



# Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)

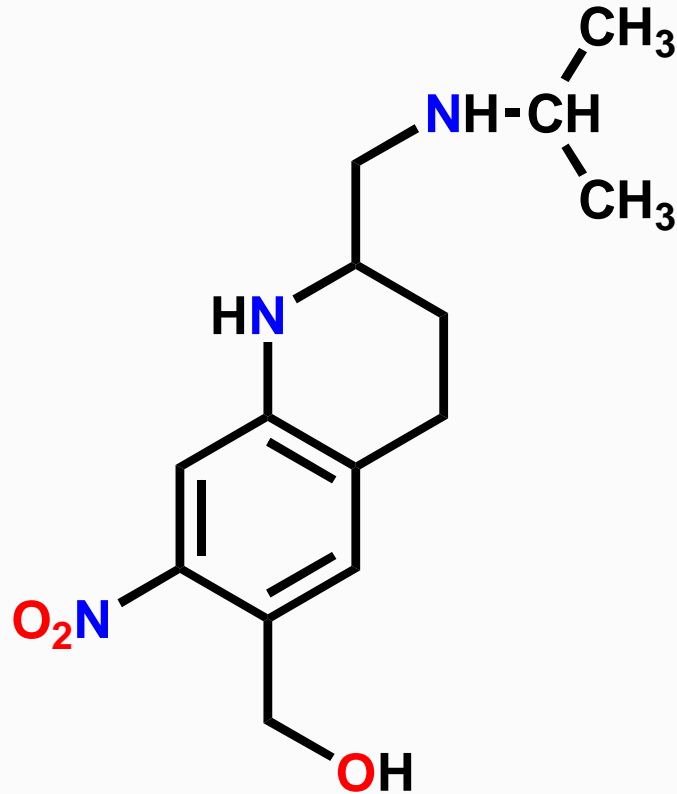
ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΑ ΘΕΜΑΤΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

*Case studies I*

Κ. Νεοχωρίτης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2024

# ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΗΣ ΟΞΑΝΜΙΚΙΝΗΣ



# 1. Σχιστοσωμίαση (βιλαρζίωση)

## Παρατηρήσεις

- Δεύτερη πιο ενδημική παρασιτική ασθένεια στον κόσμο
- Μολύνει 200 εκατ. ανθρώπους στον αναπτυσσόμενο κόσμο
- 500.000 θάνατοι κάθε χρόνο
- Νόσος που μεταδίδεται μέσω του νερού από σκώληκες
- Οι σκώληκες διαπερνούν το δέρμα ως προνύμφες
- Τα θηλυκά παράγουν αυγά που παγιδεύονται σε όργανα και ιστούς
- Οδηγούν στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της ασθένειας
- Τρία είδη (*mansoni*, *haematobium* και *japonicum*)
- Περιορισμένος αριθμός φαρμάκων μέχρι το 1960



## Life Cycle Human Schistosomiasis

Cercariae penetrate skin causing human infection



Pairs of adult worms reside in the venous plexus of the colon and vesical and pelvic venous plexuses and lay eggs shed in feces and urine



Cercariae burst from snail and swim in water body



Miracidia infect host snail

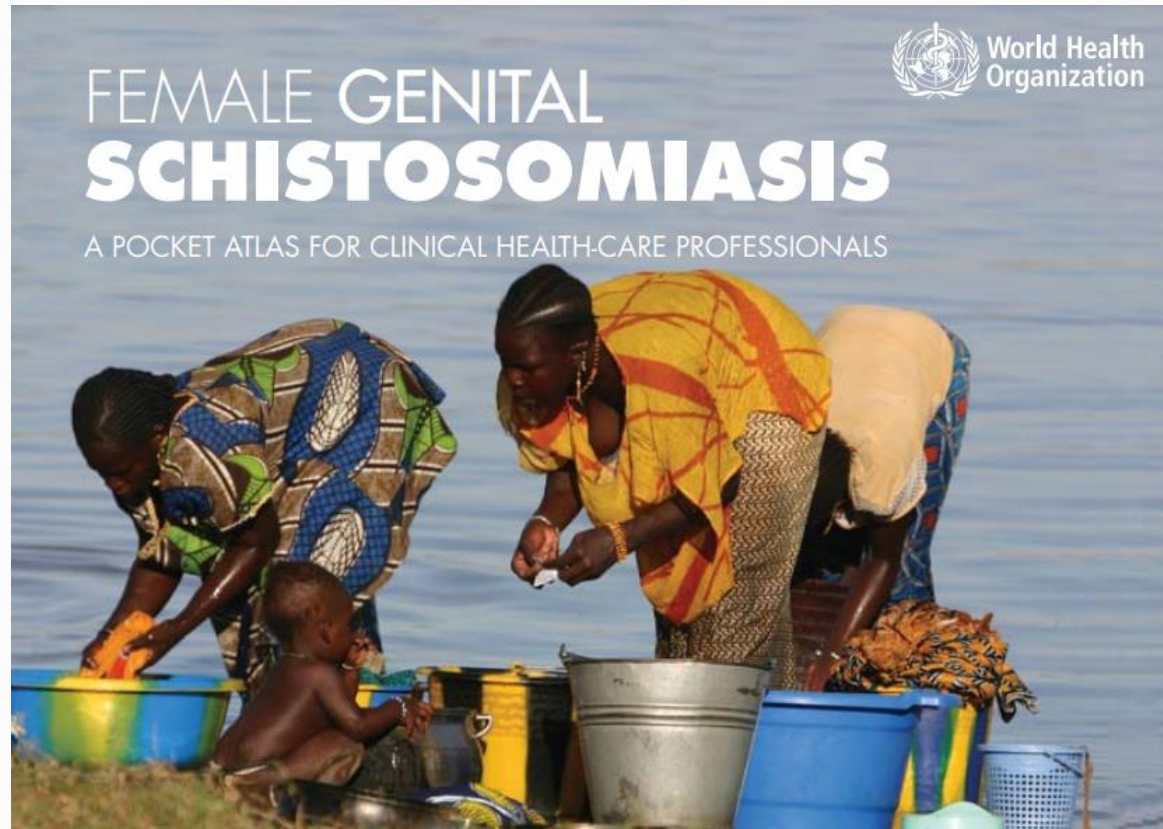


Eggs hatch into miracidia



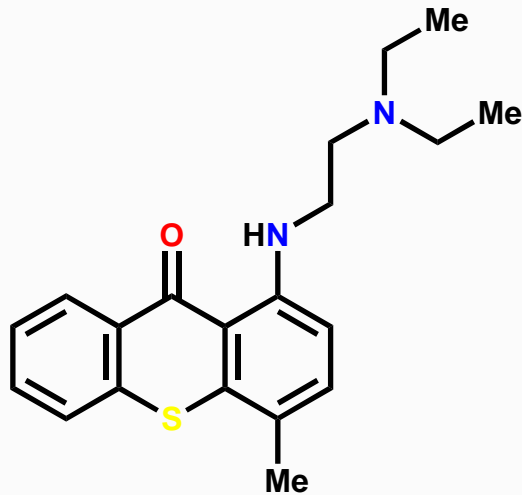
*S.japonicum*,  
*S.mansoni* &  
*S.haematobium* eggs

## Female genital schistosomiasis (FGS)

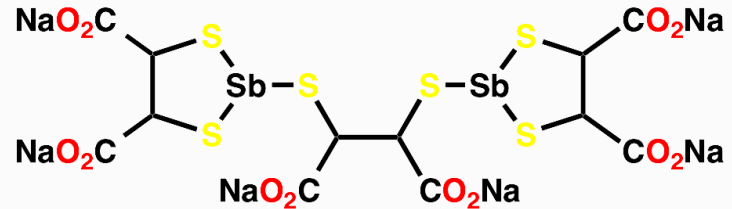




## 2. Πρώιμα φάρμακα



Λουκανθόνη



Στιβοκαπτάτη

### Μειονεκτήματα

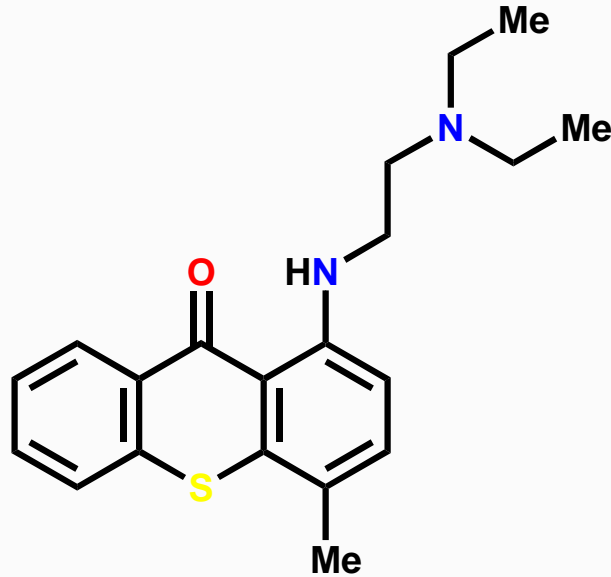
- Στιβοκαπτάτη δεν είναι δραστική από το στόμα
- Και τα δύο φάρμακα απαιτούν συχνές δόσεις
- Και τα δύο φάρμακα προκαλούν τοξικές παρενέργειες
- Μη αποτελεσματικές απέναντι και στα τρία είδη

### 3. Επιθυμητές ιδιότητες για νέα φάρμακα

- ✓ Μη τοξικά
- ✓ Δραστικότητα διά του στόματος
- ✓ Μία δόση
- ✓ Δραστικότητα έναντι και των τριών ειδών

## 4. Ανάπτυξη της οξαμινικής

Στάδιο 1 – Προσδιορισμός της ένωσης-οδηγού

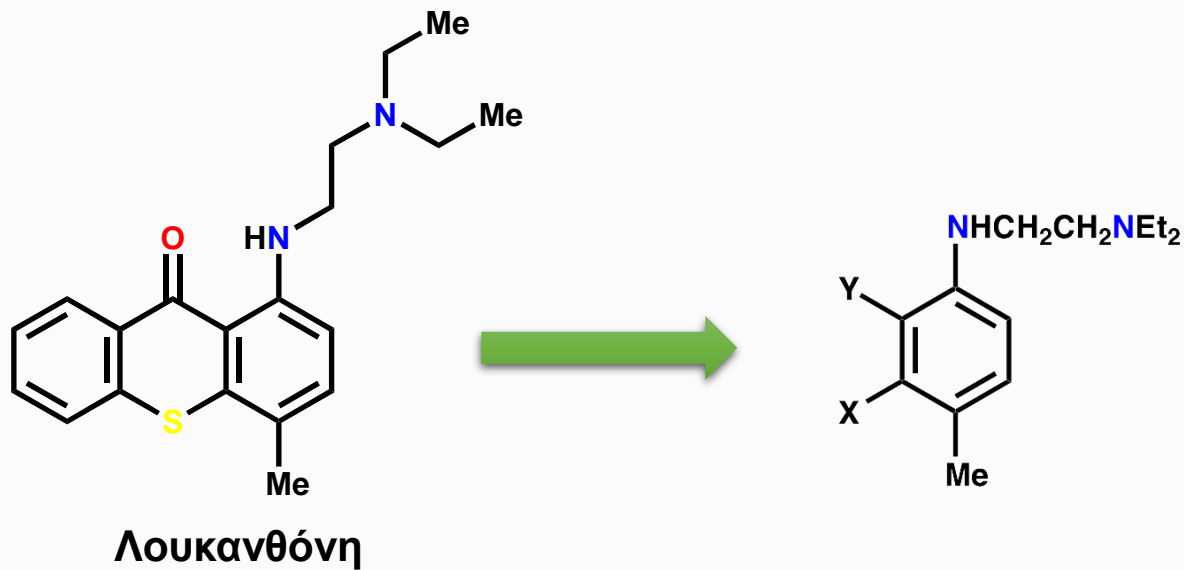


Λουκανθόνη



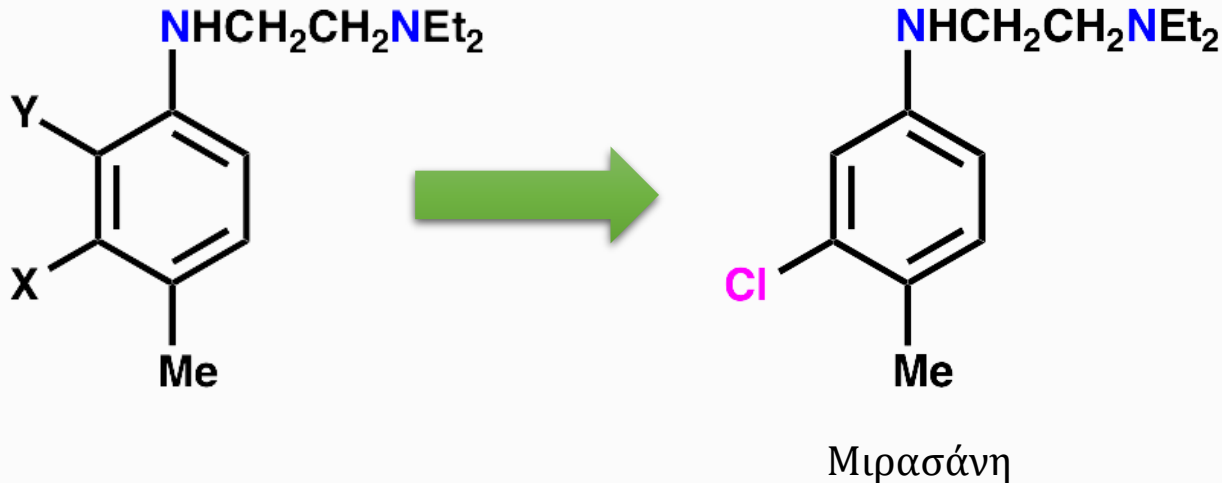
## 4. Ανάπτυξη της οξαμινικής

### Στάδιο 2 - Απλοποίηση



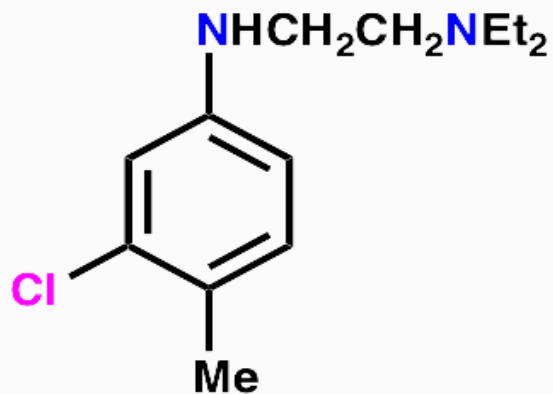
## 4. Ανάπτυξη της οξαμνικίνης

Στάδιο 3 – Διαφοροποίηση αρωματικών υποκαταστατών



- Δραστική στα ποντίκια
- Μη δραστική στον άνθρωπο
- Παρουσία ηλεκτραρνητικού Cl
- Ωφέλιμο στην θέση που απεικονίζεται

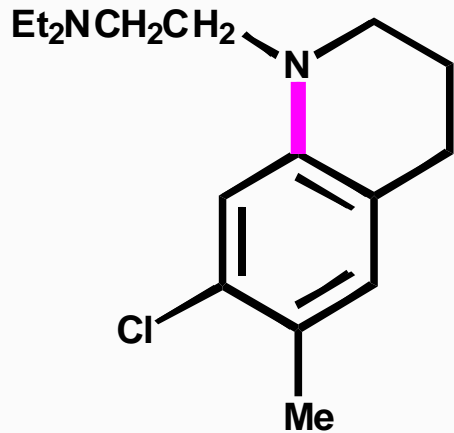
## Στάδιο 4 – Μελέτες SAR



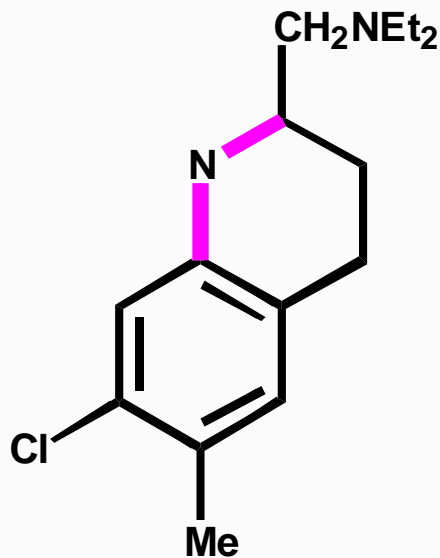
Μιρασάνη

- Η πλευρική αλυσίδα και ο αρωματικός δακτύλιος είναι και οι δύο σημαντικές ομάδες πρόσδεσης
- Και τα δύο άζωτα είναι σημαντικά
- Τα άζωτα είναι παρόντα σε μια εύκαμπτη αλυσίδα – διαμορφωτική ευκαμψία
- Η ευκαμψία μπορεί να μην είναι ευνοϊκή για τη δραστηριότητα
- Λιγότερες πιθανότητες να υπάρχει ενεργή διαμόρφωση σε οποιαδήποτε στιγμή

## Στάδιο 5 – Εισαγωγή ακαμψίας



- «Κλείδωμα» ενός δεσμού
- Αύξηση δραστηκότητας
- Μη δραστηκή στον άνθρωπο, δραστηκή στους πιθήκους
- Η εισαγωγή ακαμψίας διατήρησε την ενεργή διαμόρφωση

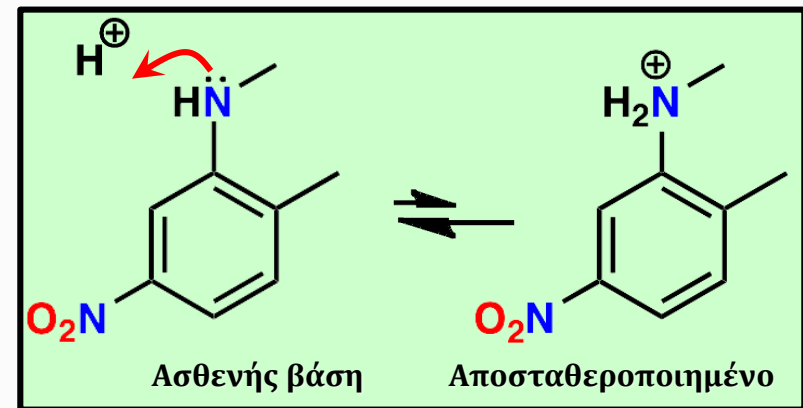
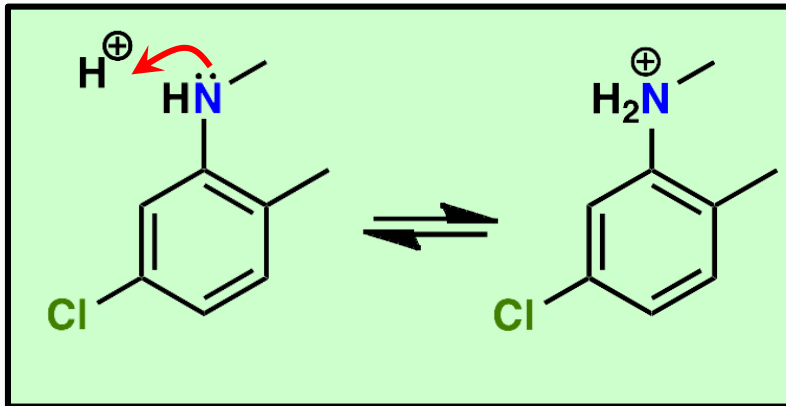


- «Κλείδωμα» δύο δεσμών
- Αύξηση δραστηκότητας στα ποντίκια
- Η εισαγωγή ακαμψίας διατήρησε την ενεργή διαμόρφωση

✓ Νέα δομή και αξίζει τον κόπο να δοκιμαστούν ξανά οι προηγούμενες στρατηγικές

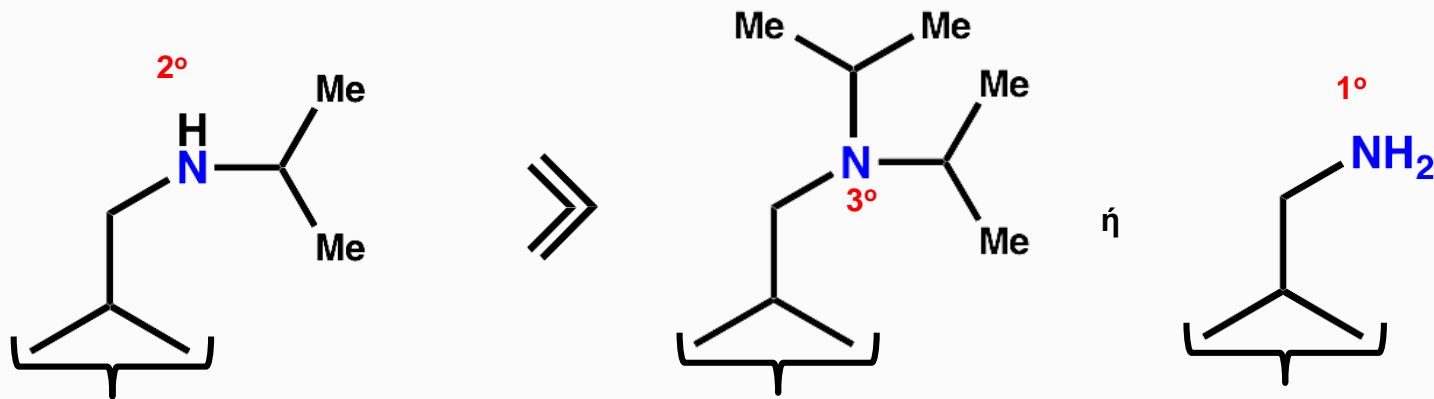
# Στάδιο 6 – Τροποποίηση υποκαταστατών και των θέσεων τους στον αρωματικό δακτύλιο

- ✓ Το μοτίβο υποκατάστασης στον αρωματικό δακτύλιο είναι απαραίτητο
- ✓ Οι ηλεκτρονιοελκτικές ομάδες είναι καλύτερες για τη δραστικότητα
  - αντικατάσταση Cl με άζωτο αυξάνει τη δραστικότητα
- ✓ Η νιτρομάδα μειώνει τη βασικότητα του αρωματικού αζώτου
- ✓ Η  $pK_a$  αυξάνεται και το μόριο ιοντίζεται λιγότερο εύκολα
- ✓ Διαπερνά πιο εύκολα τις κυτταρικές μεμβράνες



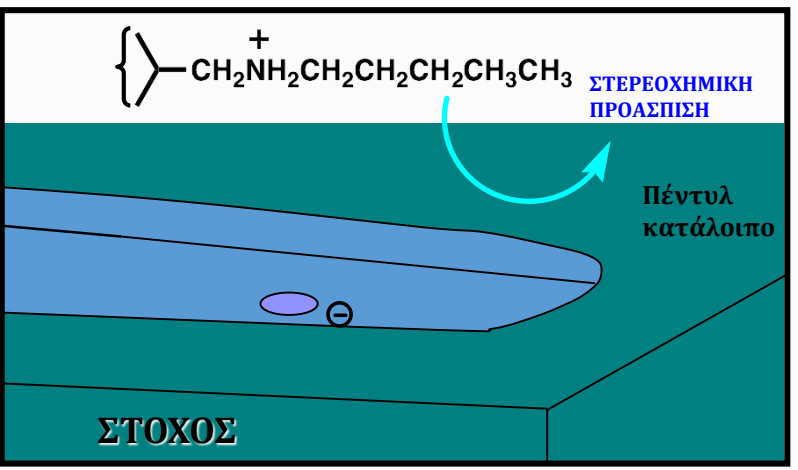
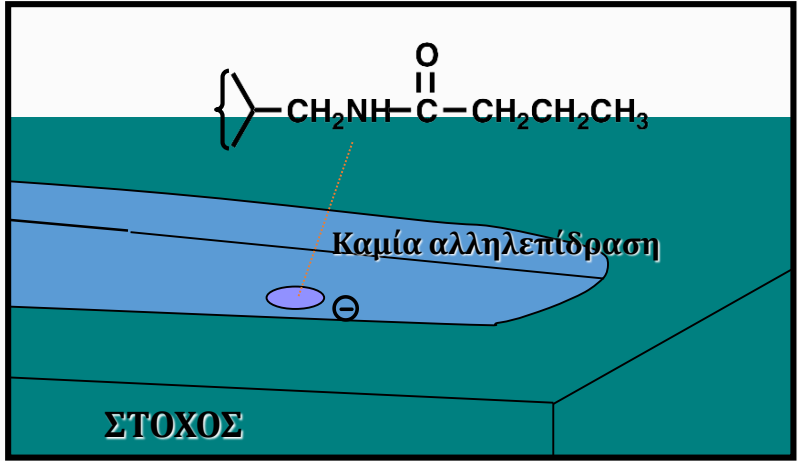
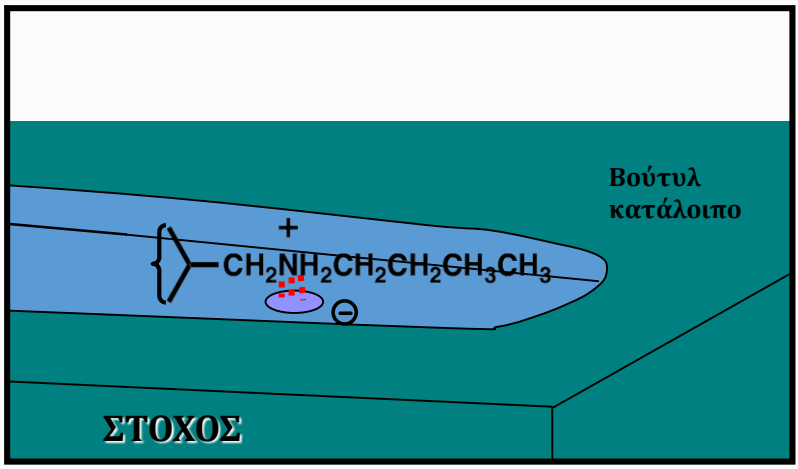
## Στάδιο 7 – Τροποποίηση υποκαταστατών πλευρικής αλυσίδας

- Η δευτεροταγής αμίνη είναι καλύτερη από μια πρωτοταγή ή τριτοταγή αμίνη στο άκρο της αλυσίδας



- Βέλτιστο μήκος αλκυλομάδας στο άζωτο = 4C
- Οι αλκυλομάδες εκμηδενίζουν τη δραστηριότητα
  - Υποδηλώνει ότι το άζωτο είναι πρωτονιωμένο
  - Υποδηλώνει ότι το άζωτο αλληλεπιδρά με το στόχο μέσω μια ιοντικής αλληλεπίδρασης

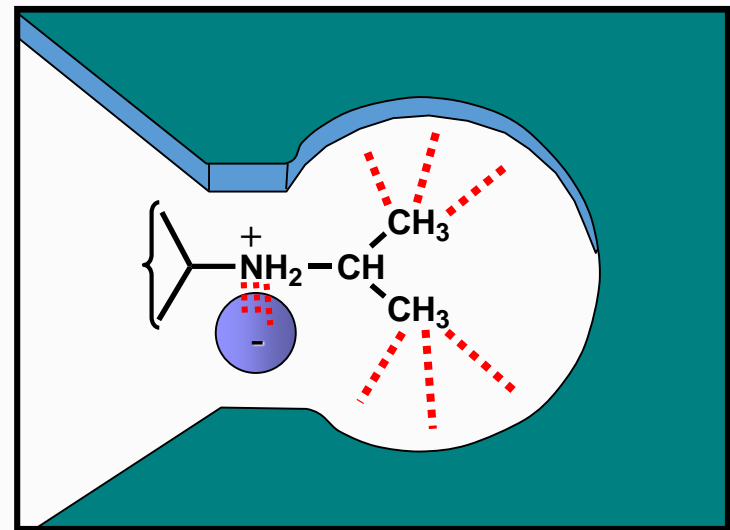
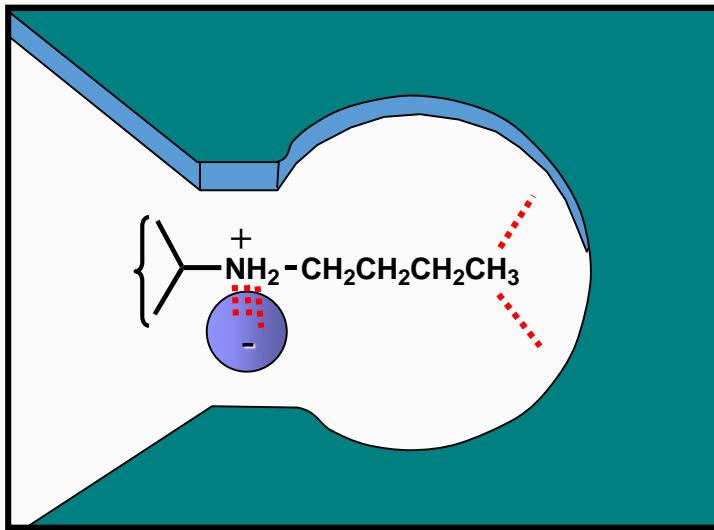
# Αλληλεπιδράσεις πλευρικής αλυσίδας





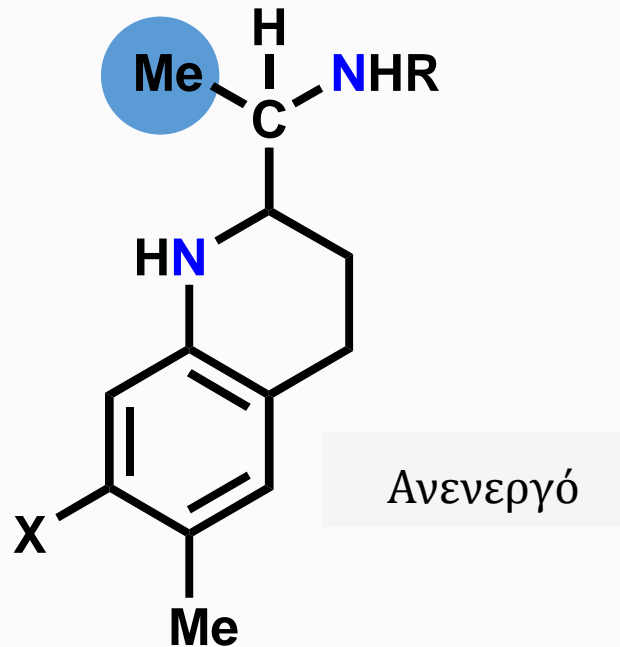
## Στάδιο 7 - Τροποποίηση υποκαταστατών πλευρικής αλυσίδας

- Διακλαδωμένες αλκυλομάδες αυξάνουν τη δραστικότητα
- Πιθανά σημαίνει ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις vdW σε μια μεγάλη κοιλότητα
- Ωφέλεια σε αυξημένη λιποφιλία



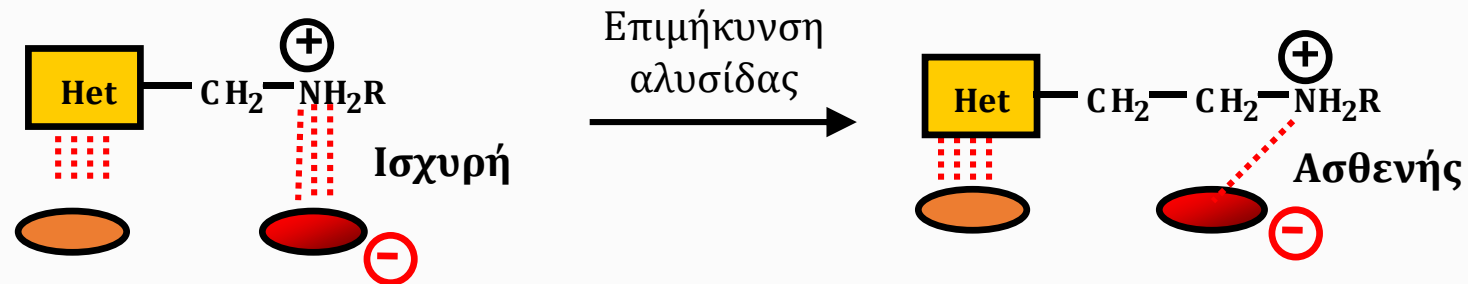
## Στάδιο 7 - Τροποποίηση υποκαταστατών πλευρικής αλυσίδας



- Διακλάδωση στην πλευρική αλυσίδα εκμηδενίζει τη δραστηριότητα
- Αποτρέπει το μόριο από την υιοθέτηση της ενεργής διαμόρφωσης



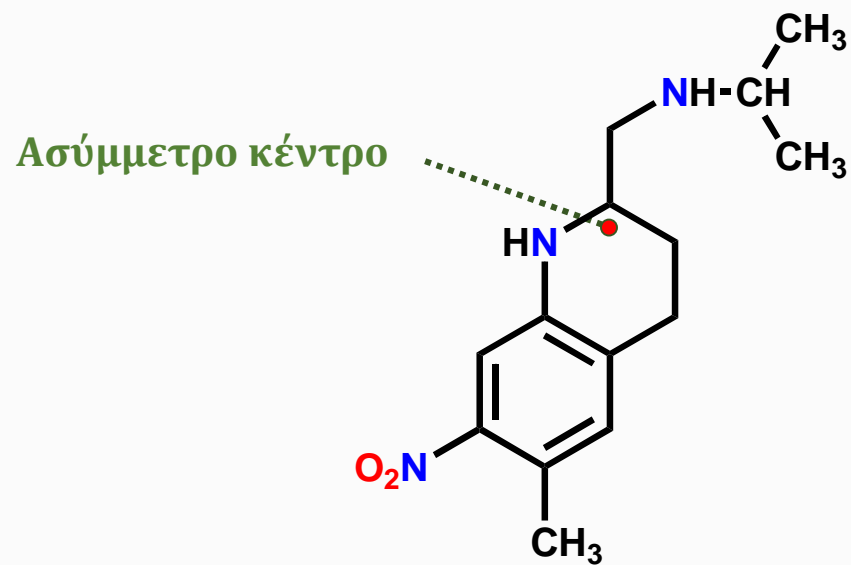
## Στάδιο 8 – Επιμήκυνση αλυσίδας

- Η επιμήκυνση της αλυσίδας εκμηδενίζει τη δραστηριότητα
- Υποδηλώνει ασθενέστερες αλληλεπιδράσεις
- Δεν ωφελούν οι άλλες στρατηγικές



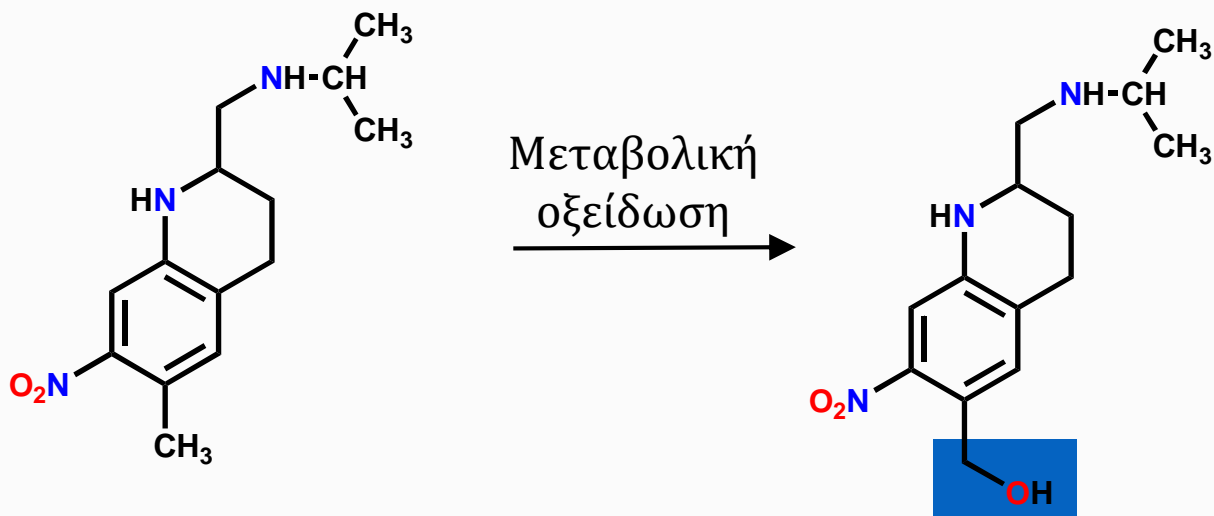
-  Περιοχή ιοντικής πρόσδεσης
-  Περιοχή van der Waals πρόσδεσης

# Βέλτιστη δομή

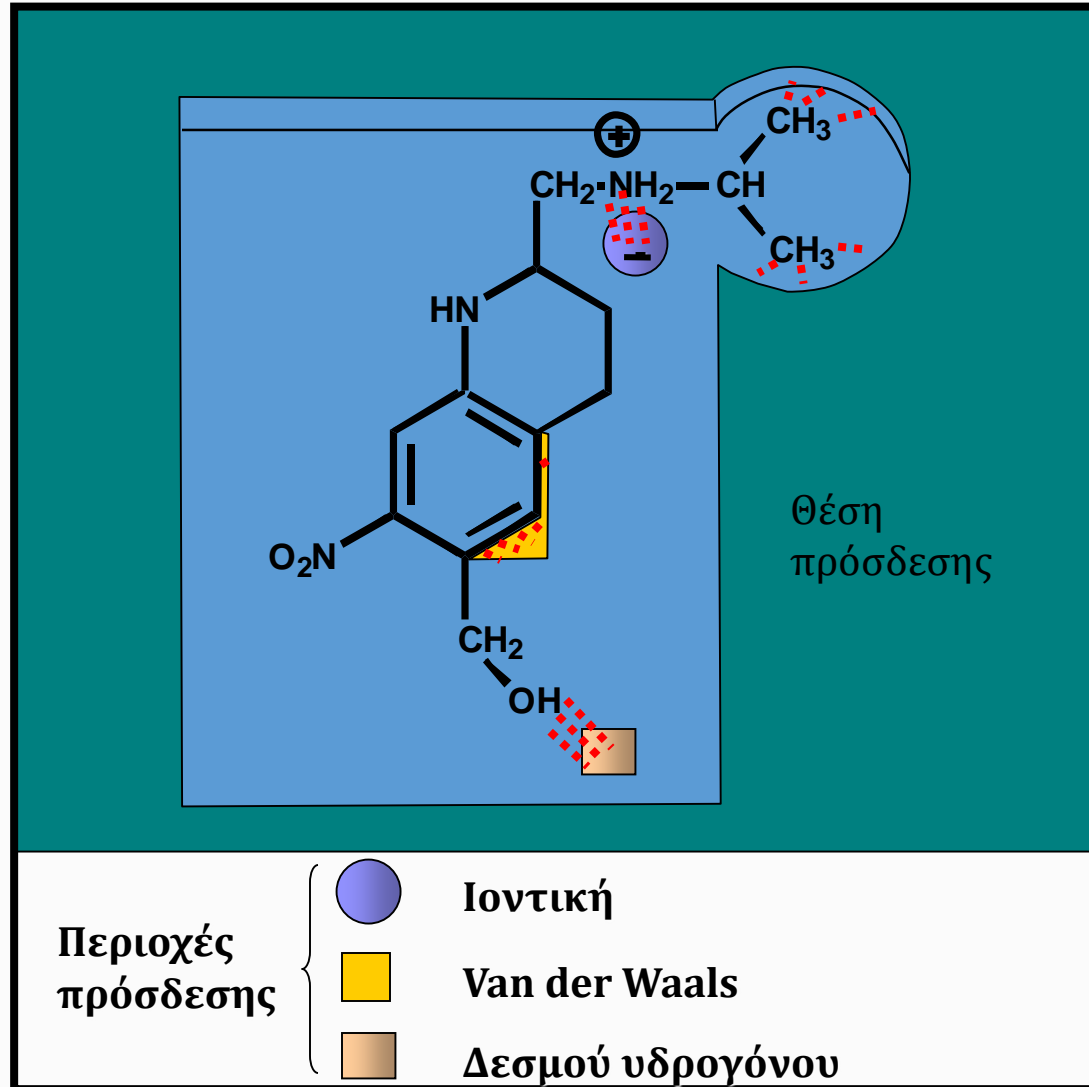


## Στάδιο 9 – Μελέτες μεταβολισμού του φαρμάκου

- Η οξείδωση της αρωματικής μεθυλομάδας *in vivo* δίνει την οξαμνικίνη
- Η οξαμνικίνη είναι το ενεργό φαρμακομόριο
- Το μέθυλο ανάλογο δρα ως προφάρμακο



# Στάδιο 10 - Προτεινόμενες προσδετικές αλληλεπιδράσεις στη θέση πρόσδεσης του στόχου



PDB

# Οξαμνικίνη

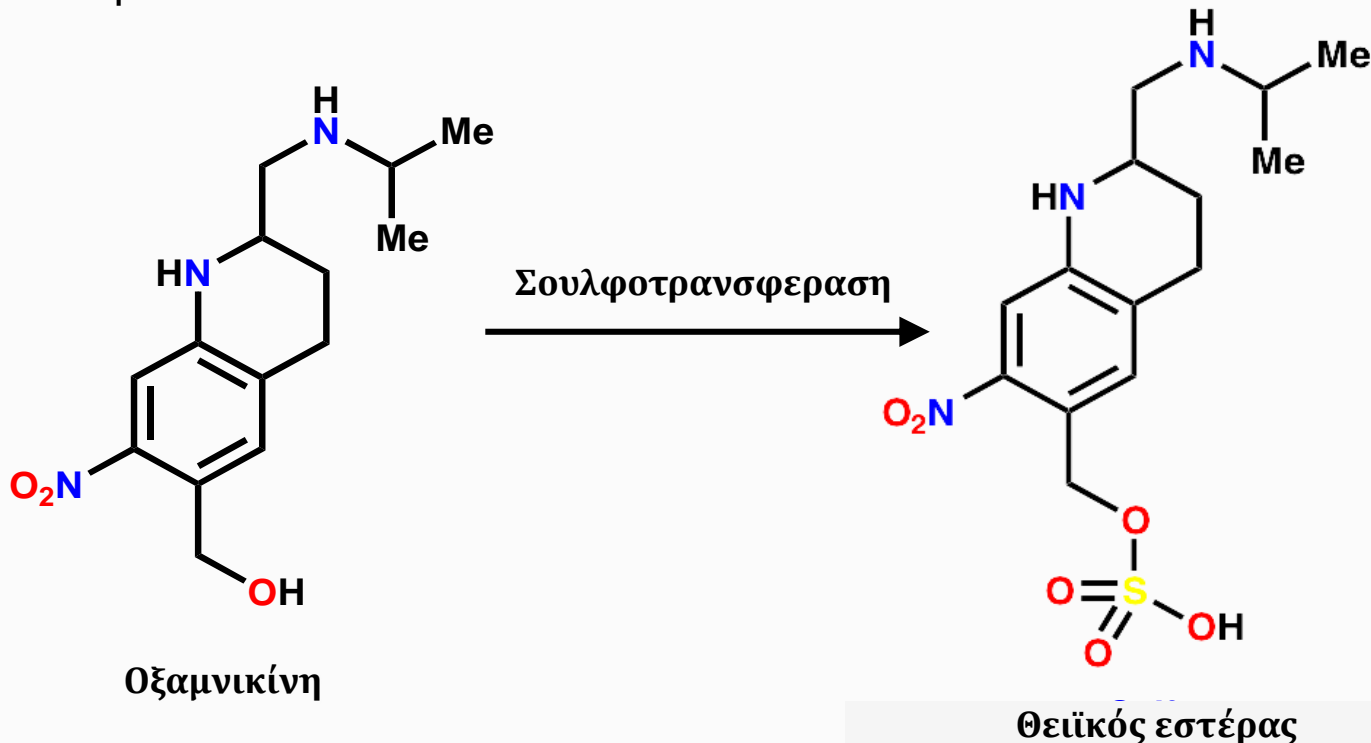
- Η ανάπτυξή της διήρκεσε 11 χρόνια
- Κυκλοφόρησε στην αγορά το 1975
- Αποτελεσματική με μία δόση
- Δραστικό δια του στόματος
- Θεραπεία λοιμώξεων του *Schistosoma mansoni*
- Ήπιες παρενέργειες
- Πέτυχε 3 από τους 4 στόχους
- Ιδιαίτερα επιτυχημένο και συνεχίζει να χρησιμοποιείται σε κάποιες χώρες (π.χ. Βραζιλία)



## 6. Μηχανισμός δράσης

### Παρατηρήσεις

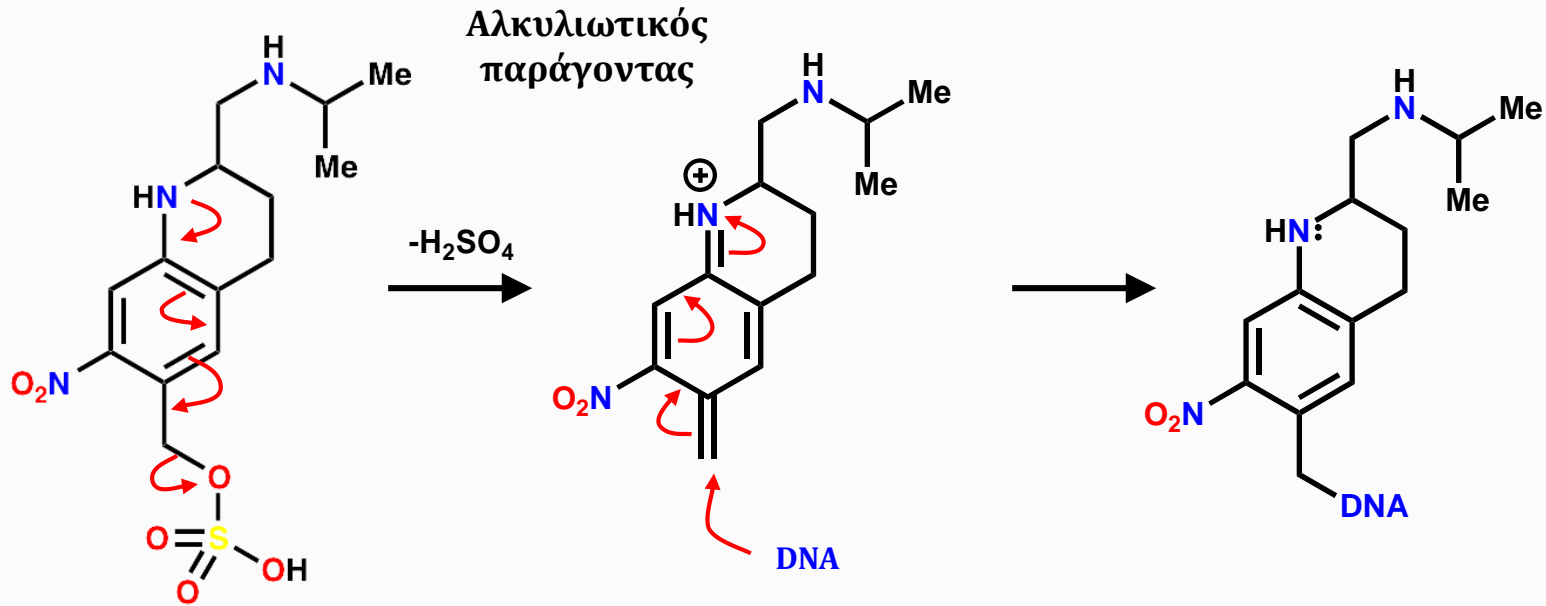
- Αναστέλλει τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων στα παρασιτικά κύτταρα
- Δρα ως προφάρμακο
- Ενεργοποιείται από το ένζυμο σουλφοτρανσφεραση που υπάρχει στα παρασιτικά κύτταρα



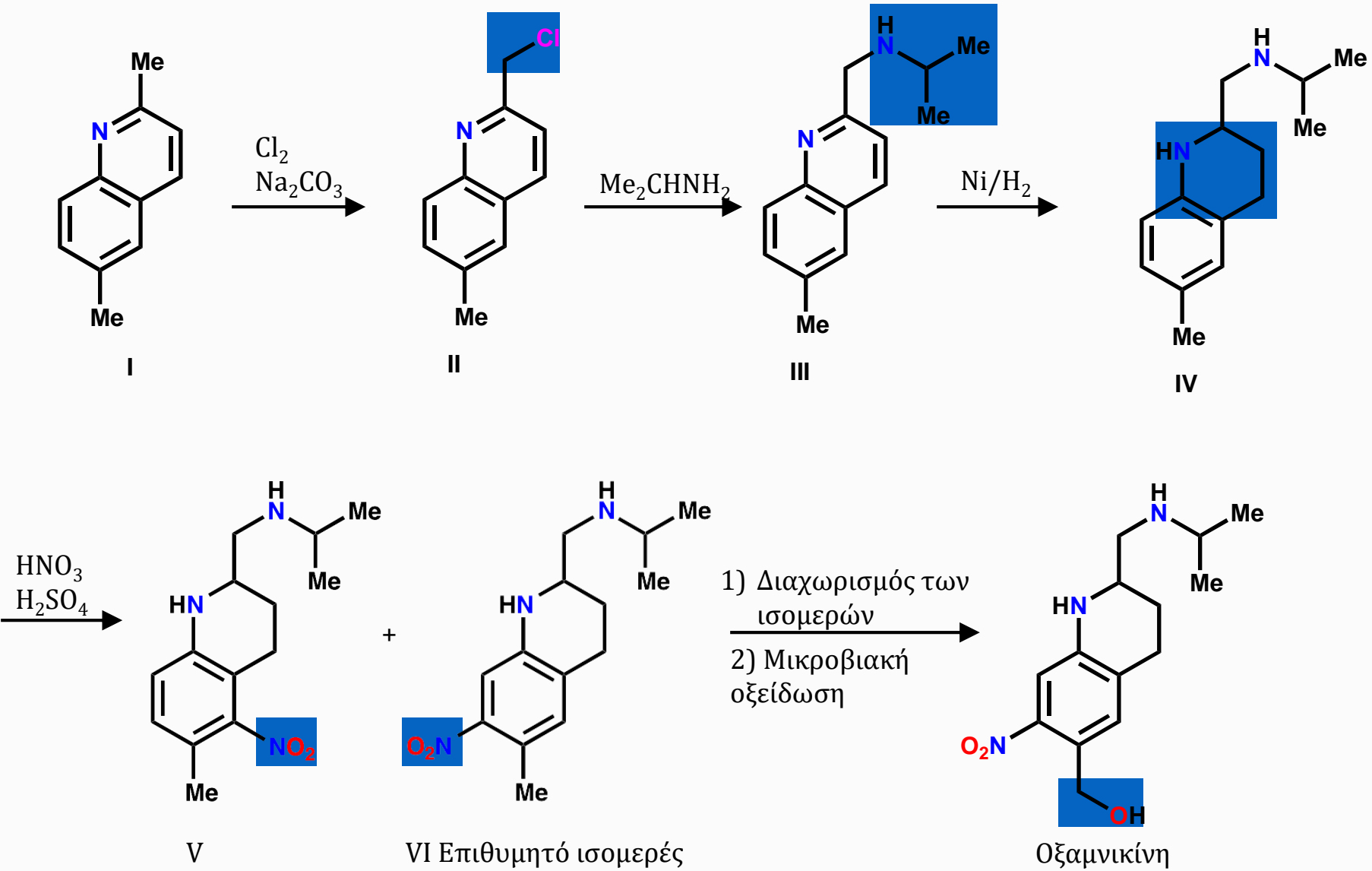
# 6. Μηχανισμός δράσης

## Παρατηρήσεις

- Η σουλφομάδα δρα ως μια καλή αποχωρούσα ομάδα
- Η αποικοδόμηση πραγματοποιείται υποβοηθούμενη από την επίδραση της δευτεροταγούς αμίνης
- Παράγει έναν αλκυλιωτικό παράγοντα
- Αντιδρά με το DNA



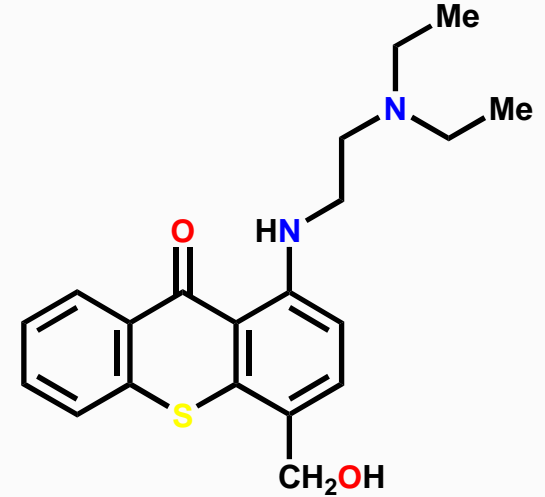
# 7. Σύνθεση της οξαμνικίνης



## 8. Άλλα φάρμακα

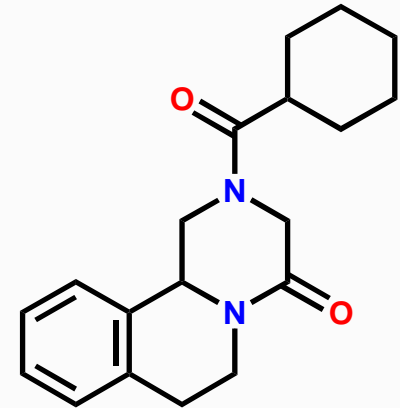
### Υκανθόνη

- Μεταβολίτης της λουκανθόνης
- Ίδιος μηχανισμός δράσης με την οξαμνικίνη
- Πιο δραστικό από τη λουκανθόνη
- Αντικαταστάθηκε από την οξαμνικίνη



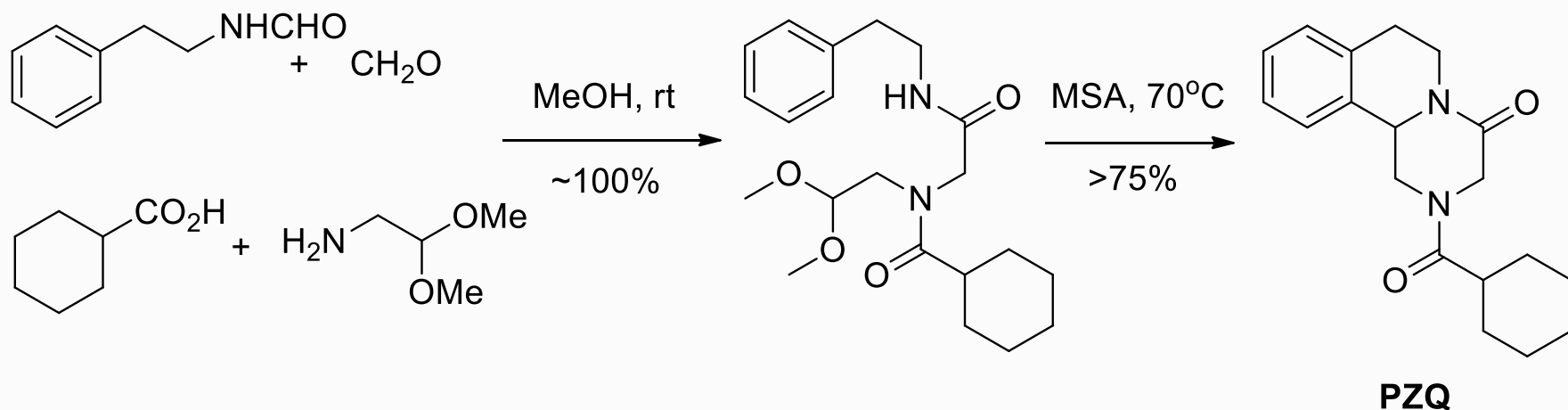
### Πραζικουαντέλη

- Συστήθηκε για τη θεραπεία της σχιστοσωμίαση στο Ηνωμένο Βασίλειο
- Δραστική απέναντι και στα τρία παθογόνα στελέχη
- Ακριβή
- Δεν οικονομικά εφικτή η ανάπτυξή της σε κάποιες χώρες



## ➤ Αντίδραση Ugi/Pictet-Spengler: MCR στρατηγική προς Praziquantel

### Πραζικουαντέλη



- ✓ Αύξηση κλίμακας (scalable)
- ✓ Χωρίς χρήση αλογονομένων διαλυτών
- ✓ Οικονομική
- ✓ Υψηλές αποδόσεις
- ✓ Μείωση από 5 στάδια σε δύο

