

**Міністерство освіти і науки України
Херсонський державний університет**

**Речицький О.Н.
Решнова С.Ф.**

ОРГАНІЧНА ТА БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

*посібник для студентів спеціальностей
226 Фармація, промислова фармація, 102 Хімія*

Херсон – 2021

УДК 615.011:547:577.1](075.8)

P46

РЕКОМЕНДОВАНО

*Вченою радою Херсонського державного університету
в якості посібника для студентів спеціальностей
226 Фармація, промислова фармація та 102 Хімія
медичного факультету денної та заочної форм навчання
(протокол № 15 від 31.05.2021 р.)*

Автори:

Речицький кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії та фармації
Олександр Наумович Херсонського державного університету
Решнова кандидатка педагогічних наук, доцентка кафедри хімії та
Світлана Федорівна фармації Херсонського державного університету

Рецензенти:

Єзіков доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії
Володимир Іванович Миколаївського національного університету
ім. В.О. Сухомлинського
Межеріцький кандидат медичних наук, лікар вищої категорії, уролог
Сергій Миколайович Херсонського обласного онкологічного диспансеру

Речицький О.Н., Решнова С.Ф.

P46 Органічна та біологічна хімія лікарських препаратів: посібник для студентів спеціальностей 226 Фармація, промислова фармація та 102 Хімія / О. Н. Речицький, С. Ф. Решнова. – Херсон: Книжкове видавництво ФОП Вишемирський В.С., 2021. – 272 с.

ISBN 978–617–7941–30–8

У посібнику розглядаються загальні поняття фармакології та фармацевтичної хімії: фармакокінетичний процес та фармакодинаміка, наводиться залежність фізіологічної (біологічної) активності певних груп лікарських препаратів або окремих лікарських засобів органічного походження від складу та будови, представлена біологічна активність та механізми дії лікарських засобів, які впливають на функцію серцево-судинної системи, вітамінів, противірусних засобів та деяких інших лікарських препаратів, а також описані сучасні вимоги до лікарських засобів, необхідність та шляхи створення нових лікарських препаратів.

Теоретичний матеріал представлений у вигляді блок-схем з широким залученням для описання теоретичних уявлень про зв'язок будови та біологічної активності лікарських засобів.

Посібник призначений для студентів фармацевтичного напрямку підготовки, а також може стати у пригоді студентам хімічних та біологічних спеціальностей.

УДК 615.011:547:577.1](075.8)

ISBN 978-617-7941-30-8

© Речицький О.Н., 2021
© Решнова С.Ф., 2021
© ХДУ, 2021
© ФОП Вишемирський В.С., 2021

ЗМІСТ

| | |
|--|-----------|
| Передмова | 5 |
| Перелік умовних позначень | 6 |
| Література..... | 7 |
| Вступ | 9 |
| | |
| 1. Фармакокінетичний процес лікарських засобів..... | 11 |
| 1.1. Шляхи введення, переміщення та вивільнення лікарського засобу в організмі | 12 |
| 1.2. Переносення ліків крізь мембрани | 19 |
| 1.3. Розподіл, біотрансформація лікарських засобів в органах і тканинах та виведення лікарського засобу або його метаболітів з організму | 26 |
| | |
| 2. Фармакодинаміка..... | 29 |
| 2.1. Фармакологічні реакції..... | 29 |
| 2.2. Дія лікарських засобів..... | 31 |
| | |
| 3. Взаємодія лікарського засобу та організму..... | 45 |
| 3.1. Зв'язок фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин з їх фармакологічною активністю | 46 |
| 3.2. Хімічне зв'язування та біологічна активність..... | 52 |
| 3.3. Взаємодія ліки-рецептор | 56 |
| | |
| 4. Залежність біологічної дії лікарських препаратів від складу та будови..... | 59 |
| 4.1. Загальні закономірності залежності фізіологічної активності лікарських засобів від складу і будови | 59 |
| 4.2. Залежність біологічної дії ліків органічних класів та груп від складу і будови: | |
| - вуглеводнів | 67 |
| - галогенопохідних вуглеводнів | 68 |
| - спиртів та етерів..... | 81 |
| - альдегідів | 84 |
| - карбонових кислот та їх похідних..... | 85 |
| - нітрогеновмісних сполук | 88 |
| - ароматичних сполук | 95 |
| - гетероциклічних сполук | 109 |

| | |
|--|------------|
| 5. Біологічна дія та механізм дії лікарських препаратів | 139 |
| 5.1. Біологічна дія лікарських засобів, які впливають на функцію серцево-судинної системи | 139 |
| 5.2. Біологічна дія вітамінів | 179 |
| 5.3. Біологічна дія противірусних засобів | 201 |
| 5.4. Біологічна дія деяких окремих представників ліків: | |
| - похідних γ -аміномасляної кислоти | 208 |
| - сульфамідних препаратів | 209 |
| - лікарських речовин піридинового ряду | 210 |
| - бензпіранових лікарських речовин | 213 |
| - [1,4]-бензодіазепінів | 213 |
| - похідних барбітурової кислоти | 215 |
| - похідних біциклічних терпеноїдів | 216 |
| - антибіотиків тетрациклінового ряду | 216 |
| - похідних аденозинфосфатної кислоти..... | 217 |
| | |
| 6. Створення сучасних лікарських препаратів | 218 |
| 6.1. Необхідність створення та сучасні вимоги до нових лікарських засобів..... | 218 |
| 6.3. Схема розробки нового лікарського засобу | 220 |
| 6.4. Шляхи створення нових лікарських препаратів | 221 |
| 6.5. Зміна фармакінетичних параметрів кандидата в лікарські засоби | 224 |
| 6.6. Комбінаторний синтез та його роль у пошуку структур-лідерів | 240 |
| 6.7. Стратегія конструювання та синтезу хімічних бібліотек | 244 |
| 6.8. Біологічні дослідження нових сполук..... | 253 |

ПЕРЕДМОВА

Безперервний ріст інформації в області фармацевтичної хімії та фармакології висуває нові проблеми в методиці її викладання, які пов'язані з оптимізацією об'єму програмного матеріалу та його систематизацією.

Насьогодні лекції втрачають свою виключно інформаційну функцію. На лекціях викладають лише узагальнені, вузлові питання й алгоритм розв'язування типових задач.

Тому, з метою засвоєння інформації, пропонуємо весь лекційний матеріал представити студентам у вигляді блок-схем з широким залученням для описання фактичного матеріалу теоретичних уявлень про зв'язок будови та біологічної активності лікарських засобів.

Блок-схеми допомагають студентам узагальнити теоретичний матеріал, слугують наочним посібником і сприяють утворенню чітких і точних образів сприйняття і уявлення, полегшують перехід від сприйняття конкретних предметів до сприйняття абстрактних понять про них шляхом виділення і словесного закріплення очевидних, загальних, суттєвих властивостей предметів.

Перша, друга і третя частини посібника присвячені загальним поняттям фармакології та фармацевтичної хімії: фармакокінетичний процес лікарських засобів, взаємодія лікарського засобу та організму, зв'язок між будовою речовини та фармакологічною дією, фармакодинаміка.

У четвертій частині посібника наведена залежність фізіологічної (біологічної) активності певних груп лікарських препаратів або окремих лікарських засобів органічного походження від складу і хімічної та стереохімічної будов, вплив певних замісників та характеристичних груп на ту або іншу фізіологічну активність.

Біологічна активність та механізми дії лікарських засобів, які впливають на функцію серцево-судинної системи, вітамінів, противірусних засобів та інших лікарських препаратів висвітлені у п'ятій частині посібника.

У шостій частині посібника наведені сучасні вимоги до лікарських засобів, необхідність та шляхи створення нових лікарських препаратів.

Правопис термінів корегували за "Російсько-українським словником наукової термінології (біологія, хімія, медицина)" [21].

З метою вільної орієнтації спеціаліста у номенклатурі ліків у посібнику використовували фармакопейну номенклатуру паралельно з сучасною IUPAC-номенклатурою.

Автори вдячні рецензентам доктору хімічних наук, професору Єзікову В.І. та кандидату медичних наук, доценту Межерицькому С.М. за поради та зауваження, що були висловлені при підготовці до друку цього посібника. Окрема вдячність старшому лаборанту кафедри хімії та фармації ХДУ Гришко А.І. за допомогу в підготовці рукопису до друку.

Під час підготовки такого складного за змістом посібника не вдалося уникнути певних недоліків, тому автори будуть вдячні за зауваження та побажання, які будуть враховані у наступних виданнях.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|-------------------|--|
| А-ділянка | аміноацильний центр транслуючої рибосоми |
| цАМФ | циклічна аденозин-3',5'-монофосфатна кислота |
| АПФ | ангіотензинперетворюючий фермент |
| АТФ | аденозинтрифосфатна кислота |
| БАР | біологічно активна речовина |
| G-Білки | мембранні білки |
| ГАМК | γ -аміномасляна кислота |
| ГЕБ | гематоенцефалічний бар'єр |
| ГМГ-КоА | гідроксиметилглутарил-коензим А (редуктаза) |
| цГМФ | циклічна гуанозинмонофосфатна кислота |
| ГОМК | γ -оксимасляна кислота |
| ДГП | дигідропіридин |
| ДНК | дезоксирибонуклеїнова кислота |
| КоА | коензим А |
| ЛЗ | лікарський засіб |
| ЛП | лікарський препарат |
| Л-Р | комплекс ліганд-рецептор |
| МАО | моноамінооксидаза |
| НА | норадреналін |
| НАД ⁺ | нікотинамідаденіндинуклеотид |
| НАДФ ⁺ | нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат |
| НК | нуклеїнова кислота |
| ОЦК | об'єм циркулюючої крові |
| ПАБК | <i>para</i> -амінобензойна кислота |
| ПАЛФ | піридоксальфосфат |
| ПАМФ | піридоксамінфосфат |
| ПГ | простагландини |
| ПЕГ-фрагменти | поліетиленгліколь-фрагменти |
| РНК | рибонуклеїнова кислота |
| РСД | рентгенно-структурні дослідження |
| ТГФК | тетрагідрофолієва кислота |
| ТК | травний канал |
| ТПФ | тіамінпірофосфат |
| ФАД | флавінаденіндинуклеотид |
| ФМН | флавінмононуклеотид |
| ФХП | фізико-хімічні параметри |
| ЦНС | центральна нервова система |
| ЦОГ | циклооксигеназа |
| 30S | мала субодинаця рибосоми |
| 50S | велика субодинаця рибосоми |
| ВВ | building bloks (будівельні блоки) |
| DRUG | розчинність |
| QSAR | Quantitative Structure – Activity Relationship (кількісне співвідношення структура – активність) |

ЛІТЕРАТУРА

1. Фармацевтична хімія / П.О. Безуглий та ін. Вінниця : НОВА КНИГА, 2018. 456 с.
2. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Київ-Вінниця : НОВА КНИГА, 2009. 664 с.
3. Губський Ю.І. Біоорганічна хімія. Київ-Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. 432 с.
4. Державна фармакопея України. 2-ге вид. Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. Т. 1. 1128 с.
5. Державна фармакопея України. 2-ге вид. Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. Т. 2. 724 с.
6. Державна фармакопея України. 2-ге вид. Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. Т. 3. 732 с.
7. Зіменковський Б.С., Музиченко В.А., Ніженковська І.В., Сирова Г.О. Біологічна та біоорганічна хімія. К. : ВСВ “Медицина”, 2017. 272 с.
8. Казанюк Т.В. Практикум з фармакології. К. : Медицина, 2012. 224 с.
9. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. Київ; Ірпінь: ВТФ “Перун”, 1997. 464 с.
10. Корнілов М.Ю., Білодід О.І, Голуб О.А. Термінологічний посібник з хімії. К. : ІЗМН, 1996. 256 с.
11. Ластухін Ю.О., Воронов С.А. Органічна хімія. Львів : Центр Європи, 2009. 868 с.
12. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук Львів : Інтелект-захід, 2004. 557 с.
13. Машковський М.Д. Лекарственные средства: Справочник 17-е изд., новое. М: ООО “Новая волна”, 2011. 1216 с.
14. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия М. : Медицина, 1968. 774 с.
15. Нековаль І.В., Казанюк Т.В. Фармакологія. К.: Медицина, 2011. 520 с.
16. Ніжник Г. П. Фармацевтична хімія. К. : Медицина, 2010. 352 с.
17. Орлов В.Д., Липсон В.В., Иванов В.В. Медицинская химия. Харьков : Фолио, 2005. 462 с.
18. Речицький О.Н., Решнова С.Ф. Органічна хімія. Херсон : ХДУ, 2014. Т. 1. 438 с.
19. Речицький О.Н., Решнова С.Ф. Органічна хімія. Херсон : ХДУ, 2014. Т. 2. 442 с.
20. Речицький О.Н., Решнова С.Ф. Органічна хімія. Херсон : ХДУ, 2014. Т. 3. 274 с.
21. Російсько-український словник наукової термінології. Біологія. Хімія. Медицина. / С.П. Вассер та ін. К. : Наукова думка, 1996. 661 с.

22. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрік І.В. Основы органической химии лекарственных препаратов. М.: Мир, 2007. 92 с.
23. Сучасна термінологія і номенклатура органічних сполук : навч.-метод. посіб. / В.С. Толмачова та ін. Тернопіль : Навчальна книга – Богдан, 2008. 176 с.
24. Фармакологія / І.С. Чекман та ін. Вінниця : НОВА КНИГА, 2011. 784 с.
25. Чирва В.Я., Ярмолюк С.М., Толкачова Н.В, Земляков О.Є. Органічна хімія. Львів : Бак, 2009. 996 с.
26. Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. К. : Наукова думка, 1988. 320 с.

Інтернет-ресурси

https://pharmchem.nuph.edu.ua/assets/templates/farm/files/%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%B1%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8B/bezuglii_p_o_ukrainec_i_v_ta_ins_h_farmaceutichna_himiya.pdf

https://pharmchem.nuph.edu.ua/assets/templates/farm/files/%D0%A3%D1%87%D0%B5%D0%B1%D0%BD%D1%8B%D0%B5%20%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BB%D1%8B/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC_%D1%85%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D1%8F_%D0%93%D0%B8%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B5%D0%BA%D1%81%D1%82.pdf

<https://nk.in.ua/pdf/1528.pdf>

<https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/1/8584/biochem.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

<https://www.slideshare.net/guculiak/2007-43560633>

https://www.studmed.ru/view/lastuhin-yuo-voronov-sa-organchna-hmya-pdruchnik-dlya-vischih-navchalnih-zakladv_4549c3f4e38.html

<https://avidreaders.ru/book/lekarstvennye-sredstva-v-2-h-tomah.html>

<https://avidreaders.ru/book/lekarstvennye-sredstva-v-2-h-tomah.html>

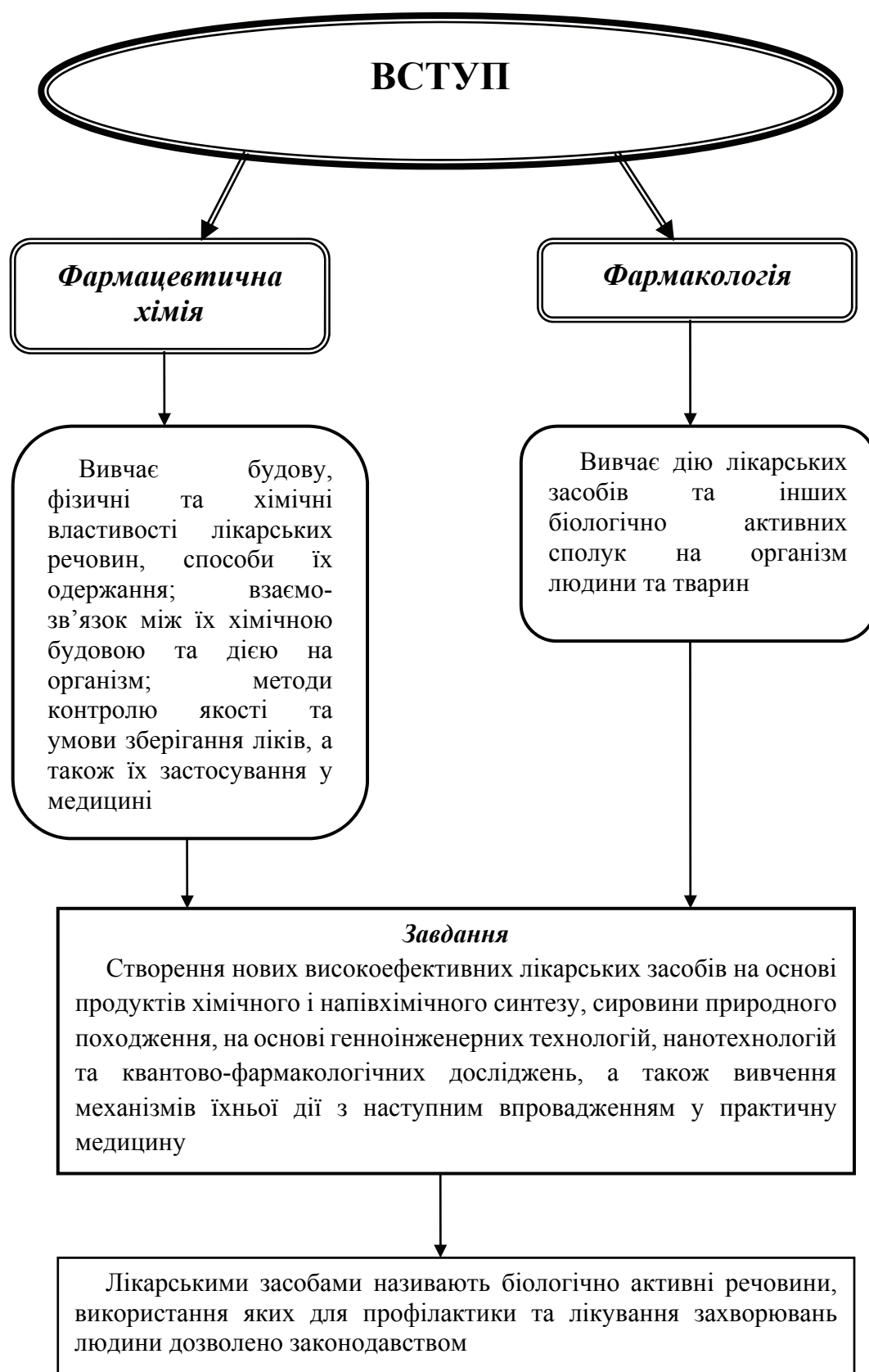
<http://padaread.com/?book=13384>

<http://elcat.pnpu.edu.ua/docs/%D0%9D%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%8C.pdf>

http://www.vixri.com/d2/Soldatenkov%20A.T.%20_OSNOVY%20ORGANICHESKOJ%20XIMII%20LEKARSTVENNYX%20VESHESTV.pdf

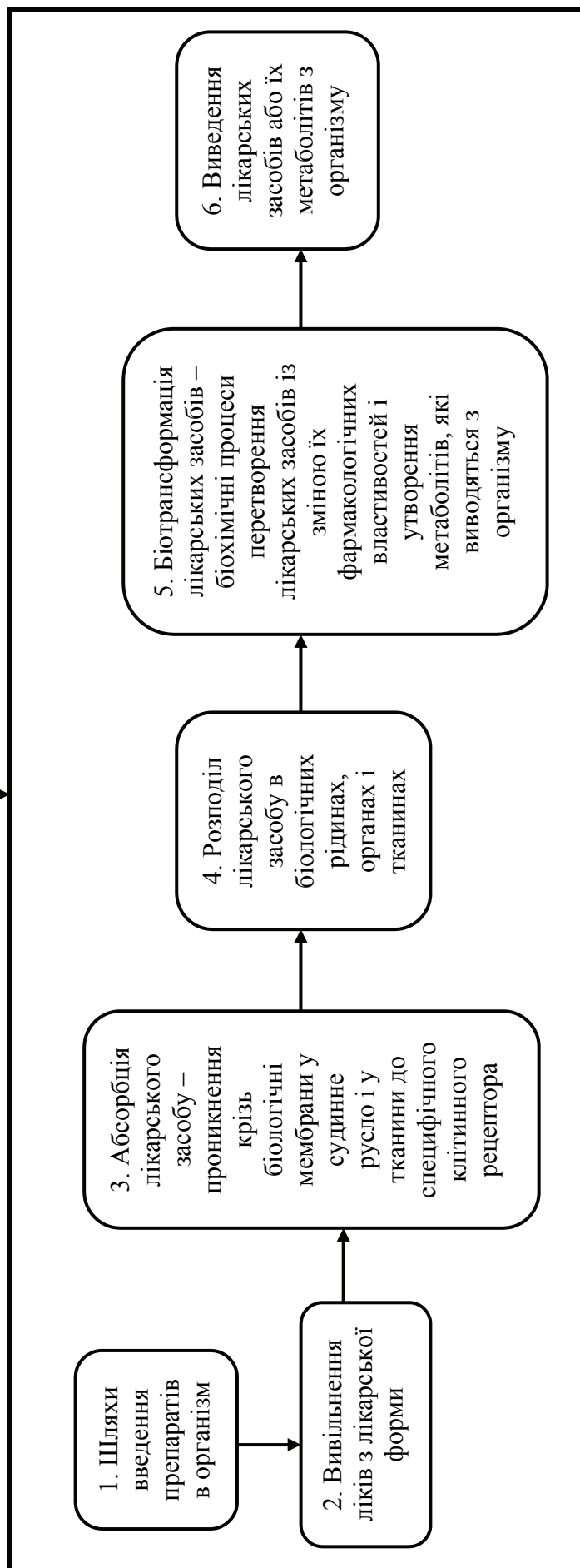
<https://pharmacolpharmacother.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/03/%D0%A4%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F-%D0%A7%D0%B5%D0%BA%D0%BC%D0%B0%D0%BD.pdf>

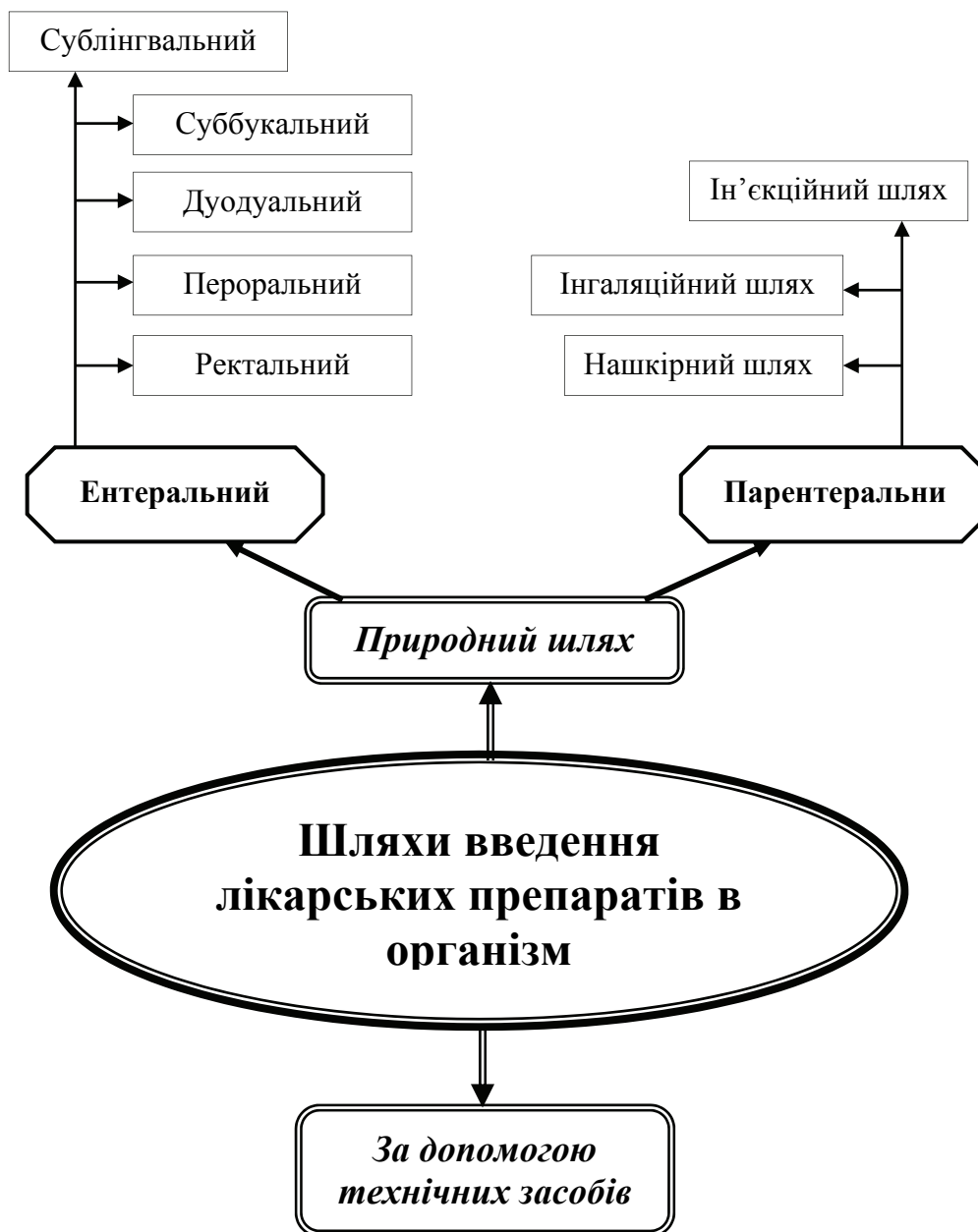
https://books.google.com.ua/books?id=vdyuCQAAQBAJ&printsec=copyright&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

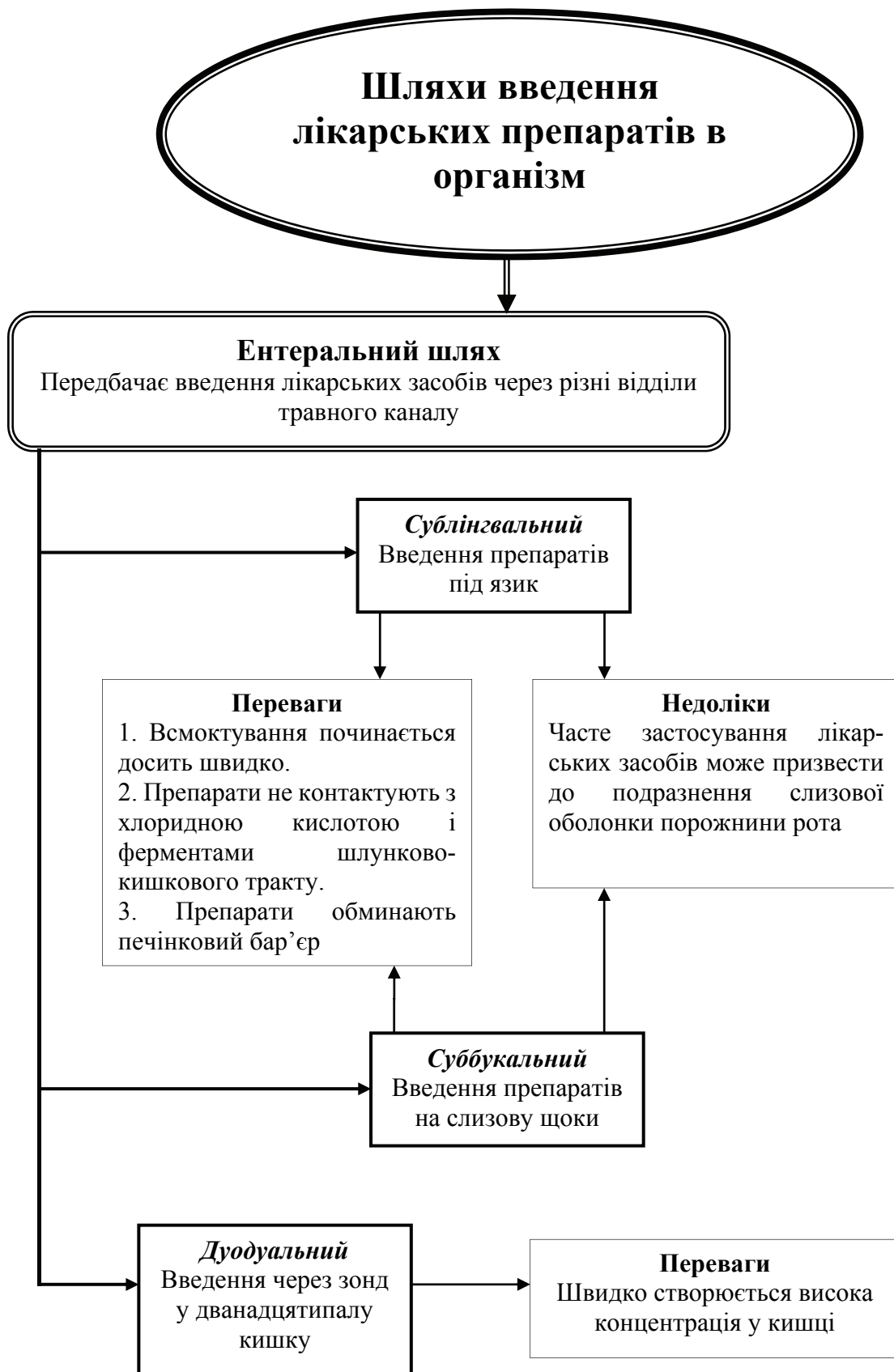




ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОЦЕС ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

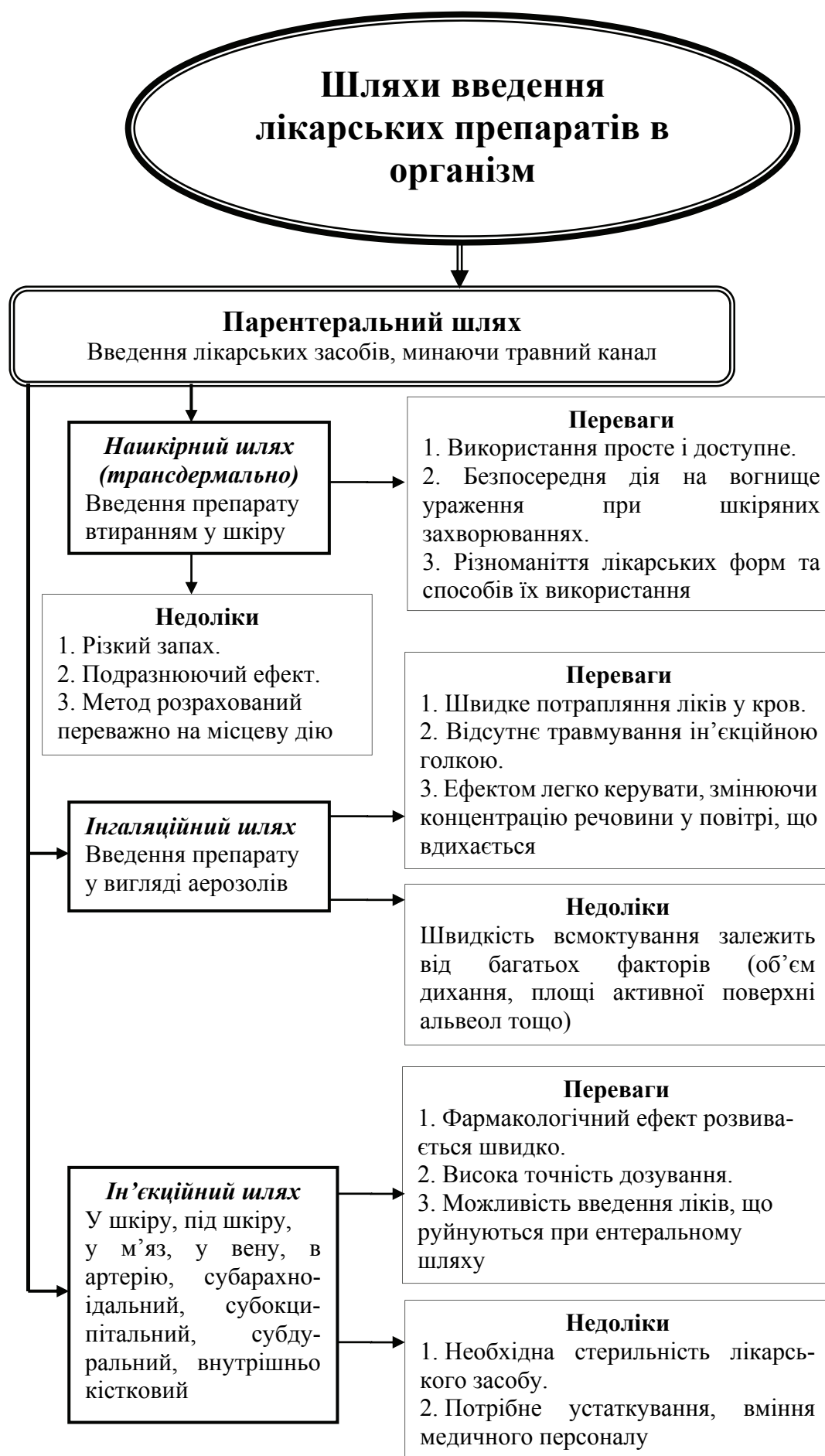


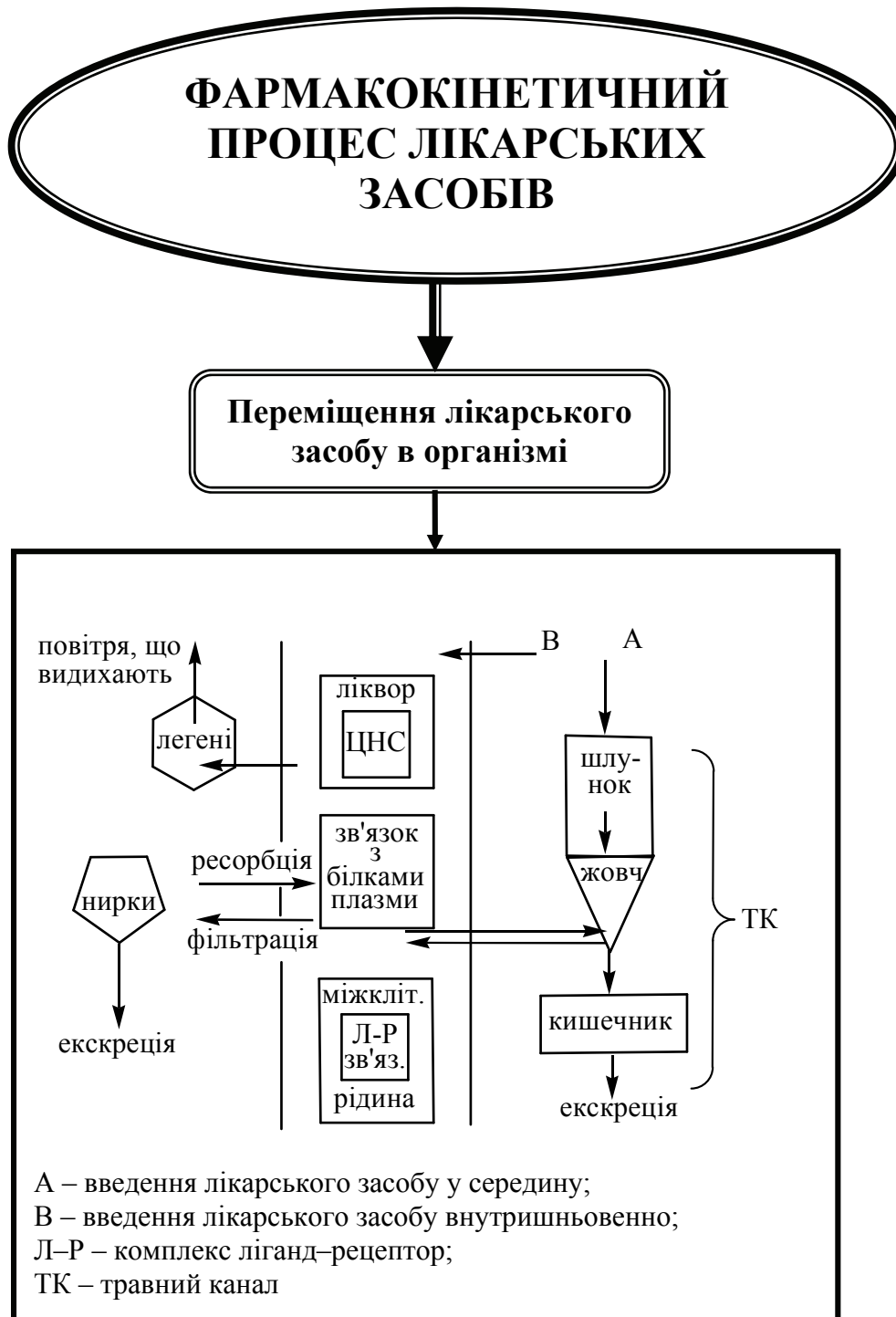


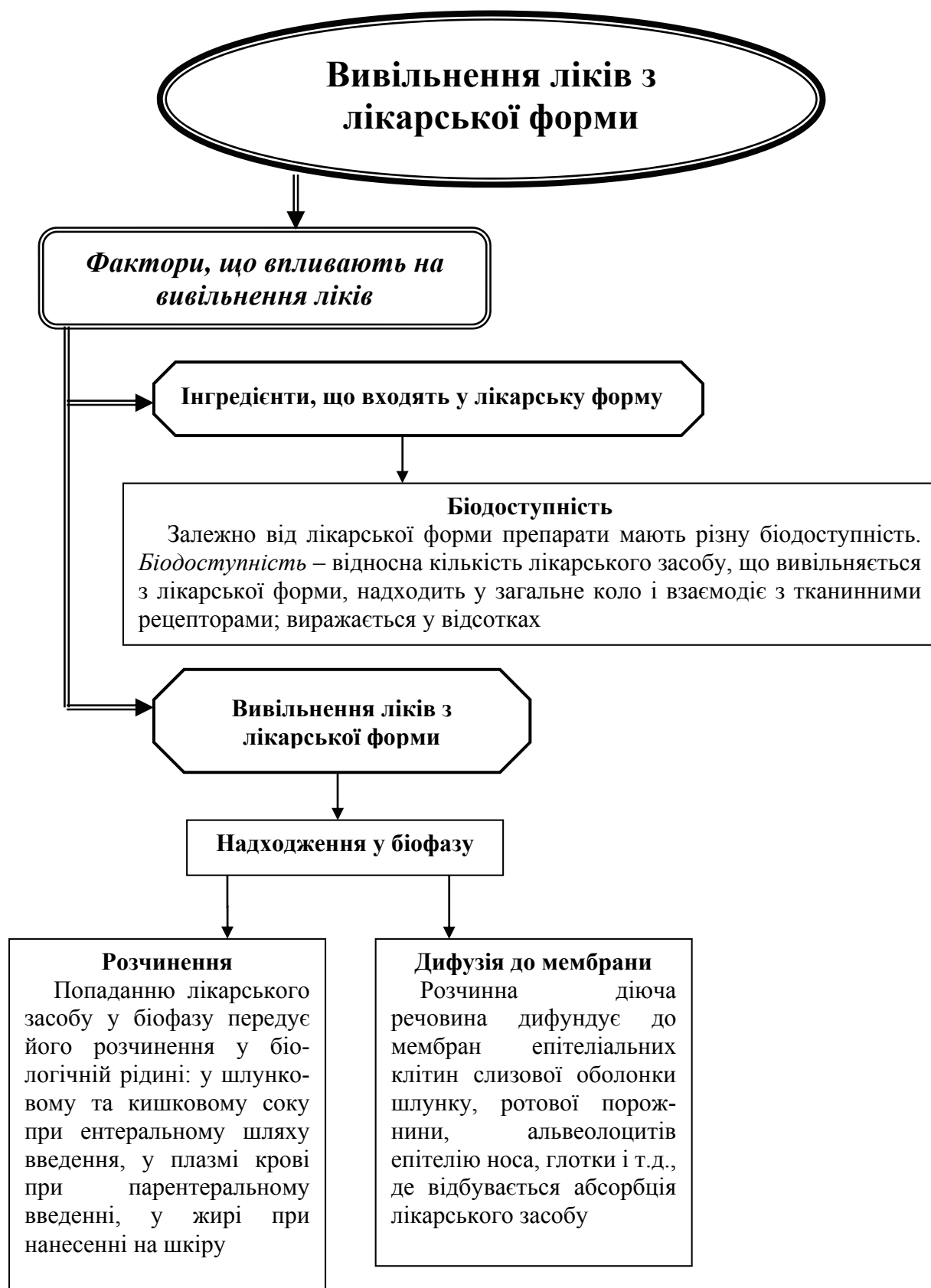


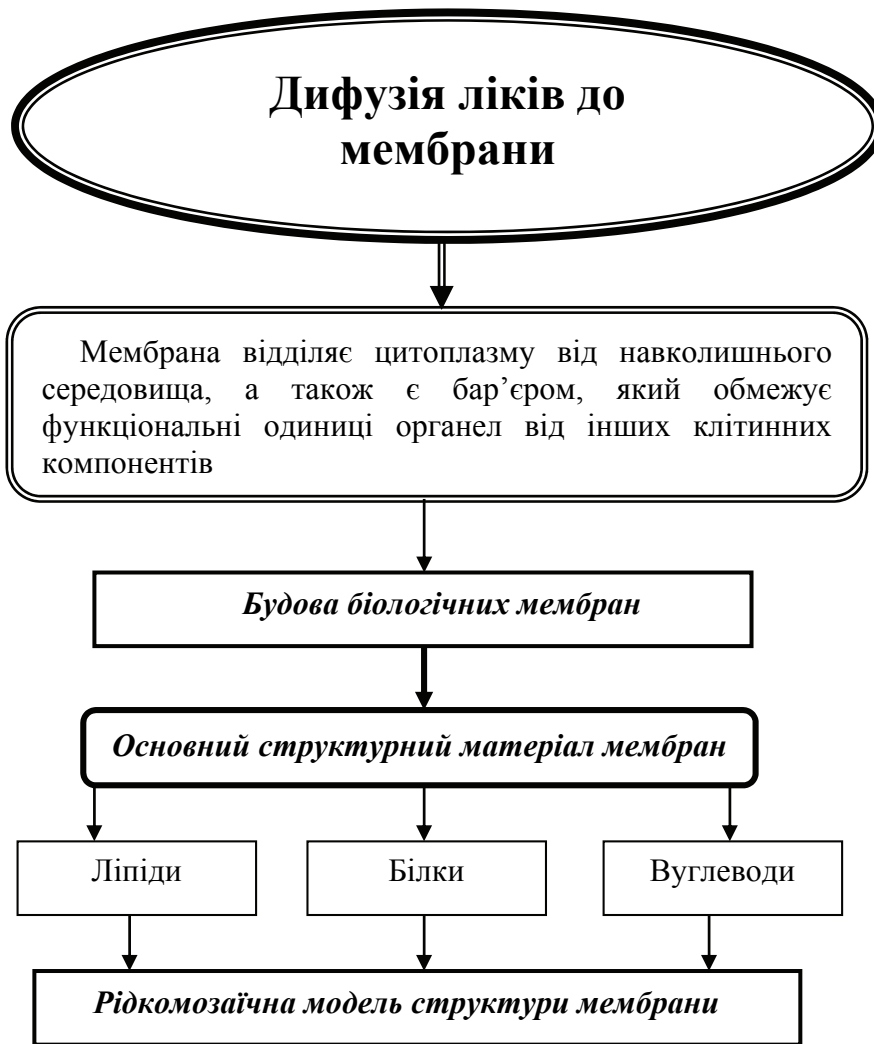


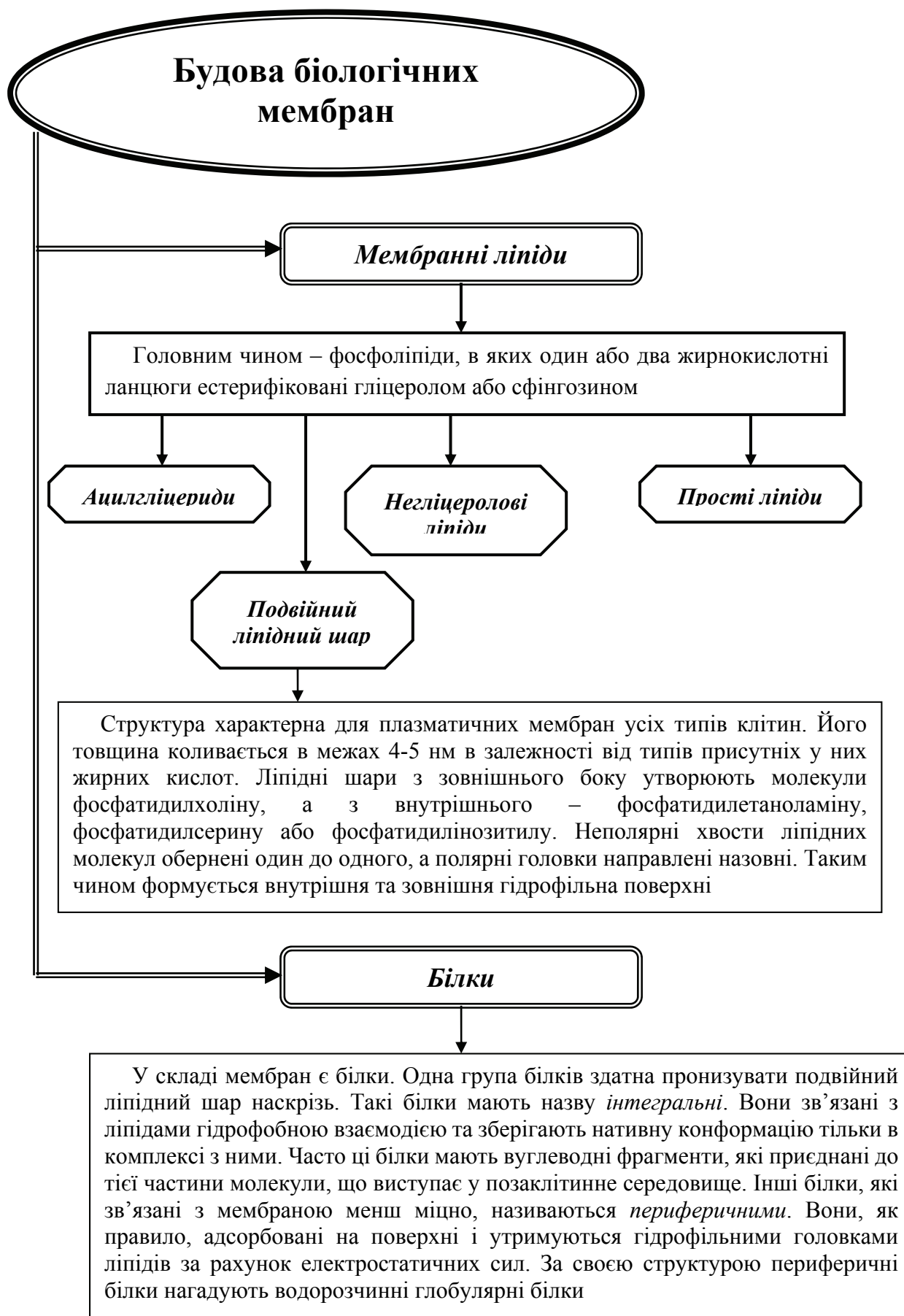












Будова біологічних мембран

*Рідкомозаїчна модель структури мембрани
(Г. Ніколсон, С. Сінгер, 1971 р.)*

Інтегральні білки розглядаються як айсберги, що плавають у ліпідному морі. Ділянки поліпептидних ланцюгів, що перетинають мембрану, часто утворюють α -спіралі. У такій структурі усі $-\text{NH}$ та $-\text{C}=\text{O}$ -групи, за виключенням тих, що знаходяться на кінцях спіралі, утворюють водневі зв'язки. При цьому забезпечується оптимальне для зв'язування з мембранними ліпідами розташування гідрофобних бокових амінокислотних залишків.

Мембранні ліпіди, які безпосередньо прилягають до білкових молекул, називаються *граничними*. Їх рухливість значно менша, ніж у основної маси ліпідів. В цілому ж рухливість залежить від відносного вмісту і типу ненасичених жирних кислот, що входять до складу ліпідних молекул. У присутності *цис*-ненасичених кислот сили зчеплення між вуглеводневими ланцюгами слабші, ніж при наявності залишків тільки насичених жирних кислот. В інтервалі температур 15-40 °С за ступеням упорядкування мембрана нагадує структуру рідких кристалів



Перенесення речовин крізь мембрани

Дифузія

Процес, при якому частинки молекул (молекули або йони) проходять крізь мембрану з області з високою концентрацією в область з низькою концентрацією в результаті броунівського руху. Для незаряджених молекул швидкість переходу описується законом Фіка:

$$J = -D \cdot dc/dx,$$

де J – потік речовини крізь мембрану;

dc/dx – градієнт концентрації;

D – коефіцієнт дифузії.

Швидкість дифузії нейтральних молекул зменшується зі збільшенням їх гідрофільності.

Для йонів – модифікований закон Фіка:

$$J = -D \cdot dc/dx + A \cdot dy/dx,$$

де A – величина постійна для даного йона;

dy/dx – трансмембранний градієнт заряду.

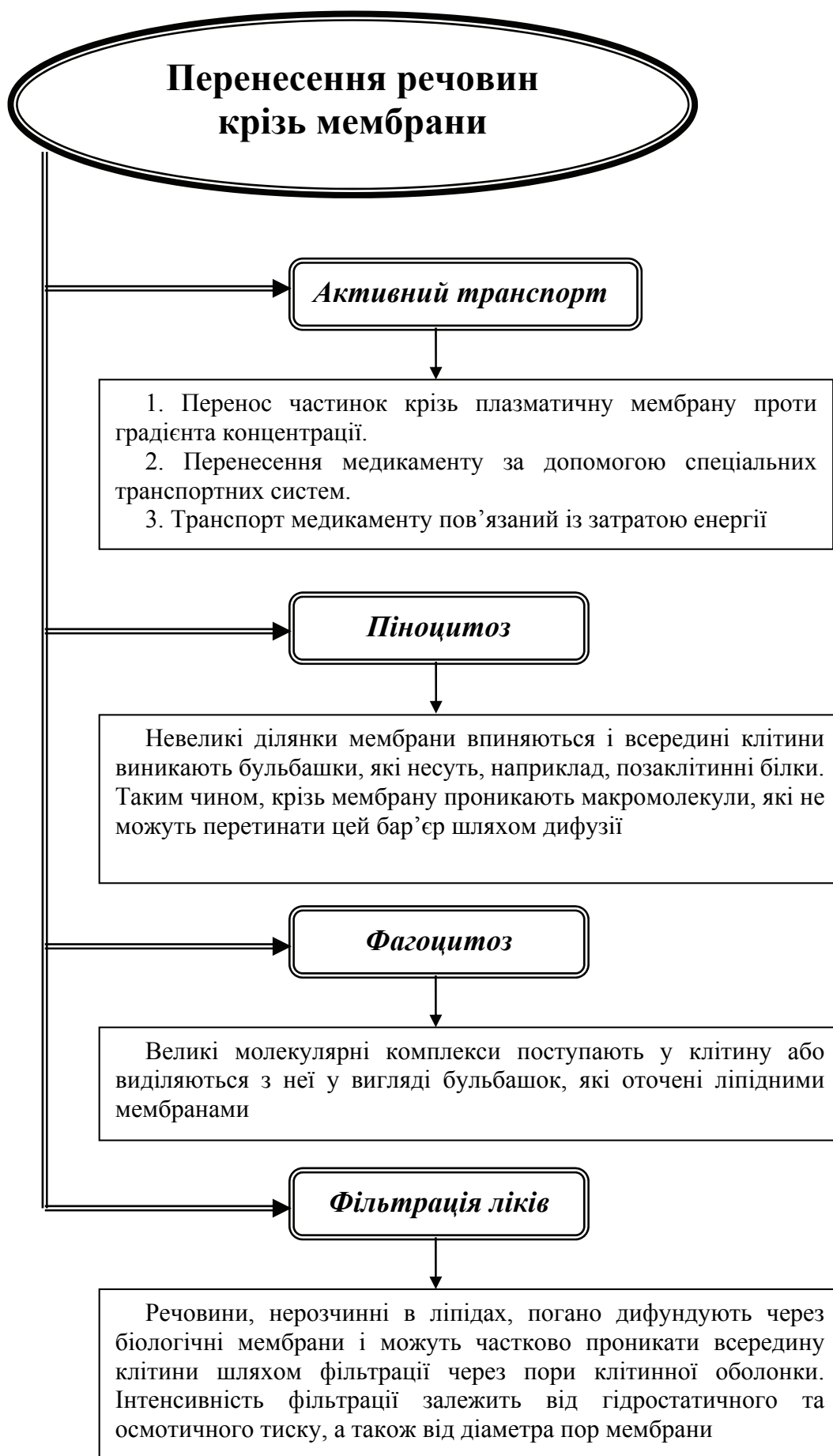
Якщо клітина містить поліаніонні протеїни, а у просторі, що її оточує, присутні йони K^+ та Cl^- , то всередину проникає більше катіонів K^+ , ніж аніонів Cl^- . Встановлюється неоднаковий розподіл йонів і виникає трансмембранний електрохімічний градієнт

Полегшена дифузія

Процес переміщення молекул по градієнту концентрації за допомогою білків-переносників, які локалізовані у плазматичній мембрані. Цей процес специфічний для певних молекул, здійснюється швидше, ніж звичайна дифузія, досягає насиченості. Специфічні переносники існують для цукрів, амінокислот, пуринових та піримідинових основ, нуклеотидів, гліцеролу та ін. Вибірковість забезпечується наявністю у переносника стереоспецифічного місця зв'язування

Пасивна дифузія

Відбувається без витрат енергії і можлива у двох протилежних напрямках – всередину клітини і назовні. Напрямок і швидкість пасивної дифузії визначаються різницею концентрації речовини по обидва боки мембрани. Пасивна дифузія відбувається у напрямі від вищої до нижчої концентрації лікарської речовини (за градієнтом концентрації) і триває до повного вирівнювання концентрації по обидва боки мембрани, тобто досягнення термодинамічної рівноваги. Таким шляхом всмоктуються ліпофільні речовини



Зв'язування лікарських засобів з білками крові та тканинами організму

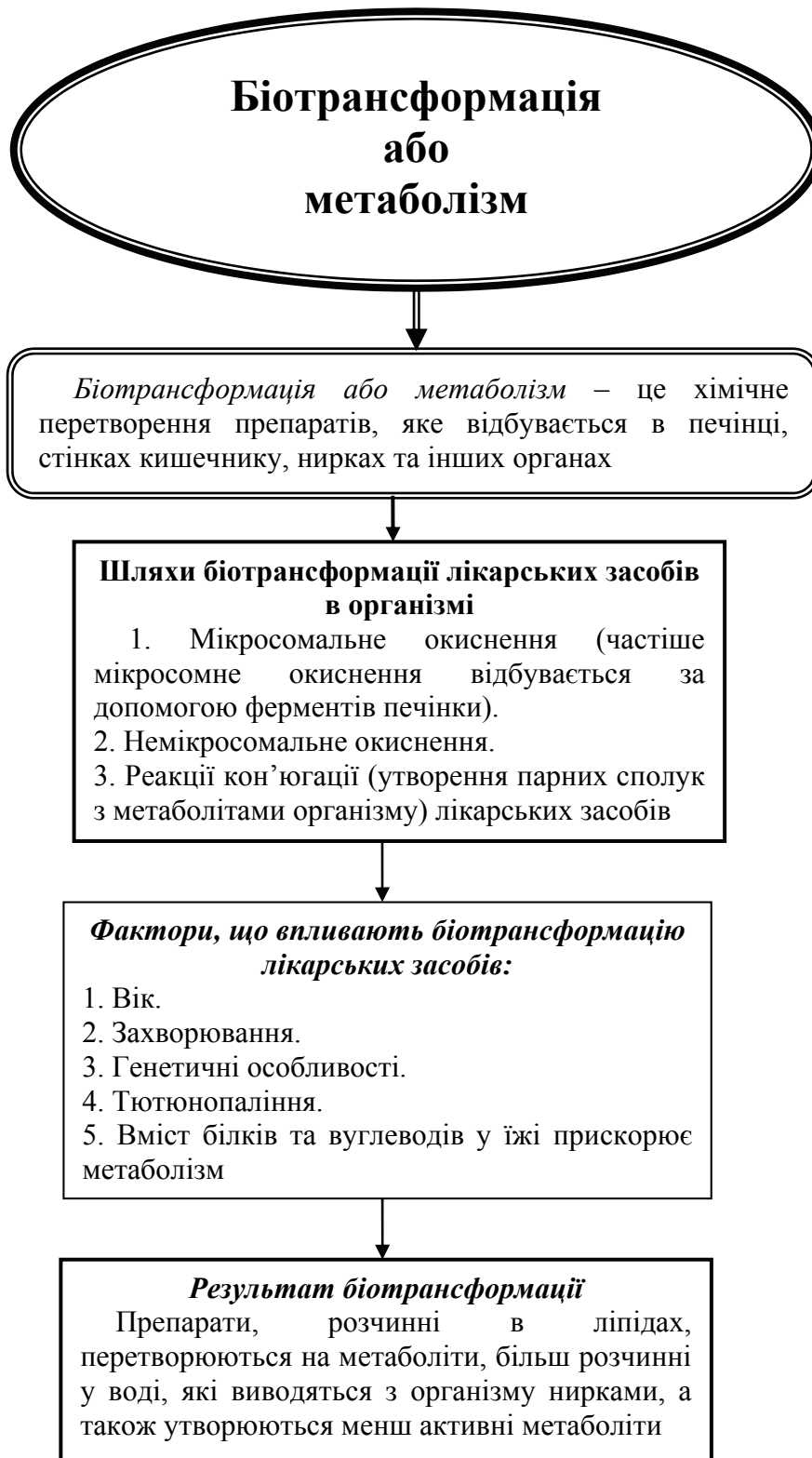
У крові лікарський засіб зв'язується переважно з альбумінами, які переносять медикаменти безпосередньо до тканин. Ця фармакологічна активність медикаментів має значення у трьох аспектах

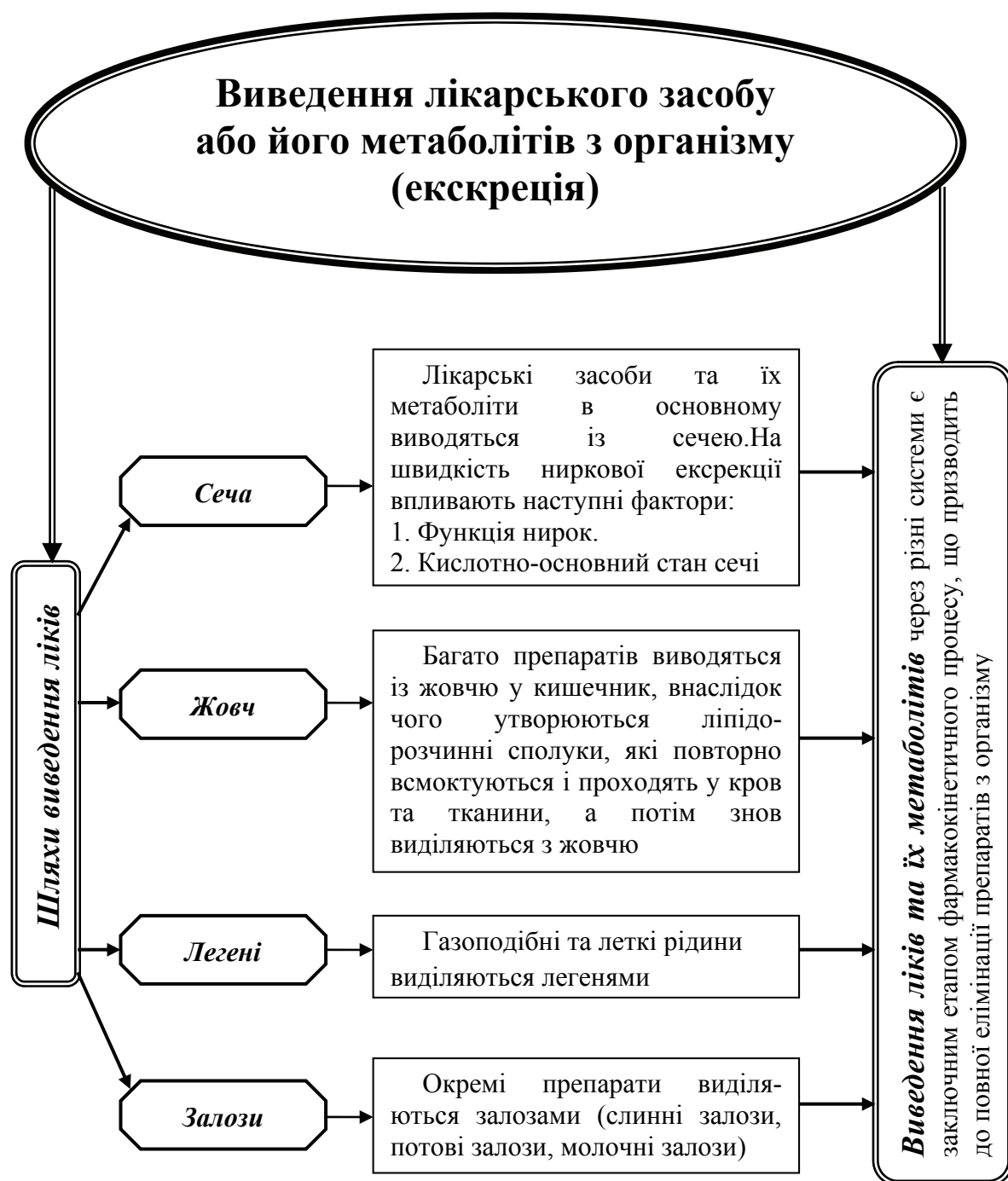
1. Стійкість комплексу лікарський засіб + альбумін впливає на швидкість розвитку лікувального ефекту

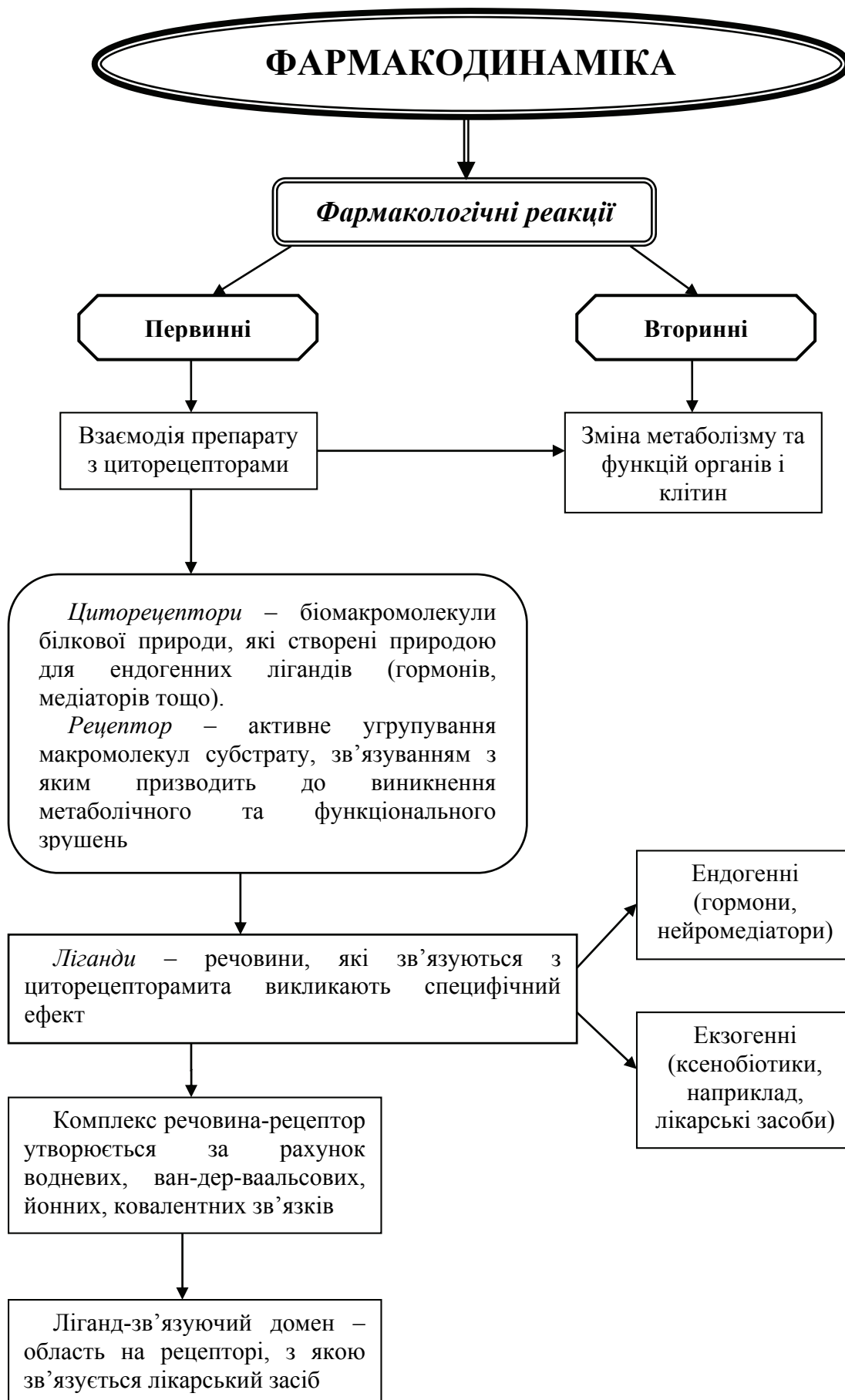
2. Зниження концентрації білка в крові може супроводжуватися посиленням специфічної активності й токсичності лікарських речовин внаслідок збільшення їх ефективної концентрації в організмі

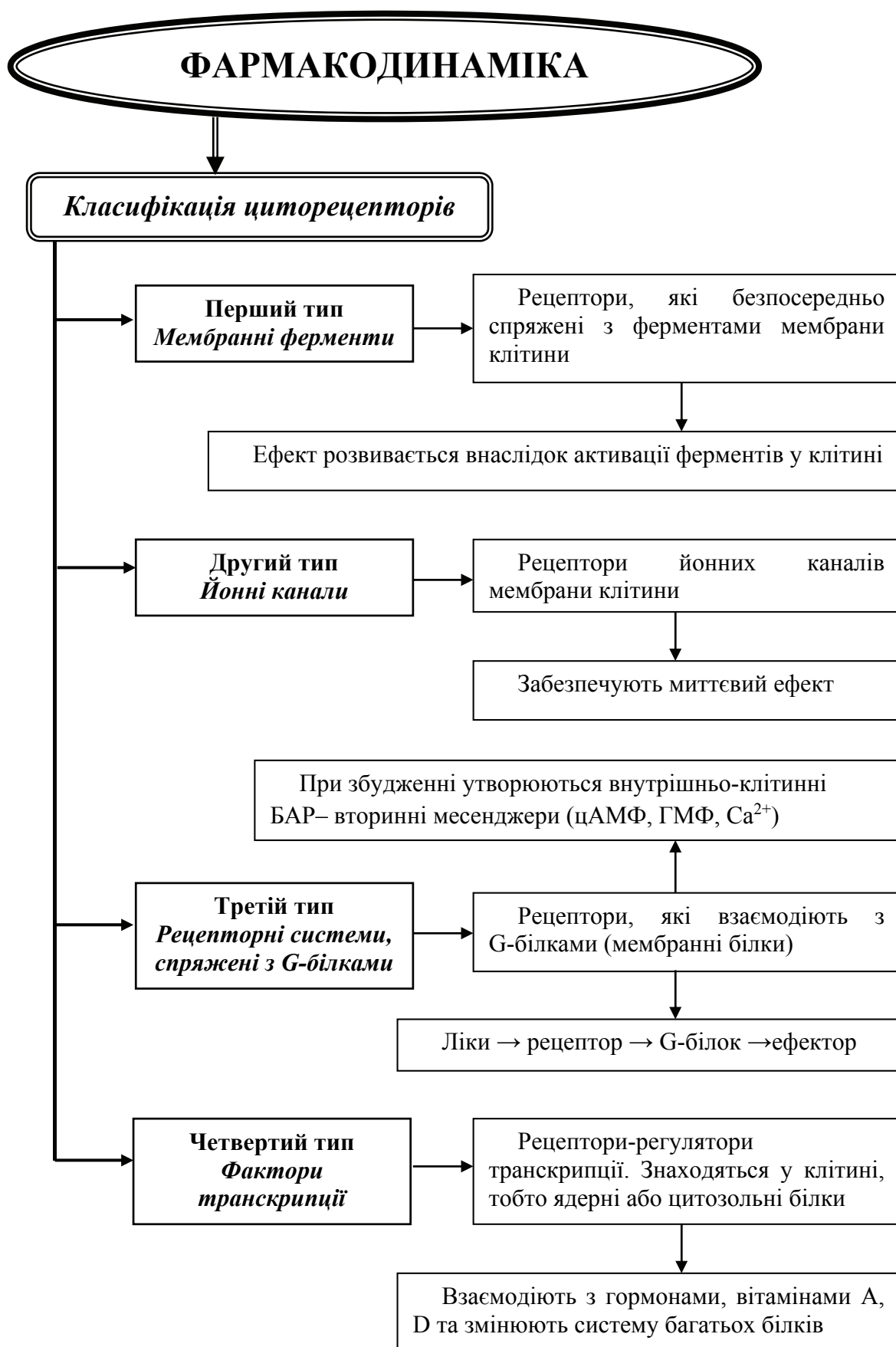
3. Лікарські засоби конкурують між собою за зв'язування з білками плазми: один з них може витіснити зі зв'язаної фракції інший



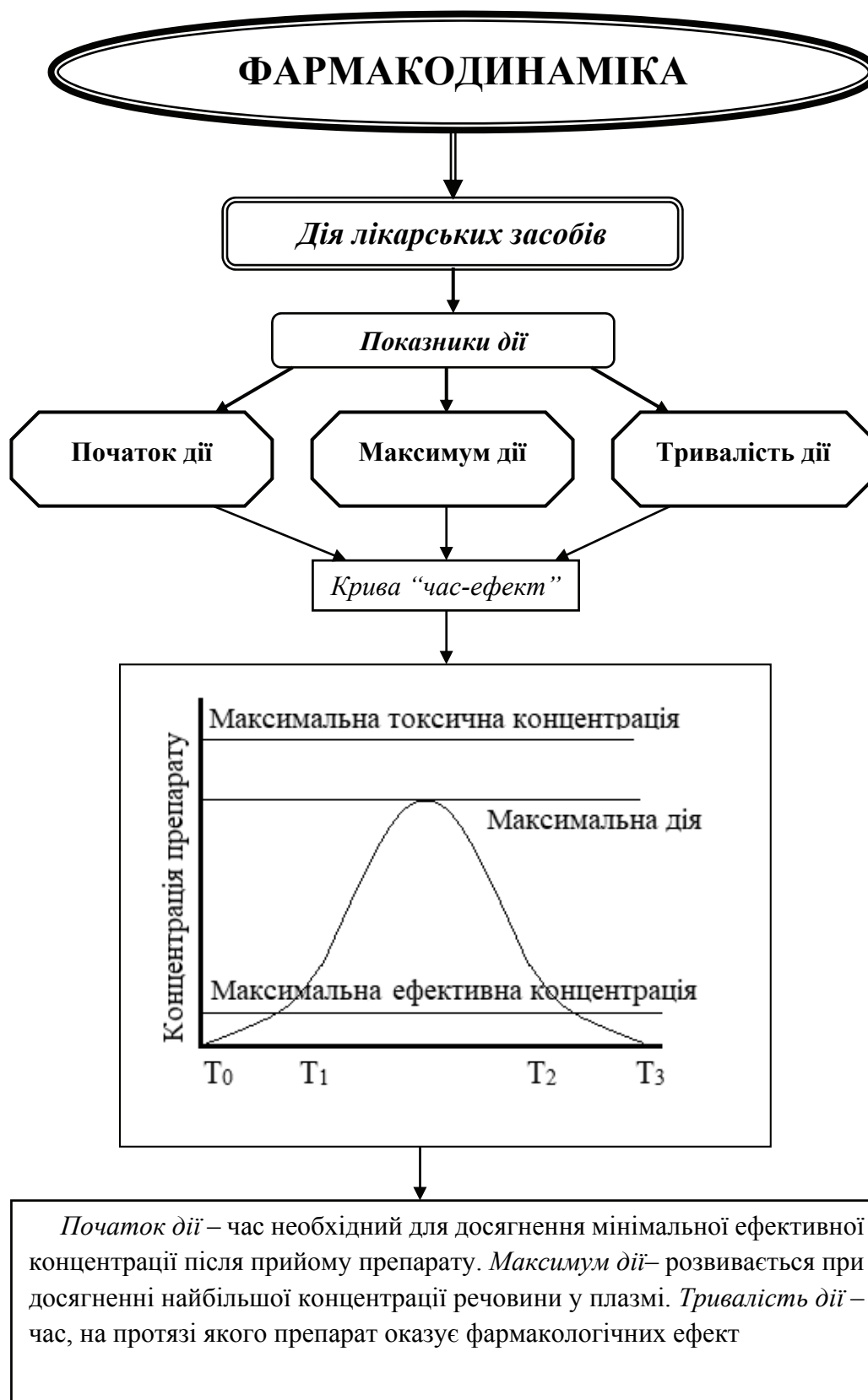




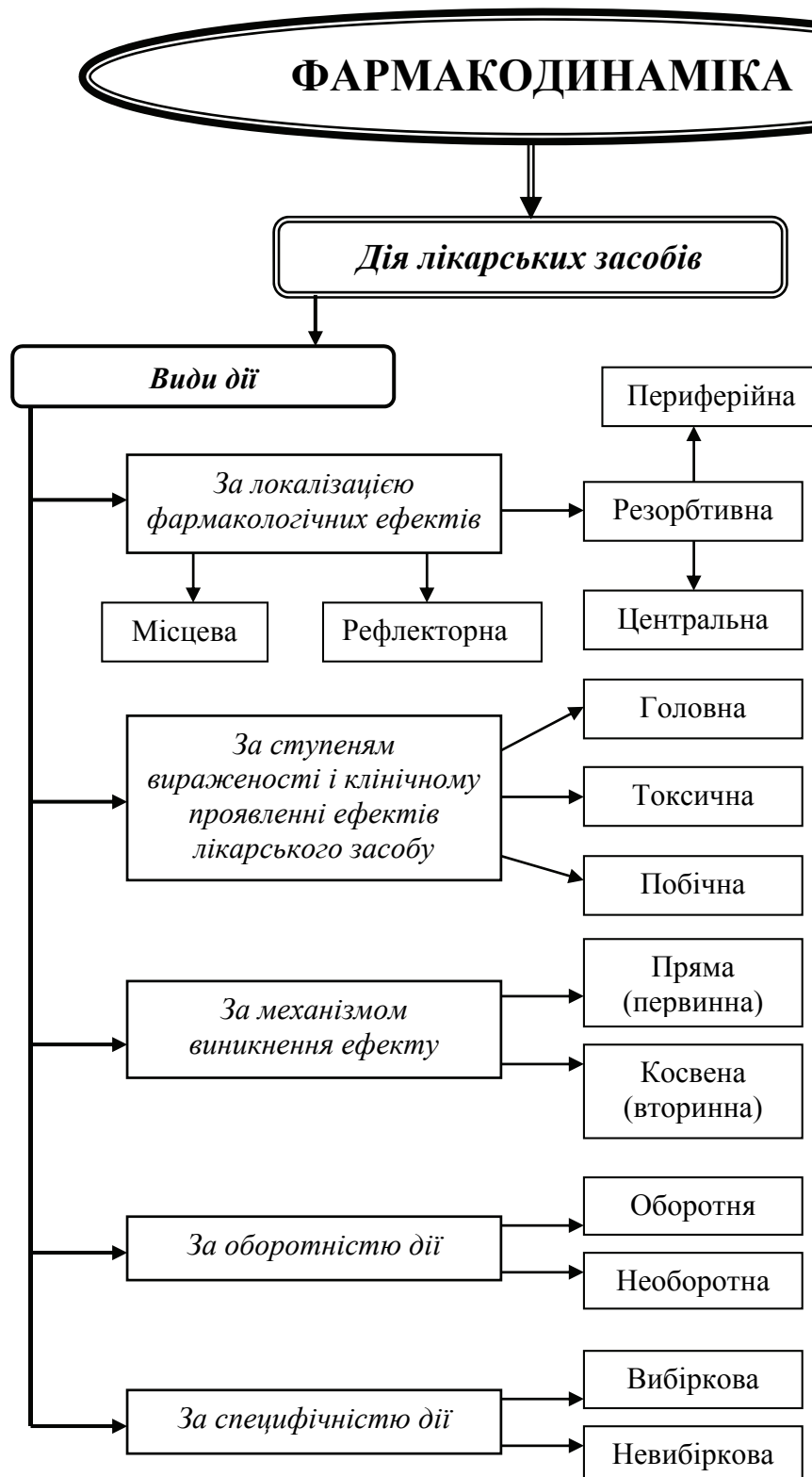


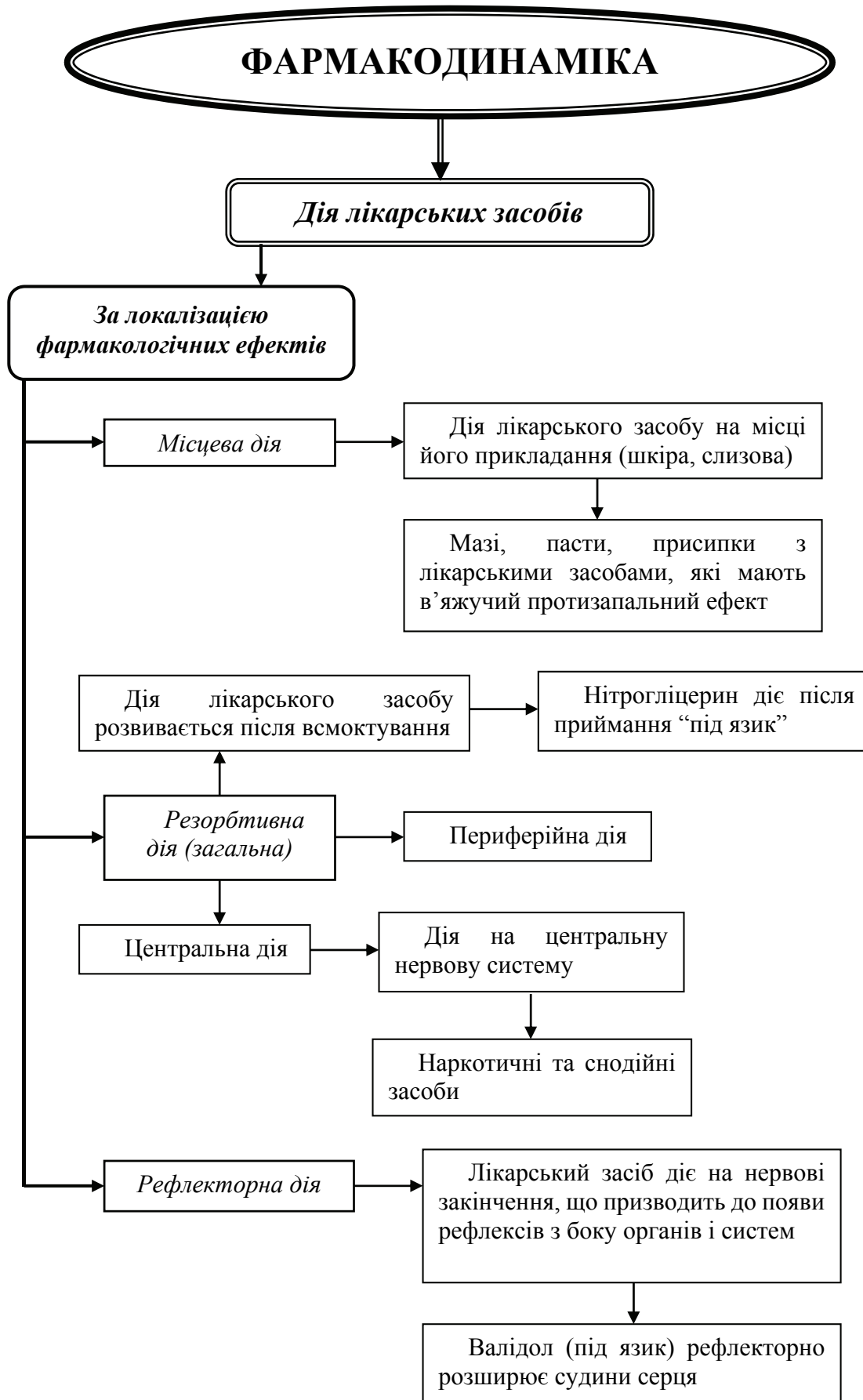




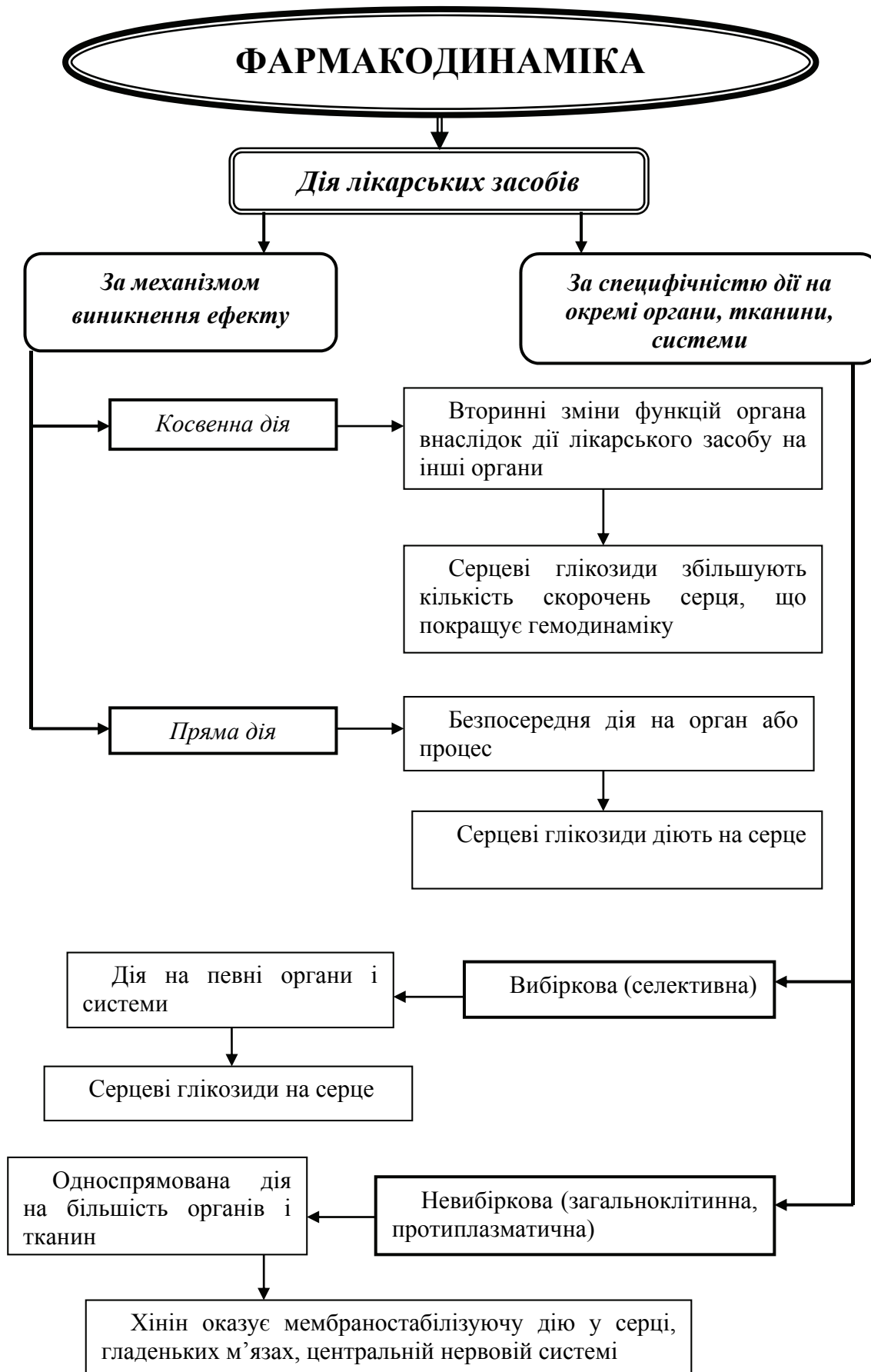


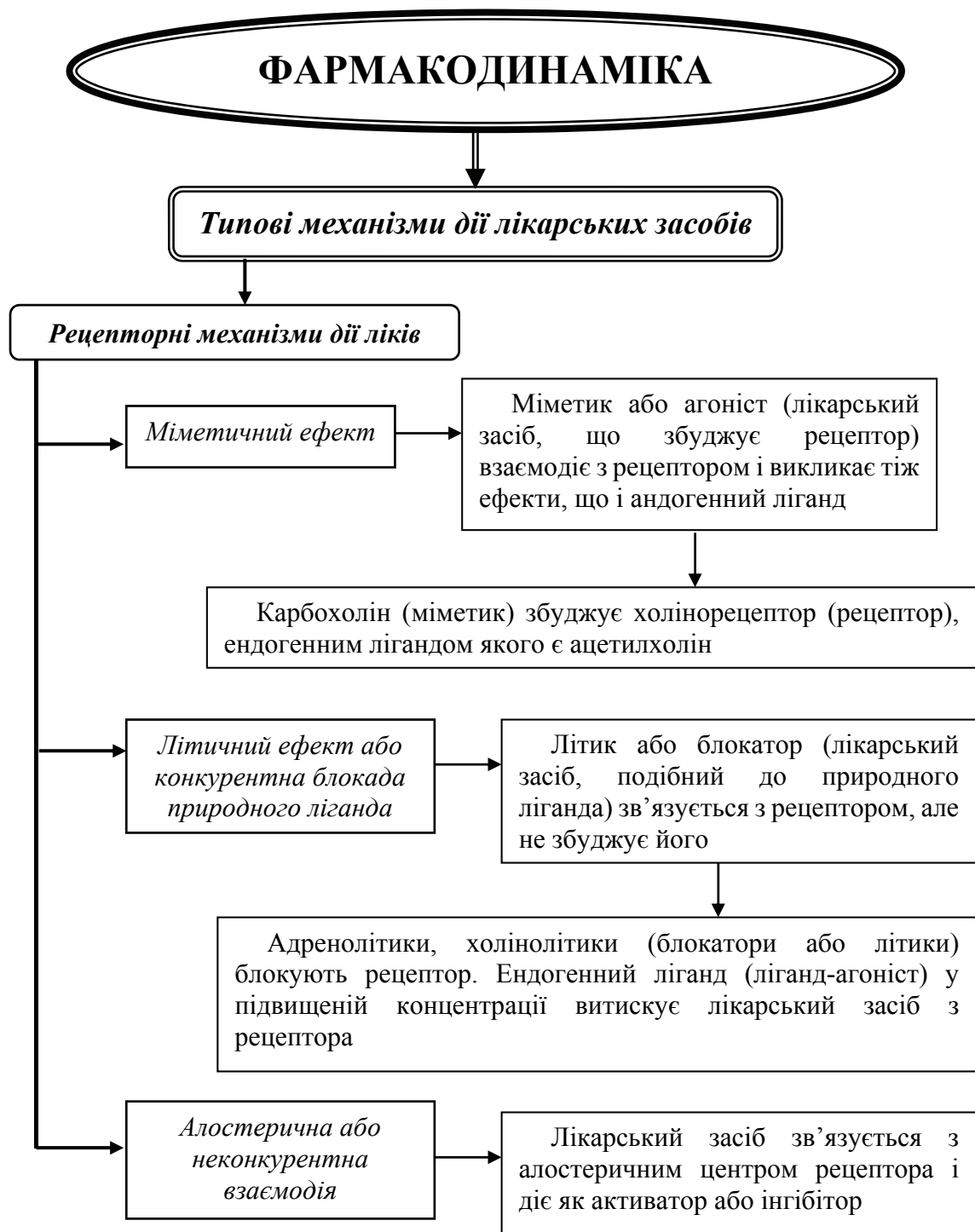




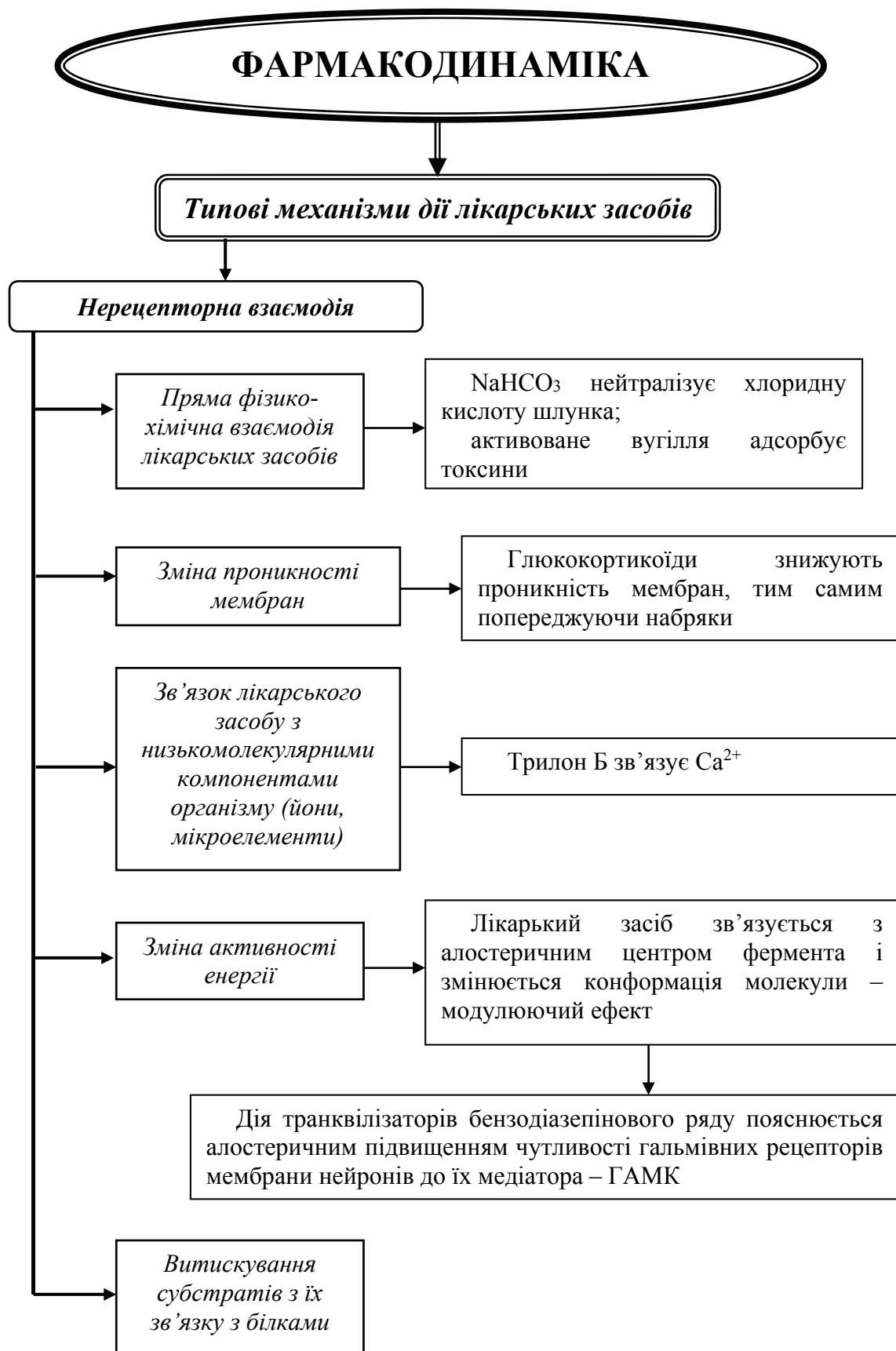




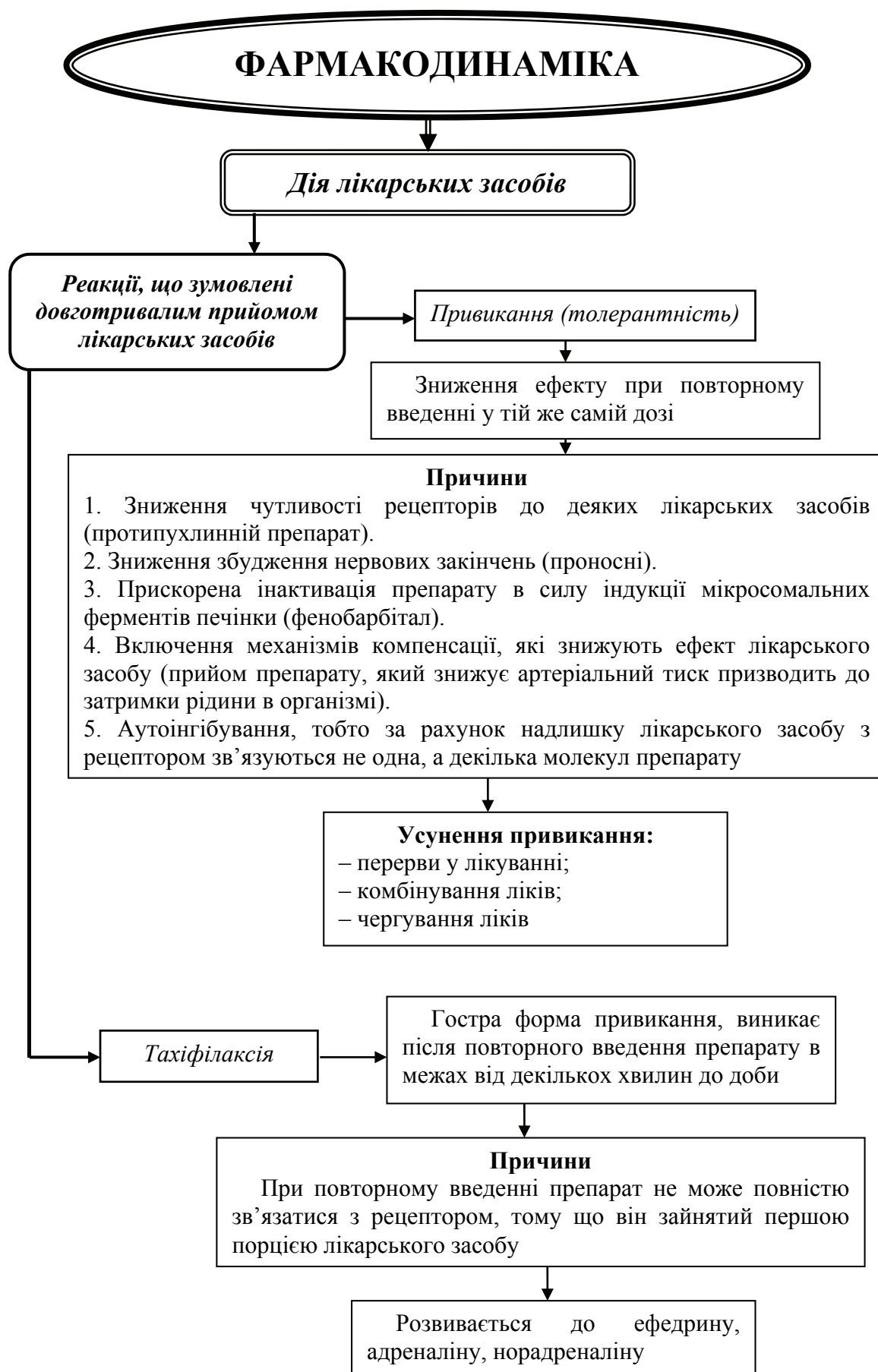




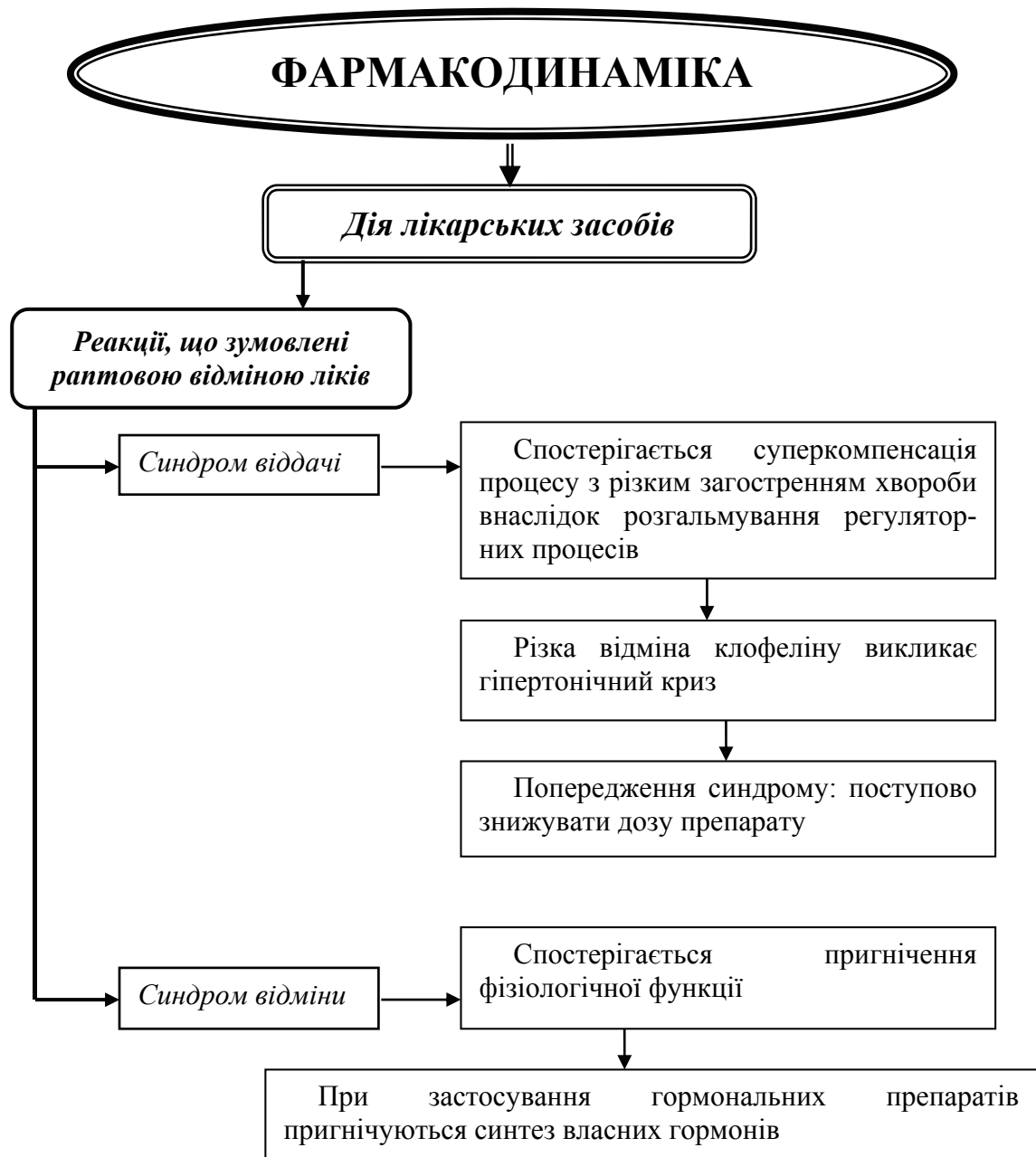


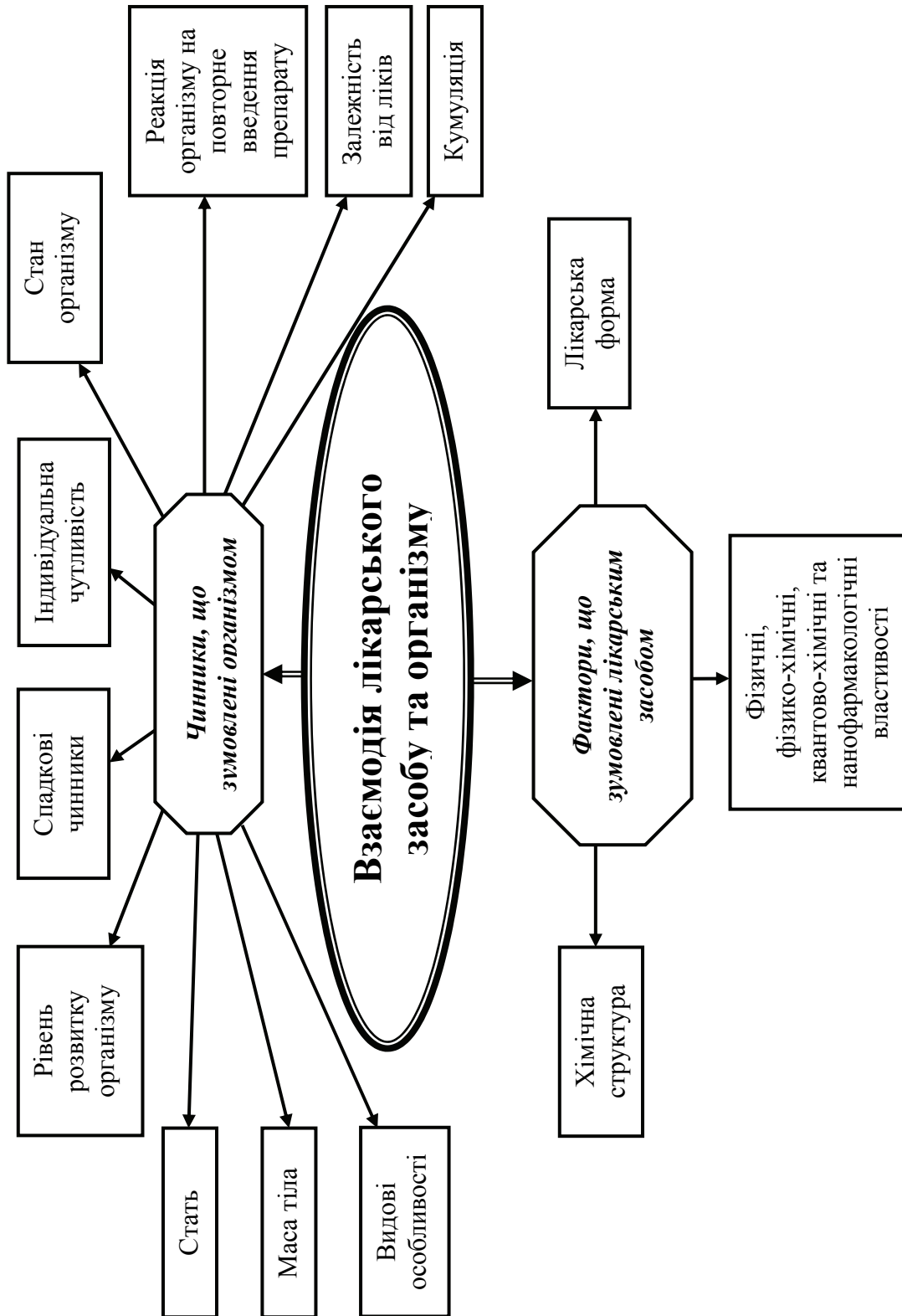


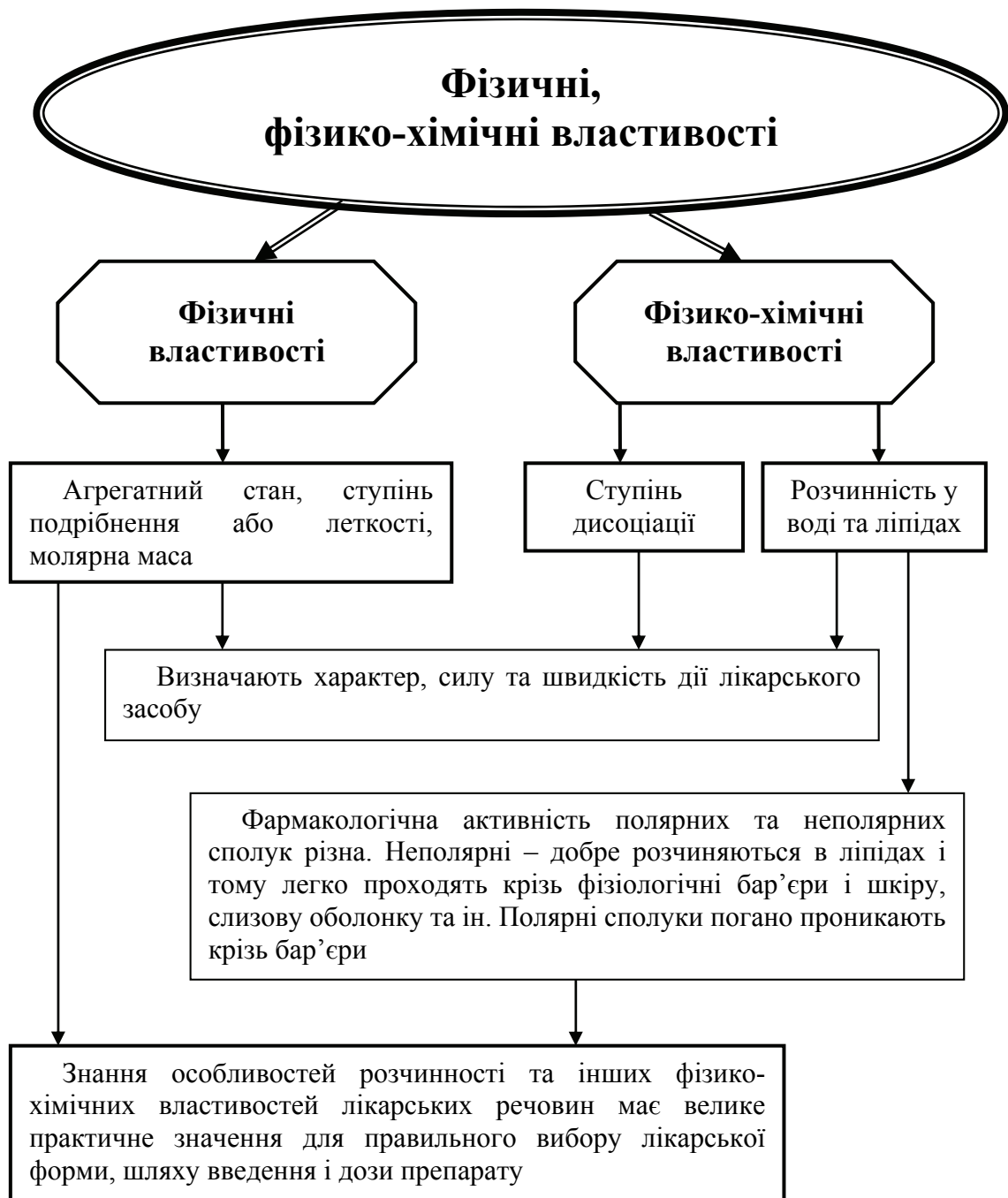








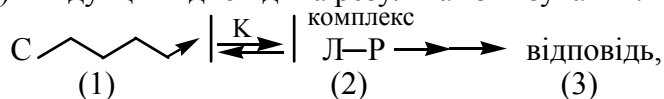




Зв'язок фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин з їх фармакологічною активністю

У загальному вигляді біологічна активність (А) є деяка функція (f) структури (С) та/або фізико-хімічних параметрів (ФХП) біологічно активної речовини (БАР): $A = f(C, \text{ФХП})$

Схему поведінки БАР в організмі можна уявити у вигляді трьох складових: перша (1) – проникнення речовини до місця дії (звичайно шляхом дифузії, інколи за допомогою активного транспорту); друга (2) – утворення комплексу ліганд (БАР)-біологічна мішень (рецептор, фермент, ген); третя (3) – індукція відповіді на результат зв'язування:



де С – концентрація (доза) БАР, необхідна для досягнення певного рівня біологічного ефекту (відповіді);

Л-Р – концентрація комплексів ліганд-рецептор;

К – константа стійкості комплексу Л-Р.

Ймовірність (W) індукції відповідає добуток ймовірностей трьох складових:

$$W = w_1 \cdot w_2 \cdot w_3$$

$$A = kCW = kC w_1 \cdot w_2 \cdot w_3,$$

де С – концентрація (доза), к – коефіцієнт пропорційності.

У логарифмічній формі:

$$\lg(1/C) = \lg w_1 + \lg w_2 + \lg w_3 + k_1$$

Для утворення комплексу Л-Р рівняння має вигляд:

$$\lg(1/C) = k_1 \cdot \lg w_1 + k_2 \cdot \lg K + k_3,$$

де $k_1 \cdot \lg w_1$ – транспортні характеристика БАР;

$k_2 \cdot \lg K$ – стійкість комплексу ліганд-рецептор.

Розчинність
та
ліпофільність

Хімічне
зв'язування
та
біологічна
активність

Стереохімічні
аспекти дії
ліків

Поверхнево-активні,
мембран-активні,
фармакологічні агенти та
йон-провідні антибіотики

Зв'язок між фармакологічною
активністю, електронними
властивостями та константами
йонізації

Зв'язок фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин з їх фармакологічною активністю

Розчинність та ліпофільність

Взаємодія між БАР та клітинними і субклітинними структурами, які містять біологічні мішені, відбувається у водному середовищі або у неводних шарах мембран, що утворені полярними або неполярними гідрофобними молекулами. В цьому випадку важливу роль грає ступінь розчинності сполуки та її ліпофільні властивості

Теоретично немає абсолютно нерозчинних речовин: кожна сполука здатна в тому або іншому ступені розчинитися у водному або ліпідному шарах. Розчинність БАР визначається великою кількістю факторів: молекулярною структурою, здатністю до йонізації, розміром молекул, стереохімічними особливостями, типом кристалічної ґрадки та ін.

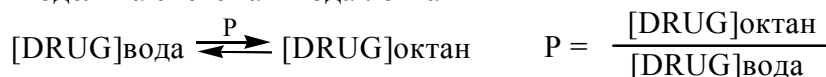
Важливою характеристикою нерозчинних у воді речовин є ліпофільність – один з факторів, що визначає розподіл у організмі молекул БАР. Зростання ліпофільності корелює з підвищенням біологічної активності, зниженням водорозчинності, прискоренням метаболізму крізь шкіру, збільшення ступеня зв'язування з білками плазми, прискоренням настання піка активності та, в деяких випадках, скороченням тривалості дії

Зв'язок фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин з їх фармакологічною активністю

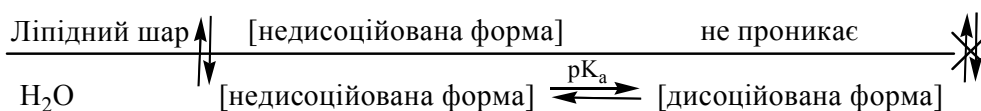
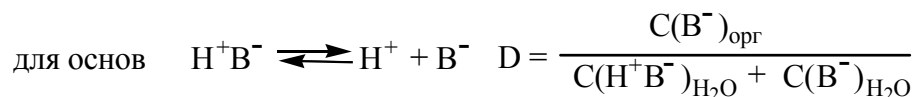
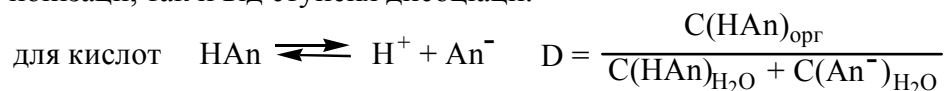
Розчинність та ліпофільність

Співвідношення розчинності речовини в органічному та водному шарах носить назву *парціального коефіцієнта P*. Цей коефіцієнт характеризує спорідненість молекули до ліпофільності.

Модельна система – вода : октан



Якщо розчинена речовина може дисоціювати, то її концентрація у неіонізованій формі у октанольній фазі залежить від рН у водній. Коефіцієнт розподілу (D) при цьому розглядають як ефективну ліпофільність сполуки при заданому значенні рН, і яка залежить, як від її ліпофільності у відсутності іонізації, так й від ступеня дисоціації.



Відповідно рН-парціальній гіпотезі, тільки неіонізована форма сполуки здатна проникати у неводну фазу. Таким чином, змінити ліпофільність сполуки можна введенням характеристичних груп, здатних до дисоціації. Якщо у складі речовини вже є такі групи, то очікуваного результату можна досягти, модифікуючи рK_a

Парціальний коефіцієнт допомагає оцінити “транспортні” характеристики речовини, а, відповідно, й шляхи по яким БАР досягає місця дії. Якщо речовина йонізована, то вона не зможе подолати ліпідний шар та створити значну концентрацію у багатих ліпідами тканинах і органах (мозок, нервові клітини). У той же час високо ліпофільні речовини будуть затримуватися у ліпідних шарах клітинних мембран, утворювати “депо” в жировій тканині і також не зможуть швидко досягати цілі

Зв'язок фізико-хімічних властивостей біологічно активних речовин з їх фармакологічною активністю

Зв'язок між фармакологічною активністю, електронними властивостями та константами йонізації

У складі молекул багатьох БАР є кислотні та основні центри. Як правило, це слабкі кислоти або основи, рівновага між йонізованою та неіонізованою формами яких характеризується константою K_a

Кислотність і основність лікарських засобів впливає на їх здатність проникати до біологічної мішені та зв'язуватися з нею

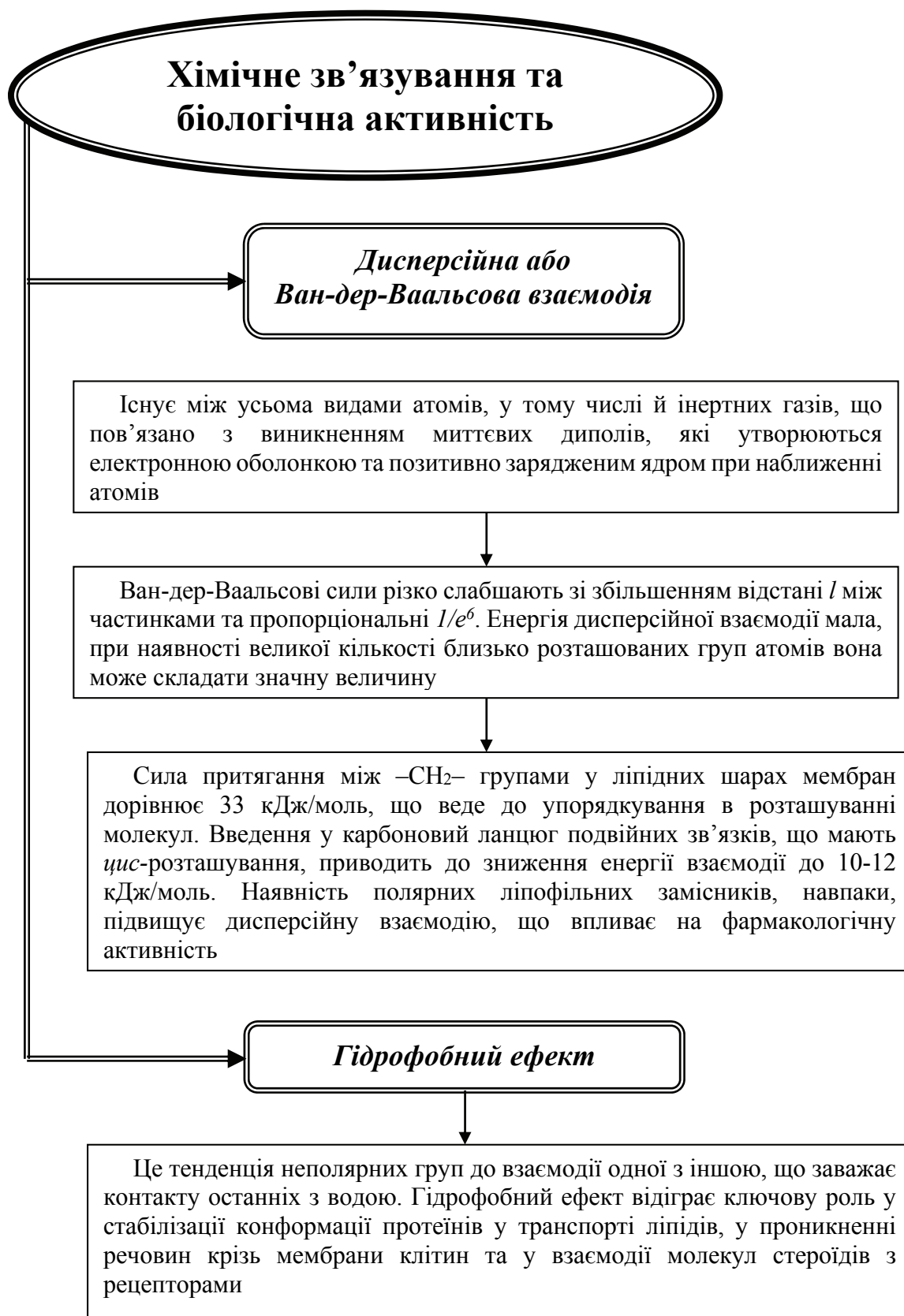
Неіонізованні форми можуть здійснювати взаємодію за рахунок дисперсійних сил, водневих зв'язків та ін., в той час як йонізованні приймають участь у передачі ефектів за рахунок утворення сольових мостів або йон-дипольної взаємодії

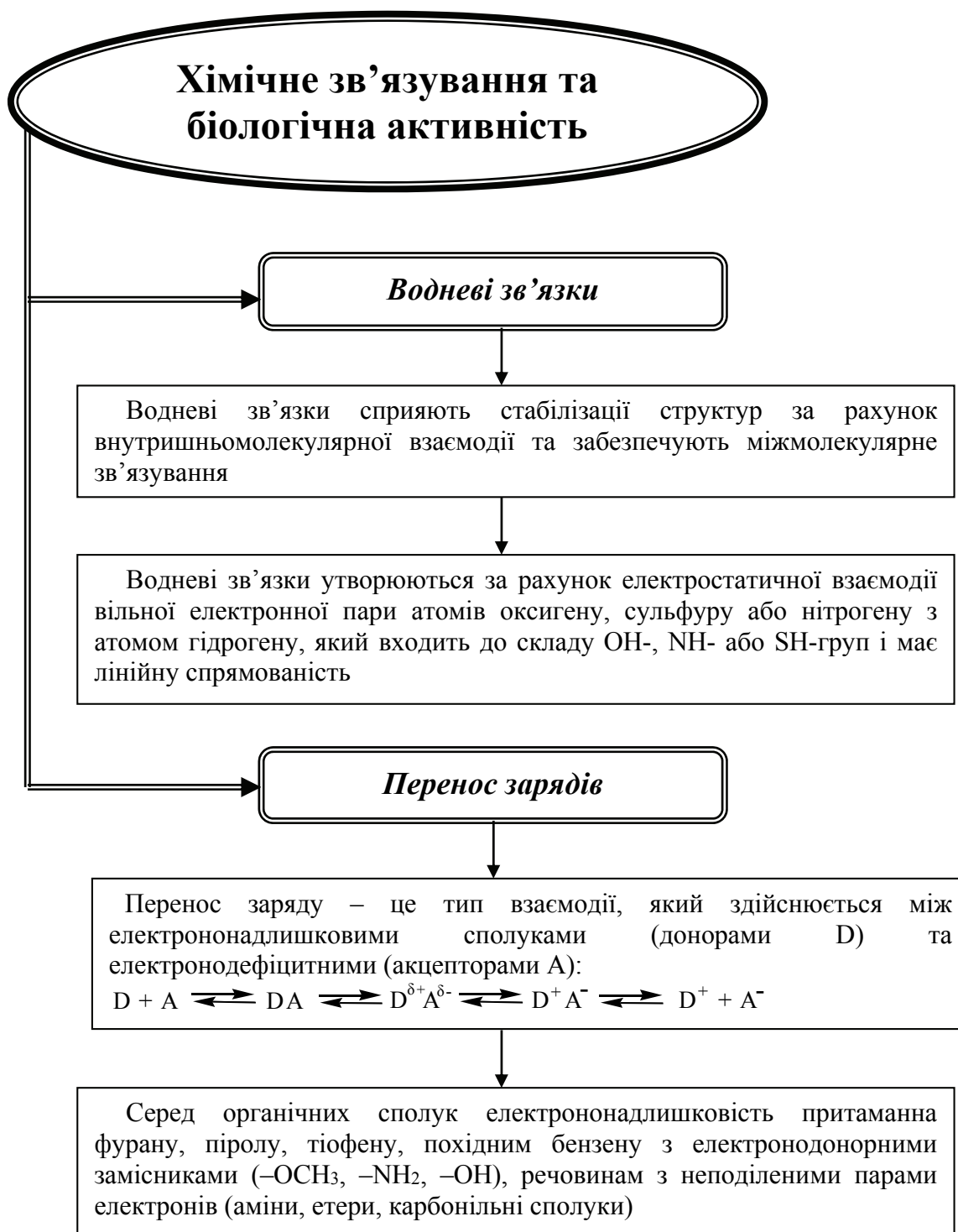
На ступінь йонізації впливають як електронні ефекти, які можуть виникати при наявності електроноакцепторних чи електронодонорних груп в молекулах кислот або основ, а також просторова будова. Об'ємні замісники можуть заважати протіканні реакції, знижуючи її швидкість

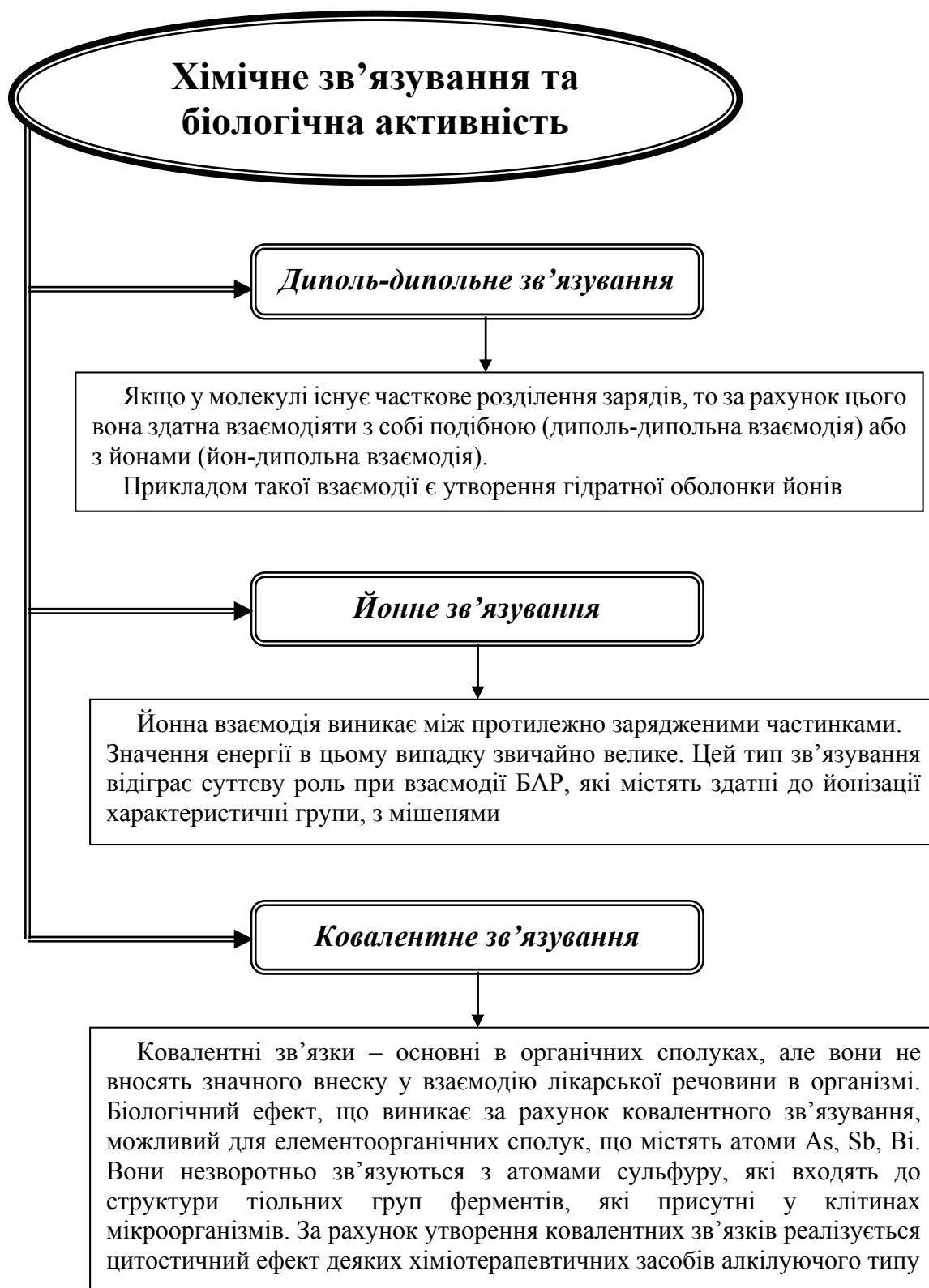
Фармакологічна активність зв'язана з ліпофільністю, електронними ефектами та стеричними факторами, які залежать від об'єму молекул

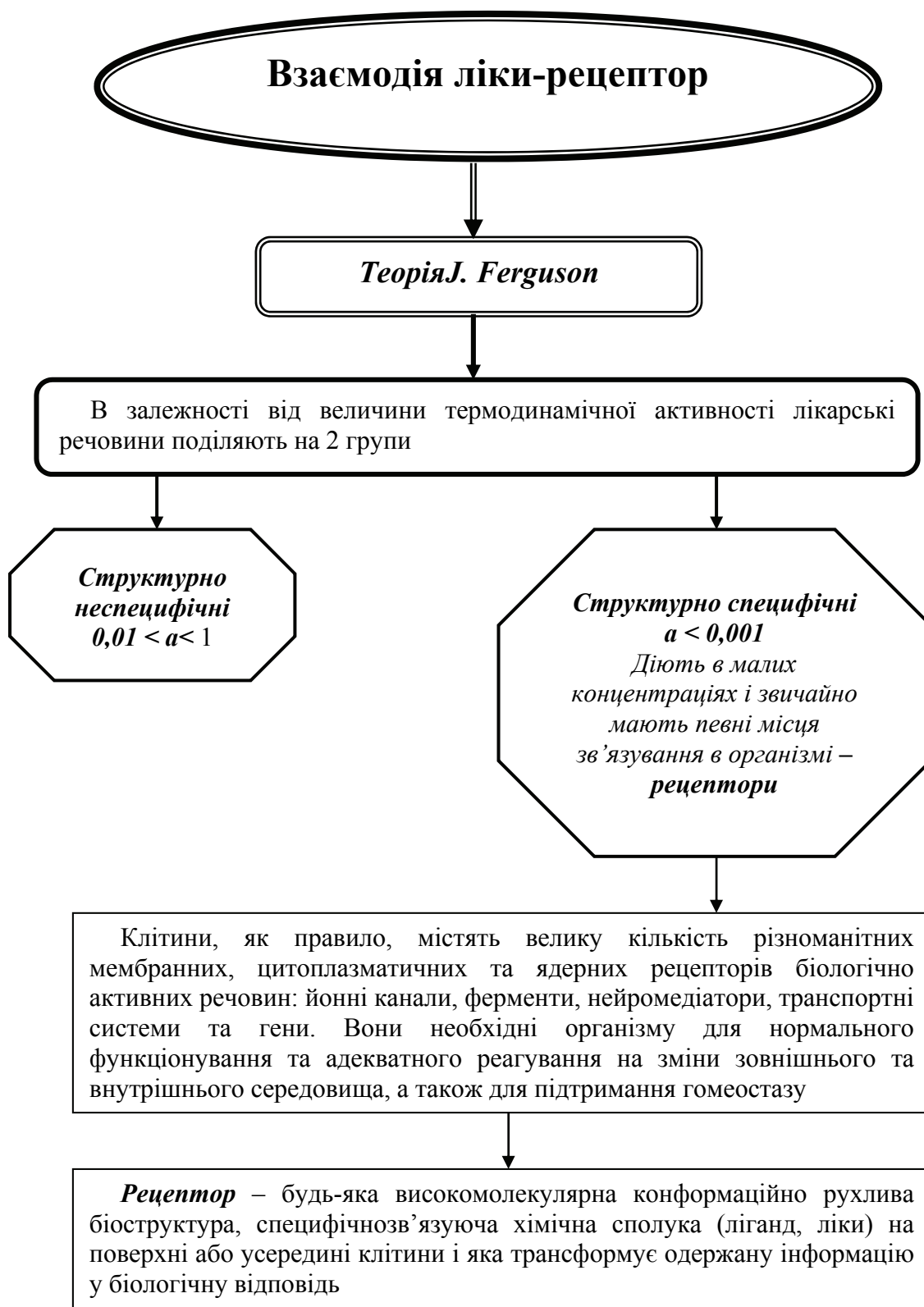


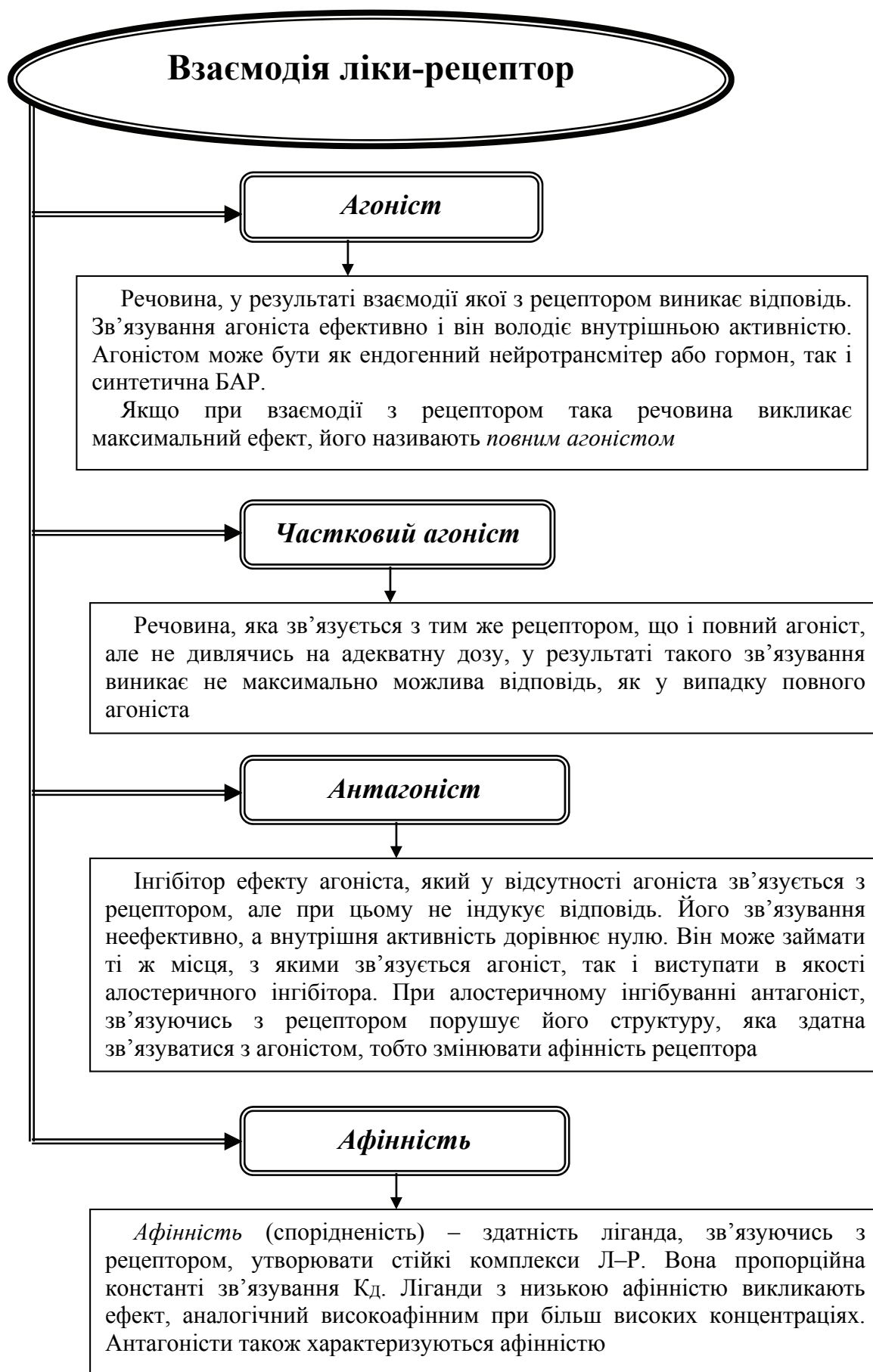


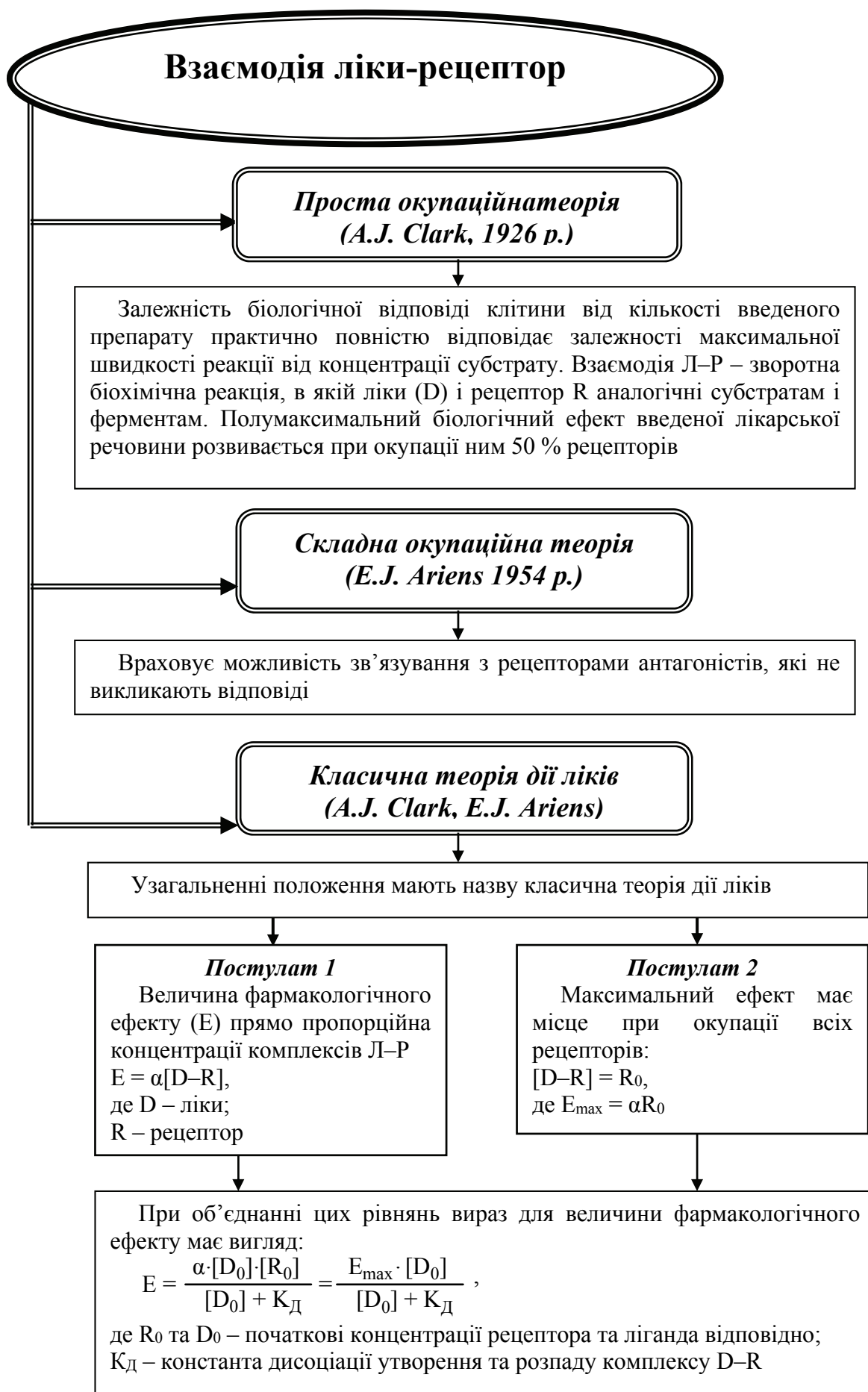


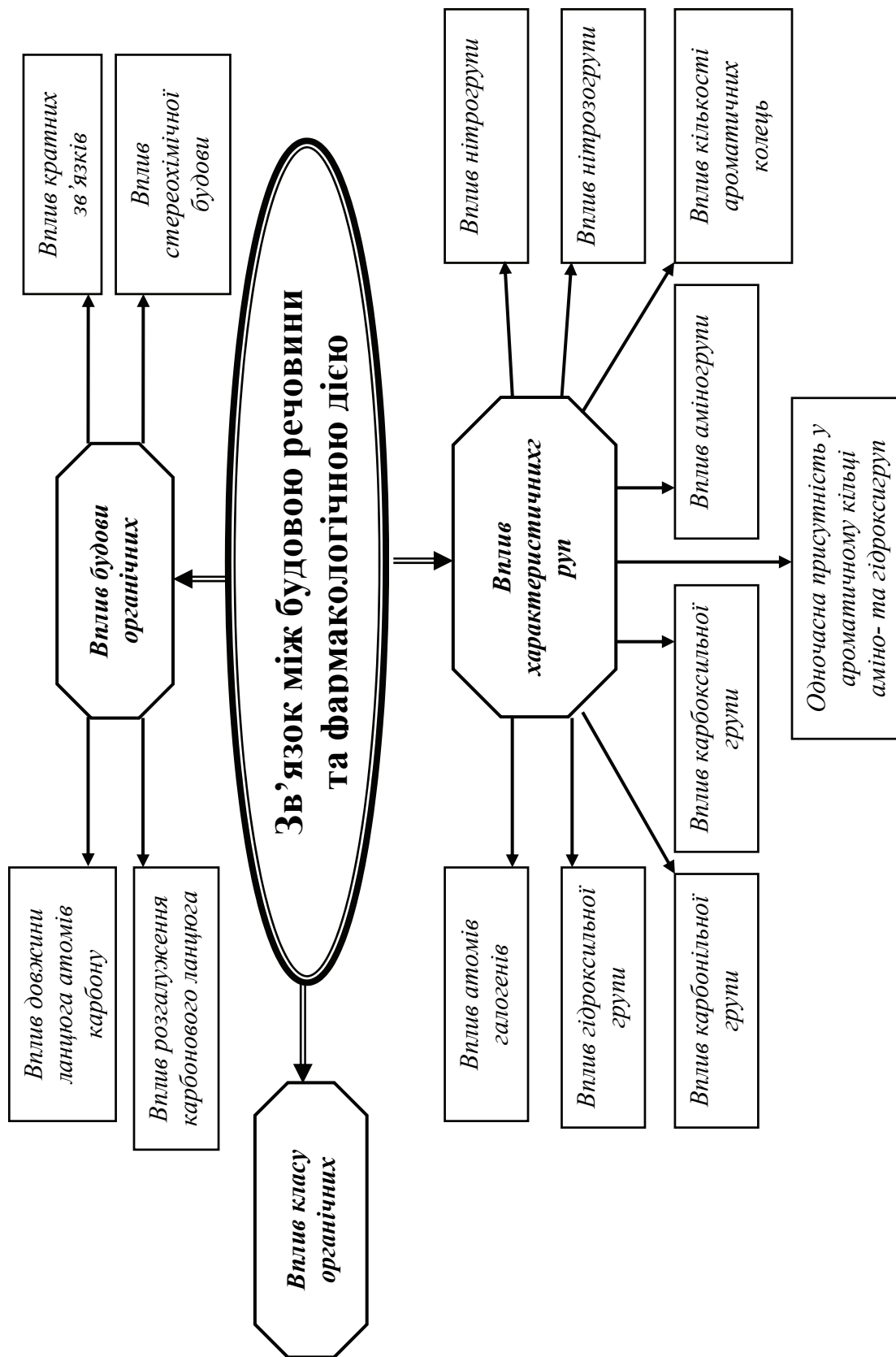


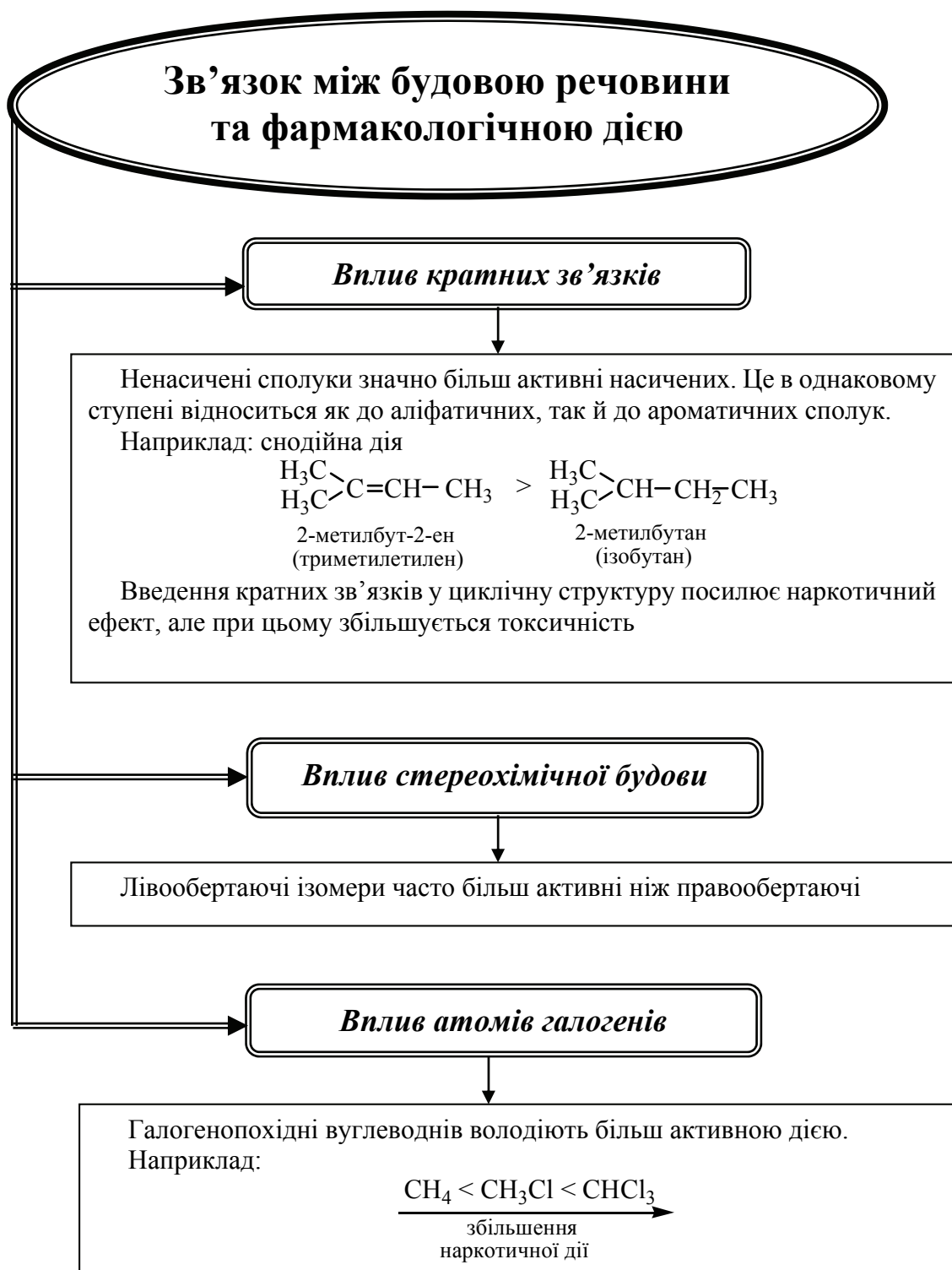








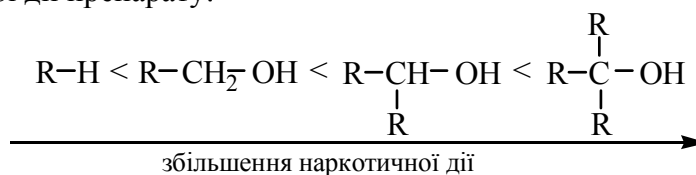




Зв'язок між будовою речовини та фармакологічною дією

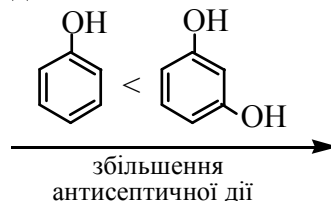
Вплив гідроксильної групи

Заміна атома гідрогену на гідроксильну групу приводить до посилення фізіологічної дії препарату:



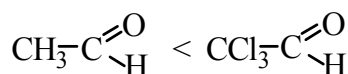
Збільшення довжини ланцюга спиртів приводить до наркотичної дії (межа – п'ять атомів карбону).

Введення гідроксильної групи в ароматичну систему приводить до зниження жарознижувальної дії та збільшенню антисептичної дії. Двохатомні феноли володіють більшою антисептичною дією:



Вплив карбонільної групи

Кетони і альдегіди фізіологічно більш активні ніж вуглеводні. Якщо замість атома гідрогену ввести атом галогену, активність зростає ще більше:

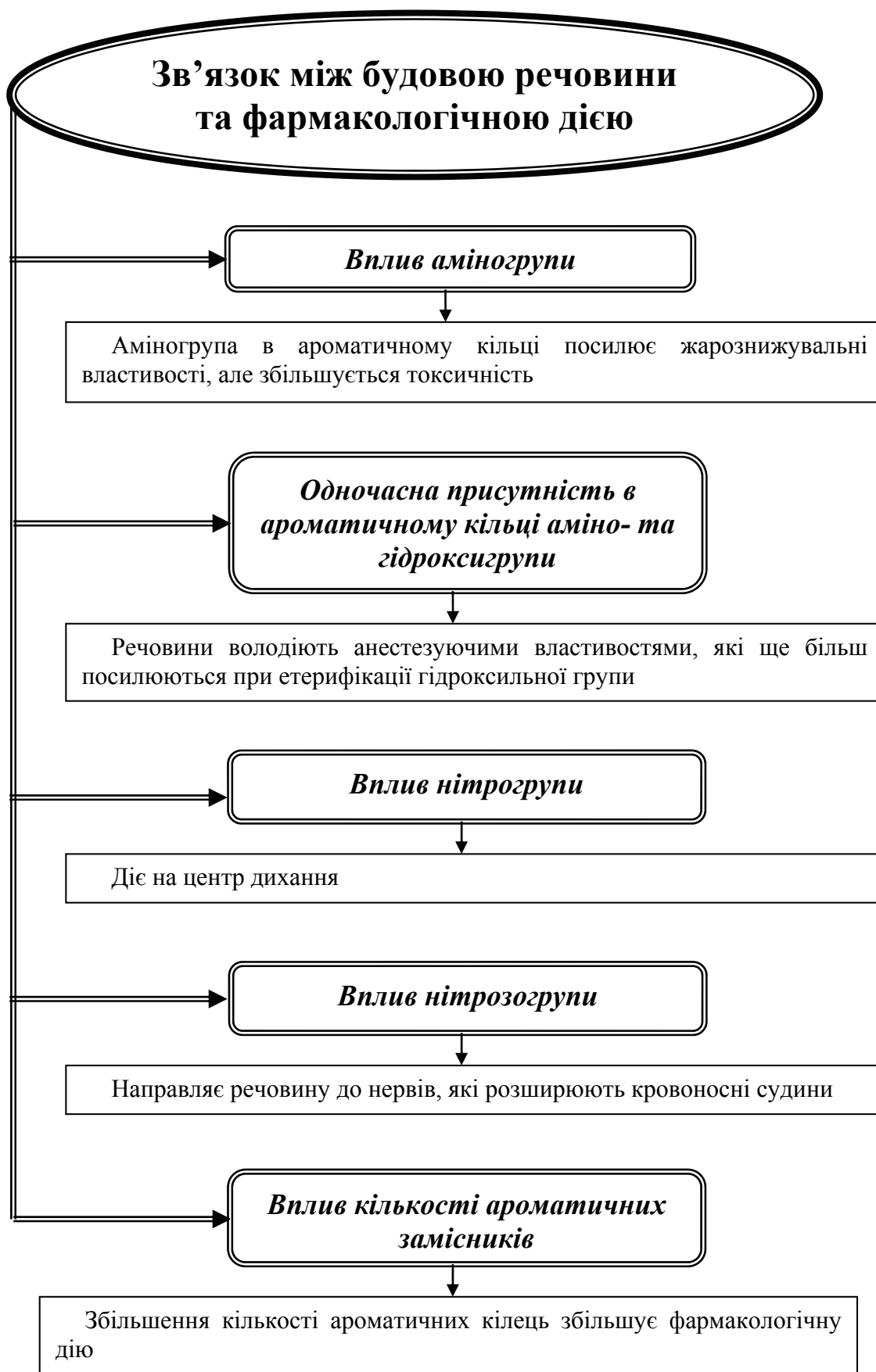


Вплив карбоксильної групи

Карбоксильна група знижує отруйні властивості ароматичного ядра.

Аліфатичні і ароматичні кислоти мало токсичні та широко розповсюджені у природі. Атом гідрогену карбоксильної групи обумовлює припікаючу та подразнюючу дію кислот. Ці властивості відсутні у солей карбонових кислот. Введення карбоксильної групи сприяє розчинності сполуки у воді.

Наявність COOH-групи у молекулі знижує фізіологічну активність речовини





Залежність фізіологічної активності лікарських засобів від стереохімічної будови

Оптична ізомерія

Різні енантіомери можуть володіти різною і, навіть, протилежною дією.

У випадку хіральної залежності біоактивності асиметричний центр у молекулах лікарської речовини повинен орієнтуватися трьома точками на хіральній ділянці біорецептора, який чутливий до асиметрії препарату. При їхній “нормальній взаємодії”, тобто комплементарному трьохточечному контакті ($W...W^1$, $Y...Y^1$, $Z...Z^1$) виявляється корисний лікувальний ефект. Другий антипод некомплементарний активній ділянці рецептора ($W...W^1$, $Y...Y^1$, а Z не взаємодіє з Z^1) й може мати менш виражений лікувальний ефект (або зовсім не виявляти лікувальний ефект) або може бути токсичною речовиною.

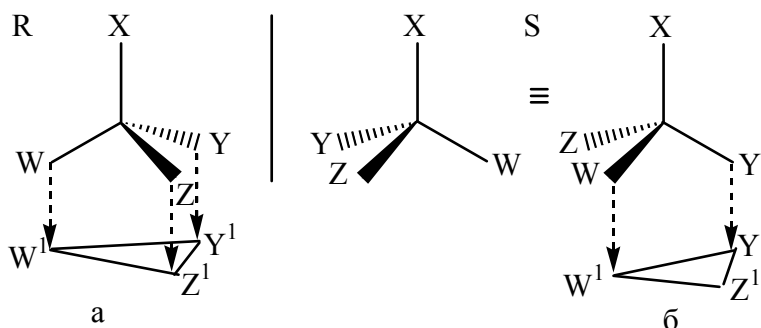
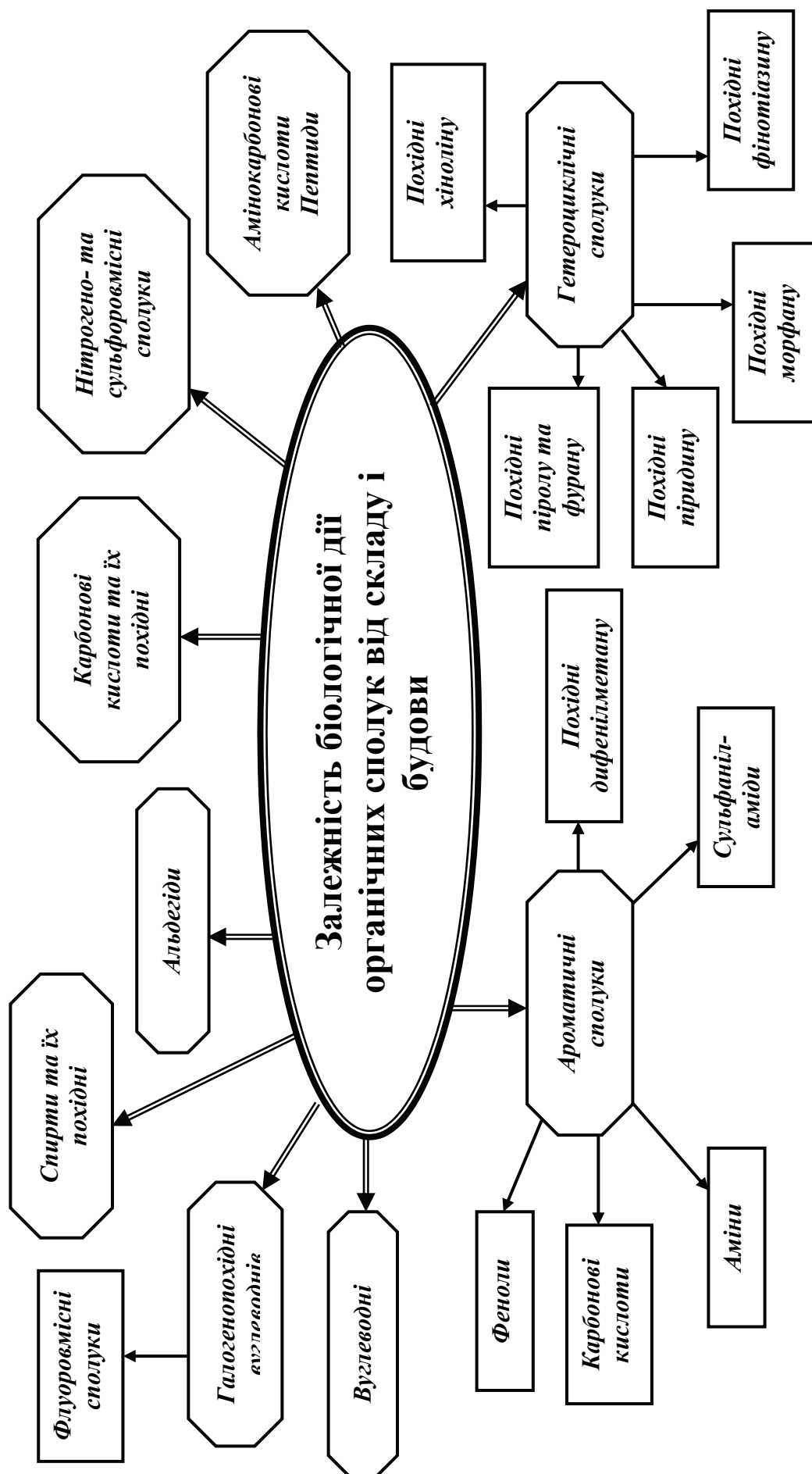
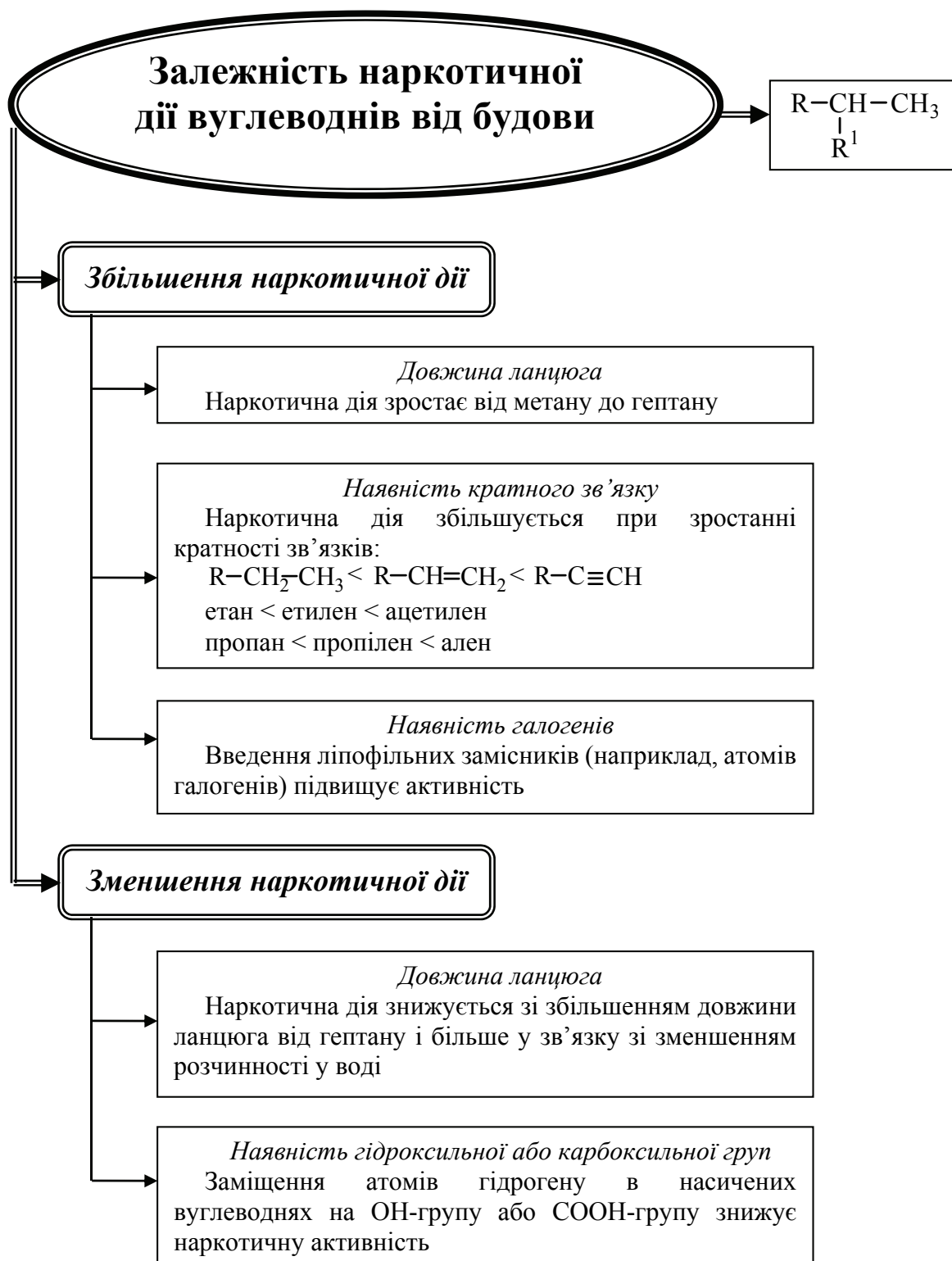
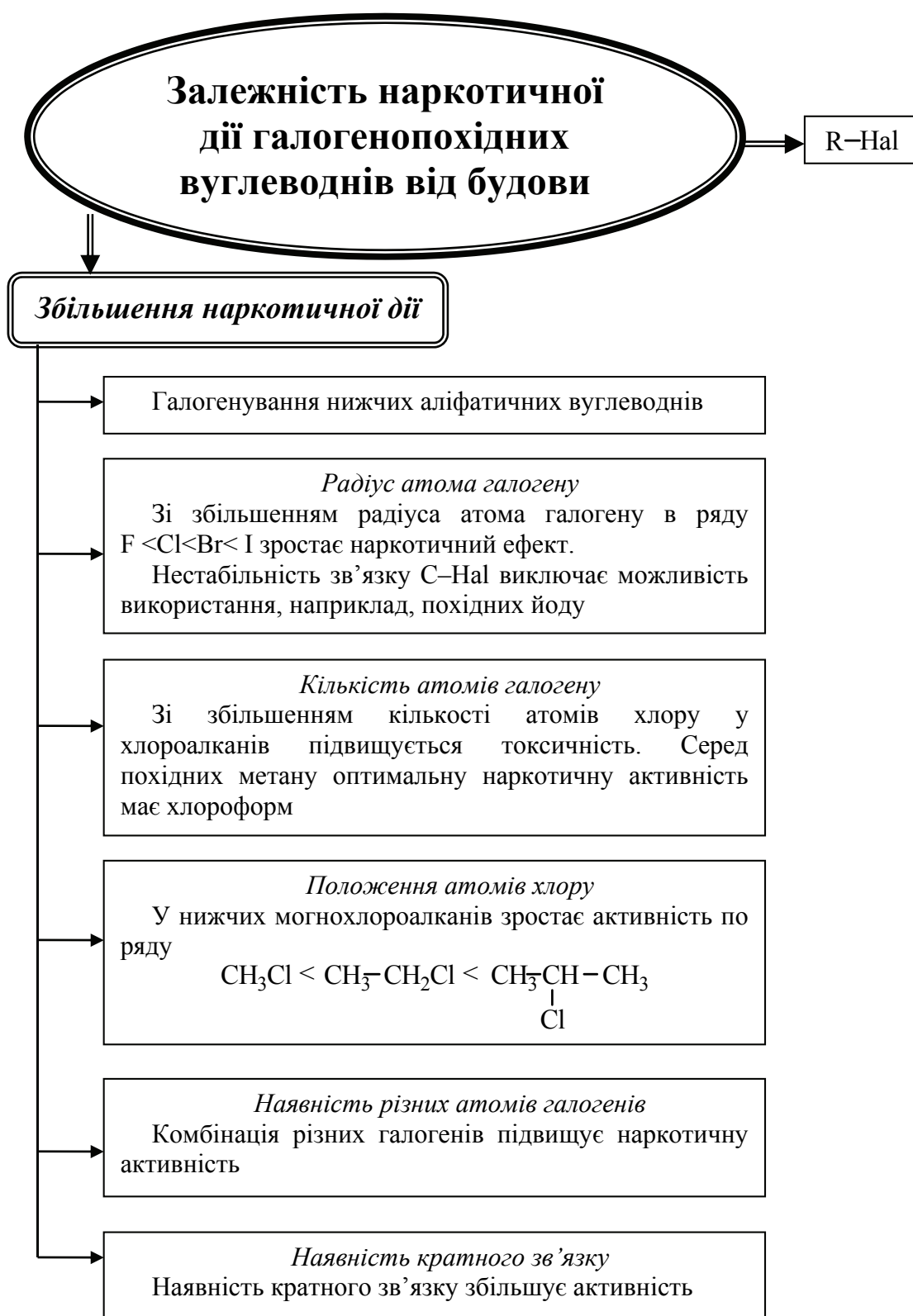


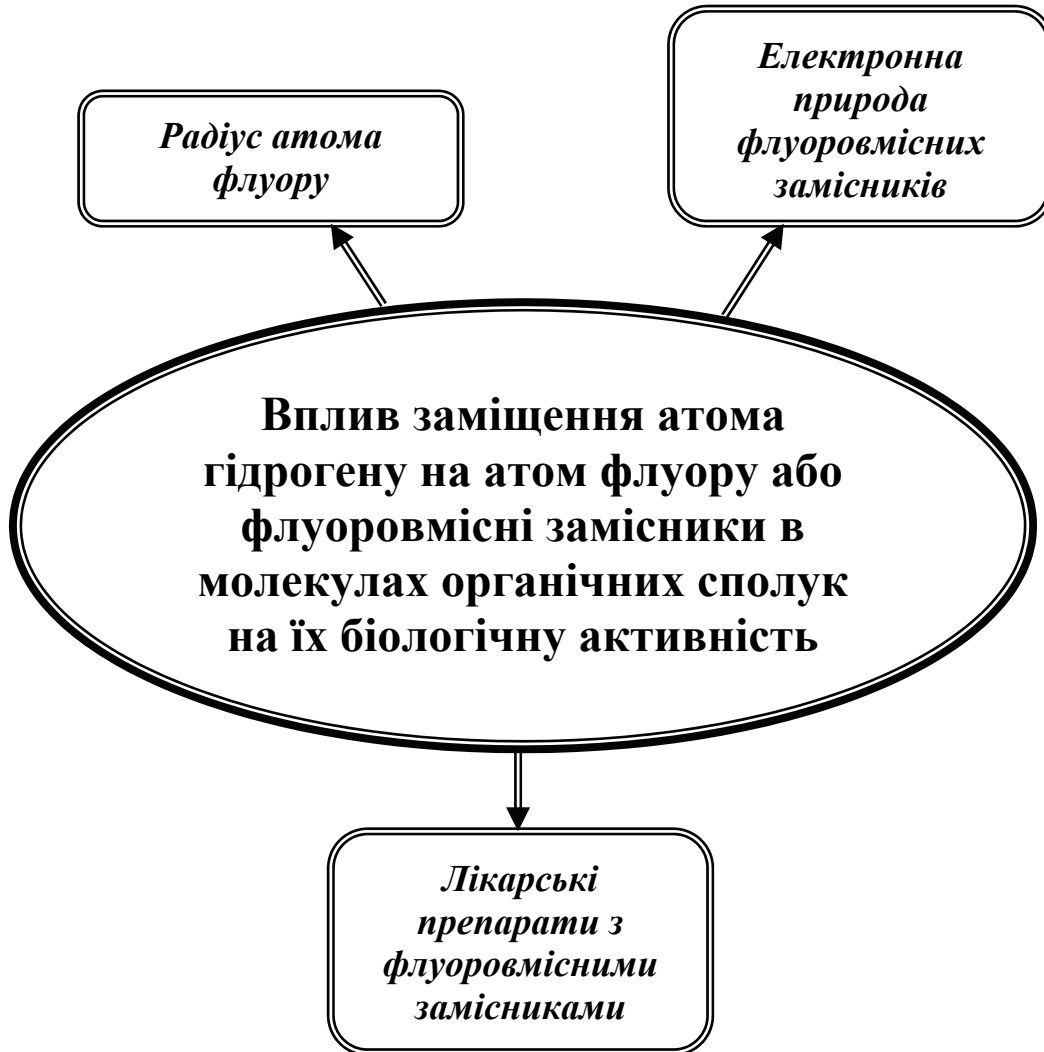
Рис. Трьохкратна взаємодія енантіомерів з біорецептором
а – комплементарна, б – аномальна

Стереоспецифічність важлива не тільки для процесу зв'язування, але й для метаболізму речовини та швидкості його виділення









Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

Радіус атома флуору

Атом флуору володіє найбільш близьким до атома гідрогену ковалентним та ван-дер-ваальсовим радіусами

| Елемент | Радіус, 10^{-2} нм | |
|----------|----------------------|--------------------|
| | ковалентний | ван-дер-ваальсовий |
| Гідроген | 7,2 | 3,7 |
| Флуор | 13,5 | 12,1 |

Ван-дер-ваальсовий радіус замісника $-\text{CF}_3$, який найбільш часто зустрічається в органічних сполуках, також мало відрізняється від радіуса метильної групи. Тому введення атомів флуору не створює помітних стеричних перешкод, які змінюють конформацію молекули та не утруднює їх взаємодію з активними центрами біосубстрату

Значна енергія зв'язку $\text{C}-\text{F}$ обумовлює виключну хемо- і біостійкість флуорованих сполук. При правильному визначенні міста введення атомів флуору в молекулу, яка володіє біологічною активністю, це мало впливає на її кислотно-основні та інші властивості, організм не може відрізнити сполуку, яка містить флуор, від її аналога і засвоює її

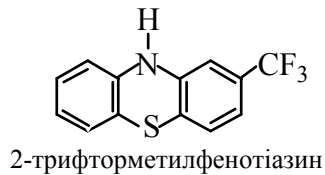
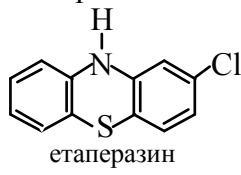
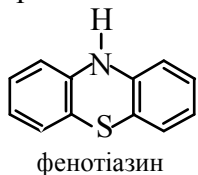


Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

*Лікарські препарати з
флуоровмісними замісниками*

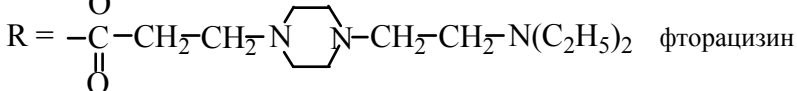
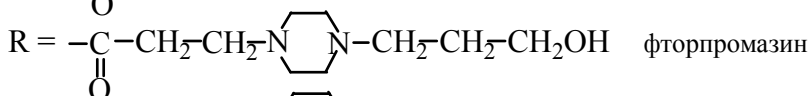
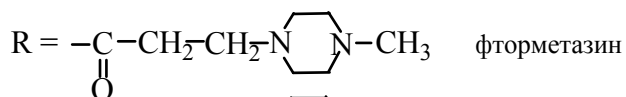
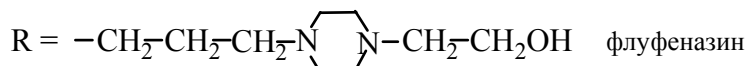
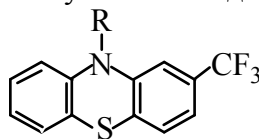
*Препарати, що діють на
ЦНС*

Похідні фенотіазину – велика група препаратів, які ефективно діють на ЦНС. Заміна атома хлору на трифлуорометильну групу приводить до збільшення рівня активності:



Похідні 2-трифлуорометилфенотіазину

Психотропні препарати, похідні 2-трифлуорометилфенотіазину широко використовуються в медичній практиці:

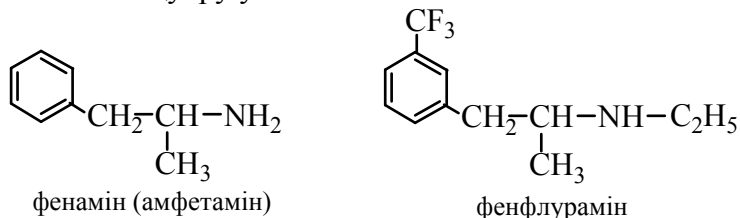


Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

Лікарські препарати з флуоровмісними замісниками

Стимулятори нервової системи

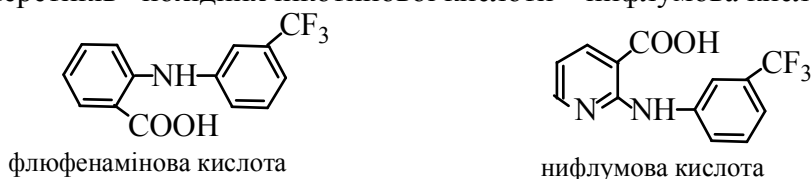
Аміноалкілзаміщені бензени складають групу стимуляторів нервової системи. Родоначальником цих психостимуляторів є фенамін, який у теперішній час використовують тільки як анорексигенну лікарську речовину, яка сприяє зниженню апетиту. Аноретик фенфлурамін використовують для зменшення апетиту, проти ожиріння. Встановлено, фенфлурамін не збуджує ЦНС, а підвищує рівень споживання цукру у м'язах:



Нестероїдні протизапальні препарати

Групу заміщених антранілових кислот складають окремі представники нестероїдних протизапальних препаратів (так званих фенамінових кислот), які у своєму фармакологічному профілі мають чітку анальгетичну компоненту – флуфенамінову кислоту.

Введення у структуру *N*-антранілових кислот піридинового атома нітрогену дало можливість одержати серію ефективних анальгетиків-антиперетиків– похідних нікотинової кислоти – нифлумова кислота:

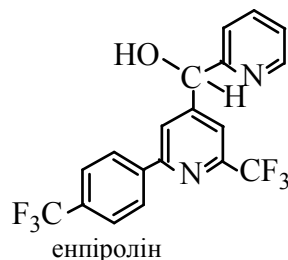


Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

Лікарські препарати з флуоровмісними замісниками

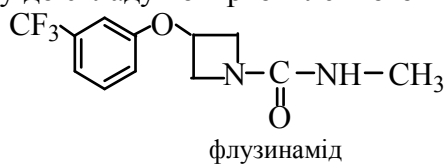
Токсична дія протиплазмодів

Енпіролін – структурний аналог хініну. Виявляє токсичну дію протиплазмодів – мікроорганізмів, що викликають малярію:



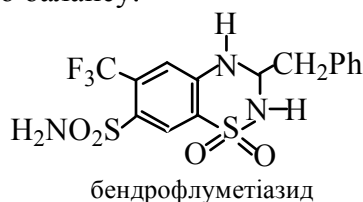
Антиконвульсанти

Флузінамід – має будову заміщеної сечовини з включенням одного з її атомів нітрогену до складу чотирьохчленного кільця:



Діуретики

Трифлуорометильні похідні 1,2,4-бензотіазидину – потужні діуретики. Бендрофлуметіазид має дуже низьку токсичність і сприяє нормалізації сольового балансу:

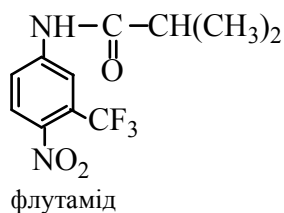


Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

Лікарські препарати з флуоровмісними замісниками

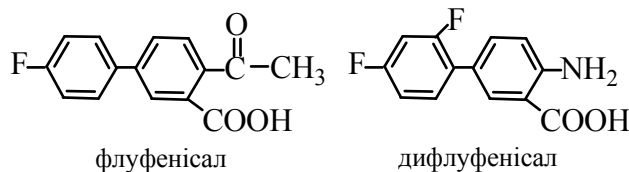
Антиандрогенна активність

Антиандрогенною активністю володіє препарат флутамід, який використовується для діагностики та лікування ендокринологічних захворювань:

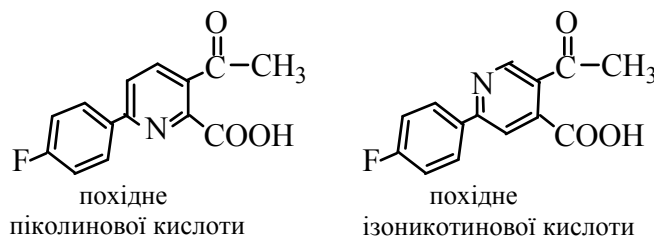


Анальгетична дія

Флуфенісал у чотири рази перевищує за антифлогістичною дією аспірин, має високі анальгетичні показники і менше подразнює слизову оболонку шлунку. Дифлуфенісал виявляє властивості анальгетика-антиперетика:



Серед двох ізомерних гетероциклічних аналогів флуфенісала тільки похідне піколинової кислоти має приблизно однаковий рівень активності зі стандартом, тоді як відповідне похідне ізонікотинової кислоти практично неактивне:

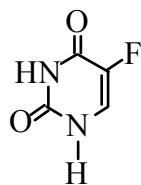


Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

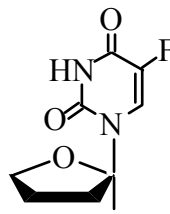
Лікарські препарати з флуоровмісними замісниками

Протипухлинні препарати

5-Флуороурацил – перший протипухлинний препарат діоксипіримідинового ряду. Модифікацією структури фторфурацилу створений антиметаболічний протипухлинний препарат фторафур (тегафур):



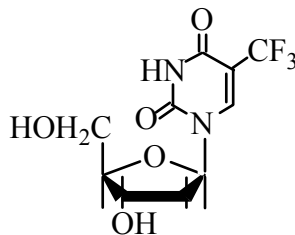
фторурацил



фторафур

Противірусна активність

Заміна атомів гідрогену на атом флуору в метильній групі тиміну або одній-двох СН₃-групах рибофлавіну привела до створення препаратів, які володіють противірусною активністю:



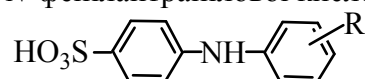
нуклеозид

Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

Лікарські препарати з флуоровмісними замісниками

Протизапальна та антипротіазна активність

Синтезована та досліджена протизапальна та антипротіазна активність похідних *N*-фенілантранілової кислоти:



похідні *N*-фенілантранілової кислоти

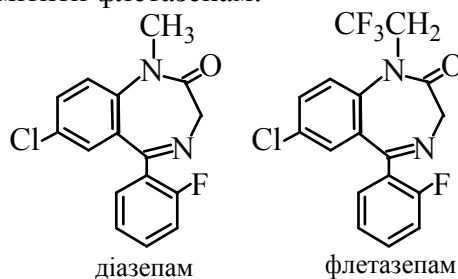


У різні положення бензенового кільця (А) введені замісники $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{SCHF}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$.

Похідні *N*-фенілантранілової кислоти з вказаними замісниками по протизапальній дії поступаються мефенаміновій та флуфенаміновій кислотам, але по антипротіазній активності перевищують їх

Транквілізуюча дія

Серед великої групи багатопланово діючих транквілізаторів [1,4]-бензодіазепінового ряду найбільш часто використовуються як міотонолік діазепам – засіб проти болю та судом. Серед флуоровмісних аналогів треба відмітити флетазепам:

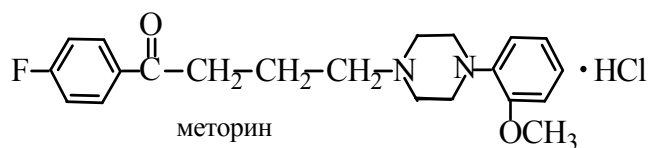
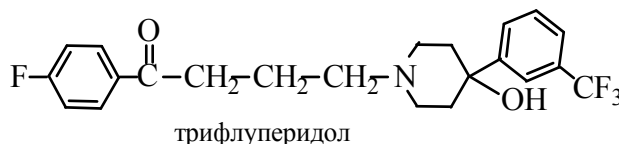
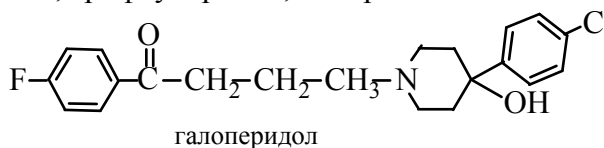
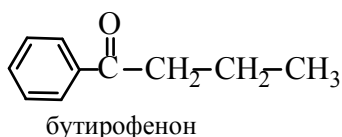


Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

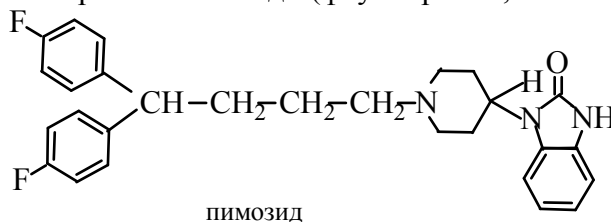
*Лікарські препарати з
флуоровмісними замісниками*

Нейролептичні препарати

Приєднання залишку бутирофенону до нітрогену піперидинового кільця або споріднених гетероциклів (заміщених різними замісниками) та введення в *para*-положення фенільного кільця бутирофенону атома флуору привели до одержання ряду висоактивних нейролептичних препаратів, які одержали групову назву “бутирофенони” – галоперидол, трифлуперидол, меторин:



Модифікацією молекул цих сполук з заміною бутирофенону на бутильний ланцюг, заміщену двома фенільними замісниками з атомами флуору одержані активні нейролептики пролонгованої дії (флуспирилен, пимозид):



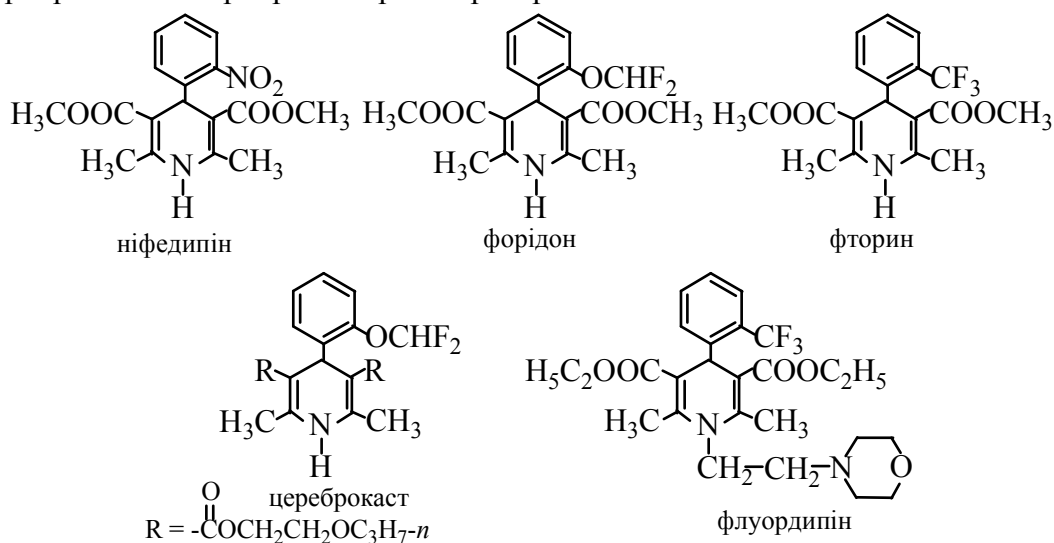
Вплив заміщення атома гідрогену на атом флуору або флуоровмісні замісники в молекулах органічних сполук на їх біологічну активність

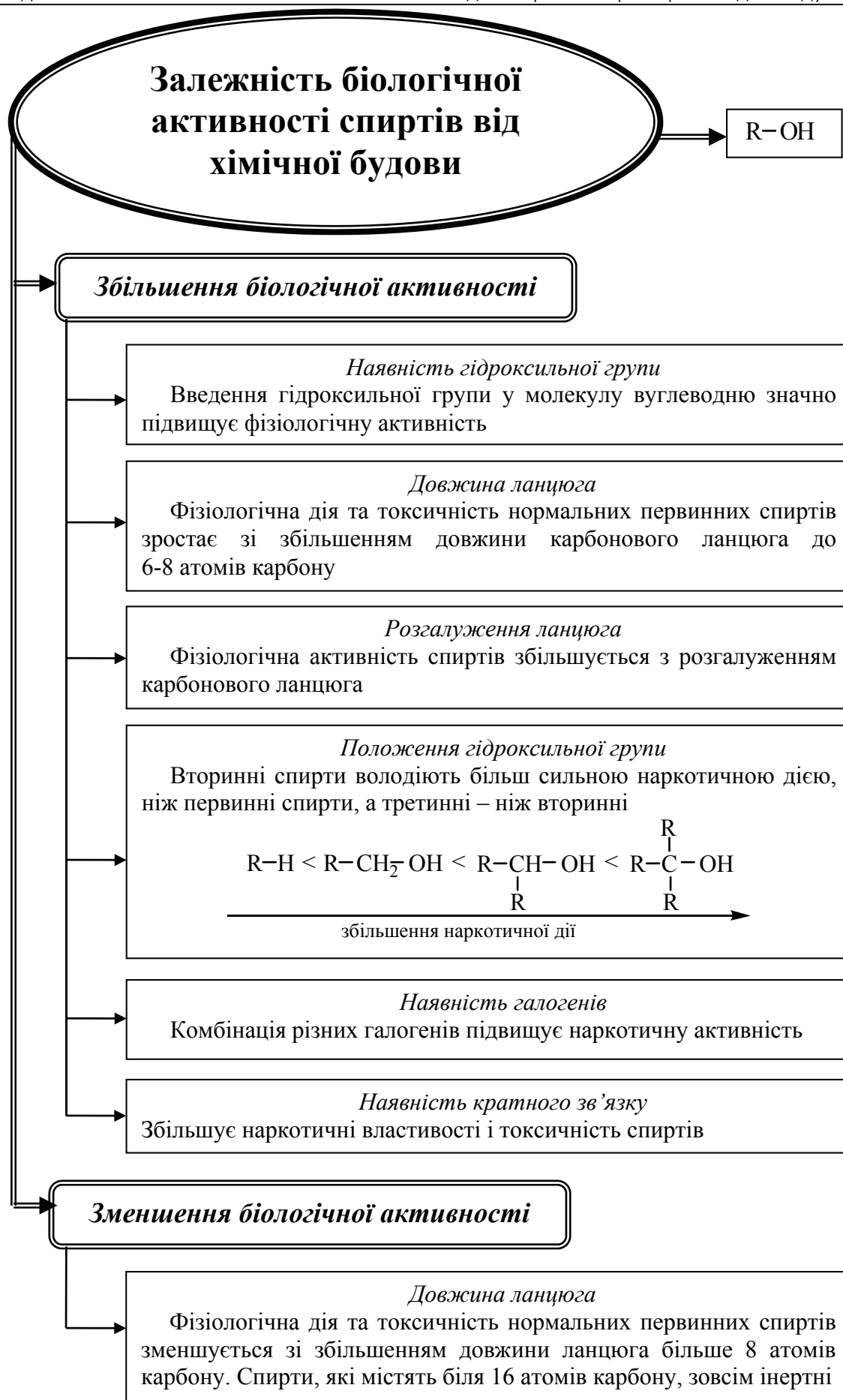
*Лікарські препарати з
флуоровмісними замісниками*

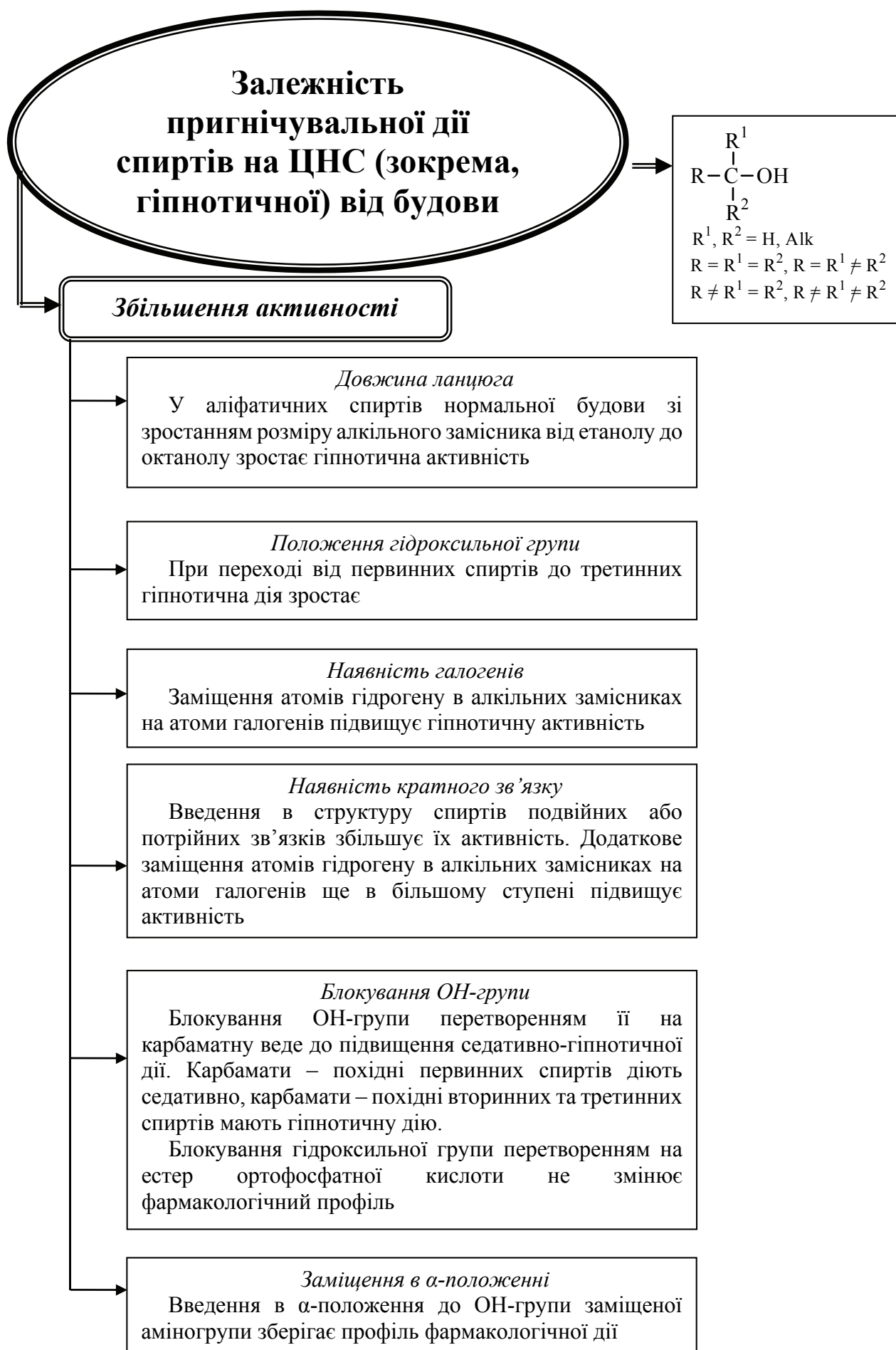
Препарати, що діють на серцево-судинну систему

Похідні 1,4-дигідропіридинів складають великий фармацевтичний блок вазодилаторів та антигіпертензивних засобів. Першим препаратом, який використовується у медичній практиці, був ніфедипін.

При введенні у *орто*-положення фенільного кільця 1,4-дигідропіридинів флуорованих замісників одержані препарати, які сильно впливають на серцево-судинну систему і є антагоністами йонів кальцію. 4-Арил-1,4-дигідропіридини з –OCF₂H-групою в *орто*-положенні фенільного кільця – гіпотензивний препарат форідон – значно менш токсичний, ніж ніфедипін, і не дає побічних ефектів. Знайшли використання у медичній практиці фторин та цереброкаст. Цереброкаст – нейропротекторний препарат:

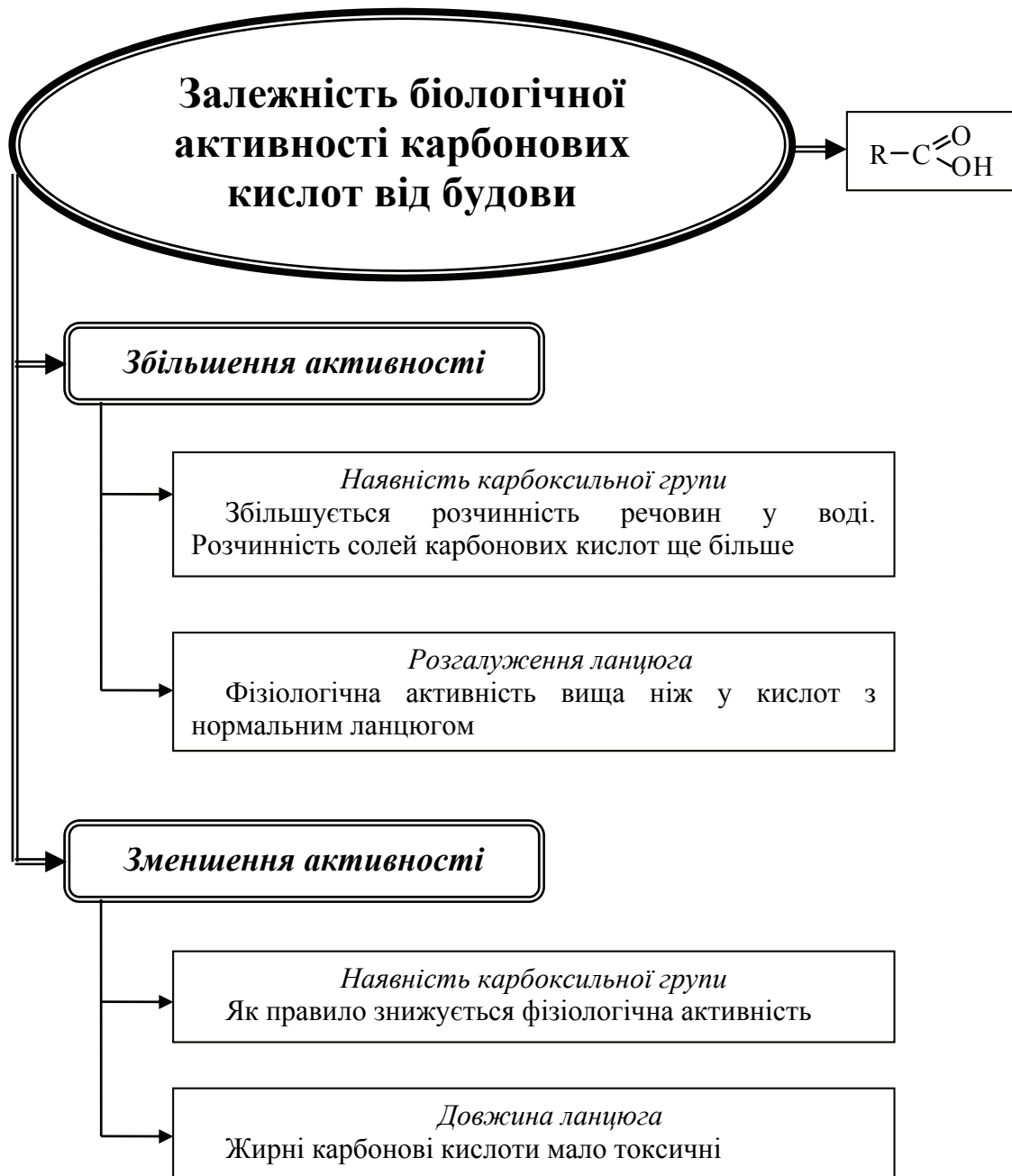




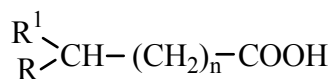








Залежність антиконвульсивної дії аналогів вольпрової кислоти від будови



Алкільні замісники

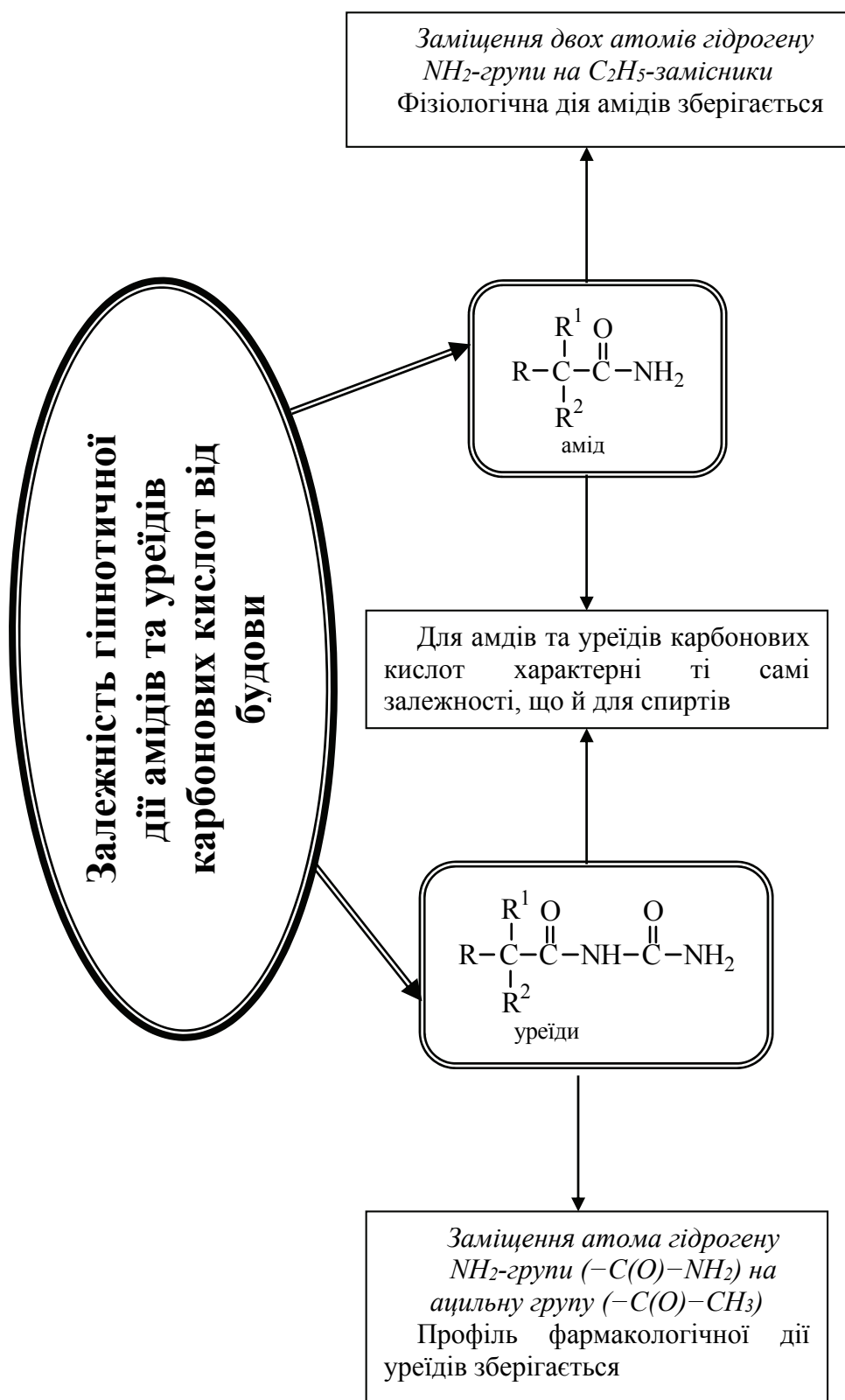
У серії діалкілалканових кислот найбільшу активність має дипропілоцтова кислота. Її гомологи – диметил-, діетил- або дибутилоцтові кислоти – менш активні

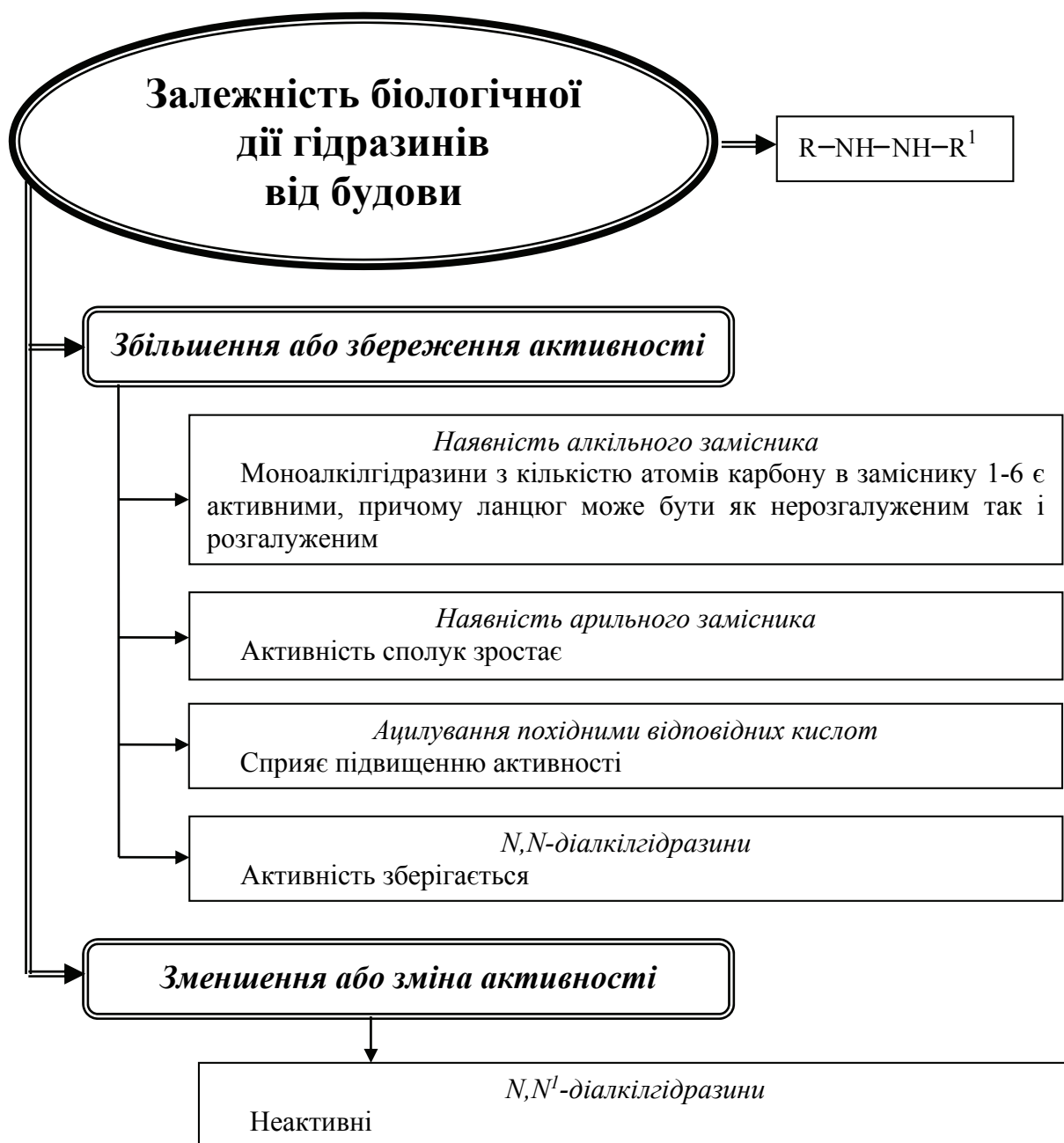
Довжина з'єднувального ланцюга

Активність зберігається, а в деяких випадках зростає, якщо з'єднувальний ланцюг між діалкілметилом і карбоксилем подовжити на 1-2 атоми карбону

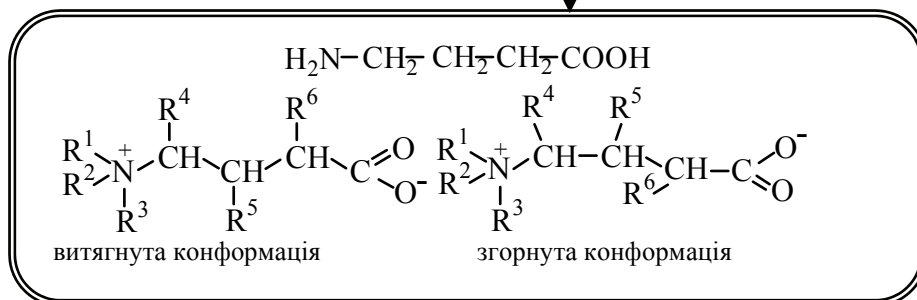
Заміна карбоксильної групи на гідроксильну або амідну

Фармакологічний профіль і рівень активності зберігаються, якщо відновити карбоксильну групу дипропілоцтової кислоти до відповідного спирту або перевести карбоксильну групу в амідну





Залежність біологічної дії похідних γ -аміномасляної кислоти



Наявність вільних аміно- та карбоксильних груп

Сприяє проявленню нейтропної ГАМК-подібної активності. Це пов'язано з необхідністю створення аніонного та катіонного зарядів (у вигляді бетаїну) для взаємодії з рецептором. Деякі замісники можуть різко змінювати просторову орієнтацію лікарської молекули відносно ГАМК-рецептора. Оптимальна довжина її ланцюга досягається при чотирьох атомах карбону з відстанню 0,5-0,6 нм між зарядами для максимальної інгібуючої дії та 0,37-0,45 нм для збуджувального ефекту

Довжина карбонового ланцюга

Серед амінокислот із скороченим (β -амінопропіонова кислота) або видовженим (γ -аміновалер'янова кислота) метиленовим ланцюгом активними відносно ЦНС є лише ГАМК

Ацилування за атомом нітрогену ГАМК

Веде до підвищення ліпофільності

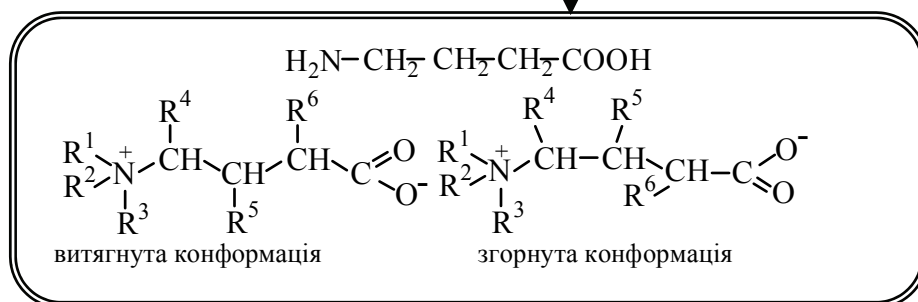
Природний метаболіт – 3-гідрокси-ГАМК

Подібна дія до ГАМК

Метаболіт ГОМК (γ -оксимасляна кислота) у вигляді натрієвої солі

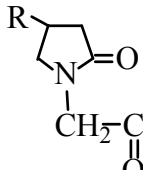
На відміну від ГАМК добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і викликає повну анестезію

Залежність біологічної дії похідних γ -аміномасляної кислоти від будови



Введення до метиленового ланцюга ГАМК інших замісників
Утворюються активні сполуки, проте з іншим профілем фармакологічної дії

Похідні ГАМК (пірацетам та оксирацетам)
Пірацетам – заміщений лактам ГАМК, як і оксирацетам володіють ноотропною дією



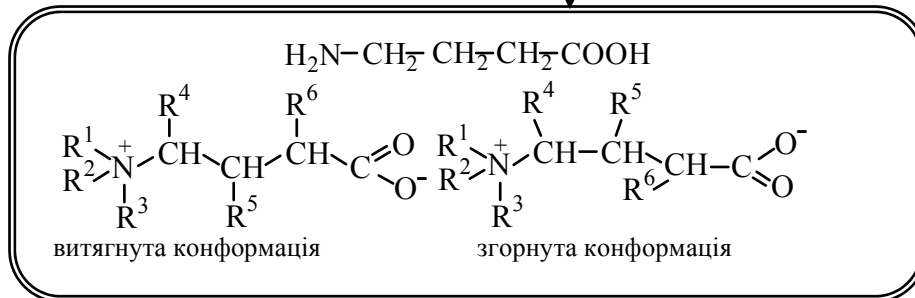
$\text{R} = \text{H}$ пірацетам
 $\text{R} = \text{OH}$ оксирацетам

Введення різних замісників (R^1 – R^6)
Приводить до значних змін активності похідних

Замісники в положенні при C2 (R^6)
Атом хлору або гідроксильна група при C2 надає седативні та антиконвульсійні властивості.
У випадку аміногрупи подібна активність зменшується (при цьому виникає певна токсичність).
Метильна група при C2 зменшує ГАМК-ефект синаптичного блокування. Цей ефект зовсім зникає при наявності при C2 фенільного замісника

Замісники в положенні при C3 (R^5)
Гідроксильна група при C3 приводить до появи протисудомного ефекту, фенільна група (C_6H_5) – седативної дії, *n*-хлорофенільна група ($\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-n}$) – антисептичної активності

Залежність біологічної дії похідних γ -аміномасляної кислоти від будови



Естерифікація карбоксильної групи

Гальмує моторну активність, але при цьому збільшується токсичність

Введення вільної групи γ -положення

Посилює протиепілептичні властивості

Введення циклоалканового фрагмента в β -положення

Сприяє проникненню препарату через гематоенцефалічний бар'єр

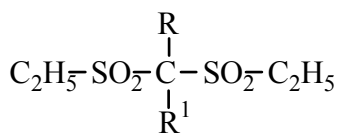
Замісники при аміногрупі

Метилування аміногрупи (R^1 та $R^2 = CH_3$) зменшує ГАМК-ефект синаптичного блокування. Цей ефект зовсім зникає у амідній формі ГАМК – γ -бутиролактама

Сtereoхімічна будова

Хіральність молекули може грати вирішувальну роль, так як у 3-феніл-ГАМК активна тільки (*S*)-(+)-форма

Залежність гіпнотичної дії сульфонів від будови



Гемінально та віцінально заміщені

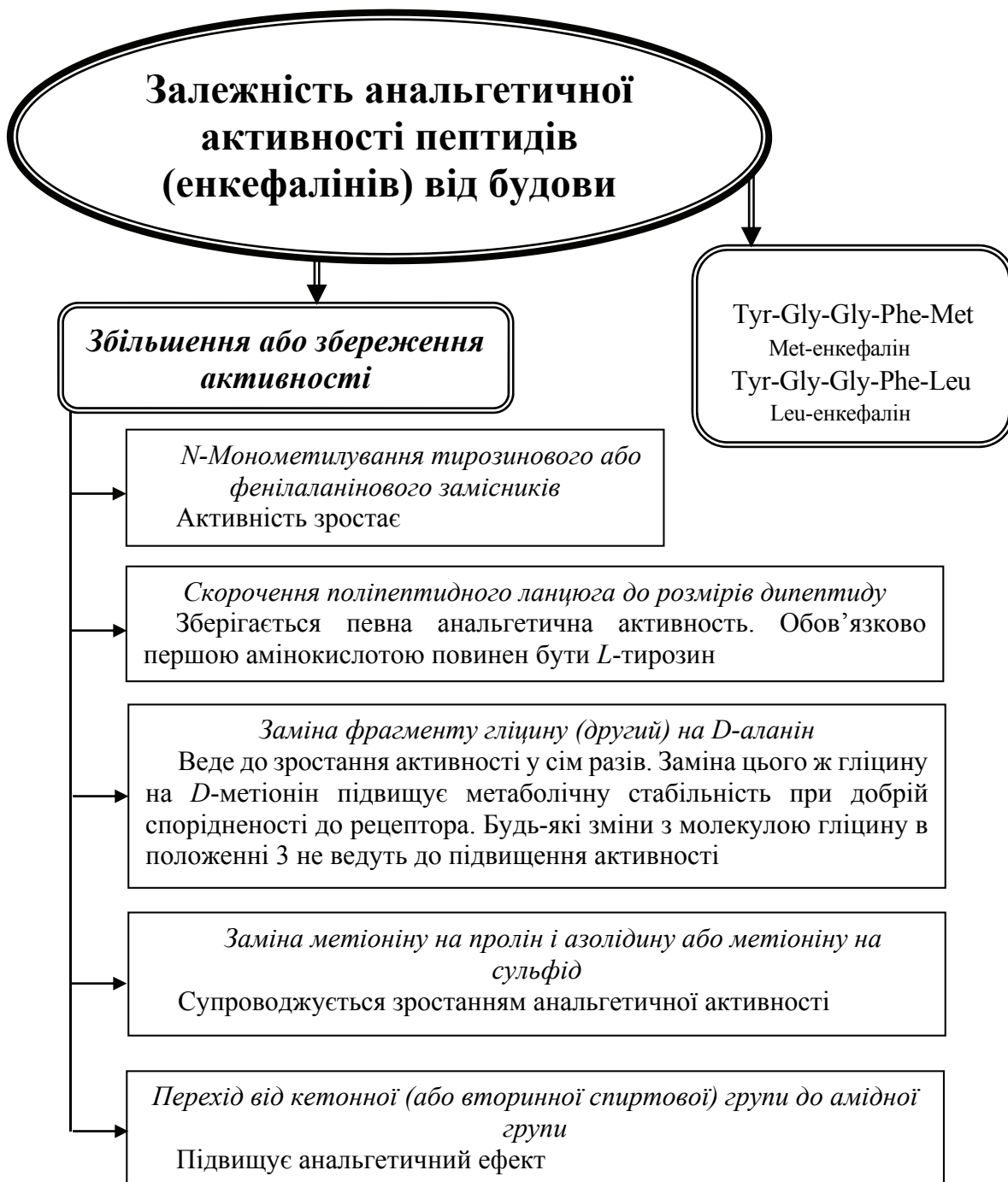
Найвищий рівень активності мають гемінально заміщені дисульфони, віцінально заміщені дисульфони неактивні

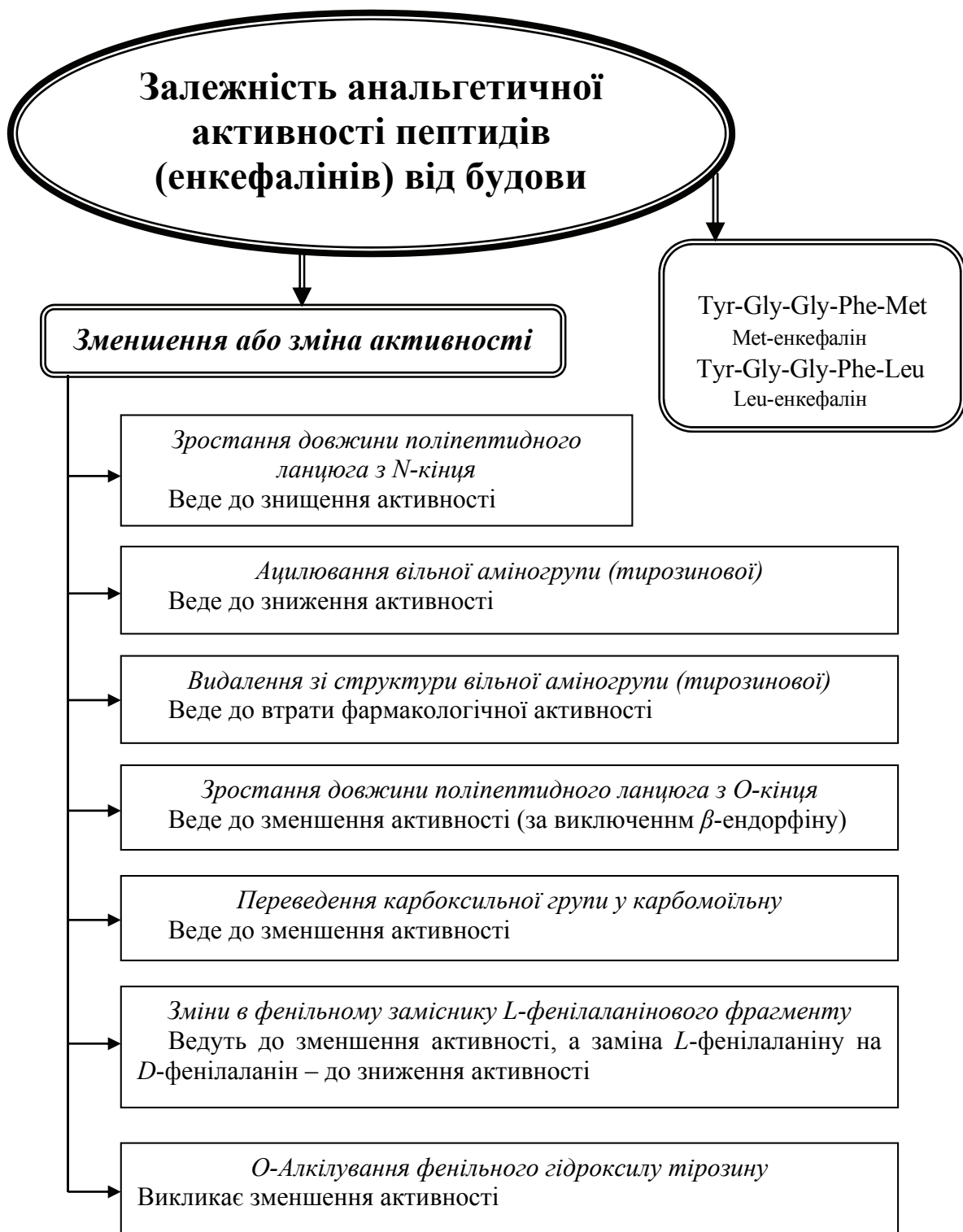
Введення алкільних груп

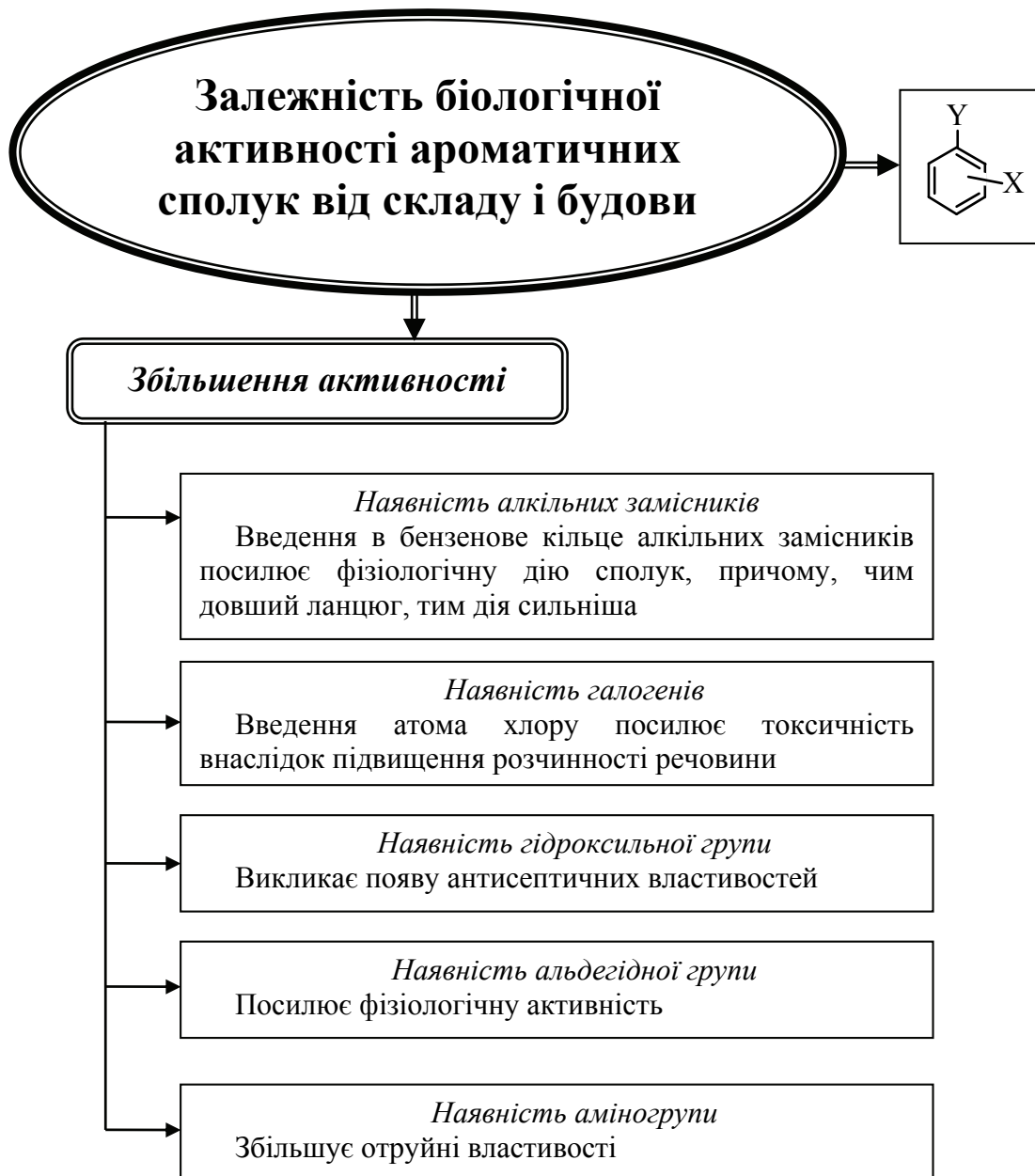
Оптимальний рівень активності спостерігається при $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Met}, \text{Et}$. У тих випадках коли $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, або $\text{R} = \text{H}, \text{R}^1 = \text{Met}, \text{Et}$ – фармакологічно інертні сульфони

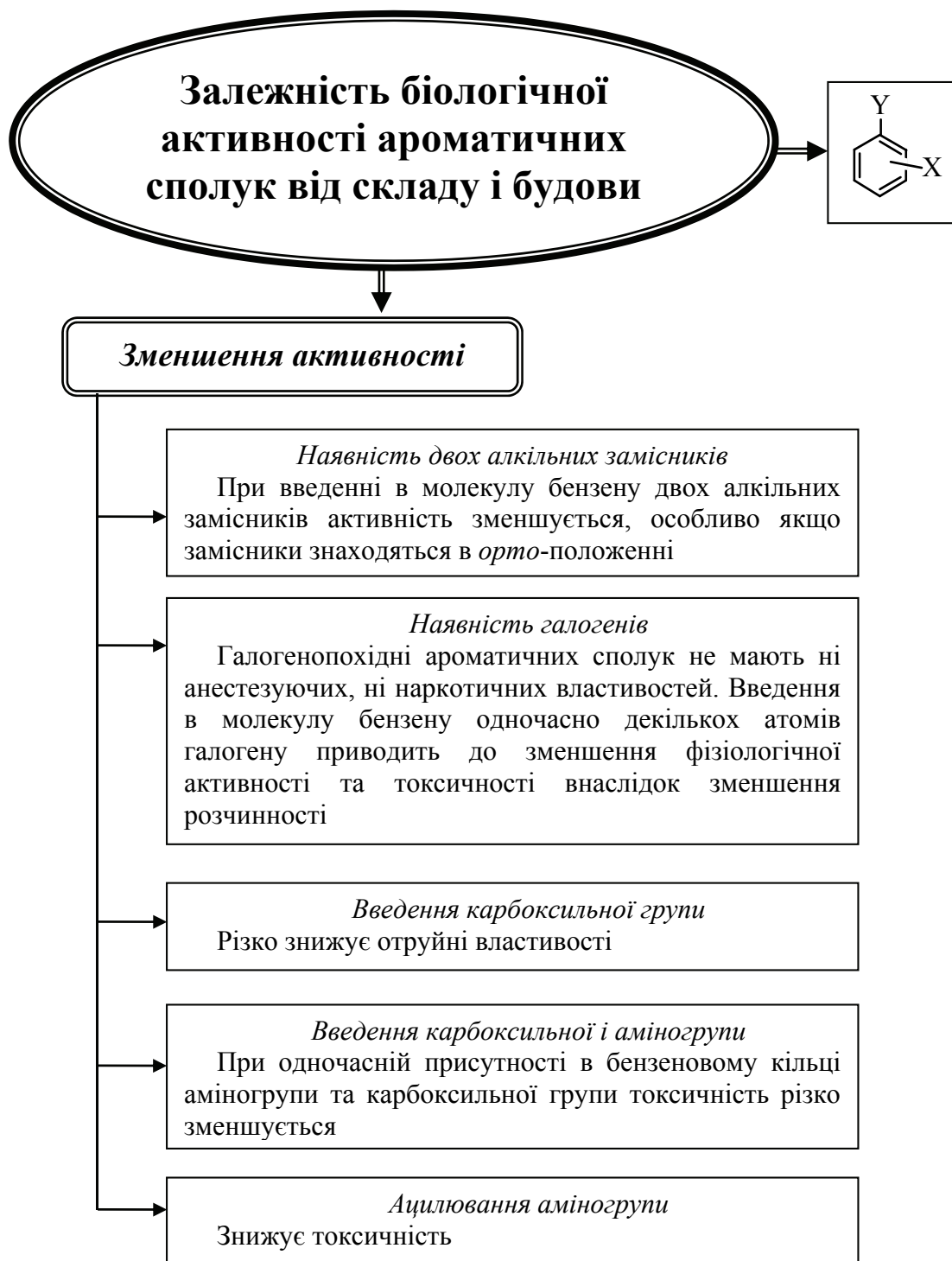
Введення аліциклічних або ароматичних замісників

Заміна R та R^1 на аліциклічні або ароматичні замісники супроводжується зростанням токсичності й зниженням гіпнотичної активності

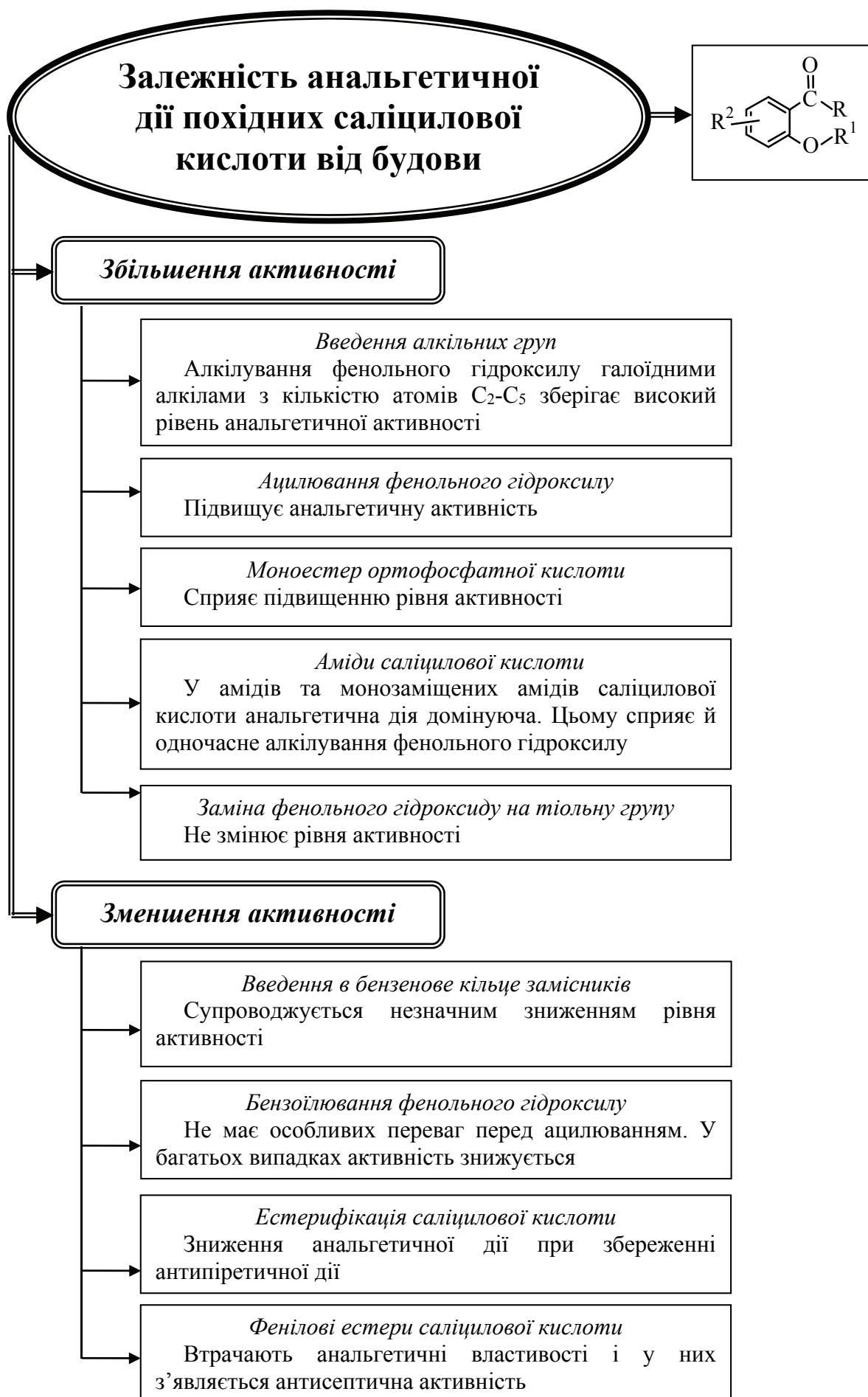




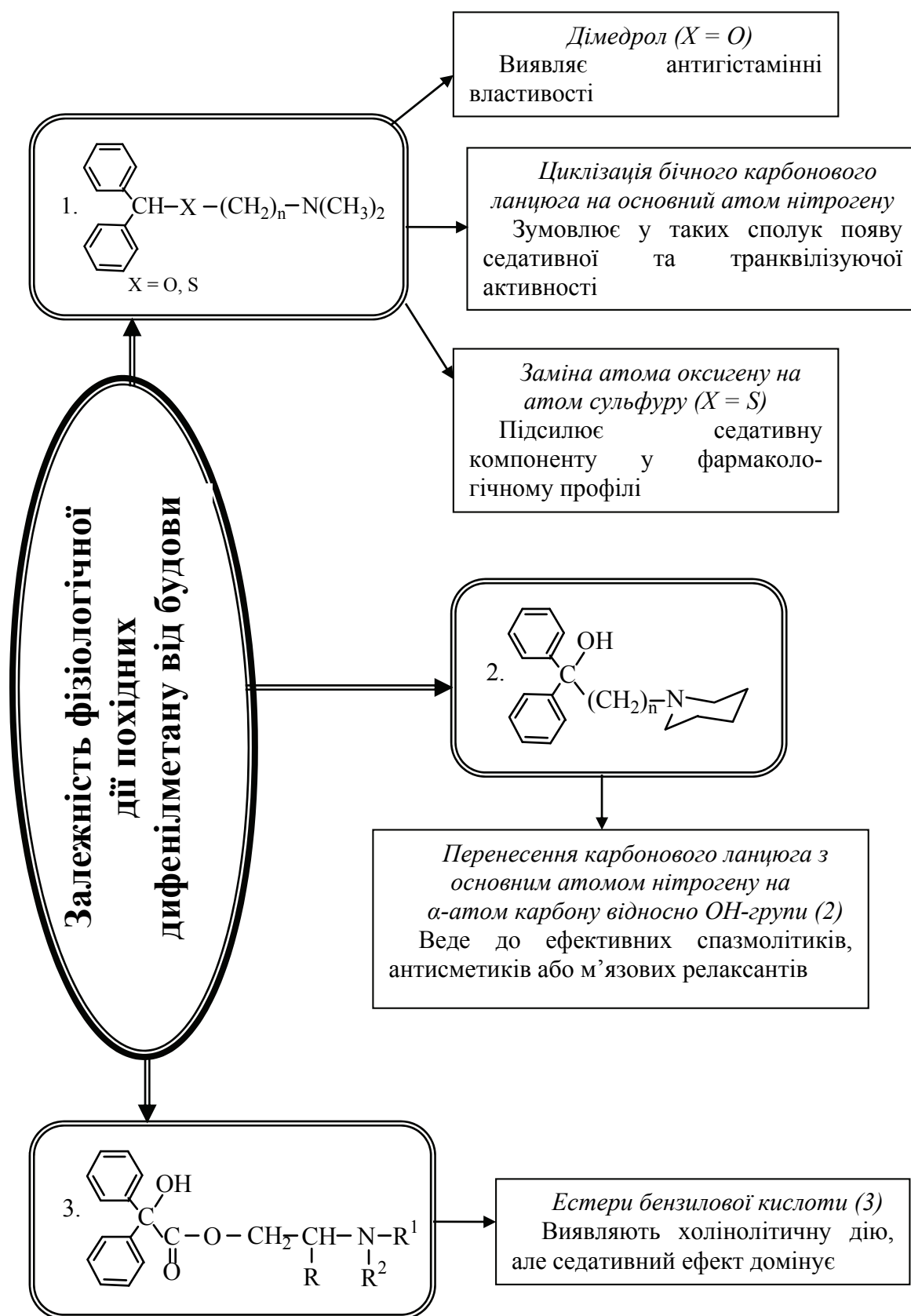


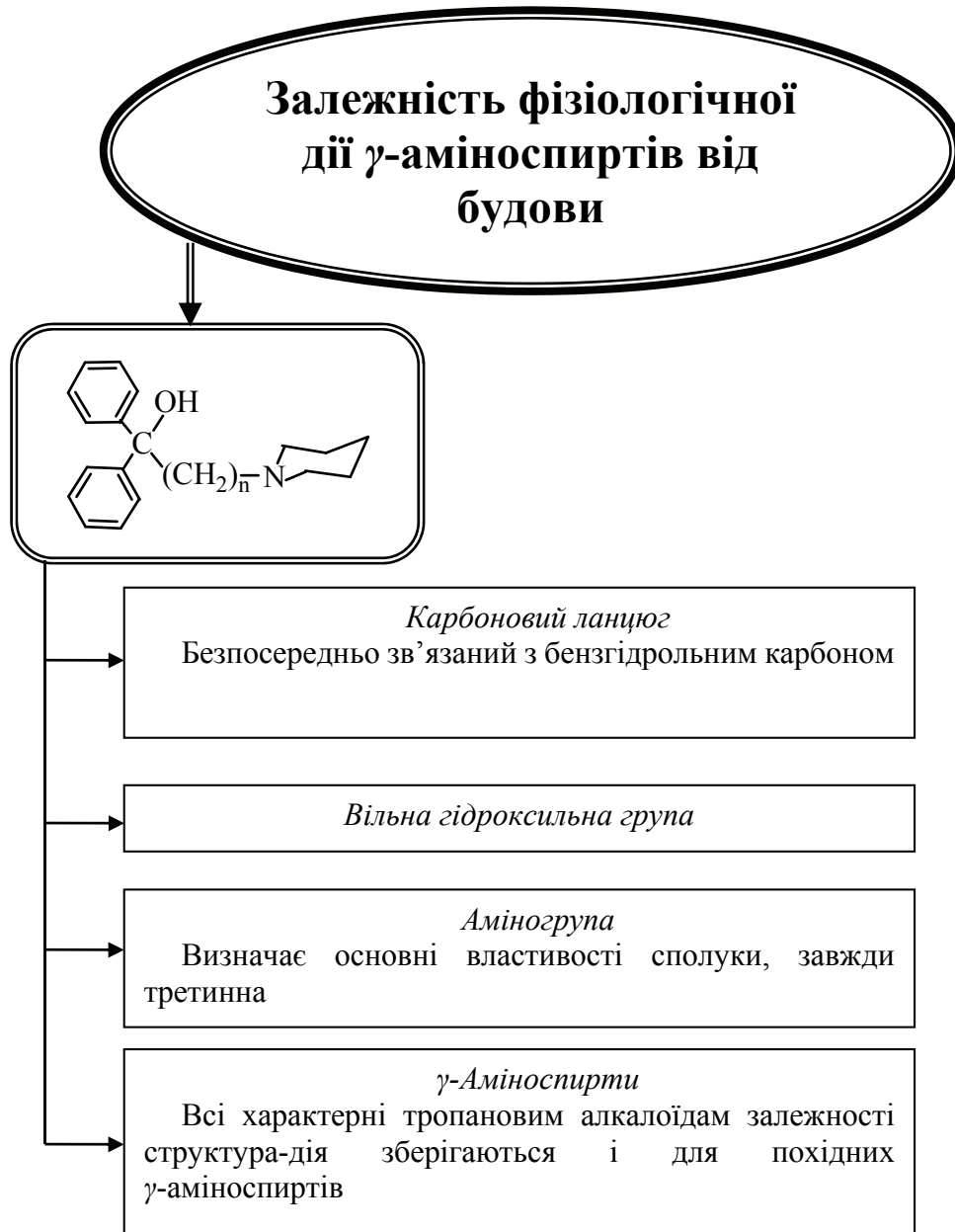


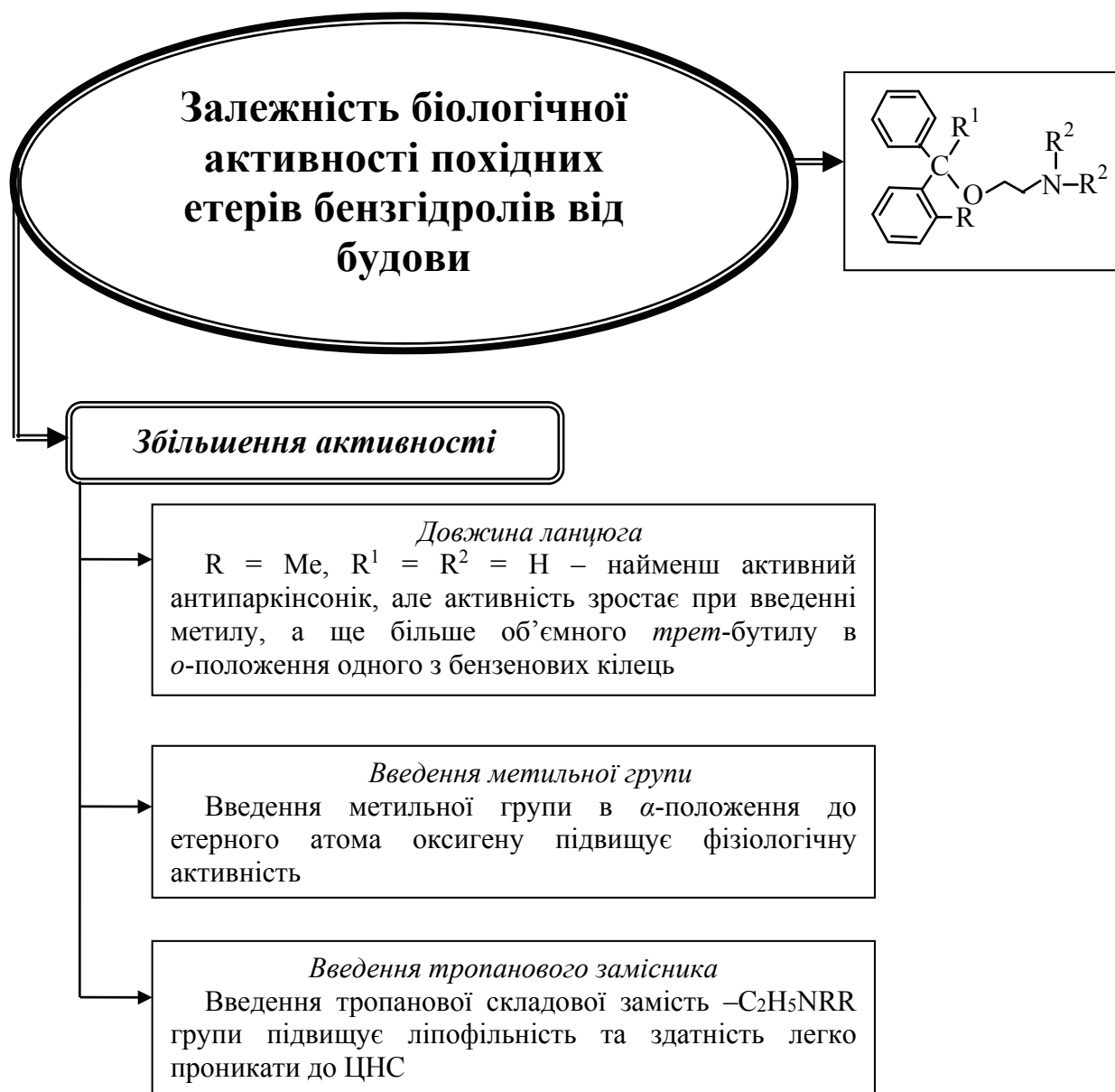




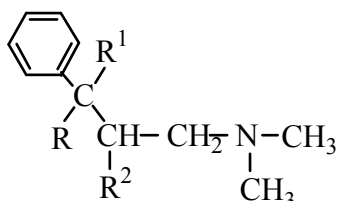








Залежність протикашлевої активності похідних фенілалкіламінів від будови



Довжина карбонового ланцюга

Центральний четвертинний атом карбону повинен бути віддаленим від основної аміногрупи не більше, ніж на два атома. Зближення на один атом карбону не веде до втрати активності

Положення метильної групи

α - чи β -Положення метильної групи в етиленовому з'єднувальному ланцюгу помітно не впливає на активність

Наявність замісників при четвертинному атомі карбону

Поява обох ароматичних кілець при четвертинному атомі карбону бажана, проте одне з них можна замінити алкілом. Можлива наявність двох алкільних груп

Наявність полярних груп при четвертинному атомі карбону

Полярною групою при четвертинному атомі карбону може бути ацильна, спиртова, нітрильна, сульфонільна

Стереохімічна будова

Протикашлеву активність зв'язують з *L*-стереоізомерами, тоді як анальгетичну – з *D*-конфігурацією

Залежність анальгетичної дії похідних метадону від будови

Збільшення або збереження активності

Положення основної функції
Розміщення основної функції у γ -положенні відносно карбонільної групи є оптимальним

Просторові перешкоди біля атому нітрогену
Сприяє зростанню анальгетичної активності

Стереохімічна будова
Лівообертаючий метадон має анальгетичну активність майже 3М, тоді як правообертаючий – лише 0,04 М

Наявність гетероциклічної системи
Аміногрупа у ряду метадону може входити до складу піперидинового морфолінового чи піролідонового циклів, без істотних втрат переваг

Наявність ацетатної групи
Ацетати α - та β -метадолів мають високий рівень анальгетичної активності

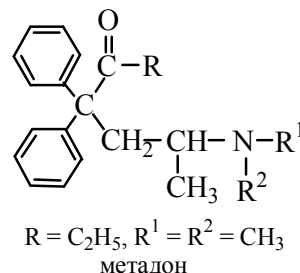
Перехід від кетонної (або вторинної спиртової) групи до амідної групи
Підвищує анальгетичний ефект

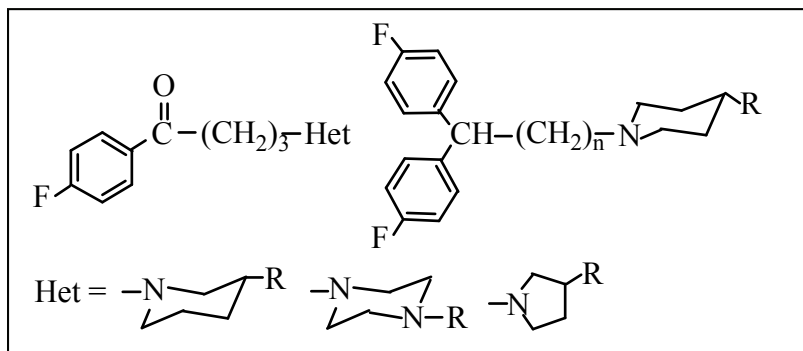
Зменшення або зміна активності

Будь-який тип заміщення в фенільних замісниках
Призводить до зміни фармакологічного профілю дії

Видалення С-метильної груп
Призводить до зростання протикашлевої дії

Відновлення кетогрупи до вторинної спиртової групи
Призводить до втрати рівня активності (утворення α - та β -метадолів)





Залежність нейролептичної дії бутирофенонів та дифенілбутиламінів від будови

Збільшення або збереження активності

Наявність триметиленового неразгалуженого ланцюга
Сприяє високій фізіологічній активності

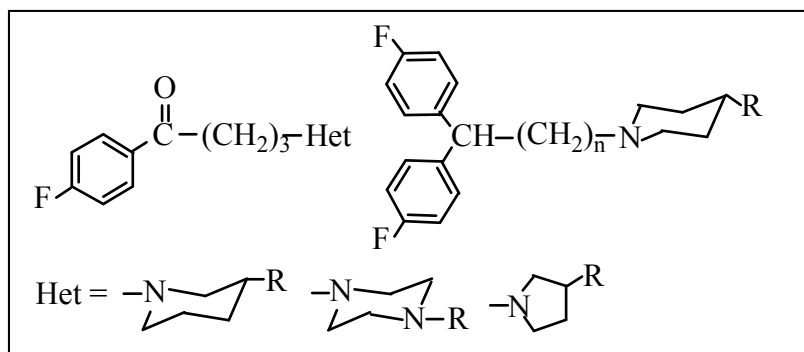
Заміщення атомами флуору пара-положення бензоїльної групи
бутирофенонів
Сприяє високій активності препаратів

Заміщення фенільного замісника в структурі діарилбутиламінів
Сприяє високій активності препаратів

Перехід від кетонів до амідів в бутирофенонових препаратах
Профіль фармакологічної дії зберігається і активність не змінюється

Заміщення у фенільному заміснику основної аміногрупи
Можливо введення в пара-положення атомів хлору, бромової або метильної групи. Активність підвищується

Заміщення у γ -положенні
 γ -Гідроксильна група у піперидиновому кільці може бути заміщена на амідну- та аміногрупу. При цьому другий замісник у γ -положенні може бути відсутній або бути електронегативною групою. Аміногрупа у γ -положенні піперидинового циклу може бути складовою частиною гетероциклічної системи. γ -Положення піперидинової системи може бути центральним атомом спіранової системи



Залежність нейролептичної дії бутирофенонів та дифенілбутиламінів від будови

Збільшення або збереження активності

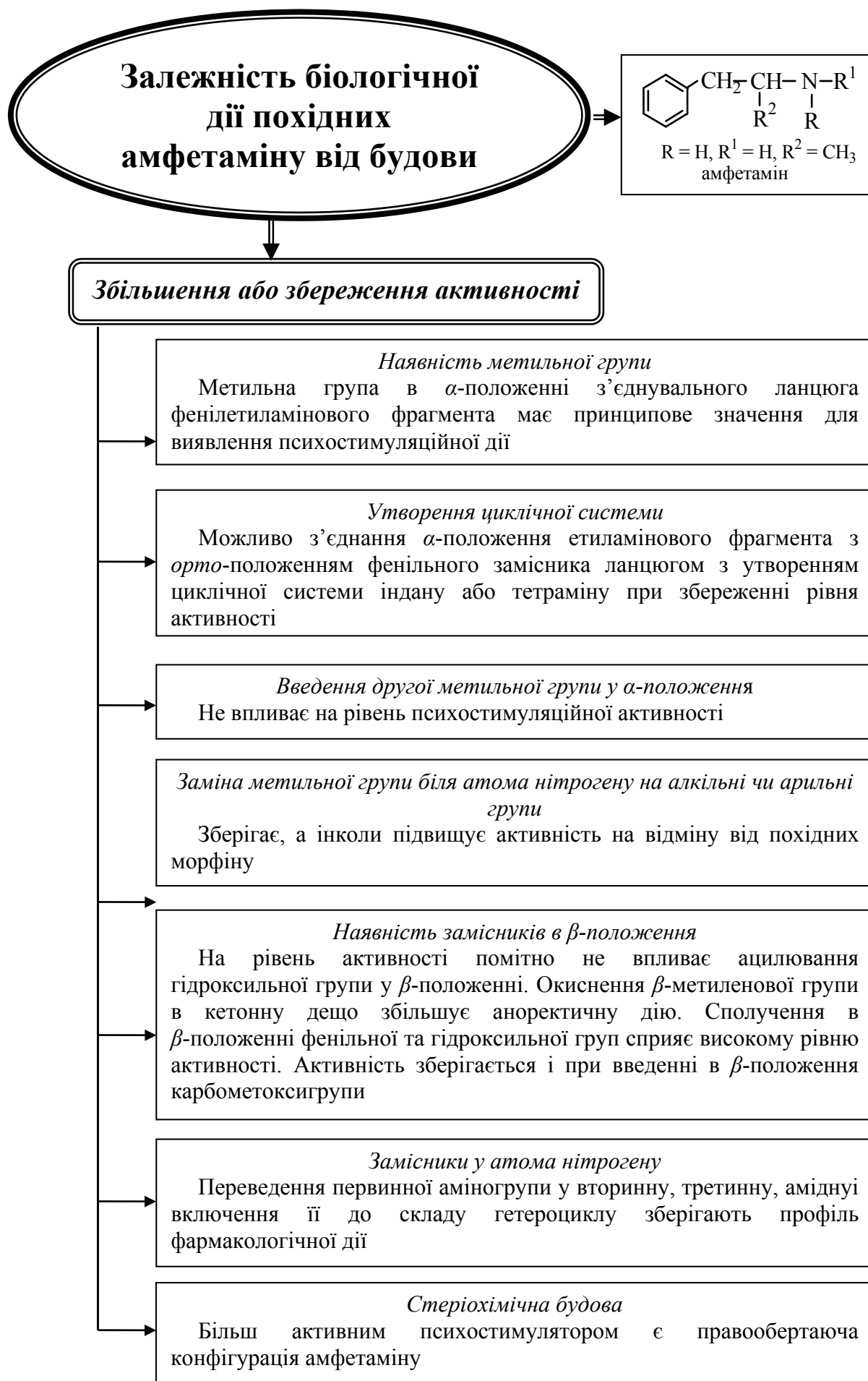
Заміщення піперидинового кільця

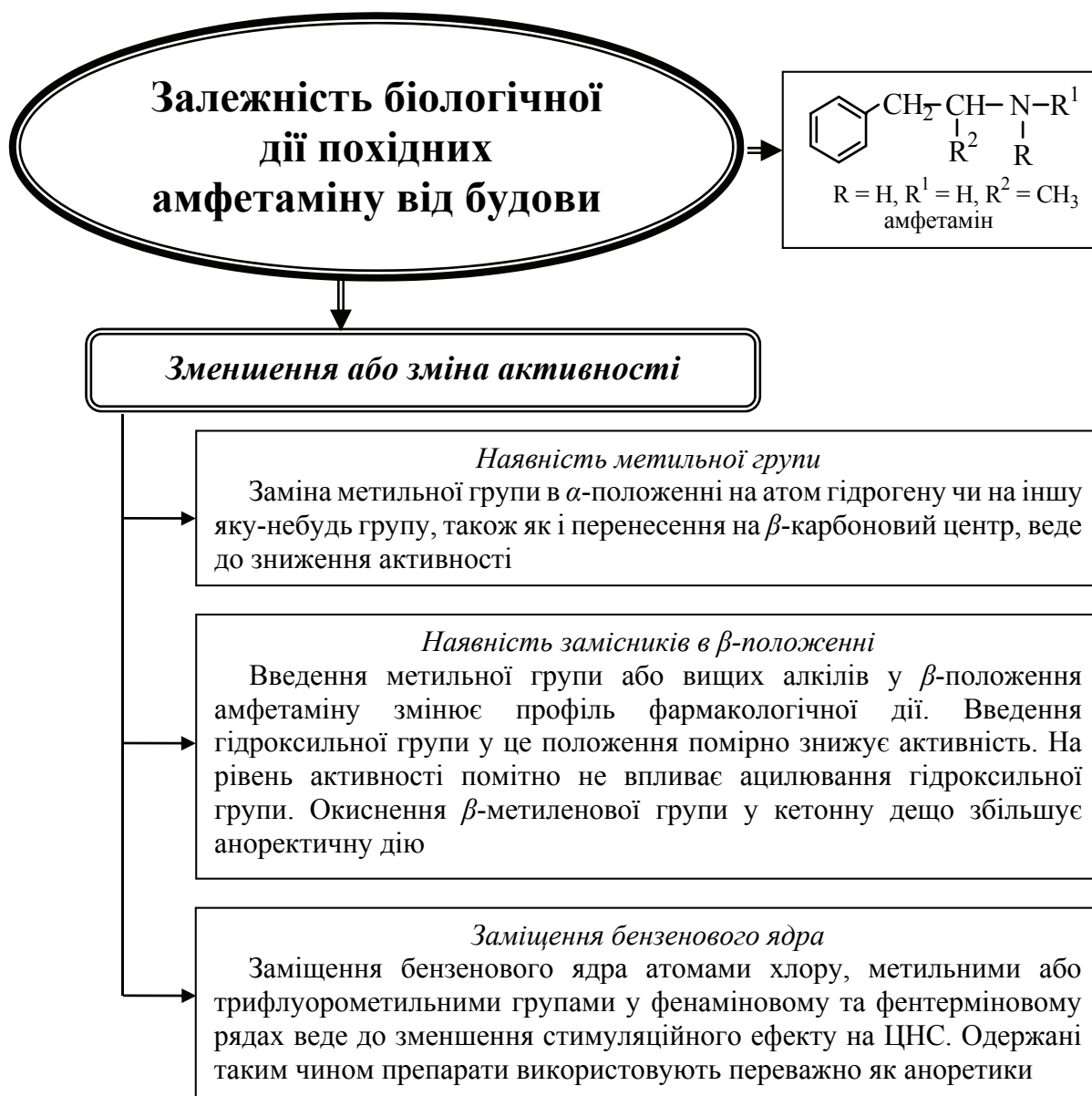
У бутирофенонових нейролептиках піперидинове кільце може бути замінене на непіперидиновий цикл без втрат переваг

Зменшення або зміна активності

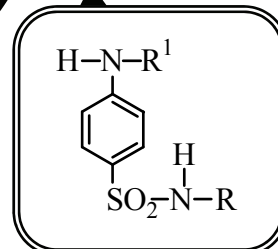
Заміна кетогрупи

У бутирофенонових препаратах зміна кетонної групи на будь-яку іншу веде до зниження рівня активності. Ефект зменшується при заміні кетогрупи на етерний оксиген або двічі зв'язаний сульфур



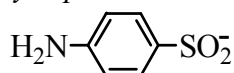


Залежність біологічної активності сульфамідних препаратів від складу та будови



Збільшення або збереження активності

Наявність сульфанільного замісника



Наявність вільної аміногрупи в положенні 4

Будь-які похідні сульфаміду з заміщеною аміногрупою в положенні 4 можуть бути фізіологічно активними тільки в тому випадку, якщо в організмі може знову утворитися вільна аміногрупа

Замісники в сульфамідній групі

В залежності від характеру замісника фізіологічна активність може змінюватися або у бік збільшення, або зменшення

Наявність метоксильних груп (-OCH₃) у гетероциклічному заміснику (R = Het)

OCH₃-Група визначає більш високий відсоток зв'язування препарату з білками плазми, що й обумовлює тривалість дії

Зменшення або зміна активності

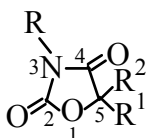
Переміщення аміногрупи з положення 4 в інші положення ароматичного ядра

Повна втрата фізіологічної активності

Введення в ароматичне ядро додаткових замісників

Знижує, або знищує фізіологічну активність

Залежність антиконвульсивної дії оксазолідин-2,4-діону від будови



Наявність замісників в положеннях 3 і 5

Для виявлення активності необхідна наявність хоча б двох замісників у положенні 3 і 5 (або 5 і 5). Дизаміщення в положенні 5 веде до похідних з високою гіпнотичною та відносно низькою антиконвульсивною активністю. При переведенні одного з 5-замісників у положення 3 гіпнотична активність знижується і виявляється сильна антиконвульсивна активність

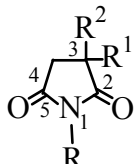
Довжина ланцюга замісників

Високу активність виявляють лише похідні, заміщені короткими алкілами. Заміщення вищими алкілами приводить до зміни фармакологічного профілю дії

Заміна атома кисню в положенні 1 на атом сульфуру

Знижує антиконвульсивну активність

Залежність антиконвульсивної дії похідних піролідин-2,5- діону від будови



Незаміщений піролідин-2,5-діон

Неактивний

Заміщення в положеннях 1 або 3

Для появи активності необхідне заміщення в положеннях 3,3 або положенні 1 (атом нітрогену) та 3 або тризаміщення в положеннях 1,3,3

Наявність алкільних замісників в положенні 3

У 3,3-дизаміщених похідних найактивнішими є сполуки, заміщені метальним або етильним замісником

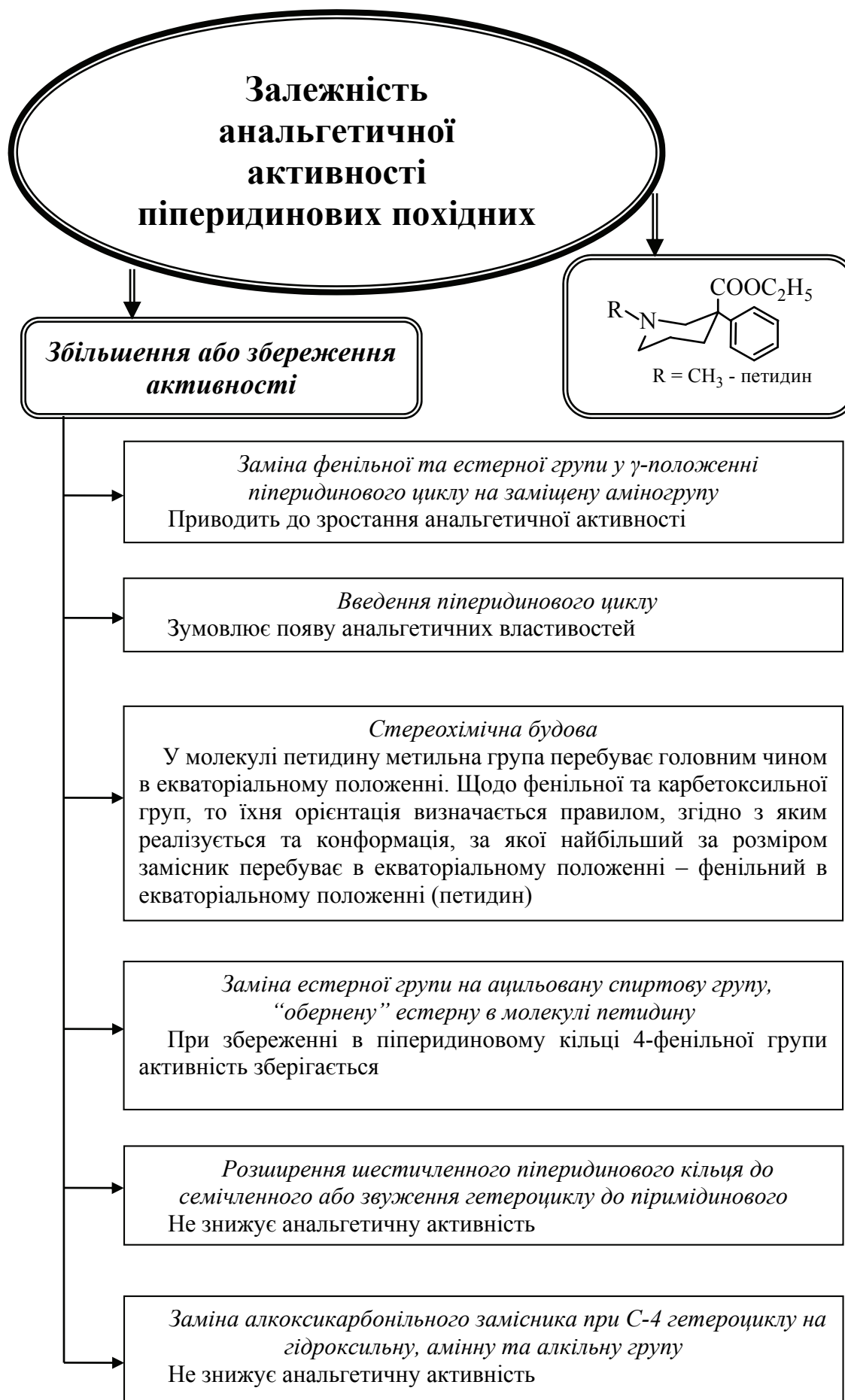
Наявність фенільних замісників в положенні 3

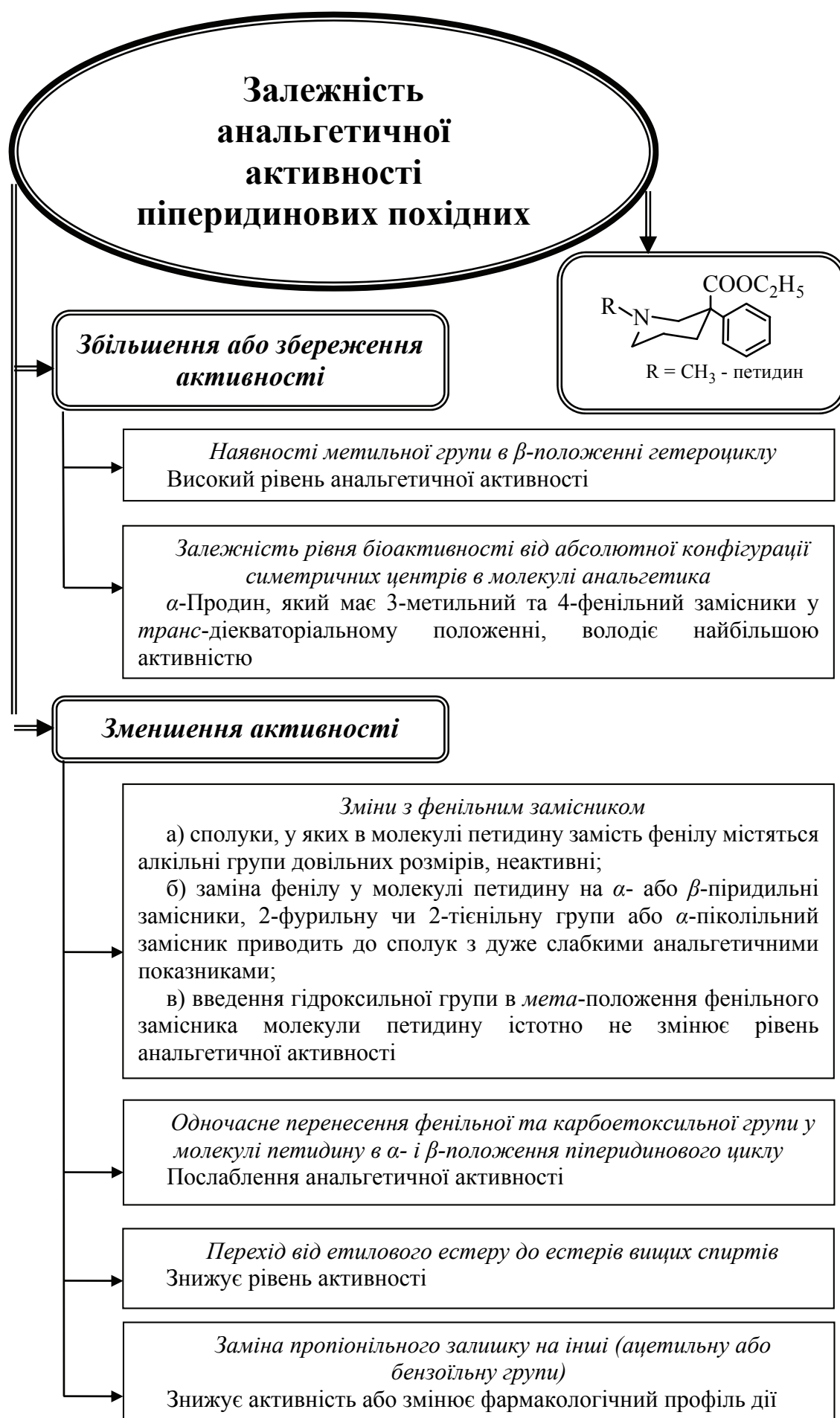
У 1,3-дизаміщених сполук високому рівню активності відповідає наявність фенільного замісника в положенні 3 та невеликого алкільного замісника в положенні 1

*Введення додаткового алкільного замісника в
положення 3*

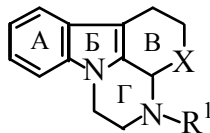
Не змінює активність







Залежність психотропної дії конденсованих похідних індолу від будови



1. R = CH₃, R¹ = H, X = C
2. R = OCH₃, R¹ = CH₃, X = N

Розкриття кільця Г

Веде до повної втрати біологічної активності

Розширення або звуження кільця В

Супроводжується послабленням психотропної дії, розкриття кільця В при збереженні кільця Г супроводжується практично повною втратою психотропної активності

Введення атомів галогенів

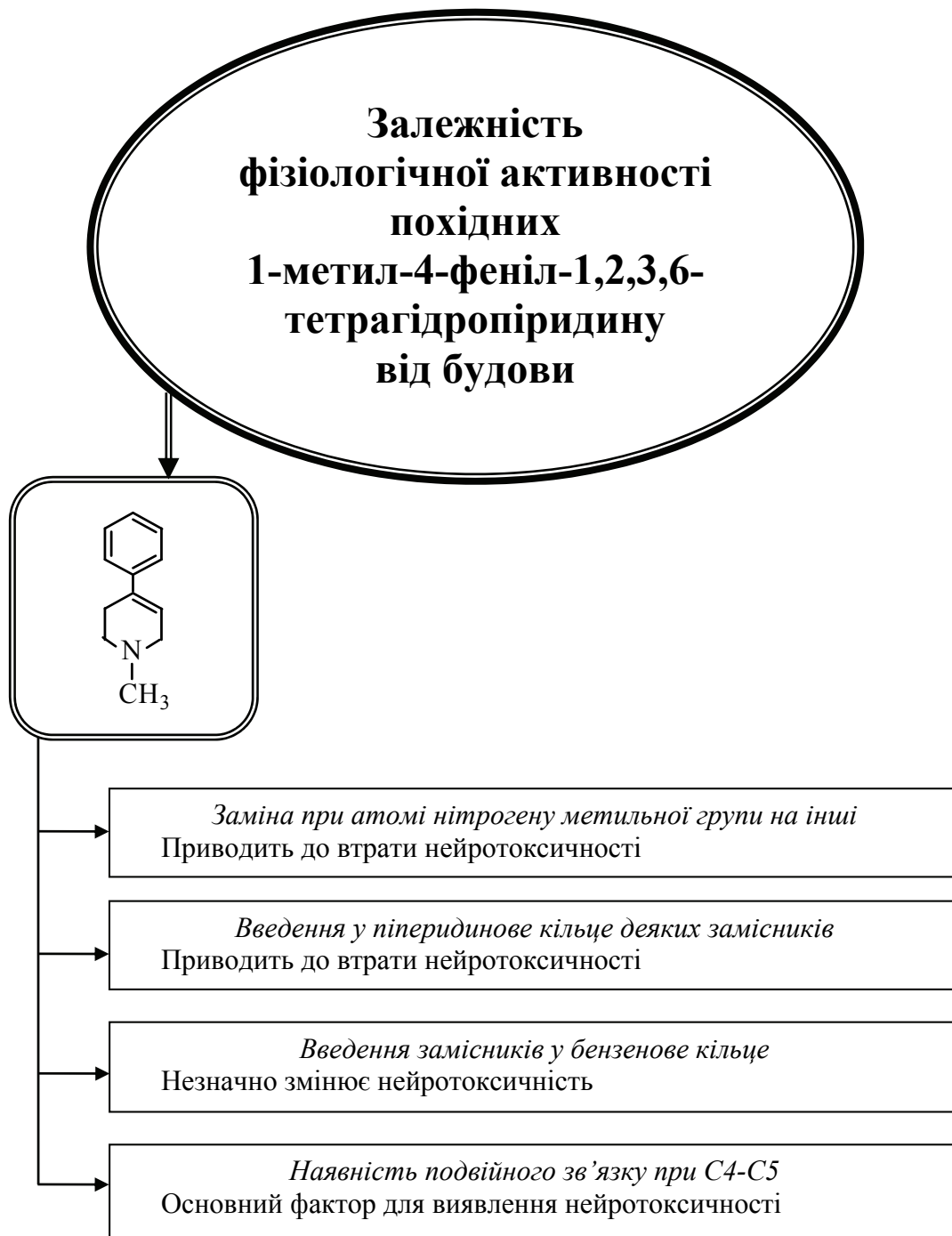
Заміна метильної групи при С8 (сполуки 1) на атоми хлору або бром, і введення цих атомів в інші положення кільця А викликає зниження активності

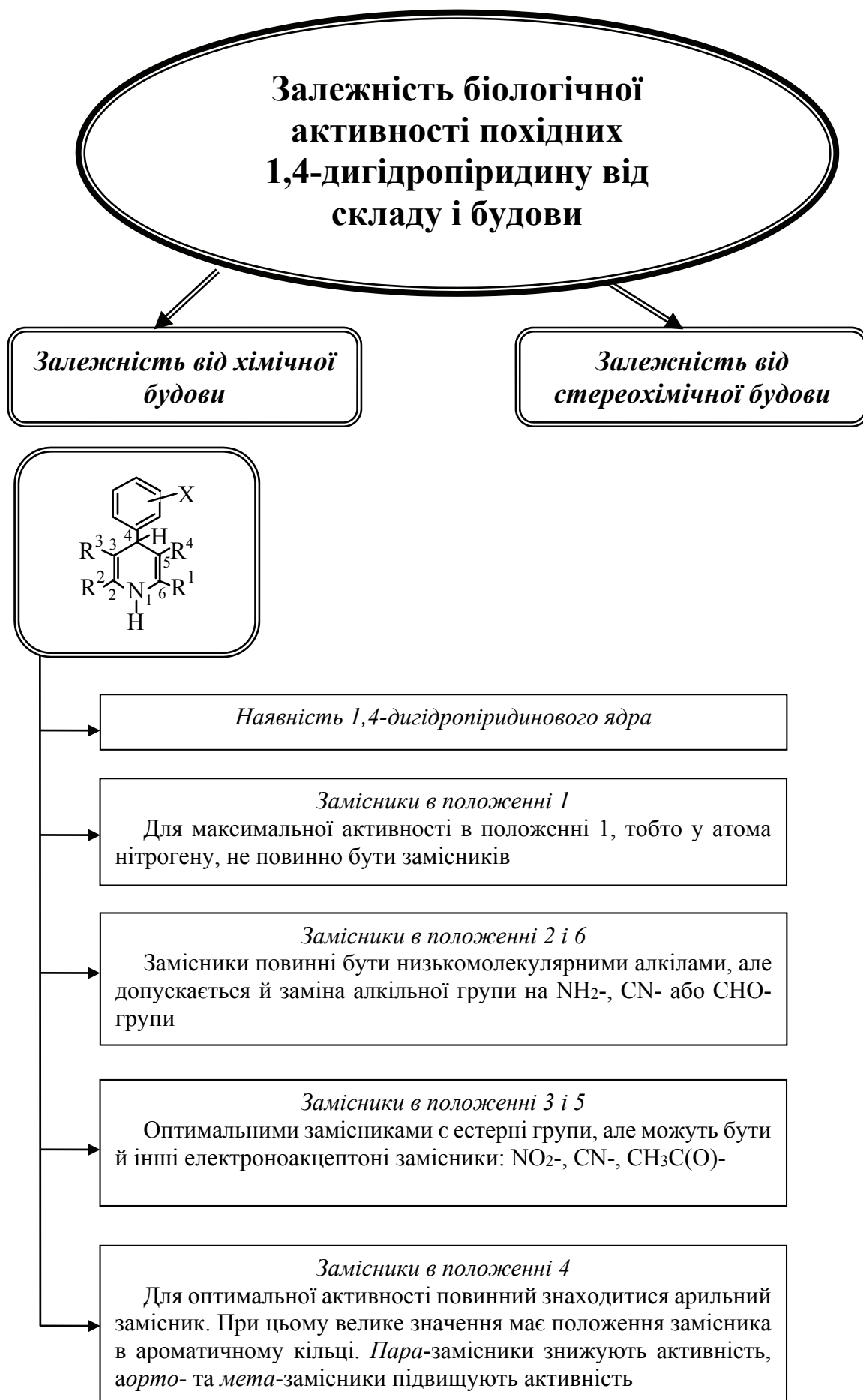
Введення метиленового ланцюга

При метилуванні атома N2 (сполука 1) відбувається зниження активності

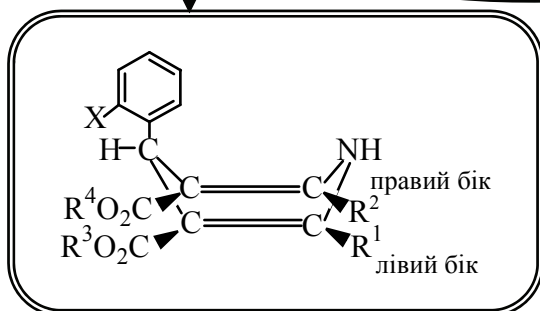
Заміна метоксигрупи

Заміна метоксигрупи (сполука 2) на атом гідрогену, заміна N-метильної групи на довший замісник приводить до послаблення психотропної дії





Залежність біологічної активності 1,4-дигідропірину від стереохімічної будови



Конформація 1,4-дигідропіридинового кільця
1,4-Дигідропіридини мають конформацію ванни

Замісники в положенні 3 і 5

Якщо в положеннях 3 та 5 різні замісники – положення 4 стає хіральним, і енантіомери володіють різною, а іноді й протилежною біологічною дією

Замісник в положенні 4

Арильний замісник знаходиться в аксіальному положенні та ортогональний по відношенню до площини дигідропіридинового кільця

Положення замісника X

Замісник X повинний знаходитися по той же бік зв'язку C(4)–Ar, що й атом Гідрогену біля атома C(4), тобто переважає синперипланарний ротомер.

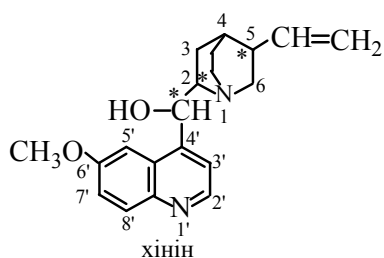
Орто-замісники в бензеновому кільці сприяють синперипланарному та ортогональному розташуванню арильного залишку, а також *цис/цис*-конформації естерних груп в положення 3 та 5

Замісники в положенні 3 і 5

Естерні групи знаходяться в екваторіальному положенні. Для максимальної активності необхідно, щоб карбоніли естерних груп знаходилися в *цис*-конформації по відношенню до замісників в положеннях 2 та 6 дигідропіридинового кільця.

Якщо замісники в положеннях 3 та 5 різні, для біологічної активності необхідно, щоб в *цис*-конформації була ліва по відношенню до дигідропіридинового кільця естерна група

Залежність антималарійної активності похідних хіноліну від будови



Розщеплення хінуклідинового кільця
Знижує або значно знижує антималарійну активність

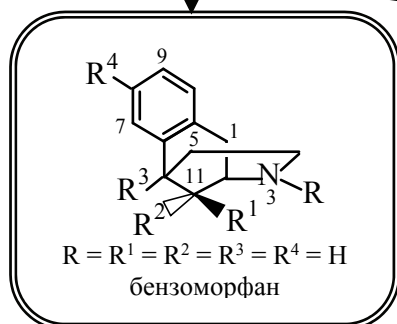
Заміна вторинної спиртової групи на інші характеристичні групи
Приводить до утворення неактивних сполук

Переміщення хінуклідинового циклу
Переміщення хінуклідинового циклу з положення 4 хінолінового ядра в положення 8 знижує активність сполуки, а переміщення її в положення 2 підвищує токсичність

Введення метиленового ланцюга
При метилуванні атома N2 (сполука 1) відбувається зниження активності

Наявність метильної або метоксильної групи
Метильна група не є суттєвим фактором, хоч і сприятливо діє на підвищення антималарійної активності; цинхонін, який не містить метоксильної групи, володіє антималарійною активністю

Залежність анальгетичної дії похідних бензоморфану від будови



Наявність алкільних груп у положеннях 6 та 11
Необхідна для виявлення активності системи бензоморфану

Цис, транс-ізомерія

Для 6,11-дизаміщених похідних можливі два відносних розміщення замісників: *цис*- і *транс*-. Як правило, у більшості анальгетиків цього типу спостерігається *цис*-форма. Проте існують виключення, виявлено, що деякі *транс*-форми мають вищий рівень активності

Наявність гідроксильної групи при атомі карбону C(8)

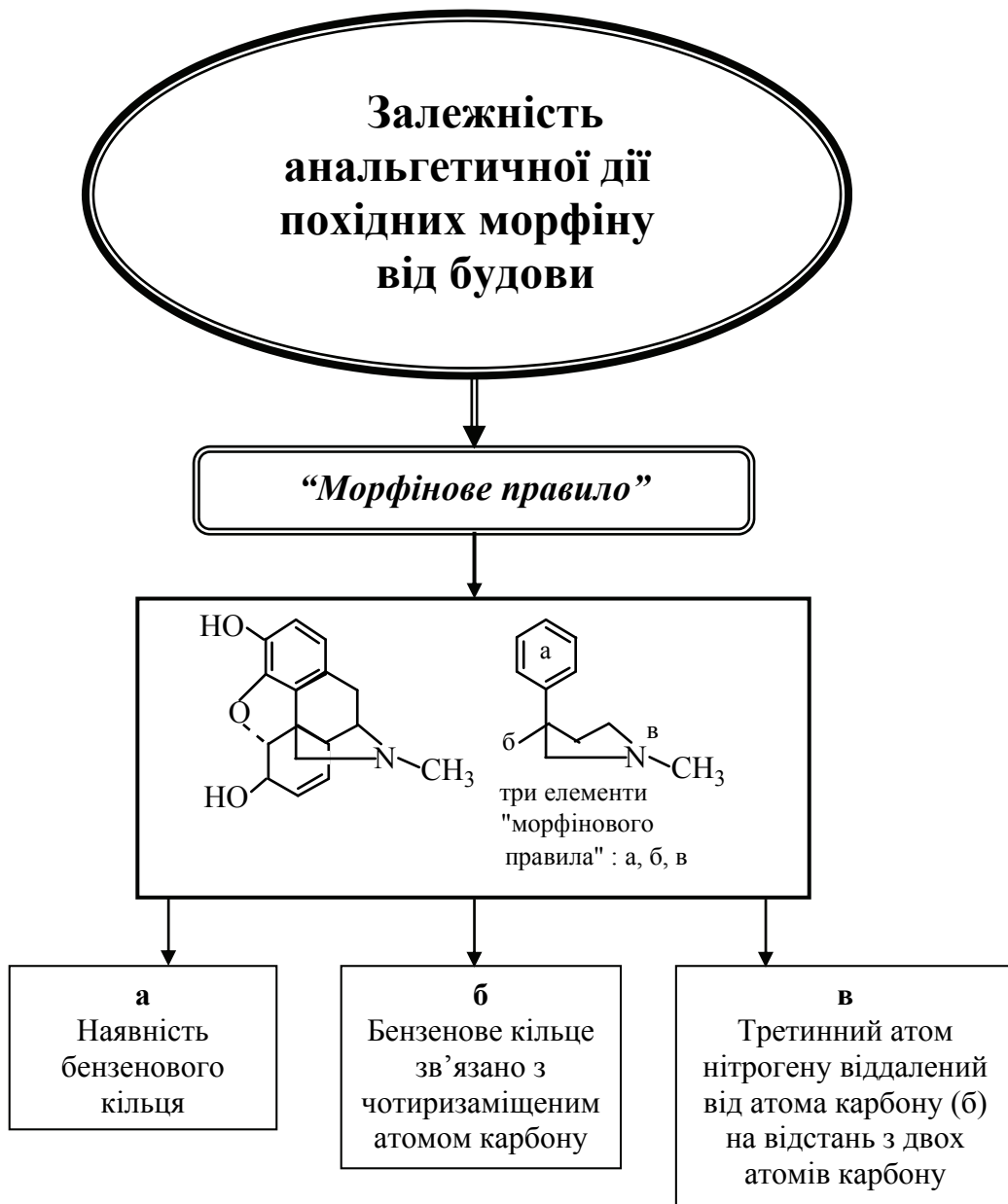
У похідних бензоморфану наявний високий рівень активності. Перенесення ОН-групи в будь-яке інше положення або ж метилування веде до зменшення, а подекуди й до знищення активності

Різноманітні варіації замісників при атомі нітрогену N(3)
Профіль фармакологічної дії таких сполук не змінюється

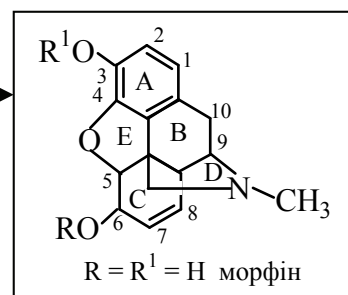
Високий рівень активності похідних бензоморфану пов'язаний з наявністю ароматичного кільця. При його відсутності активність зникає

Введення карбонільної групи до атома C(1)
Зберігається високий рівень анальгетичної активності

Введення метоксильної групи при атомі C(11)
Замість метильної або етильної групи при атомі C(11) системи бензоморфану може бути (без втрати активності) й метоксильна група



Залежність анальгетичної дії етерів та естерів морфіну від будови



Збільшення або збереження активності

Алкилування спиртового гідроксилу при С6
Підвищує активність

Ацилювання спиртового гідроксилу при С6
Підвищує активність

Ацилювання як спиртового, так і фенольного
гідроксилів
Дещо підвищує активність

Гідрування подвійного зв'язку між атомами С7–С8
Веде до підвищення активності

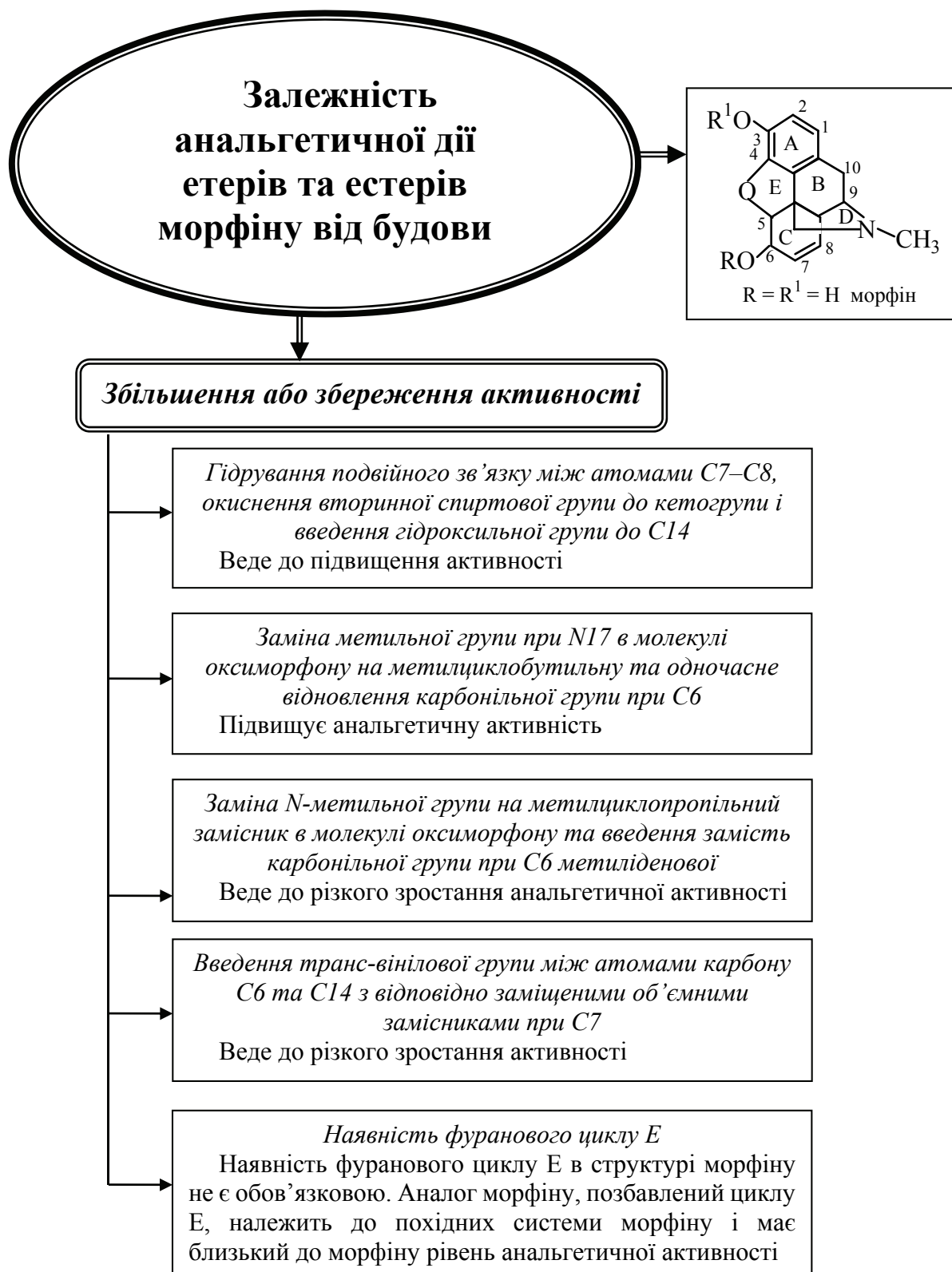
Гідрування подвійного зв'язку між атомами С7–С8 та
метилування спиртового гідроксилу при С5
Підвищує активність

Гідрування подвійного зв'язку між атомами С7–С8 та
повне зняття спиртової гідроксильної групи при С6
Веде до підвищення активності

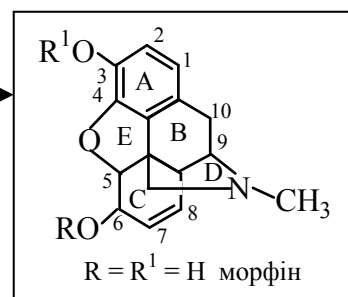
Стереохімічна будова
На відміну від морфіну кільце С має конформацію
“крісла”

Гідрування подвійного зв'язку між атомами С7–С8 та
окиснення вторинної спиртової групи до кетогрупи
Веде до підвищення активності

Введення метильної групи до атома карбону С5 в
структурі гідроморфону
Підвищує активність



Залежність анальгетичної дії естерів та естерів морфіну від будови



Зменшення активності

Алкилування фенольного гідроксилу при C3
Знижує анальгетичну активність і підвищує протикашлеву дію

Ацилювання фенольного гідроксилу при C3
Деяко знижує активність

Введення будь-яких замісників у положення 1 або 2 ароматичного кільця A
Викликає або знищує активність

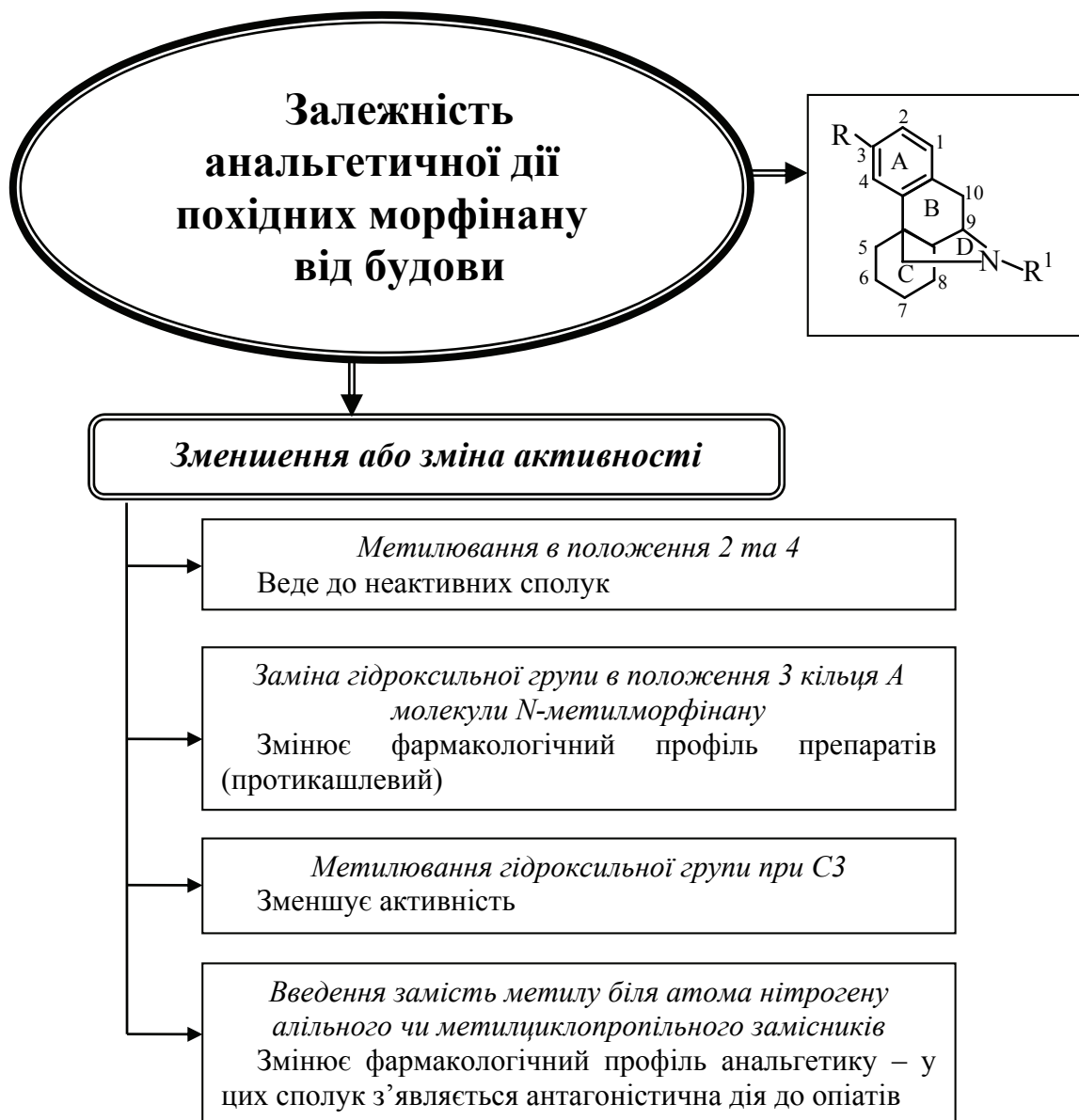
Метилування фенольного гідроксилу при C3 в структурі гідроморфону
Знижує активність

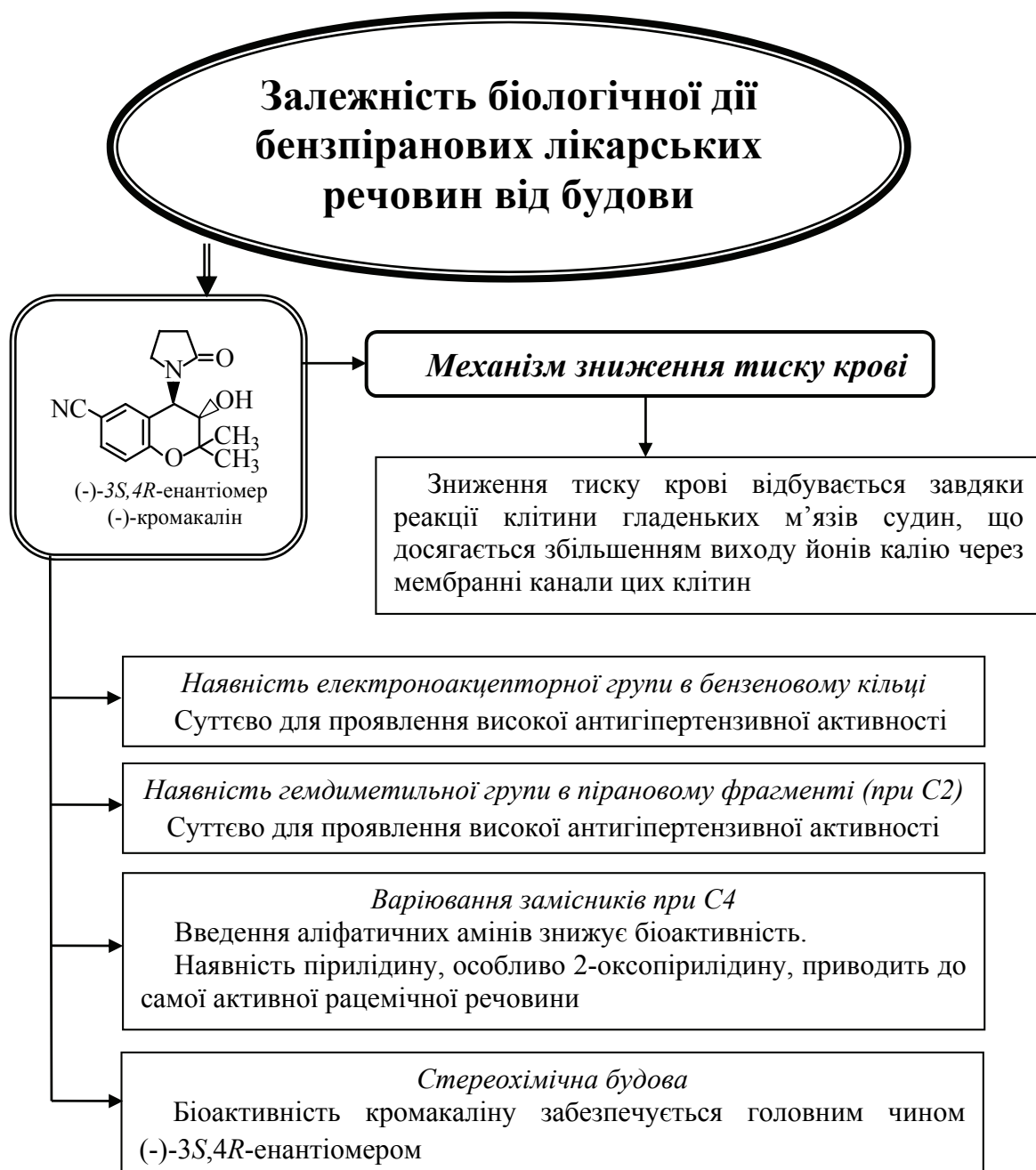
Метилування фенольного гідроксилу при C3 в структурі оксиморфону
Знижує активність

Заміна метильної групи при атомі нітрогену N17 оксиморфону на вищий алкіл
Знижує, а в деяких випадках знищує активність

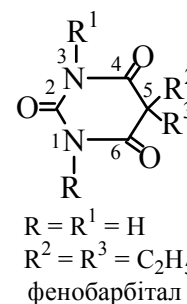
Заміна метильної групи при N17 на ненасичений алкіл або метилциклопропільну групу
Приводить до антагоністів морфіну







Залежність біологічної активності похідних барбітурової кислоти від складу та будови



Збільшення або збереження активності

Алкільні замісники у положенні 5

Збільшення кількості атомів карбону до 5-6 в карбоновому ланцюгу замісників в положенні 5 приводить до посилення фізіологічної дії.

Заміна замісників з нерозгалуженим ланцюгом на розгалужені замісники посилює дію препарату, але одночасно скорочує час дії

Заміна одного етильного замісника на фенільний у положенні 5

Приводить до посилення снодійного ефекту і одночасно надає препарату протиспазичну дію

Наявність ненасичених замісників, введення атомів галогенів у положенні 5

Посилюють фармакологічну активність

Зменшення або зміна активності

Алкільні замісники у положенні 5

Збільшення атомів карбону ланцюга більше 5 атомів карбону зменшує активність речовини та стимулює судоми

Замісники у положеннях 1 та 3

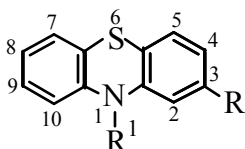
Введення алкільних замісників замість атомів гідрогену імідних груп (положення 1 та 3) зменшує тривалість дії препарату та сприяє появі збуджуючої дії.

При одночасному заміщенні атомів гідрогену у обох атомів нітрогену з'являється властивість викликати судоми

Тіобарбітурати

Тіобарбітурати, в яких атом оксигену в положенні 2 заміщений на атом сульфору, менш стійкі, ніж оксигеновмісні аналоги, тому діють короткочасно

Залежність нейролептичної дії похідних фенотіазину від будови



Довжина та розгалуження карбонового ланцюга

Наявність карбонового ланцюга з трьох атомів карбону, який з'єднує атом нітрогену системи фенотіазину і атом нітрогену заміщеної аміногрупи (R^1). Розгалуження основного трикарбонового ланцюга веде до появи в дії антигістамінної компоненти

Наявність електроноакцепторного замісника

Активність підвищується при заміщенні в положенні 2 фенотіазинової системи атома гідрогену на електроноакцепторний замісник.

Порядок зростання активності $H < Cl < MeO < Ac < CF_3$.

Ефективними нейролептиками є також і похідні, які заміщені в цьому положенні групами $-CN$, $-SMe$ або $-SO_2NMe_2$. Заміщення всіх інших положень системи фенотіазину знижує, а в багатьох випадках знищує активність

З'єднувальний карбоновий ланцюг і атом нітрогену заміщеної аміногрупи

Можуть бути складовими частинами гетероциклу

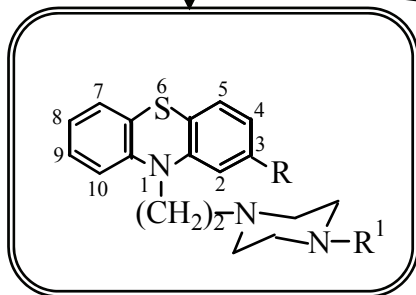
Алкільні замісники аміногрупи

Замість заміщеної метилами або етилами аміногрупи можуть бути використані замісники *N*-метилпіразину і особливо *N*-(2-гідроксиетил)піперазин. Модифіковані препарати володіють підвищеною антипсихотичною активністю. Наявність піперидинових замісників зменшує антипсихотичну та седативну активність і веде до появи антидепресивного ефекту

S-оксиди відповідних препаратів

Нейролептична активність зберігається

Залежність нейролептичної дії похідних фенотіазину від будови



Введення атомів галогенів

Введення атома хлору в положення 3 веде до зростання рівня активності, введення у теж саме положення CF₃-групи ще в більшому ступені підсилює ефект

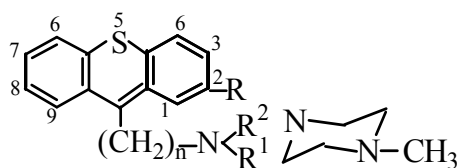
Введення до бічного ланцюга додаткового атома нітрогену

Введення до бічного ланцюга нейролептично діючих фенотіазинів додаткового атома нітрогену особливо тоді, коли він є складовою частиною N-метилпіперазинового циклу, підвищує рівень активності

Ацетилювання кінцевої β-гідроксиетильної групи (>N-R¹, де R¹ = CH₂CH₂OH)

Приводить до значного зменшення швидкості всмоктування, що забезпечує сталість препарату в організмі хворого

Залежність нейролептичної дії похідних тіоксантену від будови



Ланцюг з третинною аміногрупою

Необхідний для появи нейролептичної активності, приєднується до положення 9 системи тіоксантену за допомогою простого або подвійного зв'язку

π-Діастереоізомерія

З двох можливих π-діастереоізомерів саме Z-ізомер більш активний

Гідрування подвійного зв'язку

Знижує, а ряді випадків знищує нейролептичну активність

Введення електронегативних замісників

Підвищенню активності сприяє заміщення в положенні 2 системи електронегативними замісниками (-Cl, -F, -CF₃, -SO₂NMe₂, -OMe)

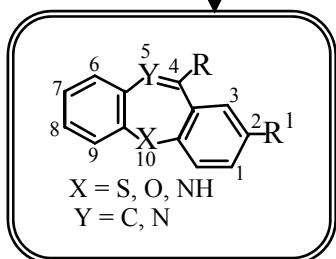
Довжина карбонового ланцюга

Високій активності сприяє наявність з'єднувального ланцюга з трьох атомів карбону

Заміщення аміногрупи

Як основна аміногрупа може використовуватися не тільки диметиламіногрупа, а й N-метилпіперазин, N-(β-гідроксиетил)-піперазин або γ-піперидиновий замісник

Залежність фізіологічної активності нейролептиків групи 6-7-6-трициклів від будови



Наявність гетероциклу

Перспективними для пошуку нейролептиків є дибензопохідні тієпіну, азепіну, оксепіну, [1,4]діазепіну, [1,4]тіазепіну та [1,4]оксазепіну. Анелювання бензенових кілець до зазначених систем найчастіше відбувається гранями b та f

Ведення атомів хлору

Введення атомів хлору в положення 2 систем дибенз[b,f]тієпіну та в положенні 8 системи дибенз[b,e][1,4]діазепіну підвищує активність

Наявність фрагменту N-метилпіразину

Основною складовою частиною структури нейролептиків нового типу є фрагмент N-метилпіразину, зв'язаний з атомом карбону семичленного циклу. Заміна N-метилпіразину на N-(γ-гідроксипропіл)піперазин веде до збереження нейролептичної дії або до її підвищення

Заміщення NH-групи атоми сульфуру або оксигену

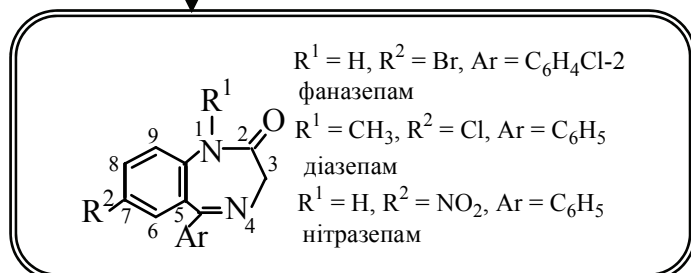
Фармакологічний профіль препаратів не змінюється. Серед структурно необхідних препаратів нейролептична активність зростає по ряду $\text{CH}_2 < \text{O} < \text{S} < \text{NH}$

Стереохімічна будова

У N-метилпіперазинових похідних 10,11-дигідробензо[b,f]тієпіну нейролептичну активність пов'язують з S-конфігурацією замісників при C10

Заміна одного бензенового кільця 6-7-6-трициклів на тіофенове
Активність зберігається

Залежність транквілізуючої дії [1,4]-бензодіазепінів від будови



Алкилування атома нітрогену N1

Заміна атома гідрогену біля атома нітрогену N1 на метильну групу веде до підвищення активності. Введення об'ємних алкільних замісників в це положення супроводжується зниженням рівня активності. Природа замісників у атома нітрогену N1 впливає на швидкість метаболізму бензодіазепінів та їх ліпофільність. Заміна CH_3 -групи на CH_2CF_3 -групи впливає на тривалість дії

Замісники у положенні 2

Заміна карбонільної групи у положенні 2 на тіакарбонільну або метиленову призводить до незначного послаблення активності

Замісники у положенні 3

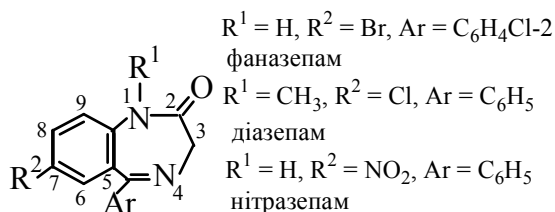
Фармакологічний профіль 3-заміщених 1,2-дигідроген-3Н-[1,4]-бензодіазепінів-2-онів якісно подібний до незаміщених у цьому положенні. Сполуки з ОН-групою у положенні 3 показують неоднозначну активність. Введення алкільної, ацилокси-, ариліденової чи гетериліденової груп у положенні 3 веде до зменшення активності порівняно з незаміщеною сполукою

Замісники у положенні 5

Для прояву високого рівня активності [1,4]-бензодіазепінів необхідна наявність при атомі С5 бензенового ядра з атомом галогену в *орто*-положенні. *Мета*- та *пара*-положення менш активні.

Введення в це положення замісників гетероциклів (2-тієніл, 3-індоліл, 2-піридил) змінює профіль фармакологічної дії

Залежність транквілізуючої дії [1,4]-бензодіазепінів від будови



Замісники у положенні 7

Електроноакцепторні замісники (атом галогену або нітрогрупа) у положенні 7 ведуть до підвищення активності, а електронодонорні – до зниження. Введення цих же замісників в інші положення знижує активність

Окиснення у положенні 4

Окиснення 1,2-дигідроген-3Н-[1,4]-бензодіазепінів-2-онів до N-4-оксидів небажане. Активність, як правило, знижується

Анелювання гетероциклічних систем

Анелювання гетероциклічних систем до [1,4]-бензодіазепінів за зв'язком N1-C2 підвищує активність. Похідні, одержані добудовою циклів за зв'язками C2-C3 та C3-N4 неактивні.

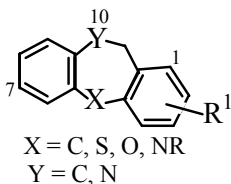
Можливе анелювання за зв'язком N4-C5 системи піперидинового циклу з включенням у циклічну систему грані фенільного замісника при C5.

Оптимальним варіантом для виявлення активності є орто-фенільний замісник, приєднаний до грані у [1,4]-діазепіну

Подвійний зв'язок при N4-C5

Основний фактор для виявлення транквілізуючої активності

Залежність фізіологічної активності тимолептиків групи 6-7-6-трициклів від будови



Введення гетероциклічної системи

Введення у центральне семічленне кільце трициклічної системи гетероатома, як правило, дещо підвищує активність сполук без зміни основного профілю дії

Заміна семічленного кільця

Заміна семічленного кільця у центральній частині гетероциклу на шести- або п'ятичленне веде, як правило, до деякого зниження активності

Наявність аміногрупи

На кінці триметиленового ланцюга, який приєднаний до центрального семічленного циклу, може знаходитися третинна або вторинна аміногрупи. Активність препаратів при цьому змінюється

Довжина алкільної групи

Як правило, більш активні сполуки з лінійним аміноалкільним ланцюгом, у яких аміногрупа сполучена з семічленним циклом трьома метиленовими групами, сполуки з двома і більш ніж трьома метиленовими групами, менш активні

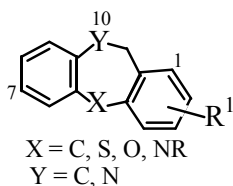
Наявність подвійного зв'язку

Профіль фармакологічної дії не змінюється, якщо в триметиленовій ланцюг ввести лише подвійний чи сукупність подвійного зв'язку з карбонільною групою

Заміна аміногрупи на піперазиновий гетероцикл

Заміна основної аміногрупи на залишок *N*-метилпіперазину або *N*- β -оксиетилпіперазину веде до заміни фармакологічного профілю: знижується тимолептична дія, зростає нейролептична

Залежність фізіологічної активності тимолептиків групи 6-7-6-трициклів від будови



Окиснення аміногрупи

Перехід від третинної аміногрупи до відповідних N-оксидів не змінює рівня активності

Зв'язок C10-C11

Може бути подвійним або бути складовою частиною анельованого тричленного циклу без втрати профілю

Заміна бензенового кільця

Заміна одного з бензенових кілець трициклічної системи на гетероцикл веде до послаблення тимолептичної дії або до зміни фармакологічного профілю. Якщо замінити обидва бензенових кільця на гетероцикли активність втрачається

Введення метиленового ланцюга

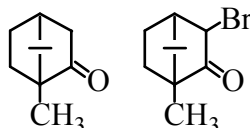
Включення метиленового ланцюга до складу анельованого циклу веде до певного зниження тимолептичної активності

Стереохімічна будова

Наявність тимолептичної активності у 6-7-6-трициклів – результат появи певного кута складчастості між площинами, в яких розташовані бензенові кільця. Якщо цей кут наближується до 180°, обидва бензенових кільця розташовані в одній площині, то у фармакологічному профілі переважає нейролептичний ефект. Зменшення величини цього кута, призводить до появи тимолептичного ефекту

Похідні біциклічних терпеноїдів

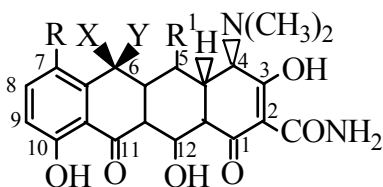
Камфора



камфора бромкамфора

Введення атома бром у α -положення до кетогрупи різко змінює фармакологічну картину.

Залежність активності антибіотиків тетрациклінового ряду від будови

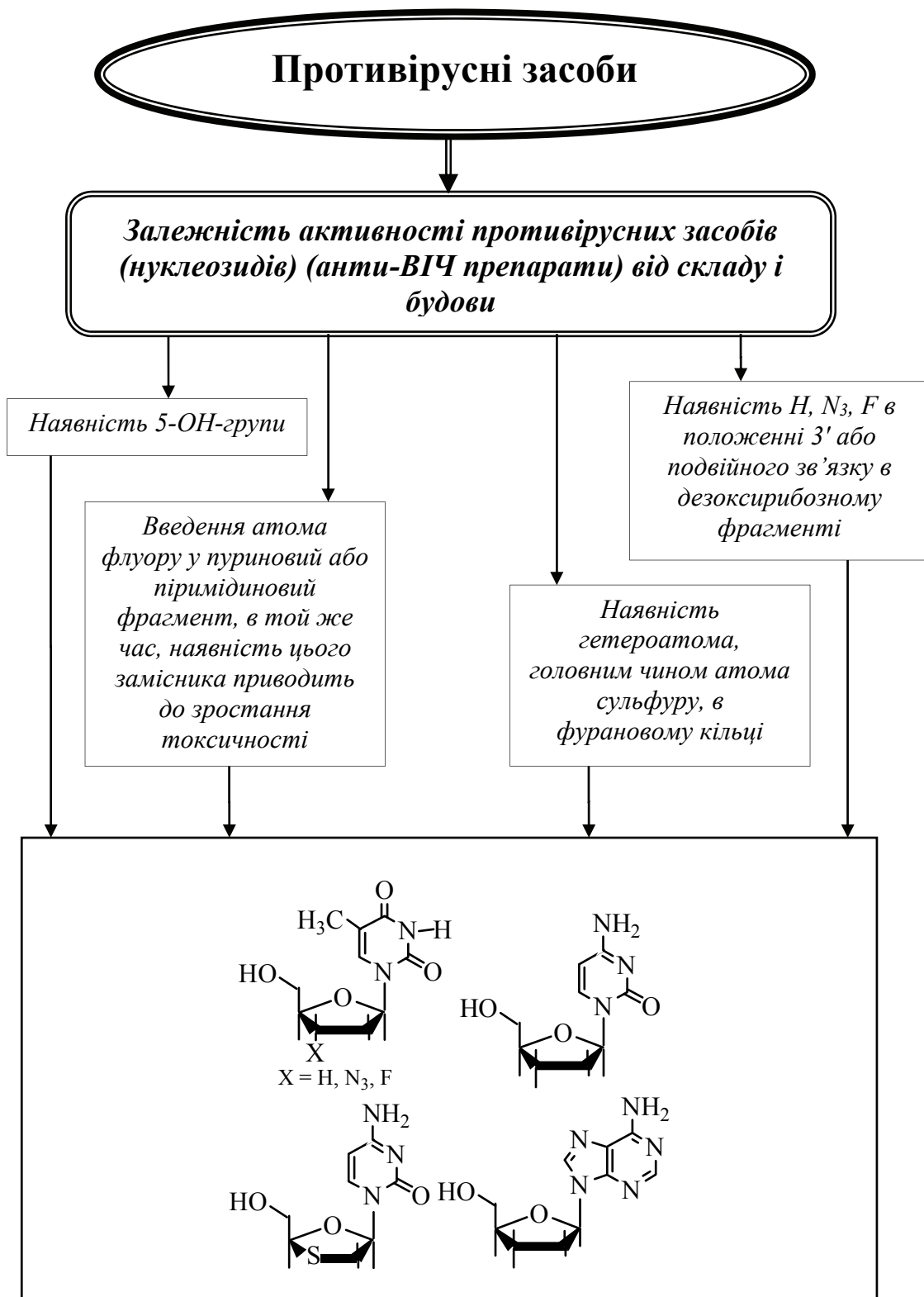


α -Стереорієнтація диметиламіногрупи у С4

Обумовлює антибактеріальні властивості. 4-Епітетрациклін, який утворюється в результаті епімеризації за рахунок переходу в енольну форму у кислому середовищі, неактивний

Дегідратація ОН-групи у С6

Тетрациклінові похідні, що містять ОН-групу у С6 атома, легко дегідратуються у слабкислому середовищі, перетворюючись у неактивні антигідропохідні. Цьому сприяє *транс-*антиперипланарна орієнтація сусіднього атома гідрогену











Лікарські засоби, які знижують потребу міокарда в кисні й поліпшують його кровопостачання

Органічні нітрати

*Препарати
нітрогліцерину
подовженої дії*

*Нітрогліцерин
(гліцерину нітрат)*

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 \\ | \quad | \quad | \\ \text{ONO}_2 \text{ONO}_2 \text{ONO}_2 \\ \text{нітрогліцерин} \end{array}$$

*Нітрати тривалої
дії*

$$\begin{array}{c} \text{ONO}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_2 \\ | \quad | \quad | \\ \text{ONO}_2 \text{CH}_2 \text{ONO}_2 \\ | \\ \text{ONO}_2 \\ \text{ериніт} \end{array}$$

Механізм дії нітровасодилаторів

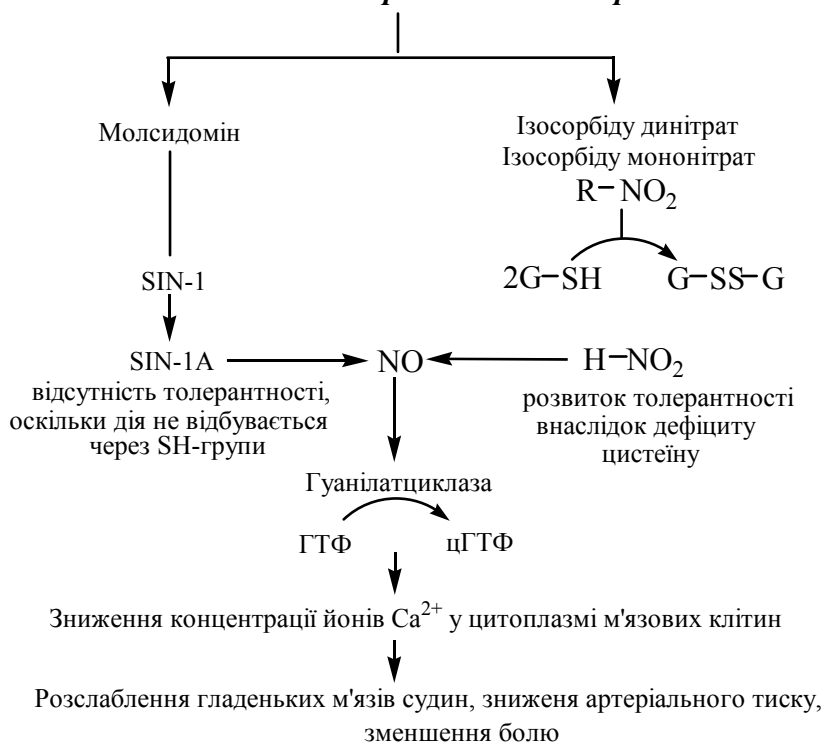
Нітрогліцерин швидко і повністю адсорбується з поверхні слизових оболонок і через шкіру.

Механізм дії зумовлений взаємодією із сульфгідрильними групами ендогенних нітратних рецепторів, утворенням нітрозотіолів, що вивільняють спочатку NO₂, який перетворюється на NO. Останній активує гуанілатциклазу, накопичує цГМФ, зменшує вміст Ca²⁺, можливий ферментативний шлях утворення NO. Внаслідок цього стимулюється гуанілатзалежна протеїнкіназа, що веде до змін фосфорилування протеїнів у клітинах гладеньких м'язів, дефосфорилування легких ланцюжків міозину та пониження контрактильності. Нітрогліцерин також стимулює утворення судинорозширювальних простагліцинів у стінці судин. Нітрогліцерин рефлекторно стимулює виділення катехоламінів, які підвищують активність ЦНС, що сприяє збільшенню потоку гальмівних імпульсів до судинорухового центру (клофеліноподібний механізм). Нітрогліцерин знижує тонус переважно венозних судин міокарда, мозку, внутрішніх органів, сітківки, бронхів, тощо, а також тонус системних артерій. Препарат знижує артеріальний тиск, розширює в'язі судини, а також зменшує після- і переднавантаження на серце. При цьому зменшується об'єм циркулюючої крові (ОЦК), кінцевий діастолічний тиск, поліпшується кровопостачання субендокардіальних шарів міокарда, зменшується робота серця і потреба його в кисні, нормалізується обмін речовин (особливо енергетичний) у міокарді та судинах. Препарат розслаблює гладенькі м'язи внутрішніх органів та бронхів

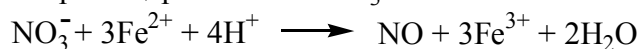
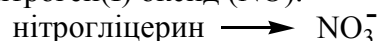
Лікарські засоби, які знижують потребу міокарда в кисні й поліпшують його кровообіг

Органічні нітрати

Механізм дії нітровоазоділататорів

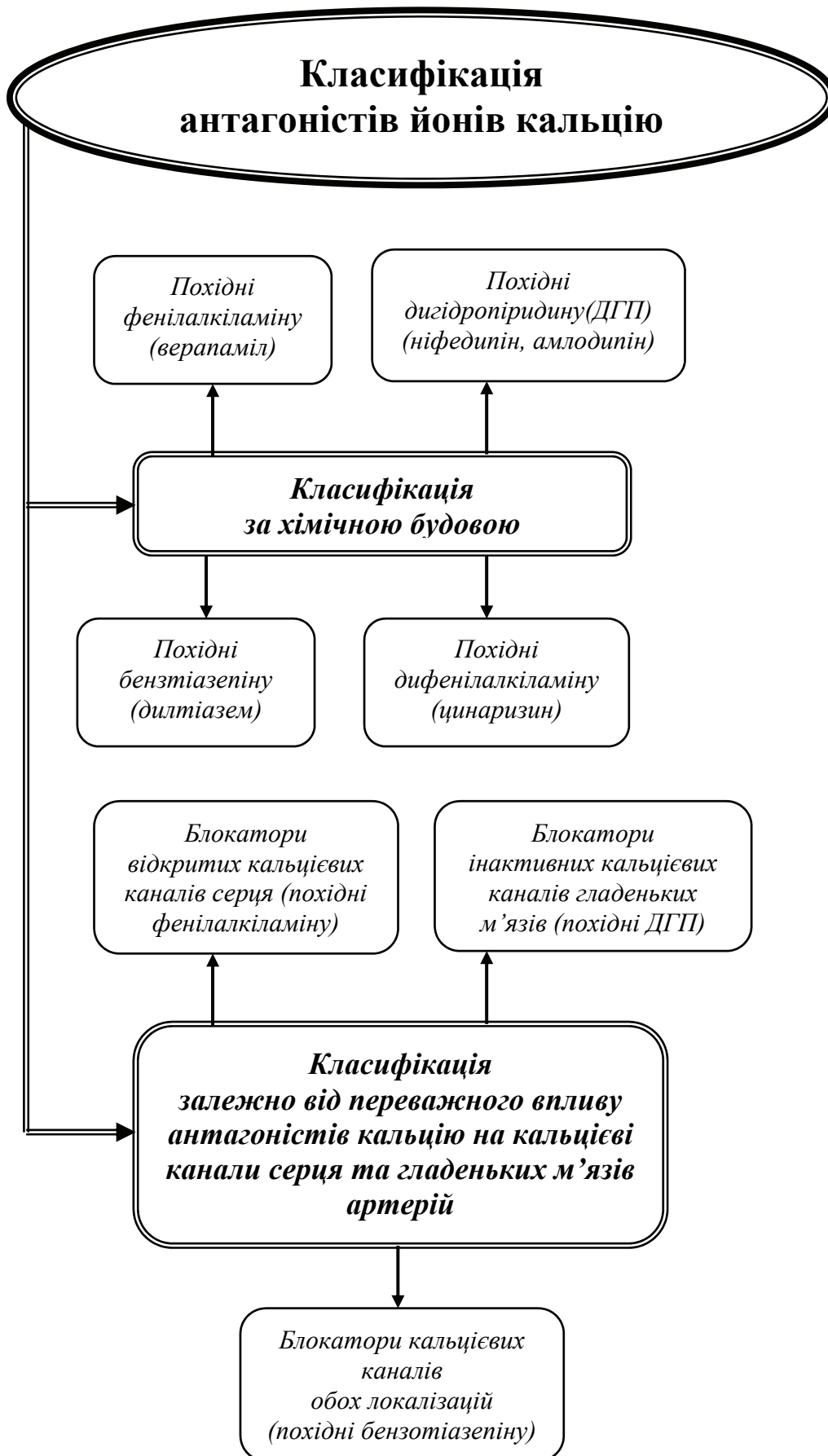


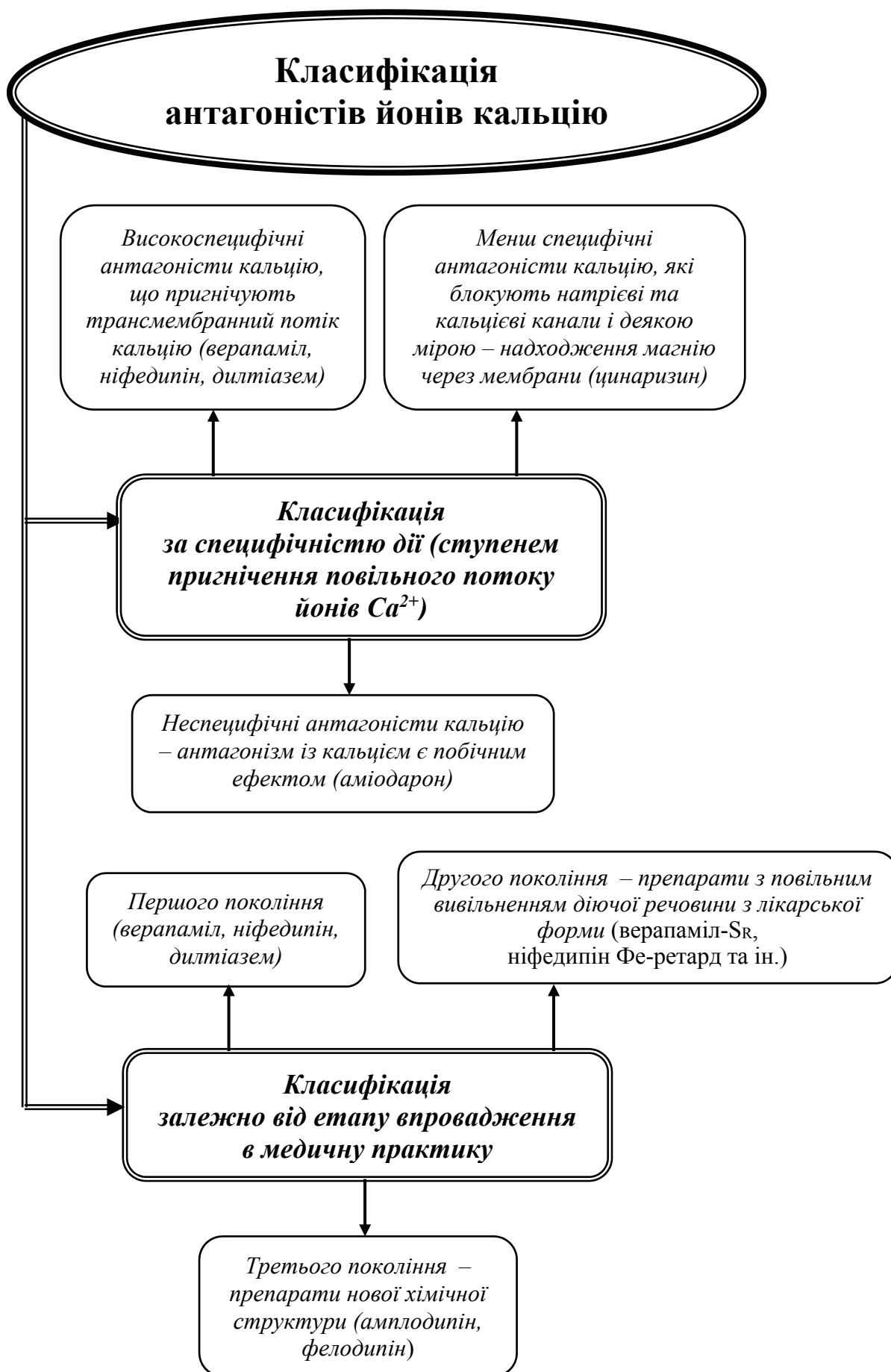
Нітроестери – проліки, легко перетворюються в організмі в нітрат-іони, які відновлюються в організмі гемоглобіном крові та ферумвмісними ферментами в нітроген(I) оксид (NO):



NO виконує лікувальну дію, розслабляючи гладенькі м'язи судин, знижуючи кров'яний тиск та знімаючи ішемічні болі серця.

NO виконує в організмі роль нейромедіатора, розвиває імунні реакції та приймає участь у системі довготривалої пам'яті





Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи йонів кальцію)

Механізм дії

Блокують кальцієвий трансмембранний йонний потік у потенціалзалежних повільних кальцієвих каналах *L*-типу, тобто зменшують надходження до клітини йонів Ca^{2+} . Потенціалзалежні кальцієві канали відкриваються при деполяризації клітинної мембрани, вони розташовані в кардіоміцитах, ангіоміцитах (клітинах гладеньких м'язів) резистивних судин. Вони складаються з α_1 , α_2 , β і γ -субодиниць. Саме α_1 є потенціалчутливим сенсором, який блокують лікарські засоби

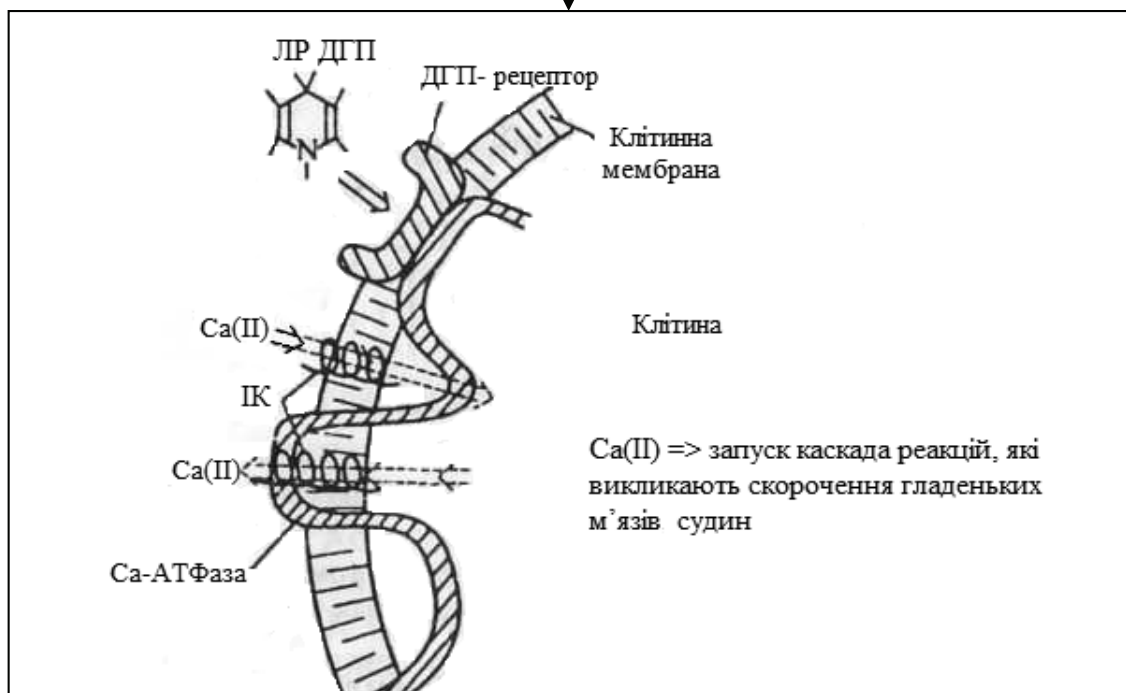
Механізм дії пов'язаний в першу чергу з блокадою *транс*-мембранного потоку повільних кальцієвих каналів *L*-типу (змінюють мікров'язкість ліпідного шару мембрани та її конформацію, а також гальмують вивільнення кальцію з ендоплазматичної сітки міокардіоцитів). Похідні фенілалкіламіну та бензотіазепіну блокують надходження Ca^{2+} в клітину пейсмейкера, активність ектопічних вогнищ у міокарді та зворотній вихід Ca^{2+} через повільні канали. Завдяки цьому вони пригнічують здатність кальцію зменшувати активність внутрішньоклітинних АТФ-аз; при ішемії, некрозі міокарда запобігають небажаному накопиченню Ca^{2+} у мітохондріях, розвитку артеріального кальцинозу (атеросклерозу) і втрати макроергічних фосфатів

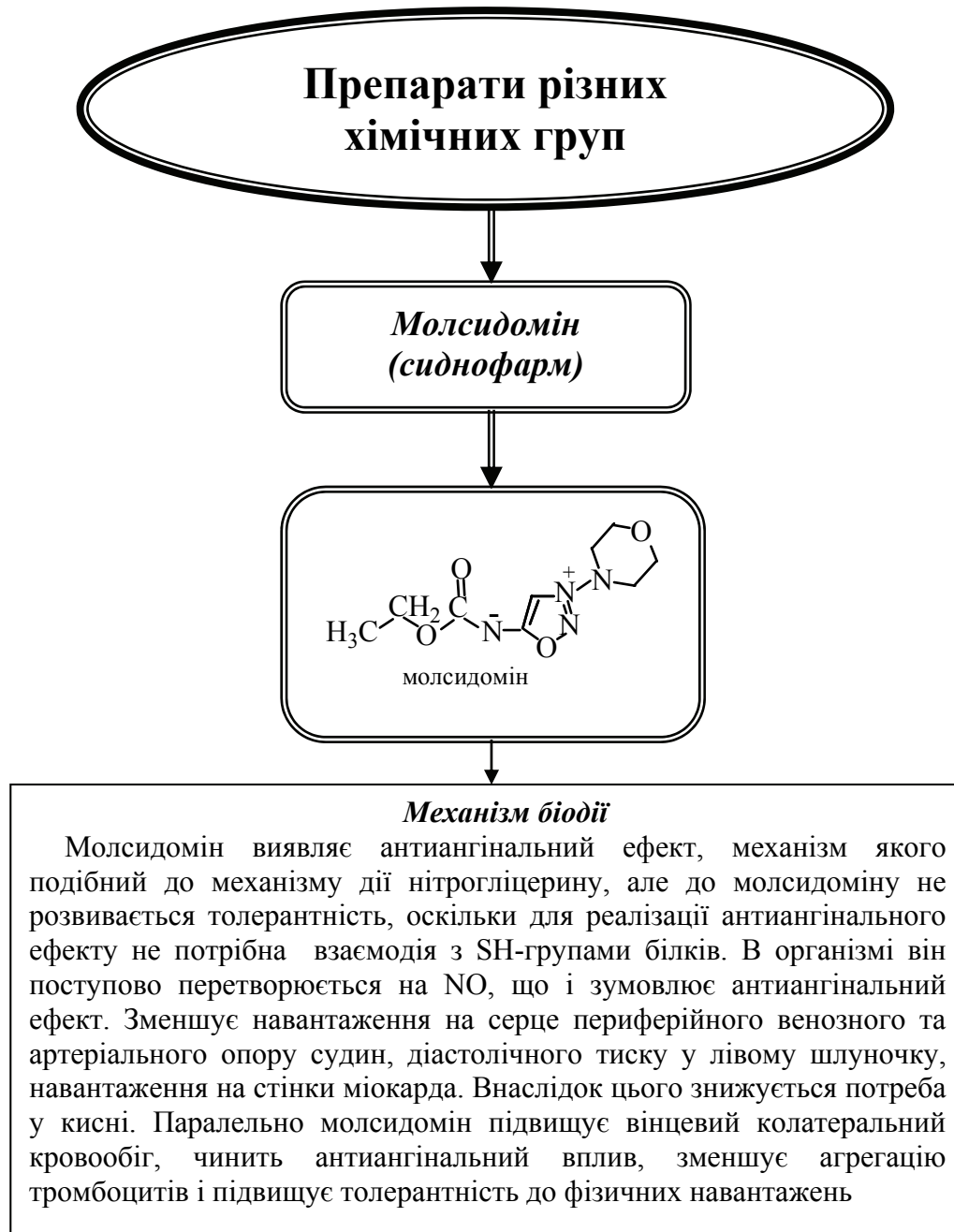
Діапазон дії антагоністів кальцію значно ширший, ніж тільки блокада кальцієвих каналів: безпосередній вплив на кальмодулін, пригнічення активності фосфодіестерази, вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо та агрегації тромбоцитів. Препарати знижують тонус гладеньких м'язів стінки судин, у тому числі вінцевих, усувають спонтанні скорочення та спазм судин і мають протиатеросклеротичну дію. Препарати зменшують збудження і скоротливість міокарда і потребу його в кисні, пригнічують автоматизм синусовопередсерцевого вузла та передсердношлуночкове проведення. Вони сприяють ощадливому розподілу кисню та кардіопротекторній дії у випадках стенокардії з вираженим спастичним компонентом, запобігають розвитку некрозу міокарда

1,4-Дігідропіридини

Механізм дії

Механізм біодії ДГП ґрунтується на перекриванні каналів клітинної мембрани, через які з середовища, що оточує клітину (де концентрація йонів Ca^{2+} $3 \cdot 10^{-3}$ моль), всередину клітини (де концентрація йонів Ca^{2+} $1 \cdot 10^{-7}$ моль) поступають йони кальцію, які викликають різні біореакції, у тому числі скорочення гладеньких м'язів судин. Нормальний зворотний стік (відтік) відпрацьованих йонів кальцію проти градієнта концентрацій забезпечується ферментом кальцій-АТФазой (кальцієвим насосом, який використовує енергію АТФ, що одержується за реакцією $\text{Enz} + \text{АТФ} \rightarrow \text{Enz} \cdot \text{Ф} + \text{АДФ} + \text{Е}$). При порушеннях їхнього зворотного транспорту з клітини або при дуже інтенсивному їх потраплянні всередину клітини виникає гіпертонія, збільшується навантаження на серцевий м'яз, що може привести до інфаркту міокарда. ДГП взаємодіють зі своїми рецепторами (ДГП-рецептори), які розташовані біля кальцієвих каналів і блокують останні. Це приводить до різкого зменшення потрапляння йонів Ca^{2+} у клітину, і таким чином, до розслаблення м'язів кровоносних судин, зниження тиску та полегшення роботи серця при ішемічній хворобі та інфарктах

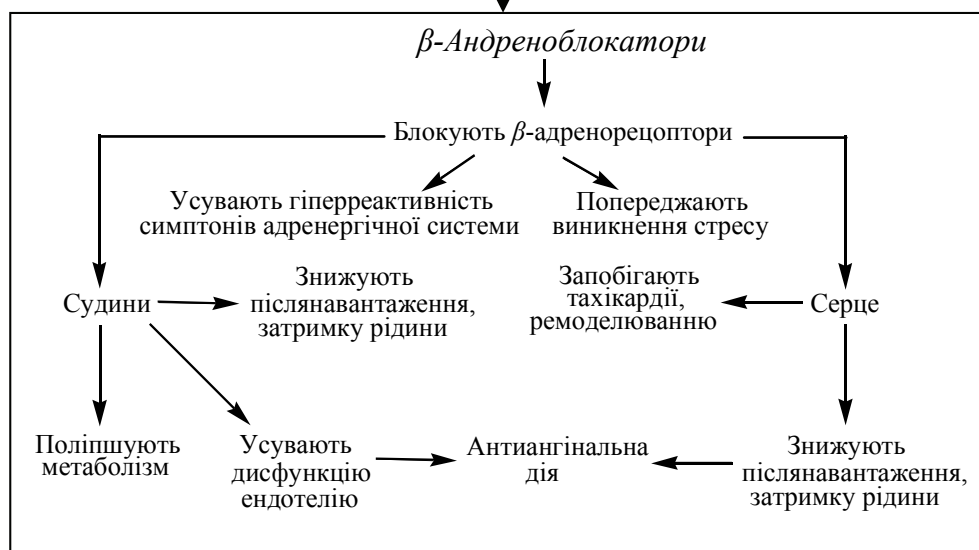




Лікарські засоби, що знижують потребу міокарда в кисні

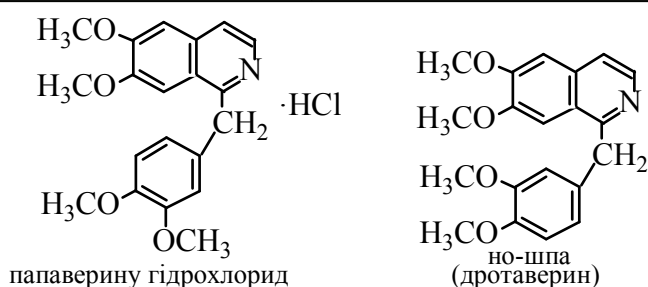
β -Адреноблокатори

Антиангінальна дія β -адреноблокаторів досягається завдяки усуненню симпато-адреналових впливів на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця (зниження сили й частоти скорочень). β -Адреноблокатори завдяки негативній інотропній дії сприяють зменшенню потреби міокарда в кисні. Позитивне значення має брадикардія, яку викликають деякі препарати цієї групи



Лікарські засоби, які підвищують транспорт кисню до міокарда

Вінцеворозширюючі засоби міотропної дії



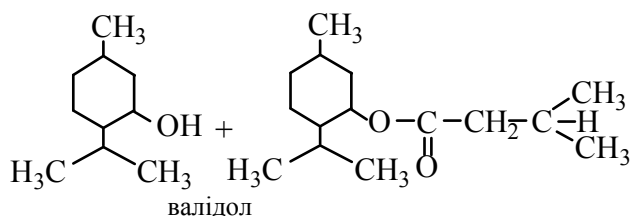
Папаверину гідрохлорид (спазмолітик)

Викликає помірне розширення вінцевих судин, пригнічує фосфодіестеразу, підвищує рівень цАМФ, знижує вміст кальцію у кардіоміоцитах. Незначною мірою пригнічує зворотне захоплення аденозину. Розширення вінцевих судин супроводжується несприятливим ефектом – підвищенням потреби міокарда в кисні, знижує тонус великих судин та артерій, у тому числі судин мозку.

Но-шпа (дротаверин)

Розширювальна дія відносно вінцевих судин вираженіша і триваліша

Засоби рефлекторної дії, що усувають спазм вінцевих



Валідол (25-30 % розчин ментолу в метиловому етері ізовалеріанової кислоти)

Діє заспокійливо на ЦНС. Подразнюючи холодкові рецептори слизової оболонки порожнини рота, рефлекторно викликає розширення вінцевих судин

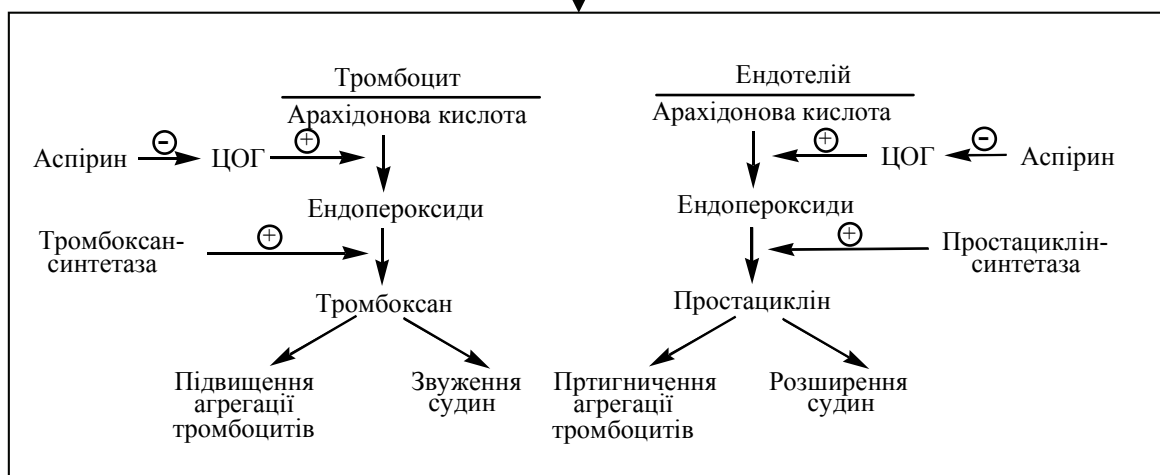
Антиагреганти

Ацетилсаліцилова кислота

Механізм дії ґрунтується на тому, що ацетилсаліцилова кислота пригнічує дію ферментів циклооксигеназ, які приймають участь у синтезі простагландинів (які контролюють утворення тромбів) та гормону гістаміну (який розширює судини та викликає приплив імунних клітин до місця запалення, крім того може перешкоджати при запальних процесах біосинтезу больових речовин). Простагландини (ПГ) – біологічно активні жирові речовини, що містяться у всіх органах і тканинах організму. Вони утворюються з ненасичених жирних кислот під впливом особливих білків-ферментів – так званих циклооксигеназ і володіють багатогранною фізіологічною активністю, у тому числі є активними учасниками запальних процесів. Аспірин пригнічує дію циклооксигеназ, в результаті чого знижується синтез простагландинів і, відповідно – зменшується їхні численні і різноманітні ефекти, в тому числі зменшуються запальні процеси в тканинах.

Жарознижуюча та знеболювальна дія аспірину пов'язана з його впливом на центри терморегуляції і больової чутливості, які знаходяться в головному мозку.

Аспірин також знижує тромбоутворення, впливаючи на процеси агрегації (склеювання) тромбоцитів, тому він знайшов застосування в лікуванні та профілактиці тромбозів



Ацетилсаліцилова кислота

Анальгезуюча дія

Анальгезуюча дія пов'язана як з впливом на центри больової чутливості, так і зі зменшенням альгогенної дії брадикініну.

Механізм знеболюючої дії складається з двох компонентів: периферійного і центрального. Відомо, що ПГ, володіючи здатністю викликати відчуття болі, значно підвищують чутливість закінчень нервових тканин до різного роду дій, в тому числі до медіаторів запалення – брадикініну, гістаміну та ін. Тому порушення біосинтезу ПГ веде до підвищення порогу больової чутливості, особливо при запаленні. Центральний компонент, також пов'язаний з пригніченням синтезу ПГ, полягає у гальмуванні проведення больових імпульсів по нервових закінченнях переважно на рівні спинного мозку. У порівнянні з іншими нестероїдними протизапальними засобами ефект саліцилатів виражений досить слабо

Жарознижувальна дія

Жарознижувальна дія пов'язана з пригніченням центрів терморегуляції і ноцицепції.

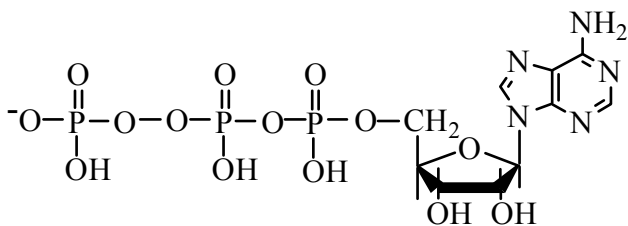
Жарознижувальна дія також пов'язана з гальмуванням синтезу ПГ. Кислота ацетилсаліцилова не впливає на нормальну або підвищену перегріванням (тепловий удар) температуру тіла. Інші умови виникають при інфекційних захворюваннях. Ендогенні пірогени в основному мобілізуються із лейкоцитів і підвищують в центрі терморегуляції рівень ПГ. В результаті порушується нормальне співвідношення йонів Na^+ і Ca^{2+} , що змінює активність нейронів терморегулюючих структур мозку. Наслідком є зростання теплопродукції і зменшення тепловіддачі. Пригнічуючи утворення ПГ і тим самим відновлюючи нормальну активність нейронів, кислота ацетилсаліцилова зменшує температуру тіла. Зниження температури відбувається за рахунок збільшення тепловіддачі в результаті розширення судин шкіри, яке настає по команді із центру терморегуляції. Зараз виходячи із уявлень про захисну роль підвищення температури, спеціально її знижують рідко. Переважно це досягається в результаті дії на причинний фактор (найчастіша ситуація – знищення збудника інфекційного процесу антибіотиком).

Потрібно враховувати, що дітей з вірусними інфекціями (грип, гострі респіраторні захворювання та ін.) прийом кислоти ацетилсаліцилової несе загрозу розвитку синдрому Рея, який характеризується ураженням головного мозку та печінки і може призвести до смерті.

Антипіретичний ефект ацетилсаліцилової кислоти реалізується через ЦНС шляхом пригнічення синтезу ПГ PG E_2 в гіпоталамусі у відповідь на дію ендогенних пірогенів. Її анагетична ефективність має як периферійне (гальмування синтезу простагландинів в осередку запалення, попередження сенсibilізації больових рецепторів до механічних і хімічних подразників), так і центральне (дія на центри гіпоталамуса, не пригнічуючи при цьому свідомості шляхом гіпнотичного ефекту або зниження психічного порогу болю) походження

Лікарські засоби, які підвищують стійкість міокарда до гіпоксії (кардіопротектори)

Натрій аденозинтрифосфат (АТФ)

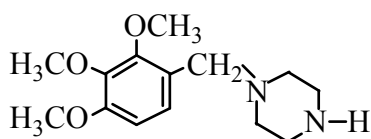


натрій аденозинтрифосфат

Препарат стабілізує структуру кардіоміоцитів, нормалізує обмін речовин у випадку гіпоксії, підвищує толерантність організму до фізичних навантажень. Виявляє антиаритмічну дію, покращує вінцевий і мозковий кровообіг.

АТФ-лонг (АТФ-форте) є координаційною сполукою з гістидином, калієм, магнієм, може проникати в середину кардіоміоцитів, зберігає енергетичні ресурси, пригнічує перекисне окиснення ліпідів, попереджає пошкодження мембрани, нормалізує діяльність мембранних насосів. В умовах ішемії зменшує потребу міокарда в кисні, нормалізує синусовий ритм, тобто забезпечує антиішемічну, антиаритмічну дію

Триметазидин (предуктал)

триметазидин
(предуктал)

Інгибує мітохондріальний фермент β -окиснення жирних кислот – 3-кетоацил-коензим А-тіолазу, що сприяє переключенню енергопродукції в мітохондріях від β -окиснення жирних кислот на окиснення глюкози. В результаті знижується потреба міокарда в кисні, краще використовується кисень, росте утворення і накопичення АТФ та креатинфосфату, тобто препарат нормалізує енергетичний обмін та електролітний баланс, нормалізує трансмембранні йонні токи, а також концентрацію йонів калію, зменшується перевантаження натрієм і кальцієм, що сприяє поліпшенню скоротливості міокарда. Активація аеробного гліколізу зменшує явище ацидолізу, а пригнічення окиснення жирних кислот понижує накопичення вільних радикалів і веде до цитопротекторної дії

Протиаритмічні лікарські засоби

Протиаритмічні лікарські засоби нормалізують ритм серця або запобігають його порушенню. Аритмія не є самостійним захворюванням – це симптом порушення ритму серця при різних патологічних станах, а також одне з ускладнень після операцій на серце й великих судинах. Виникнення аритмії зумовлене головним чином змінами збудливості, автоматизму та провідності серця

У клітин організму існує різниця електричних потенціалів між вмістом і зовнішньою поверхнею, тобто мембранний потенціал. Відповідні стимули змінюють властивості клітинних мембран і після проходження йонів виникає потенціал дії, який поширюється на судинні клітини, досягає м'язових клітин, обумовлює їх скорочення. У стані спокою вміст клітин несе позитивний заряд. Йонні зміни потенціалу дії ведуть до перерозподілу йонів, виникнення позитивного потенціалу всередині клітини (деполяризація). Наступні і більш повільні потоки йонів відновлюють спокою (реполяризація).

У структурі мембранного потенціалу виділяють кілька фаз:

Фаза 0 – швидка деполяризація (швидкій вхід йонів натрію через натрієві канали).

Фаза 1 – період ранньої уповільненої реполяризації. Головним чином за рахунок виходу з клітин йонів калію.

Фаза 2 – період повільної реполяризації за рахунок повільного надходження йонів кальцію з позаклітинного простору через кальцієві канали.

Фаза 3 – період заключної реполяризації, внаслідок якої йони калію виходять з клітини.

Фаза 4 – спонтанна повільна діастолічна деполяризація (вихід йонів натрію і калію)

Протиаритмічні лікарські засоби

Класифікація лікарських засобів для фармакологічної корекції аритмії серця



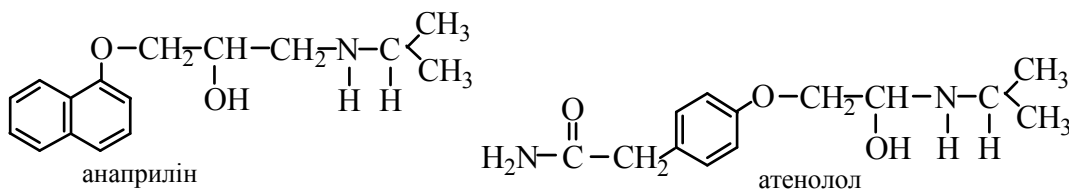
Лікарські засоби для корекції трахіаритмії

Мембраностабілізатори (хінідин, новокаїнамід та ін.)



Властиве зменшення проникності крізь мембрану йонів Na^+ та Ca^{2+} при деполяризації і йонів K^+ при реполяризації, уповільнення деполяризації та реполяризації. Пригнічується автоматизм синусово-передсердного вузла й ектопічного водія ритму; знижується збудливість міокарда і реактивність мембран; збільшується тривалість потенціалу дії та ефективного рефракторного періоду, пригнічується швидкість проведення збудження. Речовини здатні знижувати артеріальний тиск і хвилинний об'єм крові – кардіодепресивна дія

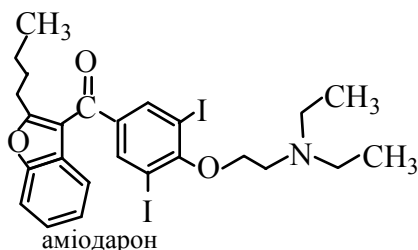
β -Адреноблокатори



β -Адреноблокатори реалізують свою дію менше за рахунок мембраностабілізуючого ефекту, яким володіють окремі препарати, більше – за рахунок порушення та усунення впливу катехоламінів на серце. Мембраностабілізуюча дія пов'язана з порушенням надходження всередину кардіоміоцитів Na^+ . Відбувається уповільнення спонтанної деполяризації та наростання потенціалу дії, збільшення рефракторного періоду і зниження швидкості проведення імпульсів

Лікарські засоби для корекції трахіаритмії

Блокатори калієвих каналів (аміодарон)



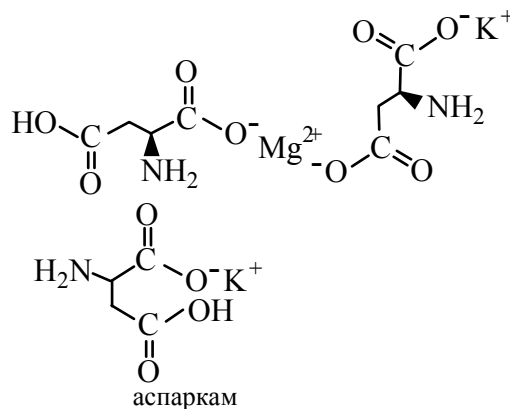
Переважно блокує кальцієві канали, менше – натрієві і кальцієві, блокує α - β -адрено- та глюкагонові рецептори, суттєво подовжує потенціал дії, ефективний рефрактерний період передсерdecь, шлуночків, передсердно-шлуночкового вузла, знижує автоматизм, уповільнює провідність. Антиаритмічний ефект реалізується завдяки зменшенню адренергічного впливу на міокард, а також антиуреодній дії. Розширює вінцеві судини, підвищує вінцевий кровообіг, дещо знижує загальний периферичний судинний опір та діастолічний артеріальний тиск і тому має антиангінальну дію

Блокатори кальцієвих каналів (антагоністи кальцію)

Блокатори кальцієвих каналів гальмують *транс*-мембранний потік йонів Ca^{2+} через повільні кальцієві канали *L*-типу всередину кардіоміоцитів. Не впливають на швидкість деполяризації та реполяризації, потенціалу дії у передсердцях, шлуночках та провідниковій системі, знижують спонтану активність синусово-передсердного вузла і тому впливають на механізм re-entry (зворотнього збудження). Блокатори кальцієвих каналів ефективні при надшлуночкових аритміях, тому що водії ритму генерують кальцієві потенціали дії. Блокада кальцієвих каналів веде до зниження автоматизму і провідності, ефективного рефракторного періоду переважно у вузлах провідної системи

Інші протиаритмічні лікарські засоби

*Калію хлорид, аспаркам,
ритмокор*



Препарати калію нормалізують його рівень у клітинах, відбуваються наступні ефекти:

- а) знижується швидкість спонтанної деполяризації у клітинах провідної системи, в тому числі клітинах синусового вузла, що гальмує його автоматичну діяльність, нормалізує рівень скорочень серця;
- б) нормалізується тривалість фази 0 потенціалу дії, що узгоджується із провідністю через волокна провідної системи;
- в) зростає амплітуда потенціалу дії в усіх елементах міокарда, що підвищує провідну роль синусово-передсердного вузла, поліпшується провідність і скоротливість кардіоміоцитів

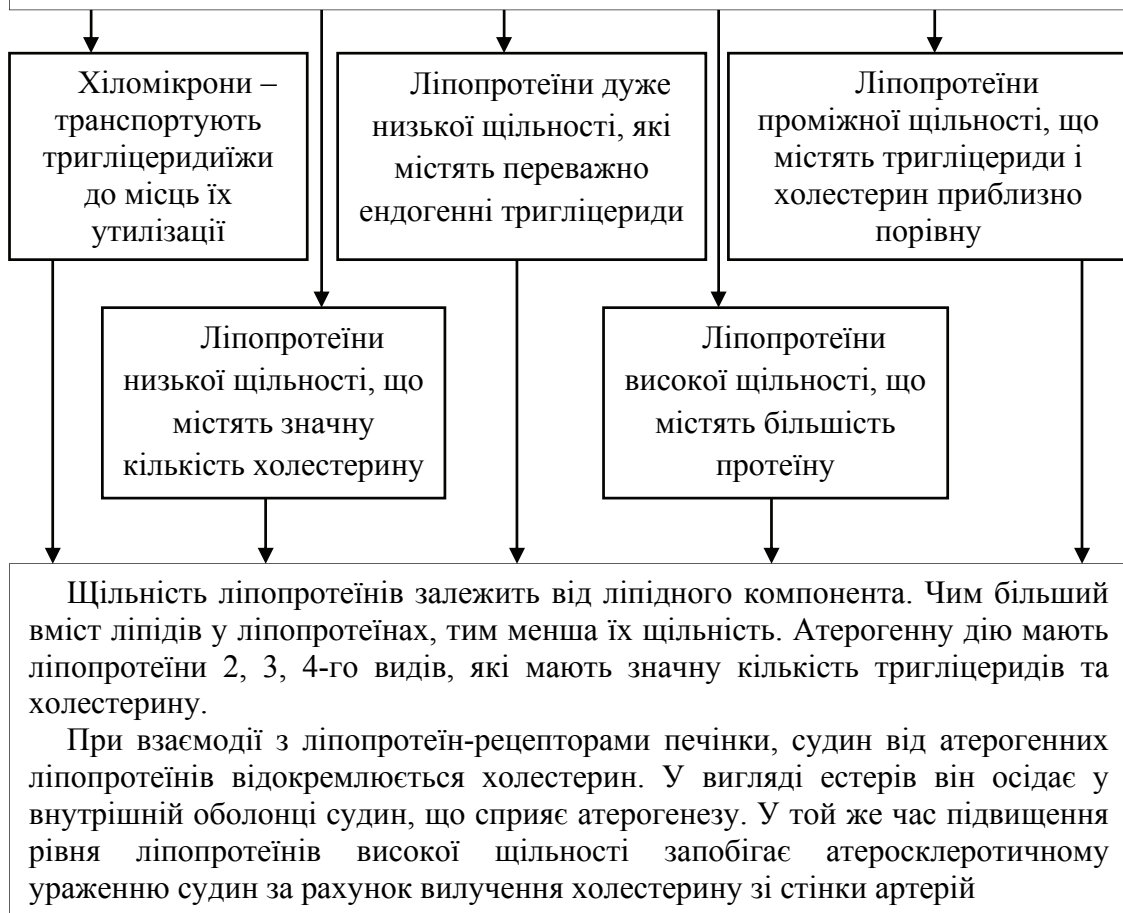
Гіполідемічні лікарські засоби (протиатеросклеротичні)

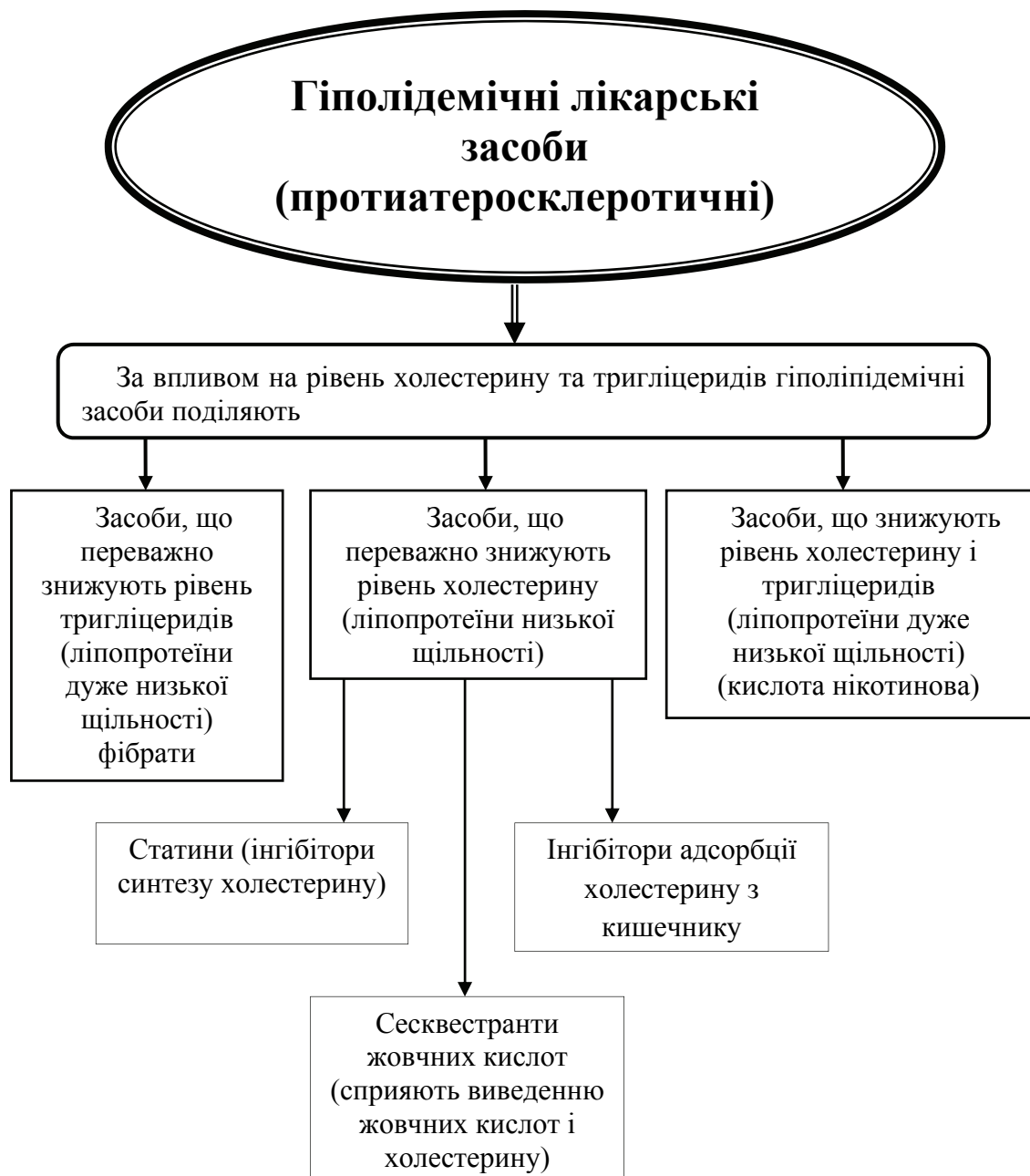
Знижуючи вміст атерогенних ліпопротеїдів у плазмі крові, запобігають розвитку або регресії атероматозного процесу

Основні ліпіди плазми крові – неестерифіковані (вільні) жирні кислоти, тригліцериди, холестерин, фосфоліпіди.

Розвиток атеросклерозу – порушення ліпідного обміну, головним чином холестерину та тригліцеридів.

У плазмі крові холестерин і тригліцериди сполучаються з білками, утворюючи ліпопротеїни, які забезпечують їхній транспорт і проникнення у внутрішню оболонку стінки аорти





Гіполідемічні лікарські засоби (протиатеросклеротичні)

Секвестранти жовчних кислот



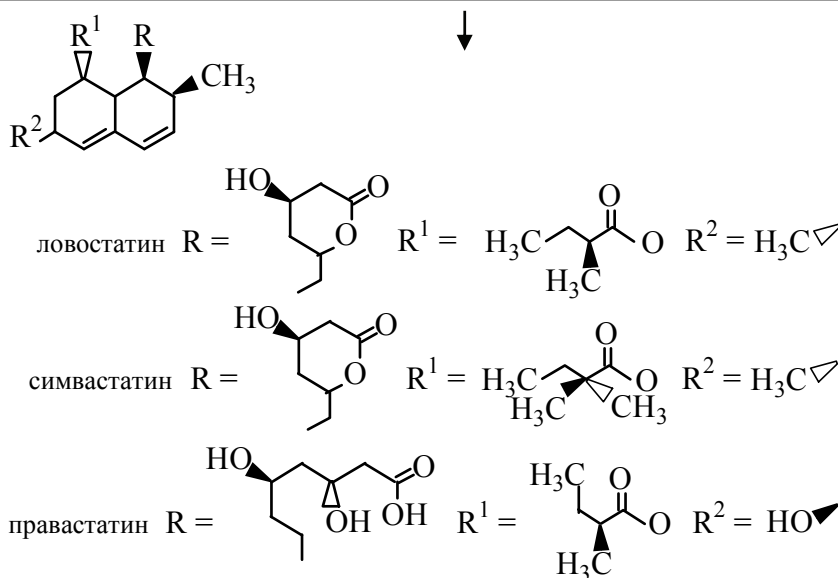
Механізм дії

Механізм дії полягає у блокуванні нормальної рециркуляції жовчних кислот, збагачених холестерином.

Препарати у кишечнику вступають в обмінну реакцію з жовчними кислотами, утворюючи з ними комплекси, що не абсорбуються і виводяться з екскрементами (секвестранти жовчних кислот). Це зумовлює підвищення виведення жовчних кислот і зменшення абсорбції холестерину. Незважаючи на те, що біосинтез холестерину в печінці компенсаторно підвищується, одночасно посилюється його катаболізм. Опосередковано підвищується кількість рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності, знижується рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності, загального холестерину, атерогенних ліпопротеїнів. Вміст ліпопротеїнів високої щільності підвищується

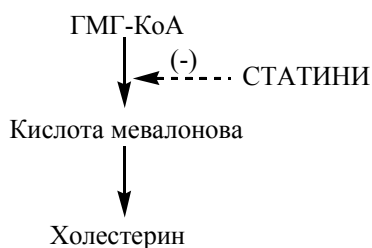
Гіполідемічні лікарські засоби (протиатеросклеротичні)

**Статини (ловастатин,
симвастатин, правастатин та ін.)**



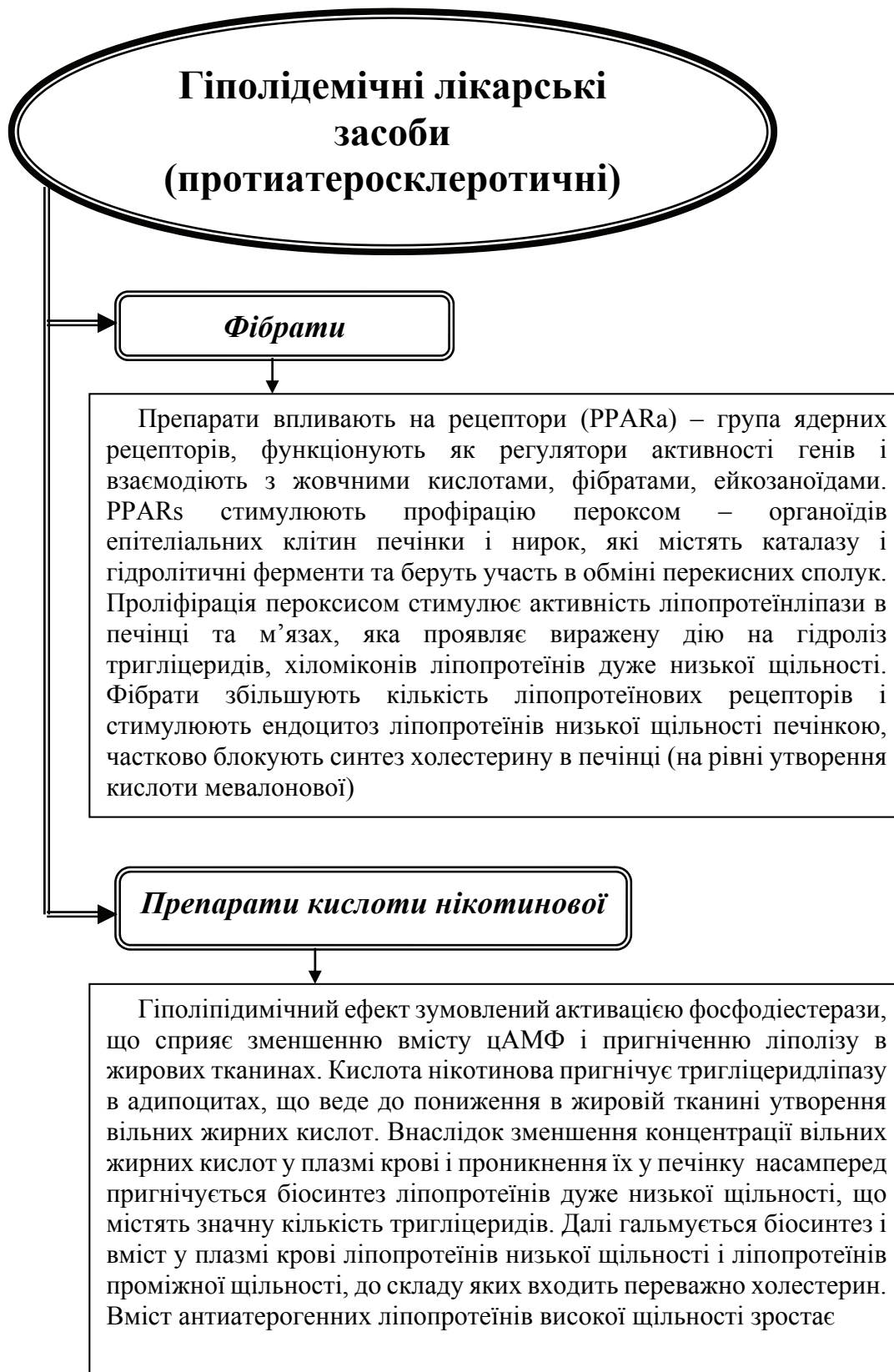
Механізм дії

Статини частково оборотно пригнічують активність ферменту гідроксиметилглутарил-КоА-редуктази (ГМГ-КоА) і зменшують внутришньоклітинний синтез холестерину на етапі утворення кислоти мевалонової. Відбувається зменшення холестерину в печінці:



За принципом зворотного зв'язку у відповідь на зниження холестерину підвищується утворення рецепторів до ліпопротеїнів низької щільності, які захоплюють ліпопротеїни проміжної щільності та ліпопротеїни дуже низької щільності з крові.

У плазмі крові знижується рівень загального холестерину і холестерину в ліпопротеїнах дуже низької щільності. Дещо знижується вміст тригліцеридів і підвищується рівень холестерину в ліпопротеїнах високої щільності



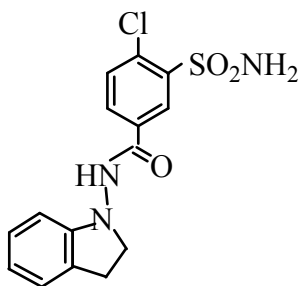


Антигіпертензивні лікарські засоби

Лікарські засоби, що впливають на водно-сольовий обмін

Діуретики понижують артеріальний тиск внаслідок пригнічення реабсорбції натрію і води, а також в результаті зменшення судинного опору при тривалому застосуванні

Індапамід

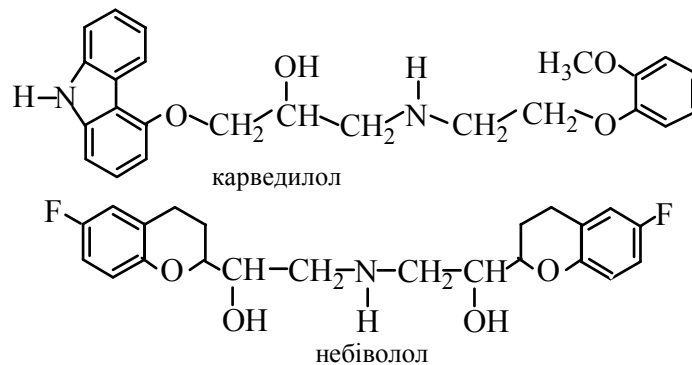


індапамід

Може пригнічувати реабсорбцію йонів натрію і хлору, менше калію, в дистальних, частково у проксимальних каналцях, тому сприяє підвищенню діурезу. Препарат блокує транспорт кальцію, сприяє синтезу ПГ E₂. Понижує гіперреактивність судин до норадреналіну, артеріальний тиск та загальний периферичний судинний опір, зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Не має негативного впливу на обмін ліпідів та вуглеводів

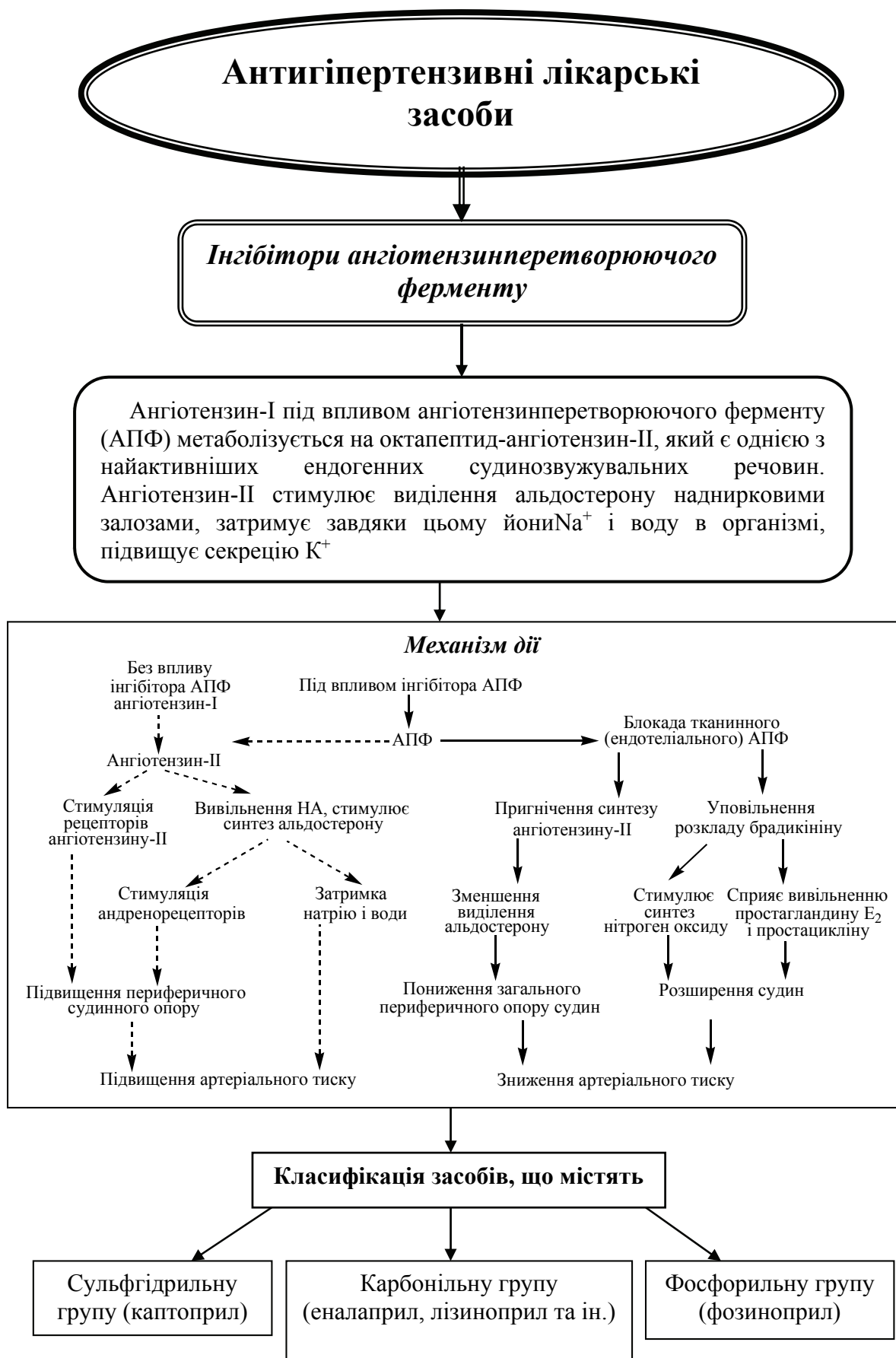
Антигіпертензивні лікарські засоби

β -Адреноблокатори та α, β -адреноблокатори (небіволол, карведилол, лабеталол та ін.)



Механізм антигіпертензивної дії

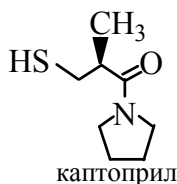
Блокада β_1 -адреноблокаторів серця, зменшення серцевого викиду, протиренінова дія, пригнічуючий вплив на ЦНС, зниження систолічного об'єму, зниження глікогенолізу



Антигіпертензивні лікарські засоби

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту

Каптоприл



Внаслідок зменшення активної концентрації у крові ангіотензину-ІІ знижується периферичний опір судин та артеріальний тиск, зменшується перед- і післянавантаження на міокард. Хвилинний об'єм крові не змінюється або зростає. Зниженню артеріального тиску сприяє те, що на фоні пригнічення АПФ відбувається накопичення в крові брадикініну. Зниження секреції альдостерону зумовлює підвищене виведення з організму води і натрію, при цьому може зростати рівень калію в крові. Каптоприл також знижує рівень інших судинозвужувальних речовин (норадреналін) і підвищує рівень судинорозширювальних (брадикінін, оксид нітрогену). Завдяки наявності в хімічній структурі SH-груп препарат не тільки швидко зв'язується з атомом цинку в молекулі АПФ, а й забезпечує кардіопротекторну дію. Препарат зменшує гіпертрофію серця

Антигіпертензивні лікарські засоби

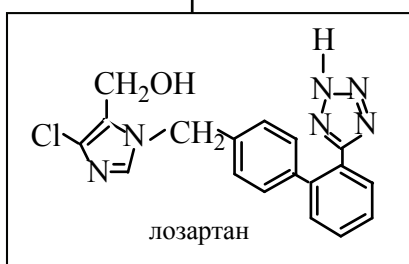
Блокатори рецепторів ангіотензину-II

Блокують рецептори ангіотензину-II типу у гладеньких м'язах стінки кровоносних судин, надниркових залоз, нервової тканини. Препарати блокаторів рецепторів ангіотензину-II в більшому ступені, ніж інгібітори АПФ, попереджують дію ангіотензину-II на серцево-судинну систему, тому що ангіотензин-II менше утворюється в судинах під впливом АПФ, але і в тканинах під впливом інших ферментів

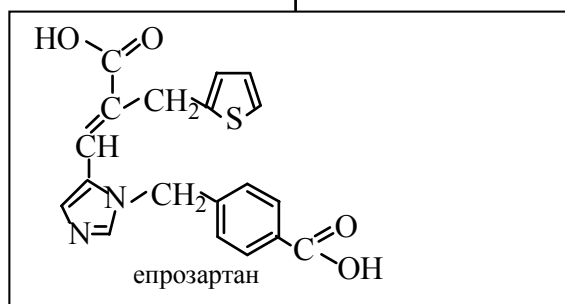
Механізм дії

Механізм антигіпертензивного ефекту блокаторів ангіотензину-II (типу АТ-II) пов'язують із зниженням загального периферичного судинного опору

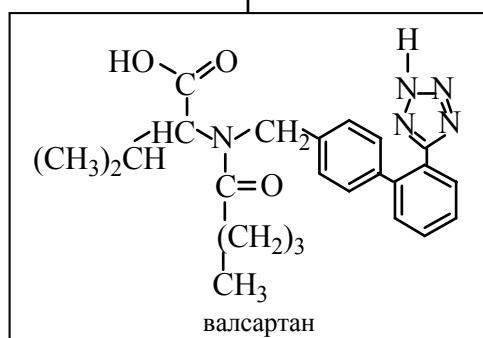
Біфенілтетразоли
(лозартан та його похідні)

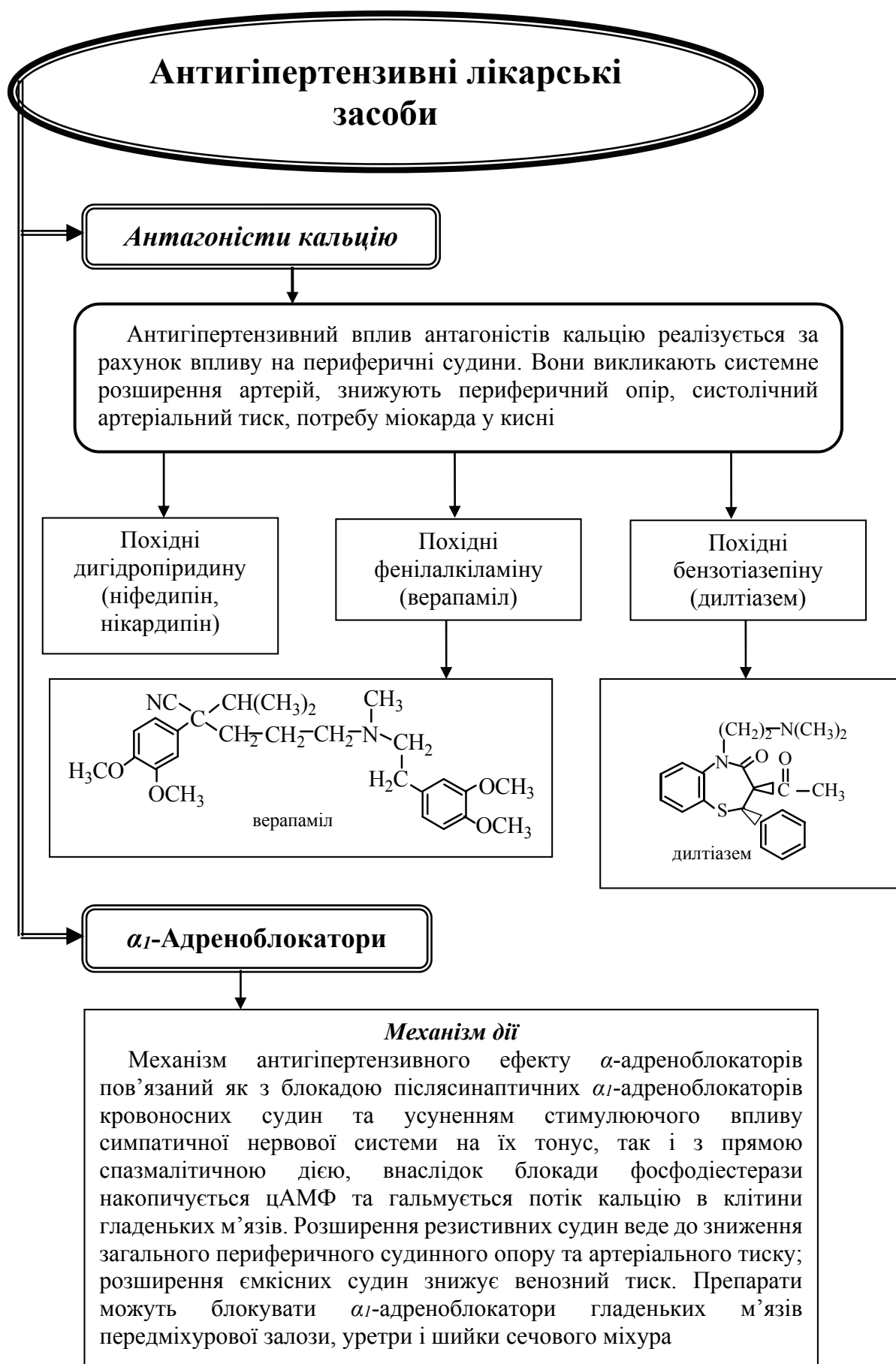


Небіфенілові
тетразоли
(епрозартан,
телмісартан)



Негетероциклічні
сполуки
(валсартан)

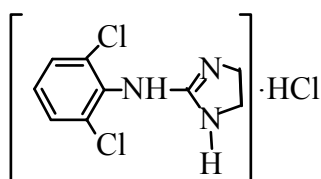




Антигіпертензивні лікарські засоби

Агоністи центральних α_2 -адренорецепторів

Клофелін



клофелін

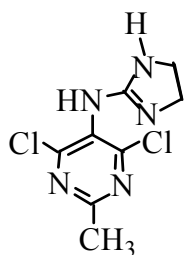
Механізм дії пов'язаний зі збудженням післясинаптичних α_2 -адренорецепторів центральних адренергічних нейронів, ядер солітарного тракту, що мають гальмуючий вплив на судиноруховий центр довгастого мозку, а також на судини. Відбувається зниження артеріального тиску, сповільнення скорочень серця, зниження периферичного тону судин нирок. Клофелін зменшує активність реніну у плазмі крові, що має значення для антигіпертензивної дії. Брадикардія під впливом клофеліну пов'язана зі зниженням симпатичного і підвищенням парасимпатичного тону. Останнє зумовлює підвищення рефлекторної чутливості барорецепторів, знижується екскреція натрію, кальцію й води, гальмується швидкість клубочкової фільтрації. Накопичення натрію зумовлює затримку води в організмі, набряки, хоча підвищення рівня позаклітинної рідини підтримує систолічний об'єм крові.

Клофелін підвищує опір судин головного мозку й уповільнює мозковий кровообіг. Функція ЦНС зазнає переважно пригнічуючого впливу. Спостерігається анальгезуючий, седативний, снодійний ефект, підвищується поріг збудливості нейронів ретикулярної формації, знижується температура тіла

Антигіпертензивні лікарські засоби

Агоністи імідазолінових рецепторів

Моксонідин

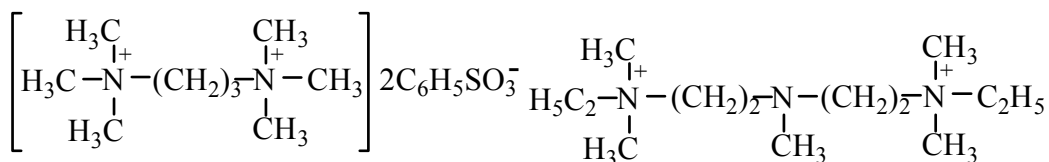


моксонідин

Стимулює переважно селективно імідазолінові (I₁-рецептори) та α₂-адренорецептори у стовбурі головного мозку, нирках, мозковому шарі наднирків, довголатерній частині довгастого мозку. Стимуляція цих рецепторів гальмує активність симпатичної нервової системи, знижує артеріальний тиск

Гангліоблокуючі лікарські засоби

Бензогексоній, пентамін



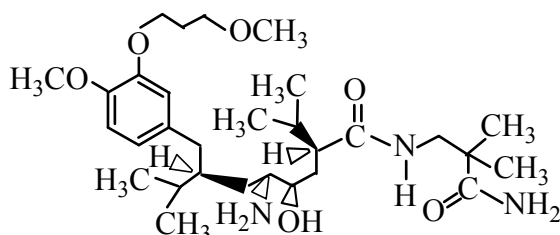
бензогексоній

пентамін

Антигіпертензивна дія реалізується внаслідок зниження тону судин, зменшення загального периферичного опору, венозного тиску, тиску в легеневій артерії, правому шлуночку серця

Інгібітори реніну

Аліскірін



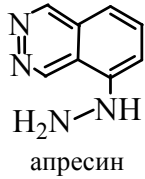
аліскірін

Зв'язується з активним сайтом молекули мішені, попереджає взаємодію з ангіотензиногеном та перетворення його на ангіотензин-I

Антигіпертензивні лікарські засоби

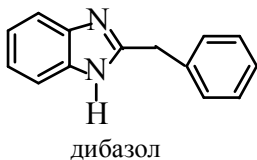
Периферичні судинорозширювальні лікарські засоби

Апресин



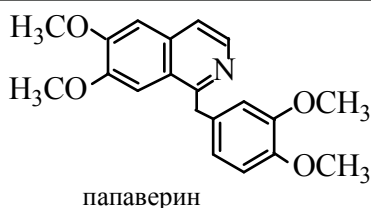
Артеріальний судинорозширювальний засіб. Механізм дії пов'язаний з блокадою фосфодіестерази, накопиченням цАМФ, незначною симпатичною та адреноблокуючою активністю. Зменшує тонус артерій серця, нирок, внутрішніх органів, мозку, черевної порожнини, шкіри, м'язів. Зменшує навантаження на міокард і збільшує систолічний об'єм крові. Поліпшує ниркову гемодинаміку, підвищує нирковий кровообіг

Дибазол

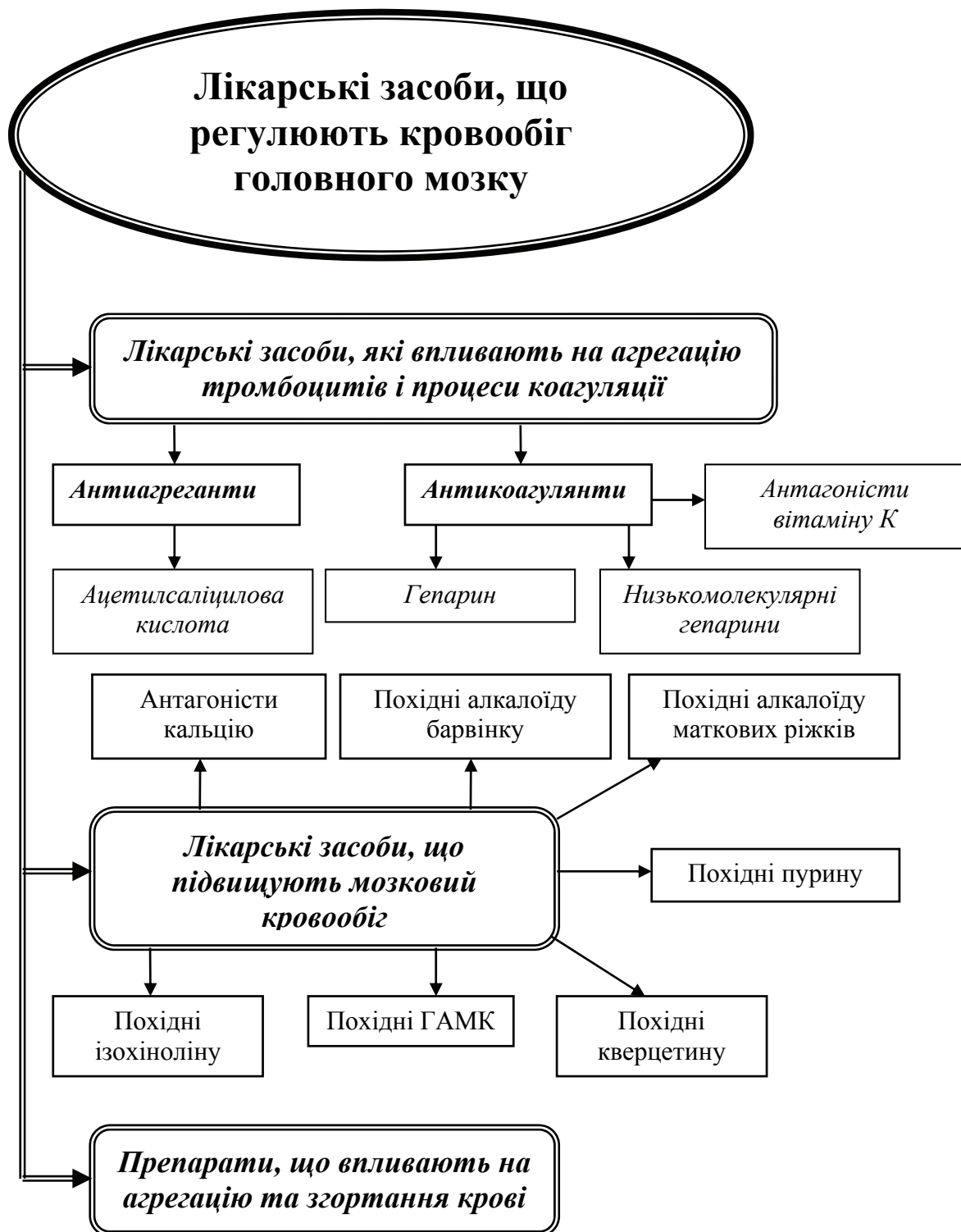


Має пряму спазмолітичну дію на гладенькі м'язи стінки судин, внутрішніх органів, у зв'язку з чим знижує артеріальний тиск, стимулює функції спинного мозку, синтез інтерферону

Папаверину гідрохлорид



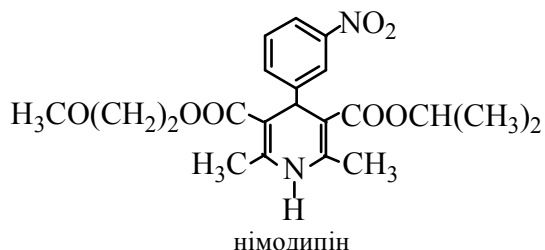
Блокує активність фосфодіестерази та креатинфосфокінази, змінює конформацію скоротливих білків, знижує тонус гладеньких м'язів стінки судин і внутрішніх судин, внаслідок чого знижується артеріальний тиск



Лікарські засоби, що підвищують мозковий кровообіг

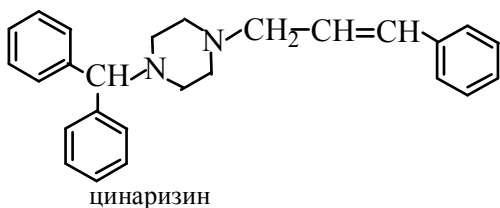
Антагоністи кальцію

Німодипін



Переважно розширює мозкові судини. Препарат безпосередньо впливає на нейрони і клітини глії. Судинорозширювальний та спазмолітичний ефект пов'язані з дією переважно на клітини гладеньких м'язів судин мозку; нейротропний та ноотропний вплив пов'язаний із впливом на кальцеві канали

Цинаризин

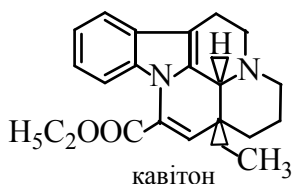


Впливає на мозкові судини, поліпшує не тільки мозковий, але також коронарний і периферичний кровообіг, знижує тонус гладеньких м'язів артеріол, знижує реакцію на біогенні вазопресорні агенти, зменшує збудливість вестибулярного апарату

Лікарські засоби, що підвищують мозковий кровообіг

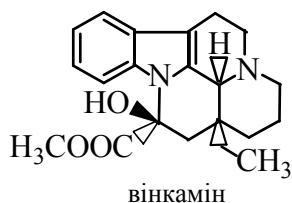
Похідні алкалоїдів барвінку

Кавітон

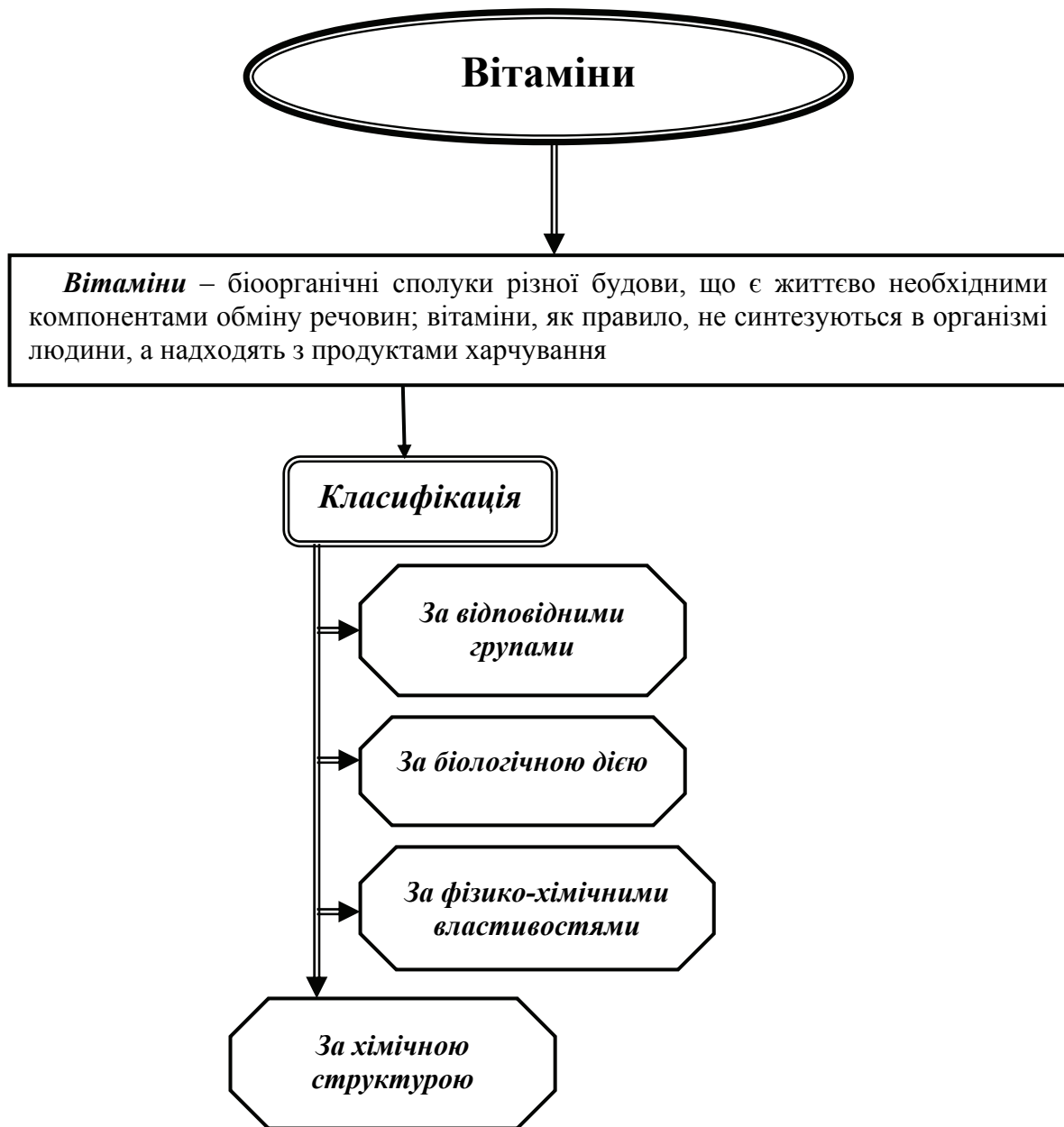


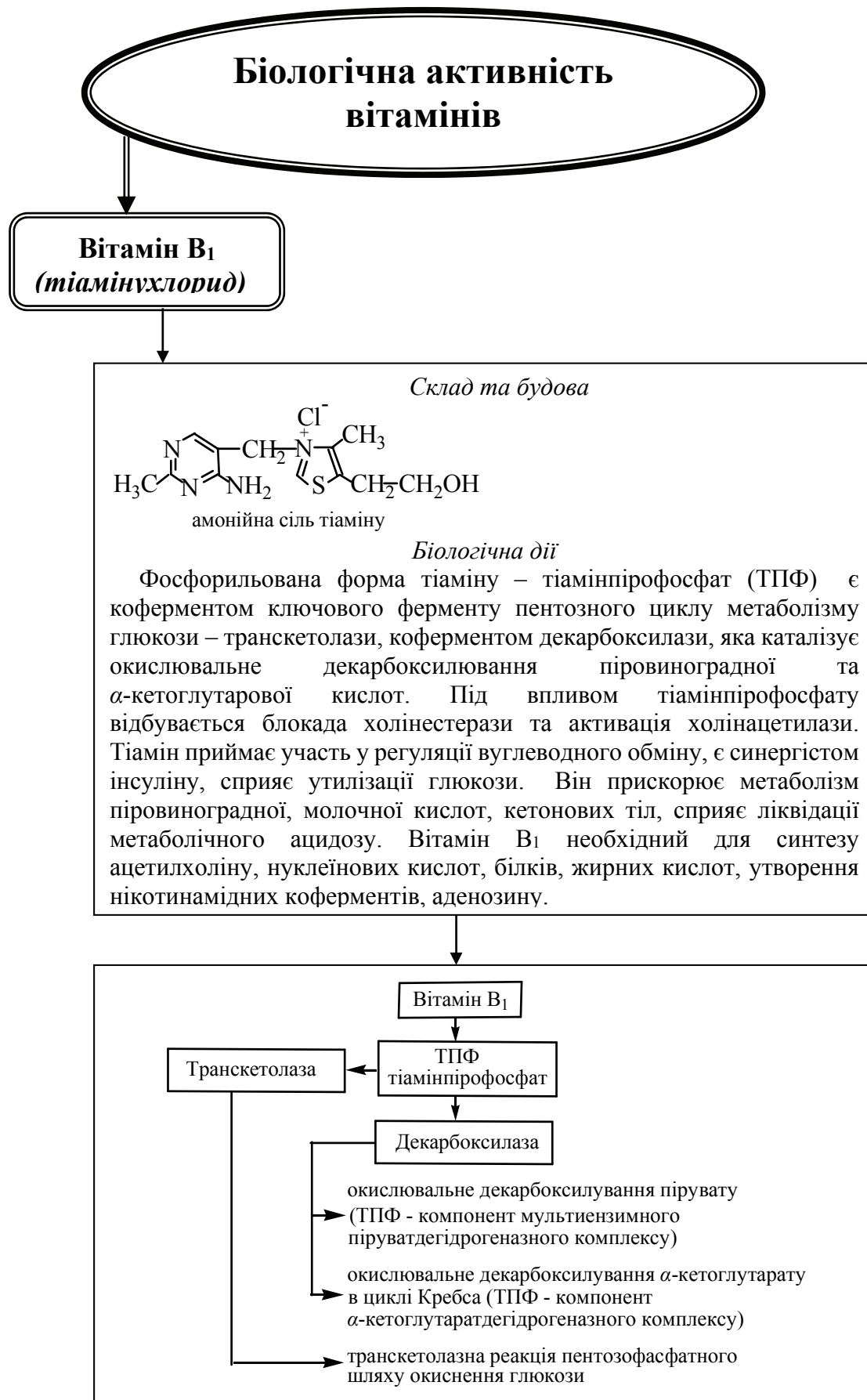
Розширює переважно судини мозку. Механізм дії – блокада нейрональних натрієвих каналів, нормалізує обмін речовин у тканинах мозку, посилює оксигенацію

Вінкамін



Має селективну вазорегуляторну дію на мозкові судини, сприяє адаптації мозкового кровообігу до метаболічних потреб мозку, посилює окиснення глюкози, підвищує утворення енергії, що сприяє процесам адаптації, поліпшує забезпечення нейронів киснем при гіпоксії, знижує опір судин головного мозку, нормалізує мозковий кровообіг, поліпшує постачання клітин киснем

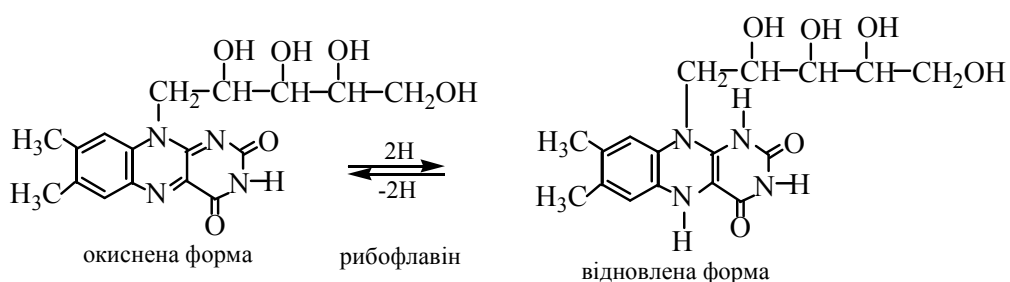




Біологічна активність вітамінів

Вітамін В₂ (рибофлавін)

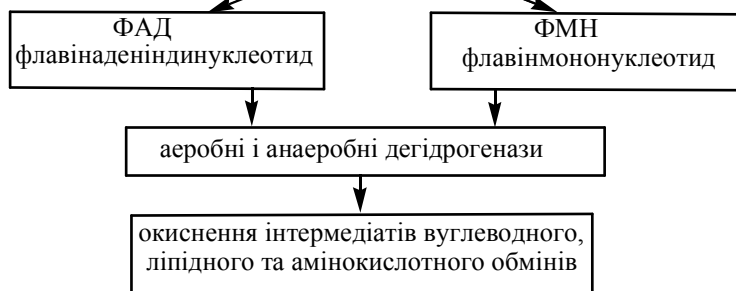
Склад та будова

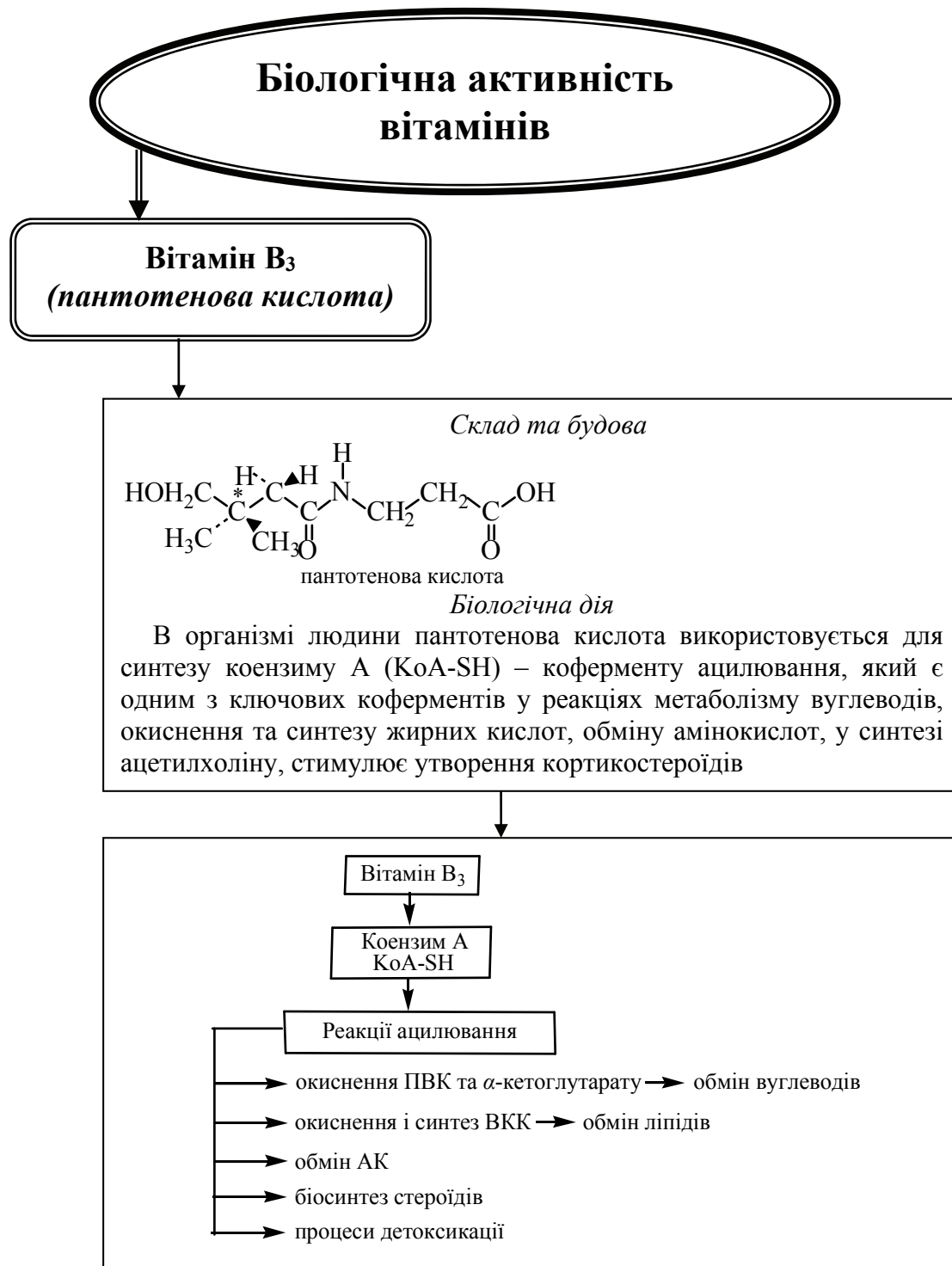


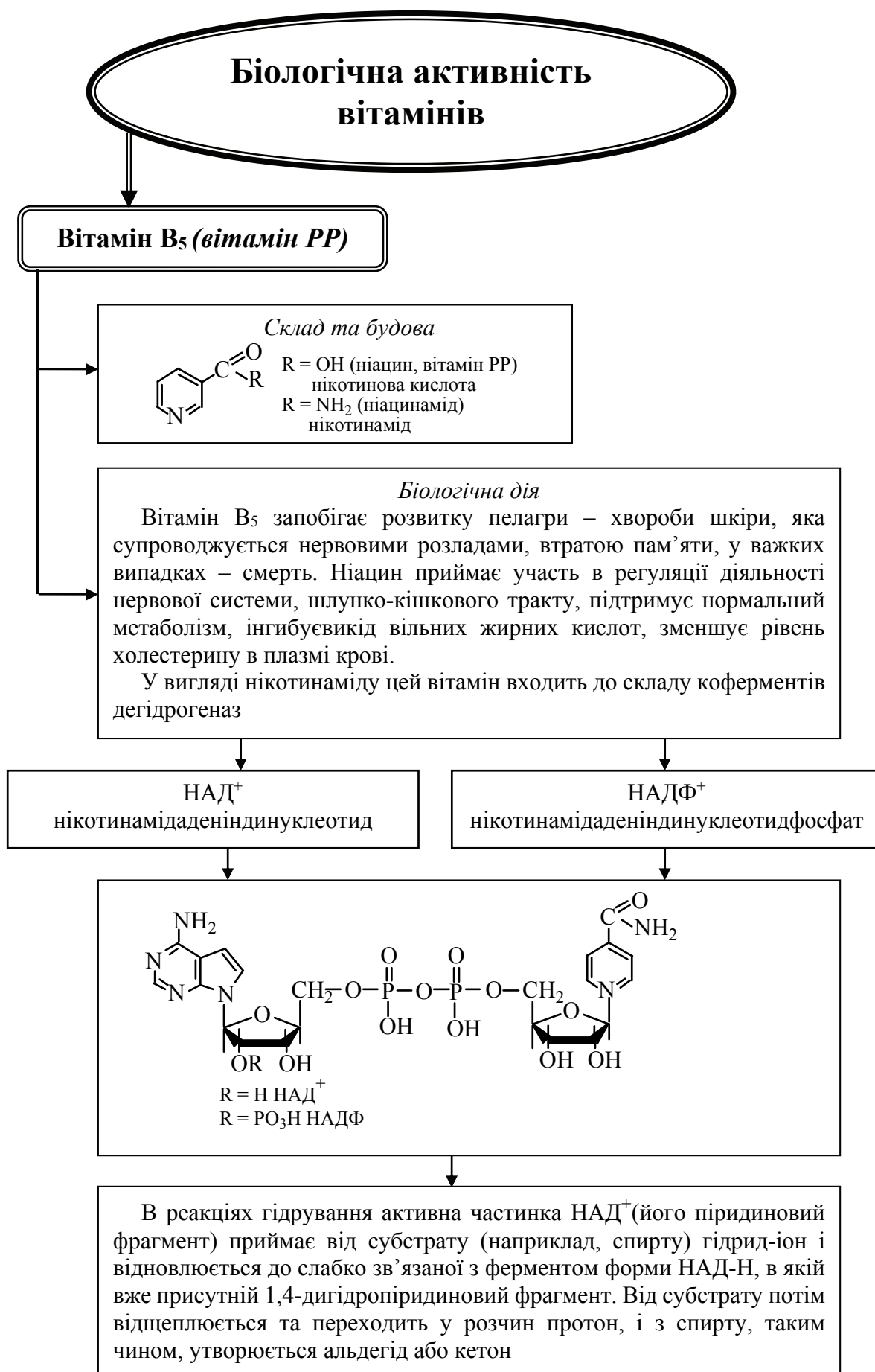
Біологічна дія

Флавіни виконують багаточисленні біологічні функції: каталізують електронний перенос в редокс реакціях амінів, спиртів та кислот; активують молекулярний кисень і відновлюють його в супероксид; переносять атоми кисню на субстрат та вводять його в молекулу води. Вони приймають участь в інших реакціях метаболізму вуглеводів, ліпідів та білків. Основною функцією флавінів у дихальному ланцюгу є транспорт гідрогену. В окисній формі трьохядерний гетероцикл флавіну плоский. При захопленні двох атомів гідрогену (через утворення вільного радикалу семіхінонній формі) три цикли розташовуються відносно один одного в конформації “метелика” (середній дигідропіридиновий цикл має конформацію “ванна”)

Вітамін В₂



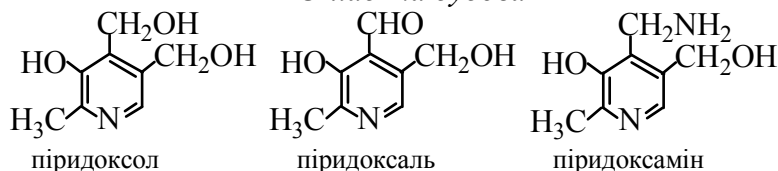




Біологічна активність вітамінів

Вітамін В₆ (піридоксин)

Склад та будова



Біологічна дія

Пов'язана з каталітичними формами – фосфатами піридоксалу та піридоксаміну, які утворюються при взаємодії останніх із АТФ. Такі фосфати є кофакторами і містяться практично в усіх клітинах організму.

Активна форма вітаміну – піридоксальфосфат як кофермент забезпечує декарбосилування, переамінування та дезамінування амінокислот. Піридоксин активує транспорт амінокислот із кишечника, їх проникнення з кровоносного русла в тканини та ресорбцію амінокислот у нирках

ПАЛФ
піридоксальфосфат

ПAMФ
піридоксамінфосфат

Аміотрансферази

реакції трансамінування

Декарбоксилази

декарбосилування амінокислот

Кінуренінази

перетворення триптофану
кінуреніновим шляхом з
утворенням НАД⁺

Глутамат-
декарбоксилаза

синтез в нервовій системі
гальмівного медіатора ГАМК

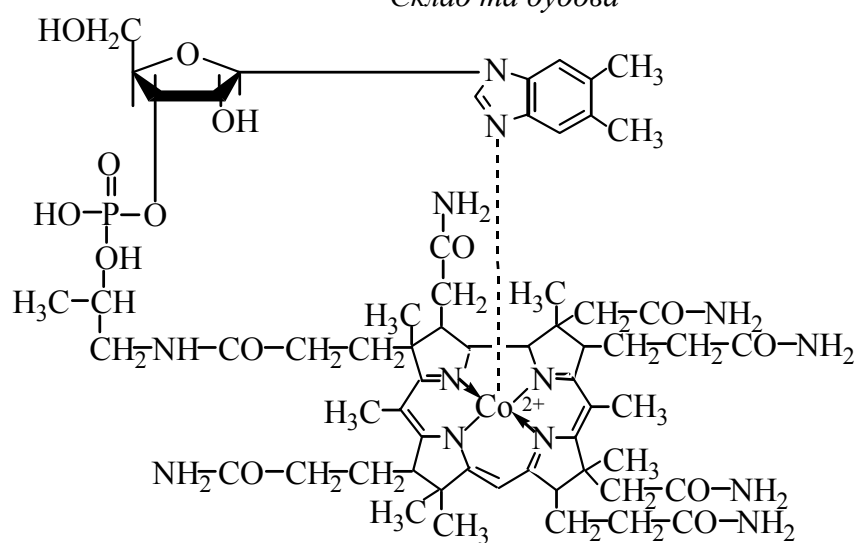
δ-Амінолевулінатсинтетаза

біосинтез гему (синтез
δ-амінолевулінату – першого
метаболіту синтезу гему)

Біологічна активність вітамінів

Вітамін В₁₂ (ціанокобаламін)

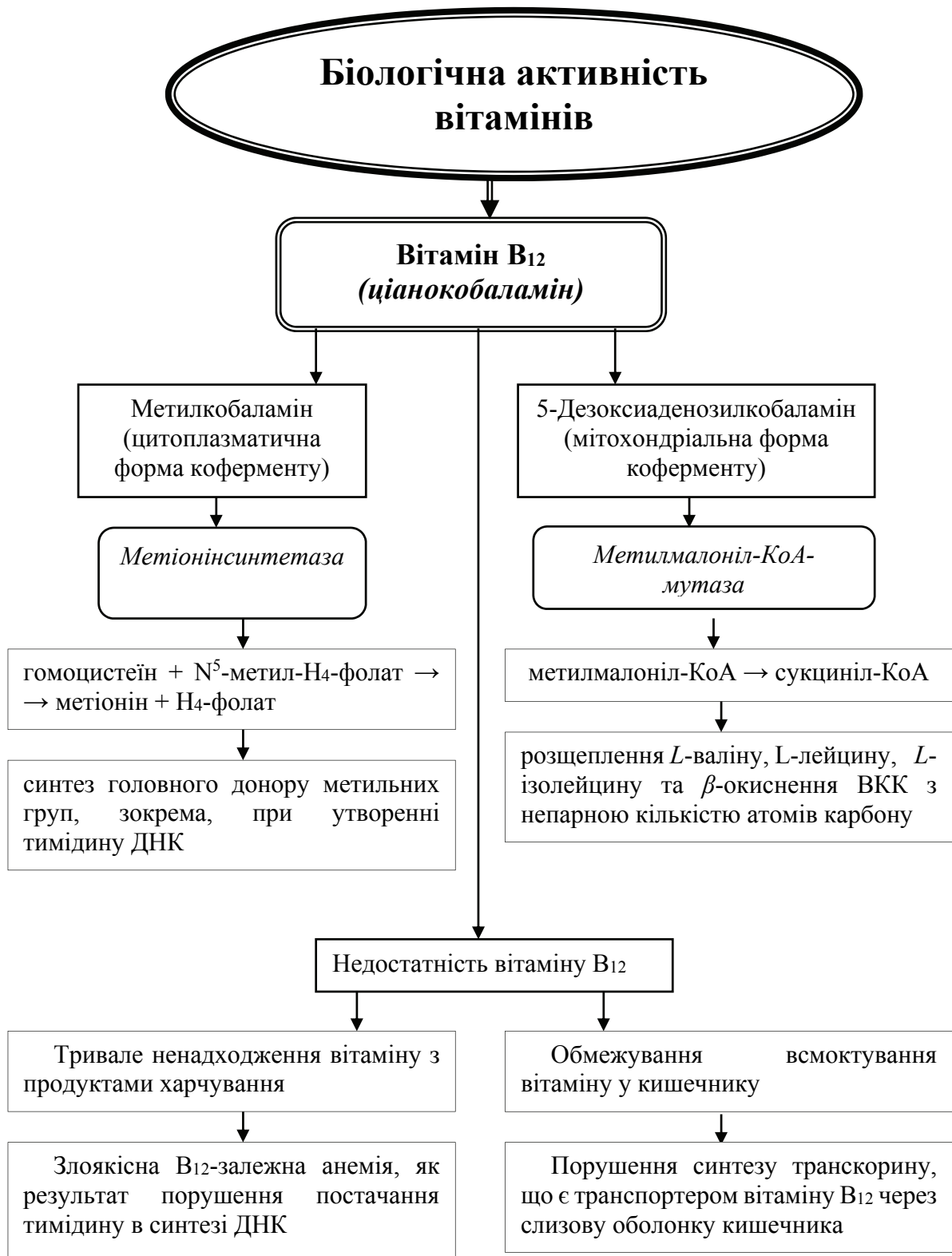
Склад та будова



вітамін В₁₂ (кобаламін)

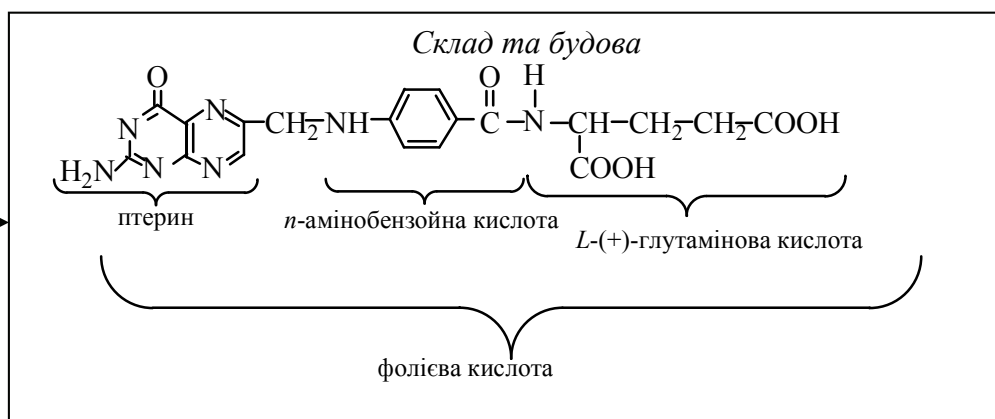
Біологічна дія

Кофакторні форми вітаміну В₁₂ приймають участь у різних хімічних реакціях, які можна поділити на дві групи: 1) реакції трансметилування, в яких метилкобаламін відіграє роль переносника метильної групи від 5-метилтетрагідрофолієвої кислоти при синтезі метіоніну, оцтової кислоти, пуринових та піримідинових основ, білків тощо; 2) реакції перенесення атомів водню з утворенням С-Н зв'язку при перетворенні під дією аденозилкобаламіну.



Біологічна активність вітамінів

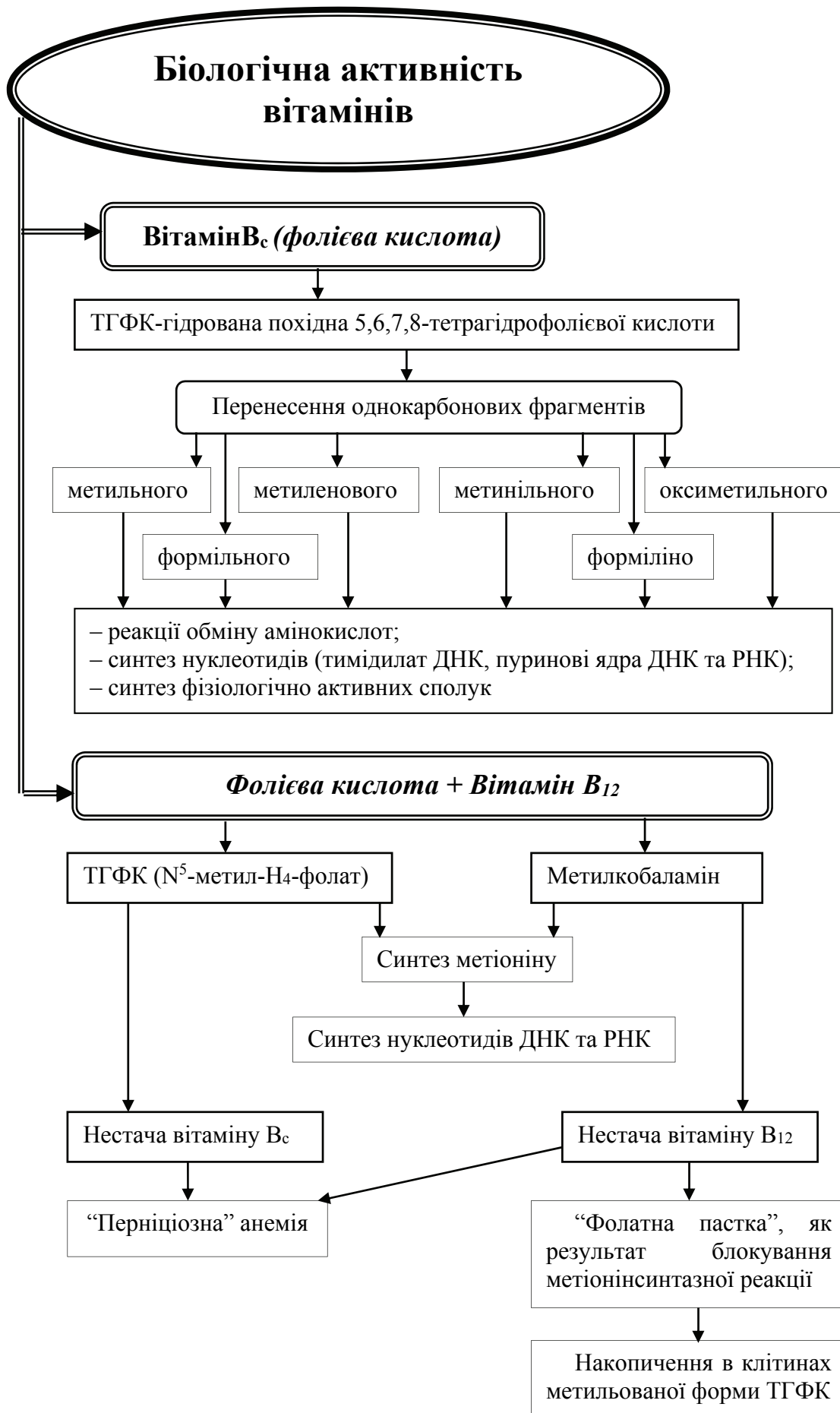
Вітамін В_с (фолієва кислота)

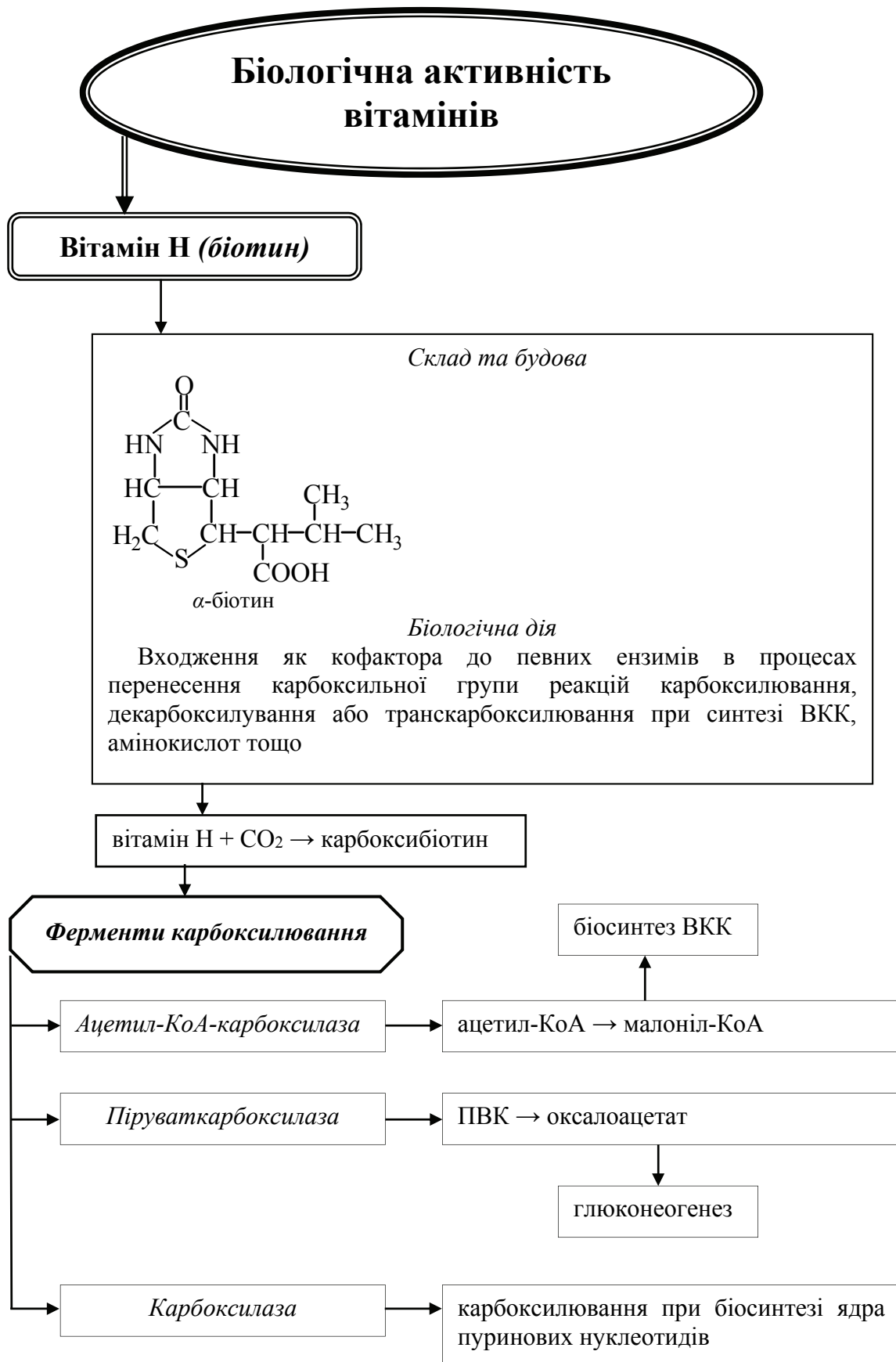


Біологічна дія

У вигляді тетрагідроформи (ТГФК) фолієва кислота виконує функції коферменту і приймає участь у синтезі амінокислот і основ нуклеїнових кислот

При заміні у фолієвій кислоті 4-гідроксигрупи на аміногрупу та введення по аніліновому фрагменту *N*-метильної групи був синтезований метотрексат – антагоніст вітаміну В_с. Його цитотоксичні властивості пов'язані з інгібуючим впливом на фермент фолатредуктазу, яка контролює (на рівні нуклеїнових кислот) репродукцію клітини. Гальмування швидкості синтезу нуклеїнових кислот, яке викликається метотрексатом, приводить до їхнього гострого дефіциту для пухлинних клітин, які до цього швидко розмножувалися. Таким чином, пригнічується проліферування (розповсюдження) тканин злоякісних утворень

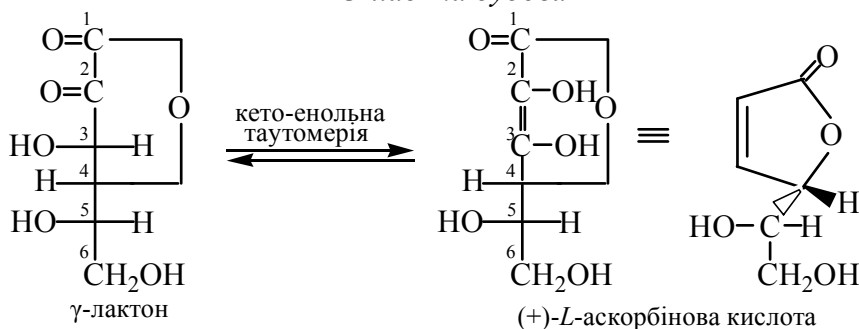




Біологічна активність вітамінів

Вітамін С (аскорбінова кислота)

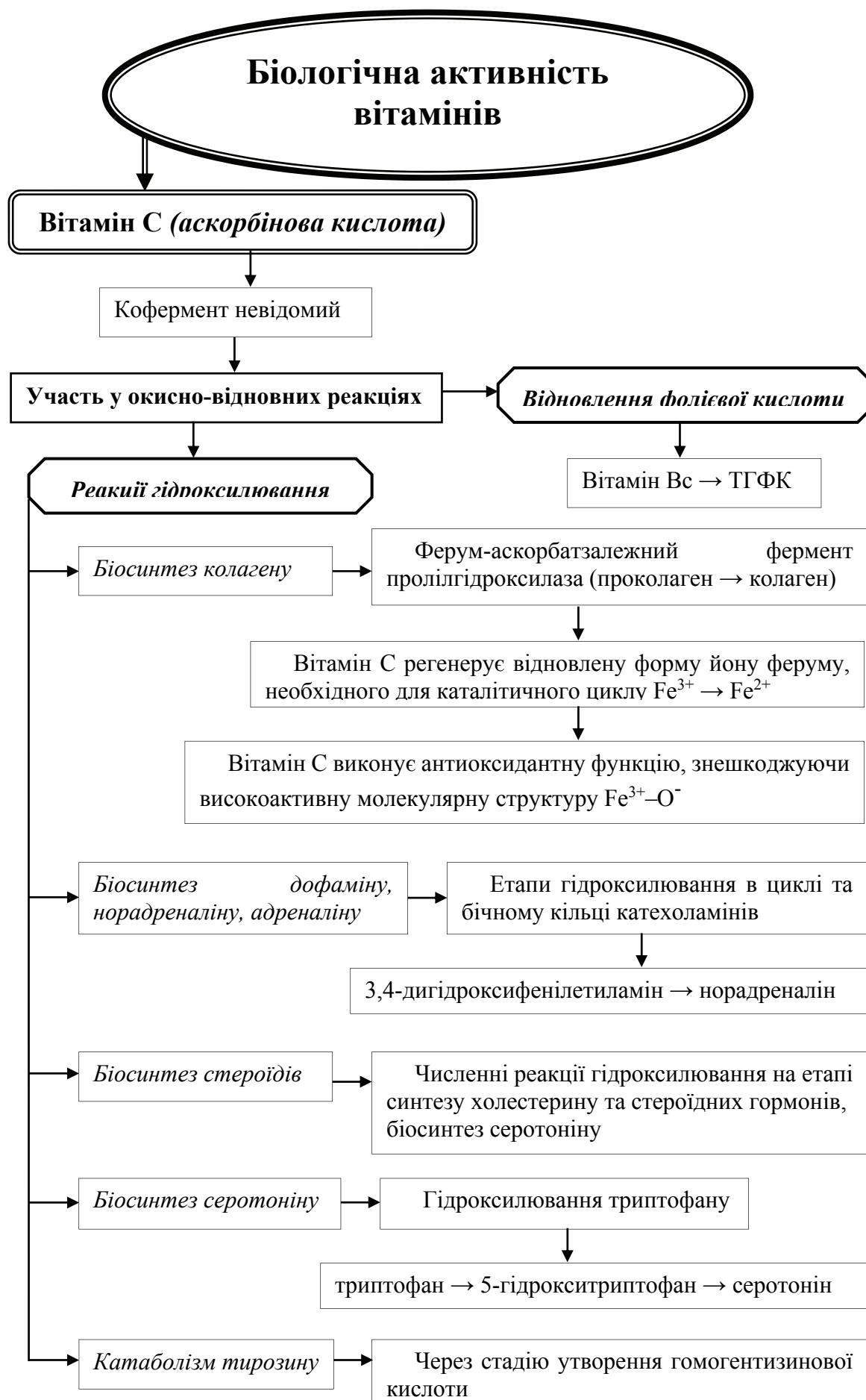
Склад та будова



За хімічною структурою аскорбінова кислота (антицинготний фактор) являє собою лактон діенолгулонової кислоти, тобто в її складі містяться дві енольні групи біля 2-го і 3-го атомів карбону

Біологічна дія

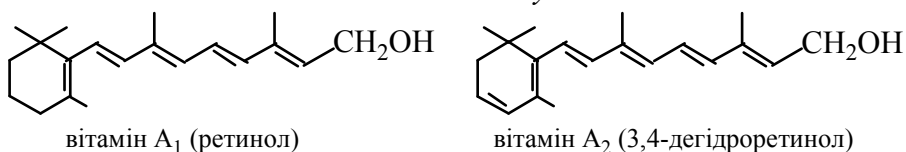
За рахунок дисоціації 2-х гідроксилів біля 2- і 3-го атомів карбону аскорбінова кислота проявляє сильнокислотні властивості. Втрачаючи два атоми гідрогену, аскорбінова кислота переходить в дегідрогенаскорбінову, тобто може вступати в окисно-відновні реакції, при яких буде віддавати або приєднувати від інших сполук атоми гідрогену. Біологічну роль аскорбінової кислоти найчастіше пов'язують з участю в окисно-відновних процесах. Але ферментів, у яких кислота відігравала б роль коферменту, досі не виявлено. Встановлено, що вона є донором гідрогену для відновлення різних біологічних субстратів. Зокрема відомо, що аскорбінова кислота може відновлювати дисульфідні зв'язки сульфідних груп, активуючи тим самим ряд ферментів. В свою чергу дегідрогенаскорбінова кислота може ферментативно відновлюватись у тканинах організму за участю глутатіону. Біологічна роль аскорбінової кислоти тісно пов'язана з обміном білків, вуглеводів, мінеральних речовин



Біологічна активність вітамінів

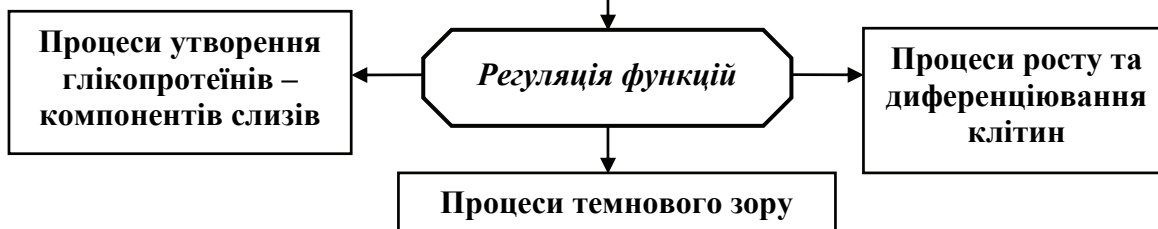
Вітамін А

Склад та будова



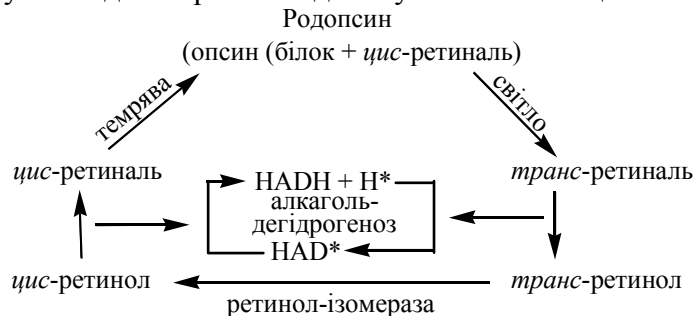
Ретинол містить кінцеву CH_2OH -групу. Він необхідний для росту та нормального функціонування шкіряних та кісткових тканин, а також для стимулювання утворення сперми. *Ретиналь* містить альдегідну $\text{C}(\text{O})\text{H}$ -групу. Він необхідний для функціонування зору. *Ретиноєва кислота* містить карбоксильну COOH -групу. Біофункція цієї кислоти аналогічна біофункції ретинолу.

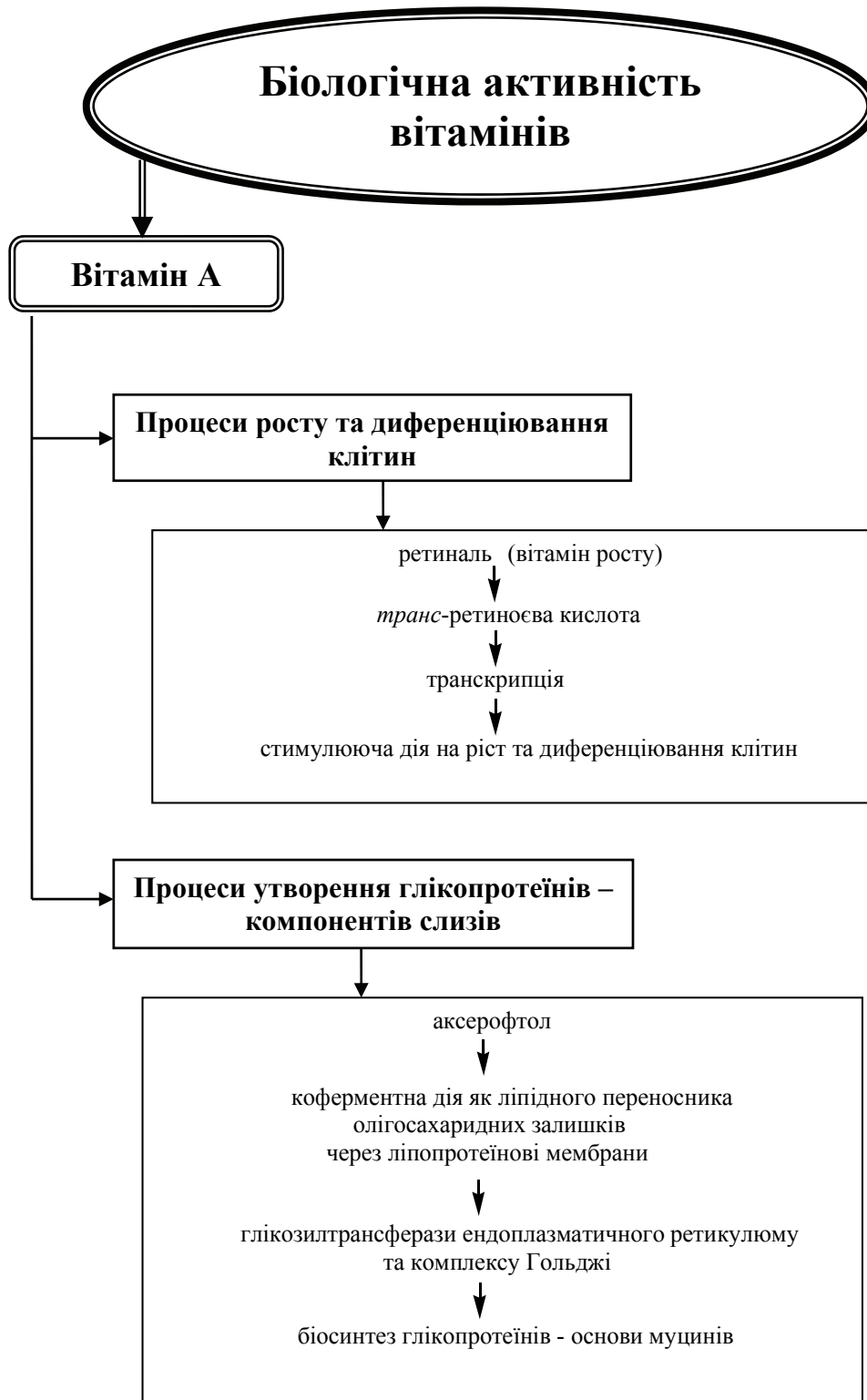
Усі екзоциклічні подвійні зв'язки мають *транс*-конфігурацію, за виключенням ретиналя, в якому передостанній подвійний зв'язок має *цис*-конфігурацію, яка легко переходить у *транс*-конфігурацію при поглинанні світла. Ця ізомеризація лежить в основі поглинання світла зоровим пігментом *родопсином*, до складу якого входить ретиналь, та перетворення світлового імпульса у нервовий.

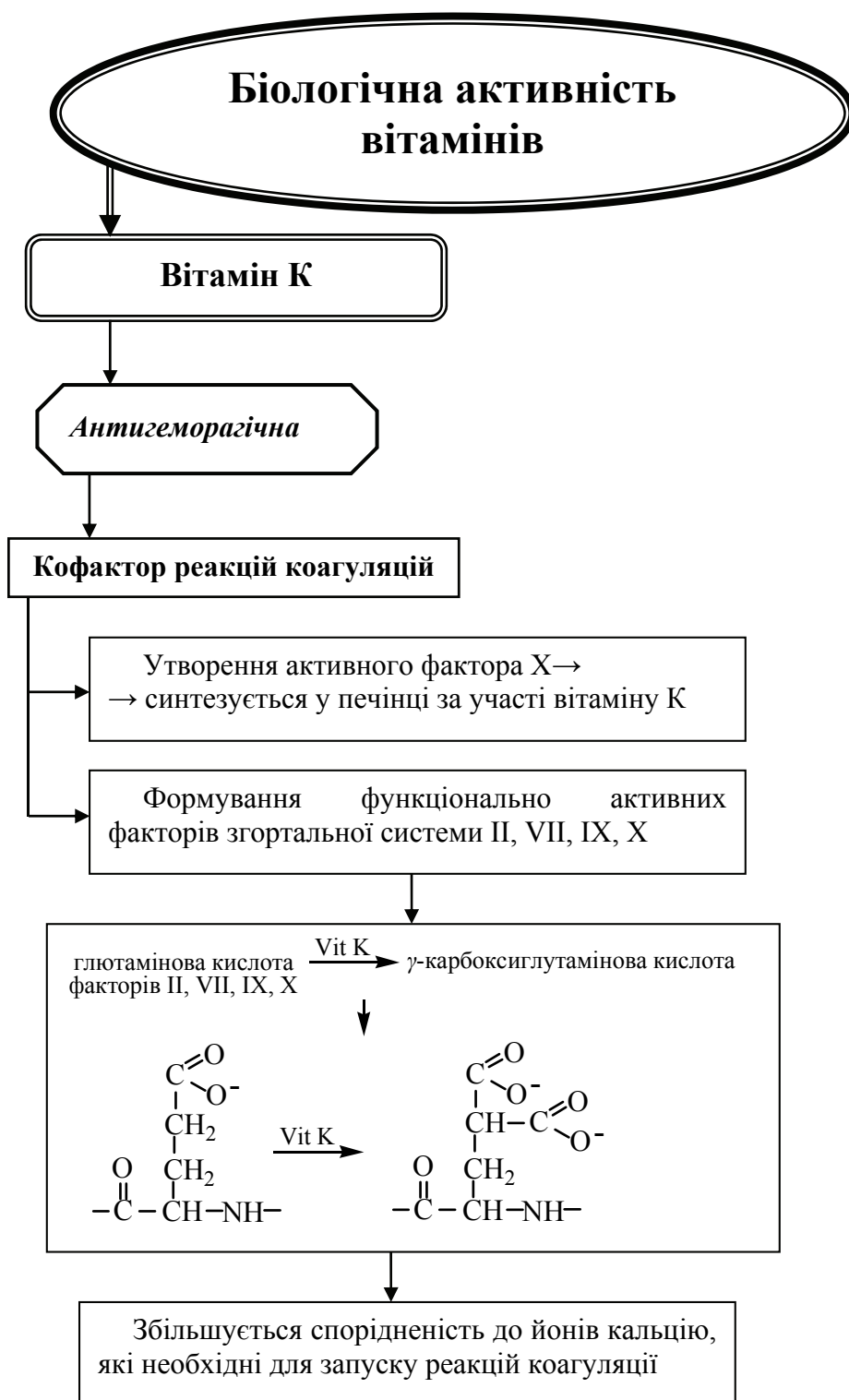


Перетворення

Каротин у організмі підлягає окиснювальному ферментативному розщепленню з утворенням ретиналя, який відновлюється у ретинол, а останній у вигляді естерів ВКК депонується в печінці





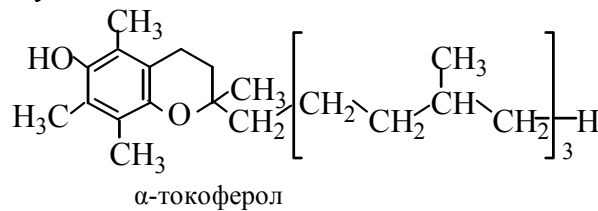


Біологічна активність вітамінів

Вітамін Е (токофероли)

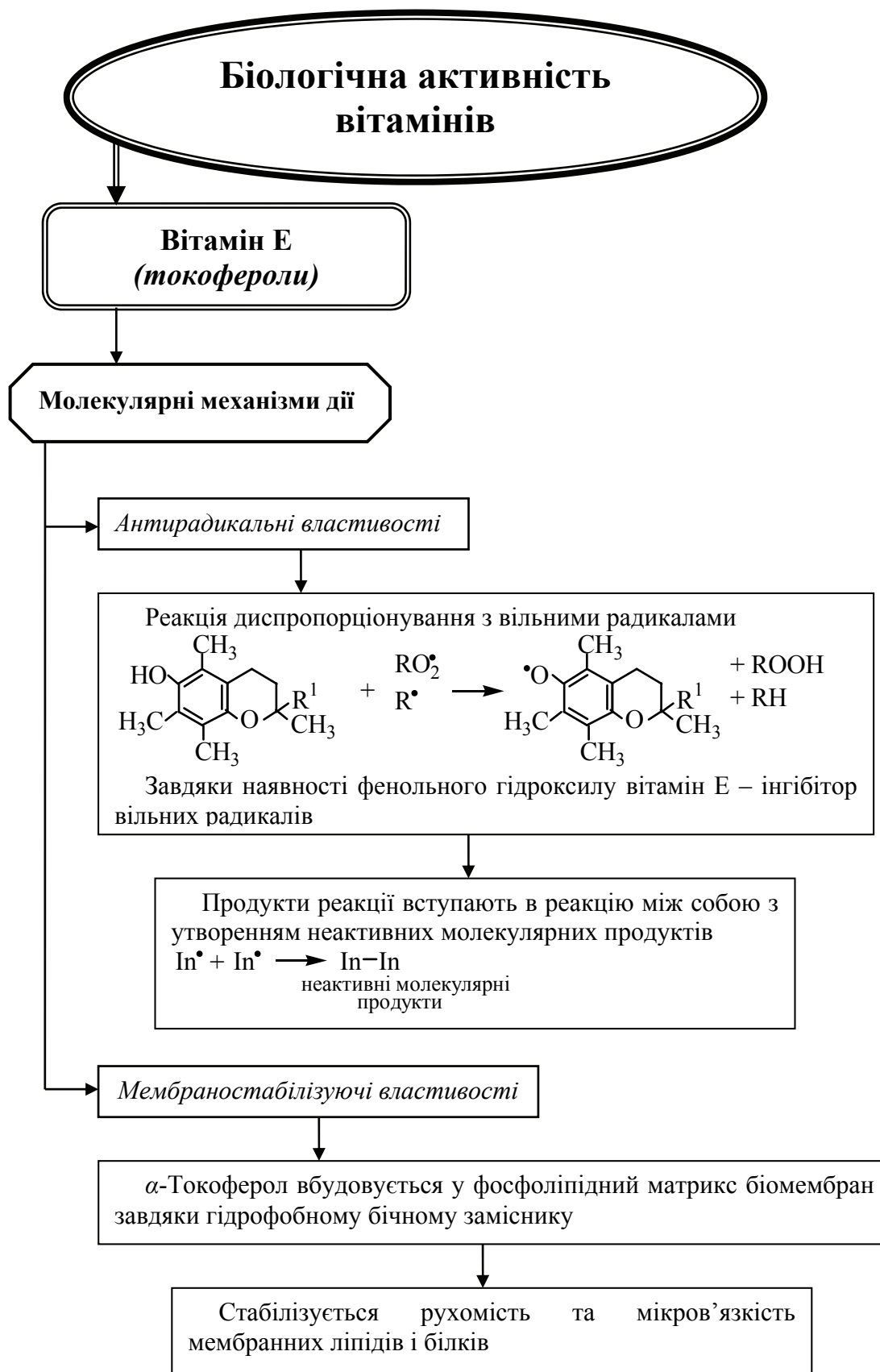
Склад та будова

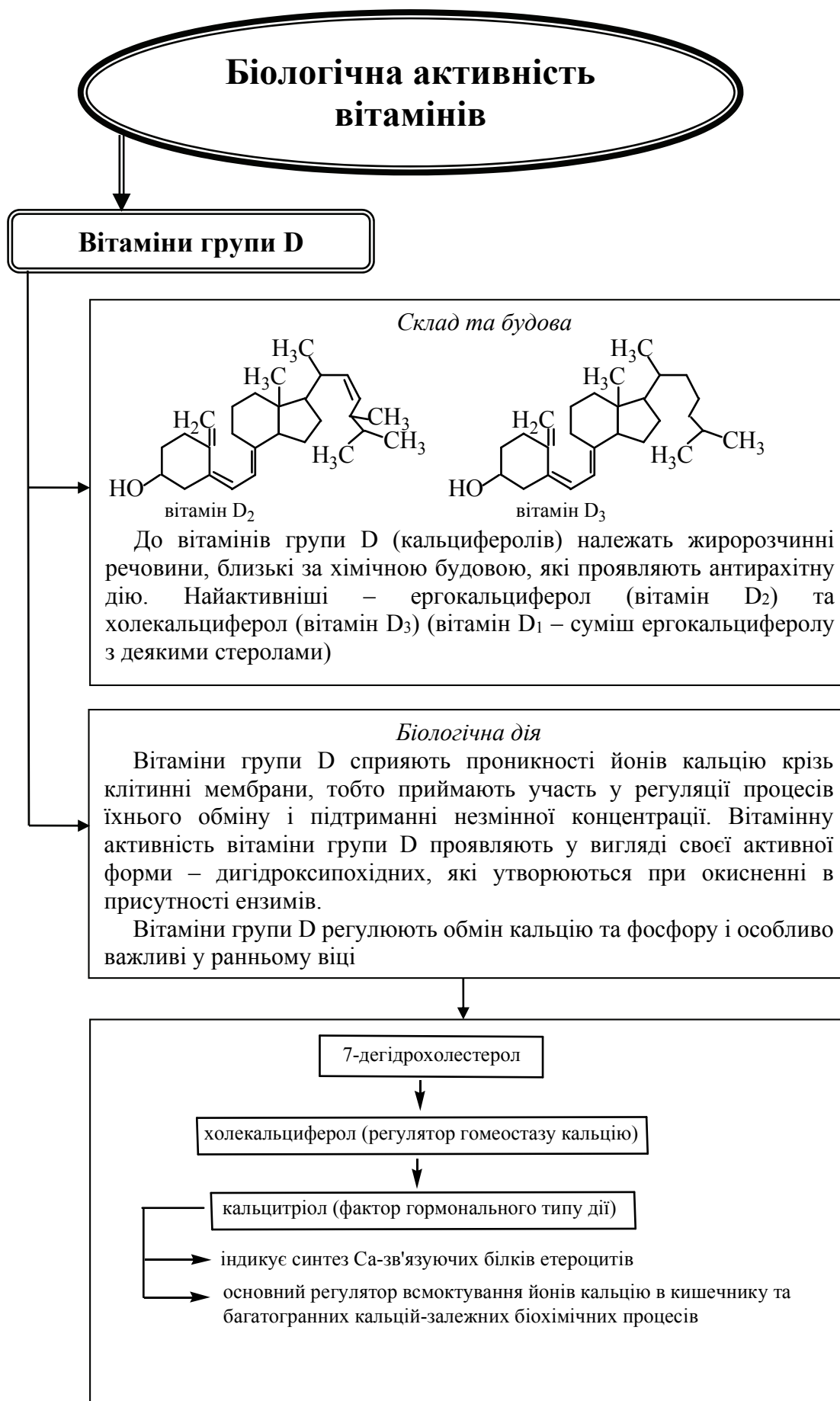
Природні токофероли, що проявляють біологічну активність, відрізняються один від одного кількістю та місцем розташування метильних груп в бензеновому ядрі хроманового циклу



Біологічна дія

Антиоксидантна дія, особливо при пероксидному окисненні ліпідів клітинних мембран, точніше ненасичених ВКК, які входять до їхнього складу, підсилення тканинного дихання, сприяння синтезу убіхінону, підвищення біологічної активності вітаміну А. Найкращу вітамінну активність виявляє α -токоферол, потім β -, γ -, δ - тощо, а антиоксидаційні властивості проявляються навпаки і найефективніші вони у δ -токоферолу. Нестача вітаміну Е призводить не тільки до безпліддя, але і до інфаркту міокарда, переродженню м'язів, розладу нервової системи



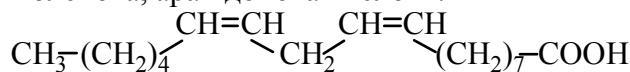


Біологічна активність вітамінів

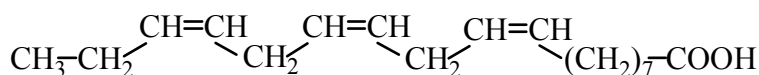
Вітамін F

Склад та будова

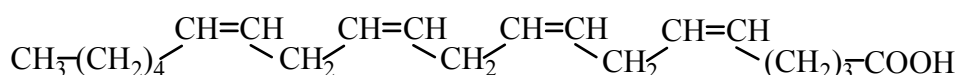
Вітамін F – суміш трьох ненасичених аліфатичних монокарбонових кислот, в яких всі подвійні зв'язки мають *цис*-конфігурацію: ліолева, ліноленова, арахідонова кислоти.



ліолева кислота



ліноленова кислота



арахідонова кислота

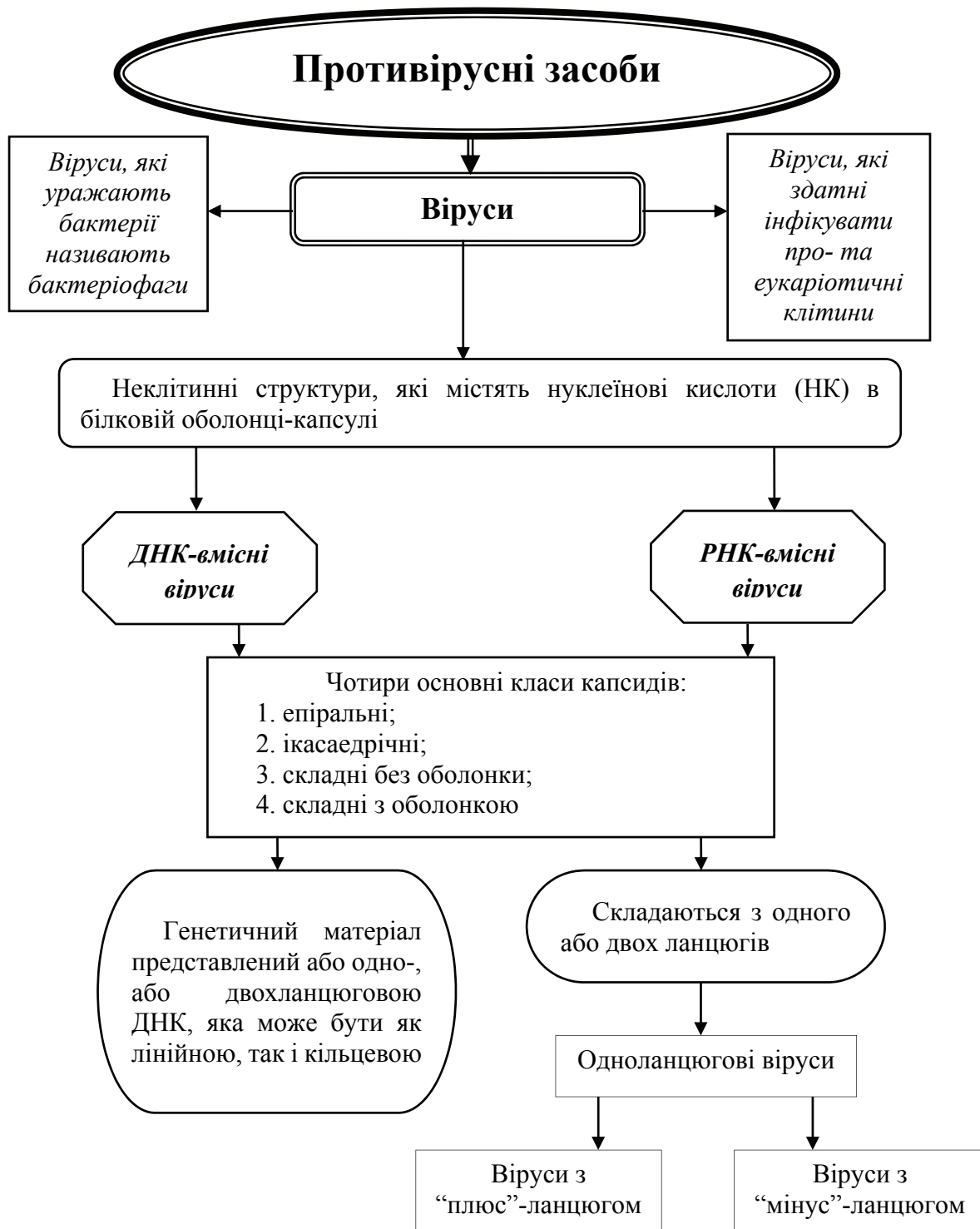
Перетворення ненасичених кислот

У складі рослинних олій ненасичені кислоти містяться у вигляді змішаних гліцеридів. Ненасичені кислоти при зберіганні окиснюються киснем повітря по подвійним зв'язкам і розщеплюються з утворенням низкомолекулярних альдегідів та кислот (гексаналь, масляна кислота), які надають неприємний смак та запах прогоркнутої олії

При гідруванні рослинних олій різко зменшується вміст найважливішої ненасиченої *цис*-кислоти – ліноленової, яка запобігає атеросклерозу – основної причини вікової смертності

Ліолева кислота при метаболізмі перетворюється у арахідонову, яка в свою чергу, перетворюється в біорегулятори: простагландини та тромбосани, які мають в основі молекулярний скелет простанової кислоти. Простагландини – модулятори гормонів і використовуються для стимулювання пологів та переривання вагітності

Частина природних *цис*-ізомерних ненасичених кислот може ізомеризуватися в *транс*-ізомери, які розвивають серцеву патологію, збільшують ризик діабету, погіршують імунітет, обмін простагландинів та інші показники



Противірусні засоби

Етапи процесу інфіціювання, за допомогою якого неклітинні утворення вбудовуються у клітину-господаря та “налагоджують” її метаболічний апарат на відтворення *віріонів* (повністю сформованих вірусних частинок)

I етап

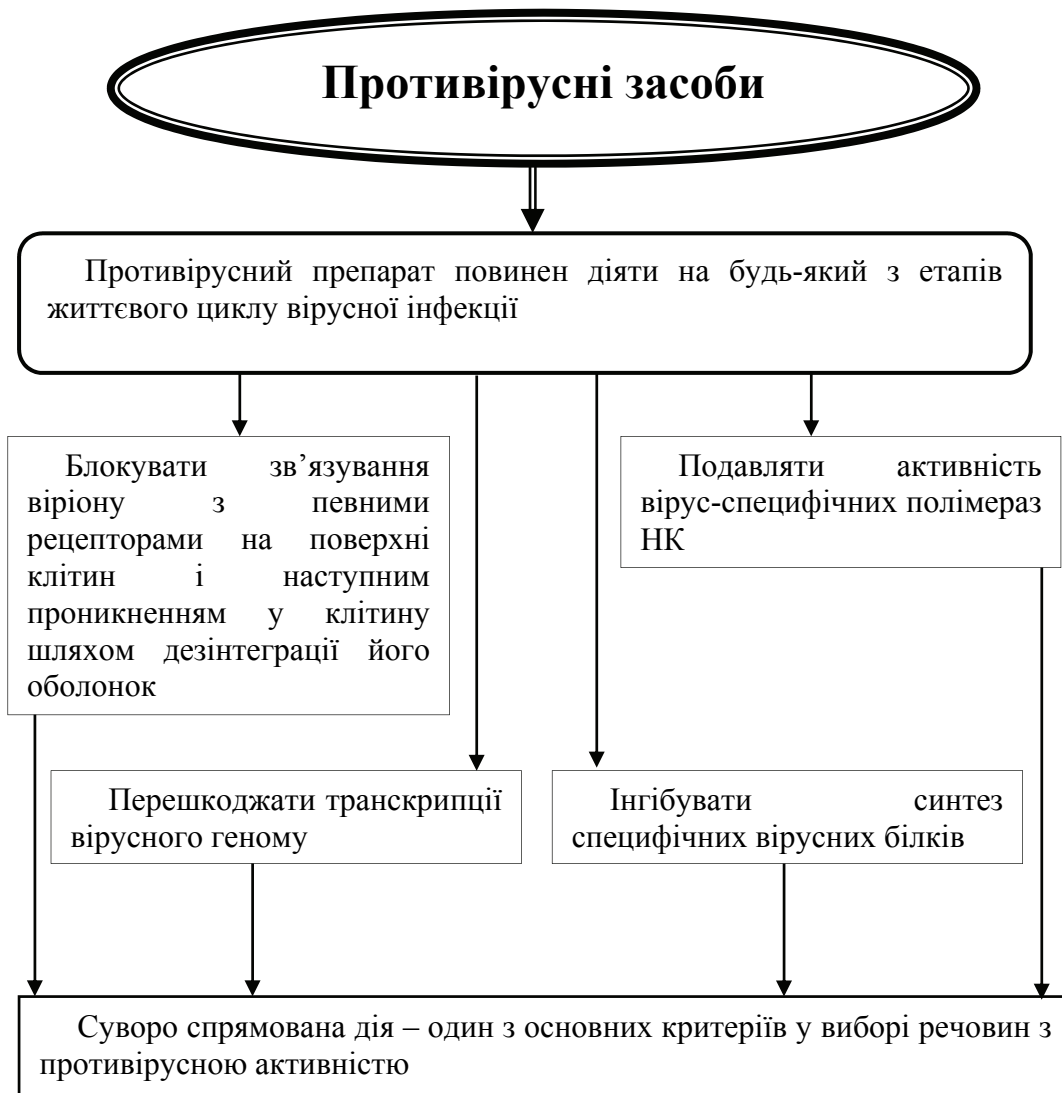
Адсорбція вірусу на специфічних рецепторних ділянках клітинної поверхні, які розпізнаються особливими виступними частинами віріону і до яких він міцно прикріплюється

II етап

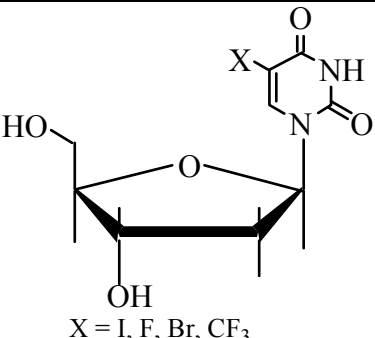
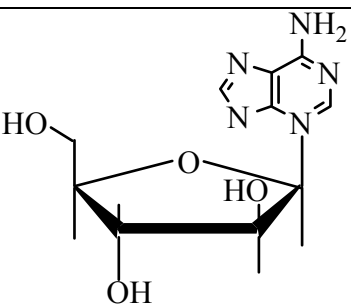
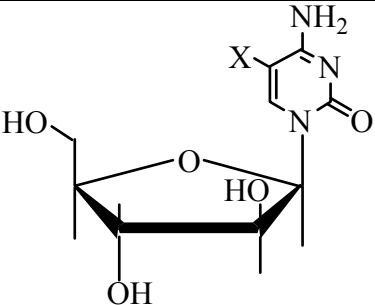
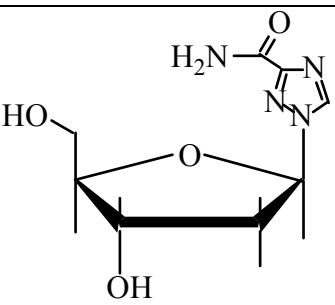
Проникнення вірусної ДНК або РНК в клітину-господаря. Віруси, які уражають тварин та людину, переносять НК у результаті злиття зовнішнього шару віріону з клітинною мембраною. При цьому попадає у клітину разом з білками, які безпосередньо прилягають до неї. Наступне звільнення від них відбувається ферментативним шляхом

III етап

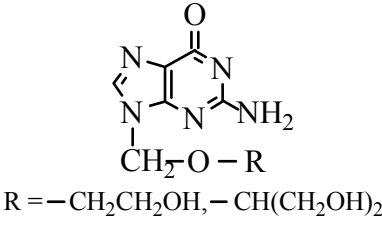
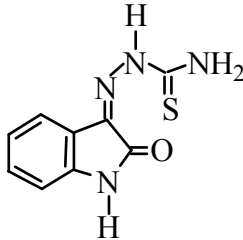
Транскрипція та реплікація генетичного матеріалу вірусу здійснюється звичайно за участю фермента клітини-господаря. Спочатку вірусна ДНК копіюється РНК-полімеразами клітини-господаря, в результаті чого утворюється мРНК, яка потім транслюється. При цьому транскрипція та реплікація можуть відбуватися як в ядрі, так і в цитоплазмі. Трансляція вірусної мРНК на рибосомах клітини-господаря приводить до утворення вірусних білків



Противірусні засоби

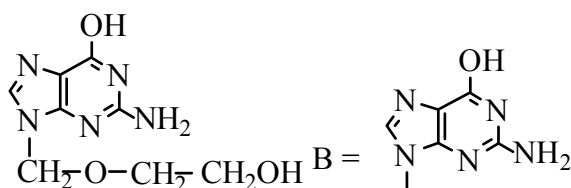
| Назва засобу | Формула | Механізм дії |
|--|---|---|
| <p>Галогенопохідні тимідину</p> <p>Ідоксуридин (X = I)</p> |  <p>X = I, F, Br, CF₃</p> | <p>Ідоксуридин під дією вірусної тимідинкінази перетворюється у трифосфат, який інгібує клітинну ДНК-полімеразу.</p> <p>Галогенопохідні тимідину виступають його антиметаболітами, вбудовуючись у ДНК, вони пригнічують синтез мРНК та вірусних білків</p> |
| Відарабін |  | Порушує реплікацію вірусної ДНК і ефективний по відношенню до вірусів герпесу різних типів |
| Цитарабін |  | Виступає конкурентом дезоксицитидину. Інгібує ДНК-полімеразу та редуктазу і тим самим порушує реплікацію вірусної ДНК |
| Рибавірин |  | Володіє широким спектром активності як по відношенні до ДНК- так і РНК-вмісних вірусів. <i>In vivo</i> рибавірин перетворюється у 5'-монофосфат, який є інгібітором інозиндегідрогенази. В результаті припиняється синтез гуанілової кислоти, яка необхідна для відтворення вірусних НК |

Противірусні засоби

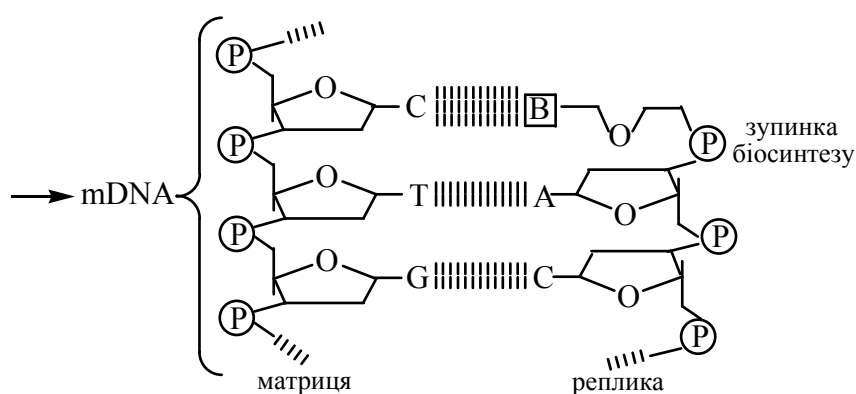
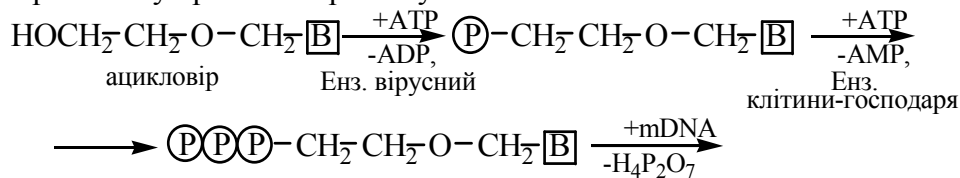
| Назва засобу | Формула | Механізм дії |
|--|---|--|
| Ацикловір $(-CH_2CH_2OH)$ Ганцикловір $(-CH(CH_2OH)_2)$ |  $R = -CH_2CH_2OH, -CH(CH_2OH)_2$ | В клітинах, заражених вірусом, речовини під дією вірус-специфічної тимідинкінази перетворюються в моно-, а потім в трифосфати, які гальмують синтез та реплікацію вірусної РНК |
| Метисазон |  | Блокує трансляцію мРНК і, як наслідок, синтез вірусних білків |

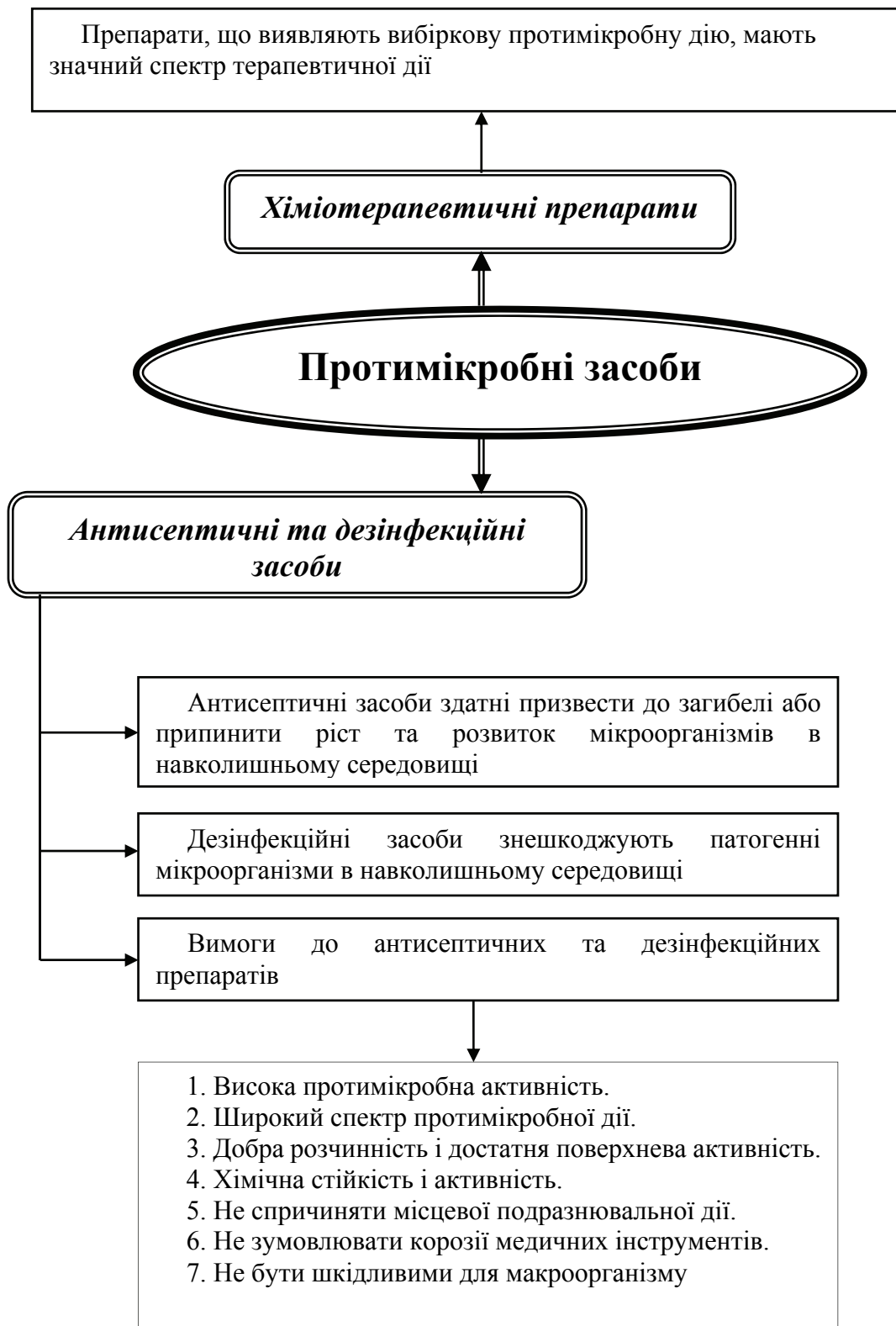
Противірусні засоби

Механізм антивірусної дії ацикловіру на молекулярному рівні

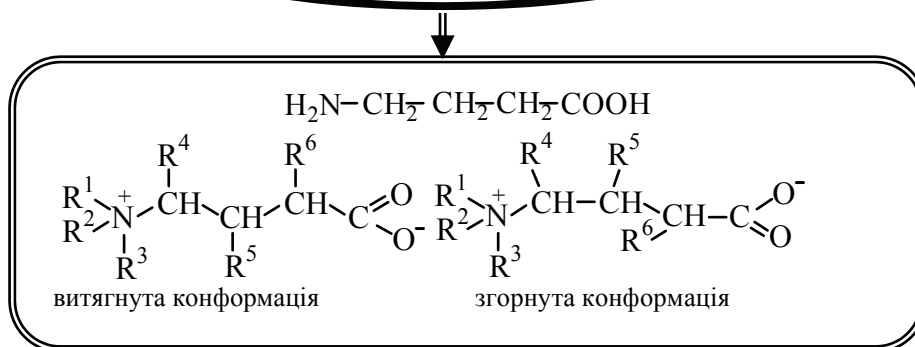


У зараженій клітині ацикловір вдається “обманути” вірусний фермент тимідинкіназу і “підставити” себе замість дезоксигуаніцину для першого фосфорилування по глікольному гідроксилу. Наступних два фосфатних замісники вводяться у монофосфат ацикловіру вже кіназами клітин-господаря. Трифосфат ацикловіру включається вірусною ДНК-полімеразою (замість нормального дезоксигуанозинтрифосфату) ланцюга вірусної ДНК, яка зростає та реплікується. Після цього ріст нової ДНК припиняється, і вірусна інфекція у зараженому організмі пригнічується:





Біологічна дія похідних γ -аміномасляної кислоти від будови



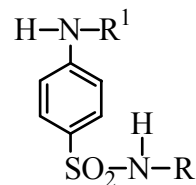
Механізм дії

ГАМК в певних умовах може не тільки гальмувати передачу нервного імпульсу, але й збуджувати нейрони та слугувати метаболічними попередниками як гальмуючих, так і збуджуючих речовин мозку. ГАМК синтезується у нейроні з глутамату, виділяється у синаптичну щілину і попадає на ГАМК-рецептор постсинаптичного нейрона (для активізації рецептора достатньо двох-трьох молекул цього нейромедіатора).

Комплекс ГАМК з її рецептором індукує конформаційні зміни у фосфоліпід-протеїновому комплексі клітинної мембрани, що приводить до утворення пор розміром 0,37-0,60 нм, достатнім для проходження йонів хлору, які викликають гальмуючий ефект. ГАМК є гнучкою цвітер-йонною молекулою, яка може існувати у різних конформаціях. Найбільш кращою для одержання гальмуючого ефекта є витягнута конформація ГАМК (відстань між зарядженими атомами нітрогену N^+ та кисню O^- в цьому випадку складає $0,54 \pm 0,04$ нм, для згорнутої конформації вона знаходиться в межах 0,42-0,47 нм)

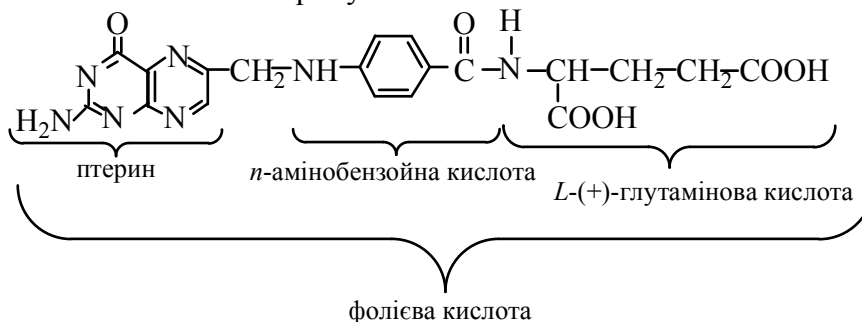
Біологічна дія сульфамідних препаратів

Механізм дії

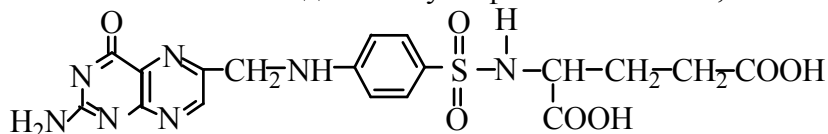


Механізм антимікробної дії сульфамідів зв'язаний з їх конкурентним антагонізмом з *n*-амінобензойною кислотою (ПАБК).

Для нормальної життєдіяльності та росту багатьох мікроорганізмів необхідна фолієва кислота, яка синтезується в мікробній клітині з ПАБК, глутамінової кислоти та птерину:



Так як сульфаніламідні препарати мають близьку хімічну будову з ПАБК, вони заважають включення її до молекули фолієвої кислоти, займаючи її місце:

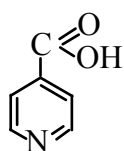


Сполука, що утворюється не містить ПАБК, не може у подальшому бути використана мікробною клітиною в якості поживного ферменту і ріст мікроорганізмів зупиняється. Мікроорганізм синтезує псевдофолієву кислоту, що блокує утворення дигідроген- та тетрагенфолієвих кислот – нормальних метаболітів.

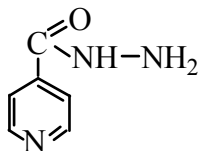
Таким чином, бактерицидна дія сульфамідних препаратів пов'язана з порушенням біосинтезу фолієвої кислоти – життєво необхідного поживного комплексу для мікробів, і вони перестають розмножуватися

Лікарські речовини піридинового ряду

4-Піридинкарбонова кислота (ізонікотинова кислота) та її похідні



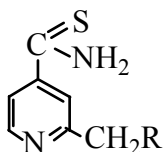
ізонікотинова кислота



ізоніазид

Ізоніазид – гідрозид ізонікотинової кислоти – антитуберкульозний засіб, антагоніст нікотинаміду. Він блокує фермент, який відповідає за біосинтез вищих жирних кислот, що приймають участь у формуванні стінок мікобактеріальних клітин

Тіоаміди

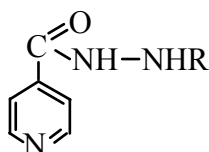


R = CH₃, етіонамід

R = C₂H₅, протионамід

Високою здатністю пригнічувати розвиток мікобактерій володіють етіонамід та протионамід

Гідрозидні похідні ізонікотинової кислоти



R = CH(CH₃)₂ іпрозид

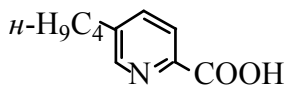
R = (CH₂)₂C(O)NHNHPh ніаламід

Іпрозид та ніаламід – антидепресанти, а не бактерициди.

Дія препаратів полягає в інгибуванні ферменту моноамінооксидази (MAO), який відповідає за дезактивацію в організмі медіаторів нервового збудження. Ці препарати необоротно зв'язують MAO, що приводить до припинення окиснювального дезамінування норадреналіну, дофаміну та серотоніну, до їх накопичення в деяких ділянках мозку і таким чином, до покращення передачі нервових імпульсів і зняття тяжких депресій у психично хворих людей

Лікарські речовини піридинового ряду

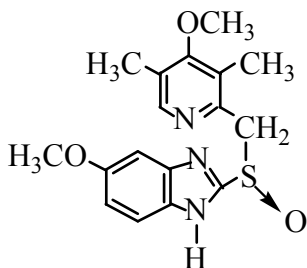
Похідні 2-піридинкарбонової кислоти



фузаринова кислота

Фузаринова кислота володіє антибактеріальною дією. Кислота інгибує дофамінгідроксилазу та зупиняє тим самим біосинтез нейрого르몬у норепінефрину

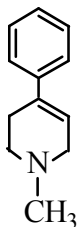
Омепразол



Забезпечує повне вилікування гастриту, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки.

За механізмом дії відноситься до блокаторів протонної помпи (припиняє вихід H^+ у порожнину шлунку, знижуючи секрецію хлоридної кислоти)

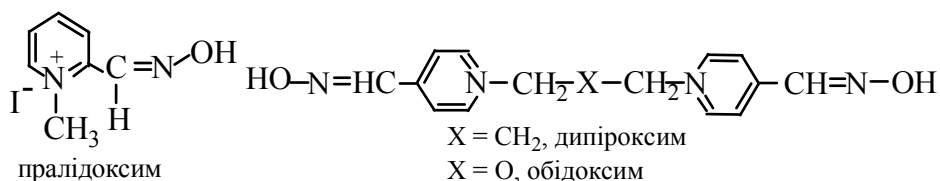
1-Метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину



Потужний нейроксин – продукує у людини симптоми хвороби Паркінсона

Лікарські речовини піридинового ряду

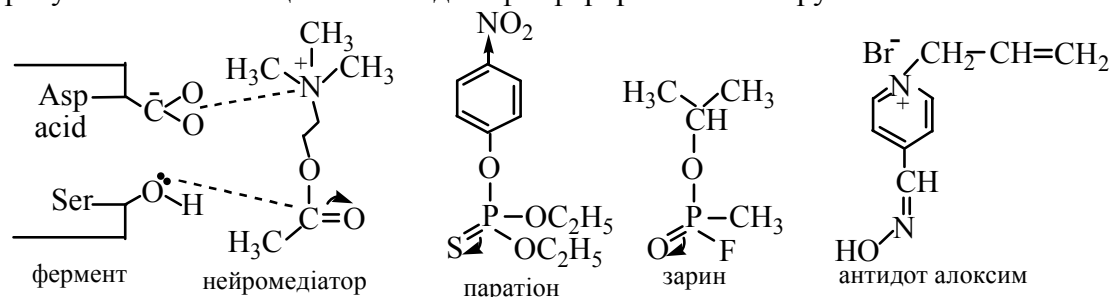
Антидоти з піридиновим ядром



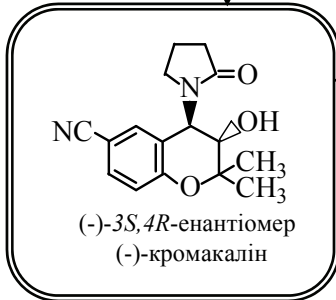
Піридинальдоксими (пралідоксим, дипіроксим, обідоксим) – антидоти при отруєнні фосфорорганічними пестицидами.

За механізмом дії ці препарати – реактиватори ферменту холінестерази. Нормальна функція цього ферменту, яка полягає у гідролізі нейромедіатору ацетилхоліну на неактивний холін та оцтову кислоту, блокується такими пестицидами, як паратіон, а також бойовими отруйними речовинами нервово-паралітичної дії типу зарину. Ці отрути мають велику спорідненість до замісників серину (його гідроксиду) та аспарагінової кислоти (її вільної карбоксильної групи), які знаходяться в активному центрі холінестерази.

Інгібований таким чином фермент перестає перероблювати нейромедіатор, що приводить до перезбудження холінрецепторів та нервової системи із-за різкого підвищення концентрації ацетилхоліну. Антидоти діють за принципом фармакологічного антагонізму: вони деблокують фермент холінестеразу за рахунок їх більш міцної взаємодії з фосфорорганічною отрутою:



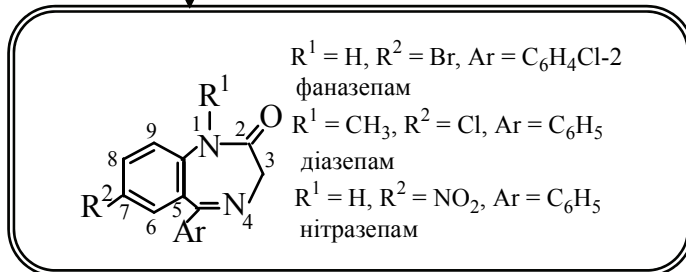
Біологічна дія бензпіранових лікарських речовин



Механізм зниження тиску крові

Зниження тиску крові відбувається завдяки реакції клітини гладенької мускулатури судин, що досягається збільшенням виходу йонів калію через мембранні канали цих клітин

Біологічна дія [1,4]-бензодіазепінів



Механізм біодії

Пов'язаний з з активацією головного нейромедіатора гальмування в ЦНС – ГАМК за рахунок взаємодії зі специфічними бензодіазепіновими рецепторами

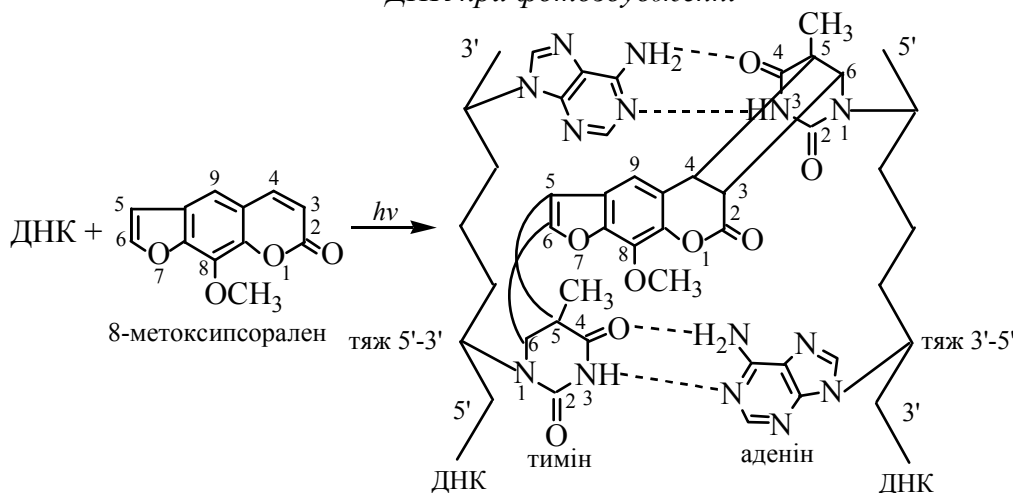
Біологічна дія бензпіранових лікарських речовин

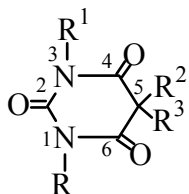


Механізм дії 8-метоксипсоралену (фурокумарину) при лікуванні раку крові (Т-клітинної лімфоми)

Фотофорез ґрунтується на специфічній сорбційній взаємодії кумарину з ДНК Т-лімфоцитів та фотоопромінюванні комплексу, який при цьому утворюється. Плоска молекула фурукумарину здатна проникати у подвійну мпіраль ДНК та розташовуватися між двома сусідніми парами основ паралельно їхнім площинам (явище інтерполяції). При фотозбудженні подібного комплексу УФ-опромінюванням певної довжини хвилі подвійний зв'язок С5=С6 тимінового фрагменту ДНК розкривається і реагує з подвійним зв'язком С5=С6 фуранового фрагменту препарату, а тимін сусідньої пари основи реагує аналогічним чином з подвійним зв'язком С3=С4 піранового фрагменту тієї ж молекули фурукумарину. Таким чином відбувається міцне ковалентне зшивання двох ланцюгів ДНК ракової клітини, що запобігає реплікації ДНК і, отже, зупиняється розмноження і ріст "безсмертних" ракових Т-лімфоцитів

Схема взаємодії інтеркаляторної молекули 8-метоксипсоралену з основами ДНК при фотозбудженні





$R = R^1 = H$
 $R^2 = R^3 = C_2H_5$
 фенобарбітал

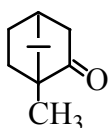
Припускають, що барбітурати взаємодіють з барбітурат-бензодіазепіновими рецепторами, активують функцію ГАМК – природного нейромедіатора передачі нервових імпульсів у ЦНС.

Підвищується спорідненість з ГАМК, що приводить до відкриття калієвих та хлорних каналів і зниженню збудження нервової системи. Передача нервових імпульсів в ЦНС гальмується.

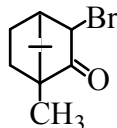
Механізм біодії барбітуратів пов'язують з пригніченням синаптичної передачі нервових імпульсів в ЦНС внаслідок пресинаптичних ефектів (зниження виділення медіаторів) та постсинаптичного гальмування (вплив на метаболічні процеси в мозку). Вони стимулюють гальмовий медіатор ГАМК і знижують метаболізм серотоніну, норадреналіну та дофаміну

Похідні біциклічних терпеноїдів

Камфора



камфора



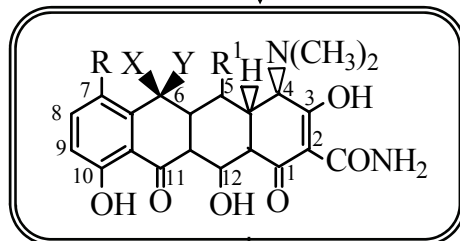
бромкамфора

Збуджує ЦНС, стимулює дихання та процеси обміну у міокарді.

Використання: при серцевої недостатності, отруєнні наркотиками та снодійними.

Бромкамфора поліпшує серцеву діяльність, придбає седативні властивості та заспокоює ЦНС

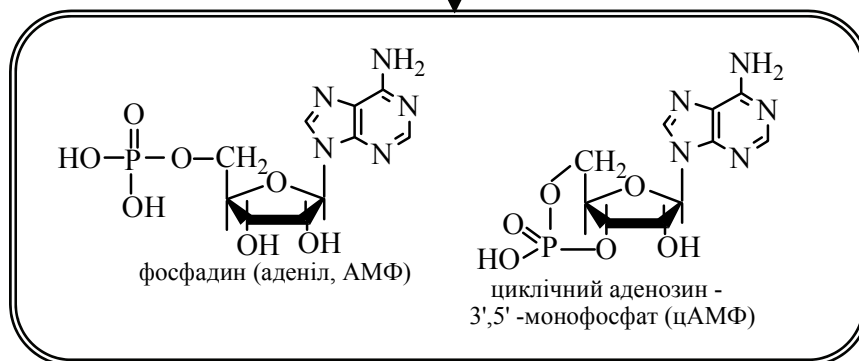
Біологічна активність антибіотиків тетрациклінового ряду



Механізм дії

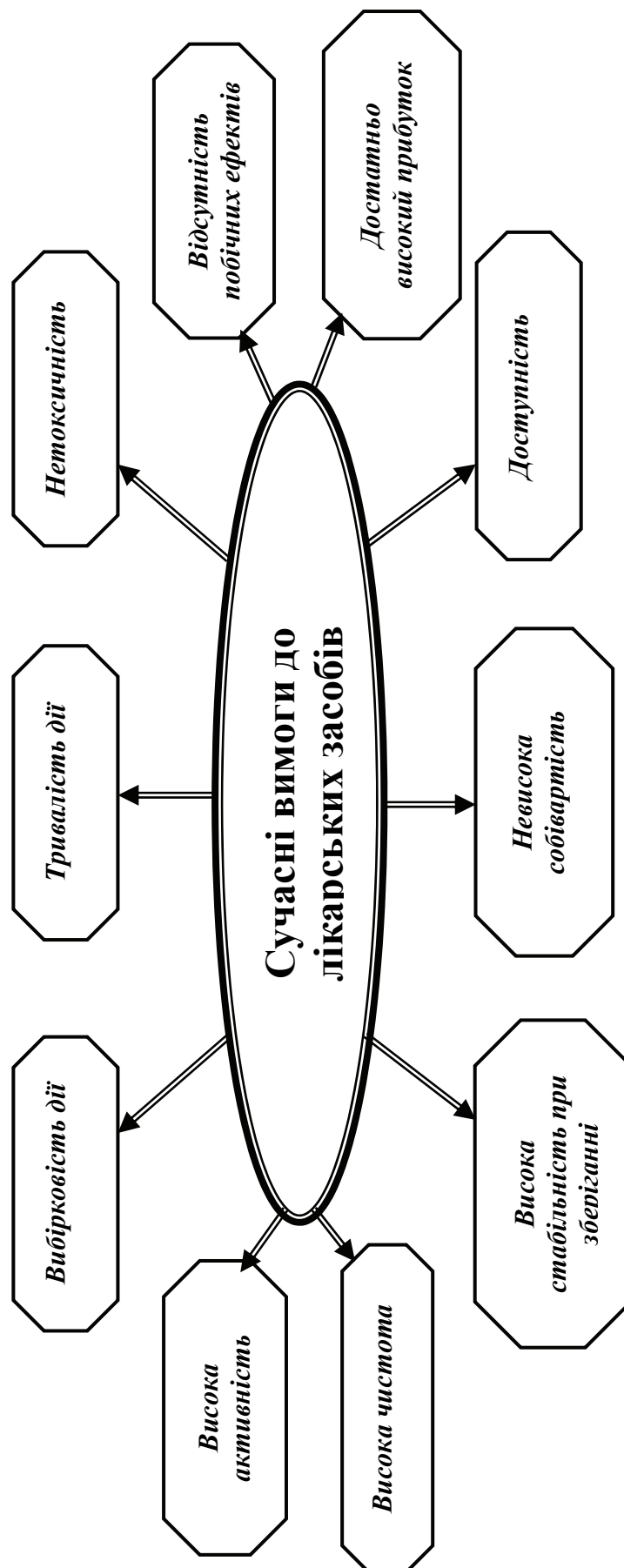
Бактеріостатична дія тетрациклінів обумовлена їх здатністю взаємодіяти з 30S, а за деякими даними і 50S субодиницями в А-ділянках як прокаріотичних, так і еукаріотичних рибосом. Цим вони перешкоджають відбору аміноацил-тРНК в А-ділянках та блокують пептидний синтез. Тетрацикліни проникають крізь мембрани клітин мікроорганізмів, тобто бактерії помилково поглинають їх як харчові речовини. У результаті у клітинах прокаріот ці речовини накопичуються в токсичних концентраціях швидше, ніж у клітинах людини

Похідні аденозинфосфатної кислоти



Особливу роль в організмі грає циклічний аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ), який утворюється ферментативно в клітині з АТФ після дії відповідного гормону на клітинні рецептори. Підвищення вмісту гормону адреналіну (первинного сигналу) в крові приводить до синтезу внутриклітинного цАМФ (вторинного сигналу, регулятори та посилювачі гормонального сигналу), який викликає інгибування синтезу запасного палива – глікогену та готує клітину до синтезу енергії. Скелетні м'язи, печінка та інші тканини в умовах стресу мобілізуються адреналіном та цАМФ до масованої переробки енергетичних резервів для синтезу високоенергетичних молекул АТФ.

Алкалоїди кофе та чаю зв'язують фермент, який гідролізує цАМФ після передачі сигналу. Це приводить до збільшення концентрації цАМФ в клітині та активації нею фосфорилази, яка стимулює серцеву діяльність та глікогеноліз у печінці, тобто до появи тонізуючого ефекту пуринових алкалоїдів кофе та чаю

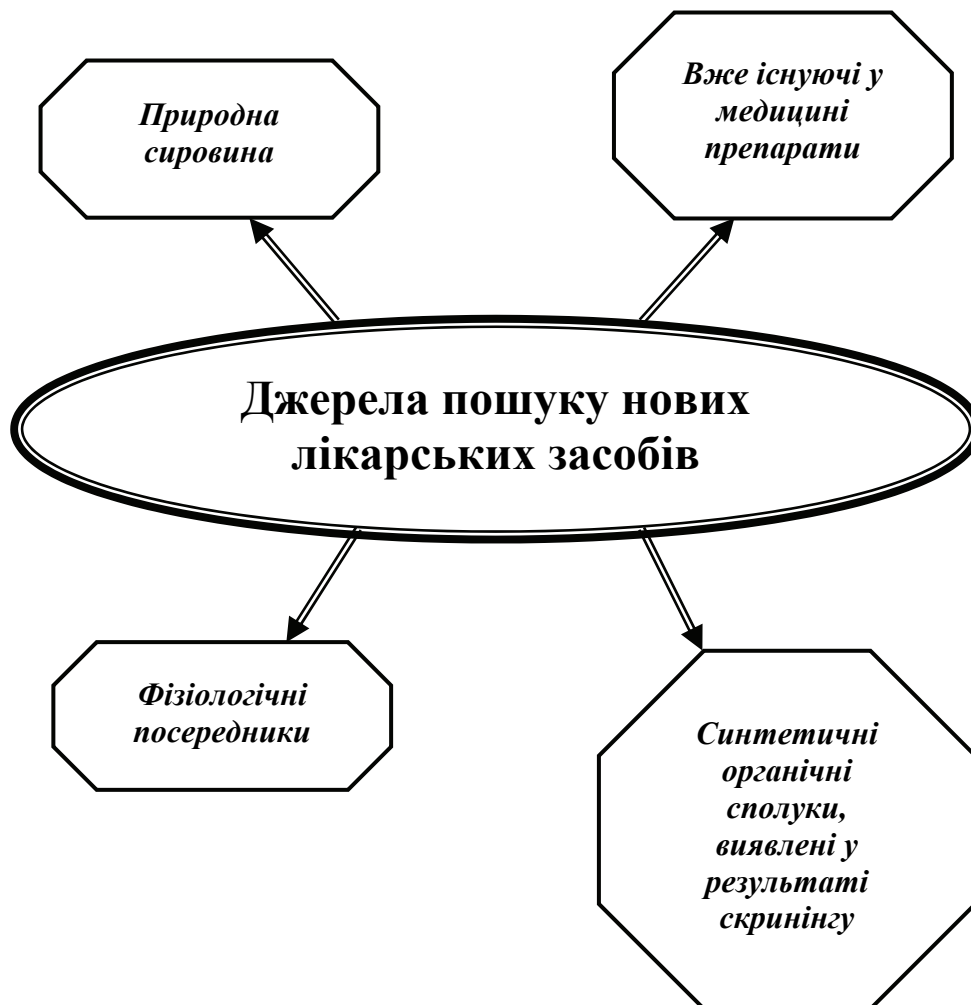








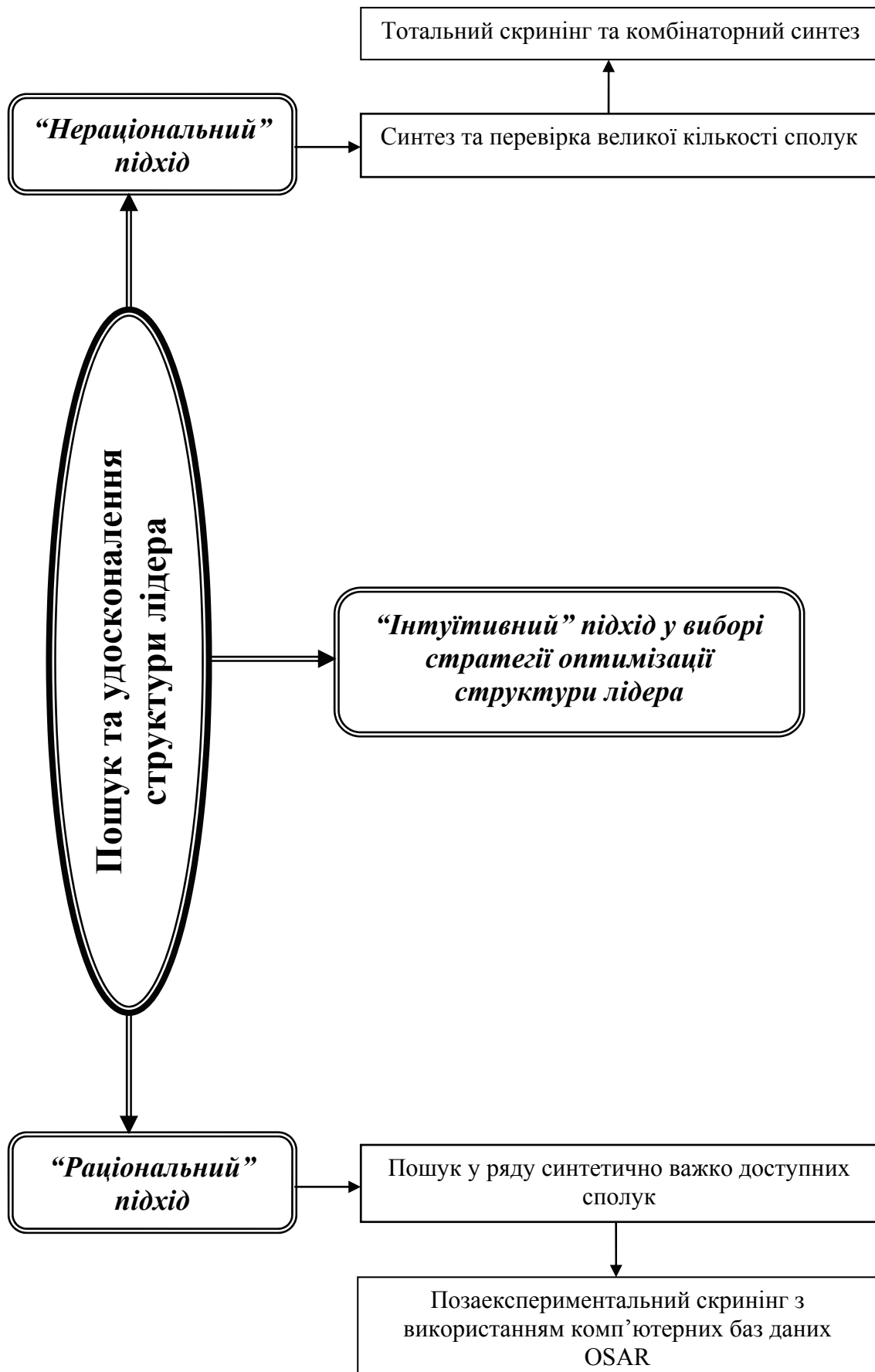


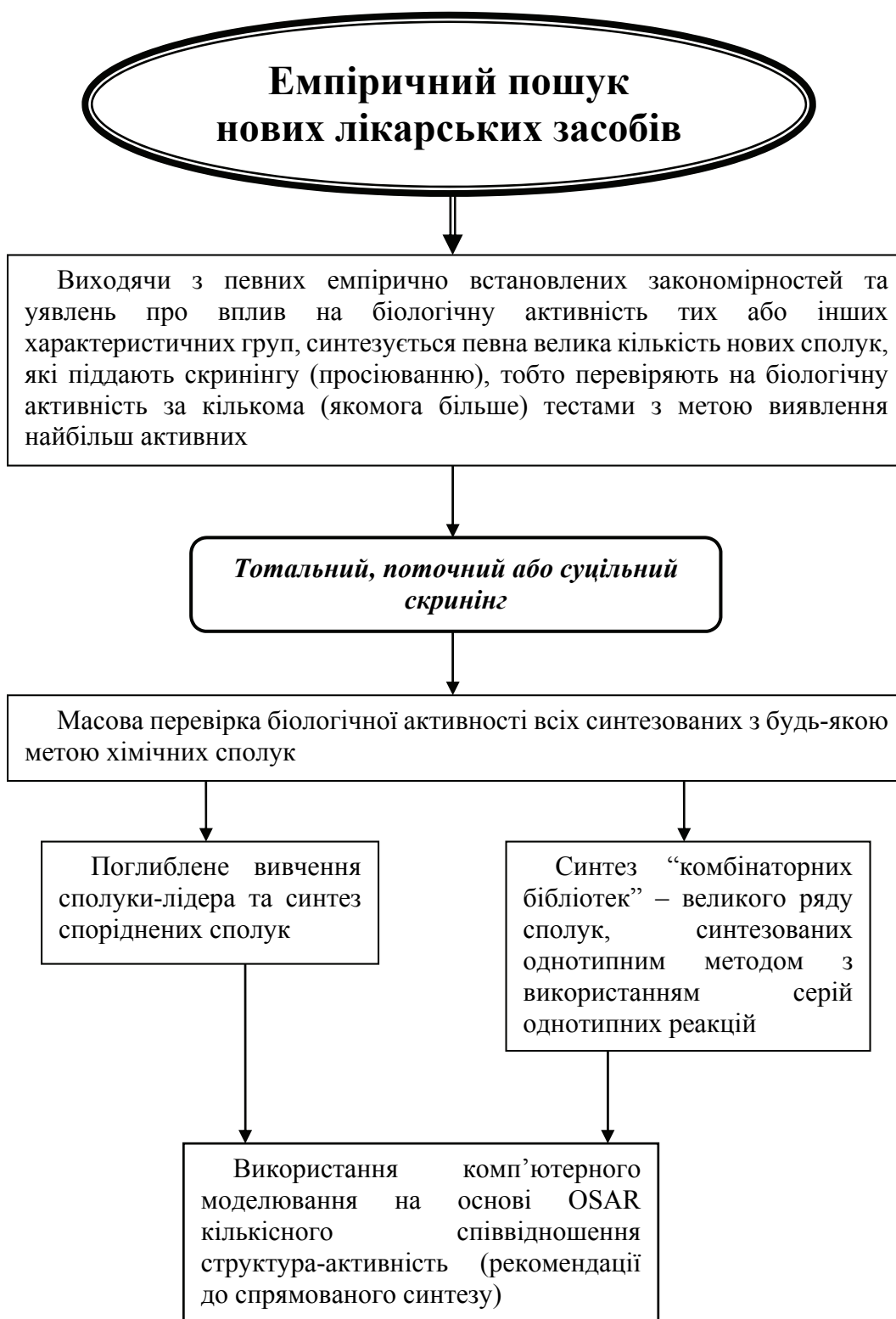


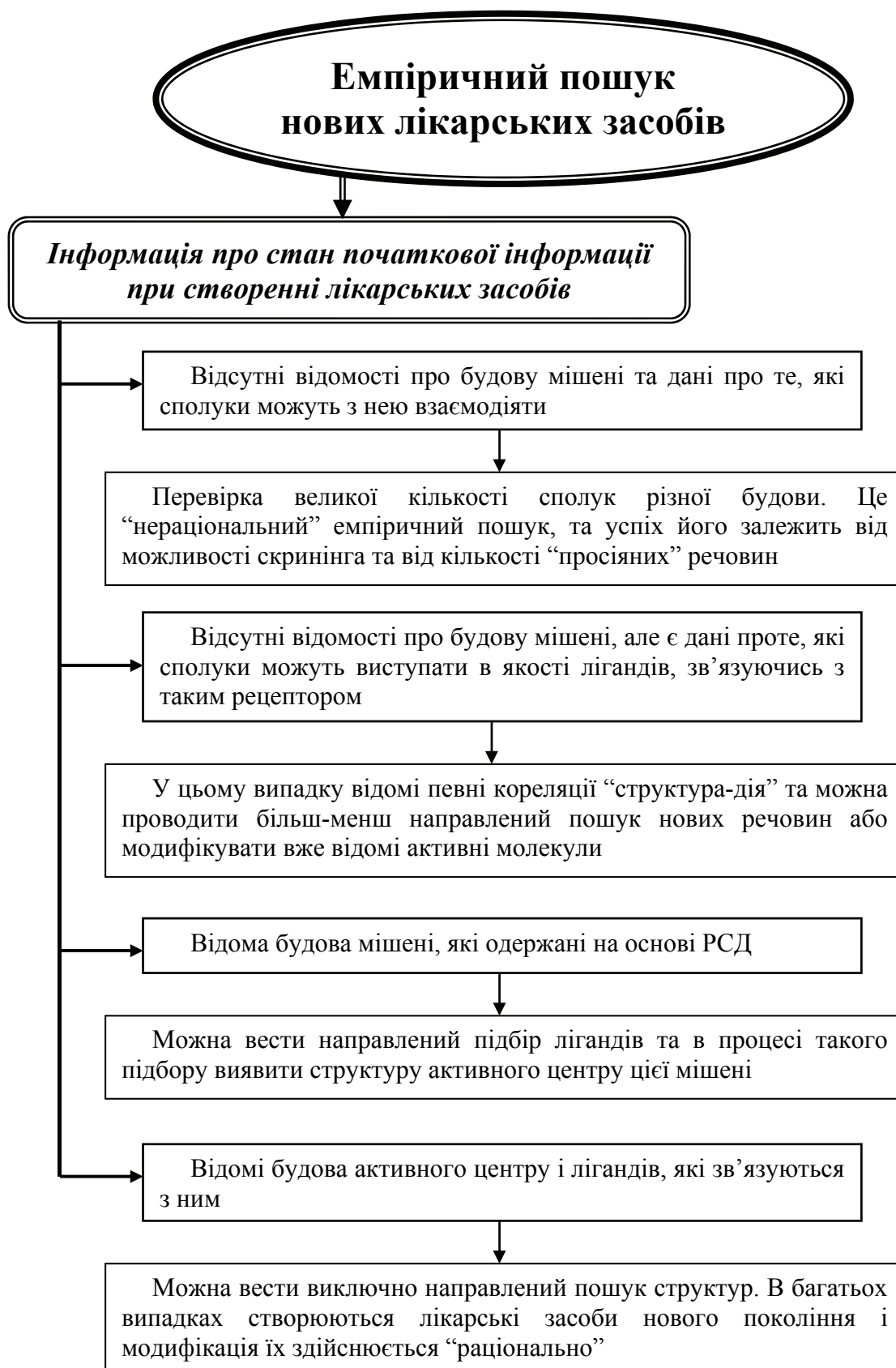




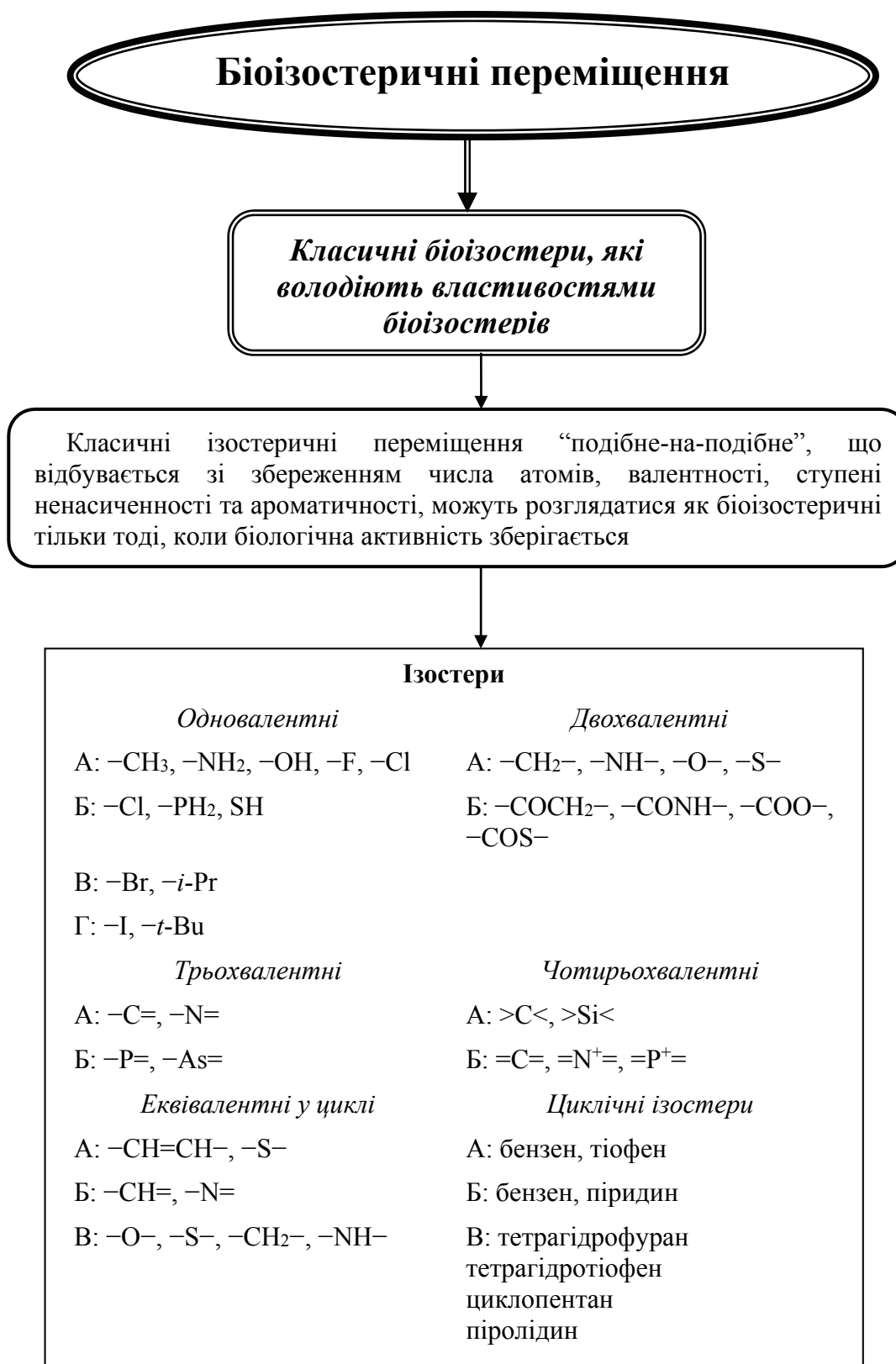


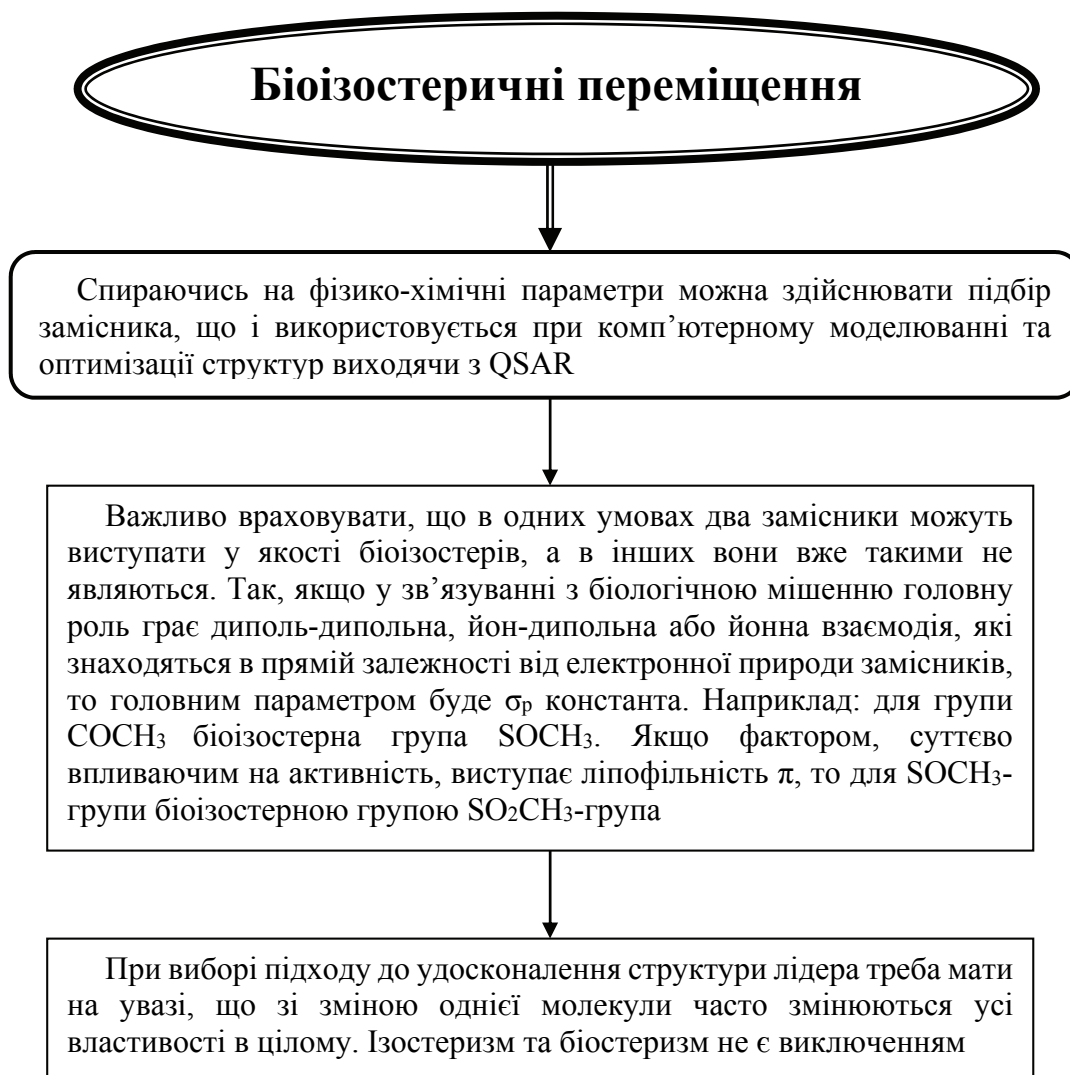












Конформаційні обмеження

Структурна перебудова молекули направлена на збереження незмінними усіх характеристичних груп, що зв'язуються з рецептором, і у той же час прагне зафіксувати їх у “активній” конформації. Конформаційні обмеження є дуже потужним інструментом оптимізації структури лікарського засобу

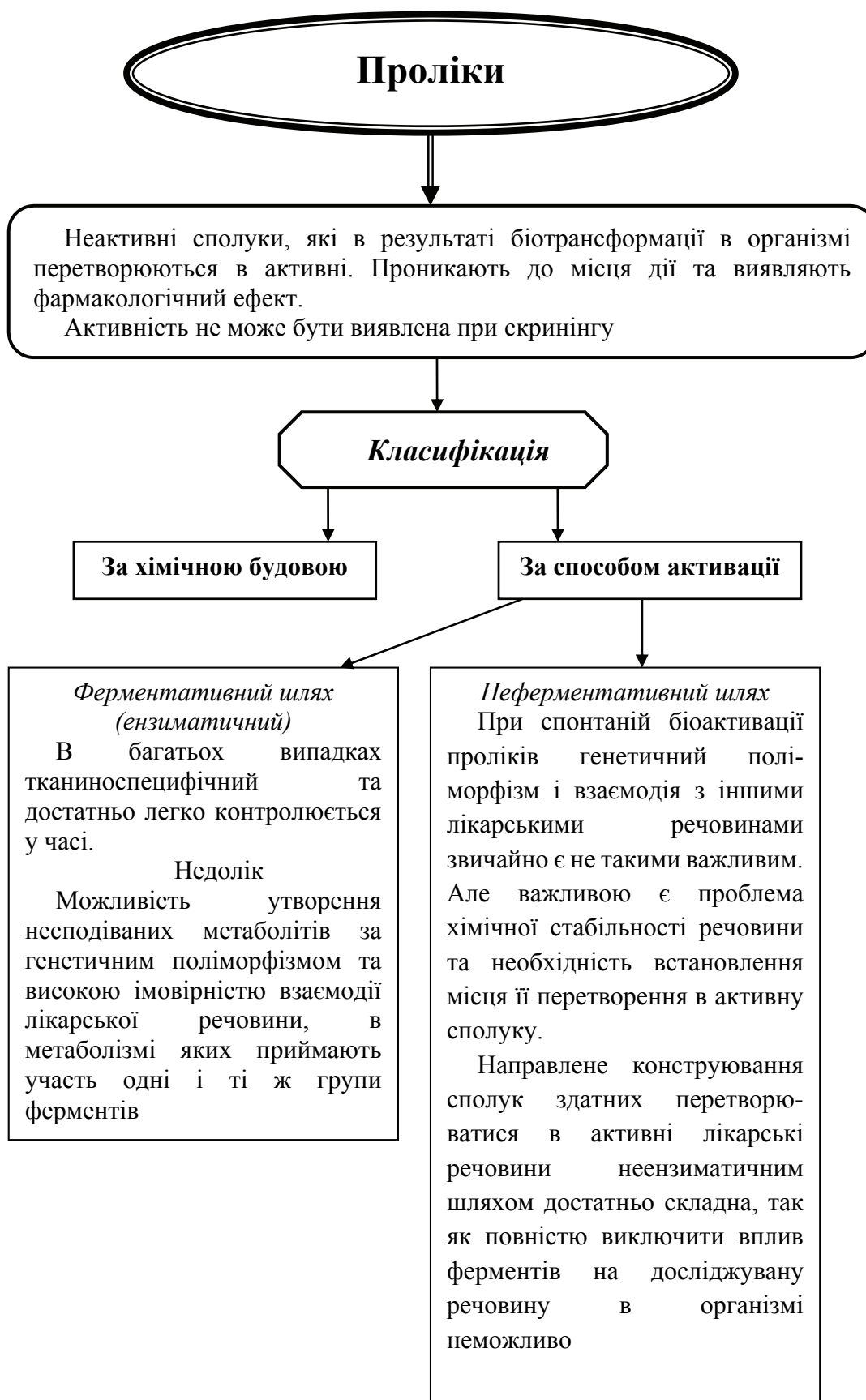
Шляхи досягнення фіксованої конформації

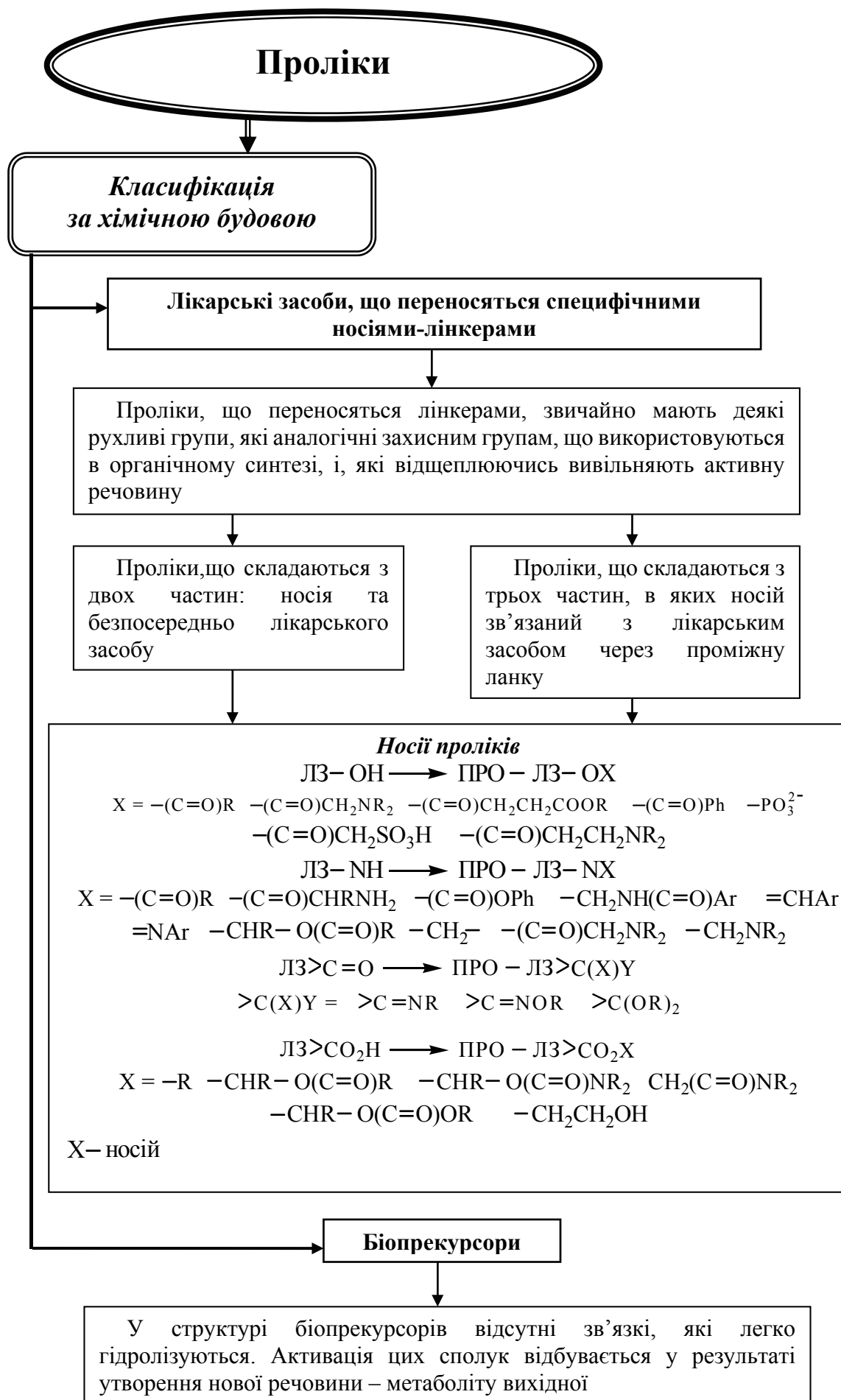
1. Введення метильної групи, стерично обмежує вільне обертання зв'язку.
2. Використання внутрішньомолекулярних зв'язків.
3. Введення ненасиченого зв'язку, що фіксує відносне положення гемінальних та віцінальних замісників.
4. Циклізація, що перетворює замісники в ендоциклічні або залишає їх екзоциклічними

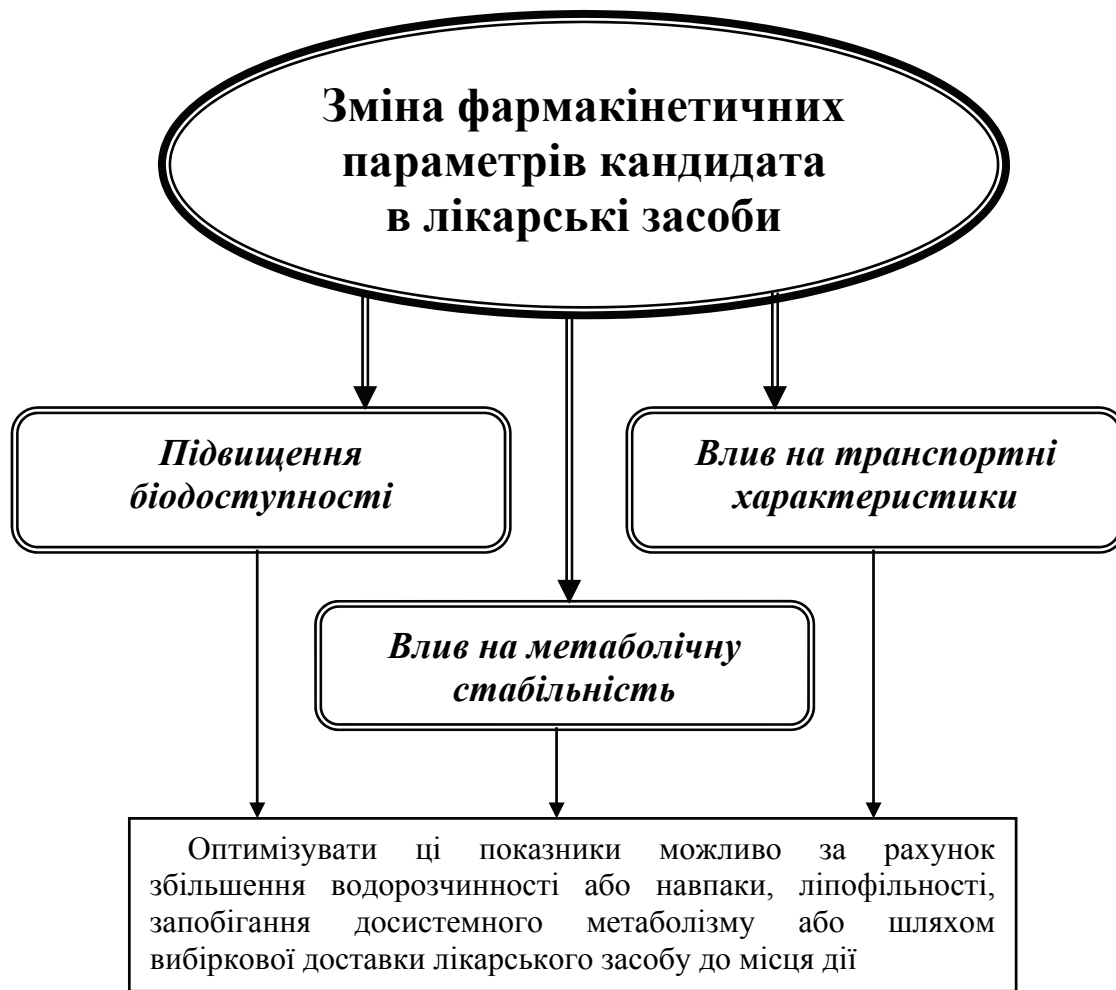
Результат

1. Виділення з загальної структури “фармакофора”.
2. Підвищення селективності у зв'язуванні з рецептором або ферментом.
3. Підвищення афінної взаємодії.
4. Виявлення структури антагоністу.
5. Підвищення хімічної (метаболическої) стабільності.
6. Мімікрювання третинної структури білка.
7. Виявлення нової оригінальної структури

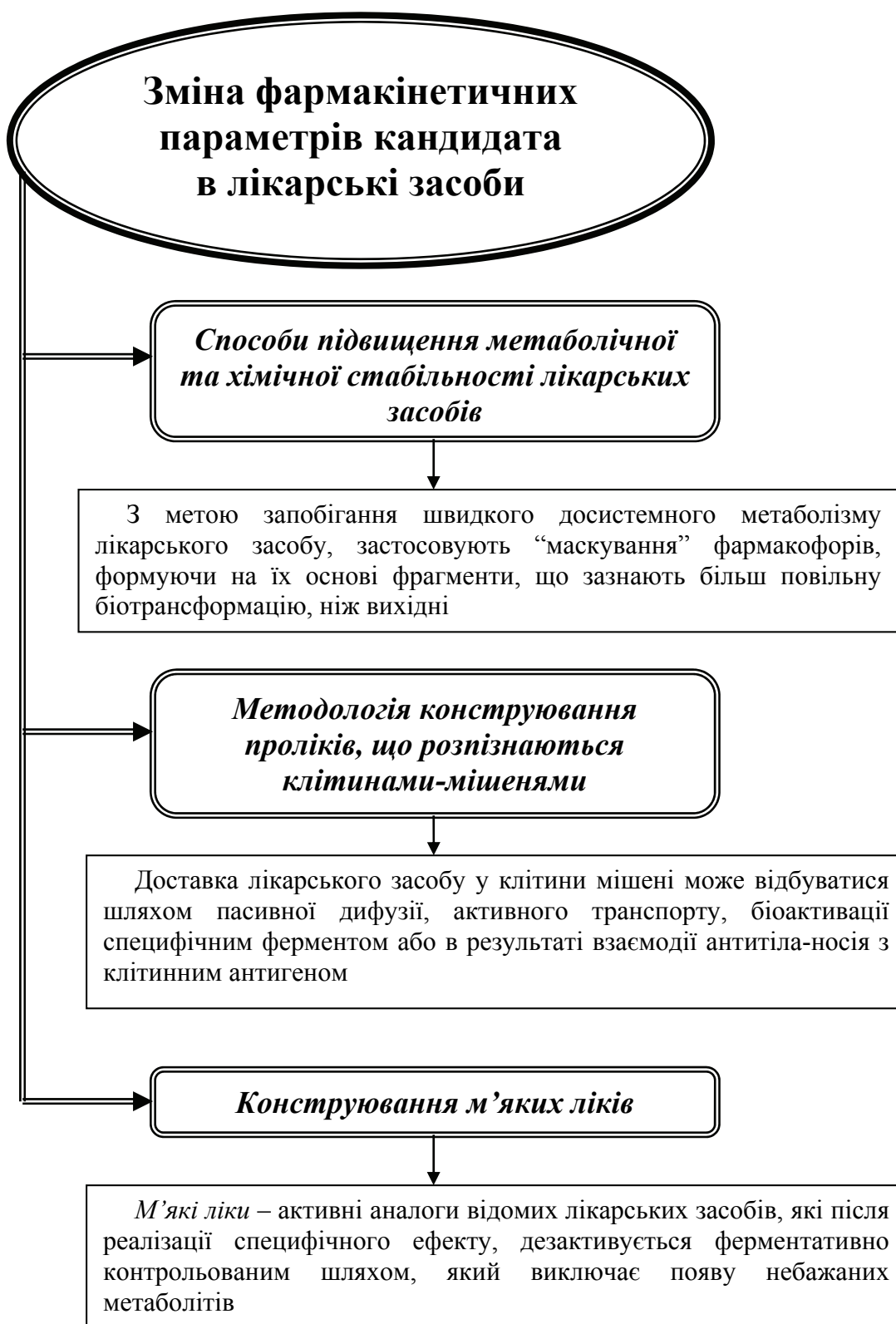
Фармакофор – повне просторове розташування характеристичних груп у молекулі, яке забезпечує взаємодію з біологічною мішенню











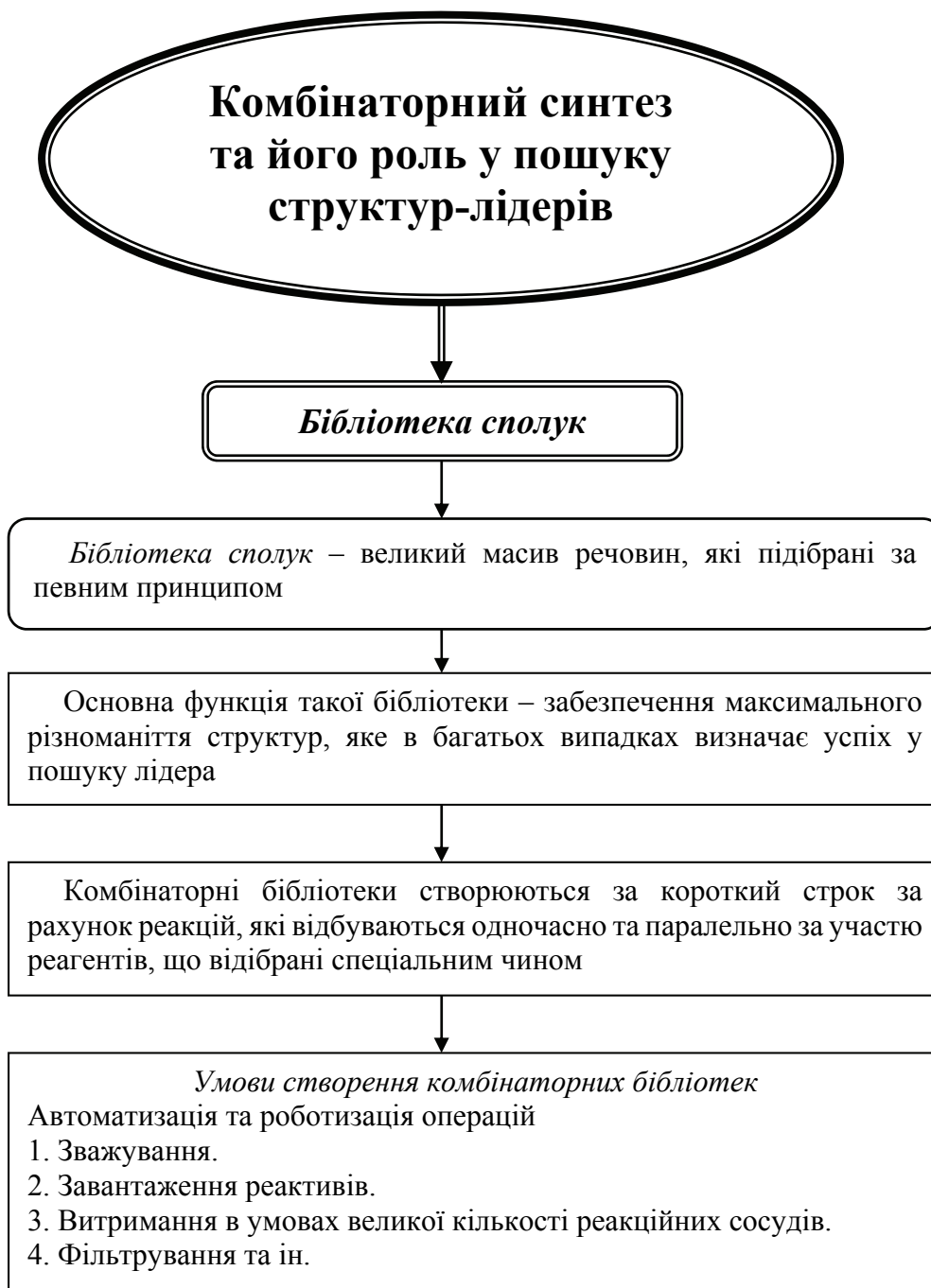
Комбінаторний синтез та його роль у пошуку структур-лідерів

Необхідність застосування комбінаторного синтезу

Швидкий прогрес у молекулярній біології та генній інженерії зумовив кардинальні зміни у процесі відбору потенціальних кандидатів в лікарські засоби. Були встановлені на молекулярному рівні механізми виникнення та розвитку багатьох захворювань. З'явилась можливість виділяти біологічні мішені та використовувати їх для проведення скринінга нових речовин *in vitro*. До кінця 80-х р.р. 20-століття швидкість скринінга стала випереджати синтез нових речовин. Виникла необхідність у high-through-put synthesis (синтезу великих масивів хімічних сполук). Дана проблема розв'язалась з появою комбінаторного синтезу

Комбінаторна хімія – стратегія синтезу великих масивів хімічних сполук та сукупність високотехнологічних методів, які дозволяють одержати за короткий проміжок часу від декількох сотень до десятків тисяч речовин

Комбінаторний синтез характеризується тим, що реакції за участю великого числа однотипних реагентів – “будівельних блоків” (building blocks – BB) – відбувається одночасно у суміші в одному або паралельно у різних реакційних посудинах



Комбінаторний синтез та його роль у пошуку структур-лідерів

Етапи еволюції вимог до сполук, що призначені для скринінгу

До 1984 р.

Можливість дослідження тільки індивідуальних високо очищених сполук

1984-1985 р.р.

Можливість скринінгу індивідуальних неочищених пептидів, одержаних паралельним синтезом, але не гетероциклічних або будь-яких інших традиційних продуктів органічного синтезу

1986-1990 р.р.

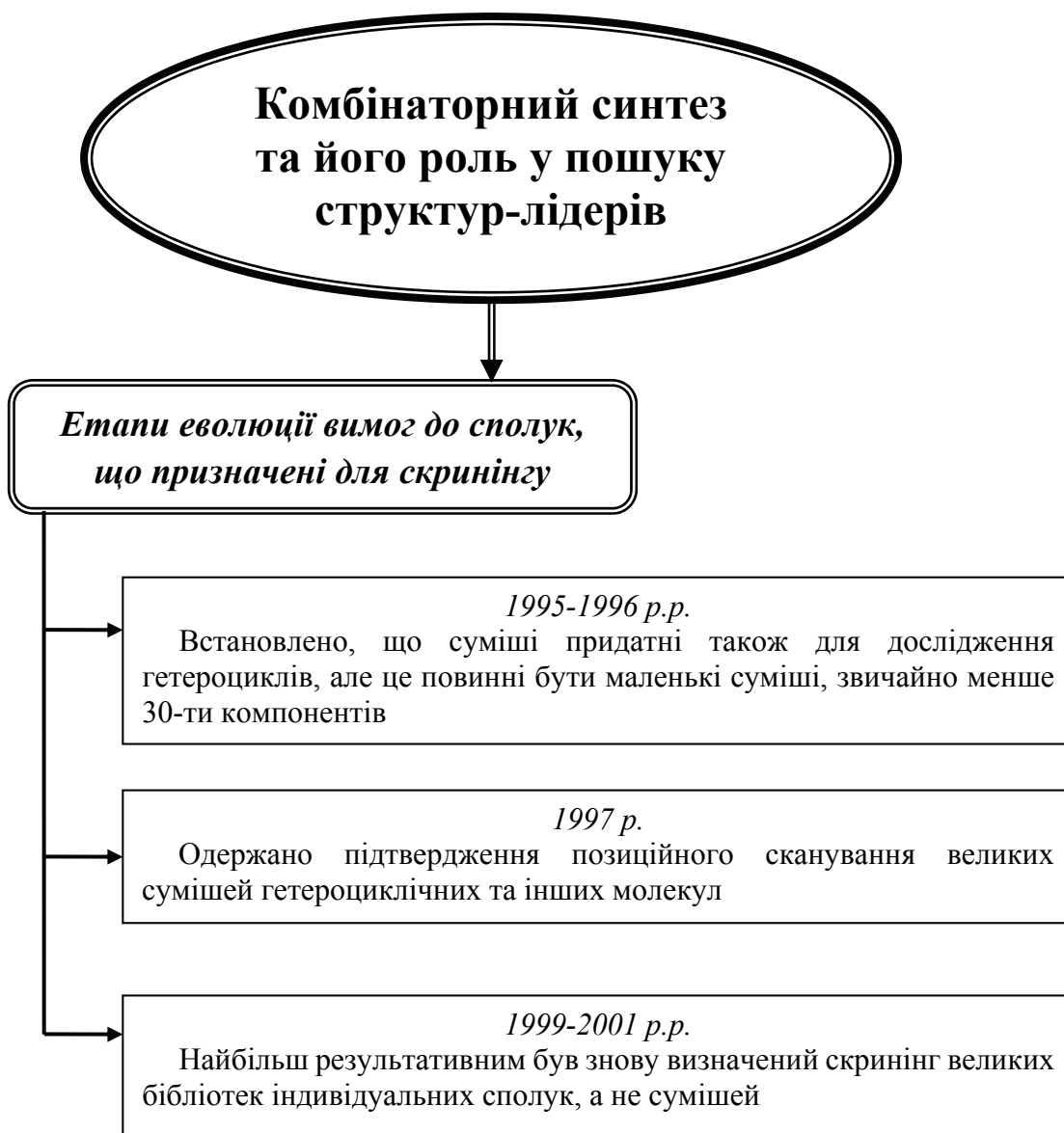
Ідея проведення біологічних досліджень сумішей

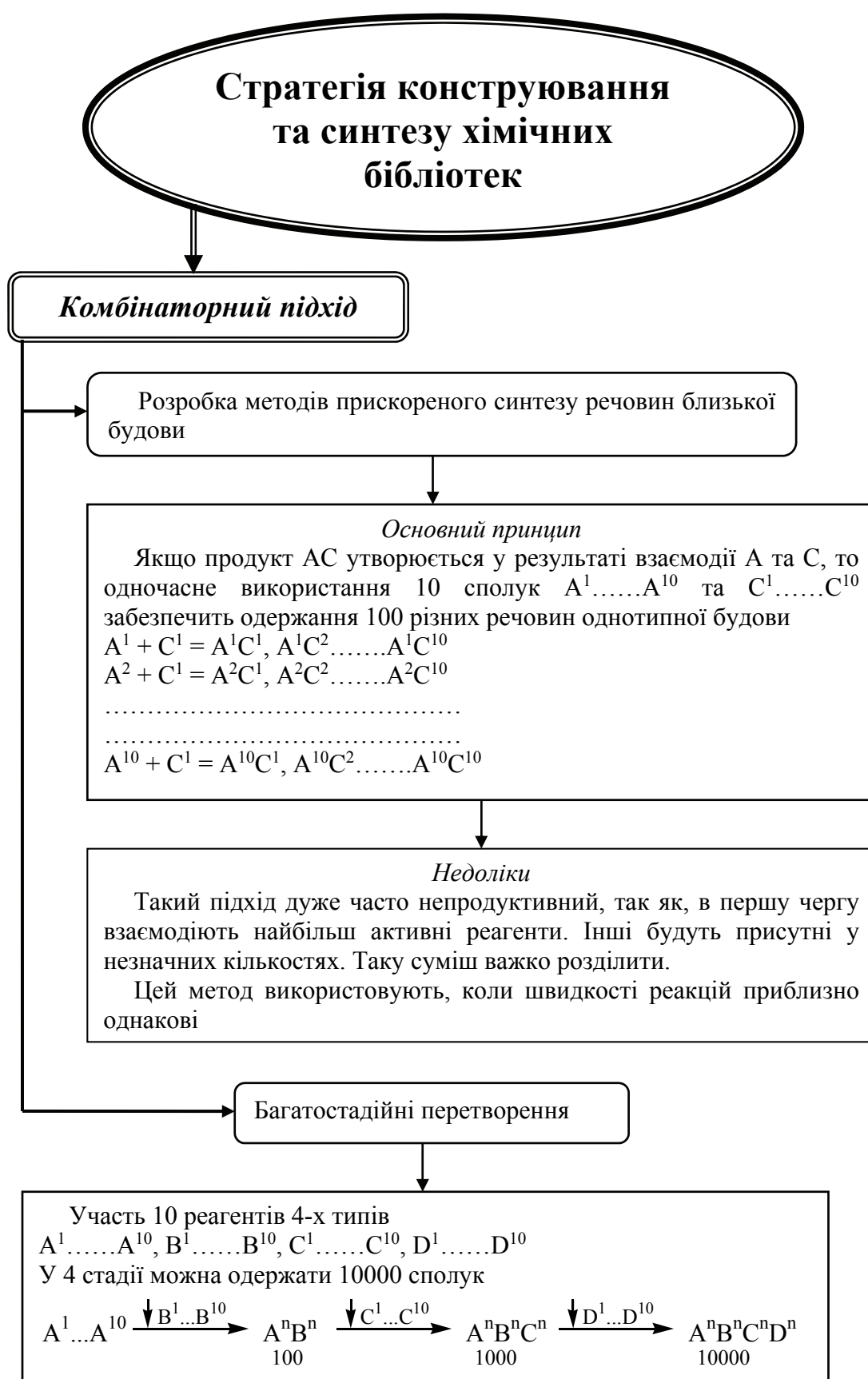
1991 р.

Показано, що скринінг сумішей можливий, але тільки для пептидів, а ітераційний процес розділення дуже складний

1992-1994 р.р.

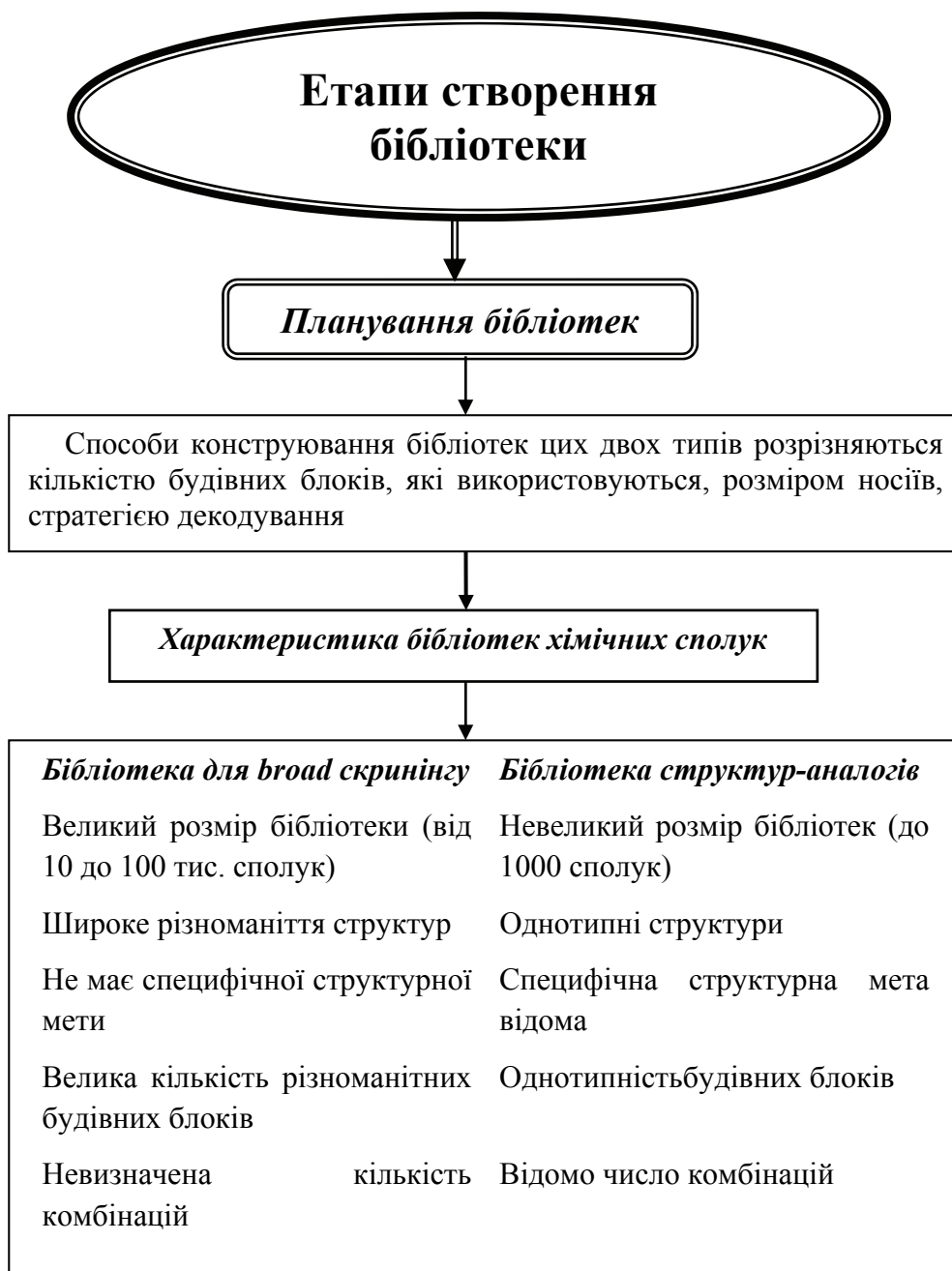
Одержано підтвердження пропозиції про можливість позиційного сканування сумішей пептидів, пептоїдів та пептидоміметиків, однак, ця процедура розпізнавання активних сполук у сумішах вважалась неприйнятною для лікарськоподібних молекул

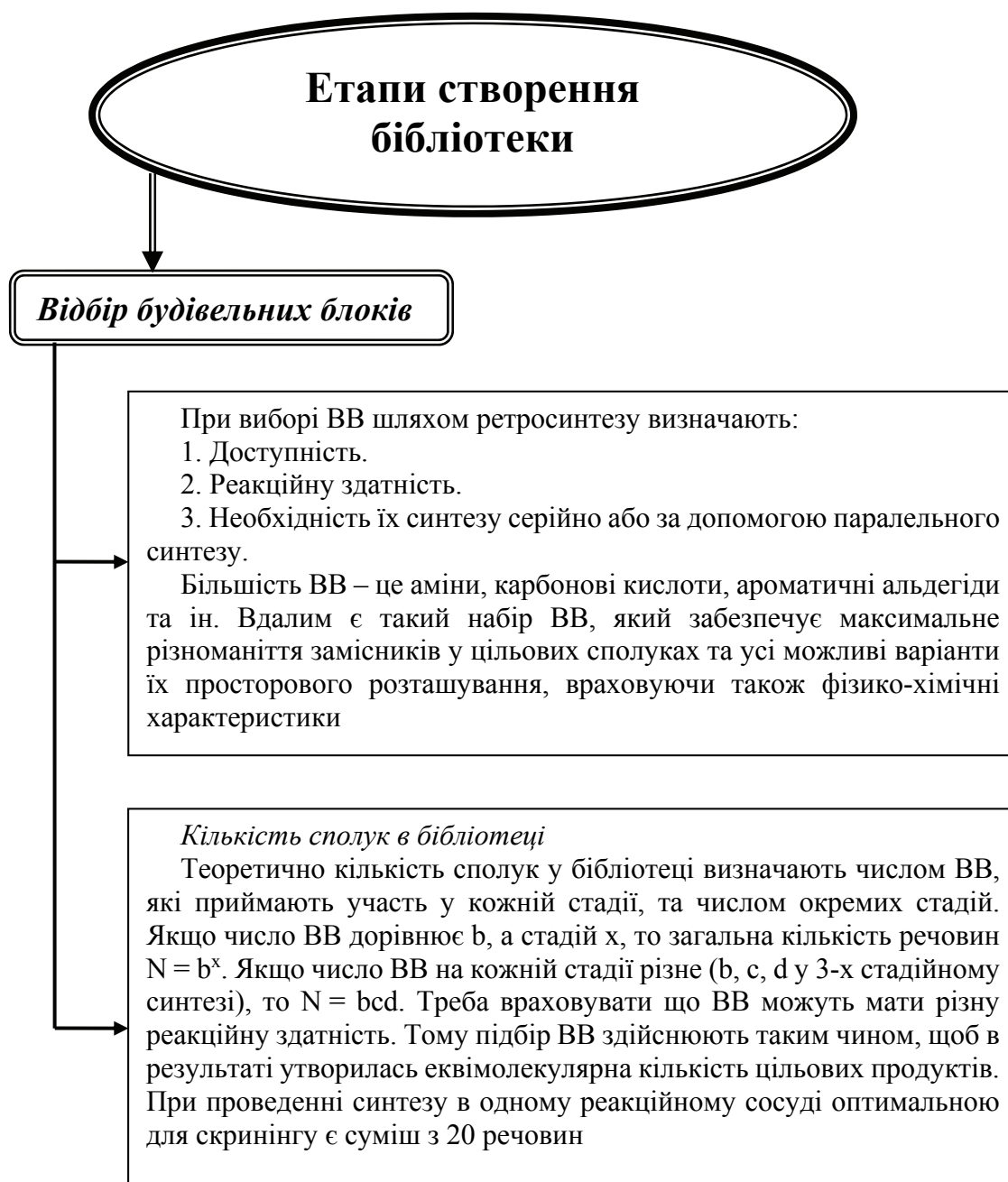


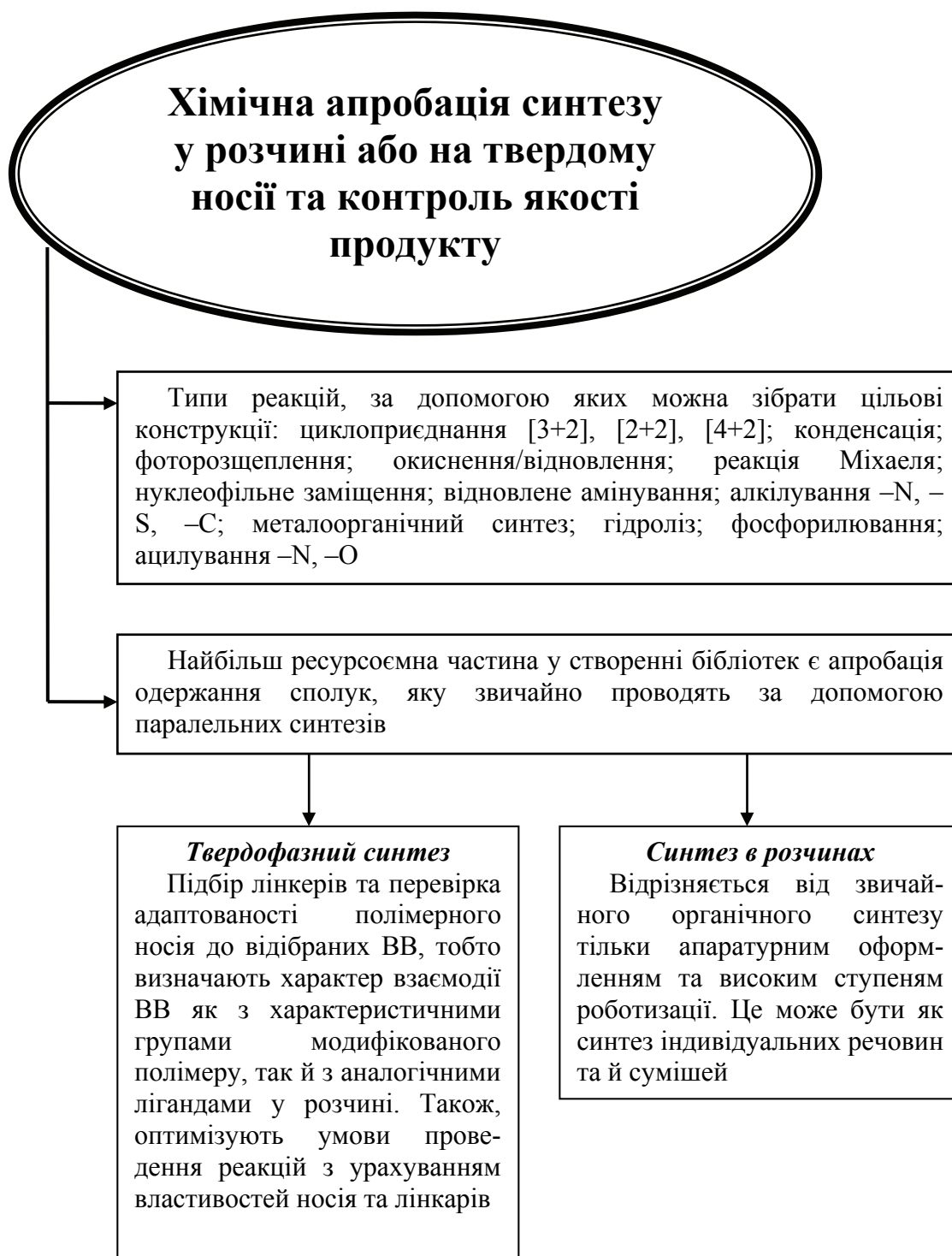








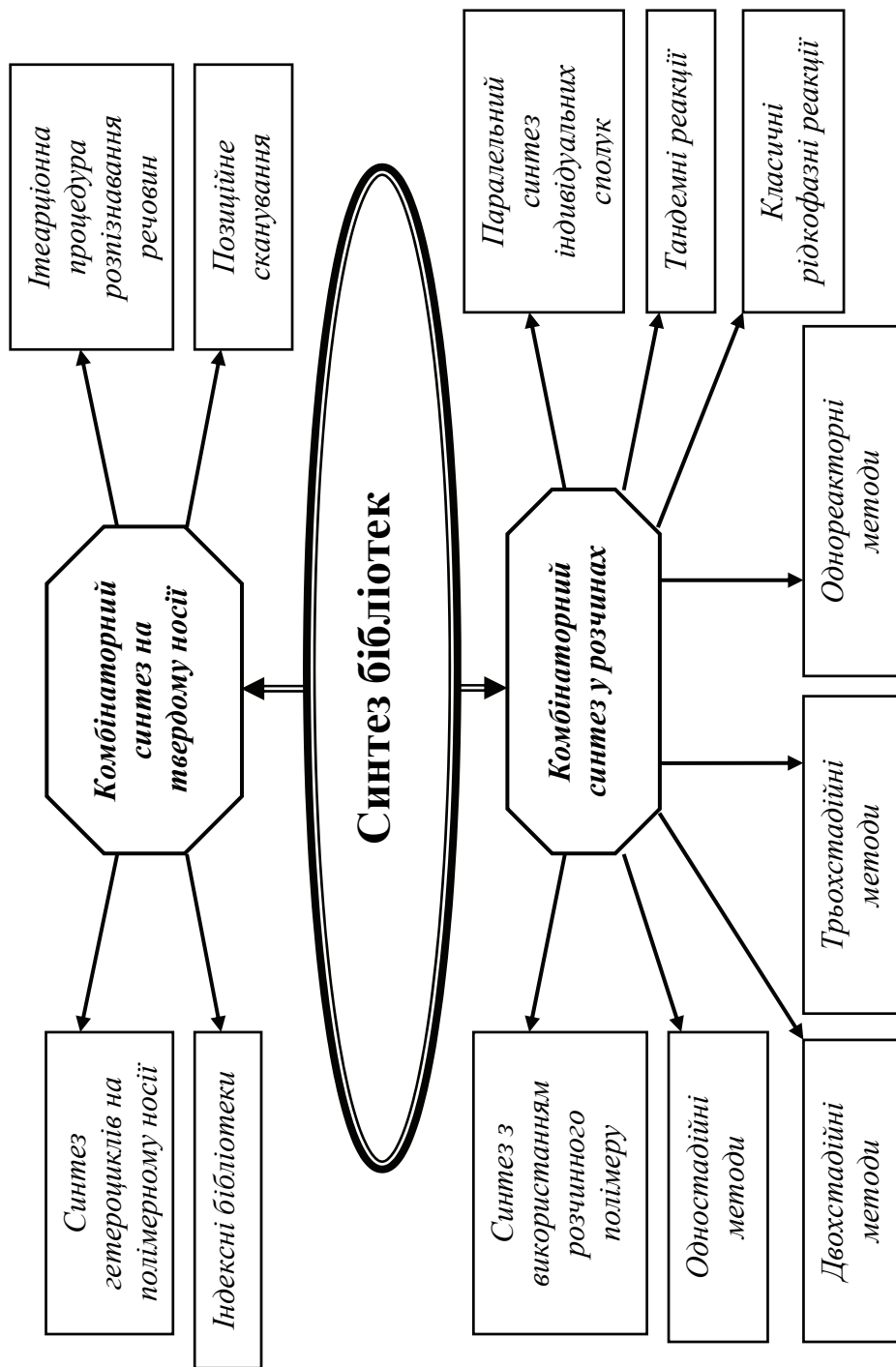


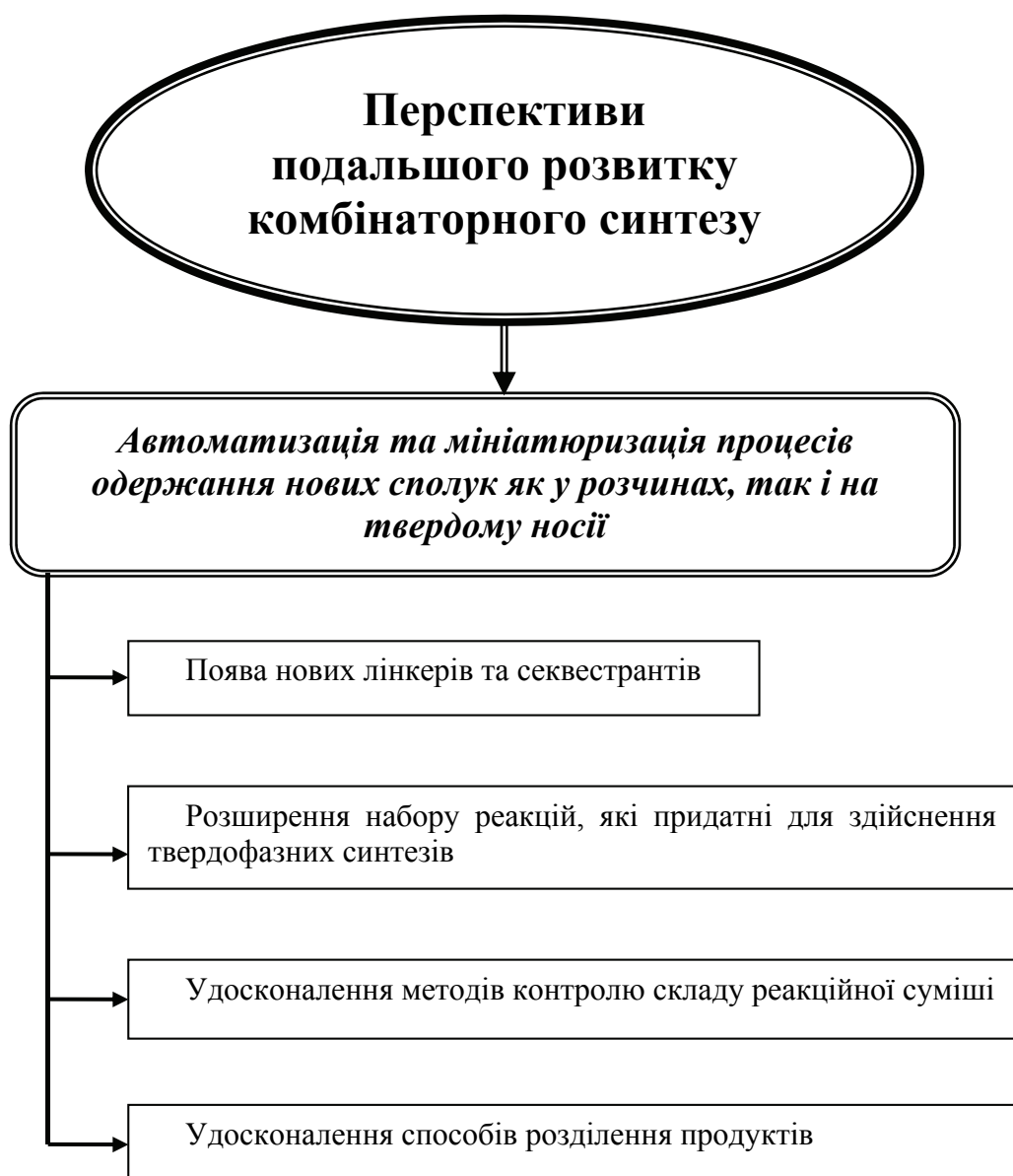


Етапи створення бібліотеки

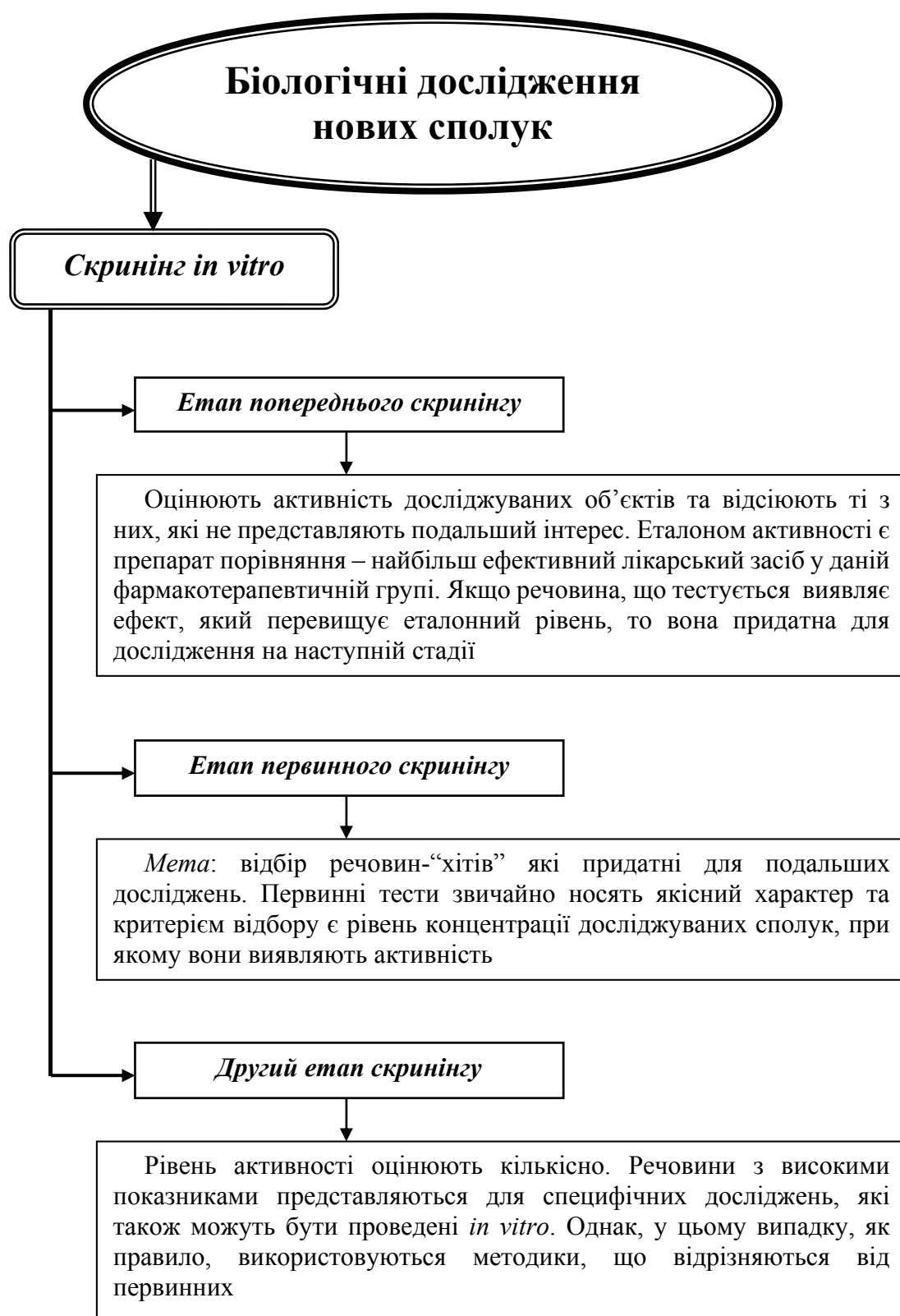
Порівняльна характеристика рідкофазного та твердофазного синтезу

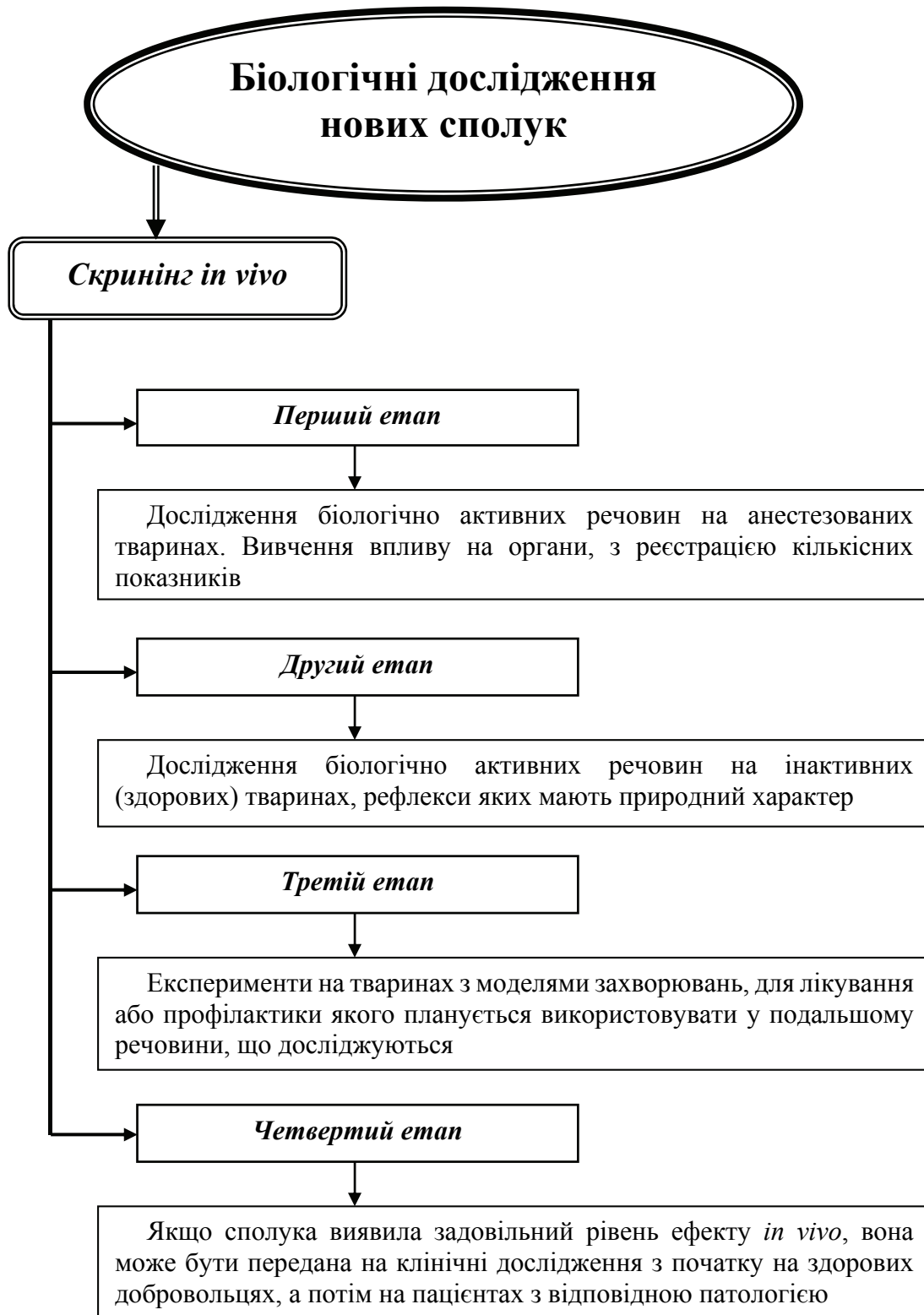
| <i>Синтез на твердому носії</i> | <i>Синтез у розчині</i> |
|--|--|
| Переваги | |
| Реагенти можна використувати у надлишку, у подальшому не виникає проблем з розділенням. Реакції йдуть до кінця | Можна використовувати будь-які органічні реакції |
| Очистка продуктів здійснюється промивкою гранул носія | Не потрібна адаптація реагентів до нових умов проведення процесів |
| Простота автоматизації процесу синтезу | Відсутність додаткових стадій, пов'язаних з приєднанням до лінкери та розщеплення лінкера |
| Можливість проведення розщепленого синтезу | Можливість одержання необмежених кількостей речовин |
| Недоліки | |
| Відсутні точні дані про витрати часу на проведення синтезу | Неможливо використовувати реагенти у надлишку із-за складності очистки цільових продуктів від домішок вихідних речовин |
| Наявність додаткових стадій по зв'язуванню з лінкерами та їх розщепленню | Автоматизація процесів виділення речовин та їх очистки являє певні складності |
| Носії та лінкери обмежують використання широкого набору реакцій | |
| Недостатньо розвиті методи контролю протікання процесів | |

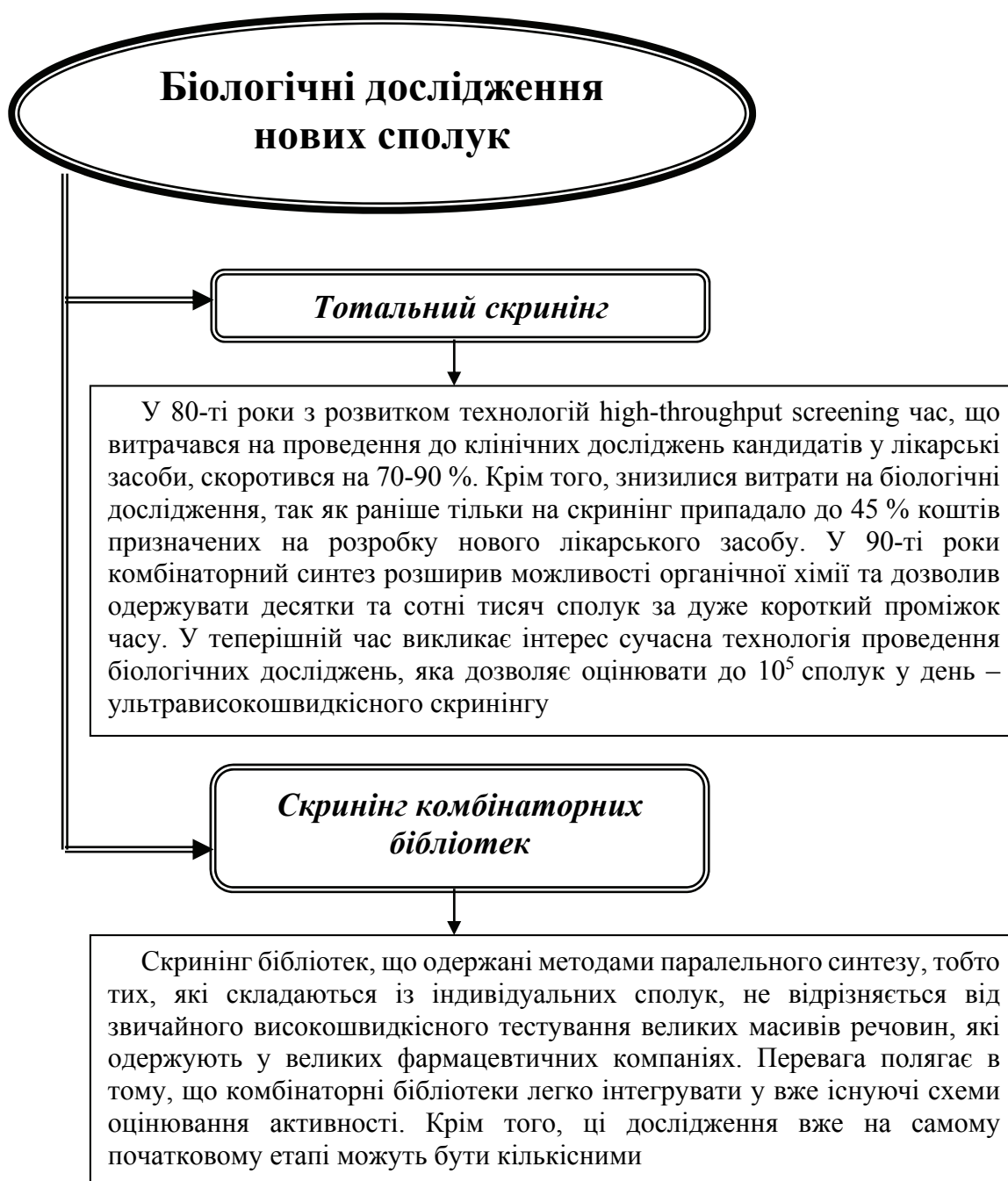












Алфавітний показчик

[1,4]-Бензодіазепіни 133, 134, 213
1,2-Дигідроген-3Н-[1,4]-бензодіазепін-2-он 133
1,4-Дигідропіридини 148
10,11-Дигідроген-бензо[b,f]тієпін 132
1-Метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин 211
2-Метил-1,4-нафтохінон 195
2-Оксопірилідин 127
2-Трифторметилфенотіазин 72
4-Епітетрациклін 137
5-Дезоксиаденозилкобаламін 187
8-Метоксипсорален (фурокумарин) 214

G-білки 30
N-(2-гідроксиетил)піперазин 129, 131
N-(γ -гідроксипропіл)піперазин 132
N,N-Діалкілгідразини 88
N- β -Оксиетилпіперазин 135
N-Метилморфінан 125, 126
N-Метилпіперазин 130, 131, 135
N-Метилпіразин 129, 132
OSAR 227, 228

α , β -Адреноблокатори 140, 166, 168
 α_1 -Адреноблокатори 166, 172
 α_2 -Адренорецептори 166, 173, 174
 α -Продин 114
 β -Адреноблокатори 141, 150, 157, 158, 166, 168
 γ -Аміноспирти 101
 δ -Амінолевулінатсинтетаза 185

Абсорбція лікарського засобу 11, 15, 18, 22, 238
Агоністи (міметики) 33, 38, 57
Агоністи-антагоністи 33
Агрегація 176
Аденозин 151, 181
Аденозинмонофосфат (АМФ) 217
Аденозинтрифосфат (АТФ) 153, 155
АТФ-лонг 155
Адипоцити 165
Адреналін 42, 192, 217
Адреналіну гідрохлорид 157
Азолідин 93
Аксерофтол 194
Активация 39
Активний транспорт 22, 24
Алелодипін 141
Аліксірін 174
Алкалоїди 217

Алоксим 212
Алостерична взаємодія 38
Альбумін 25
Альдегіди 84
Альдостерон 169, 170
Аміди 87
Амінотрансфераза 185
n-Амінофенол 101
Аміодарон 141, 146, 157, 159
Амітал 60
Амлодипін 140, 145, 146
Амфетамін 107, 108
Анаприлін 141, 157, 158
Ангіотензин 169-171, 174
Ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) 166, 169-171
Анілін 99
Аноретики 108
Антагоністи (блокатори) 33, 38, 57
Антагоніст вітаміну В₂ 77
Антагоністи вітаміну К 176
Антиагреганти 141, 152
Антибіотики тетрациклінового ряду 137, 216
Антидот 212
Антиконвульсанти 74
Антиоксиданти 142
Антипаркінсонік 102
Антисептичні засоби 207
Апресин 140, 175
Апробація 249
Аритмія 156, 157
Ароматичні сполуки 95, 96
Аспаркам 160
Атенолол 141, 157, 158
Атеросклероз 147, 161
Аутоінгібування 42
Афінітет (спорідненість) 33
Афінність 57
Ацетил-КоА-карбоксилаза 190
Ацетилхолін 64, 181, 183, 212
Ацидоз 181
Ацикловір 205, 206
Барбітал 60
Барбітурати 60
Бендрофлуметазид 74
Бензогексоній 174
Бензоморфан 120
Бібліотека сполук 228, 241, 244-248, 250, 251
Білки 20, 21, 30
Біоактивація 239
Біодоступність 18, 226, 237

Біоізостери 229, 231, 232
Біоізостеричні переміщення 230-233
Біологічно активні речовини (БАР) 47,48
Біопрекурсори 236
Біотестування 220
Біотрансформація або метаболізм 11, 27, 221
Біофаза 18
Біфенілтетразоли 171
Брадиаритмія 157
Брадикініни 153, 169, 170
Бромкамфора 137, 216
Бутирофенони 79, 105, 106
Валідол 35, 141, 151
Валсартан 140, 171
Верапаміл 141, 145, 146, 157, 172
Відарабін 204
Вінкамін 178
Віріон 202, 203
Віруси 201
Вітаміни, класифікація 179, 180
 В₁ (тіамін) 181
 В₂ (рибофлавін) 76, 142, 182
 В₃ (пантотенова кислота) 186
 В₅(вітамін РР) 184
 В₆ (піридоксин) 185
 В₁₂ (ціанкобаламін) 186, 187, 189
 В_с (фолієва кислота) 188, 189, 192, 209
 Н (біотин) 190
 С (аскорбінова кислота) 191-192
 А (ретиналь) 193-194
 К (філохінон) 195-196
 Е (токоферол) 142, 197, 198
 D (кальцифероли) 199
 F 200
Внутрішня активність 32
Водневі зв'язки 54
Вуглеводні 67
Галогени 61, 67, 68, 81-84, 95-97
Галоперидол 79
Гангліоблокатори 166, 174
Ганцикловір 205
Гем 185
Гематоенцефалітичний бар'єр 26, 89
Гепарини 176
Гетероциклічні сполуки 110
Гіалуронідаза 153
Гідразини 88
Гідроксилування 192
Гідроксиметилглутарил-СоА-редуктаза 164
Гідроморфон 122, 124
Гідрофобний ефект 53

- Гідрохлортиазил 140
Гіперреактивність 167
Гіпертензія артеріальна 166
Гіпоксія 155
Гістамін 153, 154
Глікогеноліз 168, 217
Глікозилтрансфераза 194
Гліколіз 155
Глікопротеїни 193, 194
Гліцерид 200
Глутаматдекарбоксилаза 185
Глутатіон 191
Глюкагон 157
Глюкокортикоїди 40
Глюконеогенез 190
Гормони 29
Гранічні ліпіди 21
Гуанозинмонофосфат (ГМФ) 30
Гуанілатциклаза 143
Дегідрогенази 182, 193
Дезамінування 185
Дезінфекційні засоби 207
Дезоксигуанозин 206
Дезоксигуанозинтрифосфат 206
Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) 187, 189, 201, 202, 204, 206, 214
ДНК-вмісні віруси 201
ДНК-полімераза 204, 206, 192, 210, 215
Декарбоксилаза 181, 185
Декарбоксилювання 190
Дибазол 175
Дибенз[b,f]тієпін 132
Дибенз[b,e][1,4]діазепін 132
Дилтіазем 145, 146, 157, 172
Дипіридамол 141
Діпіроксим 212
Диполь-дипольне зв'язування 52, 55
Дисперсійна або Ван-дер-Ваальсова взаємодія 52, 53
Дифенілбутиламін 105, 106
Дифенілметан 100
Дифенін 36, 157
Дифлуфенісал 75
Дифузія 18, 19, 22, 23
Діазепам 78, 133, 134, 213
Дімедрол 101
Діуретики 77, 167
Дія ліків 34-37
- анальгетична (аналгезивна) 75, 100, 99, 104, 114, 120-125, 153, 154, 173
 - антиангінальна 149, 150, 159
 - антиандрогенна 75
 - антиаритмічна 155, 159

- антигеморагічна 195, 196
- антигістамінна 100
- антигіпертензивна 127, 168, 171-174
- антидепресивна 129
- антиконвульсійна 110, 111
- антималярійна 119
- антимікробна 209
- антипіретична 154
- антирадикальна 198
- антисептична 90
- атерогенна 161
- вазорегуляторна 178
- гіполіпідимічна 165
- жарознижуюча 153, 154
- збуджуюча 128
- кардіодепресивна 158
- мембраностабілізуюча 158, 198
- нейролептична 105, 106, 129, 131, 132, 135, 136
- нейротоксична 116
- протиатеросклеротична 147
- протівірусна 76
- протизапальна 153
- протикашлева 124, 126
- протиспастична 128
- протисудомна 90
- психотропна 115
- резорбтивна 35
- рефлекторна 35
- седативна 90, 100, 173
- селективна 37
- снодійна 173
- спазмолітична 175
- транквілізуюча 133, 134
- холінолітична 100

Дофамін 195, 213, 218

Дофамінгідроксилаза 211

Дротаверин (но-шпа) 141, 151

Есенціале 142

Ейкозаноїди 165

Екскреція 28

Елімінація 28

Еналаприл 140, 169

Ендоцитоз 165

Енкефаліни 93, 94

Енпіролін 74

Епрозартан 171

Ергокальциферол 199
Ериніт 143
Етаперазин 72
Етери 83
Етіонамід 210
Ефедрин 42
Зарин 212
Зіксорин 39
Івабрадин 141
Ідоксуридин 204
Ізомерія
- геометрія 47
- конформаційна 64
- оптична 65
Ізоніазид 209
Ізосорбїду динітрат 141, 144
Ізосорбїду мононітрат 141, 144
Ізостери 230
- біоізостери 230
- класичні 230, 231
- некласичні 230, 232
Імуноцитокіни 153
Інгібування 39
Індапамід 167
Інозиндегідрогеназа 204
Інфіціювання 202
Іпрозид 210
Йодифікація 221
Йодпровідні антибіотики 51
Йонне зв'язування 52, 55
Кавітон 178
Калію оротат 142
Калію хлорид 160
Кальцитріол 199
Кальцифероли 199
Камфора 137, 216
Кандесартан 140
Капсиди 201
Каптоприл 140, 169, 170
Карбамати 82
Карбоксибіотин 190
Карбоксилаза 190
Карбоксилювання 190
Карведилол 140, 168
Кардіоміоцити 158-160
Каталаза 165
Катехоламіни 158, 192
Кверцетин 142
Квінаприл 140
Кислоти

- γ -аміномасляна (ГАМК) 40, 185, 208, 213, 215
- арахідонова кислоти 152, 200
- аскорбінова 190, 191
- ацетилсаліцилова (аспірин) 141, 152-154
- вольпрова 86
- глютамінова 142, 188, 196, 209
- гомогентизинова 192
- дегідроаскорбінова 190
- жовчні 165
- ізонікотинова (4-піридинкарбонова) 210
- карбонові 85
- α -кетоглутарова 181, 183
- ліолева 200
- ліоленова 200
- 5-метилтетрагідрофолієва 186
- мевалонова 164, 165
- мефенамінова 78
- молочна 181
- нифлумова 73
- нікотинова 162, 165, 184
- п-амінібензойна (ПАБК) 188, 209
- піровиноградна 181, 183, 103
- ретиноєва 193, 194
- саліцилова 98
- тетрагідрофолієва (ТГФК) 188, 189, 192
- флуфенамінова 73, 81
- фолієва 188, 189, 190, 209
- фузаринова 211

Кінази 206

Кінуреніназа 185

Класифікація лікарських засобів 9

Клофелін 173

Коагуляція 176

Ковалентне зв'язування 52, 55

Коензим 183

Колаген 192

Комбінаторна бібліотека 241, 256

Комбінаторна хімія 240

Комбінаторний синтез 240-243

Комбінування 221

Конформаційні обмеження 234

Кортикостероїди 183

Кофактор 190, 196

Кофермент 188

Кофермент А (КоА) 183

Креатинфосфокіназа 175

Кромакалін 127, 213

Ксенобіотики 29

Кумуляція 41, 45

Лабеталол 168

Лактон діенолгулонової кислоти 191

Левоміцетин 77

Ліганд-зв'язуючий домен 29

Ліганди 29, 33, 47

Лідер 226, 227, 230, 233, 242

Лідокаїн 157

Лізиноприл 140, 169

Лікарські засоби 9

- агоністи центральних α_2 -адренорецепторів 166, 173
- агоністи імідазолінових (I_1) рецепторів 166, 174
- адреноміметичні 157
- анаболічні 142
- антагоністи кальцію (блокатори кальцієвих каналів) 139-141, 145-148, 157, 166, 172
- антагоністи центральних α_2 -адренорецепторів 166
- антиангінальні 139, 141, 142, 149, 150, 159
- антигіпертензивні 139, 166-175
- антипаркінсоніки 102
- антисептичні 207
- бензопіранові 127, 213
- блокатори калієвих каналів 159
- блокатори рецепторів ангіотензану II 140, 166
- брадикардичні 141
- вінцеворозширювальні 141, 151
- гангліоблокуючі 166, 174
- гіпертензивні 139
- гіполідемічні (протиатеросклеротичні) 139, 161-165
- гіпотензивні 80
- дезінфікуючі 207
- діуретики 140
- електроноакцепторні 142
- енергозабезпечувальні 142
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) 140, 166, 169, 170
- інгібітори реніну 166, 174
- кардіопротектори 155
- кардіотонічні 139, 140
- ксенобіотики 29
- м'які 239
- негетероциклічні 171
- нейролептичні 79, 132
- нейропротекторні 80
- непрямой дії 140
- нестероїдні протизапальні 73
- органічні нітрати 140, 141, 143
- периферичні вазодилататори 140
- піридинового ряду 210-219
- протиаритмічні 139, 156, 157, 160
- протипухлинні 76
- прямої дії 140
- рефлекторної дії 151
- сечогінні 166
- спазмолітичні 175, 177
- стимулятори нервової системи 73
- структурно неспецифічні 56

- структурно специфічні 56
- судино-розширювальні 166, 175, 177
- сульфамідні 109, 209
- тимолептики 135, 136
- флеботропні 139

Лінкер 236, 249, 252

Ліпопротеїни 161

- дуже низької щільності 161-163, 165
- низької щільності 161-165
- проміжної щільності 161, 165
- високої щільності 161, 163-165

Ліпофільність 47-49, 71, 102, 238

Літики 38

Ловастатин 164

Лозартан 171

Матрична рибонуклеїнова кислота (мРНК) 202, 203, 205

Мембрана 19

Мембран-активні агенти 51

Мембраностабілізатори 157, 158

Менахінон 195

Метадон 104

Метопролол 141

Метопрололу сукцинат 140

Метилкобаламін 187

Метилмалоніл-КоА-мутаза 187

Метисазон 205

Метіонін 93, 186, 187, 189

Метіонінсинтетаза 187

Меторин 79

Метотрексат 188

Мікросомальні ферменти 39

Мілдронат 142

Моксонідин 174

Молсидомін (сиднофарм) 141, 144, 149

Моноамінооксидази 210

Морфін 120, 123, 124

Морфінан 125

m-Холіноблокатори 157

Натрію аденозинтрифосфат (АТФ) 155

Натрію нітропрусид 140

Небіволол 140, 168

Небіфенілові тетразоли 171

Нейроксин 211

Нейролептики 6-7-6 групи 132

Нейромедіатор 29, 208, 213, 215, 225

Неотон 142

Неробол 142

Нимодипін 177

Ніаламід 210

Ніацин 184

Ніацинамід 184

Нікардипін 172
Нікотинамід 184
Нікотинамідаденіндинуклеотид (НАД) 184, 185, 193
Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат (НАДФ) 184
Нітразепам 133, 134, 213
Нітровоазодилататори 143, 144
Нітрогеновмісні сполуки 88
Нітрогліцерин 35, 141, 143
Нітронт 141
Ніфедипін 80, 141, 145, 146, 172
Новокаїн 35
Новокаїнамід 157, 158
Норадреналін 42, 167, 170, 192, 210, 215
Норадреналіну тартрат 157
Нуклеїнові кислоти (НК) 201
Нуклеозид 76, 138
Обідоксим 212
Окислювальне декарбоксілювання 181
Оксазолідин-2,4-діон 110
Окиснення
- мікросомальне 27
- немікросомальне 27
Оксигенація 178
Оксиморфон 123, 124
Оксирацетам 90
Омепразол 211
Опіати 126
Папаверину гідрохлорид 141, 151, 175
Паратіон 212
Парацетамол 99
Парціальний коефіцієнт 49
Пелагра 184
Пентамін 174
Пентозофосфатний цикл 181
Пептиди 93, 94
Переамінування 185
Периндоприл 140
Пероксидне окиснення 198
Пероксоми 165
Петидин 112-114
Пимозид 79
Піноцитоз 22, 24
Пірацетам 90
Піридаксаль 185
Піридинальоксими 212
Піридоксальфосфат (ПАЛФ) 185
Піридоксамін 185
Піридоксамінфосфат (ПАМФ) 185
Піридоксин 185
Піридоксол 185
Пірилідин 127
Піруваткарбоксилаза 190

Плацентарний бар'єр 26

Поверхнево-активні агенти 51

Показники дії 31, 32

Постсинаптичний нейрон 208

Похідні

- 1,4-дігідропіридину 80, 117, 118, 172
- 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину 116
- 2-трифторметилфенотіазину 72
- *N*-фенілантранілової кислоти 78
- γ -аміномасляної кислоти 89-91, 176, 208
- γ -оксимасляної кислоти 89
- аденозинфосфатної кислоти 217
- алкалоїду барвінку 176, 178
- алкалоїду маткових ріжків 176
- аніліну 99
- барбітурової кислоти 128, 215
- бензоморфану 120
- бензопірану 213, 214
- бензтіазепіну 145, 147, 172
- біциклічних терпеноїдів 137, 216
- галогенопохідні вуглеводнів 68
- галогенопохідні тимідину 204
- дибензенпохідні [1,4]діазепіну 132, 134
- дибензенпохідні [1,4]оксазепіну 132
- дибензенпохідні [1,4]тіазепіну 132
- дибензенпохідні азепіну 132
- дибензенпохідні оксепіну 132
- дибензенпохідні тіепіну 132
- дигідропіридину 145, 172
- дифенілалкіламіну 145
- дифенілметану 101
- етерів бензгідролів 102
- ізоникотинової кислоти 75, 210
- ізохіноліну 176
- індолу 115
- карбонових кислот 85
- кверцетину 176
- метадону 104
- морфіану 125, 126
- морфіну 121-124
- піколінової кислоти 75
- піперидину 112-114
- піридину 210-212
- 2-піридинкарбонової кислоти 211
- піролідин-2,5-діону 111
- пурину 176
- саліцилової кислоти 98
- тіоксантену 131
- фенілалкіламінів 103, 145, 147
- *N*-фенілантранілової кислоти 78
- фенотіазину 72, 129
- хіноліну 119

Правастатин 164
Пралідоксим 212
Препарати раувольфії зміїної 166
Привикання (толерантність) 42
Природна сировина 223, 224
Прогептазин 112
Продилін 112
 α -Продин 114
Прозерін 35
Проліки 143, 221, 235, 236
Пролігідроксилаза 192
Пролін 93
Проліферування 188
Пропафенон 157
Простагландини 152-154, 200, 225
Противірусні засоби (анти-ВІЧ-препарати) 138, 201-206
Протимікробні засоби 207
Протионамід 20
Протиплазмоїди 73
Профірація 165
Птерин 188, 209
Раміприл 140
Реабсорбція 167
Реакції кон'югації 27
Редуктаза 204
Релаксанти 100
Реплікація 204, 206
Реполяризація 156, 159
Ретаболіл 142
Ретиналь 193
Ретинол 193
Ретросинтез 248
Рецептор 29, 30, 32, 56, 64
Рибавірин 204
Рибоксин 142
Рибонуклеїнова кислота (РНК) 189, 202, 204, 205
РНК-вмісні віруси 201
РНК-полімераза 202
Ритмокор 160
Рідкомозаїчна модель 19-21
Родопсин 193
Розчинність 47-49
Секвестранти 252
Секвестранти жовчних кислот 162, 163
Сенсибілізація 41
Серин 154
Серотонін 192, 210, 215
Симвастатин 164
Симпатоліки 166
Синдром віддачі 44

Синдром відміни 44
Синергіст 181
Скринінг 221, 223, 227, 228, 242, 243, 246, 253-256
Соталол 157
Спазмолітики 100
Спирти 81, 82
Статини 164
Стереоспецифічність 65
Стероїди 142, 183, 192
Сульфони 92
Сустак 141
Сфінгозин 20
Талінілол 141
Тахіфілаксія 42
Твердофазні синтези 252
Телмісартан 171
Теорії дії ліків
- класична 58
- проста окупаційна 58
- складна окупаційна 58
Тетрацикліни 216
Тимідин 187
Тимідинкіназа 205, 206
Тимолептики 6-7-6 групи 135, 136
Тирозин 94, 192
Тіаміди 210
Тіамін пірофосфат 181
Тіобарбітурати 128
Тіотриазолін 142
Токоферолу ацетат 142
Транквілізатори 78
Транскарбоксилювання 190
Транскетолаза 181
Транскорин 187
Транскрипція 30
Трансляція 202, 205
Трахіаритмія 157-159
Тригліцериди 161, 164, 165
Триметазидин (предуктал) 142, 155
Триптофан 192
Трифлуперидол 79
Тромбоксани 152, 153, 200
Уреїди 87
Фагоцитоз 24
ФАД 182
Фаназепам 133, 134, 213
Фармакафор 234, 239
Фармакінетика 10
Фармакодинаміка 29
Фармакологія 9
Фармацевтична хімія 9

Фелодипін 140, 146
Фенамін 73
Фенілаланін 94
Фенілалкіламіни 103
Фенілуретан 99
Фенобарбітал 39, 42, 128, 215
Феноли 97
Фенотіазин 72, 129, 130
Фенфлурамін 73
Фібрати 162, 165
Філохінон 195
Фільтрація ліків 23
Флавінмононуклеотид (ФМН) 182
Флетазепам 78
Флузінамід 74
Флуор 69-80
Флуордипін 80
Флуспирилен 79
Флутамід 75
Флуфеназин 72
Флуфенісал 75
Фозиноприл 140, 169
Фолатредуктаза 188
Форідон 80
Фосфадин (аденіл) 218
Фосфатидилетаноламін 20
Фосфатидилінозитил 20
Фосфатидилсерин 20
Фосфатидилхолін 20
Фосфодіестераза 165, 172, 175
Фосфоліпіди 161
Фосфорилаза 217
Фотофорез 214
Фторафул 76
Фторацизин 72
Фторин 80
Фторметазин 72
Фторпромазин 72
Фторурацил 76
Фуросемід 140
Характеристичні групи:
- амідна 86
- аміногрупа 63, 89, 91, 95, 96
- ацильна 87, 96
- гідроксильна 62, 63, 67, 81, 82, 84, 86, 95, 97, 99
- карбоксильна 62, 67, 85, 89, 91, 94-96, 99
- карбонільна 62, 84, 95, 96
- нітрогрупа 63
- нітрозогрупа 63
Хіломікони 165

- Хіломікрони 161
Хіміотерапевтичні препарати 207
Хінідин 157, 158
Хінін 37, 119
Хлороформ 68
Холекальциферол 199
Холестерол 161-165, 184
Холестипол 163
Холестирамін 163
Холінацетилаза 181
Холінестераза 35, 181, 212
м-Холіноблокатори 157
Холінрецептори 212
Циклічна аденозинмонофосфорна кислота (цАМФ) 30, 151, 165, 172, 175, 217
Циклічна гуанозинмонофосфорна кислота (цГМФ) 143
Цвіттер-йон 208
Цереброкаст 80
Цикл Кребса 181
Циклооксигеназа (ЦОГ) 152-154
Цинарезин 145, 146, 177
Цитарабін 204
Циторецептори 29, 30
Ціанобактерії 224
Частковий агоніст 58
Шляхи введення ліків:
 - дуодуальний 12, 13
 - ентеральний 12-15, 18
 - ін'єкційний 12, 16
 - інгаляційний 12, 16
 - наскірний (трансдермально) 12, 16
 - парентеральний шлях 16, 18
 - пероральний 12, 14
 - ректальний 12, 15
 - субарахноїдальний 16
 - суббукальний 12, 13
 - субдуральний 16
 - сублінгвальний 12, 13
 - субокципітальний 16

Науково-методичне видання

**Речицький О.Н.
Решнова С.Ф.**

**ОРГАНІЧНА ТА БІОЛОГІЧНА ХІМІЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

*посібник для студентів спеціальностей
226 Фармація, промислова фармація, 102 Хімія*

ISBN 978-617-7941-30-8

Підписано до друку 12.07.2021. Формат 60x 84/16. Папір офсетний
Наклад 300 примірників. Гарнітура Times.
Друк ризографія. Ум. друк. арк. 20,05. Обл.-вид. арк. 21,56.
Замовлення № 1999.

Надруковано з готового оригінал-макету у
книжковому видавництві ФОП Вишемирський В.С.
Свідоцтво про внесення до державного реєстру суб'єктів видавничої
справи: серія ХС № 48 від 14.04.2005
видано Управлінням у справах преси та інформації
73000, Україна, м. Херсон, вул. Соборна, 2.
Тел. (050) 133-10-13, (050) 514-67-88
e-mail: printvvs@gmail.com