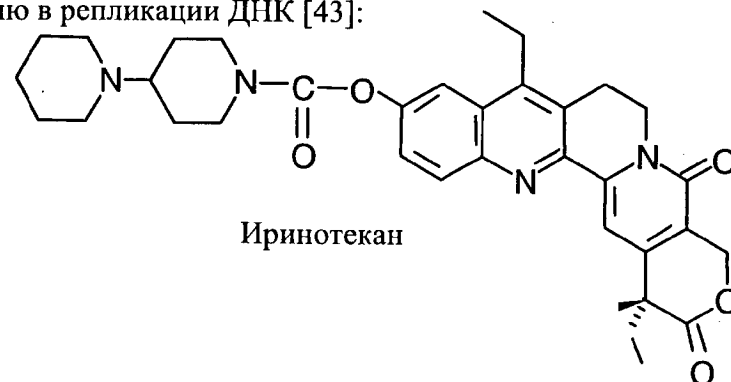


OCCNCCNC1=CC=C2C(=C1)C(=O)C(=C3C(=C2)C(=CC=C3O)O)C4=CC=C(C=C4)NCCOCC(C)C1=CC=C(C=C1)OP(=O)([Na])[Na]C2=CC=C(C=C2)OP(=O)([Na])[Na]

Фосфэстрол



Новым явлением в онкологической практике стал препарат *Иринотекан* и его аналоги, обладающие широким спектром противораковой активности благодаря ингибированию энзима топомеразы I, выполняющего важную функцию в репликации ДНК [43]:



Обращают на себя внимание появившиеся в последние годы сообщения о противораковом действии горчичных масел (изотиотианатов). Например, 4-метилсульфинилгексилотиотианат содержащийся в брокколи и его 6-изомер, содержащийся в васаби (*Eutrema wasabi* Maxim) ингибируют кожный канцерогенез в эксперименте у мышей [41].

Известно, что изотиоцианаты являются многосторонними хемотрофическими средствами во многих био-

системах животного организма. Фенэтил и 6-фенилгексил-изотиоцианат проявляют мощный ингибиторный эффект в случае легочного онкогенеза, вызванного нитрозоаминами в опытах как на мышах, так и на крысах. Механизм их действия включает уменьшение активности ферментов, содержащих цитохром р450 за счет сопряжения с клеточными тиолами. Продукты такого сопряжения (конъюгаты) с тиолами менее едки (остры), менее реакционноспособны и менее токсичны, а также более растворимы. Эти свойства благоприятствуют использованию тиол-конъюгатов вместо самих изо-тиоцианатов в качестве хемопротективных средств [33].

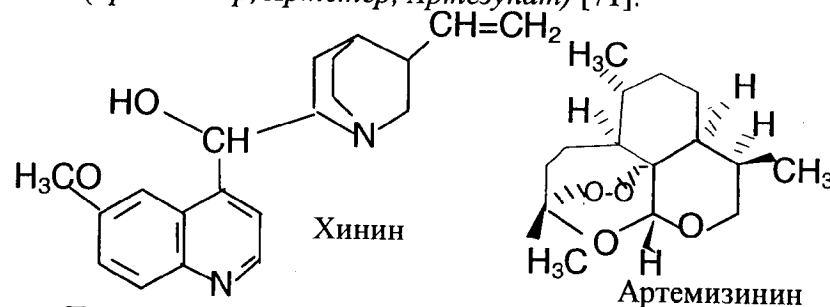
§ 6. Противомаларийные средства

Малярия - острая протозойная болезнь, вызываемая плазмодиями (*Plasmodium*) и передаваемая различными видами комаров. При заражении во время укуса в организм проникают *спорозонты*, которые в тканях печени превращаются в *тканевые шизонты* - в ходе тканевого цикла развития (*тканевая шизогония*) они многократно делятся и их число сильно возрастает. На этой стадии развитие паразита еще не сопровождается клиническими проявлениями. Примерно через 6-9 суток паразиты проникают в эритроциты и начинается *эритроцитарная шизогония*. Эта стадия завершается массовым разрушением пораженных эритроцитов и выходом паразита в кровь. Разрушение эритроцитов приводит к анемизации - появляется бледность и желтушное окрашивание кожных покровов.

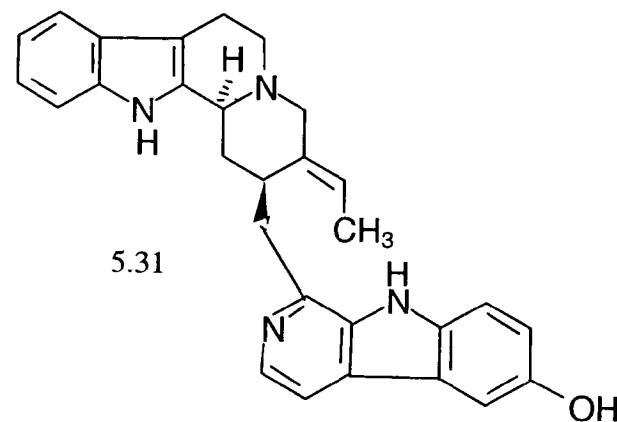
Длительное время основным средством, применяемым против малярии, был алкалоид *Хинин*. В настоящее время, однако, он имеет ограниченное применение, так как уступает синтетическим препаратам по эффективности действия

и к тому же относительно часто вызывает побочные явления: шум в ушах, головокружение, рвота, бессонница, сердцебиение, дрожание рук.

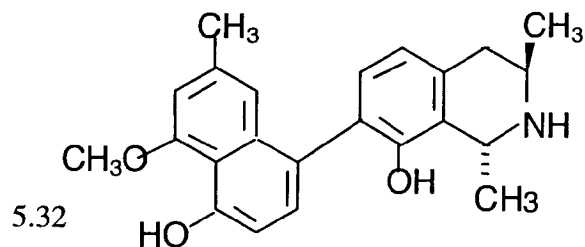
Отдельную группу антималярийных средств природного происхождения составляют сесквитерпеновый лактон *Артемизинин*, действующее начало растения *Artemisia annua* L, используемого тысячелетиями в традиционной китайской медицине, а также его многочисленные производные и аналоги (*Артемизинин*, *Артемизинин*, *Артемизинин*) [71].



Предполагают [66], что свойственная *Артемизинину* и его производным нейротоксичность вызвана взаимодействием эндопероксидного мостика с ионами железа, в результате чего образуются свободные радикалы или какие-либо другие токсичные метаболиты.

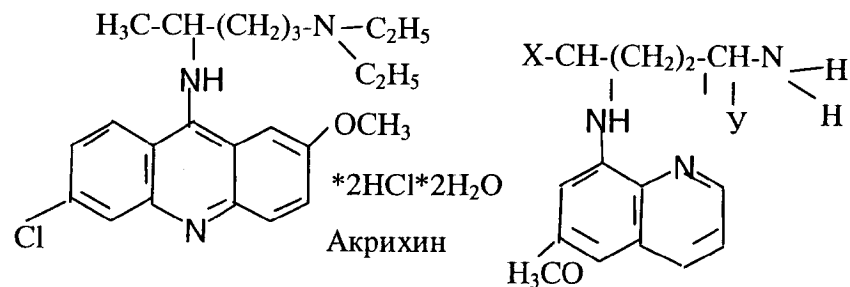
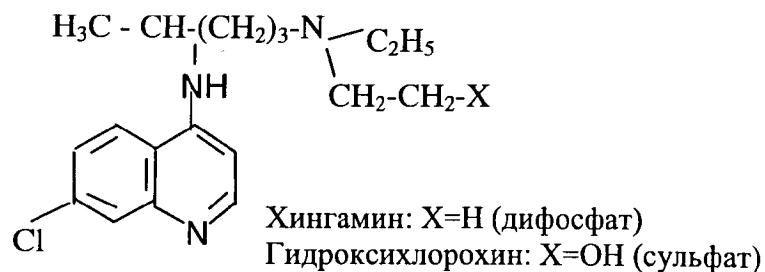


Антималарийное действие проявляет *in vitro* бис-индольный алкалоид 10-Гидроксиузамбарензин (5.31), выделенный из корней *Strychnos usambarensis* [38]. Развитие эритроцитарных форм *Plasmodium falciparum* подавляет изохинолиновый алкалоид 5¹-0-деметилдионкофиллин (5.32), содержащийся в коре корней *Triphyophyllum peltatum* [27]



Синтетические лекарственные средства, применяемые для лечения и профилактики малярии, это - производные различных химических соединений: 1. 4-аминохинолина (Хингамин, Гидроксихлорохин); 2. диаминопиримидина (Хлоридин); 3. бигуанида (Бигумаль; 4. 9-аминоакридина (Акрихин); 5. 8-аминохинолина (Примахин, Хиноцид); 6. Сульфаниламида (Сульфазин, Сульфален и др); 7. сульфоны (Диафенилсульфон).

В своем подавляющем большинстве это N-замещенные производные 4-амино и 8-аминохинолина:

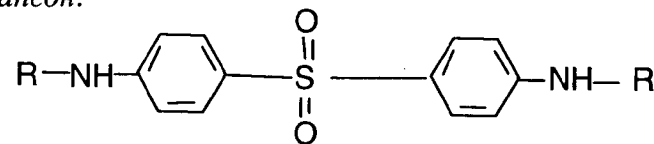


Примахин: X=CH₃; Y=H (дифосфат)

Хиноцид: X=H, Y=CH₃ (дигидрохлорид)



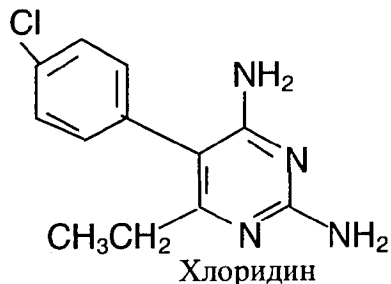
По своему химическому строению особняком стоят Диафенилсульфон, который оказывает антибактериальное действие также против микобактерий лепры (проказы) и туберкулеза, являясь одним из основных препаратов для лечения лепры, и его N, N-диацетильное производное Ацедапсон:



Диафенилсульфон: R=H

Ацедапсон: R=CH₃CO

Хлоридин (Пириметамин) используют в основном как профилактическое средство, так как он сохраняется в организме длительное время - до двух недель. К тому же препарат выделяется с молоком матери, и, следовательно, может предупреждать заболевание малярией новорожденных.

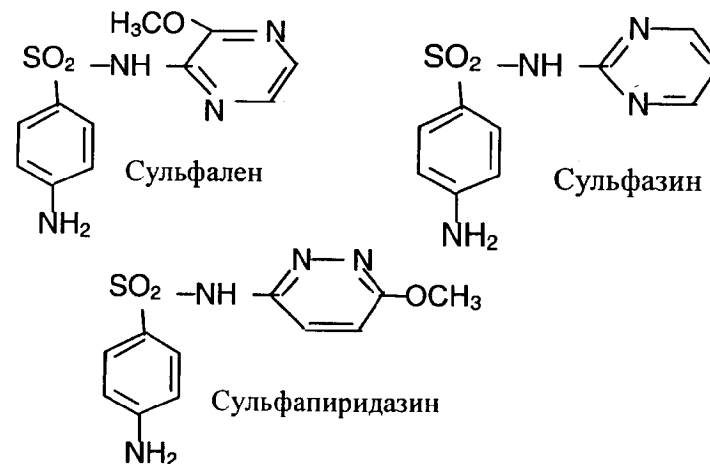


Применение *Хлоридина* может сопровождаться такими побочными явлениями, как головная боль и головокружение, боли в области сердца, диспепсические явления. Препарат противопоказан при заболеваниях кроветворных органов и почек. Особенно опасно его тератогенное действие.

Механизм действия у противомалярийных средств различный, что позволяет использовать их избирательно на разных стадиях развития возбудителя. Например, *Акрихин*, сульфаниламиды и *Хинин* вызывают гибель бесполой эритроцитарных форм плазмодиев (это т.н. *гематошизотропные* препараты.). В то же время *гистошизотропные препараты* (*Хлоридин*, *Бигумаль*, *Примахин*, *Хиноцид*) обеспечивают гибель бесполой тканевых форм плазмодиев. *Гамотропные* препараты, называемые *гамонтами*, активны в отношении половых форм: к ним относятся препараты гамонтоцидного действия *Примахин* и *Хиноцид*, вызывающие непосредственную гибель гамонтов, а также препараты споронтоцидного действия *Хлоридин* и *Бигумаль*, действующие на стадии *спорогонии* и нарушающие процесс образования спорозонтов в организме комара, в следствии чего насекомые перестают быть переносчиками инфекции..

Для лечения лекарственноустойчивых форм малярии противомалярийные средства (*Хинин*, *Хлоридин* и др) сочетают с некоторыми сульфаниламидными препаратами, в особенности с *Сульфазин*ом, который по сравнению с

другими сульфаниламидами меньше связывается белками плазмы и медленнее выделяется из организма. Препарат особенно активен в отношении бесполой эритроцитарных стадий малярийного плазмодия. В общем же как противомалярийное средство он относительно мало активен и по отношению к нему у плазмодиев быстро развивается устойчивость. При его использовании необходимо поддерживать усиленный диурез: обильное щелочное питье может предупредить развитие осложнений со стороны почек*.



Сульфапиридазин, а также препарат “сверхдлительного действия” *Сульфален* назначают для этой же цели совместно с *Хлоридином**

Обнаружены определенные корреляции между антималярийным действием и электронными свойствами карбиноламинов содержащих ароматические фрагменты фенантрена, хинолина и бифенила [25]. Высоко эффективным средством против тропической малярии оказался состав, включающий *Рифампицин*, *Со-Тримоксазол* и *Изониазид* (*Котрифазид*) [42].

*Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч.2, М.: Медицина, 1988.

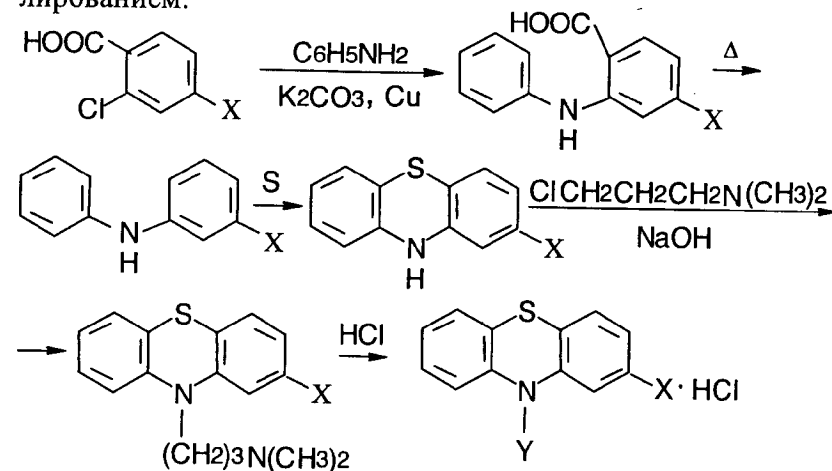
Литература:

1. Гайдамоич С.Я. Классификация вирусов. В кн.: Общая вирусология, т. 1, ред. Жданов В.М., Гайдамович С. Я., М.: Медицина, 1982, стр. 26-61.
2. Галегов Г.А. Химиотерапия, химиопрофилактика вирусных инфекций и ингибиторы репродукции вирусов. Там же, стр. 341-342.
3. Галстухова Н.Б., Берзина И.М., Шукина М.Н. и др. Синтез производных тиомочевины. XIII. Синтез и туберкулостатическое действие натриевых солей N-(арилтиокарбамоил)коламинфосфорных кислот. – Хим.-Фарм. Журнал 1973, т. 7, № 11, стр.3-6.
4. Глушков Р.Г., Гуськова Т.А. Арбидол - новый отечественный иммуномодулятор (обзор). Хим.-Фарм.Журнал 1999, т.33, №3, стр.3-10.
5. Зайонц В.И., Волынская Г.С., Коровицкая Л.А. и др. Синтез и туберкулостатическая активность замещенных N-(β-диэтиламиноэтил)-бензамида. Хим.-Фарм. Журнал 1975, т. 9, № 4, стр. 18-20.
6. Иоффе И.С., Томчин А.Б., Доброго В.А., Эртевциан Л.Н. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XXVI. Строение и противотуберкулезная активность тиосемикарбазонов гетероциклических дикетонов. Хим. – фарм. Журнал 1973, № 8, стр. 7 – 13.
7. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии. ИМР-Медицина, Москва, 1996.
8. Ковалев И.Е., Шипулина Н.В. Взаимодействие анти – ВИЧ –препарата Азидотимидина с цитохромом Р – 450. Хим. –Фарм. Журнал 1994, т. 28, № 5, стр. 12-15.
9. Краевский А. А., Бибилашвили Р. Ш., Куханова М. К., Райфельд Ю. Е. Пути поиска лекарственных препаратов против СПИД. Хим. – Фарм. Журнал 1988, т. 22, № 11, стр. 1289-1302.
10. Крымова Н.М., Иванов В.Е., Остапкевич Н.А.. Комплексы изоникотиноилгидразина и N-ацетил-N¹-изоникотиноилгидразина с переходными металлами. ХФЖ 1985, № 4, 430-435.
11. Линд П.Т., Норен Р. и др. Производные тиомочевины или их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтическая композиция, способ ингибирования обратной транскриптазы ВИЧ. Пат.России 2106341; Изобретения, 1998, №7, стр.219.
12. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Часть 2. М.: Медицина, 1988, стр. 285.
13. Микерова Н.И., Панишева Е.К., Николаева И.С. и др. Синтез и противовирусная активность производных 2-метил-3-этоксикарбонил-5-(5-нитропиримидинил-4)оксиндола. Хим. – Фарм. Журнал 1991, № 6, стр. 35-36.
14. Неугодова Н.П., Гейтман И.Я., Кивман Г.Я. Основные направления изучения связывания сульфаниламидов в крови. ХФЖ 1979, т. 13, № 6, 13-18.
15. Перминова Н.Г., Тимофеев И.В., Палецкая Т.Ф. и др. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6): современное состояние вопроса. Вестник РАМН. 1998, № 4, стр. 21-24.
16. Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Тугушева Н.З. и др. Синтез и исследование потивовирусной активности ряда азагетероциклов, имеющих в качестве заместителей индоксилсодержащие фрагменты. Хим. – Фарм. Журнал 1993, № 3, стр. 32-34.
17. Скалабан Т.Д., Скачилова С.Я., Волкова Л.И. и др. Противомикробные сульфаниламиды. Информационный анализ номенклатуры. Хим.-Фарм. Журнал 1985, т. 19, № 10, стр. 1263-1268.
18. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1984.
19. Триус Н.В., Чичиро В.Е., Боковикова Т.Н. и др. Анализ и стандартизация сульфаниламидных препаратов. Обзор. Хим.-Фарм. Журнал 1991, т. 25, № 2, стр. 72-75.
20. Томчин А.Б., Доброго В.А., Дмитруха В.С. и др. Семикарбазоны и тиосемикарбазоны гетероциклического ряда. XXXVI. Антимикобактериальная активность гидразонов α-дикарбонильных соединений. Хим. – фарм. Журнал 1976, № 2, стр. 45 – 48.
21. Тржцинская Б.В., Александрова А.Е., Апакина Е.В. и др. Синтез и туберкулостатическая активность производных 1,2,4-триазол-3-тиона. Хим.-Фарм. Журнал 1991, т. 25, № 3, стр. 25-27.
22. Фадеева Н.И., Панишева Е.К., Фомина А.Н. и др. Синтез, противовирусная активность и взаимодействие с ДНК производных 2-диалкиламинометил-5-(пиридил-2-окси)индола. Хим-Фарм. Журнал 1991, № 6, стр. 36-40.
23. Федорова О.В., Мордовской Г.Г., Русинов Г.Л. и др. Синтез и туберкулостатическая активность поданов с фрагментом семи- или тиосемикарбазона в условиях in vitro. 1998, №3, стр.11-12.
24. Цизин Ю.С., Бронштейн А.М. Успехи в области создания новых антигельминтиков. Хим-фарм. Журнал, 1986, т.20, №10, стр.1171-1190.
25. Bhattacharjee A.K., Karle J.M. Functional correlation of molecular electronic properties with potency of synthetic carbinolamine antimalarial agents. Bioorg. Med. Chem. 1998, vol.6 №10, p.1927-1933.
26. Bouic P.J.D. Use of a combination of beta-sitosterol and beta-sitosterol glucoside for treating HIV infection. Eur.Pat.Appl. EP 858, 806, 19.08.1998, C.A. 1998, vol.129, nr.13, 156923.
27. Bringmann G., Saev W., God R. Et al. Acetogenic isoquinoline alkaloids. Phytochemistry 1998, vol.49, «6, p.1667-1673.
28. Buu – Hoï, Xuong No Dat. Sur les composés tuberculostatiques du groupe de la thiourée et leur mécanisme d'action. Comptes Rendue, 1953, vol. 237, p. 498 – 500.
29. Buu – Hoï, Ng. Ph., Xuong Ng. D., Nam Ng. H. Et al. Tuberculostatic Hydrazides and their Derivatives. J. Chem. Soc. 1953, 1358 – 1364.

30. Caputi L., Roberti M., Rossi T. et al. Synthesis, antiviral and antiproliferative activity of some N-benzenesulfonyl-2- or 3-pyridylethyl)benzimidazoles. *Anti-Cancer Drug Des.* 1998, vol.13, №5, 397-406; *C.A.* 1998, vol. 129, №19, 239448.
31. Chimirri A., Monforte A.M., Monforte R. et al. Synthesis, structure and in vitro anti-HIV activity of novel 3-methyl-1H, 3H-thiazolo [3,4-a]benzimidazoles. *Antiviral Chem. Chemother.* 1998, vol.9, №5, p.431-438; *C.A.* 130 (5) 47116.
32. Chough Yun Sung, Ko Koang Ho. Synthetic studies on chemotherapeutic agents. II. Synthesis, antibacterial, and antitubercular activity of N,N'-disubstituted Thiourea derivatives. *Yakhak Hoeji* 1971, vol. 15, Nr. 3-4, p. 87-92; *C. A.* 1974, vol. 80, 26895.
33. Chung J.L. Fiao D., Conaway C.C. et al. Chemopreventive potential of thiol conjugates of isothiocyanates for lung cancer and a urinary biomarker of dietary isothiocyanates. *J.Cell. Biochem.* 1997 (pub.1998), 76-85, *C.A.* 1998, vol.129, №6, 62296.
34. De Clercq E. Recent developments in the chemotherapy of HIV infection. *Pure Appl. Chem.* 1998, vol.70, №3, p.567-577.
35. De Clercq E. New perspectives for the treatment of HIV infections. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1998, vol.63, №4, p.449-479.
36. Eich E. Secondary metabolites from plants as antiretroviral agents: promising lead structures for anti HIV drugs of the future. *ACS Symp. Ser.* 1998; 691 (Phytomedicines of Europe), 83-96.
37. El-Sebai A.I., Rida S., Soliman R. Preparation of N⁴-isonitrosoacetylsulfanilamides. *Egypt. J. Pharm. Sci.* 1972, vol. 13, Nr. 2, h. 225-9; *C. A.* 1974, vol. 81, 135620.
38. Frederich M., Tits M., Hayette M.P. et al. 10-Hydroxyusambarensine, a new antimalarial bis-indole alkaloid from roots of *Strychnos usambarensis*. *J.Nat.Prod.* 1999, vol.62, №4, p.619-621; *C.A.* 131 (1) 9495.
39. Ganz A. J., Waser P. G., Pfirrmann R. W. Development of new antiepileptics. V. Pharmacological activity of some sulfanilamide derivatives. *Arzneim.-Forsch.* 1978, Bd. 28, H. 8, S. 1331-4; *C. A.* 1978, vol. 89, 190813.
40. Geistlich Ed. Antiepileptic (4-sulfamoylphenyl)imidazolidinones. *Ger. Offen.* 2357591, 1974; *C. A.* 1974, 81, 63631.
41. Fuke Y., Haga Y., Ono H. et al. Anti-carcinogenic activity of 6-methylsulfanylhexyl isothiocyanate, an active anti-proliferative principal of wasabi (*Eutrema wasabi* Maxim.). *Cytotechnology*, 1997 (Pub. 1998), 197-203; *C.A.* 1998, vol. 129, №11, 130889.
42. Goerg H., Ochola S.A., Goerg R. Treatment of Malaria tropica with a fixed combination of rifampicin, co-trimoxazole, and isoniazid. A clinical study. *Chemotherapy (Basel)* 1999, vol.45, №1, p.68-76.
43. Henegar K.E., Ashford S.W., Baughman T.A. et al. Practical asymmetric synthesis of (S)- 4- Ethyl-7,8-dihydro-4-hydroxy-2 H- pyrano [3,4-f]indolizine-3,6,10 /4H/trione, a Key intermediate for the Synthesis of Irinotecan and other Camptothecin analogs. *J. Org. Chem.* 1997, vol. 52, № 19, p. 6588-6597.
44. Horstmann H., Schuetz S., Behnisch R. et al. Compounds with schistosomicide activity. I. N⁴-(N-acyl-N-alkylglycyl)sulfanilamide. *Eur. J. Med. Chem. - Chem. Ther.* 1977, vol. 12, Nr. 4, h. 387-92; *C. A.* 1978, vol. 88, 16505.
45. Huebner Ch.F., Scholz C.P. p-Substituted phenylthioureas. U. S. Patent 2703815 (CIBA, 1955); *C. A.* 1955, vol. 49, 11701.
46. Krawczyk S. H., Bischofberger N. Non - HIV Antiviral Agents. In: *Ann. Rep. Med. Chem.* 1997, № 32, p. 141-150.
47. Kutlu H. Condensation products of saccharin with some amines. *Istanbul Univ. Eczacilik Fac. Mecm;* *C. A.* 1976, vol. 84, 30945.
48. Lehtinen M., Halmekoski J. Investigation of Schiff bases of medicinal sulfonamides. Part. 1. Preparation, analysis and polarographic properties of the derivatives. - *Farm. Aikak*, 1975, vol. 84, Nr. 3, p. 107-114; *C. A.* 1976, vol. 84, 135208.
49. Lingham R.B., Polishook J.D., Shafiee A. et al. HIV integrase inhibitors from culture of xylaria species. *Brif UK Pat. Appl. GB* 2, 319, 026 (1998); *C.A.* 1999, vol.130, №2, 10607.
50. Ma Ch., Nakamura N., Miyashiro H. et al. Inhibitory effects of ursolic acid derivatives... *Phytother. Res.* 1998, 12 (Suppl.1); *C.A.* 130, (7) 75713.
51. Markley L.D., Tong Y.C., Dulworth J.K. et al. Antipicornavirus Activity of substituted Phenoxybenzenes and Phenoxy pyridines. *J. Med. Chem.* 1986, vol. 29, p. 427-433.
52. Martin D., Rieche A., Iyer R. N. Synthetische Senfölbildner, IV. Darstellung substituierter Thiohydantoinsäuren, Thiohydantoine und verwandter Verbindungen als mögliche antimikrobiell wirksame Substanzen. *Archiv der Pharmazie* 1963, B. 296, H. 10, S. 641 - 650.
53. Menzl K., Franzmair R. Pure 3-methoxy-4-(4'-aminobenzenesulfo-namido)-1,2,5-thiadiazole. *Ger. Offen.* 2701632, 1978; *C. A.* 1978, vol. 89, 180012.
54. Michejda Ch.J., Morningstar M., Roth Th. Substituted benzimidazoles as non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase. *PCT Int. Appl. WO* 98 37, 072, *C.A.* 1998, vol.129, №17, 216616.
55. Mitscher L.A., Baker W.R., A Search for novel chemotherapy against tuberculosis amongst natural products. *Pure Appl.Chem* 1998, vol.70, №2, p.365-371.
56. Neamati N., Hong H., Owen J.M. et al. Salicylhydrazine-containing inhibitors of HIV-1 integrase: implication for a selective chelation in the integrase active site. *J.Med.Chem.* 1998, vol.41, p.3202-3209.

Избранные синтезы отдельных лекарственных препаратов*

1. АМИНАЗИН (ХЛОРПРОМАЗИН): это один из наиболее известных нейролептиков, сохраняющих свое значение для лечения шизофрении и других тяжелых психических заболеваний. Для его получения сначала строится ключевое соединение дифениламиновой структуры, которое переводится в замещенный фенотиазин с последующим N – алкилированием:



Промазин: X = H, Y = N(CH₃)₂

Аминазин: X = Cl, Y = N(CH₃)₂

Трифтазин: X = CF₃, Y = N(CH₃)₂

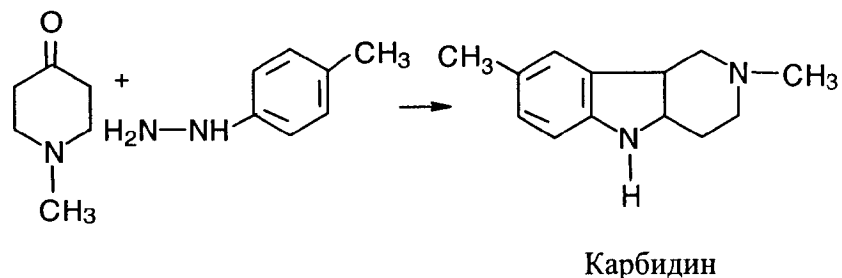
* Для составления приложения в значительной мере использованы монографии: 1.Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химикофармацевтические препараты, изд.М.: Медицина, 1971.; 2.Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства, М.: Медицина, 1983.;

- 57.Nielsen Poul. Metabolism of sulfonamides in goats. Acta Vet. Scand. 1973, vol. 14, Nr. 4, p. 647-9; C. A. 1974, vol. 80, 115924.
- 58.Nielsen Poul. Metabolism of four sulfonamides in cows. Biochem. J. 1973, vol. 136, Nr. 4, p. 1039-45; C. A. 1974, vol. 80, 128029.
- 59.Pickert M., Schaper K.J., Frahm A.W. Substituted xanthenes as antimycobacterial agents. Part 2. Antimycobacterial activity. Arch.Pharm., 1998, Bd.331, H.5, S.193-197.
- 60.Rodgers J.D., Lam P.Y.S., Johnson B.L. et. al Design and selection of DMP 850 and DMP 851... Chem. Biol. 1998, vol.5, №10, p.597-608; C.A. 130 (7) 75795.
- 61.Rodgers J.D., Johnson B.L., Wang H. Preparation of N-indazolylmethyl cyclic ureas as HIV protease inhibitors. PCT Int. Appl. WO 98 43, 969; C.A., 1998, vol.129,№22, 290152.
- 62.Sahlberg Ch., Noreen R., Engelhardt P. et al. Synthesis and anti-HIV activities of urea-PETT analogs belonging to a new class of potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. Bioorg. and Med. Chem. Letters, 1998, vol.8, p.1511-1516.
- 63.Schultz O.E., Gauri K.K. Darstellung von Therapeutica mit Isothiocyanatgruppen. Pharmazeutische Zentralhalle 1960, Bd. 99, H. 6, S. 364 – 372.
- 64.Seligman R.B., Bost R.W., McKee R.L. Some Derivatives of p-amino-salicylic acid.I.Am.Chem.Soc., 1953, vol.75, p.6334-6335.
- 65.Smith S.L., Maggs J.L., Edwards G. et al. The role of iron in neurotoxicity: a study of novel antimalarial drugs. Neurotoxicology 1998, vol.19, №4-5, p.557-559; C.A. 130 (2) 10324.
- 66.Suzen S., Buyukbingol E. Evaluation of anti-HIV activity of 5-(2-phenyl-3'-indolal)-2-thiohydantoin. Farmaco 1998, vol.53, №7, p.525-527.
- 67.Tsenova L., Sokol K., Freedman V.H., Kaplan G. A combination of thalidomide plus antibiotics protects rabbits from mycobacterial meningitis-associated death. J.Infect. Dis. 1998 vol.177, №.6, p.1563-1572.
- 68.Turner St.R., Strohbach J.W., Tommasi R.A. et al. Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class. J.Med.Chem. 1998, vol.41, p.3467-3476.
- 69.Uher M., Floch L., Jendrichovsry J. N-Substituted 4-isothiocyanatophenyl-sulfonamides. Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 1974, vol. 39, p. 182-184.
- 70.Vroman J.A., Alvim-Gaston M., Avery M.A. Curent progress in the chemistry, medicinal chemistry and drug design of artemisinin based antimalarials. Curr. Pharm. Des. 1999, vol.5, №2, p.101-138; C.A. 131 (1) 70.
- 71.Waechter G.A., Franzblau S.G., Montenegro G. et al. A new antitubercular Mulinane diterpenoid from Azorella madreporica Clos. J.Nat. Prod. 1998, vol.61, №7, p.965-968.

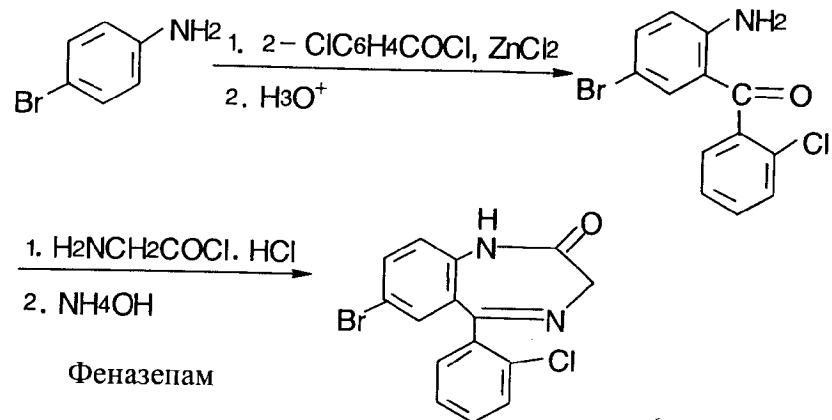
Аналогично алкилированием незамещенного фенотиазина получают Промазин, а из 2-трифторметилфенотиазина и хлорбромпропана с последующим взаимодействием с N-метилпиперазином - Трифтазин.

Трифтазин - нейролептик с более выраженным седативным действием чем Аминазин широко применяется при лечении шизофрении и различных психозов.

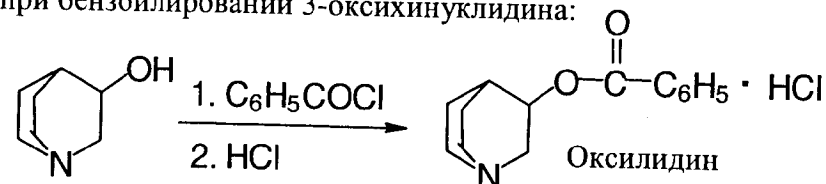
2. КАРБИДИН: нейролептик антипсихотического действия, обладающий умеренной антидепрессивной активностью. Применяется при различных видах шизофрении, при алкогольных психозах. Синтез основан на реакции Фишера и включает восстановление образующегося при этом 3,6-диметил-1,2,3,4-тетрагидро-γ-карболина:



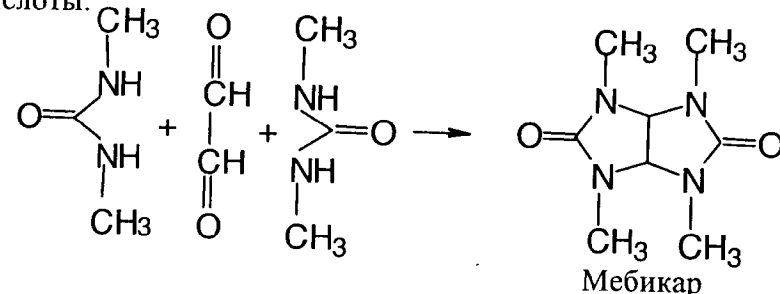
3. ФЕНАЗЕПАМ: оригинальный транквилизатор обладающий снотворным и противосудорожным действием. Применяют при различных психотических и других подобных состояниях, сопровождающихся страхом, тревогой, повышенной раздражительностью, а также при лечении эпилепсии. По своему снотворному эффекту приближается к Нум-разепаму. Построение бенздиазепинового цикла включает ацилирование промежуточного производного – аминокбензофенона хлорангидридом глицина с последующей диазепиновой циклизацией:



4. ОКСИЛИДИН: транквилизатор оказывающий успокаивающее действие. Снижает возбудимость и обладает некоторой антигипертензивной активностью. Образуется при бензоилировании 3-оксихинуклидина:



5. МЕБИКАР: транквилизатор умеренного действия. Применяется при неврозах, сопровождаемых раздражительностью, тревогой, страхом. Получают реакцией N, N'-диметилмочевины с глиоксалем в присутствии соляной кислоты:



Cc1ccc(N)cc1 \rightarrow Cc1ccc(NN=C2CCCCC2=O)cc1 $\xrightarrow[\text{DMF}]{\text{HCOOH}}$

Cc1ccc2c(c1)c3c(c2)C(=O)CCCC3

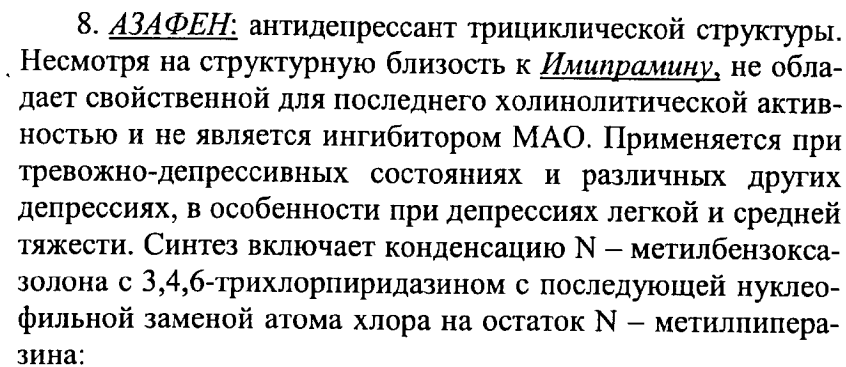
1. $\text{BrCH}_2\text{CH}(\text{OC}_4\text{H}_9)_2$
 CH_3ONa , ДМФА
2. $\text{CH}_3\text{COONH}_4$
3. HCl

Cc1ccc2c(c1)c3c(c2)C(=O)CCCC3

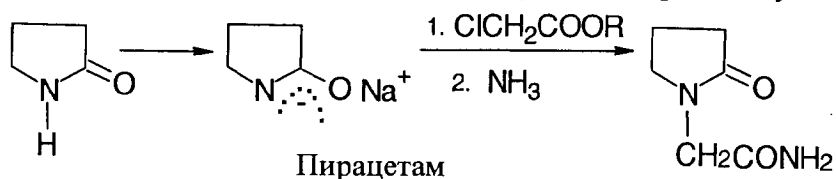
1. NH_4OH
2. $\text{H}_2/\text{Pd} - \text{C}$
3. HCl

 \rightarrow Cc1ccc2c(c1)c3c(c2)C(=O)CCCC3 $\cdot \text{HCl}$

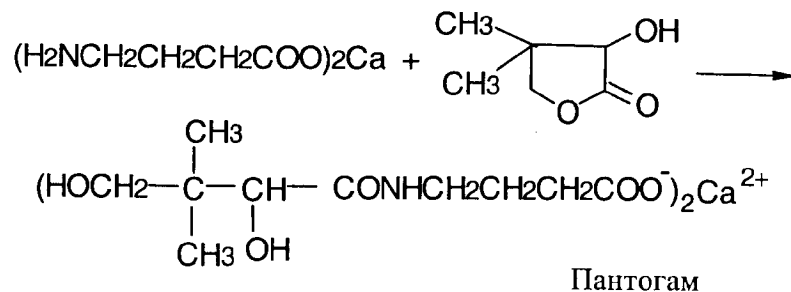
312



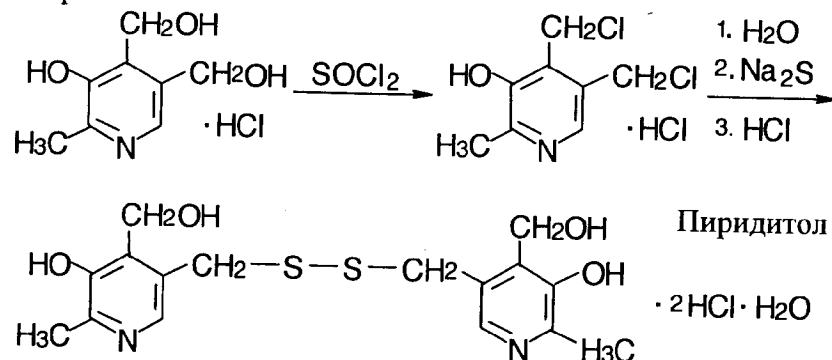
9. ПИРАЦЕТАМ: как препарат ноотропного действия оказывает влияние на интегративные функции мозга, улучшает память и умственные способности, способствует обучению, повышает устойчивость мозга по отношению к агрессивным воздействиям, облегчает передачу информации между полушариями головного мозга, улучшает энергетические процессы и кровоснабжение мозга, повышает его устойчивость к гипоксии. Синтез включает алкилирование натриевой соли пирролидона-2 хлоруксусным эфиром в присутствии катализаторов межфазного переноса с последующим переводом карбалкоксильной группы в карбамидную:



10. ПАНТОГАМ: препарат ноотропного действия, представляющий собой кальциевую соль Д(+) - α, γ - дигидроксидиметилбутирил - γ - аминomásляной кислоты. Улучшает обменные процессы и повышает устойчивость организма к гипоксии, обладает противосудорожной активностью, активирует умственную деятельность и повышает физическую работоспособность. Синтез сводится к взаимодействию кальциевой соли ГАМК с Д(-) - пантолактоном:

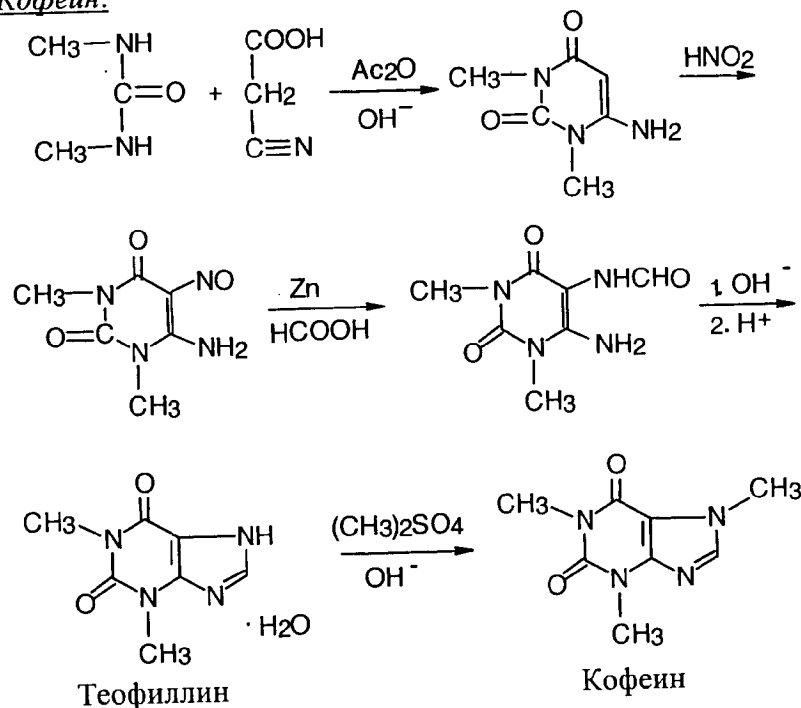


11. ПИРИДИТОЛ: ноотропный препарат имеющий структуру отличную от обычных ноотропов, для которых характерно наличие таких фрагментов как пирролидоновый цикл и остаток ГАМК. Активирует метаболические процессы в ЦНС и повышает устойчивость мозга к гипоксии, снижает содержание ГАМК в нервной ткани, обладает седативными свойствами. Для его синтеза гидрохлорид пиридоксина обрабатывают хлористым тионилем и получают бис-хлорметильное производное, частичный гидролиз которого приводит к 2-метил-3-окси-4-оксиметил-5-хлорметилпиридину. Последний без выделения вводят в реакцию с сульфидом натрия:

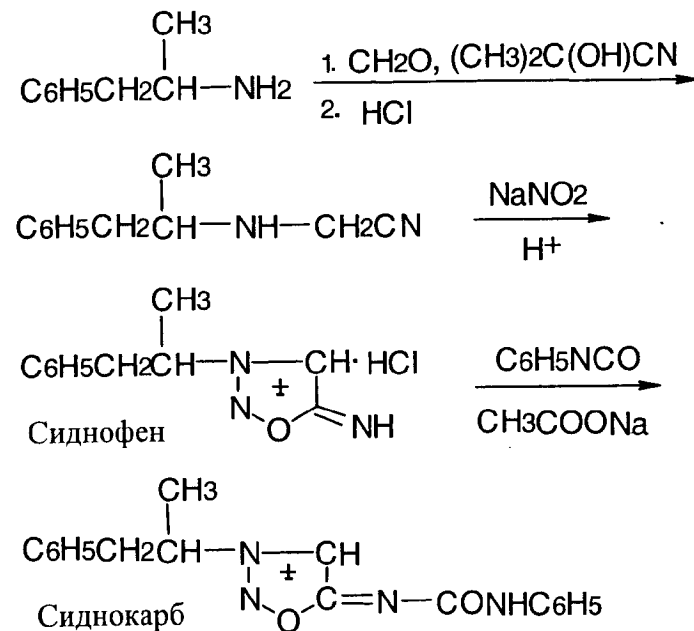


12. КОФЕИН: алкалоид, содержащийся в листьях чая, зернах кофе, оказывает сильное возбуждающее действие на ЦНС, усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга, повышает умственную и физическую работоспособность, усиливает сердечную деятельность. Для его синтеза диметилмочевину переводят в цианацетилмочевину, которую циклизуют в 1,3-диметил-4-аминоурацил. Последний нитрозируют и восстанавливают с последующей имидазольной циклизацией, что приводит к Теофиллину. Теофиллин стимулирует ЦНС (хотя и меньшей степени чем кофеин), усиливает сократительную деятельность миокарда, расширяет периферические коронарные и почечные сосуды.

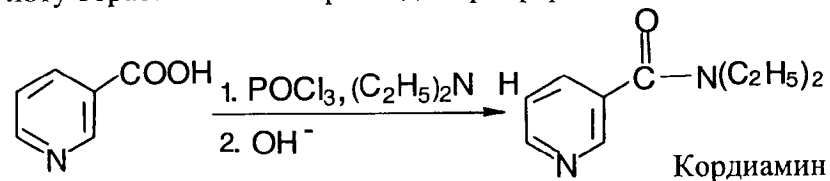
Наиболее важна его способность оказывать бронхорасширяющий эффект. Метилированием Теофиллина получают Кофеин:



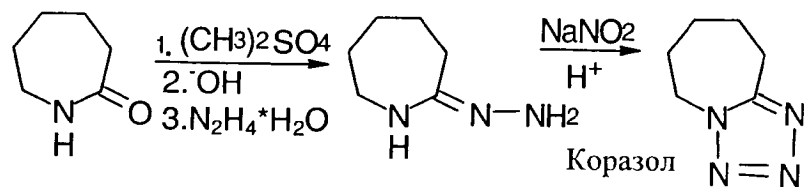
13. СИДНОКАРБ: психостимулятор, действующий в основном на норадренергические структуры мозга. Применяют при астенических состояниях, вялости, подавленности, апатии. Для синтеза β - фенилизо-пропиламин превращают в N -цианометилпроизводное, нитрозирование которого приводит к замыканию сиднониминового цикла. Образующийся при этом Сиднофен-антидепрессант обладающий свойствами обратимого ингибитора МАО. Взаимодействие Сиднофена с фенилизоцианатом приводит к Сиднокарбу:



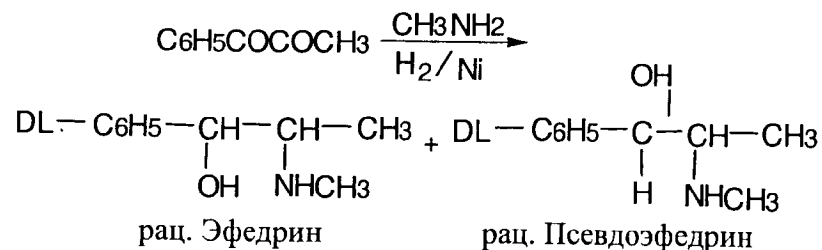
14. КОРДИАМИН: стимулятор ЦНС, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Применяют при расстройствах кровообращения, снижении сосудистого тонуса и ослаблении дыхания. Для синтеза никотиновую кислоту обрабатывают хлороксидом фосфора и диэтиламином:



15. КОРАЗОЛ: analeptическое средство, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Синтез включает обработку О-метилкапролактама (получаемого из капролактама) гидразин-гидратом с последующим замыканием тетразольного цикла под действием азотистой кислоты:

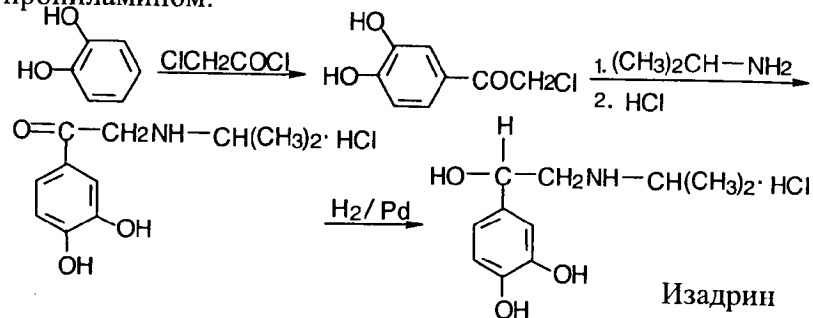


16. ЭФЕДРИН: α -симпатомиметик, вызывающий сужение сосудов, повышение артериального давления, расширение бронхов. Оказывает стимулирующее действие на ЦНС. Для синтеза исходят из бензоилацетила согласно схеме:

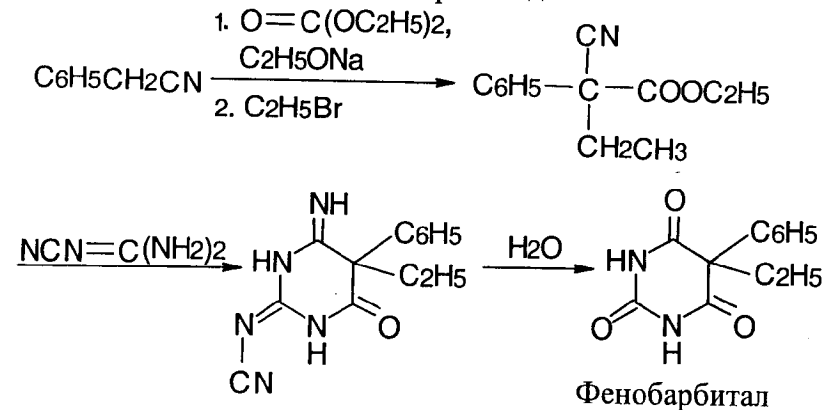


Рацемический Эфедрин разделяют на оптические антиподы с помощью дибензоил – Д - винной кислоты.

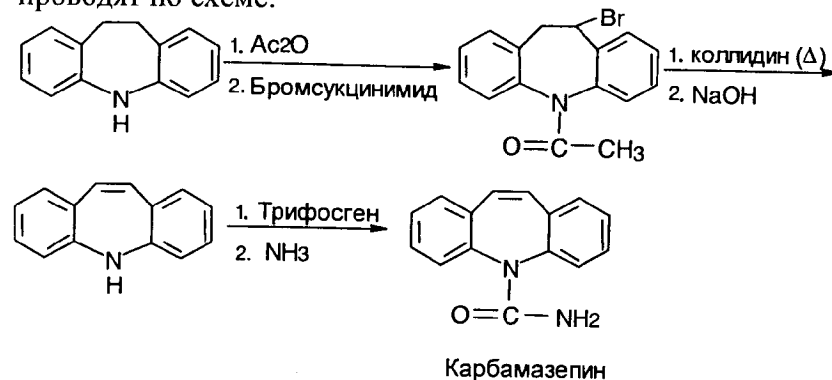
17. ИЗАДРИН: β - адреностимулятор. Обладает сильным бронхорасширяющим действием, вызывает учащение и усиление сердечных сокращений, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, снижает артериальное давление. Синтез основан на С - ацилировании пирокатехина с последующей обработкой хлорацетилпирокатехина изопропиламином:



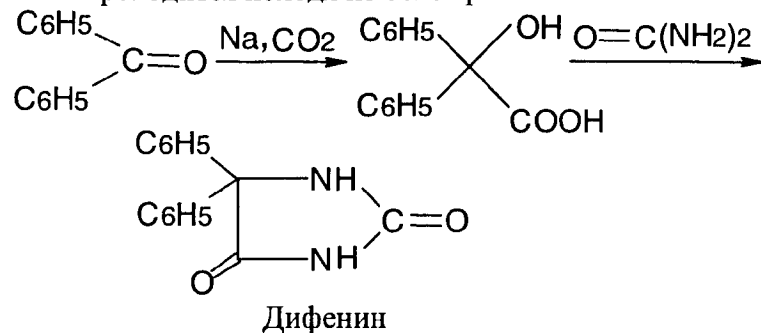
18. ФЕНОБАРБИТАЛ: противоэпилептическое средство, обладает выраженным снотворным эффектом. Для синтеза конденсируют цианистый бензил с диэтилкарбонатом и полученный фенилциануксусный эфир этилируют, образующийся при этом фенилэтилциануксусный эфир конденсируют с дициан диамидом с последующим гидролизом получающегося при этом дииминопроизводного:



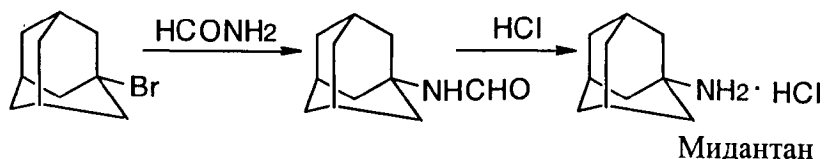
19. КАРБАМАЗЕПИН: обладает выраженным противосудорожным действием, применяется при психомоторной эпилепсии, больших эпилептических припадках, эффективен при маниакально-депрессивных состояниях. Синтез проводят по схеме:



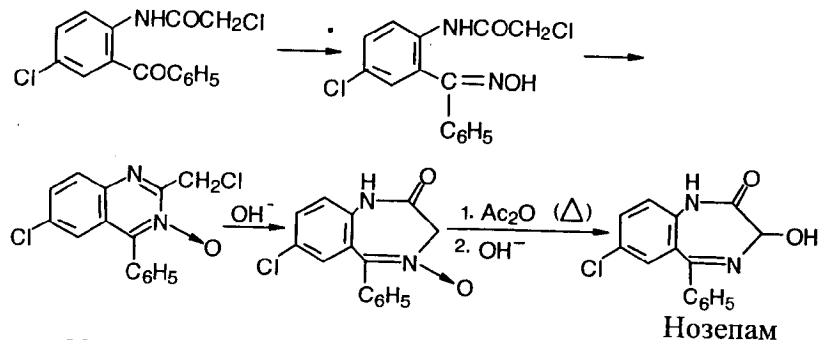
20. ДИФЕНИН: оказывает противосудорожное действие без выраженного снотворного эффекта. Применяют для лечения эпилепсии при больших судорожных припадках. Синтез проводится исходя из бензофенона:



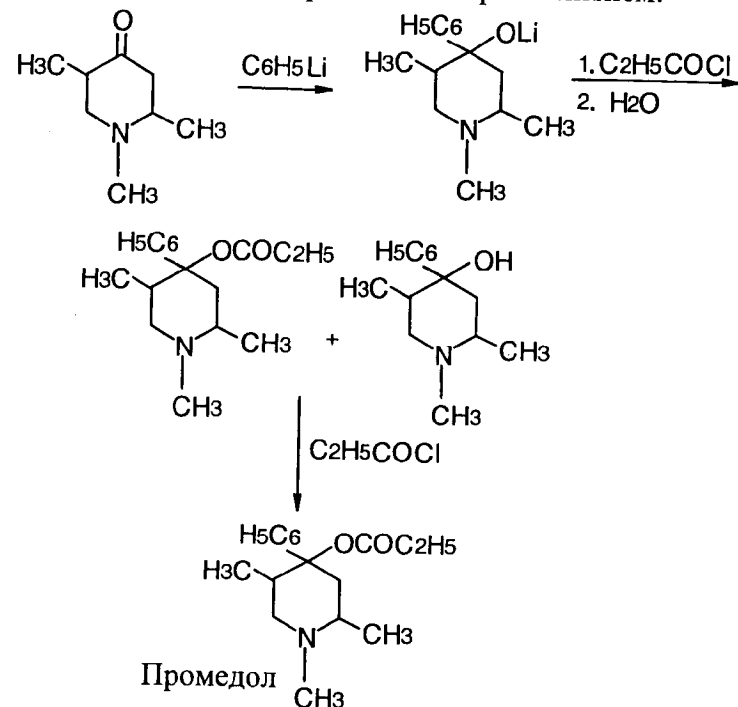
21. МИДАНТАН: стимулирует выделение Дофамина из нейрональных депо и повышает чувствительность дофаминовых рецепторов к воздействию медиатора. Эффективен при лечении паркинсонизма, причиной которого является именно недостаток Дофамина. Синтез включает взаимодействие 1-бромадамантана с формамидом с последующим гидролизом N - формильной группы в кислой среде:



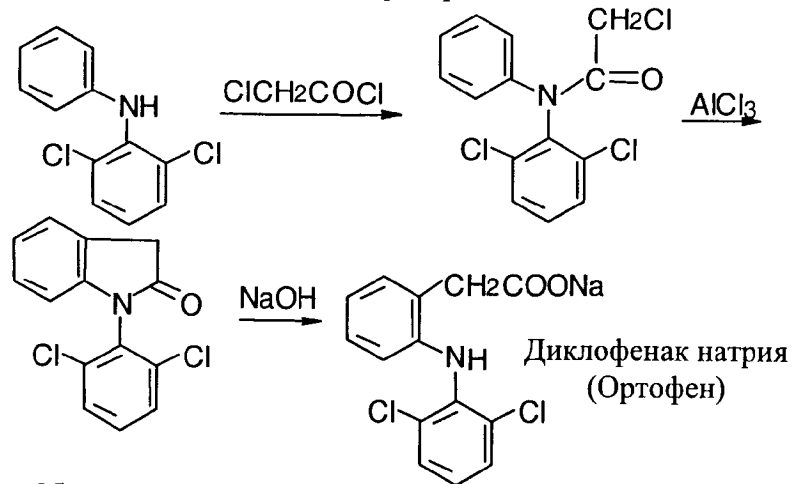
22. НОЗЕПАМ (ОКСАЗЕПАМ): обладает успокаивающим действием, уменьшает чувство тревоги и страха, оказывает противосудорожное и умеренное снотворное действие. Применяют при неврозах, психопатиях, нарушении сна и судорожных состояниях. По одной из схем синтеза сначала получают хиразолин - N - оксид, который превращается в N - оксид бензодиазепаина:



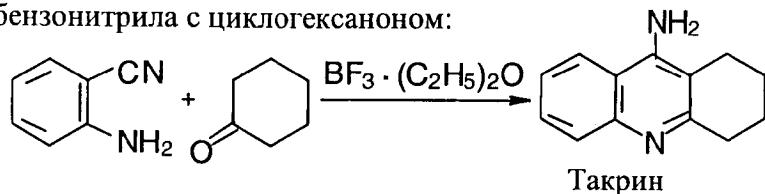
23. ПРОМЕДОЛ: сильный анальгетик, по влиянию на ЦНС близкий к Морфину. Уменьшает восприятие боли и оказывает снотворное действие. Применяют в качестве болеутоляющего средства. Синтез включает взаимодействие 1,2,5 - триметилпиперидона - 4 с фениллитием:



24. **ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ (ОРТОФЕН)**: нестероидный противовоспалительный препарат. Оказывает жаропонижающее, анальгетическое и противовоспалительное действие. Применяют при остром ревматизме, ревматоидном артрите, артрозах. Синтез основан на хлорацетилировании 2,6-дихлордифениламина с последующей циклизацией образующегося при этом N-хлорацетиланилида по Фриделю-Крафтсу и дальнейшем раскрытии лактамного цикла:

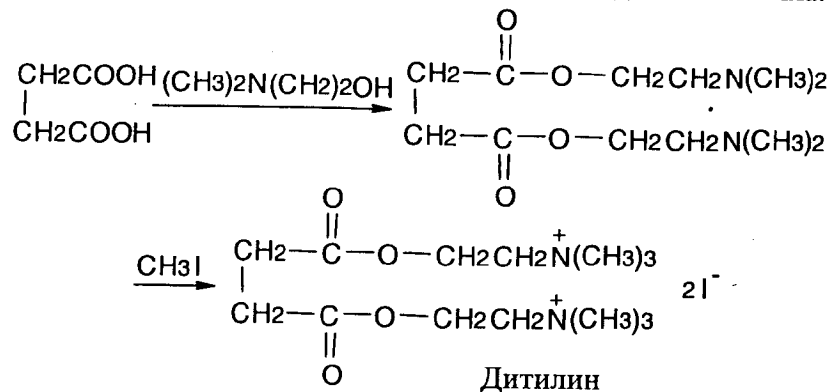


25. **ТАКРИН**: обратимый ингибитор холинэстеразы. Повышает содержание ацетилхолина в тканях (включая ЦНС) и используется для лечения старческих деменций. Рекомендован также в качестве средства для лечения болезни Альцгеймера. Синтез включает взаимодействие 2-аминобензонитрила с циклогексаноном:

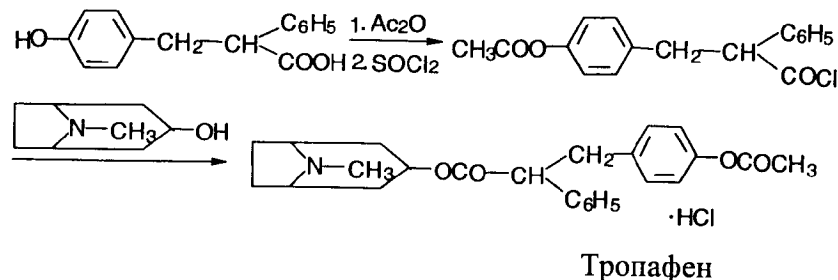


26. **ДИТИЛИН**: представитель деполаризующих миорелаксантов. Обеспечивает быстрое расслабление мышц, хо-

рошо контролируется и управляется повторными введениями. Для синтеза используют янтарную кислоту, которую этерифицируют диметиламиноэтанолом с последующей кватернизацией диметиламиногрупп с помощью иодистого метила.

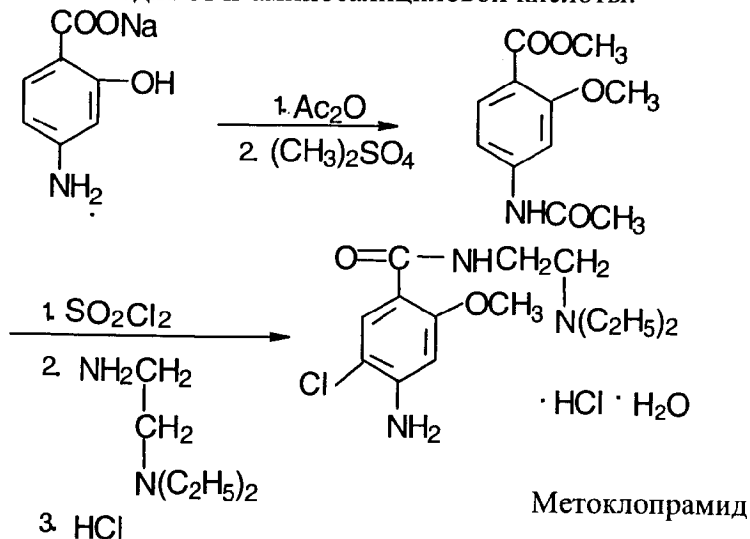


27. **ТРОПАФЕН**: типичный α -адреноблокатор - расширяет периферические сосуды и, соответственно, вызывает снижение артериального давления, усиливает кровообращение. Синтез включает ацетилирование β -фенил- β -(п-оксифенил) пропионовой кислоты и получение хлорангидрида образующейся при этом кислоты, который вводят без выделения в реакцию с тропином:

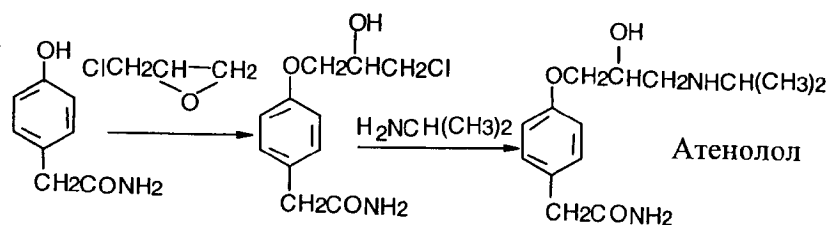


28. **МЕТОКЛОПРАМИД (ЦЕРУКАЛ)**: специфический блокатор дофаминовых и серотониновых рецепторов. Оказывает противорвотное действие, а также регулирующее влияние на функции желудочно-кишечного тракта. Для

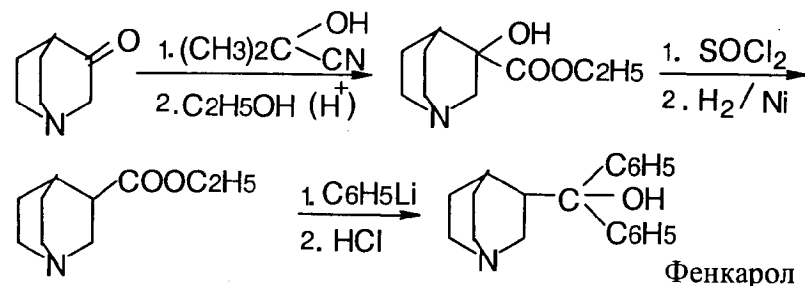
синтез исходят от п-аминосалициловой кислоты:



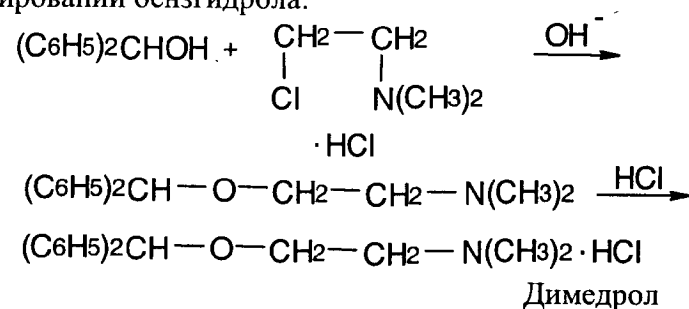
29. АТЕНОЛОЛ: избирательный (кардиоселективный) β -адреноблокатор. Применяют при стенокардии и нарушениях сердечного ритма, а также для лечения гипертонии. Синтез характерен для получения большинства β -адреноблокаторов:



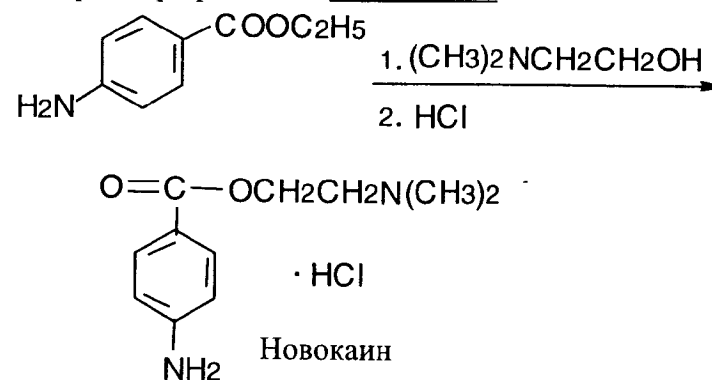
30. ФЕНКАРОЛ: противогистаминный препарат, блокирующий H_1 -рецепторы. Обладает сильной противогистаминной активностью и эффективен при лечении аллергических заболеваний. Получают его исходя от хинуклидона-3, который последовательно превращают сначала в циангидрин, а затем в 3-этоксикарбонилхинуклидин:

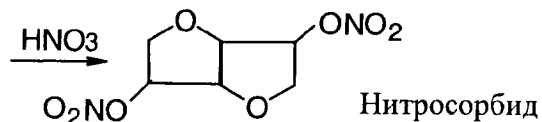


31. ДИМЕДРОЛ: обладает выраженной противогистаминной активностью, проявляет седативный эффект и, соответственно, снотворное действие. Синтез основан на O-алкилировании бензгидрола:



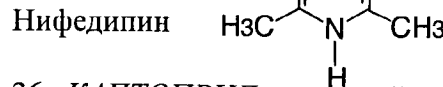
32. НОВОКАИН: местный анестетик, применяющийся для инфильтрационной и спинномозговой анестезии. Получают пере-этерификацией Анестезина:



$$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{OH} \text{OH} \text{OH} \\ | \quad | \quad | \quad | \\ \text{CH}_2\text{CHCHCHCHCH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow[\text{ксилол}]{\text{п-TsOH}} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$$
CN(C)C(=O)OC(=O)c1cccnc1.C#NCN>>CC1=C(C#N)C(=O)N(C)C1c2cccnc2

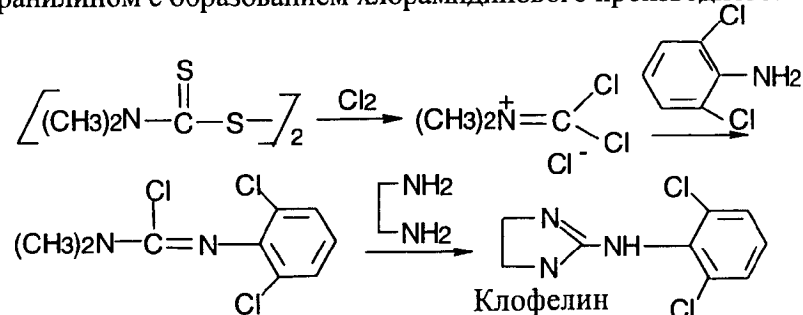
Милринон

35. НИФЕДИПИН: основной представитель антагонистов ионов кальция. Расширяет коронарные и периферические сосуды и уменьшает потребность миокарда в кислороде. Применяют в качестве антиангинального средства при ишемической болезни сердца с приступами стенокардии, а также для снижения артериального давления. Синтез основан на конденсации о-нитробензальдегида с ацетоуксусным эфиром и аммиаком по Ганчу:

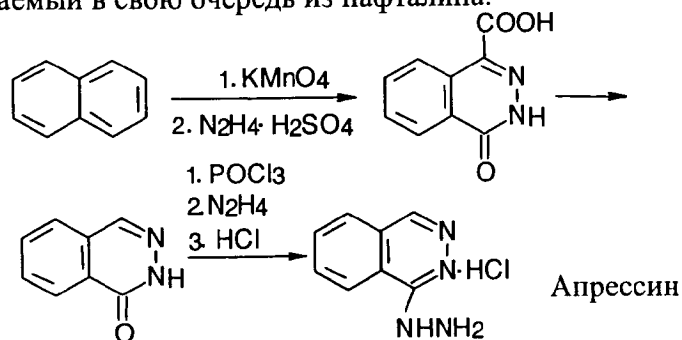

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_3 \\
 | \\
 \text{HSCH}_2\text{CHCOO}(\text{CH}_3)_3 + \text{N-methyl-2-pyrrolidone-1-carboxylic acid tert-butyl ester} \longrightarrow \\
 \text{N-methyl-2-pyrrolidone-1-carboxylic acid tert-butyl ester} \longrightarrow \text{N-methyl-2-pyrrolidone-1-carboxylic acid} \\
 \text{O}=\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SH} \qquad \qquad \qquad \text{O}=\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SH} \\
 \text{Kantopril}
 \end{array}$$

327

37. **КЛОФЕЛИН**: антигипертензивное средство. Стимулирует α_2 -адренорецепторы, снижает поток симпатических импульсов из ЦНС, задерживает высвобождение норадреналина из нервных окончаний, чем и объясняется мощный гипотензивный эффект. Синтез основан на получении N, N-диметил-N-дихлорметилениммония хлористого (хлорид фосгениммония), который легко взаимодействует с 2,6-дихлоранилином с образованием хлорамидинового производного:

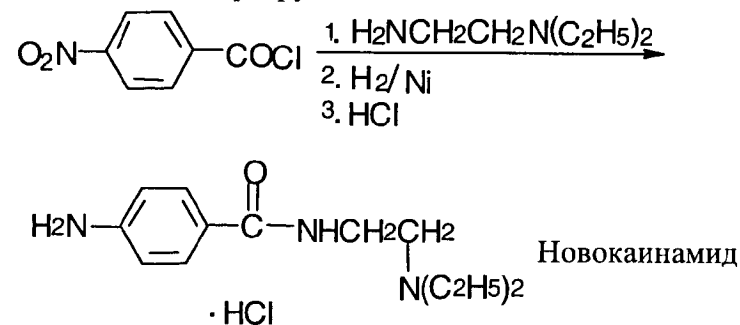


38. **АПРЕССИН**: периферический вазодилататор. Уменьшает сопротивление резистентных сосудов, вызывает снижение артериального давления, а также нагрузку на миокард и усиливает сердечный выброс. Применяют при артериальной гипертензии. Для синтеза используют **Фталазон**, получаемый в свою очередь из нафталина:

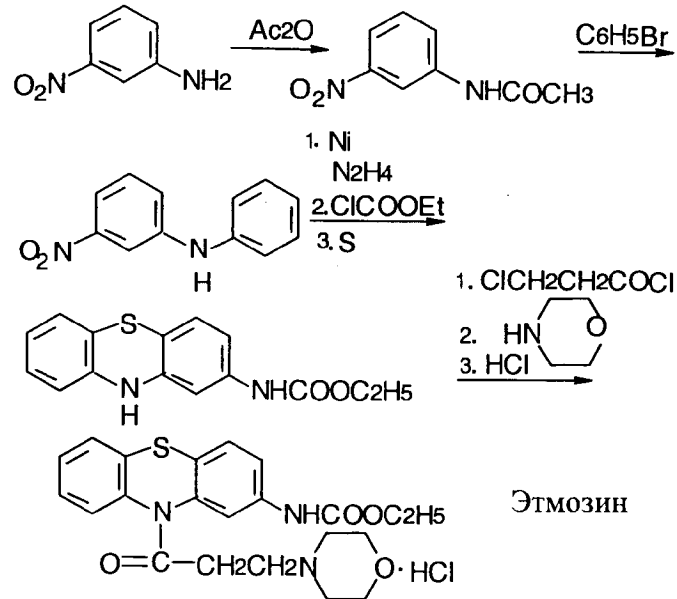


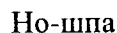
39. **НОВОКАИНАМИД**: антиаритмический препарат первого класса. Применяют при расстройствах сердечного

ритма. Получают обработкой хлорангидрида п-нитробензойной кислоты диэтиламиноэтиламином с последующим восстановлением нитрогруппы:

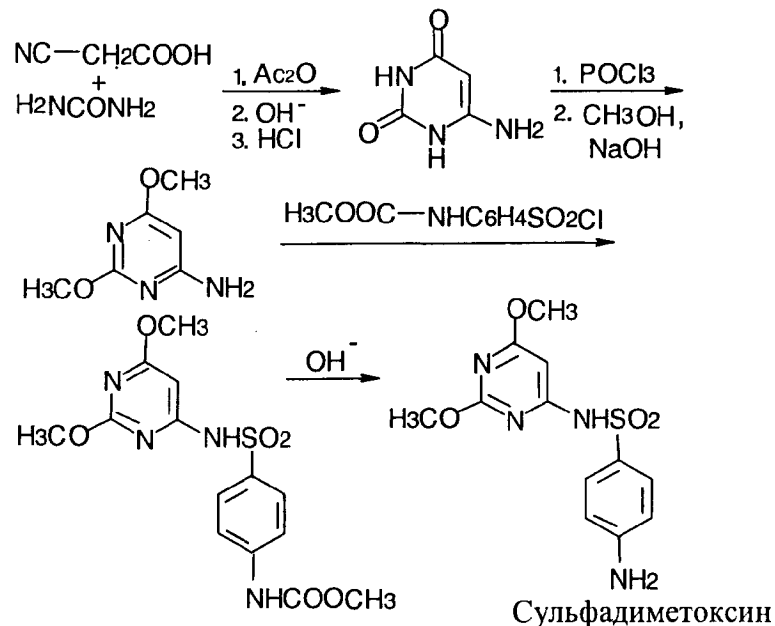


40. **ЭТМОЗИН**: эффективное антиаритмическое средство первого класса. Оказывает хинидиноподобное действие, а также обладает коронарорасширяющим, спазмолитическим и м-холинолитическим эффектом. Синтез основан на реакции Ульмана:

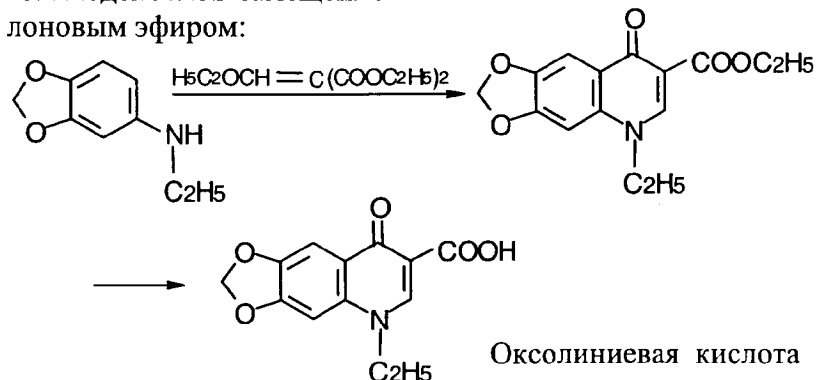


$$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-OH} \xrightarrow[\text{HO}^-]{(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SO}_4} \text{C}_2\text{H}_5\text{O-C}_6\text{H}_4\text{-OC}_2\text{H}_5 \xrightarrow[2. \text{CN}^-]{1. \text{CH}_2\text{O}, \text{HCl}}$$

$$\begin{array}{ccc} \text{H}_5\text{C}_2\text{O}-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-\text{COOC}_2\text{H}_5 & \xrightarrow{\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}} & \text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-\text{C}(\text{NH})=\text{N}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ & & \downarrow \text{HCONH}_2 \\ & & \text{Allopurinol} \end{array}$$
$$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCH}_3 \rightarrow \text{H}-\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$$

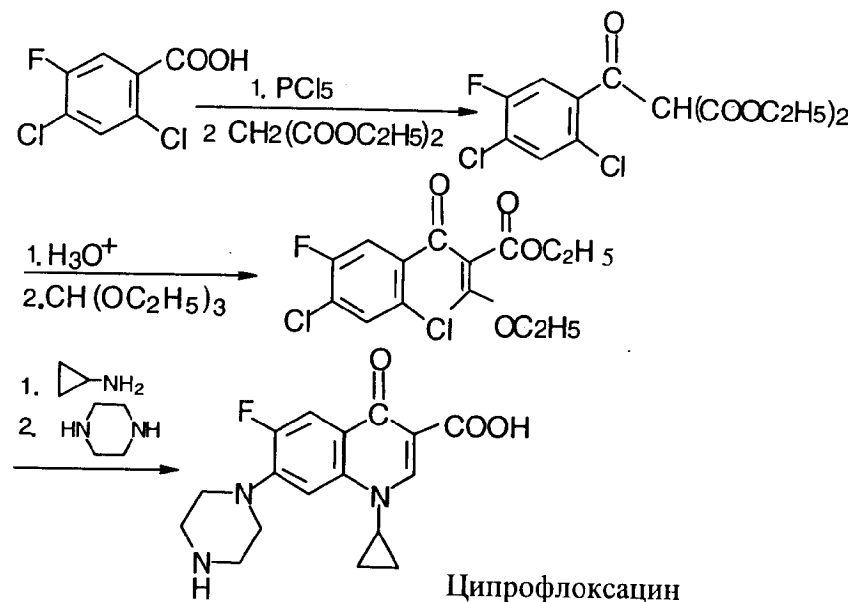

331



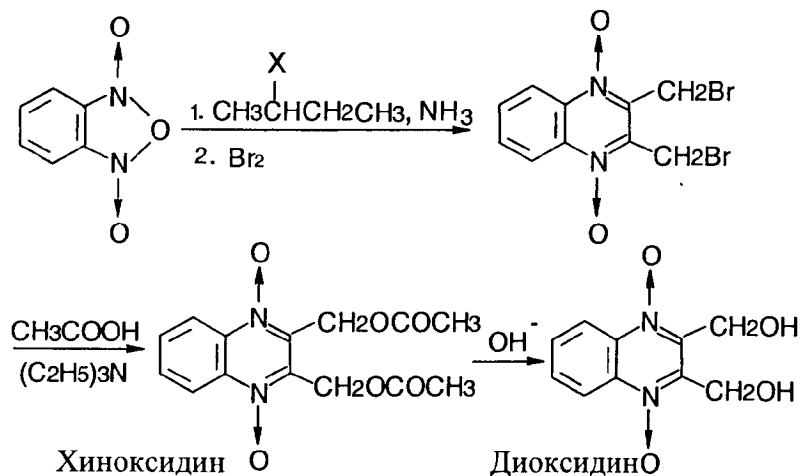
45. ОКСОЛИНИЕВАЯ КИСЛОТА: антибактериальный препарат эффективный по отношению к грамотрицательным бактериям. Применяется при инфекциях мочевых путей, циститах, пиелитах, простатитах. Синтез основан на взаимодействии замещенного анилина с этоксиметиленмалоновым эфиром:



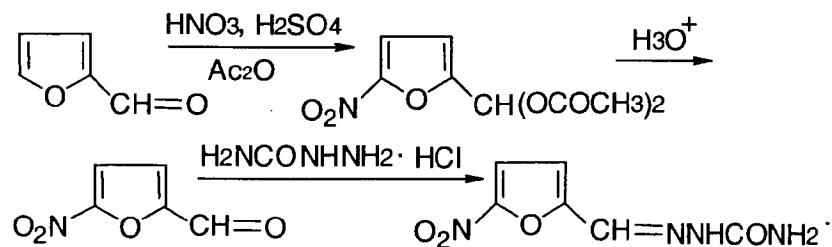
46. ЦИПРОФЛОКСАЦИН: антибактериальное средство широкого спектра действия, влияющее преимущественно на грамотрицательные бактерии. Применяют при инфекциях дыхательных путей, кожи и мягких тканей, костей, суставов, желудочно-кишечного тракта, а также при инфекциях мочевых путей. Синтез сложен и основан на замыкании пиридинового цикла с последующей заменой атома хлора в бензольном кольце на остаток пиперазина:



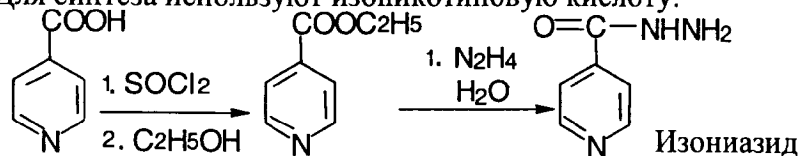
47. ДИОКСИДИН: антибактериальное средство широкого спектра действия. Эффективно при инфекциях, вызываемых сальмонеллами, стафилококками, стрептококками. Применяется при лечении тяжелых гнойно-воспалительных процессов. Синтез включает промежуточное получение другого антибактериального препарата - *Хиноксидина*.



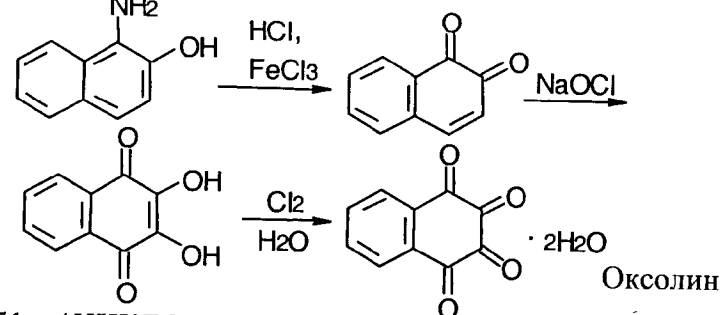
48. ФУРАЦИЛЛИН: антибактериальное средство. Применяется для лечения и профилактики гнойно-воспалительных процессов и при бактериальной дизентерии. Синтезирован на основе фурфурола:



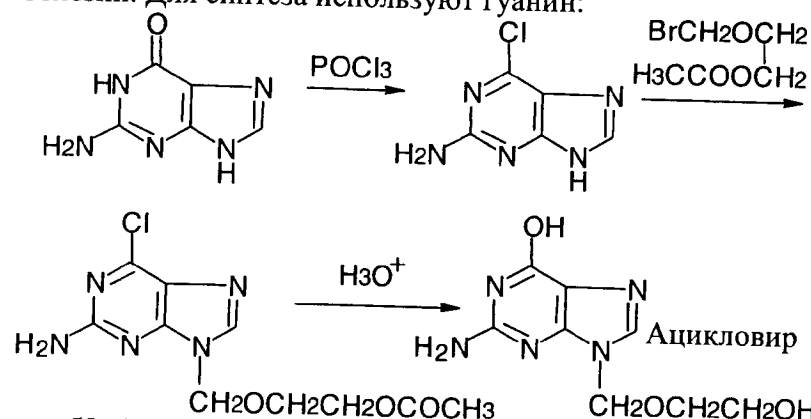
49. ИЗОНИАЗИД: противотуберкулезное средство с высокой бактериостатической активностью. Применяется для лечения всех форм и локализаций активного туберкулеза. Для синтеза используют изоникотиновую кислоту:



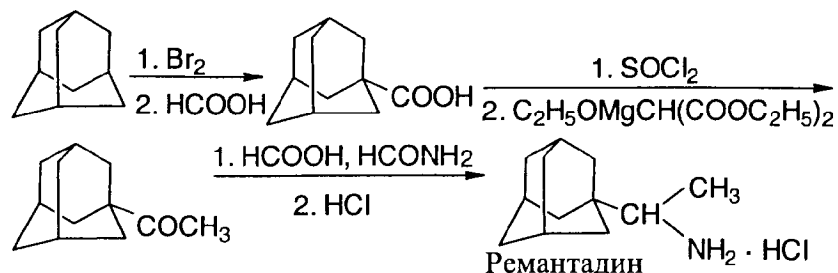
50. ОКСОЛИН: противовирусное средство, используется для профилактики гриппа. Синтез основан на окислении 1-амино-2-нафтола:



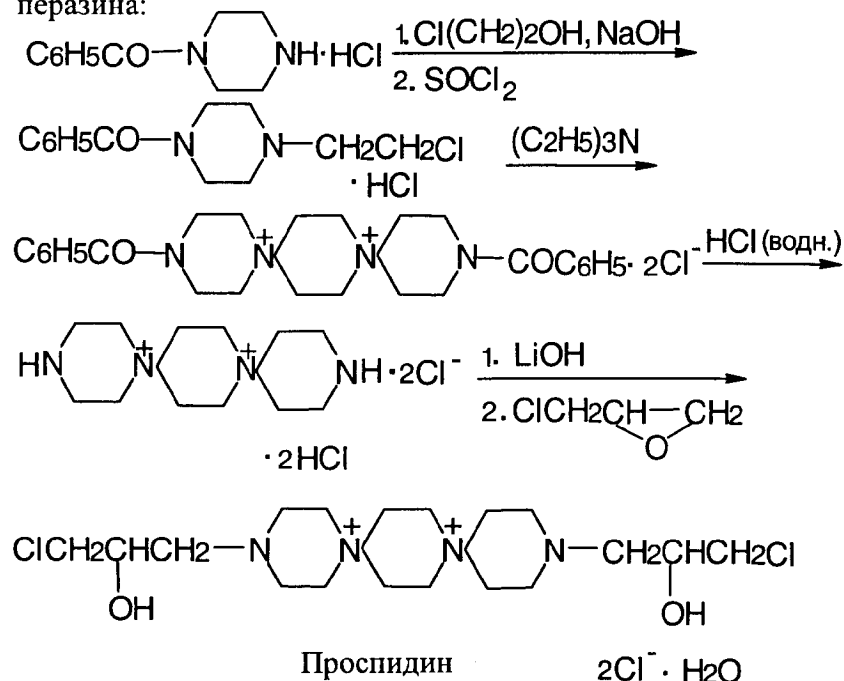
51. АЦИКЛОВИР: противовирусное средство, эффективное в отношении вирусов простого герпеса и опоясывающего лишая. Предупреждает образование новых элементов сыпи, снижает вероятность кожной диссеминации, ускоряет образование корки, ослабляет боль в острой фазе болезни. Для синтеза используют гуанин:



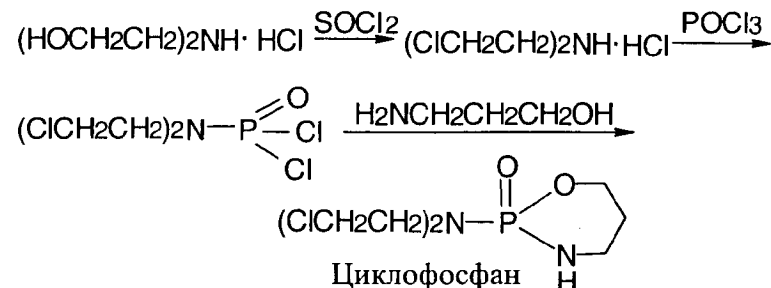
52. РЕМАНТАДИН: противовирусное средство. Применяют для раннего лечения и профилактики гриппа А в период эпидемии. Исходное соединение для синтеза - адамантан:



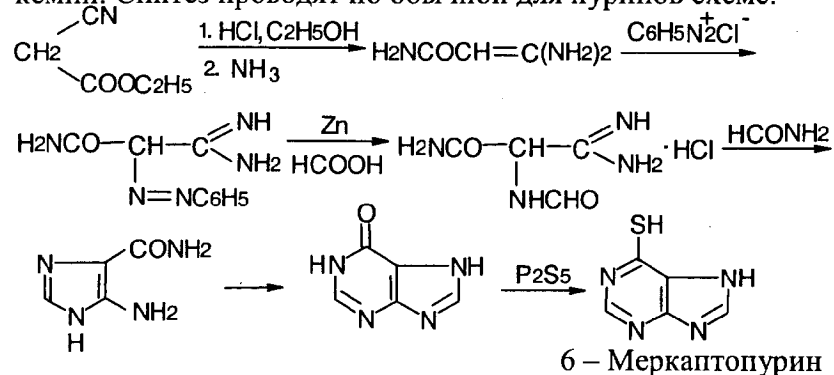
53. **ПРОСПИДИН**: противоопухолевое средство. Применяют при раке гортани и злокачественных новообразованиях глотки. Синтез основан на применении N – бензоилпиперазина:



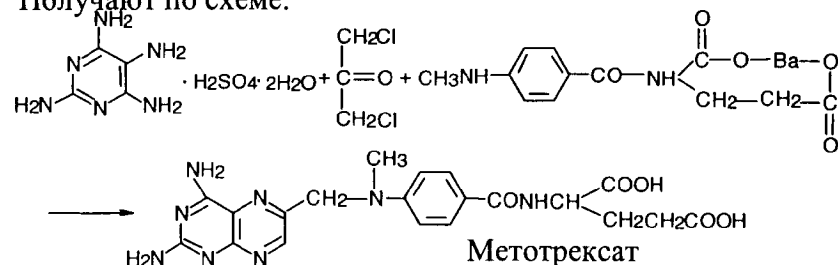
54. **ЦИКЛОФОСФАН**: алкилирующий цитостатический препарат. Применяют при раковых заболеваниях легких, молочной железы, яичников. Синтез включает взаимодействие диэтаноламина с тионилхлоридом:



55. **6-МЕРКАПТОПУРИН**: антиметаболит пуринов. Нарушает рост пролиферирующих тканей и биосинтез нуклеотидов, оказывает цитостатическое действие. Применяют при остром лимфобластном лейкозе, остром миелобластном лейкозе, для профилактики и лечения нейрорлейкемии. Синтез проводят по обычной для пуринов схеме:



56. **МЕТОТРЕКСАТ**: противораковое средство. Подавляет клеточный митоз и рост пролиферирующих тканей. Получают по схеме:



Предметный указатель веществ

А-7 (препарат А-7) 43,69,70
Адамантан 69,337
Адебит 208
Адеметионин 212
Аделилацклаза 145
S-Аденозил-L-метионин 95,211,212
Аденозин 139,146
цАденозинмонофосфат (цАМФ) 15,145, 146,150,167
Аденозин-5'-монофосфат АМФ 39,139
Аденозинтрифосфат АТФ 97,104,139, 143,146,167,198,213
Аденозинтрифосфатаза 196,279
Адреналин 10,14,24,25,26,31,116,147
Азалеитин 55
Азамин 93
6-Азаурацил 59
Азафен 91,92,93,95,313
3-Азидо-2,3-дидезокситимидин, Азидотимидин АЗТ 43,282
Азидофибрат 133
Азоксодон 106
Азота закись 63
Азота оксид 139,170,195
Аквафор 222
Акригеллин 144,145
Акридин 10,11
Акрихин 17,300,302
Аланин 37,202,269
Алкилирующие средства 42,43,294
Аллилгномочевина 276
Аллоксантин 40
Аллопуринол 40,41,225,226,330
Аллохол 214
Альдегиддегидрогеназа 124
Альдостерон 223
Альпрозолам 56,57
Амидарон 166,167
2-Амидинотиомочевина 136
Амидопирин 72,73
Амизил 58
Амилнитрит 22,138
Амилорид 223,224
Аминазин 53,309
Аминалон 24,96
9-Аминоакридин 300

2-(4-Аминобензолсульфонамидо)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол 202
2-(2-Амино-5-бромфенил)-2-оксиметил-1,3-диоксолан 88
Аминогликозиды 242
Аминогуанидин 187,204
Аминоиндоксуридин 281,289
Аминостигмин 115
п - Аминофенол 72,214
4- Аминохинолин 300
8-Аминохинолин 300
S-Аминоэтилизотиомочевина 187
Амиридин 115
Амитриптилин 86,87,88,90,91
Ампициллин 237,242
Амринон 148,151
Амсакрин 11
Амтизол 136
Амфетамин 10,51,86,102,103,106,109
Анабазин 103
Анальгин 72,73
Анаприлин 36,37,119
Ангиотензин – конвертирующий фермент АКФ 153,182,328
Ангиотензины 42,153,159
Анестезин 122,270,325
Анирацетам 95,96
Антибиотики 73,229,231,234,236,259,261
Антикоагулянты 41
Антидеприл, см. Имипрамин
Антиметаболиты 32,295
Антипирин 72,73,270
Апоморфин 86,108,126
Апоцианин 216
Апрессин 169,328
Арбидол 290
Аргинин 17,156,171,176,186
Ареколин 86
Артезунаут 299
Артемедер 299
Артемизинин 299
Артетер 299
Аспирин 18
Астемизол 121
Атенолол 119,324
Ацеалтрат 61

Ацелалсон 301
Ацединол 67
Ацеклидин 112
Ацетазоламид 221,221
Ацетальдегид 124,125
п-Ацетамидобензальдегид 266
Ацетилгидразин 160
Ацетилхолин 13,15,35,36,42,110
Ацетилхолинэстераза 15,36,111
Ацетилцистеин 178
Ацетогексамид 199
Ацетоксивалтратидрин 61
Ацетон 193
N-Ацетонилизатина 3-этиленацеталь 87
Ацефен 96,97
Ацикловир 30,39,289,293,335
Аципимокс 133
Бактрим, см. Сульфаметоксазол
Барбитал 10,65
Барбитураты 65,220,224
Безамидин 133
Безафибрат 133
Беклобрат 133
Бемитил 107
Бенарилат 49
Бензгидрилпиперидин 106
Бензизатины 85
Бензиламин 80
Бензилпенициллин 18,237,249
Бензимидазол 235,285
Бензогексоний 170
N – Бензоил – L – агинин 174
Бензоилпас 263
Бензомабил 66
Бензонал 66
Бензофуорокан 122,123
Бензотэф 294
Бенсеразид 69
Бепакс 263
Берберина гидросульфат 215
Бефол 89
Бигуаниды 198,204,300
Бигумаль 46,300,302
Бикарфен 119,120
Билирубин 214
Бинодалин 84
Блемарен 225
Бонафтон 290
Брадикардические средства 150
Брадикинин 154

Брома препараты 59,61
Бромантан 110
Бромкамфора 59
5 – Бромсалицилальдегид 253
Брофаромин 89
Бруфен, см. Ибупрофен
Букарбан 197,198,201,251
Буметамид 222
Буспар, см. Буспирон
Буспирон 57
Бутадион 73,74
Бутамид 199
Бутилбигуанидин 201
Бутомелид 264
Буфалисенолиды 143
Буфалин 143,144
Буформин 204
Вазопрессин 98,195,219
Валепатриаты 61,62
Валин 269
Валирацил 61
Валокордин 61
Валокормид 61
Валтрат 61
Вальман 61
Ванадила соединения 195
Ванилин 216,255
Вардакс 149
Веразид 260
Верапамил 167
Вещество Р 14
Видарабин 281,289
Винбластин 295
N – Винилпирролидон 214
Винкристин 295
Винэтен 62
Виомицин 259,262
Витамин В₁ 207,210
Витамин В₂ 210
Витамин В₆ 210
Витамин В₁₂ 210
Витамин В₁₅ 211
Витамин Е 205,206
Витамин К 41,218
Витамин РР 210
Витамин U 212
Витогепат 210
Вольтарен, см. Диклофенак - натрий
Габакулин 101,102

Габапентин 58
 Галантамин 42, 114
 Галоперидол 54
 Ганглиоблокаторы 169
 Ганцикловир 289, 290, 292
 Гастрин 14, 202
 Гексаметилтетрамин 225
 Гексенал 64
 Гемаглютинин 276
 Гемоглобин 172, 214
 Гемфибозил 133
 Генистеин 218
 Гентамицины 240
 Гепарин 41
 5 – Гептил – 2 – тиогидантоин 269
 Гептрал 212, 213
 Гигроний 170
 Гидазепам 56, 57
 Гидрокортизон 24
 Гидроксамовые кислоты 188
 Гидроксиаргинин 172
 N – Гидроксибензолсульфамид 180
 N – Гидроксигуанидины 175
 10 – Гидроксиузамбарензин 300
 4 – Гидроксифенилглиоксаль 141
 Гидроксихлорохин 300
 Гипоксантин 40, 225, 331
 ДНК – Гираза 233
 Гистамин 14, 119
 Гитоксин 143, 144
 Глиборнурид 200
 Глибузол 200
 Глибурид 199
 Глибутиазол 200
 Глибутид 204
 Глигексамид 199
 Гликидон 199
 Гликлазид 200
 Гликоген 195
 Гликозиды сердечные 143, 220
 Гликоксепид 200
 Гликониазид 260
 Глимидин 200
 Глипизид 199
 Глипинамид 200
 Глиформин 204
 Глицерин 209
 Глицин 14, 97, 202, 222
 Глицинбетаин 217
 Глудантан 69, 70

Глутатион 19, 44, 182, 213
 Глюкагон 194
 Глюкоза 8, 180, 194, 196, 201, 203
 цГМФ 146, 171, 180, 188
 L – Гомотиоцитруллин 187
 Гранисетрон 78
 Гуанилин 176, 203
 Гуанилатциклаза 171, 173, 182, 188
 Гуанин 336
 Гуанозинтрифосфат ГФТ 171
 Гуанфацин 153, 169
 Гуарем 133
 Гутимин 136
 ДДТ 270
 Дезимипрамин 90, 94
 Дезоксигуанозинтрифосфат 39
 Дезоксиноирмидин 292
 Декаметоний 43
 Деметадон 46
 5'-О-Дионкофиллин 300
 Диазафеноксазин 93
 Диазепам, см. Сибазон
 1,2 – Диазет – 1,2 – диоксиды 183
 Диакарб 221, 222
 Диафенилсульфон 300, 301
 Диацетил 274
 Дигидралазин 169
 Дигидрострептомицин 262
 Дигидрофолатдигидрогеназа 37
 Дигидрофолатсинтетазы 33
 Дигидроэрготамин 117, 124
 Дигитоксин 143, 144
 2',3'-Дидезокси-3'-азидотимидин 282
 Дидроалтрат 61
 Дизопирамид 164, 165
 Дизопропилфторфосфат 113
 Дикаин 123
 Диклофенак – натрий 74, 177, 320
 Димебон 119, 120
 Димедрол 53, 119, 120, 325
 Димеколин 170
 2,3 – Димеркаптопропанол 155
 п – Диметиламинобензальдегид 253
 2-[2-(Диметиламино)этил]тио-5,6-
 диметилбензимидазол 150
 3,7-Диметил – 1-[5 – оксогексил]ксантин,
 см. Пентоксифиллин
 4-(3,4-Диметоксибензил)имидазолон-2 150
 Диоксидин 233, 333, 334

Дипептидил – карбоксипептидаза 153
 Диплацин 112, 113
 Дипразин 119, 120
 Дипромоний хлористый 211
 Дисульфам 253
 Дисульфирам 124
 Дисульфурмин 253
 Дитилин 35, 112, 113, 322, 323
 Дитиопирацетам 100
 Дифенин 60, 320
 Дифлунисал 75, 76
 Дихлордизтилсульфид 42
 Дихлорофенамид 221
 Дихлотиазид 223, 251
 ДММА 164

N – (β - Диэтиламиноэтил)бензамид 268
 2-[2-(Диэтиламино)этил]тио-5,6-
 диметилбензимидазол 150
 Добутамин 31, 32, 116, 145
 Доксизиклин 239
 Допамин, см. Дофамин
 Допексамин 145
 L – ДОФА 20, 21, 67, 69
 Дофамин 13, 14, 20, 21, 25, 26, 67, 68, 69, 80,
 105, 108, 145, 147, 320
 Дроперидол 54
 ЕЕ 1293 222

Зафран, см. Ондасетрон
 Зокор, см. Симвастатин

Ибупроксам 75
 Ибупрофен 74, 75
 Идоксуридин 281, 289
 Изадрин 10, 116, 117, 318
 Изатин 81, 85, 270
 Изобутол 262
 Изовалероксисвалтратгидрин 61
 Изоксикам 76
 Изoleyцин 269
 Изониазид 160, 161, 257, 258, 259, 303, 334
 Изопропиламинипирин 49
 Изосорбида динитрат, см. Нитро-сорбид
 Изосорбида 5 – мононитрат 138
 Изотиомочевинны 187
 Изотиорбамин 136
 Изотиоцианаты 297
 Имазодан 149
 Имидазол 149

Имизин, см. Имипрамин
 Иминодобензил 54
 Имипрамин 79, 80, 84, 90, 91, 93, 94, 313
 N-Индазолметилмочевинны 286
 Индинавир 287
 Индоксил, см. Индолинон – 3
 Индолиндион – 2, 3, см. Изатин
 Индолинон – 2 85, 165
 Индолинон – 3 85
 Индометацин 44, 45, 73, 74, 75, 77
 Индопан 51, 83, 84
 Индурацин 133, 135
 Инказан 83, 84, 91, 312
 Инозин - 5' – фосфат 39
 Инсулин 24, 25, 193, 198
 Интеграза вирусная 287
 Интерфероны 281
 5 – Иоддезоксуридин, см. Идоксуридин
 Иприт азотистый 42, 187
 Ипрониазид 79, 80, 81
 Иридоиды 61, 217
 Иринотекан 297

Казеин 211
 Камбендазол 235
 Кампестерин 217
 Камфора 103
 Канамидин 259
 Капотен, см. Каптоприл
 Капреомицин 259
 Каптоприл 42, 69, 156, 327
 Карбамазепин 66, 125, 319
 Карбахолин 112
 Карбендазин 235
 Карбенициллин 237
 Карбидин 55, 310
 Карбинола 68
 Карбоангидраза 221
 Карбутамид, см. Букарбан
 Карвакрол 270
 Карденолиды 143
 Кардиостерил, см. Дофамин
 Карнитин 140
 Кароксазон 89
 Кастаноспермин 290
 Карфециллин 237
 Катехин 287
 Катехол - O - метилтрансфераза 19
 Кверцетин 209, 217
 Келфизин, см. Сульфален

- Кетамин 64
Кетизал 87
Кипазин 89
Кислота
- адамантанкарбоксильная 201
- п-аминобензойная ПАБК 34,41,245
- 5'-амино-2',5'-дидезокси-уридилловая 39
- β-аминомасляная 164
- γ-аминомасляная ГАМК 14,24,28,42, 56,58,64,66,96,97,98,140,201,314
- 2-аминоникотиновая 60
- 6-аминопеницилловая 6- АПК 237,238
- п-аминосалициловая ПАСК 259,262, 263,270,324
- 5-аминосалициловая 252
- 7-аминоцефалоспориновая 7-АЦК 237,238
- арахидоновая 74
- аскорбиновая 181
- аспарагиновая 14,28
- N-ацетилнейраминовая 277
- ацетилсалициловая АСК 49,73,75,76
- ацетоуксусная 193
- барбитуровая 10
- D-2-бензилянтарная 155
- бетулиновая 287
- α -бромизовалериановая 61
- 5-бромсалицилгидроксамовая 263
- винная 225
- гексановая 28
- β-гидрокси-γ-амино-масляная, см. Карнитин
- β-гидроксимасляная 193
- глутаминовая 14,28
- глутаровая 287
- глюкуроновая 19
- гомопантотеновая 60
- дезоксиуридилловая 38
- дигидролипоевая 205
- дигидрофолиевая ДГФК 34,35,37,41, 247
- диметилакриловая 144
- 2-(4-изобутилфенил) пропионовая 75
- изоникотиновая 259,270,336
- клавулановая 242
- клофибриновая 134
- коламинфосфорная 265
- лимонная 225
- линолевая 210
- линоленовая 210
- липоевая 205
- малеиновая 214
- малоновая 34
- масляная 210
- мезоксалева 205
- метилентетрагидрофолиевая 38
- 3-метокси-4-гидрокси- фенилуксусная 146
- 6-метоксинафтил-2-уксусная 44
- мочева 40,41,225,331
- налгидиксовая 231,232,235
- нафтил-1-уксусная 270
- никотиновая 28,60,135,148,196,197, 271
- 4-оксибензойная 270
- 2-окси-1-нафтойная 270
- оксолиниевая 231,232,235,332
- олеаноловая 287
- олсиновая 210
- оротовая 59
- пальмитиновая 210
- пангамовая 211
- пантотеновая 137,206
- пипемидиевая 231,233,235
- пировиноградная 28,202,205
- пропионовая 28
- салициловая 22,28,72,214
- салицил-салициловая 28
- серная 19
- сиаловая 277
- стеариновая 210
- сульфаниловая 244
- сульфобензойная 225
- тиоктовая 205,212
- 1,3,7-триметилмочевая 220
- уксусная 28
- уродезоксихолевая 209
- урсоловая 287,288
- 2-фенилдинхониновая 225
- α-феноксиизомасляная, см. Кислота фиброевая
- фиброевая 133
- фолиевая 37,245
- 4-формилсукцинаниловая 266
- фосфономуравьиная 279
- фталевая 254
- 5-фтордезоксидиридилловая 38
- фузидиевая 290
- хенодиоксихолевая 209
- 5-хлорсалициловая 222,270
- 2-(п-хлорфенокси)изомасляная 133, 203
- циануксусная, гидразид 160,267
- цистеиновая 24
- этакриновая 222
- 5-этил-5-изоамилбарбитуровая 215
- α-этилизоникотиновая 260
- янтарная 34
Кломинпразин 90
Клоназепам 56,57,67
Клофелин 125,153,168,328
Клофибрат 133,203
Кобамазелин 66
Кодеин 71
Кокаин 107,122
Кокарбоксилаза 207
Колестипол 133
Компламин 148
Коразол 87,88,103,317
Корвалол, см. Валокардин
Кордиамин 103,317
Коричный спирт 62
Кортизон 24
Кортикотропин 24
Котрифазид 303
Кофеин 102,147,220,315
КПА-Са 60
Ксантин 40,225,331
Ксантинооксидаза 40,225,331
Ксантинола никотинат, см. Komplamin
Ксипамид 222

β - Лактамаза 242
Лактатдегидрогеназа 23
Латран, см. Ондасетрон
Левомепромазин 53
Левометицин 47,231,240,241,331
Легалон 209,219
Лейкотриены 132
Лейцин 269
Лескол 133
Лидокаин 123,164,165
Лизиноприл 159
Липамид 205
Липанор 133
Липостабил 137
Липостат 133
Липофарм 210
Лития карбонат 95
Лития оксид 95
Лобелин 103
Ловастатин 133,135
Лозартан 160
Ломефлоксацин 231,232
Лофепразин 90
Лугемид 66

Магния сульфат 59
Магурлит 225
МАДОПАР 69
Макролиды 240
Максар 218
Малотилат 212
Манинил 208
Маннит 138,224
Мепротин 91,92
Маркаин 123,124
Мебикар 58,311
Мевакор 133
Медазепам 56
Медамин 235
Медотестрона пропионат 296
Мезатон 31
Мексилетин 165
Ментол 61
Мепробамат 59
Мепротан, см. Мепробамат
Меридил 102,103,109
2 – Меркаптобензимидазол 150
β - Меркаптогуанидин 174
6 – Меркаптопурин 38,39,295,337
Метадон 72
Метанол 34
Метараминол 36,105,108
Метациклин 240
N-Метил-L-аргинин 196
Метилгидантоин 224
Метил – ДОФА 20,125,153,168
1-Метил – 3-изобутилксантин (MIX) 147
Метилметилонинсульфоний хлористый 212
N-Метил-N-нитрозоанилины 180
2 – Метил – 2- нитропропан 181
α - Метилнорадреналин 20,168
D – 2 – Метилсукцинил – L – пролин 156
S – Метилтиоштреллин 187
α - Метил – п – тирозин 109
1-Метил-2,4,7-тринитроксантон 270
Метилфенилат, см. Меридил
Метилэстрадиол 32

Метионин 207,211,269
 Метноприл 162
 Метсизон 288
 Метоклопрамид 77,78,323,324
 Метоксифлуран 63
 Метоприл 62
 Метотрексат 37,38,295,337
 Метронидазол 124,236
 Метформин 204
 Мефеназин 59
 Миглитол 205
 Мидантан 69,70,320
 Мизадолам 64
 Миккомицин 28
 Милдронат 141
 Милнаципран 93
 Милринон 148,151,152,326
 Митамицин 295
 Митоксантрон 296
 Моклобемид 84,89
 Молсидомин 184
 Моноаминоксидаза MAO 42,79,80,83,91,
 104,107,168,312
 Морфазинамид 261
 Морфин 70,71,72,321
 Морфолин 134
 Мочевина 134,195,201,224
 Мулины 276
 Муссаенозид 217
 Мусцимол 101

Набуметон 44
 НАД 33
 НАДФН 171
 НАКОМ 68
 Нарциссин 217
 Натрия диклофенак 74,177,322
 Натрия 2,3-диметилпропан сульфат,
 см. Унитиол
 Натрия нитропруссид 173
 Натрия оксидбутират 96,101
 Натрия тиосульфат 206
 Нейраминидаза 276,293
 Нелфинавир 287
 Неодикумарин 15
 Непрессол, см. Дигидралазин
 Ниаламид 81,82
 Ниамид, см. Ниаламид
 Нибентам 166
 Ниацин 133

Никардипин 167
 Никодин 214,215
 Никотинамид 60,201,206,210
 Никотиноил-ГАМК, см. Пикамилон
 Нитразепам 56,57,65,310
 Нитрапин 166
 L-Нитроаргинин 187
 Нитроглицерин 22,138,176,177,178
 S – Нитрозо – N – ацетилпенициллин-амин
 181
 S – Нитрозоглутатион 181
 S – Нитрозокаптоприл 181,182
 N – Нитрозодиметиламин 180
 S – Нитрозотиолы 174
 S – Нитрозоцистеин 182
 S – Нитроимидазол 234
 7 – Нитроиндазол 187
 Нитросорбид 138,326
 Нитрофенак 177
 Нитрофуран 234
 Нитроэфиры 176
 Нифедипин 167,327
 Новобан, см. Трописетрон
 Новокаин 122,165,325
 Новокаиномид 166,328,329
 Нозепам 56,57,320
 Ноноаты 183
 Ноотропил, см. Пирацетам
 Норадrenalин 10,13,26,31,36,80,90,91,93,
 104,105,107,110,116,118,328
 Нормотимики 95
 Норсульфазол 247,250,254
 Норфлоксацин 232
 Но-Шпа 214,330
 Нуредаль, см. Ниаламид

Оксазепам, см. Нозепам
 Оксаметацин 77
 Оксафенамид 214,215
 Оксациллин 237
 Оксетацин 282
 Оксигемоглобин 180
 4-Оксиизолейцин 208
 Оксикамы 76
 4 – Оксикумарин 41
 Оксидилин 58,311
 Оксиндол, см. Индолинон – 2
 Оксинорэфедрин 106,108
 Оксирацетам 95,96,115
 Окситетрациклин 240

Окситоцин 24
 7-(2-Оксизтил)теофиллин 134
 Оксолон 288,335
 Оксфеницин 141
 Октопанин 106,108
 Окрит 138
 Оландамидин 28
 Олиметин 214
 Омепазол 121,122
 Ондасетрон 78
 Опнаты 70
 Опниазид, см. Салюзид
 Опирамол 90
 Орнитин 202
 Ортофен, см. Диклофенак – натрий
 Орципреналин 116
 Офлоксацин 231,232,234

Пантенол 125
 Пантетин 137,206
 Пантогам 60,61,96,101,314
 Пантотеин 206
 Папаверин 330
 Парацетамол 19,29,49,72
 Паргилин 21,83,85
 Парсиниазид 260
 Пемолин, см. Азоксодон
 Пенгамин 170
 Пеницилламин 155,182
 Пенициллин 236
 Пенициллины 231,236,240,241
 Пентазоцин 71
 Пентаэритрит 138
 Пентоксифиллин 147
 Пероксоданадат 197
 Персидимин 184
 Пефлоксацин 231,232,234
 Пикамилон 96,101
 Пилокапин 112
 Пимозид 55
 Пиндолон 119
 Пиперациллин 242
 Пипрадрол 106,109
 Пиразидол 83,84,91,312
 Пиразинамид 259,267
 Пиразолон 72
 Пирацетам 18,95,97,98,314
 Пиридитол 96,95,315
 Пиридоксин 210
 Пиридоистигмин 48,114

Пиридрол, см. Пипрадрол
 Пирикапирон 57
 Пириметамин, см. Хлоридин
 Пироксикам 76
 Пироксимон 149,152
 Пирроксан 117,118
 Пиридрол, см. Пипридрол
 Плафибрид 134
 Плацебо 288
 Полимиксин 231
 Полином 224
 Полиэтиленоксид 224
 Простаглантин 133
 Празозин 118,161
 Преднизолон 24
 Преднизон 24
 Примахин 46,47,300,301,302
 Пробукол 133,135
 Прогабид 101
 Прогестерон 24
 Прозерин 114
 Проксодолон 119
 Пролин 156,159,202,328
 Промазин 53,309
 Промедол 71,321
 Пронтозил 45,46,244
 Пропаргиламин 83
 Пропиоловый альдегид 21
 Просидол 71
 Проспидин 294,336
 Простагландинсинтетаза 49,74
 Простагландины 45,74,75,76
 Протеаза вирусная 285
 Протионамид 260
 Псевдоэфедрин 318
 Путресцин 213

R – 2956 149
 Ранитидин 121
 Резерпин 105,108,153,161
 Ремантадин 288,335,336
 Ренин 153,157
 Рибавирин 279
 Рибоксин 139
 Рибофлавин 210
 Ритонавир 287
 Рифампин 262
 Рифампицин 258,259,262,303
 Розавин 62
 Розарин 62

Рубомицин 295
Рутин 209

Сакинавир 287
Салазодиметоксин 251,252
Салазопиридазин 252
Салазосульфамиридин 252
Салиназид 260
Салицилальдегид 253
Салсалат 76
Салуретики 221
Сальбутамол 116
Салюзид 259
Сарколизин 294
Сафразин 82
Сахарин 257
Седуксен, см. Сибазон
Секретин 202
Серебра нитрат 22
Серотонин 14,80,91,93
Сибазон 56,59
Сиднокарб 102,103,316
Сиднонимин 184
Сиднофен 316
Сидофовир 292
Силибин 216,218
Силибинин 219
Силицор 209,219
Силидианин 218
Силикристин 218
Силимарин 219
Симвастатин 133,135
NO – Синтаза 171,187,195,204
Синталины 203
Сирепар 210
β - Ситостерин 137,217,291
Скизандрин 216
Скополетин 216
Соматостатин 14
Сорбит 206,326
Сорбитолдегидрогеназа 206
Спиробромин 294
Спиринолактон 223
ССК – 4 202
Статины 133,135
Стигмастерин 217
Стрептомицин 231,259,261,272
Стрептоцид, см. Сульфаниламид
Стрихнин 88,104
Суклофенид 251

Сукцинатдегидрогеназа 34
Сукцинимид 257
Сулиндак 44,45,77
Сульбактам 242
Сульперазон 241
Сульфатуанидин 249
Сульфадиазин 242,250
Сульфадимедин 249
Сульфадимезин 247,249
Сульфадиметоксин 247,331,332
Сульфадоксин 249
Сульфазин 41,247,300,302
Сульфален 248,300,303
Сульфаметазол 253
Сульфаметоксасол 41,244,248,249
Сульфаметоксипиридазин 253
Сульфамонетоксин 247,248
Сульфаниламид 15,30,31,34,35,221,244,247,249,300
Сульфаниламиды 198,229,231,244,302
Сульфамиридазин 247,249,250,255,303
Сульфамиридин 252
Сульфасалазин 75,76,252
Сульфатон 248
Сульфатуразол 253
Сульфатамид 244
Сульфацил – натрий 250,251,
5 – Сульфонамидозатин 255,274
Сульфониазид 260
Сульфонилмочевина 198
Сульфоны 300
Супрастин 119,120

Тавегил 119,120
Тазобактам 242
Такрин 115,322
Талидомид 262
Тамоксифен 296
Таурин 24
Тауфон 24
Теброфен 288
Тензиомин, см. Калтоприл
Теобрил 220
Теобромин 220
Теоникол, см. Компламин
Теофиллат 134
Теофиллин 147,220,221,315
Тепротид 154
Теркуроний 112,113
Тестостерон 24

Тетрагастрин 202
Тетрациклин 239
Тетрациклины 231,239
Тетриндол 83,84
Тетурам 125
Тиabendазол 235
2,4 – Тиазолидиндион 204
Тиамин 207,210
Тиаетазон 266,272
Тибон, см. Тиаетазон
Тигурил 136
Тикарциллин 242
Тимидин 59,283
Тимидинсинтетазы 295
Тимидинфосфат 282
Тимин 37,38
Тимол 270
Тимолол 119
Тиобарбитураты 17
Тиогидантоины 269
Тиогуанин 295
6 – Тиоинозин – 5 – фосфат 38
Тиокарлид 265
Тиоморфолинил – 2 – бензгидрол 106
Тиомочевина 136,256,264,275,283
Тиопентал 17,64
Тиопронин 212
Тиофен 75
Тиофосфамид 294
L – Тиюцитруллин 187
Тиранавир 286
Тирамин 80,86,106
Тиреоидин 24,25
Тироксин 24,25
Токоферол 210
Толзамид 200
Толбутамид 199
Толоксатон 89
Толцикламид 199
Топомеразы 297
Тразодон 91,92
Транилципромин 82
Транскриптаза обратная 280
Триазолам 56,57,65
Трибулин 81,85
Тригонеллин 208
Трийодтиронин 24,25
Тримафан 202
Тримекан 123
Триметин 46

Триметоприм 37,38,41,248
Тримипрамин 90
Со-Тримоксасол 303
Триптамин 80
Триптантрин 276
Триптофан 17,155,202,269
Трифлуперидол 54
Трифтазин 53,309
Трихлорэтилен 62,63
Тровирдин 283
Троглитазол 205
Тропафен 117,118,323
Тропадин 67
Трописетрон 78
Тубазид, см. Изониазид
Туберактиномицин 262
Туберин 262
Туберцидин 262
Тубокурарин 35

Ультраксин 123
Умбелиферон 216
Уназин 241
Унитол 206
Уразол 224
Урашил 38
Уридин 59,60
Уродан 225
Уросульфат 250
Уротропин 29

Фамотидин 122
Фамциклоксир 289
Фенадон, см. Метадон
Феназепам 56,310
Фенамин, см. Амфетамин
Фенантролин 155
Фенацетин 29,72
Фенбутамид 200
Фенбутол 133
Фенибут 96
Феникаберан 142,166
Фенилаланин 155,196,269
Фенилин 18
Фенилиндандион 41
Фенилэтиламин 80,82,102,104,105,116
N-(2-Фенилэтил)-N'-(2-тиазолил)тиомоче-
вина 283
Фенкарон 119,120,324,325
Фенобарбитал 61,66,319

Феноксимон 149
 Фенотиазин 31, 53, 54
 Фенофибрат 133
 Фенпрокумон 286
 Фентанил 71
 Фентоламин 117
 Фенфлюорамин 106
 Фенформин 203, 204
 Фетанол 31
 Фибраты 133
 Физостигмин 36, 114, 115
 Фламин 217, 218
 Флореналь 288
 Флувастатин 133
 Флукспирилен 55
 Флунитразепам 57, 65
 Фопурин 295
 Форидон 167
 Формальдегид 22, 29, 134, 215, 253
 Формонетин 218
 Фоскарнет 279, 293
 Фосфаден 139
 Фосфатидилсерин 41
 Фосфатидилхолин 211
 Фосфодиэстераза ФДЭ 146, 149
 Фосфоенолпируваткиназа 197
 Фосфорилхолин 211
 Фосфэстрол 296
 Фотрин 294
 Фтазин 253, 255
 Фталазол 251, 253, 254
 Фталазон 329
 Фтивазид 259, 262
 Фторафур 30, 45, 295
 Фторашизин 91, 92
 5-Фтор-2-дезоксинуридин-5'-монофосфат 295
 Фторотан 63
 5 – Фторурацил 30, 38, 295
 Фурагин 233, 234
 Фурадонин 1233, 234
 Фуразолидон 233, 234, 235
 Фурациллин 233, 234, 334
 Фурземид, см. Фуросемид
 Фуроксаны 184
 Фуроназид 260
 Фуросемид 221, 222, 251
 Фурфурол 253

 Хеллибригенин 144

Хенодиол 209
 Хингамин 300
 Хинидин 164
 Хинин 164, 298, 299, 302
 Хиноксалин 233
 Хиноксидин 233, 333, 334
 Хинолонкарбоновые кислоты 233
 Хиоцид 300
 Хлоралгидрат 22
 Хлораль 59
 N-Хлорацетилсульфаниламид 254
 Хлоргилин 83
 Хлоридин 37, 38, 41, 300, 302
 Хлороформ 22, 62, 63
 Хлорпроказин 93
 Хлорпромазин, см. Аминазин
 Хлорпропамид 199
 Хлорэтан 62, 63
 Хлофазимин 267
 Хлоцикламид 199
 Холестеримин 214
 Холестерин 131, 137, 204, 209, 214
 Холестирамин 133, 134
 Холецистокинины 14, 202
 Холин 207, 209, 211, 214, 217
 Холинэстераза 42, 115, 189
 Холисорб 214

Церукал, см. Метоклопрамид
 Цетилпиридиний хлористый 47, 48
 Цефазолин 238
 Цефалексин 239
 Цефалоридин 238
 Цефалоспорины 237, 241
 Цефалотин 238
 Цефедрин 91, 92
 Цефоперазон 242, 243
 Цефтриаксон 239
 Цинамид 124, 125
 Цианкобаламин 210
 Циацетанил 267
 Циквалон 214
 Цикламид 199
 Циклобарбитал 65
 Циклогуанил 46
 Циклодол 67
 9,12-Цикломулин-13-ол 276
 Циклооксигеназа 75
 Циклопропан 63
 Циклопропиламин 82

Циклосерин 37, 259, 262
 Циклофосфан 30, 45, 337, 338
 Цилазаприл 159
 Циметидин 121
 Цинхофен 225, 226
 Ципрофибрат 133
 Ципрофлоксацин 231, 232, 333
 Цистеин 19, 155, 178, 179, 182
 Цитиолон 212
 Цитохром Р-450 19, 183
 Цитруллин 171, 176

Эвгенол 216
 Эйкозаноиды 74
 Эмериамин 141
 Эмерицедин 141
 Эналаприл 159
 Эндорфины 14, 70
 Эниклобрат 133
 Энкефалины 14, 70
 Эноксимон 148, 152
 Эноловые кислоты 76
 Энтеросорбенты 133
 Эпоксиредуктаза 42
 Эритромицин 28, 240, 241
 Эскулетин 216
 Эссенциале 137, 210
 Эстрадиол 24, 28, 32
 Эстрогены 89, 90

Эстрон 24
 Этазол 18, 247, 249
 Этамбутол 259, 267
 Этамид 225, 226
 Этаминал – натрий 65
 Этанол 34, 124
 Этаперазин 53
 Этацизин 54, 166
 2 – Этил – н – гексилнитрит, см. Окрит
 Этиленгликоль 138
 Этиленминий 43
 S-Этилизотиомочевина 187
 Этилморфин 70, 71
 Эмилуретан 224
 24 – Этилхолестанол 217
 Этимизол 102
 Этионамид 259, 260
 Этирацетам 95
 Этмозин 54, 166, 329
 Этоксид 265
 Этоксимири 141
 Этомоксир 141
 Этосуксимид 66
 Эуфилин 214
 Эфедрин 91, 109, 318
 Эфир винилэтиловый 62
 Эфир дивиниловый, см. Винэтен
 Эфир диэтиловый 22, 62, 63
 Эфир этилпропиловый, см. Метоприл

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	3
ГЛАВА 1. Общие и теоретические положения	5
§1. Факторы, влияющие на активность лекарственного средства.....	5
§2. Основные принципы поиска биологически активных веществ.....	22
Литература.....	49
ГЛАВА 2. Психотропные средства	51
§1. Транквилизаторы – препараты успокаивающего (анксиолитического) действия.....	51
§2. Антидепрессанты.....	79
§3. Ноотропы и стимуляторы ЦНС.....	95
§4. Препараты, действующие на периферические нейромедиаторные процессы.....	110
Литература.....	126
ГЛАВА 3. Сердечно-сосудистые средства	131
§1. Антиангинальные средства.....	131
§2. Стимуляторы сократительной активности миокарда (кардиотоники).....	142
§3. Антигипертензивные средства.....	153
§4. Биологическая роль оксида азота.....	170
Литература.....	189
ГЛАВА 4. Средства применяемые при заболеваниях выделительной (экскреторной) системы	193
§1. Гипогликемические средства.....	193
§2. Желчегонные средства.....	208
§3. Мочегонные средства (диуретики).....	219
Литература.....	226
ГЛАВА 5. Химиотерапевтические средства	229
§1. Общая характеристика.....	229
§2. Антибиотики.....	236
§3. Сульфаниламидные препараты.....	244
§4. Противотуберкулезные препараты.....	258
§5. Противовирусные препараты.....	276
§6. Противомаларийные средства.....	298
Литература.....	304
Приложение: Избранные синтезы отдельных лекарственных препаратов	309
Предметный указатель веществ	338

Жунгиету Г.И., Граник В.Г.

Основные принципы конструирования лекарств

Подписано в печать 20.06.2000.

Формат 60х84 1/16.

Печ. л. 25,2. Уч.-изд. л. 22,0.

Заказ 49. Тираж 500.

Издательско-полиграфический комплекс
Государственного Университета Молдовы
MD 2009. Кишинев, ул. А. Матеевича, 60.