

РОЛЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В МЕДИЦИНЕ

¹Валиева Севинч Фарход қизи

¹Мирзакулова Зухра Фарходовна

²Юнусхожа Йулдошхон Толибхожа-огли

¹Ташкентский государственный медицинский университет, студент.

²Ташкентский государственный медицинский университет, старший преподаватель.

Аннотация. В настоящем обзоре рассматривается роль гетероциклических соединений в современной медицине и фармакологии. Гетероциклические структуры составляют основу подавляющего большинства лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике. Проанализированы основные классы гетероциклов — пиримидины, пурины, бензодиазепины, тиазолы, индолы, хинолины и другие — с точки зрения их биологической активности, механизмов действия и терапевтического применения. Особое внимание уделяется методологии рационального дизайна лекарственных средств на основе гетероциклических фрагментов, а также перспективным направлениям синтеза новых биологически активных соединений.

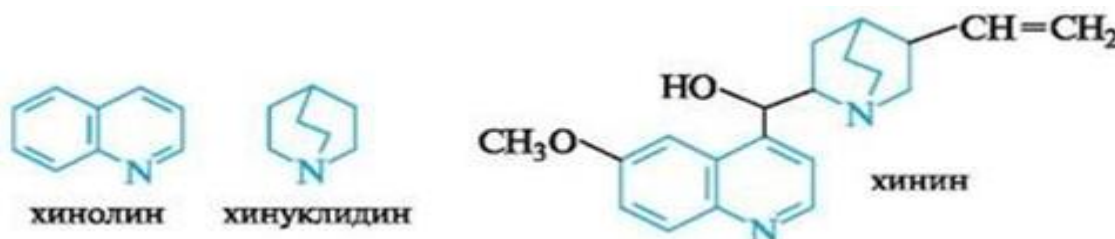
Ключевые слова: гетероциклические соединения, медицинская химия, лекарственные препараты, биологическая активность, рациональный дизайн лекарств, фармакофорный анализ.

Гетероциклические соединения занимают центральное место в современной медицинской химии и фармакологии. По различным оценкам, более 85% всех одобренных лекарственных средств содержат в своей структуре один или несколько гетероциклических фрагментов [1, 2]. Это объясняется уникальным сочетанием химических и биологических свойств данных соединений: способностью к специфическим взаимодействиям с биологическими мишенями, высокой метаболической устойчивостью и благоприятными фармакокинетическими характеристиками.

Термин «гетероцикл» обозначает циклическое соединение, в котором помимо атомов углерода в состав кольца входят один или несколько гетероатомов — чаще всего азота, кислорода или серы. Наличие гетероатомов кардинально изменяет электронное распределение в молекуле, её пространственную структуру и реакционную способность, что в конечном счёте определяет биологическую активность [3].

История применения гетероциклических соединений в медицине насчитывает более двух столетий. *Хинин* — алкалоид с хинолиновым ядром — применялся для лечения малярии ещё с XVII века, задолго до того, как его химическая структура была установлена. В XIX–XX веках с развитием органической химии были синтезированы и

введены в клиническую практику сотни лекарственных препаратов на основе различных гетероциклических систем. В состав хинина входят две гетероциклические системы - хинолин и хинуклидин. [4]

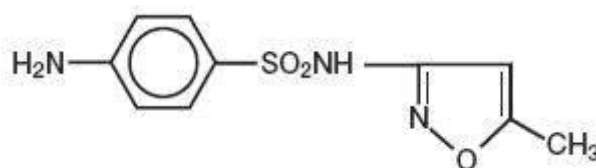


Цель. Систематически рассмотреть основные классы гетероциклических соединений, применяемых в медицине, охарактеризовать их биологическую активность и механизмы действия, а также обозначить перспективные направления развития данной области.

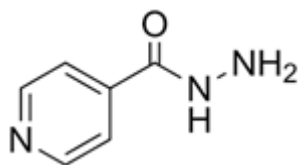
Гетероциклические соединения классифицируются по нескольким параметрам: размеру кольца, природе и числу гетероатомов, степени ненасыщенности и характеру конденсации колец. В медицинской химии наибольшее практическое значение имеют несколько классов [3, 4]:

Пятичленные гетероциклы. Особое место занимают производные пиррола, фурана, тиафена, имидазола, пиразола, оксазола и тиазола. *Имидазольное кольцо* присутствует в структуре *гистидина* — ключевой аминокислоты многих ферментативных центров — и является фармакофором в многочисленных препаратах: антигрибковых азолах (флуконазол (C₁₃H₁₂F₂N₆O), итраконазол (C₃₅H₃₈Cl₂N₈O₄)), антигистаминных средствах и блокаторах H₂-рецепторов (циметидин (C₁₀H₁₆N₆S), ранитидин (C₁₃H₂₂N₄O₃S)) [4].

Тиазольный цикл входит в состав *пенициллиновых антибиотиков* и витамина B₁ (тиамина). Производные *изоксазола* обнаруживают выраженную противовоспалительную активность; на их основе разработаны такие препараты, как *сульфаметоксазол* и ряд нестероидных противовоспалительных средств [5].

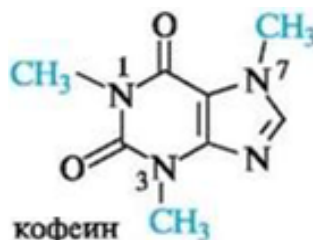


Шестичленные гетероциклы. Шестичленные гетероциклы с одним и с двумя



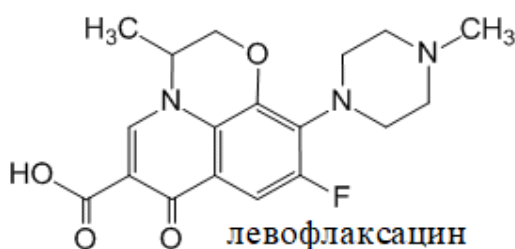
атомом азота — *пиридины* и *пиримидины* — являются одними из наиболее распространённых гетероциклических фармакофоров. Пиридиновые производные включают изониазид (противотуберкулезный препарат), никотиновую кислоту (витамин РР) и антигипертензивные средства из группы дигидропиридинов [нифедипин ($C_{17}H_{18}N_2O_6$), амлодипин ($C_{20}H_{25}ClN_2O_5$)] [1].

На основе пиримидиновых структур созданы противовирусные [ацикловир ($C_8H_{11}N_5O_3$), зидовудин ($C_{10}H_{13}N_3O_4$)], противоопухолевые [фторурацил ($C_4H_3FN_2O_2$), гемцитабин ($C_9H_{11}F_2N_3O_4$)] и антибактериальные [сульфадиазин ($C_{10}H_{10}N_4O_2S$)] препараты [6].

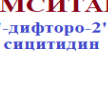
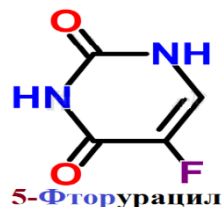


Конденсированные гетероциклические системы сочетают в себе свойства обоих составляющих колец и нередко обнаруживают синергетически усиленную биологическую активность. Пуриновая система (имидазол + пиримидин) лежит в основе аденина и гуанина, а также кофеина, теофиллина и противоопухолевых антиметаболитов (6-меркаптопурин, тиогуанин) [4].

Хинолиновые системы также имеют обширную медицинскую историю. Фторхинолоны [ципрофлоксацин ($C_{17}H_{18}FN_3O_3$), левофлоксацин] — одна из важнейших групп синтетических антибактериальных средств широкого спектра действия [5].



ГЕМСИТАБИН
2',2'-дифторо-2'-дезок-
сидитидин

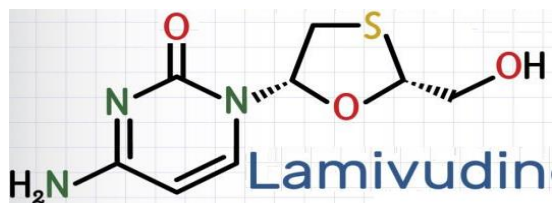
Nc1nc(=O)[nH]c2c1[nH]c2[C@@H]3O[C@H](F)[C@H](F)[C@@H]3O

Диазепам

CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)Cl)c3ccccc3C4=CC=CC=C4

101

Трициклические антидепрессанты (амитриптилин ($C_{20}H_{23}N$), имипрамин ($C_{19}H_{24}N_2$)) и атипичные антипсихотики (клозапин ($C_{18}H_{19}ClN_4$), оланзапин ($C_{17}H_{20}N_4S$)) построены на конденсированных гетероциклических каркасах и проявляют мультирецепторную активность в отношении дофаминовых, серотониновых, мускариновых и гистаминовых рецепторов [3].



Противовирусная активность. Нуклеозидные аналоги — ведущий класс противовирусных препаратов — содержат модифицированные пуриновые или пиримидиновые основания. *Ацикловир* и *валацикловир* ($C_{13}H_{20}N_6O_4$) (производные гуанина) активны в отношении вирусов герпеса; *зидовудин* и *ламивудин* (тимидиновые аналоги) применяются при ВИЧ-инфекции [6].

Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа — *осельтамивир* ($C_{16}H_{28}N_2O_4$) и *занамивир* — содержат дигидропираново-карбоксилатный и циклогексеновый фрагменты с гуанидиниевыми группами. Ингибиторы протеазы ВИЧ нового поколения основаны на пептидомиметических структурах с гетероциклическими фармакофорами [6].

Концепция фармакофора — совокупности функциональных групп и элементов трёхмерной структуры молекулы, ответственных за её биологи-ческую активность, — является фундаментальным инструментом медицин-ской химии. Для гетероциклических соединений фармакофорный анализ позволяет идентифицировать критические структурные элементы: донорно-акцепторные группы водородной связи, ароматические ядра для π -стекинговых взаимодействий и гидрофобные заместители [3].

Биоизостерические замены. Биоизостеризм — замена одного атома или группы атомов в молекуле другими с сохранением фармакологической активности — широко применяется при оптимизации гетероциклических фармакофоров. Классическими биоизостерными заменами являются: замена *фенильного кольца* **тиофеновым** или **пиридиновым**, карбоксильной группы тетразолом, амидной связи оксазолом или тиазолом [3, 4].

Введение гетероатомов в ароматические кольца изменяет *распреде-ление электронной плотности*, липофильность и метаболическую стабиль-ность молекулы. Например, замена бензольного кольца на пиридиновое нередко улучшает

растворимость в воде и снижает ингибирование цитохрома P450 [4]. Фрагментный подход и комбинаторная химия. Фрагментный подход к дизайну лекарств (FBDD) предполагает идентификацию небольших гетероциклических фрагментов с умеренным сродством к биологической мишени с последующей их оптимизацией. Методы параллельного и твёрдофазного синтеза резко сократили время создания библиотек соединений и открыли новые возможности для поиска активных гетероциклических структур [3, 4].

Преодоление антибиотикорезистентности. Проблема антибиотико-резистентности приобрела масштаб глобальной угрозы. Разработка новых гетероциклических антибактериальных агентов с нестандартными механизмами действия — ингибиторов РНК-полимеразы, ингибиторов биосинтеза жирных кислот типа II — является одним из приоритетных направлений медицинской химии. Производные артемизинина (1,2,4-триоксанный фармакофор) обнаруживают высокую активность против хлорохинрезистентного *Plasmodium falciparum* [5].

Онкологические применения. Таргетная противоопухолевая терапия переживает стремительный подъём. PARP-ингибиторы (олапариб ($C_{24}H_{23}FN_4O_3$), рукапариб ($C_{19}H_{17}FN_4O$)) применяются при BRCA-ассоциированных опухолях молочной железы и яичников. Гидроксамовые кислоты на бензимидазольном каркасе (*вориностат*, *панобиностат* ($C_{21}H_{23}FN_4O_2$)) — ингибиторы гистондеацетилаз — одобрены для лечения Т-клеточных лимфом [7].

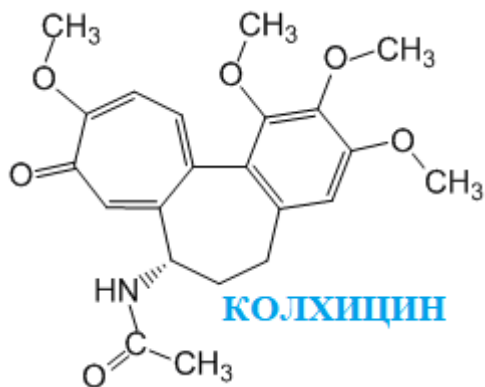


Нейродегенеративные заболевания и ИИ в медицинской химии. Разрабатываются гетероциклические ингибиторы β - и γ -секретаз, ингибиторы агрегации тау-белка на основе акридиновых и бензотиазольных структур. Применение методов машинного обучения и генеративных моделей позволяет предлагать принципиально новые гетероциклические структуры с заданными свойствами. Системы предсказания ADMET-профиля на основе глубокого обучения существенно ускоряют оптимизацию лидерных соединений [8].

Гетероциклические алкалоиды лекарственных растений Центральной Азии. Лекарственные растения Центральноазиатского региона являются богатейшим источником природных гетероциклических соединений с ценными фармакологическими свойствами. *Алкалоиды*, выделенные из растений флоры Узбекистана, Казахстана и сопредельных территорий, содержат разнообразные гетероциклические ядра — *хинолизидиновые*, *пиперидиновые*, *изохинолиновые*, *индольные* — и обнаруживают широкий спектр биологической активности [9].

Особого внимания заслуживают алкалоиды группы эфедрина (оксазолидиновые производные), выделяемые из *Ephedra equisetina* и применяемые в терапии бронхиальной астмы и гипотонии.

Изохинолиновые алкалоиды — берберин, коптизин, колхицин ($C_{22}H_{25}NO_6$) —



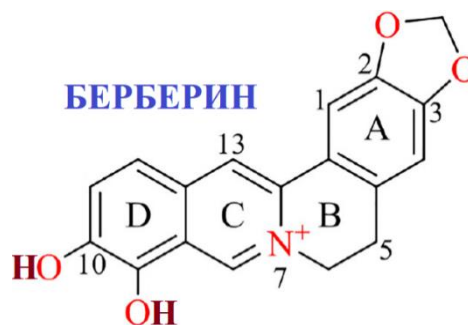
демонстриру
ют

выраженное
противовоспа

лительное, антимикробное и противоопухолевое
действие.

Хинолизидиновые алкалоиды пахикарпин и матрин, выделенные из *Sophora raphycarpa*, применяются в акушерско-

гинекологической практике.



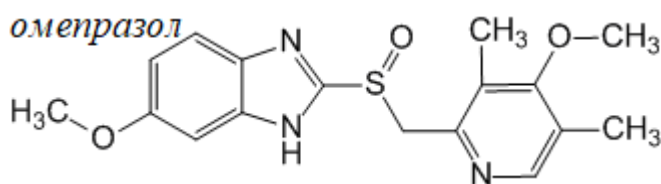
Систематически изучены гетероциклические алкалоиды местной флоры. Установлено, что производные пирролизидинового ряда (сенецифиллин, ретрозин) из растений рода *Senecio* проявляют *цитотоксическую активность* в отношении ряда опухолевых клеточных линий. Структурно-функциональный анализ этих соединений позволил выявить ключевые фармакофорные фрагменты, ответственные за противоопухолевое действие.

Производные *имидазола* и *пиразола*, синтезированные на базе природных прекурсоров Центральноазиатского региона, обнаруживают высокую антиоксидантную и гепатопротекторную активность. Данные соединения перспективны для разработки лекарственных средств, применяемых при *хронических заболеваниях печени* и метаболическом синдроме, широко распространённых в данном регионе [9].

Синтетические гетероциклы. Школа химии гетероциклических соединений имеет давние и плодотворные традиции. Особое место уделено функциональным производным пиридина, пиримидина и пурина — соединениям, нашедшим широкое применение в медицинской практике [10].

На современном этапе синтез гетероциклических соединений активно ведётся с применением методов зелёной химии: каталитических реакций конденсации, мультикомпонентной. Реакция Ганча (Hantzsch, 1882) — трёхкомпонентная конденсация альдегида, двух молекул β -кетоефира и аммиака, ведущая к 1,4-дигидропиридинам ($RCHO + 2 CH_3COCH_2COOR' + NH_3 \rightarrow DHP + 2H_2O$). Реакция Биджинелли (Biginelli, 1893) — мультикомпонентная циклоконденсация альдегида, β -кетоефира и мочевины, приводящая к 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-онам ($RCHO + CH_3COCH_2COOR' + H_2NCONH_2 \rightarrow DHPM + H_2O$). Domino-циклизации — каскадные реакции, в которых несколько связеобразующих процессов протекают последовательно без выделения промежуточных продуктов, что обеспечивает высокую атомную экономию [11]. Эти подходы обеспечивают высокую атомную экономию и минимальное образование

побочных продуктов при получении дигидро-пиридинов, хроменов и тиазолопиримидинов, проявляющих антигипертензивную, противодиабетическую и антибактериальную активность.



Среди перспективных направлений особо выделяются конденсированные системы с бензимидазольным и бензотиазольным ядрами. Производные бензимидазола [омепразол, альбендазол

($C_{12}H_{15}N_3O_2S$), мебендазол ($C_{16}H_{13}N_3O_3$)] давно вошли в клиническую практику, и современные исследования направлены на разработку новых аналогов с улучшенными фармакокинетическими характеристиками. Бензотиазольные производные проявляют антиконвульсивную и противовирусную активность и рассматриваются как перспективные кандидаты для лечения вирусных инфекций и эпилепсии [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гетероциклические соединения занимают незаменимое место в современной медицинской химии и фармакотерапии. Их уникальные структурные и электронные свойства обуславливают широкий спектр биологической активности — антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой, нейрофармакологической и многих других. Принципы рационального дизайна лекарственных средств — фармакофорный анализ, биоизостерические замены, фрагментный подход — позволяют целенаправленно оптимизировать гетероциклические фармакофоры [1, 3].

Развитие вычислительных методов, алгоритмов машинного обучения и генеративного моделирования открывает новые горизонты для дизайна гетероциклических лекарственных молекул. Ключевыми перспективными областями остаются: преодоление антибиотикорезистентности, таргетная терапия онкологических заболеваний и лечение нейродегенеративных патологий [7, 8].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Taylor R.D., MacCoss M., Lawson A.D.G. Rings in drugs // J. Med. Chem. -2014. -Vol. 57, No. 14. -p. 5845–5859.
2. Vitaku E., Smith D.T., Njardarson J.T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals // J. Med. Chem. -2014. -Vol. 57, No. 24. -p. 10257–10274.
3. Wermuth C.G. (Ed.) The Practice of Medicinal Chemistry. — 4th ed. — Amsterdam: Elsevier Academic Press, 2015. — 987 p.
4. Joule J.A., Mills K. Heterocyclic Chemistry. — 5th ed. — Oxford: Wiley-Blackwell, 2010. — 696 p.

5. Mitscher L.A. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents // Chem. Rev. -2005. -Vol. 105, No. 2. -p. 559–592.
6. De Clercq E., Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years // Clin. Microbiol. Rev. -2016. -Vol. 29, No. 3. -p. 695–747.
7. Zhang J., Yang P.L., Gray N.S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors // Nat. Rev. Cancer. -2009. -Vol. 9, No. 1. -p. 28–39.
8. Stokes J.M., Yang K., Swanson K. et al. A deep learning approach to antibiotic discovery // Cell. -2020. -Vol. 180, No. 4. -p. 688–702.
9. Тажиев Х.Я., Насиров Б.А. Синтез и фармакологическая активность новых производных имидазола и пиразола на основе природного сырья // Химико-фармацевтический журнал. - 2017. -Т. 51, № 6. -с. 34–41.
10. Биоорганическая химия. Учебник / Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 297 с.
11. Kappe C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type — a literature survey // Eur. J. Med. Chem. — 1999. — Vol. 35, No. 12. — p. 1043–1052. | Hantzsch A. Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonsäureester // Justus Liebigs Ann. Chem. — 1882. — Vol. 215. — p. 1–82. | Tietze L.F. Domino reactions in organic synthesis // Chem. Rev. — 1996. — Vol. 96, No. 1. — p. 115–136.