

L20

**ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΑ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ.
ΈΝΑ ΑΝΕΚΤΙΜΗΤΟ ΒΕΛΟΣ ΣΤΗ ΦΑΡΕΤΡΑ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

Θ. Μαυρομούστακος¹, Μ. Ζερβού¹, Π. Ζουμπουλάκης¹

*¹Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Βασ. Κωνσταντίου 48,
11635, Αθήνα*

Η Φαρμακευτική Χημεία αποτελεί κλάδο της Χημείας η οποία στοχεύει στον σχεδιασμό και σύνθεση καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία σοβαρών ασθενειών. Τα προϊόντα αυτά αποτελούν κύρια οργανικές ενώσεις χαμηλού μοριακού βάρους (<1000) ή πεπτιδικές ενώσεις (<5000).

Το πρώτο βήμα μετά τη σύνθεση των «εν δυνάμει» φαρμακευτικών προϊόντων είναι η ταυτοποίηση της δομής τους. Η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού δύο διαστάσεων επιτελεί άριστα τον στόχο αυτό. Δεν θα ήταν υπερβολή ν' αναφερθεί ότι η φασματοσκοπία Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού δύο διαστάσεων δεν αποτελεί ανεκτίμητο εργαλείο μόνο στην Φαρμακοχημεία αλλά γενικά σ' όλες τις Φαρμακευτικές Επιστήμες. Στην Φαρμακευτική Τεχνολογία η Χρήση Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού βοηθάει στην διαπίστωση του πολυμορφισμού Φαρμακευτικών προϊόντων. Στην Φαρμακοκινητική είναι αρωγός στην ταυτοποίηση τοξικών ή μη βιοδραστικών μεταβολιτών. Οι μεταβολίτες αυτοί θα συνεισφέρουν στην εμπορική ή μη προώθηση τους. Η σύζευξη του Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού με την υγρή χρωματογραφία επιτελεί το στόχο αυτό (NMR-LC).

Στην Φαρμακοχημεία ο Πυρηνικός Μαγνητικός Συντονισμός επιτελεί πολλαπλές εφαρμογές. Δεν περιορίζεται δηλαδή απλά η προσφορά του στην ταυτοποίηση νεοσυντιθεμένων ουσιών. Επιπρόσθετα, αποτελεί τεχνική η οποία προσφέρει τα μέγιστα στον ορθολογικό σχεδιασμό νέων οργανικών ουσιών. Με τη βοήθεια του φαινομένου Overhauser (NOE-Nuclear Overhauser Effect), μπορεί να μελετηθεί η διαμόρφωση των φαρμακευτικών ουσιών και ν' εξευρεθεί η σχέση διαμόρφωσης-βιοδραστικότητας. Η κατανόηση των φαρμακοφόρων τμημάτων και των στερεοηλεκτρονιακών τους ιδιαιτεροτήτων θ' οδηγήσουν σε σχεδιασμό νέων ενώσεων με βελτιωμένη δράση. Η προσέγγιση αυτή προσφέρει λιγότερο κόστος και επιτάχυνση στο χρόνο σύνθεσης προϊόντων με βελτιωμένο φαρμακολογικό προφίλ γιατί ελαττώνεται ο αριθμός των ενώσεων που θα πρέπει να δοκιμασθεί και το ανθρώπινο προσωπικό που θα εμπλακεί σ' αυτή. Τεχνικές Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού έχουν αναπτυχθεί *in vitro* (πείραμα HSQC-Heteronuclear Single Quantum Coherence) και *in vivo* (in Cell NMR) όπου μελετάται η πρόσδεση χιλιάδων φαρμακευτικών προϊόντων στα κέντρα δράσης τους σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα. Η τεχνική αυτή προσφέρει νέο τρόπο προσέγγισης μέσω ορθολογικού σχεδιασμού καινοτόμων προϊόντων.

Συμπερασματικά, η τεχνική Πυρηνικού Μαγνητικού Συντονισμού αποτελεί σήμερα ένα βέλος στη φερέτρα του φαρμακοχημικού η οποία μπορεί να το βοηθήσει στην στόχευση και στην κατανόηση σε μοριακή βάση των ασθενειών που ταλανίζουν την ανθρωπότητα. Η κατανόηση αυτή θα του προσφέρει ιδέες για το σχεδιασμό και σύνθεση νέων προϊόντων ευεργετικών για την υγεία της ανθρωπότητας.

NMR SPECTROSCOPY: A VALUABLE TOOL IN THE WEAPONRY OF MEDICINAL CHEMISTRY

T. Mavromoustakos¹, M. Zervou¹, P. Zoumpoulakis¹

¹National Hellenic Research Foundation, Institute of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Vas. Constantinou 48, 11635

Medicinal Chemistry constitutes a branch of Chemistry aiming in the design and synthesis of novel drugs to treat major diseases. 2D NMR Spectroscopy has especially become a valuable tool in the hands of Medicinal Chemists since the majority of drugs are organic compounds of low molecular weight (<1000) or peptides (<5000).

The first step after the synthesis of potential pharmaceutical products is their structure elucidation. To fulfill this aim 2D NMR spectroscopy has offered a tremendous help. It is not an exaggeration to say that 2D NMR spectroscopy aids not only the Medicinal Chemists to characterize the new products but also Pharmaceutical technologists providing information about polymorphism of drug powders and of drugs in tablets. The synthetic drugs must have pharmacokinetics that prohibit their toxicity. NMR spectroscopy has its contribution on this aspect by studying drug metabolism through analysis of biological fluids. Its coupling with liquid chromatography offers the separation and characterization of metabolic products (LC-NMR).

NMR has many applications in the Medicinal Chemistry. NOE effect allows to study the conformations of drug molecules in many environments that simulate the biological ones. The conformation of the molecule is related to its bioactivity. NMR permits to comprehend on the stereoelectronic parameters that govern the bioactivity of drug molecules and therefore to design and synthesize novel drugs with optimized pharmacological profile. This rationale design minimizes the synthetic compounds to be prepared and the man power to be involved.

In vitro NMR spectroscopy has been developed and HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) experiment offers the possibility to study the binding of a drug in the active site. Thousands of molecules can be tested and new molecules can be developed through this approach. Recently *in vivo* NMR has been applied using the same experiment but in a real biological environment.

In conclusion, NMR spectroscopy constitutes a valuable tool in Medicinal Chemistry and offers new avenues in the adventurous research trip towards the discovery of novel drugs that will ameliorate the suffering of humanity from undesired diseases.