



Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)

ΚΕΦ 16:

ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ & ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κ. Νεοχωρίτης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2025

10^{60}

Πιθανή βιολογική δραστηριότητα
(C, N, O, S / 500 da / 4 rings)

7×10^6

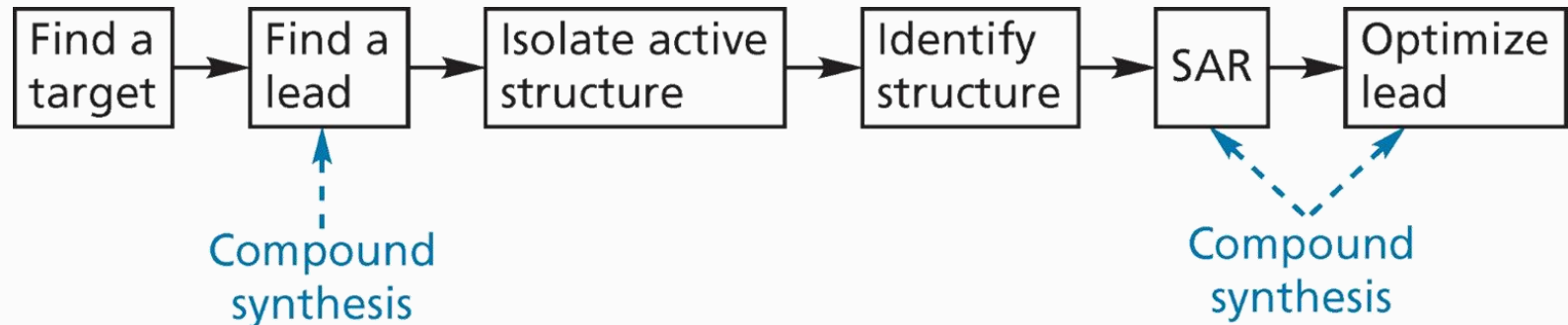
PubChem



16.1 Συνδυαστική & παράλληλη σύνθεση στη φαρμακευτική Χημεία

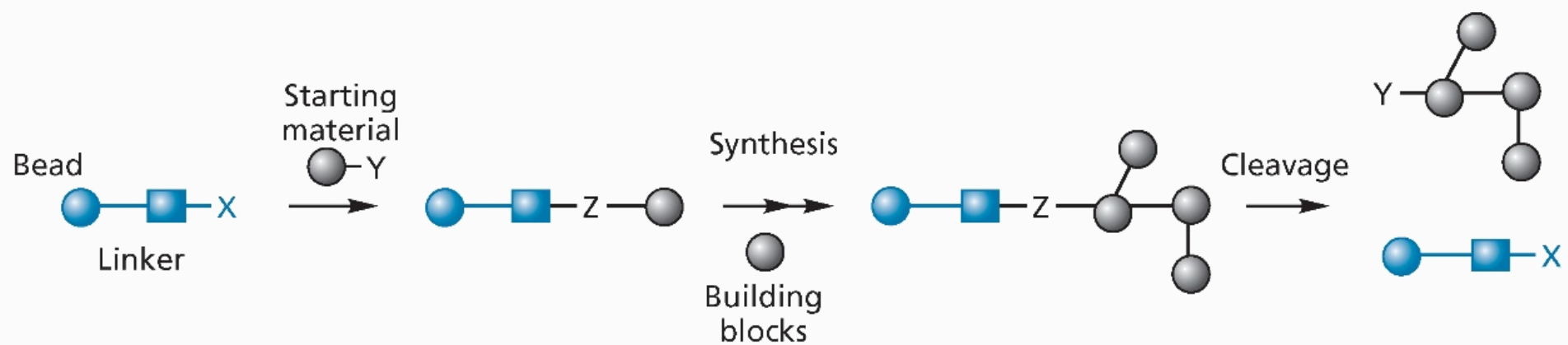
ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Η αυτοματοποιημένη διαδικασία σύνθεσης ενός μεγάλου αριθμού ενώσεων σε σύντομη χρονική περίοδο κάνοντας χρήση μιας συγκεκριμένης συνθετικής οδού και μιας μεγάλης πληθώρας αντιδρώντων
- Συνήθως διεξάγεται σε μικρή κλίμακα μέσω σύνθεσης σε στερεά φάση και αυτοματοποιημένα συστήματα σύνθεσης
- Μείγματα ενώσεων συνθέτονται σε κάθε δοχείο αντίδρασης
- Χρήσιμη στην ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών



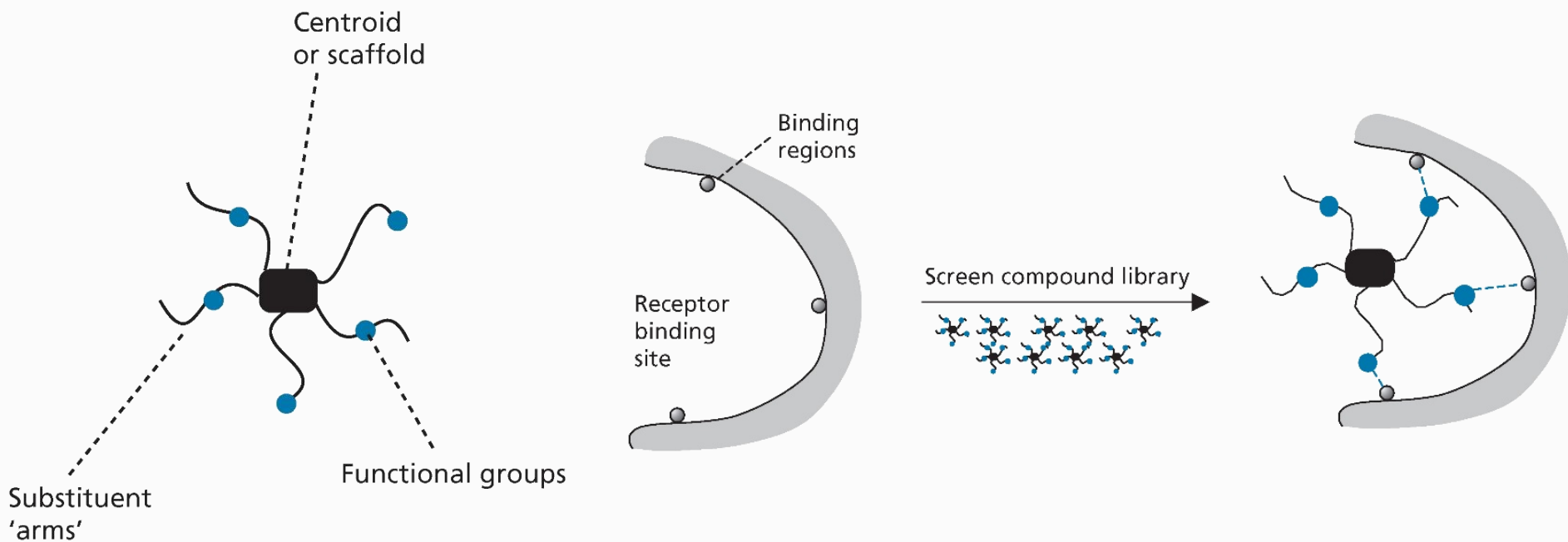
ΠΑΡΑΛΛΗΛΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

- Η αυτοματοποιημένη διαδικασία σύνθεσης ενός μεγάλου αριθμού ενώσεων σε σύντομη χρονική περίοδο κάνοντας χρήση μιας συγκεκριμένης συνθετικής οδού και μιας μεγάλης πληθώρας αντιδρώντων
- Συντίθεται ένα μόνο προϊόν σε κάθε δοχείο
- Χρήσιμη για SAR, βελτιστοποίηση φαρμάκων και ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών

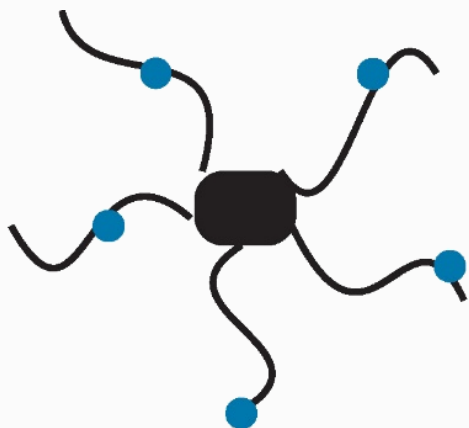


16.3 Προγραμματισμός και σχεδιασμός μιας βιβλιοθήκης ενώσεων

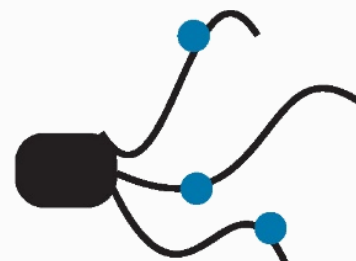
16.3.1 Δομικά υπόβαθρα «αράχνης»



16.3.3 Σύνθεση δομικών υποβάθρων

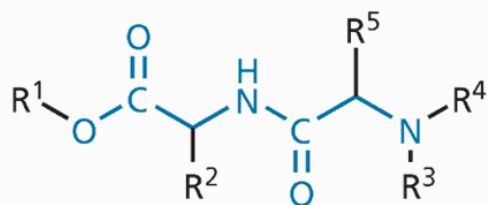


'Spider' scaffold with dispersed substituents

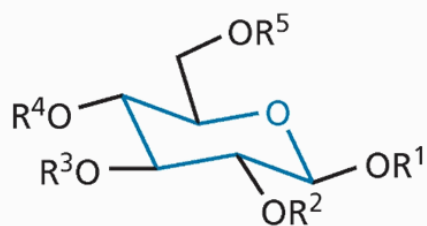


'Tadpole' scaffold with restricted substituents

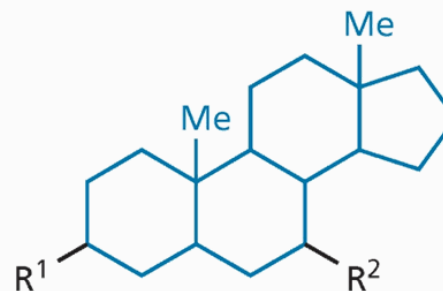
- ✓ Κάποια δομικά υπόβαθρα χρησιμοποιούνται ευρέως στην φαρμακευτική χημεία: privileged structures/scaffolds



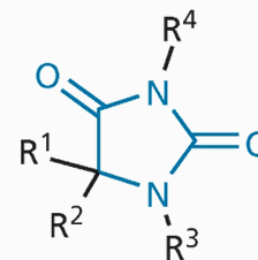
Dipeptide



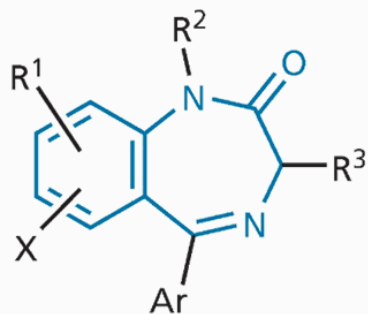
Glucose



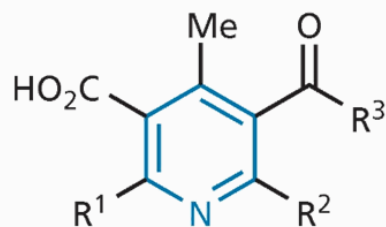
Steroid



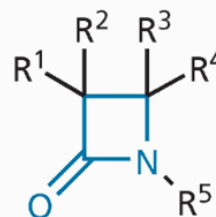
Hydantoin



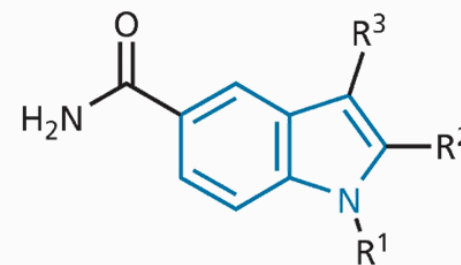
1,4-Benzodiazepine



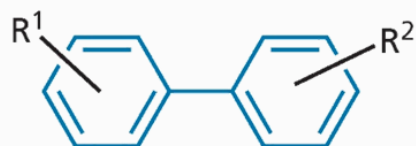
Pyridine



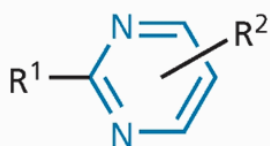
β -Lactam



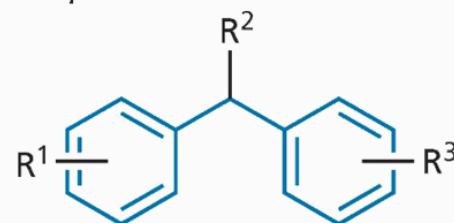
Indole



Biaryl



Pyrimidine

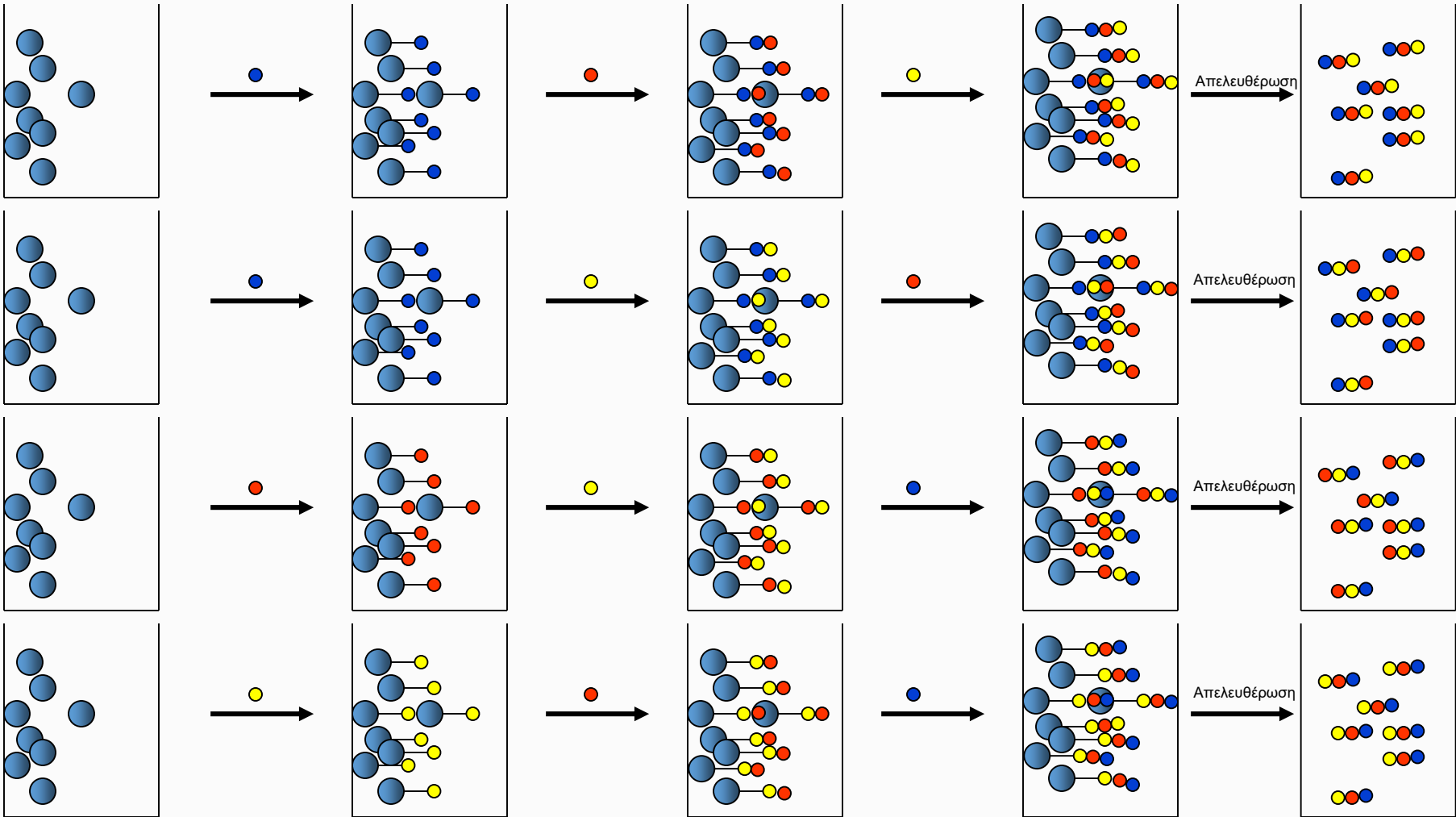


Diphenylmethane

16.5 Παράλληλη σύνθεση

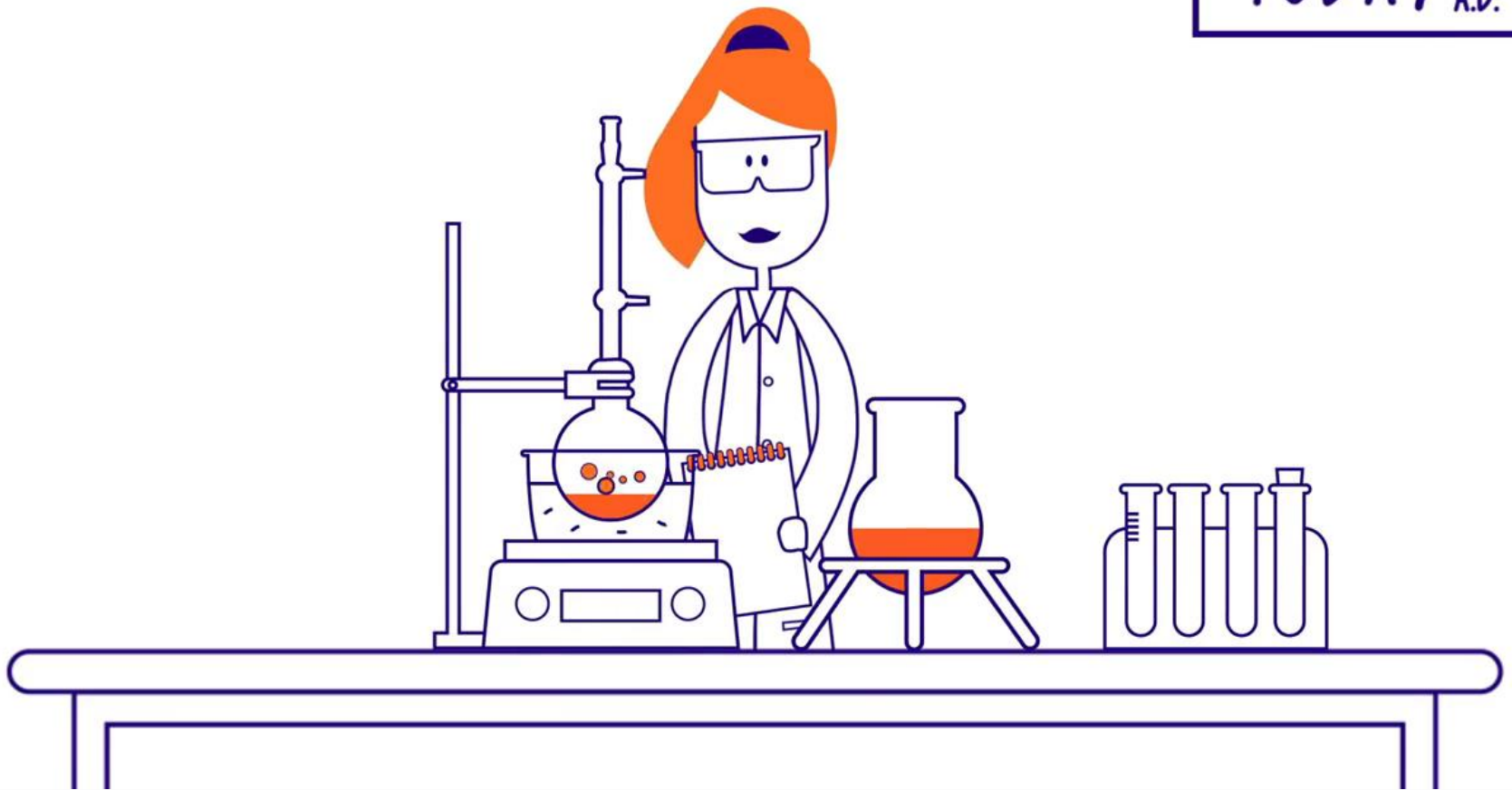
- Η χρήση μια καθορισμένης συνθετικής πορείας για την παραγωγή μιας πληθώρας αναλόγων, με διαφορετικό ανάλογο σε κάθε δοχείο, φιαλίδιο ή θέση
- Είναι γνωστή η ταυτότητα κάθε δομής
- Είναι χρήσιμη για την παραγωγή πληθώρας αναλόγων για SAR ή βελτιστοποίηση φαρμάκων

Αυτοματοποιημένη παράλληλη σύνθεση όλων των 27 τριπεπτιδίων από 3 αμινοξέα



ΚΤΛ

TODAY_{A.D.}





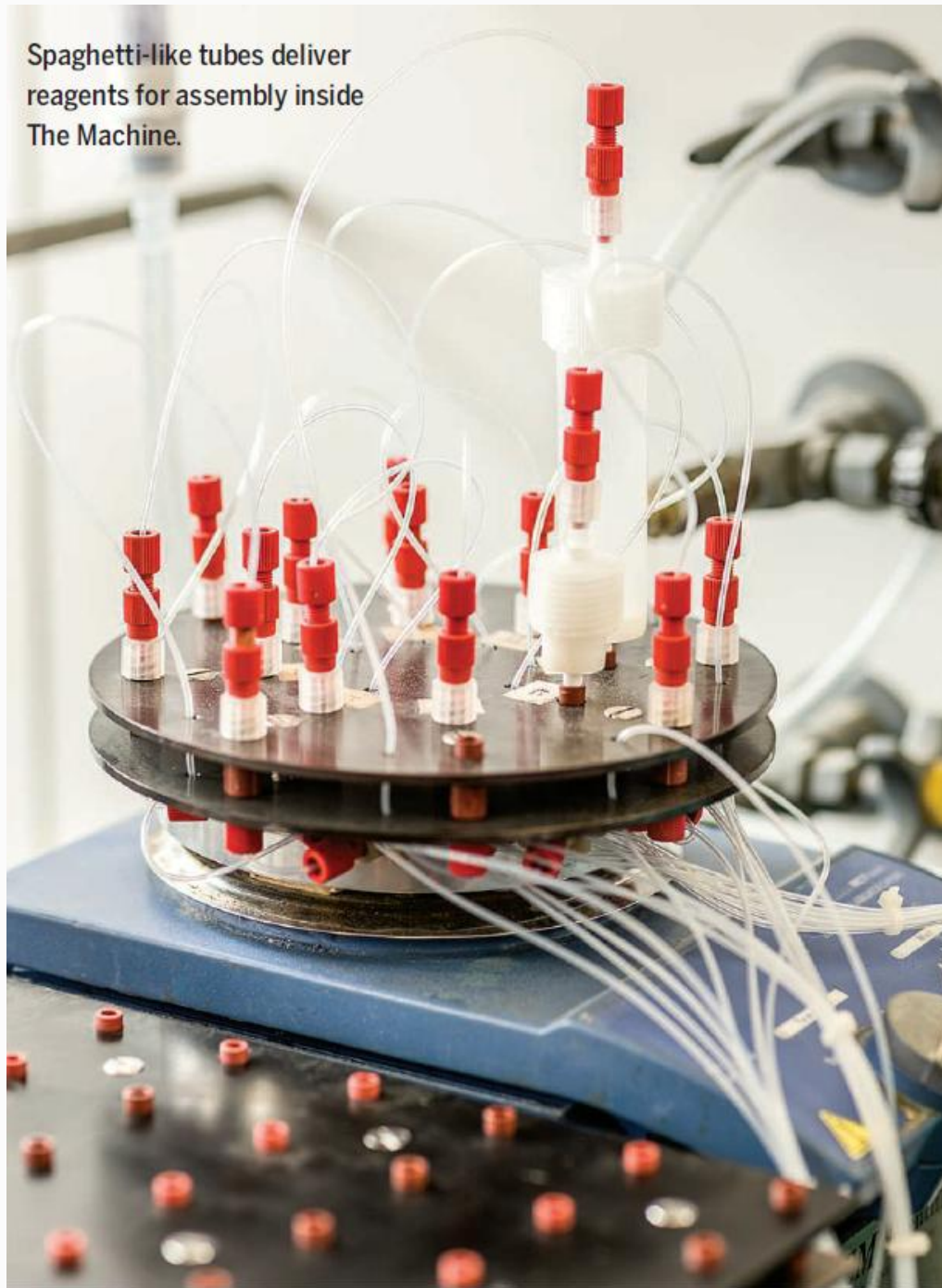




Αυτοματοποιημένη σύνθεση



Spaghetti-like tubes deliver
reagents for assembly inside
The Machine.



~260
thousand

Known small-
molecule natural
products

70–75

Percentage that
could be made with
5000 MIDA boronate
building blocks

~200

MIDA boronate
building blocks
now commercially
available

➤ Στρατηγική I

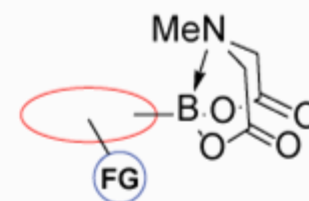
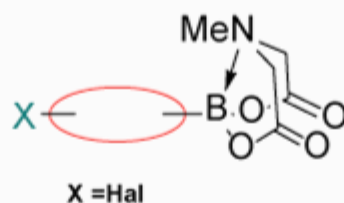
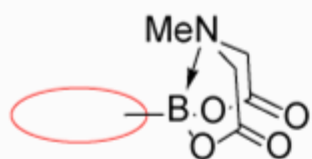
1.



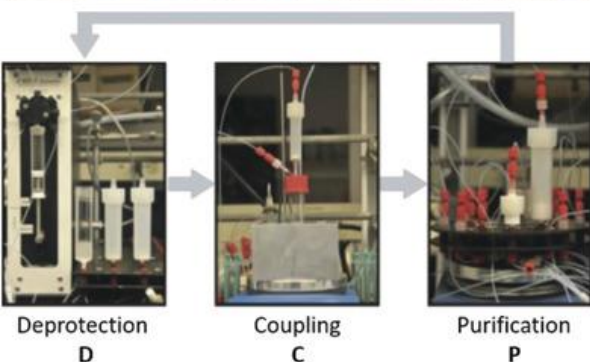
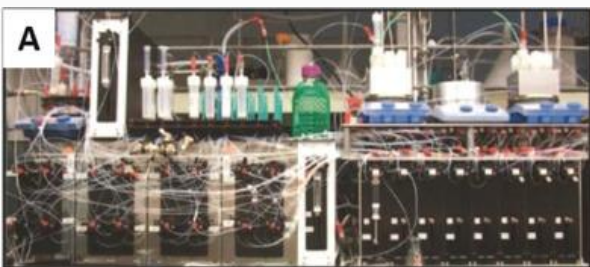
2.



3.



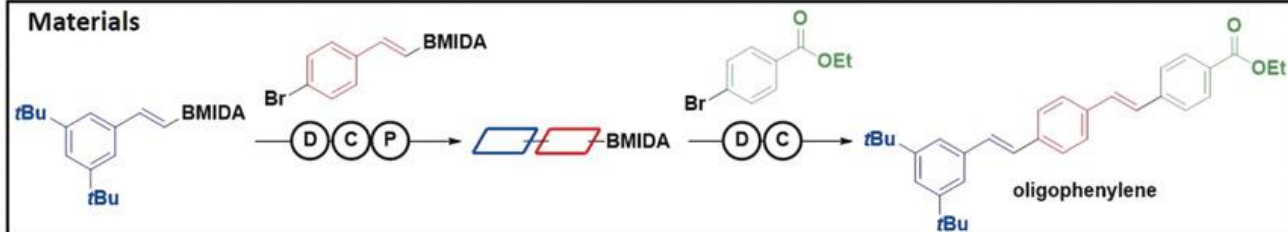
➤ Στρατηγική II



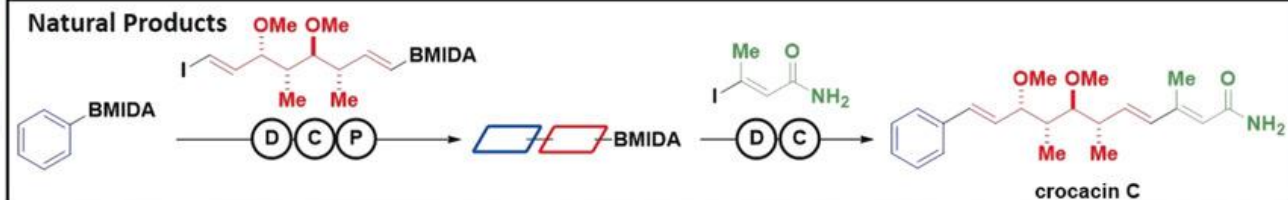
Pharmaceuticals



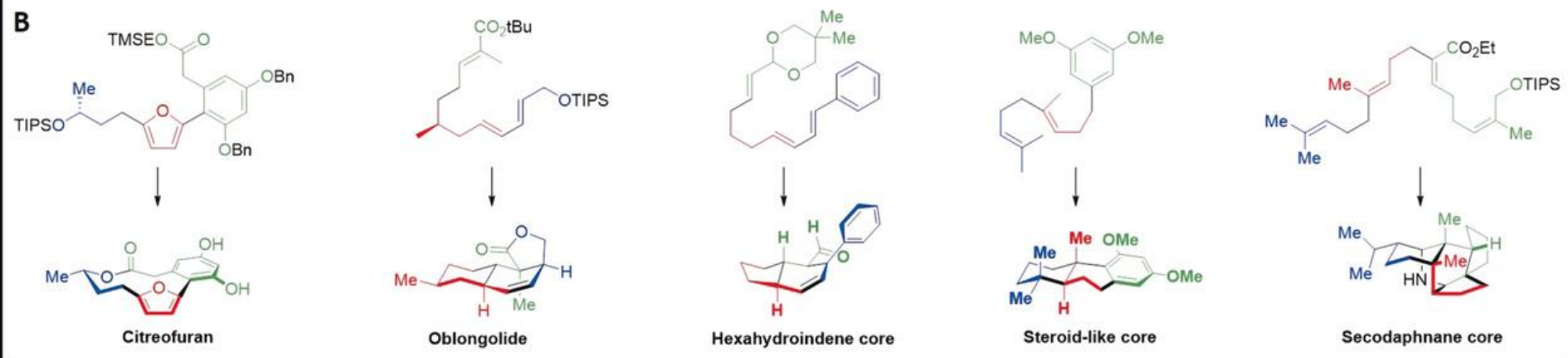
Materials



Natural Products



B



- Πεπτίδια
 - Ολιγονουκλεοτίδια
 - Microfluidics
(μικρορευστονική)
- } Φάρμακα βασισμένα σε πεπτίδια και ολιγονουκλεοτίδια
Ολιγοσακχαρίτες εν εξέλιξη



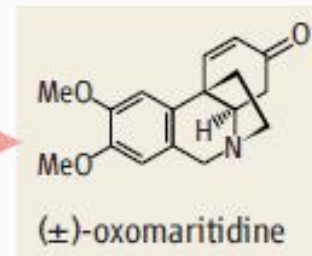
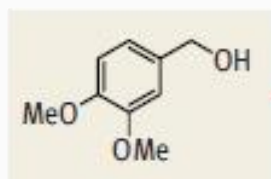
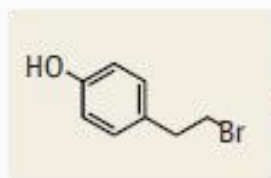
16.5.4 Η τεχνολογία μικροκυμάτων

- Μπορεί να προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι συμβατικών μεθόδων θέρμανσης
- Μπορεί να είναι ταχύτερη και πιο αποτελεσματική
- Πιο αποτελεσματική στη μεταφορά θερμότητας
- Βελτίωση αποδόσεων σε ορισμένες περιπτώσεις



16.5.5 Η μικρορευστονική (flow synthesis)

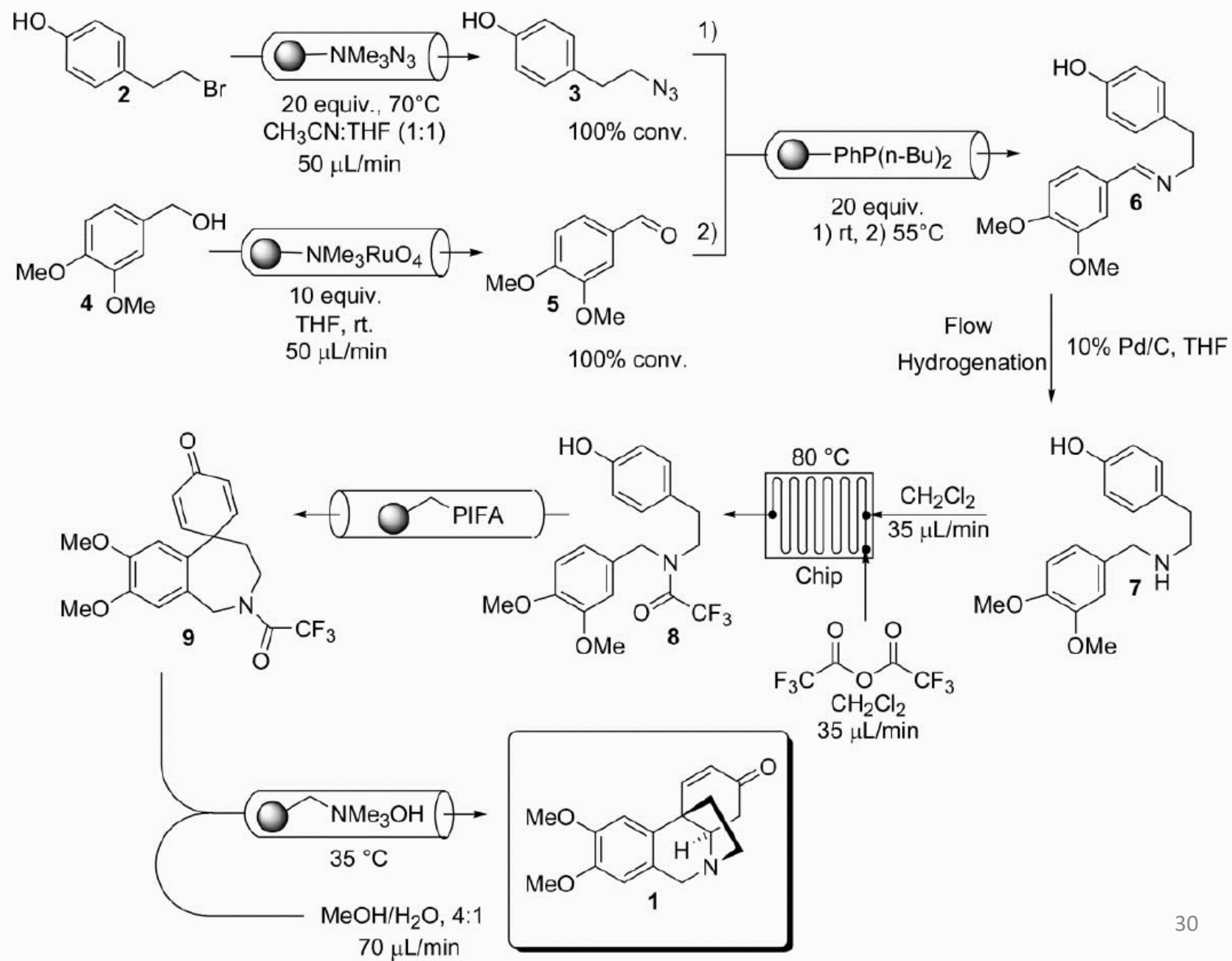
- Χειρισμό μικροσκοπικών όγκων υγρών σε μικροτσίπ
- Πραγματοποιούνται αντιδράσεις σε μικροτσίπ με χρήση μικρορευστονικής
- Ταχύτεροι χρόνοι αντίδρασης
- Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται με μεγαλύτερη απόδοση με λιγότερες παράπλευρες αντιδράσεις
- Εφικτός ο έλεγχος θερμοκρασίας με ακρίβεια
- Μικροαντιδραστήρια επιτρέπουν παράλληλη σύνθεση σε 3D μικροτσίπ



✓ 7 στάδια σε πλήρη αυτοματοποίηση, της φυσικού προϊόντος

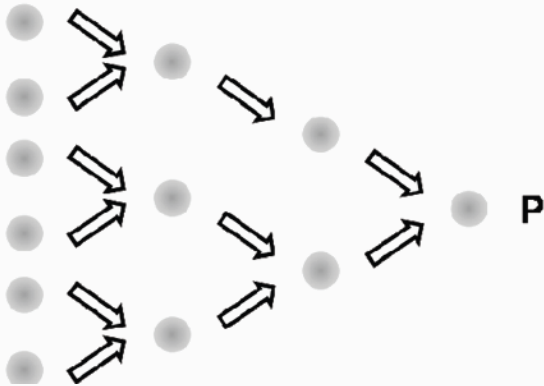
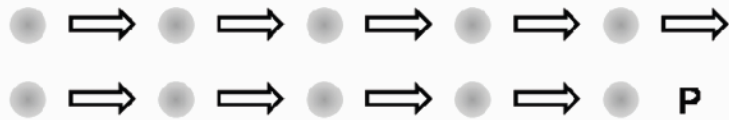
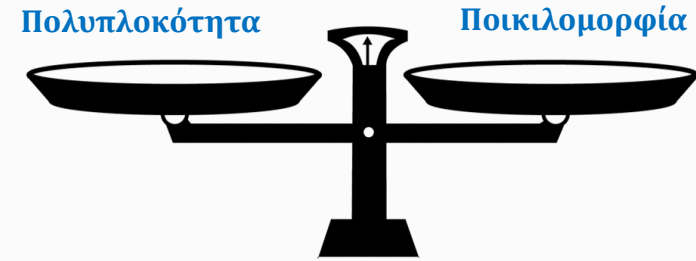
FLOW CHEMISTRY

➤ Flow chemistry-παράδειγμα

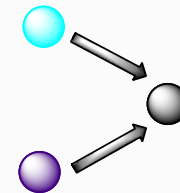


Αντιδράσεις πολλών συστατικών

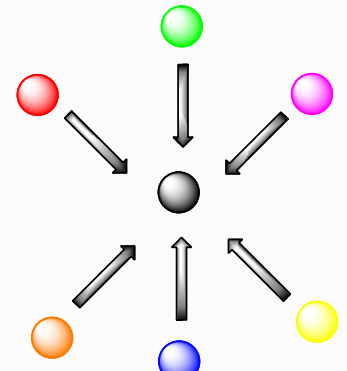
- One-pot αντιδράσεις
- Περισσότερα από δύο αντιδρώντα συστατικά
- Τα περισσότερα από τα άτομα των αντιδρώντων συστατικών ενσωματώνονται στο τελικό προϊόν



1-CR

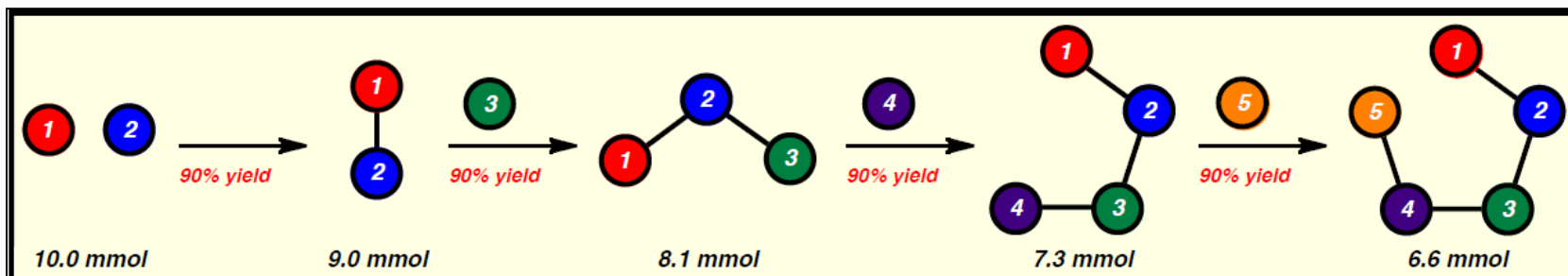


2-CR

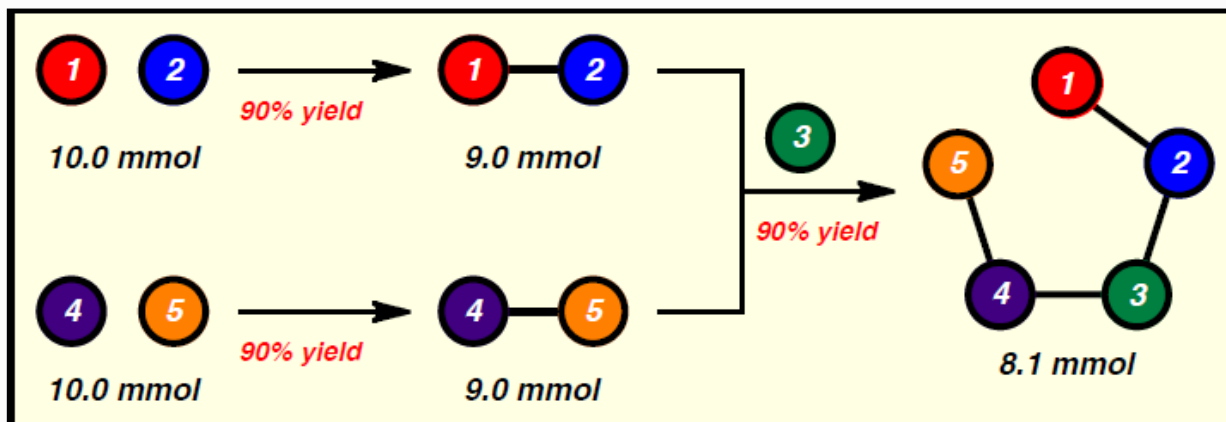


6-CR

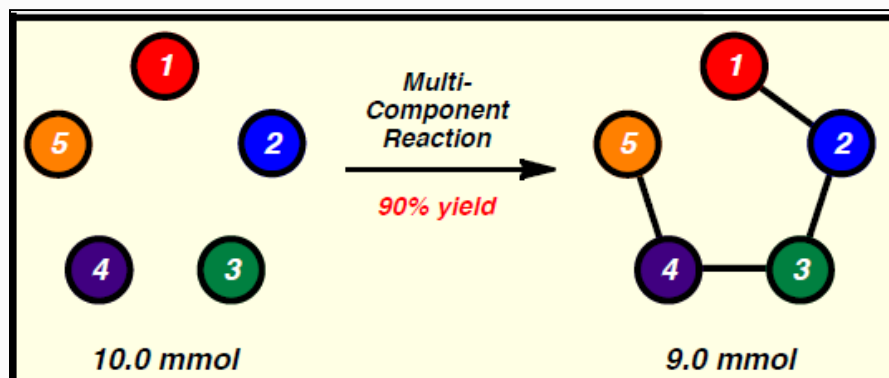
Γραμμική στρατηγική



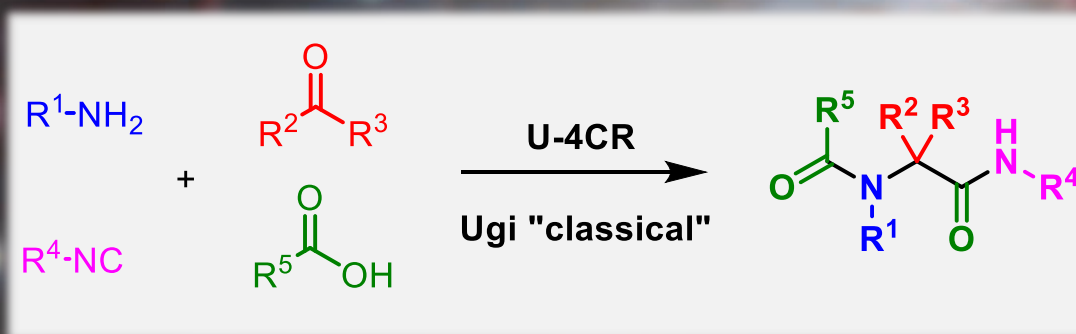
Συγκλίνουσα στρατηγική



MCR στρατηγική



40 από το κάθε διαφορετικό αντιδρών συστατικό



$40^4 = 2,560,000$ διαφορετικά προϊόντα

16.6 Συνδυαστική σύνθεση

- Η χρήση μιας καθορισμένης συνθετικής πορείας για την παραγωγή μεγάλης γκάμας διαφορετικών αναλόγων
- Κάθε δοχείο αντίδρασης περιέχει ένα μείγμα προϊόντων
- Τα προϊόντα είναι φυσικά διακριτά – καθένα είναι συνδεδεμένο σε ξεχωριστό σφαιρίδιο
- Οι ταυτότητες των δομών σε κάθε δοχείο δεν είναι με βεβαιότητα γνωστές
- Χρήσιμη για την ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών
- Επιτρέπει ταχύτερη σύνθεση μεγάλου αριθμούς ενώσεων
- Σε κάθε μείγμα ελέγχεται για τη δραστικότητά του
- Ανενεργά μείγματα αποθηκεύονται σε βιβλιοθήκες χημικών ενώσεων
- Δραστικά μείγματα μελετώνται περαιτέρω για την ταυτοποίηση του δραστικού συστατικού

Η μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Παράδειγμα – Σύνθεση όλων των πιθανών διπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 5 αμινοξέα

Οι συμβατικές μέθοδοι θα απαιτούσαν 25 ξεχωριστές συνθέσεις

Η διαδικασία ανάμειξης και διαχωρισμού απαιτεί 5 ξεχωριστές συνθέσεις

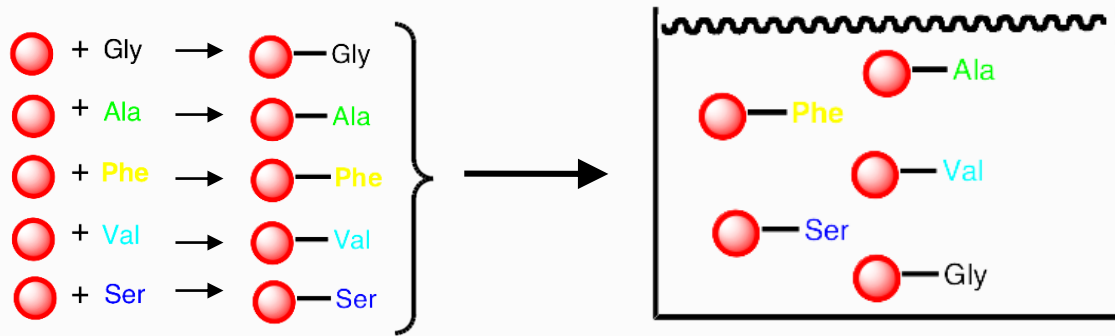
Συμβατική μέθοδος

Glycine (Gly)	→	Gly-Gly	Ala-Gly	Phe-Gly	Val-Gly	Ser-Gly
Alanine (Ala)		Gly-Ala	Ala-Ala	Phe-Ala	Val-Ala	Ser-Ala
Phenylalanine (Phe)		Gly-Phe	Ala-Phe	Phe-Phe	Val-Phe	Ser-Phe
Valine (Val)		Gly-Val	Ala-Val	Phe-Val	Val-Val	Ser-Val
Serine (Ser)		Gly-Ser	Ala-Ser	Phe-Ser	Val-Ser	Ser-Ser

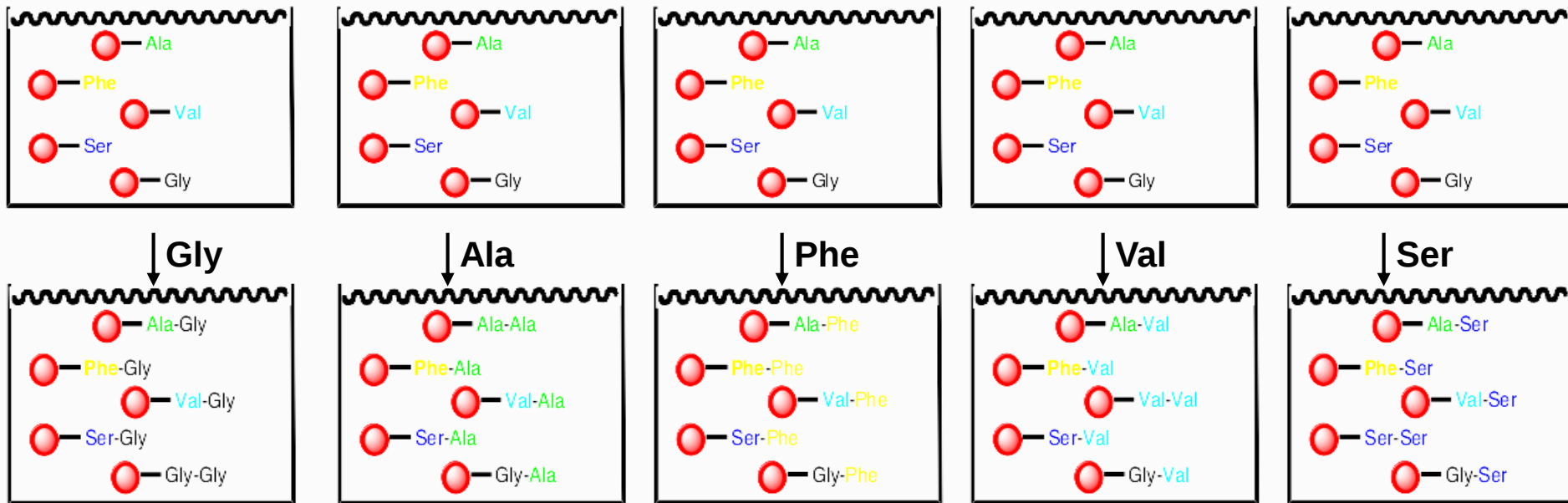
Σημείωση

- ✓ Κάθε πείραμα περιλαμβάνει βήματα προστασίας αμινοξέων, σύζευξης και αποπροστασίας

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού



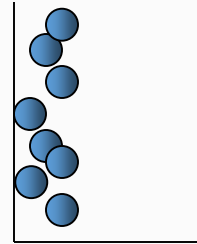
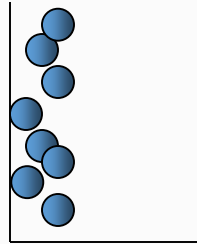
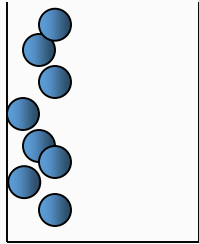
↓ Διαχωρισμός



Σημείωση: Κάθε συνθετικό στάδιο περιλαμβάνει βήματα προστασίας, σύζευξης και αποπροστασίας

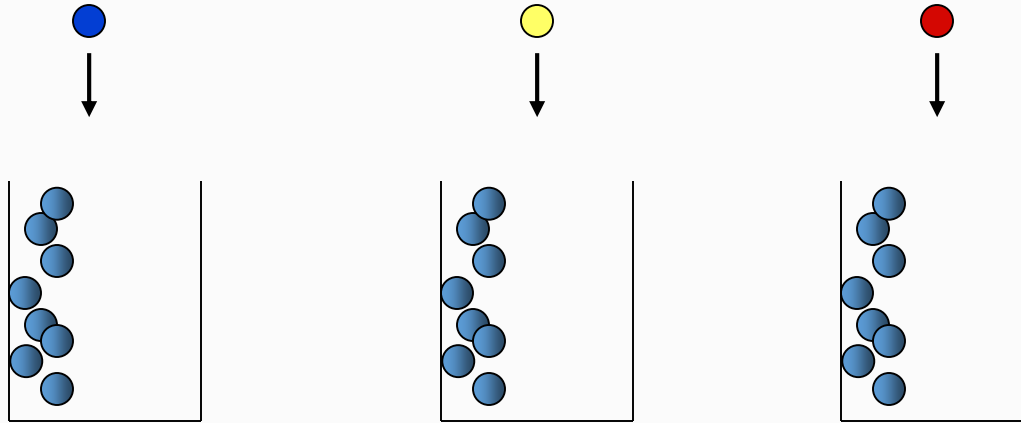
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



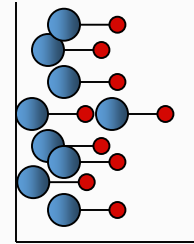
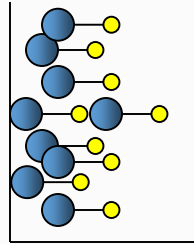
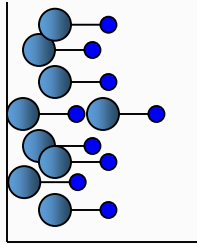
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



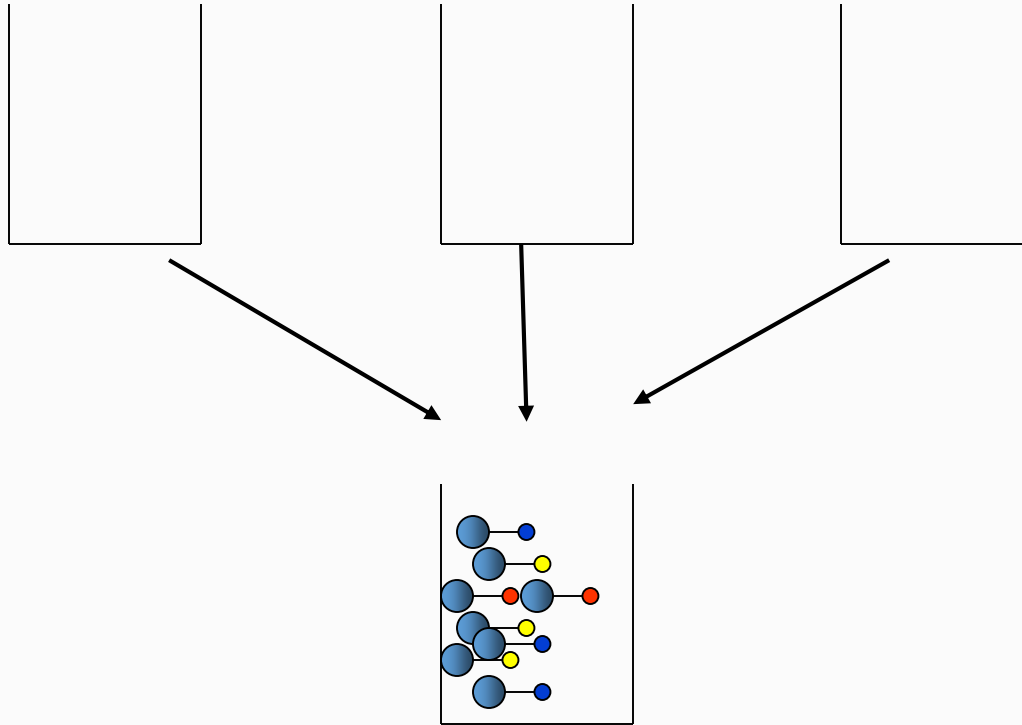
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

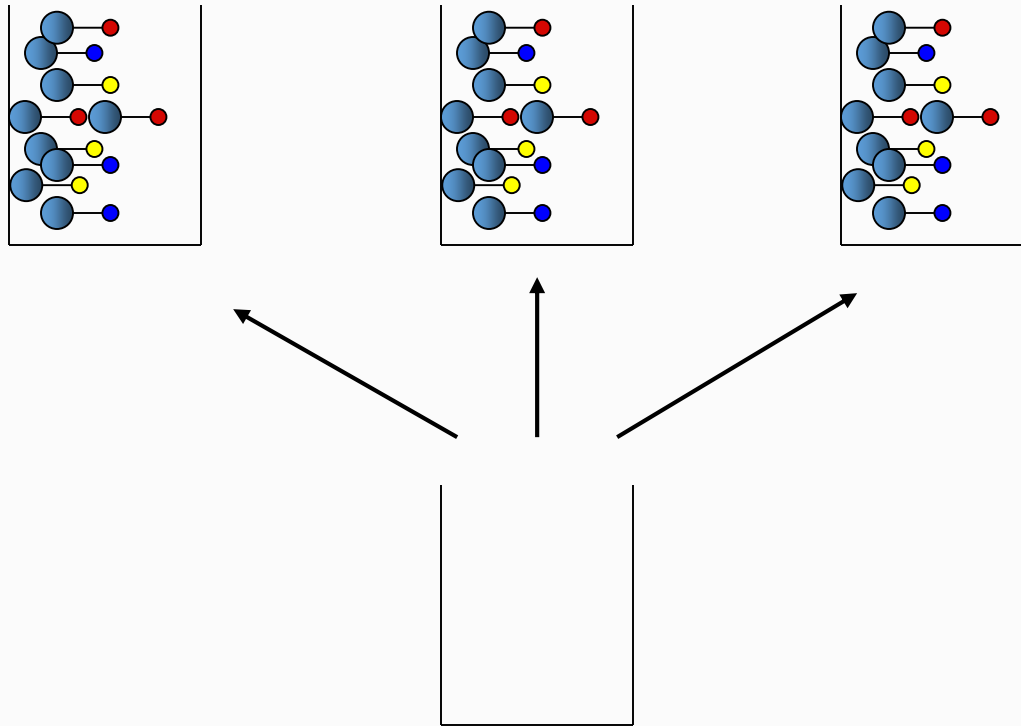
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ΑΝΑΜΕΙΞΗ

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

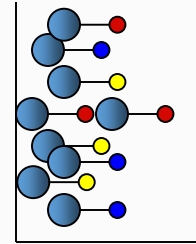
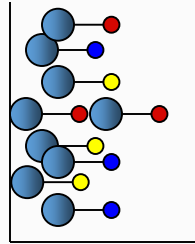
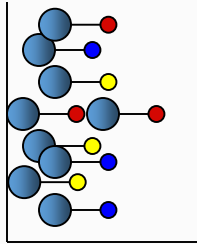
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ

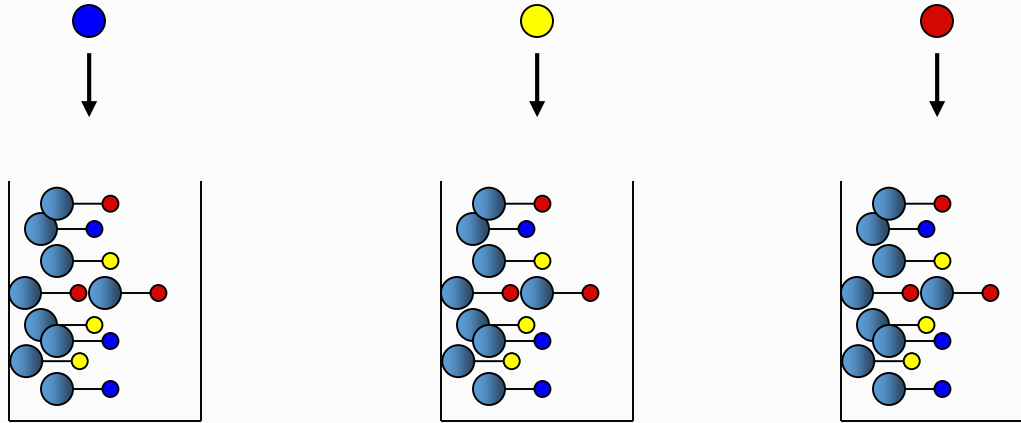
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



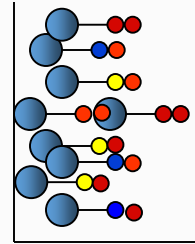
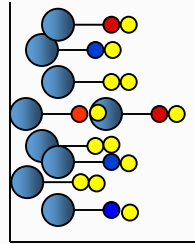
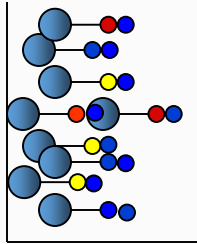
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



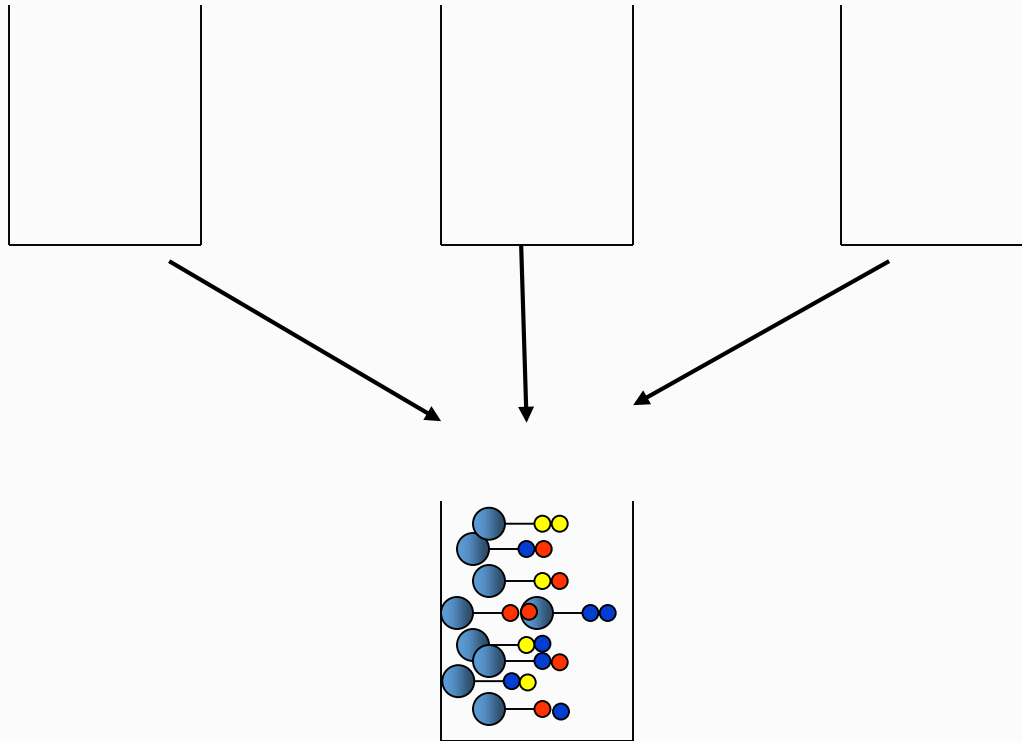
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

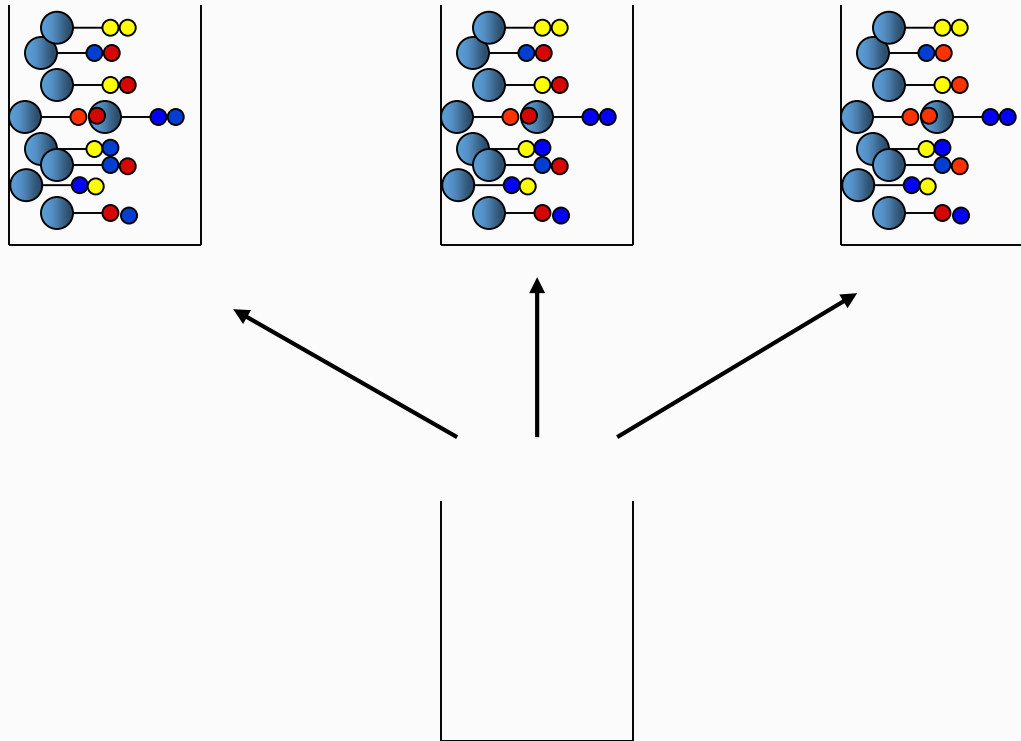
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ANAMEIEH

Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

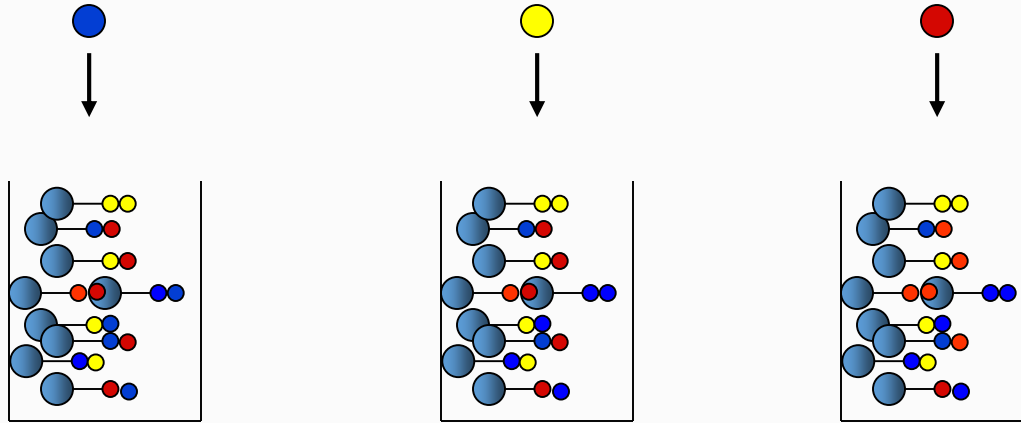
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟΣ

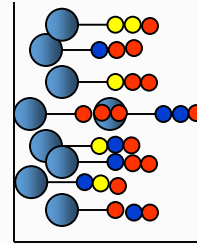
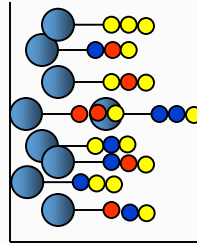
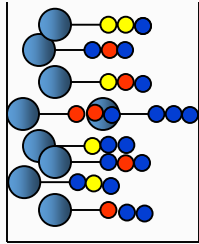
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



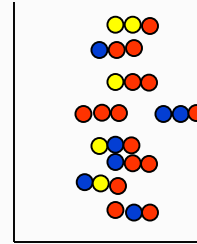
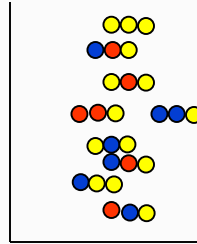
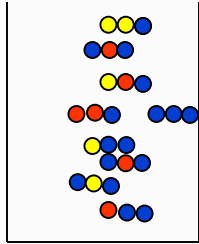
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



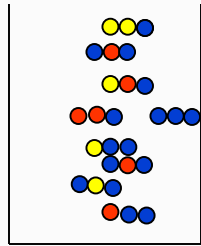
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα

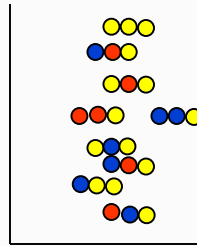


Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

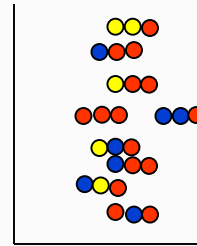
Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



9



9

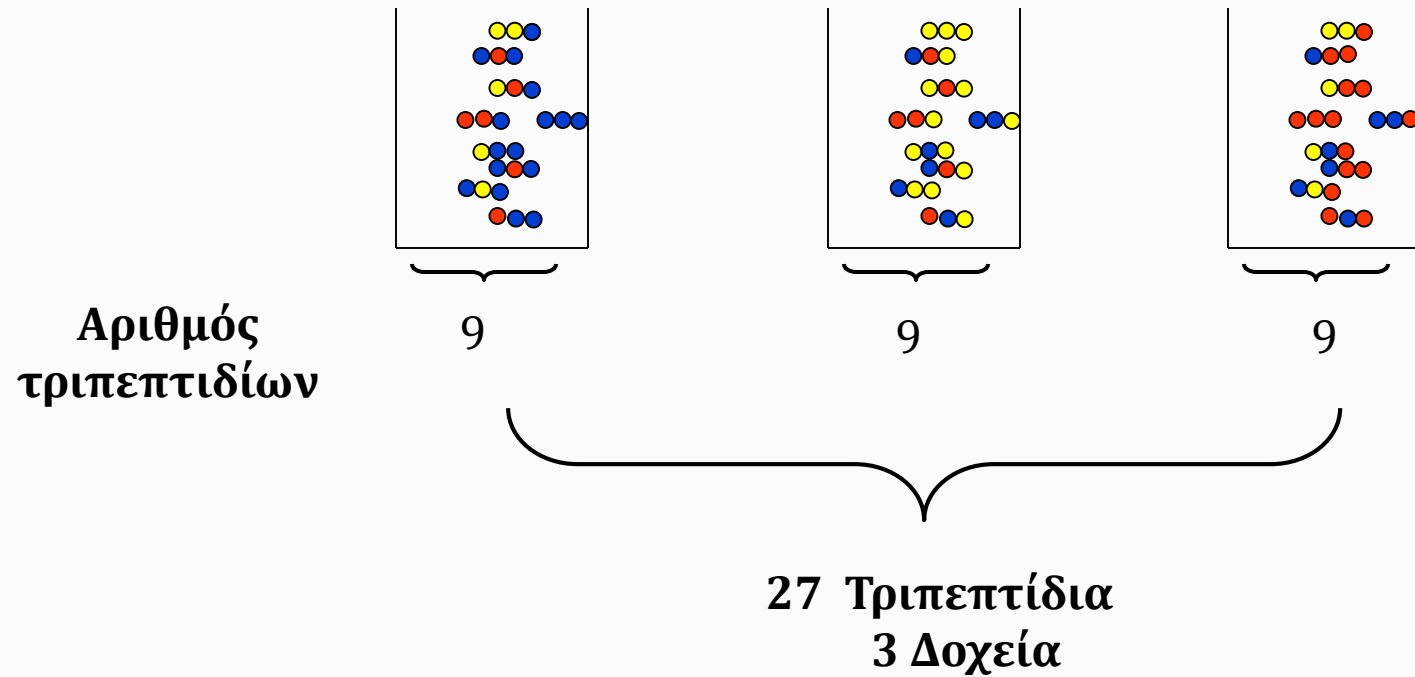


9

Αριθμός
τριπεπτιδίων

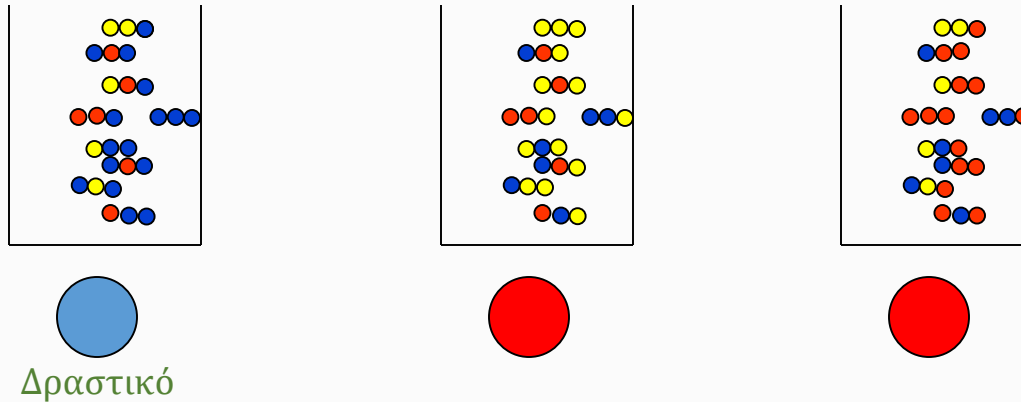
Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



Μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού

Σύνθεση όλων των πιθανών τριπεπτιδίων χρησιμοποιώντας 3 αμινοξέα



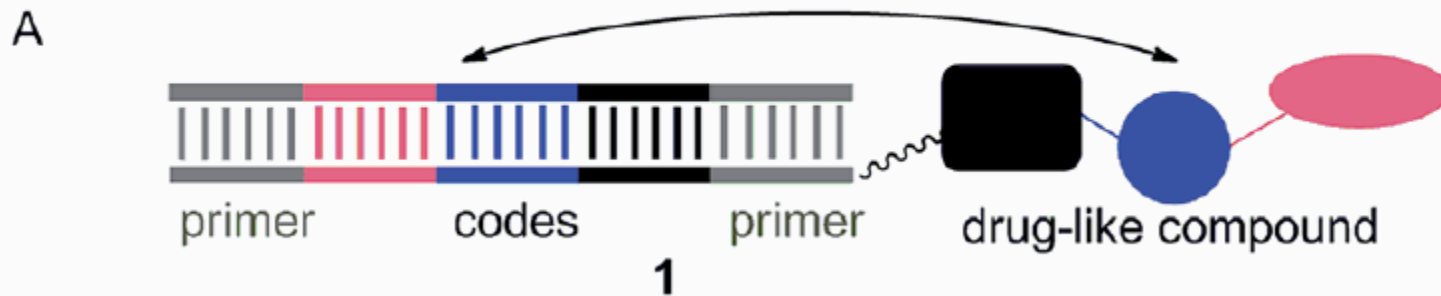
Έλεγχος δραστηριότητας μειγμάτων

DNA-encoded Libraries (DEL)

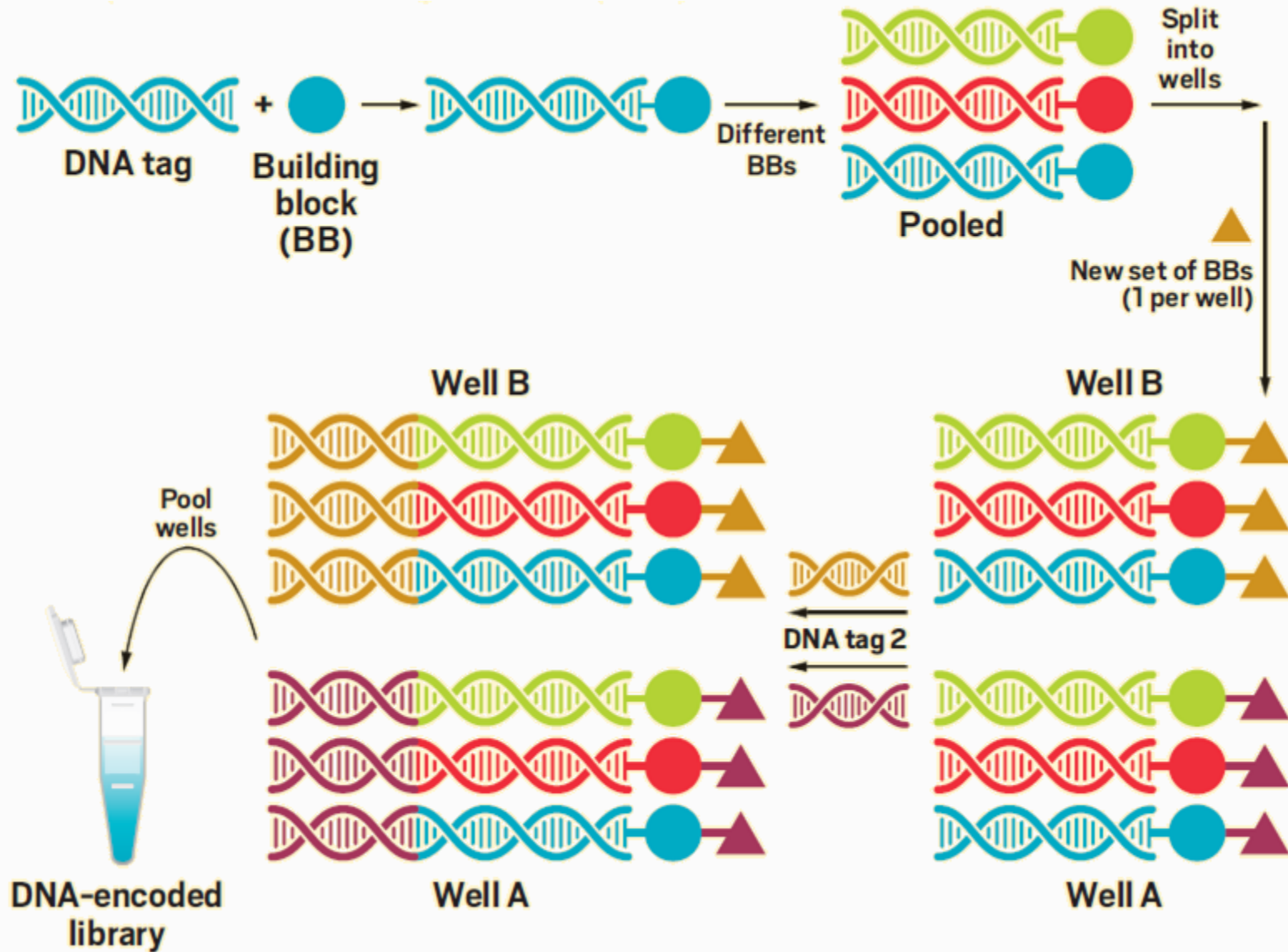
40,000,000,000,000

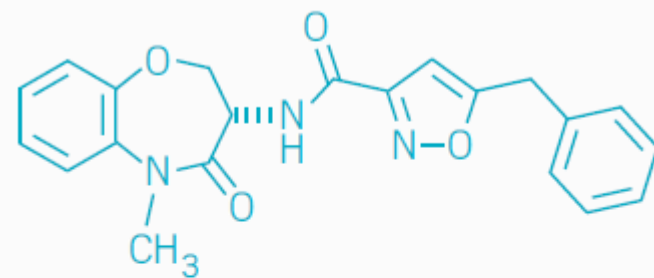
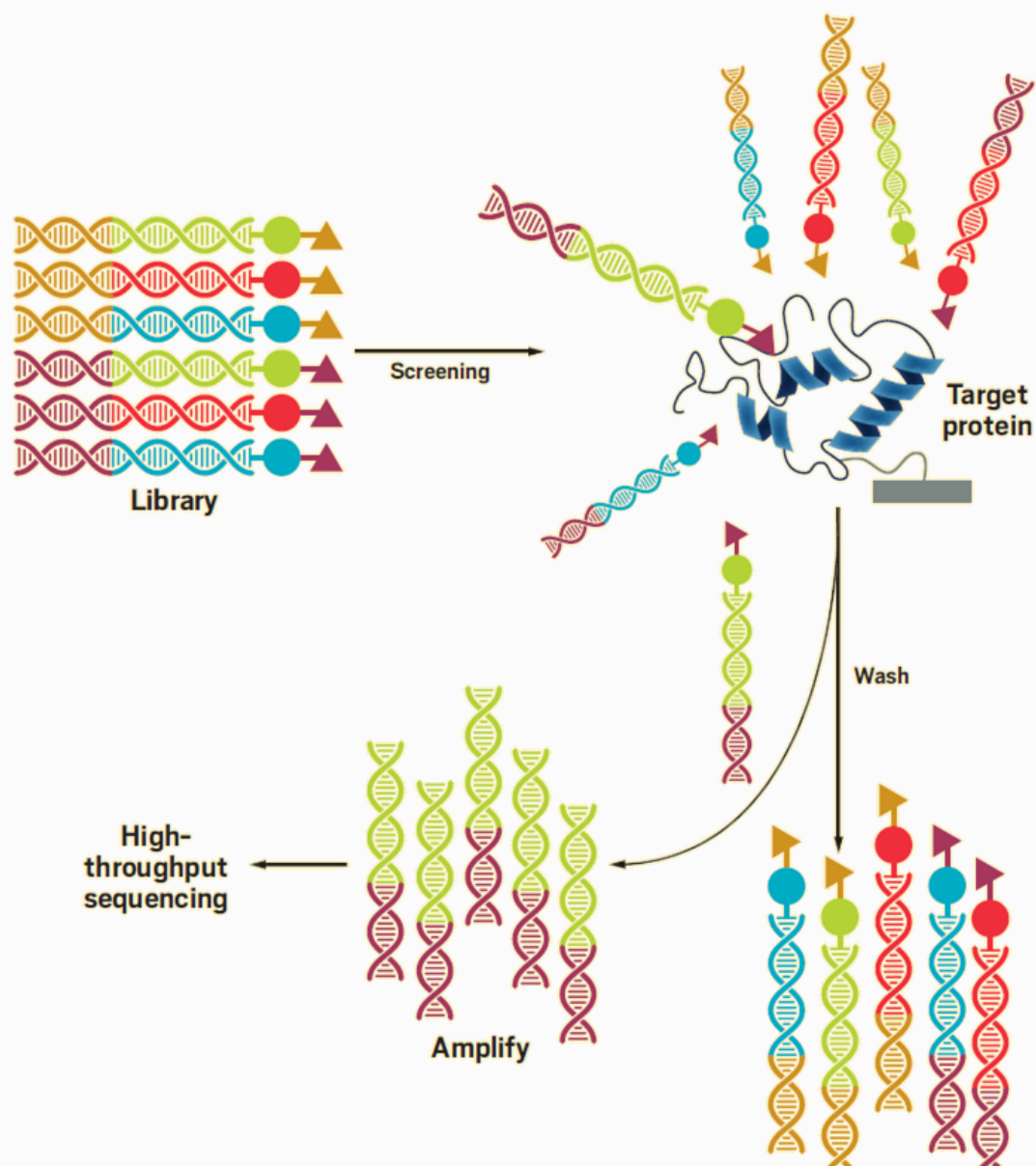
Nuevolution ανακοίνωσε την σύνθεση βιβλιοθήκης ενώσεων από 40 τρισεκατομμύρια μοναδικά μόρια

- ✓ Η σύνθεση DEL synthesis απαιτεί την χρήση υδατικών διαλυμάτων και συμβατά με DNA

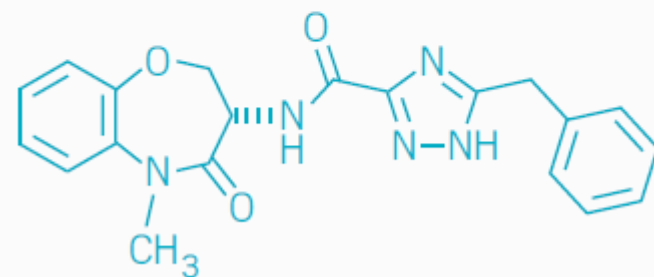


➤ Στρατηγική

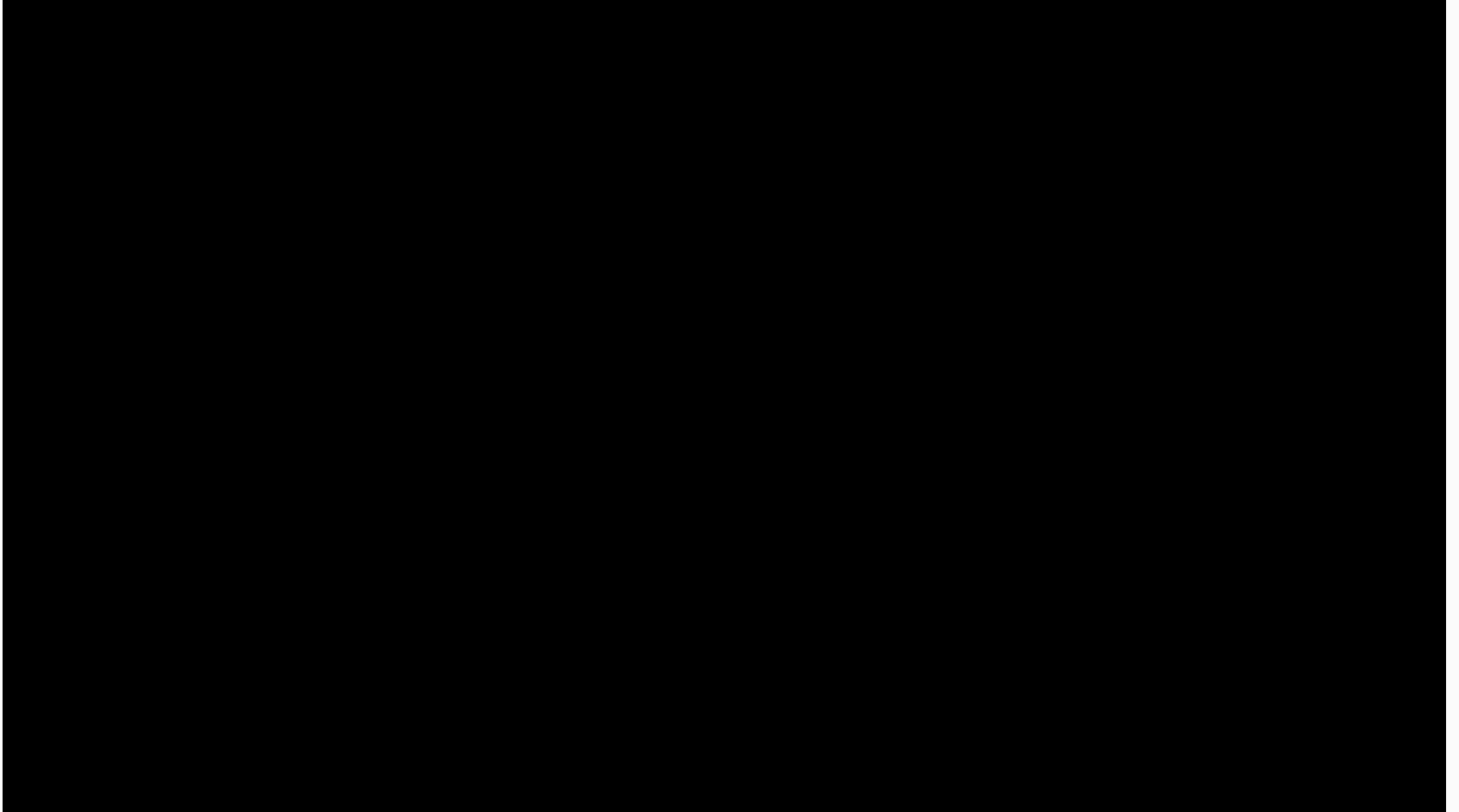




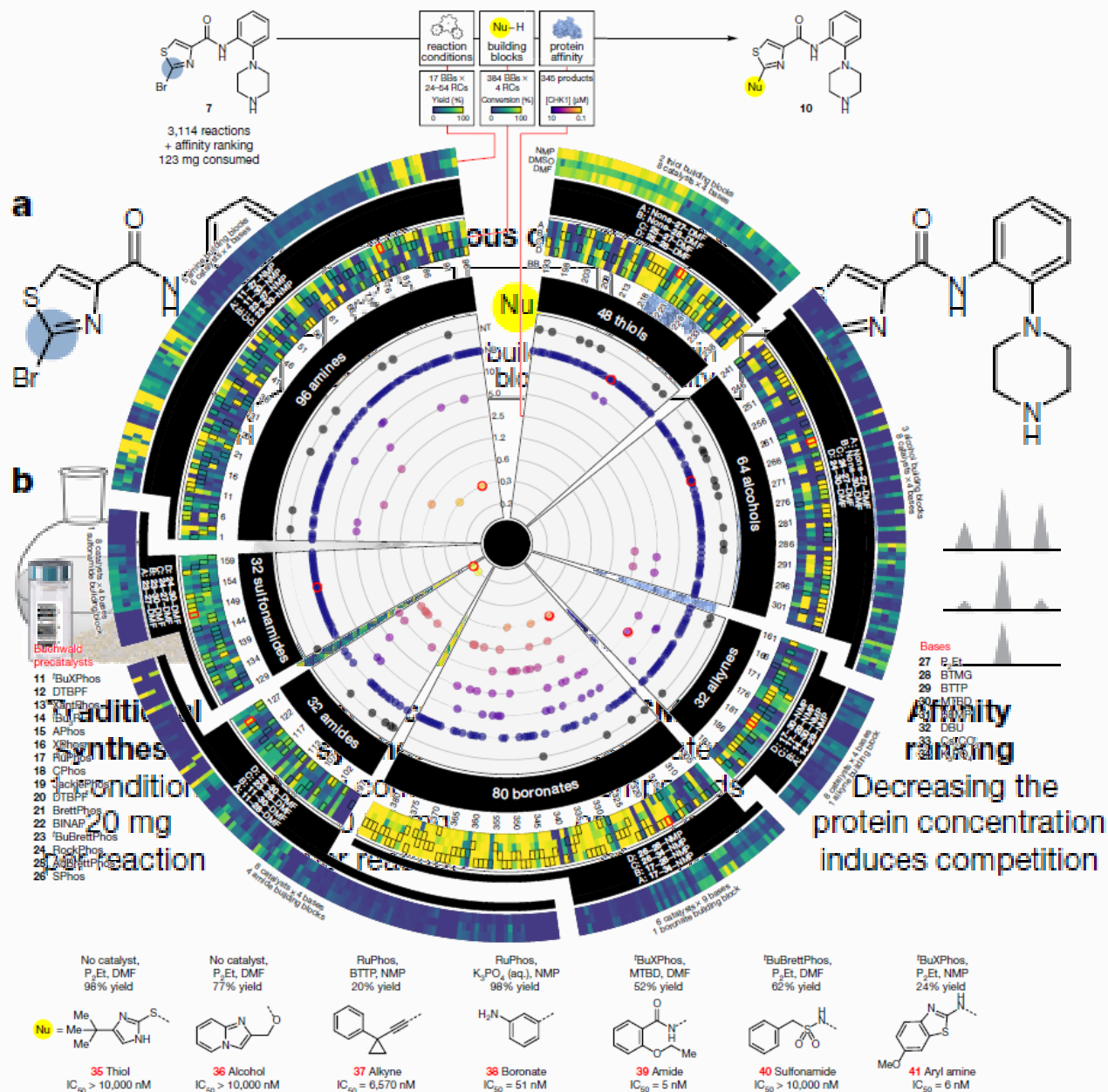
GSK' 481



GSK2982772



Σμικρύνοντας-Η φαρμακευτική Χημεία αύριο



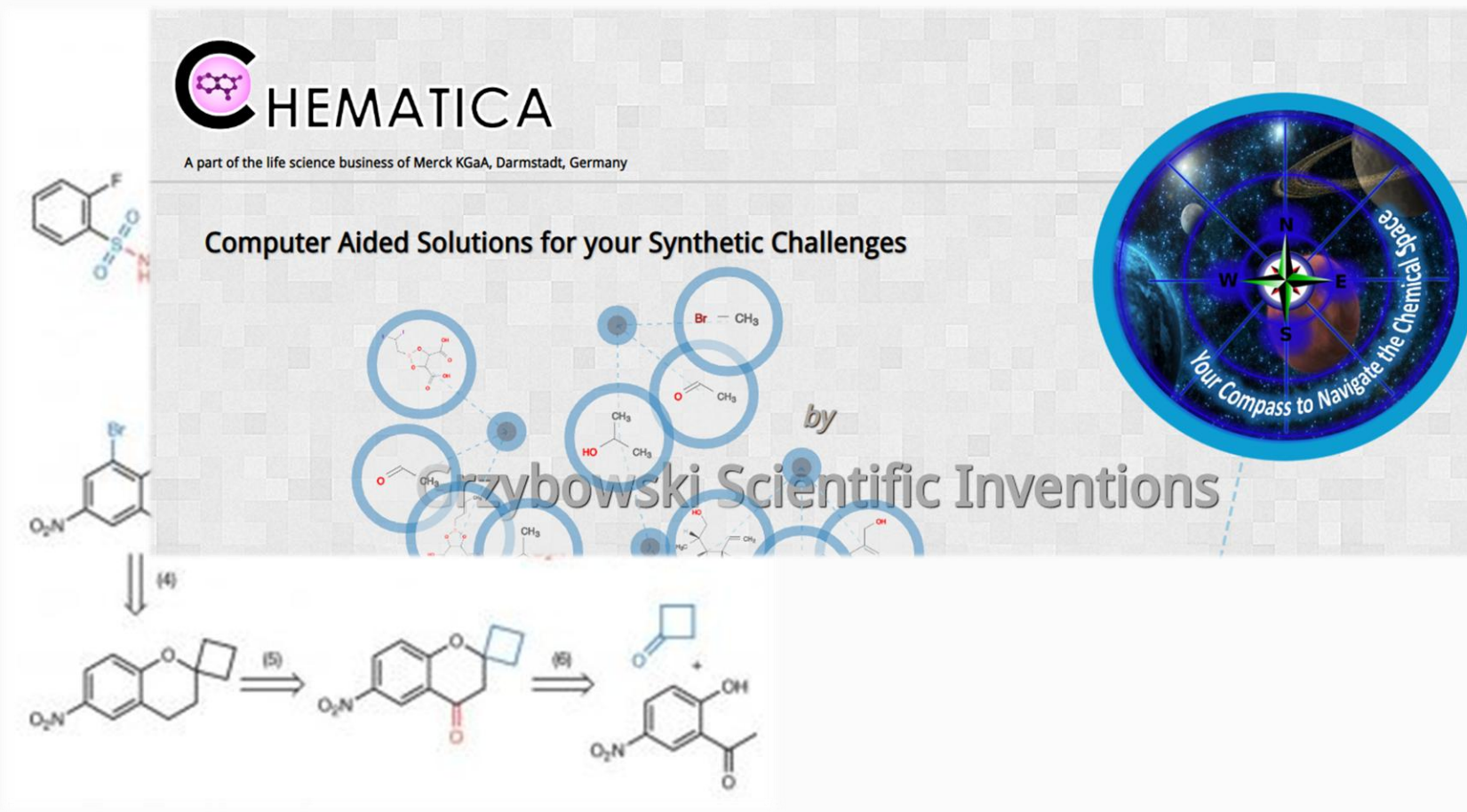
Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

- ✓ Machine learning ρετροσυνθέσεις
- ✓ Μια παλιά ιδέα (1960, Corey)
- ✓ Εφαρμογή στο drug discovery
- ✓ Πνευματική ιδιοκτησία (IP);



Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

- Αντιδράσεις στο Reaxys (~12,4 εκ αντιδράσεις)
- Αντιδράσεις που δουλεύουν
- 50.000 «κανόνες»



Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

- 36 αντιδράσεις την ημέρα (~10 φορές παραπάνω από άνθρωπο)
- ΑΙ από τυχαίες πρώτες επιλογές
- Ενσωματωμένη ανάλυση

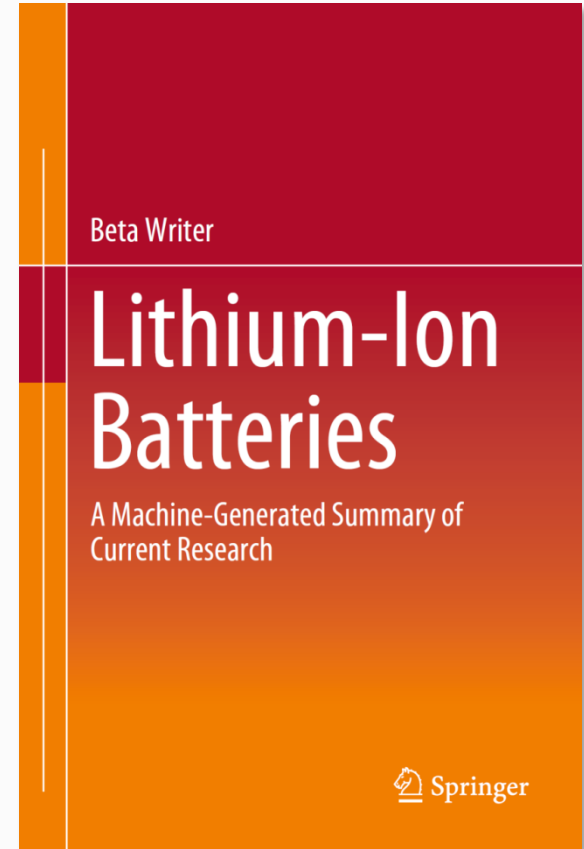


Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

Μπορεί η AI να σκοτώσει την Χημεία;



*επένδυση της start-up Invert Robotics
\$8.8 εκατ για την ανάπτυξη ρομπότ για να
επιβλέπουν επικίνδυνα μέρη των
εργοστασίων*



Τεχνητή νοημοσύνη-Η Φαρμακευτική Χημεία αύριο

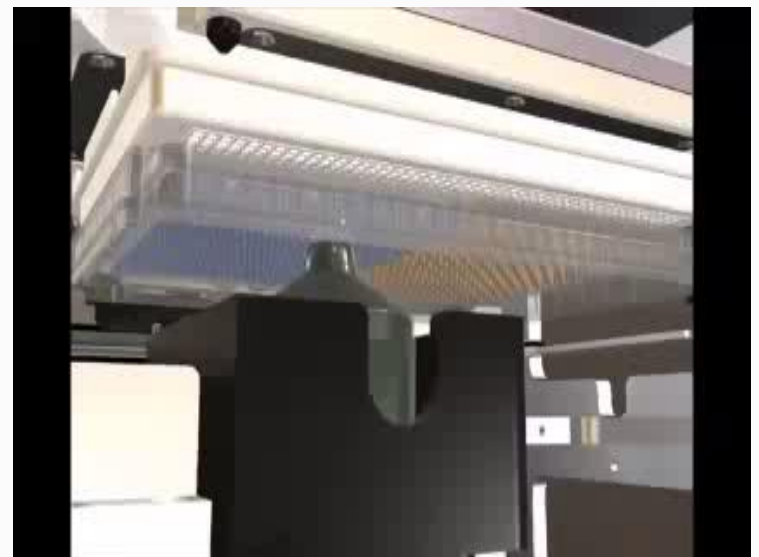




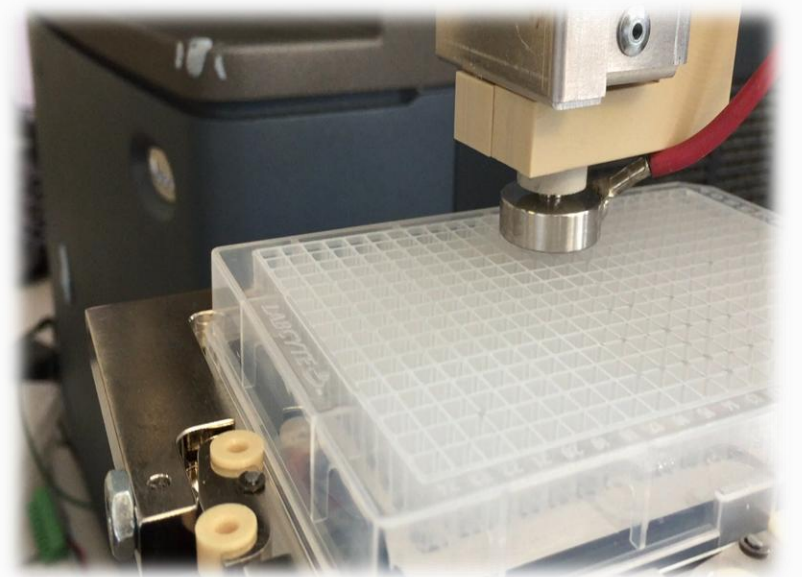
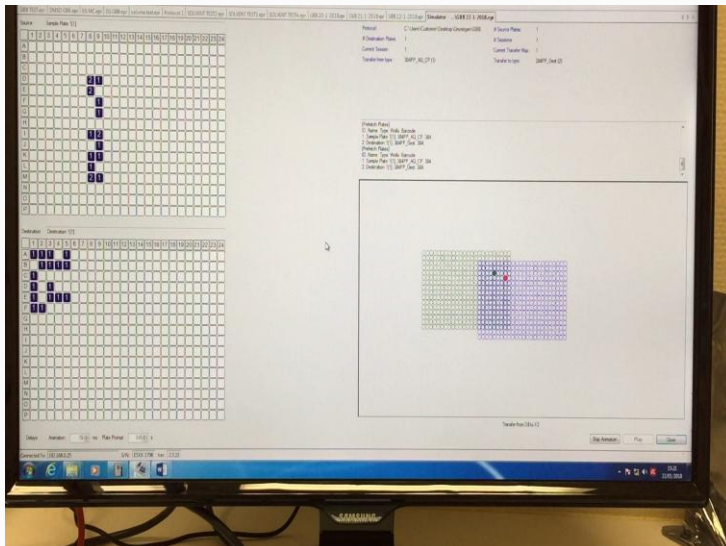
Σμίκρυνση + αυτοματοποίηση → **επιτάχυνση**

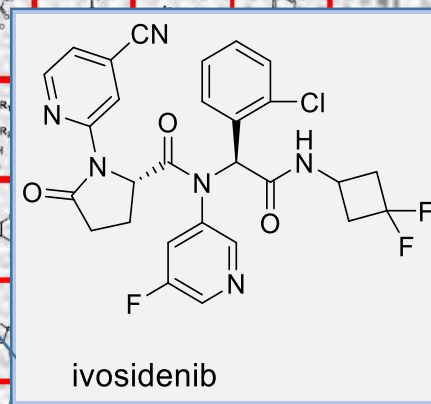
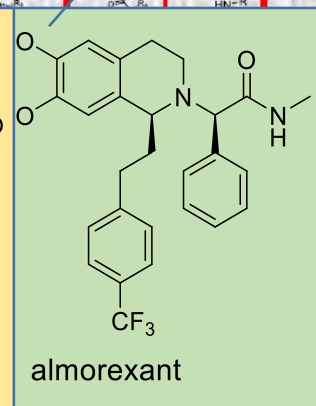
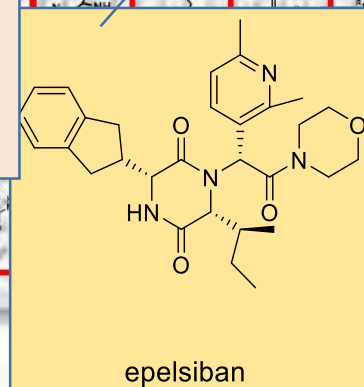
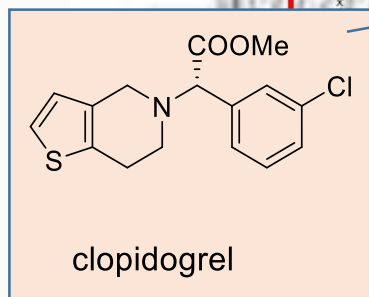
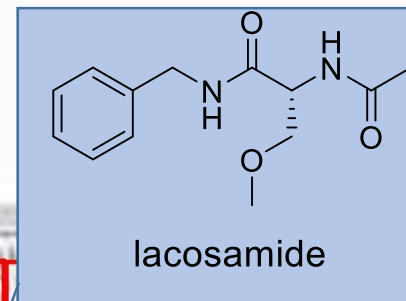
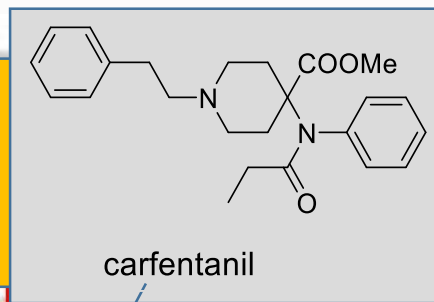
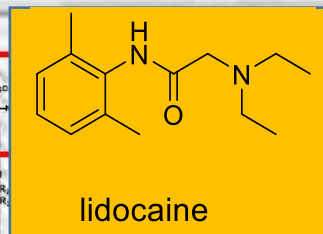
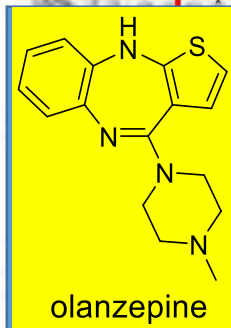


- Ανέπαφη μεταφορά υγρών
- Γρήγορη (>20 Hz)
- Ακριβής
- 2.5 – 25 nL όγκος/σταγόνα
- Επιτρέπει την σύνθεση ~10.000 ενώσεων/ημέρα (1 ένωση/θέση)

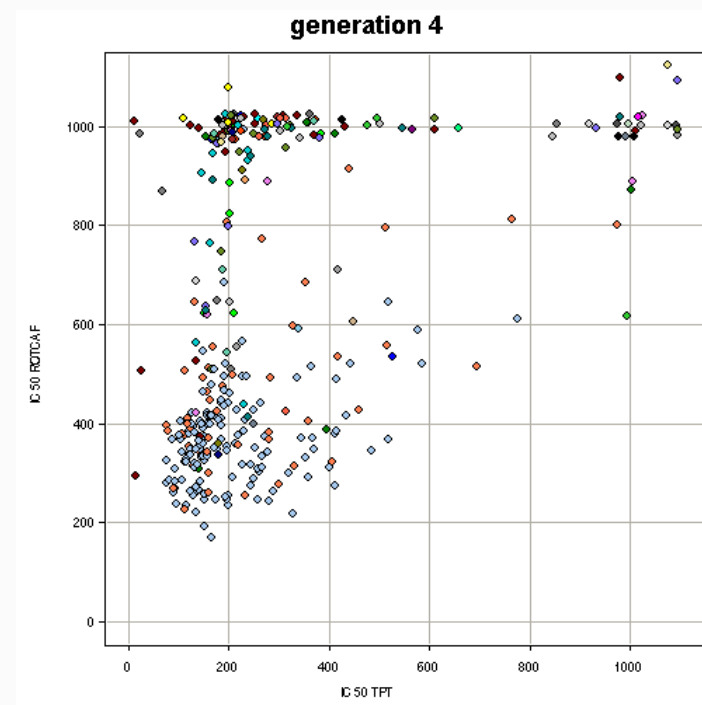
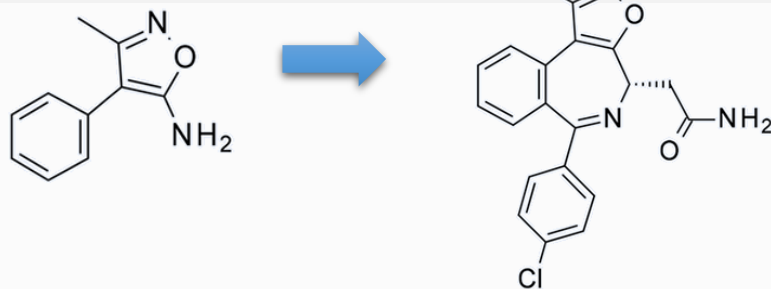
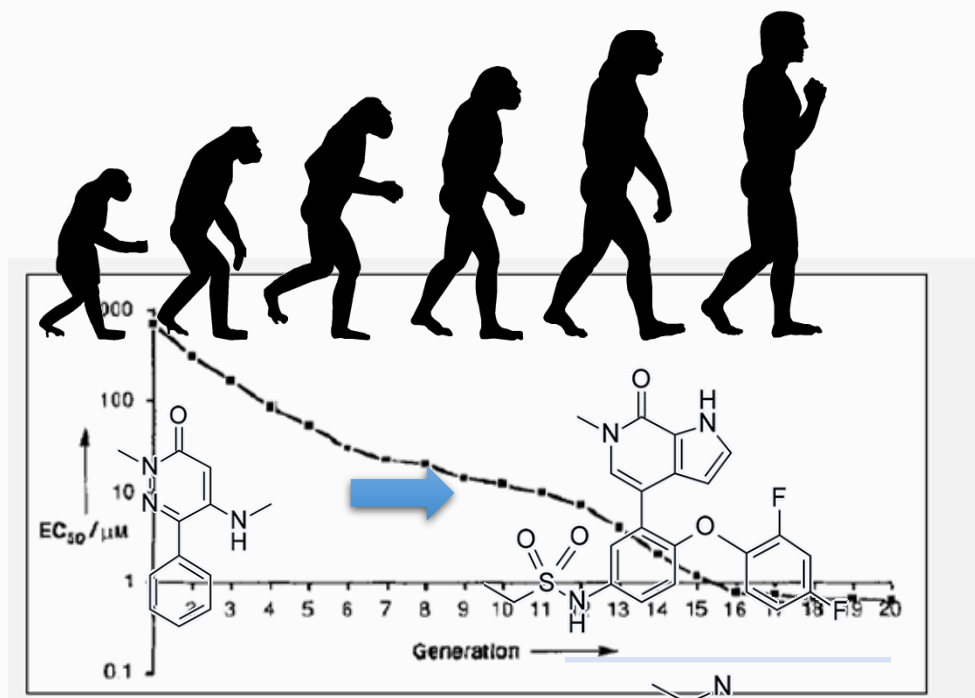
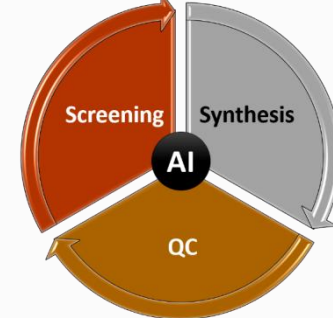


Σμίκρυνση + αυτοματοποίηση ➡ επιτάχυνση



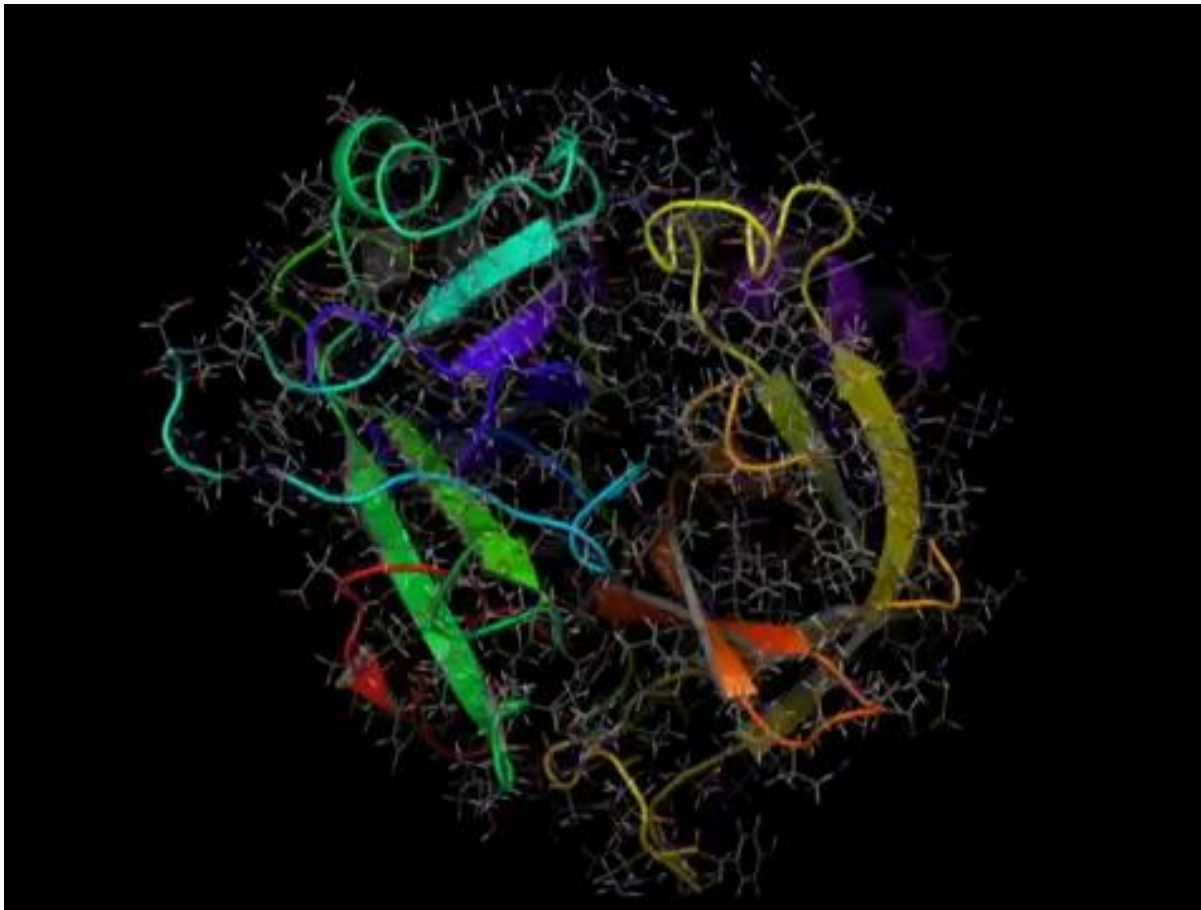


✓ Τεχνητή νοημοσύνη (Hit-2-Lead)-Γενετικός αλγόριθμος



Υπολογιστικές προσεγγίσεις

- ✓ Υπολογιστικές προσεγγίσεις μπορούν να δώσουν νέες ενώσεις-οδηγούς.
- ✓ Docking πειράματα



Target

Ligand

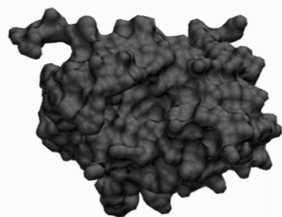
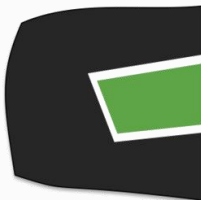
Complex



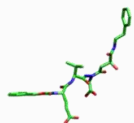
+



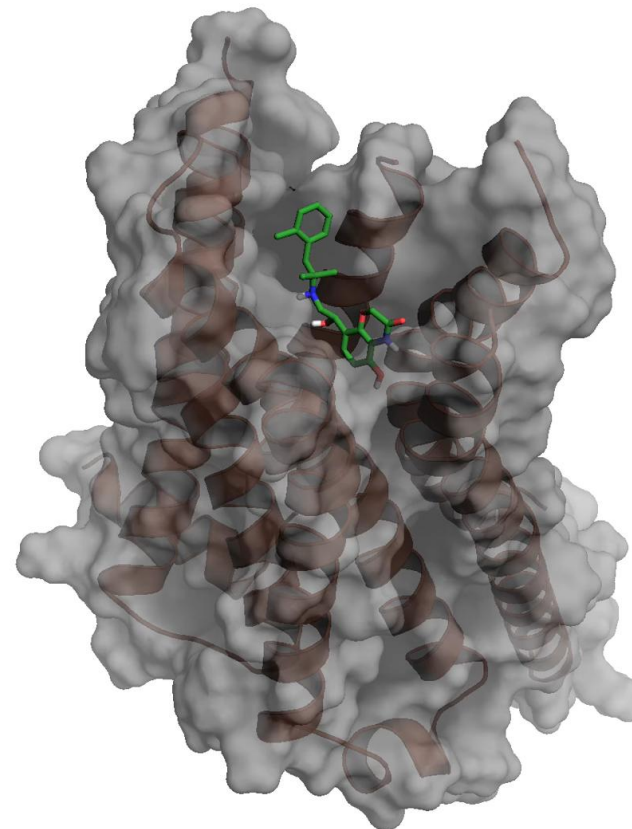
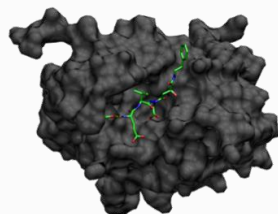
docking



+



docking



Εικονική αξιολόγηση (*Virtual or in-silico screening*)

Συλλογές μικρών μορίων

ZINC Database

~750.000.000 καταχωρήσεις

ZINC Substances Catalogs Tranches Biological More About

ZINC15

Welcome to ZINC, a free database of commercially-available compounds for virtual screening. ZINC contains over 230 million purchasable compounds in ready-to-dock, 3D formats. ZINC also contains over 750 million purchasable compounds you can search for analogs in under a minute.

ZINC is provided by the Institute of Pharmaceutical Chemistry (UCSF). We thank NIGMS.

To cite ZINC, please refer to 2015 <http://pubs.acs.org/> wish to cite our previous paper Coleman, J. Chem. Inf. Model. Shoichet, J. Chem. Inf. Model.

Getting Started

- [Getting Started](#)
- [What's New](#)
- [About ZINC 15 Resources](#)
- [Current Status / In Progress](#)
- [Why are ZINC results "estimates"?](#)

Ask Questions

You can use ZINC for **general** questions such as

- [How many substances in current clinical trials have PAINS patterns? \(150\)](#)
- [How many natural products have names in ZINC and are not for sale? \(9296\) get them as SMILES, names and calculated logP](#)
- [How many endogenous human metabolites are there? \(47319\) and how many of these can I buy? \(8271\) How many are FDA approved drugs? \(94\)](#)

Explore Resources

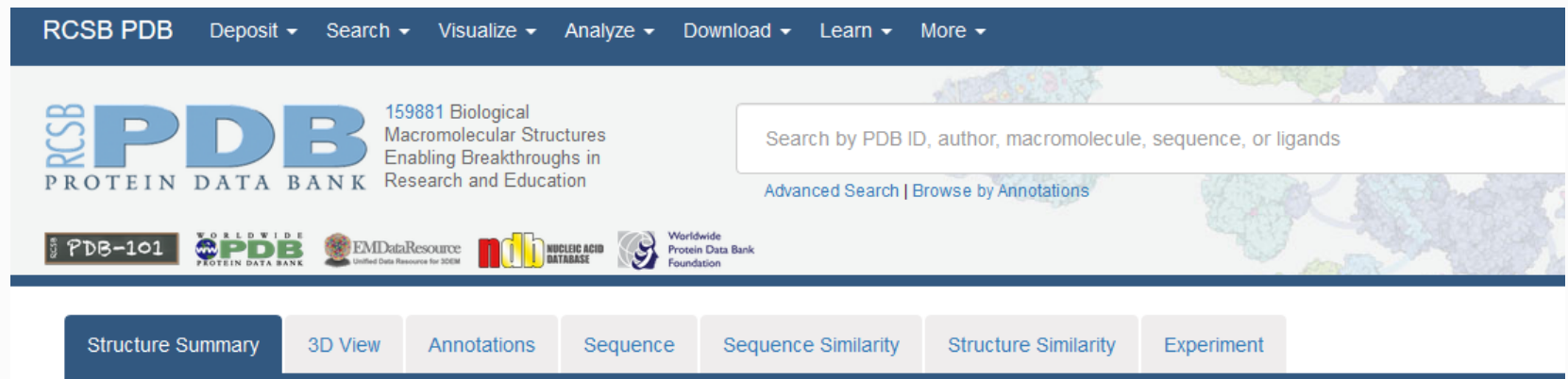
Εικονική αξιολόγηση (*Virtual or in-silico screening*)

Συλλογές μακρομοριακών δομών

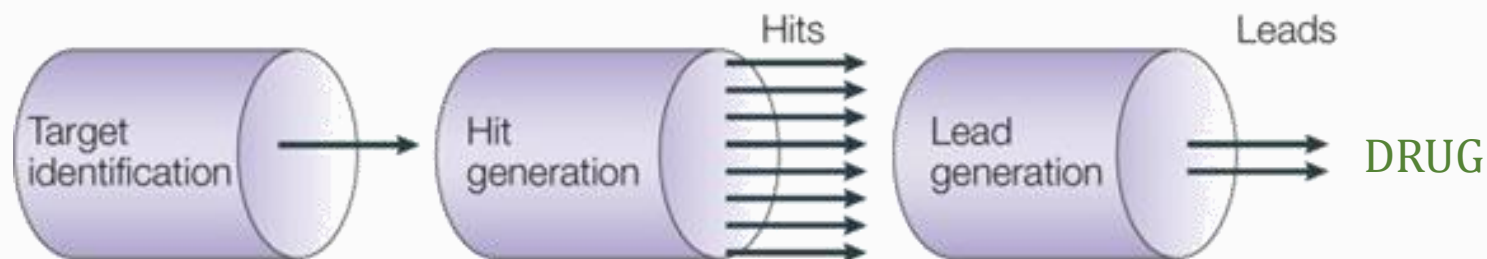
Protein Data Bank

~155.000 καταχωρήσεις

(www.rcsb.org)



Εικονική αξιολόγηση



Virtual screening

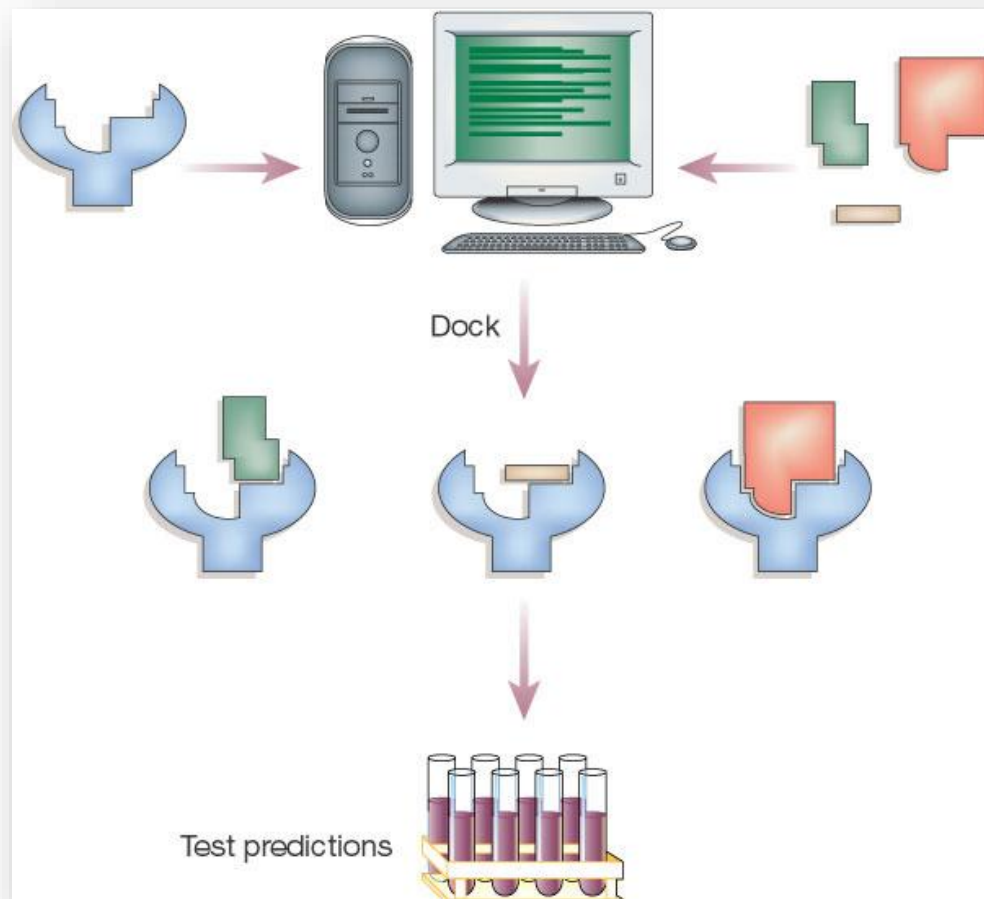
Μέθοδοι βασισμένες στη δομή του στόχου (Structure-based methods)

Μέθοδοι βασισμένες στη δομή του μικρού μορίου (Ligand-based methods)

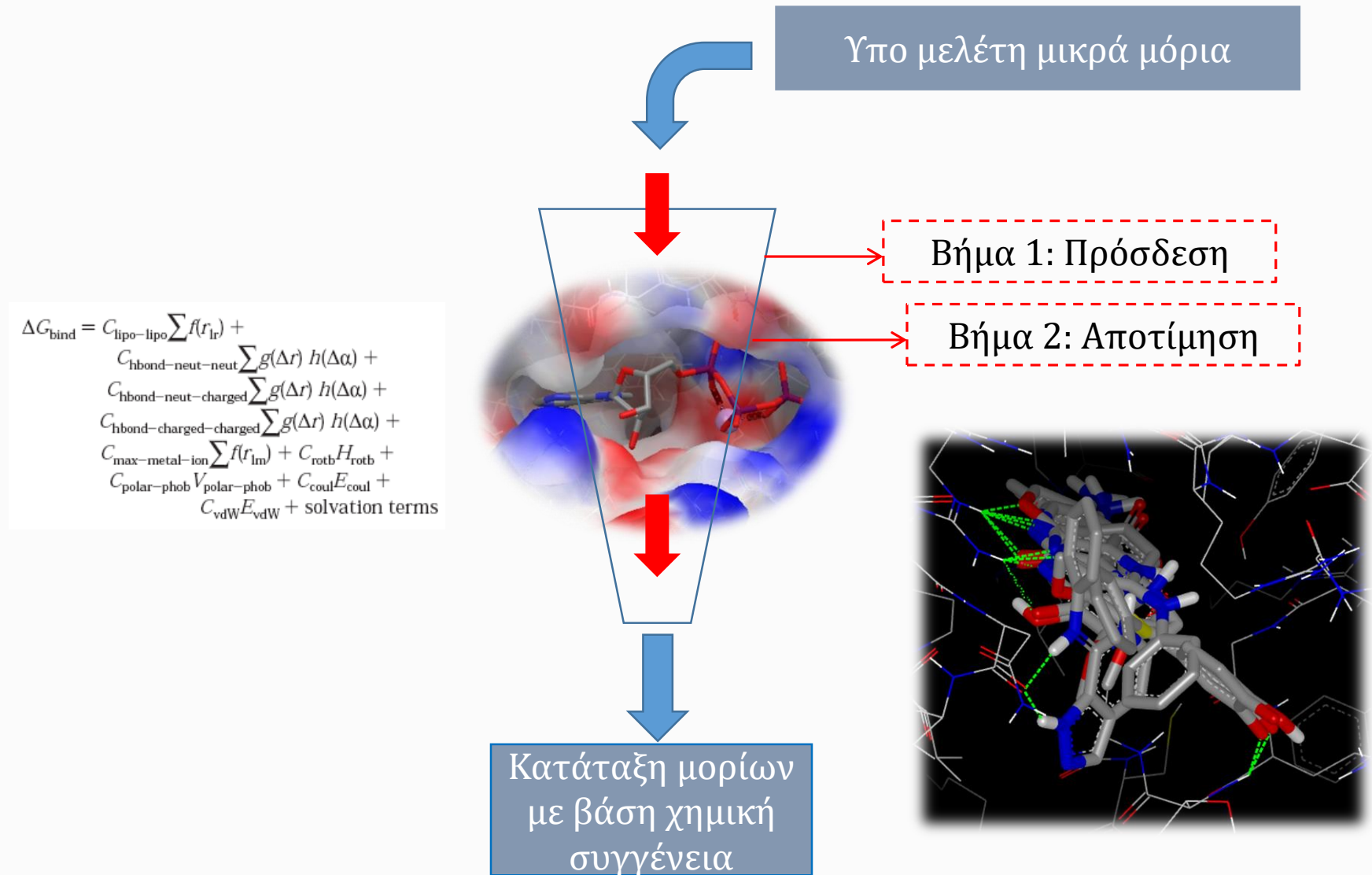
Εικονική αξιολόγηση

Υπολογιστική προσομοίωση της αξιολόγησης υψηλής απόδοσης (προσομοιωμένο πείραμα).

- ✓ Προσομοίωση αλληλεπιδράσεων φαρμακολογικού στόχου-μικρού μορίου (**υπολογισμοί πρόσδεσης**).
- ✓ Εκτίμηση της χημικής συγγένειας (**ενέργεια αλληλεπίδρασης**).
- ✓ Κατάταξη της συλλογής μικρών μορίων (**σειρά φθίνουσας συγγένειας**).



Εικονική αξιολόγηση



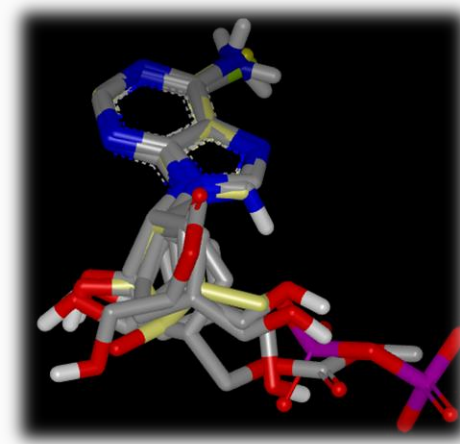
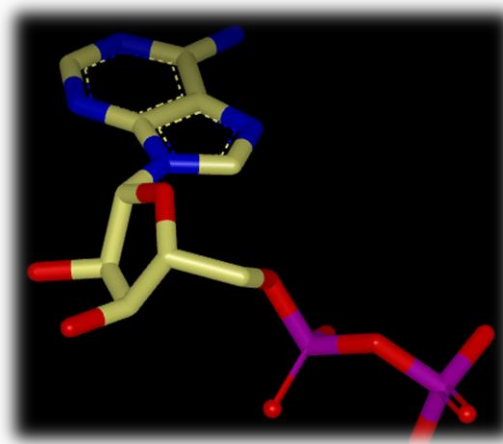
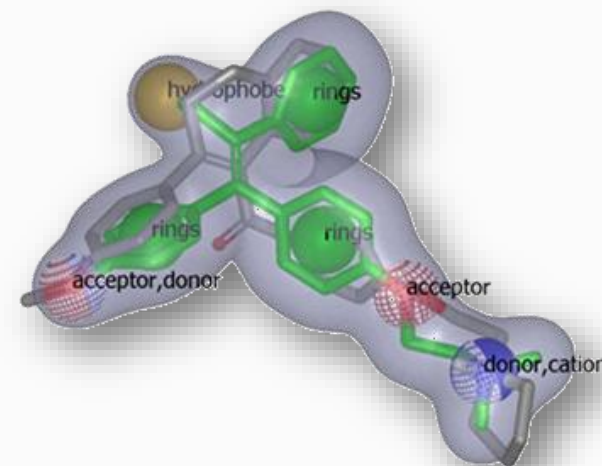
Εικονική αξιολόγηση

Μεθοδολογίες βάσει δομής μικρού μορίου

Σύγκριση ομοιότητας σε τρεις διαστάσεις.

Φαρμακοφορικά σημεία:

- ✓ Δότες και δέκτες δεσμού υδρογόνου.
- ✓ Άτομα με θετικό και αρνητικό ηλεκτροστατικό δυναμικό.
- ✓ Υδρόφοβα άτομα και αρωματικοί δακτύλιοι.



Examples