

УДК 541.69:54(091)

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ (MEDICINAL CHEMISTRY). I. КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК, ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ЦЕЛИ

О. Н. Зефирова, Н. С. Зефилов

(кафедра органической химии)

Рассмотрена краткая история возникновения медицинской химии, определено место этой дисциплины среди смежных областей наук и рассмотрены основные задачи, решаемые этой наукой.

«Бесчисленными путями, наука (своими разнообразными дисциплинами – химией, биологией, медициной, токсикологией, экологией и компьютерными науками) вовлечена в изучение взаимодействия органических соединений со всеми формами жизни, биообразованиями и биомолекулами. Размах этих работ значительно более грандиозен, чем это обычно представляется. . . . Как назвать эту новую область науки не совсем ясно, но ее гигантскую, все более возрастающую важность отрицать невозможно».

Corwin Hansch (1993)

Медицинская химия (Medicinal chemistry) – область органической химии, связанная с проблемой конструирования лекарственных препаратов (*drug design*). Она зародилась в конце XIX – начале XX века и по-настоящему сформировалась к семидесятым годам нынешнего столетия, когда возникла соответствующая система понятий и определений. В последнее время эта химическая дисциплина развивается исключительными темпами. Цель настоящей работы заключается в том, чтобы проследить в общих чертах историю возникновения этой новой области химии, дать краткое описание и определить ее место среди других смежных с ней областей.

Краткая история создания лекарственных препаратов

С древнейших времен в качестве источника лекарственных препаратов использовали в основном готовое растительное или животное сырье (классическим примером является *кора хинного дерева* – эффективное средство против малярии). Однако в средние века получила свое развитие идея применения **химических средств** для лечения болезней. Инициаторами этой идеи были алхимики, использовавшие производные *ртути, мышьяка, сурьмы, меди, цинка* и т. д., хотя препараты такого рода, принимаемые в неподходящих дозах, часто оказывались более опасными, чем сама болезнь.

В XVI в. швейцарский врач Парацельс изучил действие на организм многих веществ минерального и растительного происхождения и явился основателем *«иатро-*

химии» – направления, стремившегося поставить химию на службу медицине [1].

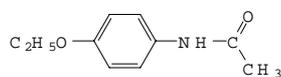
В XIX в. существенно усовершенствовались методы химического анализа, что привело к попыткам найти в известных растениях активные ингредиенты, ответственные за лечебные свойства. Так, в начале XIX в. были выделены *хинин, морфин* и др. [2, 3].

Во второй половине XIX в., благодаря созданию структурной теории (Кекуле, Бутлеров, Купер), а также исследованиям многих химиков-органиков, началось бурное развитие органической химии, и это привело к подлинной революции в области синтеза лекарств. Во второй половине XIX в. появились чисто синтетические лекарственные препараты, например синтетические галогенпроизводные (с 1869 г. *хлораль* стал применяться в качестве седативного и успокаивающего средства [4]) и *салициловая кислота*, используемая в качестве обезболивающего средства.

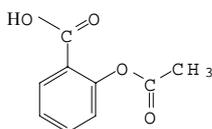
К концу прошлого века синтез лекарств приобрел уже промышленные масштабы. В 1888 г. фирма Байера выпустила эффективное жаропонижающее средство *фенацетин*, а в 1899 г. – известное противовоспалительное лекарство *аспирин (ацетилсалициловую кислоту)* [5].

Важно подчеркнуть, что к этому времени уже была осуществлена структурная идентификация таких соединений, как жиры, белки и углеводы, т.е. соединений, молекулы которых являются основными мишенями действия лекарственных препаратов.

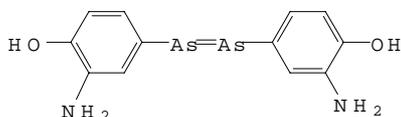
В 1909–1910 гг. немецкий ученый Пауль Эрлих синтезировал *сальварсан* – первое эффективное средство против сифилиса, что обусловило возникновение концепции **химиотерапии*** [6]. Эта концепция предполагала уже не просто возможность использования химических веществ для лечения патологий (болезней), но *необходимость модификаций структур* предполагаемых лекарственных соединений с тем, чтобы максимально эффективно воздействовать на пораженный орган.



Фенацетин



Аспирин



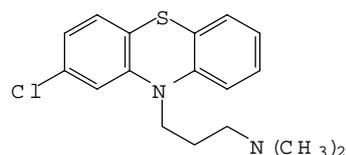
Сальварсан

Эрлих разработал также теорию рецепторов и структурных изменений физиологически активных органических соединений, происходящих при взаимодействии с рецептором, которая (вместе с его концепцией химиотерапии) явилась **отправной точкой современной медицинской химии**.

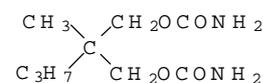
За период с конца XIX до начала 70-х годов XX в. химики создали многие тысячи аналогов, пытаясь воспроизвести и улучшить созданное природой. Были синтезированы *барбитураты* в качестве гипнотических средств [7], *ртутьорганические соединения*, обладающие свойствами диуретиков [8], *сульфамиды* – первые эффективные антибактериальные препараты [9, 10].

Возобновление в конце 30-х годов Флори и Чейном забытых работ по *пенициллину* (найденному Флемингом в 1928 г.), а также выделение стрептомицина Ваксманом в 1944 г. открыло эру **антибиотиков** [11].

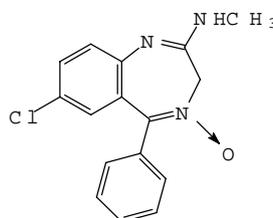
В 50–60-е годы были созданы многие психотропные препараты, такие как сильные транквилизаторы (*хлорпромазин*, *мепробамат*) [12, 13], *хлордиазепоксид* (первый представитель класса бензодиазепинов), а также антидепрессанты (например, *имипрамин*), в результате чего появилась возможность лечения депрессий, шизофрении и других нервных расстройств [14].



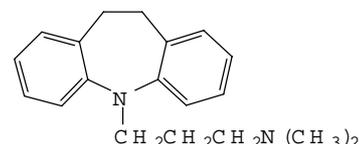
Хлорпромазин (аминазин)



Мепробамат

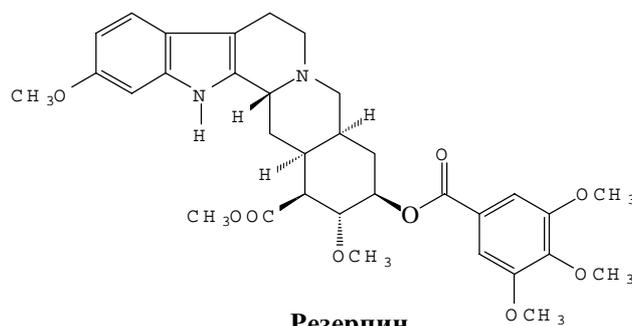


Хлордиазепоксид

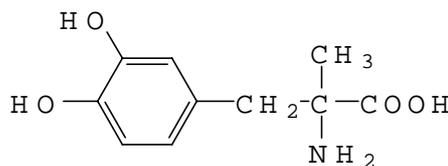


Имипрамин

В 50-х – 60-х годах были синтезированы *резерпин* [15] и *метилдофа* – соединения, оказывающие антигипертензивное (гипотензивное) действие и применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.



Резерпин



Метилдофа

* Иногда называют хемотерапия.

Подчеркнем, что подавляющее большинство работ по созданию вышеупомянутых лекарственных препаратов было сделано без всякого «осознанного конструирования», методом «проб и ошибок», когда химики-органики в значительной степени произвольно заменяли одни химические группы другими. Однако постепенно на основании полученных результатов возникало понимание того, *какой стратегии и тактики нужно придерживаться, чтобы сконструировать лекарственное соединение.*

Проникновение компьютерных методов в органическую химию привело к бурному развитию методов расчета структуры молекул (геометрии и конформаций, зарядов и карт электростатического потенциала, молекулярных орбиталей, топологических индексов и т. д.), в силу чего количественное описание структурных особенностей даже очень сложных молекул биологического уровня становилось обычным инструментом химика-органика. Поэтому в 70-х годах **была создана методологическая основа для возникновения и использования рациональных подходов к синтезу физиологически активных веществ (*drug design*), что и привело к формированию медицинской химии с ее современным аппаратом.**

Что такое медицинская химия (*medicinal chemistry*)

В качестве отправной точки для обсуждения вопроса о предмете «**медицинская химия**» и ее месте среди смежных областей наук, рассмотрим раннее определение этой науки, данное комиссией IUPAC [16]*.

«Предметом *медицинской химии* является открытие, разработка и идентификация биологически активных соединений, а также интерпретация механизма их действия на молекулярном уровне. Основной акцент делается на лекарства, но интересы *медицинской химии* не ограничиваются лекарствами, а включают биологически активные соединения вообще. Предметом *медицинской химии* является также изучение, идентификация и синтез продуктов метаболизма этих лекарств и родственных соединений».

Из этого (не очень четкого!) определения ясно, что **медицинская химия** – наука междисциплинарная и находится на границе (с пересечением) *органической химии* с такими уже сформировавшимися и признанными науками, как *биохимия*, *биоорганическая химия*, *фармакология* и *фармацевтическая химия*.

Чем же отличается предмет *медицинской химии* от предмета исследований вышеперечисленных наук о жиз-

ни? Что касается сравнения с *биохимией* и *биоорганической химией*, то различия становятся понятными просто на основании определений последних, взятых из соответствующих учебников.

Биологическая химия – а) «наука о структуре химических веществ, входящих в состав живой материи, их превращении и физико-химических процессах, лежащих в основе жизнедеятельности» [17]; б) «наука, изучающая химическую природу веществ, входящих в состав живых организмов, их превращения, а также связь этих превращений с деятельностью органов и тканей» [18].

«**Биоорганическая химия** изучает строение и биологические функции важнейших компонентов живой материи, в первую очередь биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, уделяя главное внимание выяснению закономерностей взаимосвязи между структурой и биологическим действием» [19].

Итак, ни *биологическая*, ни *биоорганическая химия* не претендуют на решение проблемы **создания** лекарств, хотя и важны, например, для понимания их действия.

Иначе обстоит дело, если рассматриваются определения таких научных областей, как *фармакология* и *фармацевтическая химия*.

«**Фармакология** [от греческого *Pharmakon* (лекарство) и *Logos* (учение)] – наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств. Основными разделами фармакологии являются *фармакодинамика* и *фармакокинетика*» [20]. Есть и более короткое определение: «**Фармакология** – наука о лекарствах» [21].

«**Фармацевтическая химия** – наука, которая, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении» [22].

Видно, что формальное определение, данное *фармакологии*, избыточно широкое, настолько, что охватывает как задачи *фармацевтической*, так и *медицинской химии*. Однако после изучения реальных концепций и материалов, данных в учебниках по *фармакологии* и по *фармацевтической химии*, становится понятным, что данные области науки не дают ответа на главный вопрос, **какую структуру надо синтезировать, чтобы создать лекарственное** (физиологически активное) **соединение**, – вопрос, занимающий в *медицинской химии* центральное место. Иными

* *Medicinal chemistry* concerns the discovery, the development, the identification and the interpretation of the mode of action of biologically active compounds at the molecular level. Emphasis is put on drugs, but the interests of the *medicinal chemistry* are not restricted to drugs but include bioactive compounds in general. *Medicinal chemistry* is also concerned with the study, identification, and synthesis of the metabolic products of these drugs and related compounds”.

словами, эти науки не дают ответ на вопрос: какую структурную формулу спрогнозировать для конкретного кандидата в лекарство*.

Существует еще одна область науки, о которой нельзя не упомянуть, говоря о *медицинской химии*. Это . . . **медицинская химия!** Это не ошибка, это еще одна медицинская химия. В классификации, предложенной Российским фондом фундаментальных исследований, в секции «Биология и медицинская наука» в разделе «Физиология и фундаментальная медицинская наука» указан подраздел «*Медицинская химия; фармакология*» [23].

В чем тут дело? Дело в том, что в данном случае речь идет о **другой области науки**, той, что на английском языке называется «**medical chemistry**».

Исчерпывающий ответ на вопросы, связанные с возникновением этой науки и проблем, решаемых ею, дается в работе [24]. Говоря об историческом значении этой области науки, автор, в частности, отмечает: «*Медицинская химия*, пришедшая на смену иатрохимии на рубеже XVIII–XIX вв., выполнила важную историческую функцию. В ее рамках в медицину были введены теоретические основы новой химии... . В рамках *медицинской химии* началось использование данных *физиологической химии* для объяснения различных патологий». В результате произошло «растворение *патологической химии* в смежных направлениях – *клинической и медицинской химии*».

Таким образом, существуют две научные дисциплины, носящие на русском языке название **медицинская химия**. Медицинская химия, являющаяся аналогом **medical chemistry**, – это, в сущности, «биохимия патологических состояний». Одним из основных предметов ее исследований является разработка различных аналитических методов, используемых в диагностических целях, и поэтому ее действительно можно считать разделом медицины.

Медицинская химия, рассматриваемая в настоящем обзоре (*medicinal chemistry*, от слова «*medicine*» – лекарство, по-французски «*chimie therapeutique*», по-немецки «*Arzneimittelforschung*») – это, подчеркнем еще раз, **другая наука**, не являющаяся разделом биологии, а являющаяся в первую очередь специфическим разделом органической химии на стыке с биохимией, биоорганической химией и фармакологией**.

Действительно, органическая химия имеет одну принципиальную особенность – **свой специфический язык**, а именно **язык структурных формул**. Медицинская (хи-

миотерапевтическая) задача обычно формулируется на совершенно другом языке (например, на языке биохимии), и она непонятна или неприемлема для химика-органика, который знает **как** синтезировать вещества, но не получает от смежных дисциплин указание, вещество **какой структуры** нужно синтезировать для решения данной задачи. Именно этим было обусловлено возникновение специальной дисциплины – *медицинской химии*, ставшей посредником, позволяющим перевести формулировку задач с языка биохимии и фармакологии на структурный язык органической химии. При этом **медицинская химия имеет свою собственную систему понятий и определений** [25], что и делает ее **самостоятельной дисциплиной**.

Поясним данную мысль на конкретном примере. Пусть сформулирована медицинская (химиотерапевтическая) задача о создании препарата для лечения заболеваний, сопровождающихся образованием язвы желудка. Для решения этой задачи химик может располагать следующей медицинской и биохимической информацией:

1) одним из факторов, способствующих возникновению и развитию данного заболевания является повышенное выделение соляной кислоты. В случае тяжелых форм заболевания (частые повторные кровотечения, значительное кислотообразование и т.д.) обычная терапия (использование антацидных препаратов, например гидроокиси алюминия и др.) часто оказывается неэффективной;

2) выделение желудочного сока регулирует эндогенный медиатор – *гистамин* – посредством связывания с H_2 -рецептором. Уменьшить выделение кислоты можно созданием специфического антагониста H_2 -рецептора, блокирующего его действие.

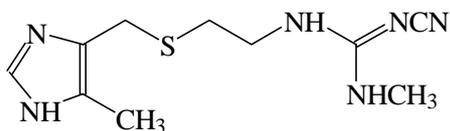
Это типичная медицинская, биологическая и биохимическая информация. Для химика-органика вопрос стоит так: **можно ли на основании этих данных предложить конкретную структуру такого антагониста?** Очевидно, что ответ отрицателен. Более того, на основании этой информации химик-органик не может предположить даже класс соединений. Взять производные пиридина, или адмантана, или гексоз, или ароматических аминов? Возникают еще многие сотни тысяч «или». С каких структур следует хотя бы начинать?

Этот пример показывает, что **медико-биохимическая информация такого типа, несмотря на ее безусловную важность и ценность, тем не менее явно недостаточна для того, чтобы химик-органик смог**

* В зарубежной литературе иногда встречается такая точка зрения, что «медицинская химия» – это новая область науки, пришедшая на смену «фармацевтической химии», названной так потому, что первооткрывателями лекарственных соединений часто были фармацевты. Однако в нашей стране «фармацевтическая химия» существует как самостоятельная дисциплина. Существуют учебники и курсы по «фармацевтической химии», задачи и цели которой, как показано выше, во многом не совпадают с таковыми для «медицинской химии».

** Терминологическая путаница из-за того, что две разные дисциплины имеют одно название на русском языке («медицинская химия»), может иметь негативные последствия, так как препятствует осознанному развитию дисциплины, эквивалентной «*medicinal chemistry*».

предложить структуру (химическую формулу) соответствующего физиологически активного соединения и приступил к синтезу.



Циметидин

И здесь на сцену выходит *медицинская химия*. Именно *медицинская химия* играет роль своеобразного переводчика биохимической информации на язык структурных формул, в результате чего становится возможным создание необходимого химического соединения. В вышеприведенном конкретном примере таким соединением явился *циметидин** [26].

Перевод биохимической информации на язык органической химии не так прост, как это может показаться на

первый взгляд. Органическая химия имеет дело с двумя фундаментальными проблемами:

1) **структурные манипуляции** (сюда входит и органический синтез, и изучение механизмов реакций, и поиск новых реакций и реагентов и т. д.);

2) **соотношение структуры и свойства**. Нетрудно видеть, что медицинская химия адресуется ко второй проблеме: *как, зная целевое свойство, предсказать необходимую для этого структуру* и уже далее, реализовать ее в синтезе. Для решения этой проблемы создан свой специальный понятийный аппарат, и все это делает медицинскую химию фундаментальной химической дисциплиной [25].

Итак, общие цели медицинской химии формулируют смежные химико-биологические науки. Предметом же *медицинской химии (medicinal chemistry)* являются **поиск и создание физиологически активных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью и, наконец, решение обратной задачи: конструирование необходимых структур, обладающих заданным свойством**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Köstner I. // Theophrastus Bombastus von Hohenheim, genannt Paracelsus. Leipzig, 1989.
2. Pelletier J., Caventou E. // Ann. Chim. Phys. [2]. 1820. **15**. P. 291.
3. Sertarner F. W. A. // J. Pharm. 1805. **13**. P. 234.
4. Liebreich O. // Klin. Wochenschr. 1869. **6**. P. 325.
5. Вейсманн Дж. // В мире науки. 1991. № 3. С. 54.
6. Эрлих П., Хата С. // Экспериментальная химиотерапия спиролильных заболеваний. М., 1911.
7. Impens E. // Deut. Med. Wochenschr. 1912. **38**. P. 945.
8. Saxl P., Heilig R. // Wien. Klin. Wochenschr. 1920. **33**. P. 943.
9. Gelmo P. // J. Prakt. Chem. 1908. **77**. P. 369.
10. Domagk G. // Deut. Med. Wochenschr. 1935. **61**. P. 250.
11. Шемякин М. М., Хохлов А. С., Колосов М. Н., Бергelson Л. Д., Антонов В. К. // Химия антибиотиков. М., 1961.
12. Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M., Koetchet P. // Arch. Intern. Pharmacodyn. 1953. **92**. P. 305.
13. Berger F. M. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1954. **112**. P. 413.
14. Hafliger F., Burckhardt V. Psychopharmacological Agents. Part 1. N. Y., L., 1964.
15. Woodward R. B., Bader F. E., Bickle H., Frey A. J., Kierstad R. W. // J. Am. Chem. Soc. 1956. **78**. P. 2023.
16. Wermuth C. G. // The practice of Medicinal Chemistry. N. Y., 1996. P. 5.
17. Строев Е. А. // Биологическая химия. М., 1986. С. 5.
18. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. // Биологическая химия. М., 1990. С. 6.
19. Овчинников Ю. А. // Биоорганическая химия. М., 1987. С. 8.
20. Краткая медицинская энциклопедия. Т. 3. М., 1990. С. 288.
21. Маркова И. В., Нержинцев М. В. // Фармакология. СПб., 1997. С. 4.
22. Беликов В. Г. // Фармацевтическая химия. М., 1993. **1**. С. 5.
23. Российский Фонд Фундаментальных Исследований. Конкурсы 1998 года, подраздел 04-370. Поиск. № 26 (424). 21–27 июня 1997 года.
24. Шамин А. Н. // История биологической химии: Формирование биохимии. М., 1993. С. 227.
25. Зефирова О. Н., Зефилов Н. С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия. 2000. **41** (в печати).
26. Durant G., Emmett J. C., Ganellin C. R. Second Symposium on Histamine H₂ – Receptor Antagonists. / Eds. W. L. Burland, M. A. Simkins. Amsterdam–Oxford, 1977.

Поступила в редакцию 03.09.98

*Отметим, что исторически при создании противоязвенного препарата существование H₂-рецептора гистамина сначала только предполагалось, т.е. даже в этой биохимической информации не было полной уверенности. И тем не менее, применение рациональных подходов к созданию нужного соединения оказалось возможным.