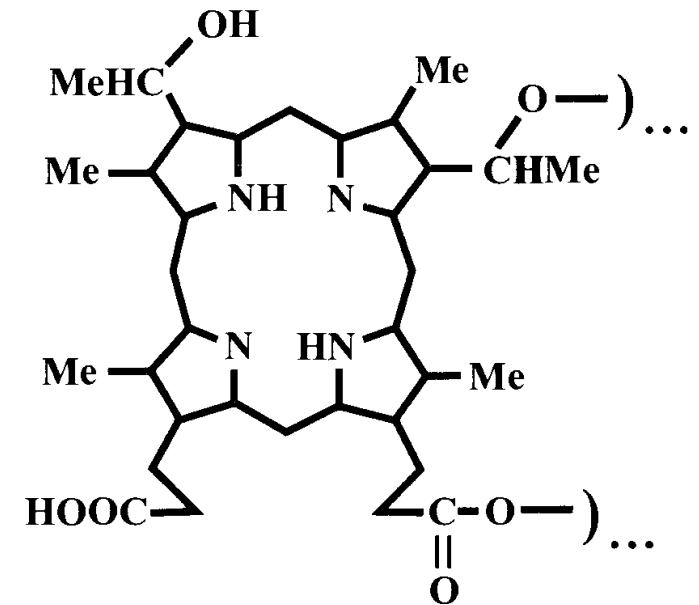


А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина,  
И.В. Шендрик

ОСНОВЫ  
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ВЕЩЕСТВ



ISBN 5-7245-1184-3



9 785724 511841

**А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина,  
И.В. Шендрик**

**ОСНОВЫ  
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ВЕЩЕСТВ**



**МОСКВА  
“ХИМИЯ”  
2001**

**Основы органической химии лекарственных веществ/А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик — М. Химия, 2001 — 192 с. ил.**

ISBN 5-7245-1184-3

В книге изложены основы органической химии лекарственных веществ, которые нашли применение в практической медицине в 20-м веке. Отражена эволюция химии лекарственных веществ, рассмотрена современная стратегия синтеза фармакологически ценных соединений, освещена методология поиска среди них эффективных лекарственных препаратов. Основной материал книги — синтезы известных лекарственных веществ — систематизирован по классам и структурным группам химических соединений. Приведены современные представления о механизмах лекарственного действия биологически активных веществ.

Для научных работников, занятых в области тонкого органического синтеза фармацевтической химии и фармакологии. Будет полезна также студентам аспирантам и преподавателям химических, фармацевтических, биологических и медицинских факультетов вузов.

Ил. 8 Библиогр. 19 назв.

О  $\frac{1705000000-028}{050(01)-01}$  Без объявл.

ISBN 5-7245-1184-3

© А.Т. Солдатенков,  
Н.М. Колядина,  
И.В. Шендрик, 2001

Предисловие .....	5
<b>1. Введение</b>	8
1 1 Эволюция органической химии лекарственных веществ	9
1 2 Современные требования к лекарственным веществам	11
1 3 Стадии биологического изучения лекарственного вещества	12
1 4 Основы стратегии создания новых синтетических лекарственных веществ	13
1 5 Связь структура — биологическая активность	18
1 6 Принципиальная схема разработки нового лекарственного вещества	22
1 7 Классификация лекарственных веществ	23
1 8 Основные болезни человека и ведущие группы лекарственных веществ на современном фармацевтическом рынке	25
<b>2. Синтез лекарственных веществ алифатического ряда</b> .....	26
2 1 Алкилгалогениды для наркоза	26
2 2 Группа противораковых веществ с дихлордиэтиламинным фармакофором	27
2 3 Алканола, аминоалканола и их эфиры. Нейромедиатор ацетилхолин и холиномиметики	28
2 4 Альдегиды и кислоты. Витамины F и B <sub>15</sub>	32
2 5 Аминокислоты	36
2 5 1 Производные α-аминокислот. Витамин U. Эндогенные олигопептиды	36
2 5 2 Производные β-аминокислот. Витамин B <sub>3</sub>	41
2 5 3 Производные γ-аминомасляной кислоты. Нейротропные средства. Витамин B <sub>7</sub>	42
2 5 4 Другие аминокислоты	47
<b>3. Лекарственные вещества алициклического ряда</b> .....	47
3 1 Замещенные циклогексаны. Витамин A	47
3 2 Противозачаточные и противовоспалительные вещества на основе циклопентафенантрена. Синтез витамина D	51
3 3 Камфора. Производные адамантана в качестве противовирусных средств	54
<b>4. Синтез производных ароматического ряда</b> .....	56
4 1 Аминоалкилбензолы в качестве психостимуляторов, антибиотиков и гормонов	56
4 2 Антигистаминные препараты группы диарилметана	59
4 3 Антисептики и адреноблокаторы фенольного ряда	62
4 4 Аминофенолы в качестве обезболивающих и противотуберкулезных средств	65
4 5 Производные o-гидроксибензойной кислоты. Аспирин	66
4 6 Анестетики и противотуберкулезные средства на основе m-аминобензойной кислоты	68
4 7 Производные n-аминобензолсульфокислоты с антибактериальным и диуретическим действием	69
4 8 Оксопроизводные нафталина. Витамин K <sub>1</sub> . Оксолин	73
<b>Химия лекарственных веществ с базовым гетероциклическим фрагментом</b> ...	75
5 1 Синтез противоопухолевых веществ группы азиридина и оксирана	76
5 2 Антибиотики, содержащие четырехчленное азетидиновое ядро	79
5 2 1 Бактамы и карбапенемы	79
5 2 2 Пенициллины. Моксалактам	82
5 2 3 Цефалоспорины	85
5 3 Лекарственные вещества на основе пятичленных гетероциклов	87

5 3 1	Синтез производных фурана	87
5 3 1 1	Витамин С	88
5 3 1 2	Антибактериальные нитрофураны	89
5 3 1 3	Противоязвенные препараты ранитидин, лупитидин и их гетероаналоги	90
5 3 2	Синтез производных пиррола	94
5 3 2 1	Производные пирролидина в качестве ноотропных и антигипертензивных средств	94
5 3 2 2	Производные индола	98
5 3 2 3	Макроциклические соединения с тетрапиррольной основой	100
5 3 3	Оксазолидины Антибиотик циклосерин	102
5 3 4	Антипиретики и анальгетики пиразолинового ряда	103
5 3 5	Имидазолы с противопаразитарной, антигипертензивной и другой биоактивностью	104
5 3 6	Производные тиазола Витамин В <sub>1</sub>	109
5 3 7	Психостимуляторы с оксадиазольным и тетразольным гетероциклом	110
5 4	Синтез лекарственных веществ, содержащих шестичленные гетероциклы	111
5 4 1	Производные пирана с витаминной (витамин Е), антигипертензивной и другой активностью	111
5 4 2	Синтез лекарственных веществ пиридинового ряда	116
5 4 2 1	Витамин В <sub>5</sub> и противотуберкулезные средства на основе пиридинкарбоновых кислот	117
5 4 2 2	Антидоты, витамин В <sub>6</sub> и некоторые другие лекарственные вещества с пиридиновым ядром	121
5 4 2 3	Антигипертензивные вещества с 1,4-дигидропиридиновой основой	126
5 4 2 4	Производные тетрагидропиридинол	129
5 4 3	Анальгетики и транквилизаторы пиперидинового ряда	132
5 4 4	Производные хинолина с антималярийным и антибактериальным действием	139
5 4 5	Изохинолины в качестве спазмолитиков и трипаноцидов	145
5 4 6	Производные пиримидинол	147
5 4 6 1	Снотворные на основе триоксопиримидинол	147
5 4 6 2	Противораковые средства диоксопиримидинол	149
5 4 6 3	Производные пиримидинол с антивирусной (антиСПИДной) и антимикробной активностью	151
5 4 7	Производные пиперазина и пиридазина	156
5 4 8	Бензотиазины Нейролептики фенотиазинол	158
5 4 9	Пуриновые основания в качестве стимулирующих и антивирусных агентов	161
5 4 10	Производные аденозинфосфорной кислоты	166
5 4 11	Производные птеридина с витаминной (витамины В <sub>С</sub> и В <sub>2</sub> ) и противораковой активностью	168
5 5	Лекарственные вещества, содержащие семичленный гетероцикл	172
5 5 1	Антидепрессанты дибензазепинол	172
5 5 2	Транквилизаторы группы 1,4-бензодиазепина	174
5 6	Производные азабициклооктанол в качестве спазмолитиков и анестетиков Лекарственные препараты на основе хинуклидина	178
5 7	Производные азабициклононанол в качестве анальгетиков	182
5 7 1	Группа пентазоцина	183
5 7 2	Морфин его агонисты и антагонисты	184
Рекомендуемая литература		188

## Предисловие

За почти двухвековую историю органической химии создано более десяти миллионов индивидуальных веществ Синтез новых органических соединений приобретает все более широкий размах, что диктуется прежде всего необходимостью решения фундаментальных задач, например выявления связи химической структуры веществ с их реакционной способностью Но не в меньшей степени быстрое развитие органической химии обеспечивается практическими потребностями общества Одной из таких потребностей является наличие арсенала доступных, надежных и эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний человека Эту прикладную задачу решает огромная армия химиков-органиков, работающая в тесном сотрудничестве со специалистами в области фармацевтической химии, биохимии, фармакологии, медицины, а также со специалистами по химической технологии

Предлагаемая книга, являясь дополнением к основному курсу органической химии, содержит один из важных ответов на главный вопрос зачем нужна органическая химия? В ней рассматриваются основы химии органических лекарственных веществ, которые нашли применение в практической медицине в 20-м веке Массовое производство лекарственных препаратов химико-фармацевтической промышленностью началось примерно семьдесят лет назад К настоящему времени число применяемых лекарственных веществ достигает нескольких тысяч и каждый год добавляется несколько десятков новых препаратов В связи с этим в книге нашли отражение синтезы главным образом широко апробированных известных лекарственных веществ, особенно тех из них, которые составляют целые фармакологические группы

Книга предназначена для студентов второго-шестого года обучения химических и химико-фармацевтических факультетов высших учебных заведений Она, в частности, может помочь студентам и их руководителям в выборе темы курсовых и дипломных работ, а также тем для исследований, выполняемых в рамках научно-студенческих кружков Книга будет полезна и для аспирантов, преподавателей и научно-исследовательских

работников, занятых в области органической химии и тонкого органического синтеза биологически активных молекул.

Материал книги расположен по группам и классам химических соединений, что наиболее близко соответствует последовательности изложения материала в базовых курсах органической химии. Мы выбрали этот путь построения для облегчения восприятия материала студентами начальных и средних курсов.

Внутри классов соединений выделены (где это уже стало возможным) блоки фармацевтических препаратов. В отдельных случаях рассмотрены механизмы взаимодействия реагентов при синтезе лекарственных веществ. Иногда приводятся механизмы биодействия лекарственных препаратов, включая химические и стереохимические аспекты, что позволяет полнее понять связь химической структуры препарата с его биологической активностью.

В первой (вводной) главе кратко освещены эволюция химии лекарственных веществ и современная методология поиска синтетических биологически активных соединений. Рассмотрена связь химической структуры органических соединений с их фармакологической активностью. Обсуждаются основы стратегии синтеза лекарственных веществ, включая комбинаторную химию. Представлены данные о положении основных групп лекарственных препаратов на современном фармацевтическом рынке.

Основной материал по химии лекарственных веществ изложен в последующих четырех главах.

Вторая глава посвящена синтезу лекарственных веществ алифатического ряда. В ней рассмотрены алкилгалогениды для общего наркоза, противораковые препараты с дихлордиэтиламинным фармакофором и производные аминокислот с нейротропной и витаминной активностью.

В третьей главе приведены синтезы фармакологически активных соединений алициклического ряда – производных гексана, циклопентафенантрена и адамантана.

В четвертой главе собран и обобщен материал по синтезу лекарственных веществ ароматического ряда. Эта глава состоит из восьми разделов, в которых содержатся данные по синтезу аминоалкилбензолов, группы антигистаминных препаратов с диарилметановым фрагментом, обезболивающих и антибактериальных средств на основе аминарофенолов. Здесь же обсуждаются синтезы производных *орто*-гидроксibenзойной и *пара*-аминобензойной кислот, а также *пара*-аминобензолсульфокислоты.

В пятой (завершающей) главе излагается химия лекарственных веществ гетероциклического ряда. Она содержит семь раз-

делов. В первых двух из них представлены синтезы противоопухолевых веществ группы азиридина и антибиотиков с базовым азетидиновым ядром. В третьем разделе рассмотрено получение разнообразных лекарственных веществ, содержащих в структурной основе пятичленный гетероцикл: антибактериальных нитрофуранов, противоязвенных препаратов группы ранитидина, ноотропных и антигипертензивных средств с пирролидиновым циклом, антипиретиков и анальгетиков пиразолинового ряда и др. В четвертом разделе описаны синтезы лекарственных веществ с шестичленным гетероциклом – производных пиридина, дигидропиридина, пиперидина, хинолина, изохинолина, пиридина, бензотиазина и др. Пятый раздел включает в себя получение производных семичленных гетероциклов – антидепрессантов и транквилизаторов азепинового и diaзепинового рядов. В двух заключительных разделах последней главы приведены синтезы спазмолитиков и обезболивающих веществ, относящихся к производным азабициклооктана и азабициклононана.

Авторы книги: А.Т.Солдатенков – доктор хим. наук, профессор Российского университета дружбы народов (РУДН); Н.М.Колядина – канд. хим. наук, доцент РУДН; И.В.Шендрик – канд. хим. наук, выпускник РУДН.

В древнегреческих мифах говорится, что раньше люди не болели. Но за их грехи боги наказали людей многими болезнями, от которых смертные не знали избавления до тех пор, пока Прометей не открыл им силу лекарств.

Борьба с болезнями ведется человеком с давних пор. Первые лекарственные средства люди получали из природной аптеки: из растений (листьев, коры, плодов, корней, стеблей), животных и минералов. В течение тысячелетий в Индии и Китае с успехом применяют народные лечебные средства, приготовляемые из всевозможных природных источников (ныне это направление лечения называют, в отличие от официальной медицины, этномедициной и этнофармакологией). Уже в древних текстах насчитывают более трех тысяч лекарственных растений, употребляемых с 2800 г. до новой эры. Одно из современных лекарств – эфедрин, введенный в медицину в 1920-х годах для остановки кровотечений и как противокашлевое средство, использовался в Китае в течение почти 5 тыс. лет в виде неочищенного растительного лекарства "ма хуанг". В работах Плиния имеется ссылка на лекарственное растение "эфедрон", которое использовали в древности для тех же лечебных целей. В Индии насчитывают 7500 лекарственных растений, которые применяются в народной медицине, и в частности *Rauwolfia serpentina*, содержащая антигипертензивный агент – алкалоид резерпин, ежегодный объем продажи которого только в США достигает ныне более четверти миллиарда долларов. Еще в старину в России составлялись «вертограды» – рукописные травники с описанием способов приготовления лекарств из растений «для лечьбы занемогших». В этномедицине многих стран лекарства готовили из пчелиного прополиса, горного мумие, бобровой струи, ядов змей и скорпионов, мышинного помета, пантов пятнистого оленя и т.д. Вплоть до настоящего времени значение медикаментозных средств, получаемых в виде настоек, экстрактов и отваров (главным образом из растений), сохраняется на высоком уровне (в России подобные лекарственные средства составляют примерно 30% от общего числа лекарственных препаратов).

Родиной аптечного дела считается Багдад, первая аптека была открыта там в 754 г. до новой эры. В Европе аптечное дело организовано значительно позднее. Так, в Германии об аптеках упоминается в 13-м веке.

Первые индивидуальные природные соединения, обладающие лечебным действием (так называемое "активное начало"), стали выделять из растений лишь в 19-м веке. Так, в 1803 г. был впервые выделен алкалоид морфин. Затем было установлено, что чай, кофе, какао и орехи кола содержат один и тот же алкалоид – кофеин. Синтетические вещества, обладающие

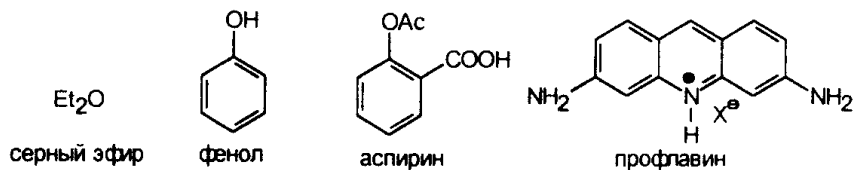
## 1. ВВЕДЕНИЕ

*Лекарственными веществами* называют биологически активные вещества, применение которых для профилактики и лечения заболеваний человека разрешено законодательно.

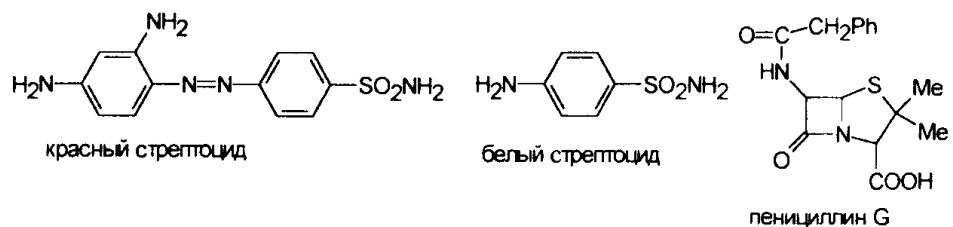
Понятие «биологическая активность» отражает взаимодействие лекарственного вещества с организмом и вызываемый при этом отклик организма, например успокоительный эффект, снижение температуры, снятие болевого ощущения и др. К настоящему времени создан большой арсенал лекарственных веществ как природного происхождения, так и синтетического. Достаточно указать, что в книге "Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России" (1997 г.) насчитывается около 4000 лекарственных веществ. Подобное многообразие уже существующих лекарственных веществ, постоянный ежегодный прирост их арсенала (30–40 новых структур), сложность строения новых лекарственных средств, многостадийность их синтеза – все это в совокупности составляет огромный массив научной и учебной информации по химии лекарственных веществ и, конечно же, не может претендовать на полное отражение в книге небольшого объема. Поэтому здесь рассматриваются главным образом строение и пути химического синтеза тех лекарственных веществ, которые формируют целые фармацевтические блоки, нашли широкое применение в практической медицине и производятся химико-фармацевтической промышленностью в значительных количествах. Наряду с этим представлены некоторые перспективные направления синтеза органических соединений, имеющих высокий потенциал биологического действия. Рассмотрены также пути развития химии лекарственных веществ, основные химические проблемы создания важнейших групп лекарственных препаратов и некоторые современные тенденции и перспективы поиска новейших лекарственных веществ 21-го века.

Курс химии лекарственных веществ взаимосвязан со многими дисциплинами, так как в создании каждого лекарственного вещества сливаются достижения таких наук, как органическая и фармацевтическая химия, биоорганическая и биологическая химия, неорганическая химия, фармакология, химическая технология, биотехнология и др.

фармакологические действия, также появились в 19-м веке – параллельно с зарождением и началом развития органической химии. Анестетик серный эфир стал использоваться с 1846 г., антисептик фенол – с 1867 г., антипиретик аспирин – с 90-х годов 19-го века. В начале 20-го века было обнаружено антибактериальное действие у ряда синтетических катионных красителей, которые (например, аминоакридиниевая соль профлавин) с успехом применялись в период первой мировой войны для дезинфекции ран (как антисептики):



Открытие в 1932 г. антимикробных свойств у синтетического красителя 2',4'-диаминоазобензол-4-сульфамида («красный стрептоцид») впервые вызвало всеобщий интерес исследователей к искусственно получаемым в лабораториях синтетическим биологически активным веществам. И уже к концу 30-х годов были синтезированы первые целевые сульфамидные препараты («белый стрептоцид» и другие) с антимикробным действием, что положило начало фармацевтическому промышленному синтезу:



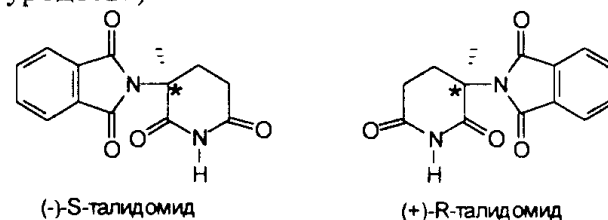
В период второй мировой войны были начаты работы по синтезу заменителей природного противомаларийного алкалоида хинина. В это же время открыт антибиотик пенициллин G. Послевоенные годы характеризуются бурным развитием органической и фармацевтической химии: были получены стероидные гормоны, синтетические антибиотики, средства для лечения заболеваний нервной и сердечно-сосудистой систем. За период с 1950 по 1960 г. было получено около 500 препаратов. Следующие 20 лет принесли еще 750 лекарственных веществ, а с 1980 по 1991 г. в клиническую практику было внедрено почти 500 новых лекарственных веществ. Ныне разрабатываются многие тысячи биологически активных веществ, из которых львиная доля (примерно по тысяче соединений в каждой группе) приходится на нейрологические, антиинфекционные, сердечно-сосудистые и противоопухолевые. На создание одного нового препарата общего назначения уходит в настоящее время около

10 лет и затрачивается от 100 до 500 млн долларов. По статистике для выявления такого препарата обычно приходится испытать около 10 тысяч веществ. В связи с последним фактором в 1990-е годы возникла комбинаторная химия, принципы которой позволяют за относительно короткий промежуток времени синтезировать огромное число производных базовой структуры (создать так называемые "библиотеки" веществ) и параллельно испытать их в направленных биотестах.

## 1.2. Современные требования к лекарственным веществам

К лекарственным веществам предъявляют многочисленные жесткие требования. Прежде всего лекарственное вещество должно обладать высокой активностью, избирательностью и продолжительностью лечебного действия. Оно должно быть нетоксичным и не должно вызывать нежелательных побочных эффектов. Кроме того, лекарственное вещество должно быть высокоочистым и иметь высокую стабильность при хранении. Себестоимость его производства не должна быть слишком высокой. Наконец, оно должно быть доступным, а доходность при его реализации на фармацевтическом рынке – достаточно высокой. Все эти факторы определяют время жизни данного препарата среди применяемых в медицинской международной практике аналогично действующих лекарственных веществ.

Изучению токсических свойств потенциального лекарственного вещества уделяют в настоящее время самое серьезное внимание. Это в значительной мере удлиняет сроки от создания препарата в лаборатории до его массового производства и начала применения (до 7–10 лет). К необходимости резкого ужесточения требований по детальному исследованию побочных эффектов потенциальных лекарственных веществ пришли в конце 1960-х годов, когда обнаружилось, что использование снотворного под названием "талидомид" беременными женщинами стало приводить к рождению детей с уродливыми органами. Это лекарственное вещество сразу попало под запрет, а его дополнительное изучение показало, что талидомид применяли в виде рацемата, т.е. смеси двух оптически активных энантиомеров, из которых (+)-R-энантиомер обладает снотворным действием и нетоксичен, а его (–)-S-форма вызывает тератогенность (врожденные уродства):



Следует иметь в виду, что опасное побочное действие лекарственных веществ может проявляться не только от недоизученности их свойств, но и при неправильном применении «обычных» лекарственных средств, их передозировке и самолечении.

### 1.3. Стадии биологического изучения лекарственного вещества

В настоящее время каждое потенциальное лекарственное вещество проходит три стадии изучения: фармацевтическую, фармакокинетическую и фармакодинамическую.

На первой стадии устанавливают наличие полезного действия лекарственного вещества, после чего оно подвергается доклиническому изучению других показателей. Прежде всего определяется острая токсичность, т.е. смертельная доза для 50% опытных животных ( $LD_{50}$ , выражаемая в мг лекарственного вещества на кг живого веса). Затем выясняется субхроническая токсичность в условиях длительного (несколько месяцев) введения лекарственного вещества в терапевтических дозах (которые обычно в 20 и более раз должны быть ниже  $LD_{50}$ ). При этом наблюдают возможные побочные эффекты и патологические изменения всех систем организма: тератогенность, влияние на репродуктивность (способность воспроизводить потомство) и иммунную систему, эмбриотоксичность (отравление плода), мутагенность (изменение наследственных функций), канцерогенность, аллергенность и другие вредные побочные действия. После этого этапа лекарственное средство может быть допущено к клиническим испытаниям, т.е. к установлению эффективности его лечебного действия и возможных побочных эффектов на больных людях в условиях клиники.

На второй стадии – фармакокинетической (фармакокинетика как часть науки фармакологии зародилась в 1960-х годах) – изучают судьбу лекарственного вещества в организме: пути его введения и всасывания, распределение в биожидкостях, проникновение через защитные барьеры, доступ к органу-мишени, пути и скорость биотрансформации (расщепление лекарственного вещества на метаболиты происходит в основном в печени), пути выведения из организма (с мочой, калом, потом и дыханием).

Методы введения лекарственного вещества в организм разделяют на: 1) энтеральные (от греч. "энтерон" – желудочно-кишечный тракт, ЖКТ) – через нос (интраназально), через рот (перорально) или через прямую 12-перстную кишку; 2) парэнтеральные (минуя ЖКТ) – подкожные, внутримышечные, внутривенные инъекции, всасывание лекарства через поверхность кожи.

На третьей – фармакодинамической – стадии изучаются проблемы распознавания лекарственного вещества (или его метаболитов) мишенями и их последующего взаимодействия. Мишенями могут служить органы, ткани, клетки, клеточные мембраны, ферменты, нуклеиновые кислоты, регуляторные молекулы (гормоны, витамины, нейромедиаторы и т.д.), а также биорецепторы. Рассматриваются вопросы структурной и стереоспецифичной комплементарности взаимодействующих структур, функционального и химического соответствия лекарственного вещества или метаболита (например, фармакофорной группировки) его рецептору. Взаимодействие между лекарственным веществом и рецептором или акцептором, приводящее к активации (стимулированию) или дезактивации (ингибированию) биомишени и сопровождающееся ответом организма в целом, в основном обеспечивается за счет слабых связей – водородных, электростатических, ван-дер-ваальсовых, гидрофобных.

Совсем недавно возникла наука *фармакогенетика* – часть фармакологии, изучающая зависимость лечебных и токсических эффектов одного и того же лекарственного вещества не только от пола и возраста больных, но и от их генетических особенностей и, в частности, от их этнической принадлежности.

### 1.4. Основы стратегии создания новых синтетических лекарственных веществ

Ежегодно химики синтезируют, выделяют и характеризуют от 100 до 200 тысяч новых веществ. Многие из этих веществ проходят первичные испытания на выявление той или иной биологической активности. Этот этап поиска лекарственного вещества называют *скринингом* (отсеиванием). Его принцип был впервые разработан при поиске противосифилитических средств среди органических соединений мышьяка. Скрининг проводят в биологических лабораториях на живых клетках, микроорганизмах или кусочках живых тканей (*in vitro*), на здоровых или специально зараженных животных (*in vivo*): на мышах, крысах, морских свинках, собаках, обезьянах. При этом из сотен веществ отбираются несколько наиболее активных препаратов, которые затем передаются на углубленные испытания. Если высокая активность вещества подтверждается, то его всесторонне изучают для определения токсичности и побочных эффектов, при отсутствии или незначительности которых проводятся клинические испытания на людях. После этого препарат начинают производить в промышленных масштабах и применять в лечебной практике.

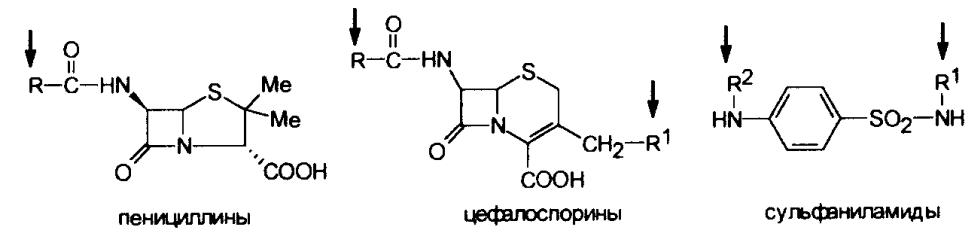


Считается необходимым, чтобы все новые синтезируемые вещества были подвергнуты первичным испытаниям. Однако к настоящему времени синтезировано уже несколько миллионов веществ (правда, большая часть их существует только на бумаге, а не "в руках" синтетика), и следует указать, что видов биологической активности и болезней насчитывают многие тысячи. Очевидно, что возможность испытать все новые соединения на все нужные (полезные) виды активности пока остается малореальной. На помощь химикам и биологам приходит компьютерная техника, которая позволяет сегодня вместо испытания в эксперименте синтезированных веществ провести определение потенциала их биоактивности путем машинного анализа. Такой подход может быть основан на кластерном анализе большого массива уже известных лекарственных веществ, сгруппированных по их структуре или по видам проявляемой ими биоактивности. Другим типом машинного анализа может служить моделирование на ЭВМ механизма взаимодействия лекарственного вещества с биорецептором или иных эмпирических связей лекарства с биомишенями. Биологу необязательно в этом случае иметь вещество в руках, а достаточно лишь ввести в компьютер сведения о его строении. По окончании машинного анализа оператор получает рекомендации о целесообразности или нецелесообразности испытаний данного вещества на тот или иной вид активности. Подобное машинное "сито" (скрининг) экономит время, материалы и силы при аналоговом поиске лекарственных веществ. Однако выявление принципиально новых видов активности или новых видов фармакофорных группировок будет еще долгое время основываться на эксперименте и интуиции исследователя.

Для получения потенциально биологически активных веществ химики задолго до появления машинного анализа старались руководствоваться принципами целенаправленного синтеза, которые могли быть выработаны лишь при тщательном и глубоком изучении зависимости лекарственной активности от химического и стереохимического строения органического соединения. Сегодня стратегия и тактика создания новейших лекарственных веществ опираются на следующие принципы.

**1. Принцип химического модифицирования структуры** известных синтетических и природных лекарственных веществ. Этот прием является интуитивным, умозрительным. С его помощью исходя из аналогии двух структур биоактивность известного вещества как бы переносят на новое соединение. Ожидают при этом, что биоактивность последнего окажется большей. Типичным примером может служить модификация струк-

туры пенициллинов и цефалоспоринов по указанным стрелками радикалам (R), что позволило получить многочисленные новые препараты с улучшенными антибиотическими свойствами (см. разд. 5.2.). Другим ярким примером стала возможность химической модификации сульфаниламидов, которые кроме основного антибактериального действия имели побочный мочегонный эффект. В результате был создан новый класс сульфамидных диуретиков (см. разд. 4.7):



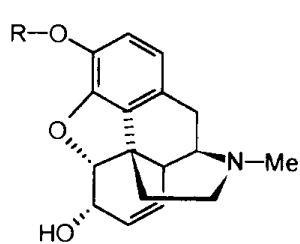
Указанный прием широко и с успехом используется и в настоящее время в синтезе многочисленных производных практически всех классов лекарственных веществ.

**2. Принцип введения фармакофорной группы** известного лекарственного вещества в молекулу нового вещества. *Фармакофорным* называют такой структурный элемент или фрагмент молекулы, который обеспечивает фармакологическую активность. Так, на основе азотистого иприта было получено семейство противораковых препаратов путем введения в различные вещества N,N-дихлордиэтиламинного или азиридинового фрагмента (например, сарколизин и др., см. разд. 2.2).

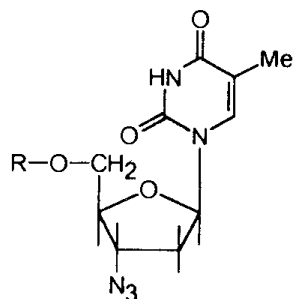
**3. Принцип молекулярного моделирования.** Этот подход в сочетании с рентгеноструктурным анализом позволяет установить стереохимические особенности молекулы лекарственного вещества и биорецептора, конфигурацию их хиральных центров, измерить расстояния между отдельными атомами, группами атомов или между зарядами в случае цвиттер-ионных структур лекарства и биорецепторного участка его захвата. Получаемые таким образом данные позволяют более целенаправленно проводить синтезы биоактивных молекул с заданными на молекулярном уровне параметрами. Этот метод был успешно использован в синтезе высокоэффективных анальгетиков – аналогов морфина, а также для получения ряда лекарственных веществ, действующих на центральную нервную систему подобно природному нейромедиатору  $\gamma$ -аминомасляной кислоте (фенигама и др., см. разд. 2.5.3).

**4. Стратегия пролекарств.** Лекарственный препарат после введения в организм сразу же подвергается атаке ферментными системами, защищающими организм от чужеродных веществ

(ксенобиотиков). Лекарственное вещество таким образом биотрансформируется с образованием различных производных, называемых *метаболитами*. В ряде случаев установлено, что не само введенное лекарственное вещество (его в этом случае называют *пролекарством*), а его метаболит оказывает лечебный эффект. Поэтому тщательное изучение метаболизма лекарственных веществ, синтез и биотестирование его метаболитов могут привести к созданию новых лекарственных веществ. На этой основе возникла идея заведомого синтеза пролекарства, которое само по себе не обладает лечебным действием, но имеет такие структурные группировки, которые позволяют ему легко преодолевать в организме защитные барьеры и точно доставляться в больной орган. При попадании в биомишень это пролекарство метаболизируется и превращается в истинное лекарство. Считается, что почти четвертая часть всех новых лекарственных веществ вводится в настоящее время в виде пролекарств.



R=CH<sub>3</sub>, кодеин,  
R=H, морфин

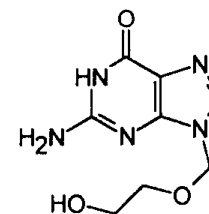


R=PO<sub>3</sub>H, фосфатидилAZT,  
R=H, азидотимидин

Например, кодеин оказывает обезболивающее действие благодаря превращению в организме в морфин. Азидотимидин (или AZT) – лекарство против СПИДа – вводится как пролекарство в виде фосфатидилпроизводного, фосфолипидная форма которого лучше проникает через липидные оболочки макрофагов и накапливается там же, где обычно концентрируются и вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ). Это лекарство, гидролизуясь в макрофаге до довольно токсичного для организма человека азидотимидина, действует, таким образом, только на зараженные иммунные клетки.

**5. Концепция антиметаболитов.** Этот подход базируется на создании синтетического лекарственного вещества, структурно близкого к какому-либо естественному (эндогенному) метаболиту организма человека. Задача такого синтетического вещества, называемого *антиметаболитом*, состоит в подмене метаболита в естественных биореакциях. Антиметаболиты должны быть спо-

собны лишь частично выполнять в организме функции метаболитов. Являясь химическими имитаторами метаболитов, лекарственные вещества такого рода "обманывают" контролирующую ферментные системы, встраиваются в метаболическую схему и заменяют собой настоящий метаболит, например, в растущей цепочке ДНК или РНК. Подобный прием успешно был использован в синтезе противораковых веществ (см. разд. 5.4.6.2), а также для торможения роста и развития патогенных вирусов при создании ацикловира – высокоэффективного антигерпетического препарата (см. разд. 5.4.9).

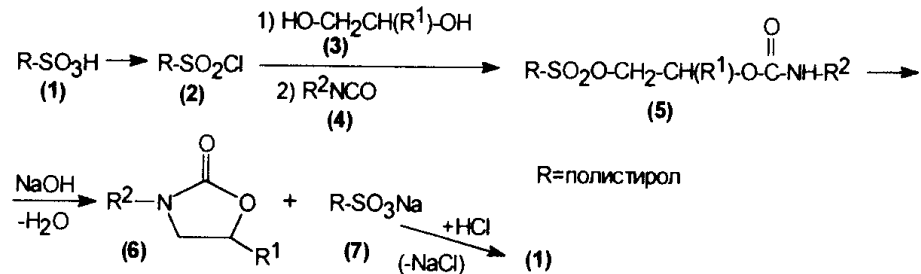


ацикловир

Важной характеристикой синтетических антиметаболитов является то, что они обладают малой токсичностью и не оказывают нежелательных побочных эффектов благодаря высокой степени их узнаваемости системами организма, для которых эти лекарственные вещества структурно «выглядят» почти ничужеродными, биогенными.

**6. Методология комбинаторной химии.** Этот принцип совмещения химии и биологии возник и стал быстро развиваться в 1990-х годах как часть общей стратегии открытия новых лекарственных веществ. Стратегия комбинаторной химии основана на недавней разработке нескольких революционных химических и биологических методов параллельного синтеза и испытания большого числа соединений. Была создана техника миниатюризации синтезов и биоиспытаний, позволяющая синтезировать в растворе или на твердых подложках от сотен до нескольких тысяч новых соединений в день и быстро их тестировать в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ. В совокупности с автоматизацией синтез целых семейств (или "библиотек") веществ требует значительно меньших затрат реагентов при огромном росте производительности. Типичным примером может служить синтез библиотеки антибактериальных 1,3-оксазолидин-2-онов (6), основанный на принципе защитных групп. Твердофазный синтез осуществляют одновременно в многочисленных миниатюрных реакционных ячейках, в которые помещают полимерные бусы или порошки (принцип "тысячи чайных мешочков") из ионообменной полистирольной

смолы (1), имеющей активной группу (2), с которой могут взаимодействовать 1,2-диола (3):



В каждую из таких реакционных ячеек добавляется свой изомерный диол и затем изомерный изоцианат (4). По окончании образования карбаматов (5) реакционную смесь в каждой ячейке обрабатывают основанием, регенерируя активную группу полимерной подложки (7) и смывая растворителем образовавшиеся при этом целевые оксазолидины (6). В результате параллельного выполнения многочисленных синтезов получают многие сотни производных 1,3-оксазолидинона, которые затем испытывают параллельно на подложке, содержащей соответствующее количество ячеек для тестов с бактериальным штаммом (подробный обзор по комбинаторной химии представлен в журнале «Chemical Review» за 1997 г. (стр. 347–510).

### 1.5. Связь структура–биологическая активность

Химическое и пространственное строение вещества определяет наличие у него биоактивности. Однако ее уровень (эффективность действия) может в значительной степени зависеть от разнообразных факторов. Большинство лекарственных веществ должно обладать хорошей водорастворимостью, так как они переносятся в организме главным образом кровяным током, что благоприятствует созданию концентрации, достаточной для проявления фармакологического действия. Многие лекарственные вещества должны иметь хорошую липофильность и обладать способностью проникать через клеточные полупроницаемые мембраны, чтобы влиять на биохимические процессы метаболизма. Препараты, действующие на центральную нервную систему, должны свободно переходить из крови в спинномозговую жидкость и мозг, т.е. преодолевать гематоэнцефалический барьер, который защищает мозг от проникновения в него чужеродных веществ, растворенных в крови. Другим барьером для проникновения лекарственных веществ из крови к тканям органа-мишени являются стенки капилляров. Для большинства лекарственных веществ не очень высокой молекулярной массы

этот барьер преодолевает еще один барьер – плацентарный, отделяющий организм матери от плода. Он обычно легко проницаем для лекарственных веществ, поэтому отбор препаратов, предназначенных беременным женщинам, чрезвычайно строг. В целом лекарственная молекула кроме основной фармакофорной группировки, непосредственно отвечающей за терапевтический эффект, должна содержать гидрофильные и/или липофильные фрагменты (быть сбалансирована по ним), чтобы осуществлялся ее нормальный перенос к соответствующей системе организма.

При конструировании лекарственного препарата стараются учитывать приведенные выше факторы, вводя соответствующие химические группировки в потенциальное лекарственное вещество. Так, введение в структуру фенольных группировок, карбоксильных или сульфогрупп, основного или аммонийного атома азота (четвертичная соль) улучшает водорастворимость органической молекулы лекарственного вещества, изменяет ее основность или кислотность, усиливает, как правило, ее биодействие. Наличие *n*-алкильных цепей, их удлинение, а также введение галогенов, наоборот, повышает липофильность лекарственных веществ (растворимость в жировых тканях, которые могут служить лекарственным депо) и облегчает их прохождение через биомембраны. Разветвленные алкильные заместители и присутствие атомов галогенов затрудняет метаболизм (в частности, биоокисление) лекарственных веществ. Циклоалкильные группировки улучшают связываемость с биорецептором за счет ван-дер-ваальсовых сил. Использование лекарственных веществ с биоактивной спиртовой или карбоксильной группой в виде их сложных или простых эфиров изменяет полярность молекулы лекарственного вещества, улучшает проявление фармакологической активности и замедляет биодекарбоксилирование. Биологические системы при действии на них синтетических лекарственных веществ часто не делают различия между веществами, в которых вместо, например, бензольного кольца присутствует пиридиновое, вместо фуранового – пиррольное или тиофеновое, т.е. замена одного плоского ядра на другое не сказывается существенным образом на полезном биодействии. Поэтому подобные замены могут составлять часть стратегии при дизайне синтетических лекарственных веществ для изменения полярности молекулы, введения различных заместителей в ароматическое кольцо (эта задача облегчается в случае замены бензольного ядра на π-избыточный гетероцикл), в целях усиления взаимодействия лекарственного вещества со специфическим рецептором и улучшения фармакологического действия препарата. Однако следует иметь в виду возможность изменения и стабильности лекарственного вещества.

К настоящему времени выявлен ряд фармакофорных групп, введение которых в молекулу потенциального лекарственного вещества "прививает" ему нужную биоактивность. Например, наличие фенольной группировки может сообщать веществу антисептические свойства (см. разд. 4.3). Введение карбамидного фрагмента способствует проявлению снотворного эффекта (см. разд. 5.4.6.1). Диарил(аминоалкил)метановая группировка ответственна за антигистаминное действие (см. разд. 4.2).

Следует отметить, что рассмотренные приемы генерирования и модификации физиологической активности потенциального лекарственного вещества не являются абсолютными и часто не могут обеспечить ожидаемого эффекта.

При создании новых лекарственных веществ, имеющих хиральные центры, следует иметь в виду, что различные энантиомеры могут обладать различным, и даже противоположным, биодействием. Выше уже приводился пример талидомида, (+)-R-изомер которого является хорошим транквилизатором и снотворным, а (-)-S-энантиомер оказался тератогеном (см. разд. 1.2).

В случаях хиральной зависимости биоактивности асимметрический центр в молекулах лекарственного вещества должен ориентироваться тремя точками на хиральном участке биорецептора, чувствительном к асимметрии препарата. При их «нормальном взаимодействии», т.е. комплементарном трехточечном контакте (W...W', Y...Y', Z...Z', рис. 1), проявляется полезный лечебный эффект. Второй же антипод оказывается некомплементарен активному участку рецептора (правая часть рисунка: W...W', Y...Y', а Z не взаимодействует с Z') и может иметь менее выраженный лечебный эффект (или совсем не проявить его) или даже оказаться токсичным веществом. Так, установлено, что левовращающий энантиомер кокаина почти в два раза более активен в качестве местного анестетика и в четыре раза менее токсичен, чем его правовращающий оптический антипод. Очевидно, что требование двухточечного контакта лекарственного вещества с рецептором снимает различия в биодействии оптических изомеров. В настоящее время среди поставляемых на фармацевтический рынок хиральных лекарственных веществ лишь 15% производится в виде индивидуальных стереоизомеров (остальные – в виде рацематов или диастереомеров).

В заключение этого раздела отметим некоторые современные приемы по пролонгированию действия лекарств. Обычно лекарственное средство состоит из собственно лекарственного вещества (активное начало) и компонентов лекарственной формы, используемых для удобства введения препарата в организм. Применяемые лекарственные формы включают порошки, таблетки, капсулы, мази, растворы. Поскольку большинство лекар-

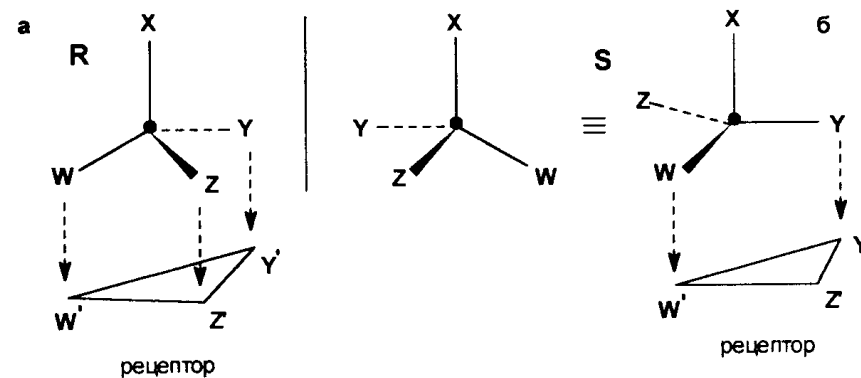
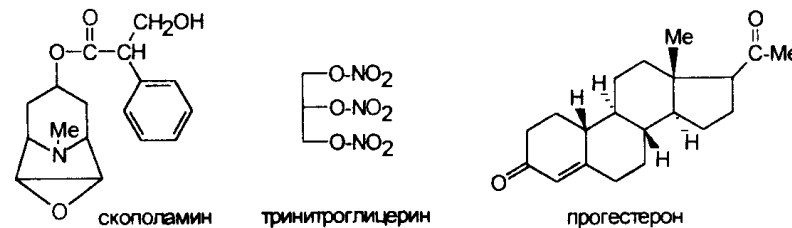


Рис. 1 Трехточечное взаимодействие энантиомеров с биорецептором  
а – комплементарное, б – аномальное

ственных веществ быстро подвергается метаболизму и биоминерализации порой достигает лишь десятая доля введенного препарата, постоянно ведутся работы по созданию таких лекарственных форм, которые обеспечивали бы длительную и равномерную подачу лекарственного вещества в кровотоки и к больному органу. В одном из новых эффективных направлений используются биосовместимые полимерные материалы, к которым привито (присоединено) лекарственное вещество. Введение лекарственного вещества на полимере-носителе улучшает фармакокинетические и фармакодинамические свойства препарата, значительно пролонгируя его действие и позволяя контролировать его подачу в организм благодаря замедленной диффузии лекарства из места введения. Так, за счет комплексообразования поли-N-винилпирролидона с некоторыми антибиотиками созданы пролонгированные формы последних. В кожных терапевтических системах используют замедленную диффузию лекарственного вещества из раствора, расположенного между наружной непроницаемой мембраной и внутренней, медленно проницаемой микропористой мембраной, изготовленной из эфиров целлюлозы или полипропилена. Такая система, например, применяется для длительной подачи противорвотного и успокаивающего средства при морской или воздушной болезни – противорвотного средства скополамина:



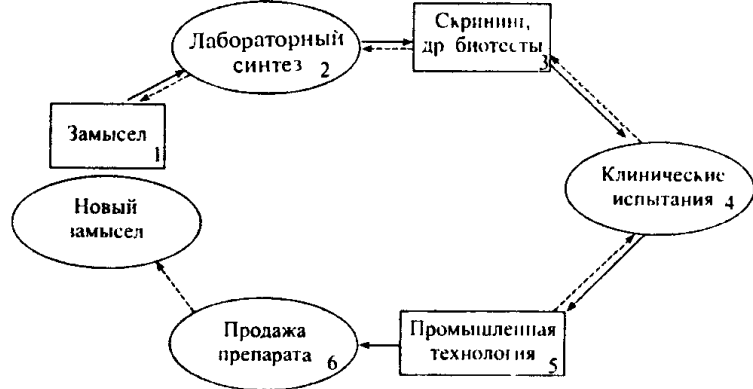


Рис 2 Общая схема разработки лекарственного вещества

На основе растворов тринитроглицерина в сополимере 2-гидроксиэтановой и 2-гидроксипропановой кислот получено новое средство от стенокардии тринитролонг, прикрепляемое к десне и действующее в течение четырех часов. Подобные макромолекулярные системы с растворенными в них (или суспендированными) лекарственными веществами начинают широко применяться и в гинекологической и стоматологической практике. Например, стероидный контрацептив прогестерон (природный гормон) в твердом биосовместимом полимере полидиметилсилоксановом каучуке помещают в полости организма (прикрепляется к матке), что обеспечивает в течение года предупреждение нежелательной беременности. Поскольку этот гормон очень быстро разлагается при приеме внутрь, ранее использовались его более стабильные, но и более токсичные гидроксипроизводные.

### 1.6. Принципиальная схема разработки нового лекарственного вещества

Путь лекарственного вещества от замысла синтетика до выпуска готовой формы сложен, трудоемок и дорог. Суммарные затраты при этом могут достигать многих десятков миллионов долларов. Схема разработки нового препарата (рис. 2) включает следующие стадии.

На *первой стадии* проводится умозрительный или машинный перебор химических структур и выбор базовой потенциально активной структуры. На этой стадии создается замысел, что синтезировать, зачем и как. Производится анализ информации о наличии разнородных элементов, групп атомов, функциональных группировок, о типах связей между ними, электронном строении, пространственном расположении. Совокупность этих

данных может обобщить целевому веществу потенциал свойств, включая физиологическую активность (подобно тому, как фраза, составленная из букв, слов и сочетаний слов, получает смысловое звучание). В разработке целевых структур участвуют специалисты по органической, фармацевтической, биоорганической химии и химии природных и биологически активных соединений.

Они же осуществляют и *вторую стадию*, которая заключается в лабораторной разработке путей и методов синтеза целевого вещества и его близких структурных аналогов, их отборе по устойчивости, простоте получения, выходу, растворимости и технико-экономическим показателям.

Биотестирование на *третьей ступени* схемы – главное сито, на котором отбраковывается основная масса неактивных и малоактивных синтезированных соединений и остаются для продолжения углубленных испытаний наиболее перспективные вещества, обладающие высокой физиологической активностью и не проявляющие при этом токсичности и других побочных эффектов.

Наиболее ответственной является *четвертая стадия* – клинические испытания на людях, в ходе которых подтверждается высокая лечебная эффективность лекарственного вещества и выясняется наличие или отсутствие неблагоприятных побочных эффектов при лечении больных. Третий и четвертый этапы наиболее длительны. В них принимают участие фармакологи, биологи, токсикологи и медики.

В случае положительных клинических испытаний лекарственное вещество получает официальный статус и передается на разработку технологии его промышленного синтеза – *пятую стадию*, которая является самой дорогостоящей, трудоемкой и энергоемкой. Осуществлением этой стадии занимаются технологи, инженеры, химики, физикохимики и экономисты.

С заводского производства лекарственное вещество поступает в продажу (*шестая стадия*). Эффективность рекламы полученного таким образом препарата и объемы его продажи определяют в дальнейшем срок жизни самого лекарственного вещества.

### 1.7. Классификация лекарственных веществ

Существуют три основных типа классификации лекарственных веществ: 1) по медицинскому назначению; 2) по источникам получения; 3) по химическому строению.

По лечебному действию лекарственные вещества подразделяют на три группы – химиотерапевтическую, нейрофармакологическую и регуляторную.

К *химиотерапевтическим* относят противоинфекционные лекарственные вещества, действующие на паразитические организмы: противовирусные, антимикробные (антибиотики, антисептики), антитуберкулезные, антималярийные, фунгицидные, противоопухолевые, антигельминтные препараты.

В *нейрофармакологической* группе различают лекарственные вещества, действующие на центральную нервную систему (наркотические обезболивающие средства, снотворные и другие психотропные препараты), и вещества, действующие на периферическую нервную систему (например, местные анестетики). Отметим, что Всемирная организация здравоохранения классифицировала психотропные лекарственные вещества центрального действия по специфичности их воздействия на различные психозы следующим образом: нейролептики (или большие транквилизаторы) – вещества, которые успокаивают, уменьшая реакции на внешнее возбуждение, снимают напряженность, чувство страха, агрессивность, бред, галлюцинации; седативные средства (или малые транквилизаторы) – препараты, которые также уменьшают напряженность, страх и тревогу, но в отличие от нейролептиков не проявляют антипсихотического эффекта; антидепрессанты – вещества, которые снимают угнетенные состояния (депрессии); психостимуляторы – вещества, которые стимулируют функции головного мозга, психическую и физическую деятельность.

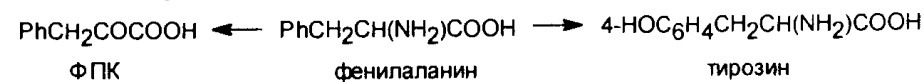
Группа *регуляторных* лекарственных веществ включает витамины, гормоны, метаболиты и антиметаболиты (вещества, регулирующие активность ферментных, гормональных, иммунных и генных систем).

По источникам получения лекарственные вещества делят на *синтетические* (составляют около 70% от всех лекарственных веществ), *полусинтетические* (получают из природных веществ путем их химической модификации, например антибиотики цефалоспоринового и пенициллинового рядов) и *природные* (например, алкалоиды, витамины, гормональные вещества и др.).

По химическому строению лекарственные вещества разделяют на *неорганические* (соли, оксиды, комплексные соединения), *органические синтетические* производные алифатического, алициклического, ароматического и гетероциклического рядов (внутри каждого ряда лекарственные вещества подразделяют на группы, основываясь на наличии тех или иных функциональных групп и заместителей), *органические природные* соединения (алкалоиды, антибиотики, гормоны, витамины, гликозиды и др.).

## 1.8. Основные болезни человека и ведущие группы лекарственных веществ на современном фармацевтическом рынке

Современная практическая медицина насчитывает более 10 тысяч болезней человека (теоретически возможно несколько десятков тысяч). Полагают, что из известных заболеваний около 3 тысяч являются наследственными, т.е. имеющими генетическую («молекулярную») природу. Наиболее серьезными и широко распространенными являются в настоящее время болезни сердечно-сосудистой системы, злокачественные опухоли, язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта, инфекционные болезни, а также заболевания нервной системы. Приведем некоторые данные по инфекционным заболеваниям, опубликованные в журнале «Science» за 1994 г. (стр. 1371). Число заболеваний малярией в развивающихся странах достигает 300–500 млн случаев в год при смертности до 2,7 млн человек/год (оценка на период 1985–1992 гг.). Туберкулезом заболевают до 3,4 млн человек. Ежегодная смертность от дизентерии (диареи), вызываемой вирусом *Rotavirus gastroenteritis*, достигла четырех миллионов человек (1 миллион из них – дети). Число инфицированных вирусом иммунодефицита человека в развивающихся странах составило (по данным Всемирной организации здравоохранения) к началу 90-х годов около двух миллионов человек. Для промышленно развитых стран характерными инфекционными заболеваниями являются ОРЗ, пневмония и грипп (около 4 млн случаев в год, из них около одного процента с летальным исходом). Постепенно растет число «молекулярных» болезней, которые связаны, например, с недостаточностью какого-либо фермента в организме больного или же с аномальной последовательностью аминокислотных остатков в ферменте. Например, отсутствие фенил-4-монооксигеназы в печени приводит к тому, что природная аминокислота фенилаланин не превращается по нормальному пути ее метаболизма в тирозин, а окисляется в фенилпировиноградную кислоту (ФПК), вызывая умственную отсталость у детей (олигофрению):



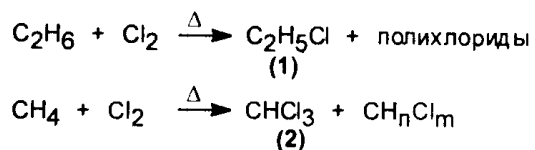
По числу препаратов, производимых химико-фармацевтической промышленностью, первое место занимают лекарственные вещества для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Второе место принадлежит антибактериальным средствам. В ведущую группу входят также обезболивающие и противоопухолевые лекарственные вещества.

Общая сумма продаж лекарственных веществ в мире составила в 1990 г. 155 млрд долларов, а в 1995 г. – 160 (доля США – 38%, Японии – 19%, Германии – 12%). Ведущими по продажам группами лекарственных веществ в отдельных странах на 1995 г. являлись: в США – лекарственные вещества от болезней нервной системы (17% от суммы продаж лекарственных веществ в стране); в Японии – лекарственные вещества от болезней желудочно-кишечного тракта (15%); в Англии и Испании – кардиологические лекарственные вещества (12%); во Франции – антибиотики (15%); в Германии – лекарственные вещества для лечения респираторных заболеваний (11%). Суммарно во всем мире больше всего закупают лекарственные вещества от ОРЗ, пневмонии и гриппа (10%), сердечно-сосудистые средства (8%), противоревматические (4%) и анальгетики (2%). Из отдельных групп лекарственных веществ первое место по сумме продаж в мире занимают пенициллиновые и цефалоспориновые антибиотики (около 8%). Первое место среди индивидуальных препаратов в 1993 г. занял противоязвенный препарат зантак (ранитидин), который был продан на общую сумму 3,5 млрд долларов.

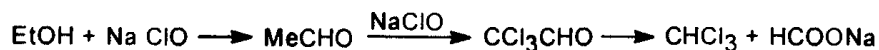
## 2. СИНТЕЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ АЛИФАТИЧЕСКОГО РЯДА

### 2.1. Алкилгалогениды для наркоза

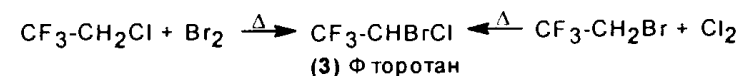
Такие алкилгалогениды, как этилхлорид (1), трихлорметан (2) (хлороформ) и 1-хлор-1-бром-2,2,2-трифторэтан (3) (фторотан или галотан), нашли применение для ингаляционного наркоза (общие анестетики). Установлено, что при увеличении числа атомов галогенов, а также при переходе от иодидов к бромидам и далее к хлоридам обычно наркотические свойства алкилгалогенидов усиливаются. Этилхлорид и хлороформ получают в промышленности высокотемпературным (400 °С) хлорированием этана и метана:



Хлороформ синтезируют также действием гипохлоритов на этанол, этаналь или пропанон (в присутствии гипоиодита образуется иодоформ, используемый в медицине только в качестве антисептика):



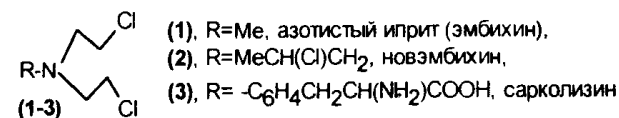
Промышленное производство фторотана основано на радикальном (при высокой температуре) бромировании или хлорировании соответствующих фреонов:



### 2.2. Группа противораковых веществ с дихлордиэтиламинным фармакофором

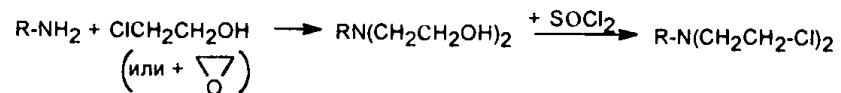
Раковые болезни по смертности занимают в настоящее время второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. В основе канцерогенеза может лежать нерациональное питание, курение и неблагоприятные экологические факторы. Причинами возникновения опухолевых клеток могут служить канцерогенные вещества (бензол, пирены, ароматические амины и т.д.), некоторые вирусы и радиация. Определенная доля раковых заболеваний (~ 3%) связана с генетическими факторами. В нормальных молекулах ДНК есть участки, содержащие протоонкогены и антионкогены, от активности которых зависит возможность возникновения опухолевых клеток. При появлении таких клеток может образоваться злокачественная опухоль в месте их зарождения. Кроме того, опухолевые клетки могут отрываться от однородной ткани и разноситься кровью или лимфой по организму и образовывать на чужой территории очаги роста опухоли (явление метастазирования). Опухолевая клетка характеризуется автономным от целого организма (неподконтрольным ему) и беспредельным по числу жизненных циклов ростом. Нормальная же клетка находится под контролем систем организма и после определенного числа циклов подвержена апоптозу – запрограммированному отмиранию. Кроме того, быстрота деления раковой клетки намного превышает скорость деления нормальной клетки.

Химиотерапия рака имеет важнейшее значение и предназначена для подавления роста и распространения злокачественных опухолей. Современный международный рынок противораковых лекарственных веществ насчитывает около сорока препаратов. Ранняя терапия рака базировалась на алкилирующих агентах (цитостатиках), первыми из которых были азотистый иприт (1) и аналогичные ему вещества (2), (3), содержащие в качестве фармакофорной группы 2,2'-дихлордиэтиламинный фрагмент, связанный с алифатической, ароматической или гетероароматической основой:

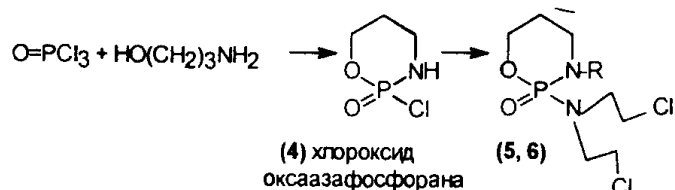


Предполагают, что эти агенты алкилируют гуаниновое основание ДНК опухолевой клетки по имидазольной части, приводя к отщеплению сахарофосфата и останавливая таким образом размножение клеток.

Общий метод получения бис(2-хлорэтил)аминов заключается в исчерпывающем алкилировании первичных аминов хлорэтаном или оксираном с последующим нуклеофильным замещением ОН-групп в образующемся диэтаноламине на атомы хлора при действии на него тионилхлорида:



Самым распространенным лекарственным веществом этого класса является циклофосфан (5), а более новым препаратом, имеющим аналогичную активность, но на более широком круге опухолей, является трофосфамид (6):



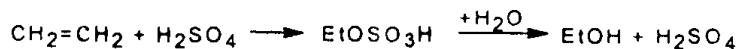
(5) R=H, циклофосфан (циклофосфамид); (6) R=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, трофосфамид

Циклофосфан получают конденсацией оксихлорида фосфора (POCl<sub>3</sub>) с пропаноламином с последующим замещением атома хлора в промежуточном хлорокислоте оксаазафосфорана (4) на бис(2-хлорэтил)аминную группу

### 2.3. Алканола, аминоалканола и их эфиры.

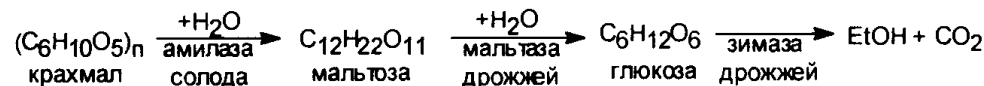
#### Нейромедиатор ацетилхолин и холиномиметики

Из алифатических спиртов в медицине используется этанол как антисептик и раздражающее при обтираниях и компрессах. Его также широко применяют для приготовления экстрактов и лекарственных форм. В промышленности этанол получают парофазной (прямой) или жидкофазной (через промежуточный этилсульфат) гидратацией этилена:



Кроме того, его производят из сахаридов ферментативным путем. Так, из крахмала под действием амилазы солода (измельченного проросшего ячменя) на первой стадии образуется дисахарид мальтоза, которая затем в присутствии дрожжевой

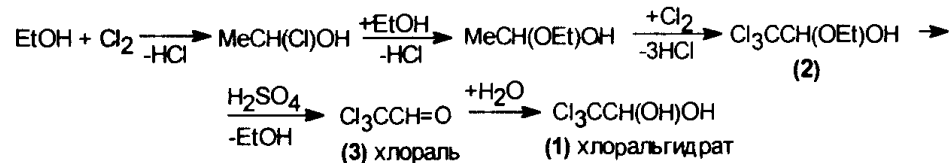
мальтазы превращается в глюкозу. Последующее брожение глюкозы под действием дрожжевой зимазы оканчивается образованием этанола:



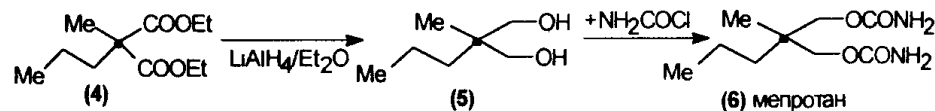
Полученную в последнем случае бражку, содержащую от 14 до 18% спирта ректифицируют и очищают на активированном угле.

Для общей анестезии уже более 150 лет используется диэтиловый эфир. Его получают нагреванием этанола в присутствии каталитического количества серной кислоты. Замедленность начала и конца биодействия, а также высокая горючесть и взрывоопасность ограничивают масштабы применения диэтилового эфира в медицинской практике.

Двухатомный спирт (1) (1,1-дигидрокси-2,2,2-трихлорэтан), или хлоральгидрат, также известен с давних времен. Его используют в качестве успокаивающего, снотворного и противосудорожного средства. Производство хлоральгидрата основано на предварительном превращении этанола в присутствии хлора в трихлор-1-этоксиэтанол (2). Этот полуацеталь затем при обработке серной кислотой отщепляет молекулу этанола и превращается в трихлорэтаналь (хлораль, 3), гидратация которого приводит к кристаллическому хлоральгидрату (1):



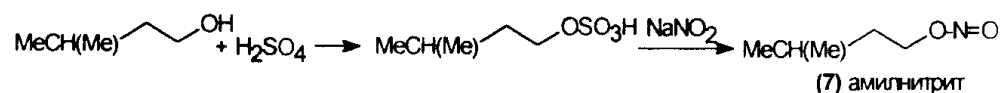
Дикарбаматное производное алкилзамещенного 1,3-диола (мепробамат, мепротан, 6) применяют при нервно-психических заболеваниях для успокоения и купирования судорог. Его синтез осуществляют восстановлением 2-метил-2-пропилмалоната (4) с помощью литийалюминийгидрида до промежуточного диола (5), который затем обрабатывают хлорангидридом аминокарбоновой кислоты:



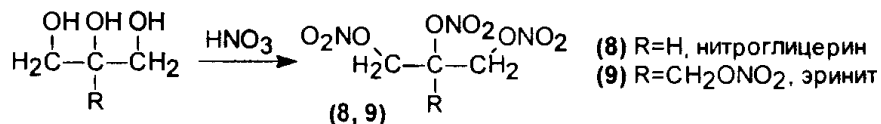
Сложные эфиры азотистой и азотной кислот с одно- и полиатомными спиртами широко известны как прекрасные быстродействующие спазмолитики (коронарорасширяющие средства). К ним относится изопентилловый эфир азотистой кислоты



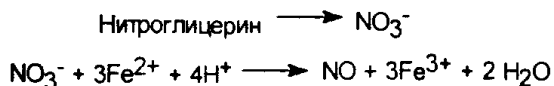
(амилнитрит, 7). Для его синтеза изоамиловый спирт превращают в алкилсерную кислоту, которую действием нитрита натрия (переэтерификация) превращают в целевой эфир (7):



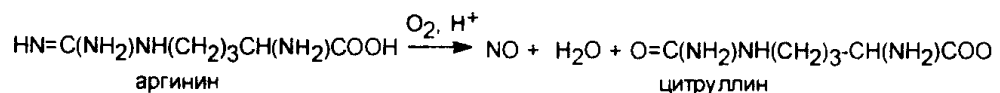
Полинитраты глицерина (нитроглицерин, 8) и тетрагидроксиметилметана (эринит, 9) производят этерификацией полиолов смесью азотной и серной кислот при охлаждении:



Недавно установлено, что нитроэфиры являются лишь пролекарствами, которые легко превращаются в организме в нитрат-анионы, восстанавливаемые затем гемоглобином крови и железосодержащими ферментами в монооксид азота (NO):



Последний и оказывает лечебное действие, расслабляя гладкие мышцы сосудов, снижая кровяное давление и снимая ишемические боли сердца. За последние 10 лет сложилось представление, что NO является эндогенной молекулой с функциями сигнала межклеточного взаимодействия. Эта сигнальная молекула образуется в организме эндогенно из аргинина под действием фермента NO-синтетазы:



Монооксид азота выполняет в организме роль нейромедиатора, развивает иммунные реакции и участвует в системе долговременной памяти. За это открытие ученым была присуждена Нобелевская премия в области медицины за 1998 г. В настоящее время ведутся интенсивные работы по синтезу и поиску новейших лекарственных веществ, генерирующих NO в организме.

К классу биологически важных аминоканолов принадлежит 2-аминоэтанол (холин), который в виде ацетилхолинхлорида (10) синтезируется биогенно (в организме) и участвует в передаче нервного импульса, являясь нейромедиатором возбуждения:

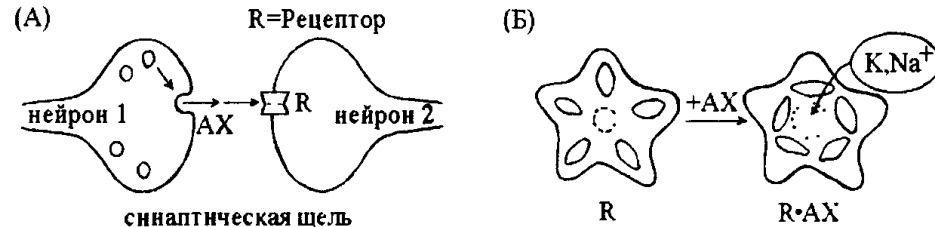
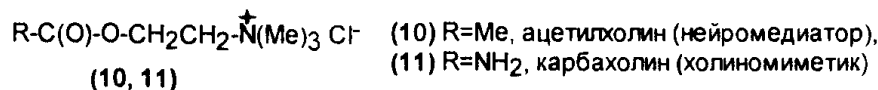


Рис. 3 Передача нервного импульса ацетилхолином (AX) через синаптическую щель. Расширение ионофорного канала под действием AX

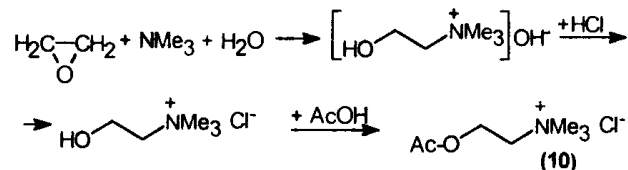
Как известно, клетки нервной системы (нейроны) не имеют непосредственного контакта друг с другом. Они разделены синаптическими щелями, через которые сигнал (передаваемый в виде бегущей по нейронной мембране волны поляризации-деполяризации) пройти не может без определенного посредника, называемого нейромедиатором (или нейротрансмиттером). Передача нервного импульса от одного нейрона к другому происходит следующим образом (рис. 3, схема А). По достижении нервным сигналом конца возбужденной клетки (нейрон 1) в ее пресинаптической области синтезируется нейротрансмиттер (AX), который затем выбрасывается в синаптическую щель и быстро диффундирует к своему рецептору (R), расположенному в постсинаптической мембране покоящейся клетки (нейроне 2).

Один из рецепторов ацетилхолина представляет собой белок, состоящий из пяти субъединиц (рис. 3, схема Б). Он образует цилиндрический канал, который с одной стороны выступает на 65 Å в синаптическую щель, а с другой – пронизывает липидный бислой мембраны, входя на 15 Å внутрь клетки. Этот узкий канал (или пора) расширяется до 20 Å при "посадке" на рецептор нейромедиатора (комплекс R·AX) за счет резкого уменьшения вращательного (конформационного) движения субъединиц. Увеличение размера канала облегчает прохождение ионов K<sup>+</sup> и Na<sup>+</sup> через мембрану против электрохимического градиента. При этом изменяется мембранный потенциал покоящегося нейрона 2, и в нем генерируется нервный импульс. После этого нейромедиатор гидролизует ацетилхолинэстеразой до неактивного холина, и ионофорный канал закрывается.

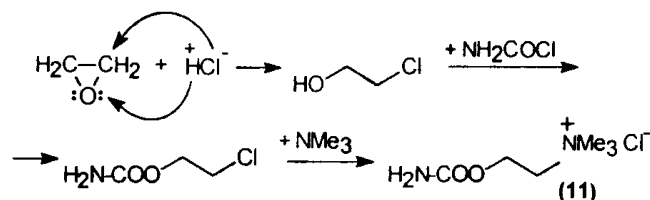
Биодействие ацетилхолина не ограничивается передачей нервного сигнала. Он замедляет сердечные сокращения, расширяет периферийные кровеносные сосуды, понижает артериальное и внутриглазное давление. В медицине используют помимо самого ацетилхолина ряд холиномиметических лекарственных веществ. Так, при атонии кишечника и мочевого пузыря, гипер-

тонии и тахикардии применяют карбахолин (11) – N-(2-карбамоилоксиэтил)триметиламмонийхлорид.

Лекарственные вещества (10) и (11) синтезируют на основе оксирана, легко присоединяющего нуклеофильные агенты с раскрытием цикла. При синтезе ацетилхолина оксиран обрабатывают триметиламином и водой, что приводит к образованию холингидроксида, который затем последовательно под действием хлороводорода и уксусной кислоты превращается в соль (10):



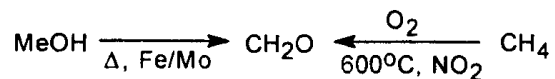
Карбохиолин (11) получают через 2-хлорэтанол, который затем при взаимодействии с хлорангидридом карбаминовой кислоты превращают в карбамоилоксиэтилхлорид; на следующей стадии осуществляют нуклеофильное замещение атома хлора на триметиламинную группу:



Карбахолин (11) более активен и оказывает более продолжительное действие, чем ацетилхолин (10), так как не гидролизует-ся ацетилхолинэстеразой

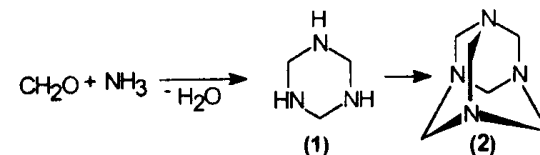
#### 2.4. Альдегиды и кислоты. Витамины F и B<sub>15</sub>

Простейший альдегид – метаналь – используют наружно как антисептик в виде слабых водных растворов для дезинфекции рук, кожи и инструментов. В промышленности его получают окислением метанола (350 °С, катализаторы – оксиды Fe/Mo) либо метана (600 °С, катализатор – диоксид азота):

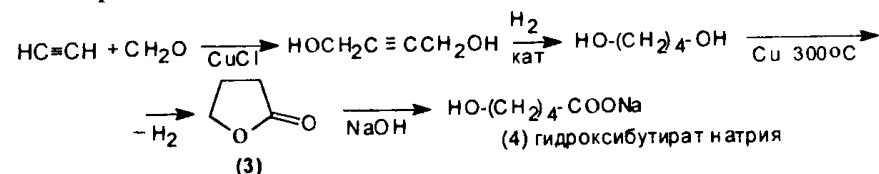


Антисептическое действие гексаметилентетрамина (уротропина, 2), используемого в медицине с 1895 г., основано, по-видимому, на его постепенном разложении до формальдегида, ускоряющемся в кислой среде. Следовательно, уротропин можно считать пролекарством. Тетраазаадамantan (2) легко получа-

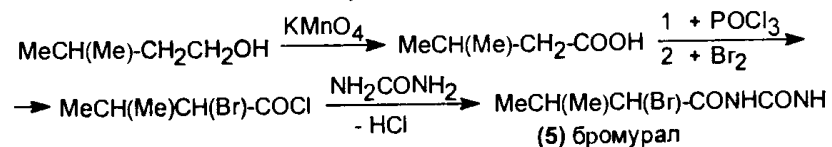
ют конденсацией водных растворов метаноля и аммиака через промежуточный гексагидротриазин (1):



Для вводного и базисного наркоза применяют γ-гидроксипутират натрия (4). Его синтез осуществляют в четыре стадии. Конденсацией ацетиленов с формальдегидом получают 1,4-бутиндиол, который гидрируют до бутандиола, нагреванием (300 °С) на медном катализаторе этот диол дегидроциклизуют в γ-бутиролактон (3); щелочное расщепление последнего приводит к образованию гидроксипутирата (4):



Уреид α-бромизовалериановой кислоты (5) используется под названием бромурал в медицине как успокаивающее и умеренное снотворное средство. Получают его из 3-метилбутанола-1 окислением перманганатом калия до изовалериановой кислоты, которую действием хлорокиси фосфора переводят в хлорангидрид; последний броморируют по альфа-положению; затем взаимодействием с мочевиной получают бромурал:



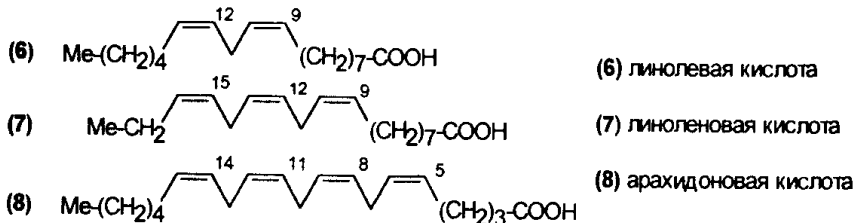
К классу производных алифатических кислот принадлежат два витамина – F и B<sub>15</sub>. Группа природных веществ, носящих с 1912 г. название "витамины", объединяет ряд метаболитов, которые образуются главным образом в растениях и микроорганизмах и участвуют в виде комплексов с белками во многих важнейших биохимических реакциях в качестве биокатализаторов или переносчиков функциональных группировок. Важно подчеркнуть, что организм человека и животных их не синтезирует самостоятельно, хотя и остро нуждается в этих жизненно важных биорегуляторах (веществах, действующих на регуляторные механизмы). Недостаток витаминов в рационе признается важной причиной роста заболеваемости и смертности людей. В этой связи во всех странах мира создаются программы витами-

низации массовых продуктов питания, прежде всего хлеба и других мучных изделий, что должно значительно снизить затраты на лекарства и лечение от различных болезней, возникающих при дефиците витаминов. Поставщиками витаминов для организма человека являются пищевые продукты, главным образом растительного происхождения. Этот факт любопытен тем, что он указывает на интеграцию всех живых организмов на Земле, на их взаимозависимость.

Условно витамины обозначают заглавными латинскими буквами, иногда с цифровым индексом, если под одной буквой был обозначен витамин, оказавшийся при дальнейшем исследовании смесью нескольких соединений с витаминной активностью (иногда индекс получали близкие по структуре, но открытые в разное время вещества). Начиная с 1906 г. – времени открытия первого витамина (В<sub>1</sub>, тиамин) – за последующие 50 лет были открыты все известные в настоящее время витамины (около 20), изучено их строение и осуществлены их синтезы (за исключением витамина В<sub>12</sub>, синтезированного позднее – в 1972 г.).

Многие витамины утрачивают свое специфическое действие при химической модификации структуры (иногда даже появляется антивитаминная активность у модифицированной молекулы). Однако в некоторых случаях у производных витаминов наблюдается и усиление витаминного действия или проявление новой фармакологической активности, используемой для лечения разнообразных патологических состояний

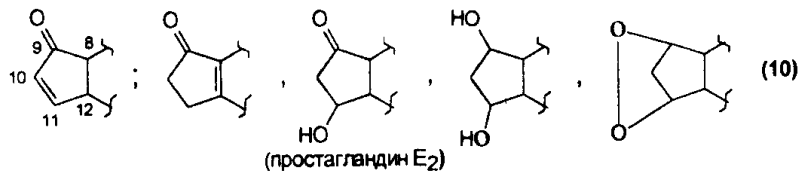
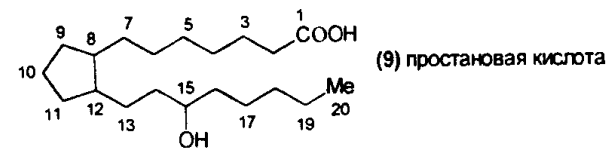
Витамин F представляет собой смесь трех ненасыщенных алифатических монокарбоновых кислот, в которых все двойные связи имеют *цис*-замещение:



Линолевая (6) и линоленовая (7) кислоты имеют по 18 углеродных атомов. Они встречаются как в растениях, так и в животных жирах. Первая из них (9,12-октадекадиеновая кислота) содержит две несопряженные двойные связи, а вторая (9,12,15-октадекатриеновая кислота) – три. Третьим компонентом витамина F является арахидоновая кислота (8), которая входит в состав только животных жиров. Она содержит 20 углеродных атомов и четыре двойные несопряженные связи в положениях 5,8,11 и 14 (эйкозатетраеновая кислота).

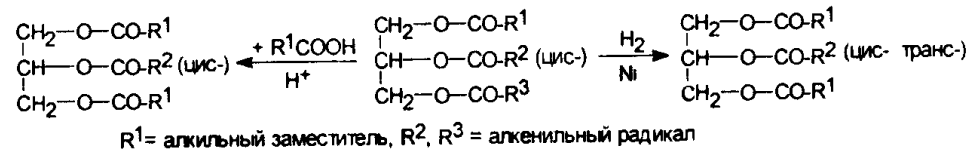
Линолевая кислота при метаболизме переходит в арахидоновую, которая, в свою очередь, превращается в такие биорегуля-

торы, как простагландины и тромбоксаны (10), имеющие в основе молекулярный скелет простановой кислоты (9) и различающиеся главным образом строением пятичленного цикла:

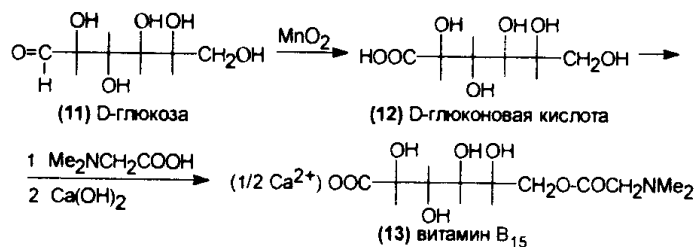


Эти вещества являются модуляторами гормонов и используются для стимулирования родов или прерывания беременности

В составе растительных масел ненасыщенные кислоты находятся в виде смешанных глицеридов вместе с насыщенными, более устойчивыми, кислотами. Первые при хранении, будучи малоустойчивыми, окисляются воздухом по ненасыщенным связям и расщепляются с образованием низкомолекулярных альдегидов и кислот (например, гексеная и масляной кислоты), придающих неприятный вкус и запах прогоркшему маслу. В промышленности жидкие растительные масла подвергают каталитическому гидрированию при нагревании и получают таким образом твердые продукты – маргарины, которые могут долго храниться без прогоркания. Однако это химическое воздействие имеет два отрицательных последствия. Во-первых, при гидрировании резко уменьшается содержание важнейшей ненасыщенной *цис*-кислоты (7) (линоленовой), которая предотвращает атеросклероз – основную причину возрастной смертности. А во-вторых, часть природных *цис*-изомерных ненасыщенных кислот может претерпевать в указанном химическом процессе изомеризацию в *транс*-изомеры, которые развивают сердечную патологию, увеличивают риск диабета, ухудшают иммунитет, обмен простагландинов и другие показатели. В связи с этими данными развиваются исследовательские работы по замене гидрирования растительных масел на переэтерификацию насыщенными кислотами, чтобы не снижать содержания линоленовой кислоты и исключить ее *цис-транс*-изомеризацию:



Витамин В<sub>15</sub> (13) имеет строение пентагидроксизамещенной гексановой кислоты, в которой ОН-группа при С-6 этерифицирована N,N-диметиламиноуксусной кислотой. Этот витамин используется в клинике в виде кальциевой соли для комплексной терапии и профилактики атеросклероза, гепатита, цирроза печени и алкогольной интоксикации. Его получают окислением D-глюкозы (11) диоксидом марганца до D-глюконовой кислоты (12), в которой затем этерифицируют первичную ОН-группу N,N-диметилглицином; образовавшийся эфир переводят в кальциевую соль (13) действием гидроксида кальция:



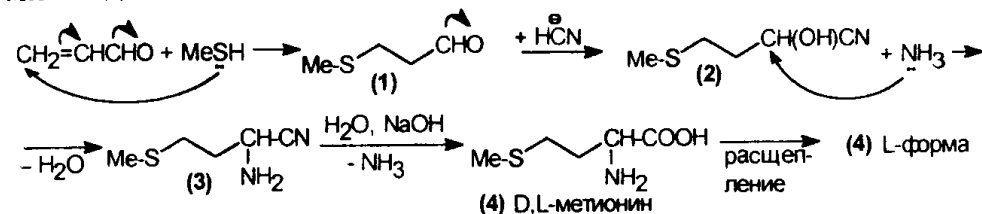
## 2.5. Аминокислоты

### 2.5.1. Производные α-аминокислот. Витамин U. Эндогенные олигопептиды

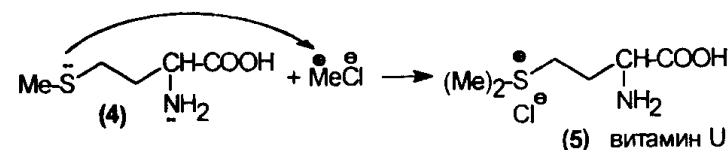
В настоящее время суммарное производство α-аминокислот составляет в мире около полумиллиона тонн в год. Оно стало крупнотоннажным благодаря их широкому применению как в медицине, так и в сельском хозяйстве (ростстимулирующие кормовые добавки) и в пищевой промышленности (вкусовые и консервирующие вещества). О практическом значении индивидуальных аминокислот говорят масштабы их химического и биохимического синтеза: триптофан производят в количестве от 0,2 до 0,3 тыс. т, глицин – 7–10 тыс. т, лизин – около 50 тыс. т, метионин – 150–200 тыс. т и глутаминовую кислоту – более 200 тыс. т в год.

Метионин (4) (2-амино-4-метилтиобутановая кислота) используют в медицине для лечения и профилактики токсических поражений печени и при диабете. Его получают синтетически, исходя из акролеина и тиометанола. Реакция присоединения тиометанола по С=C-связи акролеина дает метилтиопропаналь (1). Последний по реакции Штреккера легко цианируется по карбонильной группе с образованием циангидрина (2), в котором затем аммиак нуклеофильно замещает ОН-группу. На следующей стадии образовавшийся таким образом геминальный аминитрил (3) гидролизуют в щелочной среде до рацемического метионина (4). Его активную L-форму выделяют фермен-

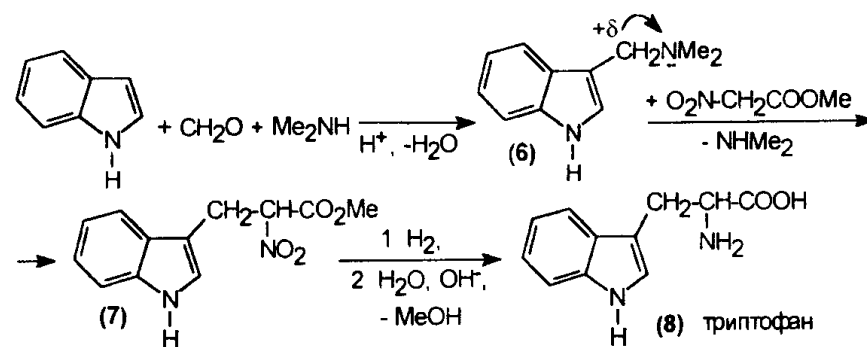
тативным путем или раскristализацией с оптически активными соединениями:



Природный метилметионинсульфонийхлорид (5) называют витамином U. Им богаты капуста, томаты и петрушка. Он рекомендуется для лечения язвы желудка. Этот витамин играет в биопроцессах роль донора метильных групп. В производстве его получают хлорметилированием L-метионина (4):

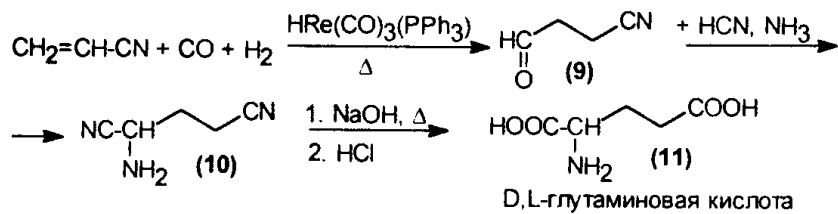


Триптофан (8) (аминокислота с гетероароматическим – индольным – заместителем) используется для лечебного питания. На первой стадии его синтеза проводят аминотетилирование индола по методу Манниха. Полученный при этом 3-амино-метилиндол (6) конденсируют затем с эфиром нитроуксусной кислоты. В ходе реакции метиленовая группа этого эфира отщепляет протон (как СН-кислота), и образовавшийся карбанион легко вытесняет диметиламиногруппу в индоле (6), что приводит к метилату 3-индолилнитропропионовой кислоты (7). Далее восстанавливают нитрогруппу до аминной и после щелочного гидролиза получают триптофан (8) или его натриевую соль:



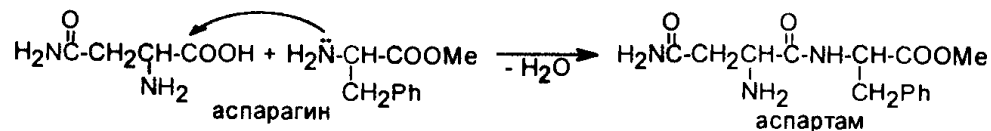
Глутаминовая кислота (11) (2-амино-1,5-пентандиовая кислота) находит применение при лечении заболеваний ЦНС (эпилепсии, психозов; у детей – при полиомиелите и задержке

психического развития). Ее натриевая соль используется как вкусовая и консервирующая добавка в пищевые продукты. Глутаминовую кислоту (11) синтезируют на основе акрилонитрила, который гидрокарбонилируют в присутствии катализаторов (триарилфосфинкарбонилы кобальта или рения) до нитрилальдегида (9). Последний превращают по методу Штреккера в аминодинитрил глутаровой кислоты (10), который затем омыляют в присутствии щелочи при 100 °С в D,L-динатрийглутамат. Расщепление рацемата на индивидуальные энантиомеры осуществляют кристаллизацией его раствора в присутствии L-глутаминовой кислоты (L-форма соли при этом выпадает в осадок):



В 1999 г. был открыт необычный нейромедиатор – D-серин,  $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ . Оказалось, что эта правосторонняя  $\alpha$ -аминокислота вырабатывается в организме человека из левосторонних  $\alpha$ -аминокислот (из их L-форм). Еще одна неожиданность заключалась в том, что биосинтез D-серина осуществляется не в самих нейронах, а в астроцитах – клетках, покрывающих нейроны. Из астроцита этот нейромедиатор затем диффундирует в нервную клетку и взаимодействует со специальными рецепторами. Начинается разработка лекарственных веществ, регулирующих активность фермента, контролирующего синтез D-серина. Эти лекарства, как ожидается, могут оказаться полезными при инсультах, гипертонических кризах и помогут защищать нейроны от необратимых повреждений.

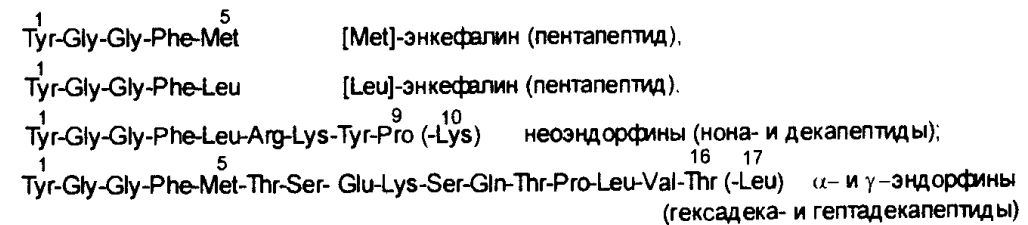
Ряд олигомеров  $\alpha$ -аминокислот играет значительную роль в жизнедеятельности организма и некоторые из них применяют в медицинской практике. Так, метиловый эфир дипептида L-аспарагил-L-фенилаланина (аспартат, аспартам) используют при диабете как малокалорийный заменитель сахара (в 150 раз слаще глюкозы). Его производят синтетическим или микробиологическим путем конденсацией аспарагина и метилата фенилаланина:



Природный антибиотик грамицидин S, продуцируемый споровой палочкой (*Bacillus brevis*), представляет собой циклический декапептид:  $-\text{[Val-Orn-Leu-(D)-Phe-Pro]}_2-$  [грамицидин S (бактерицид)].

Он обладает бактериостатическим и бактерицидным действием и применяется для лечения ран, ожогов, воспалительных заболеваний, а также в качестве противозачаточного средства. Этот антибактериальный пептид интересен также тем, что в его составе фенилаланин имеет D-форму. В последнее время было выделено несколько небольших природных пептидов (из кожи древесных лягушек, ганглий улиток, яда пауков), которые содержат одну или две D-аминокислоты. Было подтверждено, что D-форма аминокислотного остатка в такого рода пептидах резко увеличивает их устойчивость к гидролитическому действию экзо- и эндопротеаз. Этот факт учитывается при создании олигопептидных лекарственных веществ пролонгированного действия.

За последние 25 лет выделены и охарактеризованы многообразные эндогенные пептиды человеческого организма: пептиды сна, нейропептиды и пептидные гормоны. Так, сон вызывается нонапептидом Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu. Подобные пептиды оказались очень лабильны и пока их трудно использовать в качестве снотворных лекарственных веществ. Энкефалины и эндорфины являются природными опиоидными пептидами, обладающими мощным агонистическим действием на опиатные рецепторы (нейропептиды):



Некоторые пептиды обладают гормональным действием. Эти гормоны синтезируются в разных органах – гипоталамусе, гипофизе, поджелудочной железе, плазме крови. Пептидные гормоны, как и все гормоны, выполняют роль регуляторов активности органов и клеток, служа в основном для изменения скорости синтеза ферментов, биокатализа и проницаемости биомембран. Их синтез железами внутренней секреции и выброс в кровь находится под контролем нервной системы. Инсулин представляет собой димер, в котором унэйкозапептид связан с трикозапептидом двумя дисульфидными мостиками. Он вырабатывается у человека поджелудочной железой и служит регулятором уровня

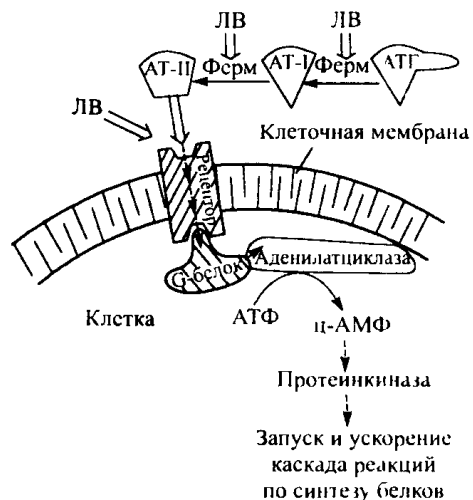
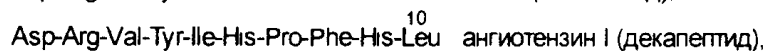
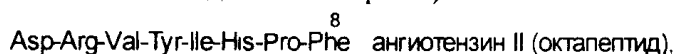


Рис. 4. Схема образования ангиотензинов и внутриклеточного вторичного сигнала (ц-АМФ). Указаны места возможного действия антигипертензивных лекарственных веществ. Обозначения:

АТГ – ангиотензиноген, АТ-I – ангиотензин I, АТ-II – ангиотензин II, АТФ – аденозинтрифосфат, ц-АМФ – циклоаденозинмонофосфат, ЛВ – лекарственное вещество.

глюкозы в крови. Его применяют против сахарного диабета. Важнейшими регуляторами кровяного давления являются гормональные окта- и декапептиды, названные ангиотензинами II и I (они повышают давление крови):



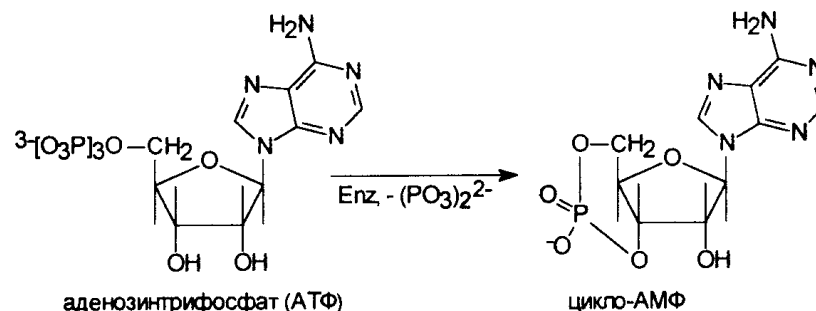
а также наонапептиды брадикинин (понижает давление) и вазопрессин (повышает давление и является, кроме того, антидиуретиком).

Почки обладают эндокринной функцией и выделяют в кровь протеолитический фермент ренин, который превращает один из белков плазмы крови (ангиотензиноген) в декапептид ангиотензин I (рис. 4). От последнего затем ферментативно удаляется С-концевой дипептид, что приводит к образованию более активного ангиотензина II.

Поскольку пептидные гормоны не проникают в клетку, они передают заключенную в них сигнальную информацию внутрь клетки посредством связывания с рецептором (хеморецептором или ионным каналом), представляющим собой совокупность белковых или небелковых молекул.

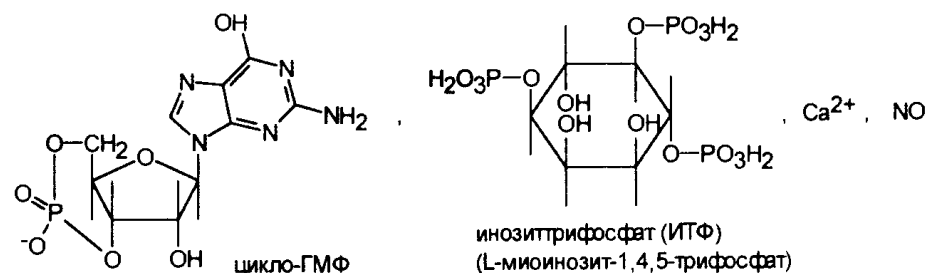
В данном случае ангиотензин II образует с хеморецептором (R-белок) комплекс, который активирует (через внутриклеточ-

ный специальный G-белок) фермент аденилатциклазу. Она затем ускоряет внутриклеточный синтез вторичного сигнального мессенджера – аденозин-3',5'-цикломонофосфата (цикло-АМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ):



Этот циклический нуклеотид был открыт в 50-х годах, что привело к созданию концепции вторичных сигналов (в отличие от первичных, внешнеклеточных: гормональных и нейротрансмисмиттерных) передачи информации внутри клетки.

Он является универсальным посредником передачи гормонального сигнала в клетку и активирует внутриклеточные ферменты (протеинкиназы), участвующие в синтезе белков и различных ферментов. Кроме цикло-АМФ вторичными мессенджерами служат также гуанозинцикломонофосфат (цикло-ГМФ), инозит-1,4,5-трифосфат (ИТФ), катион  $\text{Ca}^{2+}$ , NO и др.:

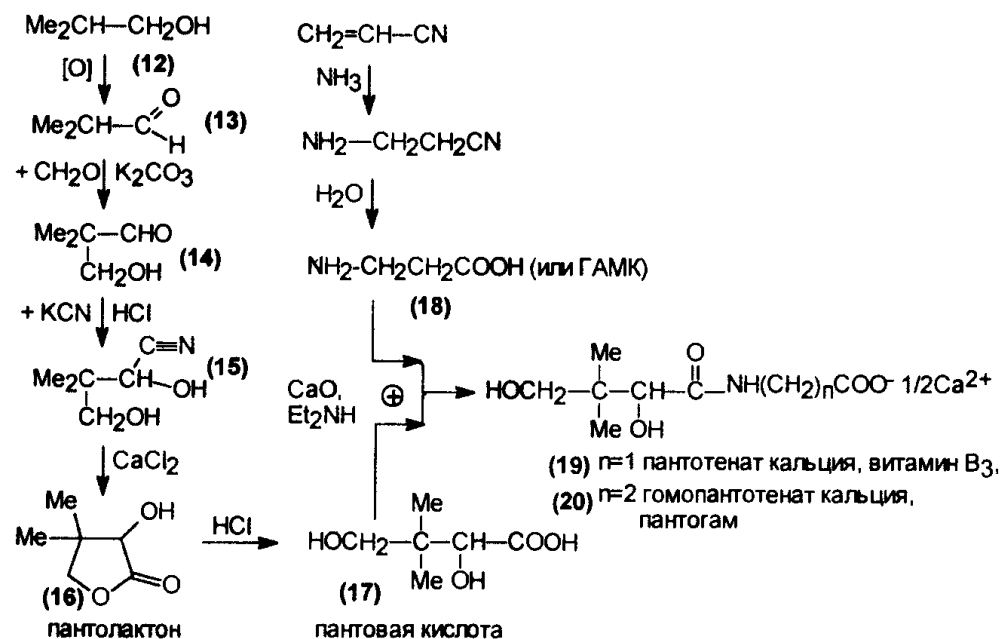


Лекарственные вещества, снимающие артериальную гипертензию (анаприлин и капотен – см. разд. 4.3 и 5.3.2), блокируют фермент, который ускоряет превращение ангиотензина I в II. В последнее время разработаны лекарственные вещества, служащие антагонистами (блокаторами) рецепторов ангиотензина II, которые сами "салятся" на рецептор, вытесняя с него нативный гормон.

### 2.5.2. Производные β-аминокислот. Витамин В<sub>3</sub>

Витамин В<sub>3</sub> (пантотеновая кислота) содержит фрагмент β-аланина (3-аминопропионовой кислоты). Этот витамин входит в

состав кофермента А – переносчика ацильных групп в биореакциях. В лечебных целях его применяют при полиневритах, дерматозах, бронхитах, атонии кишечника, трофических язвах и ожогах. Его промышленный синтез в виде пантотената кальция (19) осуществляют конденсацией β-аланина с 2,4-дигидрокси-3,3-диметилбутановой кислотой (17) в присутствии СаО и диметиламина. Кислоту (17) синтезируют окислением изобутанола (12) в 2-метилпропаналь (13), который гидроксиметилируют формальдегидом в присутствии карбоната калия по активированной метиновой группе. Полученный таким образом альдегидоспирт (14) превращают действием цианида калия в циангидрин (15), легко циклизующийся в устойчивый пантолактон (16) при нагревании с водным хлоридом кальция. Кислотный гидролиз лактона (16) приводит к кислоте (17). β-Аланин (18) получают аммонизацией акрилонитрила с последующим омылением промежуточного аминпропионитрила:

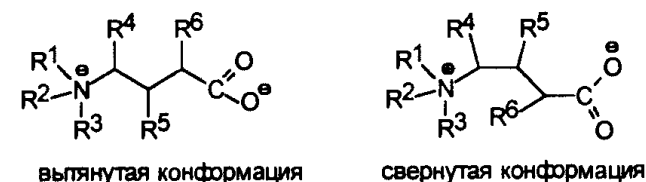


### 2.5.3. Производные γ-аминомасляной кислоты. Нейротропные средства. Витамин В<sub>7</sub>

Природный гомолог витамина В<sub>3</sub> – пантогам (20) – встречается в растительном и животном мире. В пантогаме остаток аланина заменен на γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), которая определяет спектр физиологического действия этого лекарственного вещества, применяемого при лечении умственной не-

достаточности, олигофрении и задержке речевого развития у детей и при эпилепсии у взрослых. Синтез пантогама аналогичен синтезу пантотената (19).

Сама ГАМК также является природным веществом и была обнаружена в головном мозге млекопитающих в 1950 г. (впервые она была синтезирована еще в 1883 г.). Установлено, что она выполняет роль медиатора торможения при передаче нервных импульсов. ГАМК (аминолон, гаммалон) применяют при лечении нарушений нервной системы: расстройство речи, ослабление памяти, атеросклероз мозговых сосудов, умственная отсталость у детей. Она обладает ноотропными свойствами – стимулирует обучение, улучшает умственную деятельность и память. Недавно показано, что ГАМК в определенных условиях может не только тормозить передачу нервного импульса, но и возбуждать нейроны и служить метаболическим предшественником как тормозящих, так и возбуждающих веществ в мозгу. ГАМК синтезируется в нейроне из глутамата, выделяется в синаптическую щель и попадает на ГАМК-рецептор постсинаптического нейрона (для активизации рецептора достаточно двух-трех молекул этого нейромедиатора). Комплекс ГАМК с ее рецептором индуцирует конформационные изменения в фосфолипид-протеиновом комплексе клеточной мембраны, что приводит к образованию пор размером от 3,7 до 6,0 Å, достаточным для прохождения ионов хлора, которые вызывают тормозящий эффект. ГАМК является гибкой цвиттер-ионной молекулой, которая может существовать в разных конформациях. Методами квантово-химических расчетов, рентгеноструктурного анализа, изучением биодействия синтетических аналогов с жестко фиксированным строением и ряда природных агонистов и антагонистов ГАМК было надежно установлено, что наиболее предпочтительной для получения тормозящего эффекта является вытянутая конформация ГАМК (расстояние между заряженными атомами N<sup>+</sup> и O<sup>-</sup> составляет в этом случае 5,4 ± 0,4 Å; для свернутой конформации оно находится в пределах 4,2–4,7 Å):



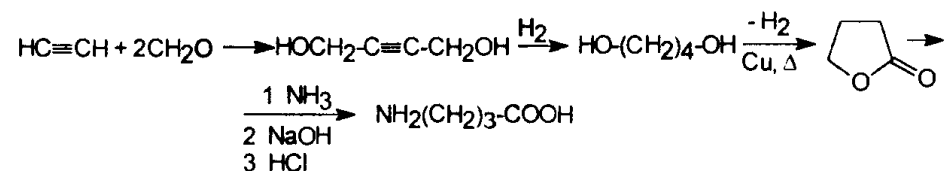
В настоящее время изучено терапевтическое действие многочисленных производных ГАМК и ее аналогов. Идея использо-

вать ГАМК и ее аналоги в качестве лекарственных веществ являлась частью эффективной стратегии поиска лекарств со структурой, подобной эндогенным соединениям. Это позволяет гарантировать селективность их центрального действия и низкую токсичность. Показано, что введение различных радикалов ( $R^1$ – $R^6$ ) в молекулу ГАМК приводит к значительным изменениям активности получаемых производных. Наличие атома хлора или гидроксильной группы при С-2 ГАМК ( $R^6 = \text{Cl}, \text{OH}$ ) придает седативные и антиконвульсивные свойства этим производным, а в случае аминогруппы ( $R^6 = \text{NH}_2$ ) ГАМК-подобная активность у этого природного метаболита (который обладает, кроме того, определенной токсичностью) уменьшается. Введение по положению С-3 ГАМК гидроксильной группы ( $R^5 = \text{OH}$ , также метаболит) приводит к появлению противосудорожного эффекта. Этот препарат (гамибетал, буксамин) применяют в клинике эпилепсии. В случае производного ГАМК с  $R^5 = \text{Ph}$  обнаружено седативное действие (противоэпилептический препарат фенигама), а при  $R^5 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-p}$  – антиспастическое (лиоресал). Этерификация карбоксильной группы улучшает торможение моторной активности (ГАМК в виде эфира лучше преодолевает гематоэнцефалический барьер), но при этом увеличивается токсичность препарата. Метилирование аминогруппы ( $R^1$  и  $R^2 = \text{Me}$ ) или введение метильной группы по С-2 ( $R^6 = \text{Me}$ ) уменьшает ГАМК-эффект синаптического блокирования. Этот эффект совсем исчезает у амидной формы ГАМК, у  $\gamma$ -бутиролактама и при введении в молекулу ГАМК по С-2 фенильного заместителя ( $R^6 = \text{Ph}$ ). Введение винильной группы в  $\gamma$ -положение ГАМК усиливает ее противоэпилептические свойства. Этот препарат вигабатрин ингибирует (необратимо) фермент ГАМК-трансферазу. В арсенал противоэпилептических средств вошел также габапентин, в структуре которого  $\beta$ -углеродный атом ГАМК входит в циклогексановое кольцо. Оказалось, что циклоалкановый фрагмент способствует лучшему проникновению препарата через гематоэнцефалический барьер. Считают, что габапентин стимулирует ГАМК-рецепторы.

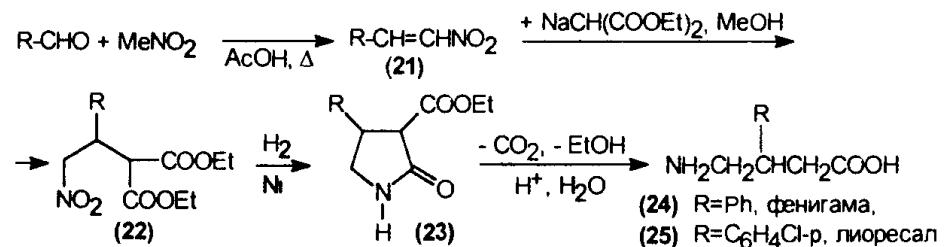
В целом считается, что для проявления нейротропной ГАМК-подобной активности у потенциального лекарственного вещества в его структуре предпочтительно иметь свободные amino- и карбоксильную группы, что связано с необходимостью создания анионного и катионного зарядов (в виде бетаина) для взаимодействия с рецептором. Некоторые заместители могут резко изменять пространственную ориентацию лекарственной молекулы относительно ГАМК-рецептора. Оптимальная длина ее цепочки достигается при четырех атомах углерода с расстоя-

нием 5–6 Å между зарядами для возбуждающего ингибирующего действия и 3,7–4,5 Å – для возбуждающего эффекта. Хиральность молекулы также может играть решающую роль, так как у 3-фенил ГАМК (фенигама) активна только (S)-(+)-форма.

ГАМК синтезируют из бутиролактона, получаемого на основе ацетилена. На первой стадии ацетилен гидроксиметилируют формальдегидом до 1,4-бутиндиола, который гидрируют до 1,4-бутандиола. Последний затем при нагревании над медным катализатором дегидроциклизуют в бутиролактон. Лактон при нагревании под давлением аммиака переводят в  $\alpha$ -пирролидон, гидролизуемый затем в присутствии кислоты или щелочи в ГАМК:



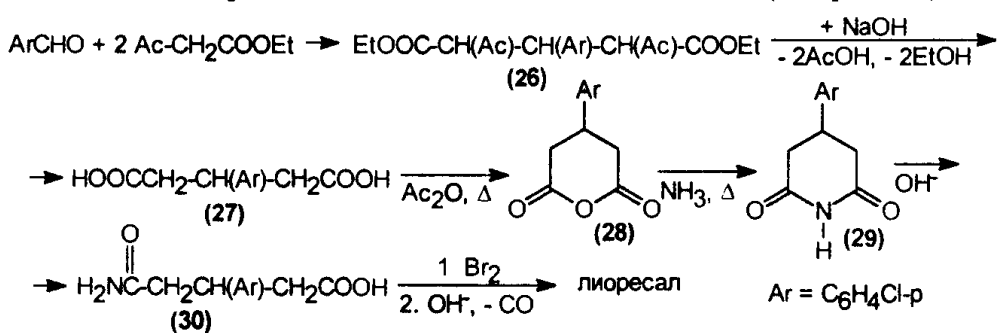
3-Арилзамещенные производные ГАМК – фенигама (24) и лиоресал (25) – получают в промышленности конденсацией ароматических альдегидов с нитрометаном через  $\beta$ -нитростиролы (21), которые реакцией присоединения диэтилмалоната превращают в этилат 2-карбэтокси-3-арил-4-нитробутановой кислоты (22). Это нитропроизводное затем восстанавливают водородом в присутствии никеля Ренея до лактама (23), последующий гидролиз которого в 20%-й HCl, сопровождающийся термическим декарбоксилированием, приводит к фенигаме (24) или лиоресалу (25):



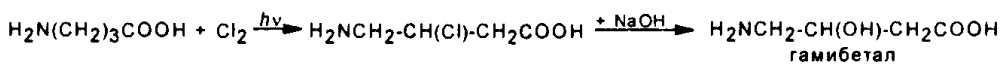
Другая схема синтеза лиоресала основана на конденсации AgCHO ацетоуксусным эфиром. Последовательно получают производные дикарбоновой (глутаровой) кислоты (26, 27), ее циклического ангидрида (28) и имида (29). Затем щелочным гидролизом имид (29) превращают в моноамид 3-арилглутаровой кислоты (30). Его обрабатывают бромом и про-



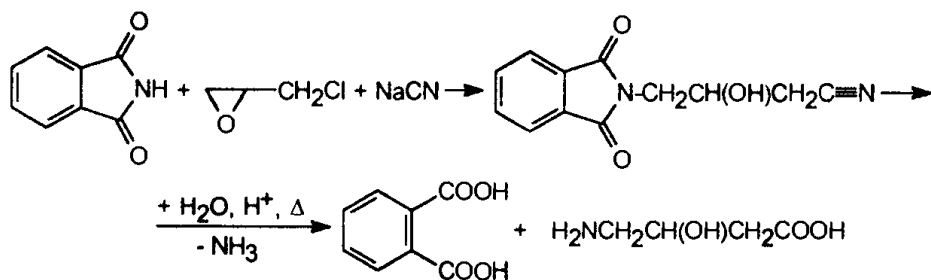
водят перегруппировку Гофмана в присутствии щелочи, которая приводит к образованию целевой аминокислоты (лиоресала):



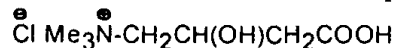
Гамибетал синтезируют фотохимическим хлорированием ГАМК до ее 3-хлорпроизводного, в котором затем под действием щелочи атом хлора нуклеофильно замещают на гидроксигруппу:



Разработан также оригинальный метод синтеза гамибетала взаимодействием хлорметилоксирана с цианидом натрия и имидом *o*-фталевой кислоты. Образующийся на первой стадии 4-фталимидо-3-гидроксибутиронитрил затем легко гидролизуют в гамибетал:



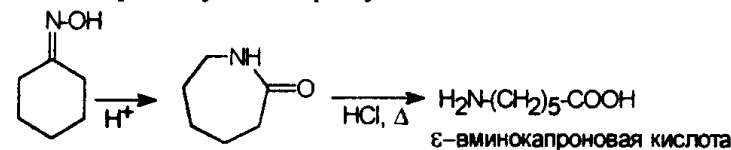
Исчерпывающим N-метилированием гамибетала получают хлорид 4-триметиламино-3-гидроксибутановой кислоты (хлорид карнитина), который называют "витамином роста" (витамин B<sub>7</sub>):



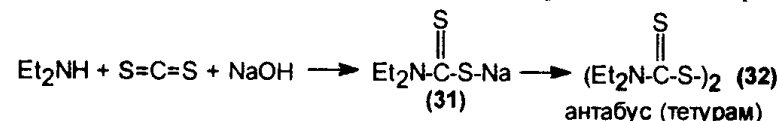
Он встречается в некоторых растениях и мышечной ткани животных. Витамин B<sub>7</sub> является активным метаболитом, стимулирует биосинтез белка, проявляет анаболическое действие, нормализуя белковый и жировой обмен, улучшая аппетит, ускоряя рост и увеличивая массу тела. Показан в педиатрии, а также взрослым при хронической ишемической болезни сердца, нервном и физическом истощении, после операций и в спортивной медицине.

## 2.5.4. Другие аминокислоты

6-Аминогексановая (ε-аминокапроновая) кислота применяется в медицине для остановки сильных кровотечений, так как она способствует эффективному свертыванию крови. Некоторые ее циклические аналоги (например, 4-аминометилциклогексанкарбоновая кислота) также ускоряют свертывание крови. Синтезируют ε-аминокапроновую кислоту из циклогексанона через оксим, который перегруппировывают по Бекману в капролактам, а последний гидролизуют в присутствии HCl в аминокислоту:

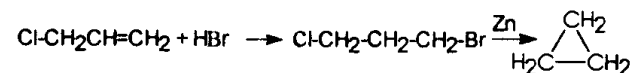


В заключение раздела по аминокислотам приведем пример лекарственного вещества, структуру которого составляет производное дитиокарбаминовой кислоты – тетраметилтиурамдисульфид (тетурам, антабус, 32). Его используют как антиалкогольное средство. Синтезируют антабус на основе конденсации диэтиламина с сероуглеродом в присутствии гидроксида натрия. На первой стадии получается натриевая соль N,N-диэтилдитиокарбаминовой кислоты (31), которую затем димеризуют под действием кислорода, пероксида водорода или хлора:



## 3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА АЛИЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

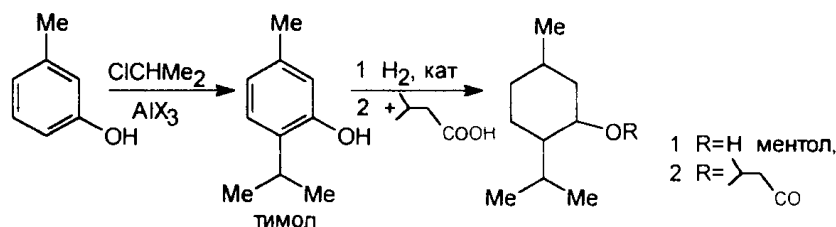
Из производных с малым циклом в медицине используют лишь незамещенный циклопропан. Он является малотоксичным наркотическим средством, применяемым для ингаляционного наркоза (общая анестезия в смеси с кислородом). В промышленности циклопропан получают из аллилхлорида присоединением бромистого водорода с последующим дегидрогалогенированием образовавшегося 1-бром-3-хлорпропана в присутствии цинка:



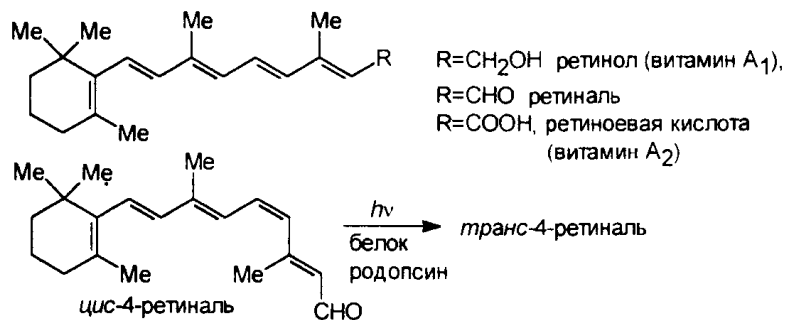
### 3.1. Замещенные циклогексаны. Витамин А

Ментол (2-гидрокси-1-изопропил-4-метилгексан, в котором все заместители находятся в экваториальном положении) применяют как наружное болеутоляющее и как антисептик при

воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Кроме того, его используют и как спазмолитик при стенокардии (под названием валидол, который состоит из смеси 25% ментола с 75% ментилового эфира изовалериановой кислоты). Ментол обладает чистым мятным запахом, охлаждающим вкусом, и его используют также для ароматизации пищевых продуктов и зубной пасты. Он содержится в природных эфирных маслах (мятном и гераниевом). В промышленности его получают в виде рацемата реакцией электрофильного алкилирования *m*-крезола 2-хлорпропаном в присутствии кислот Льюиса. Изопропильная группа в основном замещает водород по стерически наименее затрудненному *орто*-положению относительно фенольного гидроксила. Этот изомер затем гидрируют под давлением над никелем при нагревании с получением ментола:



Витамин А принадлежит к тетраеновым производным циклогексена и включает четыре изопреновых фрагмента. Известно несколько витамеров витамина А: ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота и др. Ретинол содержит концевую гидроксиметильную группу (он необходим для роста и нормального функционирования кожных и костных тканей, а также для стимулирования образования спермы). Ретиналь содержит альдегидную группу (он важен для функционирования зрения), а ретиноевая кислота – карбоксильную группу (ее биофункция аналогична биофункции ретинола):



Все экзоциклические двойные связи имеют *транс*-конфигурацию, за исключением ретиналя, в котором предпоследняя двойная связь имеет *цис*-конфигурацию (*цис*-

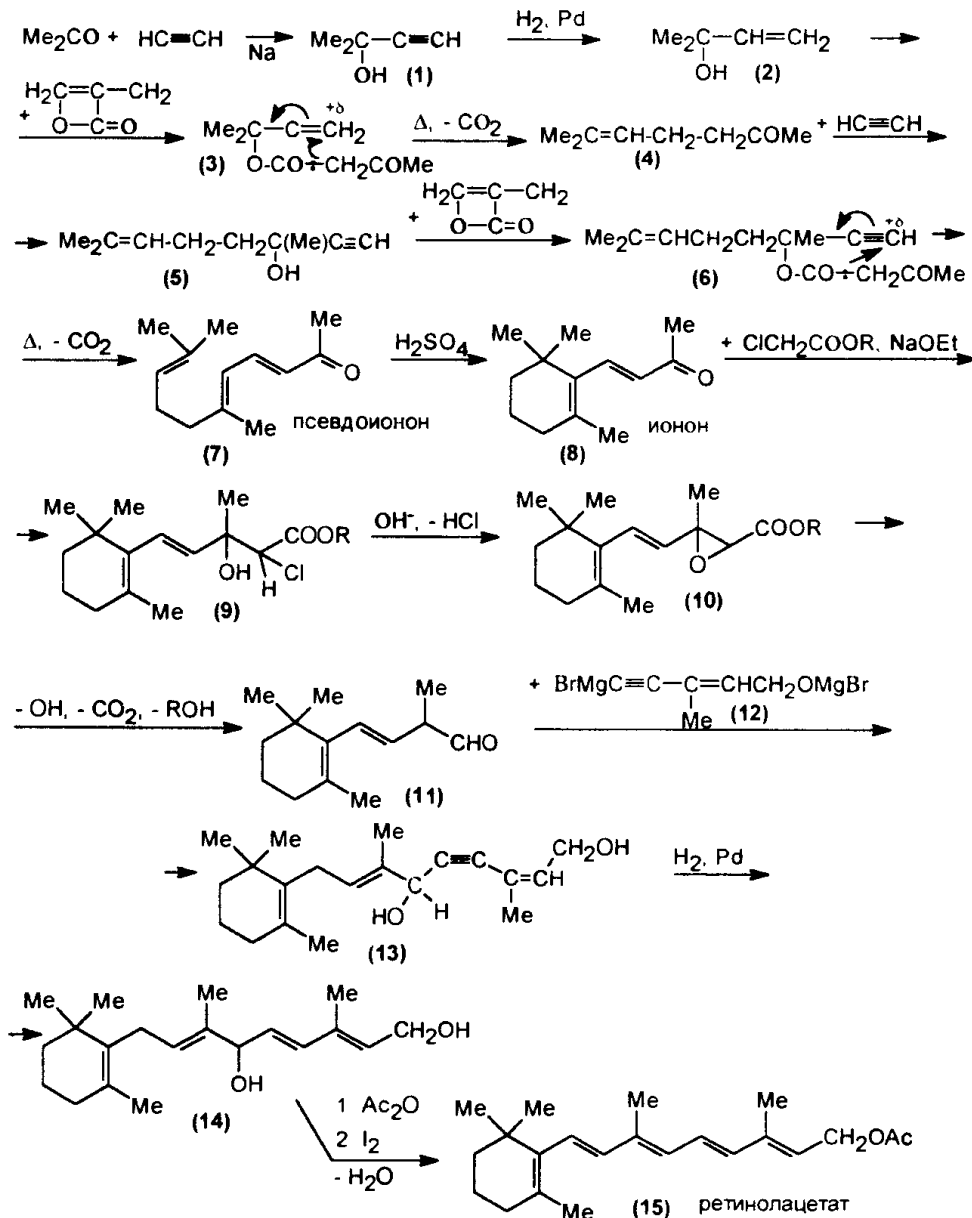
ретиналь), легко переходящую в *транс*-конфигурацию при поглощении кванта света. Эта изомеризация лежит в основе поглощения света зрительным пигментом родопсином, в состав которого входит ретиналь, и превращения светового импульса в нервный. Жир печени рыб содержит большое количество витамина А. Растения богаты провитаминами, главным из которых является β-каротин (морковь, салат, зеленый лук). Каротин в организме подвергается окислительному ферментативному расщеплению с образованием ретиналя, который восстанавливается в ретинол, а последний в виде эфиров высших жирных кислот депонируется в печени:



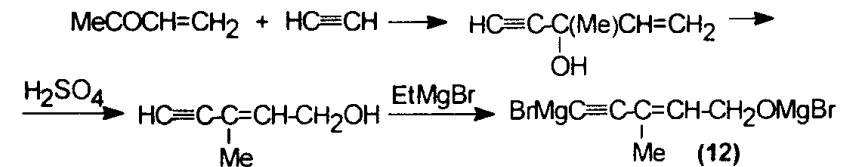
Применяют витамин А для лечения заболеваний глаз, кожи, некоторых простудных и инфекционных болезней.

Промышленно витамин А (содержащий в своей молекуле 20 атомов углерода) получают, постепенно наращивая углеродную цепь с использованием на разных стадиях простых исходных соединений – ацетилен, ацетона, дикетена, хлоруксусной кислоты и метилвинилкетона. Однотипные реакции нуклеофильного присоединения ацетилен к ацетону (первая стадия) и к ацилпроизводному (4) используются для синтеза третичных ацетиленовых спиртов (1) и (5). Ацетиленовую связь спиртов (1) и (13) восстанавливают водородом на палладию до винильной группы – соединения (2) и (14). Реакцию ацилирования спиртов до эфиров (3) и (6) с последующей термической перегруппировкой ацетонильного фрагмента этих эфиров, сопровождающейся декарбонизацией, также проводят дважды. Кетотриен (7) (псевдоионон) циклизуют в серной кислоте в β-ионон (8). В присутствии щелочного агента β-ионон (8) превращают присоединением эфира хлоруксусной кислоты в хлоргидрин (9), который затем дегидрохлорируют с получением оксирана (10). При нагревании в щелочной среде оксиран (10) гидролизует с отщеплением диоксида углерода, раскрытием гетероцикла и образованием альдегида (11), содержащего 14 атомов углерода. Последующая стадия заключается в синтезе спирта (13), содержащего 20 углеродных атомов, взаимодействием альдегида (11) с димагнийбромидом винилацетиленового спирта (12) (его синтез

приведен в конце раздела). Синтезированное таким образом ацетиленовое производное (13) селективно гидрируют до тетраендиола (14), который на последних двух стадиях ацилируют уксусным ангидридом (ацилируется только первичный гидроксил) и обработкой иодом дегидратируют с образованием полностью сопряженной *транс*-системы двойных связей молекулы витамина А в виде О-ацетата (15):



Производное спирта (12) получают из ацетилена и метилвинилкетона через несопряженный вторичный спирт, который перегруппировывают действием серной кислоты в первичный сопряженный ненасыщенный спирт:

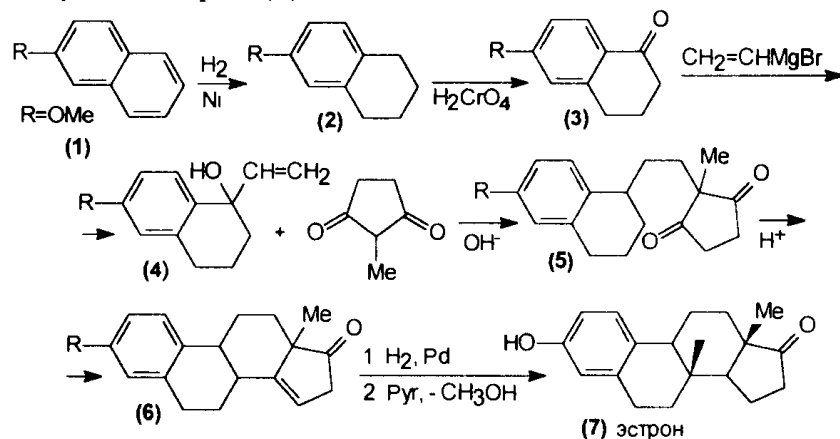


Существует также биотехнологический путь производства ретинола из β-каротина с использованием фермента каротиндегидрогеназы.

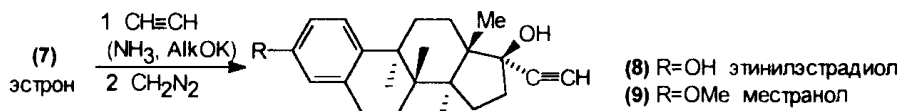
### 3.2. Противозачаточные и противовоспалительные вещества на основе циклопентафенантрена. Синтез витамина D

Структура стероидных гормонов – естественных метаболитов, выполняющих регуляторные функции в организме, – включает циклопентановый и циклогексановые фрагменты. Гормоны стероидного типа, в отличие от пептидных гормонов, могут проникать через мембрану в клетку в виде комплекса с рецептором и воздействовать на клеточное ядро и синтез нуклеиновых кислот. Некоторые из них, например эстрон (7) и его 17-этинилпроизводные (8, 9), используют в медицине. Женский половой гормон эстрон (7) обнаружен 70 лет назад в моче беременных женщин. Он контролирует в организме развитие и функционирование половых органов и отвечает за проявление вторичных половых признаков. Вещества (7–9) применяют в качестве противозачаточных средств. Их промышленный синтез основан на гидрировании 2-метоксинафталина (1) до тетралина (2), окислением которого хромовой кислотой до тетралона (3) и обработкой последнего винилмагнийбромидом получают спирт (4). 2-Метилциклопентандион-1,3 как СН-кислота легко присоединяется по винильной группе спирта (4), образуя после дегидратации щелочью соединение (5), которое далее подвергают кислотнокатализируемой циклизации с отщеплением одной молекулы воды. В результате возникает конденсированный четырехъядерный остов молекулы (6). Гидрированием (H<sub>2</sub>/Pd) олефиновой связи с последующим гидролизом метоксильной груп-

пы получают эстрон (7):



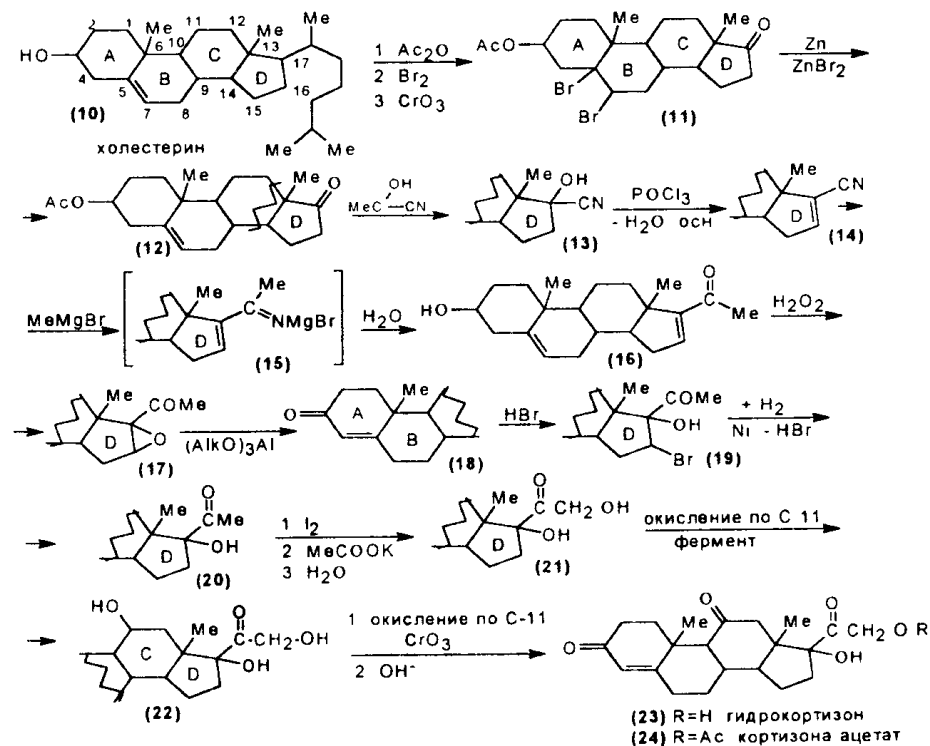
Из эстрона присоединением ацетилена синтезируют эстрогенные компоненты эффективных пероральных противозачаточных средств (антиовуляторов) эгинилэстрадиола (8) (R = OH) и местранола (9) (R = OMe), которые тормозят наступление овуляции:



На основе эстрона осуществлены синтезы ряда других веществ аналогичного биодействия. Следует отметить, что ведутся работы по замене стероидных противозачаточных средств на агенты нестероидного типа в связи с тем, что появляются данные по проявлению тромбозов у женщин, а также случаи генерации опухолей у лабораторных животных под действием стероидных антиовуляторов.

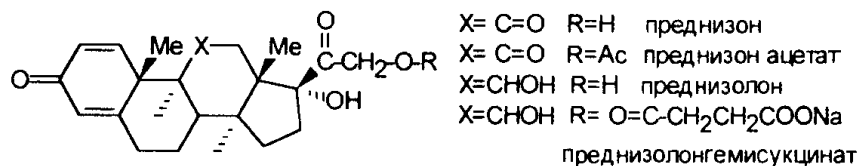
Ряд стероидов обладает противовоспалительным и антиаллергическим действием. К ним относятся кортизон, преднизон и преднизолон, которые в виде сложных моноэфиров, проявляющих лучшую лечебную активность, назначаются при ревматизме, полиартритах, бронхиальной астме, экземе, аллергических и других заболеваниях. Их получают из природного вещества холестерина по следующей схеме. Сначала холестерин (10) окислительным отщеплением боковой алкильной группы при С-17 хромовым ангидридом (после предварительной защиты ОН- и С=C-групп соответственно ацилированием и бромированием) переводят в дибромкетон (11). Этот кетон деброморируют действием Zn и получают ацетат дегидроэпиандростерона (12), в котором затем кольцо D химически модифицируют. Его цианируют ацетонциангидрином до спирта (13), который далее дегид-

ратируют хлороксидом фосфора в присутствии пиридина как акцептора HCl. В результате этого получают цианпроизводное (14), обработка которого метилмагнийбромидом дает промежуточный имин (15), легко гидролизуемый последующим добавлением воды, что позволяет преобразовать циангруппу в ацетильную и, кроме того, снять ацетильную защиту с ОН-группы при С-3. В синтезированном таким образом кетоне (16) селективно окисляют пероксидом водорода С=C-связь в положении 16 в оксидан (17). Спиртовую группу при С-3 оксидана (17) (кольцо А) превращают в оксогруппу. Реакция идет в присутствии триалкоксиалюминия и циклогексанона (акцептор водорода) и сопровождается изомеризацией двойной связи из кольца В в кольцо А, что приводит к сопряженному енону (18). На следующей стадии оксидановое кольцо в соединении (18) расщепляют действием HBr и получают бромгидрин (19), который деброморируют водородом на никелевом катализаторе до третичного спирта (20). Этот спирт обрабатывают затем иодом и водой, превращая его в кетодиол (21). Решающей стадией этой схемы является селективное биогидроксилирование диола (21) по С-11 с использованием культуры бактерий *Rhizopus N*. Полученный триол (22) затем окисляют до гидрокортизона (23), а последний ацетилируют с образованием эфира (24):

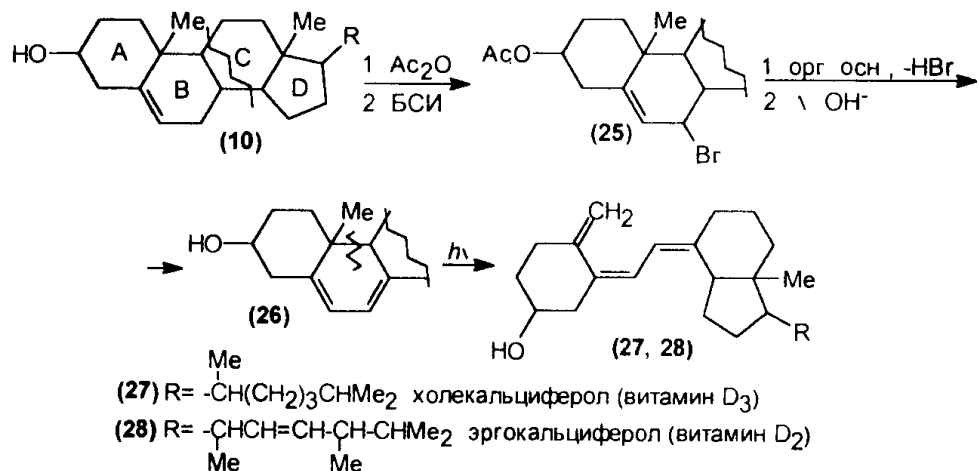


(23) R=H гидрокортизон  
(24) R=Ac кортизона ацетат

Ниже представлены структурные формулы преднизона, преднизолона и их моноэфиров – лекарственных веществ, структурно близких кортизону (его гидрированные и дегидрированные формы):



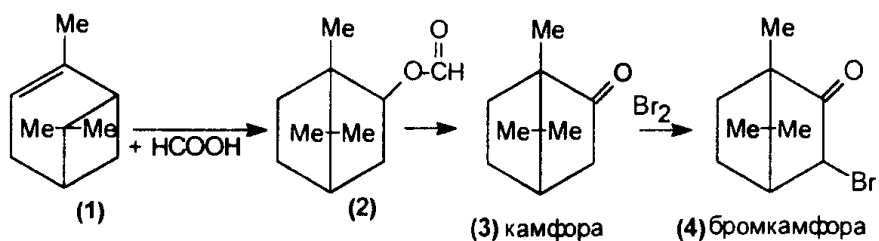
Витамины группы D [кальциферолы (27) и (28)] регулируют обмен кальция и фосфора и особенно важны в раннем возрасте. Их используют для лечения рахита, остеопороза, туберкулеза костей и др. Холекальциферол (27) (витамин D<sub>3</sub>) синтезируют из холестерина (10) бромированием бромсукцинимидом (БСИ) аллильного положения С-8 с последующим дегидробромированием бромпроизводного (25) органическим основанием, что приводит к сопряженному диену (26). Его фотохимической дедеклинизацией (по кольцу В) получают витамин D<sub>3</sub> (27).



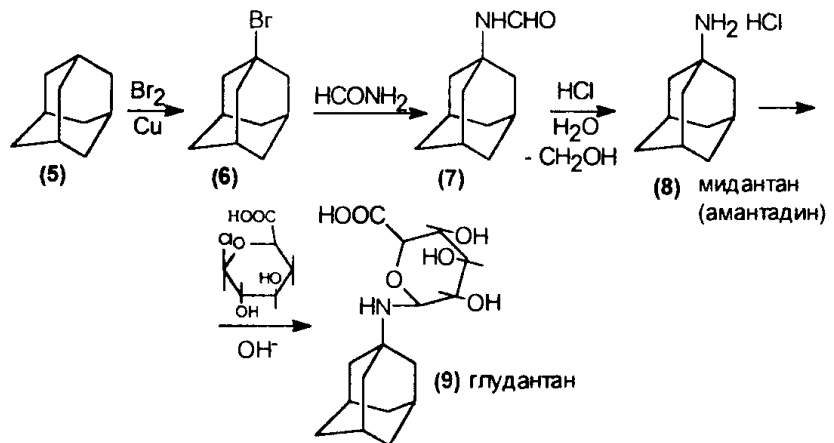
### 3.3. Камфора. Производные адамантана в качестве противовирусных средств

Камфора относится к производным бициклопептана. Природную (+)-камфору получают из камфорного дерева (Китай, Япония) перегонкой с паром. Рацемическую камфору (3) синтезируют из  $\alpha$ -пинена (1) через формиат (2). Она возбуждает центральную нервную систему (ЦНС), стимулирует дыхание и обменные процессы в миокарде (кардиотоник). Назначают ее при сердечной недостаточности, отравлениях наркотиками и спазмолитическими и для растираний при ревматизме. Введение атома

брома в  $\alpha$ -положение к кетонной группе резко меняет фармакологическую картину у производного камфоры. Бромкамфора (4), улучшая сердечную деятельность, приобретает седативные свойства и успокаивает ЦНС. Применяют ее при неврастении и неврозах сердца:

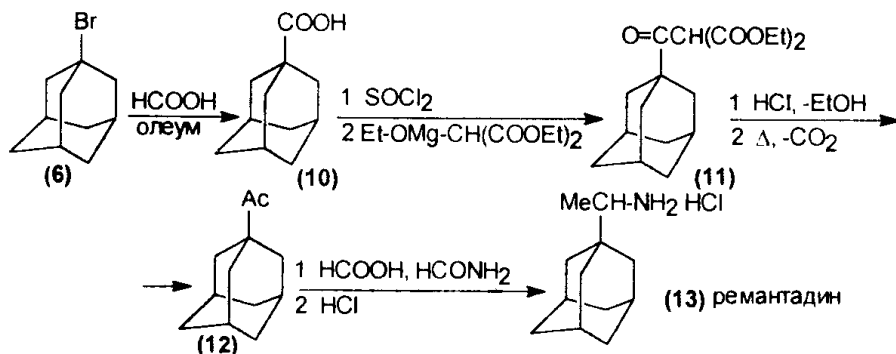


Производные полициклической адамантановой системы предложены в качестве противовирусных средств. 1-Аминоадамантан (8) (мидантан, амантадин) получают бромированием адамантана (5) в присутствии меди до 1-бромаадамантана (6), который действием формамида переводят в 1-формил-аминопроизводное (7). Гидролиз последнего в присутствии HCl приводит к мидантану (первое синтетическое антигриппозное средство). Алкилированием аминоадамантана 1-хлорглюкуроновой кислотой в присутствии основания получают его глюкуронид (9) (глюдантан – лекарственное вещество для лечения паркинсонизма и вирусных заболеваний глаз – конъюнктивитов):



Еще одно антигриппозное лекарственное вещество – ремантадин (13) – синтезируют замещением брома в соединении (6) на карбоксильную группу, действуя муравьиной кислотой в олеуме (эта система генерирует CO + H<sub>2</sub>O, необходимые для заместительного гидроксикарбонилирования). Далее с помощью тионилхлорида превращают кислоту (10) в ее хлорангидрид, кото-

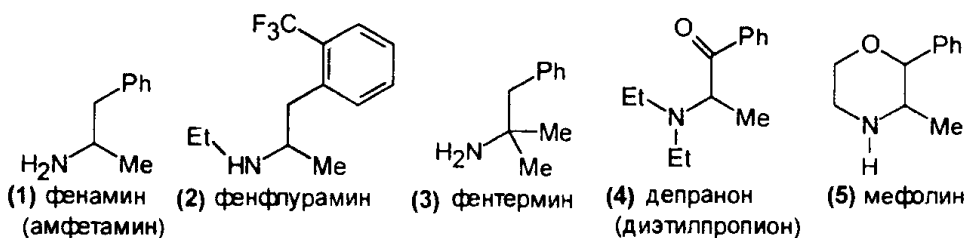
рый обрабатывают этосимагниймалоновым диэфиром и превращают в ацилпроизводное (11). Его без выделения гидролизуют до дикислоты, а последнюю декарбоксилируют и получают 4-ацетиладамантан (12). Соединение (12) затем подвергают восстановительному аминированию в системе формамид/муравьиная кислота, что приводит к ремантадину (13):



## 4. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА

### 4.1. Аминоалкилбензолы в качестве психостимуляторов, антибиотиков и гормонов

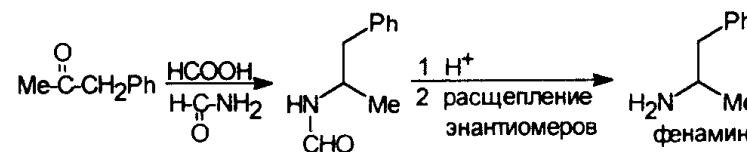
Аминоалкилзамещенные бензолы составляют группу биологически важных веществ. Так, 2-аминопропильный фрагмент сообщает производным бензола свойства стимуляторов нервной системы. Большая часть из них содержит первичную или вторичную аминогруппу:



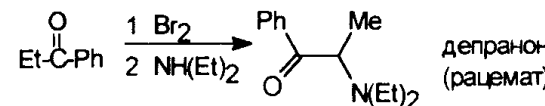
Родоначальником этих психостимуляторов был фенамин (1), который, как и депранон (4), в настоящее время используют только как анорексигенное лекарственное вещество, способствующее снижению аппетита (анорексия – отсутствие аппетита) в комплексном лечении ожирения. Установлено, что фенфлурамин (2) не возбуждает ЦНС, а повышает уровень потребления сахара в мышцах

Синтез фенамина осуществляют аминированием метилбензилкетона по методу Лейкарта–Валлаха (действием муравьиной

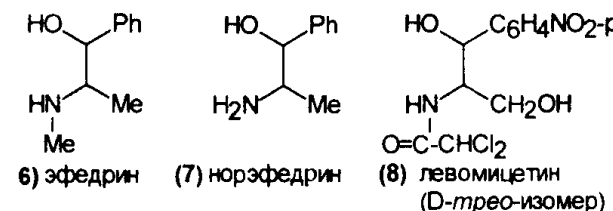
кислоты и ее амида) с последующим кислотным гидролизом промежуточного 2-(N-формил)аминопропилбензола и расщеплением оптических изомеров:



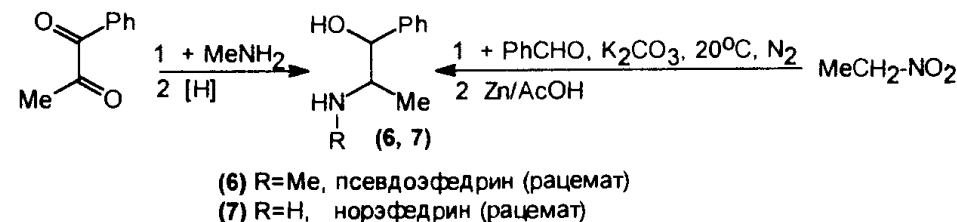
Депранон (4) получают bromированием фенолэтилбензола по α-метиленовому положению и последующим нуклеофильным замещением атома брома на диэтиламинную группу:



К этой же группе психостимуляторов относится алкалоид эфедрин (6) [(-)-форма], который стимулирует рецепторы адреналина (адреномиметик), повышает артериальное давление за счет сужения сосудов и расширяет бронхи.

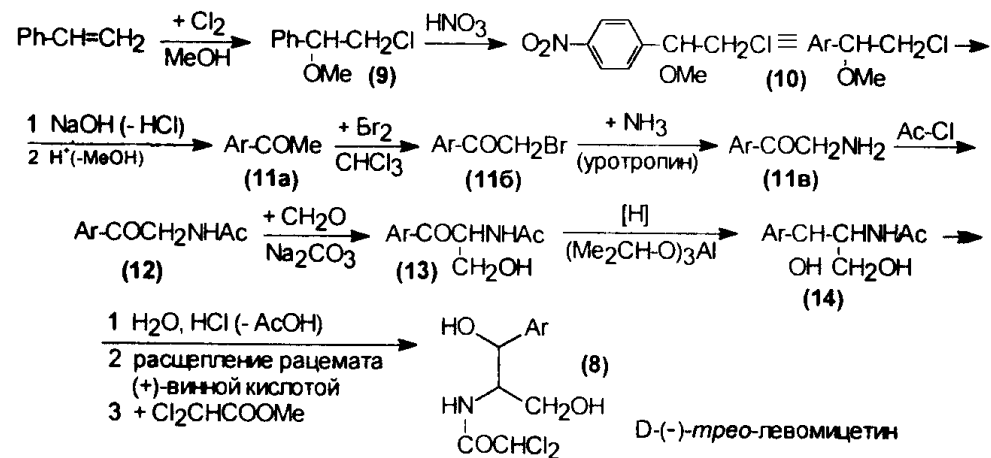


Его применяют при аллергиях (бронхиальной астме, сенной лихорадке и др.) так же, как и адреналин. Синтезируют рацемический эфедрин (псевдоэфедрин) действием метиламина на 1-фенил-1,2-пропандион с последующим восстановлением промежуточного имина. Адренэргическим и сосудосуживающим действием обладает также и норэфедрин (7). Первая стадия его синтеза заключается в конденсации бензальдегида с нитроэтаном, которая проводится в присутствии водного карбоната калия при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный при этом нитроспирт затем восстанавливают в амин (7) в системе Zn/AcOH:

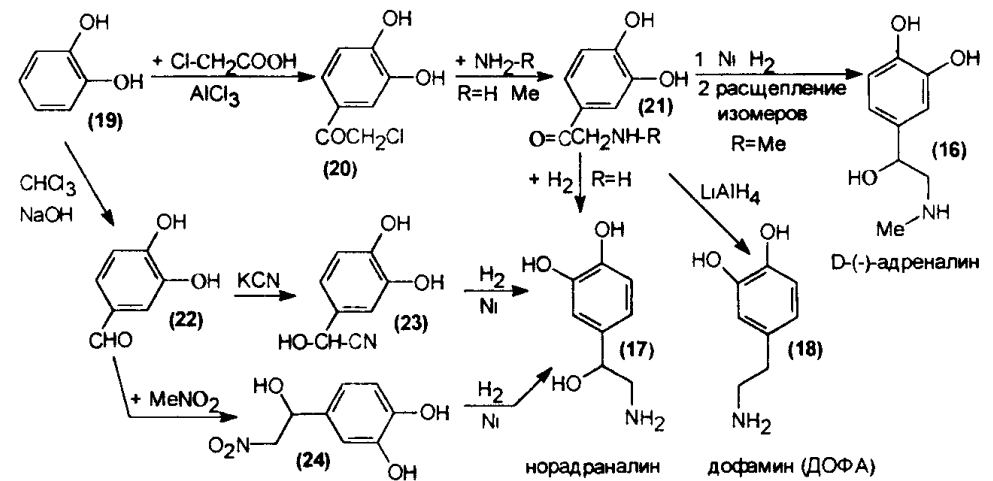


Природный антибиотик левомицетин (8) (хлорамфеникол) также содержит 2-амидопропильную боковую группу в бензольном кольце. Он относится к редко встречающимся в природе соединениям, содержащим в своей молекуле нитрогруппу и атом галогена. Этот антибиотик эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий [активен только D-(-)-*трео*-изомер]. Его применяют для лечения брюшного тифа, дизентерии, коклюша, пневмонии и других заболеваний. Для увеличения водорастворимости левомицетин используют в виде сукцината натрия, а для пролонгирования его действия получают левомицетина стеарат. Его антимикробное действие связано с ингибированием синтеза белка у патогенных организмов.

Промышленное производство левомицетина начинается с хлорирования стирола в метаноле с получением 2-хлор-1-метоксиэтилбензола (9), который нитруют и выделяют *пара*-нитроизомер (10). Последний дегидрохлорируют щелочью, а промежуточный метоксиалкен затем омыляют в кислой среде, что приводит к образованию нитроацетофенона (11а). Бромированием этого соединения получают 2-бромацетофенон (11б), последующая обработка которого аммиаком (или уротропином) приводит к амину (11в). Его затем N-ацелируют (для защиты аминогруппы) и полученный амидоацетофенон (12) гидроксиметилируют формальдегидом до спирта (13). Последний восстанавливают в присутствии изопропилата алюминия в 1,3-диоламид (14). После гидролитического снятия ацильной защиты рацемический диоламид расщепляют (+)-винной кислотой, выделяя D-(-)-*трео*-изомер, который затем ацилируют метиловым эфиром дихлоруксусной кислоты с получением левомицетина (8):



Адреналин (16) – гормон надпочечников – содержит 2-(N-метиламино)этильный заместитель в дигидроксibenзольном кольце, а его предшественники – нейромедиаторы норадреналин (17) и дофамин (18) – первичную аминогруппу (все три биогенных амина носят название катехоламинов). Если адреналин применяют при аллергиях, то норадреналин – для повышения артериального давления. В промышленности норадреналин и адреналин получают из пирокатехина (19), ацилируя его хлоруксусной кислотой в присутствии AlCl<sub>3</sub> до хлорметилкетона (20), который затем аминируют аммиаком или метиламином с получением аминокетонов (21). В случае N-метилпроизводного (21) восстановление на никеле Ренея с последующим расщеплением энантиомеров с помощью (+)-винной кислоты приводит к D-(-)-адреналину (16). В случае каталитического гидрирования первичного амина (21) синтезируют норадреналин (17):

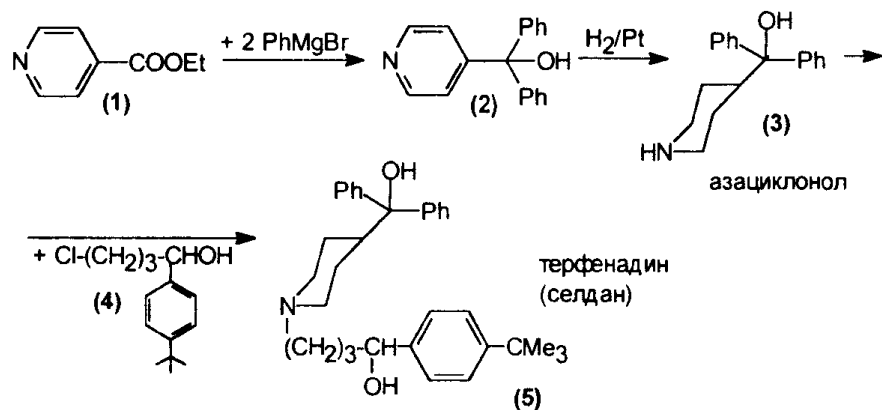


В альтернативном подходе осуществляют формилирование пирокатехина в системе CHCl<sub>3</sub>/NaOH до альдегида (22), который либо цианируют до цианпроизводного (23), либо конденсируют с нитрометаном до нитроспирта (24). Затем оба соединения (23) и (24) превращают каталитическим гидрированием в норадреналин (17). Восстановлением первичного амина (21) с помощью комплексных гидридов получают дофамин (18).

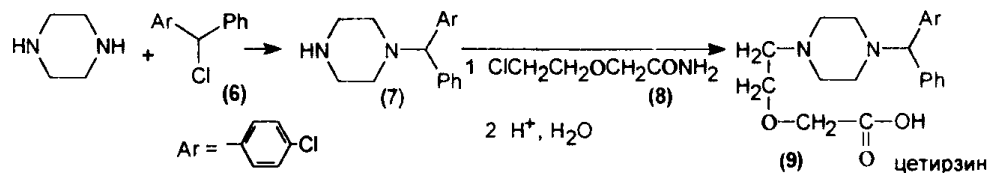
#### 4.2. Антигистаминные препараты группы диарилметана

Важную фармакологическую группу препаратов составляют производные диариламиноалкилметана, проявляющие разнообразные лечебные свойства – противогистаминные, антиаллергические, анальгетические, антипаркинсонические, диуретические и др. Этот структурный фрагмент иногда даже называют

"магической" фармакофорной группой. Очень популярным в начале 90-х годов был антиаллергический препарат терфенадин (селдан) (5), который по сумме продаж (около 0,5 млрд долларов в год) входил в первую двадцатку лекарственных веществ в мире. На конечной стадии синтеза его получают из азациклонола (3), также используемого в медицине против аллергии, который N-алкилируют арилхлорбутанолом (4). На первой же стадии синтеза обоих антиаллергенов (3) и (5) (в которых аминокильная функция содержится в виде пиперидинового ядра) используют реакцию дифенилирования 4-этоксикарбонилпиридина (1) двумя эквивалентами реактива Гриньяра. Полученный таким образом триарилкарбинол (2) гидрируют над платиновым катализатором до азациклонола (3):

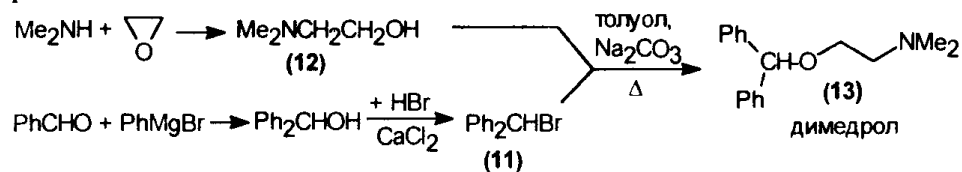


В структуру цетирзина (9) – антигистаминного средства – включено пиперазиновое кольцо. Это лекарственное вещество синтезируют моно-N-алкилированием пиперазина диарилхлорметаном (6) до промежуточного производного (7), в котором оставшуюся вторичную аминогруппу алкилируют хлорэтоксикаетамидом (8). Промежуточный амид затем гидролизуют до кислоты (9):

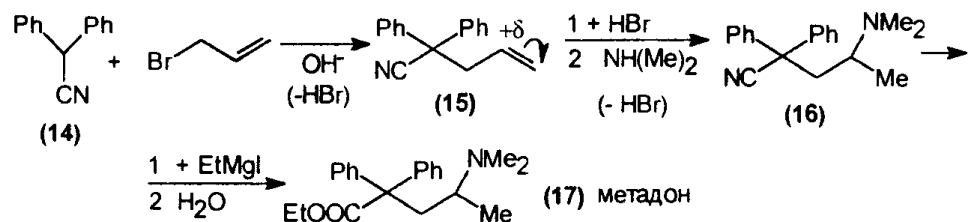


Димедрол (дифенгидрамин) (13) является мощным противогистаминным веществом, применяемым при лечении крапивницы, сенной лихорадки, насморка и других аллергических заболеваний. Его производят нуклеофильным замещением атома брома в дифенилбромметане (11) аминоэтанолом (12) при нагревании их смеси в присутствии карбоната натрия. Соединение

(11) получают из бензалдегида и фенилмагнийбромида через дифенилкарбинол, в котором гидроксильную группу замещают бромом:

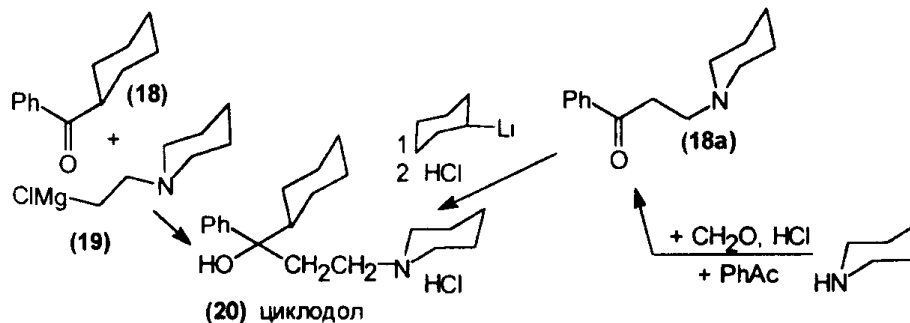


Анальгетик дифенилметанового ряда метадон (фенадон) (17) несмотря на отсутствие явных структурных черт морфина, обладает спектром его биодействия. Его также применяют как антидот героина (снимает синдром пристрастия). Начальная стадия синтеза метадона – взаимодействие аллилбромида с дифенилацетонитрилом (14). Полученное при этом соединение (15) гидробромируют (присоединение HBr следует правилу Марковникова) и затем промежуточный бромид аминируют диметиламином. Образовавшийся аминоцианид (16) обрабатывают этилмагниййодидом и после стадии гидролиза получают метадон (17):



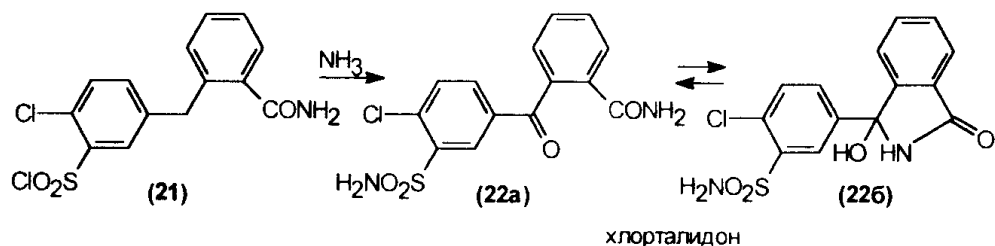
Другими примерами лекарственных веществ диарилметанового ряда служат антипаркинсоническое средство циклодол (20) и диуретик хлорталидон (22)

Синтез циклодола, применяемого против симптомов болезни Паркинсона (дрожания и мышечной ригидности), осуществляют двумя путями: реакцией Гриньяра между бензоилциклогексаном (18) и N-пиперидилэтилмагнийхлоридом (19) либо конденсацией ацетофенона с формальдегидом и пиперидином по методу Манниха с последующим взаимодействием промежуточного аминокетона с литийциклогексаном:



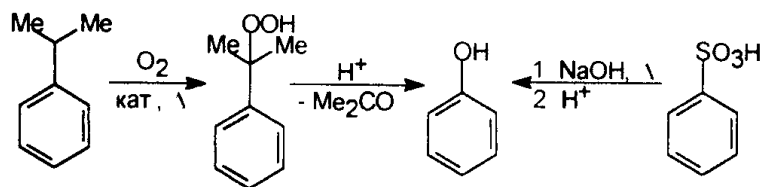


Пероральный мочегонный агент хлорталидон (22) получают из хлорангидрида сульфокислоты (21), превращая его действием аммиака в сульфамид (22a), который находится в равновесии с циклической (изоиндолиноновой) гаутомерной формой (22b):



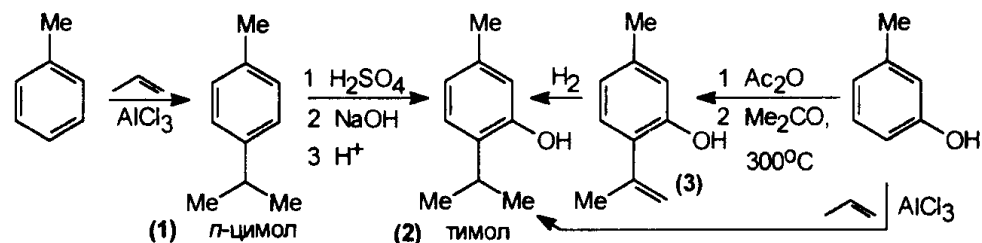
### 4.3. Антисептики и адреноблокаторы фенольного ряда

Фенол как антисептик был впервые применен более 130 лет назад (в 1867 г.) в хирургической операции. В связи с выраженной токсичностью он обычно используется только для дезинфекции инструментов, белья и т.п. в виде слабого (3–5%) водного раствора. Его производят при коксовании угля, выделяя из каменноугольной смолы щелочно-кислотной обработкой. Фенол можно получить также сплавлением бензолсульфокислоты со щелочью с последующим действием кислоты на образующийся фенолят натрия. Однако основным промышленным способом его крупномасштабного синтеза является жидкофазное окисление изопропилбензола до гидропероксида, который затем подвергают перегруппировочному расщеплению под действием серной кислоты. В результате образуются два ценных продукта – фенол и ацетон:



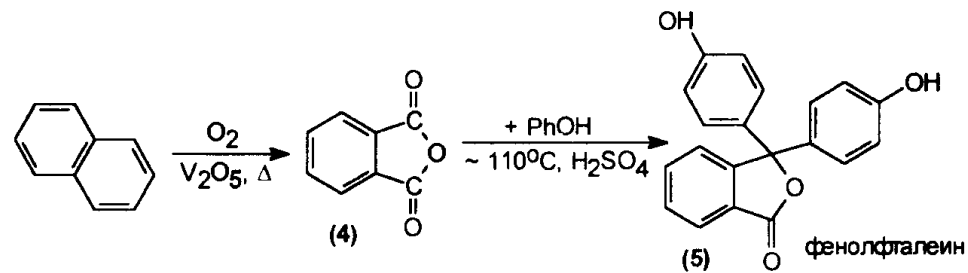
Тимол (2) [2-изопропил-5-метилфенол, содержится в виде эфира в траве чабреца (тимьяна, *Thymus vulgaris* L.)] имеет малую токсичность, поэтому может применяться не только наружно для полосканий рта и носоглотки, но и внутрь как антисептик при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (понос, метеоризм), а также как противоглистное средство. Синтезируют

тимола из *n*-цимола (1) сульфированием до сульфокислоты и ее сплавлением со щелочью. В альтернативном методе исходным веществом служит *m*-крезол, который сначала ацилируют, а затем конденсируют с ацетоном при 300 °С. При этом образуется замещенный стирол (3), который гидрируют до тимола (2):



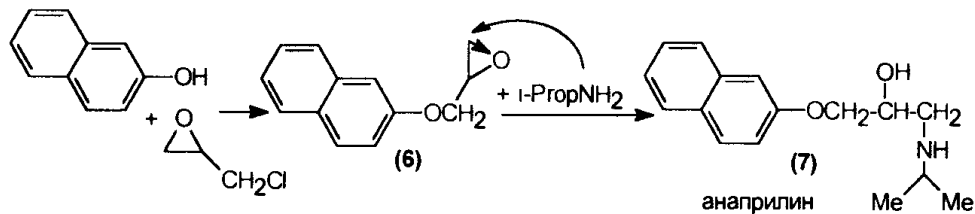
Резорцин (1,3-дигидроксibenзол) – антисептик для наружного применения против экзем, себореи, грибковых заболеваний. Входит в состав шампуней. Производят омылением *m*-бензолдисульфокислоты.

Фенолфталеин (5) [пурген, 1,1-ди-(4-оксифенил)бензодигидрофуран-3-он] – слабый антисептик, но обладает сильным слабительным действием и применяется при хронических запорах с 1871 г. Получают его через парофазное окисление нафталина над оксидом ванадия при 450 – 500 °С. Нафталин превращается в этих условиях в ангидрид фталевой кислоты (4). Его затем конденсируют с фенолом при 110 °С в присутствии серной кислоты, что приводит к образованию фенолфталеина (5):

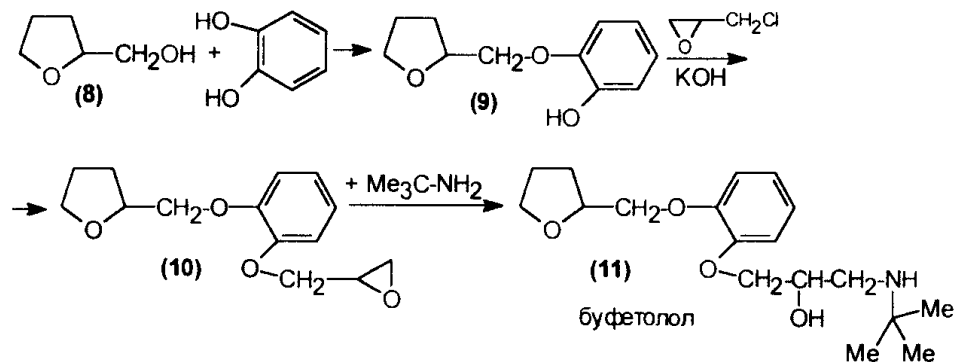


Ряд ароматических углеводов, в которых гидроксигруппа этерифицирована 3-аминопропан-1,2-диолом, проявляет свойства  $\beta$ -адреноблокаторов с антигипертензивным и противоаритмическим действием. С середины 1960-х годов в медицине используется анаприлин (пропранолол, 7) для лечения стенокардии и аритмии. Его синтез основан на конденсации 2-гидрокси-нафталина с 2-хлорметилоксираном в присутствии щелочи. В полученном эфире (6) затем расщепляют оксирановый цикл по связи  $\text{O}(1)\text{--C}(3)$  действием изопрпиламина, который

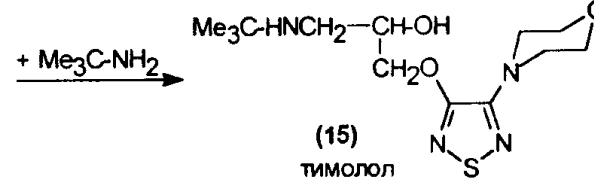
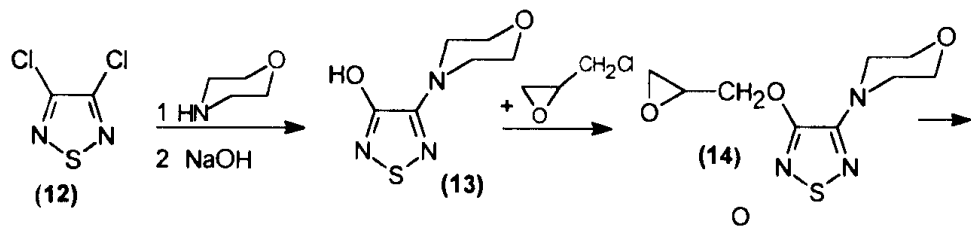
нуклеофильно присоединяется по атому С-3 с образованием анаприлина:



Другое, более современное антигипертензивное лекарственное вещество буфетолол (адобиол, 11) синтезируют из пирокатехина, последовательно *O*-алкилируя его сначала тетрагидрофуруриловым спиртом (8) до моноэфира (9), а затем эпихлоргидрином до диэфира (10). Под действием *tert*-бутиламина легко раскрывается только напряженное оксирановое кольцо, и его остаток *N*-алкилирует этот амин, образуя буфетолол (11):

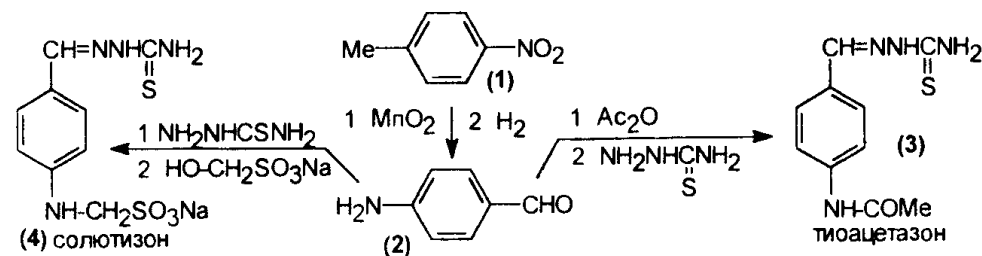


Введение аналогичного фармакофора (аминоглицидилового спирта) в гетероциклическое тиадиазольное ядро привело к соединению (15) – тимололу, который оказался почти на порядок более активным, чем пропранолол (7). В 90-х годах тимолол (тимоптик) занимал ведущее место в офтальмологии (в частности, для лечения глаукомы). Получают его из 3-гидрокситиазола (13) теми же реакциями, которые используются при синтезе буфетолола (11). Промежуточное соединение (14) синтезируют последовательным нуклеофильным замещением в 3,4-дихлортиадиазоле (12) одного атома хлора на морфолиновый остаток, а второго – на гидроксильную группу, которую затем этерифицируют хлорметилоксираном:



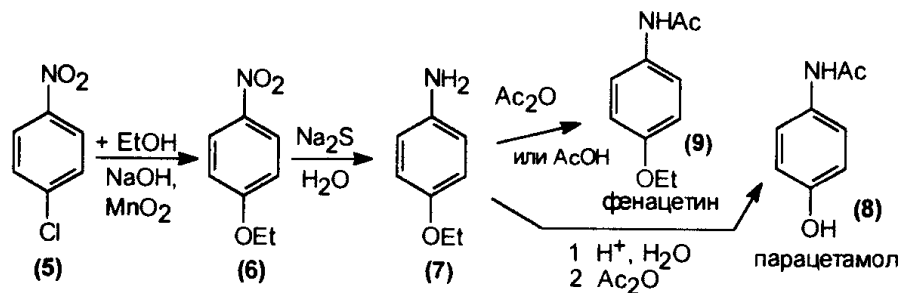
#### 4.4. Аминофенолы в качестве обезболивающих и противотуберкулезных средств

Анилин проявляет жаропонижающие свойства, однако он слишком токсичен для использования в лечебном деле. Введение различных заместителей в бензольное ядро и по аминогруппе приводит к получению соединений с широким диапазоном фармакологического действия. Производные *n*-аминотолуола тиаоацетазон (3) и его водорастворимая форма солютизон (4) являются дешевыми и эффективными в малых дозах противотуберкулезными лекарственными веществами. Их получают на основе окисления *n*-нитротолуола (1) диоксидом марганца в нитробензальдегид, который восстанавливают в аминокальдегид (2). Конденсацией последнего с тиосемикарбазидом синтезируют тиосемикарбазон и затем алкилируют в нем бензольную аминогруппу гидроксиметилсульфонатом натрия, получая солютизон (4). В случае синтеза тиаоацетазона (3) сначала ацетилируют аминокальдегид, а затем проводят конденсацию с тиосемикарбазидом:

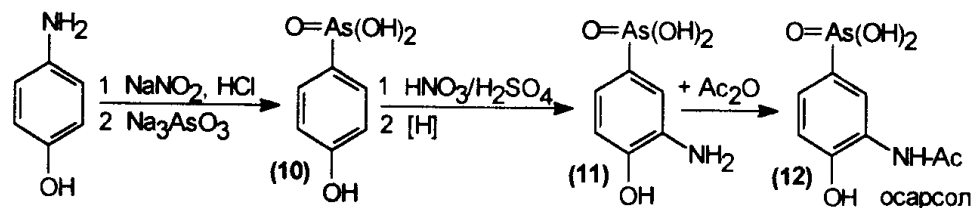


Производные *n*-аминофенола парацетамол (панadol, 8) и фенацетин (9) обладают свойствами антипиретиков (жаропонижающих) и анальгетиков (обезболивающих), рекомендуемых при невралгии, головной боли и воспалительных процессах. Их синтезируют из *n*-нитрохлорбензола (5), который действием этанола в присутствии щелочи и диоксида марганца превращают в нитроэфир (6). Восстановлением нитрогруппы в аминогруппу с ее последующим ацелированием получают фенацетин (9). Для получения парацетамола (8) эфир (7) сначала гидролизуют,

а затем избирательно N-ацетируют образовавшийся аминофенол:



Из *p*-аминофенола получают ряд мышьяксо­держащих *o*-аминофенолов, обладающих антисифилитическим действием. В синтезе одного из них – осарсола (12) (3-ацетиламино-4-гидроксибензолмышьяковой кислоты) – *p*-аминофенол переводят в соль диазония, при обработке которой солью мышьяковистой кислоты образуется фенолмышьяковая кислота (10). Ее затем нитруют в *ortho*-положение к гидроксильной группе обычной нитрующей смесью и восстанавливают нитрогруппу в аминную, получая соединение (11). Последнее ацилируют уксусным ангидридом и получают осарсол (12):



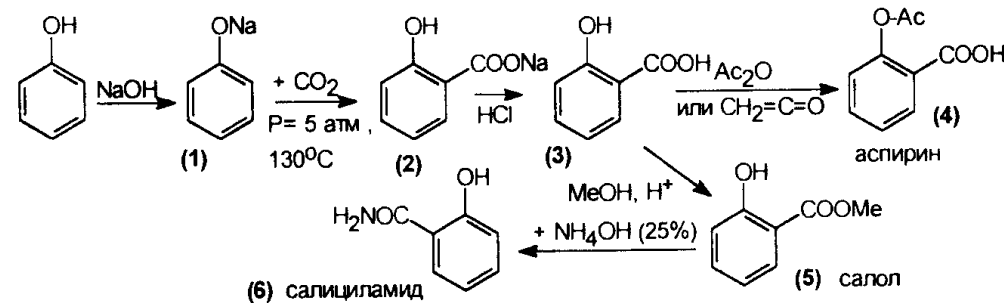
Кроме антисифилитического действия осарсол обладает также трихомонацидным и амебцидным эффектом.

#### 4.5. Производные *o*-гидроксibenзойной кислоты. Аспирин

*o*-Гидроксibenзойная (салициловая) кислота (3) является природным веществом, содержащимся в виде эфира уксусной кислоты (4) – *o*-ацетилсалициловой кислоты в цветах растений вида спиреи (*spirea ulmaria*). Этот эфир (4) был введен в медицинскую практику лечения острого суставного ревматизма еще в 1874 г., а как синтетическое лекарственное вещество стал выпускаться в промышленных масштабах в конце прошлого века под названием аспирин (приставка “а” означала, что данное лекарственное вещество не добывается из спиреи, а делается химическим путем). Аспирин называют лекарством 20-го столетия, и в настоящее время его производят в мире в количестве, пре-

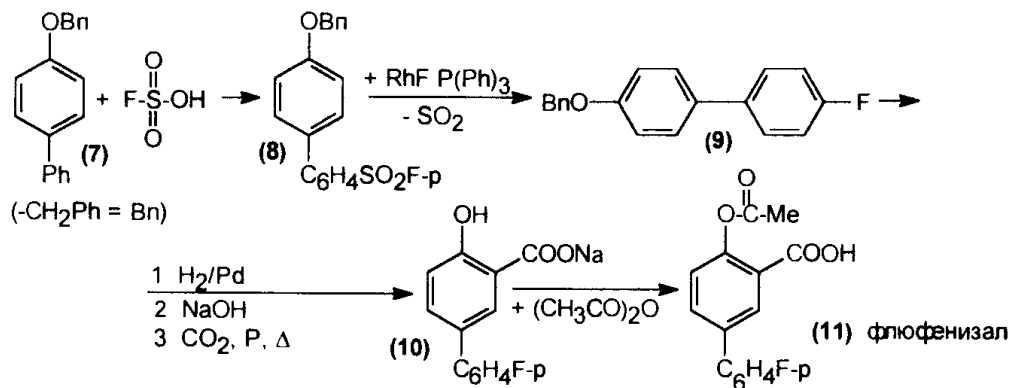
вышающем 100 тыс. т в год. Известны его противовоспалительные, жаропонижающие и болеутоляющие свойства. Обнаружено также, что он препятствует образованию тромбов, оказывает сосудорасширяющее действие и начинает применяться даже для профилактики и лечения инфарктов и инсультов. Считают, что весь потенциал лечебных свойств этого вещества еще не исчерпан. В то же время аспирин раздражает слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что может вызывать кровотечения. Возможны также аллергические реакции. Аспирин в организме влияет на синтез простагландинов (контролирующих, в частности, образование тромбов) и гормона гистамина (расширяющего сосуды и вызывающего приток иммунных клеток к месту воспаления; кроме того, он может препятствовать при воспалительных процессах биосинтезу болевых веществ).

Схема синтеза аспирина включает карбоксилирование сухого фенолята натрия (1) при нагревании под давлением. После выделения *o*-салицилата натрия (2) его превращают действием HCl в свободную салициловую кислоту (3), которую затем ацетилируют уксусным ангидридом или кетеном. Метилированием кислоты (3) метанолом синтезируют метилсалицилат (салол, 5), применявшийся ранее наружно при ревматизмах, артритах и радикулите. Действием водного аммиака на салол (5) синтезируют салициламид (6) – еще одно лекарственное вещество со свойствами аспирина:



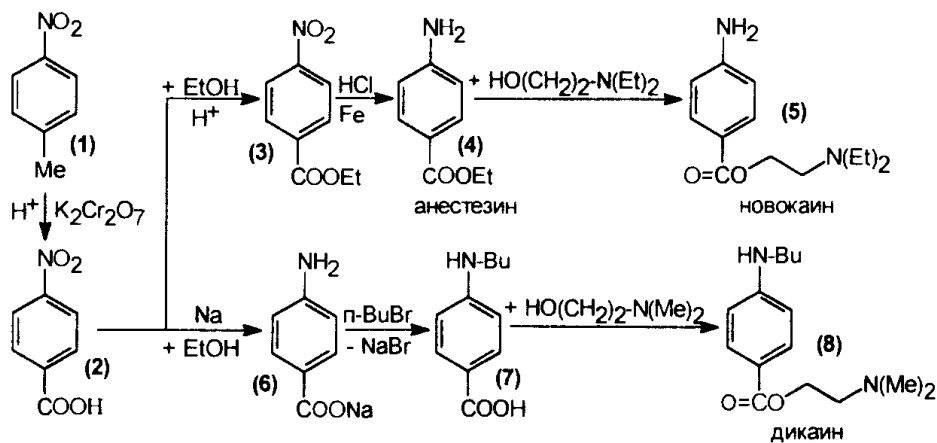
Ведутся работы по синтезу других производных с фрагментом салицилата. Так, получен препарат флюфенизал (11), который в четыре раза более активен, чем аспирин, по противовоспалительному действию (в ревматоидном артрите) и мягче в отношении слизистой оболочки желудка. Его получают фторсульфированием производного дифенила (7) до соединения (8), в котором затем элиминируют SO<sub>2</sub> в присутствии трифенилфосфиндифторида. Образовавшийся фторид (9) гидрируют для снятия бензильной защиты, затем получают фенолят, который карбокс-

силуированию по методу Кольбе арилсульфилата (10), после ацилирования соединения (10) получают флюфенизал (11):

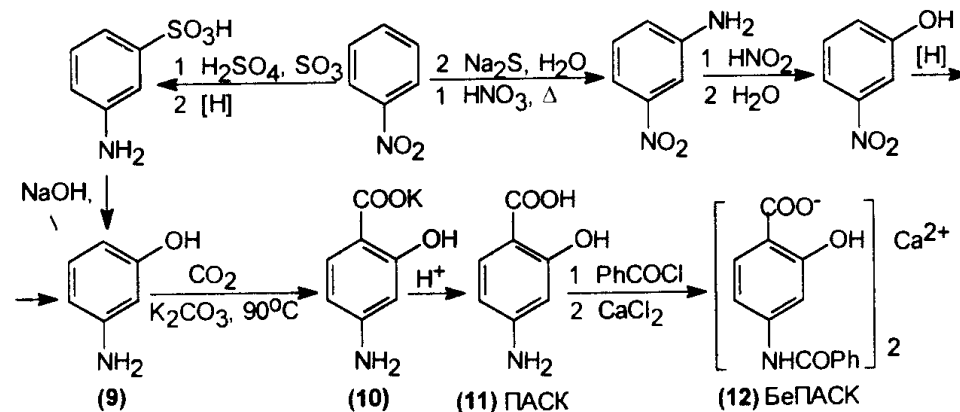


#### 4.6. Анестетики и противотуберкулезные средства на основе *p*-аминобензойной кислоты

Среди многих тысяч производных *p*-аминобензойной кислоты найден ряд эффективных местных анестетиков – веществ, подавляющих чувствительность (возбудимость) нервных окончаний. Такие ее эфиры, как анестезин (4), новокаин (5) и дикаин (8), стали успешно заменять в клинике алкалоид кокаин благодаря имитации его фармакофорной (анестезиофорной) группы –N-(C)<sub>*n*</sub>-X-C(O)Ar, не вызывая при этом болезненного привыкания к лекарству. Синтезируют все эти три лекарственных вещества из *p*-нитротолуола (1), который окисляют до нитробензойной кислоты (2). Затем стандартными реакциями этерификации, восстановления и переэтерификации получают последовательно эфир (3), анестезин (4) и новокаин (5). Алкилирование амина (6) бутилбромидом с последующей этерификацией бутиламина (7) аминоэтанолом приводит к получению дикаина (8):



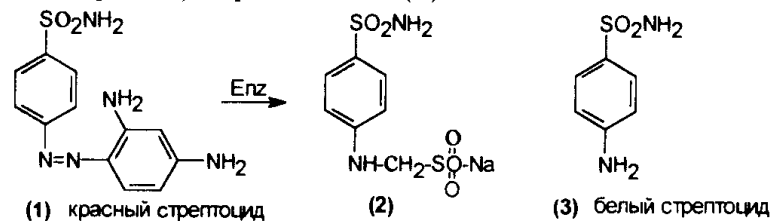
Производные *p*-аминобензолсульфокислоты ПАСК (11) и БеПАСК (12) используют при лечении туберкулеза. Механизм антибактериального действия этих препаратов аналогичен действию сульфаниламидов (ошибочное включение патогенной бактерией лекарственного вещества в структуру фолиевой кислоты – фактора роста, см. разд. 4.7). Хотя биоактивность соединений (11) и (12) высока, у патогенных микобактерий быстро вырабатывается к ним устойчивость. Методы синтеза этих препаратов основаны на превращении нитробензола в *m*-аминофенол (9) обычными последовательными реакциями электрофильного замещения (сульфирования), восстановления нитрогруппы в аминную и нуклеофильного *ipso*-замещения (сульфогруппы на гидроксильную). Реакцией Кольбе *m*-аминофенол (9) затем карбоксилируют, получая аминосолицилат калия (10), и действием кислоты выделяют ПАСК (11). Обработкой ПАСК бензоилхлоридом, а затем хлоридом кальция синтезируют ее N-бензоилпроизводное (12) в виде кальциевой соли:



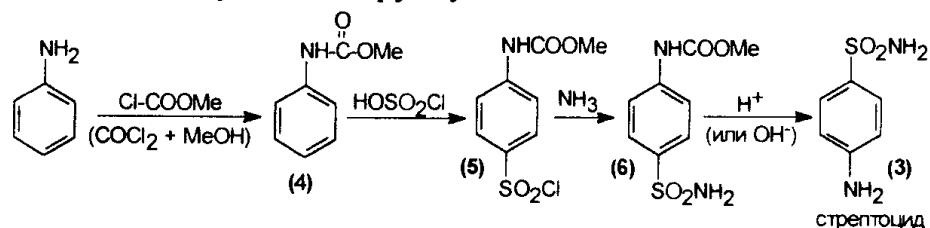
#### 4.7. Производные *p*-аминобензолсульфокислоты с антибактериальным и диуретическим действием

Перед самым началом второй мировой войны были обнаружены родоначальники очень представительной группы антимикробных лекарственных веществ, содержащих *p*-аминосульфаниламидный фармакофор. Свойства поражать стрептококковые бактерии наблюдали прежде всего у красного азакрасителя (1), который назвали красным стрептоцидом. Позднее было установлено, что это вещество не являлось лекарством, а было пролекарством, так как действующим началом оказался его метаболит (2) – сульфамойлфениламинометилсульфонат натрия,

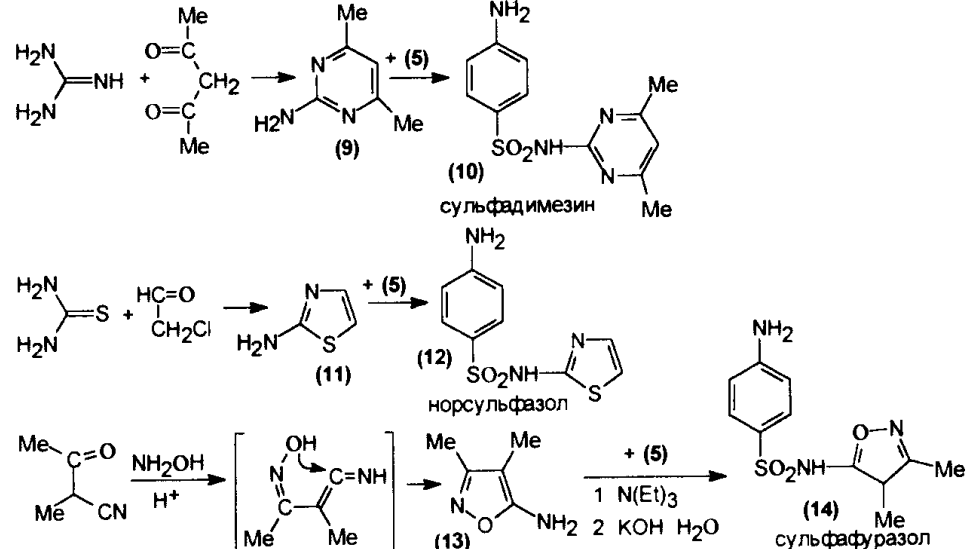
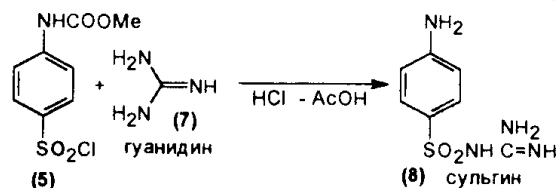
представляющий собой водорастворимую форму “белого” (не имеющего окраски) стрептоцида (3):



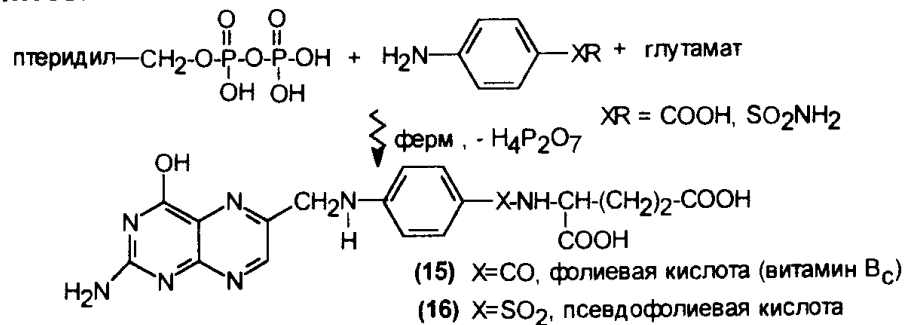
Производят стрептоцид (3) из анилина. Сначала в анилине защищают аминогруппу, переводя ее в карбаматную – соединение (4). Затем действием хлорсульфоновой кислоты получают сульфонилхлорид (5), который обрабатывают аммиаком. В полученном таким образом сульфонамиде (6) гидролизом регенерируют свободную аминогруппу:



Было синтезировано несколько десятков тысяч производных стрептоцида (3), из которых в практику внедрено более 30 лекарственных веществ. Модификации структуры проводились главным образом по двум аминогруппам и привели к заметным изменениям фармакологической картины биодействия получаемых производных, что позволяло конкретизировать пути их применения (при инфекциях желудочно-кишечного тракта, мочевых путей, глазных и др. болезнях), улучшить их проникание в биожидкости, ткани, через клеточные мембраны, а также пролонгировать действие лекарственных веществ. Следует отметить, что перемещение в фармакофоре аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, а также ее замена на любой безазотистый заместитель ведет к исчезновению биоактивности. Введение заместителей в сульфамойльную группу изменяет токсичность лекарственного вещества. Ниже представлена схема синтеза четырех лекарственных веществ сульфаниламидной серии – сульгина (8), сульфадимезина (10), норсульфазола (12) и сульфафуразола (14), получаемых типичной конденсацией ароматического сульфонилхлорида (5) с различными аминными компонентами (7, 9, 11, 13):

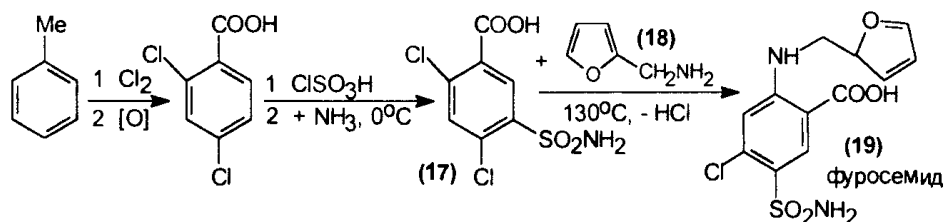


Механизм антибактериального действия сульфаниламидов хорошо изучен. Известно, что микроорганизмы в своем развитии синтезируют фолиевую кислоту (15, витамин В<sub>9</sub>), которая контролирует биосинтез аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований. Структура нормальной фолиевой кислоты содержит фрагмент *p*-аминобензойной кислоты (см. разд. 5.4.11). Однако фермент, осуществляющий синтез этого витамина в присутствии лекарственного вещества, вместо аминобензойной кислоты использует ее имитатор – антагонистический сульфаниламидный фрагмент. В результате микроорганизм синтезирует псевдофолиевую кислоту (16), что блокирует образование дигидро- и тетрагидрофолиевых кислот – нормальных метаболитов:

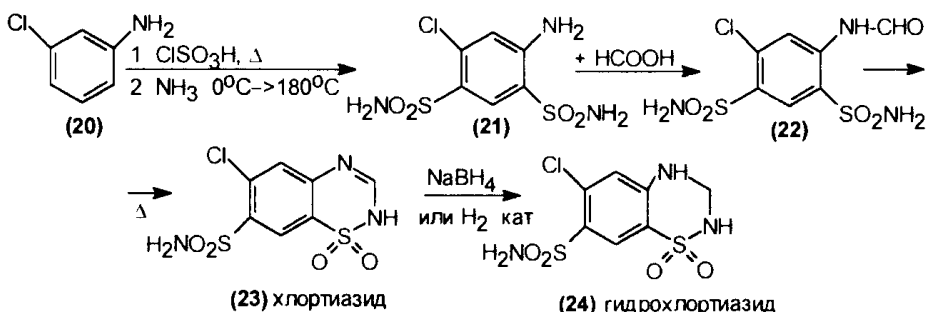


В целом нарушается синтез нуклеиновых кислот и клеточных белков, что и лежит в основе бактериостатического и бактерицидного действия лекарственного вещества. Эти препараты не действуют подобным образом на клетки человека, так как его организм не вырабатывает витамины, а получает их с пищей.

Изучение побочных эффектов сульфаниламидных антибиотиков и синтез их многочисленных структурных аналогов привели к открытию среди них диуретиков и антидиабетических средств. Так, нуклеофильным замещением одного из двух атомов хлора в кислоте (17) первичным амином (18) (региоселективность этой реакции диктуется, по-видимому, стерическими затруднениями, создаваемыми сульфоамидным заместителем) получен фуросемид (19), обладающий диуретическими и антигипертензивными свойствами:



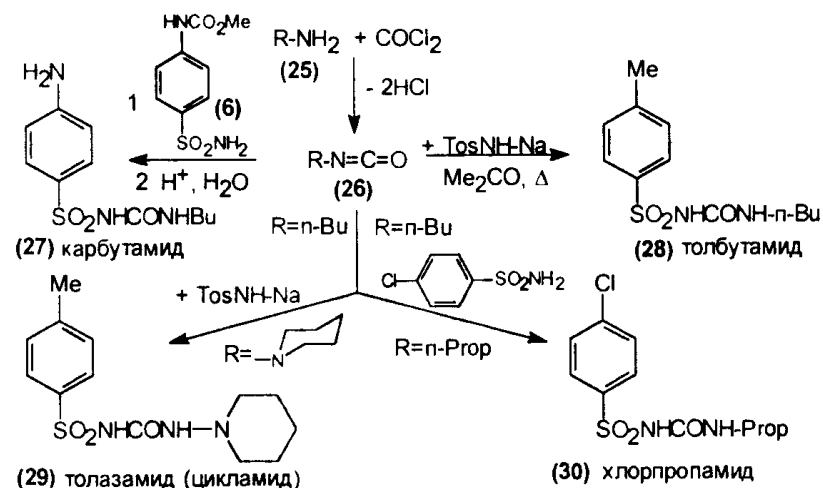
Аналогичным биодействием обладает ряд дисульфамидов, например (23) и (24), в которых вторая сульфамидная группа формирует тиадиазиновое ядро. Их синтезируют введением двух сульфоамидных групп действием хлорсульфоновой кислоты на *m*-хлоранилин (20). Дисульфаниламид (21) затем нагревают в муравьиной кислоте, что приводит к *N*-формиланилину (22), который циклизуют при нагревании в бензо-1,2,4-тиадиазин (хлортиазид, 23). При его гидрировании над катализатором или с помощью натрийборгидрида в водно-щелочной среде получают другой диуретик – гидрохлортиазид (24):



Установлено, что обязательным для диуретиков этого типа является наличие сульфамидной группы при С-7 (в *para*-положении к аминной группе, что роднит их структурно с антимикробными сульфаниламидами), а также присутствие хлора (или нитрогруппы, или трифторметильной группы) при С-6. Введение в положение С-3 циклоалкильного радикала заметно усиливает полезный биоэффект, а наличие заместителей при N-4 или С-8 полностью дезактивирует молекулу. Следует отметить,

что сульфамиды (19), (23) и (24) нашли широкое применение в медицине.

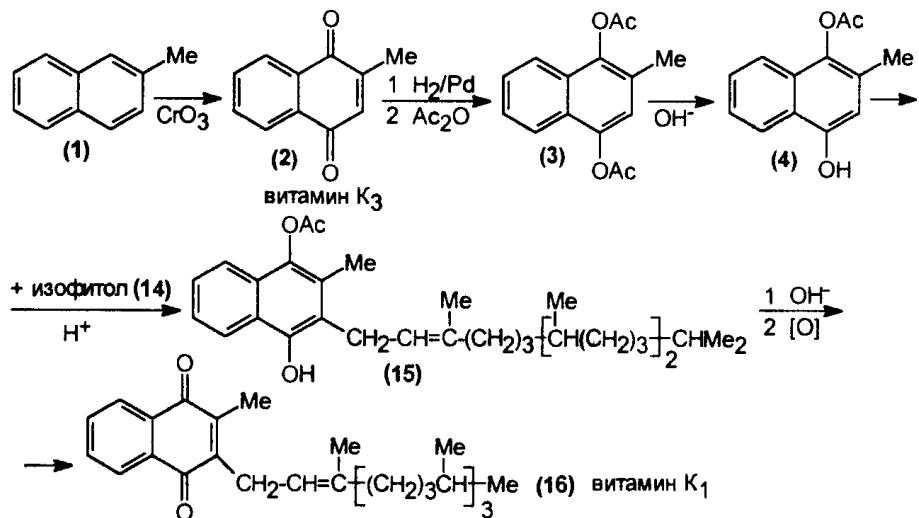
В середине 50-х годов найдены аналоги сульфаниамидов, проявляющие гипогликемические (антидиабетические, сахароснижающие) свойства. К настоящему времени созданы и испытаны многие десятки тысяч подобных соединений и показана решающая роль арилсульфуридного фармакофора для проявления указанного лечебного действия. Препараты (27–30) получают из алкил- и пиперидиламинов (25) через изоцианаты (26). Например, карбутамид (27) синтезируют нагреванием *n*-бутил-изоцианата с метилкарбанилатом фенолсульфонамида (6), а в случае синтеза толбутамида (28) – с тозилатом натрия. Аналогичным путем получают толазамид (29) и хлорпропамид (30):



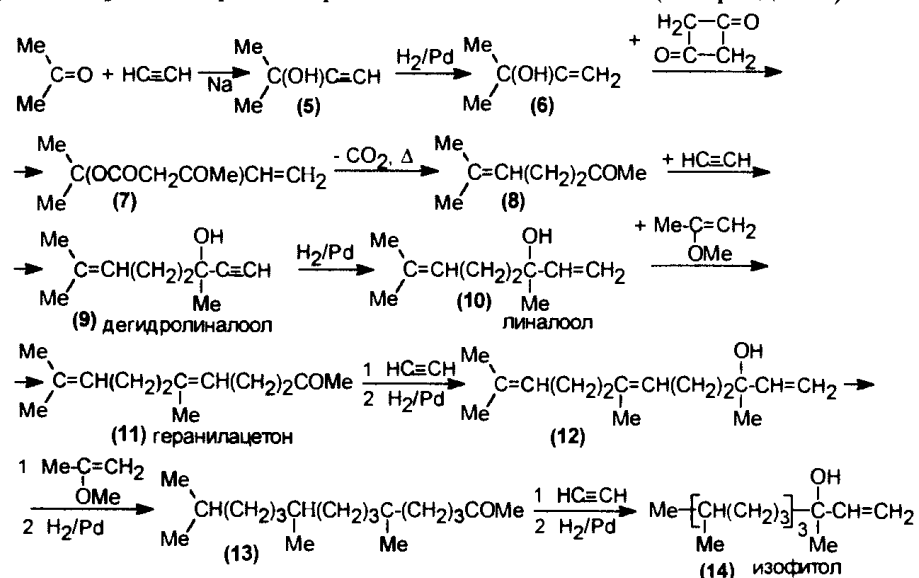
#### 4.8. Оксопроизводные нафталина. Витамин К<sub>1</sub>. Оксолин

К классу алкилированных производных 1,4-нафтохинона принадлежит витамин К<sub>1</sub> (2-метил-3-фитил-1,4-нафтохинон) (16). Он обладает коагуляционным и антигеморрагическим действием и применяется при лечении кровотечений, вызванных плохой свертываемостью крови, заболеваниями печени и желудочно-кишечного тракта. В большом количестве находится в зеленых листьях шпината и цветной капусте. В природном витамине содержится только *транс*-изомер, а в синтетическом этот изомер преобладает. Синтез его осуществляют в 20 стадий. Ключевой ароматический фрагмент (4) готовят окислением 2-метилнафталина (1) до нафтохинона (2) (также проявляющего витаминные свойства, витамин К<sub>3</sub>), который восстанавливают до диола; последний ацилируют в диацетат (3). Частичным гидролизом диацетат (3) превращают в моноацетилпроизводное (4).

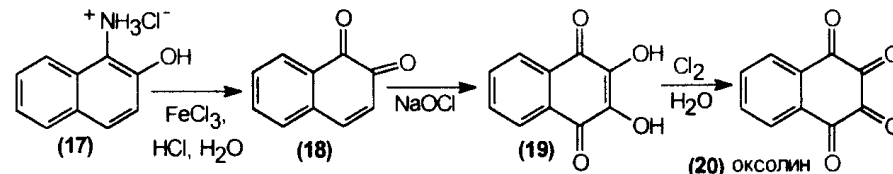
которое затем алкилируют ненасыщенным спиртом – изофитолом (14) (схема его синтеза приведена ниже). Полученное таким образом соединение (15) на последних двух стадиях синтеза витамина (16) гидролизуют (для снятия ацильной защиты) и окисляют гидроксигруппы в кетонные:



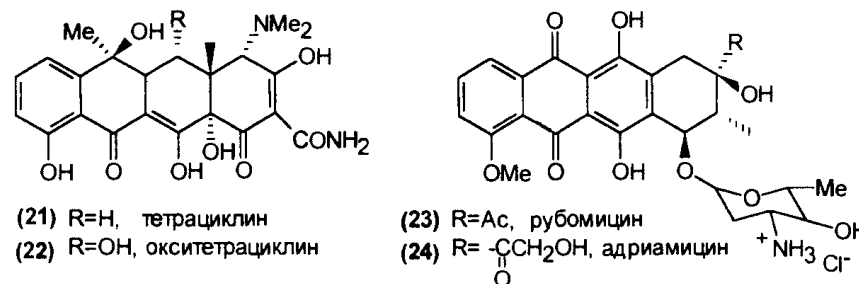
Терпеновый спирт изофитол (14) получают в промышленности по нижеприведенной схеме на основе превращений ацетилена, ацетона, дикетена, метилизопропенилового эфира и их производных. При этом в основном используют типичные реакции, рассмотренные ранее при синтезе витамина А (см. разд. 3.1):



Среди синтетических производных нафталина широкую известность приобрел оксолин (20) как профилактическое средство борьбы с гриппом и для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи. Его получают, окисляя гидрохлорид 1-аминонафтола-2 (17) в присутствии FeCl<sub>3</sub> до 1,2-нафтохинона (18), который далее окисляют гипохлоритом натрия в 3,4-дигидроксинафтохинон (19). На последней стадии окислителем служит хлор, с помощью которого дегидрируют субстрат (19) до оксолина (20):



К полиядерным конденсированным производным нафталина можно условно отнести антибиотики группы тетрациклина (21–24):



Они обладают широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, спирохеты, крупные вирусы. Назначают их при бронхитах, пневмонии, тифе и других заболеваниях. Некоторые антибактериальные лекарственные вещества, содержащие антрахиноновый фрагмент, например антрациклины (23) и (24), обладают способностью алкилировать ДНК, встраиваться в них или разрывать ДНК, прерывая их биосинтез. Рубомицин (23) и адриамицин (24) используют при лейкозах, саркомах, раке матки, молочной и щитовидной желез, мочевого пузыря. Производят тетрациклиновые и антрациклиновые антибиотики биотехнологическим методом на культурах плесневых грибов или химическим модифицированием природных соединений.

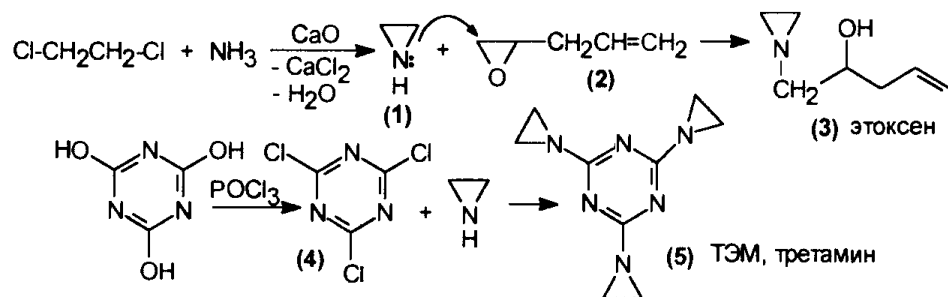
## 5. ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С БАЗОВЫМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ

Вещества, содержащие гетероциклические фрагменты, численно занимают первое место в общем арсенале лекарственных препаратов (более 60%), а из 25 ведущих по сумме продаж ле-

картвенных веществ в 1990 г. они составили 70%. Структура гетероциклических лекарственных веществ выглядит обычно намного сложнее, чем негетероциклических, тем не менее их синтез часто оказывается даже менее сложен.

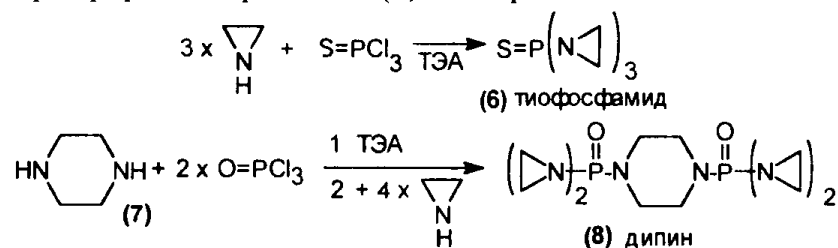
### 5.1. Синтез противоопухолевых веществ группы азиридина и оксирана

После того, как было установлено, что дихлордиэтиламинная группа в азотистых (горчичных) ипритах (см разд. 2.2) превращается в водных растворах в азиридиновый (или этилениммониевый) ион, была создана вторая группа алкилирующих противоопухолевых лекарственных веществ – группа азиридина или этиленимины. Эти препараты также оказывают цитотоксическое действие, тормозя рост раковых клеток благодаря алкилированию ДНК в основном по гуанину, отщеплению этого пуринового основания и сшиванию молекул нуклеиновых кислот. Незамещенный азиридин (1) обладает мутагенным и канцерогенным действием и используется для моделирования раковых заболеваний на опытных животных при изучении метаболизма лекарственных веществ и поиске новых препаратов. Его производят циклизацией 1,2-дихлорэтана с элиминированием хлора, протекающей в среде жидкого аммиака в присутствии CaO. При нуклеофильном взаимодействии азиридина с 2-аллилоксираном (2) или с трихлортриазином (4) получают два противоопухолевых препарата – этоксен (3) и третамин (ТЭМ, триэтиленмеламин, 5) соответственно:

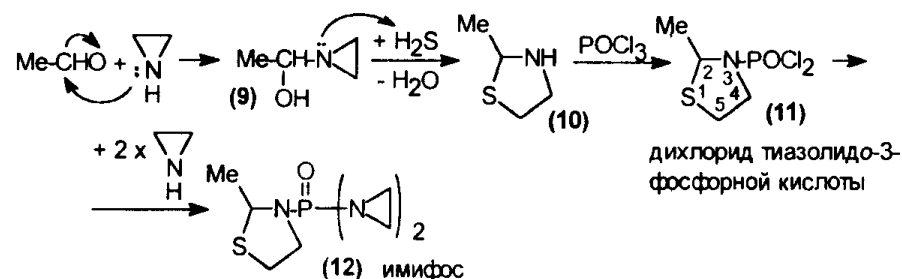


На основе азиридина и производных фосфорной кислоты был получен большой ряд амидов, нашедших клиническое применение при лечении различных форм рака. Так, тиофосфамид (6) используют для лечения опухоли яичника, рака молочной железы и шейки матки. Препарат дипин (8) рекомендуется при лимфолейкозах и раке гортани. Препарат (6) синтезируют действием азиридина на трихлорангидрид тиофосфорной кислоты в присутствии триэтиламина (ТЭА) в качестве акцептора HCl.

Дипин (8) производят последовательным амидированием хлорокси фосфора пиперазином (4) и азиридином:

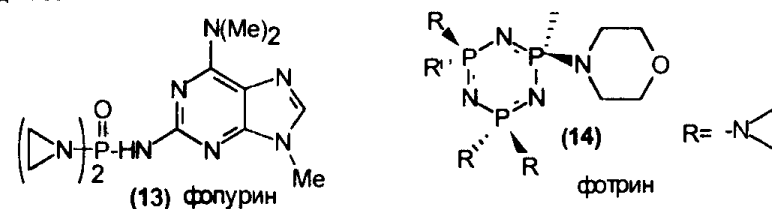


Имифос (12) создан аналогично на основе моноамидирования  $\text{POCl}_3$  тиазолидином (10) до дихлорамида (11), который затем обрабатывают азиридином. Тиазолидиновый синтон (10) получают электрофильным алкилированием азиридина этаналем через гидроксиэтилазиридин (9), который при действии сероводорода рециклизуется с выделением воды и образованием пятичленного цикла:



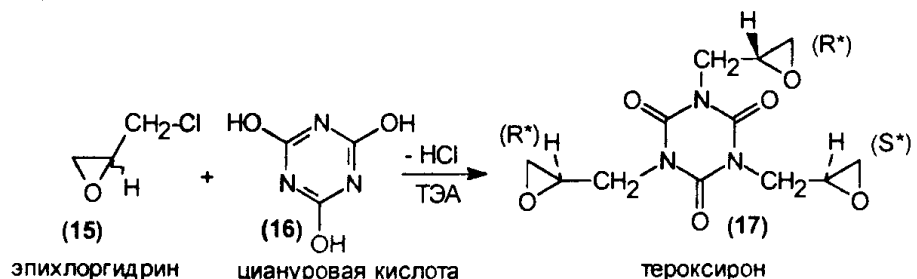
Фопурин (13) представляет собой пример придания препарату комбинированной (по механизму биодействия) противоопухолевой активности, так как он сконструирован из двух действующих начал – алкилирующей диазиридинилфосфамидной группировки и антиметаболитного нуклеинового основания (пуриновый гетероцикл).

Еще один нетривиальный подход при “конструировании” противоопухолевого лекарственного вещества алкилирующего действия продемонстрирован созданием фотрина (14), в котором атомы фосфора оказываются включенными в гетероароматический остов трифосфатриазина, а азиридинильные заместители при атомах фосфора расположены над и под ароматическим циклом:



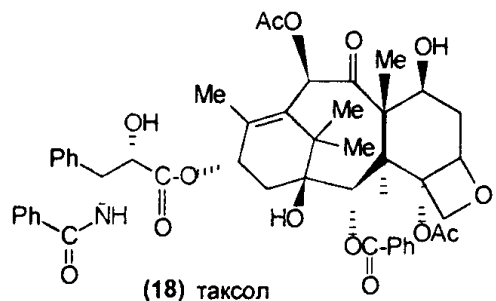


Заменой азиридинильного радикала на оксиран удалось получить новый препарат для старого класса алкилирующих средств – тероксирон (17). Он является антинеопластическим лекарственным веществом, изменяющим генетический материал за счет образования ковалентных связей с основаниями ДНК. Этот агент оказался очень эффективным благодаря, по-видимому, способности сшивать две соседние цепи ДНК, приостанавливая расплетение двойной спирали и предотвращать таким образом репликации ДНК. Тероксирон (17) получают в виде рацемической смеси (\*RS, \*RS и \*SR) взаимодействием 2-хлорметилоксирана (эпихлоргидрина, 15) с 2,4,6-тригидрокситриазинном (циануровой кислотой, 16) в присутствии триэтиламина:



Следует отметить, что незамещенный оксиран обладает лишь бактерицидным и инсектицидным действием и применяется для дезинфекции. Его получают либо прямым окислением этилена воздухом в присутствии металлического серебра при 200–300 °С, либо в две стадии – превращая этилен действием хлора и воды сначала в 2-хлорэтанол, который затем дегидрохлорируют в условиях его азеотропной перегонки (100 °С) в присутствии гидроксида кальция

В настоящее время одним из наиболее перспективных веществ, обладающих противоопухолевой активностью, считается терпеноид (18), выделенный из *Taxus brevifolia* (род можжевельника)



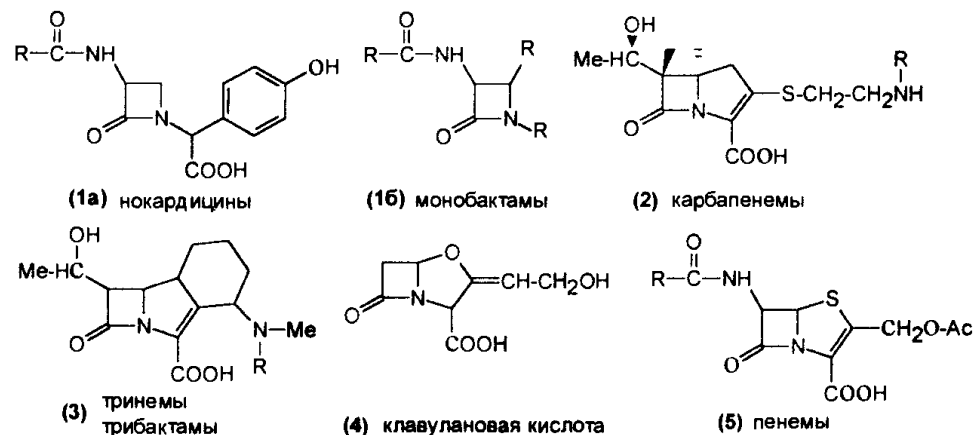
Это природное соединение включает очень редко встречающийся в лекарственных веществах оксетановый фрагмент. Пока

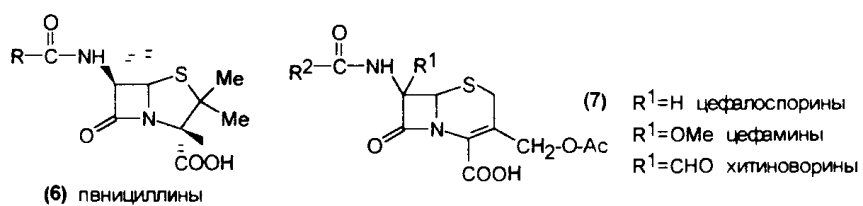
разрабатываются лабораторные методы синтеза этого вещества, получившего название “таксол”.

## 5.2. Антибиотики, содержащие четырехчленное азетидиновое ядро

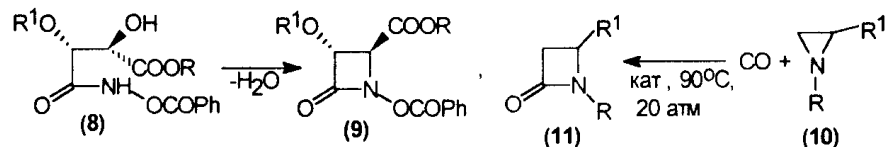
### 5.2.1. Бактамы и карбапенемы

Многие виды микроорганизмов выделяют вещества, которые ограничивают рост микроорганизмов других видов или убивают их. Эти вещества, названные антибиотиками, могут быть также продуктами жизнедеятельности высших растений и животных и являются как бы химическими средствами защиты. К настоящему времени известно более 10 тысяч природных и синтетических антибиотиков и уже более ста из них применяют в медицине, а также в сельском хозяйстве для защиты растений и животных от болезней. Их общее производство во всем мире превышает 50 тыс. т в год. Большинство антибиотиков имеет весьма сложную структуру. Их история начинается с первого наблюдения гибели стафилококковых бактерий при контакте с зеленой плесенью *Penicillium* (1929 г.) и последующего выделения из нее действующего начала – пенициллина (1940 г.). Во время второй мировой войны пенициллин использовался в больших масштабах, хотя его строение было установлено лишь в 1945 г. с помощью рентгеноструктурного анализа. Для ученых казалось невероятным, что этот антибиотик содержал четырехчленный β-лактамный цикл, так как в то время считали, что азетидиновые циклы чрезвычайно неустойчивы. Оказалось, однако, что именно этот гетероцикл является ответственным за антибиотическое действие не только пенициллина, но и целого ряда других, открытых много позднее групп природных и полусинтетических антибиотиков:

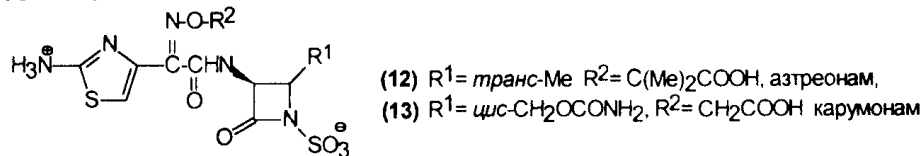




Существует ряд методов синтеза азетидин-2-онового ядра. Так, при получении монобактамов (16) используют производные (+)-винной кислоты (8), которые циклизуют в соединения (9). Аналогичный лактам (11) можно получить карбонилированием замещенных азиридинов (10) при нагревании под давлением на родиевых или никелевых катализаторах:



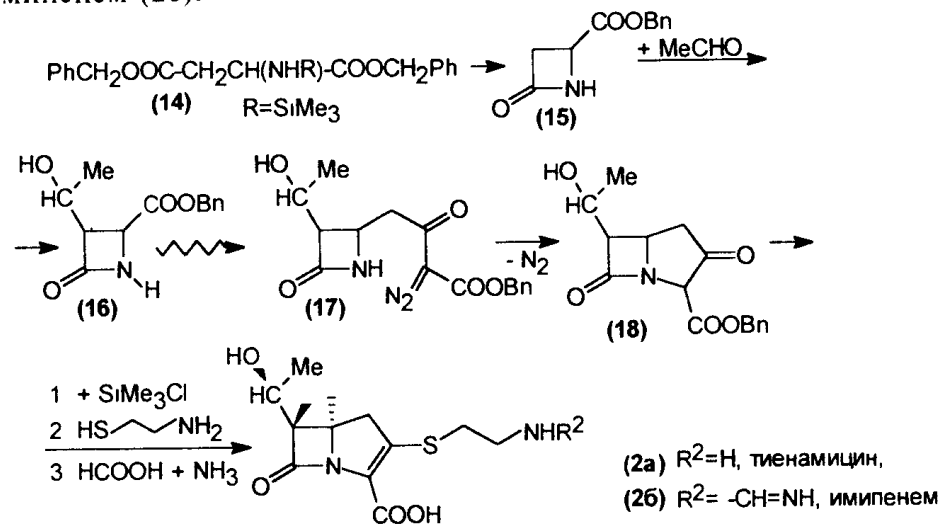
Все нокардицины (1a) и монобактамы (16) имеют в положении 3 лактамного кольца амидную группу. Ниже приведена структура двух монобактамов – азтреонама (12) и карумонама (13):



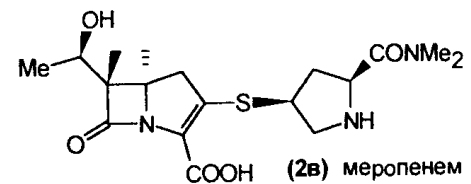
Азтреонам является хорошим ингибитором бактериальной цефалоспорины. Его применение в комбинации с антибиотиками цефалоспоринового ряда позволяет предотвратить их быструю дезактивацию (гидролиз) вышеназванным ферментом. В отношении к другим β-лактамазам и пенициллиназам азтреонам проявляет значительно меньшее ингибирующее действие, чем клавулановая кислота (4).

Карбапенемы (2) имеют строение азетидинопирролина с узловым атомом азота. В положении 6 они имеют гидроксиэтильную группу, в положении 3 – карбоксильную, а при С-2 – аминоэтилтиольную. Природные карбапенемы продуцируются микроорганизмами в очень малых количествах. Их высокая антибактериальная активность, особенно к грамотрицательным бактериям, привела к разработке синтетического пути их получения на основе внутримолекулярной циклизации L-аспарагиновой кислоты (14) в лактам (15). При получении тиенамицина (2a) и имипенема (26) лактам (15) гидроксиэтилируют этаналем и соединение (16) с помощью нескольких реакций переводят в ди-

азопроизводное (17), которое аннелируют в бициклическое соединение (18). Затем кетонную группу енолизируют и вводят аминоэтилтиольный заместитель в положение С-2. После снятия бензильной защиты получают тиенамицин (2a). Последний действием муравьиной кислоты и аммиака превращают в имипенем (26):

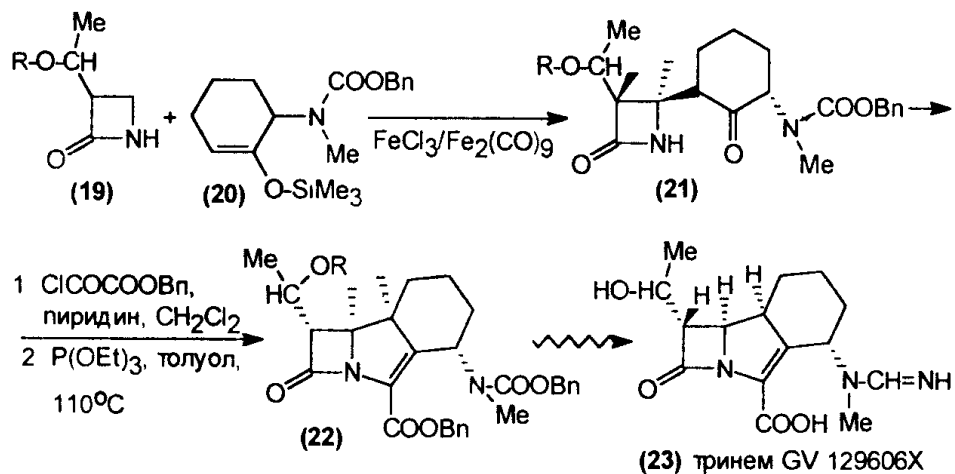


Карбапенемы первого поколения проявляют нефротоксичность и нейротоксичность. Кроме того, они малоустойчивы при хранении и быстро метаболически разлагаются почечной дегидропептидазой. В связи с этим разрабатываются препараты следующего поколения, проявляющие в меньшей степени указанные недостатки. Так, в середине 90-х годов в лечебную практику был введен высокоустойчивый и высокоактивный препарат меропенем (2в):



Тринемы (или трибактамы, трициклические бактамы) (3) являются полностью синтетическими β-лактамами антибиотиками широкого спектра биоактивности. Так, тринем GV 129606X (22) представляет собой новый мощный антибиотик против грамположительных и грамотрицательных бактерий, который устойчив к действию β-лактамаз с большим временем полужизни. Его синтез осуществляют на основе коммерчески доступного азетидинона (19), который конденсируют с енольным производ-

ным 2-аминоциклогексанона (20), получая соединение (21). Эта реакция слабо катализируется кислотами Льюиса, но система  $\text{FeCl}_3/\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  обеспечивает хороший выход. Лактам (21) через производное (22) и ряд его реакций превращают в тринем (23):

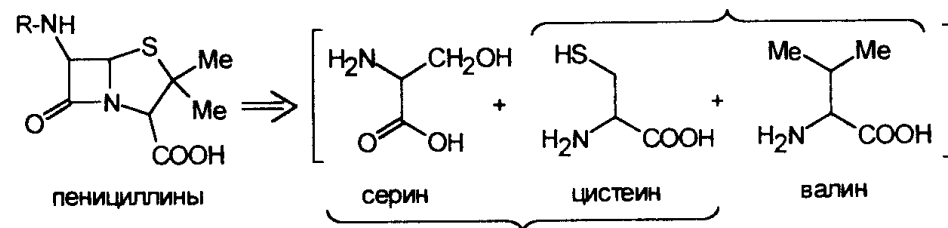


Аналогично синтезируют другие тринемы, например самфитринем, имеющий в гексановом кольце вместо аминной группы метоксильную. Абсолютная стереохимия при асимметрических центрах существенна для проявления антибактериального действия. Установлено, что 5S, 8aS-конфигурация является наиболее эффективной.

### 5.2.2. Пенициллины. Моксалактам

Эра пенициллиновых антибиотиков началась с открытия в 1929 г. антимикробных свойств у плесневого почвенного гриба *Penicillium notatum*, который предотвращал рост микроорганизмов *Staphylococcus*, и выделения из него в 1940 г. действующего начала – индивидуального соединения, названного пенициллином (6). Из нескольких известных в настоящее время природных пенициллинов наиболее широкое применение получил самый дешевый и низкотоксичный бензилпенициллин. В основе строения всех природных и синтетических пенициллинов (6) лежит 6-аминопенициллановая кислота (28), включающая два конденсированных гетероцикла – азетидиновый ( $\beta$ -лактамный) и тиазолидиновый, которые имеют общий (узловой) атом азота. Отличаются пенициллины строением радикалов при 6-аминогруппе. Все они проявляют бактерицидную активность главным образом на грамположительных бактериях: стрептококках, стафилококках, пневмококках и др., ингибируя в них биосинтез белков клеточных стенок, особенно на последней стадии – поперечного сшивания белков. Эти антибиотики дезак-

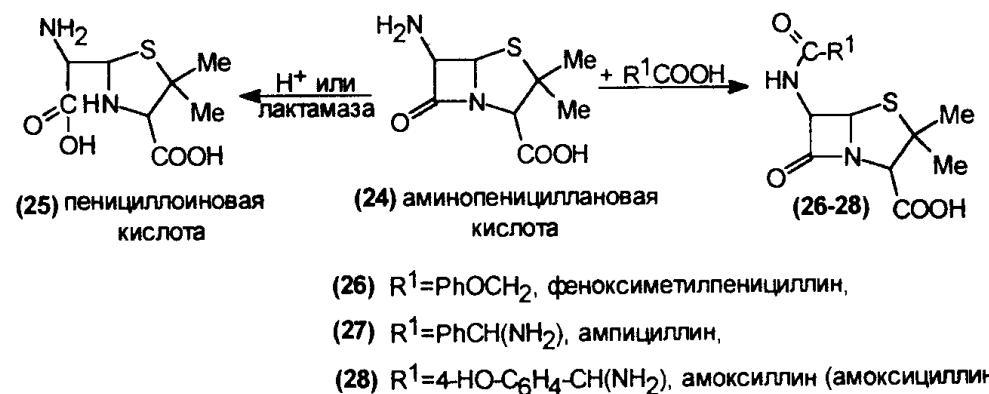
тивируют клеточную транспептидазу, катализирующую поперечное сшивание белков, ковалентно связываясь с ее активным центром. Циклическая часть молекулы пенициллина формально может быть представлена дипептидом, составленным из  $\alpha$ -аминокислот – серина и цистеина или цистеина и валина:



Подобный дипептидный остов пенициллина, по-видимому, имитирует фрагмент белковой молекулы, на который фермент конформационно “откликается” (узнает), допуская антибиотик к своему активному центру.

Применяют пенициллины для лечения пневмоний, ангины, туберкулеза, дизентерии, раневых и гнойных инфекций и других заболеваний.

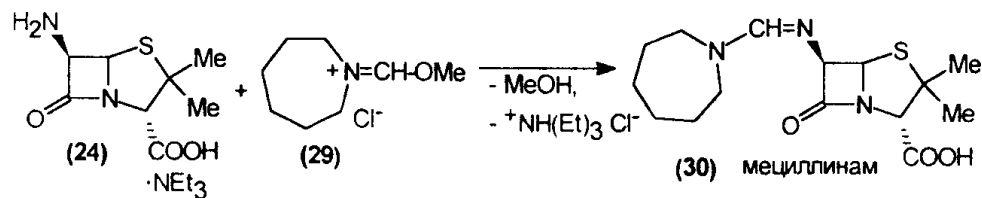
Недостатком большинства пенициллинов является их малая кислотоустойчивость (быстрый гидролиз лактамного ядра при приеме внутрь), узкий спектр действия (они не подавляют грамотрицательные бактерии) и быстрое развитие резистенции у бактерий. Последние два обстоятельства объясняются выработкой микроорганизмами фермента пенициллиназы ( $\beta$ -лактамазы), которая легко раскрывает лактамный цикл пенициллинов, превращая их из производных 6-аминопенициллановой кислоты (24) в неактивные производные пенициллоиновой кислоты (25):



Для преодоления этих недостатков получено огромное число полусинтетических пенициллинов, среди которых найдены препараты, достаточно устойчивые к действию кислот и лактамаз,

например феноксиметилпенициллин (26), ампициллин (27), амоксициллин (28). Они получили широкое применение в настоящее время [амоксициллин (28) в 1990 г. занял 23-е место по сумме продаж среди всех лекарств в мире]. На первой стадии промышленного производства пенициллинов осуществляют биосинтез аминокислоты пенициллина (24), используя культуральную жидкость плесневого гриба или чистый фермент пенициллинамидагидролазу. На второй стадии – химической – проводят ацилирование амина (24) соответствующей кислотой или ее хлорангидридом, получая разнообразные пенициллины.

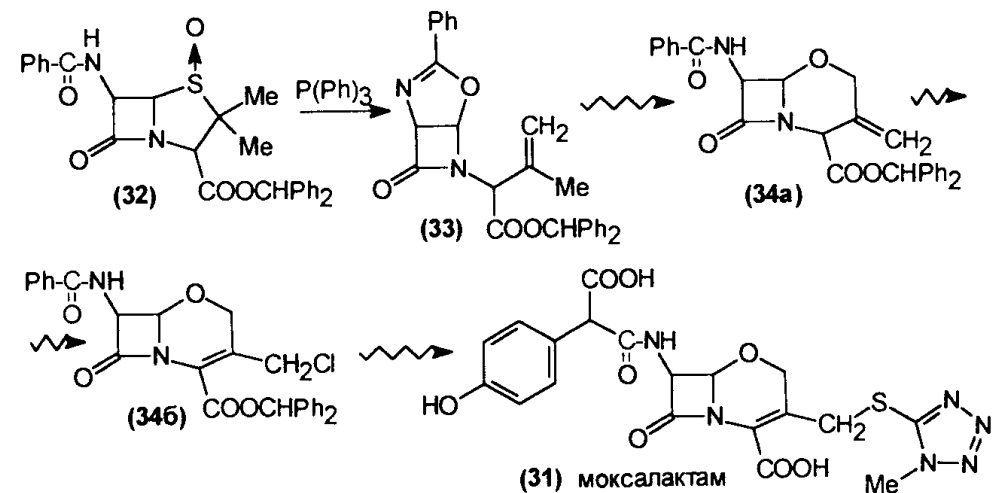
Недавно создан антибиотик мециллинам (30), в котором вместо обычной б-амидной боковой цепи имеется амидиновая группировка. Он оказался активным против грамотрицательных бактерий и эффективно используется для подавления инфекций мочевыводящих путей, особенно вызванных *Escherichia coli*. Его синтезируют из аминокислоты (24), взятой в виде четвертичной соли с триэтиламин, действием на нее хлорида N-метоксиметиленазонийциклопептана (29):



Природную клавулановую кислоту (4), не обладающую антибактериальной активностью, используют в медицине в качестве стабилизатора пенициллинов, так как она необратимо ингибирует действие  $\beta$ -лактамаз, дезактивирующих пенициллины. С этой целью созданы комбинированные антибиотические препараты, например амоксициллин или клавулин [включает амоксициллин (28) и кислоту (4)], в которых клавулановая кислота (4) “отвлекает на себя” фермент, а пенициллин без помех “работает” с патогенными бактериями.

Модификация структуры клавулановой кислоты, в частности замена пятичленного оксазолидинового цикла на шестичленный оксазиновый, позволила синтезировать сильный антибиотик третьего поколения – моксалактам (31). Он обладает длительным антибиотическим действием, устойчив к лактамазам и низкотоксичен. Но в настоящее время он дорог, так как схема его промышленного синтеза включает 16 стадий. В качестве исходного сырья используется S-оксид пенициллина (32). На первой стадии тиазолидиновое кольцо в оксиде (32) раскрывают

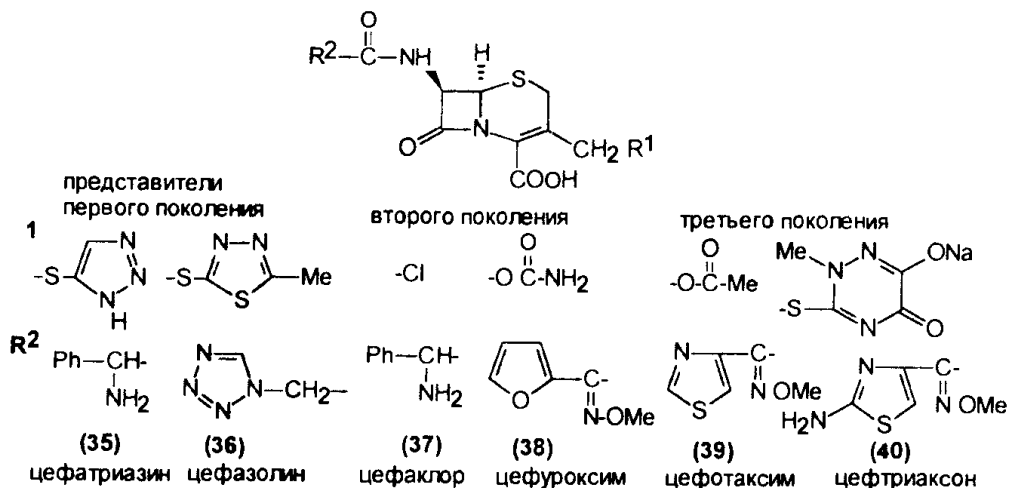
под действием трифенилфосфина. При этом происходит десульфуризация, сопровождающаяся аннелированием лактамного кольца новым оксазолиновым ядром и образованием соединения (33). На следующих этапах проводят гидроксигирование  $\text{C}=\text{C}$ -связи и рециклизацию с образованием оксазинового гетероцикла (34a). Затем серией реакций получают 3-хлорметилпроизводное (34б), которое на последней стадии сочетают с 1-метилтетразол-5-тиолатом натрия, получая моксалактам (31) с общим выходом около 20%:



### 5.2.3. Цефалоспорины

Более устойчивыми к действию  $\beta$ -лактамаз являются цефалоспорины (7) – продукты метаболизма грибов *Cephalosporium*. Они стали входить в медицинскую практику с 1960-х годов, и к настоящему времени используется большое число природных и полусинтетических антибиотиков этой группы. Механизм их биодействия сходен с механизмом действия пенициллинов (ингибирование транспептидазы, участвующей в синтезе белковой оболочки патогенной бактерии). Структурно цефалоспорины подобны пенициллинам, но в них  $\beta$ -лактаманное кольцо конденсировано с шестичленным тиазинным циклом. Если цефалоспорины первого поколения, такие как цефатриазин (35), цефазолин (36), цефалотин (44), цефалоридин (45) и др., эффективны против грамположительных бактерий, то представители второго поколения – цефаклор (37), цефуроксим (38) и др. – подавляют некоторые грамотрицательные бактерии (кишечную

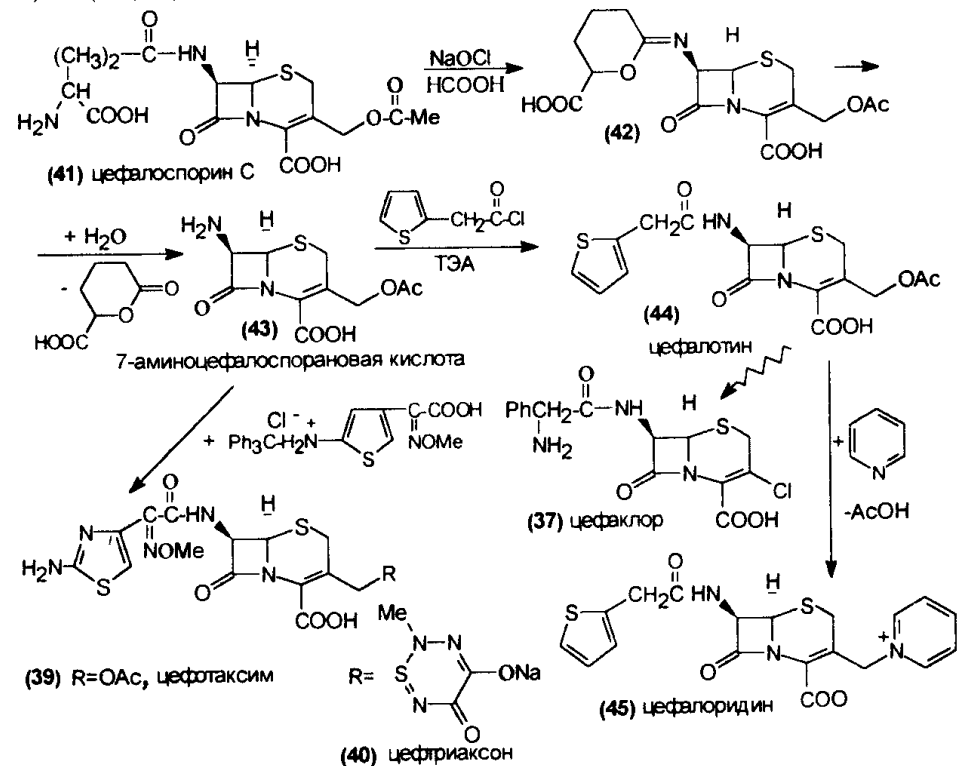
мечью и др) Цефотаксим (39) и цефтриаксон (40) входят в группу бактерицидов третьего поколения. Они обладают еще более широким диапазоном биодействия и оказываются эффективными в борьбе с продуцентами лактамрасщепляющих ферментов пеницилиназ и цефалоспорииназ (в начале 1990-х годов цефалоспорины (37)–(40) занимали ведущие места на мировом фармацевтическом рынке)



В настоящее время активно создаются цефалоспориновые антибиотики нового – четвертого – поколения, которые не только высокоэффективны против большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, но и высокоустойчивы к лактамазам

Антибиотики цефалоспориновой группы синтезируются на основе цефалоспоринона С (41), получаемого ферментативным путем. В отличие от пенициллинов, в основном ядре которых допускается варьирование заместителей только по одному положению (6-аминогруппе), в случае цефалоспоринов возможны химические вариации как по 7-аминогруппе, так и по положению С-3, что позволяет синтезировать значительно более разнообразный арсенал лекарственных веществ. Цефалоспоринон С (41) окисляют в системе NaOCl/HCOOH до иминолактона (42), который затем гидролизуют в 7-аминоцефалоспориновую кислоту (43). Эта кислота в свободном виде не может быть получена ферментативно, в отличие от аминокислоты (24), которую легко производят при ферментации в отсутствие ацилирующих ее карбоновых кислот. Далее проводят N-ацилирование аминокислоты (43) и модификацию ацетилокси-

метильной группы в положении 3, получая антибиотики (39), (40) и (44), (45)



Синтез цефаклора (37) значительно более многостадийный, что связано в основном со сложностью замены ацилоксиметильной группы на атом хлора в положении 3

Широкомасштабное применение высокоэффективных цефалоспоринов третьего поколения приводит в последнее время к быстрому возрастанию сопротивляемости патогенных бактерий даже по отношению к новым β-лактамным антибиотикам. Это явление связывают с их способностью практически бесконечно варьировать на хромосомном уровне структуру β-лактамаз. Поэтому становятся актуальными не только проблема синтеза новых антибиотических веществ, но и проблема создания синтетических ингибиторов β-лактамаз широкого спектра

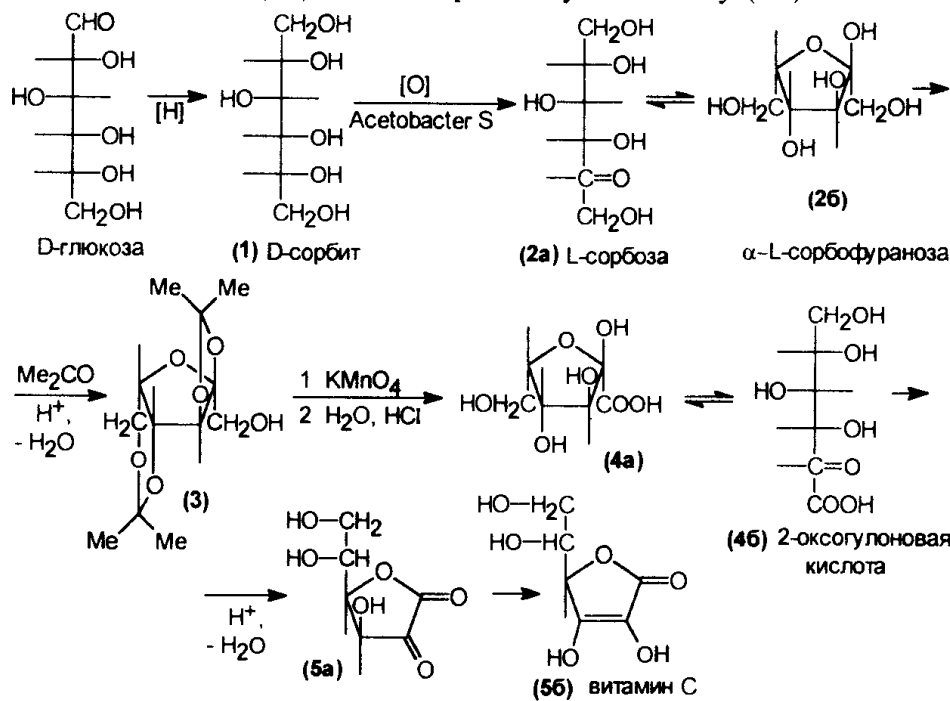
### 5.3. Лекарственные вещества на основе пятичленных гетероциклов

#### 5.3.1. Синтез производных фурана

В группу фармакологически важных производных фурана входят витамин С, семейство антибактериальных нитрофуранов и современные широко применяемые противоязвенные препараты

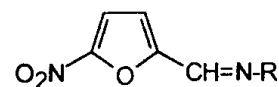
Витамин С (аскорбиновая кислота) сначала получил известность как противогинготный препарат. Но затем оказалось, что он эффективно поддерживает сопротивляемость организма инфекциям и простудам. Этот витамин повышает эластичность стенок сосудов, снимает отложение на них холестерина и останавливает развитие атеросклероза. Недавно установлено, что водорастворимый витамин С действует как антиоксидант, дезактивируя свободные радикалы сигаретного дыма (последние увеличивают адгезионную способность лейкоцитов крови и способствуют, таким образом, отложению бляшек на стенках кровеносных сосудов, увеличивая риск сердечно-сосудистых и легочных заболеваний).

Крупномасштабное производство аскорбиновой кислоты основано на превращении D-глюкозы, которую на первой стадии восстанавливают электрохимически или каталитически (над никелем Ренеля) до D-сорбита (1). Этот шестиатомный спирт окисляют микробиологически на *Acetobacter suboxydans* в L-сорбозу (2a). Затем после диизопропилиденевой защиты двух пар *цис*-расположенных гидроксильных групп в  $\alpha$ -L-сорбофуранозе (2б) проводят окисление соединения (3) перманганатом калия и после снятия защиты получают смесь таутомеров (4). 2-Оксогулоновую кислоту (4б) превращают путем кислотного-катализируемой циклодегидратации и енолизации через 3-оксолактон (5a) в L-аскорбиновую кислоту (5б):



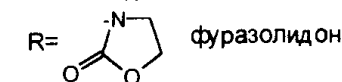
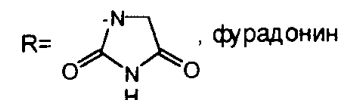
5-Нитро-2-азаметинопроизводные фурана составляют фармакофорный блок антибактериальных средств:

Антибактериальные средства



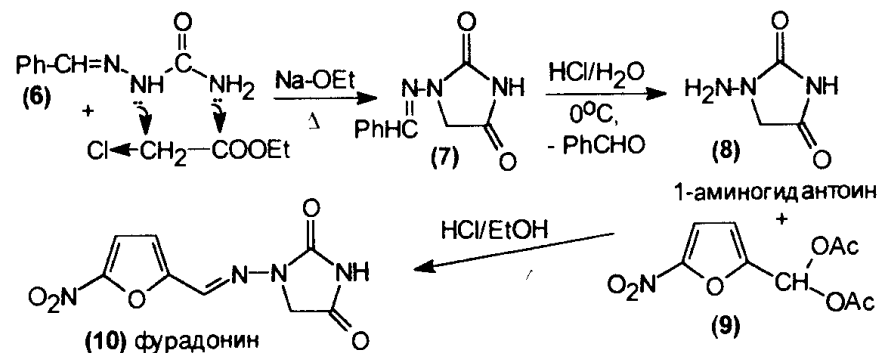
R= -NHCONH<sub>2</sub>, фурацилин,

R= -NHCOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH-p, нифуроксазид,



Первые из них введены в практику в 1950-е годы. Они высокоэффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и применяются в лечении бактериальной дизентерии, брюшного тифа, гнойно-воспалительных процессов и других болезней.

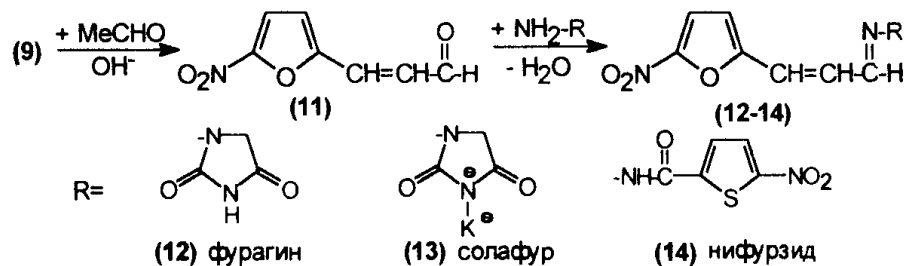
Ниже представлена схема синтеза одного из многих подобных лекарственных веществ – фурадонина (10), последняя стадия в которой – конденсация аминной компоненты (8) с нитрофурулом (9) в ацетальной форме – является типичной для производства большинства препаратов нитрофуранового ряда:



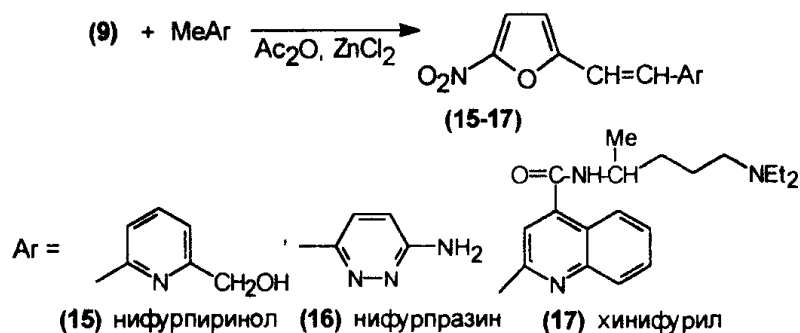
1-Аминогидантоин (8) получают нуклеофильным замещением атома хлора в эфире хлоруксусной кислоты семикарбазоном (6) с последующим внутримолекулярным циклоамидированием. Эту реакцию проводят при нагревании в присутствии этилата натрия в спирте. Азотметинную группу в образовавшемся производном (7) гидролизом в кислой среде переводят в свободный 1-аминогидантоин (8).

Более далекое расположение иминного фрагмента от фуранового цикла повышает антибактериальное действие нитрофуранов. Получен ряд препаратов, например фурагин (12), его водо-

растворимая калиевая соль солафура (13), а также нифурзид (14), в которых иминная группа отделена от нитрофуранового ядра этиленовым фрагментом. При их синтезе сначала нитрофурфуrol (9) конденсируют с этаналем, а затем ненасыщенный альдегид (11) сочетают с соответствующим амином с образованием соединений (12-14):



Иминная группа может входить в состав гетероароматического цикла – пиридинового (нифурпиринол, 15), диазинового (нифурпразин, 16) или хинолинового (хинифурил, 17). Во всех этих случаях синтез осуществляют конденсацией нитрофурфуrolа (9) по  $\alpha$ -метильной группе соответствующего азина:



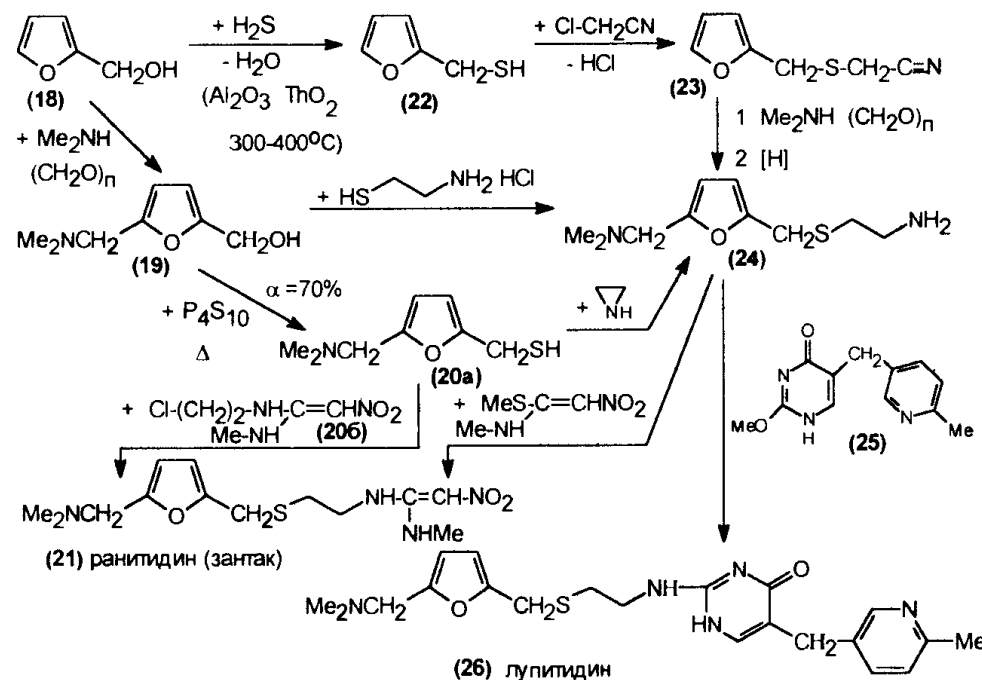
В последние годы наметилась тенденция к сужению применения нитрофурановых антибактериальных лекарственных веществ, так как в экспериментах на животных некоторые из них проявили мутагенную активность.

### 5.3.1.3. Противоязвенные препараты ранитидин, лупитидин и их гетероаналоги

В начале 1990-х годов первое место по сумме продаж на мировом фармацевтическом рынке занимал противоязвенный препарат ранитидин (зантак, 21); в 1993 году он был закуплен на сумму 3,5 млрд долларов при общей сумме продаж всех препаратов более 160 млрд долларов. В западных странах в связи с

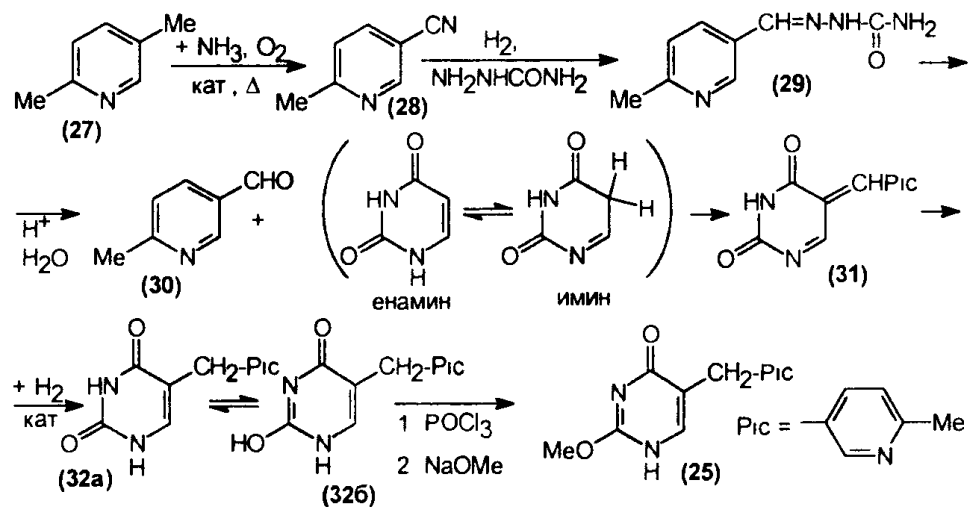
безопасностью применения зантака (21) разрешена его безрецептурная продажа. Широкое использование ранитидина (21) и ряда его аналогов (26, 38 и 43) привело за последние десять лет к решительному улучшению лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. По механизму действия эта фармацевтическая группа противоязвенных средств относится к эффективным агентам блокады (антагонистам)  $\text{H}_2$ -рецепторов гистамина.

В качестве базового исходного вещества в синтезе ранитидина (21) используют фурфуриловый спирт (18). В одном из методов его превращают в аминотилпроизводное (19), в котором затем замещают гидроксильную группу на тиольную, а тиол (20a) конденсируют с хлорэтиламинопроизводным нитроэтилена (20б):



В производстве ранитидина используют также и другие пути синтеза (см. схему). Наиболее удобным считается синтез через 5-диметиламинотилфурфурилтиоэтиламин (24). Последний также используется в производстве другого противоязвенного средства лупитидина (26), введенного в медицинскую практику через год после появления зантака в 1987 г. Оказалось, что диаминонитроэтиленовый фрагмент, содержащийся в ранитидине, можно легко заменить на аминопиримидиновый (формально содержит гуанидиновую группу) с сохранением высокого уровня полезного биодействия.

Синтез производного пиримидина (25), используемого в конденсации с амином (24), осуществляют в пять стадий, исходя из 2,5-лутидина (27):

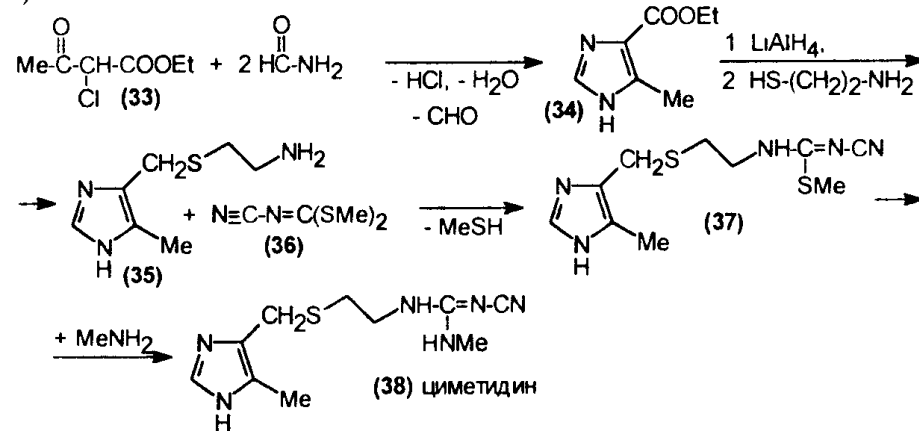


Сначала методом гетерогенно-каталитического окислительно-аммонолиза лутидин (27) по радикальному механизму (при  $450^\circ\text{C}$ ) превращают в мононитрил (28). Этот нитрил затем восстанавливают в присутствии семикарбазида в семикарбазон (29), который гидролизуют в кислых условиях в альдегид (30). Последний конденсируют с пиримидиндионом и в образовавшемся пиколилметиленипиримидине (31) восстанавливают азадиеновый фрагмент в енаминный, получая соединение (32a). Его иминольный таутомер (32b) переводят затем в синтон (25), замещая последовательно 2-гидроксигруппу на хлор (действием  $\text{POCl}_3$ ), а атом хлора – на метоксигруппу (действием более сильного нуклеофила –  $\text{NaOMe}$ )

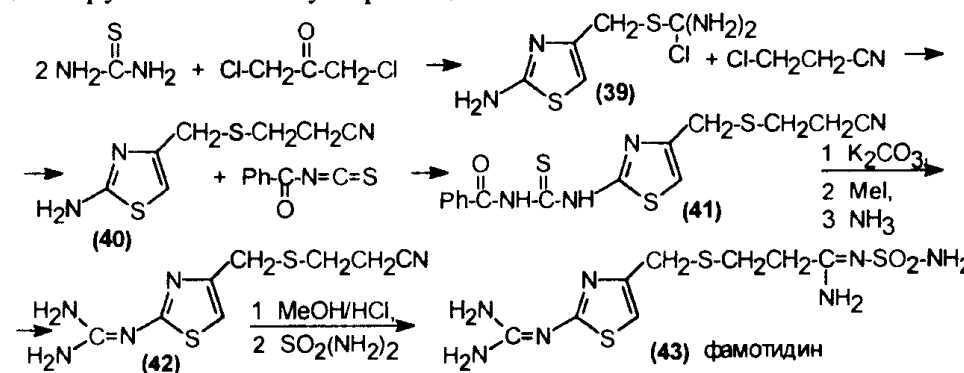
Первым препаратом рассматриваемой серии противоязвенных лекарственных средств был циметидин (тагамет, 38), внедренный в медицинскую практику в 1980 г. и долго лидировавший по сумме продаж в 80-е годы. Циметидин по сравнению с ранитидином и лупитидином содержит вместо фуранового фрагмента имидазольный, а такие препараты, как фамотидин (43) и низатидин (49), содержат тиазольный цикл. Тем не менее удобнее рассмотреть синтезы препаратов (38), (43) и (49) в этом разделе, так как все лекарственные вещества этого ряда имеют много общего. Во-первых, все они содержат аминоалкилтиометильный фрагмент, который тиометильной группой связан с избыточным пятичленным гетероциклом, а аминной группой этот же фрагмент связан с протяженной электроакцепторной группировкой, обычно содержащей несколько гетероатомов (аминонитроэтенильная группа, аминопиримидинильная, циан-

амидиновая и др.). Во-вторых, для этого блока противоязвенных препаратов выявлен один и тот же механизм биодействия – они являются антагонистами гистамина на Н-рецепторах.

В структуру циметидина (38) входит замещенное имидазольное ядро, которое получают конденсацией формамида с 2-хлорацетоуксусным эфиром (33). После восстановления сложноэфирной группы в имидazole (34) до спиртовой осуществляют нуклеофильное замещение  $\text{OH}$ -группы на аминоэтилтиольную. Образовавшийся амин (35) обрабатывают тиоацеталем цианизоцианата (36), что приводит к продукту (37), в котором затем замещают метилтиогруппу на метиламинную, получая циметидин (38):

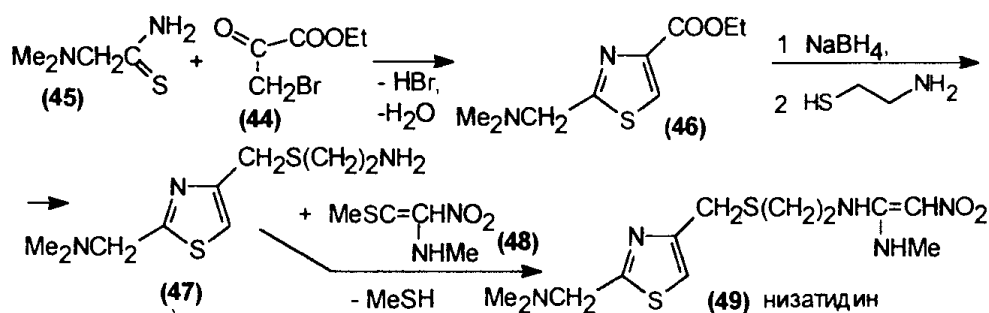


При синтезе фамотидина (43) тиазольный синтон (39) формируют конденсацией двух молекул тиомочевины с 1,3-дихлорацетоном. Затем в нем замещают S-диаминохлорметильную группу на цианэтильную, действуя хлорпропионитрилом. На следующих четырех стадиях 2-аминогруппу в соединении (40) превращают в гуанидиновую (через соединение 41), получая тиазол (42). Последние две стадии заключаются в кислотном гидролизе  $\text{CN}$ -группы тиазола (42) до амидной, которую затем конденсируют с аминосульфамидом:





Препарат низатидин (49) синтезируют, начиная с конденсации этилбромпирувата (44) с диметиламиноацетамидом (45), которая протекает, по-видимому, через нуклеофильное замещение брома с последующей циклизацией и дегидратацией. В результате формируется замещенный тиазол (46). После восстановления в нем этоксикарбонильной группы гидрид-ионом до гидроксиметильной замещают гидроксил на аминоэтилтиольную группировку. Полученный при этом тиоэфир (47) взаимодействием с замещенным нитроэтиленом (48) превращают (с выделением меркаптана) в низатидин (49):



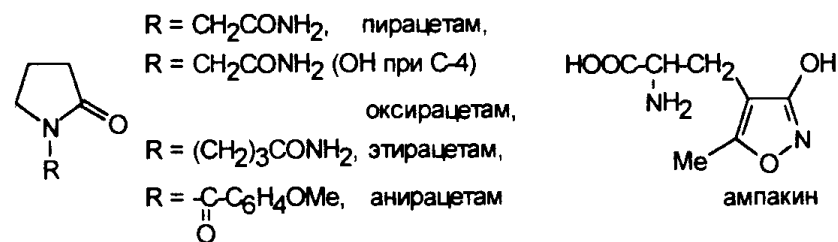
### 5.3.2. Синтез производных пиррола

Производные пиррола занимают особое место в ряду биологически важных соединений. Достаточно сказать, что основу витамина B<sub>12</sub>, а также “пигментов жизни” – гемоглобина, хлорофилла, цитохрома – составляют порфириновые тетрапиррольные макроциклы

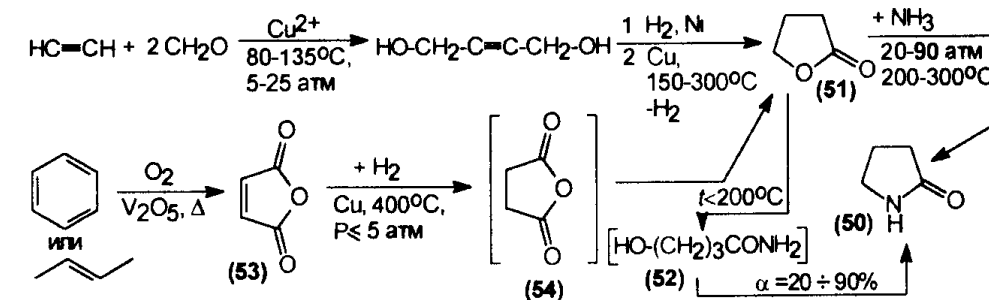
#### 5.3.2.1 Производные пирролидина в качестве ноотропных и антигипертензивных средств

Среди синтетических производных пирролидина выделяются две группы биологически активных веществ: психотропные и антигипертензивные лекарственные средства. В настоящее время пользуются большой популярностью ноотропные препараты (noos – мышление, tropos – средство). Некоторые из них являются безрецептурными и широко используются для улучшения интегративных функций мозга, памяти, внимания и обучаемости. Первым из этой группы психотропных препаратов, возникшей в 1970-х годах, стал пирацетам (ноотропил, нормабрейн). Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в отличие от своего химического аналога – нейромедиатора γ-аминомасляной кислоты (см. разд. 2.5.3), нормализации функции которого он, по-видимому, способствует. Пирацетам при-

меняют и при лечении больных, перенесших черепно-мозговую травму, инсульт, атеросклеротическое поражение сосудов мозга у старых людей, при умственной отсталости у детей. При острой почечной недостаточности и беременности он противопоказан. Для препаратов группы пирацетама характерна краткость действия из-за быстрого метаболизма ферментами и кислотами в крови и желудке. В последнее время создан новый тип ноотропов на основе D,L-2-амино-3-(3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-ил)пропионовой кислоты (ампакин), активность которой превышает 1,5 ч:



Производство ацетамных ноотропов базируется на пирролидоне (50), который получают в крупнотоннажных масштабах разными методами:

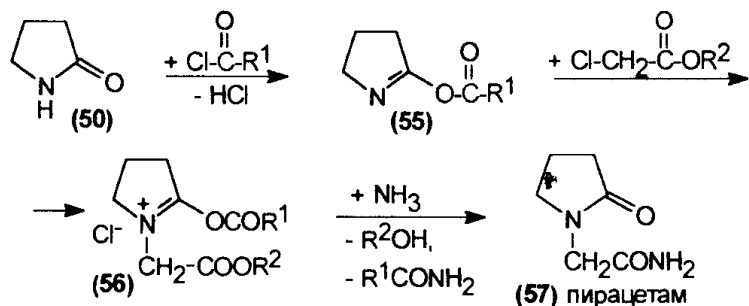


По одному из них ацетилен конденсируют с формальдегидом, получая (через пропаргиловый спирт) бутиндиол. Его затем каталитически гидрируют до бутандиола и последний дегидроциклизуют в паровой фазе над медным катализатором в бутиролактон (51). Циклический атом кислорода в этом лактоне легко замещается на азот при нагревании до 200–300 °С под давлением аммиака. В случае более низких температур образование лактама (50) происходит через раскрытие лактонного цикла при нуклеофильной атаке карбонильного атома углерода и последующей рециклизации амида масляной кислоты (52).

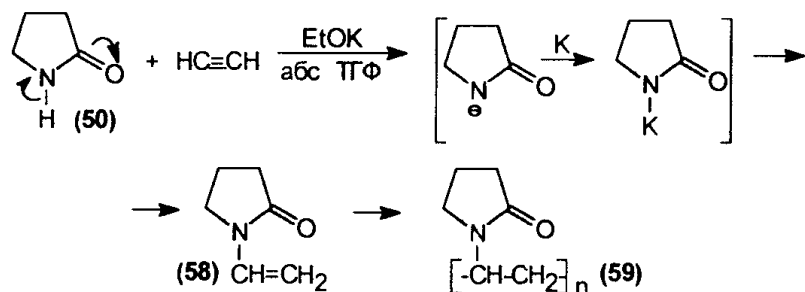
В другом методе лактон (51) получают окислением бензола или 2-бутена над пентаоксидом ванадия до малеинового ангидрида (53), который затем подвергают парофазному гидрирова-

нию над медью, протекающему через янтарный ангидрид (54). Ангидрид (53) можно превратить восстановительным аминированием (в одну стадию) в пирролидон (50). Для этого нагревают смесь ангидрида с водородом и аммиаком в присутствии никеля на угле или платины на силикагеле (200–275 °С).

Поскольку пирролидон (50) с трудом алкилируется по атому азота, синтез пирролидона осуществляют через его лактимный эфир (55). В эфире (55) неподеленная электронная пара азота становится доступной для электрофильного присоединения 2-хлорацетата. Последующая обработка соли (56) аммиаком приводит к восстановлению лактамной функции и амидированию с образованием пирролидона (57):



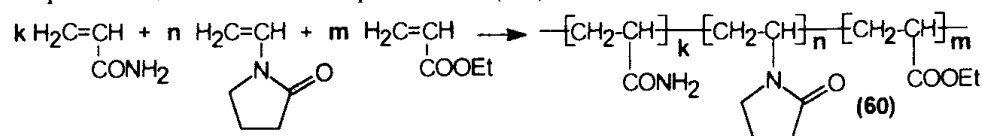
Поли-N-винилпирролидон (59) нашел применение в качестве плазмозаменителя крови, для выведения токсических веществ из организма и пролонгирования действия лекарств (за счет образования комплексов с биологически активными веществами). Его получают в промышленности винилированием пирролидона (50) ацетиленом:



Следует отметить, что NH-пирролидон амбифилен и может проявлять как основные свойства (с HCl он образует гидрохлорид), так и кислотные (с калием или натрием в присутствии щелочи он образует соль). Реакция его винилирования катализируется этилатом калия или калиевой солью пирролидона и проводится либо в жидкой фазе (абсолютном толуоле или ТГФ, 160–250 °С, давление 20 атм), либо в паровой (170 °С, 1,5 атм). N-Винилпирролидон (58) затем полимеризуют по радикальному механизму в присутствии пероксидов (50 °С, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub>) или по

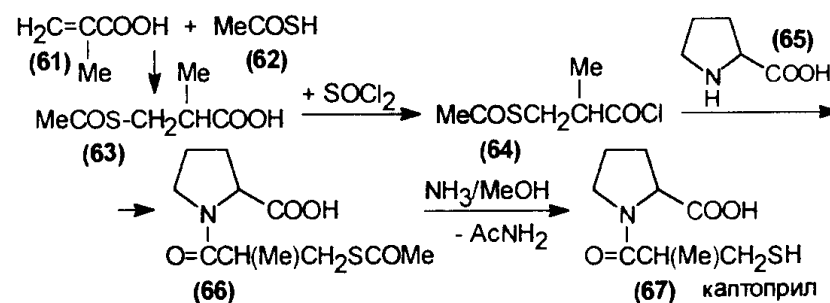
координационно-каталитическому механизму на катализаторах Циллера–Натта.

На основе тройного сополимера N-винилпирролидона с акриламидом и этилакрилатом (60)

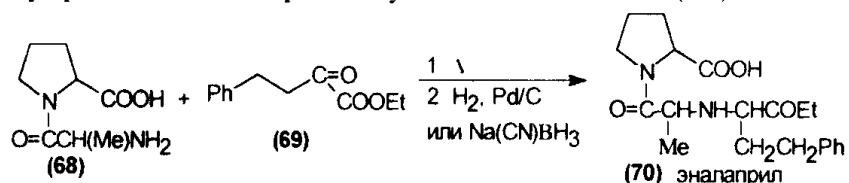


созданы биорастворимые матрицы, несущие в виде комплекса или в виде раствора в полимере то или иное лекарственное вещество. Этот прием позволяет значительно пролонгировать биодействие препаратов, резко повысить эффективность лечения, а также увеличить сроки хранения лекарственных веществ и снизить их расход.

Из производных пирролидина выделяются два лекарственных вещества, вошедших в практику в качестве антигипертензивных (сердечно-сосудистых) средств в 1980-х годах, – это каптоприл (капотен, 67) и эналаприл (вазотек, 70). В 1990-м году они занимали 2-е и 3-е места соответственно по сумме мировых продаж фармацевтических препаратов (по 1,5 млрд долларов каждый). Оба препарата по механизму своего действия ингибируют ангиотензинпревращающий фермент (см. разд. 2.5 I). Полагают, что эналаприл является пролекарством, распадающимся в результате метаболизма с образованием лекарственной молекулы. В настоящее время продолжают синтезы родственных соединений этого класса лекарственных веществ. Каптоприл представляет собой 1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропионил]замещенный L-пролин. На начальной стадии его синтеза осуществляют присоединение тиоуксусной кислоты (62) к метакриловой (61) с последующим превращением полученного тиоэфира (63) в хлорангидрид (64). Последним затем ацилируют L-пролин (65), а образовавшееся N-ацилпроизводное (66) гидролизуют в смеси аммиака с метанолом, получая каптоприл (67):

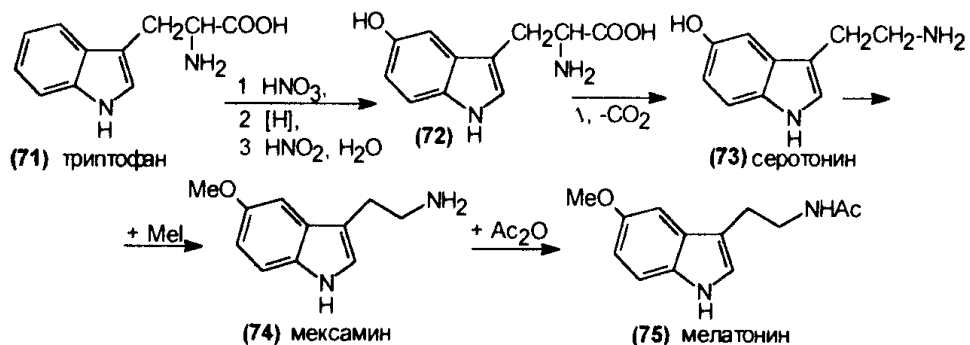


Его аналог аналаприл (70) синтезируют восстановительным N-алкилированием дипептида L-аланил-L-пролина (68) этиловым эфиром 2-оксо-4-фенилбутановой кислоты (69):

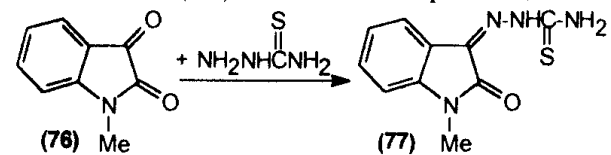


### 5.3.2.2. Производные индола

Среди индолов имеются многочисленные биологически активные производные – природная аминокислота триптофан (71), биогенные амины [медиатор ЦНС серотонин (73), гормон мелатонин (75), синтетическое лекарственное вещество мексамин (74)]. Серотонин применяют для лечения геморрагических синдромов (от тромбозов), так как он укорачивает время кровотечения, являясь гемостатиком. Синтезируют его из триптофана (71) введением гидроксигруппы в положение 5 с последующим декарбоксилированием аминокислоты (72). Метоксилированием полученного таким образом серотонина (73) [3-(2-аминоэтил)-5-гидроксииндола] с помощью йодистого метила получают мексамин (74) (5-метокситриптамин), который используют для профилактики и лечения лучевой болезни. Дальнейшее ацилирование первичной аминогруппы мексамина приводит к получению гормона мелатонина (75), применяемого как снотворное:

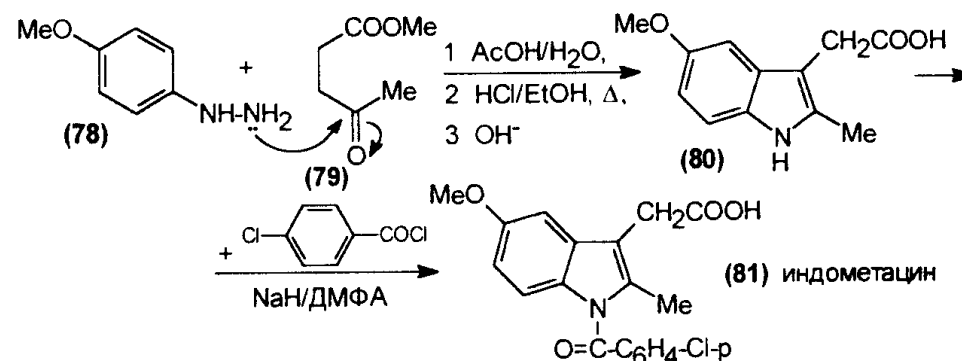


В ограниченный ассортимент клинических средств, обладающих антивирусной активностью, входит производное индола – 3-тиосемикарбазон 1-метилизатина (77), который полезен при противоопухолевой профилактике. Синтезируют его конденсацией 1-метилизатина (76) с тиосемикарбазидом:



Производное 3-индолилуксусной кислоты (81), называемое индометацином, является активным противовоспалительным средством (применяют при ревматизме, подагрическом артрите и других воспалительных заболеваниях).

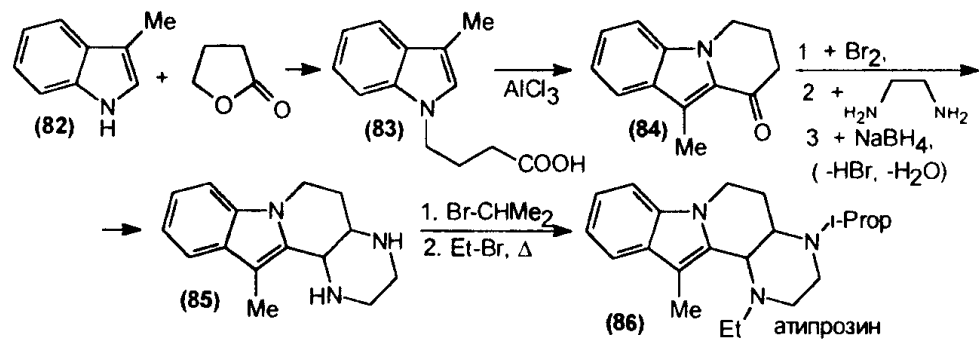
Оно также обладает ненаркотическим анальгетическим действием и ингибирует биосинтез простагландинов. В основе промышленного метода его синтеза лежит реакция Фишера. Необходимое для этого основание Шиффа получают конденсацией параметоксифенилгидразина (78) с метилатом 3-ацетилпропионовой кислоты (79) в уксусной кислоте. Образовавшийся имин кипятят в смеси этанола с соляной кислотой, а полученный таким образом эфир индолилуксусной кислоты подвергают щелочному гидролизу до свободной кислоты (80). Затем индол (80) ацилируют *p*-хлорбензоилхлоридом в присутствии гидрида натрия до индометацина (81):



К лекарственным веществам индольного ряда с более сложным строением относится атипозин (86), содержащий бензоиндолизиновый и пиперазиновый фрагменты.

Считают, что этот антигипертензивный агент является антагонистом адренэргических рецепторов (он блокирует их активность). В его синтезе исходят из индола (82), который при действии  $\gamma$ -бутиролактона N-алкилируется с образованием индолилмасляной кислоты (83). Эта кислота легко циклизуется по Фриделю–Крафтсу в производное индолопиридина (84). Кетон (84) бромруют по  $\alpha$ -положению к кетогруппе, а образовавшийся бромид обрабатывают этилендиамином. Полученную таким образом четвертичную соль подвергают восстановительной циклоконденсации по кетогруппе, что приводит к формированию пиперазинового производного (85). Вторичные аминогруппы в соединении (85) последовательно алкилируют сначала изопро-

пилбромидом (региоселективно благодаря стерическому контролю), а затем (в более жестких условиях) – бромистым этилом, получая атипрозин (86):



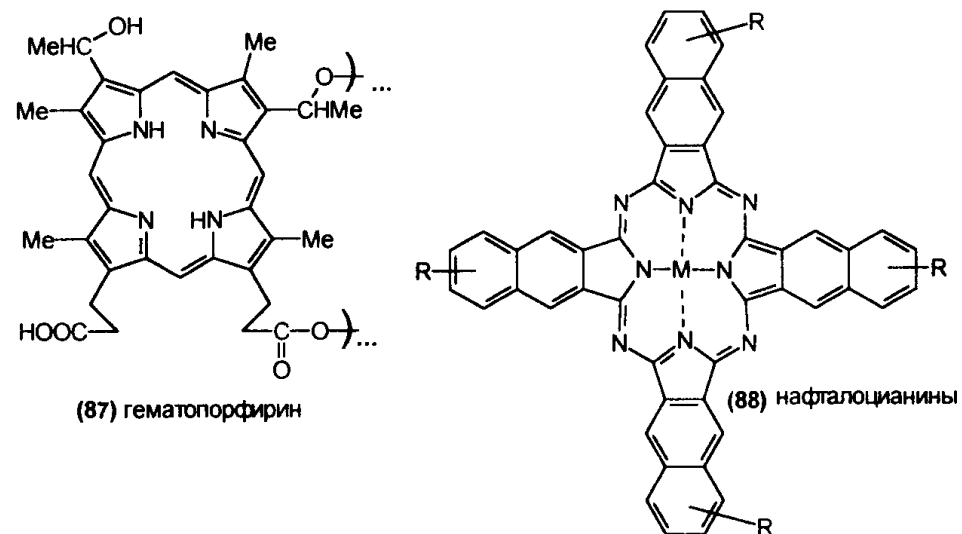
### 5.3.2.3. Макроциклические соединения с тетрапиррольной основой

В конце 1970-х годов появился метод фотодинамической терапии (ФДТ) раковых опухолей. В его основе заложено свойство раковой клетки концентрировать некоторые красители-сенсibilизаторы, которые при кратковременном облучении низкоэнергетическим лазером переходят в возбужденное состояние и реагируют с клеточными субстратами (например, холестерином, ненасыщенными липидами, гетероароматическими аминокислотами), образуя из них свободные радикалы. Их последующее окисление кислородом в опухолевых тканях (через образование пероксидных радикалов, гидропероксидов и их расщепление до токсических производных) приводит к гибели раковой клетки без затрагивания здоровых клеток организма.

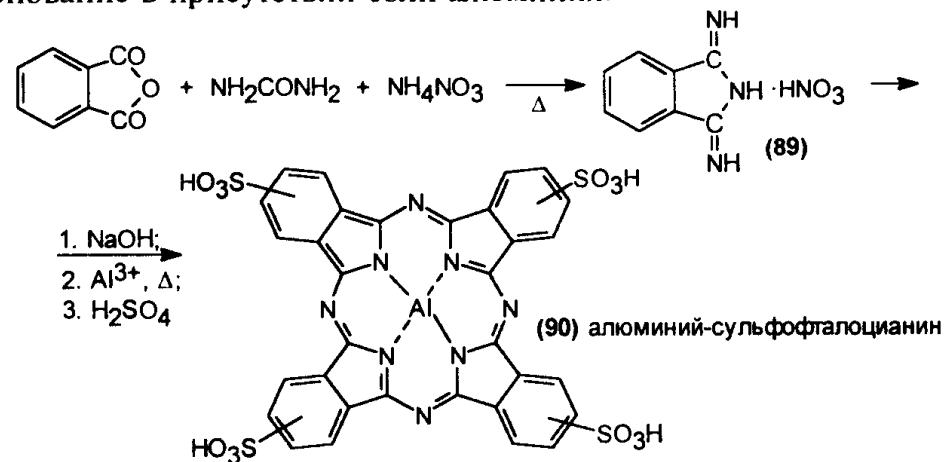
К первому поколению подобных фототоксичных сенсibilизаторов, с помощью которых были успешно вылечены многие тысячи больных, относятся гематопорфирины (87). Это олигомеры, в которых несколько порфириновых циклов связаны между собой мостиками, включающими кислородный атом. При облучении светом определенной волны ( $\lambda = 630 \text{ нм}$ ) эти мостики разрываются по связи C–O, и образуются фотовозбужденные монопорфирины.

Сенсibilизаторами второго поколения являются индивидуальные вещества – бензопорфирины, фталоцианины и нафталоцианины (88). Они имеют максимум поглощения при

$\lambda = 630 \div 800 \text{ нм}$ , т. е. в видимой и инфракрасной областях:



В качестве конкретного примера синтеза подобных сенсibilизаторов может служить получение алюминий-сульфоталоцианина (90). Его синтез осуществляют на основе фталевого ангидрида, который на первой стадии нагревают со смесью мочевины и нитрата аммония, получая нитрат дииминоизоиндолина (89). Эту соль обрабатывают щелочью и затем нагревают основание в присутствии соли алюминия:



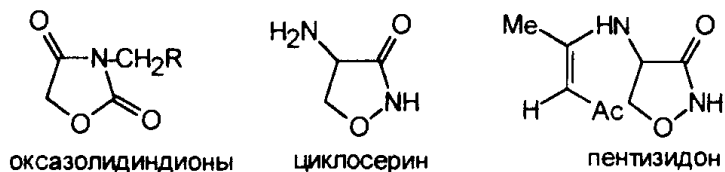
Аналогичным путем могут быть получены перспективные цинксульфоталоцианины.

Основными требованиями к синтезируемым фотосенсibilизаторам (которые сами по себе не обладают лечебным действием) являются: 1) поглощение света в длинноволновой области (680–900 нм); 2) высокий квантовый выход синглетного кисло-

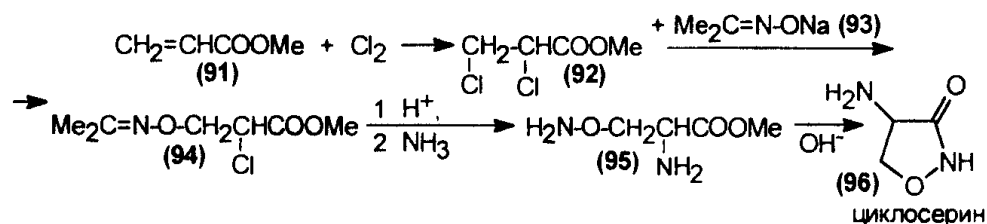
рода; 3) низкая фотоокислительная стабильность; 4) селективность транспортировки к опухолям. Эти свойства обеспечивают сдерживание многих раковых заболеваний путем деструкции опухолей (некроза раковой клетки) на ранней и средней стадиях болезни. Фотосенсибилизаторы почти не подвержены метаболизму и выделяются из организма неизменными.

### 5.3.3. Оксазолидины. Антибиотик циклосерин

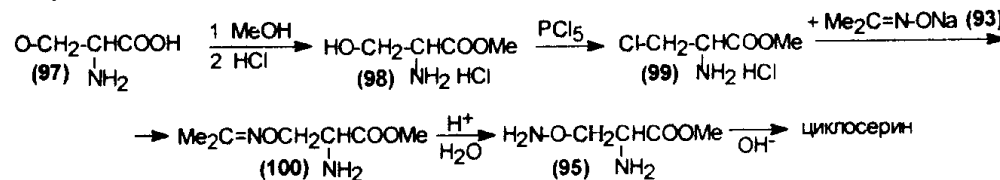
Среди производных оксазолов найдены спотворные и антиконвульсанты, имеющие строение 1,3-оксазолидин-2,4-дионов. Однако наибольшее значение приобрел антибактериальный агент циклосерин, представляющий собой 4-амино-1,2-оксазолидин-3-он, который является природным продуктом метаболизма, вырабатываемым микроорганизмами *Streptomyces orchidaceus*. Циклосерин широко используется для лечения туберкулеза, причем его действие усиливается при комбинированном применении с другими препаратами. Его молекула легко димеризуется, теряя при этом активность. В связи с этим разработано пролекарство пентизидон, в котором первичная аминогруппа химически блокирована действием ацетилацетона (более стабильна енаминная форма пентизидона за счет сопряжения с ацетильной группой). В организме пентизидон под действием ферментов превращается в циклосерин:



Разработано несколько промышленных путей синтеза циклосерина. Один из них основан на хлорировании акрилата (91) до дигалогенида (92), в котором региоселективно замещают атом хлора при С-3 на аминоксигруппу [действием О-натриевого производного оксима ацетона (93) с последующим гидролизом имина (94)]. Затем второй атом хлора в промежуточном монохлориде замещают на аминоксигруппу и полученный таким образом аминоксифир (95) циклизуют в щелочной среде в циклосерин (96):

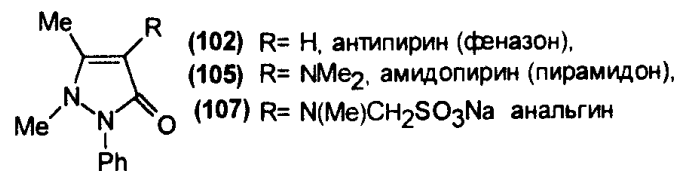


Пользуясь другим методом синтеза циклосерина основан на менее доступном и более дорогом сырье – аминоксигруппе серине (97), в котором сначала этерифицируют карбоксигруппу; затем в гидрохлориде эфира (98) свободную гидроксигруппу замещают действием пентахлорида фосфора на хлор. Полученный таким образом галогенид (99) превращают в оксииминопроизводное (100), кислотным гидролизом которого получают диамин (95), циклизуемый затем в циклосерин (96):



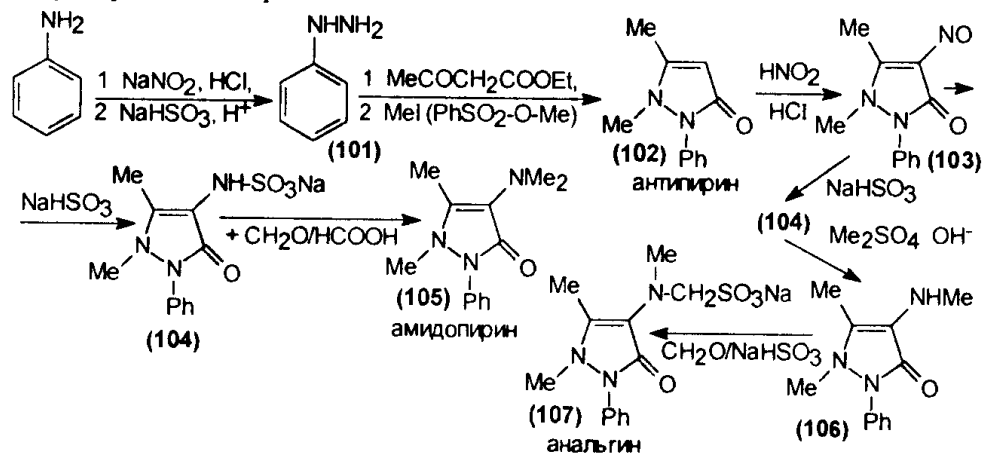
### 5.3.4. Антипиретики и анальгетики пиразолинового ряда

Производные пиразолина относятся к старейшим противовоспалительным и обезболивающим лекарственным веществам. Они синтезированы на основе включения в пиразолиновый цикл ацетанилидной фармакофорной группы (сравн. фенацетин, парацетамол, см. разд. 4.4), проявляющей болеутоляющее и жаропонижающее действие. Ниже представлены примеры синтеза трех препаратов – антипирина (102), амидопирина (105) и анальгина (107), относящихся к группе 1-фенил-2,3-диметилпиразолин-5-онов и отличающихся лишь строением заместителя при С-4:

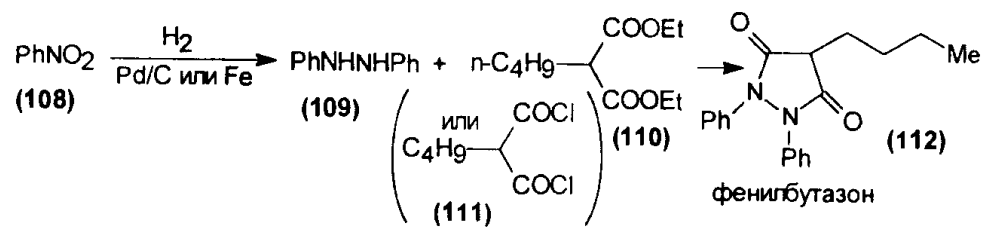


Их получение базируется на превращении анилина через соль диазония в фенилгидразин (101), который затем конденсируют с ацетоуксусным эфиром (или дикетеном) с образованием 2Н-пиразолинона, последующее N-метилирование которого иодистым метилом (или метилбензолсульфонатом) приводит к антипирину (102). Аминосульфонатное производное (104) служит промежуточным соединением в синтезе амидопирина (105) и анальгина (107). Его получают из нитрозосоединения (103) восстановлением гидросульфитом натрия. Пирамидон (105) образуется из аminosульфоната (104) после кислотного гидролиза и последующего исчерпывающего метилирования по Лейкарту-Валлаху в системе CH<sub>2</sub>O/HCOOH. При синтезе анальгина (107) проводят N-монометилирование соединения (104) диметилсуль-

фатом с последующим введением во вторичный амин (106) метилсульфонатной группы действием смеси формальдегида с гидросульфитом натрия:



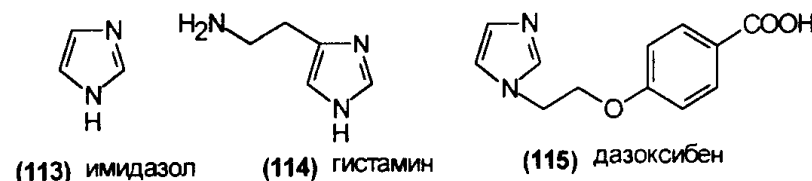
Замечательным противовоспалительным действием обладают также пиразолидиндионы, включающие в свою структуру фрагмент диарилгидразина. Так, фенилбутазон (бутадиион 112), который ранее применялся как анальгетик и антипиретик, последние десятилетия используют в качестве эффективного противоревматического средства. Его получают конденсацией гидразобензола (109) с производными малоновой кислоты (110) или (111) в присутствии основания (этилата натрия) при нагревании в ксилоле. Гидразобензол легко получают димеризацией аминифенильных радикалов, образующихся при восстановлении нитробензола (108) на металлических катализаторах (Pd/C или Fe):



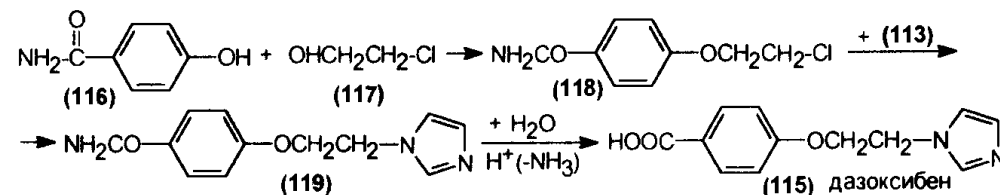
### 5.3.5. Имидазолы с противопаразитарной, антигипертензивной и другой биоактивностью

Имидазольное кольцо часто встречается в синтетических лекарственных препаратах и биогенных веществах. Незамещенный имидазол (113) проявляет некоторую биоактивность, ингибируя фермент тромбосан В-2 (который участвует в превращениях арахидоновой кислоты). Это приводит к росту концентрации простаглицина и приостанавливает, таким образом, свертыва-

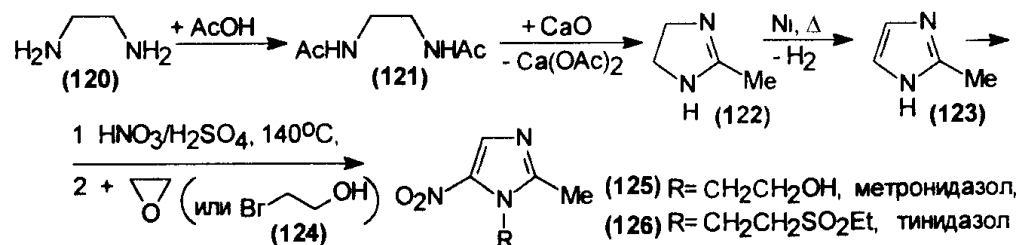
ние крови. Гистамин (114) является биогенным амином и выполняет в организме роль нейромедиатора. В свободном состоянии он может вызывать аллергические реакции. В виде дигидрохлорида его используют при лечении полиартрита, ревматизма и аллергических заболеваний. Производное имидазола дазоксисбен (115) обладает высокой антитромбообразующей активностью:



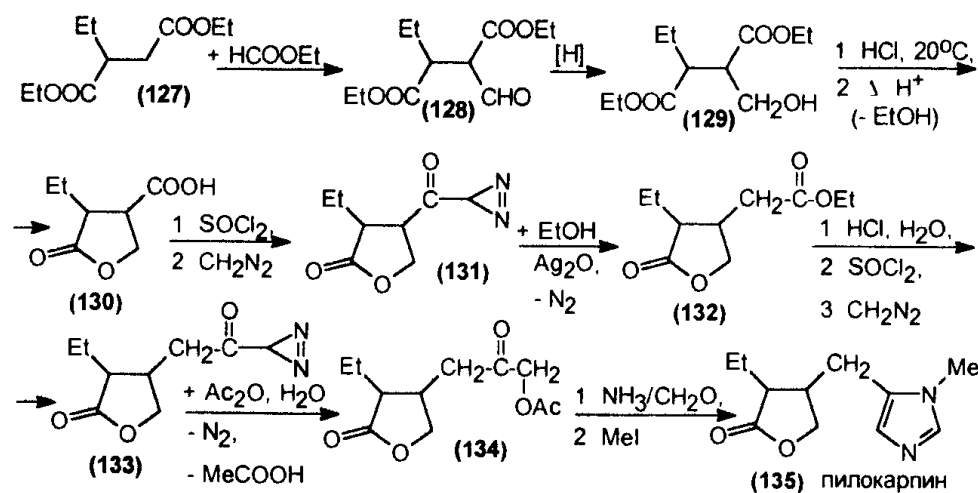
Дазоксисбен получают конденсацией фенола (116) с хлорэтанолом (117) до хлорэтилового эфира *n*-гидроксибензамида (118), в котором затем замещают атом хлора на имидазольный остаток. Последующим гидролизом амидной группы в промежуточном соединении (119) синтезируют лекарственное вещество (115):



Более 30 лет назад в медицинскую практику были введены эффективные средства борьбы с трихомонозом, получаемые на основе 5-нитроимидазола. К ним, например, относятся такие противопаразитарные агенты (трихомонациды), как метронидазол (125) и тинидазол (126). Синтез имидазольного ядра осуществляют на основе диамина (120) – циклизацией диацетильного производного этилендиамина (121) в присутствии CaO. Полученный 2-метилимидазолин (122) дегидрируют на никелевом катализаторе до диазола (123), который затем обрабатывают нитрующей смесью при нагревании (140 °С). На последней стадии нитроимидазол алкилируют по положению N-1 оксираном или 2-бромэтанолом (124) с получением метронидазола (125) или тинидазола (126):



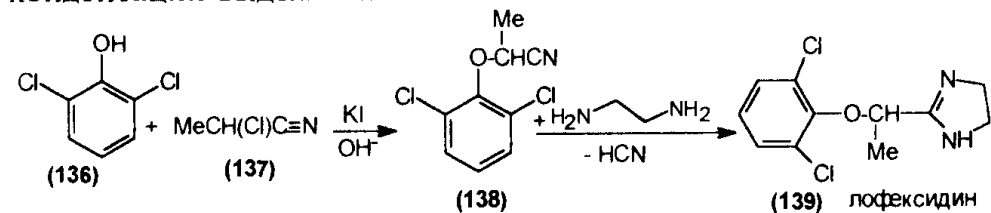
Уже более полувека для понижения внутриглазного давления при лечении глаукомы применяют алкалоид пилокарпин (выделен в конце прошлого века из растения *Pilocarpus p. Jaborandi*). В его синтезе исходят из этилового эфира 3-этоксикарбонилпентановой кислоты (127), которую формируют до 2-формилпроизводного (128), а формильную группу затем восстанавливают до гидроксиметильной. Спирт (129) циклизуют в *цис*-пилоповую кислоту (лактон 130), которую превращают через хлорангидрид в 4-диазириноиллактон (131) действием диазометана. Последний под действием оксида серебра в этаноле отщепляет азот и перегруппировывается в эфир гомо-пилоповой кислоты (132). Этот эфир затем гидролизуют, а свободную кислоту превращают через хлорангидрид в диазиридилоилметилпроизводное (133). Это соединение под действием уксусного ангидрида трансформируют в ацилоксикетон (134), который затем циклизуют в условиях реакции Манниха с аммиаком и формальдегидом с образованием имидазольного цикла. На заключительной стадии осуществляют метилирование имидазольного фрагмента по положению N-1, что приводит к образованию пилокарпина (135):



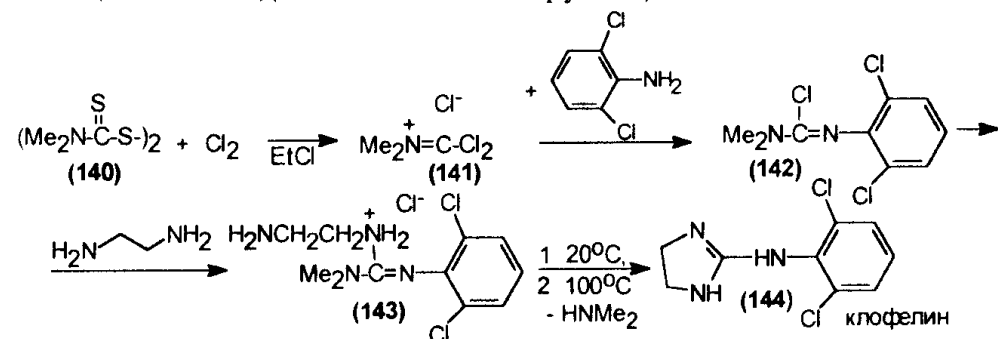
Частично гидрированное имидазольное кольцо входит в состав ряда лекарственных веществ. Так, два производных имидазолина – локсидин (139) и клофелин (144) – являются антигипертензивными средствами, схожими не только по строению, но и по механизму биодействия (адренэргические блокаторы).

При синтезе локсидина (139) имидазолиновый цикл формируют действием 2-хлорпропионитрила (137) на 2,6-дихлорфенол (136) в присутствии основания и иодида калия. Продукт O-алкилирования (138) затем конденсируют с этилендиамином

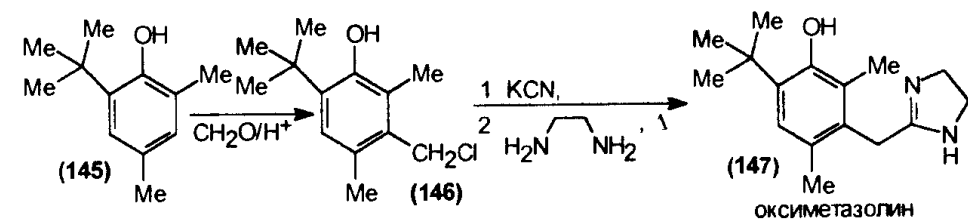
в присутствии катализаторов сероуглерода. При конденсации выделяется синильная кислота:



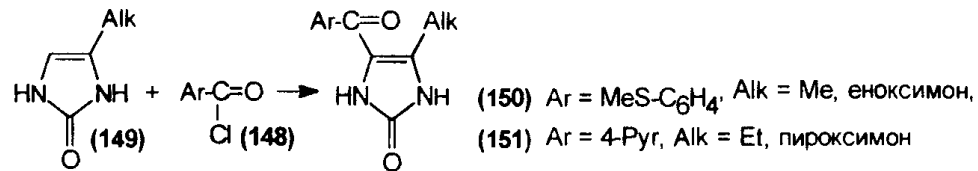
Клофелин, используемый для лечения гипертонии, получают из тетраметилтиурамдисульфида (ангидрида дитиокарбаминовой кислоты 140), который сначала разлагают действием хлора до дихлорметилениммонийхлорида (141). Последний без выделения конденсируют с 2,6-дихлоранилином, синтезируя хлорамидин (142). Этим производным кватернизируют этилендиамин, и образовавшуюся четвертичную соль (143) циклизуют в клофелин (144) при нагревании от 20 до 100 °С (конденсация происходит с отщеплением диметиламинной группы):



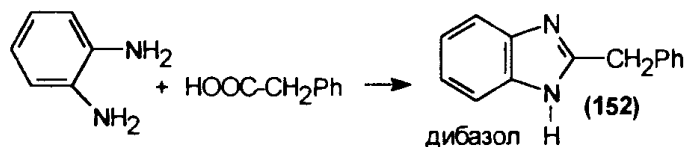
Оксиметазолин (147), являя структурную аналогию с двумя выше рассмотренными имидазолинами (139) и (144), также взаимодействует с адренорецепторами, но оказывает при этом сосудосуживающее действие. Синтез его предшественника (146) осуществляют электрофильным хлорметилированием фенола (145). Замещение направлено в положение С-5, что диктуется исключительно большим стерическим препятствием, создаваемым *трет*-бутильной группой в исходном феноле. Соединение (146) затем цианируют, и полученное цианпроизводное нагревают с этилендиамином, что приводит к оксиметазолину (147):



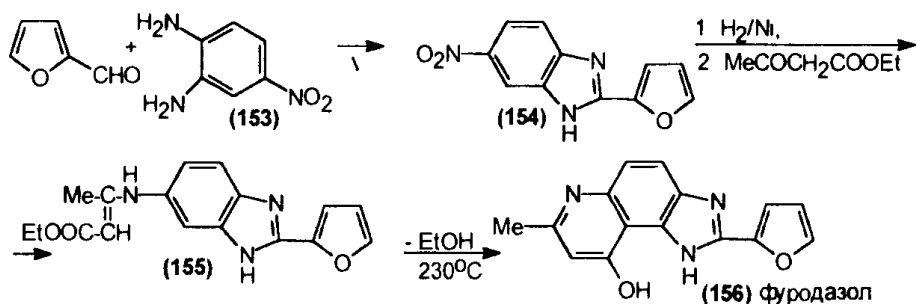
Два кардиотонических средства – еноксимон (150) и пироксимон (151) – содержат имидазолиновый остов. При их синтезе используется реакция ацилирования по Фриделю-Крафтсу 4-алкилимидазолин-2-онов (149) ароилхлоридами (148):



Из производных бензимидазола широко применяется в лечебном деле дибазол (152), полученный впервые в качестве синтетического аналога алкалоида папаверина. Он является спазмолитиком и используется для снятия спазмов кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов. В настоящее время считается эффективным адаптогеном при сезонных колебаниях погоды и связанных с этим простудах. Синтезируют его циклоконденсацией *o*-фенилендиамин с фенилуксусной кислотой при нагревании:

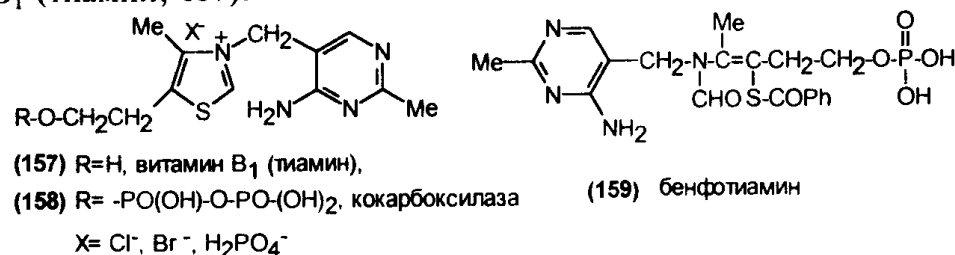


Еще одним биологически активным производным бензимидазола является фуродазол (156) – антгельминтный препарат, в структуру которого входят также фурановый и пиридиновый циклы. Первая стадия в его синтезе заключается в конденсации фурфуrolа с 1,2-диамино-4-нитробензолом (153) при нагревании в присутствии бензохинона. Образующийся при этом нитробензимидазол (154) каталитически восстанавливают в арил-амин, который затем конденсируют по аминогруппе с ацетоуксусным эфиром, получая аминокротонат (155). Этот енамин далее подвергают термической внутримолекулярной циклизации, происходящей с образованием смеси двух изомерных продуктов, из которой активный фуродазол (156) выделяют фракционной кристаллизацией:



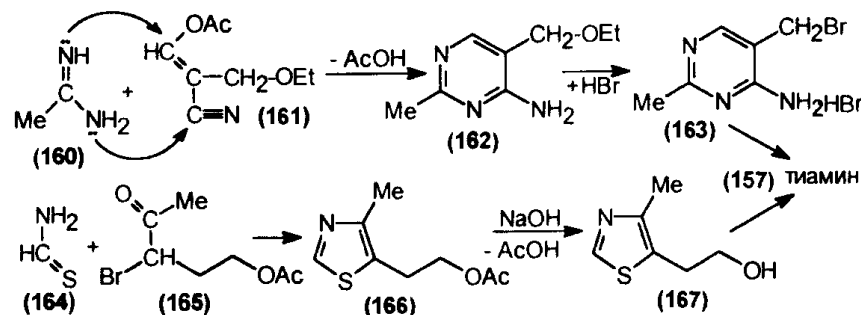
### 5.3.6. Производные тиазола. Витамин В<sub>1</sub>

Тиазольный гетероцикл входит составной частью в витамин В<sub>1</sub> (тиамин, 157):



Тиамин назначают при нарушениях функций нервной системы. В организме человека тиамин фосфорилируется (главным образом в печени) с образованием моно-, ди- и трифосфорных эфиров. В виде тиаминпирофосфата, называемого коферментом кокарбоксилазой (158), этот витамин участвует в важных процессах метаболизма, например в карбоксилировании и декарбоксилировании α-кетокислот. Так, он превращает пировиноградную кислоту в ацетильный фрагмент и переносит его на кофермент А. Кокарбоксилазу используют при лечении сахарного диабета, склероза и для нормализации сердечного ритма. Интересно, что синтетический аналог тиамин с раскрытым тиазольным циклом – бенфотиамин (159) – по фармакологическим свойствам близок к витамину В<sub>1</sub> и кокарбоксилазе, легче проникает через биомембраны и более стоек к действию тиаминазы, разрушающей тиамин. Назначают его при авитаминозе, аритмии, кардио- и атеросклерозах.

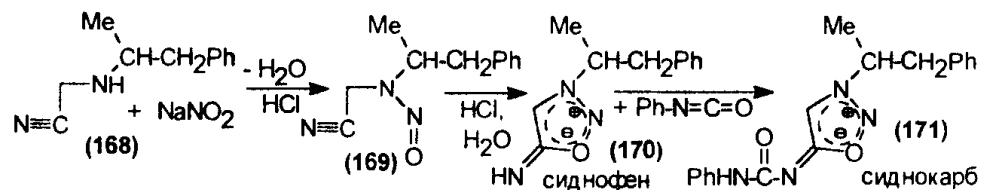
Синтезируют тиамин (157) кватернизацией замещенного тиазола (167) бромметилпиримидином (163). Последний получают циклизацией ацетамида (160) с производным акрилонитрила (161) и бромированием промежуточного этоксиметилпиримидина (162) гидробромидом. Тиазольный синтон (167) формируют циклоконденсацией тиоформамида (164) с 3-бром-4-оксо-1-ацетоксипентаном (165) с последующим щелочным гидролизом эфира (166). Противоионом (анионом) в тиамине (157) может служить Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup> или H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>:



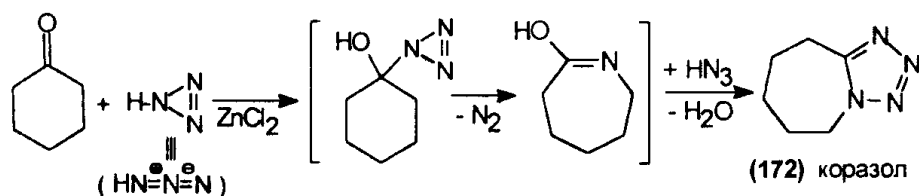


5.3.7. Психостимуляторы с оксадиазолом и тетразольным гетероциклами

В качестве представителей оксадиазолов в медицинской практике используют два производных 1,2,3-оксадиазола, имеющих в положении N-3 фенилпропильную группировку, – сиднофен (170) и сиднокарб (171). Гетероциклическое ядро представляет собой мезомерный биполярный ион (суммарно нейтральный мезоионный гетероцикл, называемый сидноном). Оба лекарственных вещества формально включают в свою структуру ядро фенамина (см. разд. 4.1) и являются, как и он, сильными психостимуляторами, не вызывающими, однако, в отличие от фенамина болезненной зависимости. Их назначают при астенических состояниях, связанных с физическим или умственным переутомлением, и невротических расстройствах. Синтез основан на N-нитрозировании N-цианометилпроизводного фенамина (168) до нитрозопроизводного (169) с последующей его кислотной циклизацией в сиднофен (170). Действием фенилизоцианата на сиднофен (170) синтезируют фенилкарбамоилпроизводное сиднонимина – сиднокарб (171):



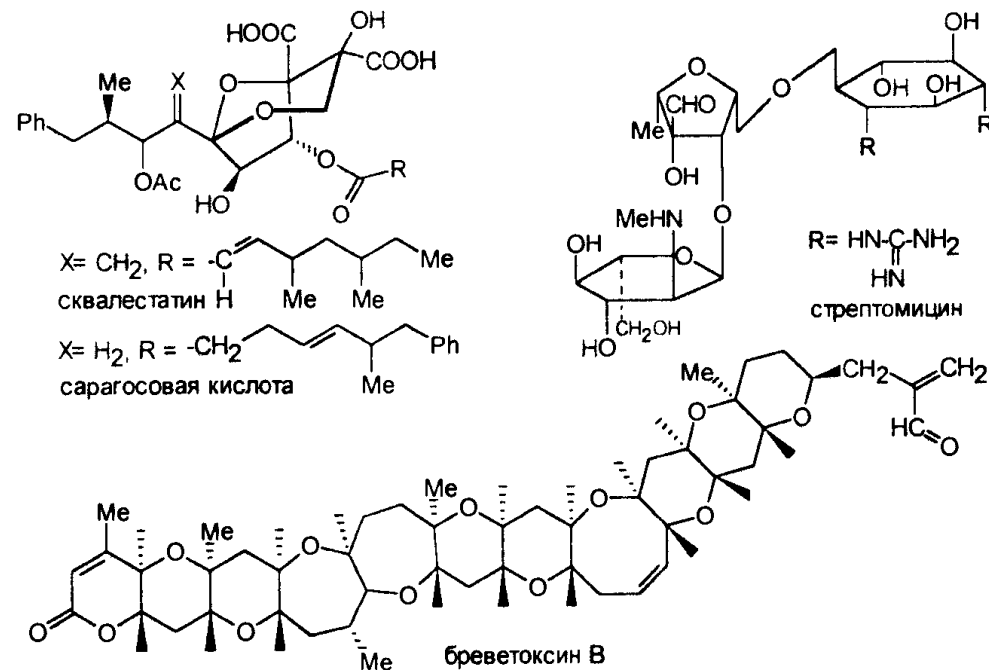
Производное пятичленного гетероцикла, содержащее в цикле четыре атома азота, – 1,5-пентаметилентетразол (коразол, 172) применяют в качестве analeптика (“пробуждающего” средства центрального действия) при угнетении сердечно-сосудистой системы и дыхания, а также при отравлениях наркотиками и снотворными. Синтезируют коразол действием избытка азотистой водородной кислоты на циклогексанон в присутствии хлорида цинка или пентаоксида фосфора. Полагают, что вначале образуется иминная форма капролактама, циклоконденсация которой со второй молекулой исходной кислоты приводит к получению стимулятора (172):



5.4. Синтез лекарственных веществ, содержащих шестичленные гетероциклы

5.4.1. Производные пирана с витаминной (витамин E), антигипертензивной и другой активностью

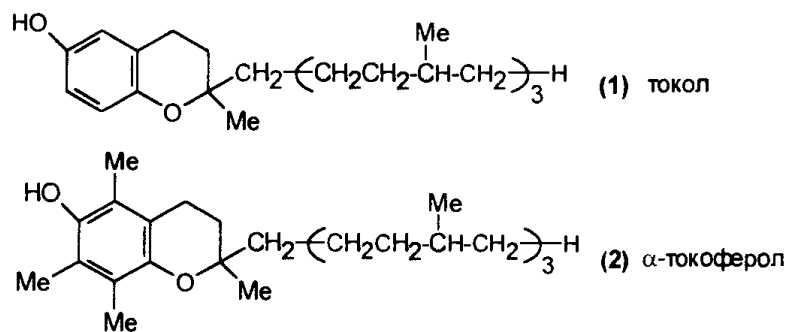
Ряд природных антибиотиков, обладающих широким спектром антибактериального действия, содержит пергидропирановое ядро. К ним относятся, например, стрептомицин, канамицин, неомицин и др. Так, стрептомицин – продуцент *Streptomyces globisporum* – используется при лечении туберкулеза. Он ингибирует синтез белка микобактериями, связываясь с рибосомами и приводит к неправильному функционированию РНК патогенной бактерии. Производят указанные антибиотики биотехнологическими методами. В 1981 г. было установлено строение самого мощного из известных токсинов небелковой природы – бреветоксина В. Он является продуктом жизнедеятельности морской водоросли *Gymnodinium breve* и состоит из 11 конденсированных кислородсодержащих гетероциклов, из которых 8 – гидропирановые. В 1995 г. осуществлен полный синтез этого соединения, содержащего 23 хиральных центра. В 1992 г. впервые сообщено о выделении и установлении строения сквалестатина (из культуры *Phoma sp.*) и сарагосовой кислоты (из *Sporomielia intermedia*) – двух эффективных ингибиторов скваленсинтетазы, фермента, контролирующего биосинтез холестерина у млекопитающих:



Оба ингибитора близки по строению и каждый содержит 2,8-диоксабицикло[3.2.1]октан (1,3-диоксановый цикл, конденсированный с тетрагидрофурановым циклом). Недавно эти соединения, включающие по 10 хиральных центров, удалось синтезировать (около 30 стадий, общий выход от 0,01 до 4%). Эти вещества являются родоначальниками нового семейства биологически активных соединений, потенциально очень важных для лечения атеросклероза – распространенной хронической болезни сосудистой системы, которая связана с высоким уровнем холестерина в крови.

Синтетические лекарственные вещества пиранового ряда, используемые в современной медицине, представлены в основном производными бензопирана.

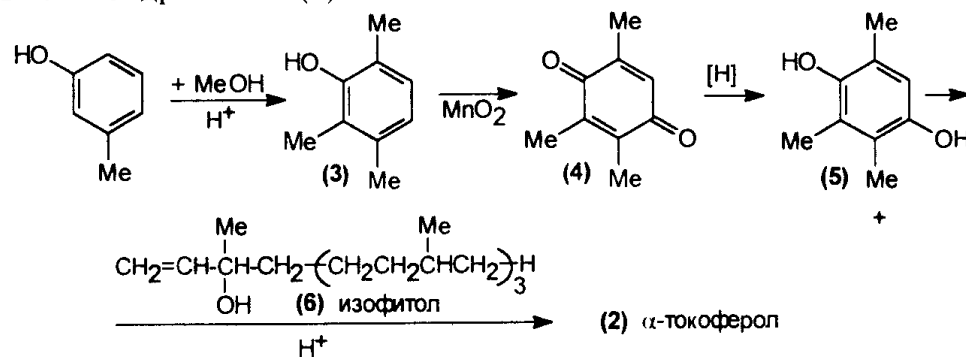
Наиболее важным из них является витамин Е, вернее группа веществ, называемых токоферолами (например, α-токоферол, 2), основу которых составляет токол (1):



Токоферолы различаются по числу и положению метильных групп в бензольном цикле. Роль витаминов Е еще не выяснена до конца. Известно, что они благоприятствуют обмену жиров, поддерживают нормальную деятельность нервных волокон в мышцах, облегчают течение сердечно-сосудистых заболеваний. Токоферолы являются природными антиоксидантами. Они легко образуют свободные радикалы (за счет отрыва атома водорода от фенольного гидроксила), которые способны улавливать другие свободные радикалы, возникающие в организме в результате окислительных превращений биологически важных эндогенных субстратов. Например, они препятствуют разрушению кислородом ненасыщенных жирных кислот, приостанавливая деградацию липидов клеточных мембран. Установлено, что антиокислительные свойства токоферолов резко улучшаются в присутствии витамина С (явление синергизма). Так, их совместное присутствие увеличивает в сто раз сроки хранения свиного жира.

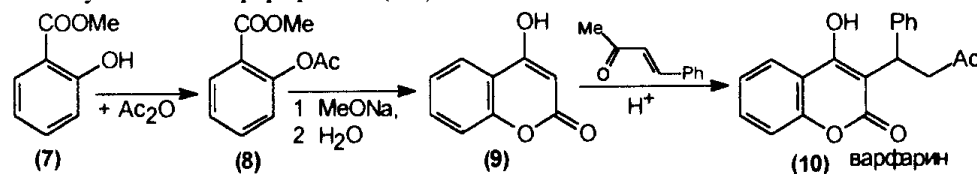
Синтезируют токоферол (2) конденсацией гидрохинона (5) с изофитолом (6), катализируемой кислотами Льюиса. Получение

спирта (6) рассмотрено ранее (см. разд. 4.8). Гидрохинон (5) получают метилированием 3-метилфенола метиловым спиртом с последующим окислением активным диоксидом марганца триметилфенола (3) до *n*-хинона (4). Хинон (4) затем восстанавливают в гидрохинон (5):



Аналогично получают β-, γ-токоферолы и другие менее активные аналоги.

Недавно установлено, что известный антикоагулянт крови варфарин (10) обладает более эффективными свойствами, чем аспирин, при лечении арии – заболевания сердца, при котором нарушается циркуляция крови и образуются тромбы, что может приводить к инфарктам. Использование варфарина как разжижителя крови у больных с предынфарктным состоянием резко снижает риск инфаркта. В промышленном синтезе этого бензопирана (10) на первой стадии используют *O*-ацилирование метилсалицилата (7) до диэфира (8), который затем подвергают внутримолекулярной циклоконденсации в присутствии метилата натрия с получением гидроксикумарина (9). Последний далее алкилируют бензальацетоном по положению С-3, что приводит к получению варфарина (10):



В середине 1980-х годов был открыт антигипертензивный препарат бензопирановой структуры – кромакалим (17), который обладал новым механизмом понижения кровяного давления. Напомним, что последние 30 лет характеризуются принципиальными достижениями в химиотерапии гипертонии благодаря введению в практику таких классов лекарственных веществ, как арилоксипроизводные аминопранолола (пропранолол, атенолол, см. разд. 4.3), являющиеся антагонистами β-адренорецепторов; производные 1,4-дигидропиридинов (нифе-

дипин и др., см. разд. 5.4.2.3), оказавшиеся блокаторами кальциевых каналов; N-замещенные пролины (каптоприл и др., см. разд. 5.3.2.1), которые ингибируют ангиотензинпревращающий фермент. Новый же класс бензопирановых лекарственных веществ, хотя он и был создан по аналогии с аминопропанолами при стремлении уменьшить их конформационную свободу за счет циклизации этого фрагмента в дигидропирановую структуру, понижает давление крови по иному механизму, а именно – благодаря релаксации клеток гладкой мускулатуры сосудов, достигаемой увеличением выхода ионов калия через мембранные каналы этих клеток. Лекарственные вещества бензопиранового ряда являются, таким образом, активаторами калиевых каналов.

Схема синтеза кромакалима (17) основана на внутримолекулярной циклизации арилпропаргилэфира (11) в хромен (12), протекающей при его кипячении в *o*-дихлорбензоле. Хромен (12) действием бромсукцинимиды в водном ДМСО превращают в бромгидрин (13), который дегидробромируют в присутствии основания и циклизуют в оксиран (14). Кромакалим (17) может быть получен затем либо прямым введением 2-пирролидинонового аниона (в присутствии NaH), либо через раскрытие эпоксида аммиаком с последующим N-ацилированием промежуточного аминспирта (15) 4-хлорбутирилхлоридом до амида (16) с последующей циклизацией хлорбутириламидной группы с образованием пирролидинильного заместителя:

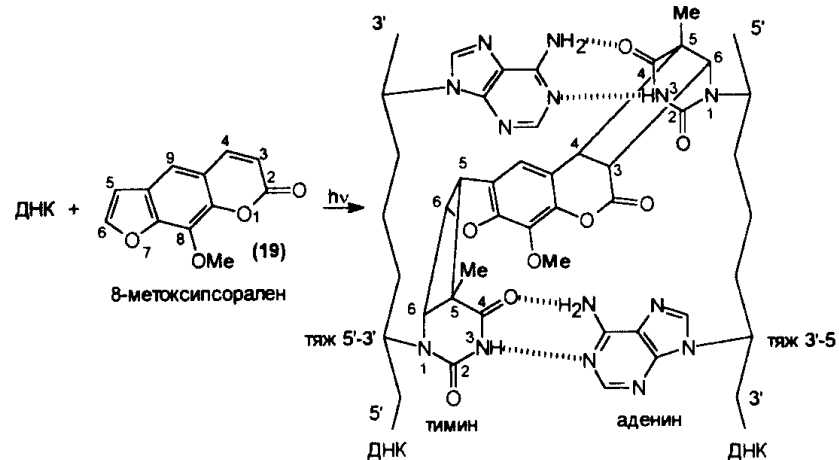
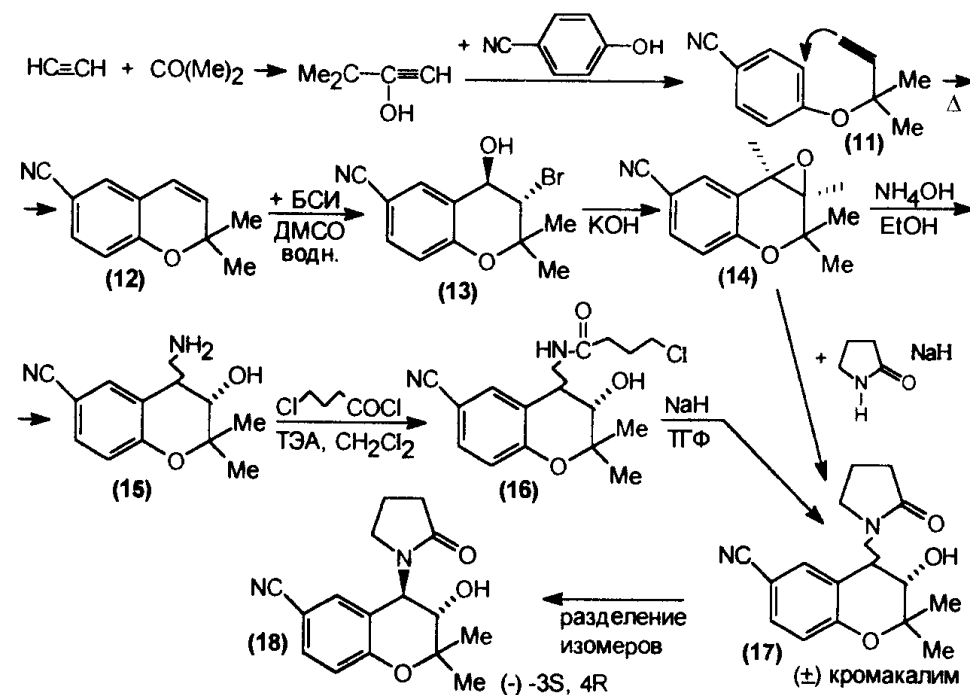


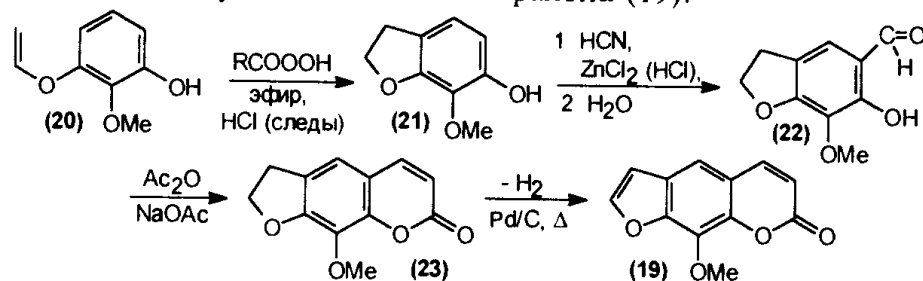
Рис 5 Схема взаимодействия интеркаляторной молекулы метоксипсоралена (19) с основаниями ДНК при фотовозбуждении

Наличие электроакцепторной группы в бензольном кольце, равно как и гемдиметильной группы в пирановом фрагменте (при С-2), существенно для проявления высокой антигипертензивной активности. Варьирование заместителей при С-4 показало, что введение алифатических аминов снижает биоактивность, а присутствие пирролидина, особенно 2-оксопирролидина (последняя идея возникла в связи с распространенностью метаболического окисления аминов в амиды), привело к самому активному рацемическому лекарственному веществу (17). Установлено, что биоактивность кромакалима обеспечивается главным образом (-)-3S,4R-энантиомером (18), выделенным действием S-(+)- $\alpha$ -метилбензилизотиоцианата на рацемат с последующим расщеплением промежуточных уретанов трихлорсиланом.

В середине 1980-х годов был предложен оригинальный способ использования природного фурукумарина – 8-метоксипсоралена (19), встречающегося в плодах инжира и некоторых овощах, – для лечения одной из разновидностей рака крови (Т-клеточной лимфомы). Этот метод, названный фотофорезом, основан на специфическом сорбционном взаимодействии кумарина (19) с ДНК Т-лимфоцитов и фотооблучении образующегося при этом комплекса (рис. 5). Оказалось, что плоская молекула (19) способна проникать в двойную спираль ДНК и располагаться между двумя соседними парами оснований параллельно их плоскостям (явление интеркаляции). При фотовозбуждении подобного комплекса УФ-светом определенной длины волны двойная связь  $C_5=C_6$  тиминового фрагмента ДНК раскрывается и взаимодействует с двойной связью  $C_5=C_6$  фуранового фрагмента интеркалятора (19), а тимин соседней пары оснований реагирует аналогичным образом с двойной связью

$C_3=C_4$  пиранового фрагмента той же молекулы интеркалятора (19). Происходит, таким образом, прочное ковалентное сшивание двух цепей ДНК раковой клетки, что предотвращает репликацию ДНК и, следовательно, останавливает размножение и рост “бессмертных” раковых Т-лимфоцитов.

В синтезе метоксипсоралена (19) исходят из 2,3-дигидробензофурана (21), который получают внутримолекулярной циклизацией О-винильной группы производного диэфира пирогаллола (20), протекающей под действием перкислоты. Соединение (21) затем обрабатывают HCN в присутствии хлорида цинка и соляной кислоты, что приводит к введению формильной группы в *орто*-положение к свободной гидроксильной группе. Альдегид (22) далее циклоконденсируют при нагревании с уксусным ангидридом, получая дигидробензокумарин (23). Его дегидрируют палладием на угле до метоксипсоралена (19):



#### 5.4.2. Синтез лекарственных веществ пиридинового ряда

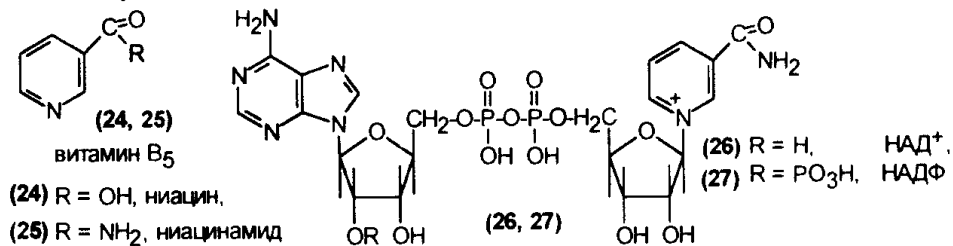
В середине 1990-х годов исполнилось 150 лет химии пиридина и около 70 лет с начала введения в лечебную практику синтетических лекарственных веществ с пиридиновым фрагментом. В настоящее время из 1500 наиболее известных лекарственных веществ, применяемых в медицине, 5% составляют препараты пиридинового и 6% – препараты пиперидинового рядов. Эра пиридиновых лекарственных веществ началась после открытия витамина B<sub>5</sub>. Установление в начале 20-го века простоты его строения – это природное соединение с важным биодействием оказалось 3-пиридинкарбоновой (никотиновой) кислотой – стимулировало синтетические исследования производных пиридина для поиска искусственных лекарственных веществ. Уже в 1920-х годах был получен диэтилаид никотиновой кислоты (кордиамин), полезный для лечения нарушений кровообращения. Начиная с 1945 г. в течение десяти лет появились гидразиды и тиоамиды пиридинкарбоновых кислот, обладавшие противотуберкулезными свойствами. В 1950-х годах были синтезированы пиридинальдоксимные антидоты, эффективные в лечении отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами и пестицидами. В 1960–1980-х годах были созданы серии нейро-

лептиков, спазмолитиков, антигипертензивных и антигистаминных препаратов на основе производных пиридина. И в настоящее время ведутся непрерывные поиски новейших, более эффективных и безопасных лекарственных веществ с пиридиновой основой практически для всех областей химиотерапии.

##### 5.4.2.1. Витамин B<sub>5</sub> и противотуберкулезные средства на основе пиридинкарбоновых кислот

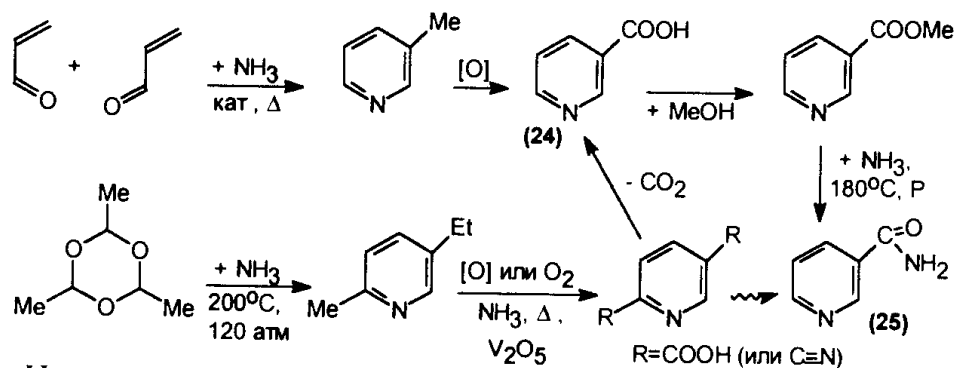
Витамин B<sub>5</sub> (ниацин, 24) предотвращает развитие пеллагры [его старое название – витамин PP (pellagra preventing)] – болезни кожи, которая сопровождается нервными расстройствами, потерей памяти, а в тяжелых случаях приводит к смерти. Ниацин участвует в регуляции деятельности нервной системы и желудочно-кишечного тракта, поддерживает нормальный метаболизм, ингибирует выброс свободных жирных кислот, уменьшает уровень холестерина в плазме крови. Его не только применяют в клинике для лечения пеллагры, но и рекомендуют также при инфекционной желтухе, бронхиальной астме, гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваниях. В последние десятилетия показано, что комплекс никотинамида с хлоридом железа можно использовать для эффективного восполнения потерь железа в организме. В виде комплекса с хлоридом кобальта он рекомендован при лечении переломов костей. Никотиновая кислота тормозит рост саркомы, а ее соль с алюминием (III) оказывает антиспастическое и сосудорасширяющее действие.

В виде никотинамида (25) этот витамин входит в состав коферментов никотинамидадениндинуклеотида (окисленная форма с пиридиновым фрагментом, НАД<sup>+</sup>, 26) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ, 27):

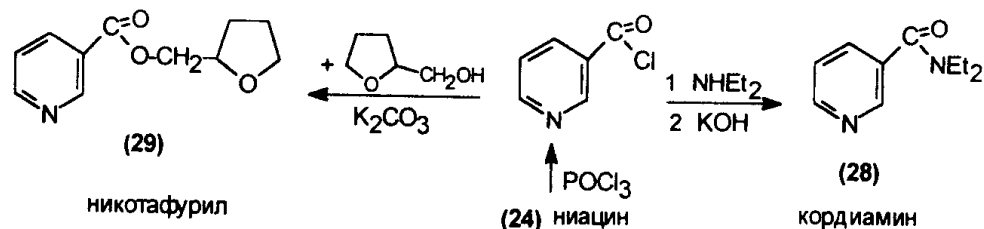


Оба кофермента являются простетическими группами дегидрогеназ и участвуют в окислительно-восстановительных процессах. В реакциях дегидрирования активная часть НАД<sup>+</sup> (его пиридиновый фрагмент) принимает от субстрата (например, спирта) гидрид-ион и восстанавливается до слабо связанной с ферментом формы НАД-Н, в которой уже присутствует 1,4-дигидропиридиновый фрагмент. От субстрата затем отщепляется и переходит в раствор протон, и из спирта, таким образом, возникает альдегид или кетон.

Разработано несколько методов промышленного синтеза ниацина. Все они основаны на окислении 3-метилпиридина или 2-метил-5-этилпиридина, получаемых по реакции Чичибабина, соответственно парофазной конденсацией акролеина с аммиаком при 350–400 °С на алюмосиликатных катализаторах или жидкофазной конденсацией паральдегида с аммиаком в присутствии серной кислоты при 200 °С и повышенном давлении. Эти алкилпиридины затем окисляют азотной кислотой при повышенной температуре в пиридинкарбоновые кислоты. В случае получения 2,5-декарбоновой кислоты ее легко монодекарбоксилируют при нагревании до 180–200 °С, при этом отщепляется только  $\alpha$ -карбоксигруппа и образуется ниацин (24). Окислительным аммонолизом этих же алкилпиридинов можно получать цианпиридины, которые затем гидролизуют в ниацин (24) или в ниацинамид (25):



Ниацин использован для синтеза кордиамина (28) – аналептика и стимулятора ЦНС. С этой целью сначала получают из кислоты (24) ее хлорангидрид, который переводят действием диэтиламина в амид (28):



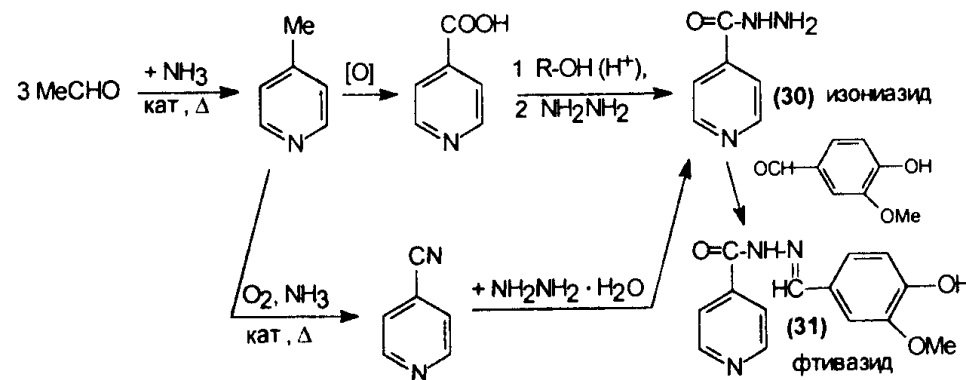
При O-ацилировании тетрагидрофурурилового спирта хлорангидридом никотиновой кислоты в присутствии поташа синтезируют эфир (29) – никотафурил (трафурил), используемый для лечения ревматизма.

Не меньшую известность приобрели также производные 4-пиридинкарбоновой (изоникотиновой) кислоты в основном благодаря их противотуберкулезному действию. Статистика по развивающимся странам утверждает, что туберкулез ответствен

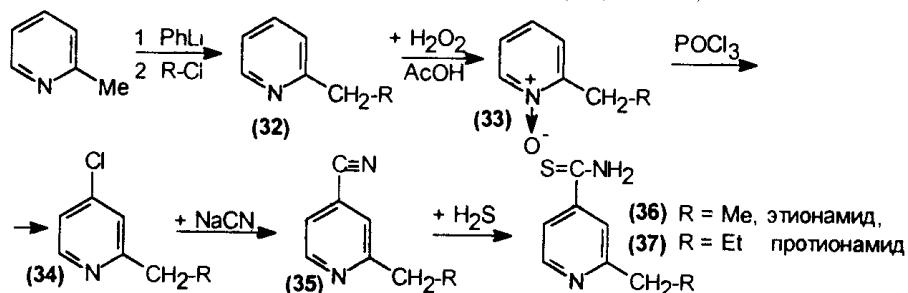
за одну из четырех смертей. Во всем мире ежегодно умирает от туберкулеза около трех миллионов человек (данные на начало 90-х годов). К настоящему времени многие разновидности туберкулезных микобактерий (*Micobacterium tuberculosis*), селящиеся в легких человека, выработали резистентность к действию большей части когда-то эффективных противотуберкулезных препаратов. В настоящее время приходится применять комбинации из нескольких лекарств для более успешной борьбы с возбудителями туберкулеза. Однако уже стали известны случаи устойчивости некоторых мутантных микобактерий и к комплексным средствам, в которые могут входить до семи различных препаратов. В последнее время появилось сообщение, что найден способ блокирования биосистем, используемых патогенными бактериями для быстрой выработки ими резистентности к антибактериальным лекарственным веществам, что дает надежду на возвращение к многим старым препаратам (особенно пенициллинам).

Одним из наиболее широко используемых с 1952 г. антитуберкулезных средств является дешевый и малотоксичный гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты – изониазид (30). Он является антагонистом никотинамида (25), контролирующего внутриклеточные редокс-процессы. Точный механизм его действия на микобактерии пока неизвестен, хотя предполагают, что он может блокировать фермент, ответственный за биосинтез высших жирных кислот, участвующих в формировании стенок микобактериальных клеток.

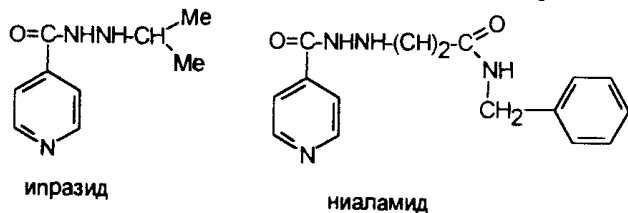
Изониазид (30) синтезируют по следующей схеме. Методом Чичибабина получают 4-пиколин и окисляют его в изоникотиновую кислоту или в ее нитрил. Затем действием гидразина превращают ее эфир или нитрил в целевой гидразид (30). Конденсацией ванилина с изониазидом получают еще один противотуберкулезный препарат – фтивазид (31), обладающий меньшей токсичностью, чем его предшественник:



Высокой способностью подавлять развитие микобактерий обладают также тиамиды – этионамид (36) и протионамид (37), введенные в практику 45 лет назад. Эти производные имеют строение амидов тиоизоникотиновой кислоты. Их синтезируют на основе 2-пиколина. Сначала действием фениллития и соответствующего алкилгалогенида наращивают метильную группу до этильной или пропильной, а затем оба гомолога (32) окисляют в N-оксиды (33) и хлорируют их трихлороксидом фосфора до 4-хлорпиридинов (34). В последних нуклеофильно замещают хлор на циангруппу и затем в соединении (35) действием сероводорода превращают циангруппу в тиамидную, получая искомые противотуберкулезные тиамиды (36) и (37):



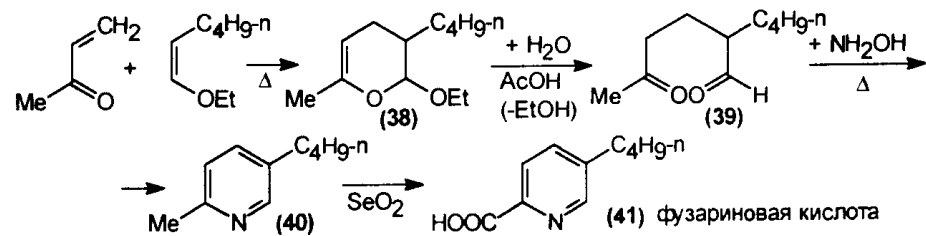
Гидразидными производными 4-пиридинкарбоновой кислоты являются также ипразид и ниаламид, которые, однако, используются в качестве антидепрессантов, а не бактерицидов:



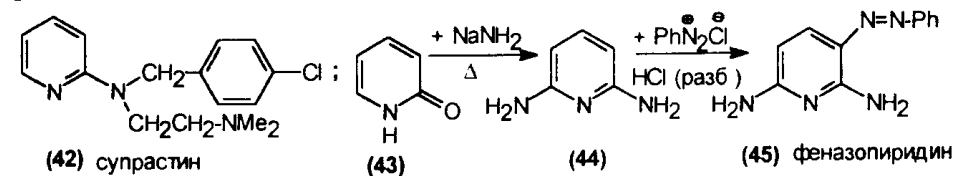
Считается, что механизм их действия заключается в ингибировании фермента моноаминоксидазы (МАО), который отвечает за дезактивацию в организме медиаторов нервного возбуждения. Эти препараты необратимо связывают МАО, что приводит к прекращению окислительного дезаминирования норадреналина, дофамина и серотонина, к их накоплению в участках мозга и, таким образом, к улучшению передачи нервных импульсов и снятию тяжелых депрессий у психически больных.

К производным 2-пиридинкарбоновой кислоты относится фузариновая кислота (41). Она является метаболитом плесени *Fusarium oxysporum* и обладает антибактериальным действием. Этот антибиотик ингибирует дофамингидроксилазу и останавливает тем самым биосинтез нейrogормона норэпинефрина. На первой стадии ее синтеза осуществляют [4+2]-циклоприсое-

динение метилвинилкетона к 1-этоксигексену, которое происходит с умеренным выходом при нагревании в присутствии гидрохинона. Дальнейший гидролиз образовавшегося дигидропирана (38) в водной уксусной кислоте приводит к 1,5-дикарбонильному производному (39), циклизуемому затем в присутствии гидроксиламина в 2-метил-5-бутилпиридин (40). Селективным окислением этого диалкилпиридина диоксидом селена получают с высоким выходом антибиотик (41):

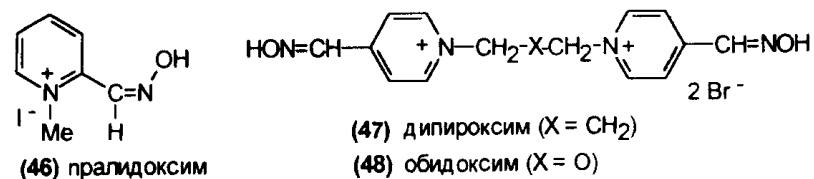


Группа аминопиридинов включает в себя значительное число биологически активных производных. В качестве примера можно привести супрастин (42), обладающий антигистаминным действием и применяемый при аллергических дерматозах. Другим примером служит триаминопроизводное феназопиридин (45), который используется в качестве анальгетика при болезненном мочеиспускании. Его производят двойным аминированием 2-пиридона (43) амидом натрия при нагревании (200 °С) в диметиланилине с последующим азосочетанием диамина (44) с фенилдиазонийхлоридом в кислой среде:



#### 5.4.2.2. Антидоты, витамин B<sub>6</sub> и некоторые другие лекарственные вещества с пиридиновым ядром

В 1950–1960-х годах была синтезирована группа очень важных пиридинальдоксимов, например (46–49), используемых в качестве антидотов (противоядий) при отравлении фосфорорганическими пестицидами:



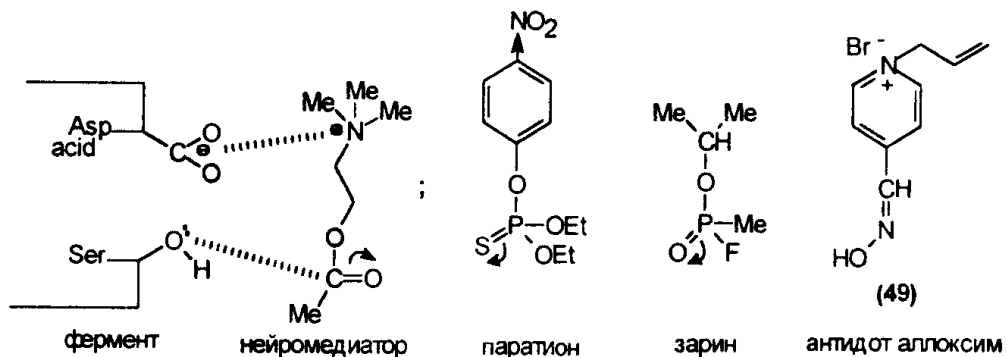


Рис. 6. Схема двухточечного взаимодействия холинэстеразы с нейромедиатором ацетилхолином (приведены также его изостеричные антагонисты – паратион, зарин и деблокатор-антидот аллоксим, 49)

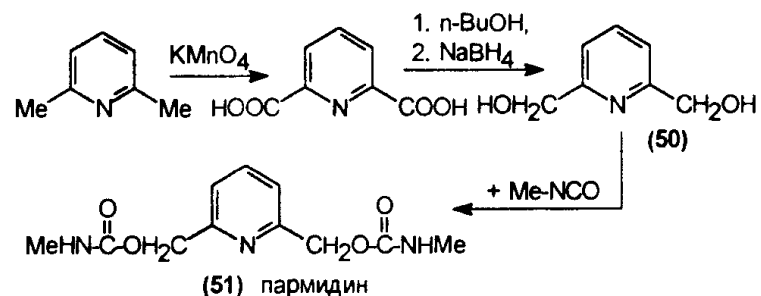
По механизму биодействия они оказались реактиваторами фермента холинэстеразы. Нормальная функция этого фермента, заключающаяся в гидролизе нейромедиатора ацетилхолина на неактивный холин и уксусную кислоту, блокируется такими пестицидами, как паратион или *O,O*-диэтил-*O*-паранитрофенилтиофосфат, а также боевыми отравляющими веществами нервно-паралитического действия типа зарина (изопропиловый эфир метилфторфосфоновой кислоты).

Эти яды имеют большое сродство к остаткам серина (его гидроксилу) и аспарагиновой кислоты (ее свободной карбоксильной группе), находящимся в активном центре холинэстеразы. Ингибированный таким образом фермент перестает перерабатывать нейромедиатор, что приводит к перевозбуждению холинорецепторов и нервной системы из-за резкого повышения концентраций ацетилхолина. Антидоты действуют по принципу фармакологического антагонизма: они деблокируют фермент холинэстеразу за счет их более прочного взаимодействия с фосфорорганическим ядом (рис. 6).

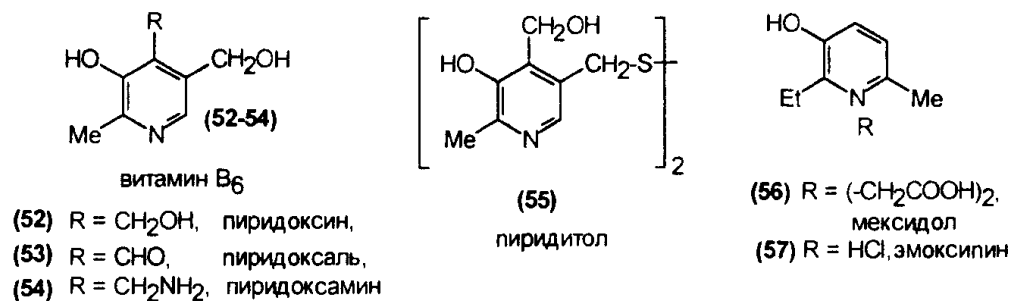
Гидрокси- и гидроксиметилпроизводные пиридина также используются в качестве лекарственных веществ. Например, к этому ряду принадлежат антиатеросклеротический препарат пармидин (51), витамин В<sub>6</sub> (52) и антималярийное средство энпиридин (72).

Пармидин (51) производят окислением перманганатом калия 2,6-диметилпиридина до дипиколиновой кислоты, которую затем этерифицируют бутанолом, так как именно такой диэфир легко восстанавливается гидрид-ионом до диола (50). Действием

на этот спирт метилизоцианата получают конечный продукт (51):

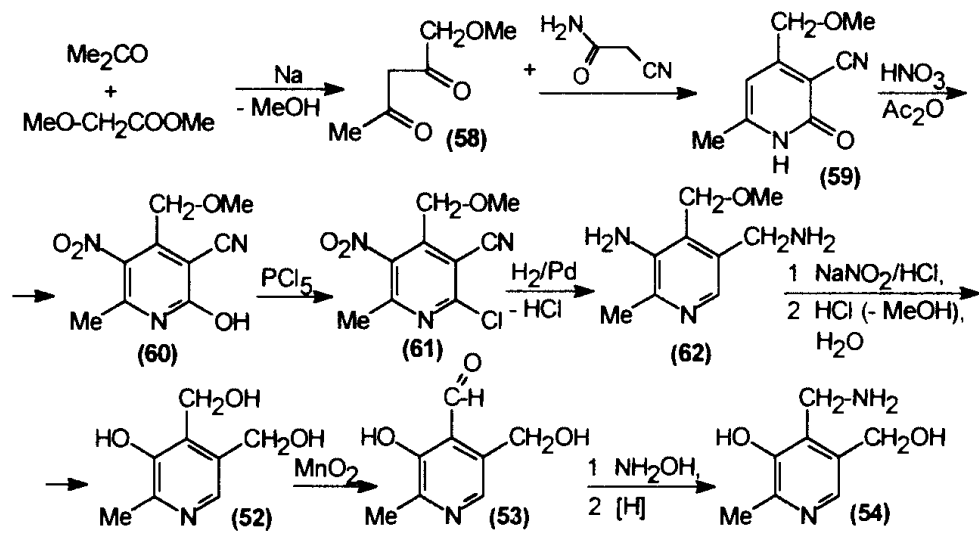


К витамину В<sub>6</sub> относятся три соединения, различающиеся строением заместителя при С-4: пиридоксин (52), пиридоксаль (53) и пиридоксамин (54), которые легко взаимно превращаются в организме:



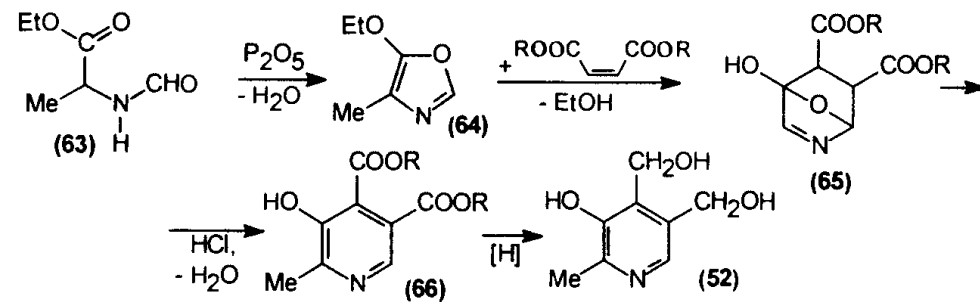
Пиридоксальфосфат входит в качестве простетической группы в ферменты трансминазы, участвующие в обратимом переносе аминогрупп (переаминировании) белковых аминокислот. В медицине используют пиридоксин и пиридоксальфосфат при заболеваниях нервной системы (невралгия, радикулит и др.) и кожи (экзема, псориаз, нейродермит). Дисульфидное производное пиридоксина – пиридитол (55) – является психотропным агентом антидепрессантного действия с седативным компонентом. Он проявляет ноотропный эффект и уменьшает головные боли. Назначают пиридитол при неглубоких депрессиях, мигрени, церебральном атеросклерозе, а у детей – при задержке психического развития и олигофрении. Уместно отметить, что ноотропным и анксиолитическим (сняющим беспокойство) эффектом обладает мексидол (56), который также имеет гидроксигруппу при С-3. В основном он используется в виде сукцината как антиоксидант и антигипоксикант. Интересно, что в виде гидрохлорида этот гидроксипиридин (эмоксипин, 57) применяют в качестве ретинопротектора (для защиты глазной сетчатки от действия света высокой интенсивности). Он также способствует рассасыванию внутриглазных кровоизлияний.

Один из промышленных методов синтеза витамина В<sub>6</sub> начинается с конденсации ацетона с метиловым эфиром метоксиуксусной кислоты до метоксиацетилацетона (58). На следующей стадии его циклизуют с цианацетамидом, получая 3-цианопиридон-2 (59), который затем нитруют в 5-нитропроизводное (60) (нитрогруппа стабилизирует таутомерную гидроксиформу). Хлоридом фосфора (V) гидроксипиридин (60) переводят в 2-хлорпиридин (61), который дехлорируют с помощью водорода на палладиевом катализаторе. При этом происходит также гидрирование нитро- и циангрупп в аминные, в результате чего образуется аминопиридин (62). Затем в соединении (62) превращают обе аминные группы (через соли диазония) в гидроксильные, а эфирную группу при С-4 омыляют, завершая, таким образом, синтез пиридоксина (52). Селективным окислением диоксидом марганца гидроксиметильной группы при С-4 до альдегидной получают пиридоксаль (53). Восстановлением его оксима синтезируют пиридоксамин (54):

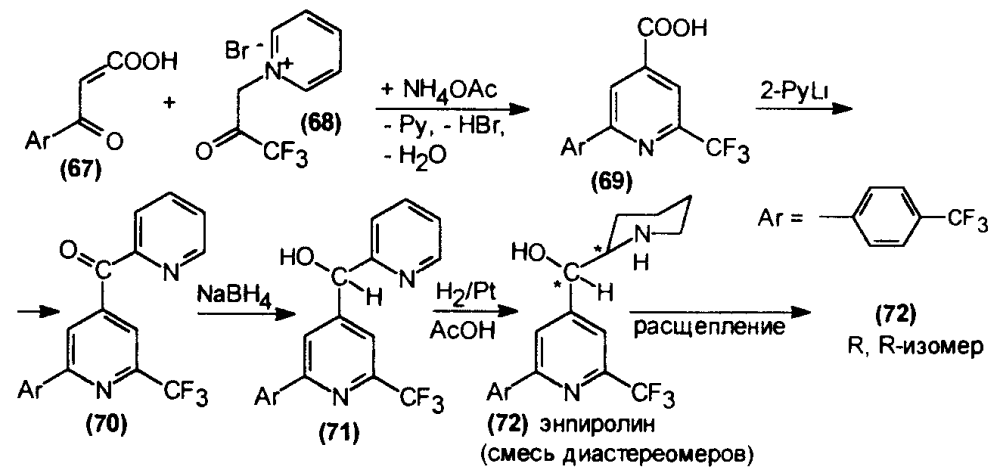


Более эффективный метод синтеза пиридоксала (53) основан на циклизации N-формил-D,L-аланина (63) под действием пентаоксида фосфора в оксазол (64). Последующая [4+2]-циклоконденсация по Дильсу-Альдеру этого оксазола с эфиром 1,4-бутендиовой кислоты приводит к оксазабициклогептену (65). Этот бицикл при нагревании в кислой среде расщепляется и дегидратируется с образованием замещенного пиридина (66). На последней стадии два алкоксикарбонильных заместителя вос-

становливаются до гидроксиметильных групп:



Энпиролин (72) является структурным аналогом хинина и проявляет токсическое действие против плазмодиев – микроорганизмов, вызывающих малярию. При синтезе энпиролина ненасыщенную кетокислоту (67) конденсируют с трифторацетилметилпиридинийбромидом (68) и ацетатом аммония. Конденсация происходит через промежуточный ирид и 1,5-дикетон с образованием замещенной изоникотиновой кислоты (69). При ее конденсации с 2-пиридинилитием образуется дипиридилкетон (70), который затем восстанавливают боргидридом натрия до спирта (71). Последний каталитически гидрируют в уксусной кислоте и получают диастереомерную смесь энпиролина (72). Селективность восстановления связана со значительно большей стерической доступностью неподеленной электронной пары азота в монозамещенном пиридиновом ядре к протонированию и отсутствием в нем электроноакцепторных заместителей. Расщеплением смеси диастереомеров получают более активный R,R-изомер энпиролина (72):

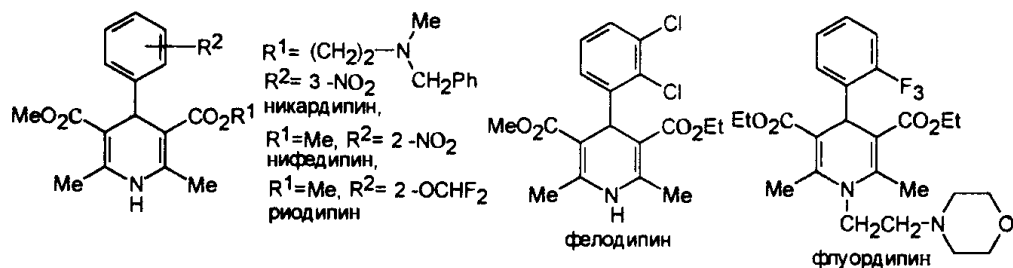




Следует подчеркнуть, что до сих пор ощущается острый недостаток новых эффективных антималярийных агентов в связи с быстро растущим числом заболеваний в развивающихся странах.

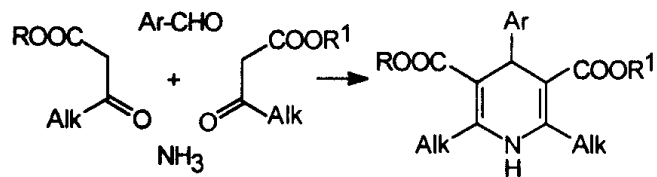
#### 5.4.2.3. Антигипертензивные вещества с 1,4-дигидропиридиновой основой

С конца 1960-х годов в лечении болезней, связанных с высоким кровяным давлением и нарушениями в сердечно-сосудистой системе, наметились серьезные позитивные сдвиги, так как в это время на фармацевтическом рынке появились первые представители блокаторов кальциевых каналов. Самыми интересными из них оказались производные 1,4-дигидропиридинов, причем наиболее эффективные препараты были синтезированы в 1980–1990-х годах. К настоящему времени они составляют большой фармацевтический блок вазодилаторов и антигипертензивных средств (несколько десятков препаратов этого типа, например никардипин, нифедипин, фелодипин и др.):



Нифедипин в 1990 г. по сумме мировых продаж всех лекарственных веществ находился на четвертом месте (1,95 млрд долларов).

Большинство лекарственных веществ дигидропиридинового ряда получают по методу Ганча конденсацией ароматических альдегидов с ацетоуксусным эфиром и его производными в присутствии ацетата аммония:



К недостаткам указанного метода относят малую селективность и низкие выходы целевых продуктов, особенно в случае получения несимметрично замещенных дигидропиридиновых эфиров.

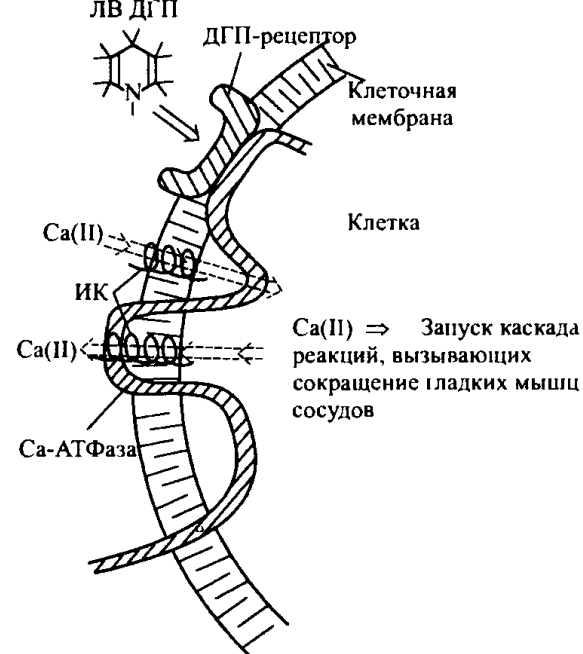


Рис. 7. Схема биотранспорта ионов кальция внутрь клетки и из нее. Указано место блокирования доступа Ca(II) внутрь клетки при взаимодействии лекарственного вещества (ЛВ) с ДГП-рецептором (пояснения в тексте). ИК – ионный канал (см рис. 8).

Механизм биодействия дигидропиридинов основан на перекрывании каналов клеточной мембраны, через которые из окружающей клетку среды (где концентрация ионов кальция составляет  $3 \cdot 10^{-3}$  М) внутрь клетки (концентрация  $\text{Ca}^{2+} = 1 \cdot 10^{-7}$  М) поступают ионы кальция, вызывающие различные биореакции, и в том числе сокращение гладких мышц сосудов (рис. 7). Нормальный обратный сток отработавших ионов кальция против градиента концентраций обеспечивается ферментом кальций-АТФазой (кальциевым насосом, использующим энергию АТФ, получаемую по реакции:  $\text{Enz} + \text{АТФ} \rightarrow \text{Enz-Ф} + \text{АДФ} + \text{Е}$ ). При нарушениях их обратного транспорта из клетки или при слишком интенсивном их поступлении внутрь нее возникает гипертония, увеличивается нагрузка на сердечную мышцу, что может привести к инфаркту миокарда. Дигидропиридины (ДГП) взаимодействуют со своими рецепторами (ДГП-рецепторы), которые, по-видимому, расположены в непосредственной близости к кальциевым каналам и блокируют последние. Это приводит к резкому уменьшению поступления ионов кальция в клетку и, таким образом, к расслаблению мышцы кровеносного сосуда, снижению давления и облегчению работы сердца при ишемической болезни и инфарктах.

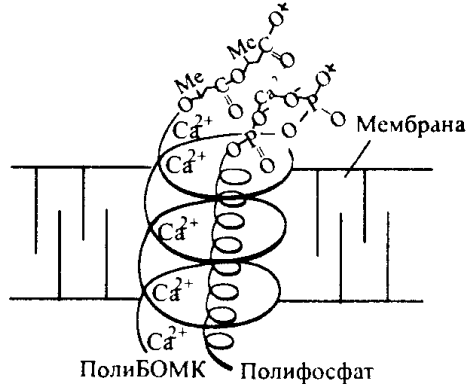
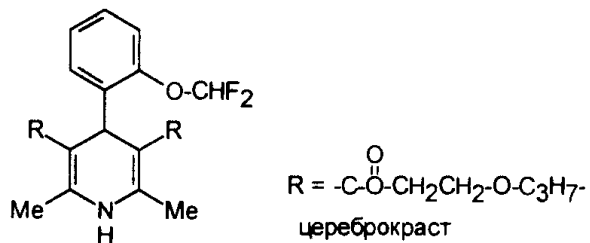


Рис 8 Схема ионофорного канала для транспорта ионов кальция через клеточную мембрану (полиБОМК – поли-β-оксимасляная кислота)

Не так давно обнаружено, что β-гидроксимасляная кислота присутствует в виде природного стереорегулярного полиэфира (полиБОМК) в плазме крови человека. Оказалось, что этот полиэфир входит также в состав мембранных каналов, служащих для биотранспорта ионов кальция через клеточные мембраны. ПолиБОМК совместно с полифосфатом образует двуспиральный комплекс, пронизывающий липидную мембрану (рис 8). Спираль неорганического полифосфата расположена внутри спирали органического полиэфира. Причем липофильные метильные группы последнего ориентированы наружу, а полярные C=O- и C—O—C-группы – внутрь. Ионы кальция связаны с полифосфатом и координационно связаны со сложноэфирными группами органического полимера. При ферментативном гидролизе полифосфата ионы кальция могут поступать во внутриклеточную цитоплазму, где в качестве вторичного сигнала вызывают соответствующие биохимические реакции. Установление строения ионофорного канала позволяет приступить к синтезу новой группы лекарственных веществ – биомиметиков полиБОМК.

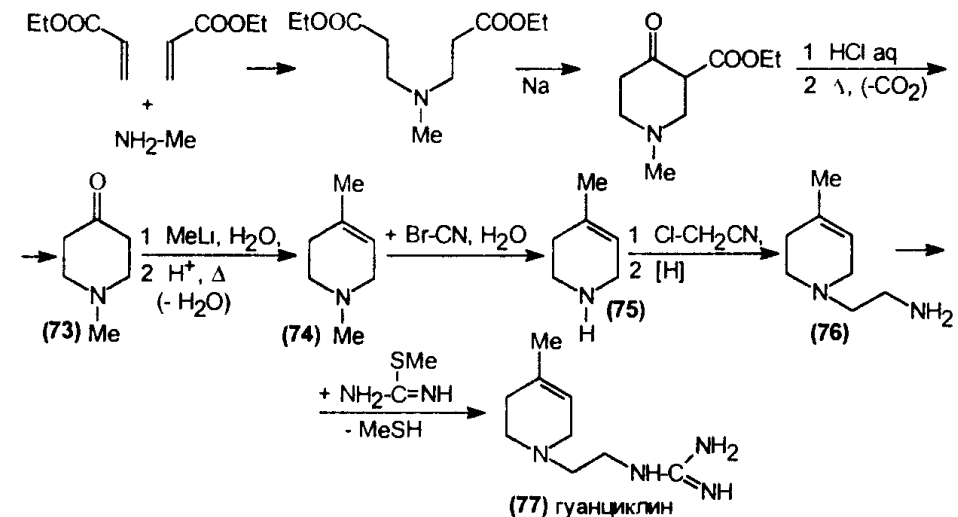
Недавно при поиске более эффективных антигипертензивных средств в ряду производных 1,4-дигидропиридина неожиданно было открыто новейшее нейропротекторное лекарственное вещество цереброкраст:



Цереброкраст действительно обладает высоким средством к ДГП-рецепторам, но основным эффектом его действия оказалось усиление функций головного мозга. Он проявляет ноотропное действие, улучшая познавательные способности и память, а также нейропротекторную активность (корректируя возрастные, антигипоксические и антиалкогольные нарушения в нейронах)

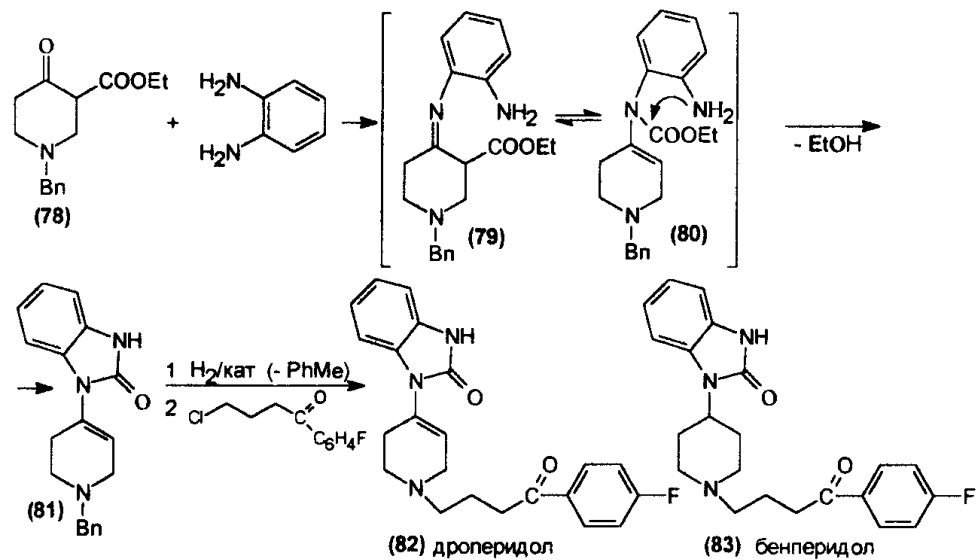
#### 5.4.2.4. Производные тетрагидропиридинов

Биологически активные тетрагидропиридины представлены в современном лекарственном арсенале в основном 1,2,3,6-гидропроизводными. Хорошо известна группа гипотензивных веществ, содержащих гуанидиновую функцию, и среди них выделяется гуанциклин (77), объединяющий в своей структуре тетрагидропиридиновый скелет с гуанидилалкильным заместителем. Пиперидон (73), лежащий в основе его синтеза, получают ступенчатым присоединением двух молекул эфира пропеновой кислоты к метиламину с последующей циклизацией N-метил-N,N-бис(этоксипропионил-3)амин по методу Дикмана в 3-этоксикарбонилпиперидон-4, который затем гидролизуют и декарбоксилируют. Действием метиллития на пиперидон (73) и дегидратацией промежуточного пиперидаола получают 1,4-пиперидеин (74). Его затем N-деметируют цианбромидом до NH-пиперидеина (75). Для введения аминоэтильной группы соединение (75) N-алкилируют хлорацетонитрилом и восстанавливают CN-группу. На последней стадии синтеза гуанциклина (77) амин (76) конденсируют с S-метилловым эфиром тиомочевины



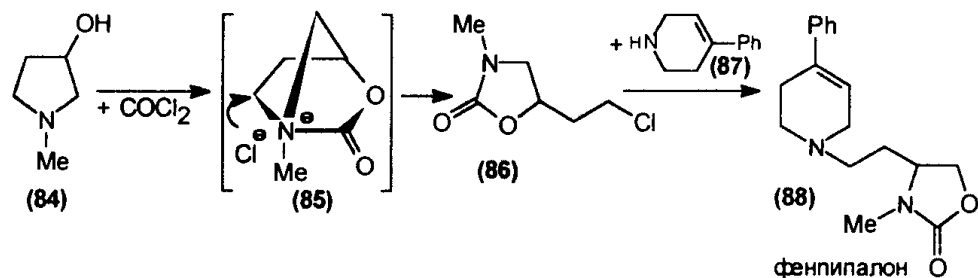
Широко используется в психиатрии нейролептик дроперидол (82), применяемый также в сочетании с фентанилом для успо-

коения и обезболивания. В синтезе этого производного тетрагидропиридина проводят конденсацию фенилендиамина с пиперидоном (78). Реакция протекает, по-видимому, через образование имина (79) и его своеобразную таутомеризацию в енамин (80), сопровождающуюся C → N-перекарбэтоксилированием. Затем происходит циклоконденсация с образованием бензимидазолинового ядра. После восстановительного снятия защитной (бензильной) группы в соединении (81) проводят алкилирование хлорбутирофеноном и получают дроперидол (82).



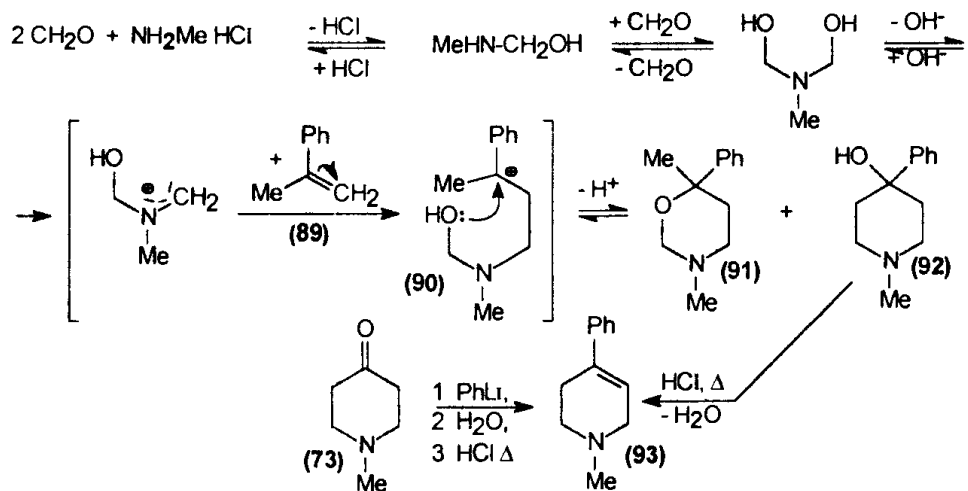
Следует отметить, однако, что в данном случае наличие двойной связи в 6-членном азацикле не является решающим структурным фактором для проявления нейролептической активности, так как гидрированный аналог дроперидола (82) – бенперидол (83) – также обладает свойствами транквилизатора.

Противовоспалительное средство фенпипалон (88) получают N-алкилированием тетрагидропиридина (87) 5-хлорэтилсаксазолидин-2-оном (86). Последний синтезируют действием фосгена на 3-гидрокси-пирролидин (84) через бициклокарбамат (85):



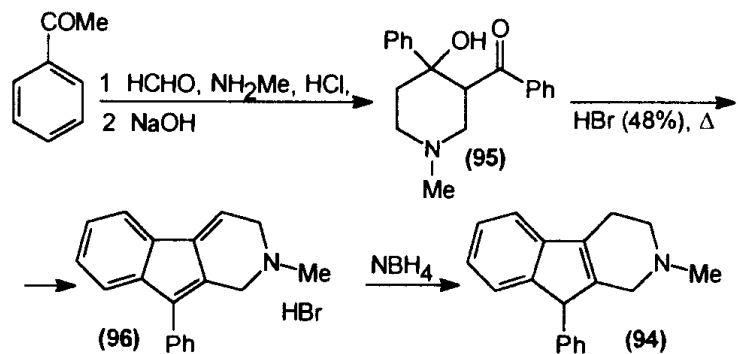
В 1983 г. у давно известного вещества 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (ТГП, 93) были обнаружены свойства мощного нейротоксина, который продуцировал у человека симптомы болезни Паркинсона. Позднее был установлен дофаминэргический механизм его действия и показано, что замена при азоте метильной группы на другие, а также введение некоторых заместителей в пиперидиновое кольцо приводит к полной потере нейротоксичности. Введение же заместителей в бензольное кольцо изменяет нейротоксичность незначительно. Наличие двойной связи при C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> является решающим фактором для проявления указанных свойств. В настоящее время ведутся интенсивные исследования по синтезу многочисленных производных этого ТГП с целью поиска среди его структурных аналогов таких веществ, которые могли бы стать антипаркинсоническими лекарствами. ТГП (93) сам по себе оказался замечательным веществом, широко используемым для создания у экспериментальных животных моделей болезни Паркинсона, необходимых для эффективного выявления новых потенциальных препаратов антипаркинсонического действия.

Синтез ТГП (93) осуществляют конденсацией формальдегида с метиламином и α-метилстиролом (89). Промежуточный карбокатион (90) может циклизоваться по двум каналам – с образованием тетрагидро-1,3-оксазина (91) и пиперидола (92). Смесь этих двух веществ без разделения дегидратируют при нагревании в кислой среде. Оба вещества при этом превращаются в ТГП (93). В другом методе синтеза ТГП (93) промежуточный пиперидол (92) получают из пиперидона (73):



Антигистаминный и антихолинэргический агент тефорин (перновин, 94) имеет строение инденопиридина и включает в

себя тетрагидропиперидиновый фрагмент. В качестве лекарственного вещества он применяется в виде цитрата для лечения аллергических заболеваний (крапивницы, сенной лихорадки, зудящих дерматозов, ринита). Его промышленный синтез осуществляют в четыре стадии. Сначала нагреванием ацетофенона с параформом и метиламином в кислой среде получают двойную соль Манниха, которую без выделения циклизуют до 3-бензоилпиперидола (95) обработкой реакционной смеси щелочью. Последующее нагревание спирта (95) с бромистоводородной кислотой приводит к его дегидратации и электрофильной внутримолекулярной циклоконденсации промежуточного 3-бензоилпиперидеина. В результате образуется инденопиридин (96), диеновый фрагмент в котором частично восстанавливают натрийборгидридом и получают тетрагидроинденопиридин (94):

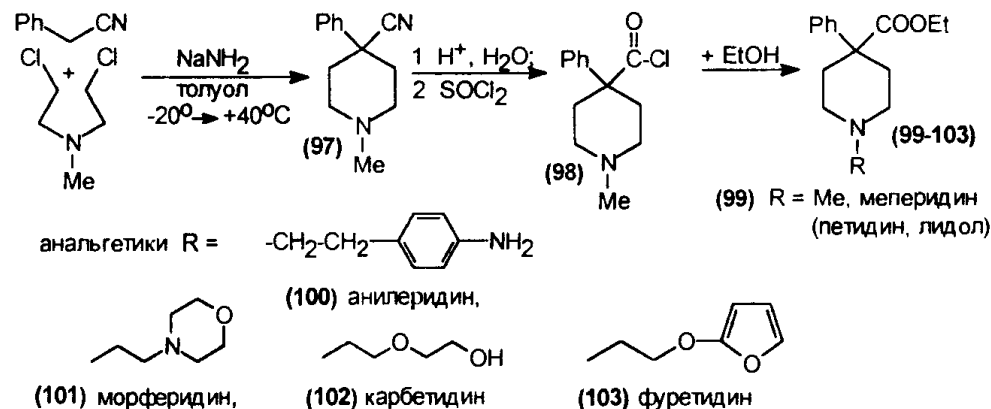


Ведутся работы по модификации заместителей и степени насыщенности этой полициклической системы с целью усиления антигистаминного действия, а также изменения картины фармакологической активности (антидепрессантный, антиаритмический и другие эффекты).

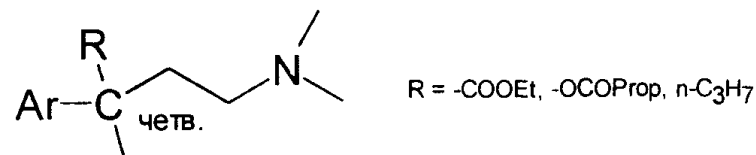
#### 5.4.3. Анальгетики и транквилизаторы пиперидинового ряда

Группа важнейших анальгетиков пиперидинового ряда берет свое начало с 1940-х годов, после создания меперидина (петидин, лидол, 99). Это обезболивающее лекарственное вещество, обладающее, кроме того, выраженным спазмолитическим действием, остается до сих пор широко применяемым препаратом наряду с целым рядом его ближайших структурных аналогов – анилеридином (100), морферидином (101), карбетидином (102), фуретидином (103). Его синтез начинают с конденсации бис(2-хлорэтил)амин с нитрилом фенилуксусной кислоты в присутствии амида натрия. Полученный 4-цианопиперидин (97)

гидролизуют до кислоты, которую превращают в хлорангидрид (98). Этерификацией последнего получают меперидин (99):



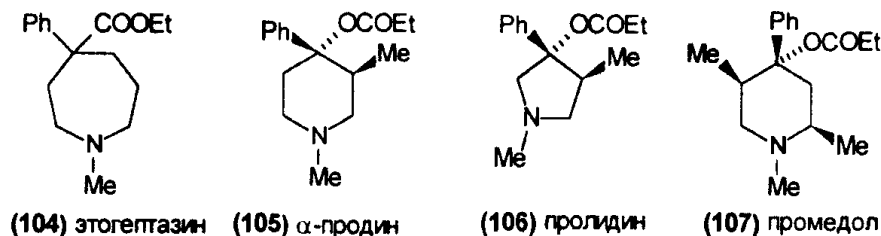
Обнаружение анальгетической активности у большой серии производных 4-фенилпиперидина, синтезированных на основе идеи упрощения структуры известного природного анальгетика морфина, привело к правилу Беккета–Кейзи, оказавшемуся, несмотря на свою упрощенность, полезным на определенном этапе создания фармакологического блока морфиноподобных анальгетиков, особенно в 1960–1970-х годах. В соответствии с этим правилом, при “конструировании” потенциального анальгетика опиоидного типа (взаимодействующего с рецептором морфина) необходимо, чтобы его структура включала: 1) четвертичный атом углерода; 2) ароматическое кольцо при этом атоме; 3) третичный атом азота на расстоянии, эквивалентном двум атомам углерода  $sp^3$ -конфигурации, считая от указанного четвертичного атома углерода:



Фармакофорный фрагмент по Беккету-Кейзи для пиперидиновых опиоидных анальгетиков

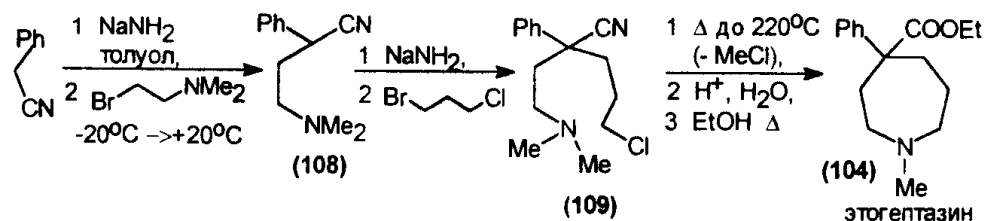
Так, расширение шестичленного пиперидинового кольца до семичленного [см. этогептазин (104)] или сужение гетероцикла до пирролидинового [см. пролидин, (106)] не снижает анальгетическую эффективность. Это правило “работает” не только в случае алкоксикарбонильного заместителя при С-4 гетероцикла, но и при его замене на такие группы, как гидроксильная, ацилоксильная, амидная и алкильная (хотя есть и значительное число примеров несоответствия этому правилу). Так, продин

(105), пролидин (106) и промедол (107) являются эффективными анальгетиками:

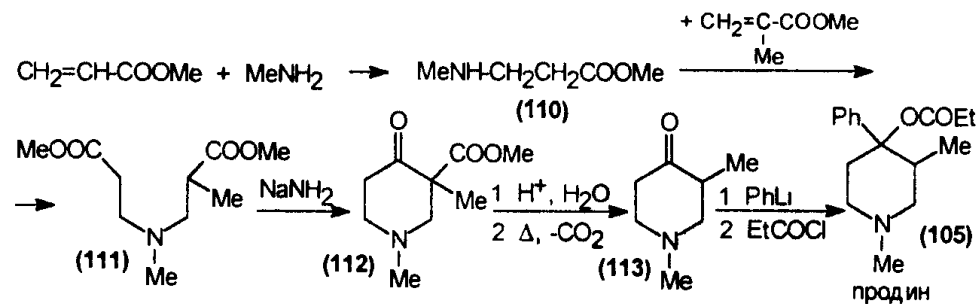


Однако сохранение высокого уровня анальгетической активности требует наличия метильной группы в β-положении гетероцикла. Установлена зависимость уровня биоактивности от абсолютной конфигурации асимметрических центров в молекуле анальгетика: например, α-продин (105), имеющий 3-метильный и 4-фенильный радикалы в *транс*-диэкваториальном положении, обладает наибольшей активностью.

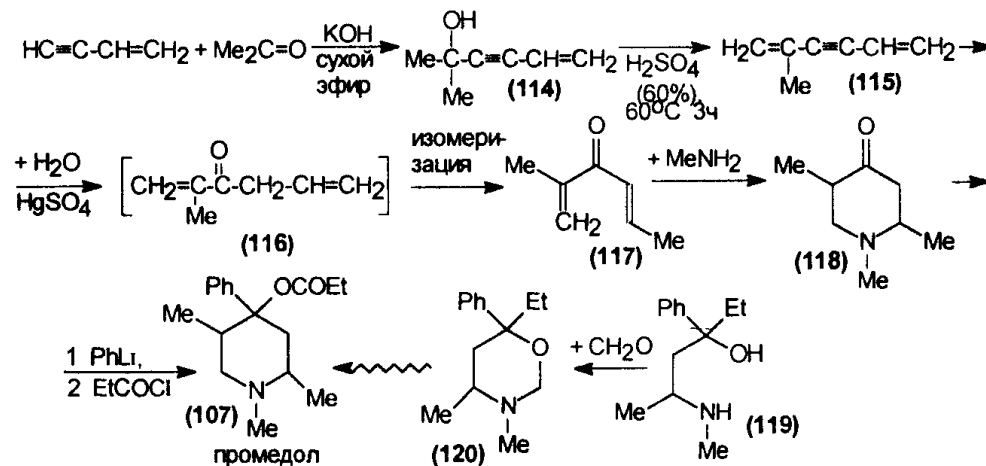
Этогептазин (104) получают последовательным алкилированием фенилацетонитрила через производные (108) и (109). Соединение (109) термически циклизуют и превращают циангруппу в этоксикарбонильную:



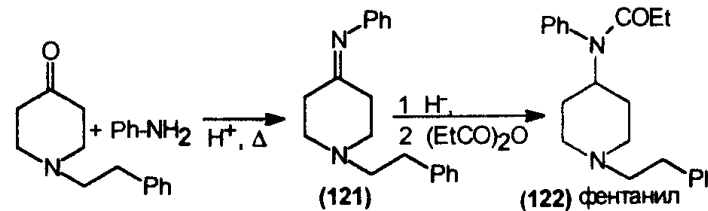
Для формирования несимметрично замещенного пиперидинового кольца в продине используется присоединение метил-амина к акрилату, а затем β-аланина (110) к метакрилату. Образовавшийся таким образом бис(метоксикарбонилалкил)-амин(111) циклизуют по методу Дикмана в пиперидон (112), который гидролизуют и декарбоксилируют, получая 3-метилпиперидон (113). Введение фенильного заместителя и пропионилирование завершают синтез продина (105):



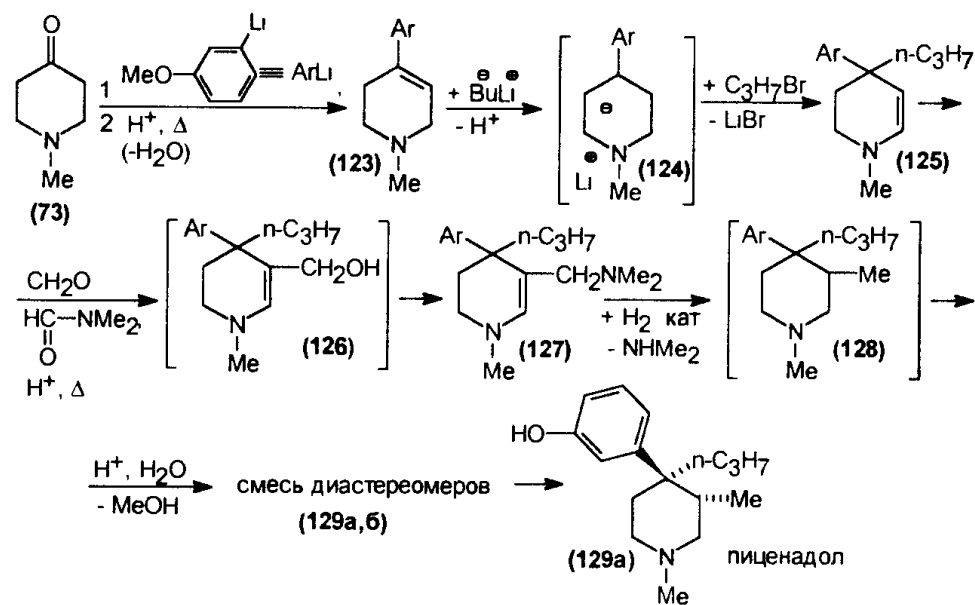
В середине 1950-х годов был разработан синтез промедола (107), который остается ведущим анальгетиком в России. Взаимодействием ацетона с винилацетиленом по методу Фаворского (KOH, эфир) получают карбинол (114). Его дегидратируют в винилизопропенилацетилен (115) и последний гидратируют по методу Кучерова в винилаллилкетон (116), который самопроизвольно изомеризуется в дивинилкетон (117). Этот кетон циклизует с метиламином в пиперидон (118), который в две стадии (уже рассмотренные выше) превращают в промедол (107). Постатийные выходы составляют не более 60%. Кроме того, высокую активность проявляет лишь один стереоизомер из нескольких получаемых; его выделение усложняет в целом процесс и удорожает производство. Поэтому в последнее время предложен альтернативный подход к синтезу промедола, базирующийся на превращении аминспирта (119) в гидроксазин (120) и стереоспецифичной изомеризации последнего в 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидол-4:



Введение в положение С-4 пиперидинового кольца амидной группы [N(Ph)COEt] привело к открытию фентанила (123) – самого сильного из известных анальгетиков пиперидинового ряда (его действие в 50 раз сильнее обезболивающего действия морфина). Структура этого анальгетика не отвечает полностью правилу Беккета–Кейзи. Фентанил синтезируют восстановлением имина (121), получаемого конденсацией анилина с N-фенэтил-γ-пиперидоном, и последующим пропионилированием:

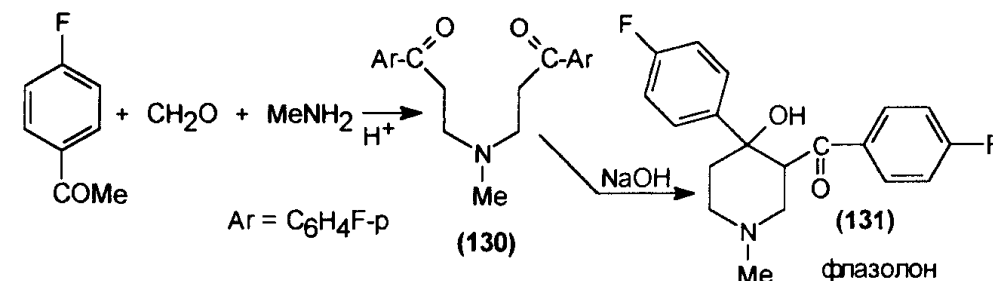


Все рассмотренные пиперидиновые анальгетики действуют на опиоидные рецепторы мозга и аналогично морфину вызывают привыкание и болезненное пристрастие. Исследования по синтезу их аналогов с малой степенью привыкания (малых наркотиков, но сильных анальгетиков) привели к получению пиценадола (129), в структуре которого при С-4 пиперидинового кольца находится кроме арильного радикала алкильная группа. Базовый 1,2,3,6-тетрагидропирин (123) получают из пиперидона (73) действием 3-метоксифениллития и дегидратацией промежуточного пиперидола. Пиперидеин (123) депротонируют с помощью бутиллития и к образовавшемуся аниону (124) добавляют пропилбромид. При этом пропилкатион вступает в бензильное положение, в результате чего образуется 4,4-дизамещенный 1,2,3,4-тетрагидропирин (125), который аминметилируют в условиях реакции Манниха (диметилформамид/формальдегид) по положению С-3 через промежуточный спирт (126). Диметиламинную группу в соединении (127) удаляют гидрогенолизом при параллельном гидрировании эндоциклической двойной связи. На последней стадии эфирную защиту в арилпиперидине (128) снимают кислотным гидролизом, получая смесь фенольных изомеров (129а,б), из которых перекристаллизацией выделяют *цис*-изомерный пиценадол (129а):



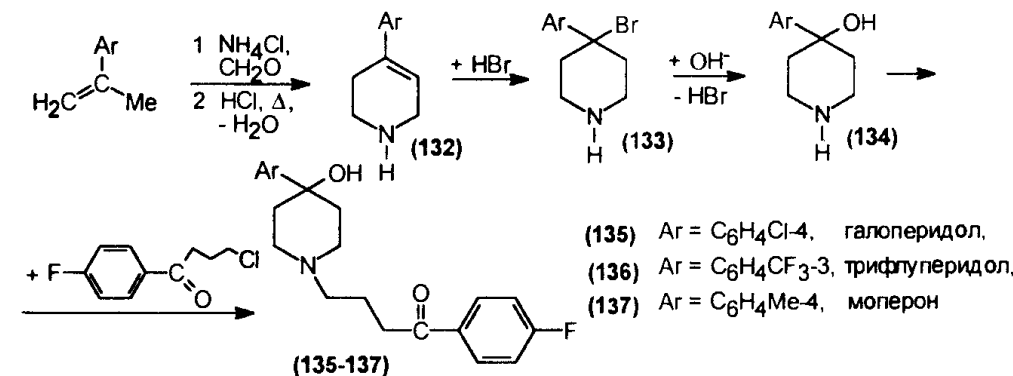
Введение в β-положение 4-арилпиперидола-4 арильного радикала (вместо метильного) приводит к потере анальгетической активности. Но при этом могут проявиться другие виды биодействия, как оказалось в случае флазолона (131), который обладает

противовоспалительным действием. Его синтезируют циклизацией альдольного типа (см. разд. 5.4.2.2) дикетоамина (130), получаемого конденсацией 4-фторацетофенона с формальдегидом и метиламином в кислой среде:

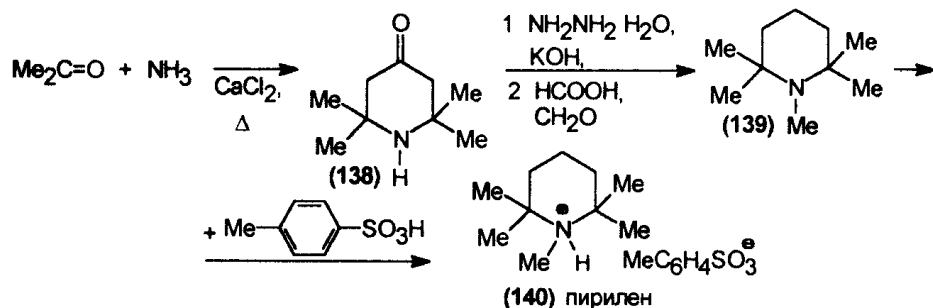


4-Арил-4-гидроксипиперидины, имеющие при циклическом атоме азота бутирофенонный заместитель, были синтезированы при поиске новых анальгетиков (начиная с 1960-х годов). Они обладали слабыми анальгетическими свойствами, но зато оказались мощными транквилизаторами и составили новый класс препаратов, действующих на центральную нервную систему. К настоящему времени синтезированы и испытаны многие тысячи подобных структур. Некоторые из них широко используются при лечении психических расстройств, например шизофрении.

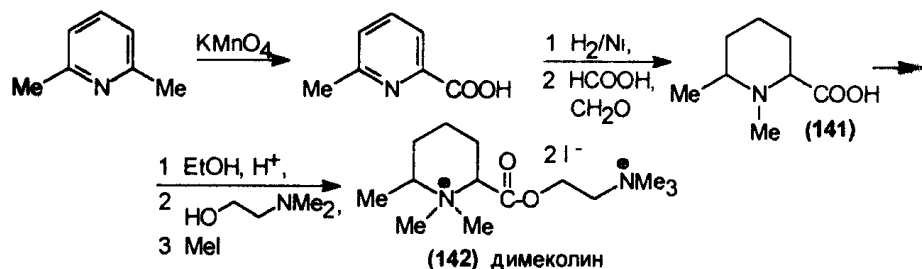
Синтез этих лекарственных веществ основан на конденсации ацетофенонов с формальдегидом и хлоридом аммония по Манниху. На этом этапе образуется смесь соответствующих оксазинов и пиперидолов, которую, в связи с трудностью разделения и малым выходом пиперидолов, при нагревании в растворе HCl превращают в пиперидеины (132). Их гидробромируют до бромпроизводных (133) и в последних атом брома нуклеофильно замещают гидроксилем. Спирты (134) N-алкилируют 1-хлорбутирофеноном, получая транквилизаторы галоперидол, трифлуперидол, моперон (135–137):



При лечении гипертонической болезни, спазмов сосудов и гладкой мускулатуры нашли применение 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин (пирилен, 140) и производное 2-пиперидинкарбоновой кислоты (димеколин, 142), которые используются в виде водорастворимых четвертичных солей. На первой стадии синтеза пирилена (140) конденсируют ацетон с аммиаком в присутствии хлорида кальция, получая NH-пиперидон (138). Затем проводят восстановление карбонильной группы гидразингидратом и N-метилирование по Лейкарту-Валлаху. Полученный таким образом пентаметилзамещенный пиперидин (139) кватернизируют *n*-толуолсульфокислотой:

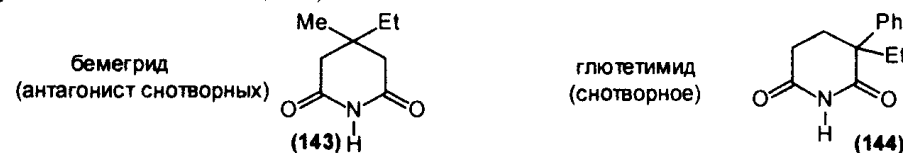


Димеколин (142) получают этерификацией 2-пиперидинкарбоновой кислоты (141) этанолом с последующей переэтерификацией N,N-диметилэтанолом и кватернизацией обоих атомов азота:

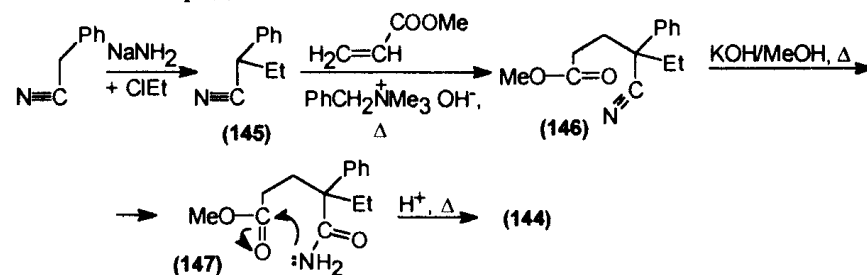


В классе 2,6-диоксопиперидинов также найдены различные лекарственные вещества. Такое производное циклического имида пентандиовой (глутаровой) кислоты, как бемеград (143), является антагонистом снотворных и наркотиков. Его назначают в качестве analeптика при отравлениях ими или после наркоза для пробуждения и стимулирования центральной нервной системы, дыхания и кровообращения. В то же время его близкий аналог (глутетимид, 144), в котором два заместителя находятся не при С-4, а при С-3 пиперидинового цикла, обладает проти-

воположным биодействием – снотворным и седативным (успокаивающим ЦНС):

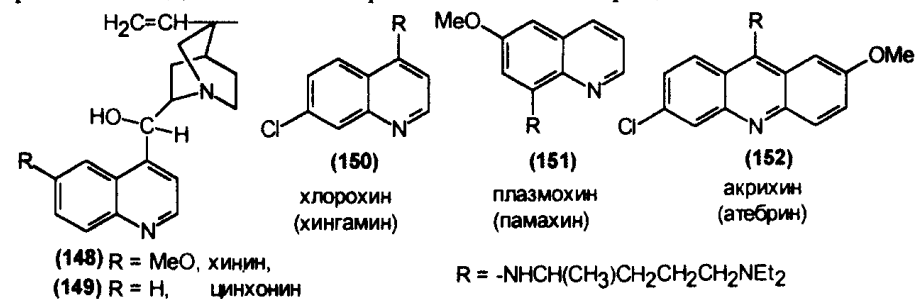


Глутетимид получают на основе последовательных конденсаций фенилацетонитрила сначала с этилхлоридом и далее – с метилакрилатом. Образующийся при этом эфир (146) гидролизуют до моноамида дикарбоновой кислоты (147), который затем циклизуют в пиперидиндион (144) кратковременным нагреванием в кислой среде:



#### 5.4.4. Производные хинолина с антималярийным и антибактериальным действием

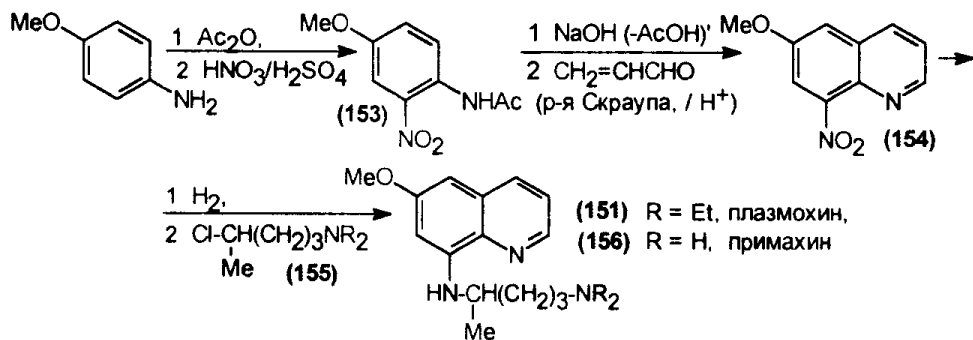
Важное место среди противопаразитарных средств занимают производные хинолина. Так, наиболее известным и эффективным средством борьбы против всех видов малярийного плазмодия является хинин (148) – алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona*), культивируемого в Азии (Индонезия) и Южной Америке. Его кора использовалась при лечении малярии еще в 17-м веке. В чистом виде хинин был выделен в начале 19-го века, а полный синтез осуществлен в 1945 г. Насчитывается более 20 алкалоидов хинного дерева, из которых цинхонин (149) применяют для лечения тропической лихорадки:



После запрета массового использования инсектицида ДДТ (в связи с его способностью накапливаться в тканях животных и приводить к отравлениям) резко возросло число случаев заболеваний малярией (несколько сотен миллионов в год).

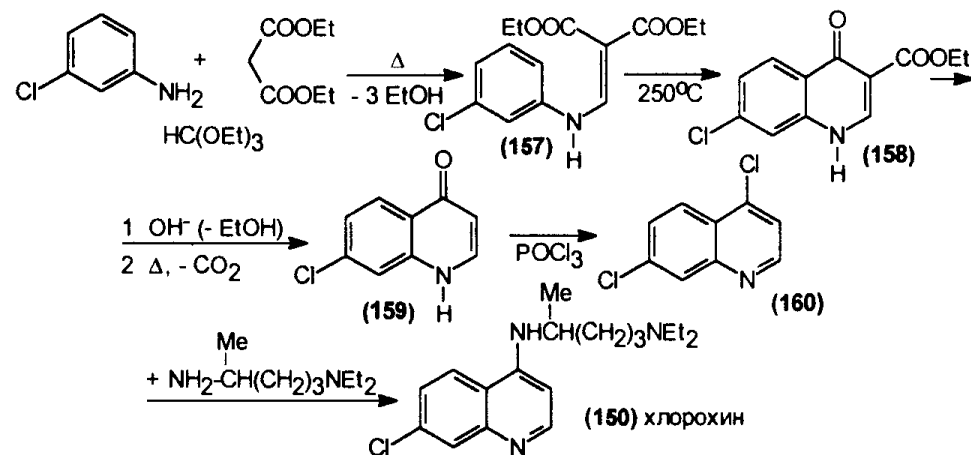
Широкое применение синтетических лекарственных веществ, например (3)–(6), в борьбе с малярией привело к возникновению резистентных штаммов плазмодия [к природному хинину (148) возбудители малярии не имеют резистентности!]. В настоящее время стало известно, что в единственном экземпляре малярийного комара может содержаться до 70 генетических штаммов паразита. Этот факт делает понятным быстроту их эволюции в сторону штаммов, более устойчивых к действию применяемых лекарств. Поэтому значение поисков новых, более эффективных и менее токсичных препаратов (особенно близких по структуре к природному хинину) трудно переоценить.

Первым синтетическим противомаларийным препаратом был плазмохин (памахин, 151). Хинолиновое ядро (154) формируют реакцией Скраупа на основе 2-нитроацетанилида (153). После восстановления нитрогруппы в аминную последнюю алкилируют хлоралкиламинами (155), получая плазмохин (151) или примахин (156):

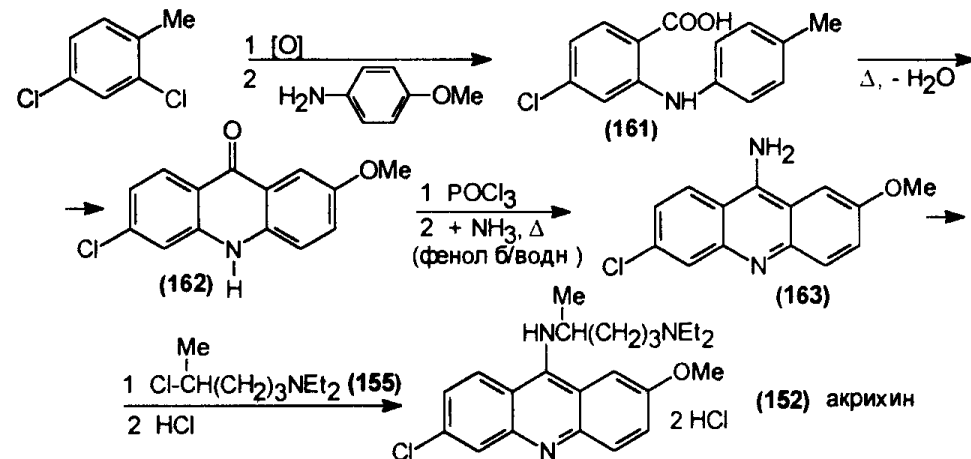


В 1940-х годах был синтезирован наиболее важный из всех аминокинолинов – препарат хлорохин (хингамин, 150). Его шестистадийный синтез начинается с конденсации *m*-хлоранилина с этилмалонатом и триэтоксиметаном (ортоформиатом). Получаемый при этом енамин (157) подвергают внутримолекулярной термоциклизации с образованием эфира 3-хинолинонкарбоновой кислоты (158). После гидролиза и декарбоксилирования получают хинолин-4-он (159), который действием хлороксида фосфора превращают в 4,7-дихлорхинолин (160). Селективное нуклеофильное замещение атома хлора по положению С-4 (гидрокситаутомер) на диаминопентанильный радикал приводит к хингамину (150) (он нашел применение не

только для лечения и профилактики малярии, но и при артритах и красной волчанке):

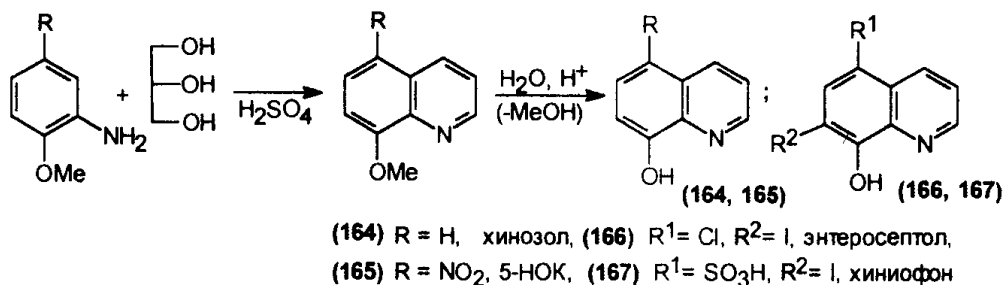


Противомаларийным и противоглистным действием обладает акрихин (152). Он также полезен при лечении красной волчанки и псориаза. Являясь производным 9-амино-2-метокси-6-хлоракридина, акрихин сочетает в себе структуры и биодействие как хлорохина, так и плазмохина. В синтезе акрихина акридиновый скелет (162) получают внутримолекулярной циклизацией диариламина (161), протекающей при повышенной температуре. 9-Акридон (162) хлорируют с помощью хлороксида фосфора до 9-хлоракридина, в котором затем действием аммиака замещают атом хлора на аминогруппу. Алкилирование полученного амина (163) 4-хлоралкиламином (155) приводит к получению акрихина:

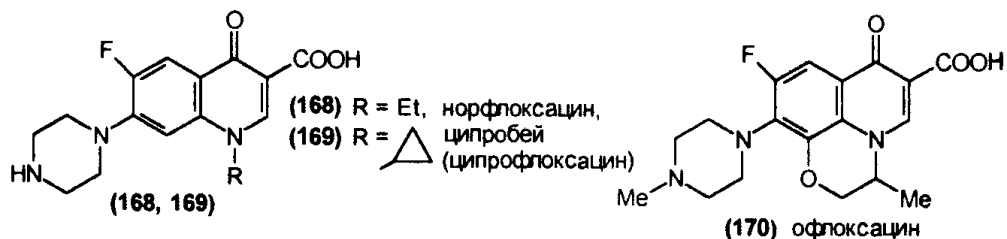




Отдельную группу антибактериальных и противогрибковых лекарственных веществ составили 8-гидроксихинолины. Хинозол (164) нашел применение в качестве антисептика для дезинфекции рук, а также ран, язв и т.п. Его 5-нитропроизводное (5-НОК, 165) является эффективным антибактериальным агентом, применяемым при инфекции почек и мочевыводящих путей. Дизамещенные оксихинолины – энтероцептол (166) и хинофон (167) – используют при лечении дизентерии, диспепсии, кишечных инфекциях и суставном ревматизме. Синтез указанных средств базируется на реакции Скраупа с использованием замещенных аминов, глицерина (или акролеина) и серной кислоты:

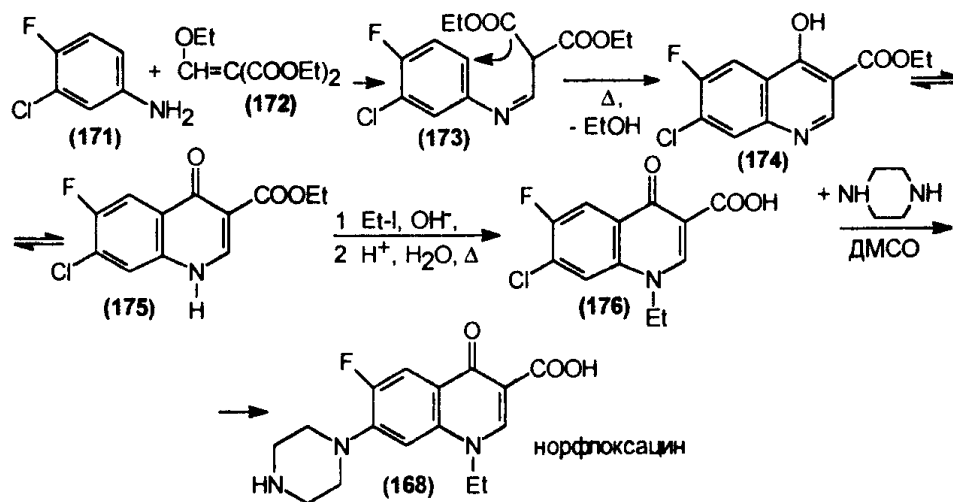


В конце 1980-х годов в медицинскую практику вошли синтетические антибиотики норфлоксацин (168) и офлоксацин (170), обладающие широким спектром антимикробной активности. Они селективно ингибируют ДНК-гиразу и тем самым нарушают нормальный ход развития двойной спирали кольцевой ДНК у патогенных бактерий. Ведутся интенсивные поисковые работы по синтезу производных хинолон-3-карбоксикислот, особенно содержащих при С-6 фтор, а при С-7 – пиперазинильные заместители. Синтезированы и испытаны многие тысячи подобных фторхинолонов:



Синтез норфлоксацина (168) начинается с конденсации по типу присоединения-элиминирования дигалогенанилина (171) с этоксиметиленмалонатом (172). Образующийся при этом имин (173) термически циклизуется в смесь таутомерных хинолинов

(174, 175). Региоселективность такой циклизации обеспечивается стерическим контролем атома хлора. N-Алкилированием хинолина (175) с последующим гидролизом эфирной группы и нуклеофильным замещением атома хлора в енаmine (176) на пиперазинильный радикал получают антибиотик (168):

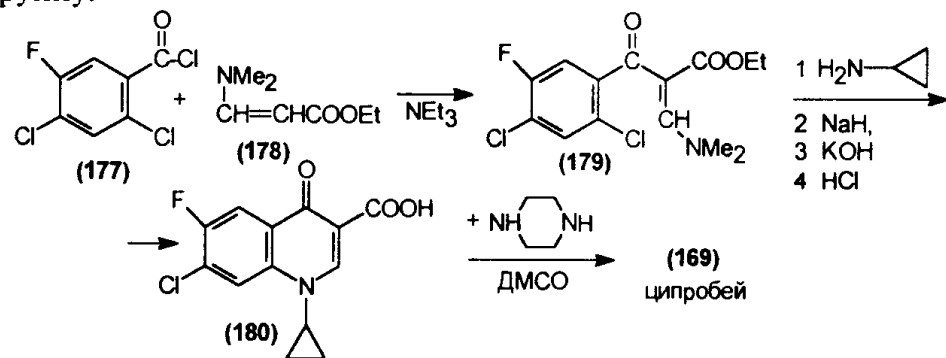


В структуре офлоксацина (170) имеется хиральный центр. Установлено, что S-энантиомер лучше растворим в воде и более активен.

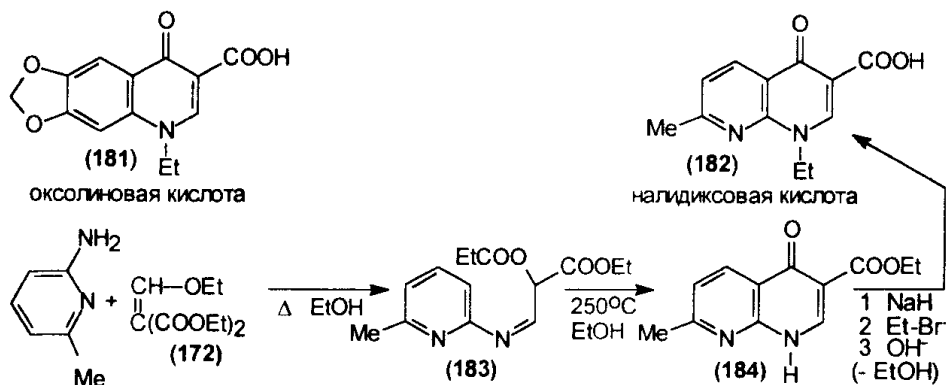
Антибактериальный препарат того же ряда ципробей (169), по данным за 1990 г., входил в первую десятку по суммам мировых продаж лекарственных средств. При изучении зависимости структура–активность оказалось, что введение 1-циклопропильного заместителя резко усиливает антибактериальное действие фторхинолонов.

По вышеприведенному пути синтеза норфлоксацина (168) нельзя получить ципробей (169) из-за невозможности проалкилировать хинолины (175) бромциклопропаном. Поэтому ципробей синтезируют на основе хлорангидрида тригалогенбензойной кислоты (177), которую конденсируют с 3-диметиламиноакрилатом (178) с образованием аминovinилкетона (179). Эта реакция происходит и с аминциклопропильным производным акрилата. Однако более эффективным способом введения аминциклопропильного радикала оказалось замещение диметиламинного фрагмента в молекуле (179) аминциклопропаном. Циклоконденсацию циклопропиламинovinильного производного с образованием хинолинонового ядра проводят в присутствии гидроксида натрия. Затем, после стадии гидролиза, атом хлора при

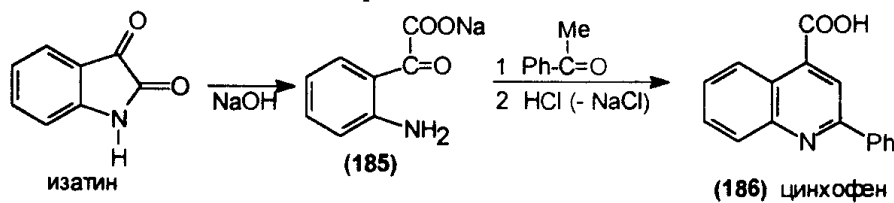
C-7 в соединении (180) замещают на пиперазинильную группу:



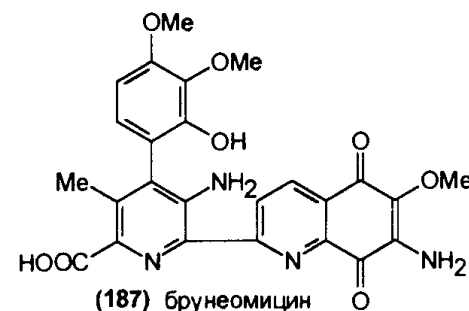
Оксолиновая (181) и налидиксовая (182) кислоты сыграли роль предшественников для создания фторхинолоновых антибиотиков. Эти кислоты сами являются высокоэффективными антимикробными веществами, причем кислота (181) в 10 раз активнее ингибирует ДНК-гиразу, чем ее азааналог (182). Кислоту (182), используемую главным образом при инфекциях мочевых путей, производят аналогично синтезу норфлоксацина через имин (183) и нафтиридин (184).



В лечении подагры (отложение мочевой кислоты в суставах) используется производное хинолин-4-карбоновой кислоты (цинхофен, 186). Это средство способствует выводу мочевой кислоты из тканей в кровь. Цинхофен получают щелочной дециклизацией лактама изатиновой кислоты (изатина) в соль (185), которую рециклируют совместно с ацетофеноном с образованием хинолинового ядра.

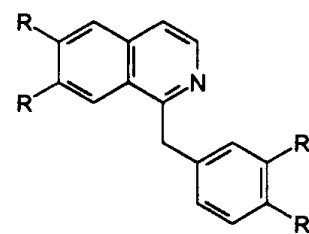


В химиотерапии лимфолейкозов и других злокачественных опухолей успешно применяют природный антибиотик брунеомицин (стрептонигрин, 187), строение которого включает 4-арилпиридиновый и хинолиндионный фрагменты, его выделяют из культуральной жидкости *Actynomyces albus*.

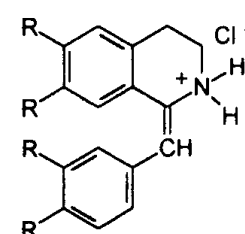


#### 5.4.5. Изохинолины в качестве спазмолитиков и трипаноцидов

К лекарственным веществам изохинолинового ряда относятся такие известные спазмолитики, как опиумный алкалоид папаверин (188) и его синтетический аналог но-шпа (189). Их назначают при стенокардии, спазмах желудка, кишечника, бронхов, периферических сосудов и сосудов головного мозга. Папаверин был выделен в 1884 г из млечного сока незрелых плодов мака (опия), где он содержится в количестве до 1%. К этому же химическому классу соединений принадлежит алкалоид яда кураре тубокурарин (190), который в медицине нашел безопасное применение в качестве миорелаксанта, вызывающего длительное расслабление скелетной мускулатуры при операциях под наркозом. Это четвертичное основание выделяют из *Chondrodendron tomentosum*.

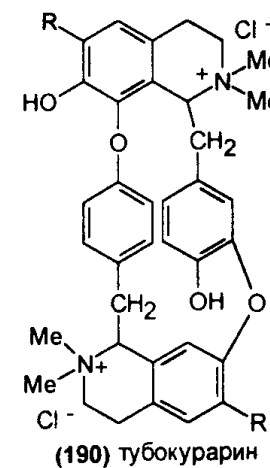


(188) папаверин



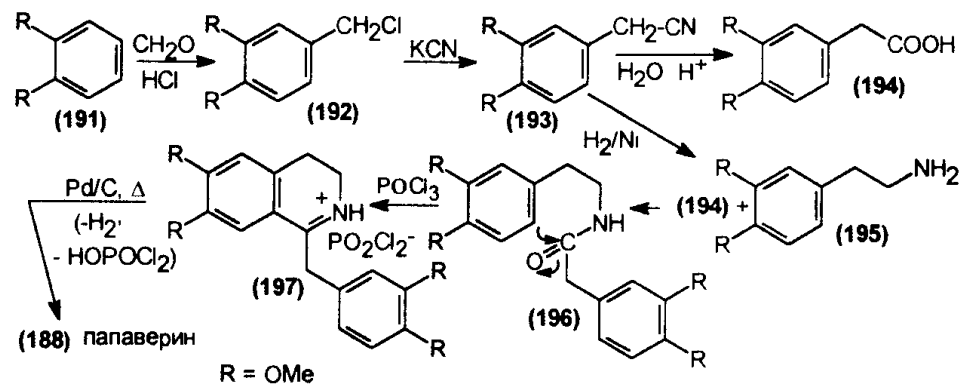
(189) но-шпа

R = OMe

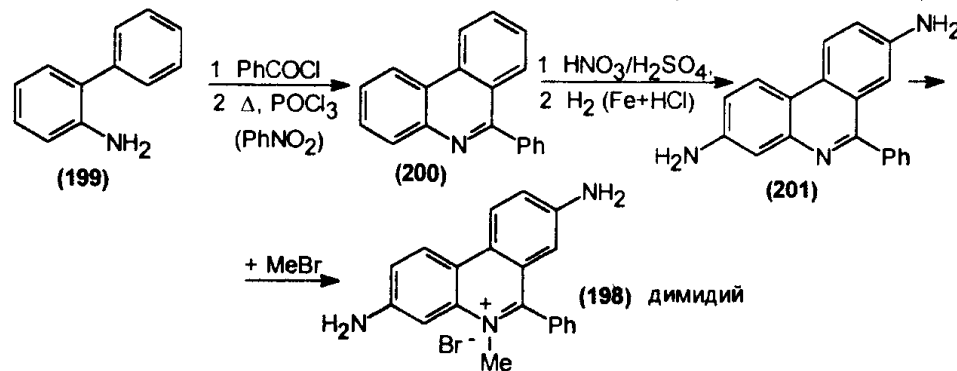


(190) тубокурарин

Папаверин синтезируют исходя из вератрола (191), который хлорметилируют, выделяют изомер (192) и затем превращают его замещением атома хлора на циангруппу в арилэтонитрил (193). Его гидролизом получают арилуксусную кислоту (194), а гидрированием – арилэтиламин (195). При нагревании смеси этих двух веществ (194) и (195) получают амид (196), который под действием хлороксида фосфора циклизуют в 3,4-дигидропапаверин (197). Каталитическим дегидрированием его затем превращают в алкалоид (188):



После открытия трипаноцидных свойств у некоторых производных акридинов был создан димидий (198) – эффективное средство для лечения трипаносомозов – болезней, вызываемых паразитическими микроорганизмами (трипаносомами), переносчиками которых являются муха це-це (вызывает африканскую “сонную болезнь”) и клоп триатомид (вызывает южноамериканскую болезнь чага). При синтезе димидия используют 2-аминобифенил (199), который циклизуют в виде N-ацильного производного путем нагревания в нитробензоле в присутствии хлороксида фосфора. В результате этой реакции образуется азафенантрен (200), который затем нитруют до динитропроизводных. Изомер, содержащий нитрогруппы при С-3 и С-8, восстанавливают в диамин (201) и превращают его в бромметилат (198):

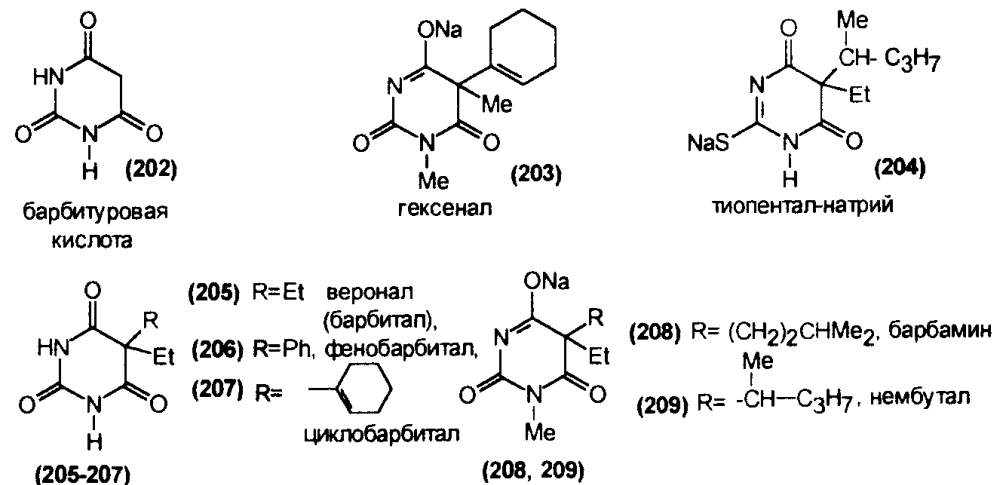


Кватернизация пиридинового атома азота значительно повышает биоактивность препарата.

## 5.4.6. Производные пиримидинов

### 5.4.6.1. Снотворные на основе триоксопиримидинов

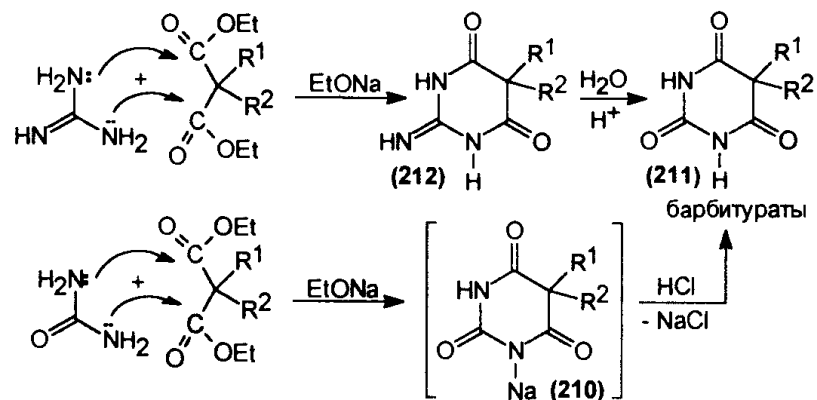
Барбитуровая кислота (202) лежит в основе большого класса широко используемых снотворных веществ, например барбитуратов (202–209):



Механизм их действия пока не раскрыт в деталях. Предположительно они активируют функцию γ-аминомасляной кислоты – природного нейромедиатора торможения передачи нервных импульсов в ЦНС (см. разд. 2.5.3). Некоторые из барбитуратов оказывают антиконвульсивное действие (фенобарбитал, 206), другие – анестезирующее [гексенал (203) и тиопентал-натрий (204) используют в неингаляционном наркозе для общего обезболивания организма]. Ранее их применяли также как седативные средства, но к настоящему времени они вытеснены в этом плане бензодиазепинами – более эффективными успокаивающими средствами. Отмечены случаи физического привыкания к некоторым снотворным этой группы циклических уреидов. Первый представитель снотворных рассматриваемого типа – веронал (205) – начал использоваться с 1903 г. С тех пор получено множество 5,5-дизамещенных производных триоксопиримидинов, в которых протоны NH-группы обладают кислотностью (в иминольной форме) благодаря акцепторному действию трех С=О-групп. Это обстоятельство позволяет применять большую часть барбитуратов в виде их натриевых солей.

Особенно успешно подобные барбитураты стали применять совместно с ингаляционными анестетиками в хирургии (при инъекциях срок их действия – до трех часов, а прием в виде пилюль обеспечивает сон до шести и более часов) Установлено, что сила и длительность снотворного действия барбитуратов возрастает с удлинением алкильной цепи при С-5 до шести атомов углерода, а затем оно уменьшается и появляется возбуждающее действие. Разветвление боковой алкильной цепи, введение двойных связей, атомов галогенов (особенно брома) или одной фенильной группы усиливает снотворный эффект

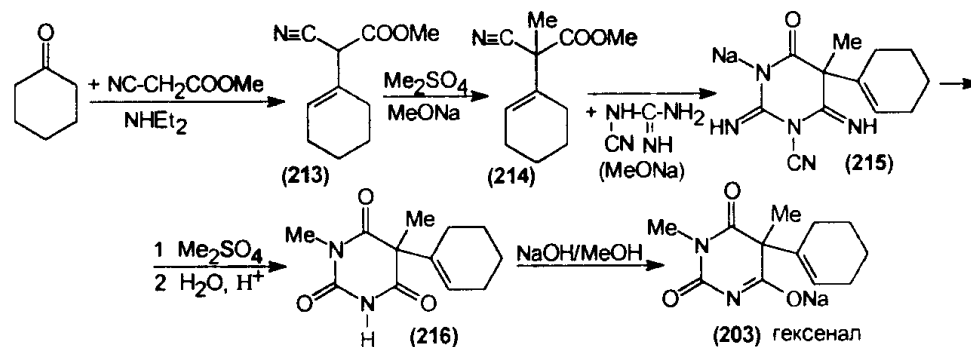
Общая схема получения барбитуратов (211) основана на циклоконденсации замещенных эфиров малоновой кислоты с мочевиной или гуанидином в присутствии этоксида натрия В первом случае образуется промежуточная натриевая соль (210), а во втором – промежуточный имин (212), которые затем переводят в уреиды (211):



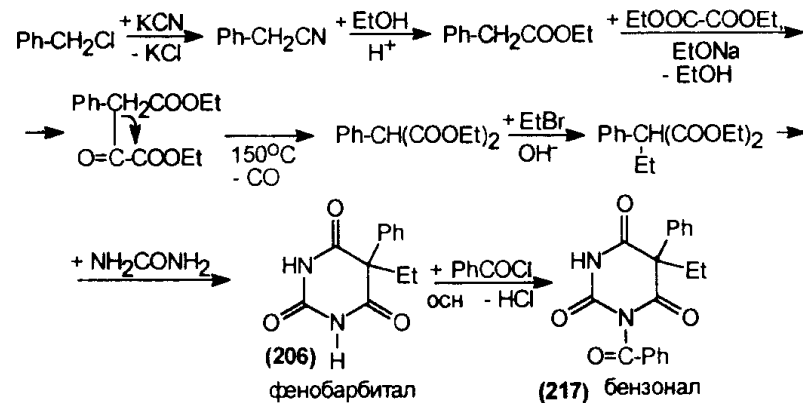
Отметим, что в этих процессах конденсации неосновные атомы азота в карбамиде и гуанидине сохраняют нуклеофильность, достаточную для успешной атаки карбонильных атомов углерода в исходном малонате

Обычно получение 5,5-дизамещенных барбитуратов не вызывает больших проблем, но необходимость ввести циклоалифатические или ароматические заместители усложняет синтез. При получении гексенала (203) сначала синтезируют ключевое производное мононитрилмалоната (214) Для этого конденсируют циклогексанон с цианацетатом до производного циклогексена (213), которое затем метилируют диметилсульфатом. Обе однотипные реакции катализируются основаниями Дизамещенный малонат (214) далее циклизуют с циангуанидином Образовавшееся при этом натриевое производное диазина (215) N-метилируют (замещением натрия), а затем проводят гидролиз.

Полученный триоксопиримидин (216) обрабатывают щелочью в метаноле, что приводит к таутомерному иминоляту (203):



Ниже представлена аналогичная схема синтеза двух барбитуратов, один из которых является типичным снотворным с антиконвульсивным и седативным побочным эффектом (фенобарбитал, 206), а другой – типичным противосудорожным средством, применяемым при эпилепсии и не обладающим снотворным действием (бензонал, 217):

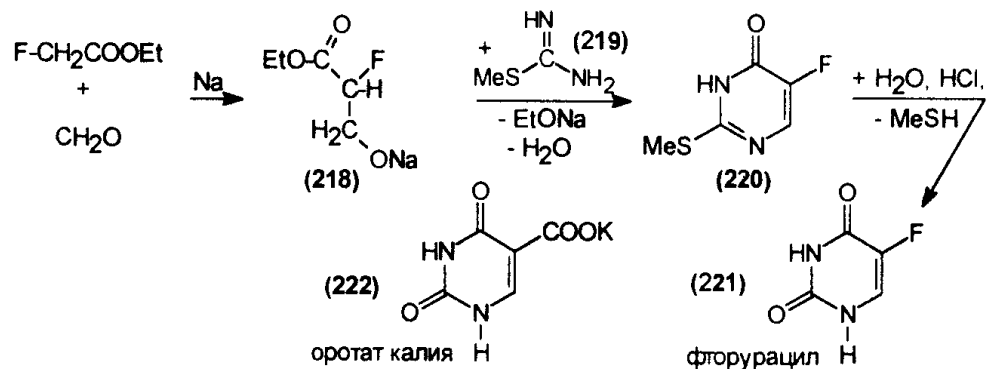


Бензонал дает яркий пример глубины зависимости структура-биоактивность. Структура бензонала, казалось бы, очень незначительно отличается от строения своего предшественника – фенобарбитала. Тем не менее простое бензоилирование фенобарбитала по одному атому имидного азота приводит не к незначительному изменению уровня ожидаемой снотворной активности, а к ее полному исчезновению При этом слабые антиконвульсивные свойства фенобарбитала (его побочное действие) развиваются у бензонала в мощный противосудорожный эффект

#### 5.4 6.2. Противораковые средства диоксопиримидинового ряда

Современный арсенал противораковых средств составляют четыре основные группы Первую группу формируют синтетические алкилирующие агенты цитостатики типа этиленимино-

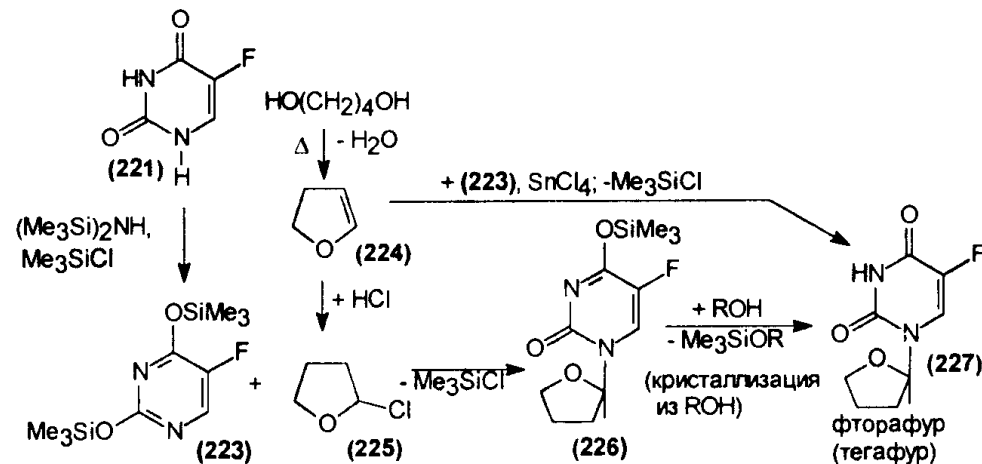
вых производных (см. разд. 2.2), проспидина (см. разд. 5.4.7) и нитрозометилмочевины  $\text{NH}_2\text{CON}(\text{NO})\text{Me}$ . Другая группа включает в себя природные вещества типа алкалоидов (стрепто-нигрин, см. разд. 5.4.4), антибиотиков (тетрациклины, см. разд. 4.8), гормональных веществ и ферментов. Третья группа – координационные соединения таких ионов металлов, как Pt, Ru, Rh, Ti, Al, Zn (цитостатики цисплатин, карбоплатин); производные порфиринов и тетраазпорфиринов, используемых в качестве сенсоров в фотодинамической терапии рака (см. разд. 5.3.2.3). В четвертую группу входят вещества антиметаболического действия – производные урацила (фторафур и др.), замещенные пурины (меркаптопурин, см. разд. 5.4.9) и птеридины (метотрексат, см. разд. 5.4.11). Первым противоопухолевым препаратом диоксопиримидинового ряда был 5-фторурацил (221). Пиримидиновое ядро в его синтезе конструируют циклоконденсацией эфира натрийоксометиленфторуксусной кислоты (218) с S-метилизотиомочевиной (219). После гидролиза метилтиольной группы в пиримидине (220) получают синтетический антиметаболит (221):



Отметим, что аналогичным методом производят оротат калия (222), который относят к витамину  $\text{B}_{13}$  (применяют при лечении сердечно-сосудистых заболеваний и как анаболик при нарушениях белкового обмена).

Модификацией структуры фторурацила в середине 1970-х годов был создан широко используемый сейчас другой антиметаболический противоопухолевый агент фторафур (тегафур, 227). Его синтез начинается с O-силилирования фторурацила (221) гексаметилдисилазаном. Полученный пиримидин (223) региоселективно (стерический контроль) алкилируют 2-хлортетрагидрофураном (225). Затем снимают силильную защиту простой кристаллизацией эфира (226) из пропанола. В другом

методе пиримидин (223) алкилируют дигидрофураном (224) в присутствии тетраоксида олова:



Оба лекарственных вещества (221) и (227) применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта. Первый вводят внутривенно, ибо он плохо всасывается при пероральном приеме. Второй же легко всасывается в случае приема в виде таблеток. Попадая в раковые клетки, эти соединения превращаются в 5-фтордезоксиримидинмонофосфаты и в качестве таковых ингибируют тимидилатсинтетазу. При этом тормозится биосинтез одного из оснований ДНК – тимидина – и тем самым подавляется синтез ДНК раковой клетки.

Фторурацил и фторафур имеют определенную токсичность и для здоровых клеток, что диктует необходимость создания новых лекарственных веществ на основе плодотворной идеи антиметаболитов.

#### 5.4.6.3. Производные пиримидинов с антивирусной (антиСПИДной) и антимикробной активностью

В 20-м веке наука добилась больших успехов в борьбе со многими, в том числе и с когда-то считавшимися неизлечимыми инфекционными болезнями, например чумой, оспой, проказой и т.д. Но эра передаваемых (заразных) болезней, к сожалению, далека от завершения, несмотря на бурное развитие в последнюю четверть столетия науки и практики органического и фармацевтического синтеза, генетики и биотехнологии, молекулярной биологии и медицины в целом. Некоторые старые, казалось бы, побежденные болезни, такие как туберкулез и малярия, начали снова выходить из-под контроля. В то же время продол-

жают возникать новые инфекционные заболевания, например СПИД, болезнь легионеров, гантавирусный легочный синдром. Поэтому химики, биологи, медики и другие специалисты всегда должны быть готовы к борьбе с появляющимися неизвестными ранее патогенными микроорганизмами и вызываемыми ими инфекционными болезнями. Одной из самых серьезных является открытая в США в начале 1980-х годов болезнь, названная синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД; по-английски AIDS – acquired immunodeficiency syndrom). Ее опасность заключается не только в том, что она приводит к летальному исходу, но и в том, что это – инфекционное (вирусное) заболевание. К настоящему времени СПИД приобрел пандемический характер и охватывает почти все страны мира. На 1998 г. число инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) во всем мире достигло 30 млн человек (в США – от 600 до 900 тыс., в России – от 30 до 100 тыс. человек). Передается этот вирус от ВИЧ-инфицированного через кровь или половые контакты.

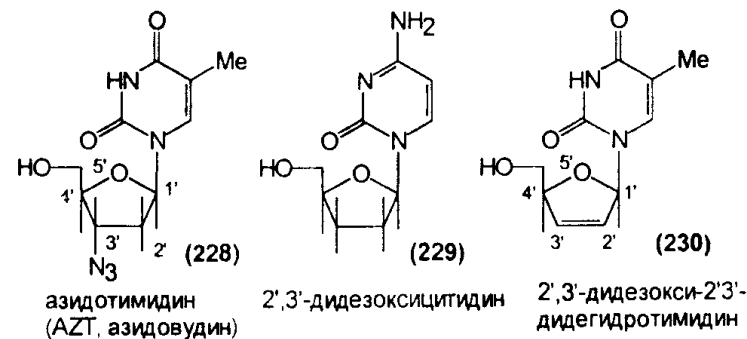
Любой вирус (вариант) состоит из нуклеиновой кислоты (НК), защищаемой капсидом (цилиндрической или сферической оболочкой белкового типа, иногда с включением липидов и сахаров). Капсид выполняет также функцию взаимодействия с клетками чужого организма, способствуя проникновению вирусной НК внутрь клетки-хозяина и запуску там синтеза новых вирусных молекул. В случае ВИЧ сложность заключается в том, что в чужом организме он встраивается в клетки самой иммунной системы (в лейкоциты, фагоциты, лимфоциты), призванной бороться с патогенными микроорганизмами. И как только зараженный организм включает в действие защитную иммунную систему, вместе с размножением собственных иммунных клеток начинается бурный рост числа ВИЧ, и клетка-хозяин теряет генетический контроль над биопроцессами. Иммунные силы (сопротивляемость) организма, таким образом, слабеют, и у больных СПИДом возрастает вероятность заражения другими инфекциями – туберкулезом, пневмонией, лейкозами и т.д.

К настоящему времени для лечения от СПИДа, причисляемого к “болезням XXI века”, применяют уже дюжину синтетических лекарственных веществ, однако все они только понижают концентрацию вируса. Более того, этот вирус очень быстро эволюционирует, давая уже за один репродуктивный цикл одну мутацию. Возникающая у разновидностей ВИЧ резистентность приводит к необходимости использовать композиции (“коктейли”) из двух-трех лекарств. Это удорожает курс лечения

(в год до 20 тыс. долларов). Следует отметить, что все известные лекарственные вещества, кроме того, токсичны, и поэтому длительность курса лечения не может пока превышать 2–3 лет. Вместе с тем после прекращения приема лекарственных веществ концентрация ВИЧ снова быстро возрастает, и через некоторое время лечение необходимо возобновлять.

Точками воздействия (биомишенями) лекарственных веществ на ВИЧ могут быть: капсид (ее разрушение), нуклеиновая кислота (ее мутация, ингибирование или разрыв) и, наконец, ферменты, которые участвуют в репликации НК.

Некоторые синтетические лекарственные вещества (228)–(230) против СПИДа имеют нуклеозидную природу и считаются антиметаболитами, могущими “спутать карты” вирусной НК:

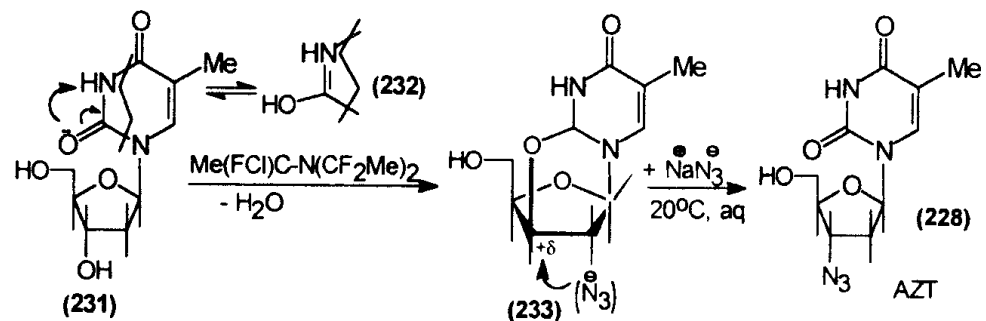


Установлено, что эти препараты в организме фосфорилируются клеточными ферментами до 5'-трифосфатов и в этой форме являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ (ОТ ВИЧ), которая катализирует транскрипцию одноцепочечной вирусной РНК в двухцепочечную ДНК. Являясь пролекарствами, нуклеозидные антиСПИДные препараты воздействуют на ферментную биомишень и оказываются терминаторами роста цепи вирусной ДНК, что приводит, таким образом, к остановке размножения ВИЧ. Замечено также, что указанные 5'-трифосфаты могут ингибировать ДНК-полимеразы клетки-хозяина и давать значительные токсические эффекты. При длительном использовании препаратов появляются резистентные к ним штаммы ВИЧ, в которых репликация на уровне НК уже не нарушается. Недавно установлено, что длительное использование AZT, (228) вызывает мутации в активном центре ОТ ВИЧ в кодонах Asp 67 (он переходит в кодон Asn), Lys 70 (мутирует в Arg) и Thr 215 (дает кодон Tyr). Таким образом, мутированная ОТ ВИЧ уже не подвержена ингибированию азидовудином (228).

Наиболее широкое применение нашел азидотимидин (228) (сумма продаж в 1990 г. составила 287 млн долларов). Интерес-

но, что это вещество впервые было синтезировано еще в 1964 г. в рамках поиска противораковых средств. В США его промышленное производство в 1997 г. составило 40 т (в России оно налажено в 1991 г. и в 1997 г. произведено 0,3 т).

Первоначально дезокситимидин (231) подвергают внутримолекулярной этерификации-циклизации в присутствии полигалогентриэтиламина. В этой реакции участвует, с одной стороны, гидроксил иминольного таутомера (232), а с другой (после предварительной инверсии стереохимии), – гидроксильная группа при С-3 дезоксирибозы. Образовавшийся полицикл (233) обрабатывают азидом натрия в воде. Сильный нуклеофил  $\text{N}_3^-$  атакует электронодефицитный атом С-3 рибозы со стороны, обратной атому кислорода (снизу). При этом раскрывается эфирная связь, и возникающая в молекуле (228) азидная группа оказывается в стереохимически прежнем (в отношении к исходному гидроксилу) положении:



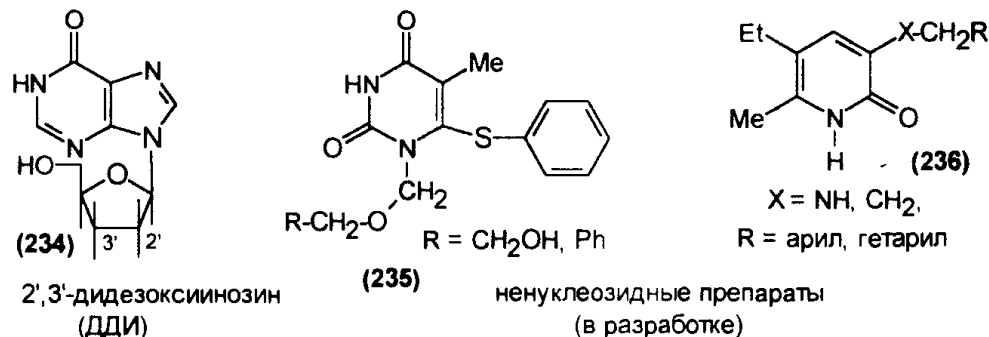
Отметим здесь же, что в клинике СПИДа используют и такой нуклеозидный препарат, как производное пурина 2',3'-дидезоксиинозин (ДДИ, 234). Механизм его биодействия, токсичность и стимулирование мутаций ОТ ВИЧ аналогичны таковым у рассмотренных выше производных пиридина (228)–(230).

Существует несколько стратегий снижения уровня токсичности у известных препаратов, используемых против СПИДа.

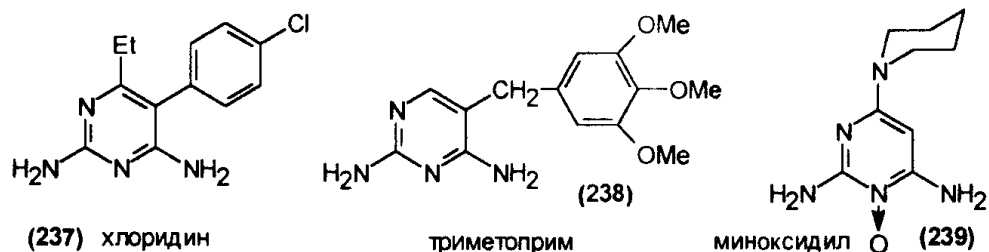
Одна из них базируется на резком улучшении проходимости AZT и ему подобных нуклеозидных препаратов через липидные мембраны. С этой целью синтезируют их фосфатные производные и вводят такие пролекарства в искусственные липосомы. Приготовленная в таком виде система “препарат + носитель” хорошо преодолевает мембранный барьер лейкоцитов. В России создан и проходит испытания препарат “фосфазид”, имеющий в несколько раз меньшую токсичность, чем AZT.

Другой подход состоит в разработке ненуклеозидных лекарственных веществ, которые не нуждаются в фосфорилировании

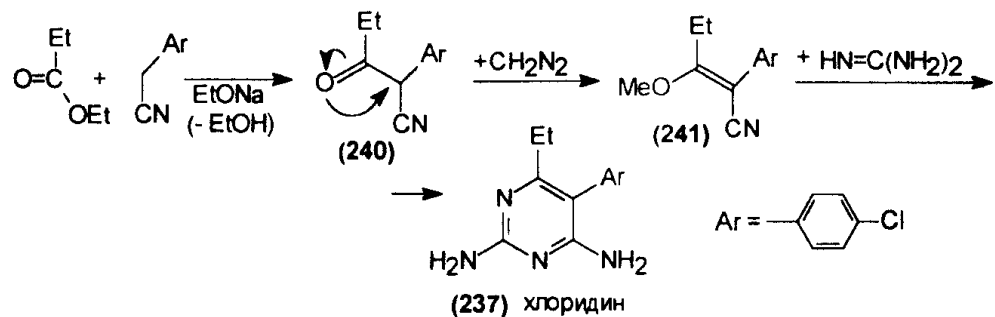
для проникновения через клеточные мембраны и более избирательно взаимодействуют только с зараженными клетками. Примером могут служить группа веществ типа (235) с пиридино-вой основой и ряд пиридонов-2 (236), которые в настоящее время интенсивно изучаются в качестве потенциальных соединений против СПИДа:



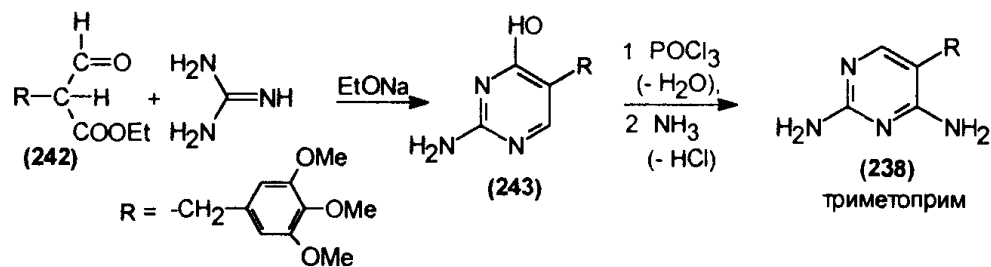
Аминозамещенные пиридины обладают антимикробным действием, например вещества (237) и (238):



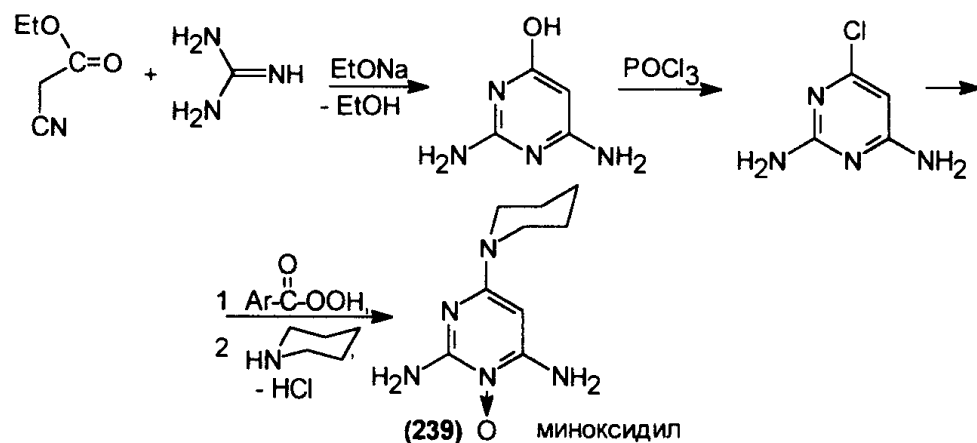
Противомаларийный препарат хлоридин (237) синтезируют из *п*-хлорфенилацетонитрила его последовательной конденсацией (по его активной метиленовой группе) сначала с этилпропионатом до кетона (240), а затем с diazometаном. Полученный цианвиниловый эфир (241) далее циклизуют с гуанидином:



Триметоприм (238) – антимикробный препарат, ингибирующий превращение бактериальной дигидрофолиевой кислоты в ее тетрагидропроизводное, – получают аналогичной циклоконденсацией альдегида (242) с гуанидином с последующей двухстадийной заменой ОН-группы в пириимидине (243) на аминную:



Среди аминопириимидинов найдены не только бактерицидные средства. Так, миноксидил (239) оказался эффективным гипотензивным агентом благодаря сосудорасширяющему действию. Его синтез также аналогичен рассмотренным выше схемам формирования пириимидинового ядра и нуклеофильного замещения атома хлора:



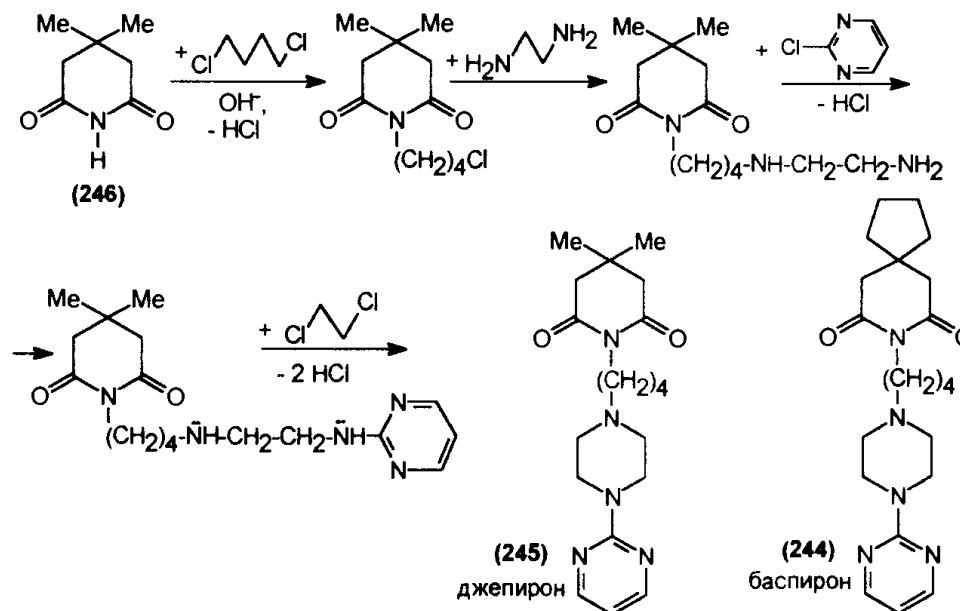
#### 5.4.7. Производные пиперазина и пиридазина

Сам пиперазин (в виде четвертичных солей) и некоторые его производные применяют при гельминтозах (как противоглист-ные средства).

Интересную группу нейролептиков формируют соединения, включающие сразу три азотистых гетероцикла: пириимидин, пи-разин и пиперидин. Базовым препаратом в этом ряду является

баспирон (244). Его структура послужила основой для создания серии аналогов, в том числе джепирона (245). Оба препарата относятся к фармакологическому классу анксиолитиков (от англ. anxious – беспокойный). Они обладают свойством снимать беспокойство и страх. Установлено, что механизм их действия отличается от такового бензодиазепиновых нейролептиков (иные рецепторы).

Синтез джепирона (245) достаточно прост и заключается в нескольких реакциях N-алкилирования и N-арилрования. Исходным веществом служит 2,6-диоксопиперидин (246):

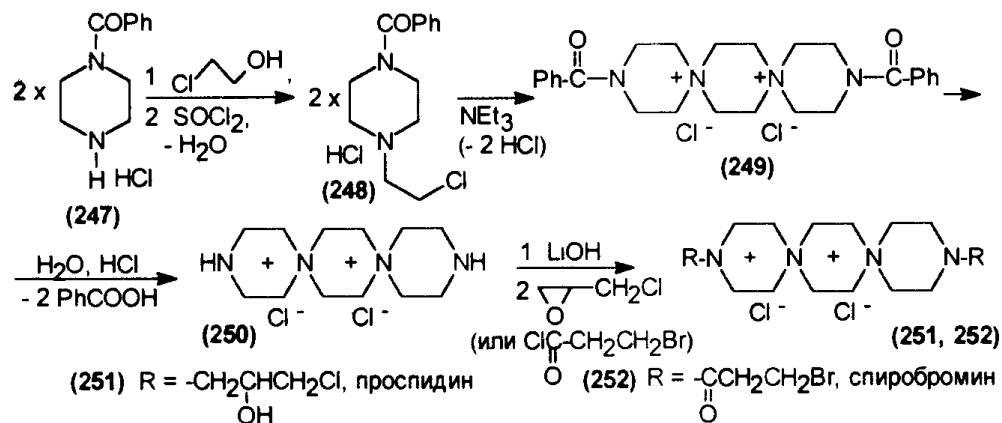


Сопоставление строения баспирона (244) и джепирона (245) свидетельствует о том, что спирофрагмент не является в этой группе лекарственных веществ обязательным для проявления высокой нейролептической активности.

Важное место среди противораковых препаратов алкилирующего действия (цитостатиков) занимают производные пиперазина (в виде N,N-диспиротрипиперазиния, 250) Проспидин (251) и спиробромин (252) назначают при лечении лейкозов, лимфом, раке гортани, яичников, легких и кожи. Получают их из N-бензоилпиперазина (247), который алкилируют хлорэтанол-ом, а алкилат хлорируют тионилхлоридом в хлорэтилпроизводное (248). Наличие в нем N-хлорэтильной группы позволяет осуществить его циклодимеризацию, протекающую под дей-ствием триэтиламина. Димер (249) после снятия бензоильных групп кислотным гидролизом и обработки щелочью N-

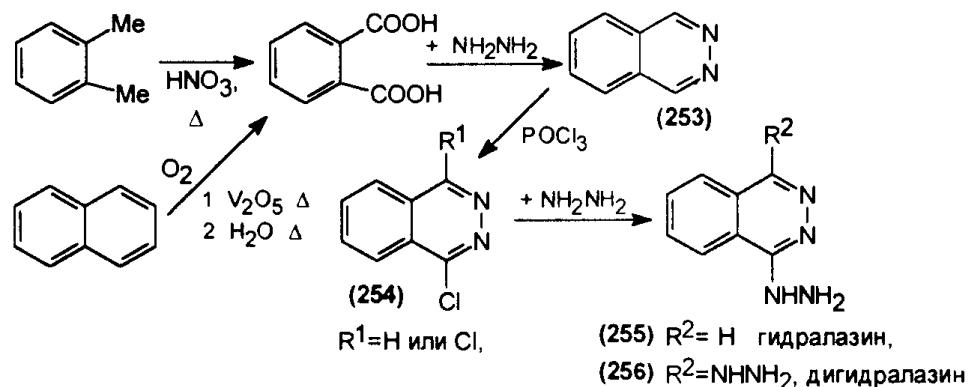


диалкилируют хлорметилоксираном (или диалкилируют хлорангидридом 3-бромпропионовой кислоты), что приводит к проспидину (251) или спиробромину (252):



Некоторые лекарственные вещества содержат ядро пиридазина. Так, соединения (255) и (256) нашли применение в лечении гипертонии, ограниченное, однако, их токсичностью.

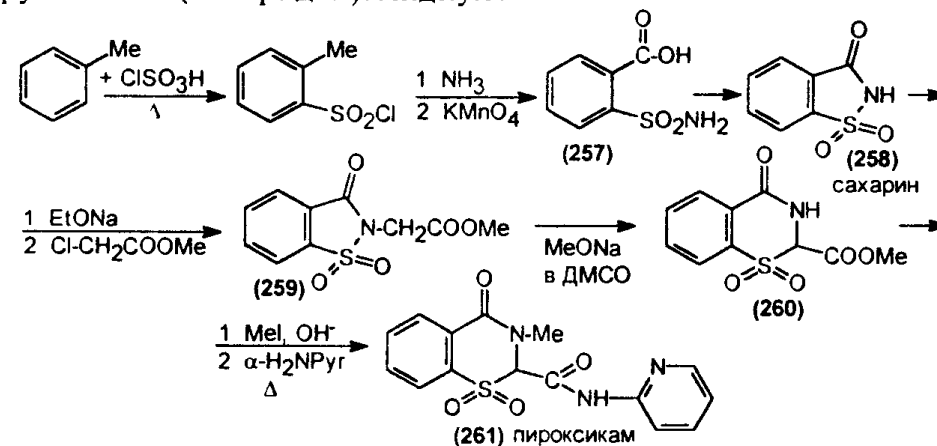
Синтезируют фталазиновое (бензопиридазиновое) ядро (253) конденсацией *o*-фталевой кислоты с гидразином. Затем действием хлороксида фосфора получают 1-хлор- или 1,4-дихлорпроизводные (254), в которых атомы галогена замещают гидразинильными группами с образованием препаратов (255) или (256):



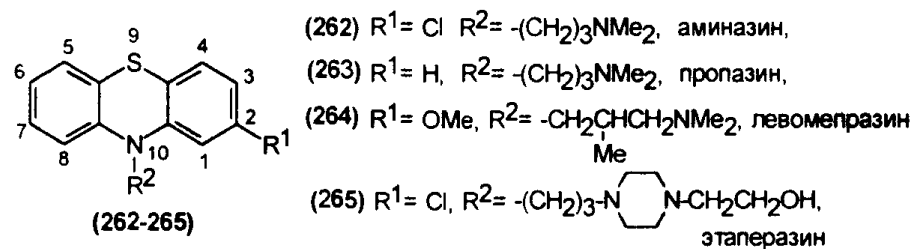
#### 5.4.8. Бензотиазины. Нейролептики фенотиазинового ряда

Из бензотиазинов широкое использование с конца 1980-х годов получило противовоспалительное средство нестероидного типа – пироксикам (фельден, 261). Исходным веществом для синтеза бензотиазинового ядра служит *o*-сульфамидное производное бензойной кислоты (257). Получаемый имид (сахарин, 258) переводят в N-натрийпроизводное и N-алкилируют его

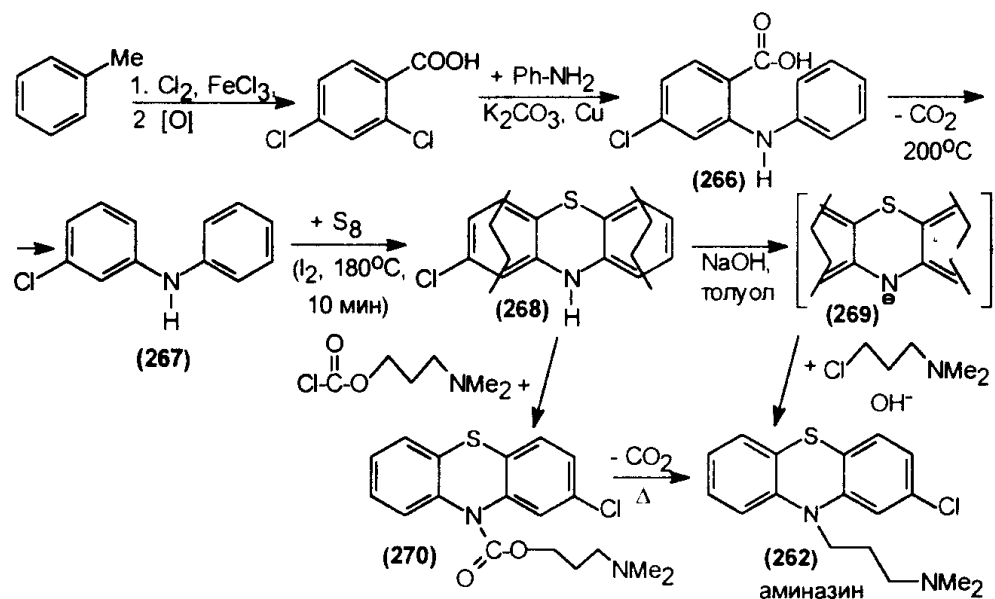
эфиром хлорометилсульфатной кислоты. Затем под действием метилата натрия в соединении (259) раскрывается по связи S—N пятичленное кольцо, и происходит рециклизация с образованием шестичленного тиазинового кольца (соединение 260). На последних двух стадиях этой схемы синтеза пироксикама (261) проводят N-метилирование и превращение сложноэфирной группы в N-(2-пиридил)амидную:



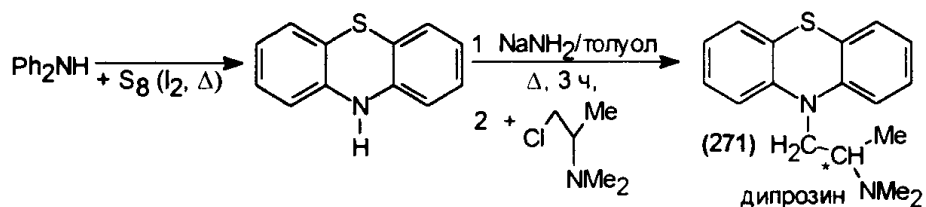
Введение с 1950-х годов в практику психотерапии фенотиазиновых нейролептиков ознаменовало начало бурного развития химиотерапии психических заболеваний, и прежде всего шизофрении. Препараты этого фармацевтического блока, например соединения (262)–(265), резко снижают агрессивность, уменьшают чувство страха и реакции на внешние раздражители. В отличие от нейролептиков бензодиазепинового ряда они подавляют бред и галлюцинации, не проявляя снотворного эффекта. Точный механизм их действия пока не установлен, но полагают, что фенотиазины блокируют выделение адреналина и серотонина, снимая тем самым их возбуждающее действие. Большая часть фенотиазиновых транквилизаторов обладает также выраженными антигистаминными и противорвотными (антиэметики) свойствами. По химическому строению все они имеют при N-10 аминокильные заместители, а положение С-2 свободно (пропазин, 263) или замещено галогеном (аминазин, 262 и этаперазин, 265) или метоксигруппой (левомепразин, 264):



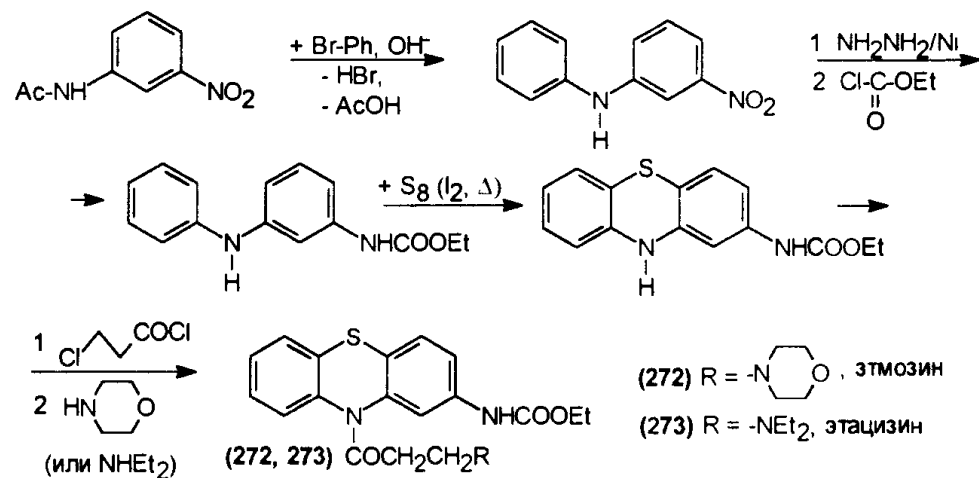
Главными реакциями в синтезе фенотиазинов являются N-арилрование производных анилина [например, в синтезе аминазина (262) это получение диариламина (266)] и гетероциклизация диариламинов. Последнюю осуществляют обычно нагреванием с серой, часто в присутствии каталитических количеств иода [см., например, превращение (267) в (268)]. Завершается синтез этих лекарственных веществ обычно N-алкилированием фенотиазинового ядра хлоралкиламинами в присутствии щелочных агентов через анион типа (269). В случае заместителей, чувствительных к действию щелочей, прибегают к введению аминоалкильных групп через карбаматы (270), термически разлагаемые с выделением диоксида углерода:



В некоторых случаях антигистаминное действие в N-алкиламиноалкилфенотиазинах становится главным лечебным фактором, а свойства транквилизатора ослабевают до уровня малозначительного побочного эффекта. Так, дипрозин (или рацемический прометазин, 271) назначается для лечения аллергических заболеваний. Он обладает слабым седативным действием. Схема его синтеза аналогична рассмотренной выше:



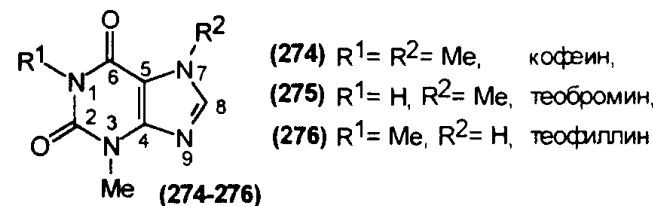
Любопытно, что замена аминоалкильной группы при N-10 фенотиазина на аминоацильную приводит к полной смене фармакологического профиля у такой молекулы. Это наблюдается у этмозина (272) и этацизина (273), которые вообще не обладают свойствами нейролептиков, а являются антиаритмическими средствами со спазмолитическим и коронарорасширяющим действием. Их применяют при ишемической болезни сердца, тахикардии и аритмии другой этиологии. Ниже представлена схема их промышленного синтеза, типичная для получения производных фенотиазина:



О важности введения различных заместителей (модификации строения) для генерирования того или иного вида активности производных фенотиазина свидетельствует также тот факт, что незамещенный фенотиазин оказывает только антигельминтное действие.

#### 5.4.9. Пуриновые основания в качестве стимулирующих и антивирусных агентов

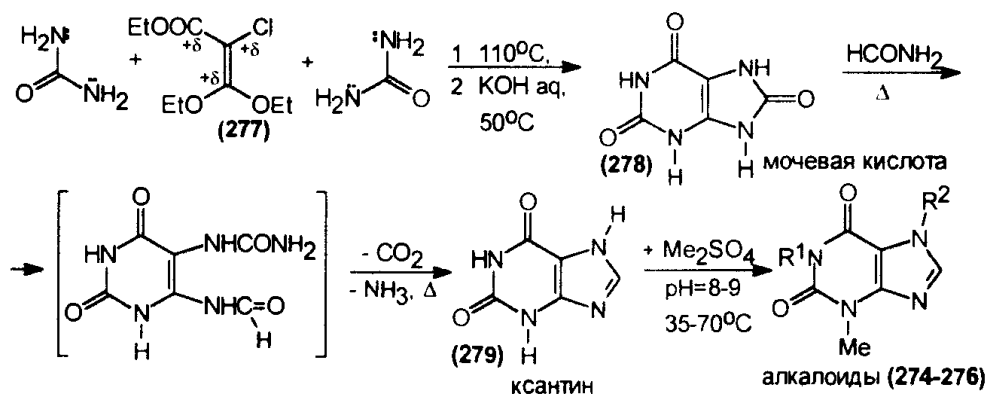
Алкалоиды кофеин (274), теобромин (275) и теофиллин (276) относятся к ряду производных пуриновых оснований, а именно к N-метилзамещенным ксантинам (ксантин, 279):



Кофеин (274) (1,3,7-триметилпурин-2,6-дион) выделен впервые в 1819 г. Он содержится в количестве до двух процентов в зернах кофе (*Cofea arabica L.*) и листьях чая (*Theae sinensis*); входит в состав напитков "кола". Применяют как стимулятор ЦНС и сердечно-сосудистой системы, при спазмах головного мозга, при отравлениях наркотиками и другими ядами. Недавние исследования (опыты на мышах) показали, что кофеин может предохранять животный организм от вредного действия радиации. Полагают, что кофеин связывает свободные радикалы, которые возникают при облучении и повреждают здоровые клетки.

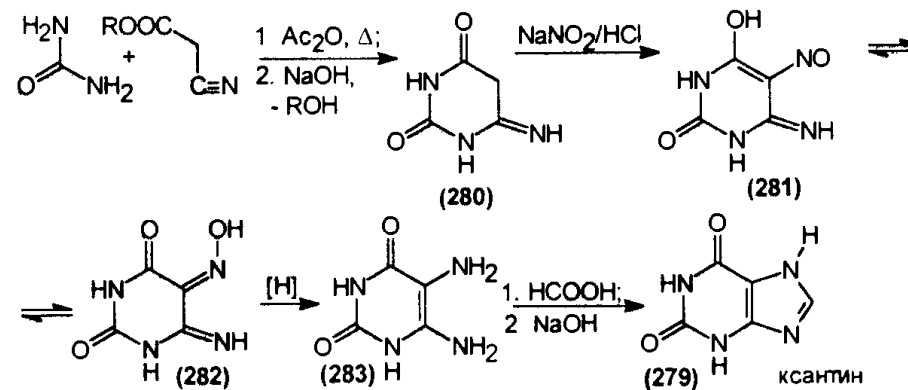
Теобромин (275) (выделен в 1842 г. из шелухи семян какао) и теофиллин (276) (выделен в 1889 г. из зерен кофе и чайных листьев) используют в клинике при спазмах сосудов мозга, коронарной недостаточности и застойных явлениях сердечной и почечной этиологии. Все три алкалоида стимулируют диурез.

Пуриновые алкалоиды (274)–(276) получают синтетически. По одной из схем сначала проводят термическую конденсацию двух молекул мочевины с ацеталем (277). При этом образуется мочева кислота (278). При ее нагревании с формамидом происходит восстановительный процесс дециклизации-рециклизации (присоединение формамида, а затем выделение углекислого газа и аммиака). В результате образуется ксантин (279), последующее метилирование которого приводит, в зависимости от условий реакции, к алкалоидам (274), (275) (MeOH/KOH) или (276) (водн. NaOH):

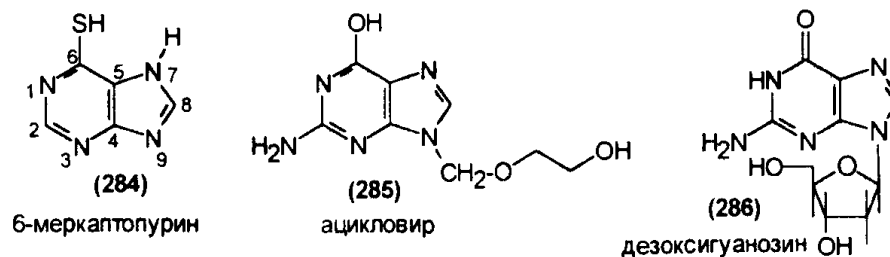


В другом способе синтез ксантина начинают с конденсации мочевины с циануксусным эфиром. Получаемый при этом имин (280) нитрозируют в его енольной форме. Нитрозопроизводное (281) затем восстанавливают через оксимный таутомер (282) до

диамина (283). Последний циклизуют в присутствии муравьиной кислоты до ксантина:



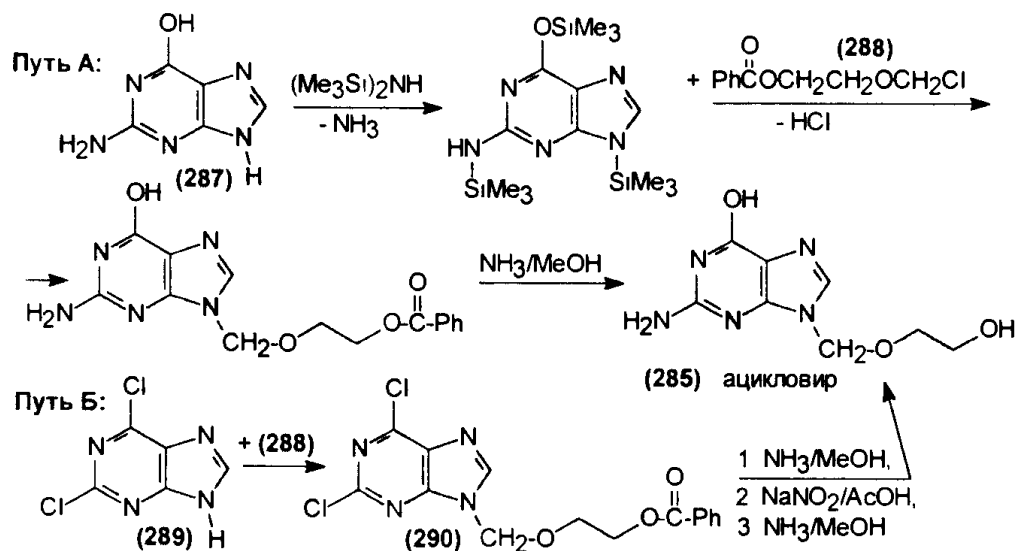
Введение меркаптогруппы привело к получению препарата 6-меркаптопурина (284), эффективного при остром лейкозе. Его лечебное действие связано со способностью участвовать в метаболизме пуриновых оснований, тормозя их биосинтез в опухолевых клетках.



Важным противовирусным препаратом, созданным (как и рассмотренные в разд. 5.4.6.3 азидотимидин, дидезоксиинозин) на основе концепции антиметаболитов нуклеиновых оснований, является производное пурина ацикловир (зовиракс, 285). Его синтезировали в качестве аналога нуклеозида – дезоксигуанозина (286), участвующего в биосинтезе нуклеиновых кислот. Идея заключалась в том, чтобы ксенобиотик (285), попадая в зараженную вирусом клетку, имитировал собою эндогенный нуклеозид (286). Но поскольку в структуре лекарственного вещества отсутствует рибозильный фрагмент с 5'-ОН-группой, при введении имитатора в структуру растущей ДНК ее дальнейший рост должен прекратиться.

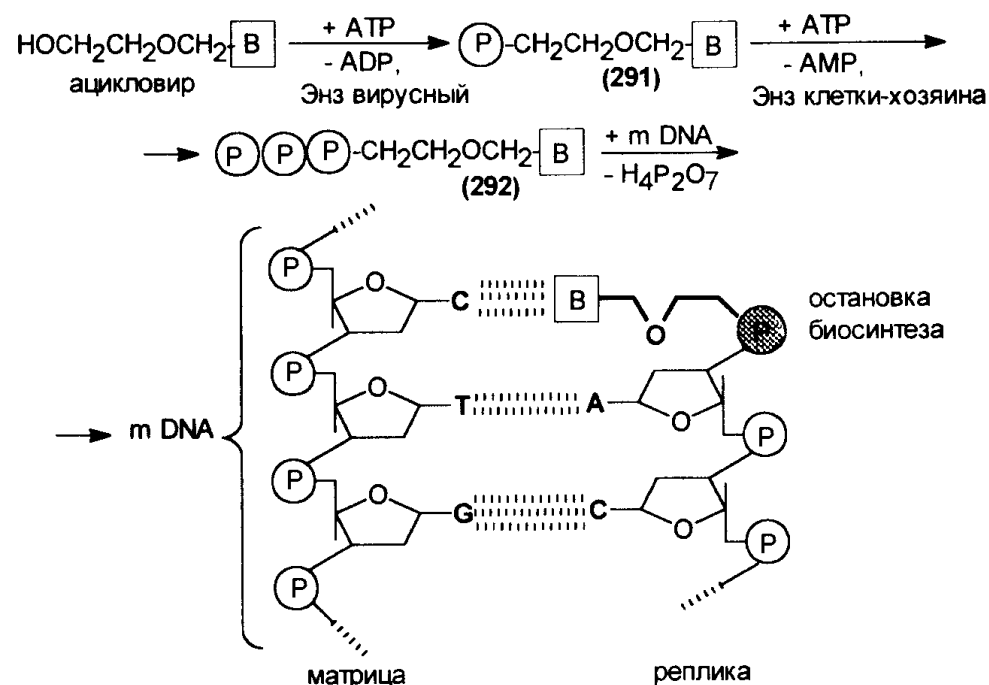
Так оно и оказалось, причем выяснилось, что ацикловир имеет самое мощное антивирусное действие в отношении вируса герпеса. Герпесные инфекции – очень распространенное яв-

ление. Достаточно сказать, что только в США ими заражены десятки миллионов человек. Поэтому появление ацикловира в клинике быстро привело к его широкому использованию во всем мире (по сумме мировых продаж – 0,7 млрд долларов – он занял 16-е место в 1990 г.). В качестве исходного сырья в его синтезе служит гуанин (287) (путь А) или 2,6-дихлорпури (289) (путь Б). В обоих случаях основной реакцией является 9-N-алкилирование пурина O(1)-хлорметил-O(2)-бензоилэтиленгликолем (288). Атомы хлора в соединении (290) действием аммиачно-спиртового раствора нуклеофильно замещаются на аминогруппы, а затем аминную функцию при С-2 через соль диазония превращают в гидроксигруппу. Завершающей стадией является снятие бензоильной защиты у этиленгликольного заместителя:



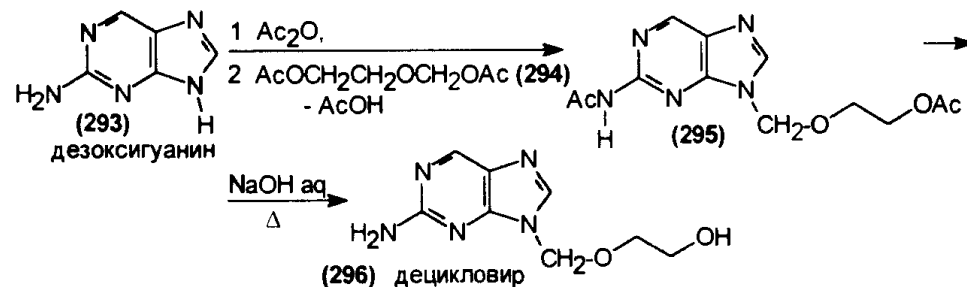
Ниже изображен механизм антивирусного действия ацикловира ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-B}$ ) на молекулярном уровне. В зараженной клетке ацикловиру удастся “обмануть” вирусный фермент тимидинкиназу и “подставить” себя вместо дезоксигуанозина для первого фосфорилирования по гликольному гидроксилу. Следующих два фосфатных остатка вводятся в монофосфат (291) ацикловира уже киназами клетки-хозяина. Готовый трифосфат (292) ацикловира включается вирусной ДНК-полимеразой (вместо нормального дезоксигуанозин-трифосфата) в растущую реплицируемую цепь вирусной ДНК. Однако после этого рост новой ДНК прекращается, и вирусная инфекция

в зараженном организме подавляется:



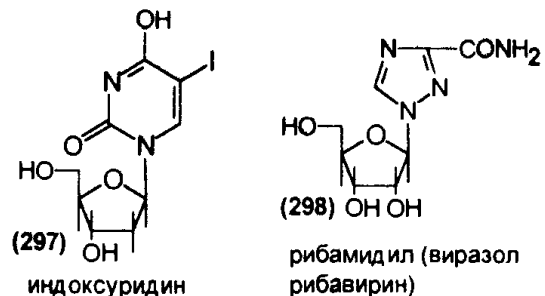
Вопрос, почему ациклоvir не действует аналогичным образом на клетки хозяина, остается пока открытым.

Разрабатывается дезоксигуаниновый аналог ацикловира – дециклоvir (296), который получают алкилированием ацилпроизводного дезоксигуанина (293) диацетатом (294) в условиях гликозилирования. При этом группа  $\text{OAc}$  ацетального фрагмента диацетата (294) легко вытесняется имидазольным атомом азота, и образуется соединение (295), из которого гидролизом в водной щелочи генерируют дециклоvir:



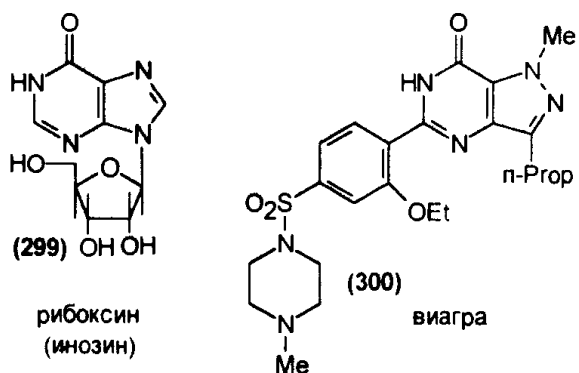
В лечении герпесных заболеваний используют также два антивирусных препарата пиримидинового и триазольного рядов. Это 5-иод-2'-дезоксиуридин (индоксуридин, 297) и 1-(рибо-

фуранозил-1')-1,2,4-триазол-3-карбоксамид (рибамидил, виразол, 298):



Последний кроме химиотерапии герпеса применяют при лечении вирусного гепатита, опоясывающего лишая, гриппа и вирусной детской кори.

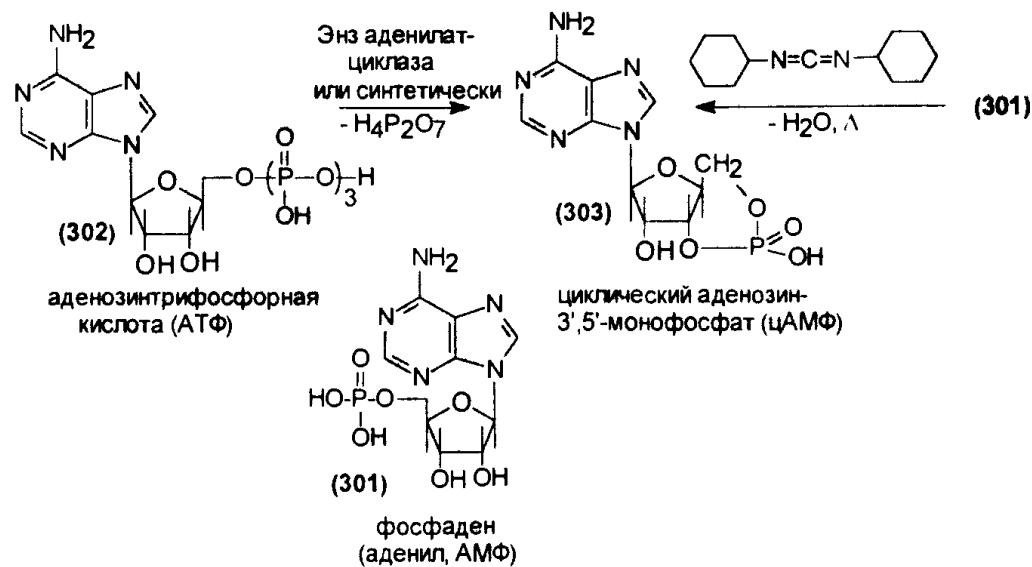
Из класса рибонуклеозидов широкое применение приобрел рибоксин (инозин, 299). Это природное рибофуранозильное производное гипоксантина продуцируется *Bacillus subtilis* и, кроме того, является естественным метаболитом организма человека. Его используют как средство метаболической терапии при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда и других случаях кардиологической практики. К классу пиразолпиримидинов относится виагра (силденафила цитрат, 300). Этот препарат повышает половую потенцию у пациентов с различными видами импотенции, особенно связанными с возрастом:



#### 5.4.10. Производные аденозинфосфорной кислоты

При ишемии сердца и тромбозе вен назначают фосфаден (АМФ, 301), который является эндогенным веществом. Он входит в состав коферментов и участвует в окислительно-восстановительных биопроцессах. Из аденозин-5'-монофосфата

(301) в организме образуется аденозинтрифосфат (АТФ, 302) – главная энергетическая биомолекула, участвующая во многих процессах обмена веществ:

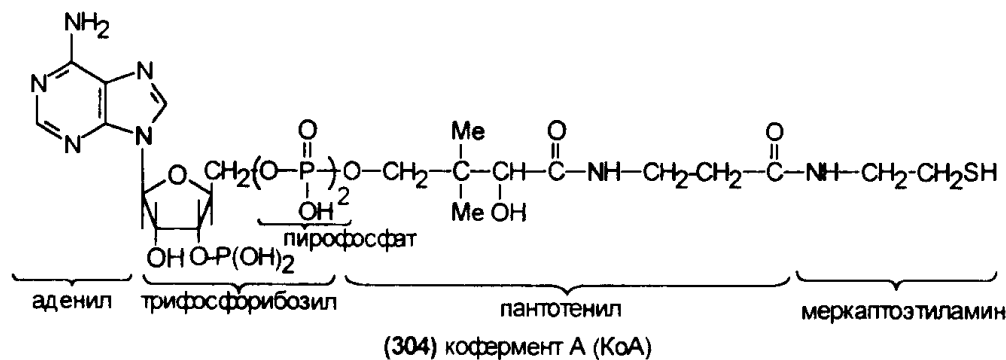


В медицине АТФ используют в виде динатриевой соли для лечения мышечной дистрофии и атрофии, спазмов сосудов и коронарной недостаточности. С этой же целью в медицине применяют и АМФ.

Особую роль в организме играет циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ, 303), который образуется ферментативно внутри клетки из АТФ после воздействия соответствующего гормона на клеточные рецепторы (см разд. 2.5.1). Например, повышение содержания гормона адреналина (первичного сигнала) в крови приводит к синтезу внутриклеточного цАМФ (вторичного сигнала, регулятора и усилителя гормонального сигнала), который вызывает ингибирование синтеза запасного топлива – гликогена и готовит клетку к выработке энергии. Так, скелетные мышцы, печень и другие ткани в условиях стресса мобилизуются адреналином и цАМФ к массовой переработке энергетических резервов для синтеза высокоэнергетических молекул АТФ. Полагают, что алкалоиды чая и кофе (см разд. 5.4.9) связывают фермент, который гидролизует цАМФ после передачи сигнала. Это обстоятельство приводит к увеличению концентрации цАМФ в клетке и активированию его фосфорилазы, стимулирующей сердечную деятельность и гликогенолиз в печени, т.е. к появлению тонизирующего эффекта

пуриновых алкалоидов кофе и чая. ЦАМФ синтезируют циклизацией 5'-аденозинмонофосфата под действием N,N-дициклогексилкарбодиимида.

В клеточных биопроцессах очень важную роль играет еще один аденозинфосфат – кофермент А (КоА, или CoA-SH, 304). Буква А означает основную функцию этого кофермента – перенос ацильных групп. КоА состоит из аденина, связанного с 3'-фосфо-D-рибозой β-N-гликозидной связью. Остаток рибозы содержит при С-5 пиррофосфатную группу, связанную через пантотеновую кислоту с меркаптоэтиламином:

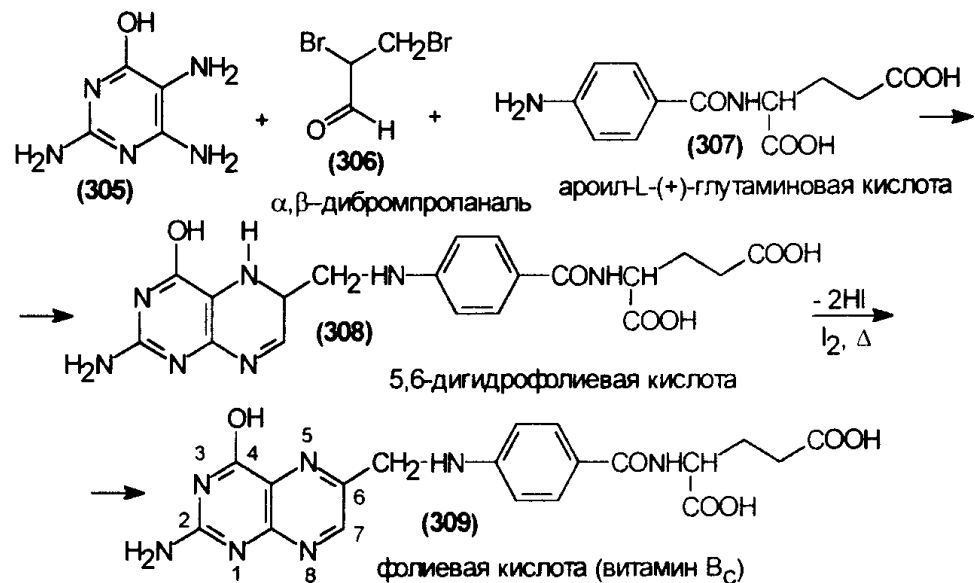


Последний фрагмент является активной частью кофермента, так как его тиольная группа легко образует тиоэфирные связи с карбоксильными остатками кислот и переносит их на другие субстраты (например, ацильную группу передает в цикл трикарбоновых кислот – цикл Кребса). КоА участвует в углеводном и жировом обмене и в синтезе важных биомолекул.

#### 5.4.11. Производные птеридина с витаминной (витамины В<sub>С</sub> и В<sub>2</sub>) и противораковой активностью

Фолиевая кислота (витамин В<sub>С</sub>, или В<sub>9</sub>, 309) состоит из трех фрагментов: тризамещенного птерина и остатков *p*-аминобензойной кислоты и L(+)-глутаминовой кислоты. В виде тетрагидроформы она выполняет функции кофермента и участвует в синтезе аминокислот и оснований нуклеиновых кислот (см разд 4.7). Витамин В<sub>С</sub> назначают при лечении анемий и лейкопений, а также гастроэнтеритов. Особенно богаты им листья шпината. В промышленности этот витамин синтезируют по двум схемам: либо одновременной трехкомпонентной конденсацией соединений (305)–(307) в 5,6-дигидрофолиевую кис-

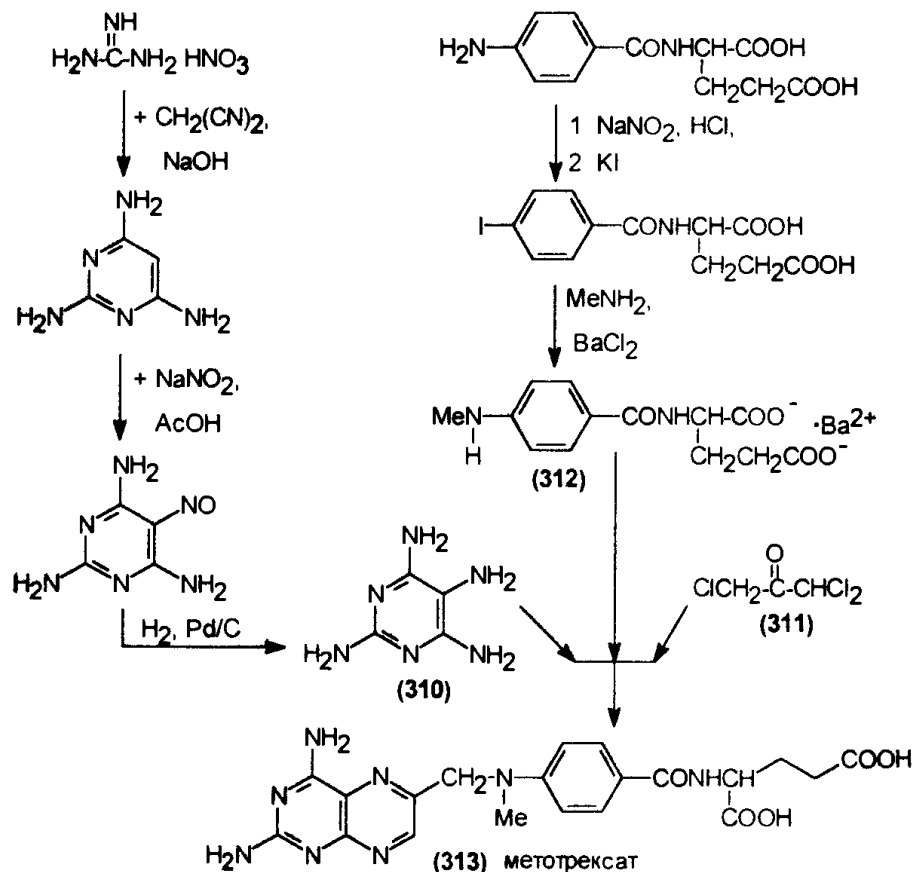
лоту (308), либо постепенным наращиванием молекулы (306) до соединения (308), которое затем дегидрируют нагреванием с иодом:



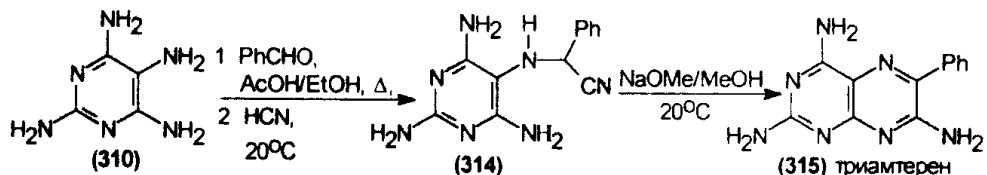
Принцип подражания естественным метаболитам использован с определенным успехом при поисках противоопухолевых препаратов, имеющих структурную аналогию с фолиевой кислотой. При замене в ней 4-гидроксигруппы на аминную и введении по анилиновому фрагменту N-метильной группы был синтезирован метотрексат (313). Он оказался антагонистом витамина В<sub>С</sub> (как антиметаболит). Его эффективно используют при лечении лейкозов, рака матки, молочной железы и легких. Цитотоксические свойства метотрексата связаны с его ингибирующим влиянием на фермент фолатредуктазу, которая должна превращать витамин В<sub>С</sub> в тетрагидрофолиевую кислоту, контролирующую (на уровне синтеза нуклеиновых кислот) репродукцию клеток. Вызываемое метотрексатом торможение скорости синтеза НК приводит к их острому дефициту для быстро размножившихся до этого опухолевых клеток. Таким образом подавляется пролиферирование (распространение) тканей злокачественных образований.

Получают метотрексат аналогично синтезу витамина В<sub>С</sub>. В трехкомпонентной конденсации используют тетрааминопиримидин (310), трихлорацетон (311) и N-[4-(N-метиламино-

бензоил)] глутамат бария (312). Синтез исходных компонентов (310) и (312) представлен на схеме:

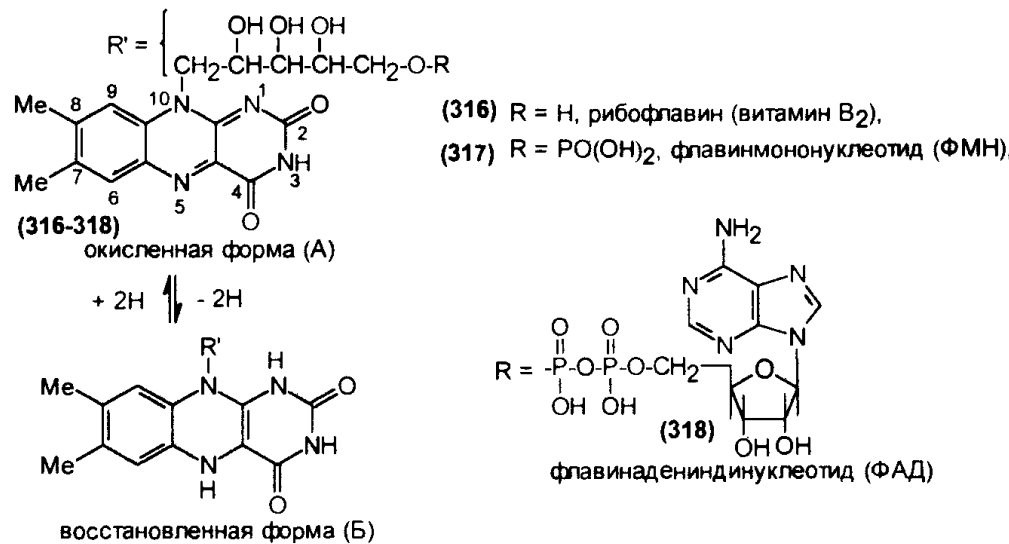


Триаминозамещенный птерин (315) используют в качестве диуретика под названием триамтерен. Его синтезируют из пиримидина (310) конденсацией с бензальдегидом. Основание Шиффа образуется региоселективно с наиболее основной из четырех присутствующих аминогрупп, а именно с той, которая находится в  $\beta$ -положении к циклическим атомам азота и не может участвовать в образовании таутомерных иминов. Альдиминную группу затем цианируют и полученный продукт (314) конденсируют внутримолекулярно под действием щелочи:



Флавиновая трехъядерная система (бензоптеридиновая) составляет основу витамина  $\text{B}_2$  (рибофлавин, 316), коферментов

флавиномононуклеотида (ФМН, 317) и флавинадениндиклеотида (ФАД, 318). Азидиеновая группировка во флавиновой системе (окисленная форма А) легко восстанавливается в форму (Б), а последняя может обратимо окисляться в форму (А):



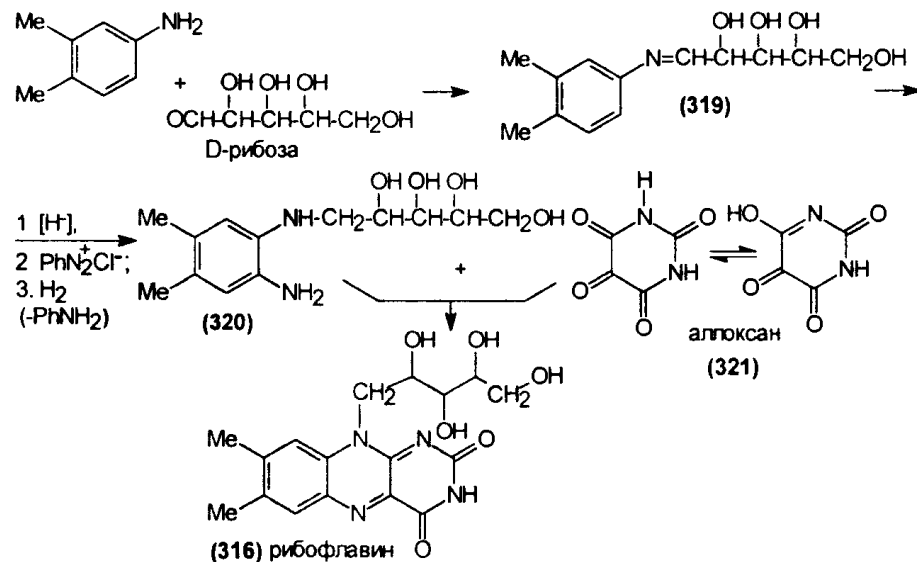
Эти флавины выполняют многообразные биологические функции: катализируют электронный перенос в редокс-реакциях аминов, спиртов и кислот; активируют молекулярный кислород и восстанавливают его в супероксид; переносят атомный кислород на субстрат и включают его в молекулу воды. Они участвуют и в других реакциях метаболизма углеводов, липидов и белков.

Основной функцией флавинов в дыхательной цепи является транспорт водорода. В окисленной форме трехъядерный гетероцикл флавина плоский. При захвате им двух атомов водорода (через образование свободного радикала в семихинонной форме) три цикла располагаются относительно друг друга в конформации “бабочка” (средний дигидропиразинный цикл имеет конформацию “ванна”).

Рибофлавин (316) назначают при лечении глазных болезней (конъюнктивитах, катаракте и др.), а также при длительно незаживающих ранах и язвах, лучевой болезни и болезни печени. Всасываясь в кишечнике, рибофлавин приобретает биологическую активность после фосфорилирования в кофермент ФМН (317), а также превращения ФМН (при его взаимодействии с АТФ) в ФАД (318). ФМН применяют при глазных, кожных и нервных заболеваниях. ФАД в виде динатриевой соли (флавината) применяют в офтальмологии (для лечения глаукомы) и дерматологии (от псориаза, угрей и т.п.). Нормальные

функции и состояние глаз, кожи и печени в значительной мере зависят от уровня флавинов в организме.

В промышленности рибофлавин получают на основе конденсации 3,4-диметиланилина с D-рибозой. Образующийся имин (319) восстанавливают, вводят в реакцию азосочетания и после восстановления азогруппы получают арилрибамин (320). Последний конденсируют с аллоксаном (321), что приводит к целевому продукту (316):

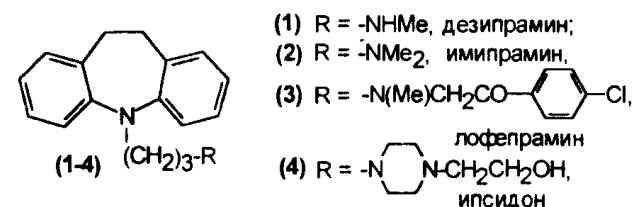


## 5.5. Лекарственные вещества, содержащие семичленный гетероцикл

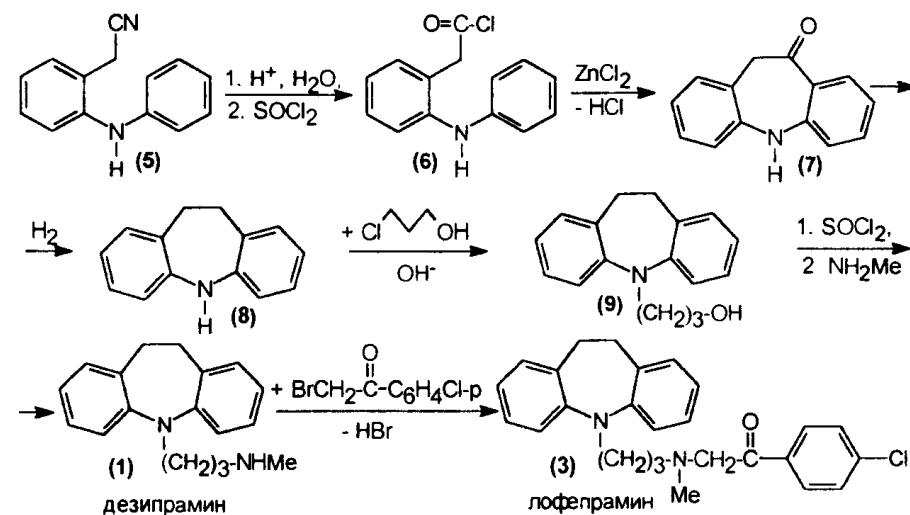
### 5.5.1. Антидепрессанты дибензазепинового ряда

Семичленные циклы с одним или двумя циклическими гетероатомами являются составной частью фармакологически ценных соединений. Так, производные азепина (семичленного гетероцикла, содержащего один циклический атом азота) известны как антидепрессанты. Замещенные тиепины (семичленный цикл с циклическим атомом серы) оказались интересны в качестве анестетиков, гипотензивных и антигистаминных средств. Соединения 1,4-дизепинового ряда (включающие два циклических атома азота) обладают свойствами транквилизаторов. Среди тиазепинов (в гетероцикле содержатся один атом серы и один – азота) найдены гипотензивные средства. Ряд дигидропроизводных дибензо[b,f]-азепинов вошел в медицинскую практику благодаря сильновыраженным свойствам снимать у

больных с психическими расстройствами депрессивные состояния. Типичными представителями этого класса антидепрессантов являются дезипрамин (1), имипрамин (имизин, 2) и другие препараты (3,4). Все они имеют при циклическом атоме азота аминопропильную группу с различными заместителями. Установлено, что некоторые из указанных препаратов снимают депрессию за счет ингибирования обратного захвата нейроном медиаторных моноаминов:



Ниже представлена схема синтеза дезипрамина (1) и лопепрамина (3), которая начинается с формирования семичленного дигидроазепинового цикла (соединение 7) внутримолекулярной электрофильной конденсацией диариламина (6), получаемого из амина (5). После восстановления карбонильной группы до метиленовой проводят N-алкилирование дизепина (8) 3-хлорпропанолом. В полученном спирте (9) замещают OH-группу на хлор, а затем вводят метиламинную группу, синтезируя таким образом дезипрамин (1). N-Алкилированием *n*-хлорфенацилбромидом получают еще один антидепрессант – лопепрамин (3):





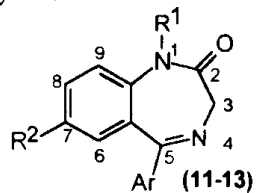
Иногда замена азелинового фрагмента на циклогептановый не приводит к потере антидепрессантных свойств (сравните строение имипрамина и амитриптилина (10)).



Следует отметить, что антидепрессант (10) (амитриптилин, триптизол) содержит дифенилметленовый фрагмент, что сближает его с фармакологическим блоком лекарственных веществ, которые имеют в своей структуре “магическую группу” производных дифенилметанов (см. разд. 4 2). Подобное структурное сходство в некоторой степени подтверждается заметным седативным и холинолитическим действием, появляющимся у триптизола (10).

### 5.5.2. Транквилизаторы группы 1,4-бензодиазепина

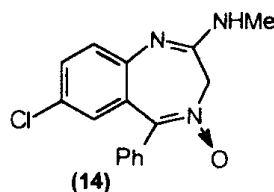
Препараты, содержащие 1,4-бензодиазепиновое ядро, введены в клинику психотерапии в начале 1960-х годов. Они формируют фармакологическую группу транквилизаторов [например, нитразепам (11), феназепам (12), диазепам (13) и др.] – веществ, устраняющих чувство страха, напряженности, тревоги, и являются одной из самых распространенных в мире лекарственных групп:



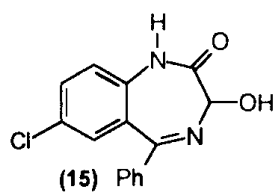
(11)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{NO}_2$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  
нитразепам (неозепам),

(12)  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Br}$ ,  $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-2}$ ,  
феназепам,

(13)  $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{Cl}$ ,  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ,  
дiazепам (валium, седуксен)



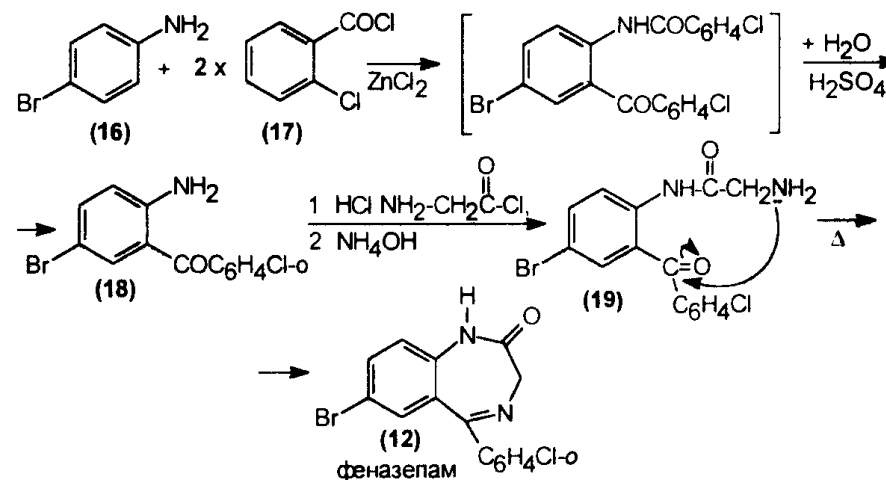
эленיום (либриум  
хлордiazеполоксид)



оксазепам  
(нозепам)

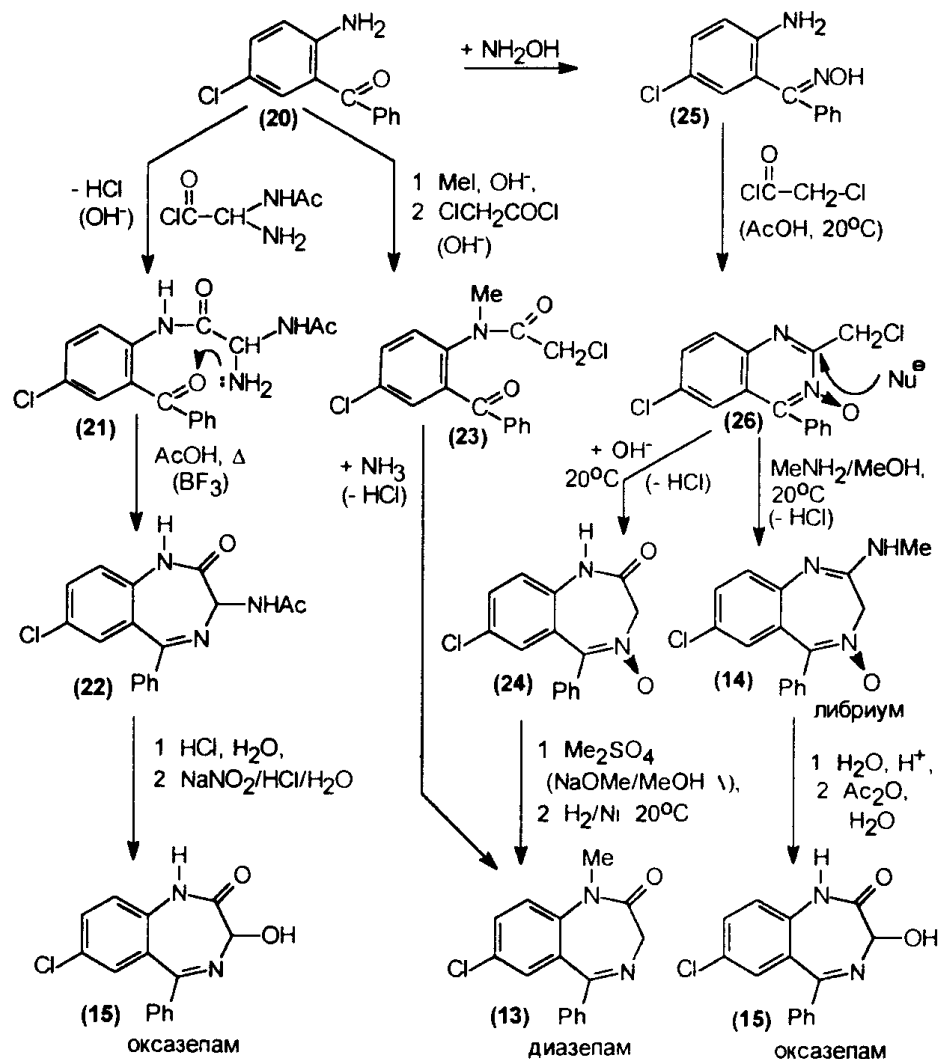
таких бензодиазепинов, которые содержат следующие структурные элементы: 1) ароматический радикал при С-5; 2) атом галогена или нитрогруппу при С-7; 3) оксогруппу или вторичный алкиламинный заместитель при С-2; 4) двойную связь при  $\text{N}_4\text{—C}_5$ . В то же время некоторые транквилизаторы обладают побочными эффектами. Так, нитразепам (11) оказывает сильное снотворное действие, влияя на подкорковые структуры мозга и уменьшая эмоциональное возбуждение. Кроме того, он усиливает действие других снотворных, а также анальгетиков. Он нашел применение для купирования эпилептических припадков (как противосудорожное средство).

Феназепам (12) полезен для купирования синдрома алкогольной абстиненции. Он также оказывает противосудорожное и снотворное действие. В основе синтеза феназепама лежат реакции С-ацилирования анилина (16) бензоилхлоридом (17) и N-ацилирования анилина (18) хлорангидридом аминокусусной кислоты. Внутримолекулярная термическая циклоконденсация полученного при этом диарилкетона (19) является завершающей стадией:



Диазепам (13) и оксазепам (15) получают аналогичным путем через диарилкетоны (20, 21, 23) и амид (22). В случае элениума (либриум, 14), а также альтернативного синтеза диазепама и оксазепама в качестве исходного соединения используют оксим диарилкетона (25). Этот оксим при его смешивании с хлорангидридом хлоруксусной кислоты легко циклизуется в 2-хлорметилзамещенный хиазолин (26). Семичленный diaзепиновый гетероцикл формируют расширением пиримидинового фрагмента этого хиазолина. Превращение начинается с атаки  $\pi$ -дефицитного атома С-2 пиримидинового фрагмента нуклеофильной частицей (гидроксидом или метиламином). Затем сле-

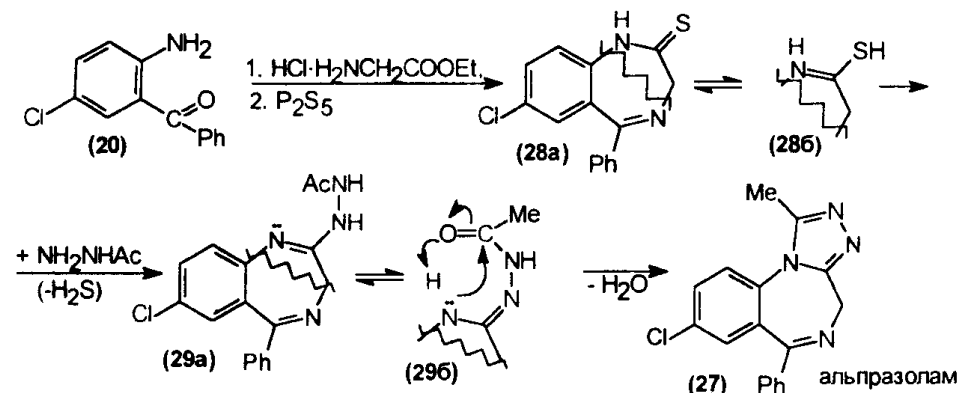
редует раскрытие связи C<sub>2</sub>-N<sub>3</sub> шестичленного гетероцикла и рециклизация в семичленный цикл с участием хлорметильной группы. Таким образом получают транквилизатор либриум (14) и бензодиазепин (24). Оба продукта стандартными методами могут быть превращены в транквилизаторы (13) и (15):



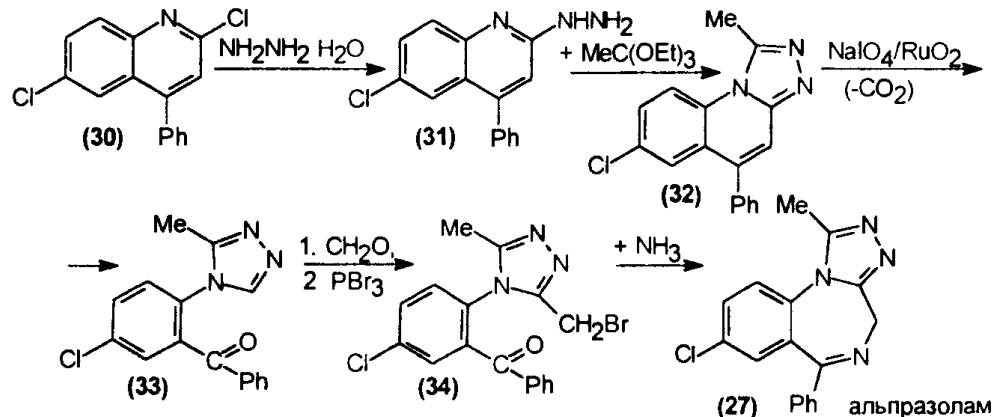
Альпразолам (27) – один из самых популярных транквилизаторов (анксиолитиков). Он имеет строение бензо[*f*]-1,4-дiazепино[1,2-*a*]-1,3,4-триазола. Разработаны два метода его синтеза.

По первому – типичному для формирования diaзепинового ядра – исходят из диарилкетона (20), который конденсируют с эфиром аминокусусной кислоты. В промежуточном diaзепиноне затем замещают кислород на атом серы (нагреванием с пентасульфидом дифосфора). В полученный таким путем diaзепин-

тион (28a) действием ацетилгидразина вводят ацилгидразинную группу. Эта нуклеофильная реакция замещения происходит благодаря таутомеризации тиоамидной группы в тиолиминную с образованием легко уходящей тиольной группы в таутомере (28б). Продукт (29a) затем подвергают циклизации, которая происходит через таутомер (29б) (превращение группировки  $\text{N}=\text{C}-\text{NH}-\text{NHAc}$  в  $-\text{NH}-\text{C}=\text{N}-\text{NHAc}$ ). При этом формируется гидроксизамещенный триазиноновый цикл, который ароматизируется в триазольный отщеплением молекулы воды:



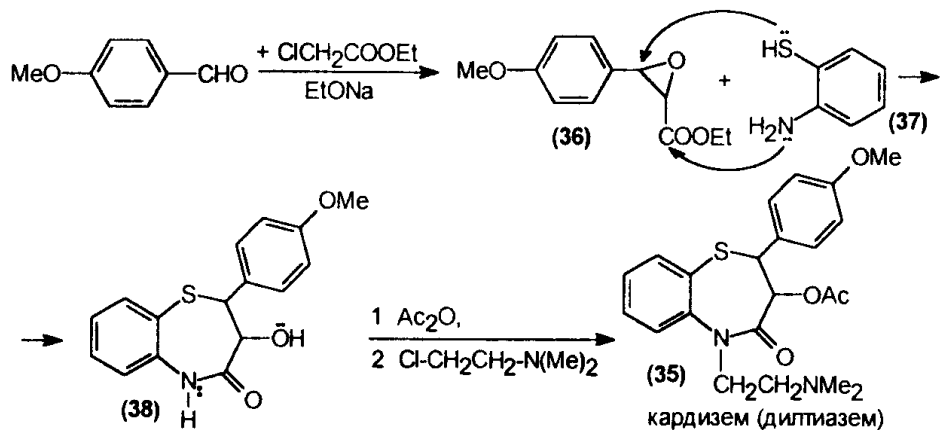
Второй метод синтеза альпразолама базируется на дихлорхинолине (30), превращаемом в 2-хинолилгидразин (31), который конденсируют с триэтоксиэтаном с образованием триазолохинолина (32). Пиридиновый цикл в соединении (32) подвергают окислительному расщеплению с получением диарилкетона (33). Затем вводят бромметильную группу в триазольный фрагмент этого диарилкетона (гидроксиметилирование с последующим замещением гидроксила на бром). Конденсация диарилкетона (34) с аммиаком завершает синтез анксиолитика (27):



Замена циклического атома азота N-1 в бензодиазепинах на серу приводит к бензотиазепинам, которые в отличие от бензо-

диазепиноны не обладают выраженными седативными свойствами. Среди производных бензотиазепинов найдены антагонисты кальциевых каналов. Лекарственное вещество кардизем (дилтиазем, 35) широко используют в качестве гипотензивного средства (13-е место по сумме продаж в мире в начале 1990-х годов).

Для формирования тиазепинового цикла проводят [2+3]-циклоконденсацию оксирана (36) (который синтезируют реакцией Дарзана) с *o*-аминотиофенолом (37). В полученном бензотиазепине (38) ацетилируют гидроксильную группу, а затем алкилируют амидный атом азота *N,N*-диметиламиноэтилхлоридом, что приводит к получению кардизема (35):



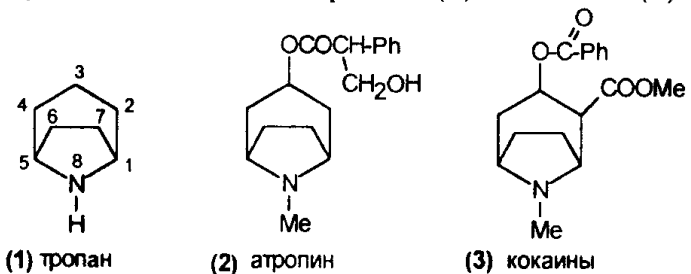
### 5.6. Производные азабициклооктанов

в качестве спазмолитиков и анестетиков.

#### Лекарственные препараты на основе хинуклидина

Из группы природных и синтетических соединений, имеющих в качестве базового гетероцикла 8-азабицикло[3.2.1]октановое ядро (производные тропана) или 1-азабицикло[2.2.2]октановое ядро (производные хинуклидина), несколько веществ нашли применение в медицине.

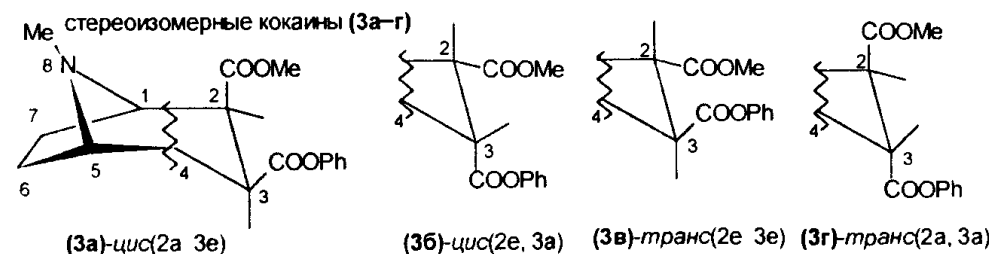
В качестве примеров лекарственных веществ тропанового ряда могут служить алкалоиды атропин (2) и кокаин (3):



Атропин (2) содержится в растениях семейства пасленовых (*Solanoceae*), и его выделяют в промышленных масштабах экстракцией из корней красавки, семян дурмана и других растений. Он обладает свойствами спазмолитика, и его назначают при спазмах органов брюшной полости (язвенной и другой этиологии). Он сильно расширяет зрачок и применяется в глазной практике для диагностики и лечения. Атропин применяют также в качестве антидота при отравлении наркотиками, снотворными и такими ядами, как мускарин и др. Атропин является антагонистом указанных веществ, вытесняя их с биорецепторов (например, с мускариновых холинорецепторов). Взаимодействуя с холинорецепторами, атропин блокирует доступ к ним молекул периферического нейромедиатора возбуждения ацетилхолина, что приводит к расслаблению мышц и снятию спазмов.

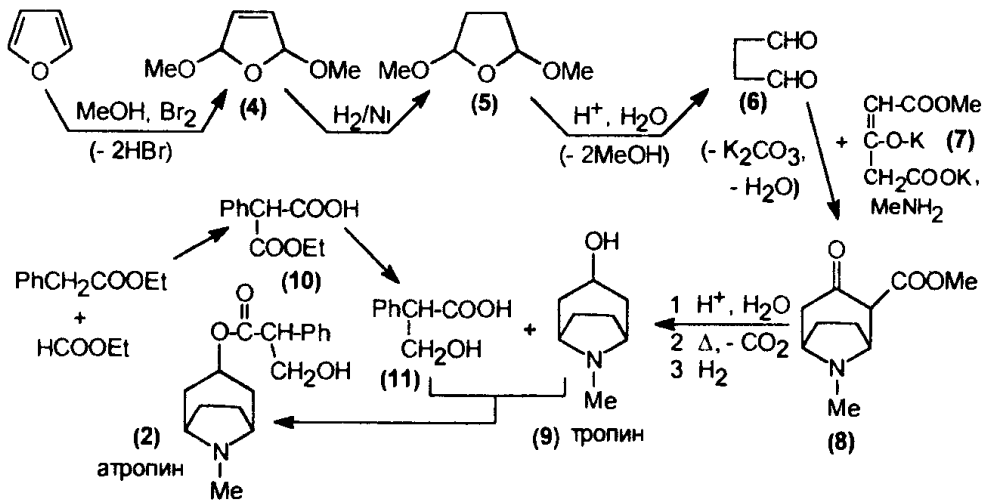
Алкалоид кокаин (3) содержится в листьях (0,5%) южноамериканского кустарника *Erythroxylon coca* и культивируется в Индии, Шри Ланке и Индонезии. Кокаин используют для поверхностной (местной) анестезии слизистых оболочек глаз, рта, носа и гортани. Он возбуждает нервные окончания и действует также на ЦНС, вызывая эйфорию и снимая усталость. Однако возбужденное состояние сменяется на угнетенное, а при длительном применении кокаина развивается привыкание и болезненное пристрастие к нему (кокаинизм). Кокаин относится не только к наркотикам, но и к сильным токсинам.

Кокаин был впервые выделен в индивидуальном виде в 1860 г., а синтезирован в 1902 г. Он существует в виде четырех изомеров (3а)–(3г), из которых *транс*(*e,e*)-изомер (3в) наиболее устойчив, а наиболее активен (–)-кокаин (3а) с *цис*(2а,3е)-конфигурацией:

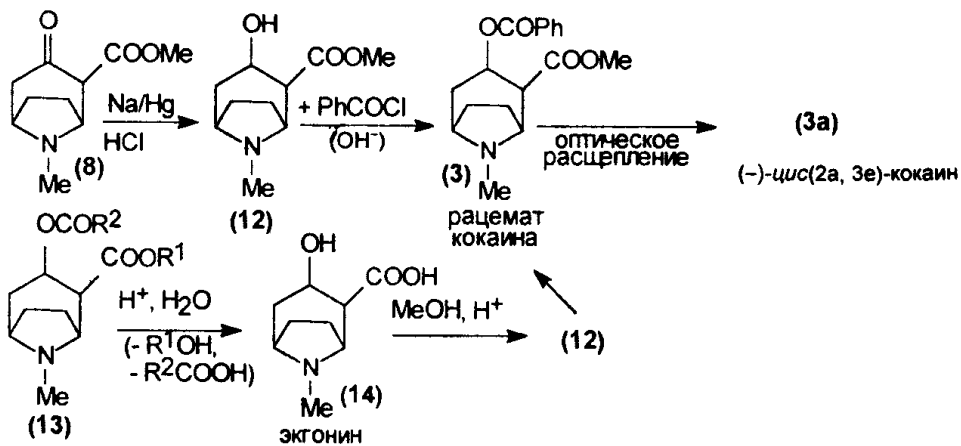


Промышленный синтез атропина и кокаина осуществляют на основе фурана. Четыре общие стадии формирования базового тропанового ядра (8) включают: 2,5-диметоксилирование фурана метанолом в присутствии брома до дигидрофурана (4); последующее его гидрирование до тетрагидропроизводного (5); кислотное расщепление ацетала (5) в янтарный альдегид (6); циклоконденсацию этого диальдегида с метиламином и дикалиевой

солью метилата ацетондикарбонной кислоты (енольная форма, 7). Полученный таким образом 2-метоксикарбонил (тропанон, 8) при использовании в синтезе атропина (2) последовательно гидролизуют, декарбоксилируют и восстанавливают с получением спирта (тропина, 9). Тропин затем этерифицируют (при нагревании) троповой (3-гидрокси-2-фенилпропионовой) кислотой (11), которую получают восстановлением этилмалоната (10), синтезируемого конденсацией этилформиата с эфиром фенилуксусной кислоты:

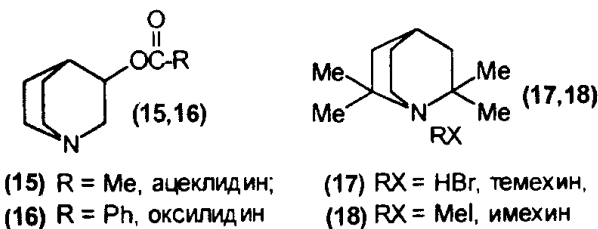


В случае синтеза кокаина (3) оксогруппу при С-4 тропанона (8) восстанавливают до спиртовой и действием бензоилхлорида на тропанол (12) (метилат экгонина) получают кокаин в виде рацемической смеси. Оптическим расщеплением выделяют наиболее активный (–)-цис(2а, 3е)-кокаин (3а):



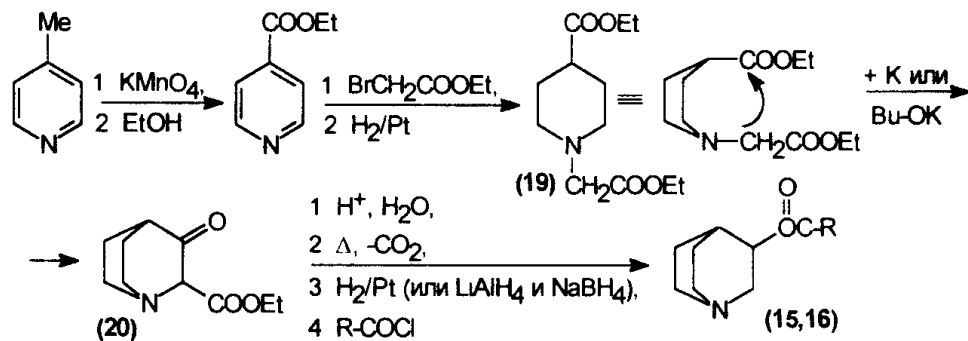
Частично кокаин получают из растительного сырья экстракцией из листьев коки, а также полусинтетически. Кроме кокаина в коке содержится еще девять алкалоидов с общей структурой (13), различающихся радикалами в сложноэфирных группах. Поэтому после извлечения кокаина из общего экстракта оставшуюся смесь алкалоидов гидролизуют до экгонина (14), который затем этерифицируют метанолом до гидроксиэфира (12). К концу 1990-х годов мировое производство кокаина достигло 0,7 тыс. т/год.

1-Азабициклооктановое ядро хинуклидина лежит в основе лекарственных веществ, направление биологического действия которых определяется строением заместителей. Так, 3-ацетоксихинуклидин (15, R=Me) используется в медицине в виде салицилата под названием ацеклидин для усиления сокращений кишечника, мочевого пузыря и матки (при атонии). Его холиномиметическая активность позволяет использовать это вещество также при глаукоме и для сужения зрачка. Замена ацетильной группы на бензоильную приводит к полной замене фармакологической картины, так как оксилдин (16, R=Ph) обладает только успокаивающим и гипотензивным действием (назначают при депрессиях, психопатии и других невротических расстройствах, а также при гипертонической болезни). Тетраметилзамещенный хинуклидин проявляет свойства ганглиоблокатора. Его четвертичную соль – темехин (17, RX=HBr) – назначают при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при гипертонической болезни. В то же время его близкий аналог имехин (18, RX=MeI) применяется только для управляемой гипотонии в анестезиологии (для купирования гипертонических кризов):



Синтез хинуклидинового цикла с заведомым расположением оксогруппы проводят внутримолекулярной конденсацией по Дикману (в присутствии сильнощелочного агента) диэтоксикарбонилпроизводного пиперидина (19), которое получают из 4-метилпиперидина через производные изоникотиновой кислоты

2-Этоксикарбонилзамещенный хинуклидон (20) затем гидролизуют и декарбоксилируют, а промежуточный незамещенный хинуклидон восстанавливают до спирта, который ацилируют в соответствующие лекарственные вещества (15) и (16):



### 5.7. Производные азабициклононанов в качестве анальгетиков

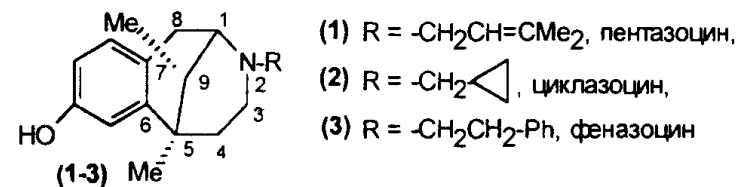
Ощущение боли является природным сигналом организма о нарушениях нормальной функции органа, об опасности получения травмы, пореза, ожога и т.п. В тех случаях, когда боль очень сильная и становится труднопереносимой, встает проблема ее снятия или ослабления, что решается применением обезболивающих соединений – анестетиков и анальгетиков. К настоящему времени определен ряд периферийных болевых рецепторов, которые могут быть блокированы местными анестетиками. Установлено, что боль от воспалительных процессов возникает из-за увеличения скорости биосинтеза простагландинов. Последние, взаимодействуя с местным рецептором, генерируют сигнал боли. Концентрация простагландинов контролируется двумя ферментами – циклооксигеназой и липоксигеназой, которые участвуют в превращении арахидоновой кислоты в указанные биорегуляторы. Механизм снятия умеренной боли аспирином (см. разд. 4.5) и рядом нестероидных противовоспалительных агентов (например, из группы пиразолонов, см. разд. 5.3.4) основан на том, что они ингибируют активность циклооксигеназы, понижают уровень простагландинов и устраняют, таким образом, болевой сигнал.

Соединения с полициклическим скелетом морфина, упрощенные структурные аналоги – морфинаны, производные азона (бензоморфаны), 4-арил-пиперидинов (см. разд. 5.4.3) – составляют фармакологическую группу обезболивающих ве-

ществ с иным – центральным действием. Центральные анальгетики взаимодействуют с опиатными рецепторами центральной нервной системы, что приводит (по не установленной пока причине) к изменению значения болевого сигнала. Сам болевой сигнал при этом не устраняется и продолжает передаваться через местные болевые рецепторы в ЦНС, но у пациента возникает ощущение отчужденности от боли.

#### 5.7.1. Группа пентазоцина

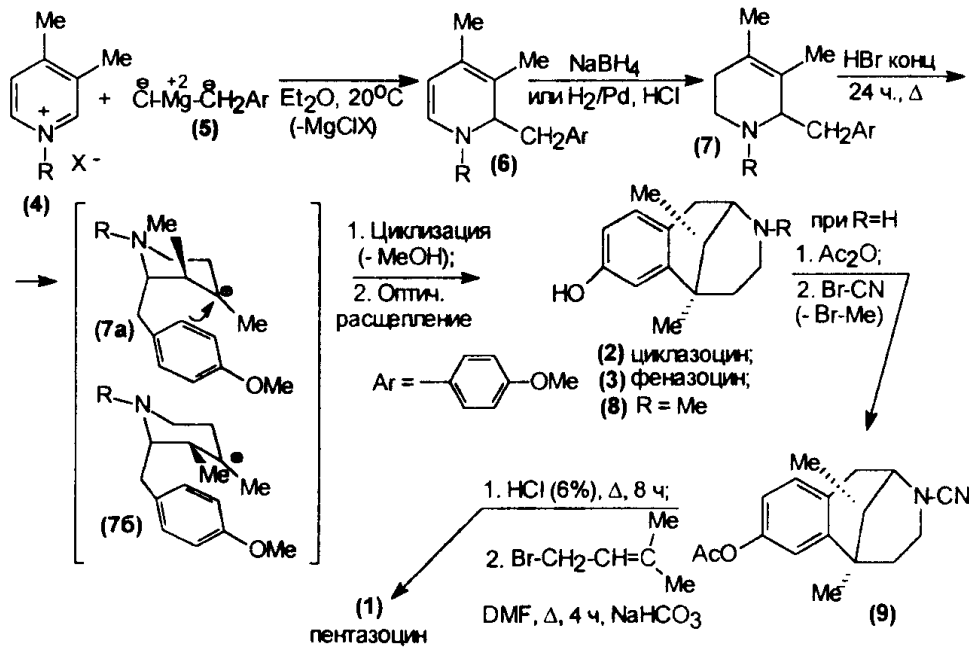
Анальгетики пентазоцин (1), циклазоцин (2) и феназоцин (3) относятся к группе бензопроизводных 2-азабицикло[3.3.1]нонанов (бензоморфанов):



Первый из них – пентазоцин (1) – начали выпускать в коммерческих масштабах в 1967 г. как упрощенную форму морфина. Этот препарат сохранил высокую анальгетическую активность морфина при резком уменьшении наркотического потенциала (физической зависимости) пациента от лекарства. Менее широко используются циклазоцин (из-за его галлюциногенной активности) и феназоцин (из-за возникновения пристрастия).

Анальгетики (1)–(3) получают на основе реакции восстановительного бензилирования пиридиниевых солей (4) реактивом Гриньяра (5). Эта реакция синтеза дигидропиридина (6) дает своеобразный пример нуклеофильного присоединения карбаниона по стерически наиболее труднодоступному из двух имеющихся α-положений пиридиниевого кольца. На следующей стадии осуществляют восстановление енамина (6) в тетрагидропиридин (7), который затем подвергают внутримолекулярной реакции электрофильного замещения в ароматическом кольце (конц. HBr, 140 °C, 24 ч). При кислотном катализе алкилировании бензольного ядра возможно образование двух карбокатионов с аксиальным (7a) или экваториальным (7b) расположением метильной группы при C-3 гетероцикла. Циклозамещение происходит с образованием диастереомерных пар (5,9-транс- и 5,9-цис-) азабициклононенов (2), (3), (8). В случае син-

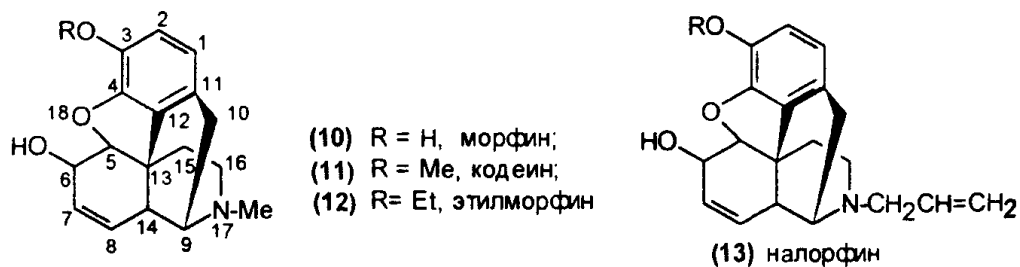
теза пентазоина (1) N-метилпроизводного (8) деметилируют с помощью цианбромида. Затем осуществляют N-алкилирование N-цианпроизводного (9) 1-бром-3-метил-бутеном:



Изучение биоактивности стереоизомеров (1)–(3) показало, что несмотря на то, что 5,9-*цис*-изомеры стереохимически более близки к морфину, их анальгетическая активность уступает *транс*-аналогам.

### 5.7.2. Морфин, его агонисты и антагонисты

Еще в начале 19-го века работы по изучению растительных материалов привели к выделению из опиума (высушенного сока незрелых семян мака снотворного, *Papaver somniferum*) морфина (10), а затем и других опиумных алкалоидов – кодеина (11) и тебаина (14):



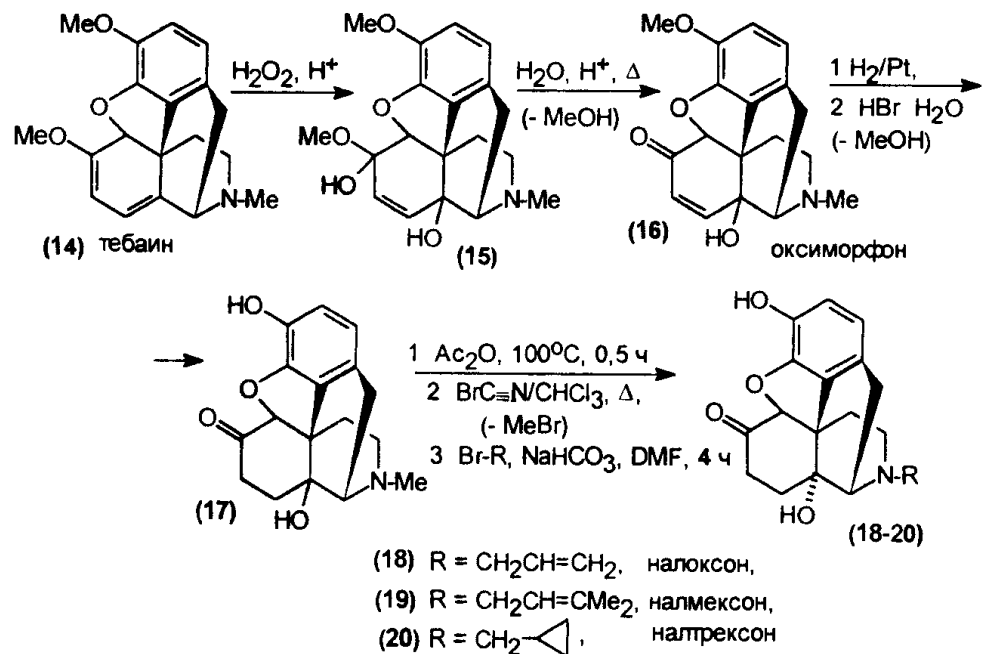
Морфин обладает мощным подавлением физического и психического ощущения сильной боли, а также седативной активностью и подавлением рефлекса кашля. Однако он вызывает привыкание и пристрастие. Кроме того, у него имеются побочные эффекты, связанные со снижением двигательной способности кишечника (запоры). Полный синтез морфина осуществлен лишь в 1952 г., а сложность предлагаемых методов его синтеза до сих пор не позволяет реализовать их в коммерческих масштабах. Кодеин (11) – более слабый анальгетик, и наряду с этилморфином (дионином, 12) применяется только в качестве противокашлевого средства. Диацетилированное производное морфина (героин) – сильный наркотик, обладающий мощным эйфорическим действием. Его использование запрещено законодательно во всех странах.

В 1975 г. было установлено, что в мозге млекопитающих содержатся по крайней мере два эндогенных пентапептида, названные энкефалинами (см. разд. 2.5.1), которые являются агонистами биорецепторов морфина и родственных растительных и синтетических опиоидов – веществ, инородных (экзогенов) для человека. Молекулярное моделирование энкефалинов показало, что они могут иметь топографическое сходство с морфином. Эти пентапептиды прочно взаимодействуют с опиатными рецепторами и проявляют морфиноподобную анальгетическую активность при введении в мозг (при пероральном введении они слишком быстро гидролизуются).

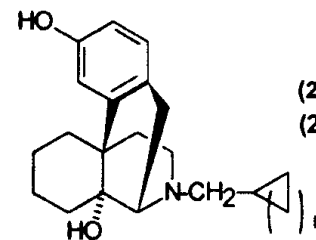
Уже более ста лет ведутся работы по получению синтетических обезболивающих лекарств ненаркотического действия, а также антагонистов наркотических веществ. При отравлении морфином используют его антагонист налорфин (13). Эти два вещества различаются лишь заместителями при атоме азота. Налорфин снимает все эффекты морфина – эйфорию, тошноту, головокружение – и восстанавливает нормальное дыхание. Он обладает слабым обезболивающим действием. Налорфин получают полусинтетически – деметилированием морфина (10) бромцианом с последующим введением аллильной группы.

Мощным антагонистом морфиновых наркотиков является налоксон (18). Замена в нем аллильной группы при атоме азота на диметилаллильную (налмексон, 19) или циклопропилметильную (налтрексон, 20) приводит к получению веществ, проявляющих свойства агонистов-антагонистов. Их используют как антидоты и как анальгетики.

Лекарственные вещества (18)–(20) получают из алкалоида опиумного мака тебаина (14), имеющего в отличие от морфина (10) сопряженный диеновый фрагмент и две метоксигруппы. При действии на тебаин пероксида водорода в кислой среде происходит 1,4-дигидроксилирование его диеновой группы с образованием ендиола (15). Полукетальную группу в нем превращают в кетонную в условиях кислотного гидролиза, получая енкетол (16). Затем каталитически восстанавливают в енкетольном фрагменте двойную связь и гидролизуют метоксильную группу. При этом образуется оксиморфон (17), который обладает в десять раз более сильным анальгетическим эффектом по сравнению с морфином. Этот наркотический анальгетик превращают затем в лекарственные вещества (18)–(20), используя защиту обоих гидроксильных групп (ацетилированием), удаление N-метильной группы (действием бромциана) и, наконец, N-алкилирование соответствующим галогеналкилом:



сильно выраженными смешанными свойствами агонистов-антагонистов морфина:



(21) n = 1, оксилорфан,  
 (22) n = 2, буторфанол.

В заключение этого раздела следует заметить, что кислород, формирующий фурановый фрагмент в рассмотренных опиоидах, по-видимому, не столь существен для проявления ими обезболивающей активности. Например, такие дезоксианалоги (морфинаны), как оксилорфан (21) и буторфанол (22), обладают

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Евстигнеева Р.П.* Тонкий органический синтез. М.: Химия, 1991. 184 с.
2. *Теддер Дж., Нехватал А., Джубб А.* Промышленная органическая химия: Пер. с англ./ Под ред. О.В.Корсунского. М.: Мир, 1977. 700 с.
3. *Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г.* Синтетические лекарственные средства/Под ред. А.Г.Натрадзе. М.: Медицина, 1983. 272 с.
4. Общая органическая химия. В 12 т.: Пер. с англ./ Под ред. Н.И.Кочеткова и др. М.: Химия, 1981–1988.
5. *Беликов В.Г.* Фармацевтическая химия. М.: Высшая школа, 1985, 1993.
6. *Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений. М.: Мир, 1996. 464 с.
7. *Лукевиц Э., Игнатович Л.* Гетероциклы на мировом рынке лекарственных средств. Рига: Ин-т орг. синтеза, 1992. 40 с.
8. *Lednicer D., Mitscher L.A.* The Organic Chemistry of Drug Synthesis. New York: J. Wiley. V. 1, 1977. 198 p.; V. 2, 1980. 339 p.; V. 3, 1984. 387 p.
9. *Lednicer D., Mitscher L.A., Georg G.I.* The Organic Chemistry of Drug Synthesis. New York: J. Wiley. V. 4, 1990. 224 p.
10. *Silverman R.B.* The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. San Diego: Academic Press, 1992.
11. *Пожарский А.Ф., Солдатенков А.Т.* Молекулы-перстни. М.: Химия, 1993. 257 с.
12. *Pozharskii A.F., Soldatenkov A.T., Katritzky A.R.* Heterocycles in Life and Society. An introduction to heterocyclic chemistry and biochemistry and the role of heterocycles in science, technology, medicine and agriculture. Chichester. New York: J. Wiley, 1997. 301 p.
13. *Егоров Н.С.* Основы учения об антибиотиках. М.: Высшая школа, 1986. 448 с.
14. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века. М.: Новая волна, 1998.
15. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства. В 2 т. М.: Медицина, 2000.
16. *Кнорре Д.Г., Мызина С.Д.* Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1998.
17. *Беликов В.Г.* Синтетические и природные лекарственные средства. М.: Высшая школа, 1993.
18. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России/Ред.-составители Н.Б.Николаева, Б.Р.Альперович, В.Н.Созинов. М.: Астра Фарм Сервис, 1997. 1504 с.
19. *Розенблит А.Б., Голендер В.Е.* Логико-комбинаторные методы в конструировании лекарств. Рига: Зинатне, 1983. 352 с.

Научное издание

Солдатенков Анатолий Тимофеевич  
Колядина Надежда Михайловна  
Шендрик Иван Васильевич

**Основы органической химии  
лекарственных веществ**

Редактор *Л.И.Галицкая*  
Корректор *М.В.Черниховская*

ИБ № 3147

ЛР № 010172 от 17.01.97

Подписано в печать 23.01.2001. Формат 60×88 1/16

Печать офсетная. Гарнитура Таймс. Бумага газетная

Печ. л. 12,0. Тираж 1500 экз. Заказ 4501. С. 28

Набор и верстка выполнены в издательстве «Химия»

ФГУП ордена «Знак Почета» издательство «Химия»

107076, Москва, Стромынка, 21, корп. 2

Тел./факс 268–24–93

Отпечатано в Производственно-издательском комбинате ВИНТИ,

140010, г. Люберцы, Московской обл., Октябрьский пр-т, 403.

Тел. 554–21–86