

*Кафедра органічної хімії Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна*

# МЕДИЧНА ХІМІЯ

ВИБІР СТРАТЕГІ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА КРИТЕРІЇ  
ОЦІНКИ ЯКОСТІ СТРУКТУРИ-ЛІДЕРА

Д.х.н., проф. В.В. Ліпсон



Харків - 2020

## ЩО ВИСТУПАЄ РУШІЙНОЮ СИЛОЮ У СТВОРЕННІ НОВИХ ЛЗ?

**Наукова (академічна) ідея** - створити нову речовину або лікарську форму (ЛФ) із заздалегідь завданими властивостями

**Соціальна потреба** у сприянні покращанню здоров'я населення, підвищенню якості життя, зниження рівня інвалідизації та смертності

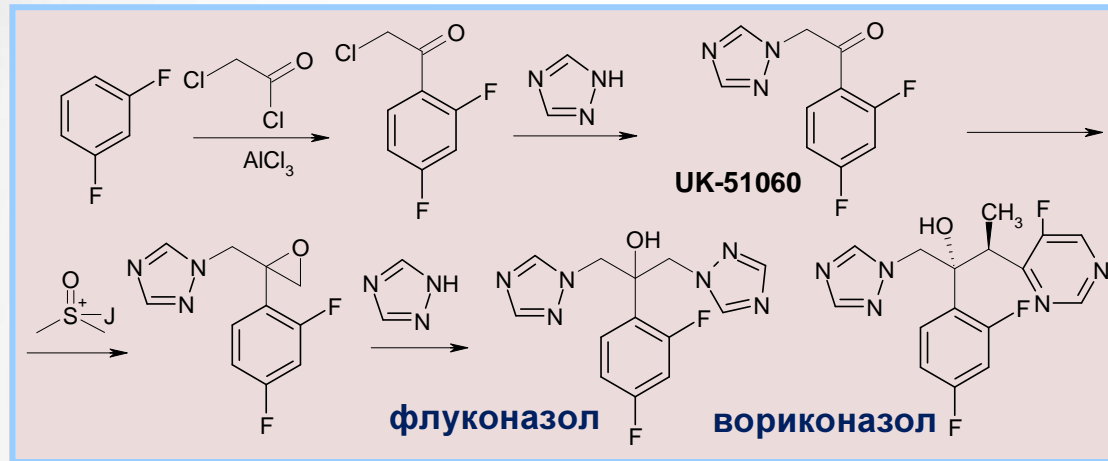
**Комерційний інтерес** - випустити на ринок новий продукт



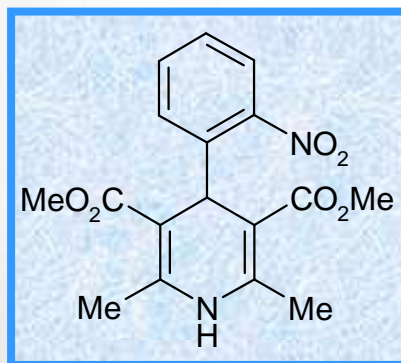
# ПРИНЦИПОВО НОВИЙ ПІДХІД У ЛІКУВАННІ ХВОРОБ

3

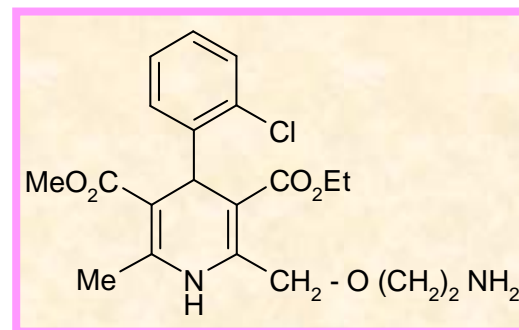
Коназоли – нова група фунгіцидних засобів для перорального застосування



## Антагоністи $\text{Ca}^{2+}$ -каналів



ніфедипін



амлодипін



# ЩО РОБИТИ



4

**1** Чи варто вдосконалювати клас препаратів, що вже існує?

**2** Шукати принципово новий підхід до терапії?

**1**

Сполука-лідер відома  
Вдосконалення фармакокінетичних показників  
Проведення доклінічних та клінічних випробувань  
Результат – нове покоління ЛЗ

**2**

Сполука-лідер відсутня  
Скринінг широкого кола сполук *in silico*, *in vitro*, *in vivo*  
Проведення доклінічних та клінічних випробувань  
Результат – інноваційний ЛЗ

## РЕНИН-АНГІОТЕНЗИНОВИЙ КАСКАД

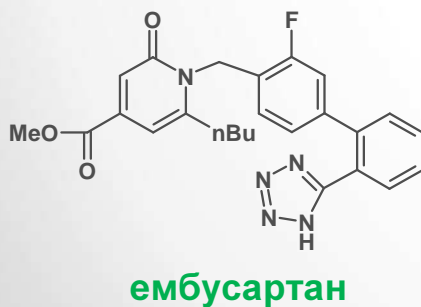
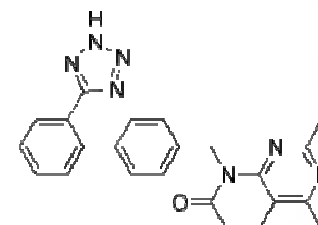
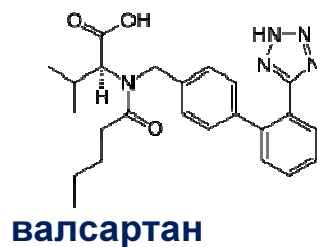
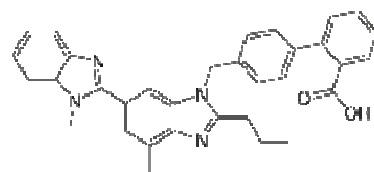
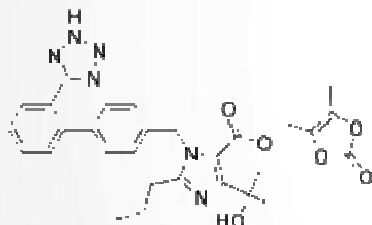
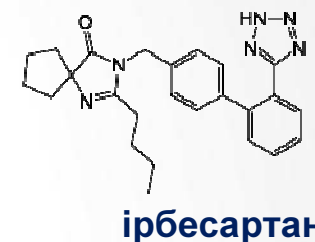
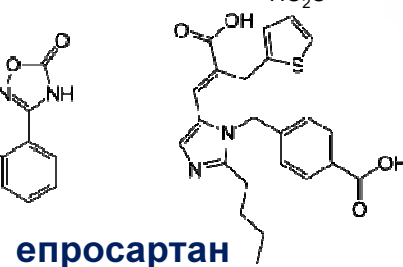
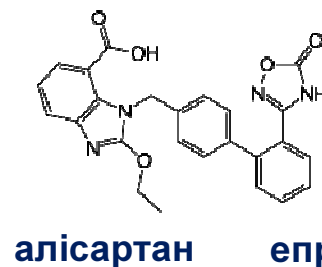
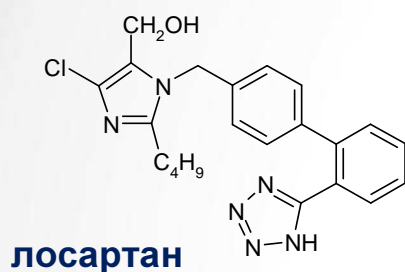
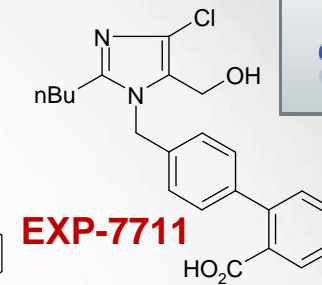
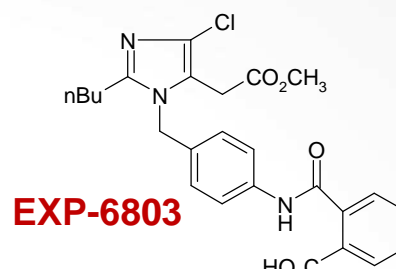
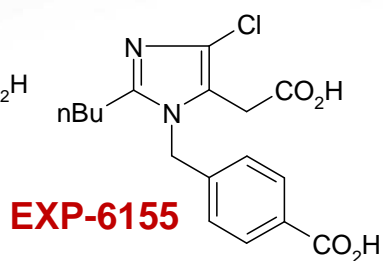
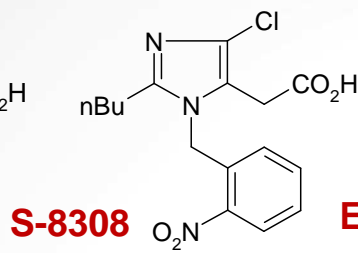
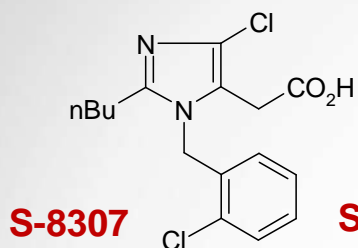


**ангіотензин II (AII)**  
**Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe**

**перший антагоніст AII - саралазин**  
**Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala**

## Антагоністи АII

6



## Ключові фармакофорні фрагменти

**Asp<sup>295</sup>** - імідазольний цикл

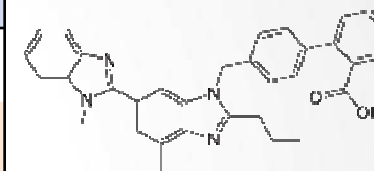
**Phe<sup>301</sup>, Phe<sup>300</sup>, Trp<sup>253</sup>, His<sup>256</sup>** - CH<sub>2</sub>-Ph-Ph

**Arg<sup>167</sup>, Lys<sup>199</sup>** - тетразол

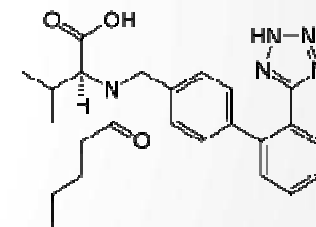
## Фармакокінетичні показники деяких антагоністів AT<sub>1</sub>-рецепторів

7

Препарат	Добова доза, мг	$t_{1/2}$ ч	fu, %	F, %	Нирковий/ печінковий CL, %	Вплив прийняття їжі
Лосартан	50-100	2	1.3	33	10/90	мінімальний
Кандесартан	4-32	9	< 1	15	60/40	відсутній
Епросартан	400-800	5	2	13	30/70	відсутній
Ірбесартан	150-300	11-15	10-5	70	1/99	відсутній
Олмесартан	10-40	14-16	1	29	40/60	відсутній
Телмісартан	40-80	24	< 1	42-58	1/99	відсутній
Валсартан	80-320	6	5	25	30/70	40-50 % зниж.



телмісартан



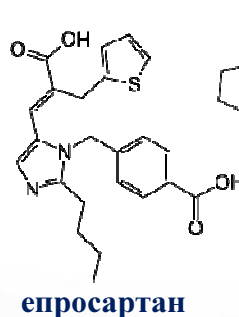
валсартан



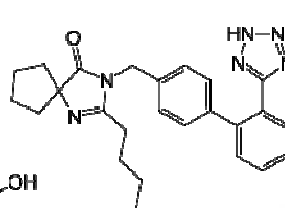
лосартан



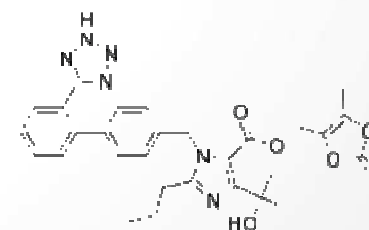
кандесартан



епросартан



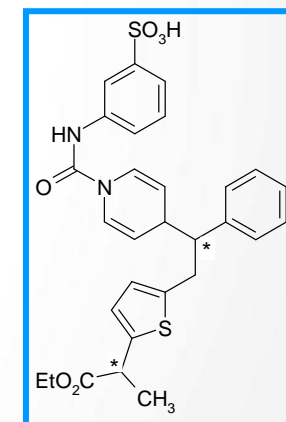
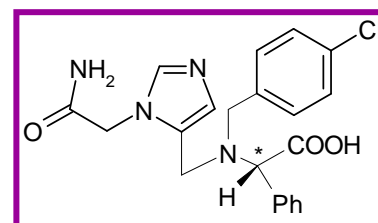
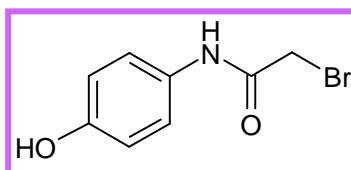
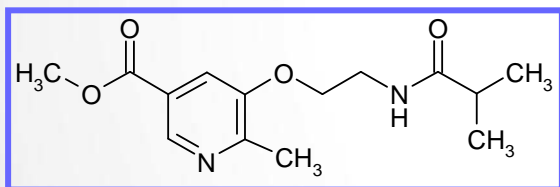
ірбесартан



олмесартан

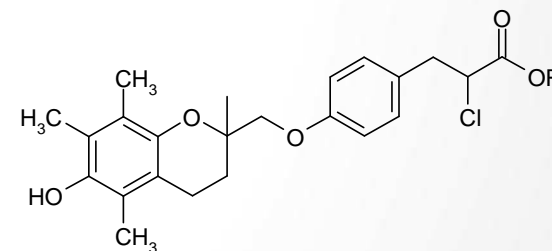
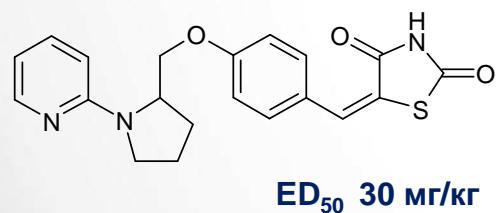
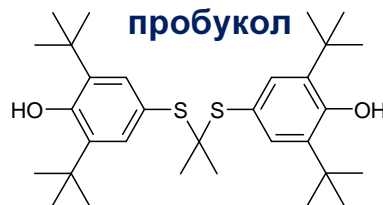
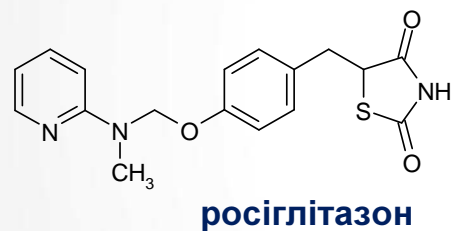
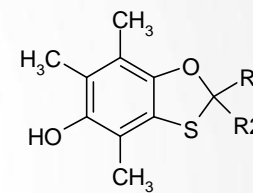
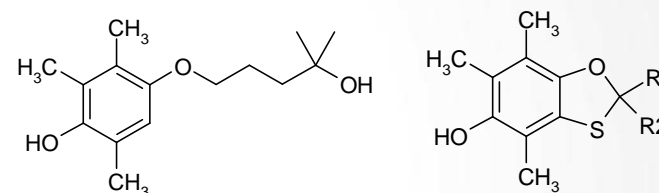
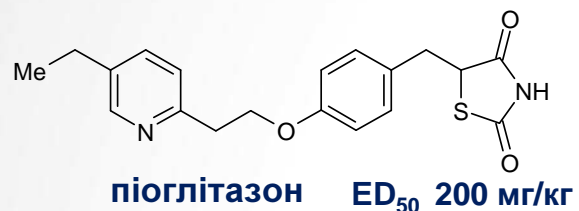
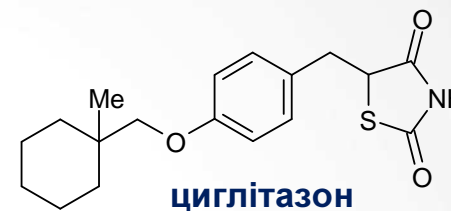
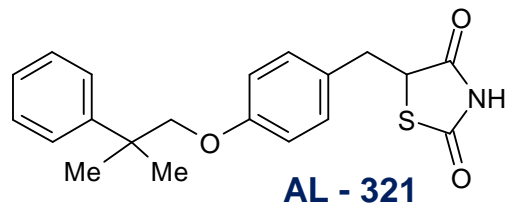
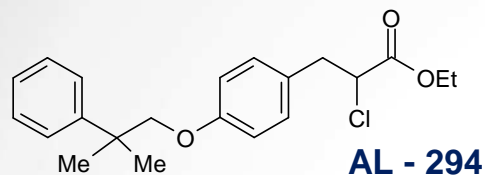
## Критерії оцінки сполуки-лідера

- рівень активності і селективності дії;
- ефективність *in vivo*;
- можливість пояснення механізму дії, з тим щоб направити синтез в бік оптимізації структури;
- наявність або відсутність у молекулі груп, здатних викликати токсичний ефект;
- відповідність “правилу 3”
- наявність або відсутність подібності будови з конкуруючими сполуками (новизна структури)

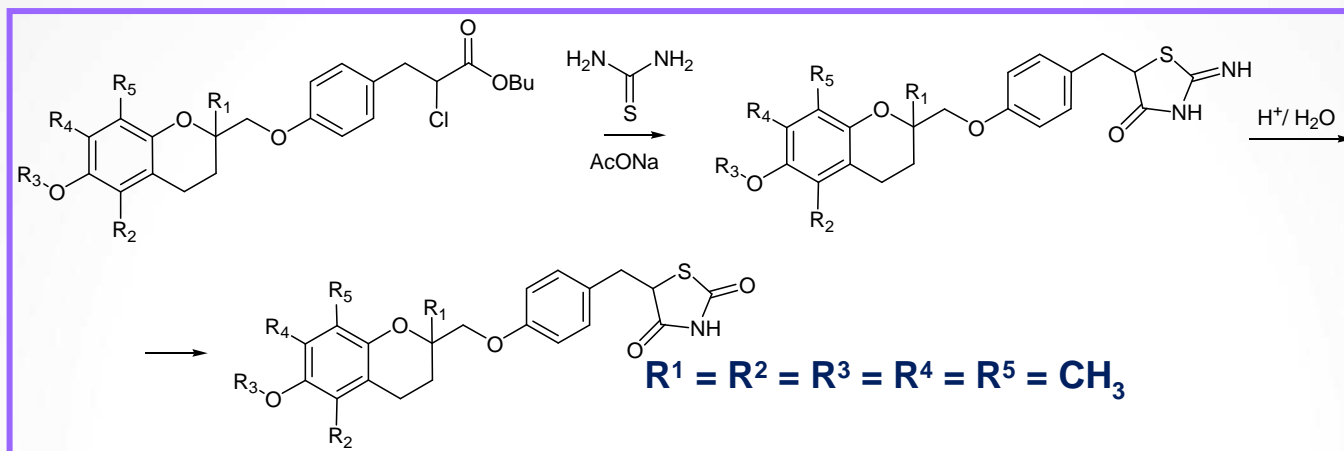




# Зміна сполуки-лідера при розробці антидіабетичних засобів – агоністів *PPAR* рецепторів з групи тiazолідиніонів



## ЗАГАЛЬНА СХЕМА СИНТЕЗУ ТРОГЛІТАЗОНУ



## Агоністи *PPAR* рецепторів – похідні феніланіну

