

Projektowanie związków
biologicznie czynnych **wykład 2**

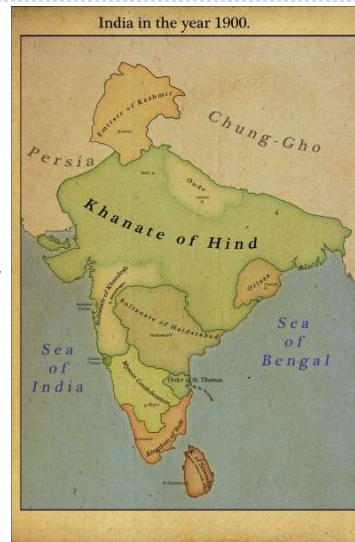
Łukasz Berlicki

Three princes of Serendip



Serendipity

- ▶ Serendip – Sri Lanka
- ▶ **The three princes of Serendip** – bajka perska
- ▶ Słowo zostało użyte pierwszy raz 28.01.1754 przez Horace'a Walpole w liście do Horace'a Manna.



Serendipity

- ▶ naturalną zdolność do interesujących lub wartościowych odkryć przez przypadek;
- ▶ dar znajdowania wartościowych lub przyjemnych rzeczy, których się nie szuka;
- ▶ tylko jako zwrot „by serendipity” przetłumaczony (na język polski) jako „szczęśliwym trafem”;
- ▶ zdolność dokonywania szczęśliwych odkryć przez przypadek;
- ▶ szczęście, powodzenie.

Serendipity

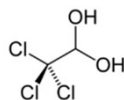
- ▶ *Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés.*

Ludwik Pasteur

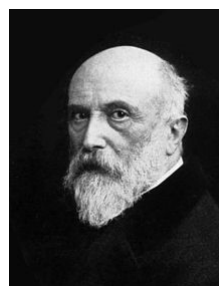


Chloral

- ▶ Otrzymany przez Justusa von Liebiga, 1832
- ▶ $\text{H}_3\text{CCHO} + 3 \text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Cl}_3\text{CCH}(\text{OH})_2 + 3 \text{HCl}$



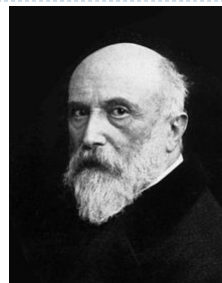
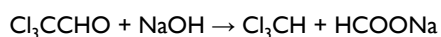
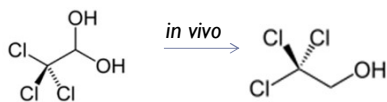
- ▶ Oscar Liebreich zastosował go jako środek nasenny sądząc, że w organizmie będzie uwalniany chloroform, 1869.



Oscar Liebreich



Wodzian chloralu



Oscar Liebreich

- ▶ Trichloroetanol jest agonistą receptorów GABA (podobnie jak barbiturany i etanol).
- ▶ Wodzian chloralu jest pierwszym syntetycznym lekiem usypiającym i ciągle jest używany (ok 150 lat).



Chemoterapia

- ▶ Paul Ehrlich,
ur. 1854, Strzelin
gimnazjum i studia we Wrocławiu
1908 Nagroda Nobla
zm. 1915

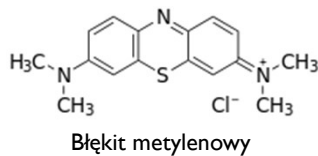


Chemoterapia – leczenie za pomocą substancji chemicznych (obecnie termin używany tylko w onkologii).



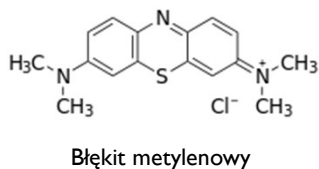
Barwienie komórek

- ▶ **Obserwacja:** W żywym organizmie niektóre barwniki wybarwiają tylko niektóre tkanki. Czyli oddziałują specyficznie z pewnymi typami komórek.
- ▶ **Hipoteza:** można znaleźć substancje specyficznie oddziałujące na wybrane patogeny. 'Magic Bullet'
- ▶ Błękit metylenowy wybarwia komórki pierwotniaków odpowiedzialnych za malarię.



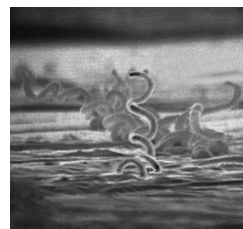
Malaria

- ▶ Paul Ehrlich wyleczył jednego pacjenta z malarii używając błękitu metylenowego, ale szersze badania wykazały, że nie jest on skuteczny.

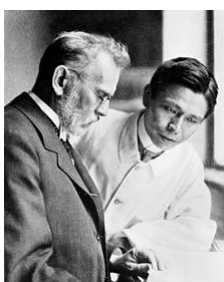


Syfilis - kiła

- ▶ Na przełomie XIX/XX w. ok. 15% ludności dużych miast było zarażonych kiłą.
- ▶ Jedynym lekarstwem były nieorganiczne sole rtęci.



Krętki blade

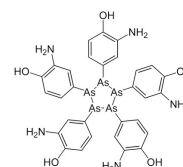
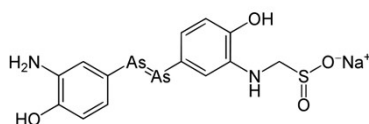
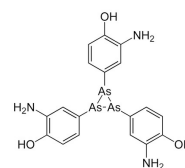
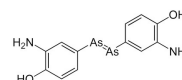


Paul Erlich razem z Sachahiro Hata przetestowali **kilkaset** związków arsenoorganicznych przeciw kile.



Syfilis - kiła

- ▶ Związek nr 606 okazał się być aktywnym i został wprowadzono do sprzedaży jako **Salvarsan**.
- ▶ Dalsze badania pozwoliły znaleźć związek lepiej rozpuszczalny w wodzie **Neosalvarsan** (nr 947).
- ▶ Był to pierwszy wielkoskalowy test przesiewowy.



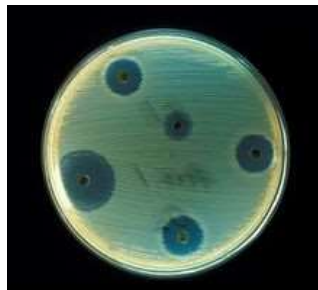
Penicylina

- ▶ Alexander Fleming
- ▶ Fleming poszukiwał leku przeciw infekcjom przez wiele lat. Badał różnego rodzaju bakterie.
- ▶ Około połowa z 10 mln ofiar I wojny światowej zmarła w wyniku infekcji.
- ▶ Nagroda Nobla 1945



Penicylina

- ▶ W lipcu 1928 roku Fleming zostawił około 50 płytek z *Staphylococcus aureus* i pojechał na urlop.
- ▶ Wrócił we wrześniu i przed umyciem szalek oglądał każdą z nich. Na niektórych pojawiła się pleśń, która spowodowała zahamowanie wzrostu bakterii.



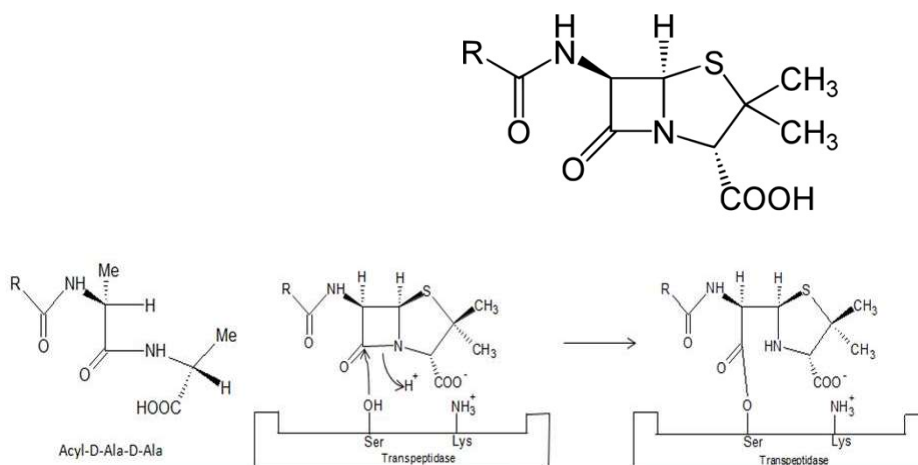
Penicylina

- ▶ Pleśń była bardzo rzadkim organizmem – *Penicillium notatum*, który przedostał się z laboratorium mykologicznego piętro niżej (gdzie badano pleśni z domów astmatyków).
- ▶ Pogoda także sprzyjała odkryciu. Fala upałów przysłała dopiero w momencie otwarcia szalek i dzięki temu kolonie *Penicillium notatum* mogły się rozwijać.
- ▶ Roztwór wyizolowany z pleśni miał właściwości antybakteryjne nawet po rozcieńczeniu 1:800.
- ▶ Flemingowi nie udało się pokazać, że penicylina jest aktywna *in vivo*.



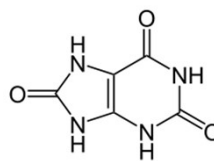
Penicylina

- ▶ Penicylina jest inhibitorem D-Ala-D-Ala transpeptydazy



Sole litu

- ▶ W 1859 Alfred Garrod wprowadził leczenie podagry (dna moczanowa) za pomocą węglanu litu, który zdolny był do rozpuszczania depozytów kwasu moczowego.



Sole litu

- ▶ W 2. połowie XIX w. wierzono, że kwas moczowy lub mocznik może odkładać się w mózgu i prowadzić do zmian w nastroju (depresje/manie).
- ▶ William Hammond (Nowy York) i Carl Lange (Dania), stosowali z powodzeniem sole litu do leczenia tych chorób.



William Hammond



Carl Lange



Sole litu

- ▶ John Cade, Australia:



- ▶ **Hipoteza:** mania jest stanem zatrucia nadmiarem jakiegoś metabolitu, a depresja jest brakiem tego metabolitu.
 - ▶ **Test hipotezy:** toksyczność moczu pacjentów maniakalnych dla świnek morskich jest większa niż tego od zdrowych pacjentów, co przypisane jest większej ilości kwasu moczowego lub mocznika.
 - ▶ **Potwierdzenie testu:** badania toksyczności moczu z dodatkową ilością kwasu moczowego.
 - ▶ **Wynik:** dodanie moczanu litu powoduje spadek toksyczności.
-



Sole litu

- ▶ 0.5% roztwór węglań litu powodował stan letargu u świnek morskich
 - ▶ Określono, że Li_2CO_3 jest efektywny w kontrolowaniu psychoz maniakalno-depresyjnych
 - ▶ Aby bezpiecznie stosować sole litu należy na bieżąco monitorować jego poziom we krwi.

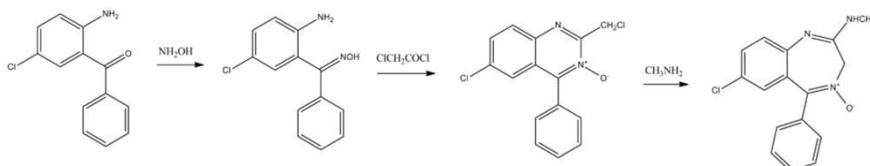
 - ▶ Wcześniej choroby psychiczne leczono elektrowstrząsami i lobotomią.
-



This film is based on
family recollections and
the writings of Dr. John Cade.

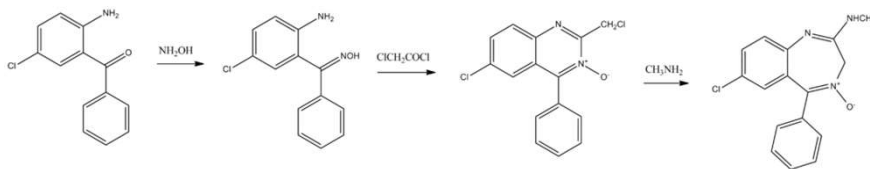
Librium i Valium

Leo Sternbach –
Ur. 1907 w Chorwacji,
Dzieciństwo w Austrii,
Matura w Bielsku Białej,
Studia farmaceutyczne na UJ,
1931 - Doktorat z chemii (prof. K.
Dziewoński) UJ,
1937 – Zurich, prof. L. Ruzicka,
1940 – praca w Hofman La Roche,
Um. 2005 USA.

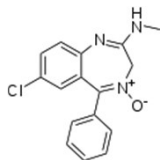


Librium i Valium

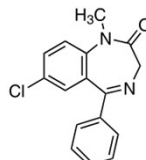
Otrzymał początkowo ok. 40 benzodiazepin, ale żadna nie była aktywna. Pochodną z metyloaminą odłożył na półkę. Związek Ro 5-0690 trafił do testów farmakologicznych w wyniku sprzątania w laboratorium.



Librium i Valium



Librium



Valium

- ▶ Działanie uspokajające, przeciwlękowe i przeciwdrgawkowe
- ▶ Zwiększa działanie GABA poprzez wiązanie do receptora GABA_A
- ▶ Oba związki otrzymane przez Leo Sternbacha



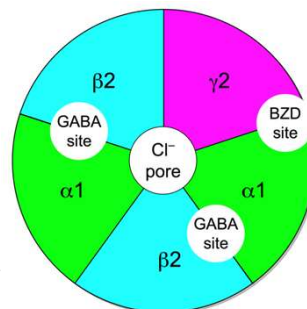
Librium i Valium

- ▶ W latach 60- i 70-tych stosowanie Valium wymknęło się spod kontroli i lek był powszechnie stosowany jako antidotum na trudy dnia powszedniego.
- ▶ The Rolling Stones wydali piosenkę *Mother's Little Helper* o gospodyniach domowych zażywających Valium.
- ▶ W 1978 sprzedano 2.3 mld tabletek.
- ▶ Znaczne ilości Valium przyjmowali Elvis Presley, Elizabeth Taylor, Andy Warhol.



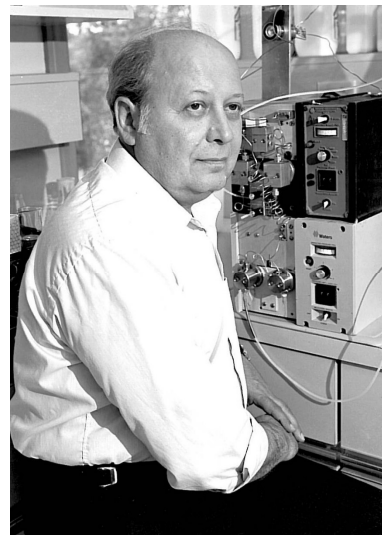
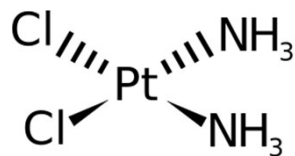
Librium i Valium

- ▶ Benzodiazepiny wiążą się do receptora GABA_A , który kontroluje przepływ jonów Cl^- .
- ▶ Benzodiazepiny nie wpływają na wiązania GABA ale powodują zwiększenie przepływu jonów chlorkowych.
- ▶ To powoduje zwiększenie potencjału niezbędnego do wzbudzenia neuronu.
- ▶ Efektem jest wyciszenie neuronów.



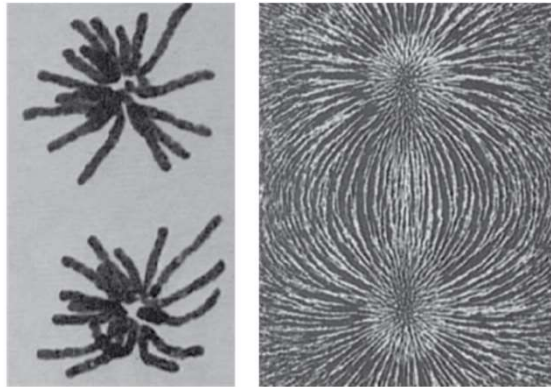
Cis-platyna

- ▶ Barnet Rosenberg, 1965.
- ▶ Odkrycie cis-platyny



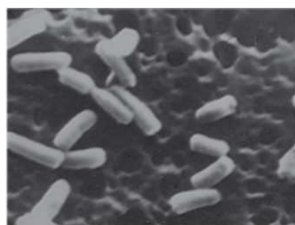
Cis-platyna

- ▶ **Hipoteza:** Ponieważ linie pola magnetycznego są podobne do komórek w procesie mitozy, to pole magnetyczne może wpływać na podział komórek.



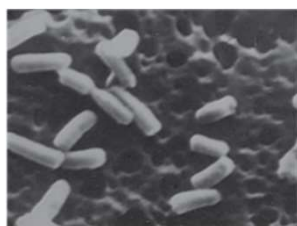
Cis-platyna

- ▶ **Eksperyment:** komórki *E. coli* umieszczone w polu elektrycznym generowanym przez elektrody platynowe.
- ▶ **Wynik:** Wzrost komórek pozostał bez zmian, ale komórki przestały się dzielić



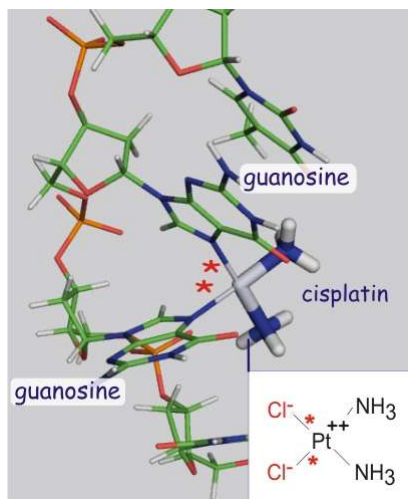
Cis-platyna

- ▶ **Wniosek:** produkt elektrolizy elektrod platynowych wpływa na podział komórek. W roztworze zawierającym chlorek amonu powstaje cis-platyna.
- ▶ Cis-platyna okazała się być bardzo dobrym lekiem przeciwrakowym.



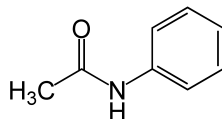
Cis-platyna

- ▶ Cis-platyna łączy się z dwoma resztami guaniny z DNA i wpływa na proces mitozy. To powoduje aktywację procesu apoptozy.



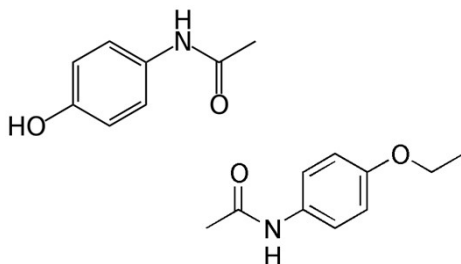
Paracetamol

- ▶ Cahn i Hepp pracowali nad możliwością zastosowania naftalenu jako antyseptyka wewnętrznego – niestety ta terapia nie była skuteczna.
- ▶ Okazało się, że preparat działał przeciwbólowo i przeciwgorączkowo na niektórych pacjentów.
- ▶ Szczegółowe testy wykazały błąd apteki dostarczającej preparat – zamiast naftalenu przysłano acetanilid.
- ▶ Pierwszą pochodną aniliny, która została określona jako lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy był acetanilid (1886, Cahn, Hepp).



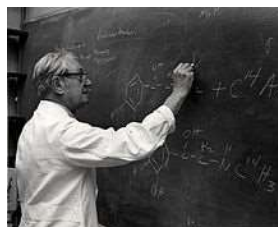
Paracetamol

- ▶ Niestety acetanilid okazał się mieć efekty uboczne – methemoglobinemię
- ▶ W 1893, von Mering zbadał pochodne acetanilidu – paracetamol i fenacetynę. Wskazał, że paracetamol powoduje methemoglobinemię a fenacetyna nie.
- ▶ Fenacetyna została wprowadzona na rynek przez Bayer.

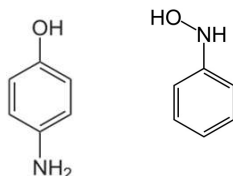


Paracetamol

- ▶ W 1947, wykazano, że paracetamol jest głównym metabolitem acetanilidu w krwi ludzkiej.
- ▶ Wykazano także, że paracetamol nie powoduje methenoglobinemii.
- ▶ Także fenacetyna jest metabolizowana do paracetamolu.
- ▶ Methenoglobinemia jest powodowana przez fenylohydroksylaminę, która powstaje z zanieczyszczenia paracetamolu przez 4-aminofenol

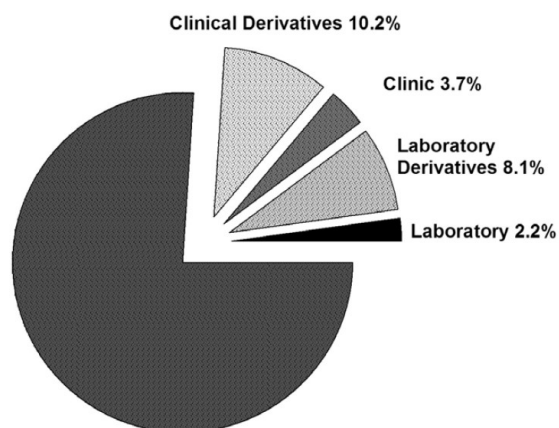


Julius Axelrod
Bernard Brodie



Serendipity

- ▶ Odkrycie ok. 25% leków było powiązanie z **.serendipity**.



Lista leków odkryta z udziałem serendipity

Laboratory Drugs	Reference	Number of Derivatives	Application
Acetanilide	a(p.438) ,b	1	Antipyretic
Acetohexamide	a(p.393),b, c(p.184)	8	Diabetes II
Captopril	a(p.281), c (p.88)	8	Cardiovascular
Cisplatin	a(p.63), b, c(p.10), d(p.136)	2	Cancer
Diethylstilbestrol	a (p.196), b	1	Hormonal
Digoxin	a(p.39), c(p.84)	4	Cardiovascular
Ergotamine	a (p.341), c(p.159), d(p.296)	6	Cardiovascular
Ephedrine	a (p.100)	9	CNS
Griseofulvin	a (p.297), b	0	Antifungal
Heparin	a (p.269), b, d(p.234)	4	Cardiovascular
Isoniazid	a (p.396), b	0	Antibiotic
Lidocaine	a (p.434)	6	CNS
Lithium	a (p.62), b, c(p.140), d(p.261)	0	CNS
Marinol	a(p.111)	1	CNS
Mechlorethamine	a(p.440), b, c (p.8), d(p.122)	5	Cancer



Lista cd.

Mecillinam	a (p.323)	1	Antibiotic
Methotrexate	a (p.249), c(p.18)	1	Cancer
Nalidixic Acid	a (p.394), c (p.69)	8	Antibiotic
Nitroglycerine	a (p.433), b, c (p.80)	2	Cardiovascular
Penicillin	a (p.289), b, c(p.54), d(p.59)	21	Antibiotic
Pentamidine	a (p.277)	0	Antiprotozoal
Physostigmine	a (p.96)	0	Ocular
Quinine	a (p.77)	1	Antiprotozoal
Sorafenib	d (p.163)	0	Cancer
Streptomycin	c (p.63), d (p.86)	7	Antibiotic
Sulfanilamide	a (p.384), c (p.50), d(p.54)	13	Antibiotic
Valproic acid	a (p.444),b	1	CNS
Vinblastine	a (p.102), c(p.12), d(p.133)	3	Cancer
Dicoumarol	a (p.111), b, d (p.236)	0	Cardiovascular
Warfarin	a (p.137), b, d (p.237)	3	Cardiovascular
Zinc Sulfate	a (p.62)	0	Wilson's disease



Typy 'serendypity'

- ▶ Znalezienie zupełnie czegoś innego niż się szukało
 - ▶ Fałszywa hipoteza doprowadza do dobrych wyników;
 - ▶ Znaleziono inne wskazania niż badano
-
- ▶ W zakresie badań laboratoryjnych
 - ▶ W badaniach klinicznych



Badania współczesne

Discovery of an α -Amino C–H Arylation Reaction Using the Strategy of Accelerated Serendipity

Andrew McNally, Christopher K. Prier, David W. C. MacMillan*

Serendipity has long been a welcome yet elusive phenomenon in the advancement of chemistry. We sought to exploit serendipity as a means of rapidly identifying unanticipated chemical transformations. By using a high-throughput, automated workflow and evaluating a large number of random reactions, we have discovered a photoredox-catalyzed C–H arylation reaction for the construction of benzylic amines, an important structural motif within pharmaceutical compounds that is not readily accessed via simple substrates. The mechanism directly couples tertiary amines with cyanoaromatics by using mild and operationally trivial conditions.

Accidental or serendipitous discoveries have led to important breakthroughs in the chemical sciences. With regard to bond-forming reactions, such fundamental synthetic transformations as Friedel-Crafts, Wittig-olification, and Brown hydroboration reactions

were found when the objectives of the initial experiments were not in accord with the observed outcomes (1).

Recently, we questioned whether serendipity could be forced or simulated to occur on a predictable basis in the realm of reaction discovery,

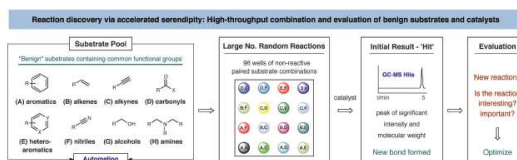
thereby providing a reliable platform to access valuable transformations or unexpected pathways. Herein, we describe the successful execution of these ideals and describe a fundamentally distinct C–H functionalization-arylation reaction that we expect will be of broad use to practitioners of chemical synthesis and, in particular, medicinal chemistry.

Assuming that serendipity is governed by probability (and therefore manageable by statistics), performing a large number of random chemical reactions must increase the chances of realizing a serendipitous outcome. However, the volume of reactions required to achieve serendipity in a repetitive fashion is likely unsuitable for traditional laboratory protocols that use singular experiments. Indeed, several combinatorial strategies have previously been used to identify singular

Mark Center for Catalysis, Department of Chemistry, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA.

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: dmcmill@princeton.edu

Fig. 1. Approach to reaction discovery without preconceived design via the concept of accelerated serendipity. R indicates a generic organic substituent; X and Y, heteroatoms.



Podsumowanie

- ▶ 'Serendipity' jest jednym z ważnych aspektów odkrywania nowych leków. Znacząca liczba leków (w szczególności starszych) była odkryta przez przypadek.
- ▶ „Discovery needs luck, invention, intellect—none can do without the other.”



Wolfgang Goethe

Dla zainteresowanych

- ▶ Film o odkryciu soli litu przez J. Cade:
- ▶ **Troubled Minds: The Lithium Revolution**
- ▶ Książka:
- ▶ **„Happy Accidents: Serendipity in Major Medical Breakthroughs in the Twentieth Century”, M. Myers**

