Синтетические стратегии поиска новых лекарственных средств

Немков А.А.[1] , Краснова В.Г.[2]

1. Кафедра общей и неорганической химии

2. Кафедра химической термодинамики и кинетики

Ежегодно синтезируется, выделяется и характеризуется от 100 до 200 новых химических соединений. Многие из этих веществ проходят первичные испытания на биологическую активность. Этот этап поиска называется скринингом. При этом из сотен веществ отбираются несколько наиболее активных препаратов, которые затем передаются на углубленные испытания, включающие три основные стадии:

- Фармацевтическую
- Фармакокинетическую
- Фармакодинамическую

В ходе последней стадии определяются механизмы распознавания лекарственного соединения (или его метаболитов) мишенями и механизмы их последующего взаимодействия. Лекарственная активность и фармакодинамические свойства определяются химическим и стереохимическим строением органического соединения. Однако уровень биоактивности в значительной степени может зависеть от различных факторов. Большинство лекарственных веществ должно обладать хорошей растворимостью в воде. Некоторые препараты, например, средства действующие на ЦНС, должны обладать липофильностью для проникновения через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, молекула лекарственного вещества, кроме основной фармакофорной группировки, отвечающей за терапевтический эффект, должна содержать гидрофильные или липофильные фрагменты для осуществления ее нормального переноса к соответствующим органам-мишеням.

Из-за большого количества вновь синтезированных органических соединений испытать их все на различные виды биологической активности трудноосуществимо. Именно поэтому, в настоящее время поиск новых лекарственных средств осуществляют путем направленного синтеза соединения с определенными свойствами, руководствуясь принципом зависимости лекарственной активности соединения от его состава и строения.

Сегодня стратегия и тактика создания новейших лекарственных средств основывается на следующих принципах:

- Принцип химической модификации структуры известных синтетических и природных лекарственных веществ.
- Принцип введения фармакофорной группы известного лекарственного соединения в молекулу нового вещества.
- Принцип молекулярного моделирования.
- Стратегия пролекарств.
- Концепция антиметаболитов.
- Методология комбинаторной химии.

В настоящее время особое внимание уделяется разработке и синтезу противоопухолевых, противовирусных и антидиабетических препаратов.

1. Sabrina Heng, Katharine M. Harris, Evan R. Kantrowitz. European Journal of Medicinal Chemistry. Volume 45, 13 January 2010, Pages 1478–1484. IF 3.346
2. Hong X. Ding, Carolyn A. Leverett, Robert E. Kyne Jr., Kevin K.-C. Liu, Subas M. Sakya. Bioorganic & Medicinal Chemistry. Volume 22, Issue 7, 1 April 2014, Pages 2005–2032. IF 3.151
3. Arun A. Yadav, Daywin Patel, Xing Wu, Brian B. Hasinoff. Journal of Inorganic Biochemistry. Volume 126, September 2013, Pages 1–6. IF 3.197