

ΑΝΤΩΝΗΣ ΚΟΛΟΚΟΥΡΗΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑΣ

Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

Γιατί "χρειάζεται" η χημεία στη
Φαρμακευτική;



Θεραπευτική και
Φαρμακευτική Επιστήμη

γνώσεις "ιατρικής" επιστήμης
(φυσιολογία, ανατομία, τοξικολογία,
φαρμακολογία, βιοφαρμακευτική κλπ)



γιατρός

γνώσεις της χημείας της Θεραπευτικής
(φαρμακευτική χημεία, χημική βάση της
φαρμακολογίας, χημική βιολογία κλπ)



φαρμακοποιός

Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

Γιατί χρειάζεται η οργανική
χημεία στη Φαρμακευτική;

γνώσεις της χημείας της Θεραπευτικής
φαρμακευτική χημεία (4,5,6,7 εξάμηνο)

φαρμακολογία
(αλληλεπιδράσεις
φαρμάκου-υποδοχέα)

οργανική χημεία
(σύνθεση φαρμάκων, αλληλεπιδράσεις
φαρμάκου-υποδοχέα)

Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

Γιατί χρειάζεται η οργανική χημεία στη Φαρμακευτική;

οργανική χημεία

(σύνθεση φαρμάκων, αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-υποδοχέα)

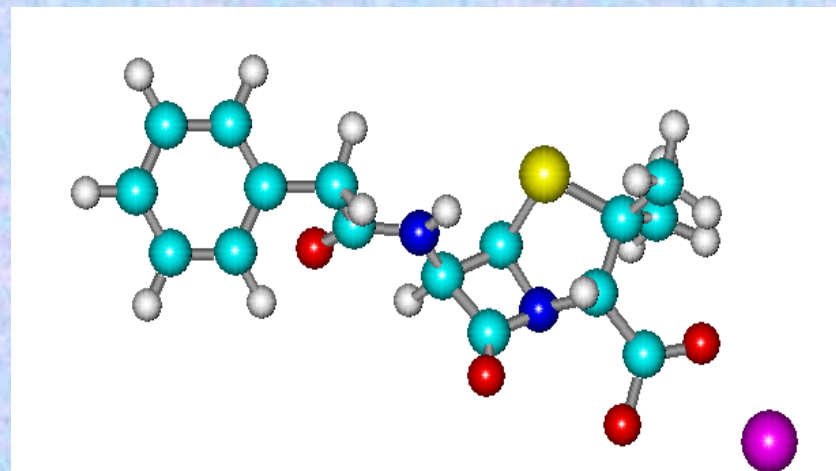
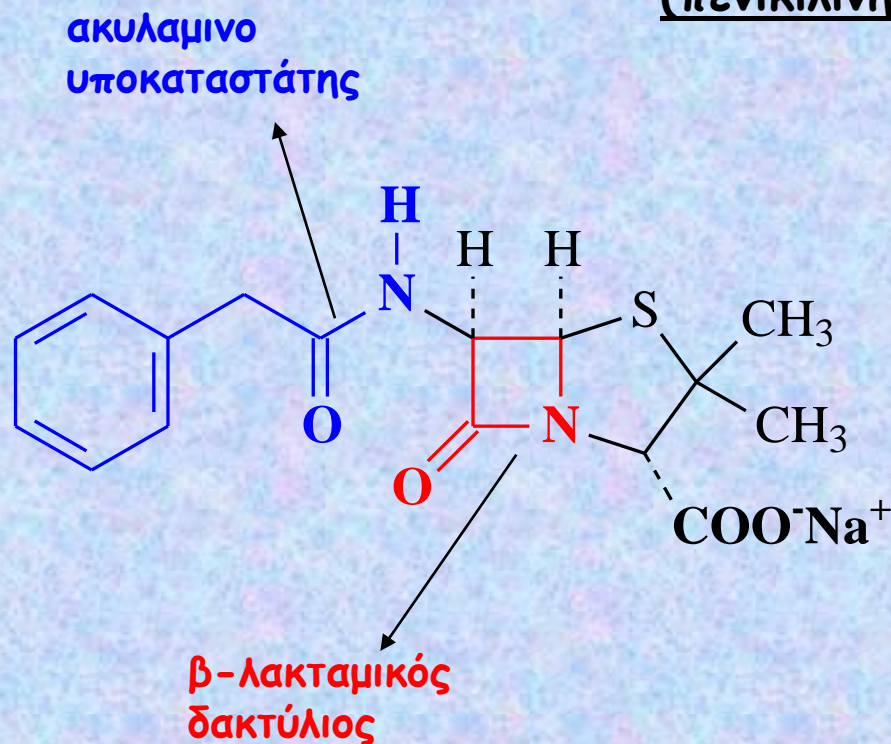


εκμάθηση μιας πολύ προσεγγιστικής "γλώσσας" που προβλέπει εντούτοις τη φύση με καλή ακρίβεια και έχει οδηγήσει στα περισσότερα σημερινά φάρμακα

Η ΧΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ

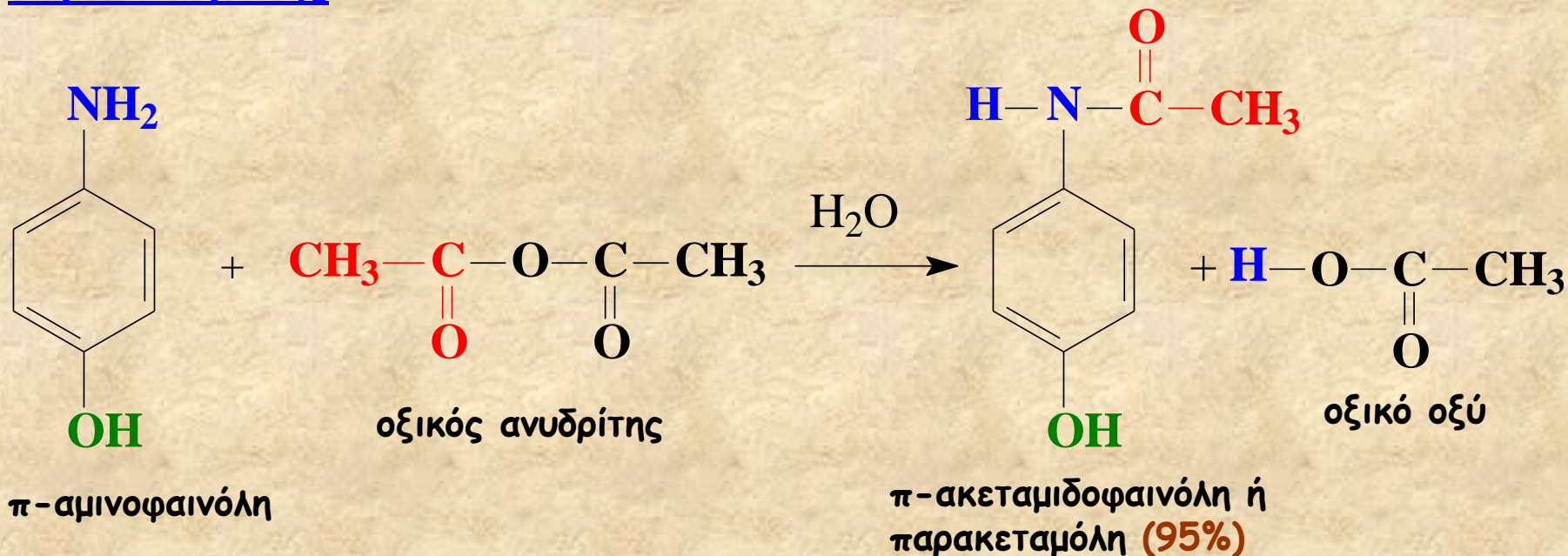
φαρμακευτική Χημεία

βενζυλοπενικιλίνη
(πενικιλίνη G)



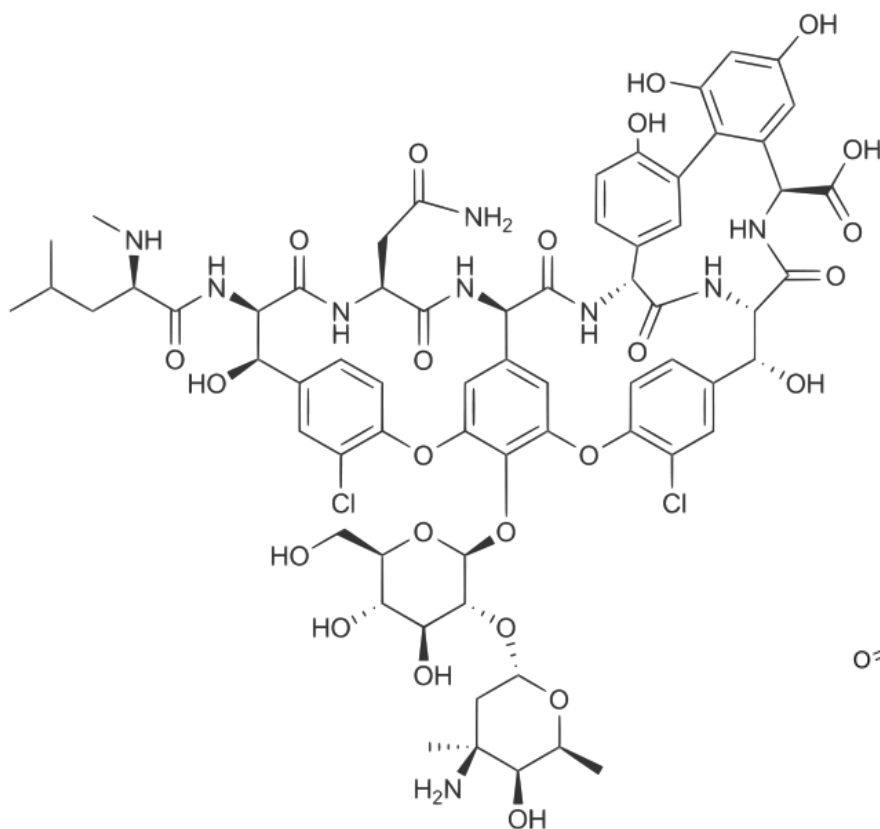
φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που ασχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

👉 σύνθεση παρακεταμόλης

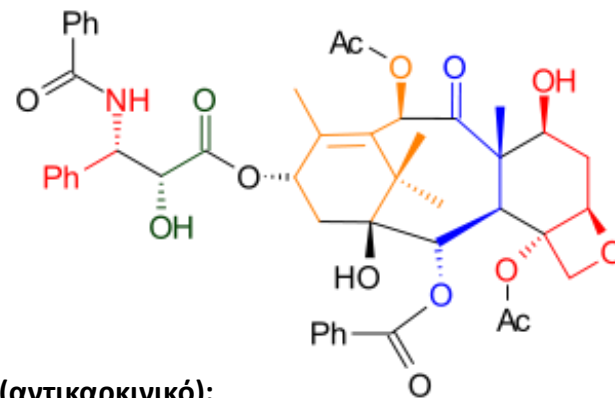


ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας: σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων

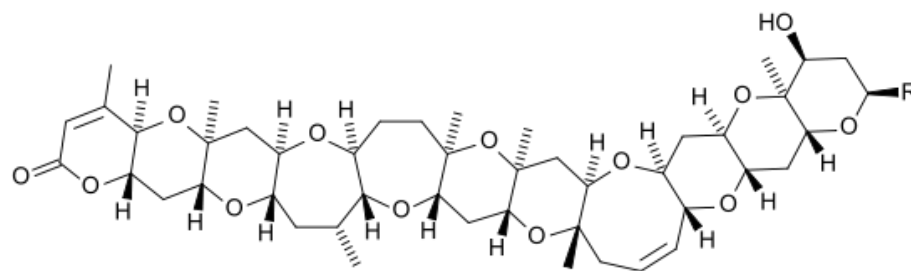


Vancomycin (αντιμικροβιακό κατά θανατηφόρων μικροβίων)
Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, *38*, 240



Taxol (αντικαρκινικό):

Nicolaou K. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 653.



Brevetoxin B

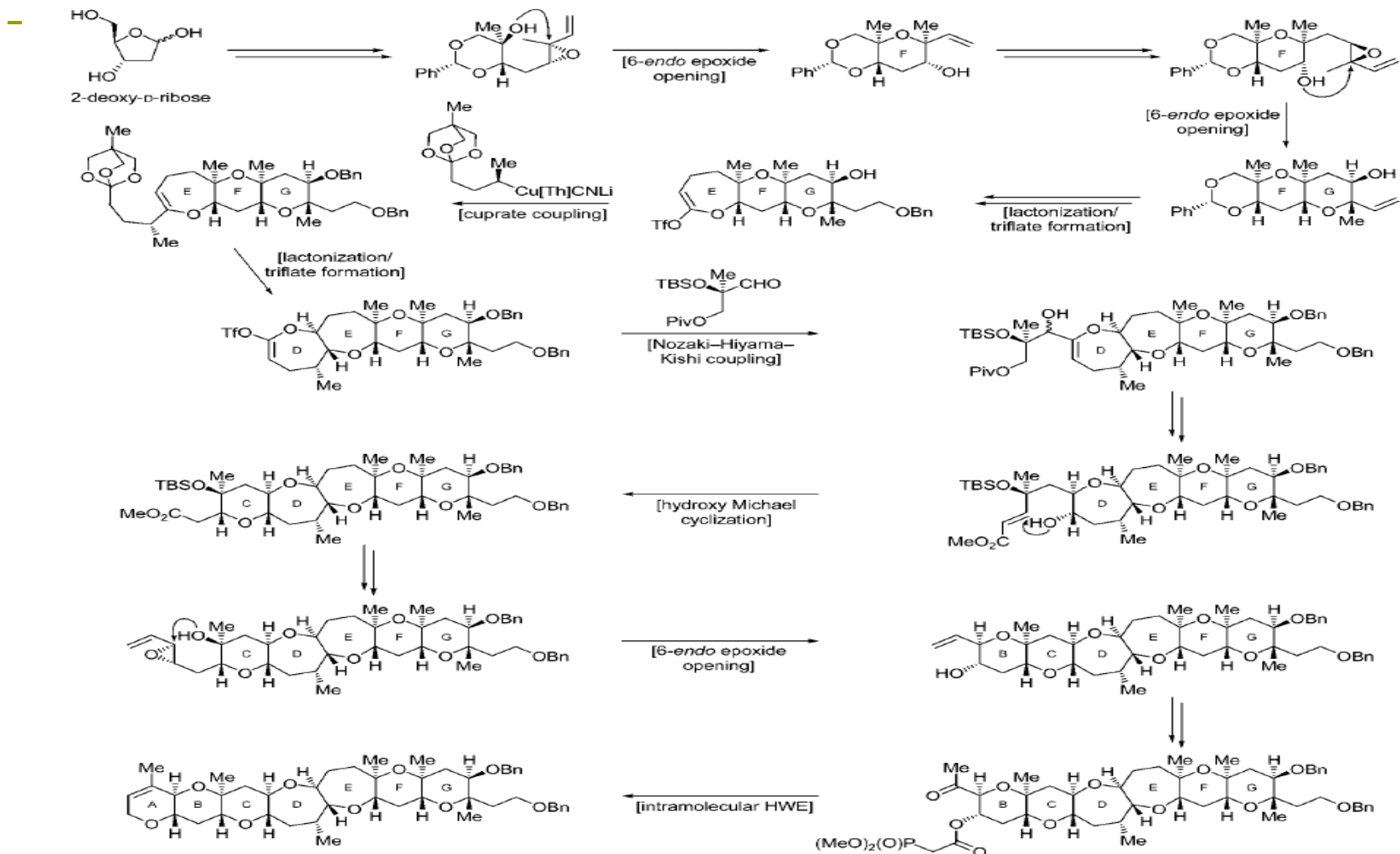
Nicolaou K. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252.

Brevetoxin A και Β (πολυαιθερικές νευροτοξίνες):

Nicolaou et al. *Nature* **1998**, *392*, 264

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας: Σύνθεση Βrevetoxin B



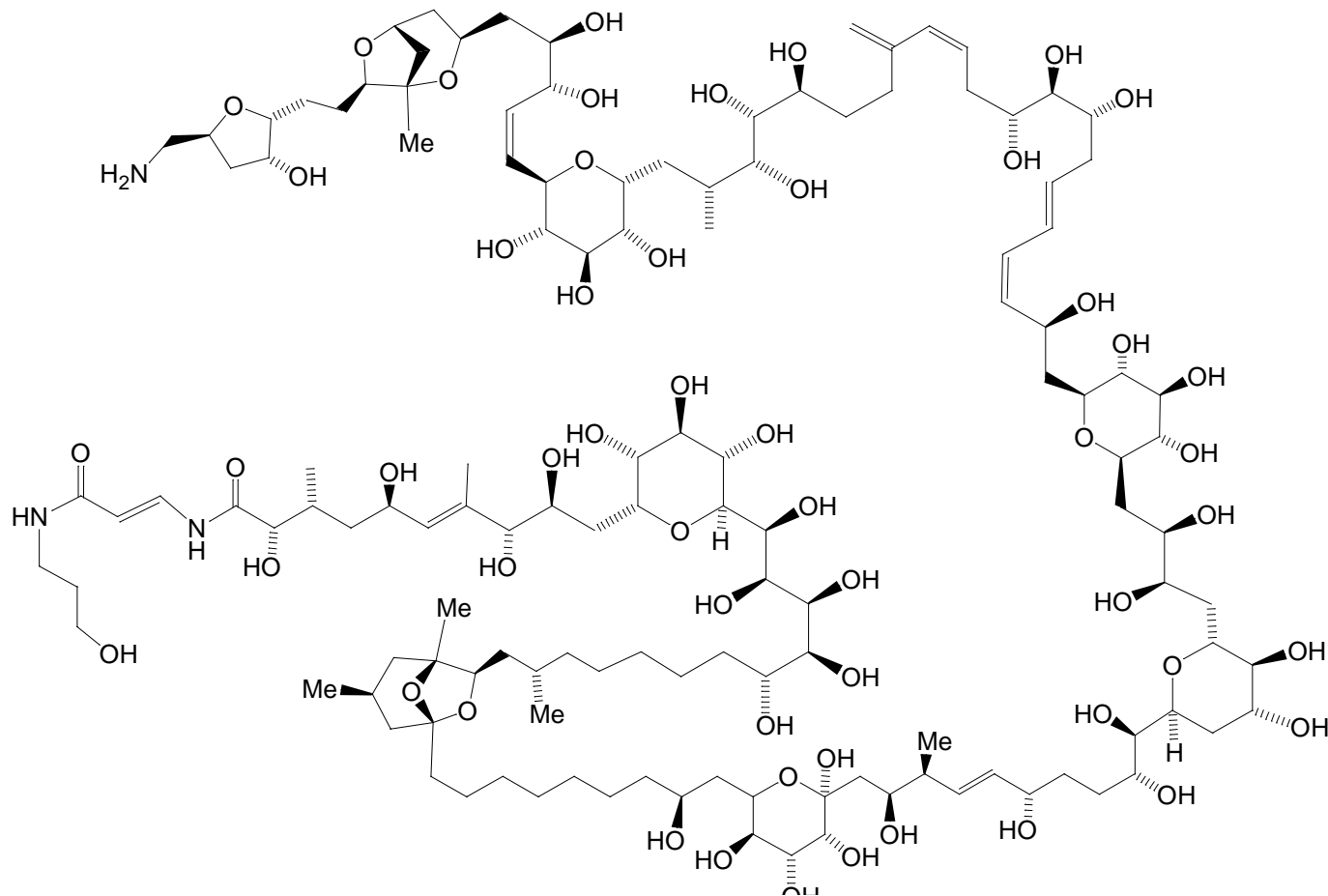
Brevetoxin B

Nicolaou K. C. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10252;

Nicolaou K. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 951.

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας:
σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων



"Synthesis of Palytoxin from Palytoxin Carboxylic-Acid". E. M. Suh and Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116** (24): 11205–11206. "Total Synthesis of Palytoxin Carboxylic-Acid and Palytoxin Amide". R. W. Armstrong, J. M. Beau, Y. Kishi *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1989, **111**, 7530–7533.

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας: Βραβεία Nobel χημείας

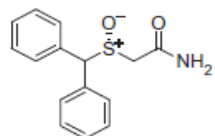
TABLE I. Nobel Prizes in Chemistry for Organic Synthesis and Related Areas (1901–2008)

year	laureate	citation
1902	Emil Fischer	"in recognition of the extraordinary services he has rendered by his work on sugar and purine syntheses"
1905	Adolf von Baeyer	"in recognition of his services in the advancement of organic chemistry and the chemical industry, through his work on organic dyes and hydroaromatic compounds"
1910	Otto Wallach	"in recognition of his services to organic chemistry and the chemical industry by his pioneer work in the field of alicyclic compounds"
1912	Victor Grignard	"for the discovery of the so-called Grignard reagent, which in recent years has greatly advanced the progress of organic chemistry"
	Paul Sabatier	"for his method of hydrogenating organic compounds in the presence of finely disintegrated metals whereby the progress of organic chemistry has been greatly advanced in recent years"
1930	Hans Fischer	"for his researches into the constitution of haemin and chlorophyll and especially for his synthesis of haemin"
1937	Norman Haworth	"for his investigations on carbohydrates and vitamin C"
	Paul Karrer	"for his investigations on carotenoids, flavins and vitamins A and B ₂ "
1938	Richard Kuhn	"for his work on carotenoids and vitamins"
1939	Adolf Butenandt	"for his work on sex hormones"
	Leopold Ruzicka	"for his work on polymethylenes and higher terpenes"
1947	Sir Robert Robinson	"for his investigations on plant products of biological importance, especially the alkaloids"
1950	Otto Diels and Kurt Alder	"for their discovery and development of the diene synthesis"
1955	Vincent du Vigneaud	"for his work on biochemically important sulphur compounds, especially for the first synthesis of a polypeptide hormone"
1957	Lord (Alexander R.) Todd	"for his work on nucleotides and nucleotide co-enzymes"
1963	Karl Ziegler and Giulio Natta	"for their discoveries in the field of the chemistry and technology of high polymers"
1964	Dorothy Crowfoot Hodgkin	"for her determinations by X-ray techniques of the structures of important biochemical substances"
1965	Robert B. Woodward	"for his outstanding achievements in the art of organic synthesis"
1969	Derek H. R. Barton and Odd Hassel	"for their contributions to the development of the concept of conformation and its application in chemistry"
1973	Ernst Otto Fischer and Geoffrey Wilkinson	"for their pioneering work, performed independently, on the chemistry of the organometallic, so called sandwich compounds"
1975	John Cornforth	"for his work on the stereochemistry of enzyme-catalyzed reactions"
	Vladimir Prelog	"for his research into the stereochemistry of organic molecules and reactions"
1979	Herbert C. Brown and Georg Wittig	"for their development of the use of boron- and phosphorus-containing compounds, respectively, into important reagents in organic synthesis"
1981	Kenichi Fukui and Roald Hoffmann	"for their theories, developed independently, concerning the course of chemical reactions"
1984	R. Bruce Merrifield	"for his development of methodology for chemical synthesis on a solid matrix"
1987	Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn, and Charles J. Pedersen	"for their development and use of molecules with structure-specific interactions of high selectivity"
1990	Elias J. Corey	"for his development of the theory and methodology of organic synthesis"
1994	George A. Olah	"for his contribution to carbocation chemistry"
1996	Robert F. Curl, Jr., Harold W. Kroto, and Richard E. Smalley	"for their discovery of fullerenes"
2000	Alan J. Heeger, Alan G. MacDiarmid, and Hideki Shirakawa	"for the discovery and development of conductive polymers"
2001	William S. Knowles and Ryoji Noyori	"for their work on chirally catalyzed hydrogenation reactions"
	K. Barry Sharpless	"for his work on chirally catalyzed oxidation reactions"
2005	Yves Chauvin, Robert H. Grubbs, and Richard R. Schrock	"for the development of the metathesis method in organic synthesis"

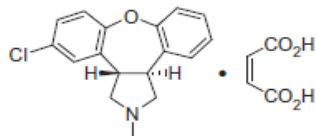
Nicolaou K. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 951.

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

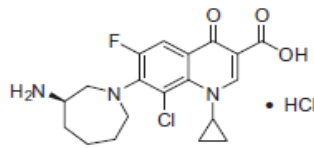
Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας: σύνθεση φαρμάκων - φαρμακομορίων



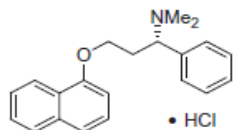
I Armodafinil



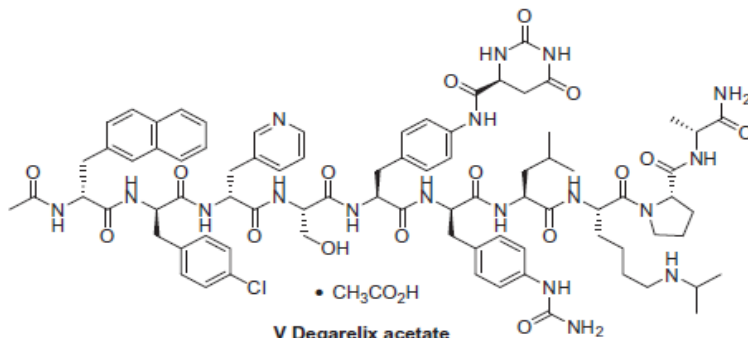
II Asenapine maleate



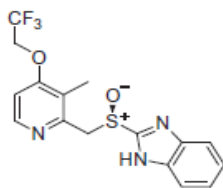
III Besifloxacin hydrochloride



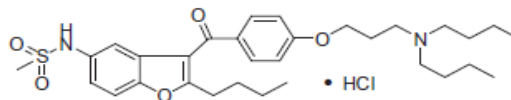
IV Dapoxetine hydrochloride



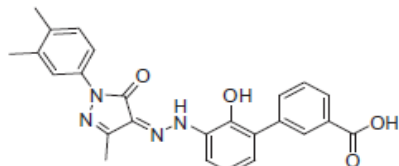
V Degarelix acetate



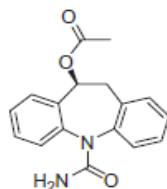
VI Dextansoprazole



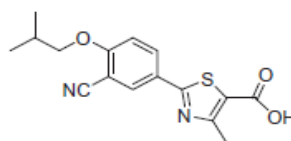
VII Dronedarone hydrochloride



VIII Eltrombopag olamine



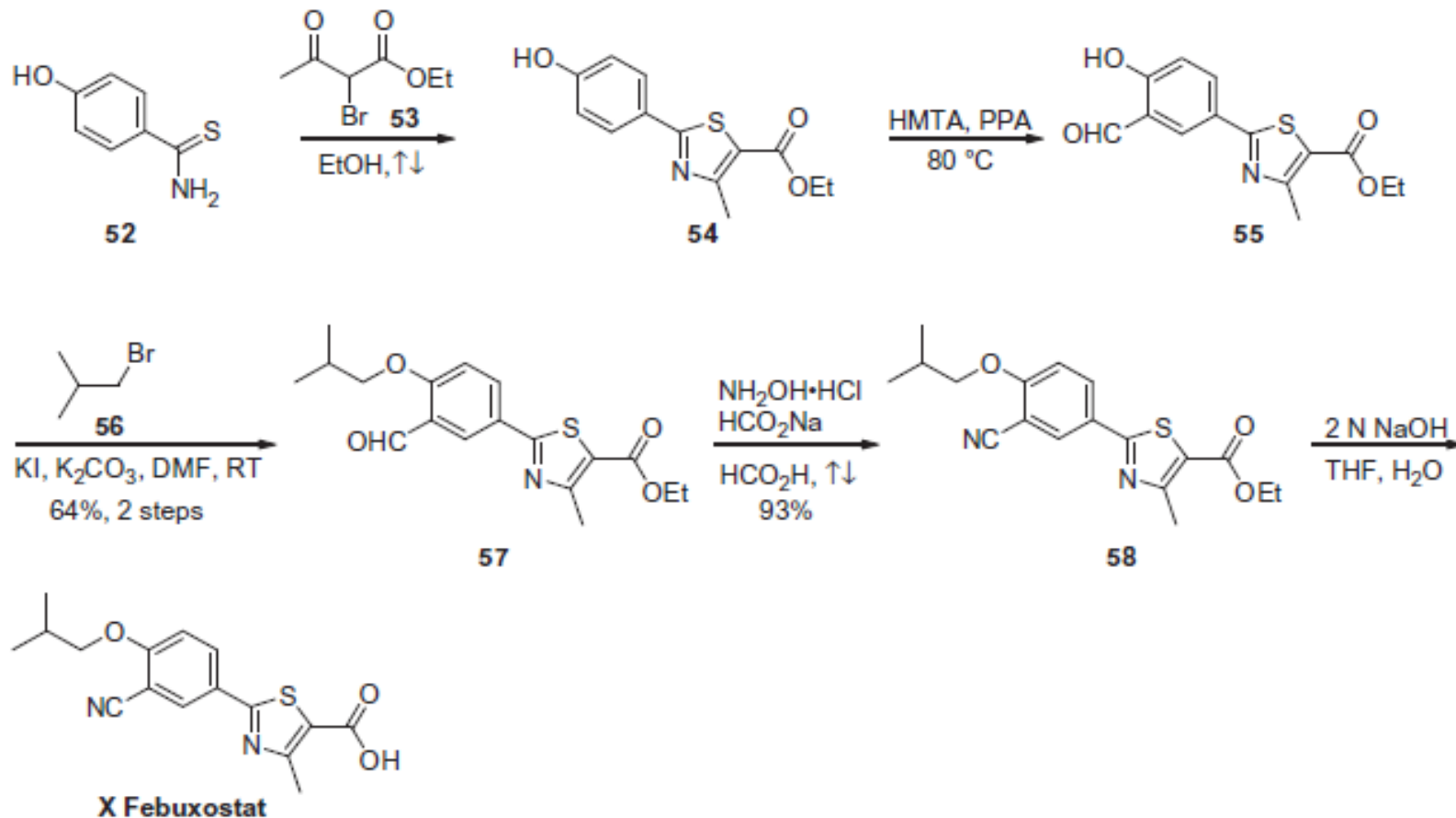
IX Eslicarbazepine acetate



X Febuxostat

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

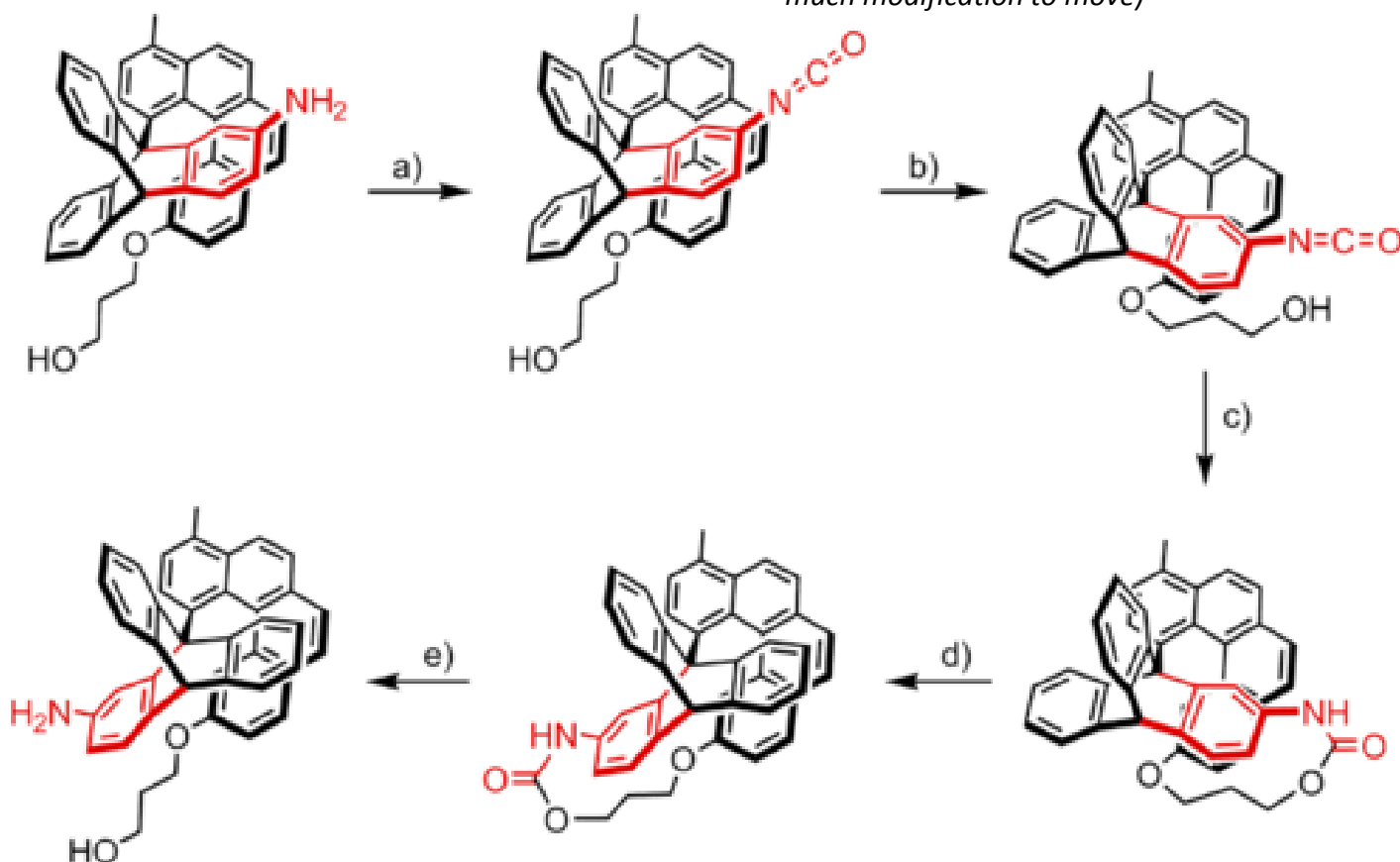
Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας:
σύνθεση φαρμάκων - φαρμακομορίων



ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας: Μοριακοί περιστροφείς (molecular rotors)

The prospect of synthetic molecular motors was first raised by the nanotechnology pioneer Richard Feynman in 1959 in his talk *There's Plenty of Room at the Bottom* (manipulation of the atoms without much modification to move)

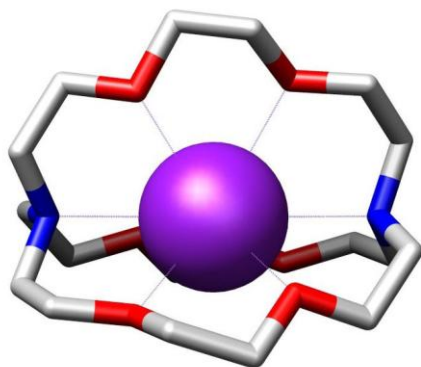


A Chemically Driven Rotor Motion: triptycene rotor coupled to helicene, is capable of performing a unidirectional 120° rotation): Kelly at al. Nature **1999**, 401, 150-152.

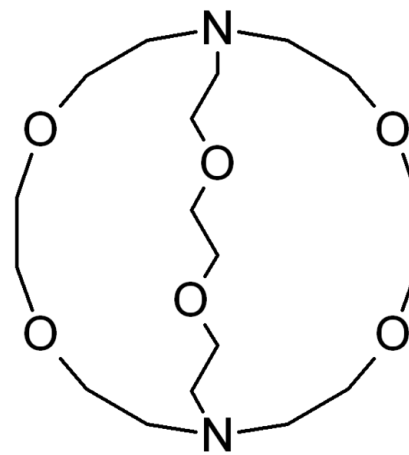
ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας: Υπερμοριακή χημεία (supramolecular chemistry)

Cryptands are a family of synthetic bi- and polycyclic multidentate ligands for a variety of cations: Nobel prize in Chemistry by Donald Cram, Jean-Marie Lehn, Charles J. Pedersen: efforts in discovering and determining uses of cryptands and crown ethers, thus launching the now flourishing field of supramolecular chemistry



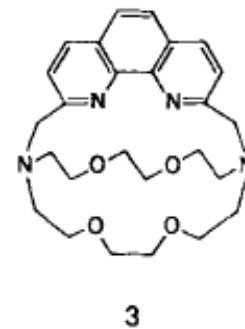
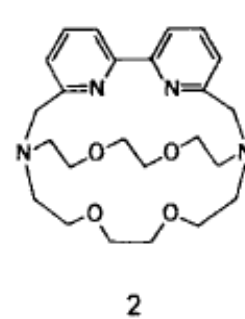
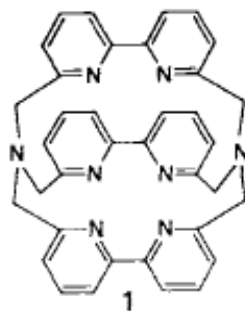
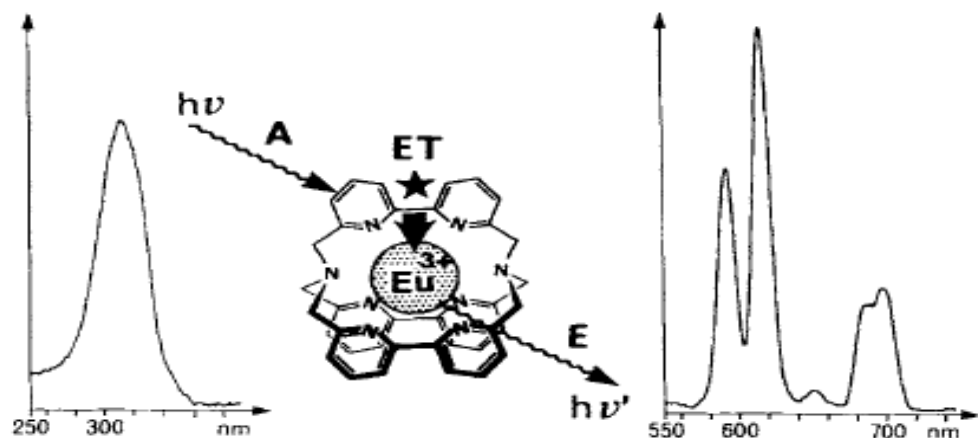
2.2.2-Cryptand encapsulating a potassium cation (purple) (x-ray diffraction).



$N[CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2]_3N$:
1,10-diaza-4,7,13,16,21,24-hexaoxabicyclo[8.8.8]hexacosane

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

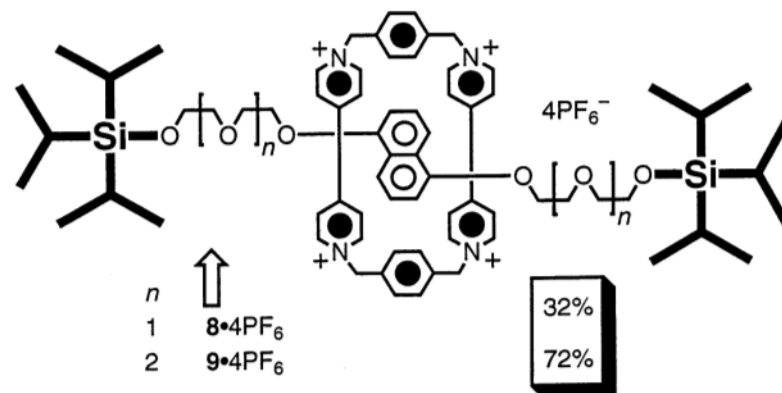
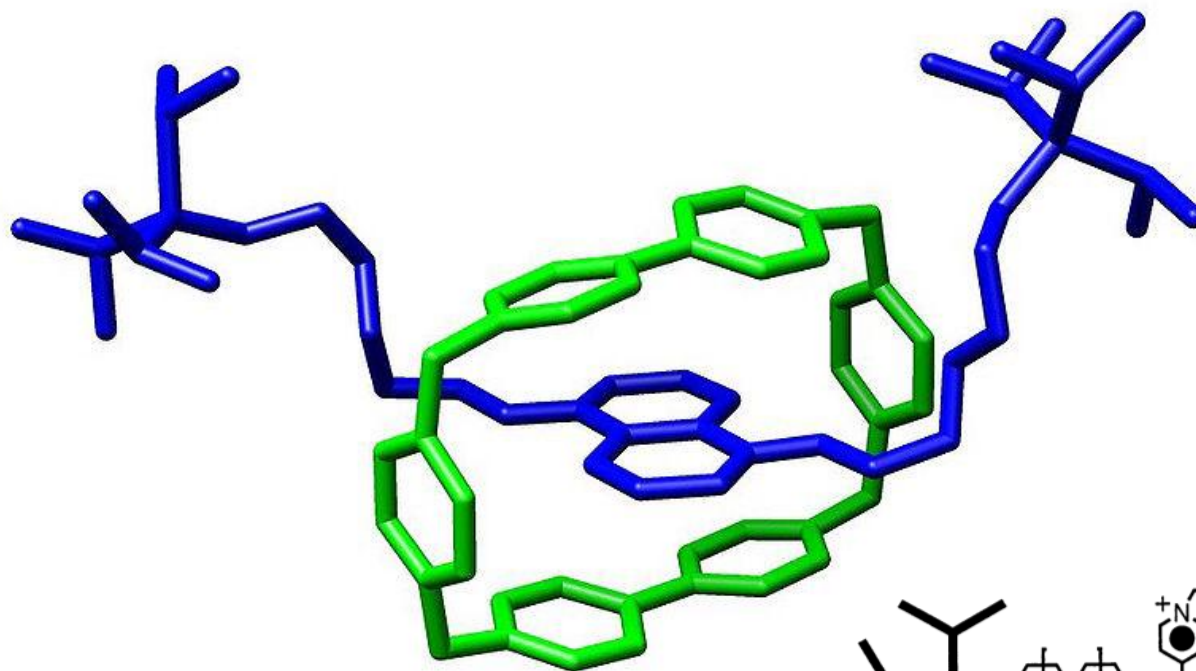
Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας:
Υπερμοριακή χημεία (supramolecular chemistry)



More Cryptands and energy transfer B. Alpha, J.-M. Lehn, G. Mathis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 266.

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

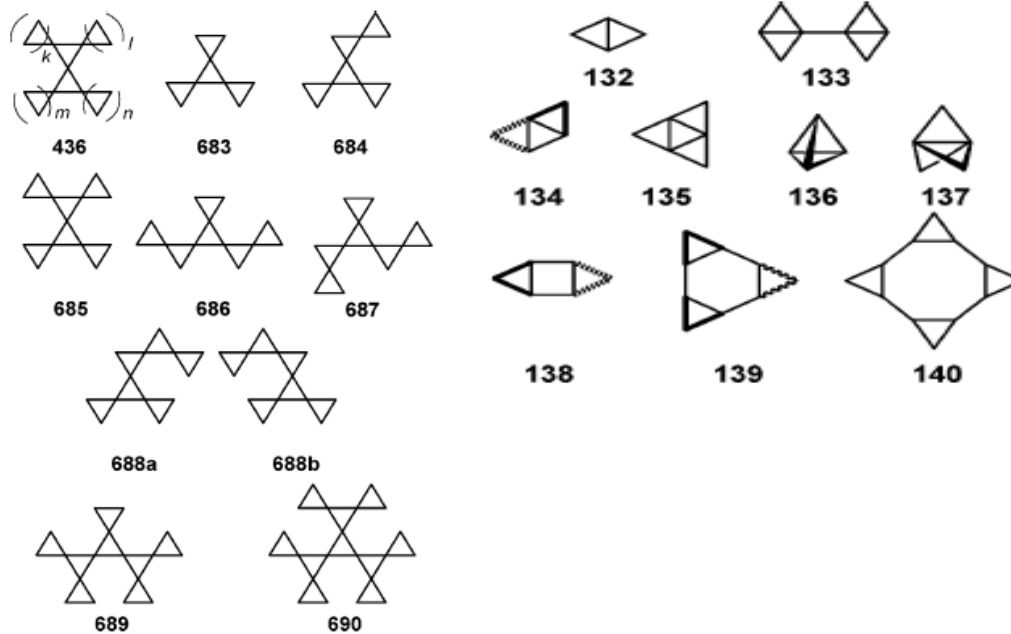
Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας:
Υπερμοριακή χημεία (supramolecular chemistry)



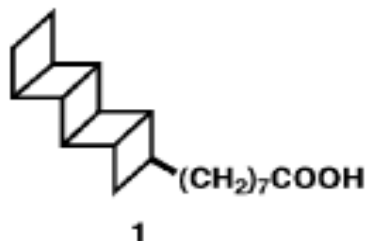
Rotaxanes are molecules composed of one or more templates, encircling one or more linear components which are terminated by bulky stoppers at their ends. Bravo, J. A. et al. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2565.

ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

Κάποιες εξελίξεις στο πεδίο οργανικής χημείας; Τέχνη και Μοριακή αρχιτεκτονική (molecular architectures)



Three-membered molecular architectures, De Meijere A. et al. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4926.



$[\alpha]_D^{23} +16.7$ ($c = 0.3$, CHCl_3)
mp = 113-114°C

Pentacycloanammoxic Acid from anaerobic microbe *Candidatus Brocadia anammoxidans* Mascitti, Corey J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118.

φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

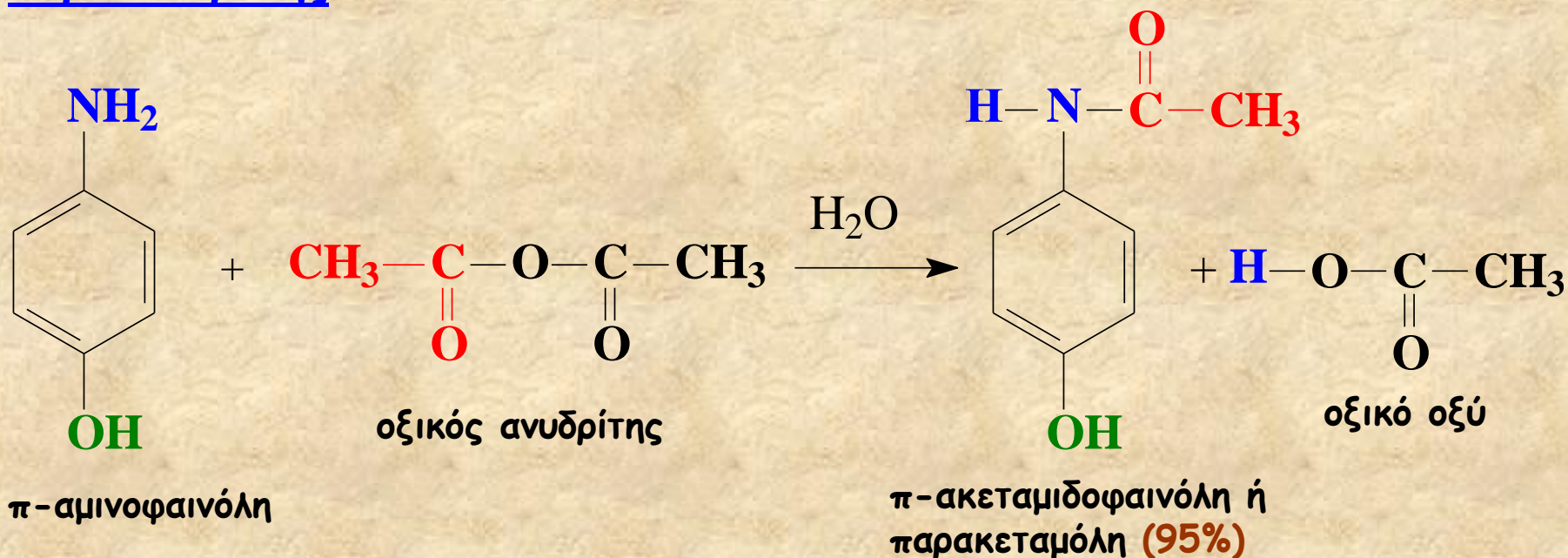
☞ σύνθεση οργανικού προϊόντος

☞ απομόνωση οργανικού προϊόντος

☞ καθαρισμός οργανικού προϊόντος

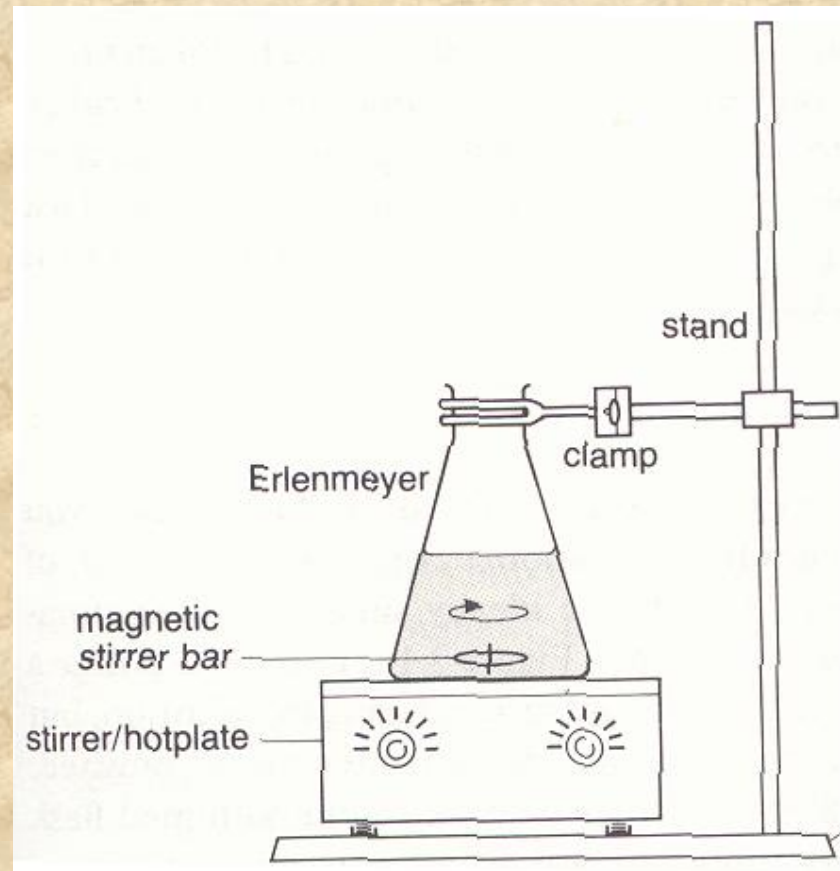
φαρμακευτική σύνθεση: ο χώρος της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

👉 σύνθεση παρακεταμόλης



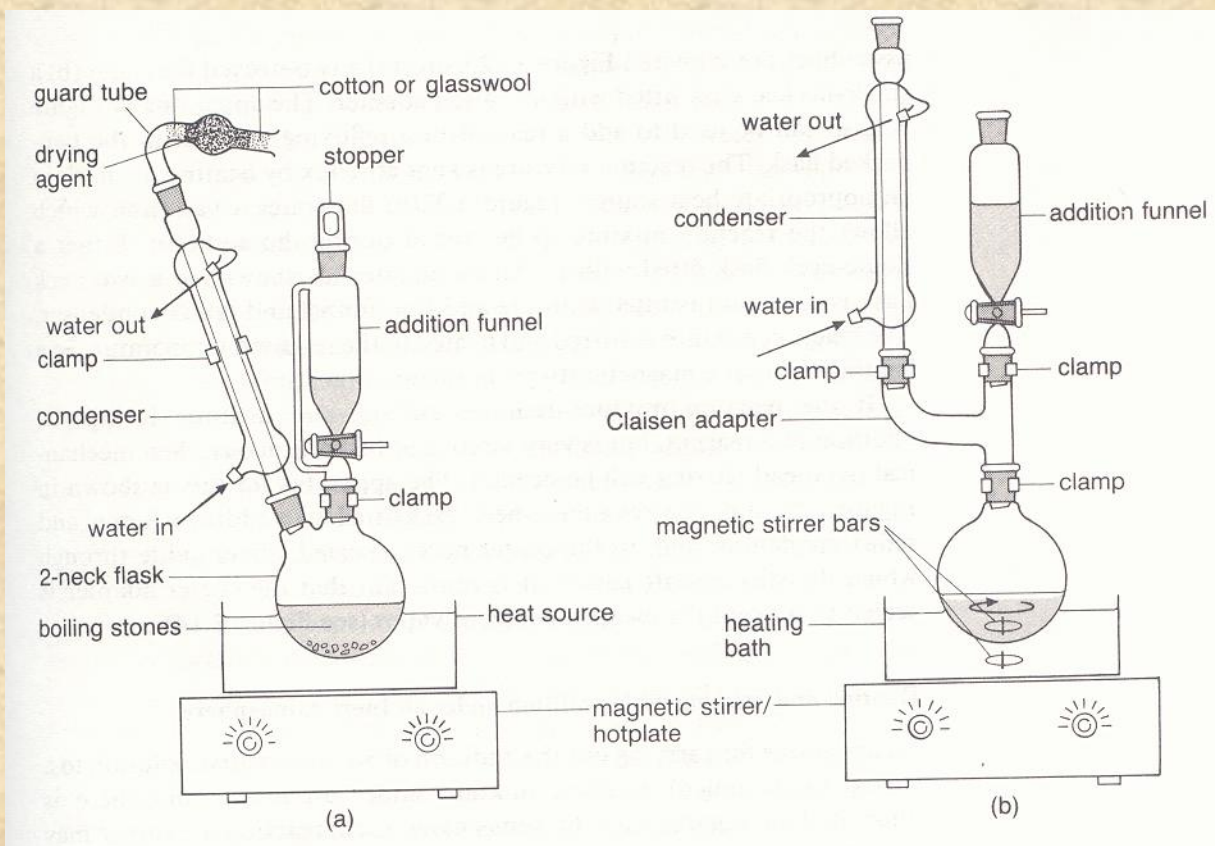
φαρμακευτική σύνθεση: ο χώρος της φαρμακευτικής χημείας που ασχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

👉 σύνθεση οργανικών μορίων-φαρμάκων



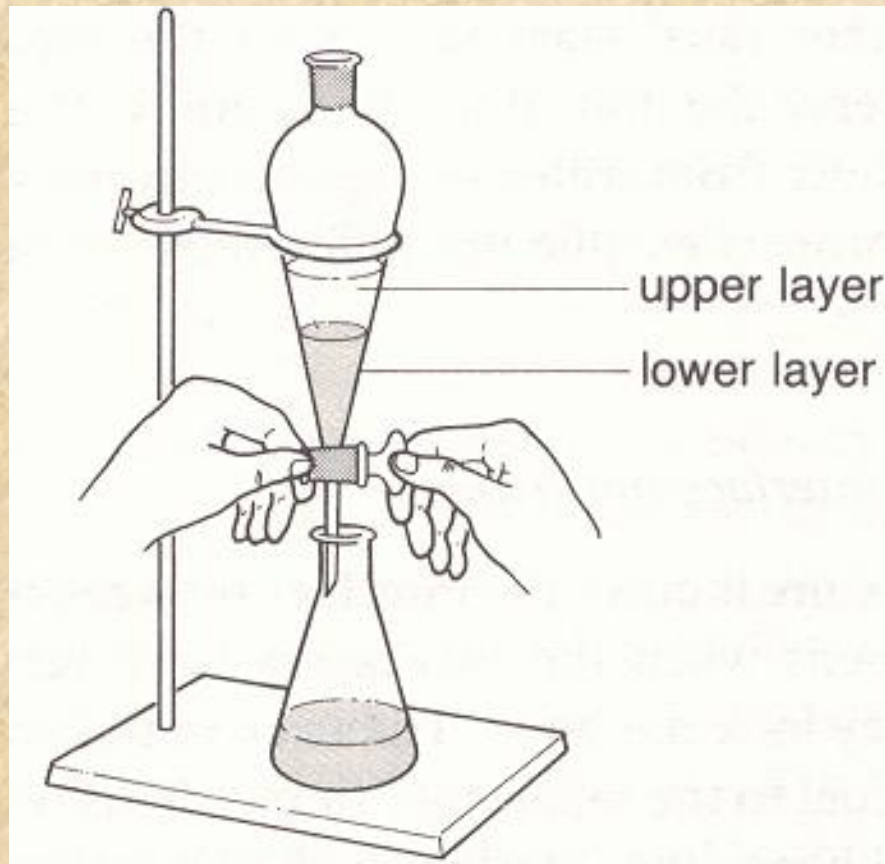
φαρμακευτική σύνθεση: ο χώρος της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

👉 σύνθεση οργανικών μορίων-φαρμάκων



φαρμακευτική σύνθεση: ο χώρος της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

κατεργασία μίγματος αντίδρασης - απομόνωση προϊόντος



φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

 καθαρισμός οργανικού προϊόντος

κλασματική απόσταξη για τον καθαρισμό υγρών προϊόντων

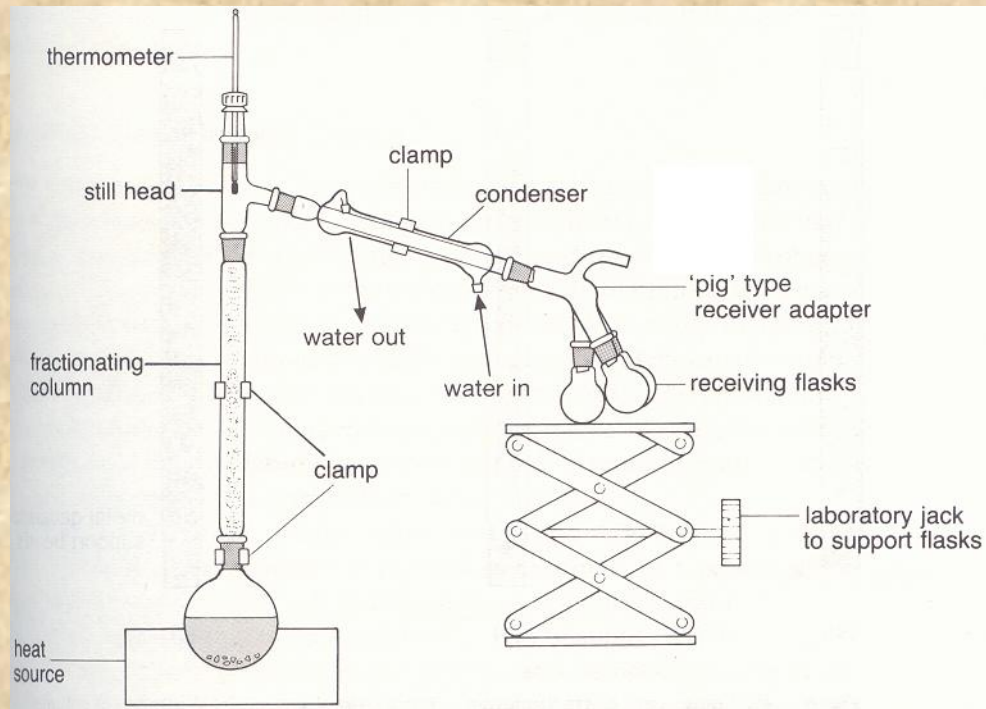
ανακρυστάλλωση για τον καθαρισμό στερεών προϊόντων

χρωματογραφικός καθαρισμός

φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

καθαρισμός οργανικού προϊόντος

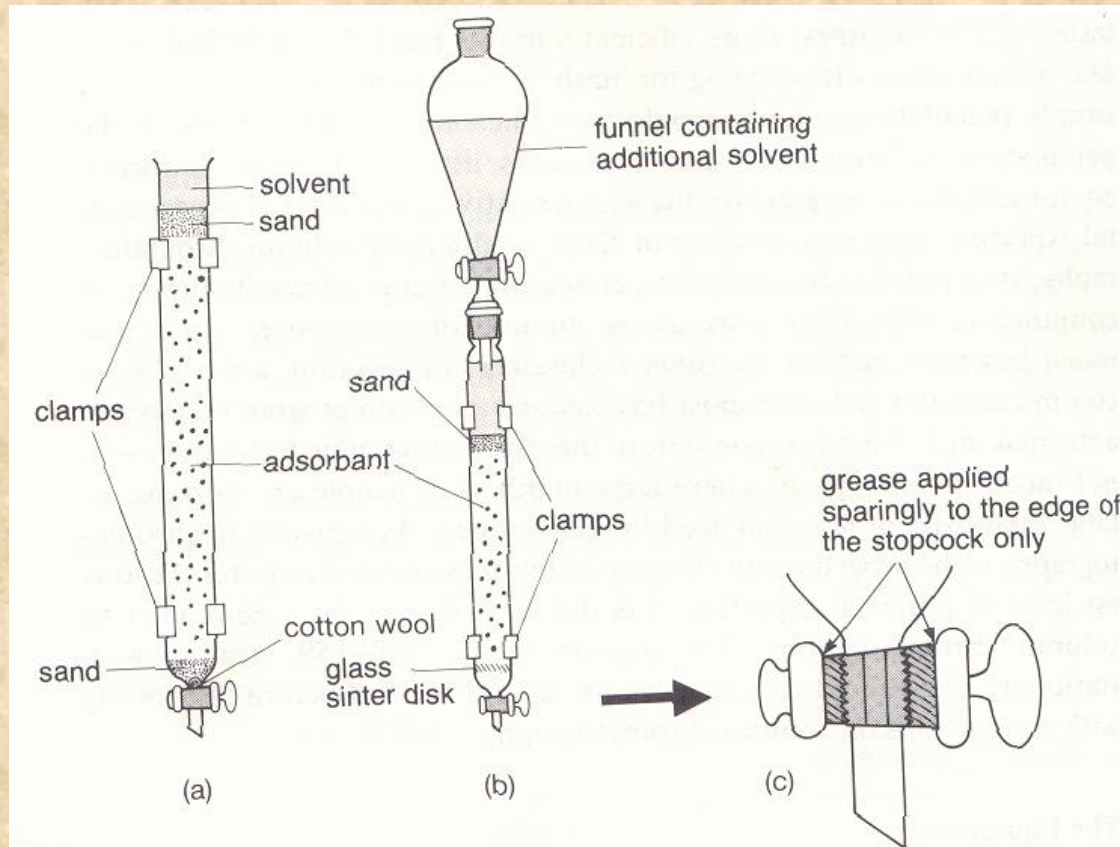
κλασματική απόσταξη για τον καθαρισμό υγρών προϊόντων



φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

καθαρισμός οργανικού προϊόντος

χρωματογραφικός καθαρισμός



φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που ασχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

☞ καθαρισμός οργανικού προϊόντος

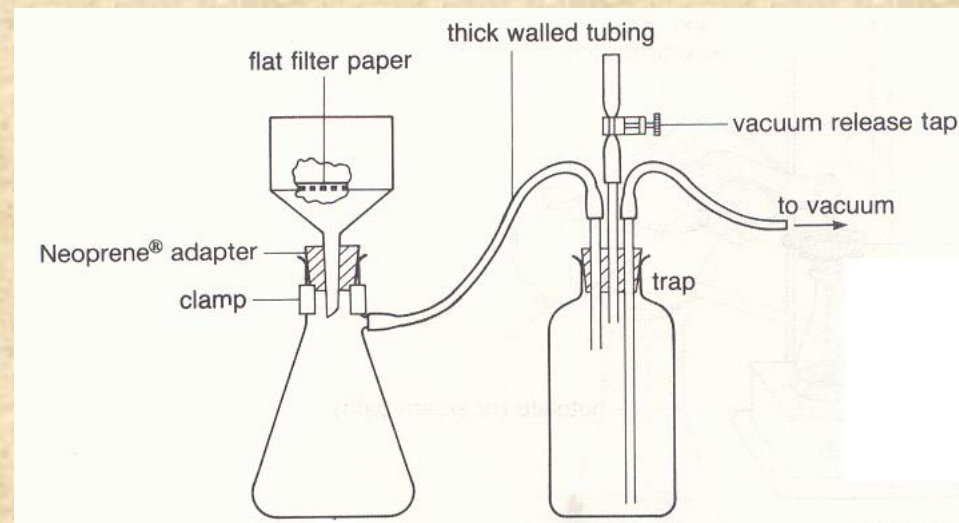
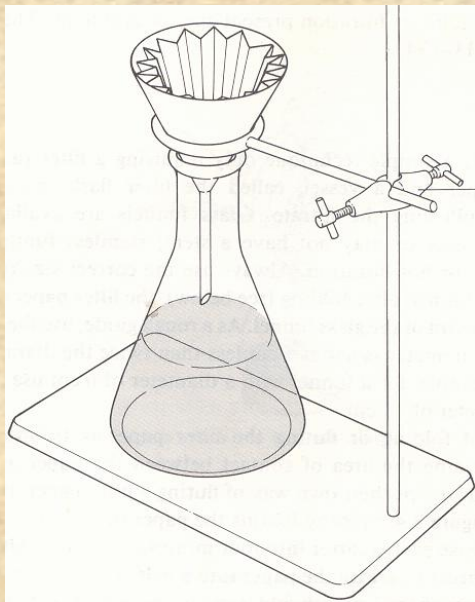
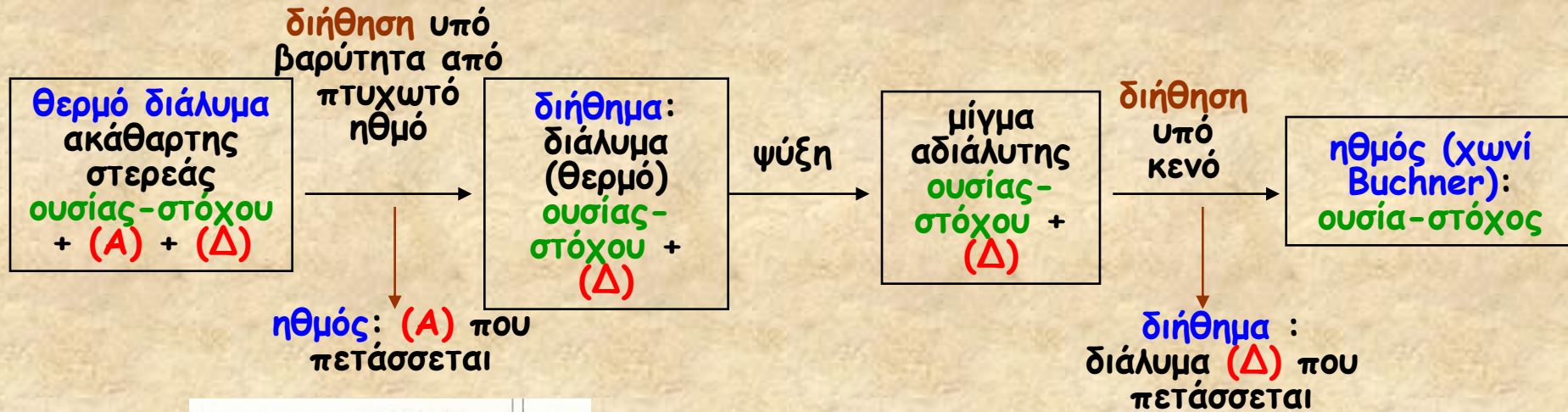
☞ η ανακρυστάλλωση χρησιμοποιείται για τον καθαρισμό στερεών προϊόντων από προσμίξεις: πρώτες ύλες που δεν αντέδρασαν ή παραπροϊόντα από παράπλευρες αντιδράσεις

☞ ανακρυστάλλωση: διαδικασία κατά την οποία η επιθυμητή ακάθαρτη στερεά ουσία διαλύεται σε ένα διαλύτη εν θερμώ και καταβυθίζεται με ψύξη του δ/τος σε θ/σία περιβάλλοντος ή εν ψυχρώ

☞ προσμίξεις: αδιάλυτες εν θερμώ (Α), διαλυτές (Δ)

φαρμακευτική σύνθεση: ο τομέας της φαρμακευτικής χημείας που αχολείται με την οργανική σύνθεση φαρμάκων

☞ καθαρισμός οργανικού προϊόντος: ανακρυστάλλωση



τομέας φαρμακευτικής χημείας: <http://www.pharm.uoa.gr>

σύνθεση ενώσεων με
φαρμακολογική δράση

φαρμακευτική
χημεία

μεθοδολογία οργανικής σύνθεσης

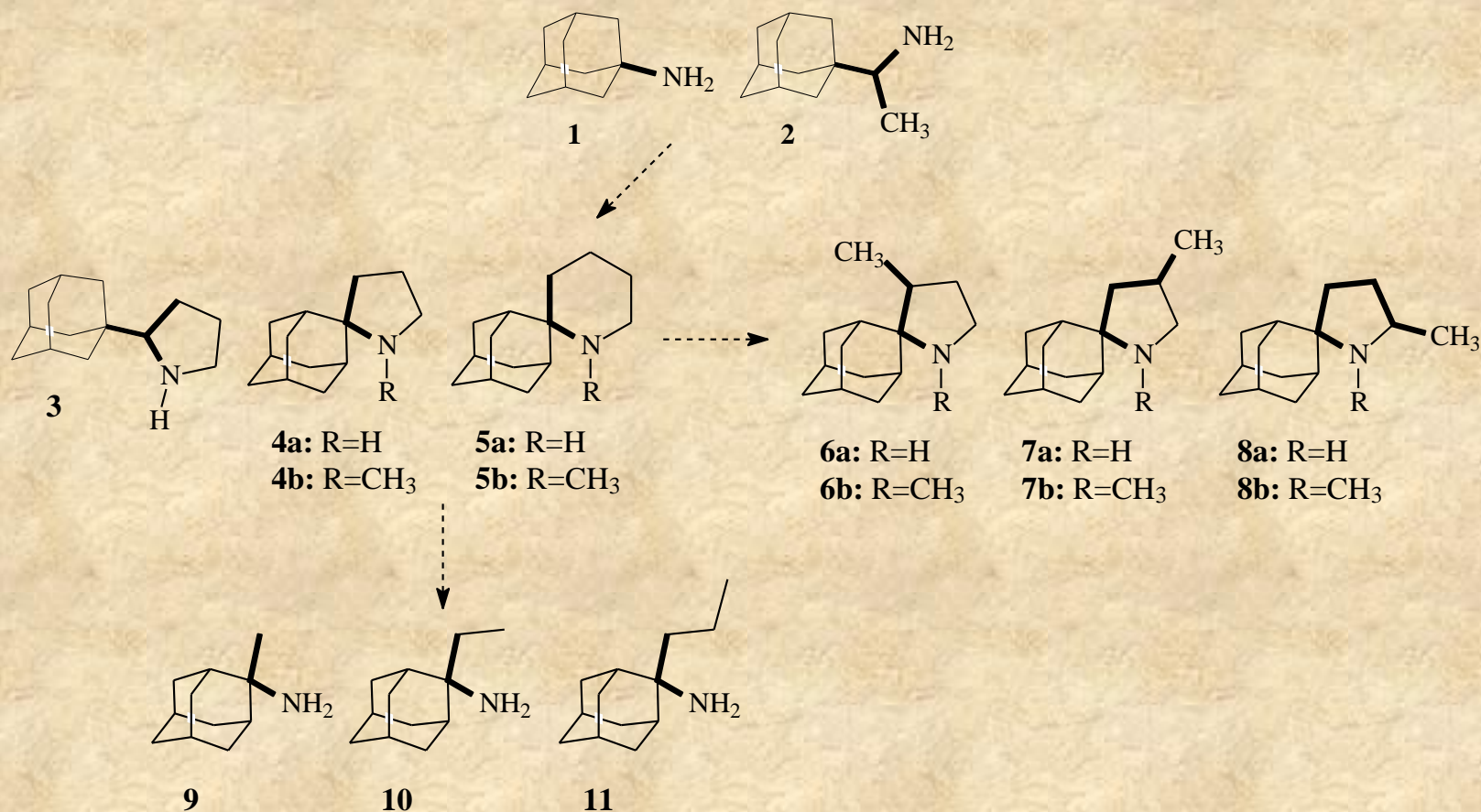
μελέτη της δομής των δραστικών ενώσεων
(φασματοσκοπία NMR, υπολογιστική χημεία)

μελέτη της αλληλεπίδρασης των δραστικών ενώσεων με τον υποδοχέα
(in vitro assays, φασματοσκοπία NMR, υπολογιστική χημεία)

φαρμακευτική
ανάλυση

ανάπτυξη αναλυτικών μεθόδων για τον προσδιορισμό βιολογικά
δραστικών μορίων-φαρμάκων σε σκευάσματα, νιολογικά υγρά κλπ
(LC-MS, HPLC-UV, φασματοσκοπία NMR κλπ)

Structure evolution of some synthesized aminoadamantanes



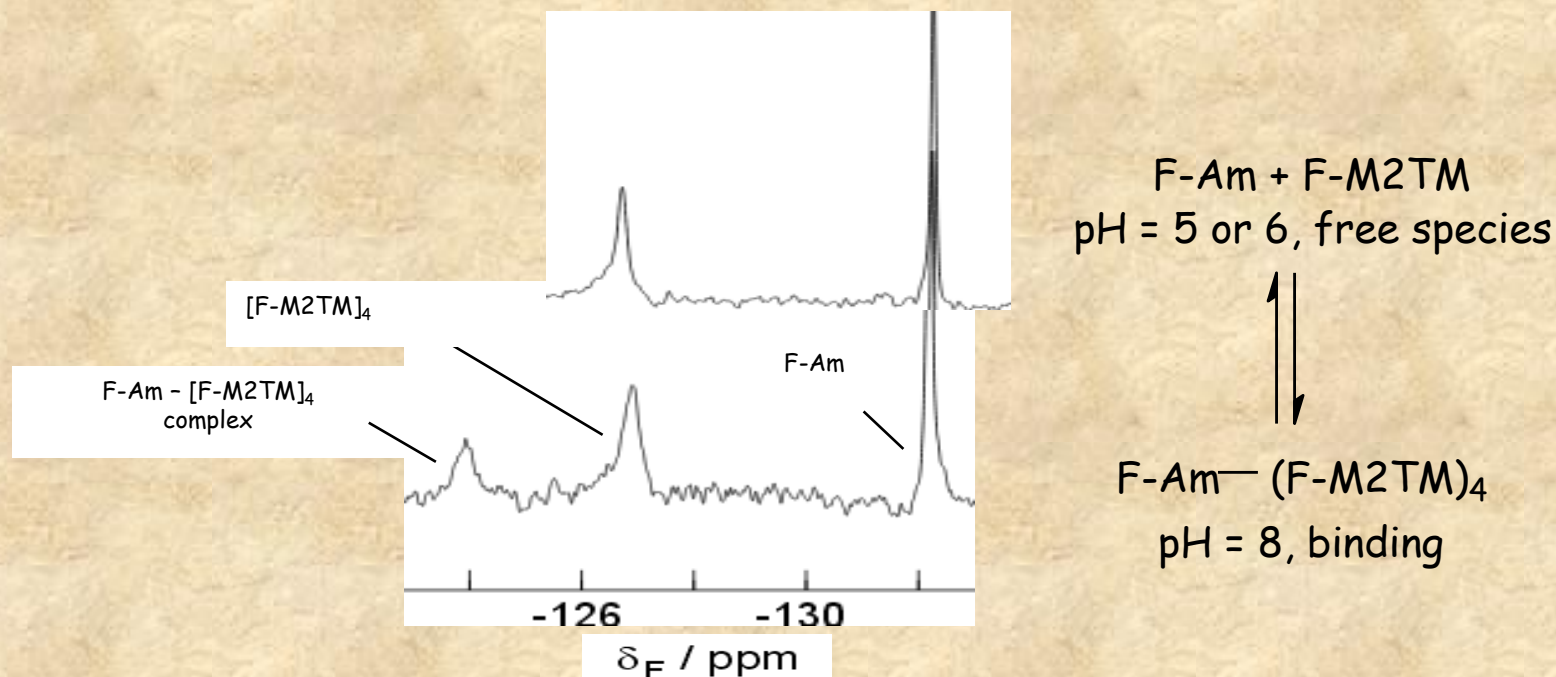
A. Kolocouris et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2003, 13, 1699-1703.

A. Kolocouris, et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18, 6156-6160.

Interactions between M2 protein blocker drugs and their receptor (synthesis of reporter molecules, NMR spectroscopy, structure calculations)

NMR SPECTROSCOPY

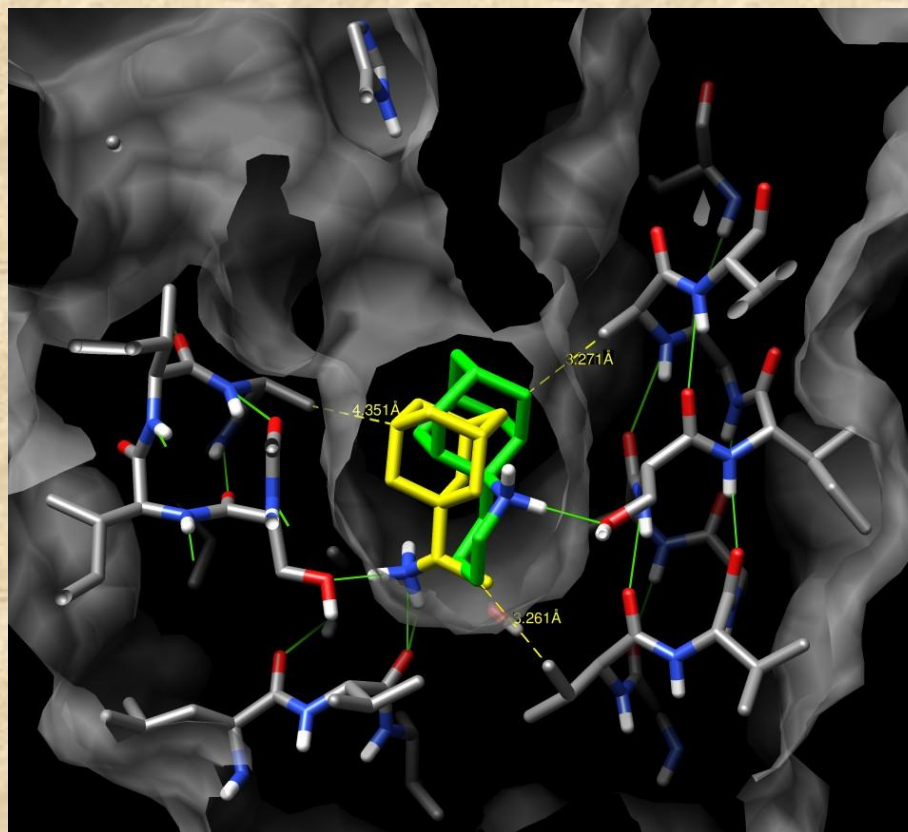
Interaction between a fluorine labeled amantadine analog (F-Am) and the fluorine tryptophane-labeled influenza A M2TM receptor peptide (F-M2TM) probed by ^{19}F NMR spectroscopy of the receptor



Interactions between M2 protein blocker drugs and their receptor (synthesis of reporter molecules, NMR spectroscopy, structure calculations)

COMPUTATIONAL CHEMISTRY: DOCKING CALCULATIONS

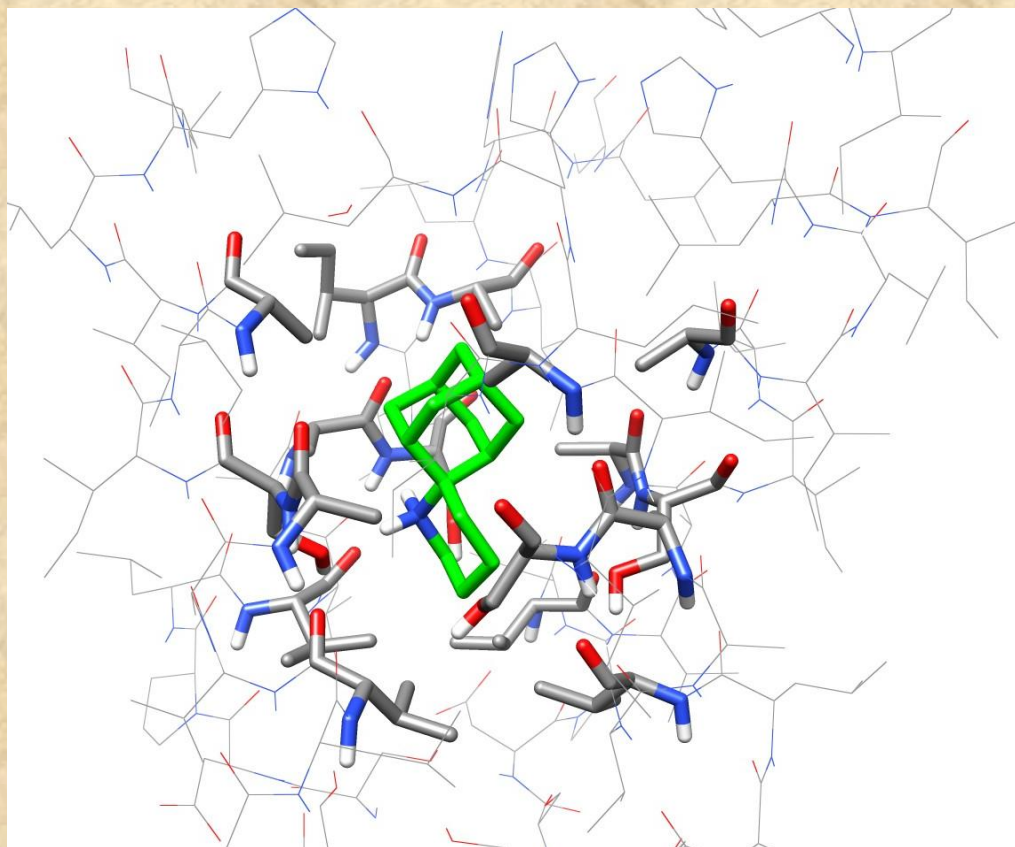
Interaction between aminoadamantane ligands and influenza A M2TM receptor derived from docking calculations



A. Kolocouris, et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* submitted.

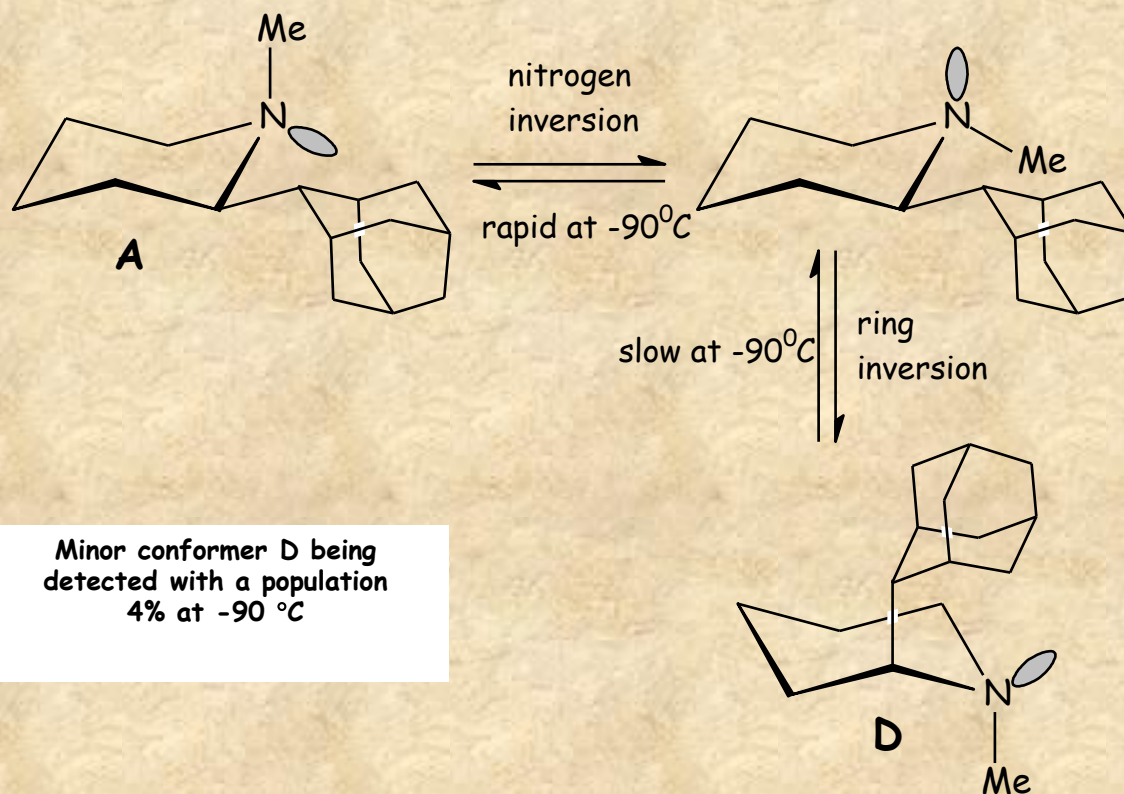
Interactions between M2 protein blocker drugs and their receptor (synthesis of reporter molecules, NMR spectroscopy, structure calculations)

COMPUTATIONAL CHEMISTRY: QM/MM CALCULATIONS
Interaction between aminoadamantane ligands and influenza A M2TM
receptor derived from docking calculations

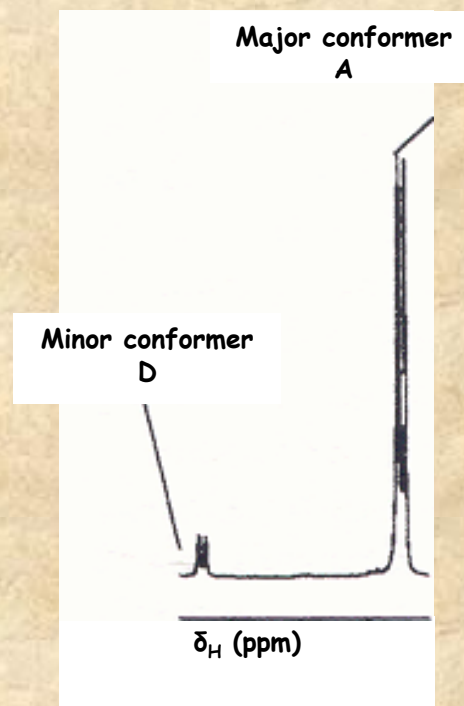


Conformational analysis using Dynamic NMR spectroscopy

Populated conformers A, D of the anti-influenza A 2-(2-adamantyl)-*N*-methylpiperidine being identified at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ when ring inversion became a slow process



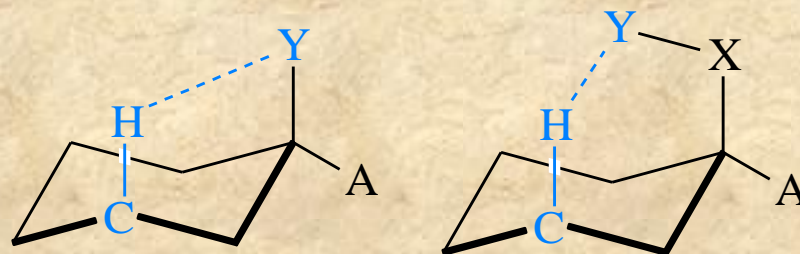
Minor conformer D being detected with a population 4% at $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$



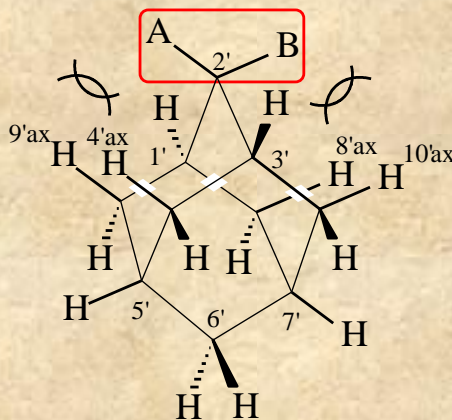
Kolocouris, A., Outeiriño J. G. et al. *Journal of Organic Chemistry* 2001, 66, 4989-4997.
Kolocouris, A. *Tetrahedron* 2009, 65, 9428.

Weak intramolecular interactions - Conformational models

Non conventional (or improper) H-bonds



In 2,2-disubstituted adamantanes each of the two substituents adopts an axial or equatorial orientation in a different cyclohexane ring sub-unit of adamantane



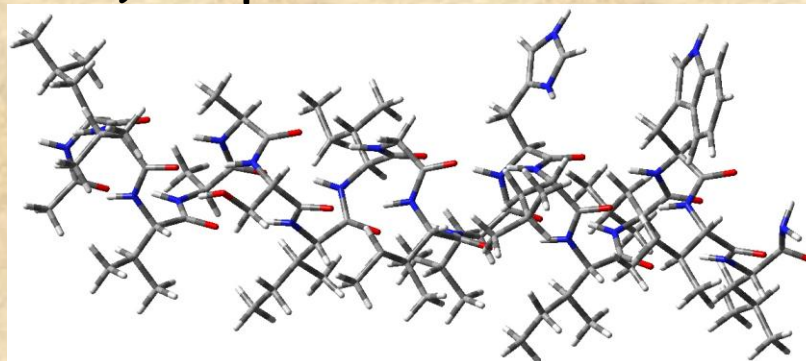
Kolocouris, A., Outeiriño J. G. et al. *Journal of Organic Chemistry* 2009, 74, 1842.

Kolocouris, A. *Tetrahedron Letters* 2007, 48, 2117-2122.

Kolocouris, A. *Tetrahedron Letters* 2009, submitted.

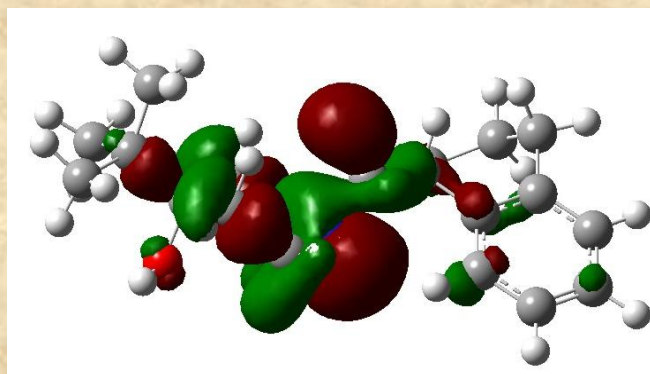
Computational chemistry

Structure of the peptide monomer of the M2TM influenza virus-A (Udorn strain) receptor of aminoadamantane drugs



Ac-VVAASIGILHLILWILDRL-NH₂

HOMO surface of a low energy conformer of the dopamine antagonist butaclamol calculated at HF/6-31G* level of theory



Conformational analysis using NMR (NOE) Spectroscopy and molecular dynamics calculations

