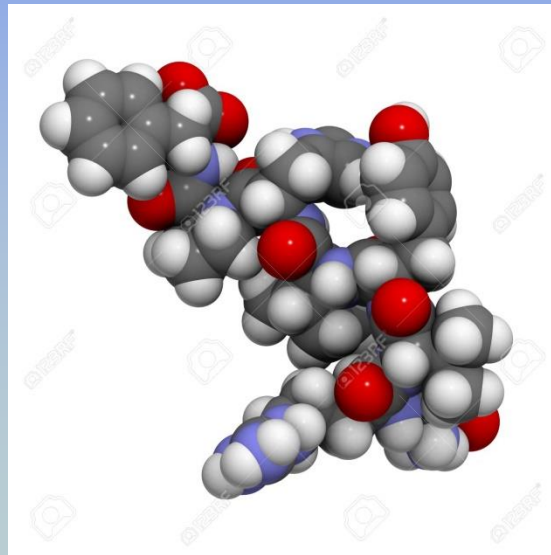


Το φάρμακο γράφει τη δική του ιστορία

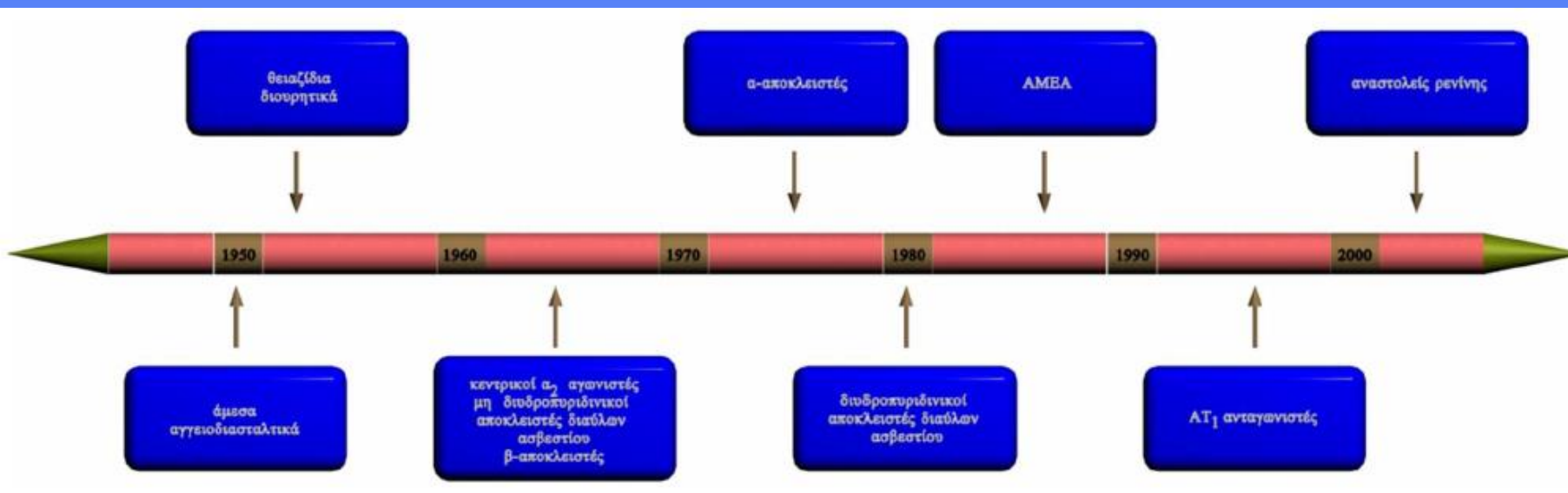
Θ. ΜΑΥΡΟΜΟΥΣΤΑΚΟΣ

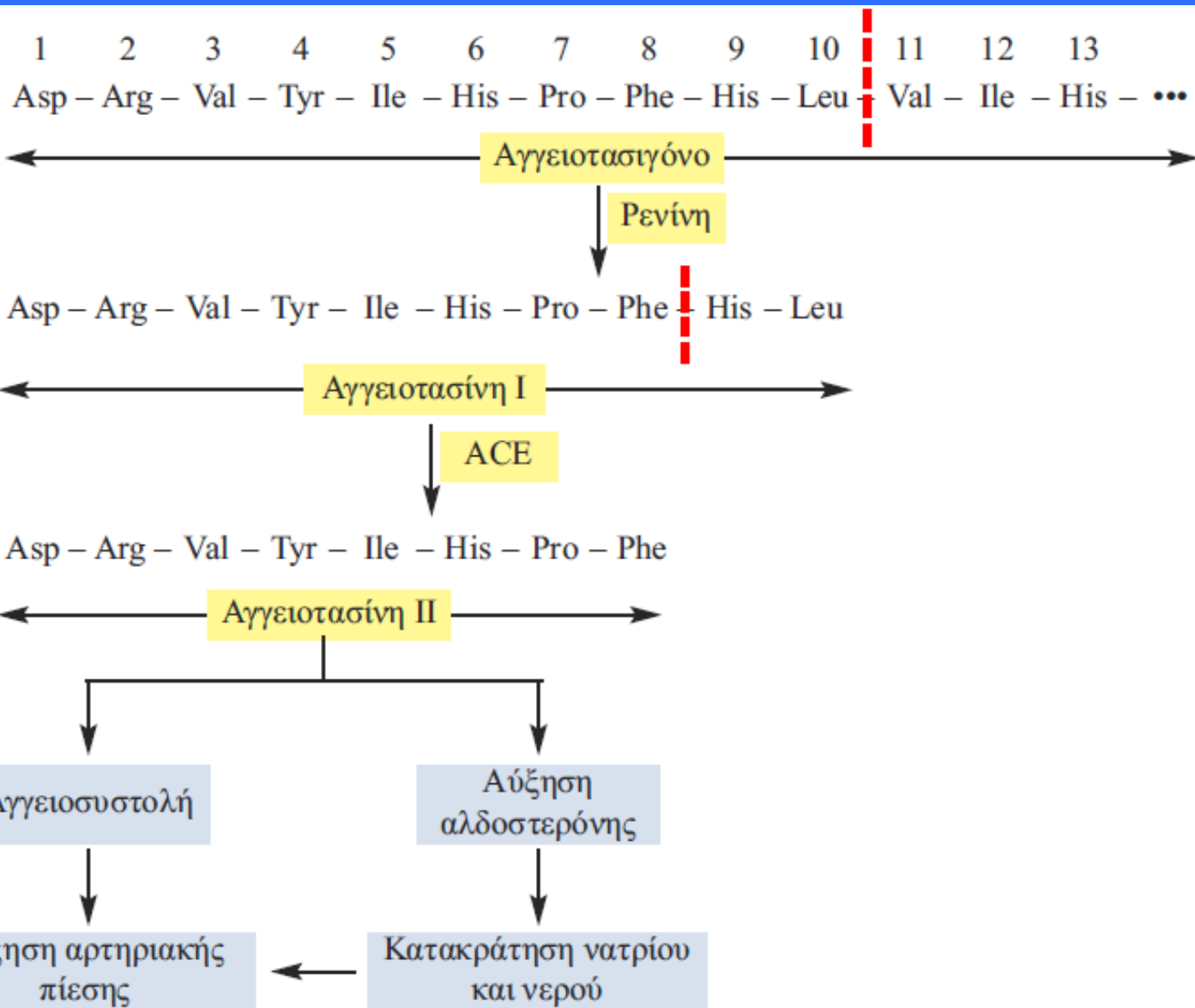


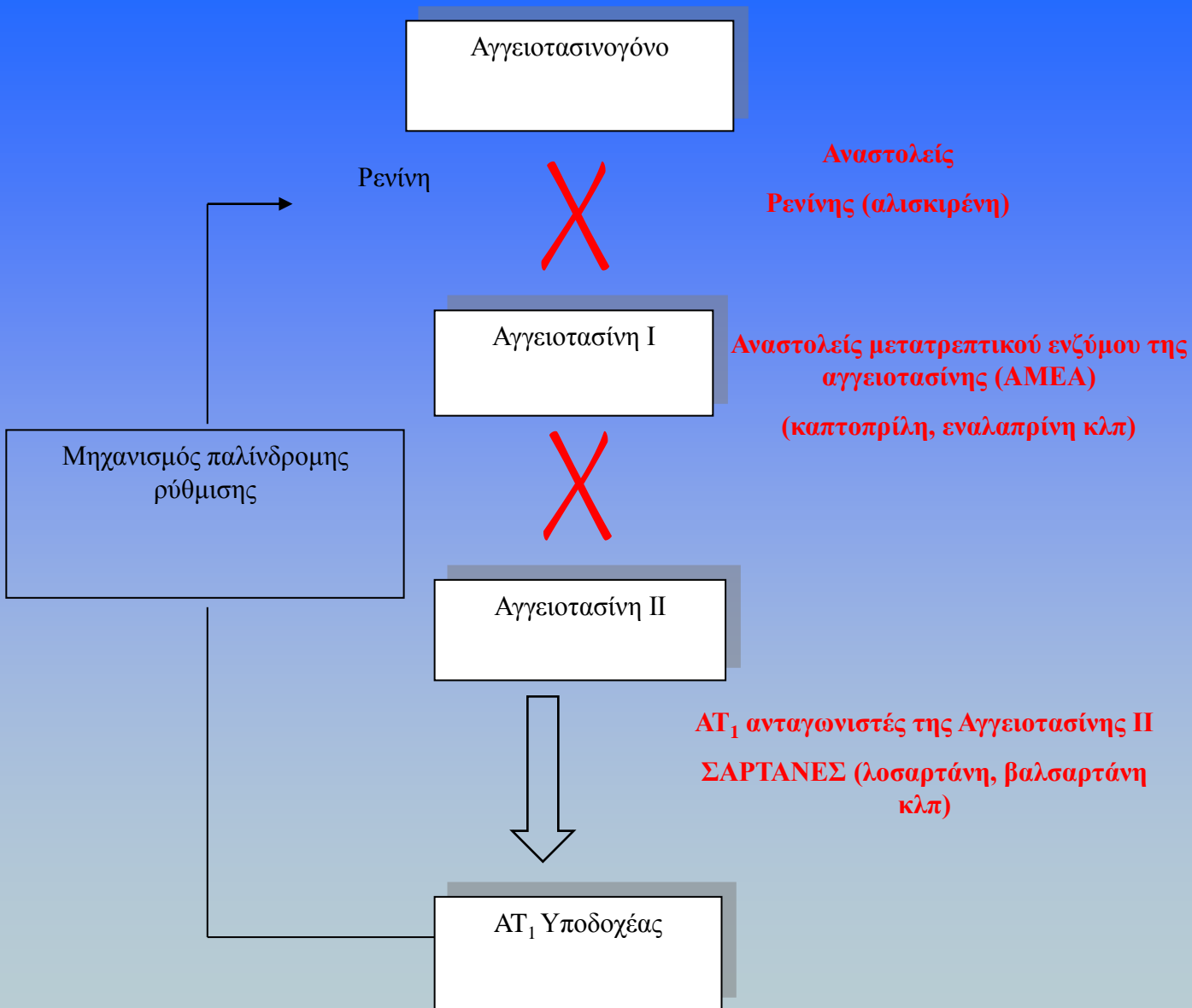
Ο δρόμος είχε τη δική του ιστορία
κάποιος την έγραψε στον τοίχο με
μπογιά
ήταν μια λέξη μοναχά ελευθερία
κι έπειτα είπαν πως την έγραψαν
παιδιά

Το φάρμακο έχει τη δική του
ιστορία
κάποιοι τη γράφουν στα
εργαστήρια
εργαζόμενοι σκληρά
κι έπειτα λένε πως η ανθρωπότητα
βελτιωμένη έχει την υγεία

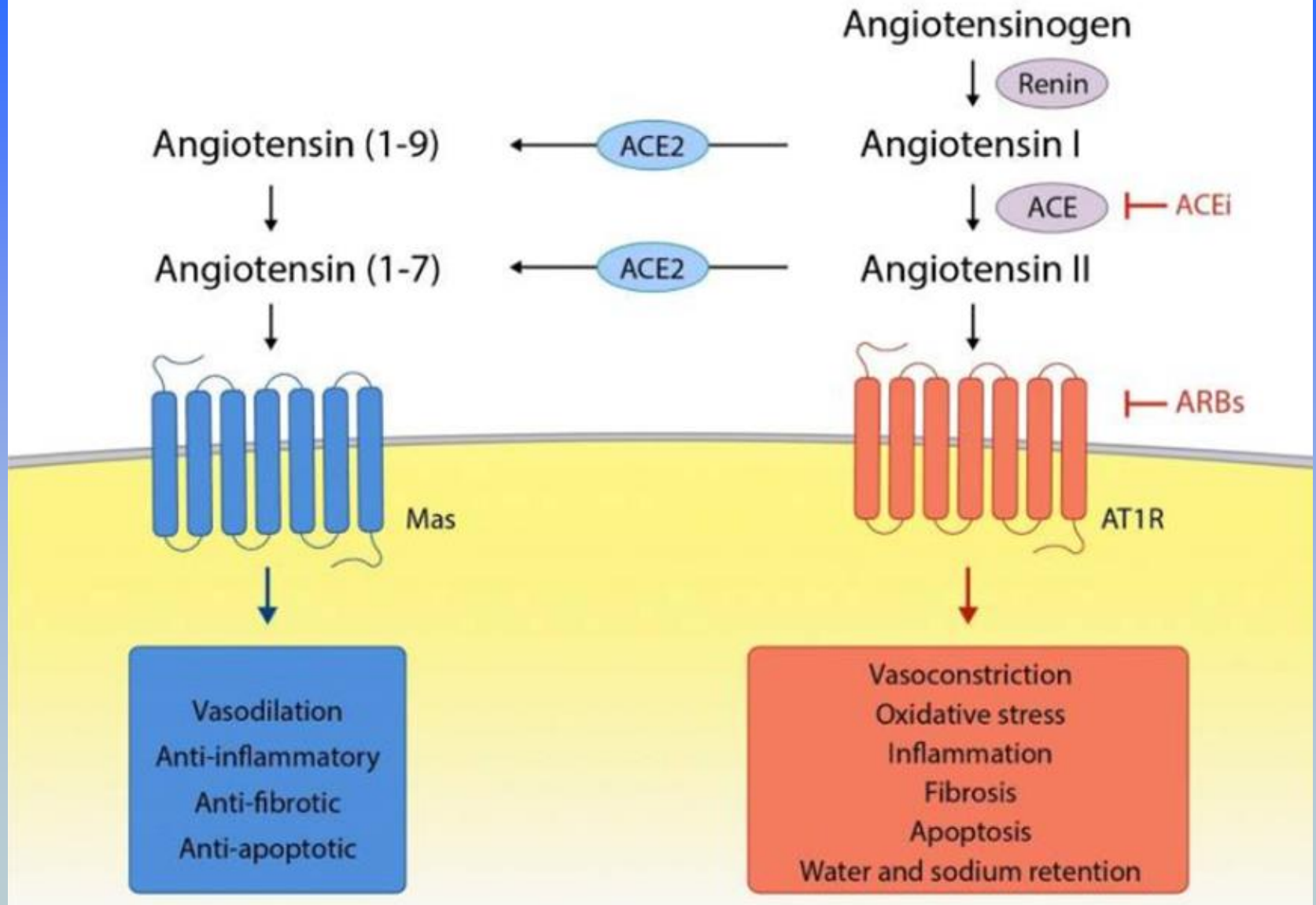
Ένα μακρύ ταξίδι





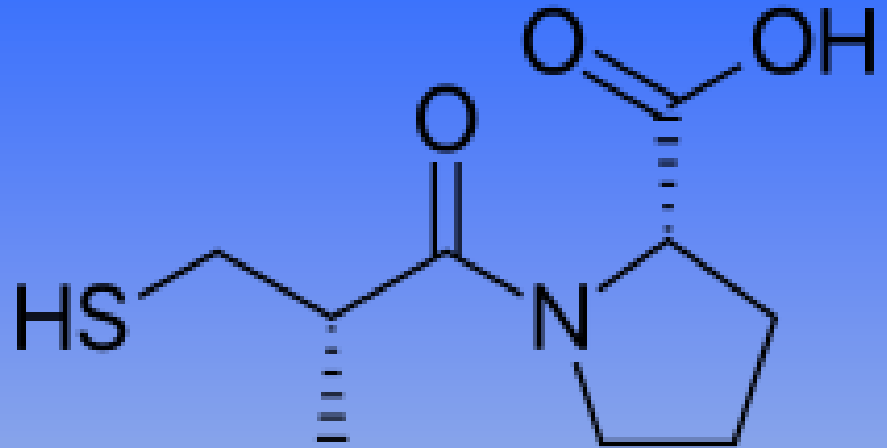


Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS)

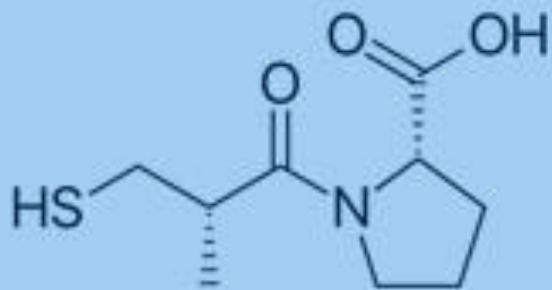


1970-1981

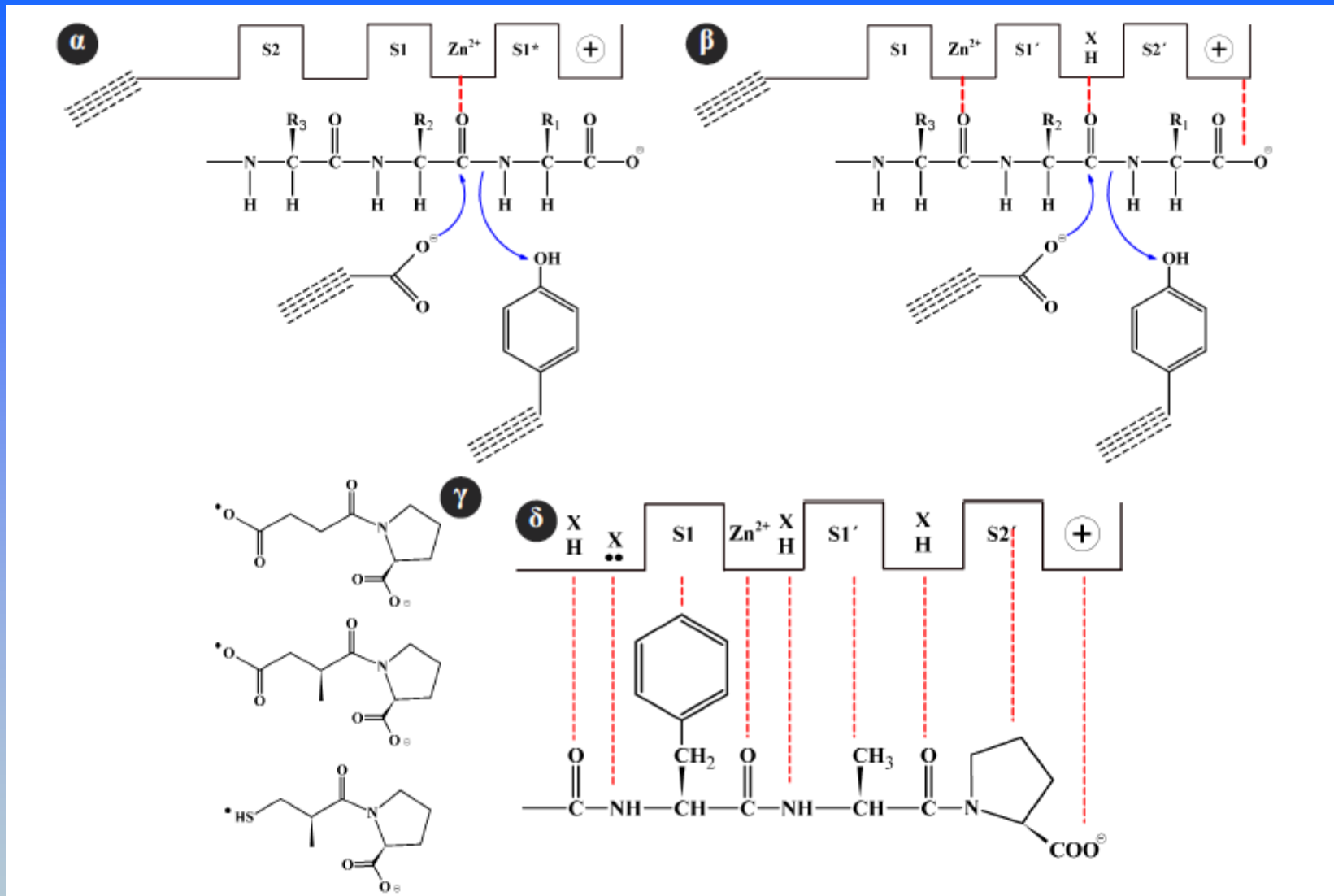
- Φαρμακευτικές εταιρίες μελετούν το σύστημα ρενίνης αγγειοτασίνης (RAS-Renin Angiotensin System) και γίνεται προσπάθεια να ανακαλυφθούν φάρμακα που επιδρούν στο σύστημα αυτό.
- Στη φαρμακευτική εταιρία Squibb τον Απρίλιο του 1981 αναπτύσσεται η Καπτοπρίλη



Καπτοπρίλη



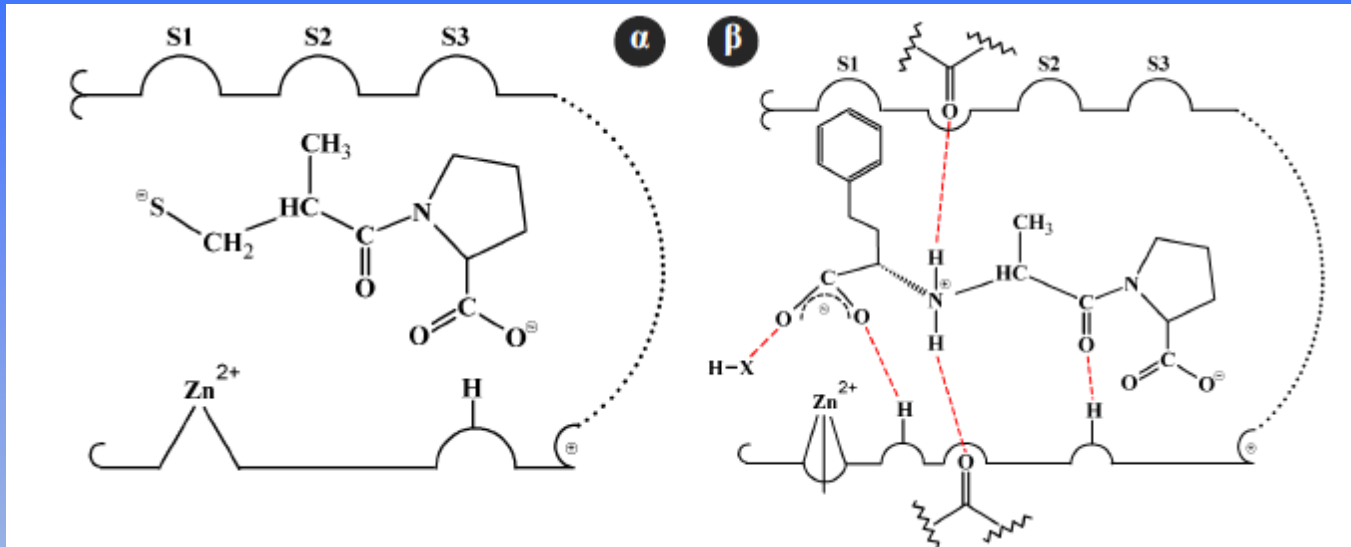
: Η καптоπρίλη όπως θα κατανοηθεί από την ιστορία παρακάτω θα προέλθει από πεπτίδιο το οποίο βρίσκεται στο δηλητήριο του φιδιού *Bothrops jararaca*.



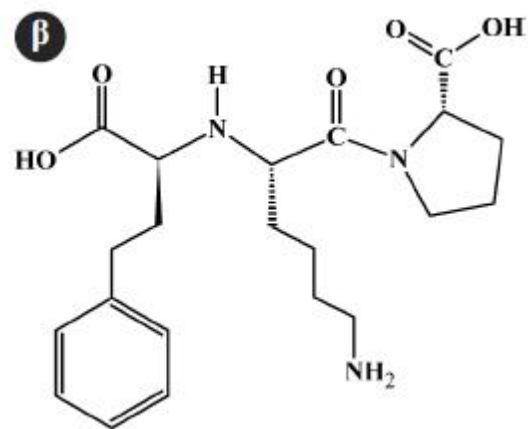
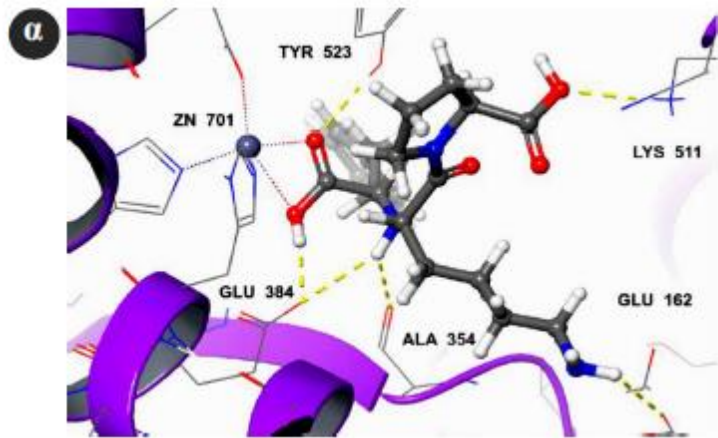
(άνω αριστερά) ενεργό κέντρο καρβοξυπεπτιδάσης (άνω δεξιά) ενεργό κέντρο ACE (κάτω) κρίσιμα βήματα κατά τη σύνθεση της καπτοπρίλης. Από το πεπτιδικό ανάλογο (άνω μέρος) του δηλητηρίου συντέθηκαν διαδοχικά η σουκκινυλο-Pro, η D-2-μεθυλοσουκκινυλο-Pro και τελικά η καπτοπρίλη (κάτω μέρος).



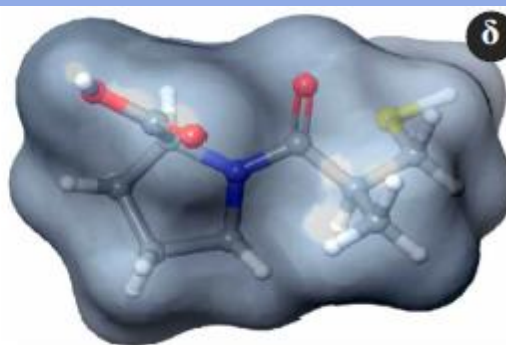
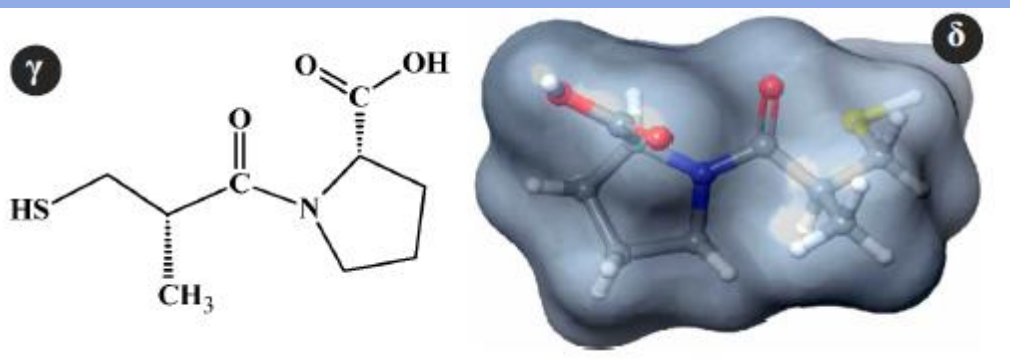
Οι πρωτεργάτες της ανακάλυψης της καπτοπρίλης David Cushman και Miguel Ondetti.

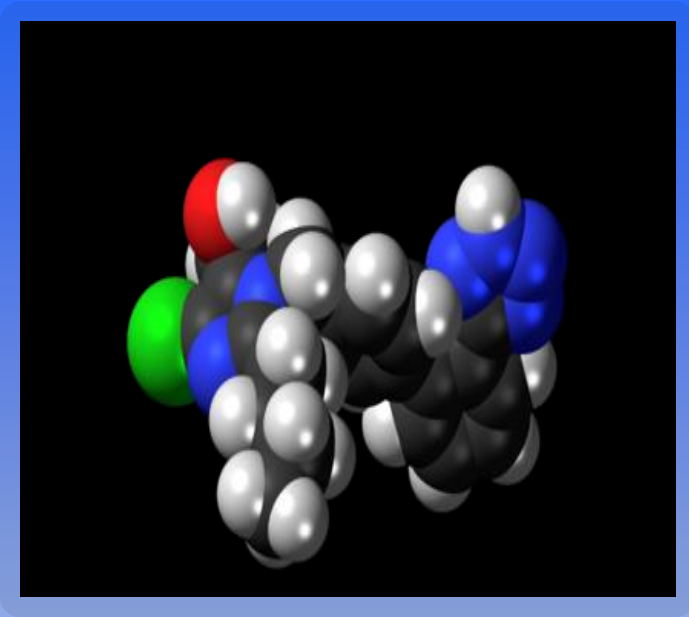


Μηχανισμός αλληλεπίδρασης ανταγωνιστών (αριστερά) καπτοπρίλης και (δεξιά) εναλαπρίλης του αγγειομετατρεπτικού ενζύμου με το δραστικό κέντρο του.

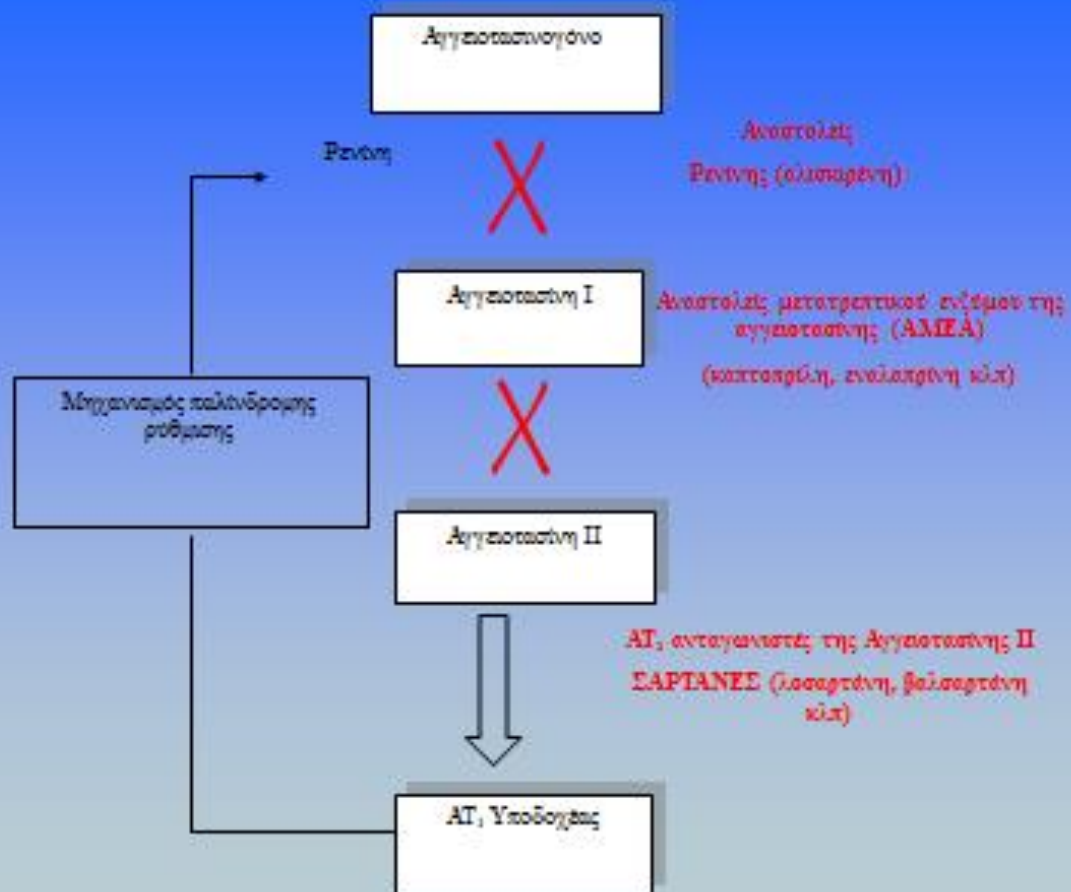


(lisinopril) λισινοπρίλη



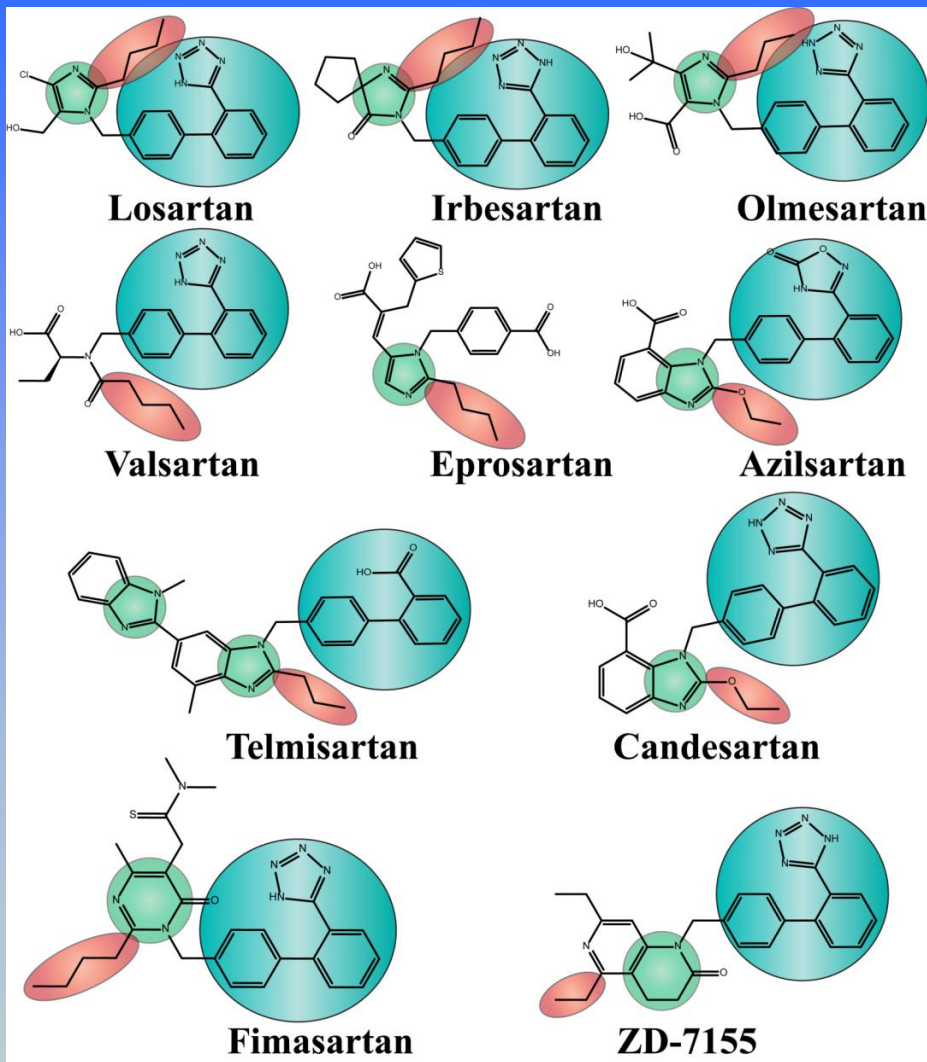


Losartan





**ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ
ΕΤΑΙΡΙΕΣ**

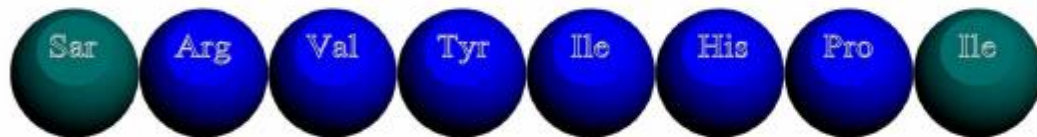




αγγειοτασίνη II



σαραλασίνη



σαριλεσίνη



τύπου I



τύπου II (σαρμεσίνη)



υβριδικός



Taber Robert I. (1936-)

1982-1995

- Το 1982 στη DuPont διεξάγεται έρευνα για την ανακάλυψη φαρμάκων που επιδρούν στο RAS.
- Τον Απρίλιο του 1982 στην DuPont ο RI Taber (20 χρόνια εμπειρία Schering Corporation) προσλαμβάνεται ως επικεφαλής της ερευνητικής ομάδας για την ανακάλυψη καινοτόμων φαρμάκων.
- Σταματά διάφορα προγράμματα στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

1982-1995

ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ

ΜΙΚΡΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ

1982-1995

- Ο AC Johnson επικεφαλής
- της ομάδας Φαρμακευτική Χημείας
- στηρίζει τον RI Taber στις επιλογές.
- Μελέτη AT1 ανταγωνιστών (όχι ACE αναστολείς προς ανταγωνισμό).
- JV Duncia (PhD από το Princeton) για να διεξάγει έρευνα στους AT1 ανταγωνιστές
- Πεπτιδική σύνθεση (κατ' αντιστοιχία με την καπτοπρίλη-δηλητήριο φιδιού)



Duncia John Vytautas
(1954-)

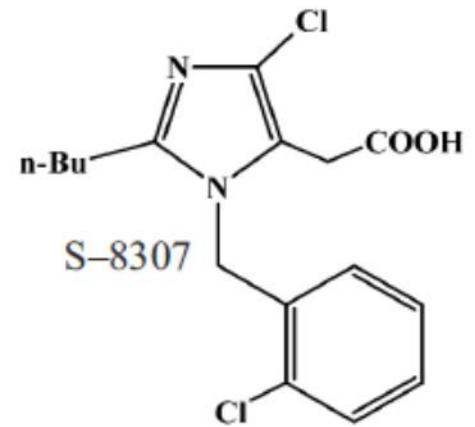
Μετά τη λήψη του PhD το 1981 στην οργανική χημεία από το Πανεπιστήμιο του Princeton, προσλήφθηκε από τον φαρμακευτικό τομέα της DuPont.

1982-1995

- Συντίθενται περισσότερες από 10000 ενώσεις χωρίς καμία επιτυχία!
- Το 1982 δημοσιεύονται δύο διπλώματα ευρεσιτεχνίας της φαρμακευτικής εταιρίας Takeda στα οποία παρουσιάζονται ιμιδαζολικά παράγωγα με υποτασική δράση και μη πεπτιδική δομή.

1982-1995

- Το 1982 προσλαμβάνεται στη DuPont ο DJ Carini (PhD MIT).
- Συνθέτει το μόριο
- S-8307 (δίπλωμα ευρεσιτεχνίας της Takeda)
- AT Chiu PC Wong
- (Φαρμακολογία PhD Πανεπιστήμιο Minnesota)
- In vitro (όχι ισχυρή δράση)
- In vivo (100 mg/Kg) π.χ. Άνθρωπος
- 70 Kg αντιστοιχεί 7 Kg



Wong Pancras C.

Ο φαρμακολόγος Wong που έλαβε το PhD από το Πανεπιστήμιο της Minnesota και προσλήφθηκε στην εταιρεία DuPont το 1983 ως υπεύθυνος για τα βιολογικά πειράματα.

1982-1995

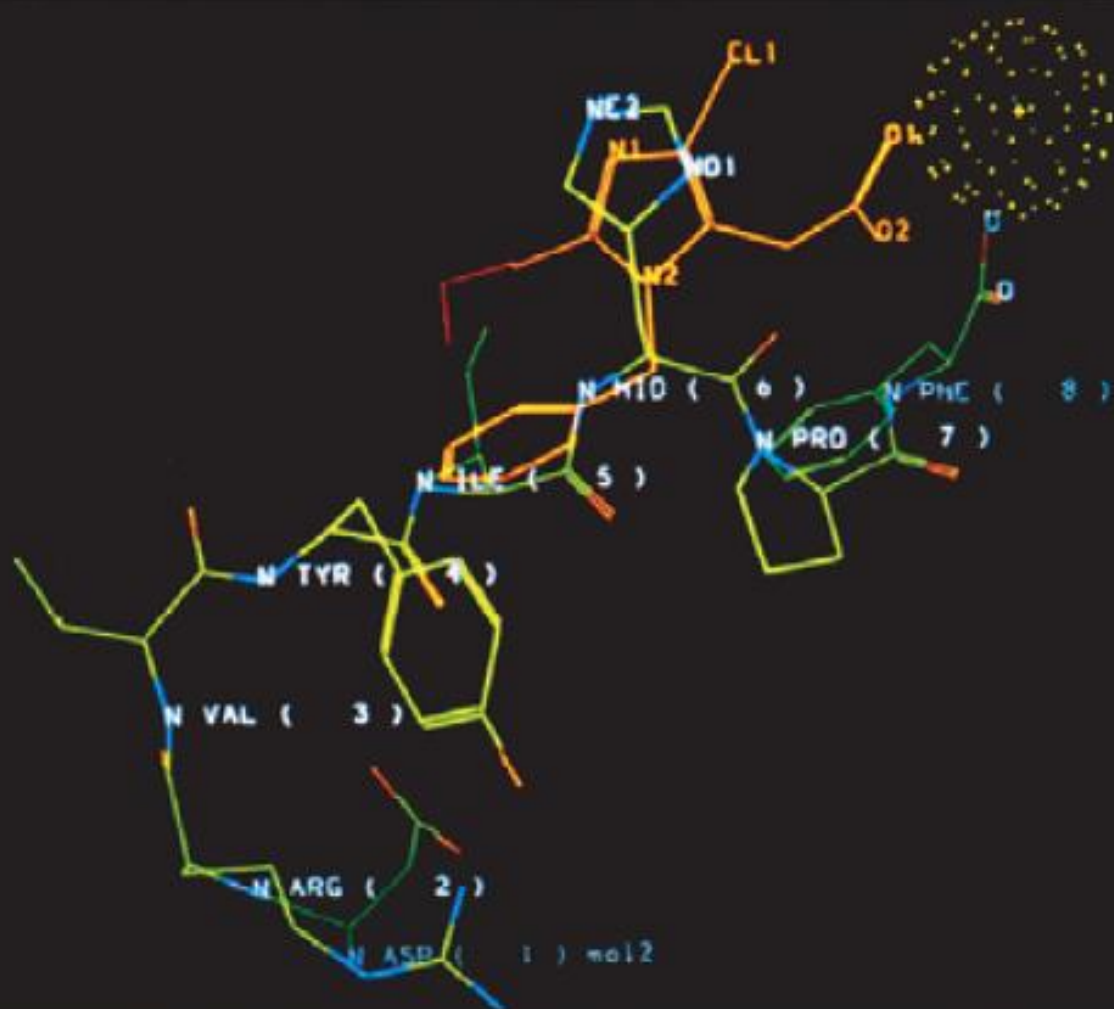
- Παρ' όλα τα μη ενθαρρυντικά αποτελέσματα ο Wong πιστεύει ότι πέτυχαν το πρώτο θετικό αποτέλεσμα. Υπήρχε κάποιο συνθετικό επιλεκτικό μόριο στο οποίο θα μπορούσε να βασιστεί ένας περαιτέρω ορθολογικός σχεδιασμός!
- Στην Takeda αποτυγχάνεται να παραχθεί ένα περισσότερο δραστικό μόριο.

1982-1995

- Ο Carini δεν συμφωνεί για τη συνέχιση αλλά ο Taber επιτάσσει να προχωρήσει η έρευνα.
- Ο Carini δεν πετυχαίνει κάτι σημαντικό.
- Ο Duncia σταματά την πεπτιδική σύνθεση και επικουρεί μέσω της Μοριακής Μοντελοποίησης για τη βελτιστοποίηση της δομής του S-8307.

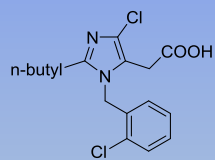
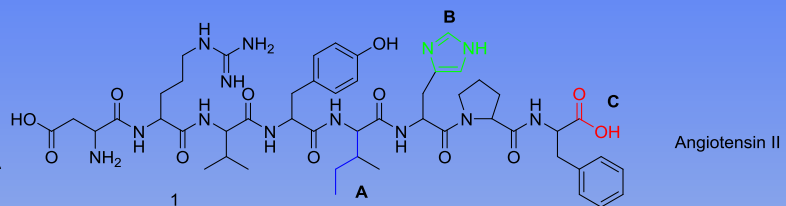
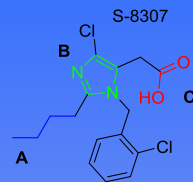
1982-1995

- Ο ηλεκτρονικός υπολογιστής ήταν ένα ολόκληρο δωμάτιο. Χειριστής ήταν ο WC Ripka.
- Μελέτη διαμόρφωσης της Αγγειοτασίνης II στο νερό.
- S-8307 μιμείται το C-τελικό τμήμα.

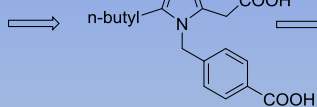


1982-1995

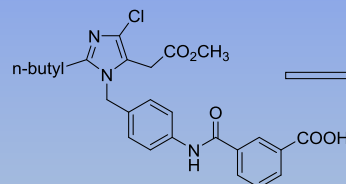
- Επόμενο βήμα EXP-6155, περιέχει δεύτερη όξινη λειτουργική ομάδα
- Δεκαπλάσια δραστικότητα
- Πολλά μόρια
- EXP-6803 10 φορές ακόμη δραστικότερο, όχι όμως από το στόμα.
- EXP-7711. Μετά από πολλές προσπάθειες. Πέρασαν την προθεσμία. Μόριο δραστικό από το στόμα.



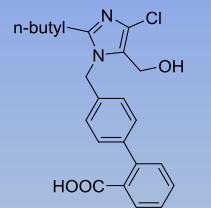
2 (S-8307)
IC₅₀=40 mM



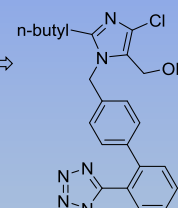
3 (EXP-6155)
IC₅₀=1.2 mM



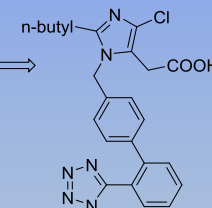
4 (EXP-6803)
IC₅₀=0.12 mM



5 (EXP-7711)
IC₅₀=0.30 mM



6 (Losartan)
IC₅₀=0.019mM



7 (EXP-3174)
IC₅₀=0.013 μM



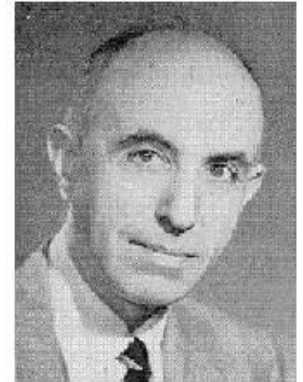
Langmuir Irving
(1881-1957)

Βιοϊσοστερισμός. Η έννοια προήλθε από αυτή του ισοστερισμού που πρότεινε το 1919 ο Langmuir. Ισοστερισμός σημαίνει ότι τα άτομα ή ομάδες φέρουν ίσο αριθμό ηλεκτρονίων, είναι δηλαδή ισοηλεκτρονιακά ή ισοηλεκτρονιακές. Παραδείγματα αποτελούν οι τριάδες H , He , Li^+ και O^2- , F^- , Ne επειδή περιέχουν δύο και δέκα ηλεκτρόνια αντίστοιχα.

Το 1951 ο Friedman επέκτεινε την έννοια στον βιοϊσοστερισμό. Είναι ισοστερείς ομάδες οι οποίες έχουν ίδιο τύπο βιολογικής απόκρισης.

Το 1979 ο Thornber διευρύνει περαιτέρω την έννοια του βιοϊσοστερισμού σε ομάδες που έχουν όμοιες φυσικές και χημικές ιδιότητες και παράγουν παρόμοια βιολογική δράση.

Το 1991 ο Burger δίνει μια νέα διάσταση στην έννοια του βιοϊσοστερισμού. Αναφέρεται σε ομάδες ή ενώσεις οι οποίες παρουσιάζουν παρόμοια μοριακά σχήματα, όγκους κατανομή ηλεκτρονίων και φυσικές ιδιότητες.



Burger Alfred
(1905-2000)

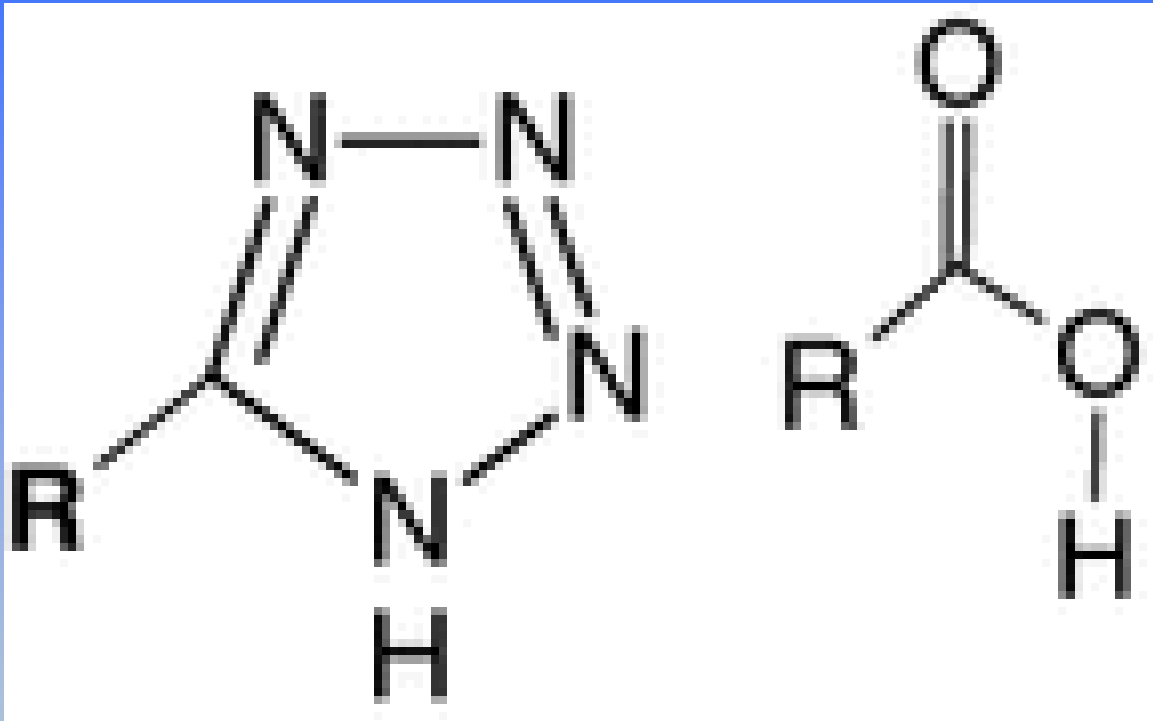
1982-1995

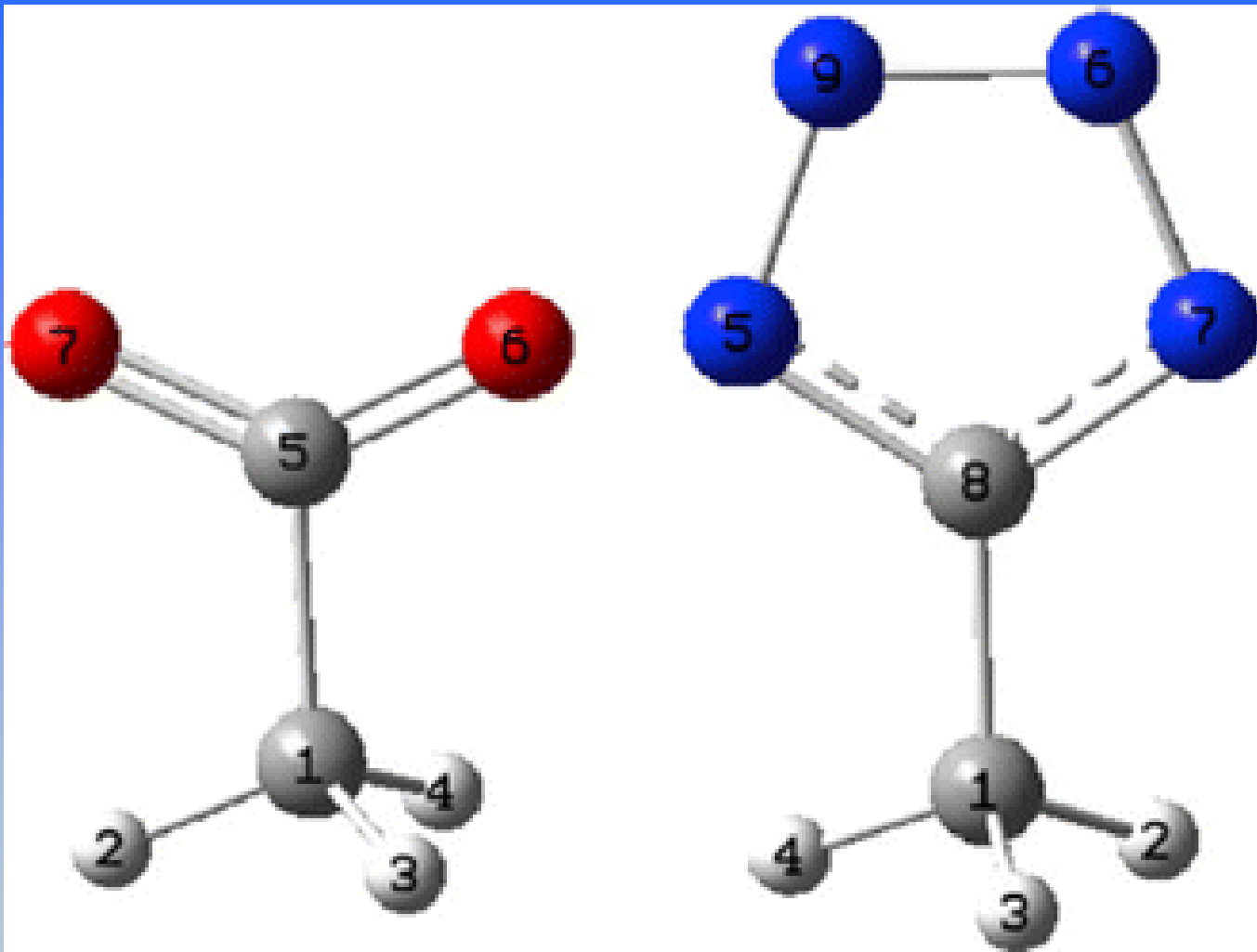
- COOH σε τετραζόλιο. Λοσαρτάνη. Θρίαμβος
- Τετραζόλη στο ξίδι
- Στη φαρμακευτική χημεία αλλά όχι σε φάρμακο.
- 1000 φορές πιο ισχυρό από το S-8307.

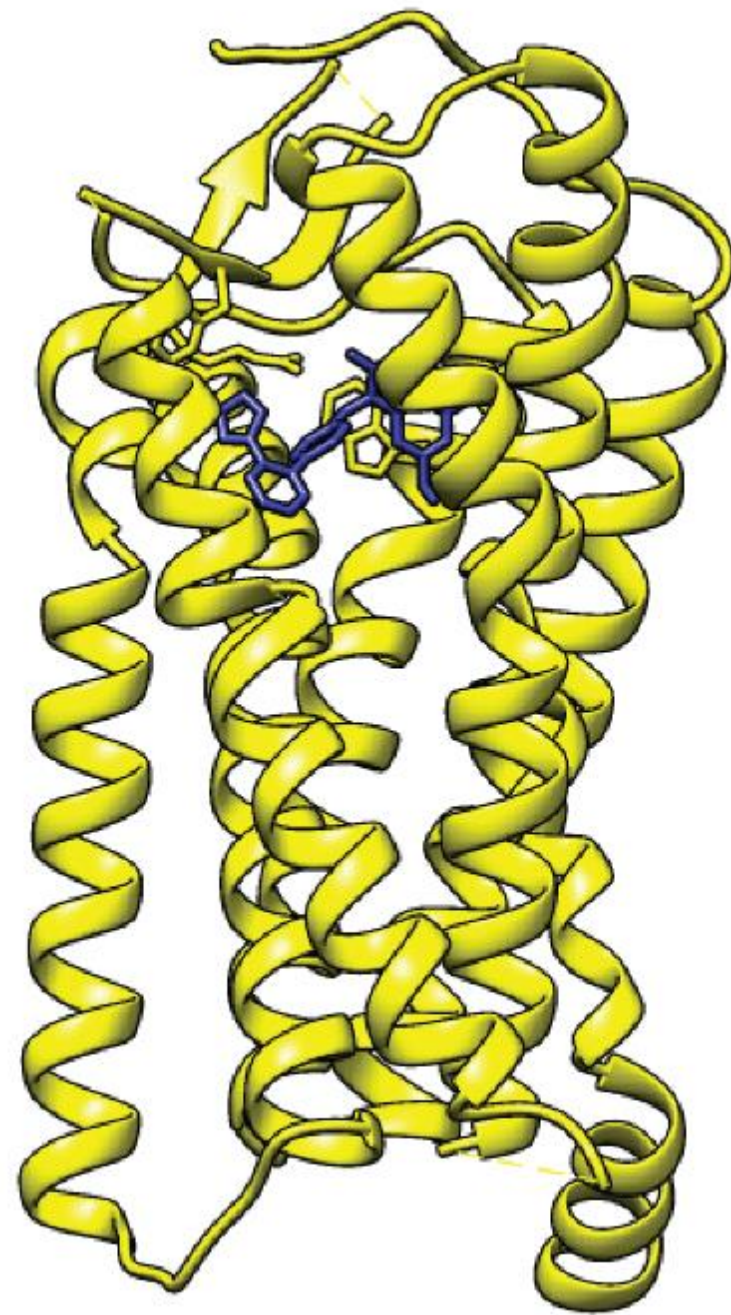
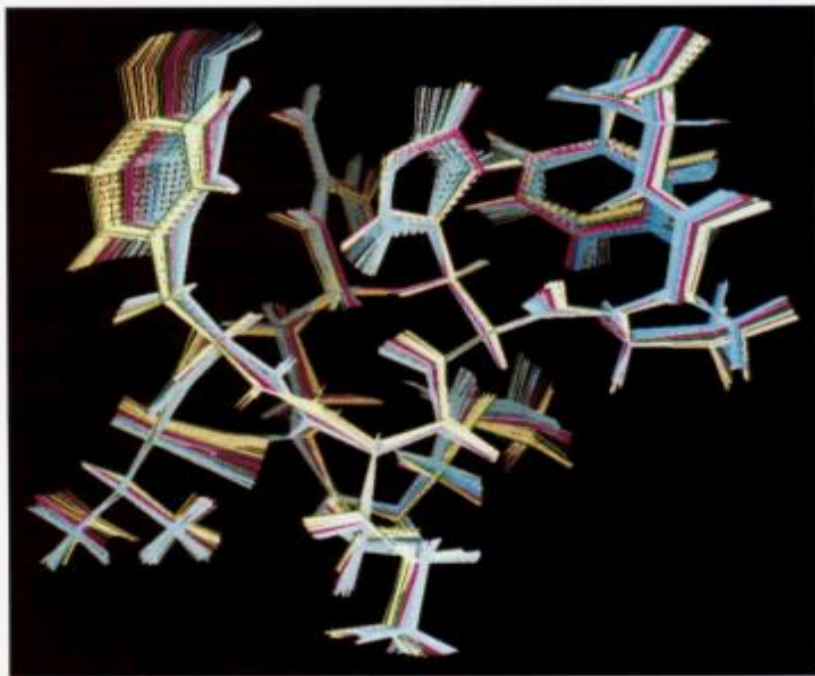
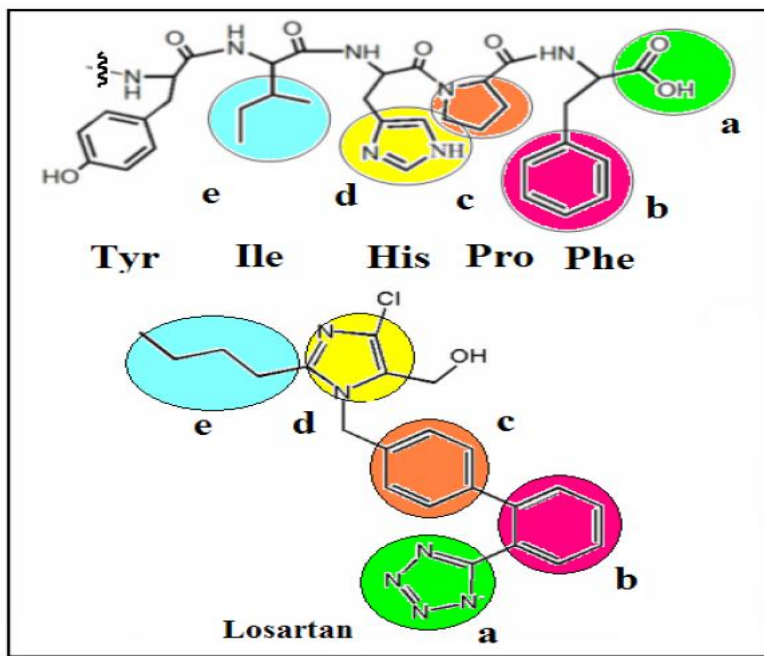
Dunçia και τετραζόλιο

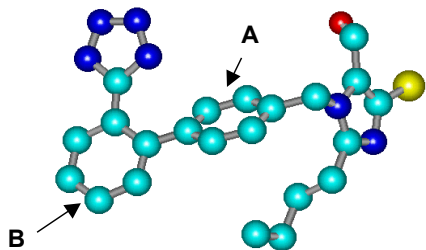
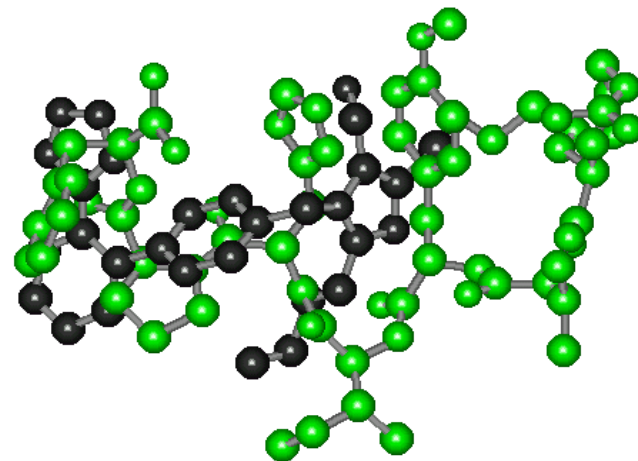
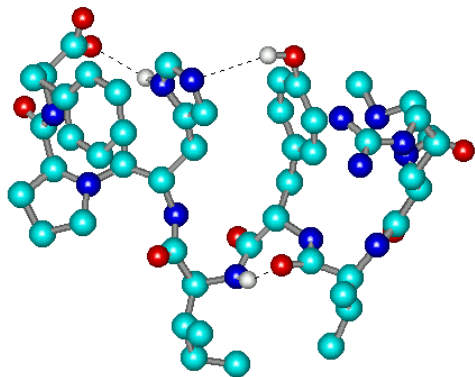


Πώς οδηγήθηκε ο Dunçia στο τετραζόλιο; Με τη σκέψη του και χωρίς να γνωρίζει την ύπαρξή του, ψάχνει σε ένα βιβλίο Οργανικής Χημείας που αγόρασε στις εκπτώσεις και στοίχιζε μόνο δύο δολάρια στον 18ο δρόμο της Πέμπτης Λεωφόρου του Μανχάτταν (Barnes & Noble). Σε αυτό βρήκε την παρασκευή του τετραζολίου και αφού ζήτησε την πρόδρομη ένωση από τον Carini, κατόρθωσε και το παρασκεύασε.





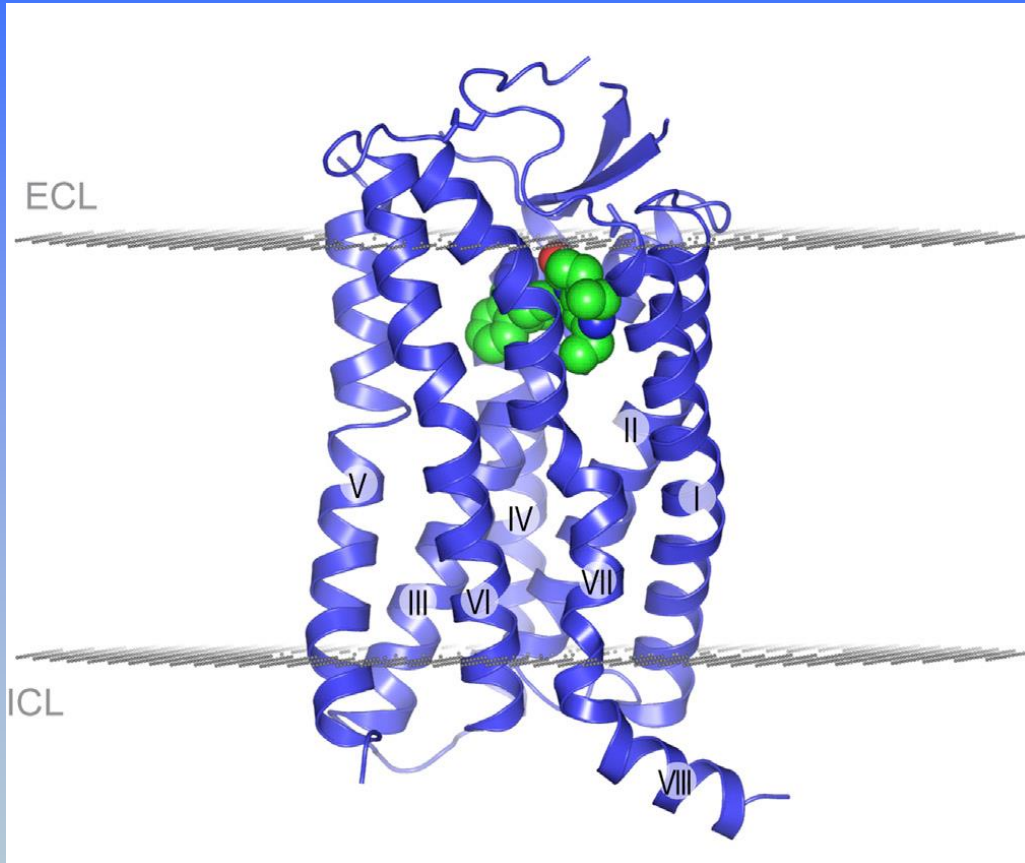




T. Mavromoustakos, A. Kolocouris, M. Zervou, P. Roumelioti, J. Matsoukas, R. Weisemann. An effort to understand the molecular basis of hypertension through the study of conformational analysis of losartan and sarmesin using a combination of Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy and theoretical calculations **J. Med. Chem.** 42(10) 1714-1722 (1999).

J. Matsoukas, J. Hondrelis, M. Keramida, T. Mavromoustakos, A. Makriyannis R. Yamdagni, Q. Wu, G. Moore: Role of the NH₂-terminal Domain of ANG II and [Sar¹] ANG II on Conformation and Activity: NMR Evidence for Aromatic Ring Clustering and Peptide Backbone Folding Compared to [Des^{1,2,3}] ANG II *J. Biol. Chem.* 269, 5303-5312 (1994).

AT1 RECEPTOR



The Nobel Prize in Chemistry 2017



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Jacques Dubochet
Prize share: 1/3



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Joachim Frank
Prize share: 1/3



© Nobel Media. Ill. N. Elmehed
Richard Henderson
Prize share: 1/3

Jacques Dubochet

University of Lausanne, Switzerland

Joachim Frank

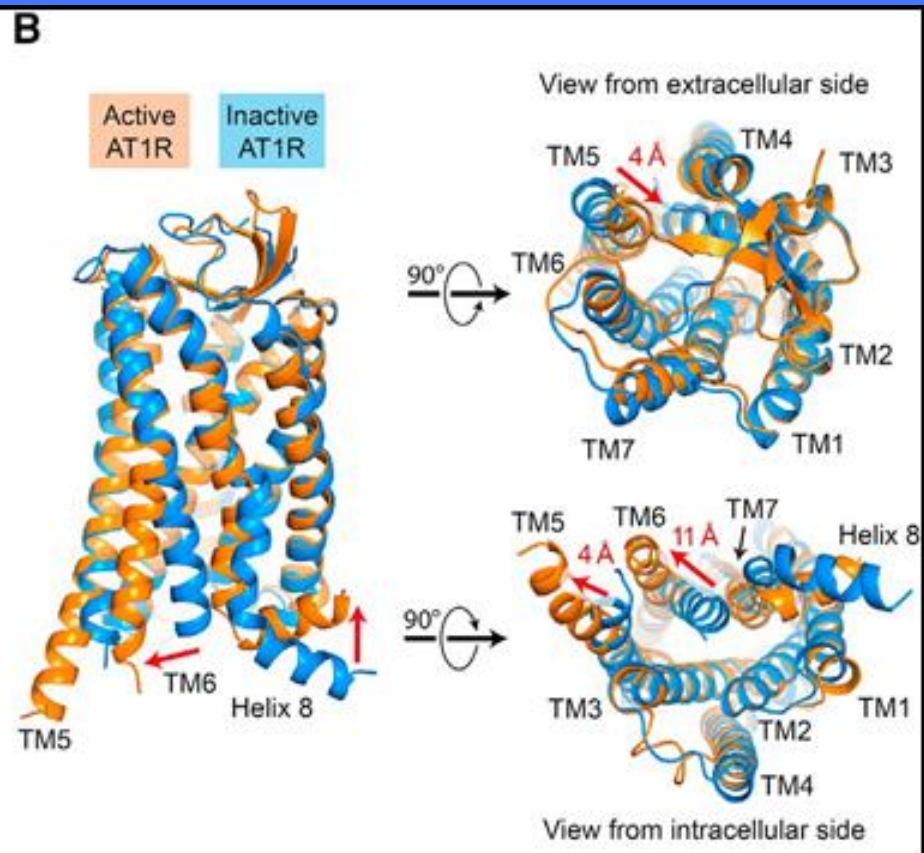
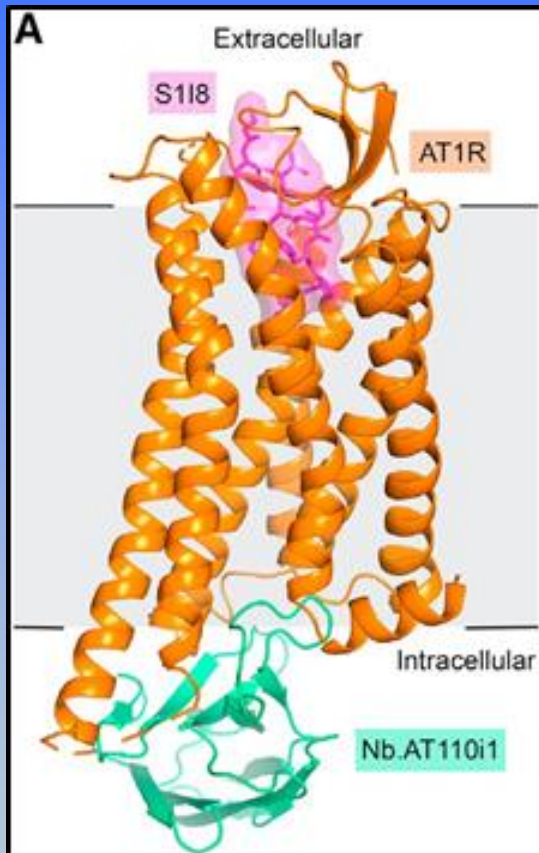
Columbia University, New York, USA

and

Richard Henderson

MRC Laboratory of Molecular Biology,
Cambridge, UK

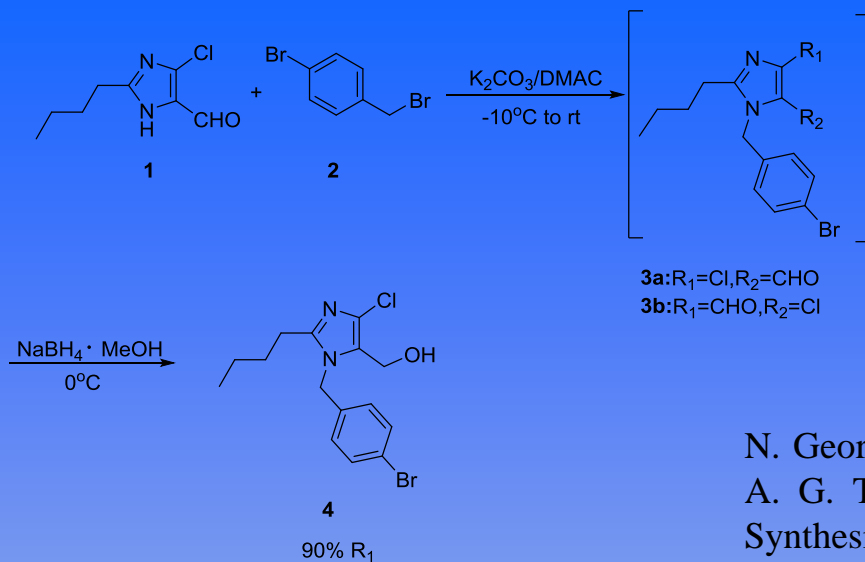
"for developing cryo-electron microscopy for the high-resolution structure determination of biomolecules in solution"



1982-1995

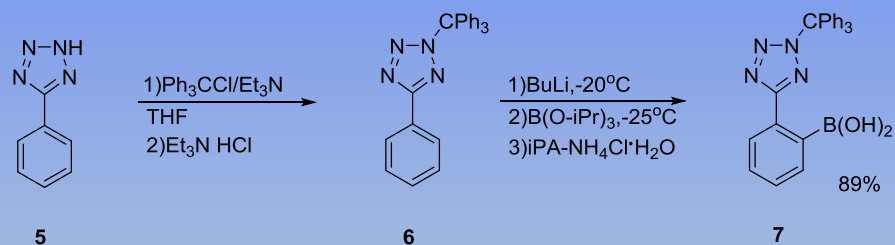
- DuPont και Merck ενώνουν τις δυνάμεις τους για κλινικές δοκιμές.
- Απρίλιο 1995 η λοσαρτάνη εγκρίνεται από το FDA ως φάρμακο.
- Merck Cozaar και Hyzaar (διουρητικό)
- Μετά το 2001 η DuPont δεν υφίσταται ως φαρμακευτική εταιρία.
- >3 δισεκατομμύριο δολάρια το 2005

Scheme 1

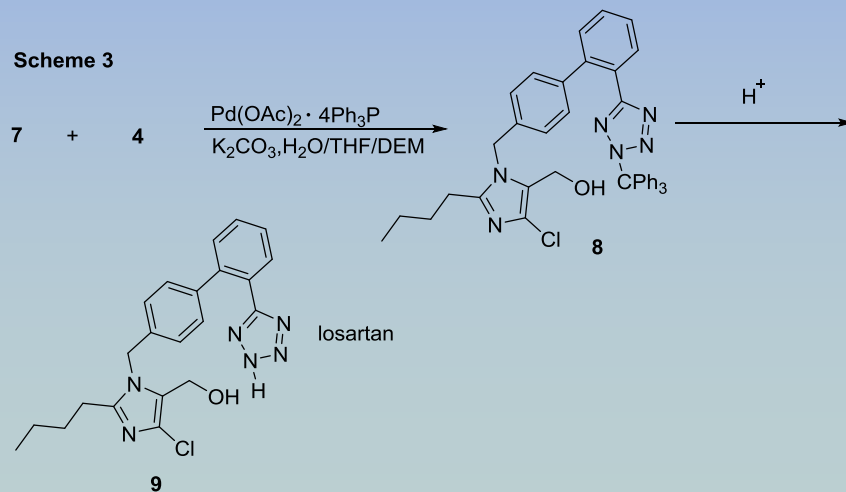


N. Georgiou, V. K. Gkalpinos, S. D. Katsakos, S. Vassiliou, A. G. Tzakos, **T. Mavromoustakos**. Rational Design and Synthesis of AT1R Antagonists. **Molecules** 26, 2927 (2021).

Scheme 2



Scheme 3



Αλίσκιρένη



A.P. Politi, S. Durdagi, P.M. Minakakis, T. Mavromoustakos, G. Kokotos. Development of Accurate Binding Affinity Predictions of Novel Renin Inhibitors through Molecular Docking Studies. **J. Mol. Gr. Mod.** 29 425-435 (2010).

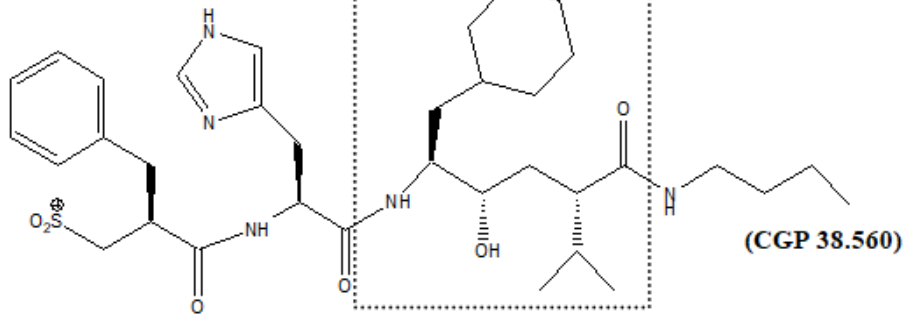
Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His¹⁰-Leu¹¹-Val-Ile-His...

Pro-His-Pro-Phe-His¹⁰-Phe¹¹-Phe-Val-Tyr-Lys (RIP)

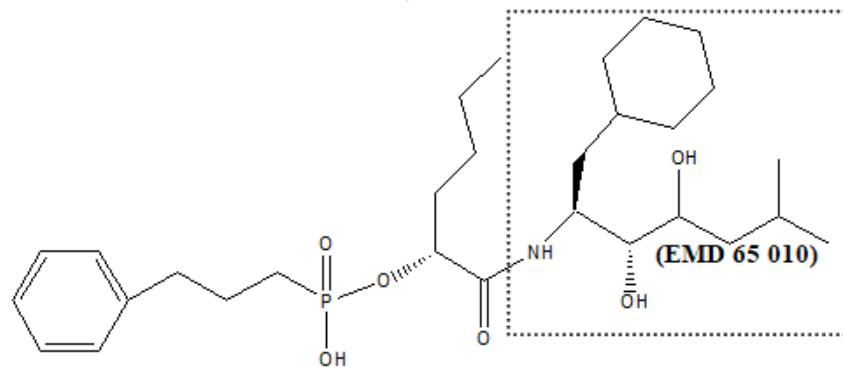
Iva-His-Pro-Phe-His-NH

Leu-Phe-NH₂

(SCRIP)

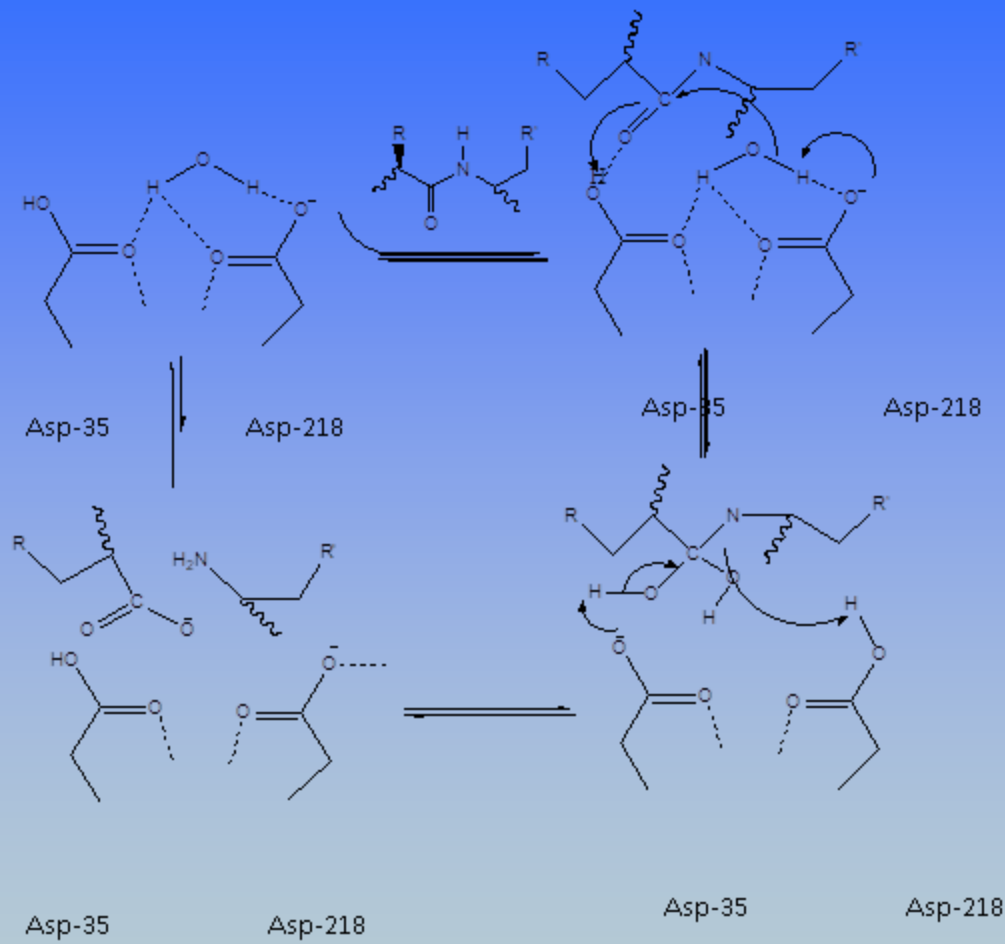


(CGP 38.560)

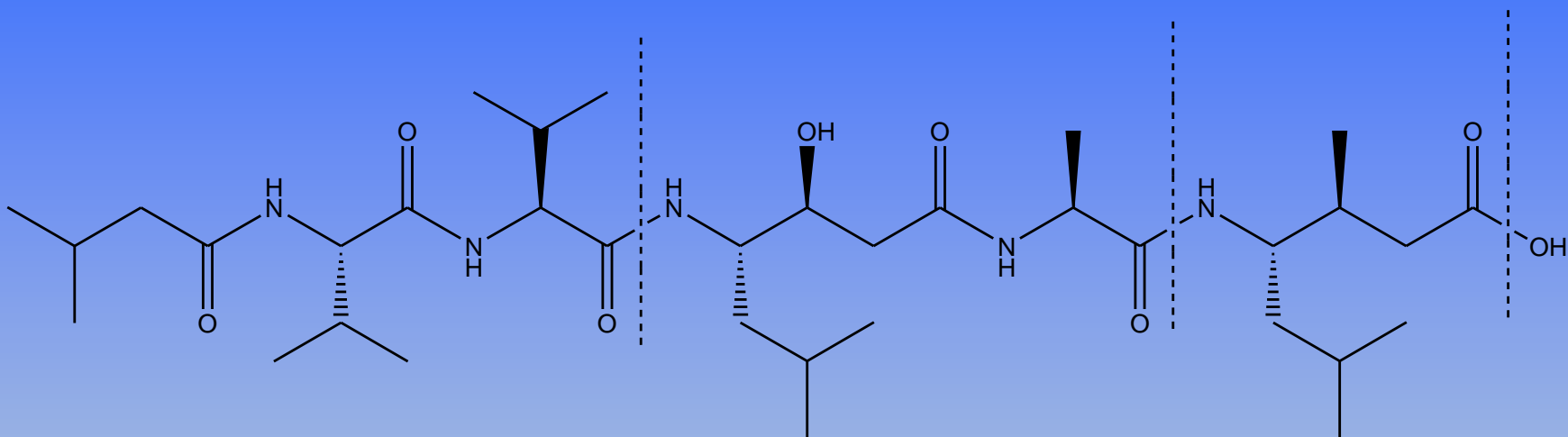


(EMD 65 010)

Πορεία σύνθεσης πεπτιδομιμητικών ανταγωνιστών της ρενίνης.

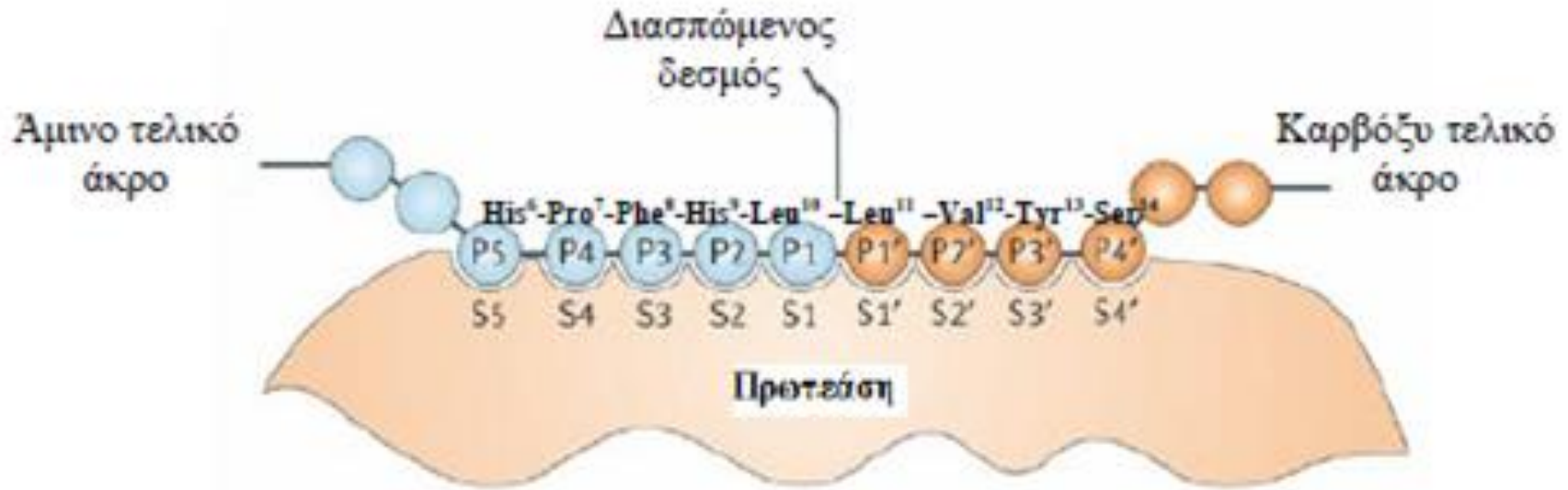


Ο μηχανισμός δημιουργίας της τετραεδρικής μεταβατικής κατάστασης στην ασπαρτυλική πρωτέαση

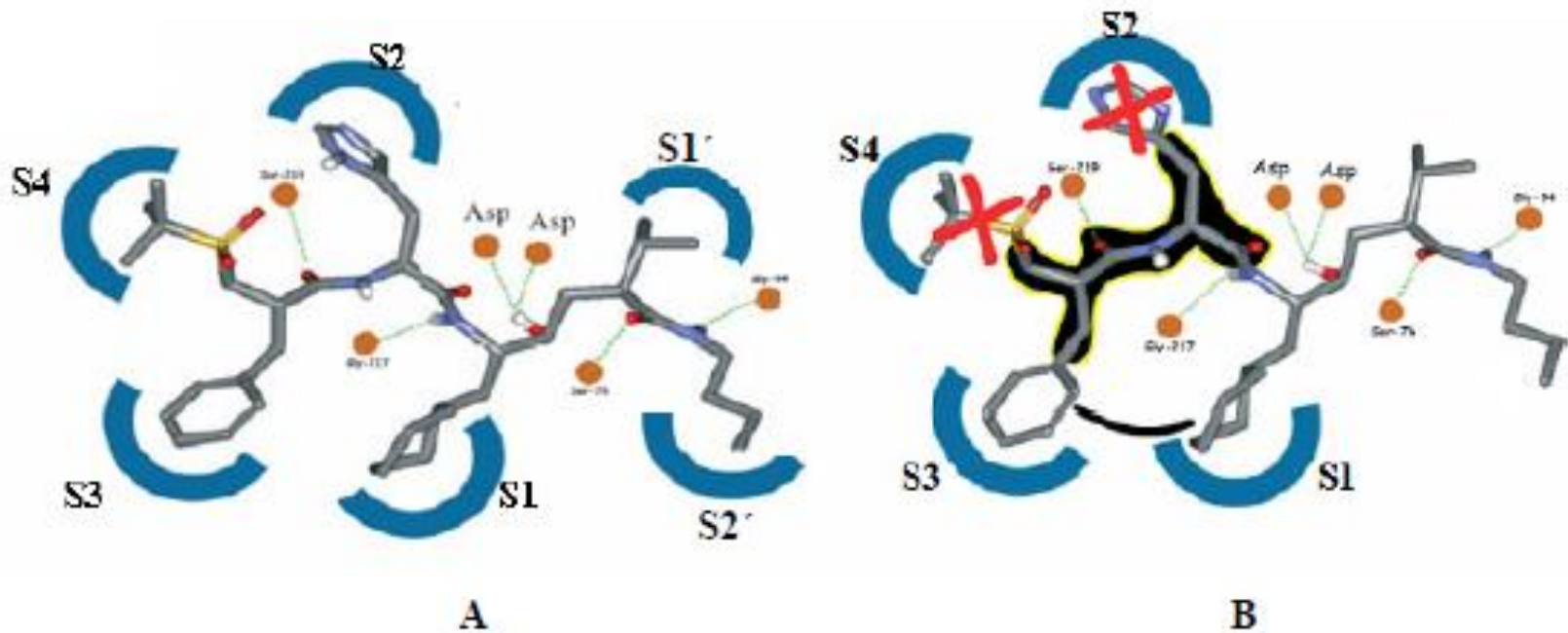


Το μόριο της πεστατίνης

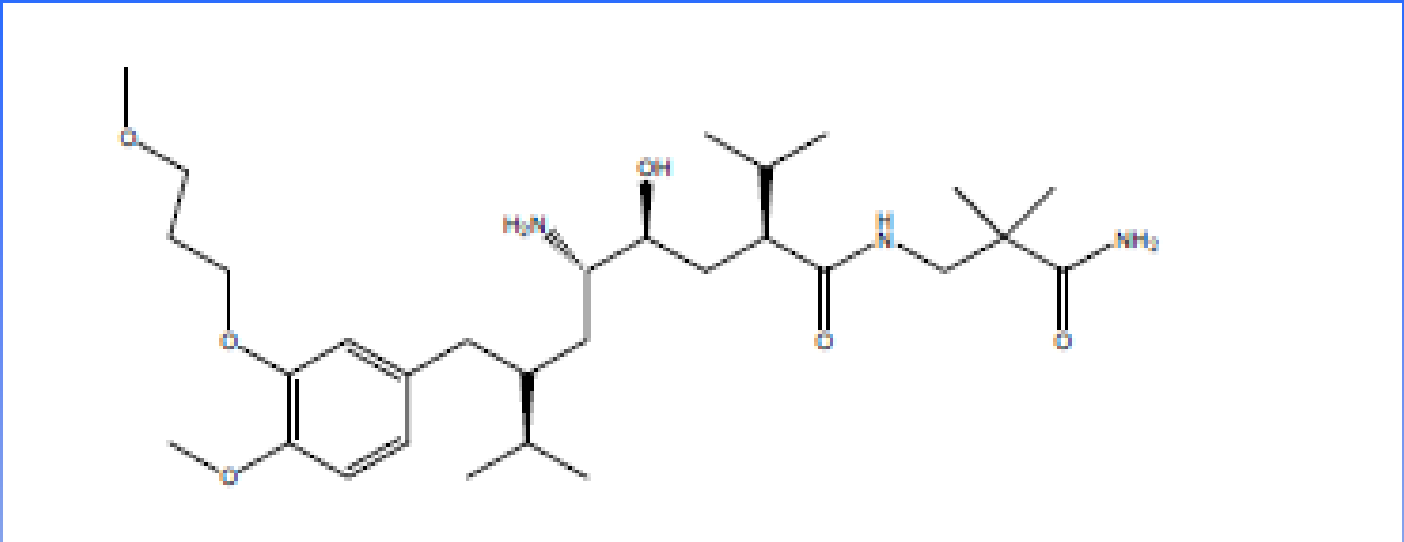
Υπόστρωμα – Αγγειοτασινογόνο



Το υπόστρωμα της ασπαρτικής πρωτεάσης της ρενίνης το οποίο περιέχει θήκες (pockets) και θέσεις (sites) για τη δέσμευση αναστολέων.



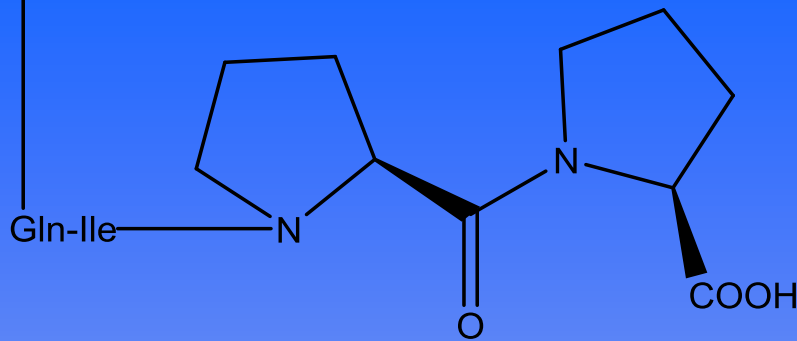
(A) Μοριακές αλληλεπιδράσεις CGP 38560 με το ένζυμο της ρενίνης (B) Ορθολογικός σχεδιασμός βασισμένος στον αναστολέα CGP 38560.



Η χημική δομή της αλυσκιρένης η οποία κυκλοφόρησε στο εμπόριο με την ονομασία Tekturna ή Resilez.

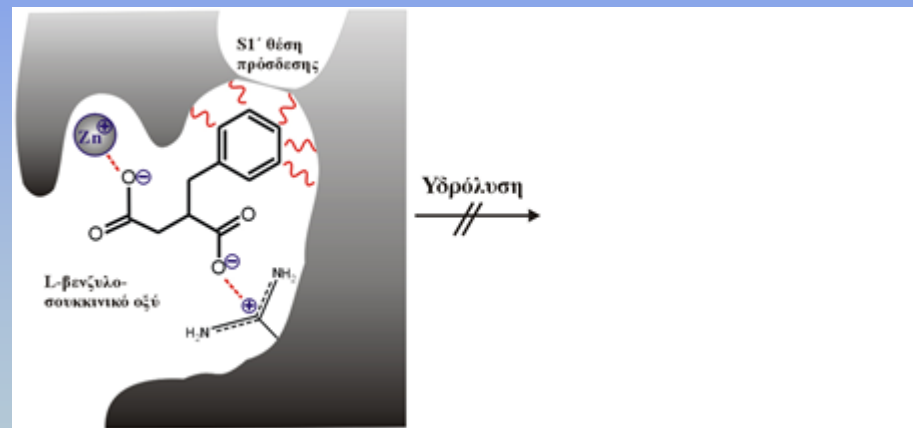
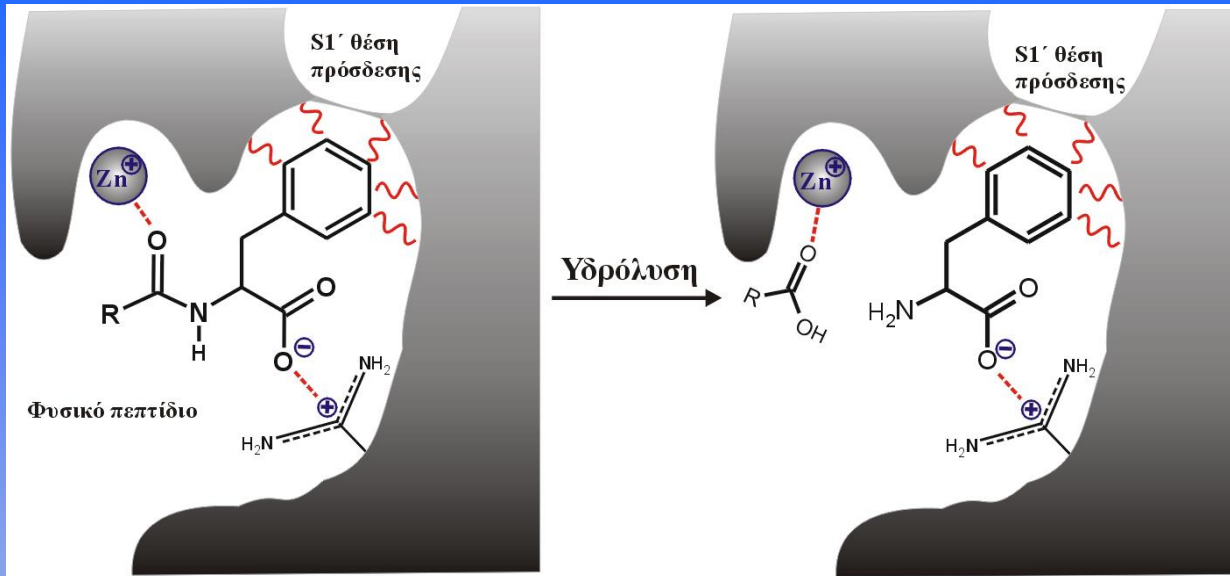
Pro-Arg-Pro-Trp-*p*-Glu

Ένωση I (teprotide)



(α) Το τεπροτίδιο απεδείχθη ένα ισχυρό αντιυπερτασικό φάρμακο με περιορισμένη χρήση λόγω τους κόστους και της αδυναμίας δράσης του από το στόμα.

(β) Σχέσεις δομής δράσης με ανάλογα του τεπροτιδίου και BPP5a βοήθησαν να βελτιωθεί το αναδυόμενο υποθετικό μοντέλο του ενεργού κέντρου του ACE, το οποίο θεωρήθηκε να είναι μια μεταλλοπεπτιδάση ψευδαργύρου. Η τελική ακολουθία Trp-Ala-Pro του BPP5a (Glu-Lys-Trp-Ala-Pro) ή της σχετιζόμενης αλλά πολύ σταθερότερης ακολουθίας Phe-Ala-Pro του BPP5a βρέθηκε να είναι βέλτιστη στη δράση του ενεργού κέντρου του ACE.



Μηχανισμός δράσης του L-βενζυλοσουλκκινικού οξέος. Το L-βενζυλοσουλκκινικό οξύ θεωρείται «byproduct analog» επειδή διασπάται σε δύο τμήματα.