

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Медичний факультет

Кафедра хімії та фармації

ТВЕРДОФАЗНІ МЕТОДИ КОМБІНАТОРНОГО СИНТЕЗУ
ДЛЯ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ СПОЛУК

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА (проект)

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

Виконала: здобувач 242-М групи
Спеціальності 102 Хімія
Освітньо-професійної програми «Хімія»
Зубко Анна Анатоліївна

Керівниця: доцентка, кбн
Пилипчук Людмила Львівна

Рецензент: кандидат біологічних наук,
старший науковий
співробітник науково-дослідного відділу
моніторингу безпеки продукції АПК
Української лабораторії якості і
безпеки продукції АПК НУБіП України
СЕНІН Сергій Андрійович

Івано-Франківськ, 2024

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. Лікарські речовини та їх класифікація.....	4
1.1. Поняття лікарських речовин.....	4
1.2. Класифікація лікарських речовин.....	7
РОЗДІЛ 2. Методи синтезу лікарських речовин.....	11
2.1. Передумови для створення лікарських речовин.....	11
2.2. Принципи синтезу лікарських препаратів.....	13
РОЗДІЛ 3. Методи комбінаторної хімії для синтезу лікарських речовин.....	17
3.1. Поняття та методологія комбінаторної хімії.....	17
3.2. Одностадійні методи комбінаторного синтезу.....	24
3.3. Двохстадійні методи комбінаторного синтезу.....	25
3.4. Трьохстадійні методи комбінаторного синтезу.....	26
3.5. Методи паралельного синтезу.....	27
3.6. Тандемні реакції	29
3.7. Рідкофазні реакції.....	30
3.8. Твердофазні реакції.....	32
ВИСНОВКИ.....	44
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	47

ВСТУП

Актуальність дослідження. Фармацевтична хімія — це наука про фізичні та хімічні властивості лікарських речовин, їх фізіологічну активність, методи їх розробки та отримання, а також їх якісного та кількісного аналізу. Крім цього, фармацевтична хімія вивчає хімічну природу, будову, способи добування, методи аналізу, фізичні та хімічні властивості лікарських засобів, а також взаємозв'язок між хімічною структурою лікарських засобів та їх дією на організм.

Фармацевтична хімія є зв'язуючою ланкою багатьох біологічних та хімічних наук, адже активно взаємодіє з такими науковими дисциплінами, як біологія, медицина, фармакологія, фізіологія, токсикологія, фармакогнозія, технологія ліків, мікробіологія, що сприяє інтегрованому підходу до розробки ліків.

До одного із таких способів синтезу належить комбінаторна хімія. Це така галузь хімічної науки, мета якої полягає за короткий проміжок часу згенерувати від кількох сотен до декількох тисяч різних, але структурно споріднених, біологічно активних сполук або матеріалів.

Актуальність створення нових лікарських речовин зумовлена насамперед появою нових хвороб, серед яких ВІЛ-СНІД, лихоманка Ебола, атипова пневмонія, пріонові інфекції, COVID-19, ротафірусні інфекції. Крім того, передумовою для цього служить і поява нових штамів мікроорганізмів, що є резистентними до лікарських засобів, що широко використовуються в медичній практиці.

Метою даної роботи є обґрунтування доцільності використання методів комбінаторної хімії для створення нових лікарських речовин.

Досягнення поставленої мети відбувалося відповідними методами дослідження для розв'язання наступних **завдань**:

- узагальнити теоретичні відомості про лікарські речовини та принципи їх класифікації;
- дослідити передумови для створення нових лікарських препаратів;
- проаналізувати загальні методи створення лікарських речовин;
- з'ясувати доцільність використання методів комбінаторного синтезу для створення лікарських речовин та ефективність їх використання;
- встановити переваги та недоліки використання кожного методу комбінаторного синтезу для створення лікарських препаратів.

Об'єкт дослідження – методи комбінаторного синтезу.

Предмет дослідження – використання методів комбінаторного синтезу для створення лікарських речовин.

Наукова новизна отриманих результатів. У кваліфікаційній роботі досліджено доцільність та ефективність використання методів комбінаторного синтезу для створення нових лікарських препаратів. У роботі було проаналізовано усі переваги та недоліки кожного методу комбінаторної хімії, а також запропоновано один із методів як найбільш доцільний та перспективний для синтезу нових лікарських речовин.

Практичне значення одержаних результатів. Відзначаючи практичну цінність здобутих результатів, можна прийти до висновку, що використання методів комбінаторної хімії для створення лікарських речовин є ефективним та доцільним для фармацевтичних корпорацій у промислових масштабах. Це дасть змогу здійснити профілактику, діагностику та більш ефективне лікування низки нових захворювань; а також для підвищення рівня життя населенню.

Апробація результатів дослідження. Результати дослідження кваліфікаційної роботи (проєкту) було оприлюднено у вигляді наукової статті на міжнародній науково-практичній конференції у Бостоні «Current trends in scientific research development», яка проходила з 19 по 21 вересня 2024 року.

Структура роботи - робота складається з вступу, 3-х розділів, висновків і списку використаної літератури, а також містить рисунки.

РОЗДІЛ 1

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ ТА ЇХ КЛАСИФІКАЦІЯ

1.1. Поняття лікарських речовин

Лікарський засіб – індивідуальні біологічно активні речовини, які дозволено для застосування уповноваженим на це державним органом і які можна застосувати для лікування, попередження та діагностики захворювань людини. Лікарські засоби можуть добувати шляхом органічного синтезу або із застосуванням різноманітних мікробіологічних технологій, а також сировиною для добування таких засобів можуть слугувати рослинна сировина, мінерали, кров, органи, тканини людей або тварин.

До джерел отримання лікарських засобів можна віднести:

- мінеральні речовини;
- тваринна сировина;
- рослинна сировина;
- продукти життєдіяльності мікроорганізмів та грибів;
- синтетичні сполуки.

Мінеральні джерела – це очищені різні хімічні сполуки Феруму, Купруму, Йоду, Мангану, Бісмуту, Натрію, Кобальту.

Тваринні лікарські речовини – це препарати, що отримуються з органів, тканин і залоз тварин, наприклад, інсулін, гормони, продукти бджолярства.

Рослинні лікарські речовини – це препарати, джерелами яких можуть бути плоди, квіти, листя, коріння або інші частини рослин. Наприклад, аспірин, морфій, кора хінного дерева, алое вера. За хімічною структурою це різні сполуки: алкалоїди, глікозиди, смоли, жирні та ефірні масла, таніни та фітонциди.

Багато лікарських речовин, серед яких антибіотики та ферментні препарати також синтезуються із мікроорганізмів. Наприклад, пеніцилин та циклоспорин.

Синтетичні лікарські препарати – це речовини, які отримують у лабораторних умовах шляхом хімічних реакцій. Сюди належать дві групи речовин: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та антигіпертензивні препарати.

1.2. Класифікація лікарських речовин

Проблема класифікації ліків є дуже важливим аспектом фармацевтичної хімії, оскільки дозволяє систематизувати та організувати інформацію для застосування відомих, так і створення нових лікарських препаратів.

Підсумовуючі усі класифікації лікарських препаратів різних авторів, можна виділити із них три основні:

1. класифікація за хімічною будовою;
2. класифікація за джерелами походження;
3. класифікація за лікувальною дією.

За хімічною будовою лікарські речовини поділяють на:

- неорганічні ЛЗ (розглядають за групами елементів періодичної системи Дмитра Івановича Менделєєва; це оксиди, основи, кислоти, солі, комплексні сполуки; здебільшого основними носіями фізіологічної активності цих препаратів є катіони);
- органічні синтетичні ЛЗ – похідні аліфатичного, аліциклічного, ароматичного і гетероциклічного рядів (кожна група цих похідних також поділяється на

підгрупи за наявністю різних функціональних груп чи замісників);

- органічні природні ЛЗ (алкалоїди, антибіотики, гормони, вітаміни, глікозиди).

За джерелами походження лікарські речовини поділяють на:

- синтетичні (отримують в лабораторії штучно шляхом хімічного синтезу, наприклад, ібупрофен, аспірин, натрій хлорид, калій перманганат);
- напівсинтетичні (отримують шляхом добування з природних сполук, але за допомогою хімічної реакції, наприклад, антибіотик пеніцилін, гідроксиламід або стрептоміцин);
- природні (вилучаються із природних джерел, наприклад, алкалоїди, вітаміни, фітопрепарати, гормональні речовини).

За лікувальною дією лікарські речовини поділяють на:

- хіміотерапевтичні (служать для припинення життєдіяльності мікроорганізмів в тканинах та органах; включають в себе антибіотики, антисептики, протипухлинні, фунгіцидні, антитуберкульозні та антигельмінтні препарати);
- нейрофармакологічні (служать для лікування неврологічних розладів організму, включають в себе снодійні, наркотичні знеболюючі засоби, місцеві анестетики);
- регуляторні (служать для регуляції активності ферментних, гормональних, імунних і генних систем

організму; включають в себе вітаміни, гормони та антиметаболіти).

Хіміотерапевтичні препарати в свою чергу поділяють на:

- антивірусні (наприклад, афлубін, озельтамівір, амізон, герпевір, занамівір, ацикловір, лаферобіон, анаферон; аміксин, інфлюцид);
- антимікробні (клотримазол, кетоконазол, міконазол);
- антитуберкульозні (піразинамід, ізоніазид, етіонамід, етамбутол, натрій парааміносаліцилат);
- антималярійні (кліндаміцин, атоваквон);
- фунгіцидні (дермазол, фуцис, екзик);
- протипухлинні (доксорубіцин, іксабепілон, хлортрианізен, мітоміцин, ідарубіцин, аміксин)
- антигельмінтні препарати (мебендазол, аміноакрихін).

Нейрофармакологічні препарати в свою чергу поділяють на речовини, які діють на:

- центральну нервову систему (кардіта, пустирник, барбовал);
- периферичну нервову систему (наприклад, місцеві анестетики).

Регуляторні препарати в свою чергу включають:

- вітаміни (аскорбінова кислота, магній В-6);
- гормони (еутирокс, л-тироксин, тирозол);
- метаболіти (кратал, піносол, бронхосан);
- антиметаболіти (азацитидин, гемцитабін, децитабін, капецитабін, кармофур, тегафур).

В Україні широко використовується класифікація радянського ученого, академіка та застовника радянської фармакології Михайла Давидовича Машковського, яка включає в себе основні групи лікарських засобів, які діють на:

- центральну нервову систему;
- периферичну нервову систему;
- периферичні нейромедіаторні системи;
- чутливі нервові закінчення;
- серцево-судинну систему;
- видільну систему;
- систему травлення;
- обмін речовин;
- стимулюють і розслабляють мускулатуру матки;
- антигіпоксанти і антиоксиданти;
- імуномодулятори і імунокоректори;
- протимікробні, противірусні і протипаразитарні засоби;
- для лікування онкологічних захворювань;
- антиалергічні та антибластомні препарати;
- рентгеноконтрасні препарати.

Узагальнюючи усі класифікації та їх класифікаційні ознаки, можна прийти до висновку, що усі класи лікарських препаратів були поділені за наявністю основних фармакологічних властивостей, сфер їх медичного застосування та за побідністю у хімічних властивостях.

Згідно із даними ВООЗ найбільш поширені препарати, які створюються фармацевтичними корпораціями є лікарські препарати для лікування серцево-судинних захворювань, антибактеріальні препарати, а також знеболюючі та протипухлинні лікарські

препарати. При цьому для лікування таких захворювань можна використовувати лікарські засоби із різних фармакологічних груп. Це пов'язано із тим, що одними і тими ж самими ліками можна лікувати різні захворювання. Одночасно із тим, одне і теж саме захворювання можна лікувати різними ліками, які відрізняються механізмом дії. Прикладами таких лікарських засобів можуть бути групи препаратів для лікування гіпертонічних захворювань, для лікування бронхіальної астми або ішемічної хвороби серця.

РОЗДІЛ 2

МЕТОДИ СИНТЕЗУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

2.1. Передумови для створення лікарських речовин

Проаналізувавши літературні джерела, можна узагальнити усі передумови для створення лікарських речовин. До них відносять:

1. Соціальні передумови.

Основною рушійною силою створення нових лікарських речовин вважаються потреби суспільства. В першу чергу це зростання числа хронічних захворювань, старіння населення, розвиток резистентності до існуючих ліків та поява нових інфекційних хвороб створюють значний попит на більш ефективні та безпечні лікарські засоби, які могли би допомогти у їх діагностиці та лікуванню.

Старіння населення та збільшення середньої тривалості життя призводять до зростання захворювань, характерних для літнього віку, таких як серцево-судинні захворювання, нейродегенеративні розлади та онкологічні хвороби. З метою покращення якості життя людей похилого віку та зниження навантаження на системи охорони здоров'я необхідно розробляти препарати, які можуть не тільки лікувати, а й запобігати прогресу таких захворювань.

Також серйозною проблемою є збільшення резистентності до антибіотиків. В результаті нераціонального застосування антимікробних препаратів стійкість до антибіотиків зростає, що робить багато інфекцій, що важко піддаються лікуванню і призводить до зростання смертності від інфекційних захворювань. Розробка нових антибактеріальних та противірусних препаратів стала одним із пріоритетних завдань у сучасній фармакології.

2. Економічні передумови.

Створення нових лікарських засобів також обумовлено економічними чинниками. Фармацевтична промисловість є однією з найбільших галузей економіки і попит на нові препарати, які забезпечують конкурентні переваги, високий. Компанії прагнуть вкладати кошти у розробку унікальних лікарських засобів, щоб завоювати значну частку ринку та створити препарати з високим комерційним потенціалом.

Економічні вигоди від розробки нових препаратів також пов'язані зі скороченням витрат на лікування, особливо у випадках хронічних та важковиліковних захворювань. Препарати, здатні ефективно контролювати чи запобігати прогресуванню захворювань, знижують потребу у госпіталізації, хірургічних втручаннях та тривалому лікуванні, що позитивно позначається на національних системах охорони здоров'я та економіці загалом.

3. Наукові передумови.

Наукові досягнення у таких галузях, як біохімія, генетика, молекулярна біологія та біоінформатика, відіграли важливу роль у розвитку нових методів створення лікарських речовин. Дослідження біологічних механізмів захворювань дають змогу виявляти молекулярні мішені, вплив на які дозволяє коригувати патологічні процеси.

Сучасні методи молекулярного моделювання та високопродуктивного скринінгу (HTS) дозволяють прискорити процес пошуку активних речовин. Ці технології дозволяють тестувати десятки тисяч сполук на взаємодію Космосу з мішенями, що значно підвищує ймовірність виявлення перспективних молекул.

Розвиток біотехнологій, таких як генна терапія, клітинна терапія та технології створення моноклональних антитіл, відкрив нові підходи до розробки персоналізованих методів лікування. Такі методи дозволяють створювати препарати, адаптовані до індивідуальних особливостей пацієнта, що підвищує ефективність та знижує ризик побічних реакцій.

4. Епідеміологічні фактори.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я протягом другої половини ХХ сторіччя зареєстровано більше 30 нових захворювань. До одних із таких хвороб можна віднести ВІЛ та СНІД, лихоманку Ебола, пріонові інфекції, COVID-19 та ротавірусні інфекції. Епідеміологічні спалахи нових інфекційних захворювань наголошують на необхідності швидкого створення ефективних засобів захисту та лікування. Пандемії спонукають фармацевтичні компанії розробляти нові вакцини та антивірусні препарати, щоб запобігти глобальним епідеміям та знизити збитки від них.

2.2. Принципи синтезу лікарських препаратів

Сьогодні стратегія та тактика створення сучасних лікарських речовин спирається на наступні принципи:

Копіювання відомих фізіологічно активних речовин або біохімічний метод. Такий принцип наголошує на створення препаратів, які структурно та функціонально схожі із біологічно активними речовинами, які уже наявні в організмі. Лікарські речовини, які створюються таким методом краще та легше сприймаються організмом та володіють високою біологічною активністю. Прикладом може бути синтез антибіотика

левоміцетину, який у сучасних умовах одержують синтетично шляхом десятистадійного синтезу із стиролу у промисловості. .

Принцип хімічного модифікування. Одним із основних принципів синтезу лікарських препаратів є структурна модифікація молекул, яка дозволяє покращити біологічні властивості сполук. Варіантами структурної модифікації лікарських препаратів можуть бути:

- добавляння функціональних груп – включення або заміна функціональних груп у структурі молекули може змінити її деякі фізичні характеристики, такі як розчинність, активність та здатність проникати у клітини. Наприклад, додавання гідроксильних груп може збільшити водорозчинність, а включення ароматичних кілець підвищує ліпофільність молекули.
- стереохімічна оптимізація – зміна просторової зміни молекули може істотно вплинути на її активність та побічні ефекти. Стереоізмери, такі як правообертальні (D-) і лівообертальні (L-) форми, часто мають різну фармакологічну активність, і важливо вибрати найбільш активний і безпечний ізомер для синтезу.

Принцип введення фармакофорного угруповання відомої лікарської речовини в молекулу нової сполуки. Фармакофор – це тривимірна атомна структура молекули, що відповідальна за її біологічну активність, взаємодія з рецепторами та цільовими молекулами в організмі. Введення фармакофорного компонента спрямоване на забезпечення високої специфічності та ефективності ліків, мінімізацію побічних ефектів та оптимізацію його фізико-хімічних властивостей. Фармакофорний елемент обов'язково повинен включати в себе такі складові частини як:

- гідрофобні ділянки;
- донори та акцептори водневих зв'язків;
- ароматичні кільця;
- електростатичні взаємодії.

Принцип введення фармакофорного компонента в молекулу ліків полягає у правильному позиціонуванні функціональних груп, що забезпечують оптимальну взаємодію з біологічною мішенню.

Принцип молекулярного моделювання. Принцип молекулярного моделювання є одним із ключових інструментів у розробці нових лікарських засобів. Цей підхід включає використання комп'ютерних методів для передбачення структури, поведінки і взаємодій молекул.

Молекулярне моделювання дозволяє досліджувати, як створювана лікарська речовина взаємодіятиме з біологічними мішеннями, такими як білки, ферменти або рецептори, і допомагає оптимізувати структуру молекули до її синтезу.

Застосування цього підходу на початкових етапах розробки препарату дозволяє скоротити час та витрати на дослідження, оптимізувати молекулярні структури та підвищити ефективність ліків.

Створення комбінованих препаратів. Створення комбінованих препаратів є стратегічним підходом у фармацевтичній розробці, спрямований на поліпшення ефективності терапії, зниження побічних ефектів та запобігання розвитку резистентності. Комбіновані препарати містять дві або більше активних речовин, які діють спільно для досягнення терапевтичного ефекту, що перевищує ефект кожного з компонентів, що застосовуються окремо. Прикладами успішних

комбінованих препаратів можуть бути антибіотики (амоксицилін, клавуланова кислота), противірусні препарати (наприклад, при лікуванні ВІЧ-інфекції часто використовуються саме комбіновані антиретровірусні препарати), препарати для лікування артеріальної гіпертензії.

Стратегія проліків. Проліки – це хімічно модифіковані сполуки, які активуються в організмі після метаболічних перетворень та самі не володіють терапевтичною активністю. Такий підхід використовується, коли вихідна речовина погано всмоктується або робить це нестабільно. Прикладом є протипухлинний засіб капецитабін, який в організмі перетворюється на активний 5-фторурацил.

РОЗДІЛ 3

МЕТОДИ КОМБІНАТОРНОЇ ХІМІЇ ДЛЯ СИНТЕЗУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

1.1. Поняття та методологія комбінаторної хімії.

Комбінаторна хімія – це галузь хімічної науки, високотехнологічні методи якої застосовують для синтезу великої кількості різних хімічних речовин, які структурно споріднені між собою за короткий проміжок часу із метою створення обширної бібліотеки сполук. Така методика широко застосовується у різних галузях, таких як фармацевтика, біохімія і т.д.

Пошук нової речовини лідера є рушійною силою розвитку комбінаторного синтезу. Зіткнувшись віч-на-віч з безліччю нових мішеней, фармацевтичні компанії відчують проблему з ідентифікацією функцій кожної мішені, знаходження речовини-лідера для кожної мішені та оптимізації будови лідера по можливості швидше. Тут виникає необхідність у комбінаторному синтезі. Він забезпечує отримання величезної кількості сполук, але крім цього за таких обсягів синтезу підвищується шанс знаходження нових сполук-хітів. Успіх досягається застосуванням нових технологій органічного синтезу.

Одне з ключових понять комбінаторної хімії – бібліотека сполук, тобто великий масив речовин, підібраних за певним принципом. Основна функція такої бібліотеки – забезпечити максимальну різноманітність структур, яка багато в чому визначає успіх в пошуку лідера.

Бібліотеки поділяють на:

- бібліотеки вузького профілю – включають речовини з певною структурною будовою та функціональною групою;
- бібліотеки широкого профілю – включають речовини з широким діапазоном будови для пошуку потенціально нових молекул.

Етапи створення бібліотек сполук включають кілька послідовних стадій, кожна з яких спрямована на отримання різноманітних хімічних сполук та їхнє подальше тестування на активність. Цей процес дозволяє прискорити пошук лікарських кандидатів та підвищити ефективність розробки нових препаратів.

Процес створення бібліотек речовин у комбінаторній хімії у цілому складається з таких етапів:

- оформлення мети та задач синтезу;
- вибір типу бібліотеки (вузького чи широкого діапазону);
- відбір структурних блоків (реагентів);
- створення дизайну комбінаторного синтезу (створення комбінаторних схем та моделювання структури);
 - безпосередній синтез бібліотеки;
 - контроль якості синтезу;
 - аналіз, обробка даних та відбір активних речовин;
 - оптимізація та інтерпретація отриманих результатів для подальшого розвитку речовин.

Кожен з цих етапів може бути значними викликами, що потребують міждисциплінарного підходу, великих знань і ресурсів. Успіх у створенні бібліотек з'єднань часто залежить від того,

наскільки добре вирішуються ці проблеми, а також від застосування сучасних технологій та методів, таких як автоматизація та комп'ютерне моделювання.

Створення бібліотек сполук є важливим аспектом у сучасних дослідженнях, особливо в галузі медицини та фармацевтики, де швидкість та ефективність розробки нових препаратів мають критичне значення.

Однак, як уже зазначалося, при значних відмінностях у реакційній здатності беруть участь у синтезі структурних блоків, насамперед утворюються продукти з найбільш хімічно активних реагентів, і концентрація таких сполук буде вищою. Тому підбір здійснюють таким чином, щоб у результаті утворилися еквімолярні кількості цільових продуктів. При проведенні синтезу в одному реакційному посуді (one pot synthesis) оптимальною для скринінгу, на думку фахівців, є суміш із 20 речовин. У процесі вдосконалення структури лідера скринінг сумішей взагалі є неприйнятним. Для таких цілей створюються бібліотеки індивідуальних сполук із кількістю < 1000 речовин. При розробці стратегії синтезу важливим є визначення типу реакцій, за допомогою яких будуть зібрані цільові конструкції.

Крім цього, комбінаторна хімія включає в себе різноманітні типи хімічних реакцій, які можна використовувати для швидкого синтезу різноманітних речовин для створення бібліотеки сполук. До таких реакцій можна віднести:

- алкілування – це реакції, в процесі яких відбувається введення алкільної групи із однієї молекули в іншу
- амідація – це реакція взаємодії між аміном та карбоною кислотою (або її похідною);

- ацилювання – це реакції, в процесі яких відбувається введення ацильної групи із однієї молекули в іншу;
- конденсація – це реакції, в ході яких синтезуються більш об'ємні реакції із двох або більше молекул з відщепленням води або іншої малої молекули;
- окиснення та відновлення – реакції, у яких хоча би один хімічних елемент змінює свій ступінь окиснення (у реакціях комбінаторного синтезу це переважно Карбон);
- циклоприєднання – реакції утворення циклічних речовин шляхом приєднання двох молекул;
- гідроліз – реакція розриву карбонільних та ефірних зв'язків;
- естерифікація – реакція добування естерів (складних ефірів) шляхом взаємодії кислот та спиртів.

Так як в процесі комбінаторного синтезу утворюється велика бібліотека сполук, то їх зручно описувати за допомогою загальної формули, яка називається scaffold (або каркас).

Формула scaffold (рис.3.1.) – це базова структурна одиниця молекули, до якої можуть бути приєднані різноманітні функціональні групи або модифікації, що дозволяє створювати безліч різних похідних із різними властивостями. Наприклад, формула scaffold, в якому три різні замісники (R_1 -, R_2 -, R_3 -) можуть включати в себе по 10 різних функціональних груп кожен, забезпечує створення бібліотеки із 1000 сполук.

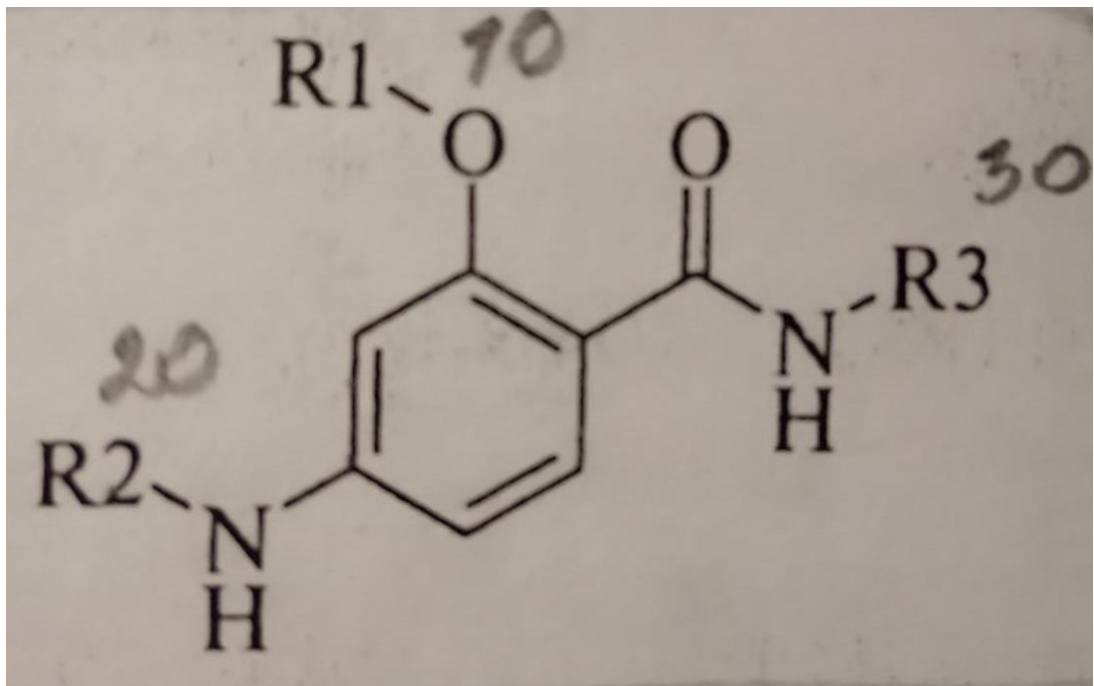


Рис. 3.1. Формула scaffold.

Синтетичні підходи комбінаторного синтезу лікарських препаратів класифікуються на два типи:

- реакції паралельного синтезу;
- реакції за принципом «діли та змішуй».

Останній підхід «діли та змішуй» (англ. split and mix method) базується на методі Мерріфілда, який був розроблений та застосований у 1963 році Річардом Мерріфілдом – основоположником твердофазного синтезу.

Синтез методом Мерріфілда виконується шляхом проведення наступних процедур:

1. Закріплення першого амінокислотного залишку на твердій матриці.
2. Додавання захисної групи.
3. Активація та додавання інших амінокислот.
4. Видалення захисної групи.
5. Повторення циклу.

До переваг методу Меррифілда відноситься можливість автоматизації процесу, що значно упрощує та прискорює процес синтезу, що забезпечує можливість створення бібліотеки сполук із високою ефективністю.

Також важливим інструментом синтезу в органічній та комбінаторній хімії є мультикомпонентні реакції. Мультикомпонентні реакції (МКР) – це реакції, у яких три або більше вихідних речовин реагують з утворенням кінцевого продукта. До переваг мультикомпонентних реакцій можна віднести:

- одночасна взаємодія реагентів в одну стадію без змін умов реакції та можливість економії часу;
- функціональна різноманітність одержаних продуктів.

Прикладом може бути МКР за участю альдегідів арилфуранового ряду. Основними вихідними реагентами слугували 5-арилфуран-2-карбальдегіди та 3-(5-арил-2 фурил) пропеналі. Їх одержували арилюванням арендіазонієвими солями фурфуролу, який є найдоступнішим серед фуранових сполук, та 3-(2-фурил) акролеїну.

У напрямку комбінаторного синтезу у розчинах існує дві стратегії – синтез сумішей та паралельний синтез індивідуальних речовин. Останній, незважаючи на те, що призводить до формування невеликих колекцій сполук, має істотні переваги, що дозволяє легко охарактеризувати отримані продукти (використовуючи традиційні методи встановлення будови органічних речовин) і проводити скринінг індивідуальних сполук. При синтезі сумішей виникають суттєві труднощі з ідентифікацією продуктів.

1.2. Одностадійні методи комбінаторного синтезу

Прикладом формування еквімолярних сумішей в одну стадію є так звані індексні бібліотеки, створені М.С. Pittung із співавт. з 72 тетрагідроакридинів та 54 карбаматів (Рис.3.2). Так, синтез акридинів здійснювали наступним чином: до стехіометричної кількості ціаноаніліну додавали еквімолярну суміш з 12 циклогексанонів. І навпаки — кожен із кетонів взаємодіяв із сумішшю із 6 анілінів. Таким шляхом було отримано 6 сумішей по 12 речовин та 12 сумішей по 6. Кожен із продуктів зустрічався у 18 сумішах двічі. Якщо речовина проявляла біологічну активність, вона мала бути виявлено двічі.

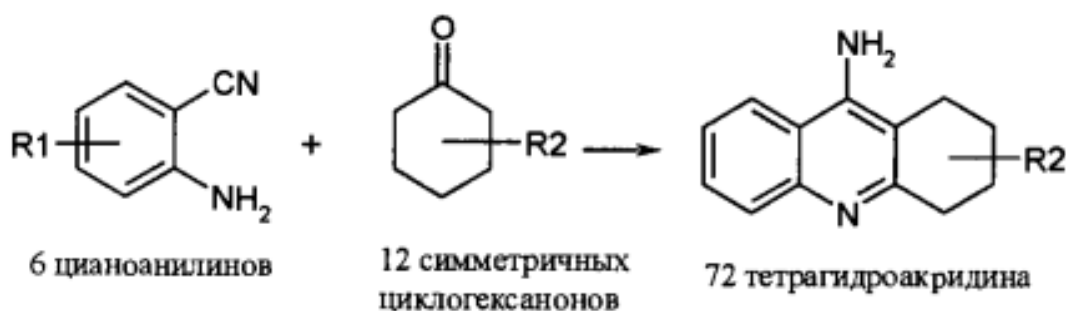


Рис.3.2. Приклад одностадійного синтезу.

Цей же метод був використаний при пошуку інгібіторів ацетилхолінестерази серед похідних карбамінової кислоти (Рис.3.3)

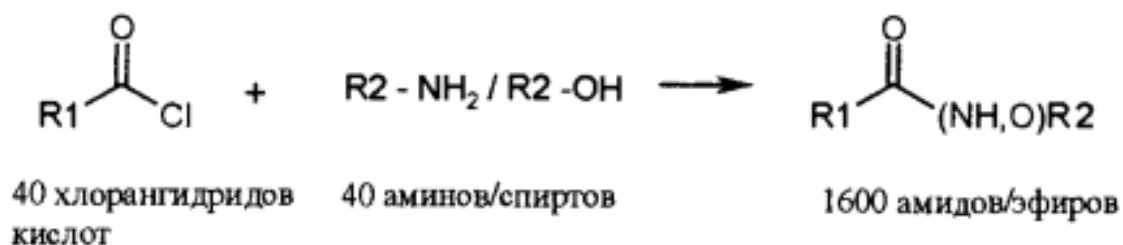


Рис.3.3. Приклад одностадійного синтезу.

3.3. Двохстадійні методи комбінаторного синтезу

R. Storer створив бібліотеку з 160 000 діамідів, отриманих в результаті взаємодії 50 амінокислот, 80 карбонових кислот і 40 амінів. Кожну з 50 амінокислот вводили в реакцію сумішшю з 40 амінів. Отримані в результаті 50 сумішей 40 речовин реагували з кожною з 80 карбонових кислот. З'єднання утворювали 4000 сумішей по 40 компонентів кожна. На відміну від індексної бібліотеки речовини в цьому випадку не були отримані двічі. Однак, якщо при скринінгу якась суміш давала позитивний результат, то для подальшої перевірки всі 40 індивідуальних компонентів синтезували окремо. У розглянутій бібліотеці діамідів виявлено структури-лідери, які мають спорідненість до ВІЛ-1-протеази та рецепторів нейрокініну-1.

3.4. Трьохстадійні методи комбінаторного синтезу

Прикладом багатостадійного комбінаторного синтезу в розчині є послідовність реакцій (Рис. 3.4), в результаті реалізації якої отримано бібліотеку з 125 піразолом (5 сумішей по 25 речовин у кожній). Успіху сприяв ретельний вибір умов проведення процесів та продуманий відбір вихідних речовин. Так, наприклад, аллілбромід, через неминучий перебіг перегрупування Кляйзена, не використовували як O-алкілюючий агент.

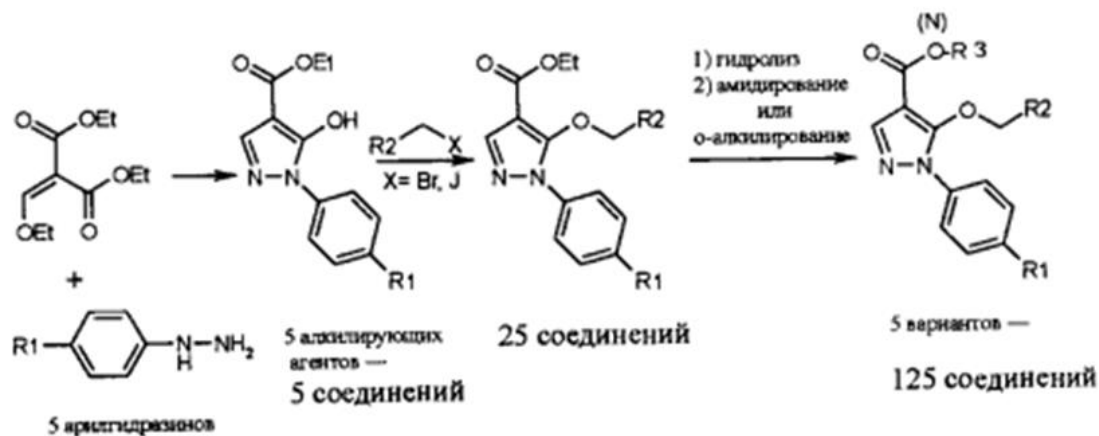


Рис.3.4. Приклад трьохстадійного синтезу.

3.5. Методи паралельного синтезу.

Цей метод має не менше значення у синтезі бібліотек речовин. Реакції проводять у невеликих апаратах (від 10 до 50 мл), які можуть працювати як за нормального, так і підвищеного тиску. Також дуже широкий інтервал температур, при яких проводяться процеси.

Метод паралельного синтезу найбільшою мірою схожий на ті, що зазвичай застосовуються в хімії. Він спрямований на одержання індивідуальних речовин. Смола завантажується в реакційні осередки апаратів для паралельного синтезу, у яких однакових умовах одночасно проводиться десятки реакції. Після завершення реакції зразки смоли ретельно промиваються. Як правило, промивання проводиться кілька разів різними розчинниками, щоб по можливості видалити всі можливі присіди. Наприкінці синтезу від смоли відщеплюють отримані продукти.

Паралельний синтез протікає як звичайні реакції, але їх багато, і вони йдуть одночасно в окремих реакційних судинах. У цьому випадку наприкінці перетворення регенти та побічні

продукти летючі, їх випарюють. Якщо це неможливо, іноді використовують кислотно-основну екстракцію або колонкову хроматографію. Це зазвичай важко за наявності великої кількості одержуваних сполук.

Все це призводить до того, що рідкофазний спосіб створення бібліотек є відносно мало поширеним.

Отже, можна виділити такі переваги та недоліки методу паралельного синтезу.

Переваги:

- це метод отримання індивідуальних речовин;
- достатньо швидкий спосіб синтезу потрібних речовин.

Недоліки:

- в ході синтезу отримується велика кількість побічних продуктів;
- необхідно виділити побічні продукти спеціальними методами, такими як випарювання, кислотно-основна екстракція або колонкова хроматографія;
- в деяких випадках побічні продукти виділити неможливо через їх велику кількість в процесі синтезу.

3.6. Тандемні реакції

Особливе місце у комбінаторному синтезі займають тандемні реакції. При такому типі взаємодії реакційна послідовність починається після того, як змішані всі компоненти. Відмінність тандемних процесів від розглянутих вище багатоконпонентних реакцій полягає у реалізації такого каскаду перетворень у суміші, у

якому продукти однієї реакції стають вихідними реагентами іншої. Найпростішим прикладом тандемного перетворення служить синтез Манніха. Лідером у розробці цього напрямлення в додатку до комбінаторного синтезу є I. Ugi. Його зацікавила можливість отримання великої кількості продуктів у суміші з 4 (у виняткових випадках більше 4 реакційних компонентів). I. Ugi із співавторами досліджували взаємодію трьох амінокислот з трьома ізонітрилами та трьома альдегідами в метанолі і в результаті отримали бібліотеку, що теоретично складається з 54 сполук (12.5), з урахуванням стереоізомерів. Мас-спектрометрично в ній було підтверджено наявність лише 37 речовин. При більш ретельному підборі реагентів на основі цієї реакції синтезовані три дочірні бібліотеки по 18 речовин в кожній. Таким чином, усі 54 передбачені речовини були отримані, а розглянута чотирикомпонентна конденсація отримала назву реакції Ugi.

3.7. Рідкофазні реакції

Найбільш очевидний спосіб комбінаторного синтезу індивідуальних сполук – це паралельне проведення добре відомих реакцій, наприклад, конденсації Кневенагеля за участю оксазолонів та альдегідів або розкриття оксазолонного циклу нуклеофілами (Рис.3.5).

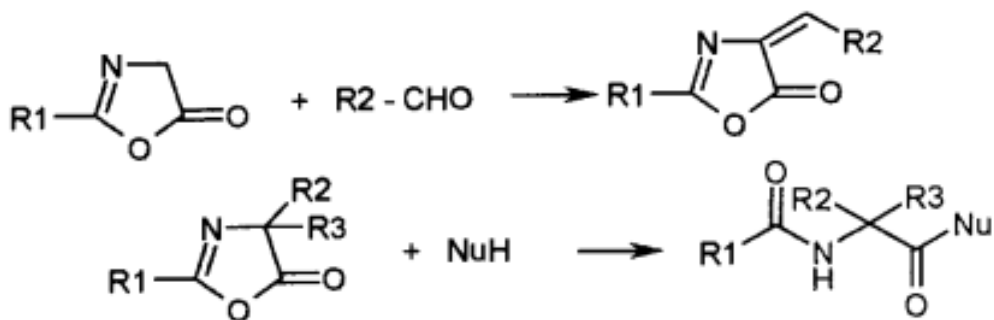


Рис.3.5. Приклади різкофазних реакцій.

Отже, можна виділити такі переваги та недоліки рідкофазного синтезу.

Переваги:

- рідкофазний синтез можливий при використанні всіх відомих синтетичних методів без обмежень;
- реакція проходить у гомогенних умовах;
- можна легко використовувати нагрівання;
- реакцію можна контролювати;
- можливе очищення та аналіз продуктів реакції на кожній стадії;

Недоліки:

- після закінчення реакції всі цільові сполуки та побічні продукти перебувають у суміші та потрібне їх розділення;
- при використанні надлишку реагентів для досягнення хорошого виходу продукту ці реагенти необхідно ретельно очищати;
- якщо реагенти, продукти та побічні сполуки неможливо перегнати або вони не випадають в осад, їх потрібно розділити або очистити тільки екстракцією або хроматографічно, а це зазвичай вимагає багато часу;
- автоматизація процесів очищення сполук у розчині дуже проблематична;
- змінування вихідних речовин може призвести до полімеризації або осмолення продуктів.

3.8. Твердофазні реакції

Основоположником твердофазних реакцій комбінаторного синтезу вважається американський біохімік, лауреат Нобелівської премії з хімії Роберт Меррифільд. Дана технологія була ним запропонована у 1963 році вперше для синтезу білків з використанням полімерних смол в якості твердої фази. За цей винахід пізніше він був нагороджений Нобелівською премією.

Твердофазний синтез або твердофазна технологія – це метод синтезу, під час якого реакції відбуваються на твердій матриці (переважно полімери або смоли), що дозволяє ефективно створювати бібліотеки сполук. Цей підхід комбінаторного синтезу був створений для можливості автоматизації процесу за рахунок очистки пептидів та маломолекулярних речовин.

В процесі твердофазних реакцій відбувається використання захисних груп для захисту функціональних груп від небажаних реакцій. Цей процес включає в себе послідовність добавляння, захисту та подальшого видалення функціональних груп. Кожен з цих етапів може включати в себе активацію та добавляння нових реагентів.

Твердофазні реакції за участю кристалічних компонентів характеризуються обмеженою рухливістю атомів або іонів і складною залежністю від багатьох факторів. До них відносяться такі, як хімічна структура і пов'язана з нею реакційна здатність твердих речовин, що реагують, природа і концентрація дефектів, стан поверхні і морфологія реакційної зони, площа контакту взаємодіючих реагентів, попередня механохімічна активація та ряд інших. Усі зазначене зумовлює складність механізмів гетерогенних реакцій. Вивчення гетерогенних реакцій ґрунтується на хімії

твердого тіла, хімічній фізиці та фізичній хімії поверхні твердих тіл, на законах термодинаміки та кінетики.

Нерідко про механізм твердофазних реакцій судять лише на підставі того, що експериментальні дані про ступінь взаємодії як функції часу описуються найкраще якоюсь конкретною кінетичною моделлю і відповідним рівнянням кінетики. Такий підхід може призвести до неправильних висновків.

Процеси у твердофазних матеріалах мають низку важливих відмінностей від процесів у рідинах чи газах. Ці відмінності пов'язані, насамперед, із суттєво (на кілька порядків) нижчою швидкістю дифузії в твердих тілах, що перешкоджає усередненню концентрації компонентів у системі і, таким чином, призводить до просторової локалізації процесів, що протікають.

Просторова локалізація у свою чергу призводить до того, що в кінетику процесів, що спостерігається, робить внесок як питома швидкість процесу (або коефіцієнт дифузії), так і геометрія реакційної зони. Такі зумовлені геометричними факторами особливості твердофазних процесів називають топохімічними. Крім того, оскільки обговорювані перетворення просторово локалізовані, їх швидкість може визначатися як власне процесами на межі розділу фаз (реакційний контроль), так і швидкістю підведення до цієї межі якогось компонента або відведення продукту (ів) (дифузійний контроль). Ці випадки для простих систем, для яких виконуються модельні припущення, можуть бути ідентифіковані в експерименті за тимчасовою залежністю ступеня перетворення. Ще одна особливість фазових перетворень у твердих тілах пов'язана з тим, що утворення зародка нової фази у твердій матриці викликає появу в останній пружних напруг, енергія яких у ряді випадків

повинна враховуватися при розгляді термодинаміки цих перетворень.

У комбінаторній хімії на твердій фазі використовуються методи, відпрацьовані на хімії пептидів. Великою перевагою твердофазного синтезу є те, що він може бути автоматизований. У білдинг-блоці також має бути кілька реакційних груп. Необхідно мати замісник, який зв'язується з полімерним носієм, і отриманий зв'язок може бути досить просто зруйнований після завершення синтезу. За другим реакційним центром проводяться послідовні реакції.

Проміжні продукти не видаляються з носія. Як тверду фазу використовуються полімерні сполуки. Для використання в комбінаторній хімії молекулу полімеру вводяться реакційноздатні угруповання. До полімерів пред'являються такі вимоги:

- набухання в органічних розчинниках;
- нерозчинність в органічних розчинниках, у яких проводяться реакції;
- стійкість полімерного ланцюга під час проведення реакцій.

У твердофазному способі синтезу використовуються спеціальні полімерні смоли, що містять спеціальні функціональні групи - лінкери.

Лінкер – це молекулярний фрагмент, що ковалентно пов'язаний із твердою підкладкою. Він містить реакційноздатні функціональні групи, з яким впливає реагент, що прикріплюються до смоли. Надалі проводиться реакції з ним іммобілізованою речовиною, в результаті яких одержують необхідні сполуки,

мобілізовані на смолі. Тоді його після реакцій відщеплення виділяють із смоли.

У практиці реакцій комбінаторного твердофазного синтезу використовують, як правило, такі лінкери:

- хлорметильний (-CH₂Cl),
- гідроксильний (-OH),
- амінний (-NH₂),
- альдегідний (-CHO),
- силільний (-OSiR₃).

Перевагами твердофазного синтезу є те, що в ході синтезу сполука залишається прикріпленим до певної гранули смоли. В результаті багатостадійного синтезу після багаторазового поділу вихідної смоли і обробки різними реагентами можна використовувати на останній стадії по одній гранули смоли і отримати набір гранул, кожна з яких містить своє власне унікальне з'єднання. Після реакції відщеплення одержують декілька наномоль кінцевого продукту.

Як твердофазний носій використовують сополімер стиролу та дивінілбензолу (1 – 2 %), а також поліакрилову або поліметакрилову кислоту. Як приклад введення реакційноздатних груп для подальшого проведення синтезів можна розглянути модифікації кополімеру стиролу та дивінілбензолу. У полімері є фенільні групи, які вводять реакційноздатні угруповання (рис. 3.6):

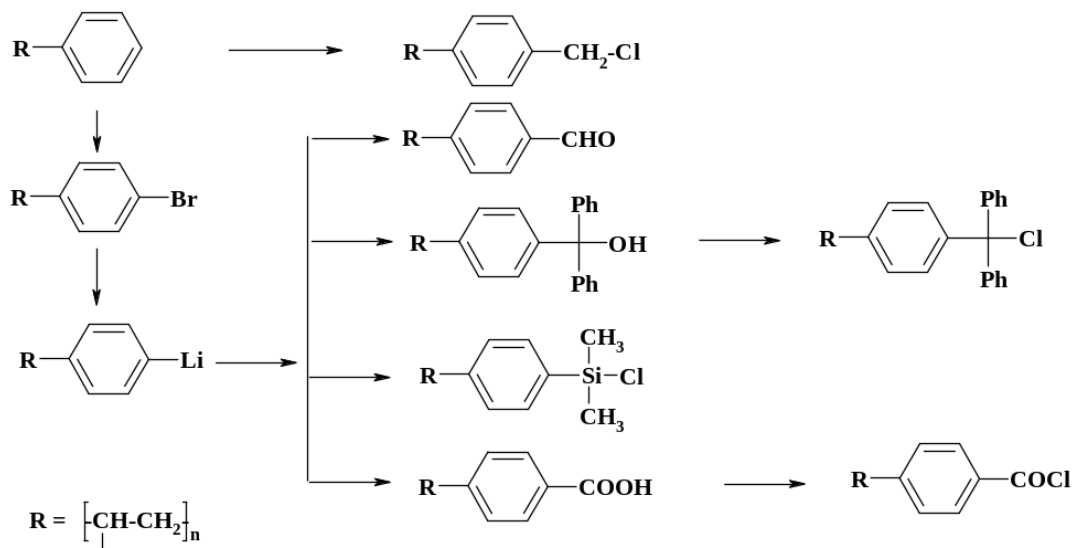


Рис.3.6. Реакційноздатні групи атомів.

Як видно із схеми рис.6, угруповання підбираються таким чином, щоб після проведення реакцій можна було за допомогою відомих прийомів видалити з полімеру отримані сполуки. Вибір реакцій щодо твердофазного синтезу обумовлений такими факторами:

- реакції повинні протікати з виходом, близьким до 80-100% за кімнатної температури;
- взаємодія груп у білдинг-блоці повинна забезпечувати реакції з великим колом реагентів для того, щоб була можливість отримання бібліотеки з'єднань;
- реакції мають бути регіоселективними;
- отримані з'єднання не повинні руйнуватися під час зняття з полімеру.

У комбінаторній хімії виділяють декілька класифікацій методів твердофазного синтезу.

Розглядаючи стійкість системи стосовно флуктуацій різного типу, виділяють:

- гетерогенні (у разі систем, стійких до малих за займаним обсягом флуктуацій і нестійких до великих) процеси;
- гомогенні (у разі систем, нестійких до малих флуктуацій) процеси.

Для гетерогенних процесів як приклад можна навести перетворення, що йдуть за механізмом утворення і зростання зародків, для гомогенних - деякі переходи порядок-безлад і спинодальний розпад твердих розчинів.

Ще одна класифікація заснована на зіставленні складу вихідної фази та складу продукту реакції. У такому випадку виділяють:

- бездифузійні процеси,
- дифузійні процеси.

На сьогодні немає єдиної класифікації великої різноманітності гетерогенних реакцій. Пов'язано це з труднощами вибору критерію як основу такої універсальної класифікації. За хімічними критеріями реакції поділяються на реакції окислення, відновлення, розкладання, з'єднання, обміну і т. д. Поряд із зазначеним критерієм широко використовується як основний критерій фізичного стану реагентів.

Характерною рисою всіх гетерогенних реакцій є існування та локалізація на межі поділу фаз реакційної зони. Реакційна зона, як правило, малої товщини поділяє дві області простору, зайняті речовинами різного складу та з різними властивостями. Причини утворення реакційної зони зазвичай поділяються на дві групи: відносна повільність процесів дифузії та хімічні причини. Остання група обумовлена великою реакційною здатністю на поверхні

твердого реагенту або на поверхні розділу двох наявних фаз атомів або молекул. Відомо, що поверхня твердої або рідкої речовини має властивості, відмінні від об'ємних властивостей компактного зразка. Це робить властивості поверхні поділу фаз специфічними. Саме тут відбувається суттєва перебудова кристалічної упаковки, знижується напруга між двома кристалічними ґратами, відбувається зміна хімічного складу.

Оскільки масоперенос здійснюється шляхом дифузії, а дифузійна рухливість частинок твердого тіла залежить від дефектності його структури, очікується істотного впливу дефектів на механізм і кінетику твердофазних реакцій. Ця стадія передуює стадії хімічної перетворення реагуючих речовин на міжфазній поверхні розділу. Таким чином, кінетика гетерогенних реакцій визначається як характером протікання самої хімічної реакції, і способом доставки речовини в реакційну зону. Відповідно до зазначеного швидкість реакцій буде лімітуватися хімічною стадією (хімічна кінетика) або дифузією (дифузійна кінетика). Таке явище і спостерігається насправді.

По Вагнеру дифузія та реакція в твердих тілах здійснюється головним чином за рахунок рухливості іонів та електронів, обумовленої нерівноважним станом решітки. Різні іони решітки переміщаються у ній із різною швидкістю. Зокрема, рухливість аніонів у переважній більшості випадків мізерно мала порівняно з рухливістю катіонів. Тому дифузія та реакція в твердих тілах здійснюється за рахунок переміщення катіонів. При цьому дифузія різноіменних катіонів може йти в одному напрямку або назустріч один одному. При різнозарядних катіонах електронейтральність системи зберігається з допомогою руху електронів. За рахунок відмінності у швидкостях переміщення різнозарядних катіонів у

системі виникає електричний потенціал. В результаті швидкість переміщення рухоміших іонів зменшується і, навпаки, для менш рухомих – збільшується. Таким чином, електричний потенціал, що виникає, регулює швидкості дифузії іонів. Остання та обумовлена нею швидкість всього процесу твердофазного перетворення може бути розрахована на основі електронної провідності та чисел переносу. Очевидно, що спрямована дифузія іонів можлива лише в електричному полі або за наявності концентрації градієнта в системі.

При розробці методики твердофазного синтезу необхідно вразовувати такі вимоги:

1. Речовина має прикріплюватися до твердої фази із виходом понад 80%. В іншому випадку, крім маленького виходу кінцевого продукту, можна отримати домішки інших сполук, які в результаті реакції функціональних груп, що залишилися в смолі, з реагентами також можуть прикріпитися до смоли, вступити в наступні стадії реакції і в кінці синтезу відщепенці разом з цільовим з'єднанням.

2. Реагент має бути досить міцно прикріпленим до твердої матриці, щоб не відщеплюватися в ході синтезу.

3. Реакція відщеплення кінцевого продукту або отримання продуктів від смоли повинна проходити досить легко, без утворення побічних продуктів та з високим виходом.

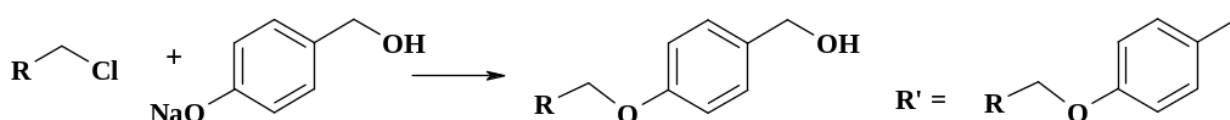
4. Полімерний матеріал повинен бути не розчинний, але обов'язково набухають у розчинника, що використовується, стійкою в умовах реакції. Як правило, для цього використовують поперечно пов'язаний полімерний матеріал.

Найпоширенішим видом лінкерів у пептидному синтезі є кислотно-розщеплювальні або кислотно-розчинні лінкери – це

молекули або функціональні групи, що використовуються у твердофазному синтезі, які забезпечують з'єднання між твердою матрицею та цільовим продуктом, а також дозволяють контролювати звільнення кінцевого продукту у певних умовах, зазвичай при дії кислот. Ці лінкери відіграють важливу роль у синтезі пептидів, маломолекулярних сполук та інших складних молекул.

Прикладами кислотно-розщеплювальних лінкерів можуть бути силілові, бензилові та ацетоксибензилові лінкери. Бензилові ефіри є поширеним типом лінкерів, які можуть бути розщеплені під дією кислот, звільняючи цільовий продукт. Силілові ефіри використовуються переважно для захисту функціональних груп. Ацетоксибензилові лінкери слугують для зв'язування пептидів з твердою матрицею та можуть розщеплюватися при низькому рН, що дозволяє вивільняти пептиди.

Прикладом твердофазного синтезу може слугувати синтез похідних фторхіноліна (рис.3.7). Потрібний полімер модифікують для збільшення доступності реакційного центра.



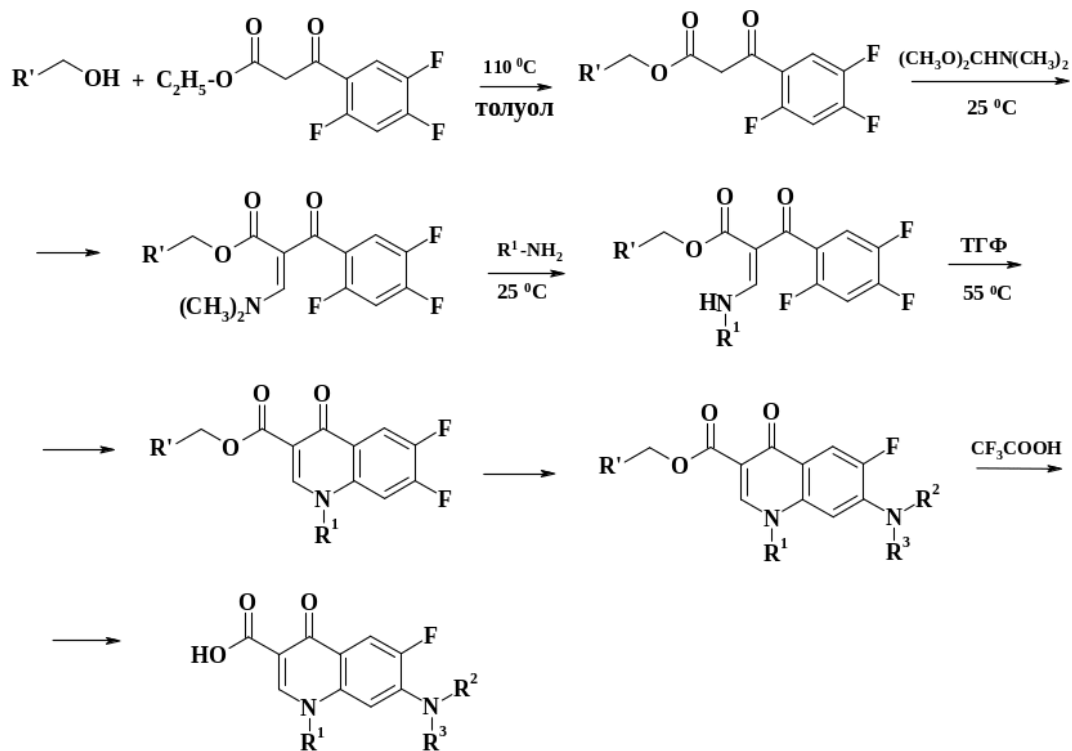


Рис.3.7. Синтез фторхіноліна методом твердофазного синтезу.

Умовою термодинамічної рівноваги при твердофазному перетворенні, як і за будь-якого іншого хімічного перетворення, є рівність хімічних потенціалів компонентів у вихідних речовинах і продуктах реакції. При взаємодії двох твердих фаз зазначена рівність хімічних потенціалів може реалізовуватися різними способами:

1) перерозподіл компонентів у вихідних фазах із утворенням твердих розчинів;

2) утворення нових фаз з іншою кристалічною структурою (що, власне, зазвичай і називають твердофазною реакцією), причому оскільки хімічний потенціал компонента в різних фазах багатофазної системи не залежить від кількості кожної фази, рівновага може бути досягнута тільки при повному перетворенні вихідних фаз.

Найбільш достовірні відомості про механізм твердофазних реакцій отримують при комплексному використанні, що дозволяє одночасно спостерігати кілька параметрів системи, що реагує, включаючи фазовий склад, теплові ефекти, зміна маси та інше.

Термодинамічна теорія твердофазних реакцій була запропонована Вагнером, а надалі розвинена Шмальцрид на прикладі реакцій приєднання.

Різні сфери застосування твердофазних матеріалів пред'являють різні, часто протилежні вимоги до структурних характеристик і, отже, вимагають застосування різних синтетичних методів. Тому правильніше говорити про методи синтезу не твердофазних речовин, а твердофазних матеріалів і в кожному випадку вибирати метод синтезу з урахуванням області подальшого застосування продукту.

У загальному випадку методи синтезу твердофазних матеріалів можуть бути класифіковані за віддаленням від термодинамічно рівноважних умов перебігу використовуваних хімічних процесів. Відповідно до загальних закономірностей, за умов, що відповідають стану, максимально віддаленому від рівноважного, спостерігається значне перевищення швидкості зародка освіти над швидкістю зростання зародків, що утворилися, що, очевидно, призводить до отримання максимально дисперсного продукту.

Отже, можна виділити переваги та недоліки твердофазного синтезу.

Переваги:

- можливість утворення продуктів реакції високої чистоти, що можливе за рахунок мінімальної кількості побічних реакцій;

- можливість легкої автоматизації процесу, що дозволяє прискорювати швидкість хімічних реакцій;
- Оскільки кінцевий продукт пов'язаний з твердою матрицею, очищення від непотрібних реагентів, побічних продуктів та захисних груп стає простішим. Це дозволяє уникнути складних та тривалих етапів очищення, що економить час та ресурси;
- можливість контролю умов реакції (температури, часу, рН);
- можливість роботи зі сполуками, які можуть бути важкорозчинними у звичайних розчинниках, оскільки всі реакції відбуваються на твердій матриці;
- можливість використовувати велику кількість вихідних речовин, щоб провести реакцію, так як ці надлишки легко відокремлюються.

Недоліки:

- для автоматизації процесу може знадобитися дороге спеціалізоване обладнання, що може збільшити витрати на дослідження та розробки;
- неправильне використання захисних груп може призвести до небажаних реакцій або низьких виходів кінцевого продукту;
- наявність лінкера, що має бути ковалентно зв'язаний зі смолою.

Комбінаторна хімія задовольняє вимоги швидкого отримання нових речовин-лідерів у різних галузях. Більшість ранніх робіт з комбінаторної хімії були в галузі одержання пептидів з використанням твердофазних процедур. Це призвело до одержання нових інгібіторів протеаз HIV, антимікробних препаратів, лігандів опіатних рецепторів та інгібіторів протеаз аспартамової кислоти. Однак, пептиди не ідеальні кандидати для лікарських засобів, вони

зазвичай мають слабку оральну активність, оскільки нестійкі для травних ферментів.

ВИСНОВКИ

- 1) Згідно із даними Всесвітньої організації охорони здоров'я за 2019 рік був складений список, у якому назвали захворювання, які стали основною причиною смерті. До трійки лідерів увійшли ішемічна хвороба серця, інсульт та туберкульоз. , де не всі хворі можуть дозволити собі купувати високоефективні та дорогі ліки виробництва провідних західних фірм. Із цього постає гостре питання створенню нових лікарських засобів, які були би більш ефективними, безпечними та доступними для населення.
- 2) У кваліфікаційній роботі було узагальнено теоретичні відомості про лікарські речовини та принципи їх класифікації. Проаналізувавши літературні джерела, було підсумовано, що лікарські засоби – індивідуальні біологічно активні речовини природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовують для лікування, попередження та діагностики захворювань людини чи для зміни стану або фізіологічних функцій організму. Лікарські засоби вивчають науки фармакологія та фармація. Крім цього, існує велика кількість класифікацій лікарських препаратів, у яких їх поділяють на різні групи, серед яких класифікація за хімічною будовою, за джерелами походження та за лікувальною дією.
- 3) Також у роботі було досліджено передумови для створення нових лікарських препаратів. До таких перемов відносяться постійна поява нових хвороб, яка в свою чергу зумовлена появою нових штамів мікроорганізмів; поява нових медичних технологій та розвиток медичної науки; а також низький середній рівень життя населення.

- 4) У проєкті також було проаналізовано загальні методи створення лікарських речовин. Тактика створення сучасних лікарських речовин спирається на принципи копіювання відомих фізіологічно активних речовин, принципи хімічного модифікування, введення фармакофорного угруповання, молекулярного моделювання, а також створення комбінованих препаратів та стратегія проліків.
- 5) Крім цього, було з'ясувано доцільність використання методів комбінаторного синтезу для створення лікарських речовин та ефективність їх використання. Комбінаторна хімія – це галузь хімічної науки, високотехнологічні методи якої застосовують для синтезу великої кількості різних хімічних речовин, які структурно споріднені між собою за короткий проміжок часу та високопродуктивному біологічному скринінгу одержаних речовин. Проаналізувавши усі методи комбінаторного синтезу, можна прийти до висновку, що найоптимальнішим варіантом для синтезу лікарських препаратів є саме твердофазні реакції, які мають велику кількість переваг і задовільняють усі потреби у швидшому та легшому синтезі речовин, у порівнянні з іншими методами комбінаторної хімії. Основною перевагою твердофазного синтезу є можливість зробити процес автоматизованим, що виділяє цей метод серед інших.
- 6) В ході виконання роботи було встановлено переваги та недоліки використання кожного методу комбінаторного синтезу для створення лікарських препаратів. Аналізуючи результати дослідження кваліфікаційної роботи, був зроблений висновок, що найоптимальнішим та найперспективнішим варіантом є саме метод твердофазних

реакцій для синтезу лікарських препаратів, так як було виділено найбільшу кількість переваг, на противагу меншій кількості недоліків, у порівнянні з іншими методами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bannwarth W., Hinzen B. Combinatorial Chemistry. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. 689 p. Available from: http://deadnet.se:8080/Books_and_manuals_on_various_stuff/Science/Chemistry/Combinatorial%20Chemistry%202nd%20ed%20-%20W.%20Bannwarth%20C%20B.%20Hinzen%20%28Wiley%20C%202006%29%20WW.pdf (accessed on 10 September 2024).
2. Concepts of Combinatorial Chemistry and Combinatorial Technologies, 2000, Vol. 97, No 2 (номер присвячено комбінаторній хімії). Available from: https://www.researchgate.net/publication/242677204_Concepts_of_Combinatorial_Chemistry_and_Combinatorial_Technologies (accessed on 10 September 2024).
3. Miertus S., Fassina G. (Eds.) Combinatorial Chemistry and Technology, Second Edition. Marcel Dekker, New York, 2005. p. 3918. Available from: <https://d-nb.info/1165589397/34> (accessed on 10 September 2024).
4. Nicolaou K. C., Hanks R., Hartwig W. Handbook of Combinatorial Chemistry, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002. p. 1137 Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2003-39155.pdf> (accessed on 15 September 2024).
5. Patrick G. Medicinal Chemistry. Oxford University Press: N.-Y., 2005. Available from: <https://www.amazon.com/Introduction-Medicinal-Chemistry-Graham-Patrick/dp/0199234477> (accessed on 5 September 2024).
6. Practice of Medicinal Chemistry (2nd Edition) Editor: Wermuth, C G. Elsevier, London, 2003. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/book/9780127444819/the-practice-of-medicinal-chemistry> (accessed on 10 September 2024).

7. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Flower R.J.. Pharmacology: Elsevier, 2007. Available from: <https://search.worldcat.org/title/Rang-and-Dale's-pharmacology/oclc/904420215> (accessed on 15 September 2024).
8. Richard C Mohsa, Nigel H Greig. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement* (N Y). 2017. 651–657. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725284/> (accessed on 15 September 2024).
9. Silverstain, R. M., Webster, F. X., Kiemle, D. J. Spectrometric identification of organic compounds John Wiley & sons, inc. 7th edition, 2005. 502 p. Available from: http://repo.upertis.ac.id/1637/1/Robert%20M.%20Silverstein%2C%20Francis%20X.%20Webster%2C%20David%20Kiemle-Spectrometric%20Identification%20of%20Organic%20Compounds%2C%20Seventh%20Edition-Wiley%20Interscience%20%282005%29_2.pdf (accessed on 15 September 2024).
10. Smith M.B.. *Organic Synthesis*: N.-Y., 1994. Available from: <https://www.saetw.org/ebooks/phychem/417.pdf> (accessed on 15 September 2024).
11. Stromgaard K., Krogsgaard-Larsen P., Madsen U. *Textbook of Drug Design and Discovery*, 4th edition, US : Boca Raton, FL, CRC Press/Taylor & Francis. 2010, 476 pp. Available from: <https://ar.iijournals.org/content/anticanres/30/8/3214.3.full.pdf> (accessed on 15 September 2024).

- 12.Беліков В. Г. Фармацевтична хімія. В 2 ч: навч. посіб. / В. Г. Беліков М.: Медпрес-інформ, 2007. 624 с.
13. Безуглий П. О. Фармацевтична хімія: Підручник / Ред. П.О. Безуглий. Вінниця: Нова Книга, 2008. 560 с.
14. Безуглий П. О. Фармацевтична хімія. Вид. 2. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а. / П.О. Безуглий, І. С. Гриценко. Вінниця: Нова книга, 2011. 560 с.
15. Воловенко Ю. М. Ядерний магнітний резонанс / Ю. М. Воловенко, О. В. Туров. – К., Ірпінь ВТФ «Перун», 2007. 480 с.
16. Глубіш П.А. Органічний синтез. К.: ІЗМН. т. 1,2. 1997. 278с.
17. Григоренко О. О., Шабликіна О. В. Сучасні методи органічного синтезу підручник для студ. хім. ф-ту. К. : ВПЦ "Київський університет", 2020. 572 с.
18. Державна фармакопея України. 1-е вид. Х.: РІРЕГ, 2001. 531 с. URL:
<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133394/pfvRGV3V9kdODxREhytz5Q/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%872.pdf> (Дата звернення 10.09.2024).
19. Державна фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 1. Х.: РІРЕГ, 2004. 520 с. URL:
<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133395/yUzNuQD6P7GCg2Y7Tq4fOw/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%873.pdf> (Дата звернення 10.09.2024).
20. Державна фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 2. Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. 620 с. URL:

<https://resource.odmu.edu.ua/chair/download/133396/8e5jKO8jR TCQxgSpdmmaBA/%D0%94%D0%A4%D0%A3%20%D1%874.pdf> (Дата звернення 10.09.2024).

21. Державна фармакопея України. 1-е вид. Доповнення 3. Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. 280 с.
URL: https://moz.gov.ua/uploads/1/5896-dn_20180620_1178_dod.pdf (Дата звернення 10.09.2024).
22. Коваленко С. Н., Друшляк А. Г., Черних В. П. Основи комбинаторної органічної хімії. Харків : НФаУ «Золоті сторінки», 2003. 111 с.
23. Ковтуненко В. О. Лікарські засоби з дією на периферійну нервову систему. - К.: Перун, 2005. – 263 с.
24. Ластухін Ю.О. Хімія природних органічних сполук / Ю.О.Ластухін. Львів : «Інтелект-Захід», 2005. 560 с.
25. Основи тонкого органічного синтезу / за ред.С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В.Сінкевич, Т.В. Шкільнікова, А.Г.Тульська Харків: НТУ «ХП», 2019. 163 с.
26. Орлов В. Д., Ліпсон В. В., Іванов В. В. Медична хімія. Харків : Фолио, 2005. 461 с.
27. Основи тонкого органічного синтезу / за ред.С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В.Сінкевич, Т.В. Шкільнікова, А.Г.Тульська Харків: НТУ «ХП», 2019. 163 с.
28. Мельник О. В. Твердофазний синтез біоактивних сполук. Львів: ЛНУ, 2017, 225 с

29. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 1. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. 194 с.
30. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 2. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. 284 с.
31. Різак Г.В. Курс лекцій з фармацевтичної хімії для студентів мед. ф-ту спец. «Фармація». Книга 3. Ужгород: В-ФОП Сабов А.М., 2022. 196 с.
32. Різак Г.В. Фармацевтичний аналіз лікарських речовин органічної природи. Навчальний посібник з фармацевтичної хімії для студентів медичного факультету спеціальності «фармація». Ужгород. 2023.
33. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія: підручник: Укрмедкнига: К: Наук. думка: 2003. 740 с.
34. Смит В. Органічний синтез. Наука и мистецтво: Пер. с англ. / В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. М : Мир, 2001. 573 с.
35. Смит В. Основи сучасного органічного синтезу / В. Смит, А. Д. Дільман. М : БИНОМ, 2009. 750 с
36. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія. К.: Вища школа, 1973. 494 с.
37. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. Вінниця: Нова Книга, 2003. 464 с.
38. Фармацевтичний аналіз: навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. III—IV рівнів акредитації / за ред. П.О. Безуглий,

В. О. Грудько, С. Г. Леонова та ін.; Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. 260 с.

39. Фармацевтична хімія / за ред. П.О. Безуглий, І.В. Українець, С.Г.Таран та ін.; За заг. ред. П.О. Безуглий. Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. 448 с.

40. Черних В.П., Зіменковський Б.С., Гриценко І.С. Органічна хімія: підруч. для студ. вищ. навч. закл. / за заг. ред. проф. В.П. Черних. 3-тє вид. випр. і доп. -Х.: Вид-во. НФаУ; Оригінал, 2017. 752 с.

41. Швайка О. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів / О. Швайка: Донецьк, 2004. 552 с.