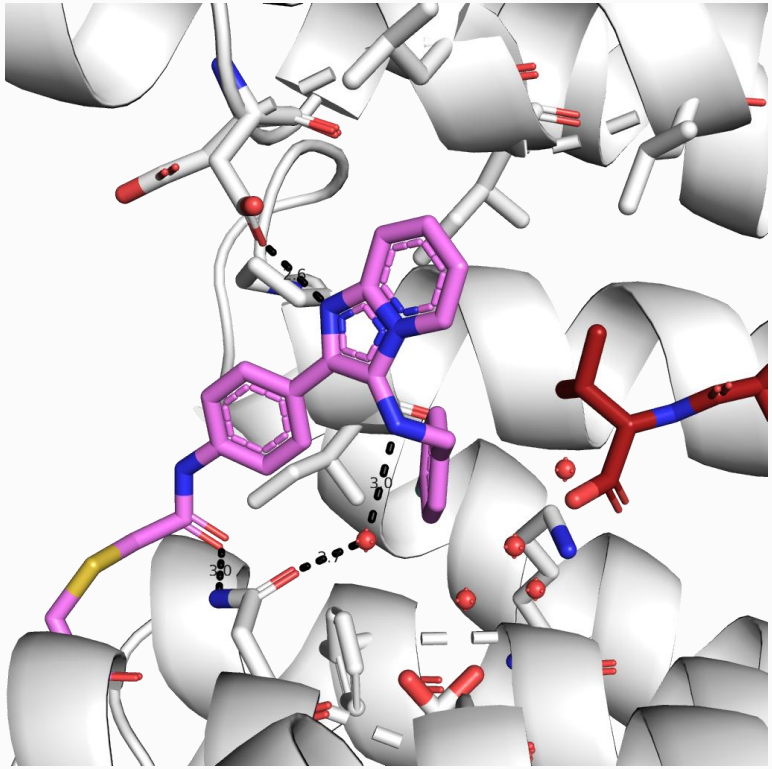
Σχεδιασμός & Ανάπτυξη Φαρμάκων (ΣΑΦ)



Κ. Νεοχωρίτης

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2025

Γ. Ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων
(**Κεφ 12-14**)

Δ. Εργαλεία για την ανακάλυψη και τον σχεδιασμό φαρμάκων
(**Κεφ 16**)

Ε. Επιλεγμένα θέματα φαρμακευτικής χημείας

https://kritiki.gr/product/farmakeftiki-ximeia/

Αν όλα πάνε καλά..

- ✓ βασικές γνώσεις της Φαρμακευτικής Χημείας
- ✓ στόχοι των φαρμάκων
- ✓ σχεδιασμός και ανακάλυψης των φαρμάκων
- ✓ σύγχρονες μεθόδους στην συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση και υπολογιστικής φαρμακευτικής χημείας
- ✓ ανάπτυξη συγκεκριμένων φαρμάκων

Πώς διαβάζω..

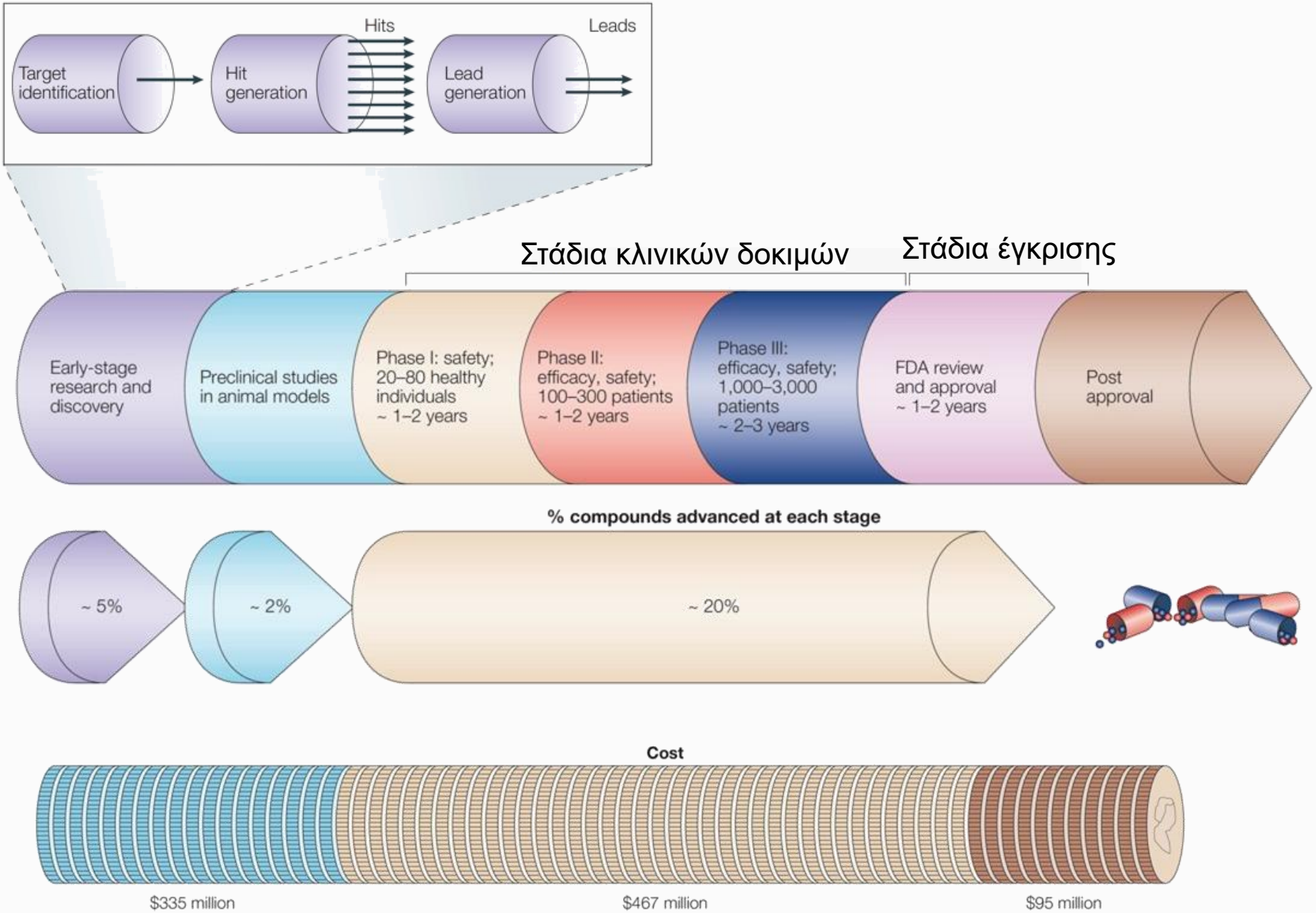
- ✓ Σημειώσεις (πρωταρχικά)
- ✓ Βιβλίο
- ✓ Πηγές (δημοσιεύσεις, youtube, jove)

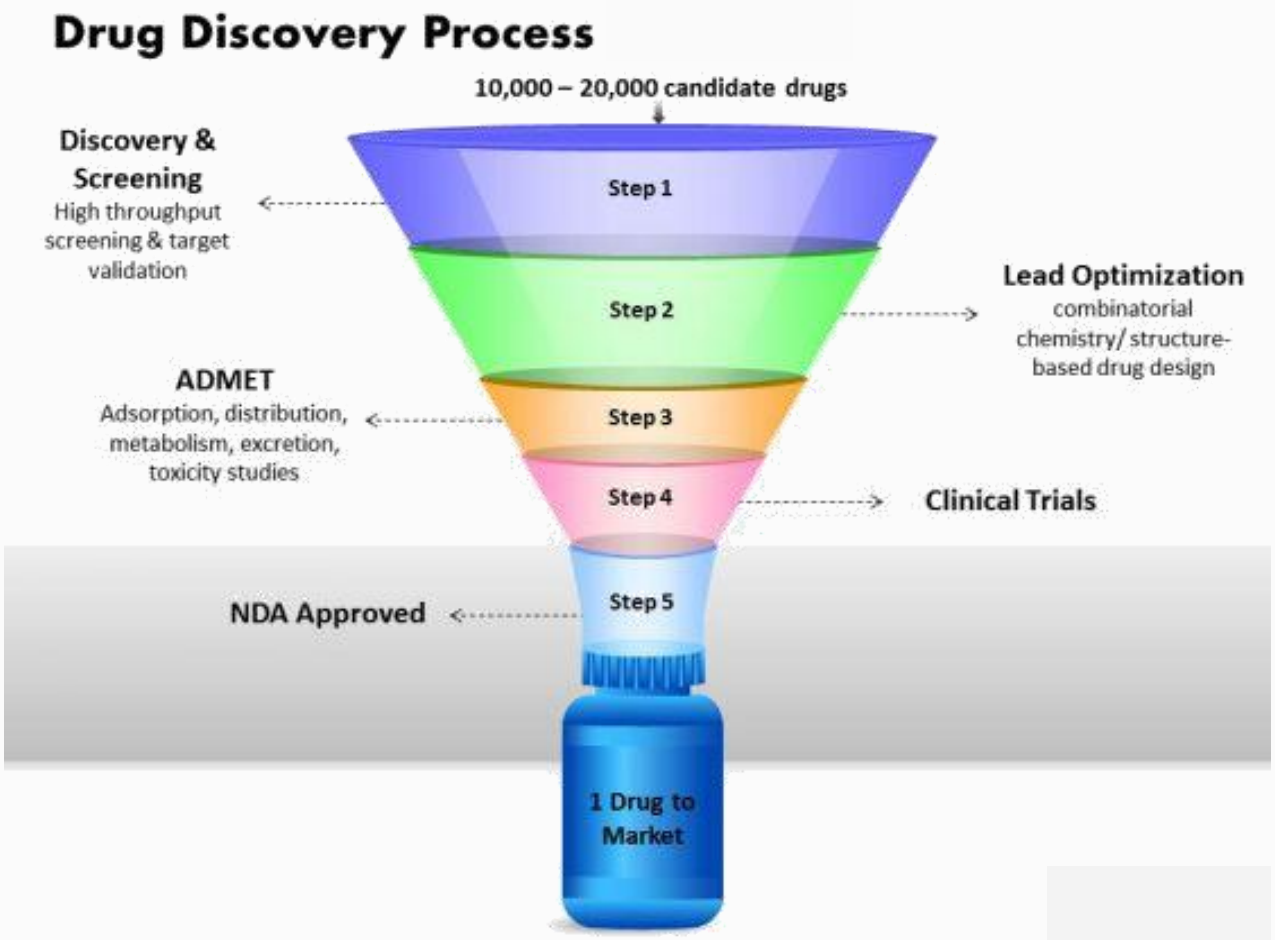
ΚΕΦ 12 ΕΥΡΕΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΟΔΗΓΟΥ

Στάδια

1) Αναγνώριση νόσου-στόχου
2) Αναγνώριση φαρμακευτικού στόχου
3) Καθορισμός διαδικασιών ελέγχου (screening)
4) **Εύρεση ένωσης-οδηγού**
5) Σχέσεις δομής-δράσης (SAR)
6) Προσδιορισμός φαρμακοφόρου
7) Σχεδιασμός φαρμάκου – βελτιστοποίηση αλληλεπιδράσεων με το στόχο
8) Σχεδιασμός φαρμάκου – βελτιστοποίηση φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων
9) Τοξικολογικοί έλεγχοι και έλεγχοι ασφαλείας
10) Ανάπτυξη και παραγωγή χημικών ουσιών
11) Διπλώματα ευρεσιτεχνίας και κανονιστικές υποθέσεις
12) Κλινικές δομικές

Η διαδρομή είναι μεγάλη και ακριβή





- ✓ Για κάθε 20,000 ενώσεις που αξιολογούνται *in vitro*,
  - 250 θα αξιολογηθούν σε ζώα (πειραματόζωα),
  - 10 σε ανθρώπους (εθελοντές),
  - 1 θα καταλήξει στο φαρμακείο
- ✓ Κόστος: ~ $1.2–1.8 δις (το 1962 ήταν $4 εκατ!)

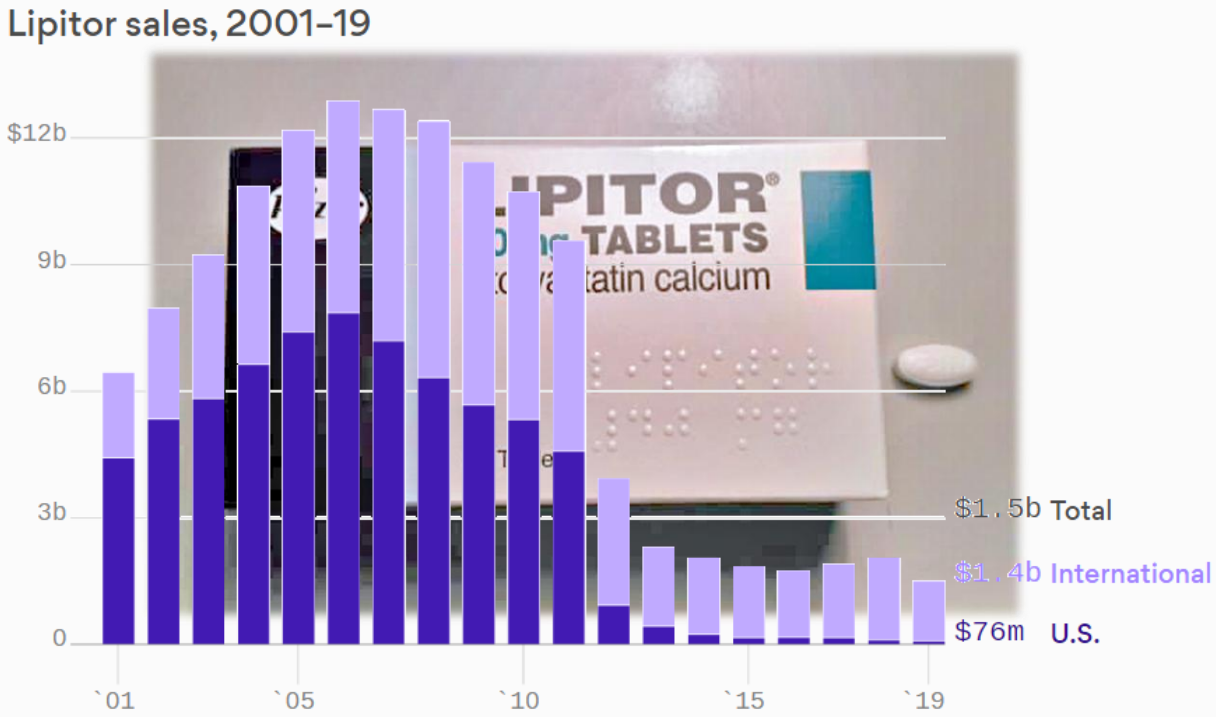
12.1 Επιλογή της νόσου

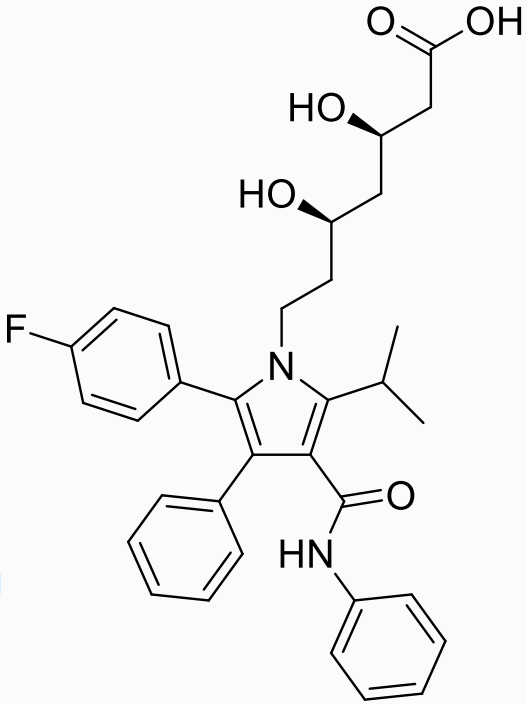
Προτεραιότητα για τη φαρμακευτική βιομηχανία

- Τα κέρδη από την προώθηση ενός νέου φαρμάκου υπερτερούν του κόστους για την ανάπτυξη και τον έλεγχό του;

Ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν

- Είναι η ασθένεια διαδεδομένη; (π.χ. καρδιαγγειακή νόσος, έλκη, ελονοσία)
- Αυτή η νόσος (ασθένεια) επηρεάζει τον ανεπτυγμένο κόσμο; (π.χ. Καρδιαγγειακή νόσος, καρκίνος, έλκη)
- Κυκλοφορούν ήδη φάρμακα στην αγορά;
- Αν ναι, ποια είναι τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα (π.χ. παρενέργειες);
- Μπορεί να προσδιορίσει ότι μια νέα θεραπεία θα έχει ένα πλεονέκτημα στην αγορά;





- Από το 1996-2012, η ατορβαστατίνη (Lipitor), έγινε το πιο εμπορικό φάρμακο όλων των εποχών με **$125 δις** σε πωλήσεις σε 14.5 χρόνια
- Μόνο Lipitor παρείχε το ¼ των κερδών της Pfizer για 1 χρόνο
- Η μετοχή της εταιρείας έπεσε κατά 19% μόλις έληξε η πατέντα

12.2 Επιλογή του φαρμακευτικού στόχου

Φαρμακευτικοί στόχοι

Α) Λιπίδια

Λιπίδια κυτταρικής μεμβράνης

Β) Πρωτεΐνες

Υποδοχείς
Ένζυμα
Πρωτεΐνες μεταφοράς
Δομικές πρωτεΐνες (τουμπουλίνη)

Γ) Νουκλεϊκά οξέα

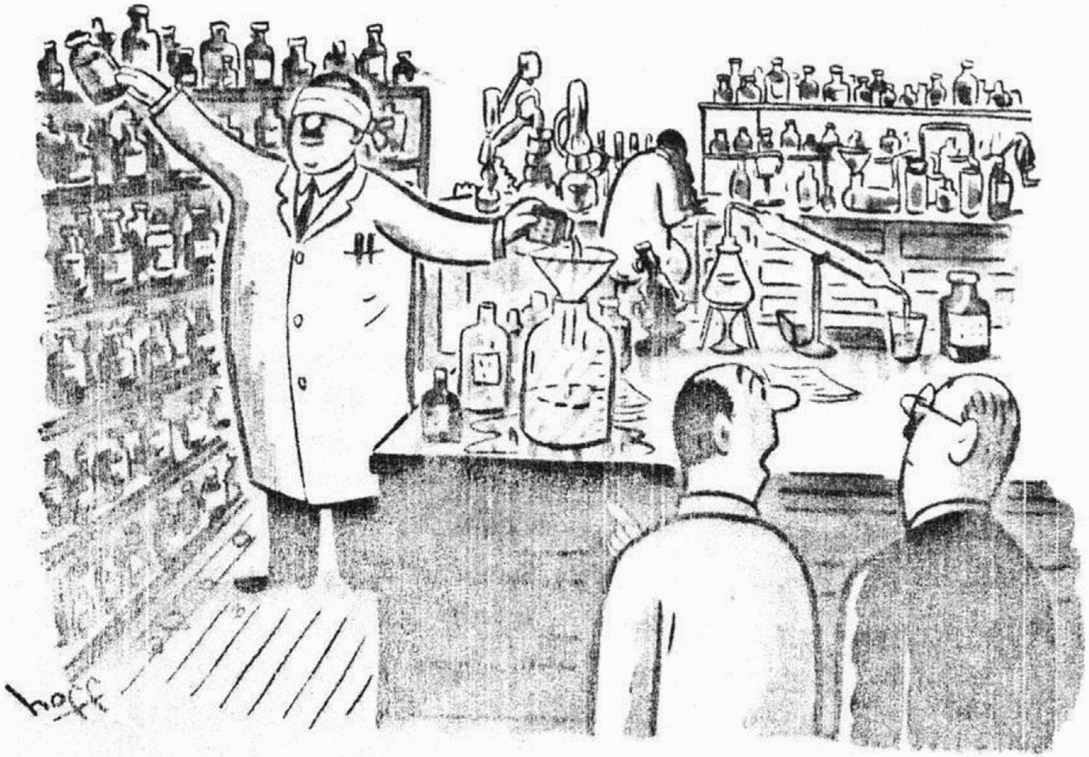
DNA
RNA

Δ) Υδατάνθρακες

Υδατάνθρακες κυτταρικής επιφάνειας
Αντιγόνα και μόρια κυτταρικής αναγνώρισης

12.2.1-12.2.2 Φαρμακευτικοί στόχοι-ανακάλυψη

- ✓ Εάν ένα φάρμακο παράγει κάποιο βιολογικό αποτέλεσμα θα πρέπει να υπάρχει ένας μοριακός στόχος
- ✓ **Magic bullet** (*Paul Ehrlich in 1907*)
- ✓ Κάποιοι στόχοι είναι γνωστοί, κάποιοι άγνωστοι (μοριακό επίπεδο, ασθένειες κτλ)



'That's Dr Arnold Moore. He's conducting an experiment to test the theory that most great scientific discoveries were hit on by accident.'

Drawing by Hoff; © 1957
The New Yorker Magazine, Inc.

- ✓ Θεραπεία με φυτικά προϊόντα (άχρηστη), Hg (στην αρχή αποτελεσματικός)

https://eody.gov.gr/disease/syfili/

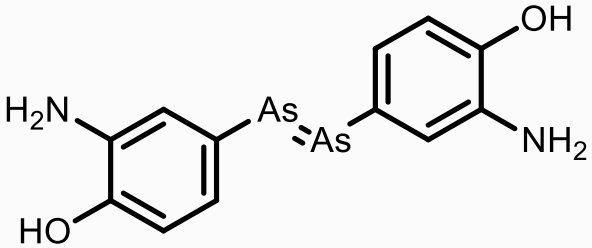
Θεωρία του μιάσματος

Αποσύνθεση οργανικής ύλης μολύνει τους ανθρώπους που δεν ήταν μολυσματικοί

Ignaz Philipp Semmelweis

Paul Ehrlich

το αρσενικό που σώζει..



Salvarsan ή ένωση 606

12.2.3-12.2.5 Εκλεκτικότητα έναντι στόχων

Μεταξύ οργανισμών

- Αντιβακτηριακά, αντιμυκητιακά και αντιικά φάρμακα
- Ταυτοποίηση στόχων που είναι μοναδικοί στο εισβάλλον παθογόνο
- Ταυτοποίηση στόχων που είναι κοινοί, αλλά διαφέρουν σημαντικά στη δομή του

Εντός του ανθρώπινου σώματος

- Εκλεκτικότητα μεταξύ διαφορετικών ενζύμων, υποδοχέων κτλ.
- Εκλεκτικότητα μεταξύ τύπων και υποτύπων υποδοχέων
- Εκλεκτικότητα μεταξύ ισοδύναμων ενζύμων
- Εκλεκτικότητα οργάνων και ιστών

Δεν υπάρχει το απόλυτα ασφαλές φάρμακο

12.3. Προσδιορισμός των βιολογικών δοκιμασιών (assays)

- Οι δοκιμές απαιτούνται ώστε να βρεθούν ενώσεις-οδηγοί και βελτιστοποίηση των φαρμάκων
- Οι δοκιμές μπορούν να είναι *in vivo* ή *in vitro*
- Συχνά χρησιμοποιείται στα ερευνητικά προγράμματα συνδυασμός δοκιμών

12.3.2 Δοκιμές *in vitro*

- Οι δοκιμές δεν πραγματοποιούνται σε ζώα/ανθρώπους
  - Μόρια στόχοι (π.χ. απομονωμένα ένζυμα ή υποδοχείς)
  - Κύτταρα (π.χ. κλωνοποιημένα κύτταρα)
  - Ιστοί (π.χ. μυικός ιστός)
  - Όργανα
  - Μικροοργανισμοί (για αντιβακτηριακά φάρμακα)
- Περισσότερο κατάλληλες για ελέγχους ρουτίνας
- Χρησιμοποιούνται σε ελέγχους υψηλής διακίνησης
- Μέτρηση της αλληλεπίδρασης ενός φαρμάκου με τον στόχο αλλά όχι της ικανότητας να φτάσει τον στόχο
- Πιο εύκολη αιτιολόγηση αποτελεσμάτων – εμπλέκονται λιγότεροι παράγοντες

Αλλά..

- Δεν αποδεικνύει μια φυσιολογική ή κλινική επίδραση
- Δεν αναγνωρίζει πιθανές παρενέργειες
- Δεν αναγνωρίζει αποτελεσματικά προφάρμακα

12.3.3 Δοκιμές *in vivo*

- Πραγματοποιούνται σε ζωντανά ζώα και ανθρώπους
- Μέτρηση μιας παρατηρούμενης φυσιολογικής επίδρασης
- Μέτρηση της ικανότητας του φαρμάκου να φτάνει και να αλληλεπιδρά με τον στόχο του και της ικανότητας να φτάνει σε αυτό τον στόχο
- Αναγνώριση πιθανών παρενεργειών
- Η αιτιολόγηση μπορεί να είναι δύσκολη λόγω του αριθμού των εμπλεκόμενων παραγόντων
- Διαγονιδιακά ζώα – γενετικά τροποποιημένα ζώα
- Δραστικότητα φαρμάκου – απαιτούμενη συγκέντρωση του φαρμάκου για την παραγωγή του 50% της μέγιστης επίδρασης
- Θεραπευτική/ος αναλογία/δείκτης
  - σύγκριση του επιπέδου της δόσης ενός φαρμάκου που απαιτείται για την παραγωγή επιθυμητού αποτελέσματος στο 50% του δείγματος (ED_{50}) έναντι του επιπέδου της δόσης που είναι θανατηφόρα για το 50% του δείγματος (LD_{50})

Να θυμάστε…

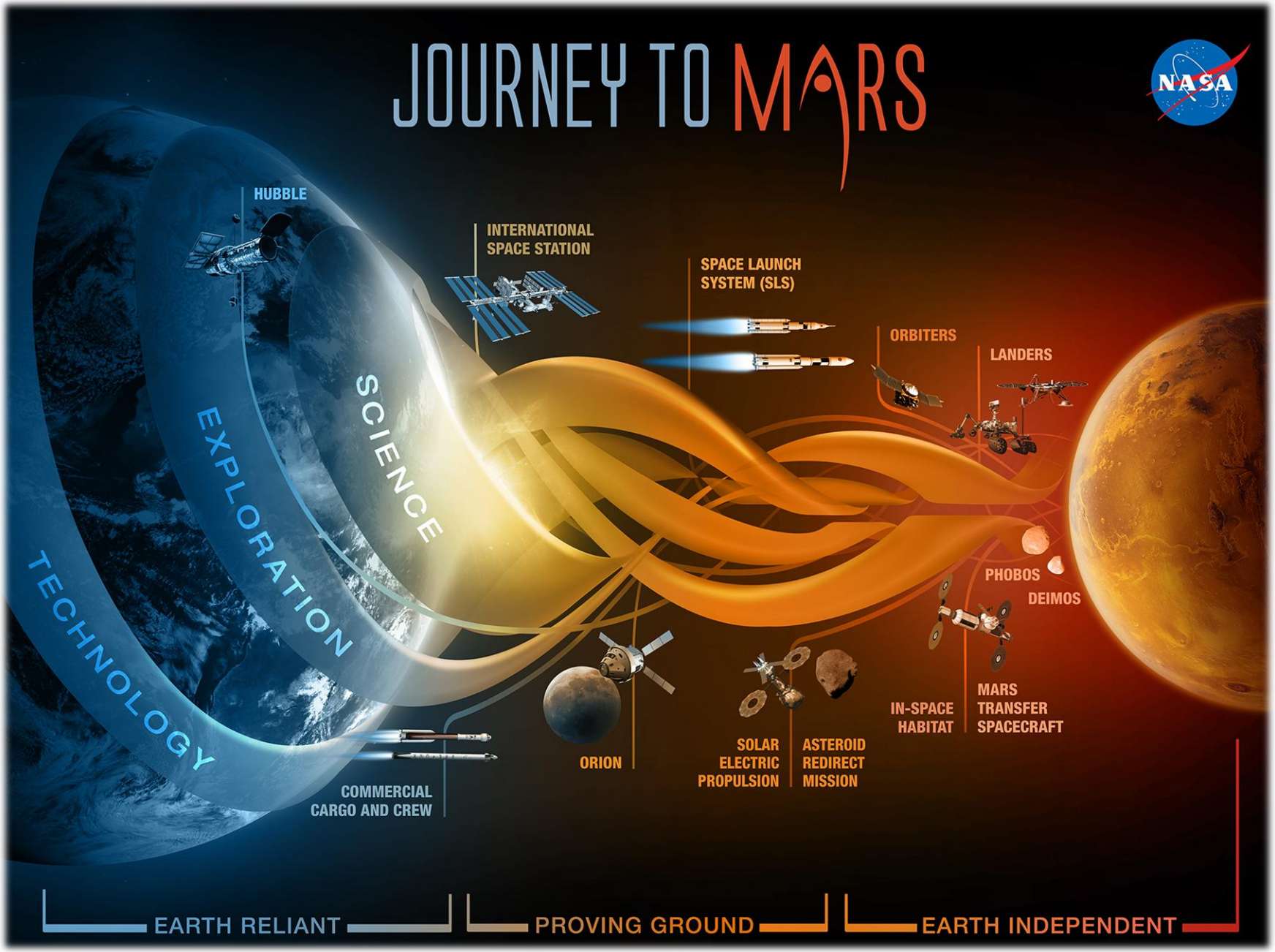
- ✓ Οι εταιρείες ΠΟΤΕ δεν ξέρουν αν θα φτιάξουν ένα φάρμακο που λειτουργεί με τον τρόπο που νομίζουμε/θέλουμε
- ✓ Δεν υπάρχει επιστημονικός νόμος που να καθοδηγεί προς κάπου

- ✓ Η διαδικασία ανακαλυψης φαρμακων πολλές φορές ειναι τυχαία και βασίζεται πολλές φορές στην ευρηματικότητα παρά στον ορθολογικό σχεδιασμό (AI?)
- ✓ Δοκιμή και σφάλμα

↓

Ακριβά φαρμακα

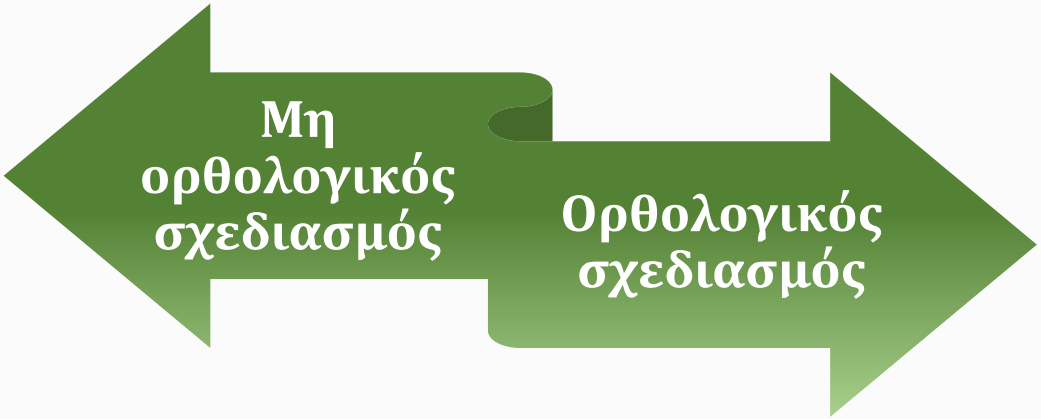
Η ανάπτυξη ενός φαρμάκου θυμίζει...;

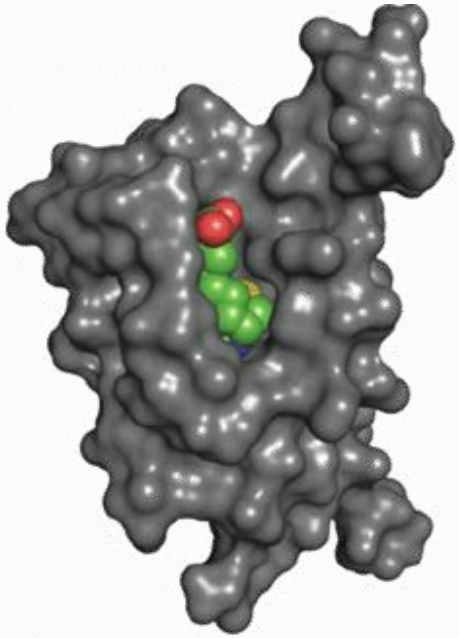


ή θυμίζει…;

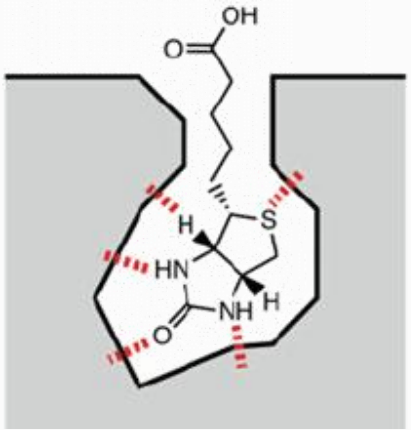
12.4. Εύρεση μιας ένωσης οδηγού

✓ Τα φάρμακα γενικά δεν ανακαλύπτονται, αυτό που <u>μάλλον</u> ανακαλύπτεται είναι η **ένωση οδηγός** (*lead compound* ή *lead*)



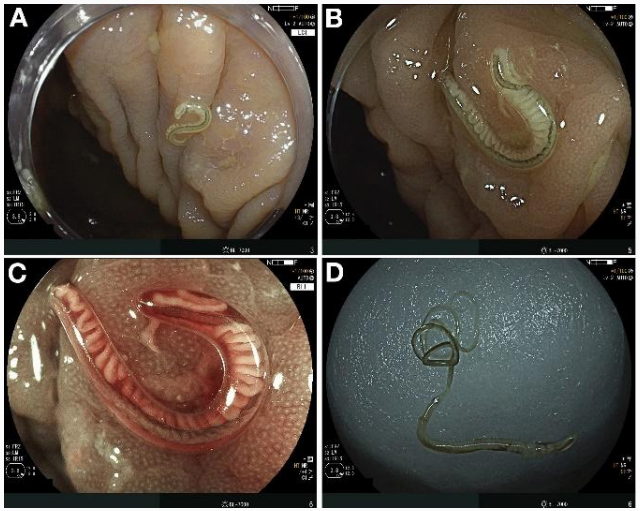


Biotin:avidin



- Ötzi

- ✓ Ο «χιονάνθρωπος»
- ✓ Φυσική μούμια (έζησε το 3400 με 3100 π.Χ.)



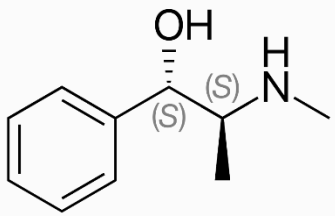
Trichuris trichiura

Ανάπτυξη φαρμάκων χωρίς ένωση-οδηγό

- **Φύση** (*φυτικό και ζωικό βασίλειο*)

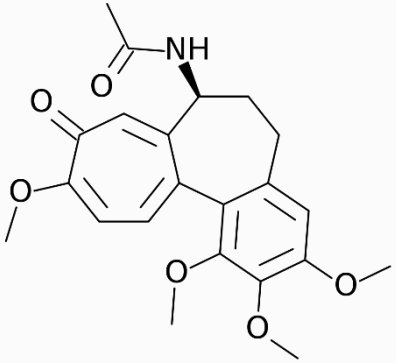
Raeapteek (1422-), Talin, Estonia

προσωπική επίσκεψη



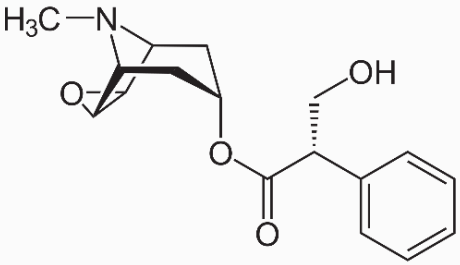
Pseudoephedrine

Ephedra distachya

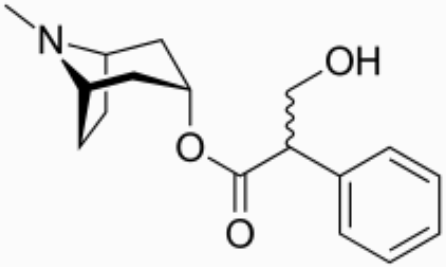


colchicine

Colchicum autumnale



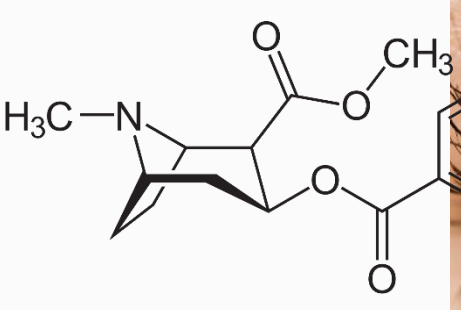
scopolamine



atropine

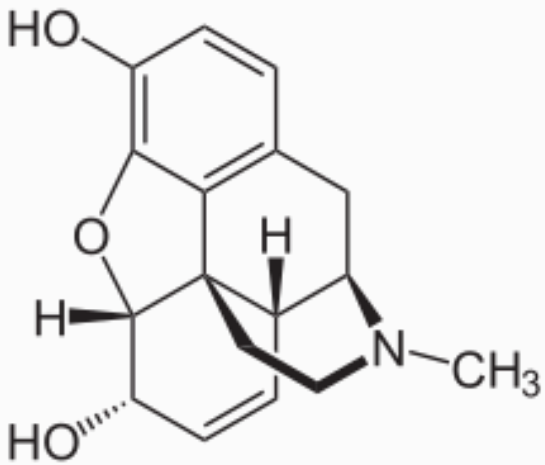
Solanaceae

Belladonna



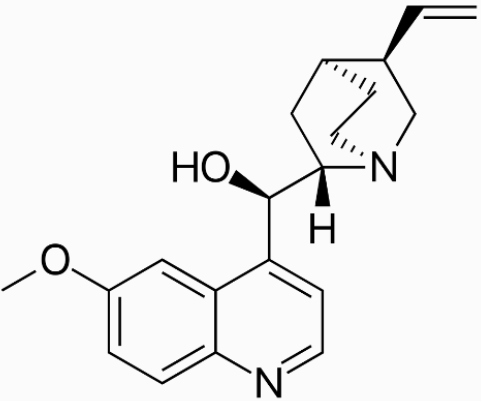
cocaine

Οπός σημαίνει χυμός



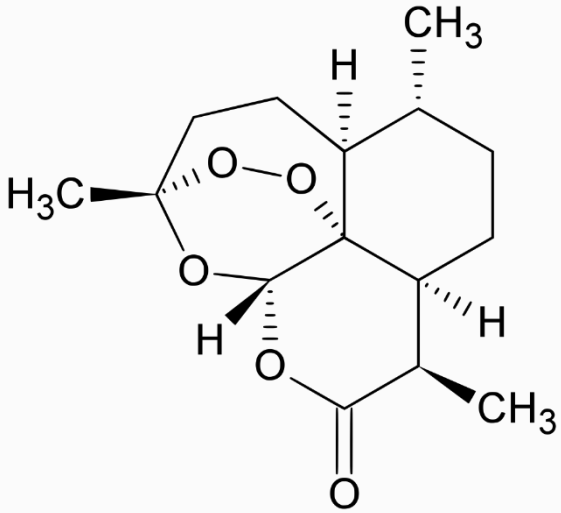
Μορφίνη

- ✓ Θεόφραστος, 3ο αι. π.Χ. ανέφερε για τον χυμό οπίου αναλγητικές ιδιότητες
- ✓ Ο Rhazes (Περσία) τον 10ο αι. μ.Χ. χορηγούσε χάπια οπίου για βήχα και πόνο
- ✓ Μικρη διαλυτοτητα, Παράκελσος το διελυσε σε αιθανολη (λαβδανο ή λίθος της αθανασίας)
- ✓ Μορφίνη: Engel apotheke (Emanuel Merck)



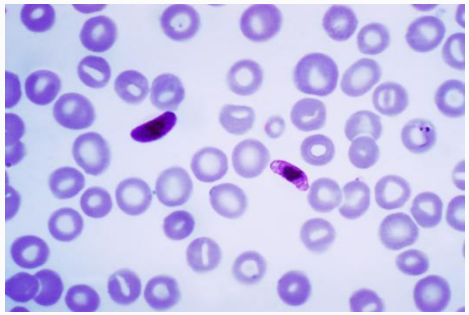
Κινίνη

Cinchona



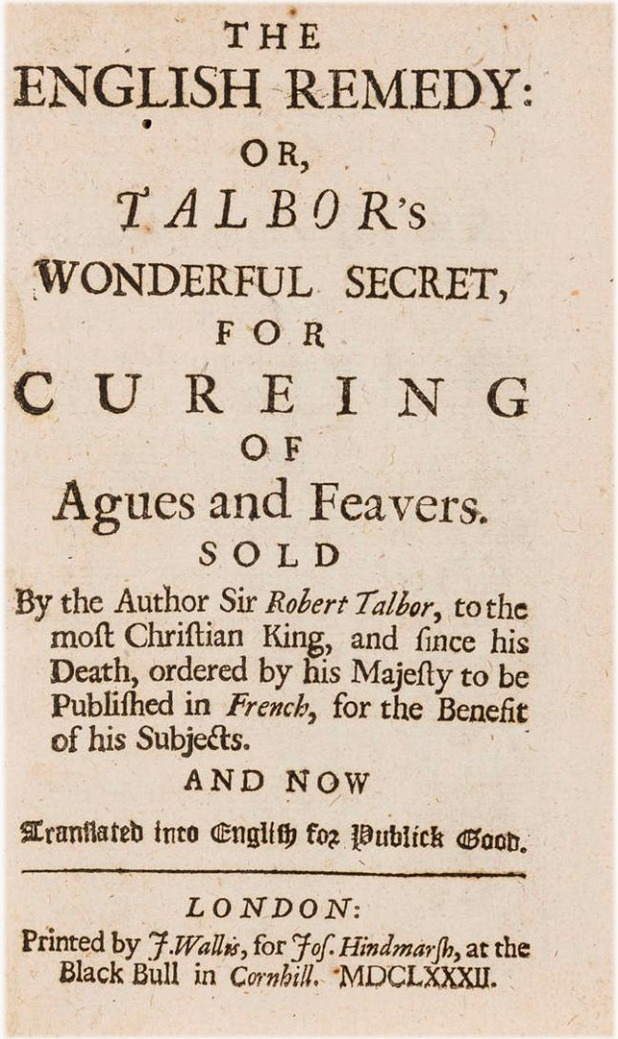
Αρτεμισίνη

Artemisia annua



Plasmodium falciparum

- Δέντρο του πυρετού
- Ιησουίτες ιεραπόστολοι (*κύριοι εισαγωγείς*)
- Δογματιστές (υπέρ Γαληνού) *vs* Εμπειριστές



THE
ENGLISH REMEDY:
OR,
TALBOR's
WONDERFUL SECRET,
FOR
CUREING
OF
Agues and Feavers.
SOLD
By the Author Sir *Robert Talbor*, to the most Christian King, and since his Death, ordered by his Majesty to be Published in *French*, for the Benefit of his Subjects.
AND NOW
Translated into English for Publick Good.

LONDON:
Printed by *J. Wallis*, for *Jos. Hindmarsh*, at the Black Bull in *Cornhill*. MDCLXXXII.

Beware of all palliative cures and especially of that known by the name of Jesuits powder..... for I have seen most dangerous effects following the taking of that medicine

12.4. Εύρεση μιας ένωσης οδηγού

- Μια ένωση που επιδεικνύει μια ιδιότητα που είναι πιθανό να είναι θεραπευτικά χρήσιμη
- Τα επίπεδα δραστικότητας και εκλεκτικότητας μπορεί να είναι χαμηλά
- Χρησιμοποιείται **ως σημείο εκκίνησης** για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη φαρμάκων
- Εύρεση μέσω σχεδιασμού (μοριακή μοντελοποίηση ή NMR) ή μέσω ελέγχου ενώσεων (φυσικών ή συνθετικών)
- Ανάγκη για προσδιορισμό κατάλληλης δοκιμής ώστε να βρεθεί μια ένωσης-οδηγός
- Ενεργό συστατικό – μια ένωση που απομονώνεται από φυσικό εκχύλισμα και η οποία είναι κύρια υπεύθυνη για τη φαρμακολογική δραστικότητα του εκχυλίσματος.

  Συχνά χρησιμοποιείται ως ένωση-οδηγός (*παραδείγματα των προηγούμενων διαφανειών*)

12.4. Εύρεση μιας ένωσης οδηγού - Πηγές

A) Ο φυσικός κόσμος

Φυτικό βασίλειο (άνθη, δέντρα, θάμνοι)

Μικροοργανισμοί (βακτήρια, μανιτάρια)

Ζωικό βασίλειο (βάτραχοι, φίδια, σκορπιοί)

Βιοχημικές ουσίες (Νευροδιαβιβαστές, ορμόνες)

Θαλάσσια χημεία (κοράλλια, βακτήρια, ψάρια κτλ.)

B) Ο συνθετικός κόσμος

Χημική σύνθεση (παραδοσιακή)

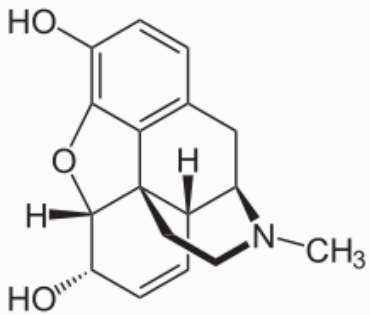
Συνδυαστική & παράλληλη σύνθεση

Γ) Ο ψηφιακός κόσμος

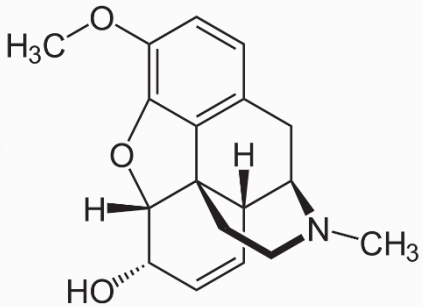
Σχεδιασμός φαρμάκων με τη βοήθεια λογισμικών και AI

12.4.1 (12.4.1.1-12.4.1.5) Ενώσεις-Οδηγοί από φυσικά προϊόντα

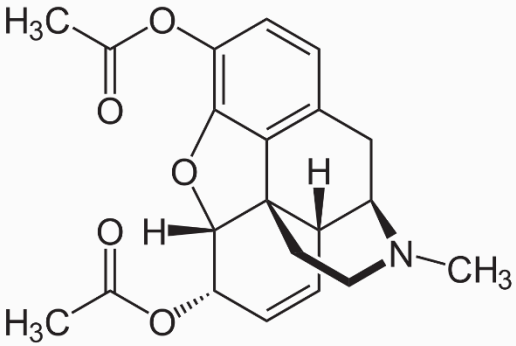
Papaver somniferum
(Όπιο)



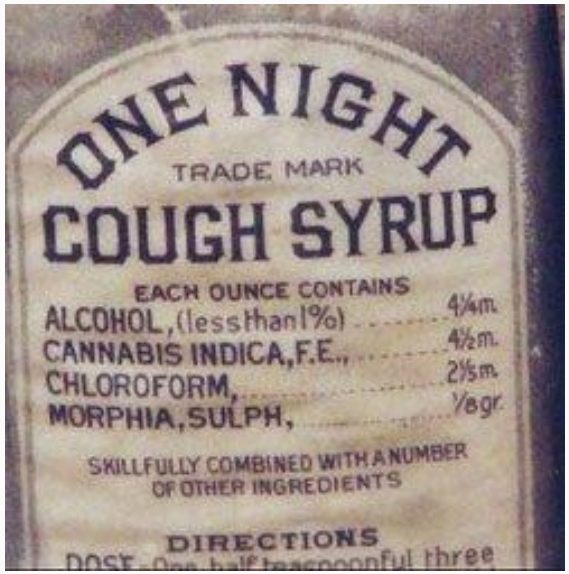
Μορφίνη



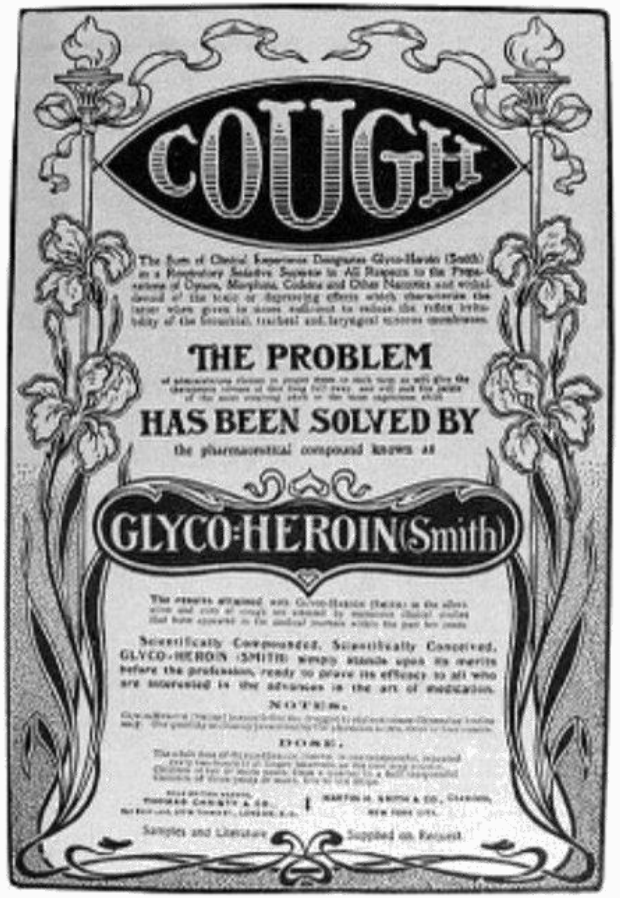
Κωδεΐνη



Ηρωίνη

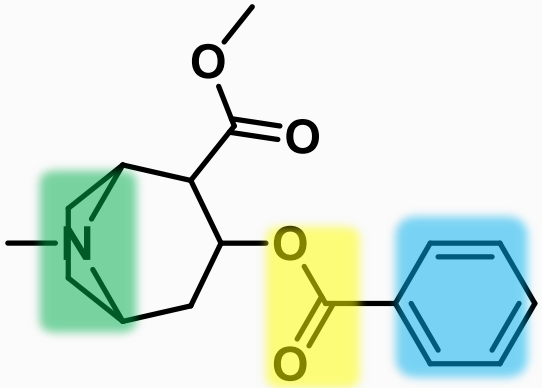


✓ πώληση ηρωίνης (1 σύριγγα + 2 βελόνες + 2 φιαλίδια ηρωίνης: $ 1.5) κατά του μορφινισμού και βήχα!

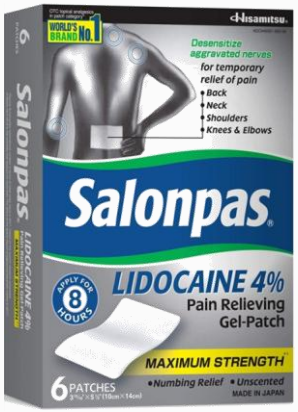


Ανακάλυψη των τοπικών αναισθητικών, καΐνες

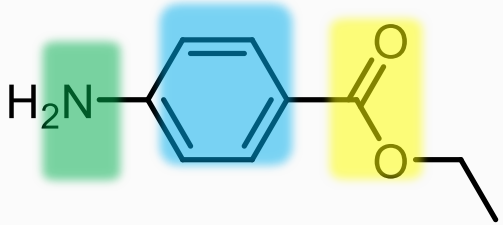
Colombia
Suriname
Quito
Ecuador
Brazil
Peru
Lima District
Bolivia
Paraguay
Asunción
Chile
Córdoba
Uruguay
Santiago
Buenos Aires
Argentina
Montevideo
South Atlantic Ocean



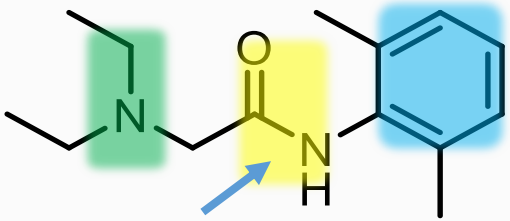
Κοκαΐνη



Απλούστευση δομής



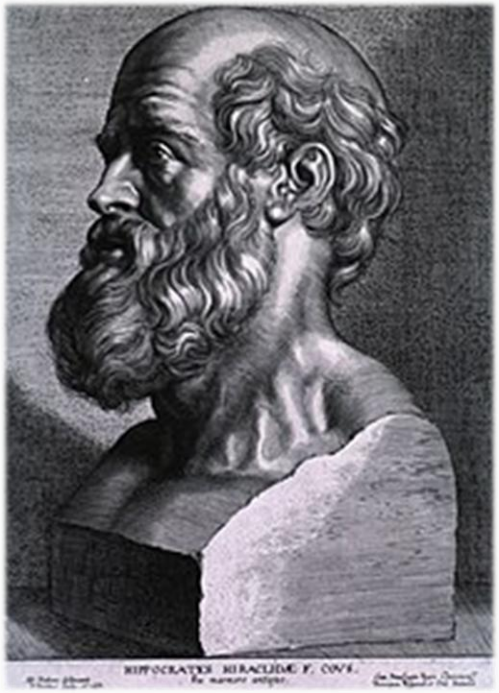
Βενζοκαΐνη

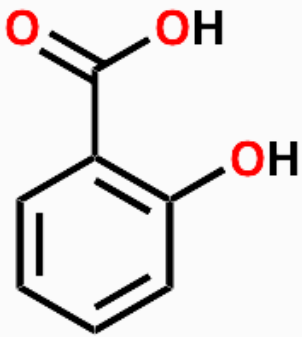


Αμιδικός δεσμός

Λιδοκαΐνη

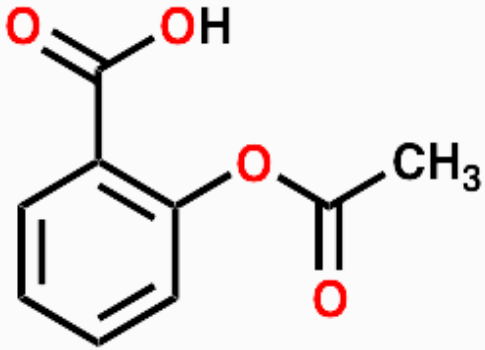
Ανακάλυψη αντιφλεγμονωδών, σαλικυλικό οξύ





Σαλικυλικό οξύ

Οξικός ανυδρίτης →



Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη)

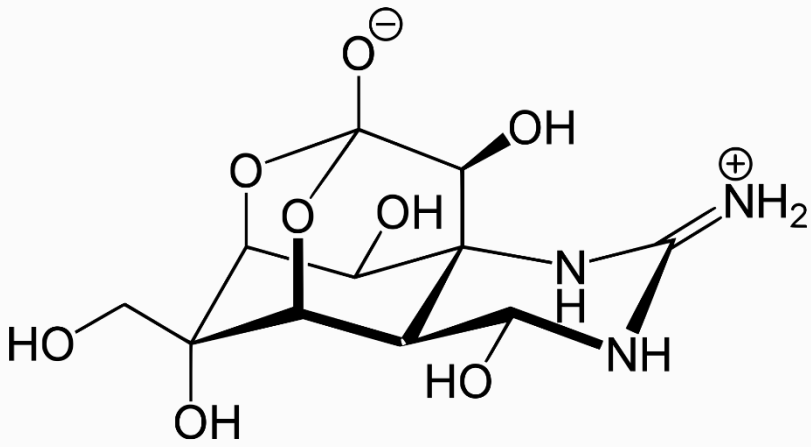
***spir**aea ulmaria*

«Το προϊόν δεν έχει καμιά αξία»

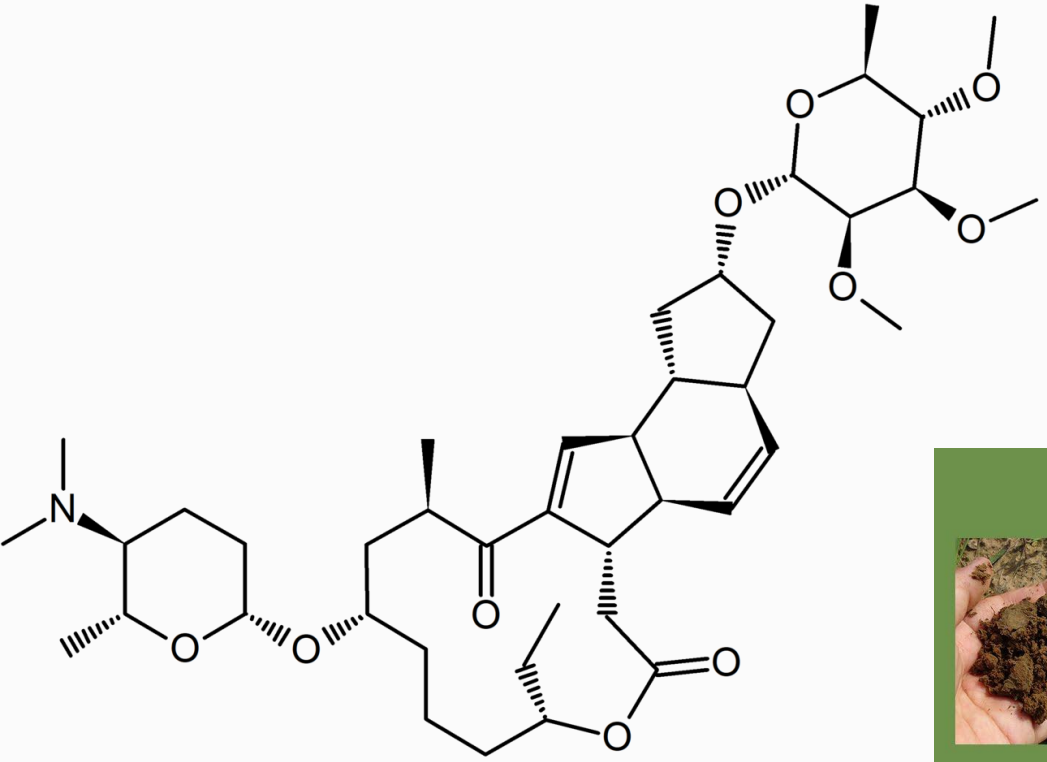
Heinrich Dresser,

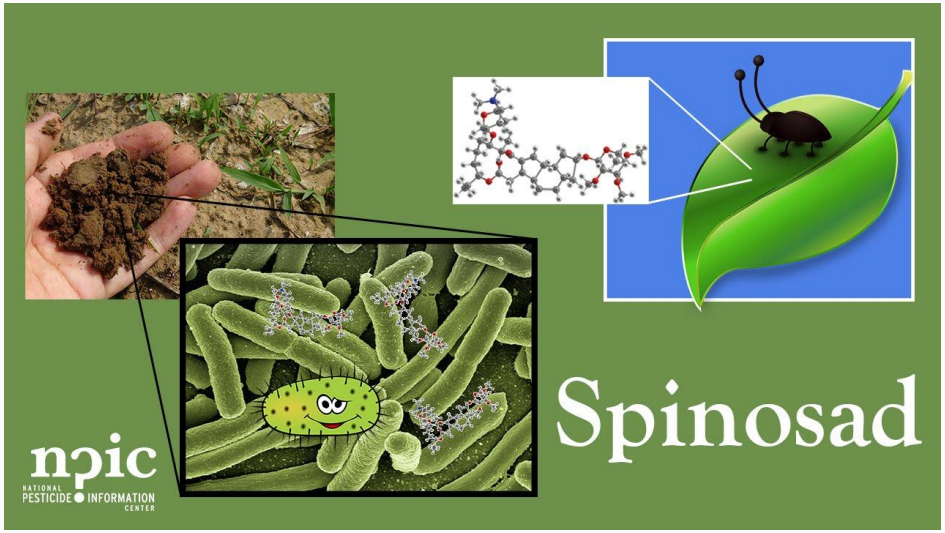
δ/ντης του τμηματος φαρμακευτικης ερευνας Bayer για την ασπιρινη, 1897

Τετροδοτοξίνη (Tetrodotoxin)



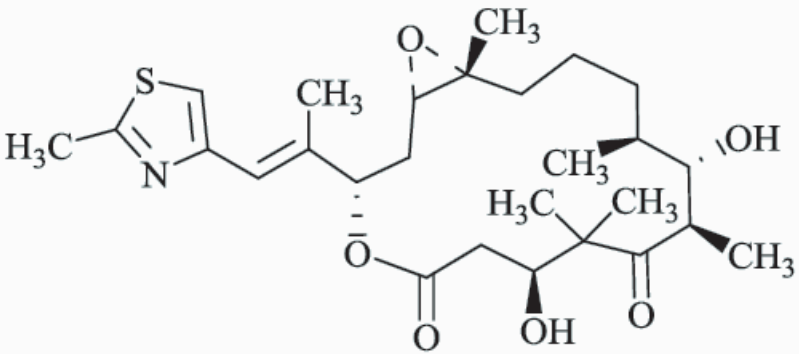
Spinosad



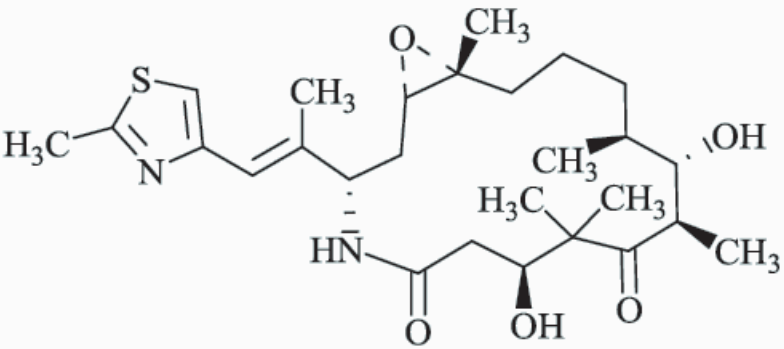


Φυσικά προϊόντα

- ✓ Σχεδόν μισά από τα νέα φάρμακα που εγκρίθηκαν 1994-2007 βασίστηκαν σε φυσικά προϊόντα



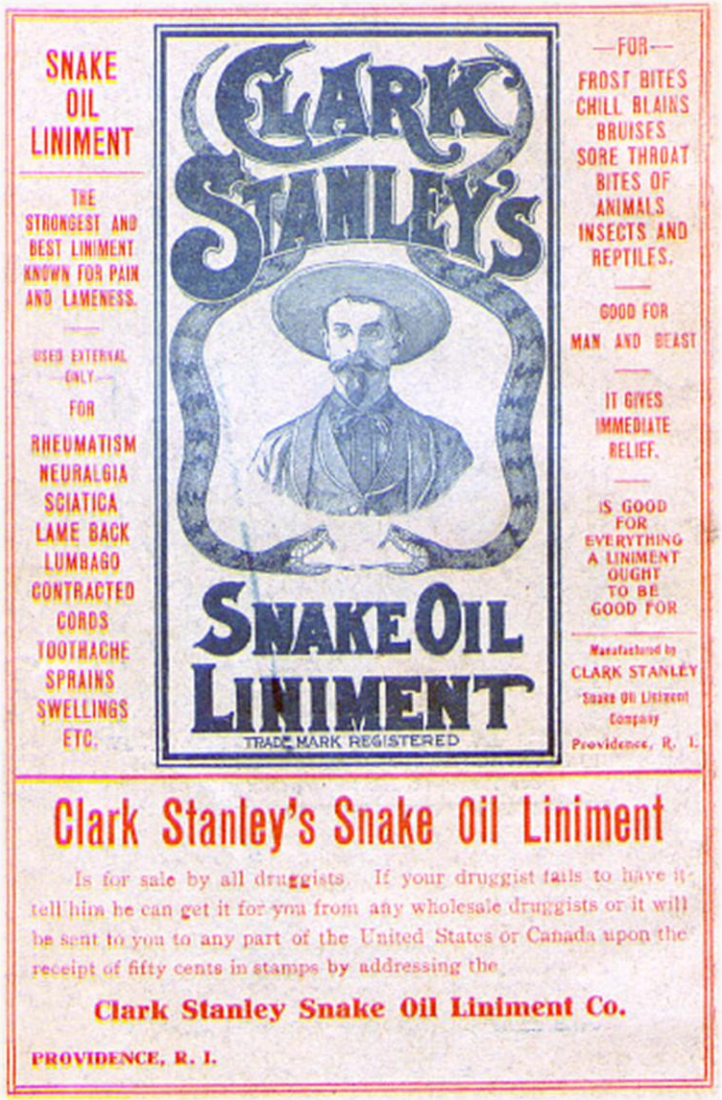
Epothilone B (from bacterial fermentation)



Ixabepilone (anti-cancer)

12.4.2 Φαρμακευτική λαογραφία

- ✓ Χρήσιμες πληροφορίες
- ✓ Πολλές φορές άκρως επικίνδυνα (*placebo effect*)
- ✓ Clark Stanley («*φιδέμπορος*»)



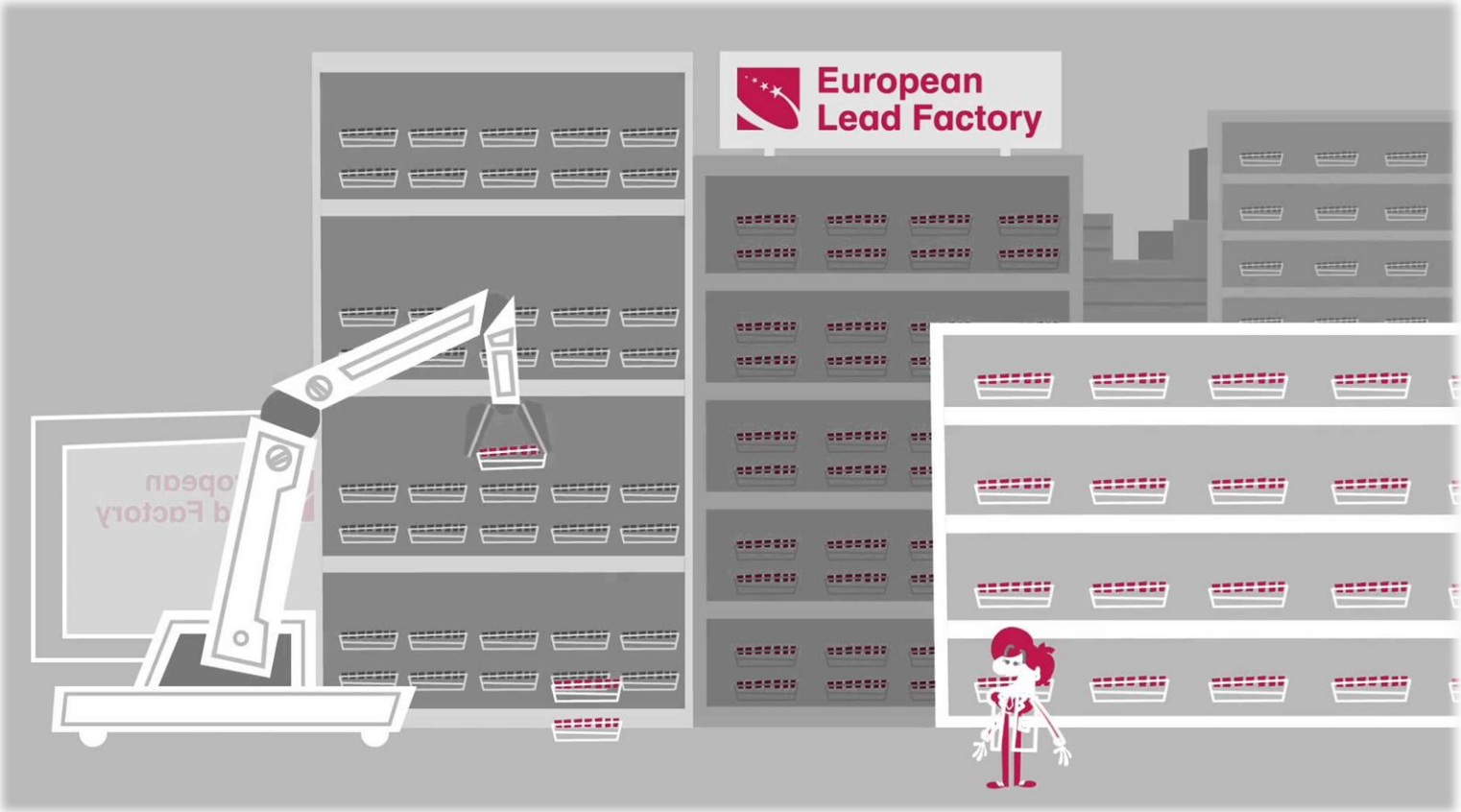
12.4.3 Έλεγχος «βιβλιοθηκών» συνθετικών ενώσεων

High-throughput screening το 1957

High-throughput screening το 2023

European Lead Factory

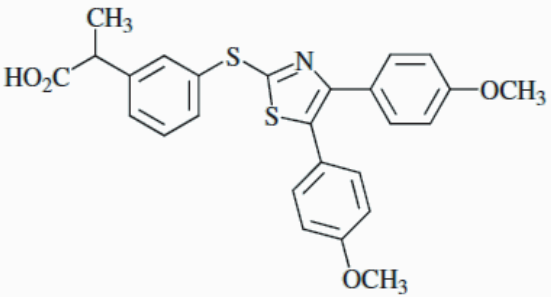
Innovative Medicines Initiative



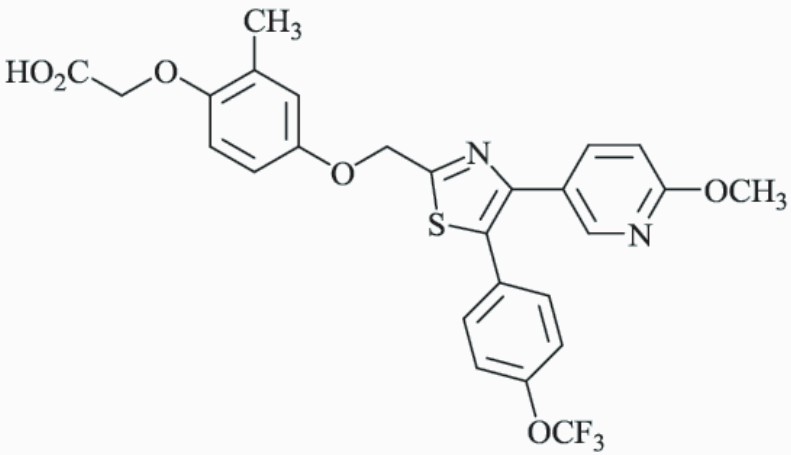
✓ Συνεργασία δημοσίου-ιδιωτών για την επιτάχυνση της ανακάλυψης φαρμάκων στην Ευρώπη

Από hits σε ενώσεις "lead"

Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) δ (target class: nuclear hormone receptor)

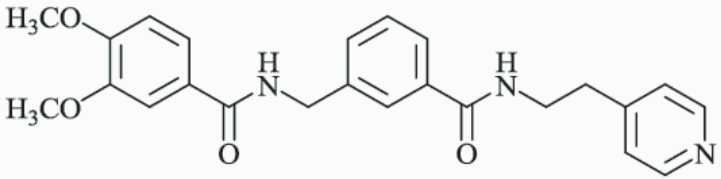


$EC_{50} = 3200\,nM$

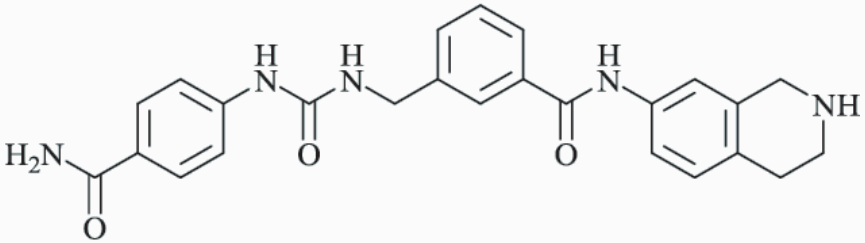


$EC_{50} = 17\,nM$

Rho kinase (target class: enzyme)

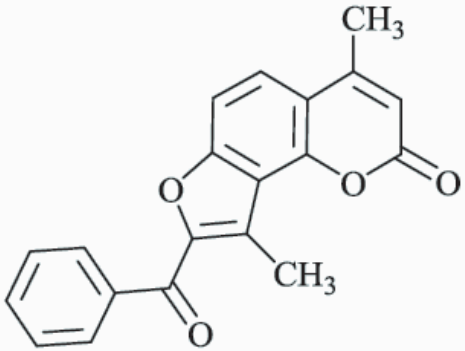


$IC_{50} = 2300\,nM$

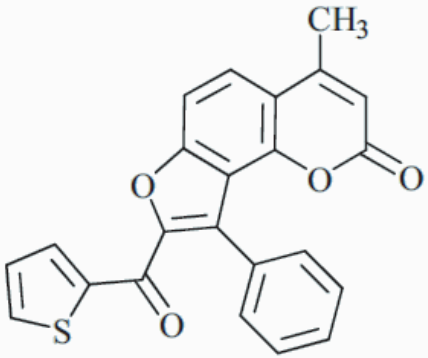


$IC_{50} = 4\,nM$

Influenza A (H1N1) virus



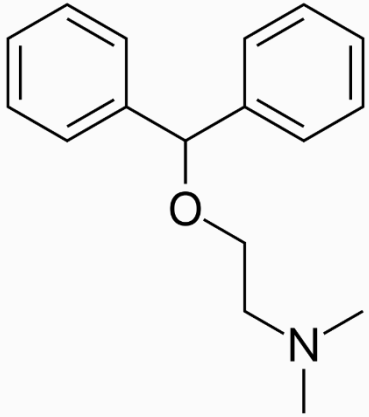
$IC_{50} = 4500\,nM$

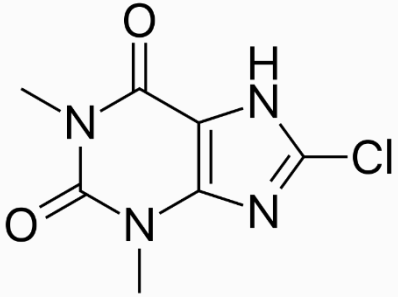


$IC_{50} = 70\,nM$

12.4.4.2 Ενίχυση μιας παράπλευρης δράσης

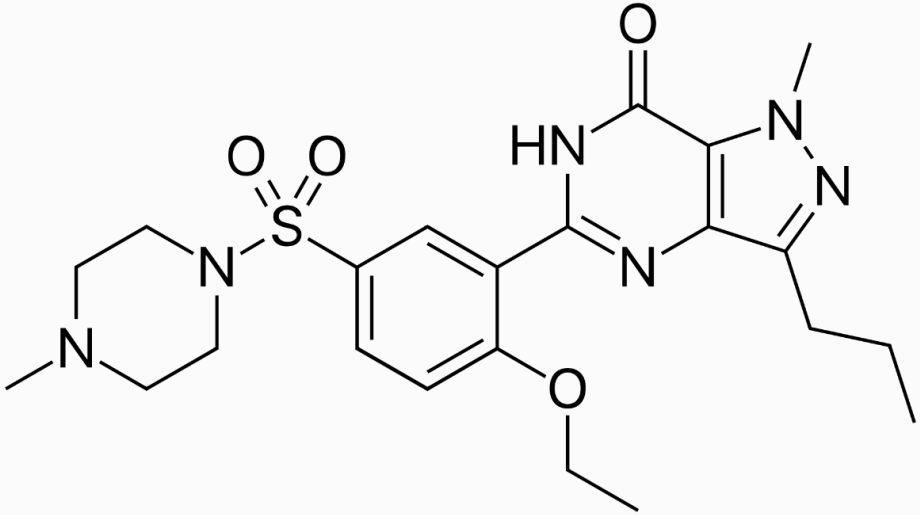
Ανακάλυψη Δραμαμίνης





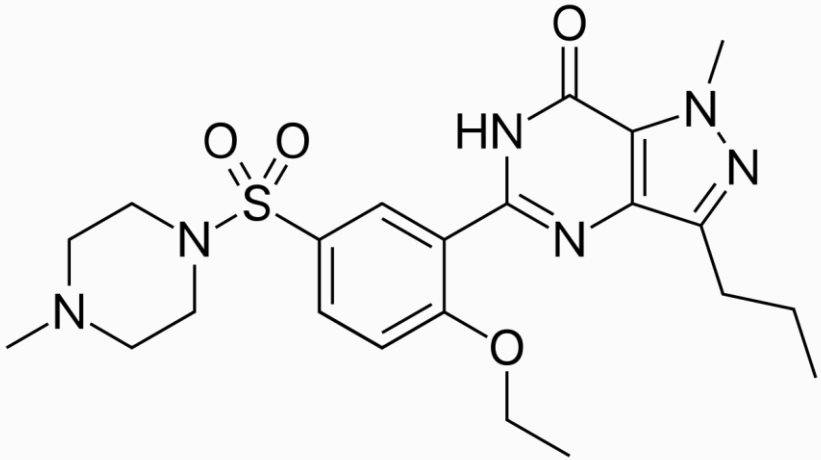
Αρχικά για αλλεργίες, μετά ναυτία

Ανακάλυψη Sildenafil

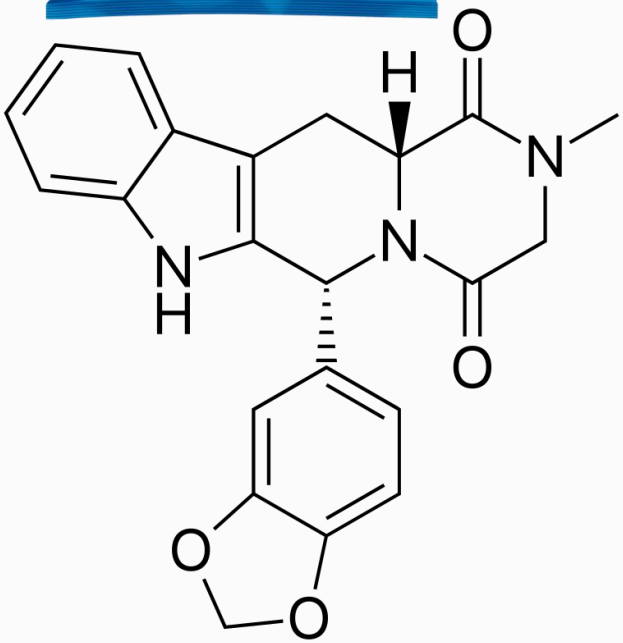


Στις κλινικές δοκιμές, οι εθελοντές ανέφεραν αυξημένη στυτική λειτουργία

12.4.4 Υπάρχοντα φάρμακα



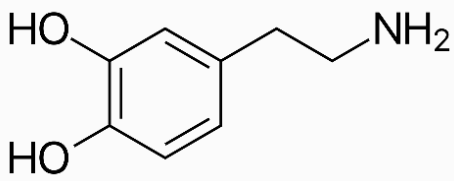
Viagra, Pfizer



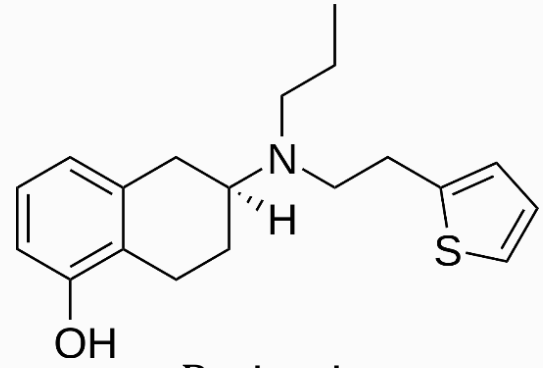
Cialis, Lilly

12.4.5 Ενώσεις-Οδηγοί από τον φυσικό υποκατάστή ή ρυθμιστή

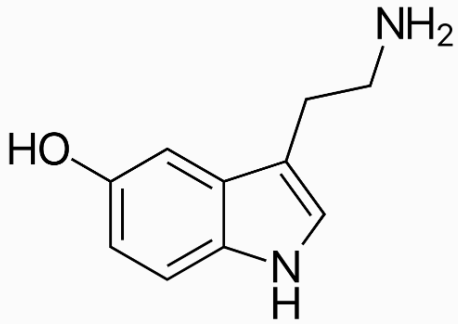
- Φυσικοί προσδέτες υποδοχέων (ενδογενείς ενώσεις)



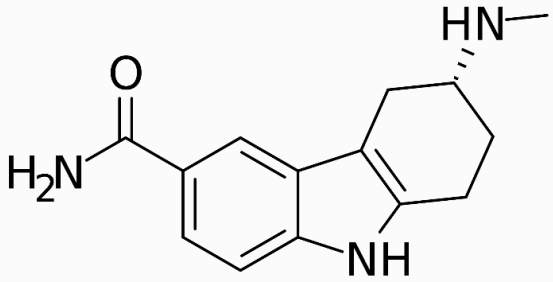
Dopamine



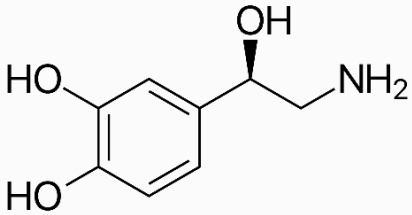
Rotigotine
(ασθένεια Parkinson's disease και σύνδρομο «ακούραστων» ποδιών)



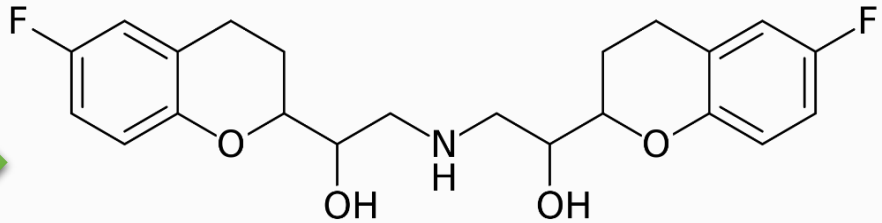
Serotonin



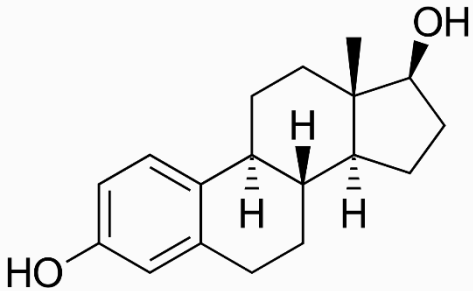
Frovatriptan
(ημικρανία)



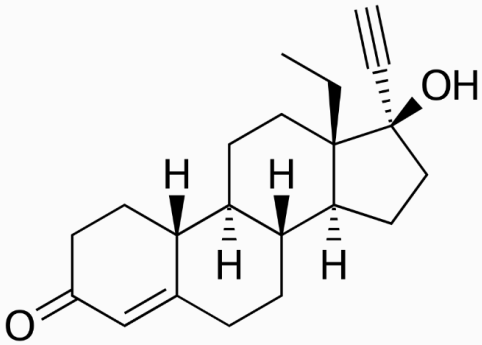
Norepinephrine



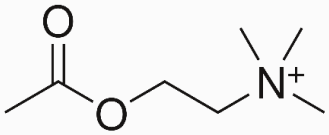
Nebivolol
(αντιυπερτασικό)



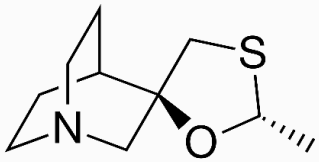
Estradiol



Norgestrel
(αντισυλληπτικό)

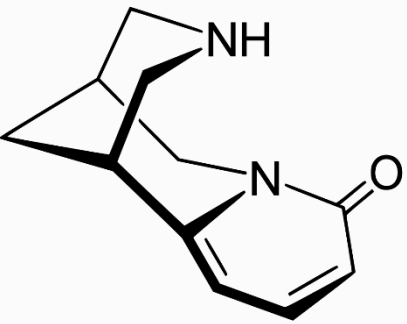


Acetylcholine



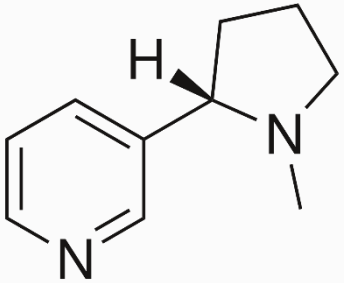
Cevemaline
(ξηρό στόμα)

➢ Μια άλλη ένωση που είναι γνωστό οτι επιδρά με τον στόχο ενδιαφέροντος

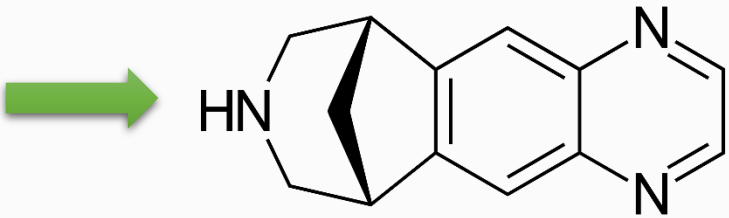


Cytisine

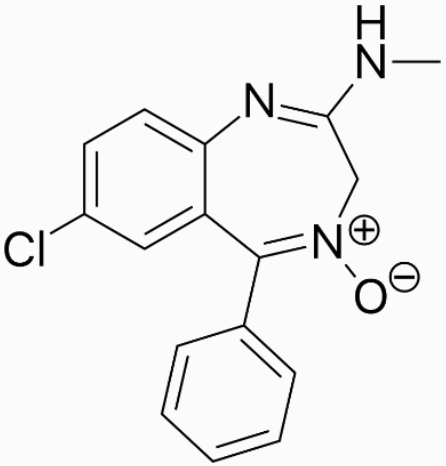
Cytisus laborinum



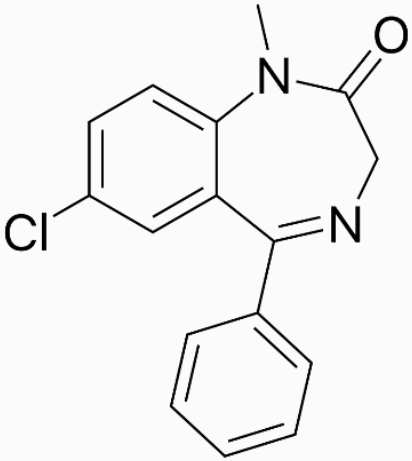
Nicotine



Varenicline



Librium



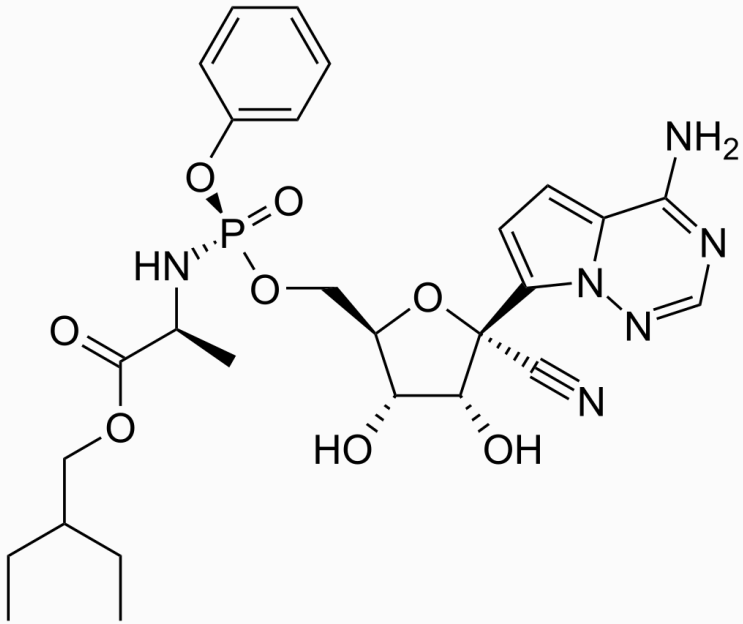
Diazepam,
(γνωστό και ως Valium)

✓ Repurpose, COVID-19

Covid pymol_1

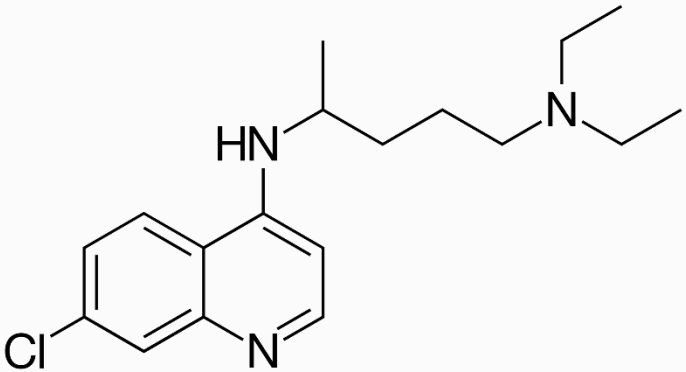
Remdesivir

- ✓ Gilead, broad spectrum antivirals



Chloroquine

- ✓ antimalarial



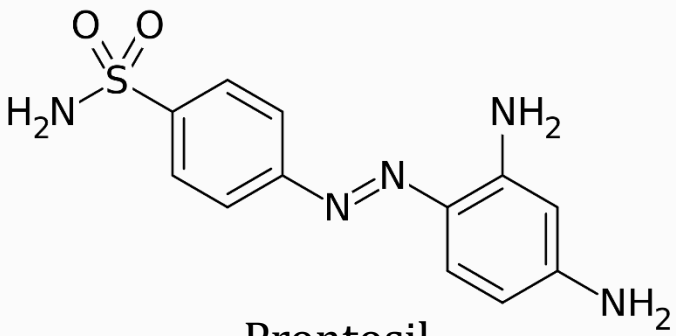
12.4.6 Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση

- Χημικές μέθοδοι που μπορούν να παράγουν τεράστιους αριθμούς χημικών ενώσεων

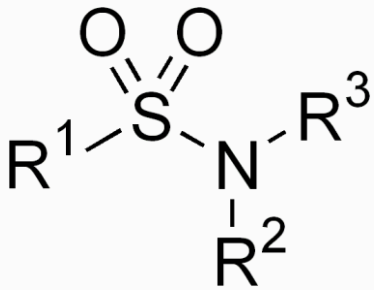
12.4. Σχεδιασμός ενώσεων με την βοήθεια λογισμικών

12.4.8 Ο παράγοντας τύχη

Σουλφανιλαμίδη-το πρώτο αντιβιοτικό (χρώμα και φαρκευτική)



Prontosil



- Η ένωση συντέθηκε από τους χημικούς στην Bayer, Josef Klarer και Fritz Mietzsch για να βρουν χρωστικές οι οποίες θα δρουν ως αντιβιοτικά

✓ Πυρετός σουλφανιλαμίδης

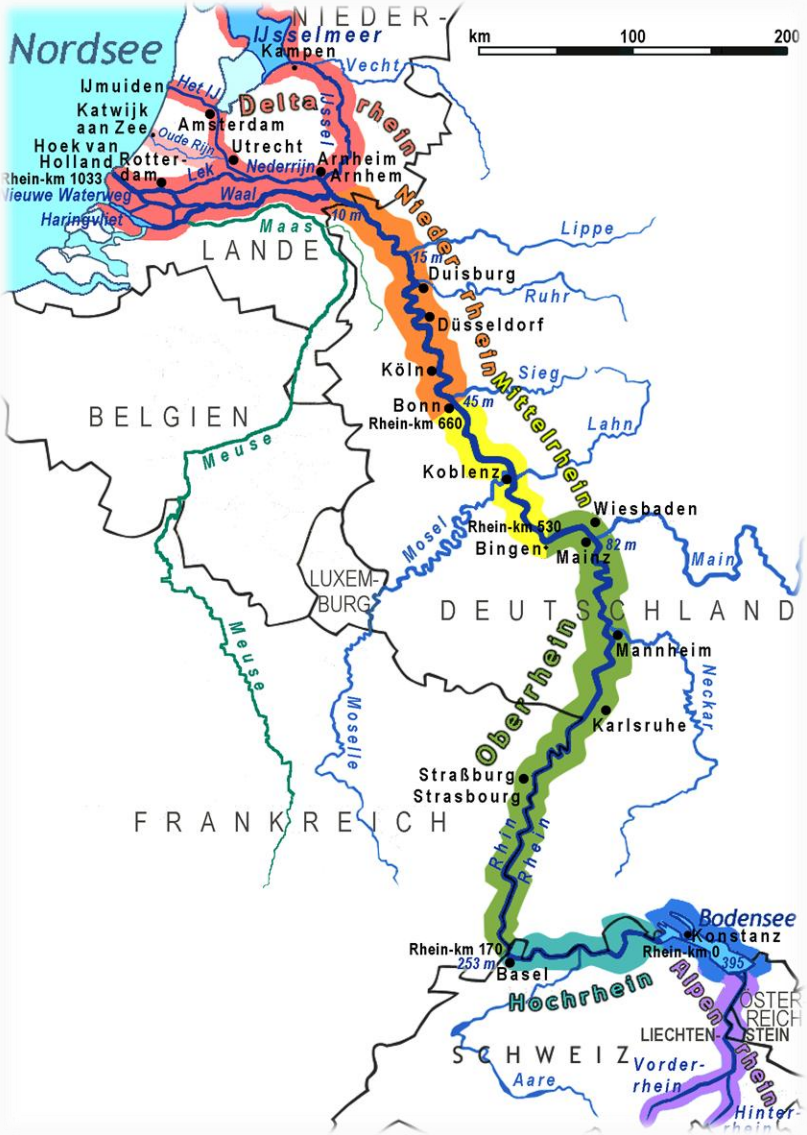
✓ Massengil: διέλυσε την ενωση σε αιθυλενογλυκόλη+άρωμα βατόμουρου: δηλητηριάσεις

✓ Μέχρι την δεκαετία του 1930, η κυβέρνηση των ΗΠΑ αντιμετώπιζε τα φάρμακα με τον ίδιο τρόπο που αντιμετώπιζε τους συνδετήρες ή τα παντελόνια

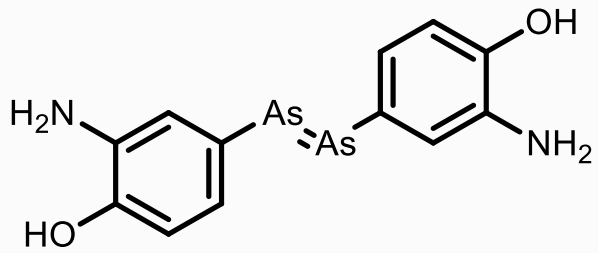
- Novartis
- Bayer
- Merck
- Hoffmann-la Roche
- Boehringer-Ingelheim
- Hoechst

✓ Perkin: πορφυρό της ανιλίνης, μωβ

✓ Γερμανία: καπιταλιστική κοινωνία, δυνατή Χημεία



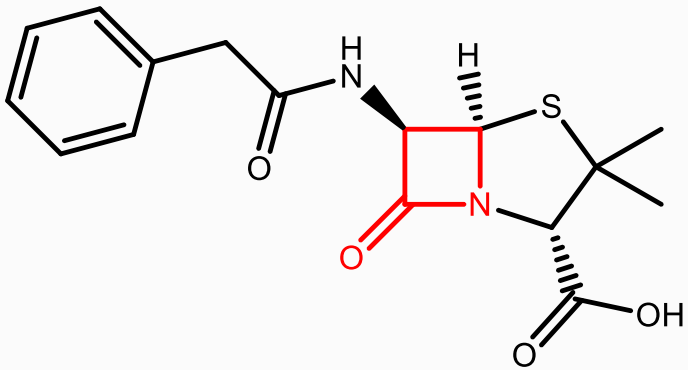
Ρήνος στην καρδια Γερμανίας προς Βορεια θαλασσα

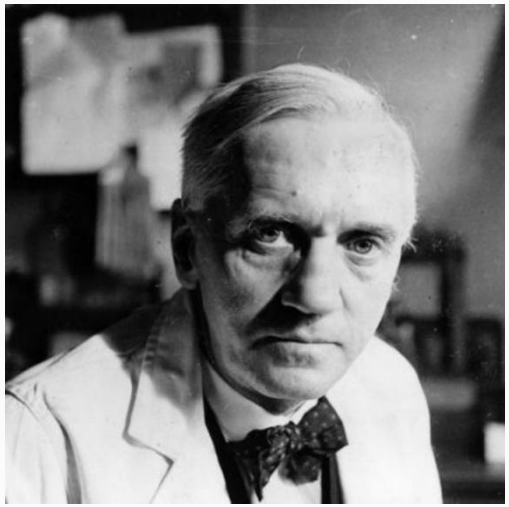


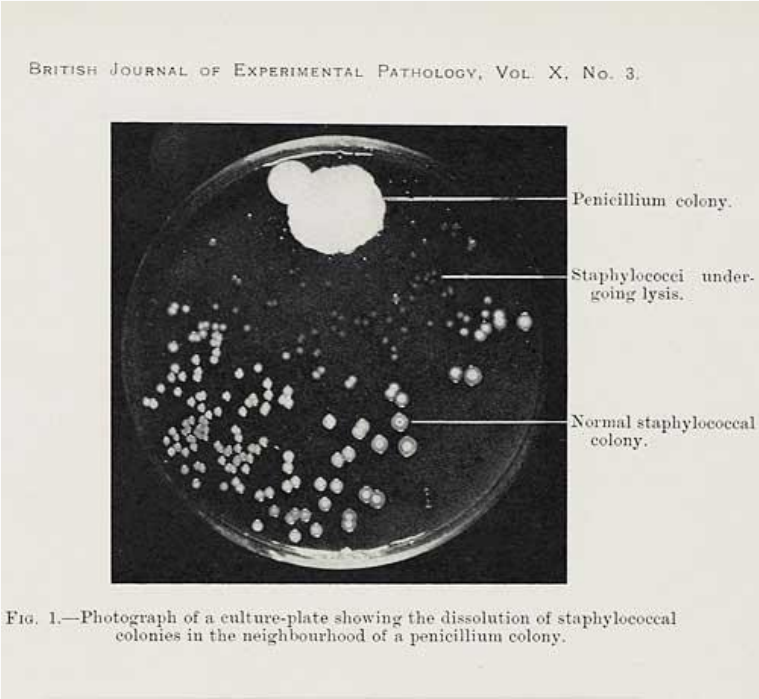
- ✓ Η δοσολογία έπρεπε να καθορίζεται με ιδιαίτερη προσοχή. Αν η δόση ήταν πολύ μικρή, το βακτήριο της σύφιλης πέθαινε. Αν ήταν πολύ μεγάλη, μπορεί να πέθαινε ο ασθενής
- ✓ Κυρίως όμως, αφορούσε <u>μόνο</u> σύφιλη
- ✓ Η πρώτη μέθοδος ίασης που ανακαλύφθηκε. Δεν ήταν απομίμηση ενός υπάρχοντος φαρμάκου (αιθέρας), δεν ήταν η μικρή τροποποίηση ενός υπάρχοντος φαρμάκου (ασπιρίνη)

Geduld (*υπομονή*), **G**eschick (*εφευρετικότητα*), **G**lück (*τύχη*), **G**eld (*χρήματα*)

Ανακάλυψη πενικιλίνης



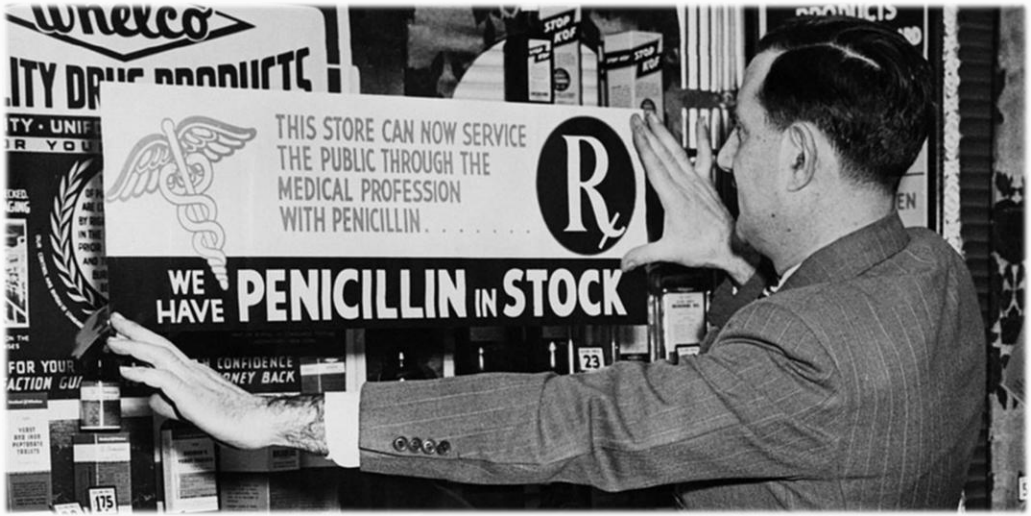




Penicillin chrysogenum
Penicillin ***rubens***

"Penicillin Girls" tending the Heatley-designed vessels for growing penicillin mould at the Sir William Dunn School in Oxford. COURTESY OF NORMAN HEATLEY

Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!


THIS STORE CAN NOW SERVICE
THE PUBLIC THROUGH THE
MEDICAL PROFESSION
WITH PENICILLIN.....
WE HAVE PENICILLIN IN STOCK

PENICILLIN
PENICILLIN MERCK

BUY BONDS
PENICILLIN
CURES
GONORRHEA
THE GREAT CRIPPLER—STERILIZER
IN 4 HOURS
SEE YOUR DOCTOR TODAY
WE NOW HAS PENICILLIN
FOR YOUR TREATMENT

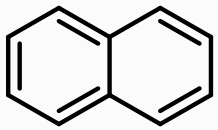
Treponema pallidum, **Syphilis**

Vibrio cholerae, Cholera

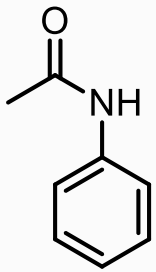
- ✓ Η χολέρα υπολογίζεται οτι μολύνει **3-5 εκατομμ. ανθρώπους** σε παγκόσμια κλίμακα και σκοτώνει **58.000-130.000** το χρόνο

- ✓ 1950: κάθε εταιρία είχε ομάδα έρευνας αντιβιοτικών
- ✓ 1960: άρχισαν να εγκαταλείπουν
- ✓ 1999: Roche εγκατέλειψε
- ✓ 2011: Pfizer (μεγαλύτερη παραγωγός στον Β' παγκόσμιο)

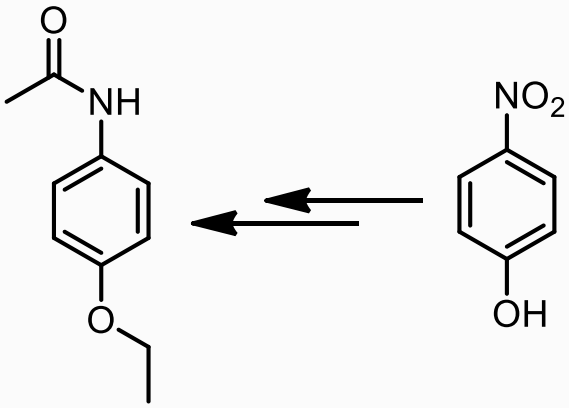
Ακετανιλίδιο έναντι ναφθαλενίου



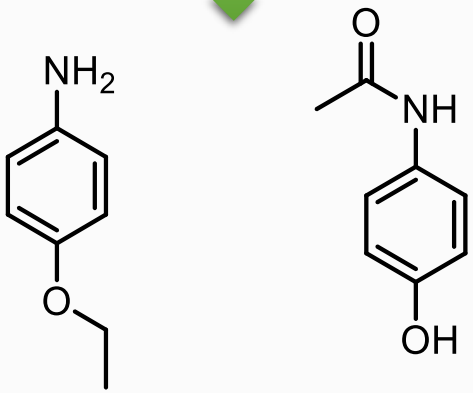
Αντιπυρετικές ιδιότητες (ορυχεία)



ακετανιλίδιο



Φαινακετίνη
Αναλγητικό,
αντιπυρετικό > 1 αι.



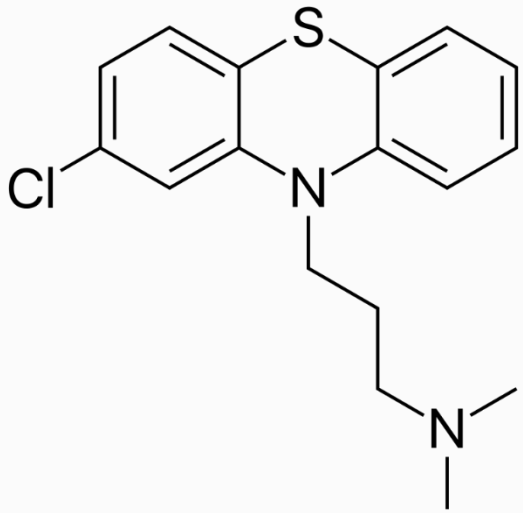
Τοξικός μεταβολίτης

Παρακεταμόλη ή ακεταμινοφαίνη

US$1.3 billion

Ψυχότροπες ενώσεις

- ✓ Μέχρι το 1950 δεν πίστευαν οτι θα υπάρξει ποτέ θεραπευτική αγωγή για σχιζοφρένεια, κατάθλιψη, διπολική διαταραχή κτλ
- ✓ Μόνο μέσω ομιλητικής θεραπείας



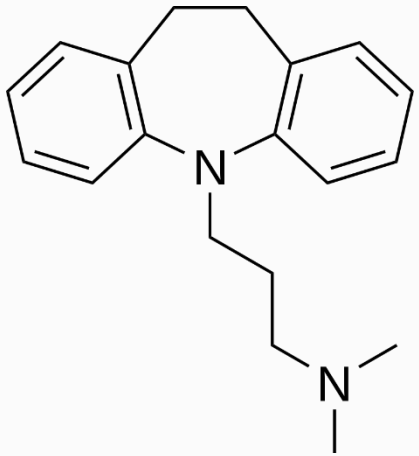
Henri Laborit

Υποτίθεται οτι μειώνεται την θερμοκρασία του σώματος, αλλά έκανε τον ασθενή τελείως αδιάφορο στην εγχείρηση

Ενδοφλέβια χορήχηση το 1952, σε ψυχωτικό και βίαιο ασθενή

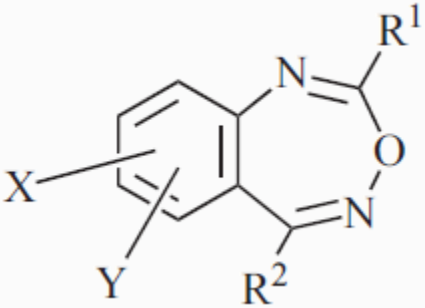
- ✓ Χλωροπρομαζίνη, απέτυχε παταγωδώς εμπορικά, «ψυχιατρική ασπιρίνη»

✓ 1954, το πρώτο αντικαταθλιπτικό, με πολύ τύχη και εξυπνάδα

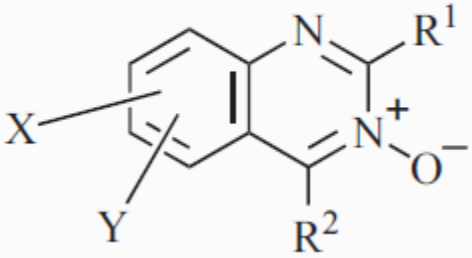


G 22355,
Imipramine

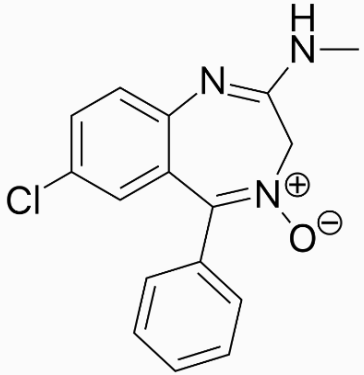
Ανακάλυψη του Librium



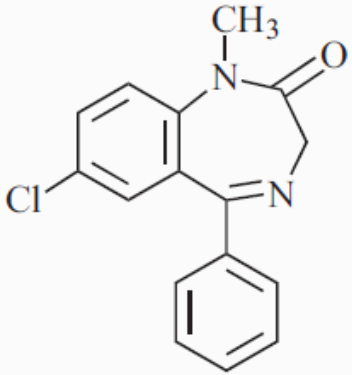
Αρχικός στόχος



«Βρέθηκε» οτι η δομή ήταν αυτή



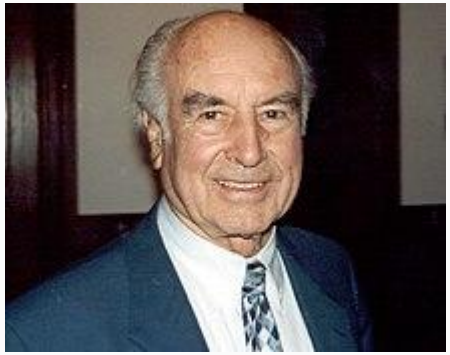
Μετά από 2 χρόνια, η πραγματική δομή είναι αυτή



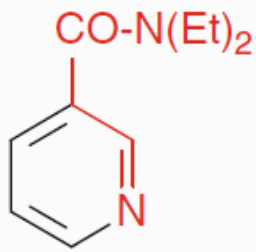
Diazepam

Valium

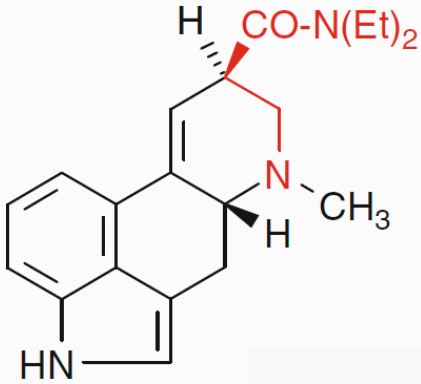
LSD



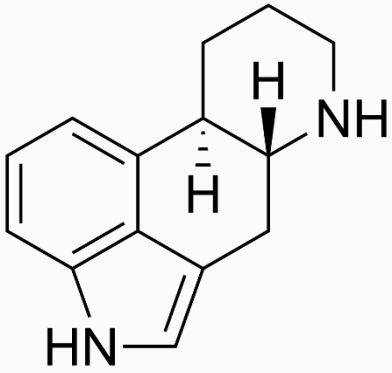
A. Hofmann (1906-2008)



αναπνευστικό και καρδιαγγειακό διεγερτικό



LSD

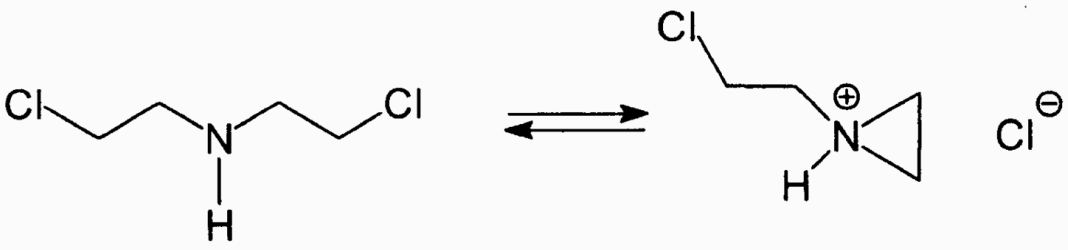


Αλκαλοειδή εργολίνης

"a strange agitation combined with a slight dizziness At home he fell into "a not unpleasant inebriated condition that was characterized by extremely animated fantasies . . . after about 2 hours, the condition went away"

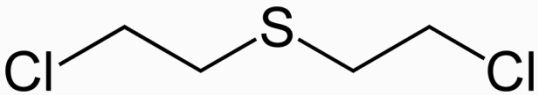
- ✓ Δοκίμασε 0,25 mg μερικές ημέρες μετά.. (έπεσε σε σοκ)
- ✓ Βρέθηκε οτι 0,02-0,1 mg είναι αρκετά
- ✓ Delyside: ψυχοθεραπεία, διαχείριση άγχους

Αζωτούχες μουστάρδες



1 **2**

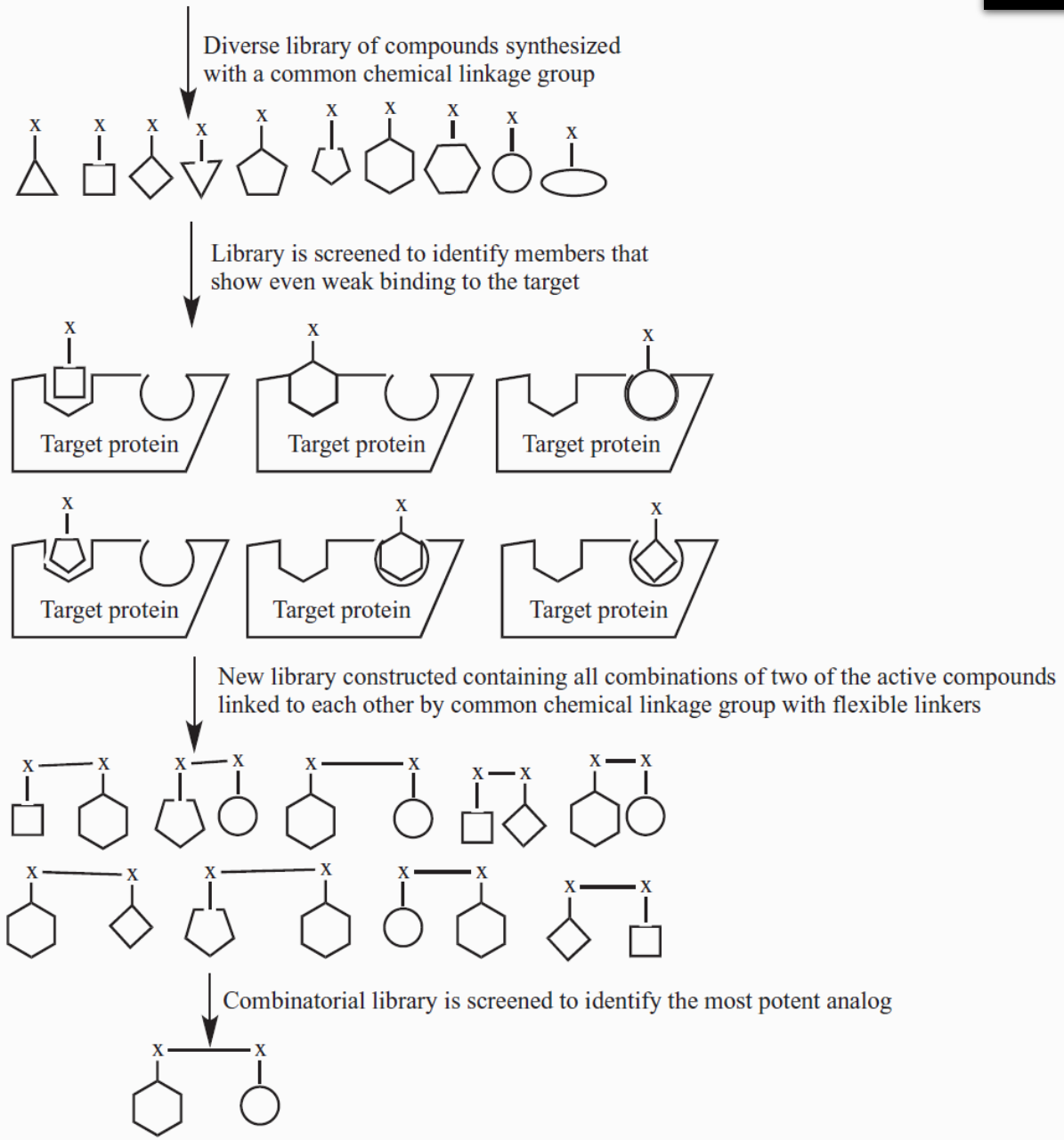
Αέριο μουστάρδας

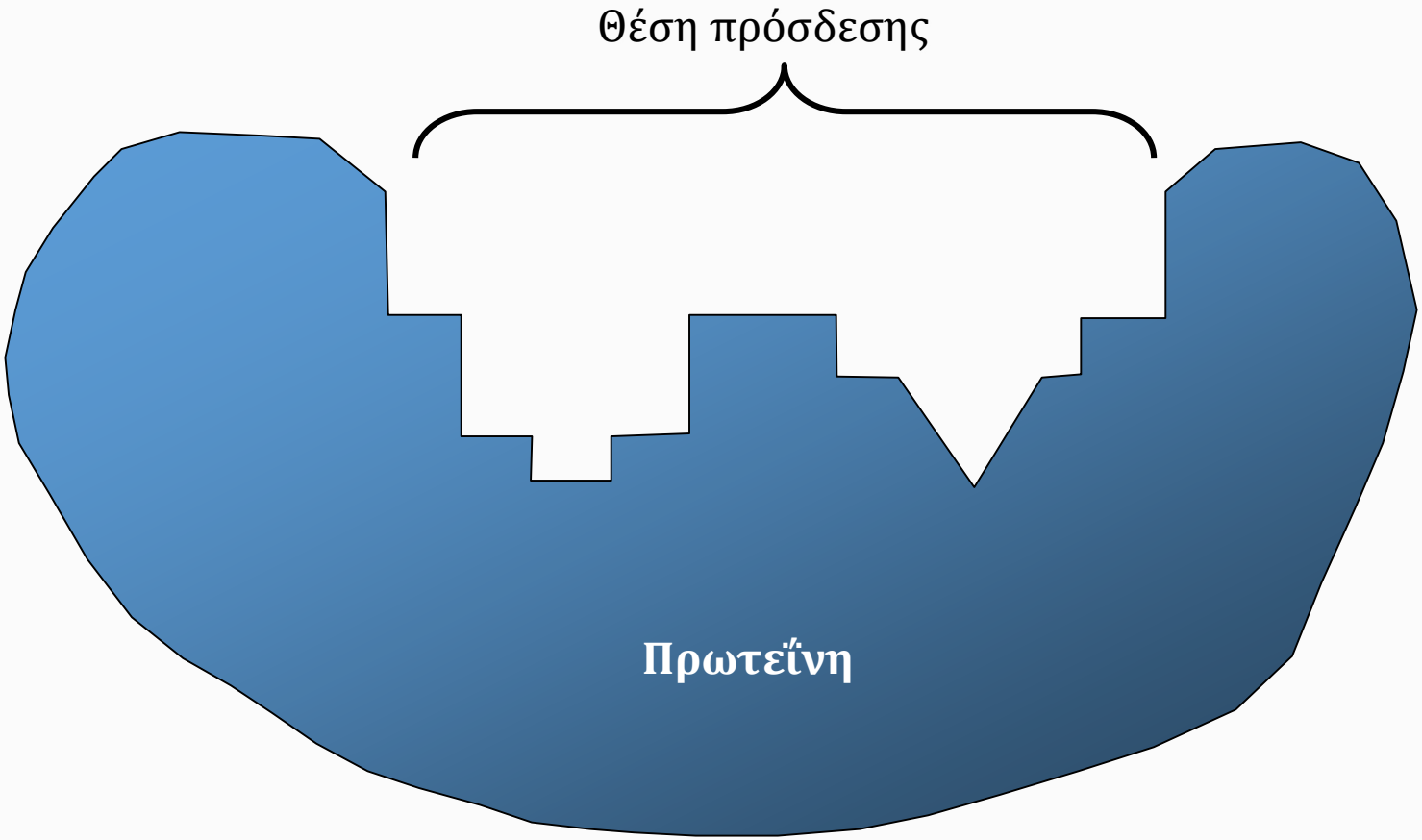


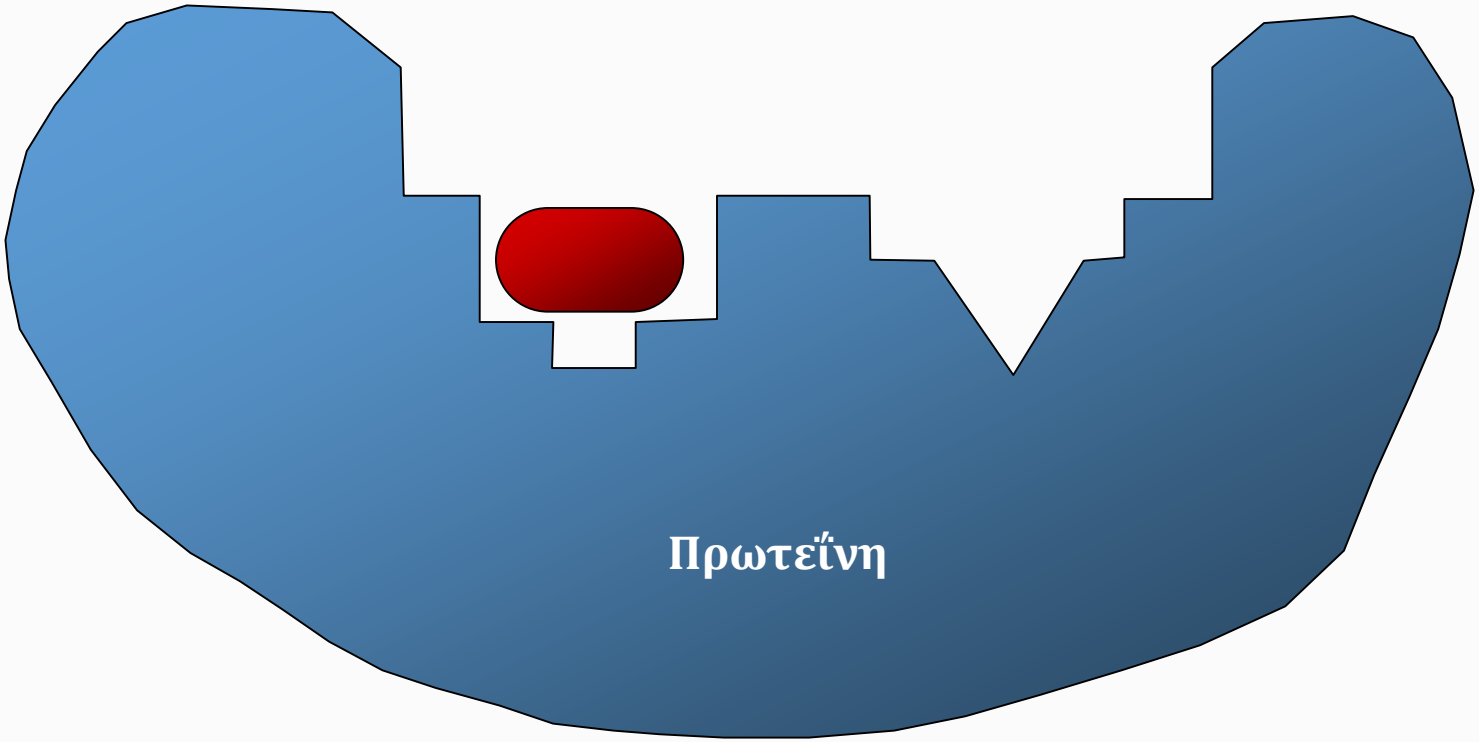
μείωση λευκοκυττάρων, ατύχημα Bari

12.4.10 Ανακάλυψη ενώσεων-οδηγών μέσω θραυσμάτων

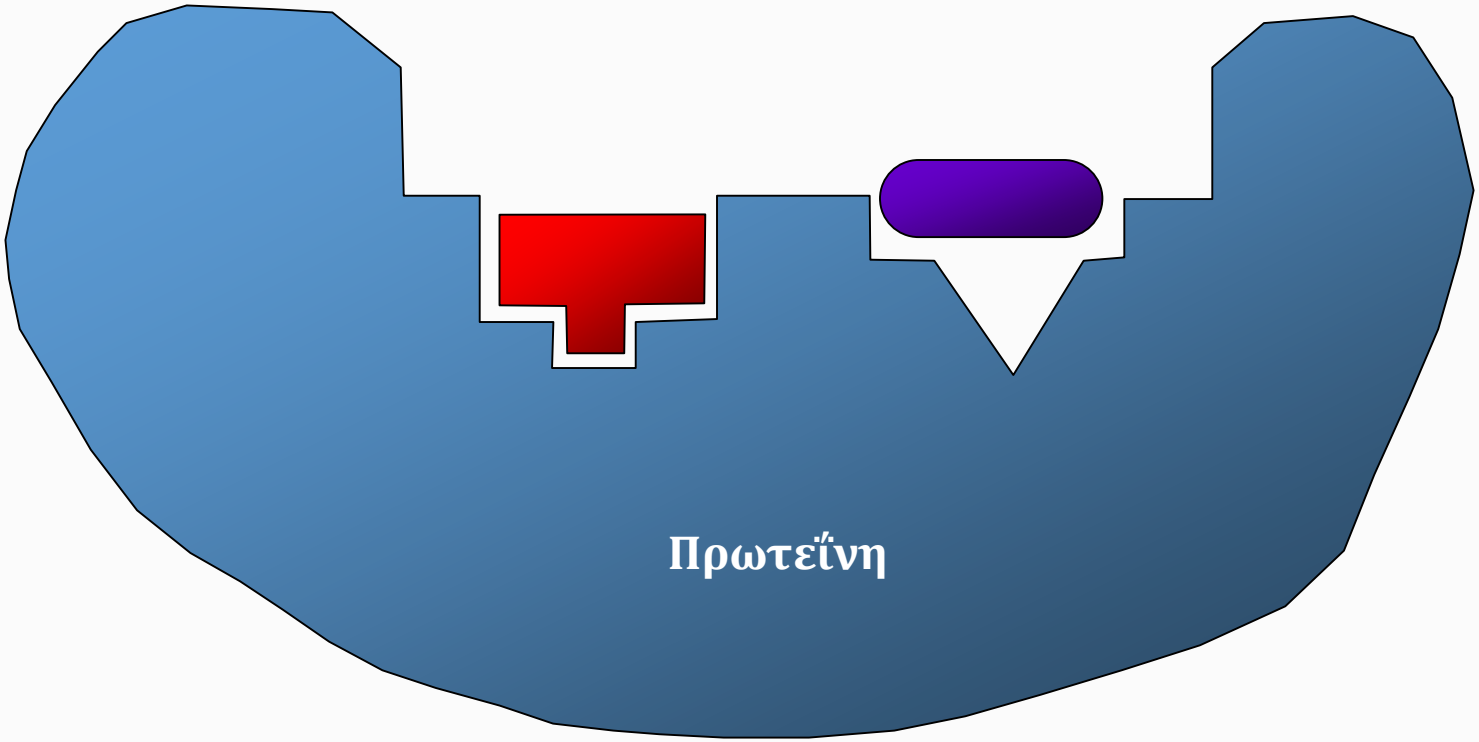
Covid pymol_2




Θέση πρόσδεσης
Πρωτεΐνη

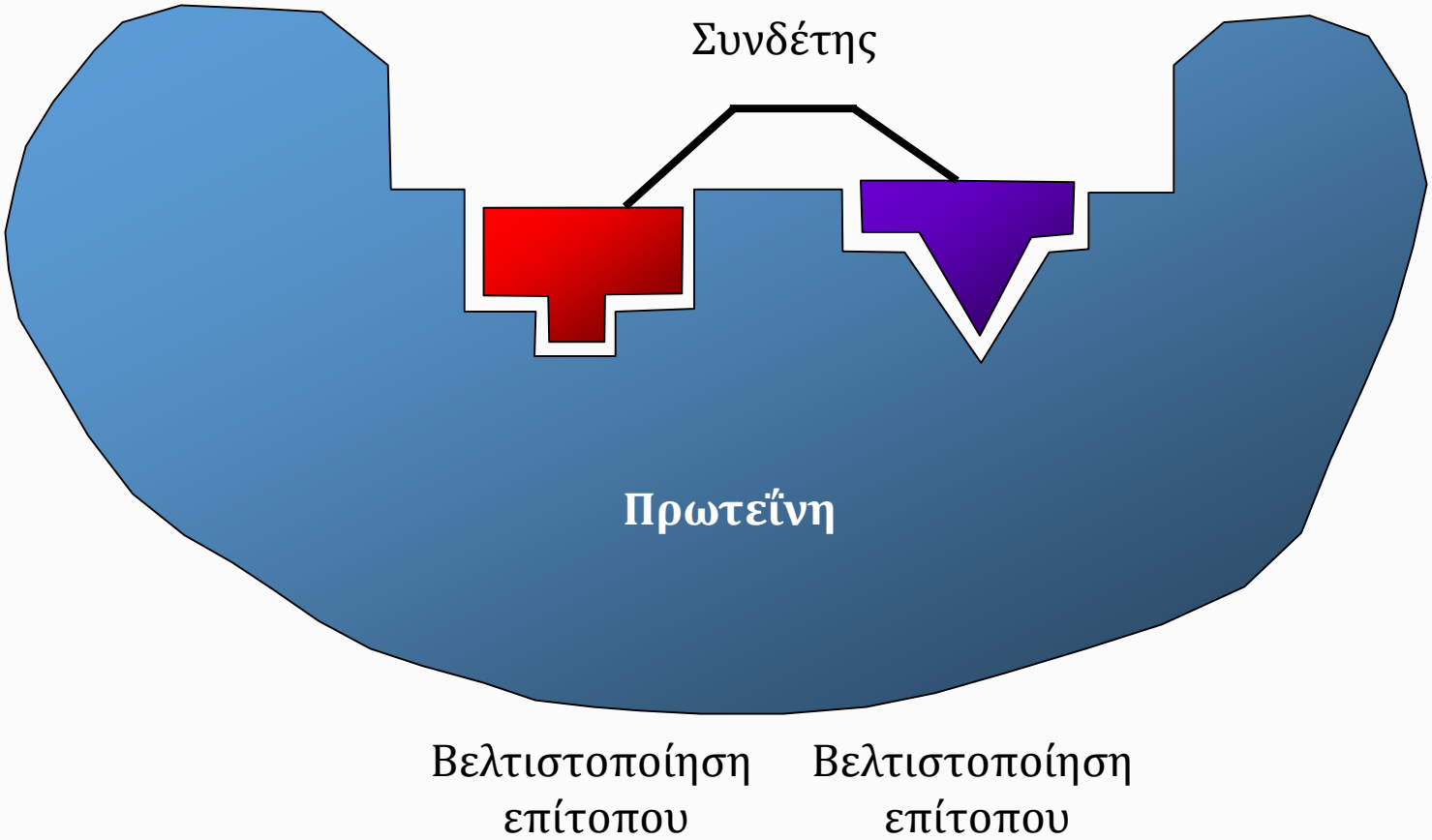


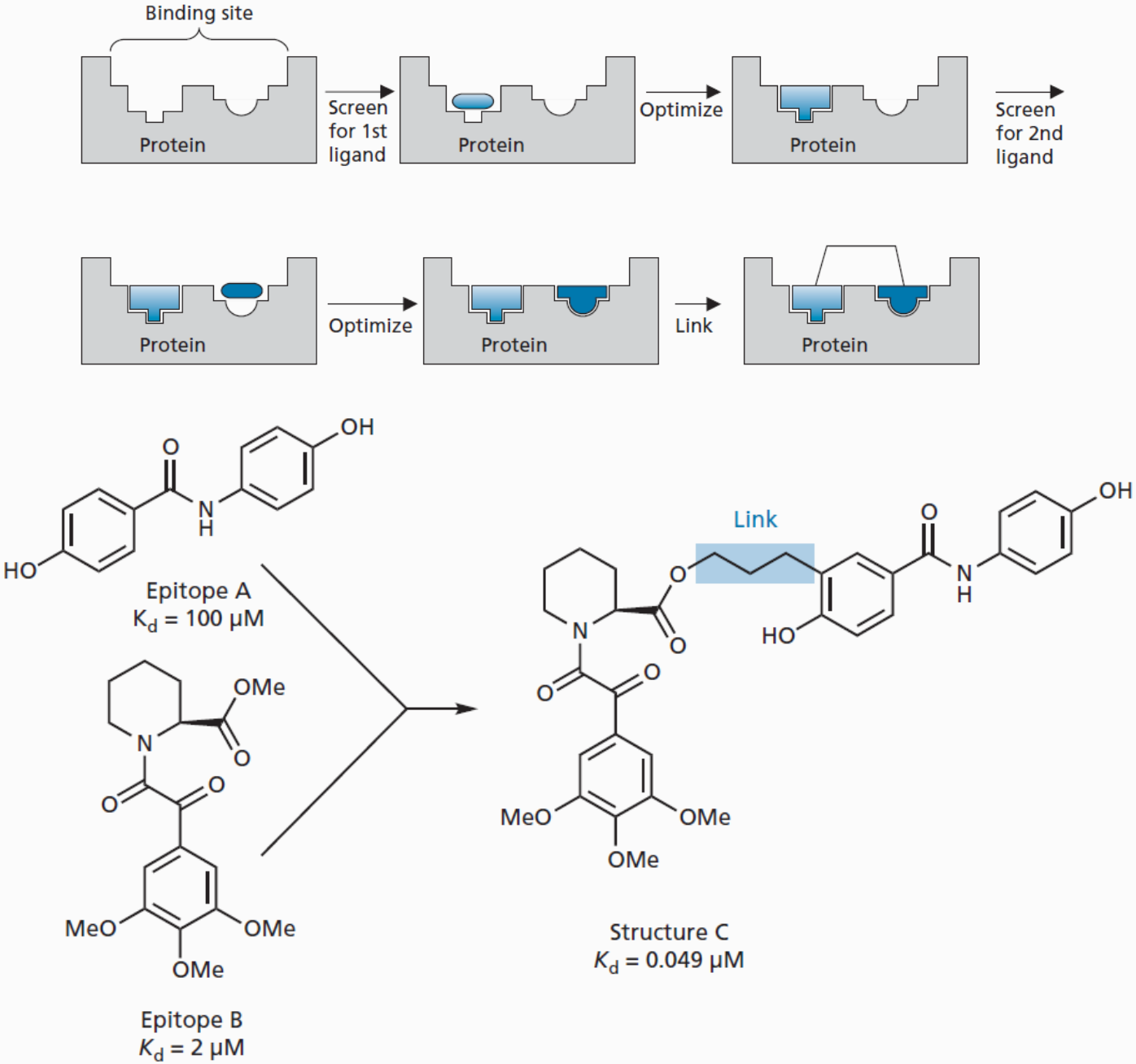
Δεν παρατηρείται καμία βιολογική επίδραση



Βελτιστοποίηση επίτοπου

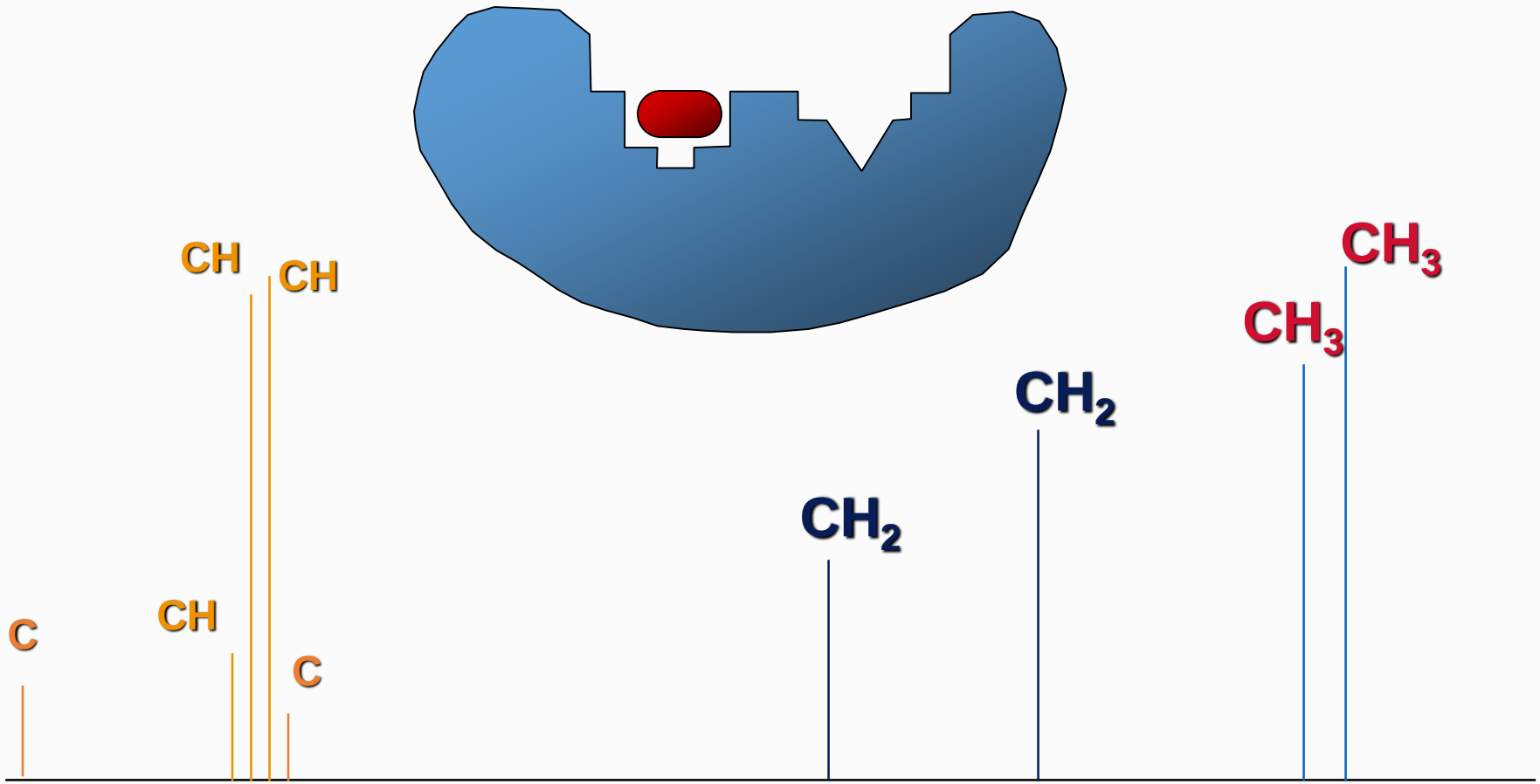
Βελτιστοποίηση επίτοπου


Συνδέτης
Πρωτεΐνη
Βελτιστοποίηση επίτοπου
Βελτιστοποίηση επίτοπου



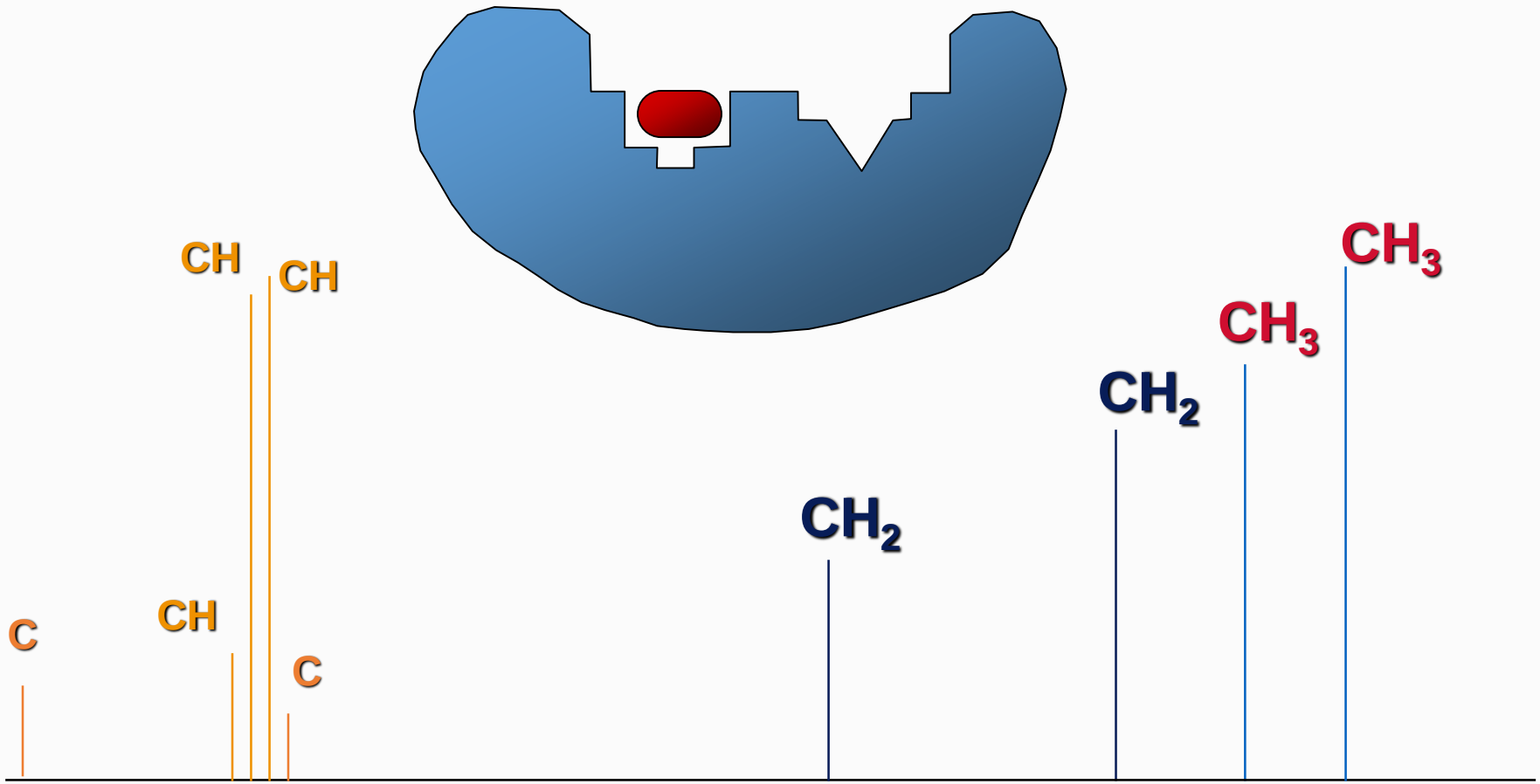
Design of a ligand for the FK506 binding protein (K_d is defined in section 8.9).

Σχεδιασμός ένωσης-οδηγού με χρήση φασματοσκοπίας NMR



^{13}C NMR

Σχεδιασμός ένωσης-οδηγού με χρήση φασματοσκοπίας NMR



^{13}C NMR

12.4.11 Ιδιότητες ένωσης οδηγού

Κανόνας Lipinski (*Rule of 5)*

- MW < 500
- log *P* < 5 (λιποφιλικότητα)
- Δότες δεσμών H ≤ 5 (σύνολο ομάδων -OH και -NH groups)
- Δέκτες δεσμών H ≤ 10 (σύνολο ατόμων N και O)

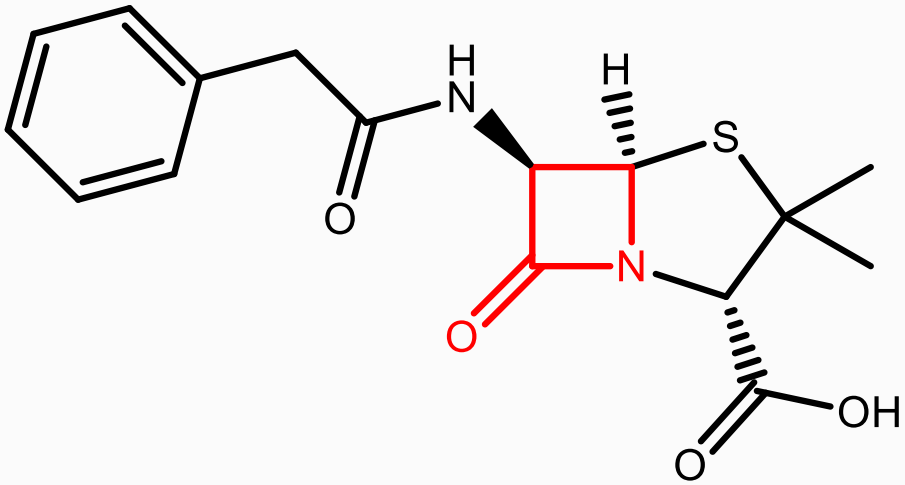
- Περιστρεφόμενοι δεσμοί < 10 (μειωμένη μοριακή ευκινησία)
- Μικρή πολική επιφάνεια (PSA *≤ 140 Å^2 {για εντερική απορρόφηση}, ≤60 Å^2 {εγκεφαλικός φραγμός}*)

Σύνοψη

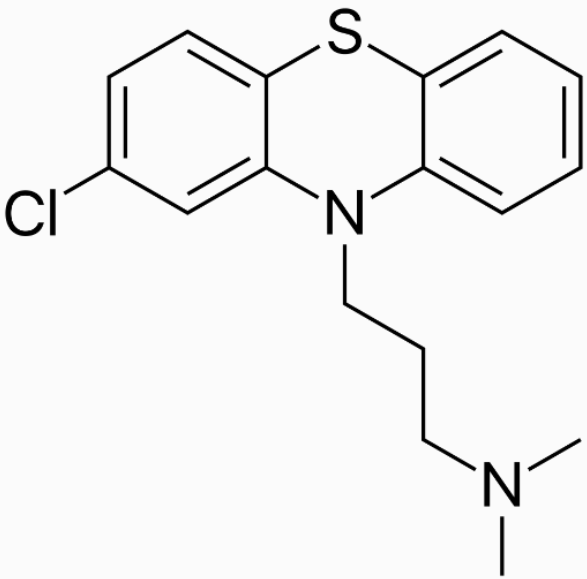
- Στόχος-Ασθένεια
- Βιολογική εξέταση (assay)
- Ψάχνω την ένωση-οδηγό (lead)
  - Φυσικός προσδέτης
  - Φάρμακο ήδη στην αγορά
  - Φυσικά προϊόντα
  - Συνθετικές βιβλιοθήκες
  - Θραύσματα (fragments)

  Έλεγχος (High Throughput Screening, HTS)
  - Σχεδιασμός (*de novo*) (Η/Υ, κρυσταλλικές δομές, assays κτλ)

Ένας αιώνας φαρμακευτικών μορίων..

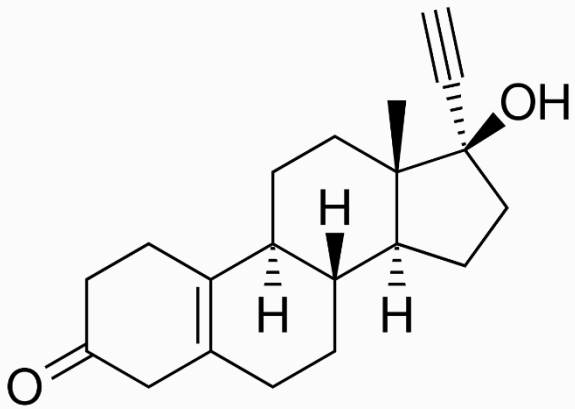


Penicillin G

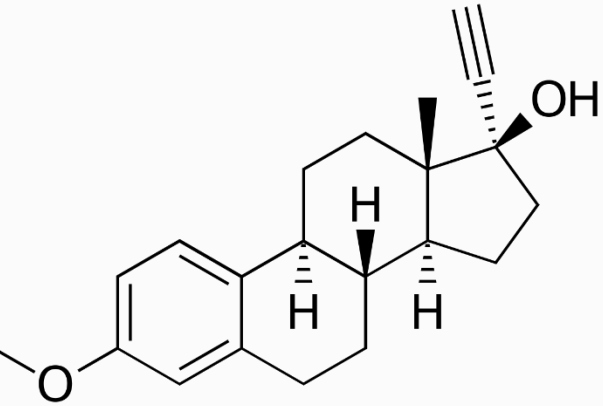


Chlorpromazine

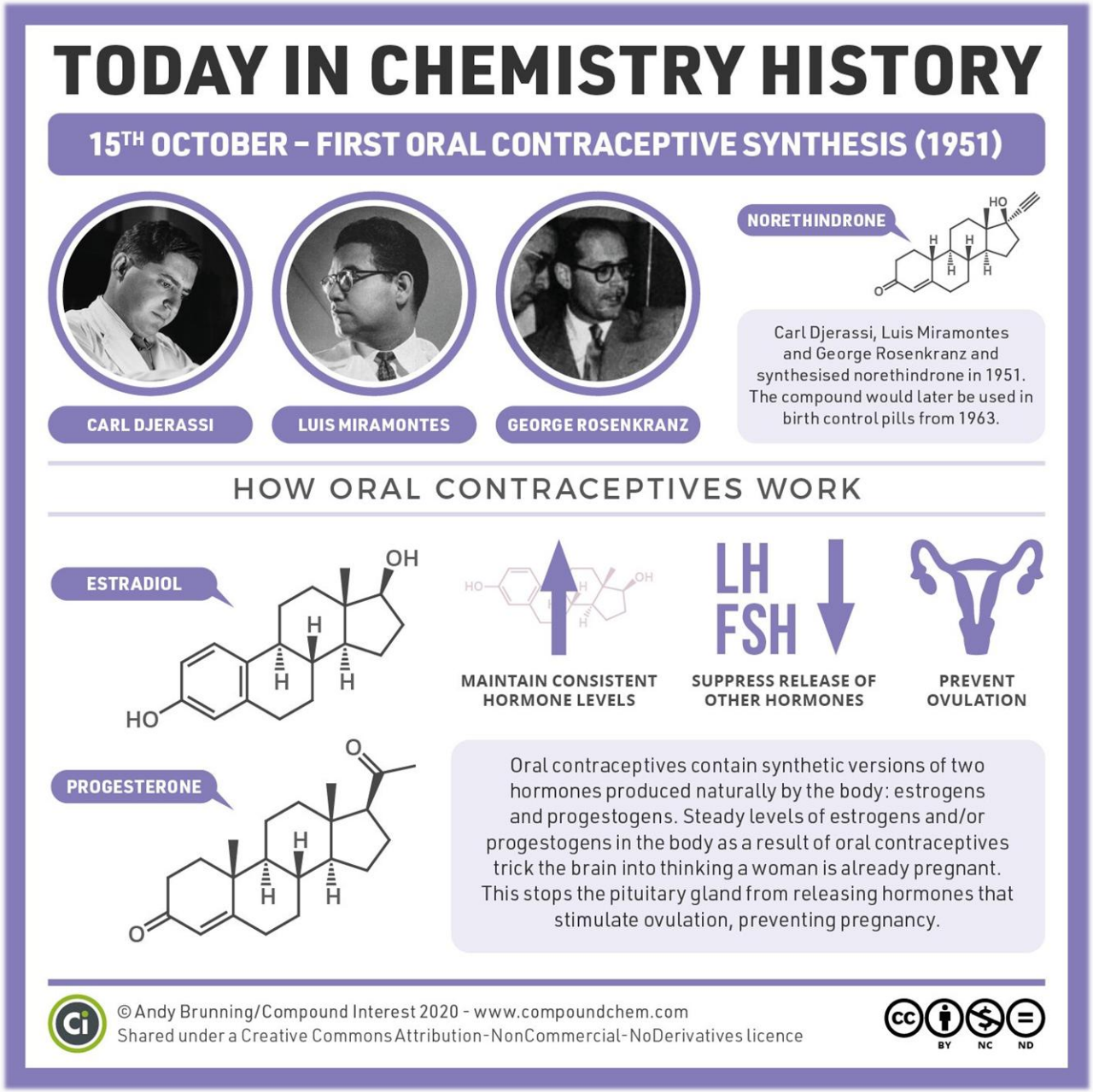
Το χάπι



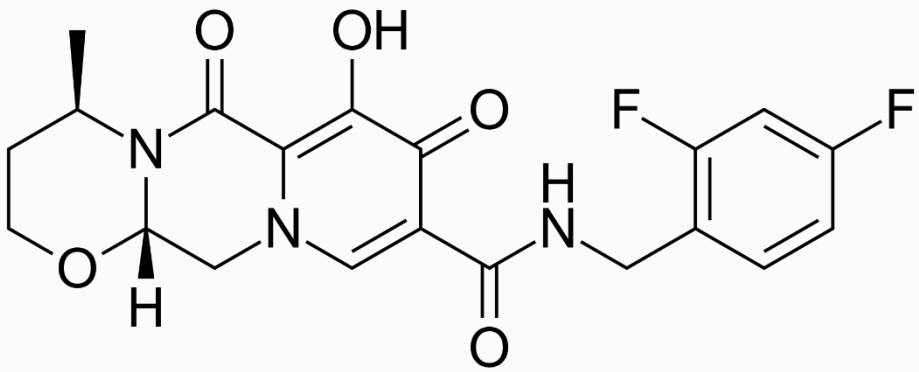
Noretynodrel



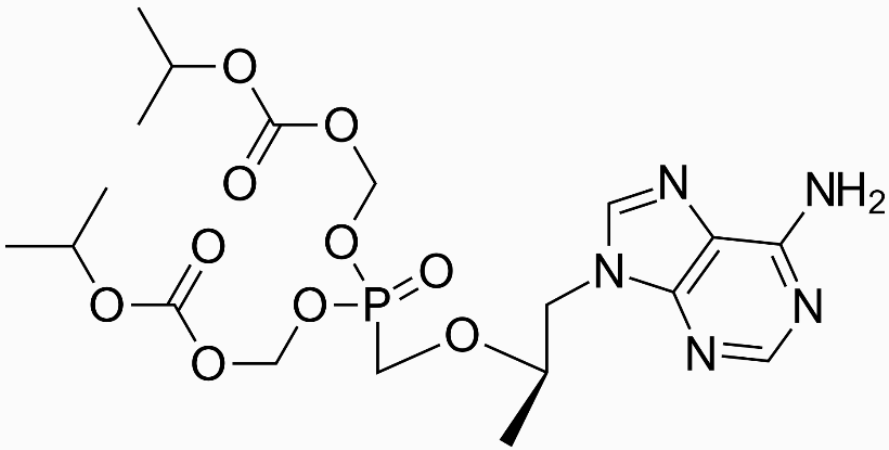
Mestranol



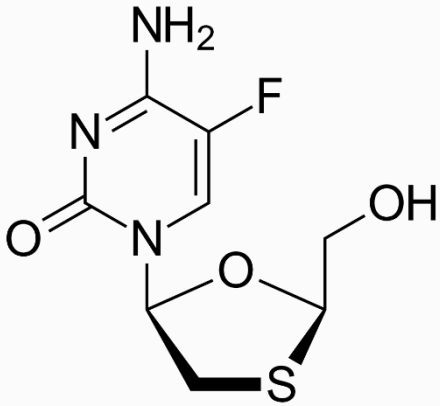
HIV



Dolutegravir



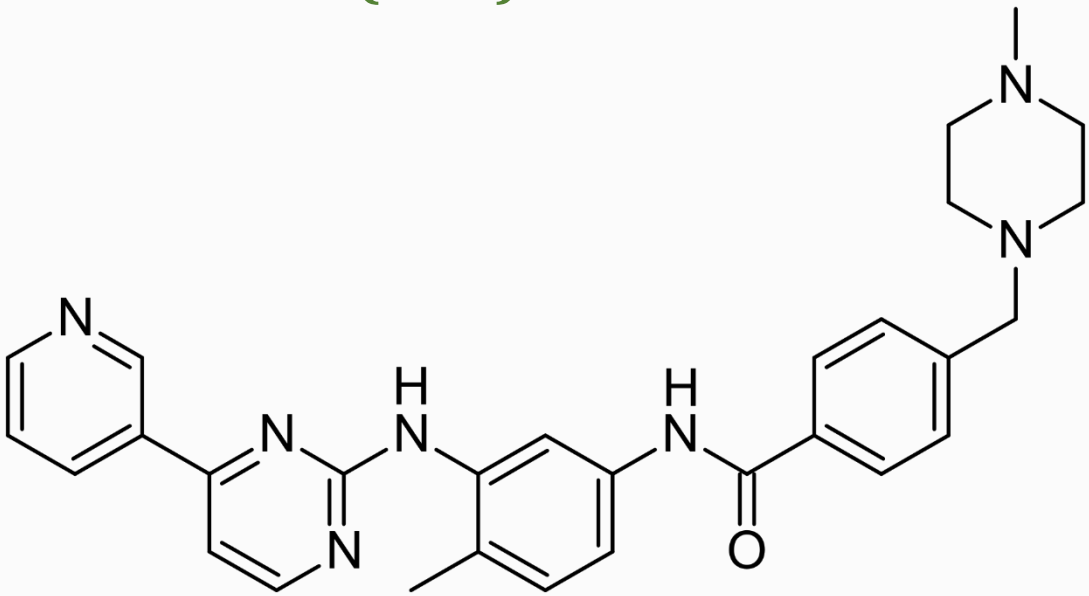
Tenofovir disoproxil



Emtricitabine

- ✓ 1996-1999: οι θάνατοι μειώθηκαν σε ΗΠΑ και Ευρώπη >50%.

Chronic myeloid leukemia (CML)



Imatinib

- ✓ Βελτίωσε το προσδόκιμο ζωής (5ετίας) από 30% σε 90%.

https://forms.gle/mHK3QZrXXiVK3nqM8

1. Target specificity and selectivity refers to the ability of a drug to distinguish between different molecular targets. For example, drugs can show specificity or selectivity between different types and subtypes of receptor. The ability of a drug to distinguish between different targets is important since it results in more specific pharmacological and physiological effects, with fewer side effects.

2. The advantages of natural products as lead compounds are as follows:

* There is a greater chance of finding physiologically active compounds in nature since there is often an evolutionary advantage in an organism producing a physiologically active compound (e.g. as a defence chemical).
* Many natural compounds have totally novel structures which have not been synthesised before.
* Many natural compounds (e.g. toxins) are quite complex in nature with a highly rigid structure where the compound is locked into the active conformation or limited to a relatively few number of conformations. This can result in high potency and selectivity for the target.

The disadvantages include the following:

* The natural product may only be present in small quantities in the natural source, restricting its availability.
* Isolating and purifying a natural product from its natural source tends to be slow, tedious, and costly.
* The complexity of many natural products makes their synthesis impractical on a commercial basis. This, in turn, makes it difficult to produce analogues of the natural product.

3. There is a constant battle going on in the microbiological world between different microorganisms. Fungi and bacteria have to compete with each other for available nutrients and if one gains an advantage over the other, it could become dominant and a 'winner takes all' situation may arise. In general, fungi are slower growing than bacteria, which means that bacteria should be more likely to gain dominance. However, many fungi can counteract this disadvantage by producing antibacterial agents that either kill competing bacterial cells or slow down their growth. This allows fungal cells to compete with bacterial cells on a more even footing for available nutrients. There are significant differences between the cellular structures of fungi and bacteria. Fungal cells are eukaryotic and are more complex than the prokaryotic cells of bacteria, and so it is possible for fungi to produce agents which affect features of bacterial cells that are not present in fungal cells. Alternatively, antibacterial agents produced by fungal cells may disrupt a biochemical process that takes place in bacterial cells, but not in fungal cells. Since fungal cells and mammalian cells are both eukaryotic in nature, there is a good chance that some of these antibacterial agents may be used in medicine without serious side effects.

4. Many corals contain inflammatory agents which result in painful skin reactions if divers or snorkellers receive a coral cut. Reactions such as this indicate the presence of pharmacologically active compounds which could act as lead compounds for specific targets in the body.

5. Understanding how the target works would be the first stage in initiating a project. The endogenous ligand which normally activates the receptor could be identified. This could then be used as the lead compound for the design of an antagonist which would bind to the receptor but not activate it. There are several examples of agonists which have been used as lead compounds for the design of antagonists (see section 12.4.5).
Another approach would be to study the reaction catalysed by the tyrosine kinase portion of the kinase receptor, and in particular the active site of the enzyme. A knowledge of how the protein substrate and ATP are bound to the active site would help in designing enzyme inhibitors that bind to the ATP binding region, the protein substrate binding site, or both. This has been carried out successfully with several protein kinases with the help of X-ray crystallography and molecular modelling (see section 21.6.2).
Finally, one could carry out screening tests on different libraries of compounds produced by combinatorial and parallel synthesis to see if any of the compounds present show activity

6. The genetically engineered form of the protein provides a water-soluble preparation of the target enzyme which could be used for a direct enzyme assay. A standard phosphorylation reaction would be carried out on a protein substrate using the enzyme as catalyst, and where the level of substrate or product present could be measured. Potential inhibitors could then be introduced to see how effectively they inhibit this standard reaction. This test would detect effective enzyme inhibitors and allow medicinal chemists to identify a pharmacophore for those inhibitors. The results would not be complicated by other factors, such as the ability of agents to cross cell membranes.

The cell assay measures total tyrosine phosphorylation in the presence of epidermal growth factor. In this assay, the tyrosine kinase receptor is embedded in the cell membrane with the kinase active site located intracellularly. This assay would test the ability of an inhibitor to cross the cell membrane in order to reach the target active site, as well as its ability to inhibit the phosphorylation reaction. If this assay was not carried out, a great deal of time and effort could be spent optimising a highly active inhibitor which could not be used clinically since it cannot reach its target.

The *in vivo* study on mice measures whether a test compound reaches the tumour and can stop the growth of the tumour by inhibiting the kinase active site. This establishes whether the test compounds are stable to drug metabolism, whether they have a reasonable lifetime or are excreted too quickly, whether they actually reach the tumour, and whether inhibition of the target has the desired physiological effect