



Новые противоопухолевые агенты

Синтез новых соединений в качестве потенциальных субстанций лекарственных средств – актуальное направление для решения важной социальной задачи – охраны здоровья людей. Одной из приоритетных целей фармацевтической промышленности является производство лекарств для терапии онкологических заболеваний.



Елена Королева,
главный научный сотрудник
Института химии новых
материалов НАН Беларусь,
доктор химических наук,
профессор

Химиотерапия – широко используемый метод, обеспечивающий хороший клинический результат и длительную ремиссию. Применение органических молекул обусловило революционный прорыв в терапевтической онкологии начала XXI в. Успехи в данной области связаны с созданием на основе низкомолекулярных органических соединений ингибиторов киназ, блокирующих каталитический процесс продуцирования раковых клеток. Установление природы подавления опухолевых процессов органическими соединениями и открытие в ряду

производных пиримидина первых ингибиторов протеинкиназ – одно из наиболее значительных достижений в медицинской химии и фармакологии, а разработка и применение иматиниба для лечения хронического миелолейкоза и ряда солидных опухолей стали мощным стимулом дальнейшего интенсивного развития данной области синтетической химии.

Иматиниб – лекарственное средство, действующим веществом которого является низкомолекулярное органическое соединение 2 ариламино-пиримидиновый амид пиперази-

нилбензойной кислоты, одобренное FDA (управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) в 2001 г. для лечения хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Препарат взаимодействует с АТФ-связывающим центром тирозинкиназы Bcr-Abl, возникающей в результате образования филадельфийской хромосомы, и ингибитирует энзиматическую активность в клетках белка, экспрессирующих этот гибридный белок при Ph-позитивном ХМЛ. Это приводит к блокировке сигнала пролиферации в BCR-ABL-позитивных клетках, в результате чего они подвергаются апоптозу.

Среди многообразия азотсодержащих гетероциклических соединений значительный интерес представляют производные пиримидина, проявляющие различные виды биологической активности и широко применяемые в практике. Фрагмент 2-аминопиримидина присутствует в молекулах действующих веществ многих известных препаратов (веронал, сульфадиазин, фторурацил, иматиниб, розувастатин), что делает его привлекательным и актуальным объектом органического синтеза на протяжении последних десятилетий.

В первое десятилетие XXI в. иматиниб в ряду терапевтических средств сменил в лечении хронического миелолейкоза менее эффективные интерферон и цитарабин. Воздействуя непосредственно на молекулярно-генетическую причину заболевания, при условии непрерывного приема иматиниб обеспечивает достижение и поддержание ремиссии. Он входит в число противолей-

коных средств первой линии для лечения данного недуга и признан революционным препаратом при терапии определенных форм онкологических и онкогематологических заболеваний. Разработка промышленной технологии синтеза его действующего вещества, находившегося до 2007 г. под патентной защитой, и последующее освоение выпуска отечественной субстанции чрезвычайно актуальны для Беларуси. Синтез новых аналогов иматиниба для улучшения качества химиотерапии онкобольных проводится в Институте химии новых материалов с 2005 г.

Практическая реализация научных исследований в 2010–2012 гг. была нацелена на получение эффективной технологии химического синтеза действующего вещества – метансульфоната иматиниба и освоение производства импортозамещающей субстанции противоопухолевого и противолейкемического лекарственного средства.

С 2006 г. в ИХНМ НАН Беларуси в рамках ГПОФИ «Физиологически активные вещества» выполнялось задание 1.14 «Разработка методов синтеза производных N-арил, N-пиримидиниламинов и исследование их биологического действия в качестве ингибиторов киназ» (руководитель – доктор химических наук Е.В. Королева). Исследования были ориентированы как на разработку эффективной схемы получения субстанции лекарственного препарата, так и на синтез его новых аналогов для последующего исследования их биологического действия и создания новых фармацевтических продуктов.

В 2010–2012 гг. в институте работали над заданием Государственной программы «Импортозамещающая фармпродукция» подпрограммы «Фармсубстанции и готовые лекарственные средства», в результате выполнения которого создана опытно-промышленная технология производства фармацевтической субстанции противолейкемического (противоопухолевого) препарата и внедрена на опытно-экспериментальном участке Института биоорганической химии НАН Беларуси (ныне – «Химфармсинтез» ИБОХ). В ходе работы над проектом исполнители – сотрудники ИХНМ и ИБОХ – усовершенствовали технологию синтеза действующего вещества иматиниб с помощью эффективных методик, обеспечивших масштабируемый технологический процесс. Образцы по данным тестов показали высокую специфическую активность воспроизведенной субстанции.

В итоге разработана опытно-промышленная технология синтеза, а также организован выпуск субстанции в научно-производственном центре «Химфармсинтез» ИБОХ НАН Беларуси.

Лабораторную технологию адаптировали к параметрам оборудования предприятия, действовали наиболее безопасные, нетоксичные и доступные растворители и реагенты; был минимизирован объем побочных веществ и реакций, что обеспечило увеличение выхода продукции, сокращение энергозатрат, объема растворителей, времени синтеза. Технология производства метансульфоната иматиниба запатентована, ряд ключевых операций оформлены как ноу-хау,

по качеству фармсубстанция отвечает требованиям мировых стандартов, не уступая оригинальной (фирмы «Новартис»).

Исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе образования и развития ракового процесса, определило решающую роль киназ в канцерогенезе. Было установлено, что появление злокачественных опухолей обусловлено дисфункцией киназ из-за перестановок хромосом и генетических мутаций. Это открытие произвело революцию в терапии заболевания и обосновало новую стратегию химиотерапии. Успехи в данной области связаны с созданием на основе низкомолекулярных органических соединений ингибиторов киназ, которые блокируют каталитический процесс продуцирования патологических клеток. Таким образом, эффективность химиотерапии непосредственно связана и определяется прогрессом в области синтетической органической химии, которая в последние десятилетия стала быстро развивающейся областью исследований, а разработка низкомолекулярных ингибиторов белков-ферментов приняла целенаправленный характер. Эти соединения показали высокую эффективность при лечении онкозаболеваний, особенно для случаев специфических мутаций, которые в основном управляет онкогенезом и в результате которых первоначально первоклассные противоопухолевые лекарства не всегда оказывались лучшими после их длительного применения.

Главная проблема, возникающая при лечении различных заболеваний, – возникновение резистентности к препаратам и проявление опасных побоч-

ных эффектов. За последние два десятилетия были разработаны и одобрены FDA более 20 других эффективных ингибиторов протеинкиназ, механизм действия которых основан на блокаде активных центров ферментов. Однако, несмотря на большое количество находящихся в клинической практике противоопухолевых препаратов, все они проявляют высокую токсичность, и ко многим из них возникает лекарственная устойчивость, что свидетельствует о проблеме обеспечения эффективного действия с помощью моноцелевой терапии. Когда была обнаружена невосприимчивость к такому лечению, обусловленная мутацией протеинкиназ, исследования в данной области сосредоточились на разработке лекарств, способных воздействовать на более чем одно звено в цепи опухолевого процесса, в том числе на мутированные ферменты. Практикой применения препаратов в клинике было установлено, что изменение спектра их терапевтического действия может привести к повышению эффективности за счет мультирегретного (многоцелевого) воздействия на путь передачи сигнала в клетках. В соответствии с новой парадигмой подходы были переориентированы на мультирегретные ингибиторы, содержащие два или более структурно различных фармакофора, способных усиливать активность известных противоопухолевых препаратов. В последнее время многообещающей стратегией поиска веществ с более высоким сродством к молекулярной мишени и улучшенными фармакологическими свойствами стал синтез химерных (гибридных) молекул с помощью ком-

бинации фармакофоров из разных соединений с противоопухолевой активностью, связанных в единую конструкцию.

В 2020–2025 гг. в ИХНМ выполняется задание в рамках НИР «Разработка новых противоопухолевых органических соединений 2-амино-пиридинового ряда с использованием методов фармакофорного моделирования и химического синтеза» ГПНИ «Конвергенция-2025». Планируется синтезировать новые производные 2-ариламинопиридинина, имеющие в молекуле фрагменты фармакофорных азотсодержащих гетероциклов, в качестве потенциальных низкомолекулярных ингибиторов ферментов опухолевых процессов.

Данная стратегия послужила основой формирования дизайна гибридных амидов, сочетающих разнообразные комбинации азотсодержащих гетероциклов – 2 ариламинопиридинина, пиридина, пиперазина, хинолина и бензимидазола, представляющих собой ключевые фармакофоры многих противоопухолевых лекарств с различными механизмами действия. Синтезированы соединения и определена *in vitro* их ингибирующая активность, выполнен *in silico* анализ фармакологических свойств молекул. На основе экспериментальных и расчетных данных отбираются соединения-лидеры, представляющие собой перспективные базовые структуры для создания новых противоопухолевых агентов – многоцелевых ингибиторов протеинкиназ. ■