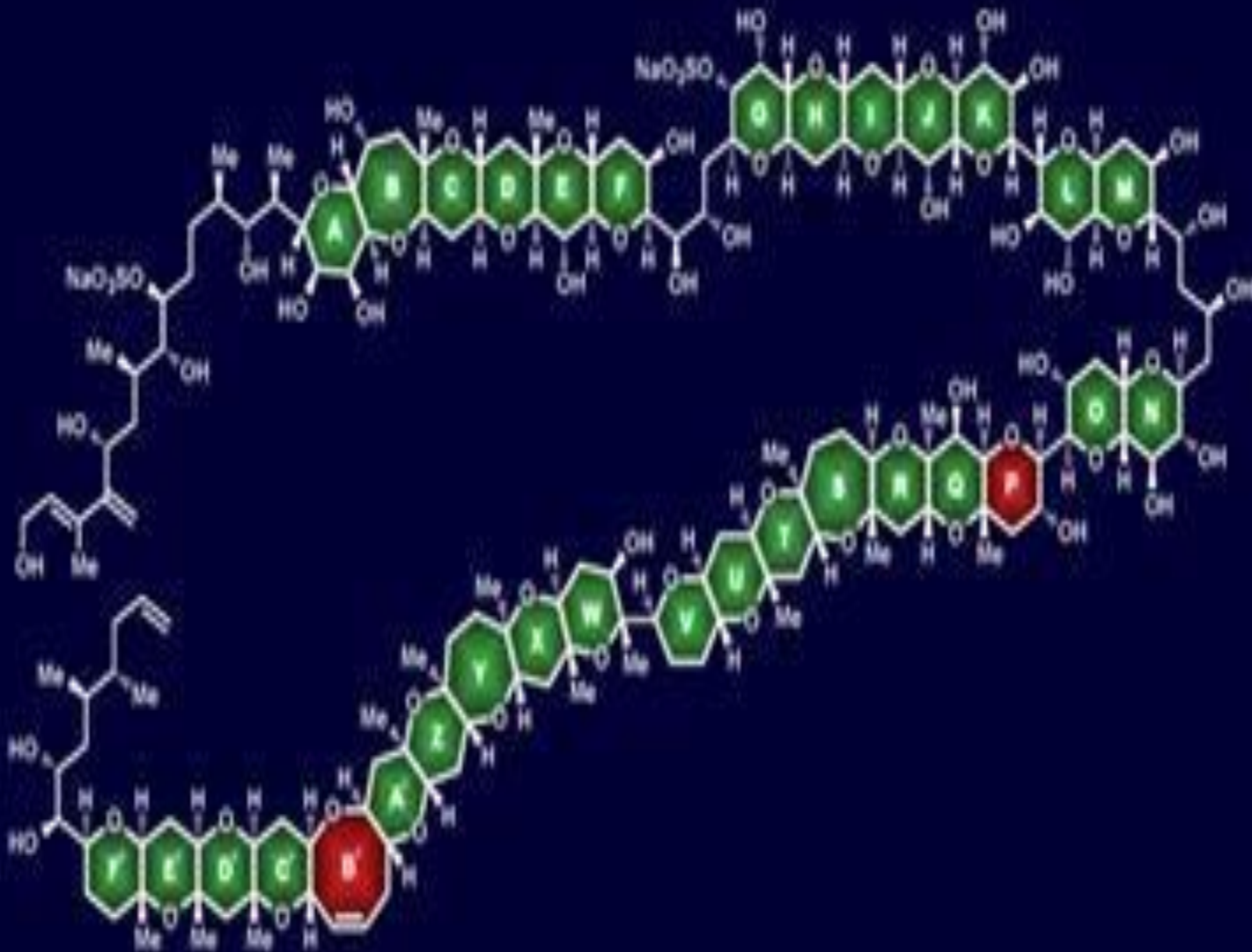


Nowe platformy surowcowe dla przemysłu farmaceutycznego

Pierwsze Forum Dialogu Nauka – Przemysł, Warszawa, 10-10-2017

GRZEGORZ GRYNKIEWICZ
INSTYTUT FARMACEUTYCZNY
WARSZAWA

MAITOTOKSYNA

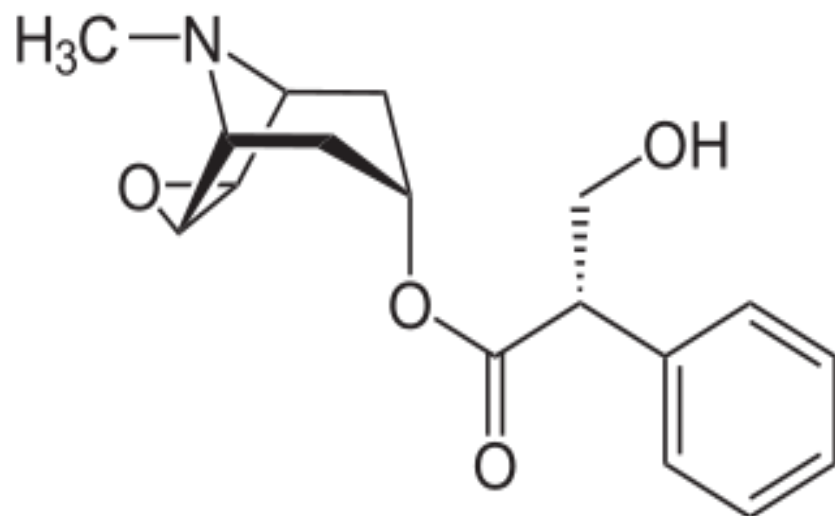
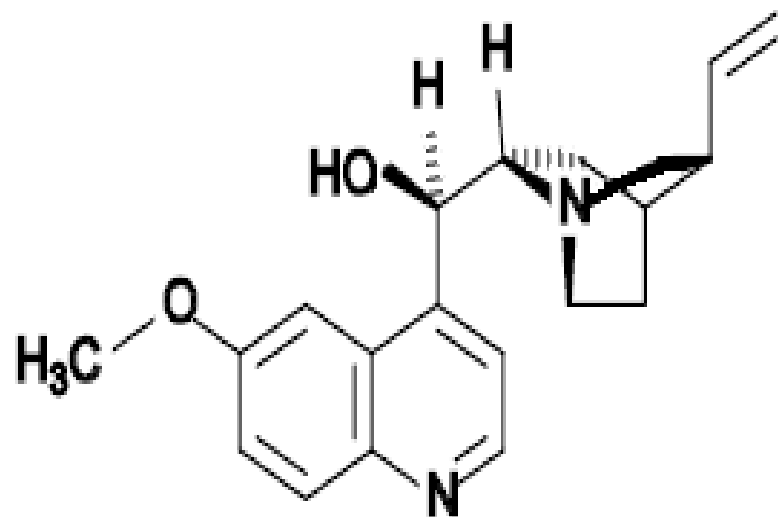
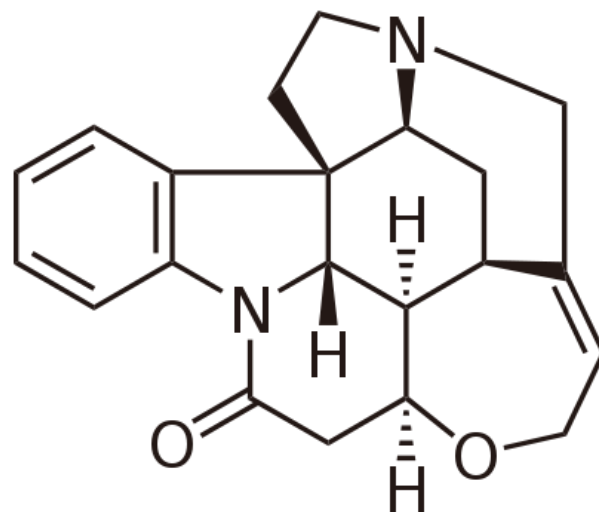
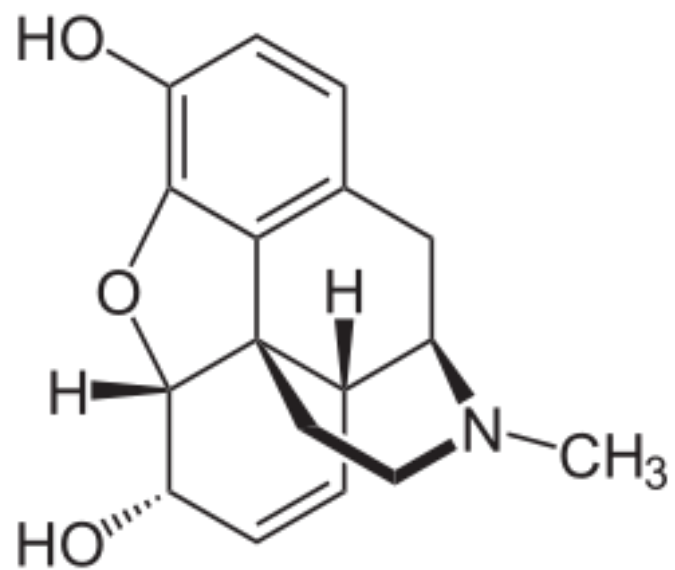


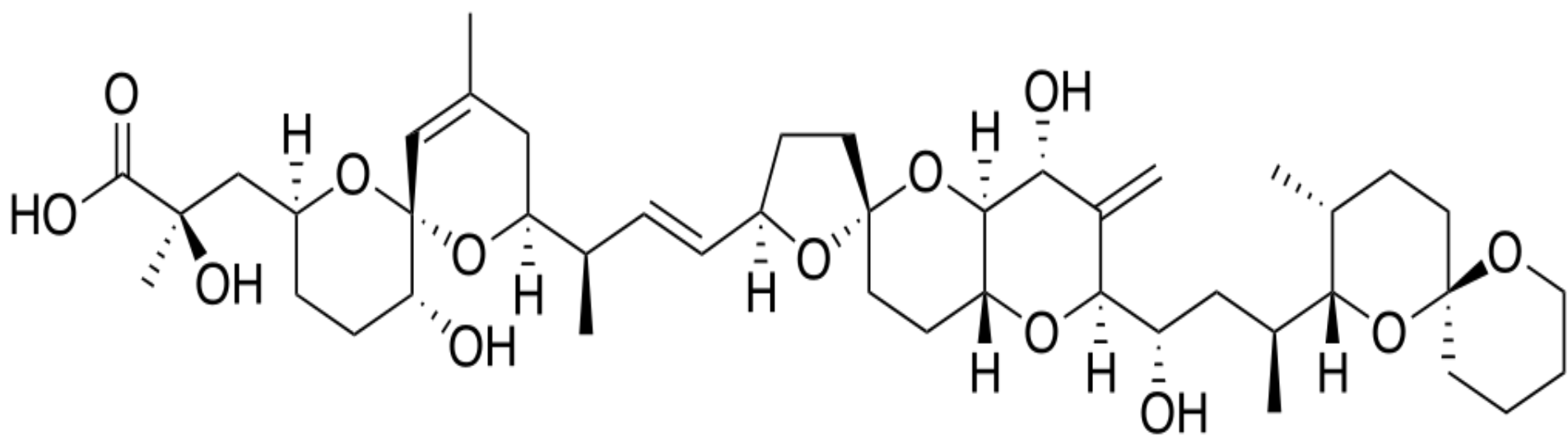
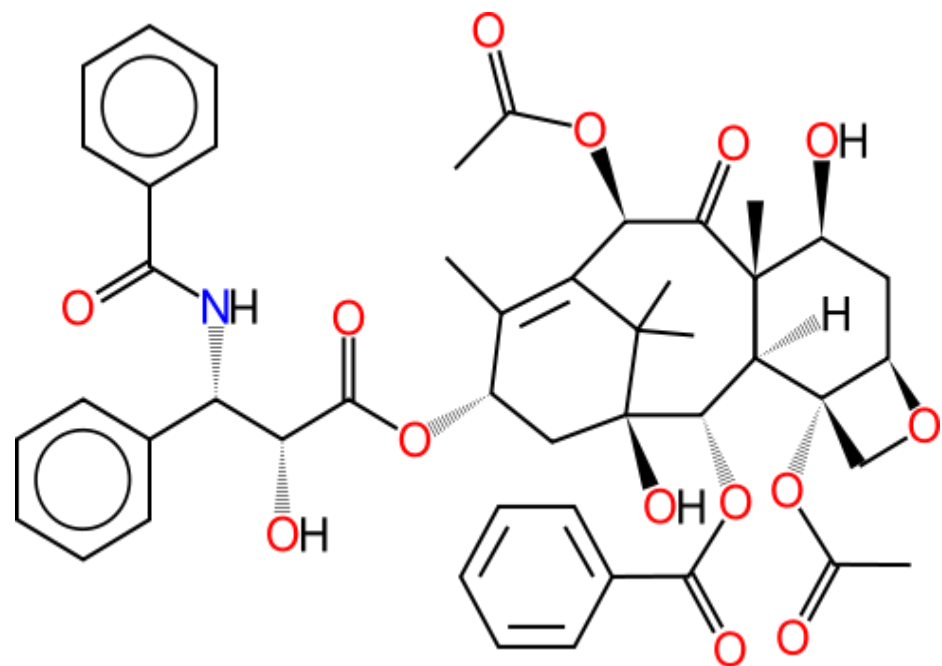
Przemysł farmaceutyczny

- Potężny sektor zaawansowanych technologii
- Globalna wartość produkcji: ca. 950 mld USD rocznie
- Nakłady na badania i rozwój w wiodących firmach przekraczają znacznie cały budżet nauki w Polsce
- Wysoki poziom innowacji

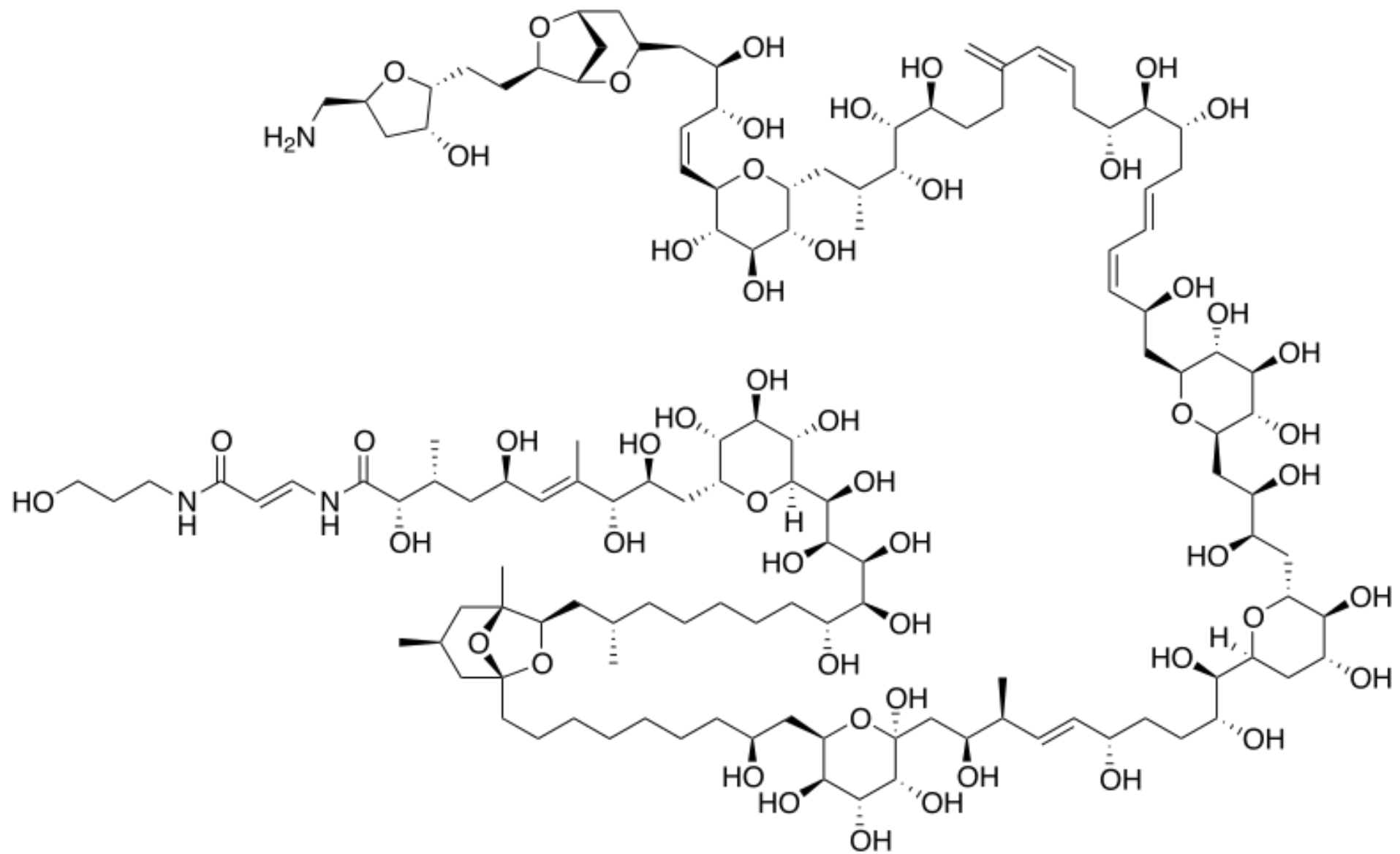
Przemysł farmaceutyczny

- ❖ **Problematiczna ocena rezultatów misji ochrony zdrowia według kryteriów medycznych i ekonomicznych**
- ❖ **Potrzeby nowych struktur dla programów rozwoju nowych leków (oraz nowych systemów podawania)**
- ❖ **Problemy dostępności substancji pochodzenia naturalnego (agrotechnika, czy synteza versus biotechnologia; trudności ochrony patentowej)**



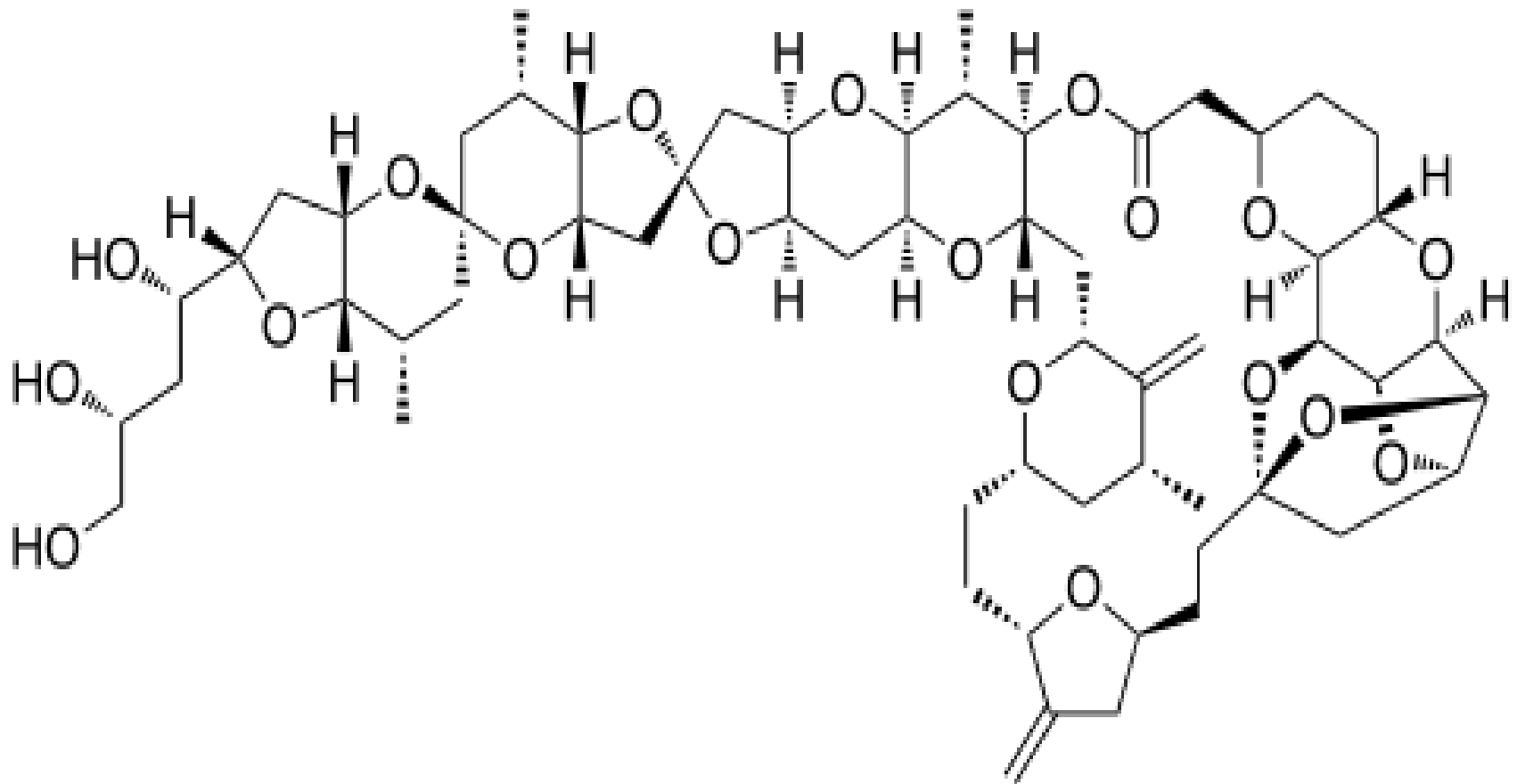


Przykład metabolitu pochodzenia morskiego **Palitoksyna**

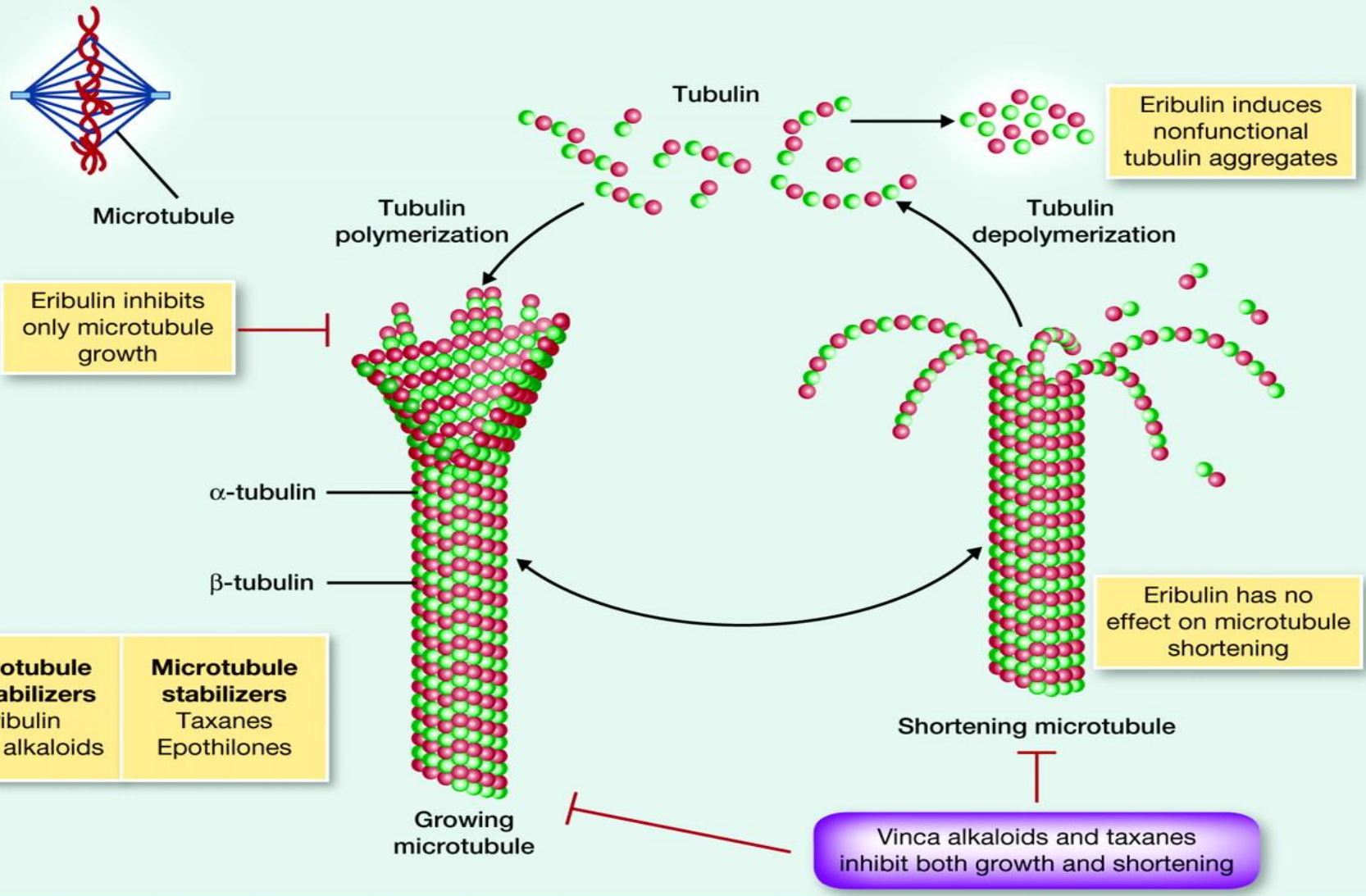




Halichondryna B

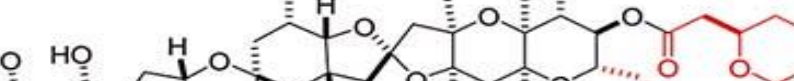


Tubulina – prekursor wrzeciona podziałowego komórki



The image shows a complex polycyclic chemical structure, likely a steroid or terpenoid derivative. It features a central polycyclic core with several fused rings. A furan ring is attached to the core. A side chain is present, with substituents labeled R¹ and R². The structure is drawn in a perspective view, showing the spatial arrangement of the atoms and bonds.

The chemical structure shows a complex molecule. On the left, there is a long chain starting with a terminal amine group (N) connected to a carbonyl (C=O), followed by a series of carbons and an oxygen atom. This chain is attached to a central sugar ring (likely a pyranose). The sugar ring has several substituents, including a methoxy group (OCH₃) and a complex polycyclic system on the right. This system includes multiple rings, including a cyclohexane ring and a five-membered ring with an oxygen atom, all connected by various linkages. The structure is highly detailed, showing stereochemistry with wedges and dashes.

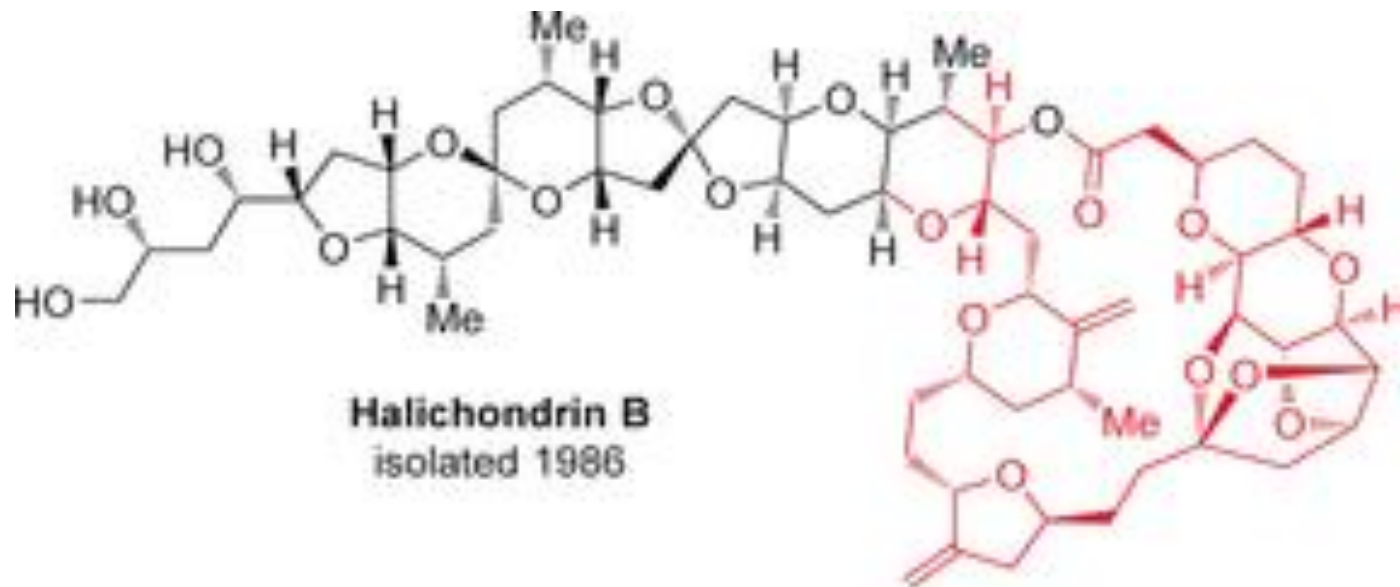


Halichondrin B

Halichondrin B

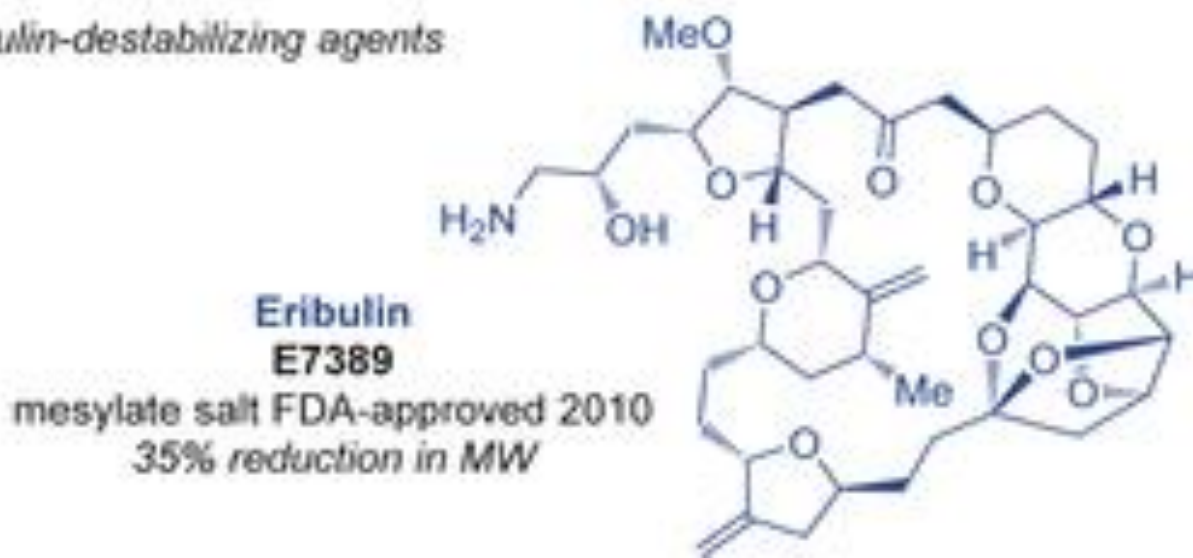
Określenie struktury farmakofora

Nowy lek przeciwnowotworowy (inhibitor tubuliny, Eisai, 2010)



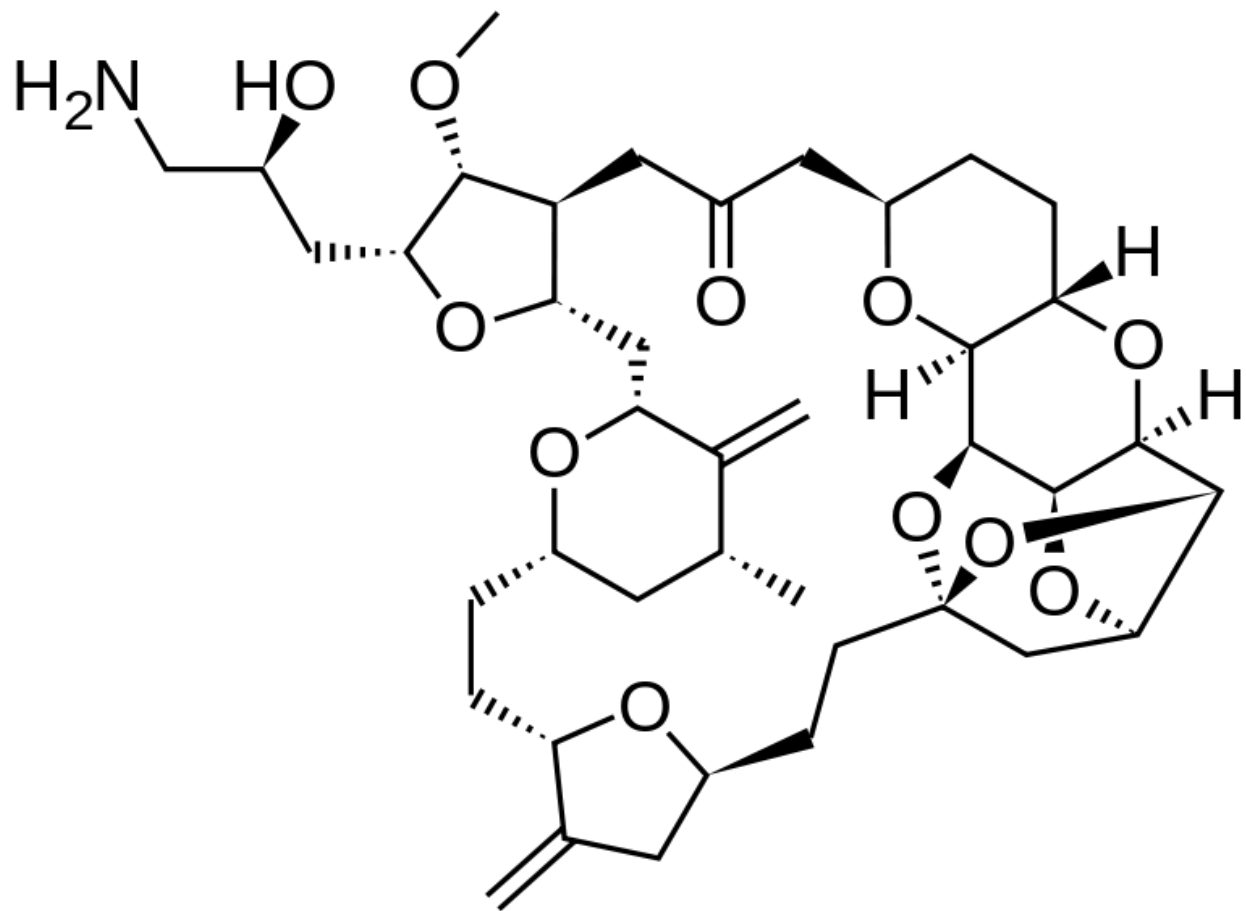
Halichondrin B
isolated 1986

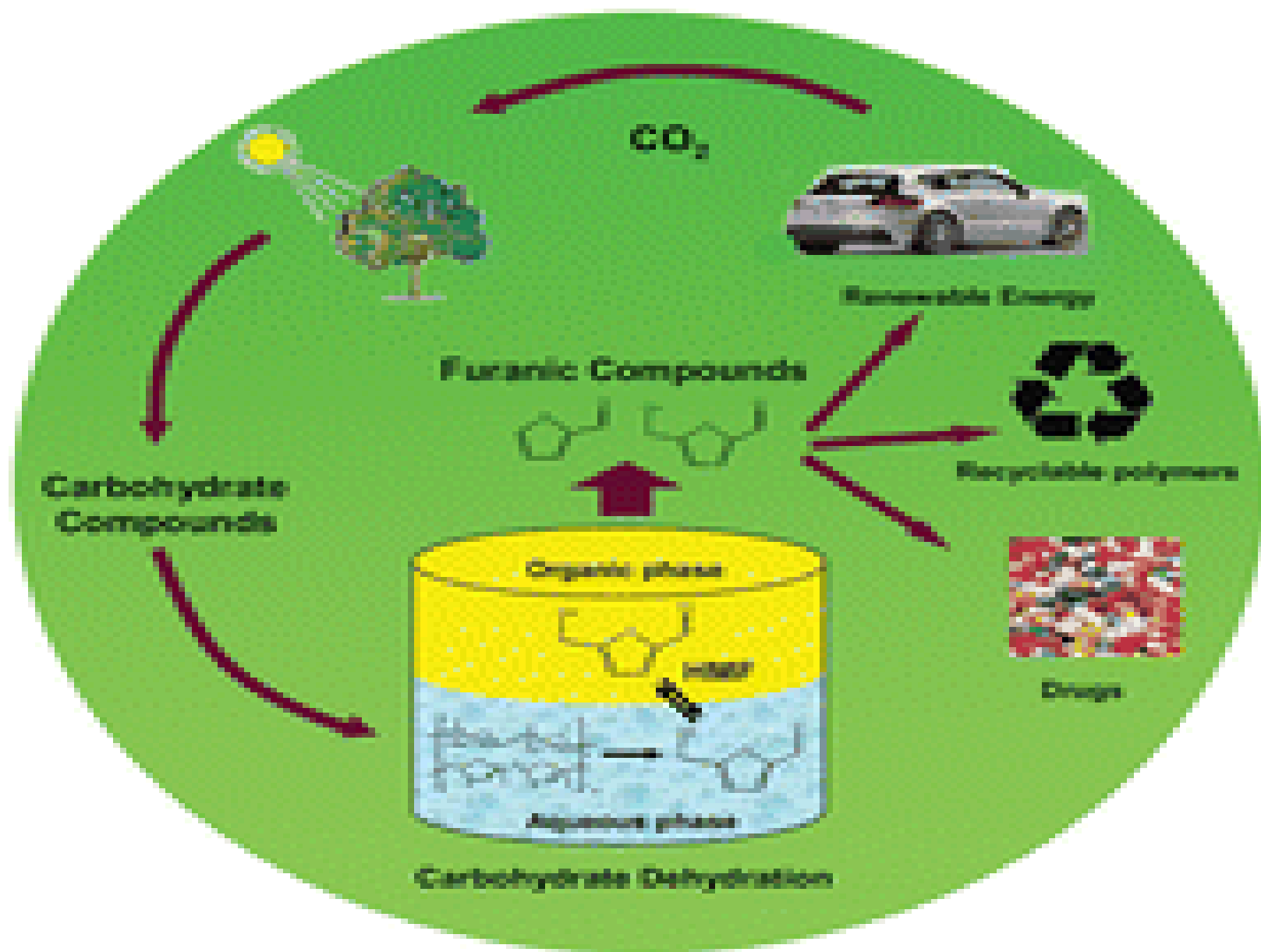
tubulin-destabilizing agents



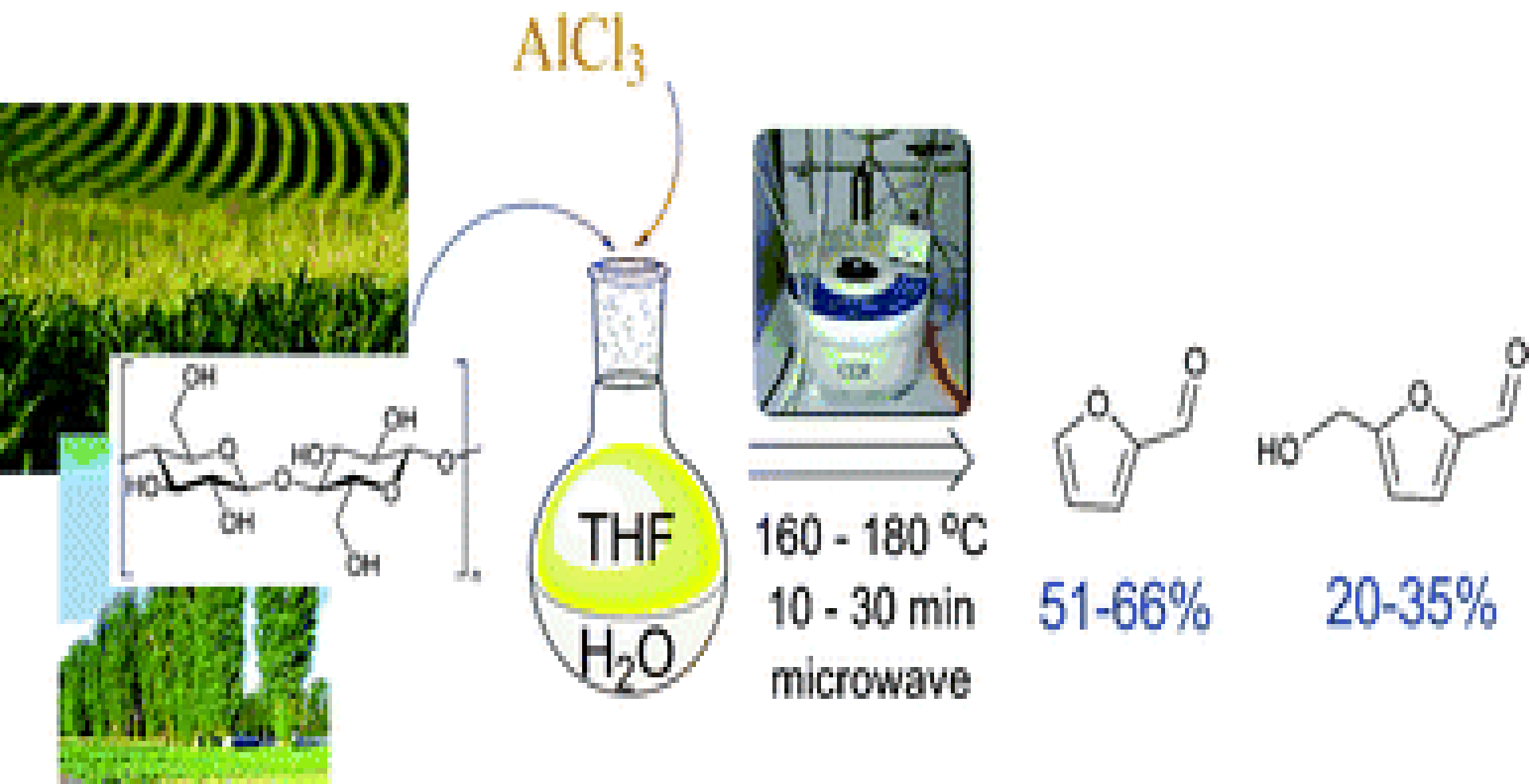
Eribulin
E7389
mesylate salt FDA-approved 2010
35% reduction in MW

Eribulina substancja aktywna leku Halaven, pochodząca z syntezy totalnej realizowanej w skali przemysłowej

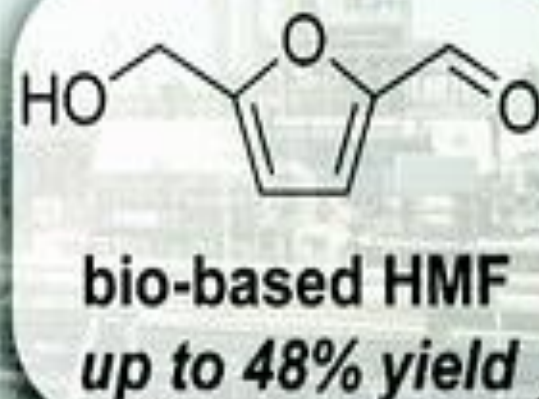
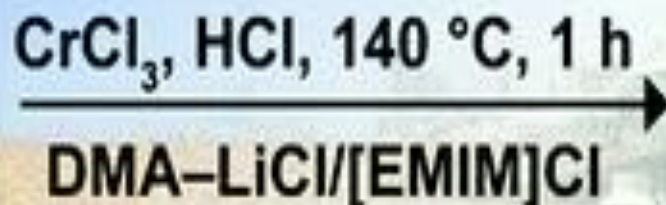
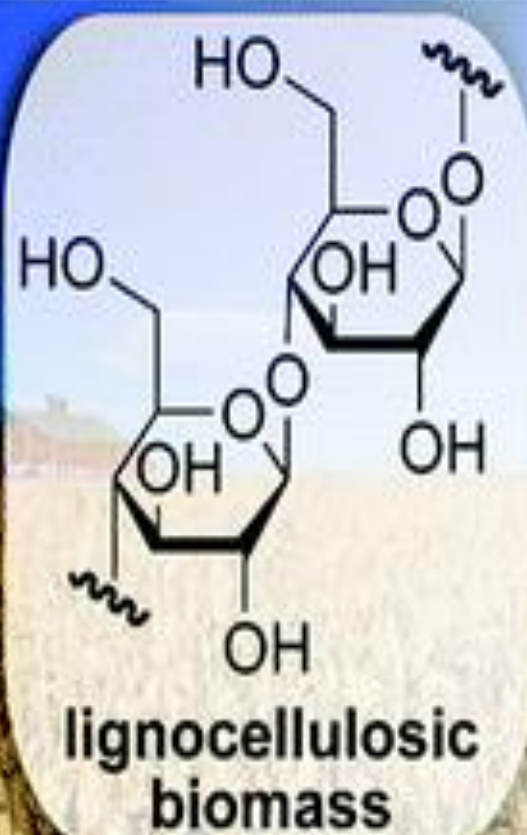




Chemiczna konwersja biomasy do związków furanowych (dogodna platforma surowcowa dla syntez organicznych)

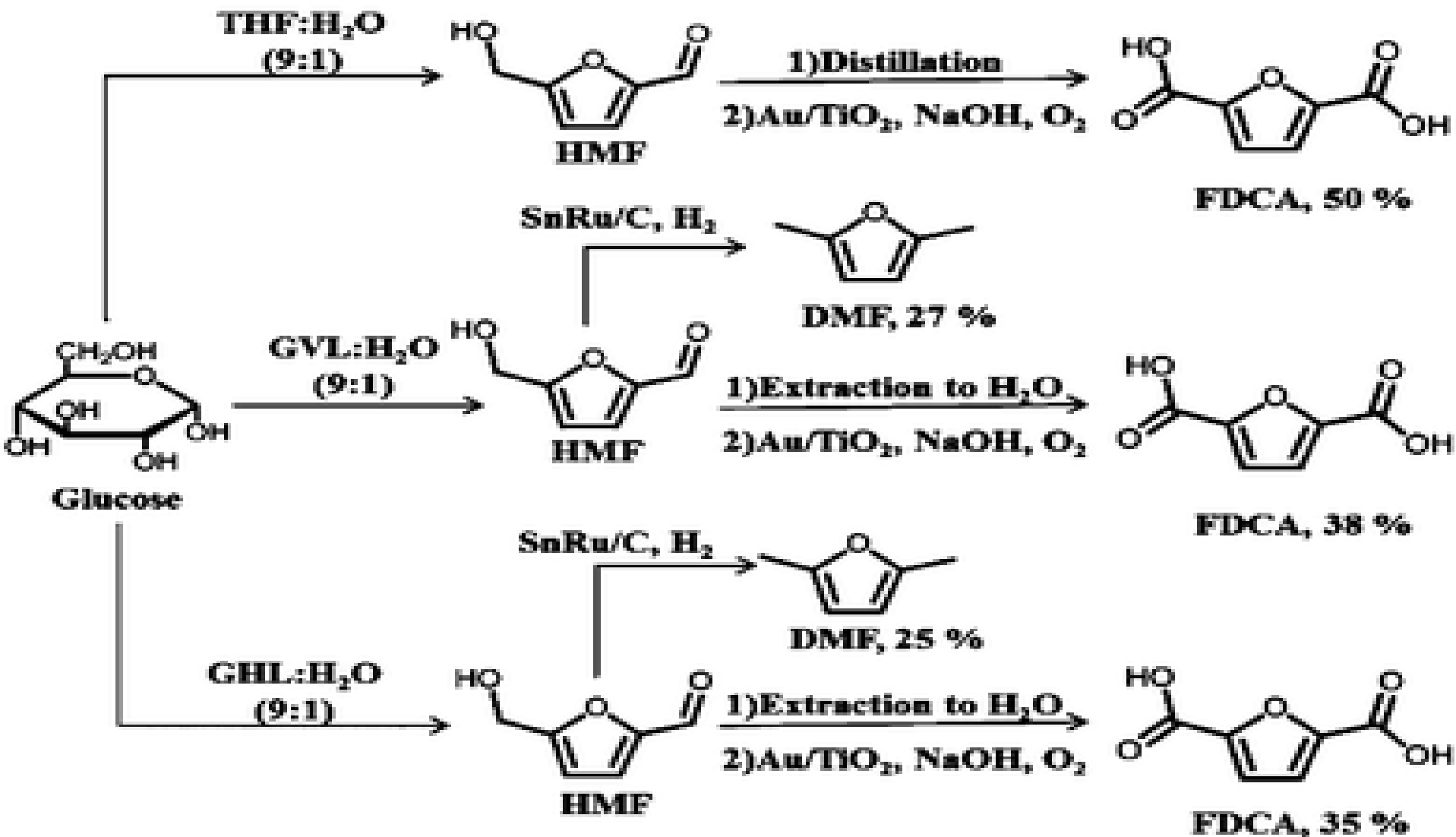


Konwersja biomasy do hydroksymetylofurfuralu

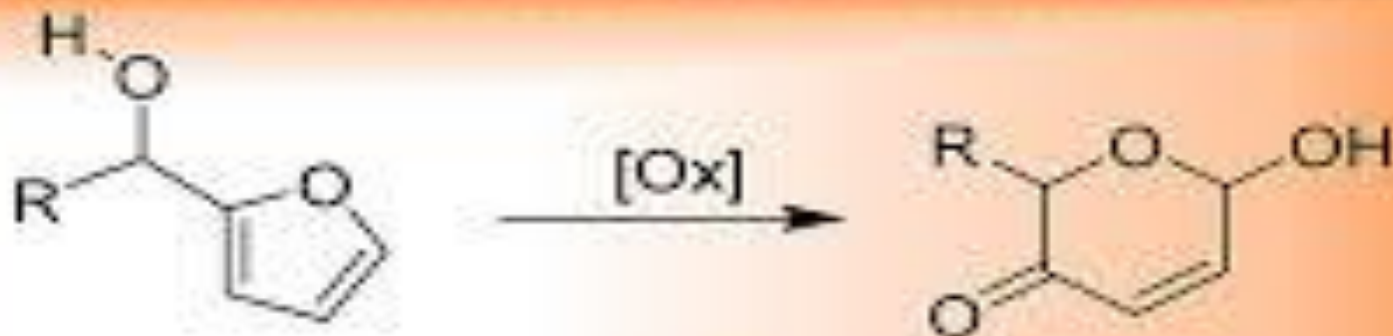


Furanowa platforma surowców chemicznych z zasobów odnawialnych

(transformacje chemiczne cukrów prostych pochodzących z biomasy)



Uniwersalne (wielofunkcyjne i wielozadaniowe) narzędzia w syntezie związków heterocyklicznych

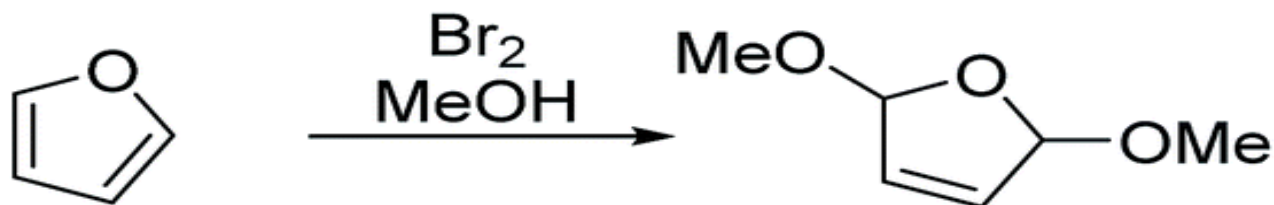


Achmatowicz reaction



Aza-Achmatowicz reaction

**Clauson-Kaas
reaction**

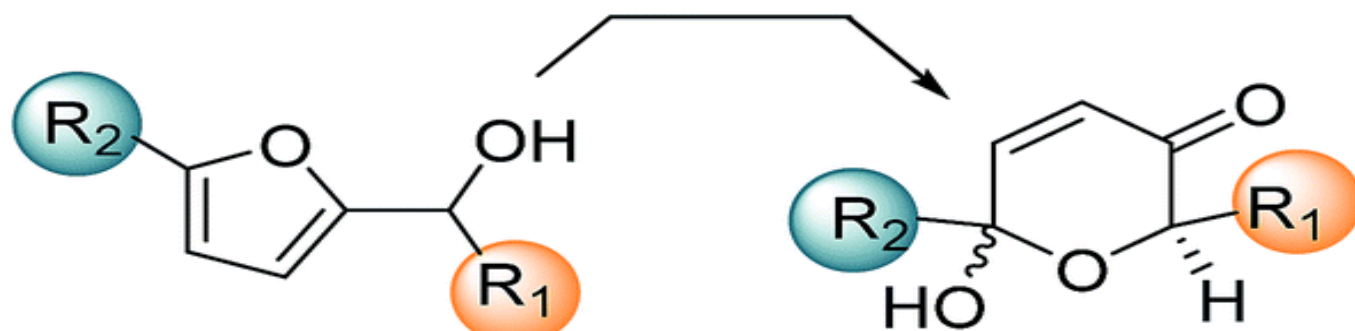


1950s

1. Br_2
 Na_2CO_3
 MeOH
2. $\text{HCl-H}_2\text{O}$

**Cavill
and co-workers**

1960s

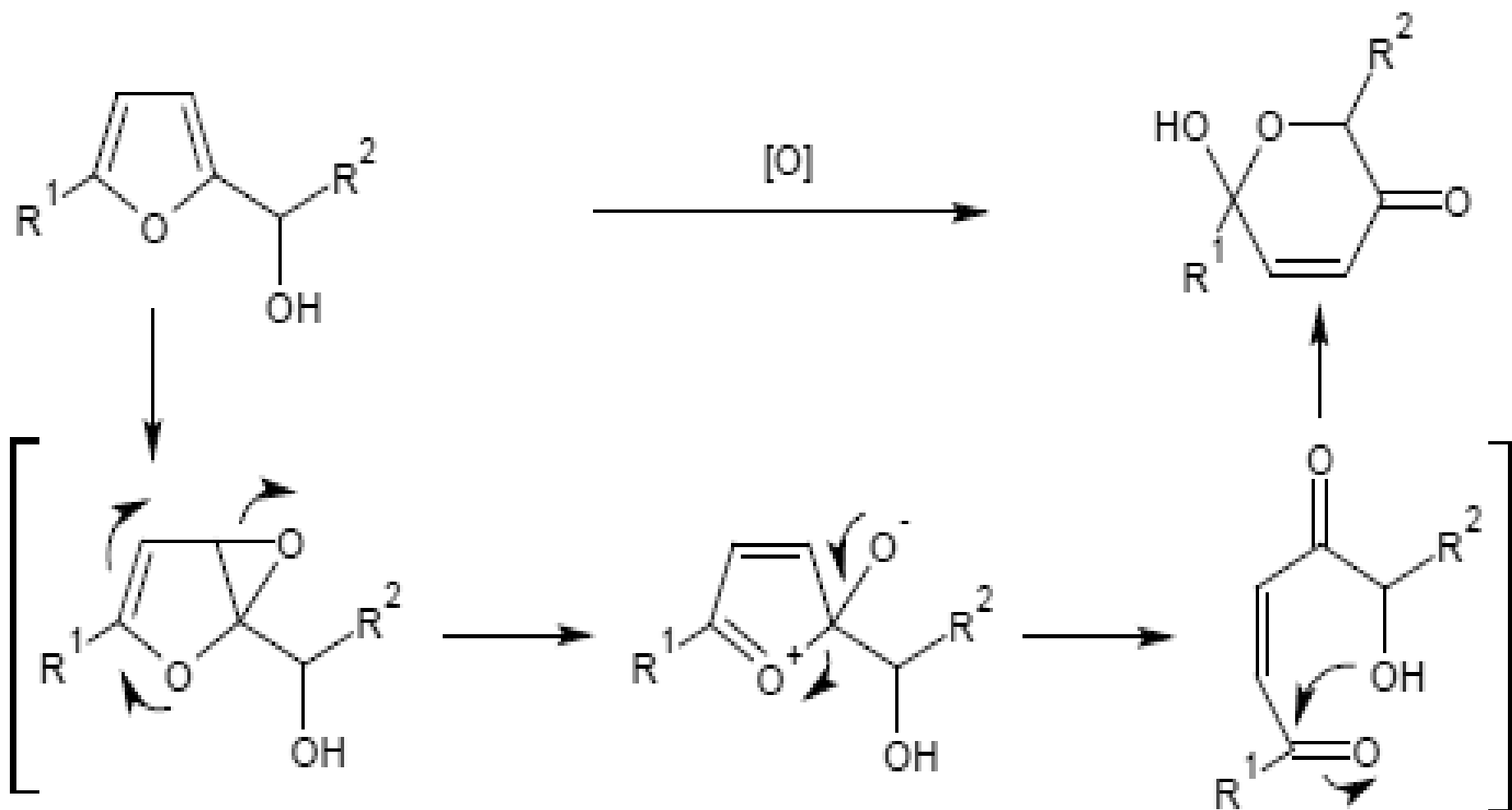


1. Br_2
 $\text{Et}_2\text{O-MeOH}$
2. $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_2\text{O}$

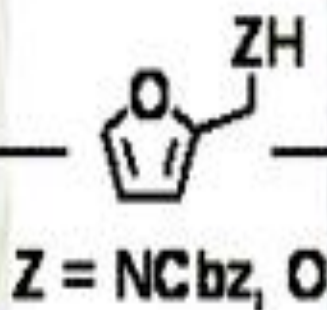
**Achmatowicz
and co-workers**

1970s

Proponowany mechanizm oksydatywnej ekspansji pierścienia furylokarbinoli (Reakcja Achmatowicza)

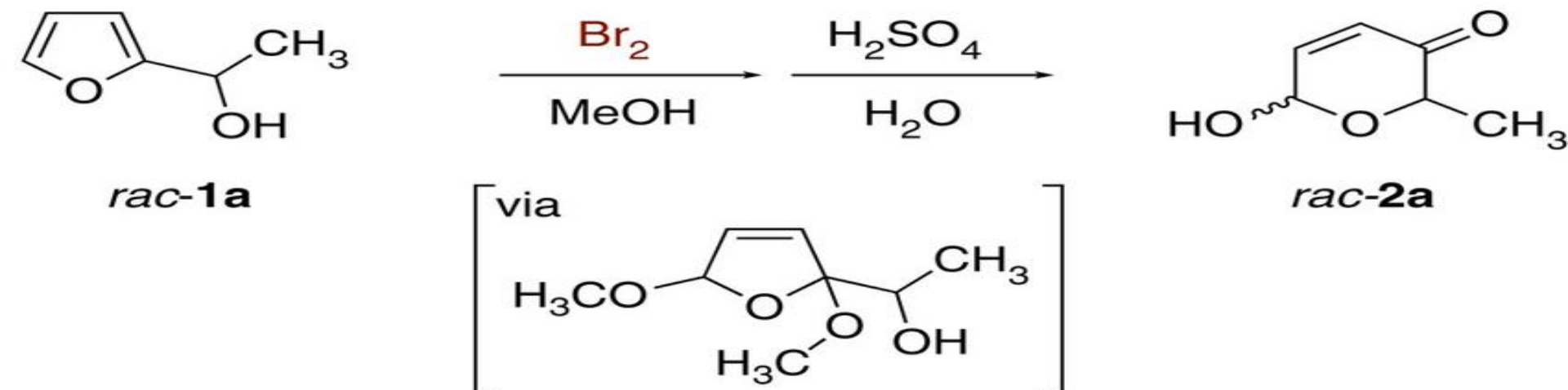


**Otrzymywane w skali multigramowej trwałe kompleksy
metaloorganiczne produktów przegrupowania Achmatowicza**

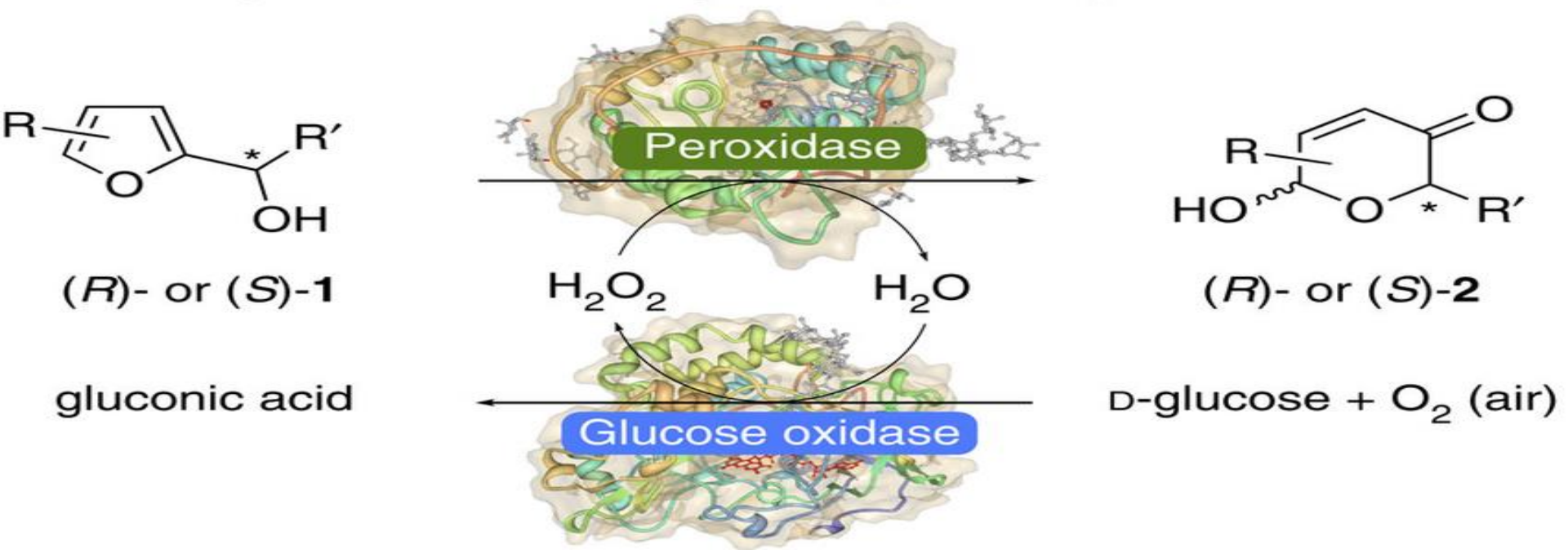


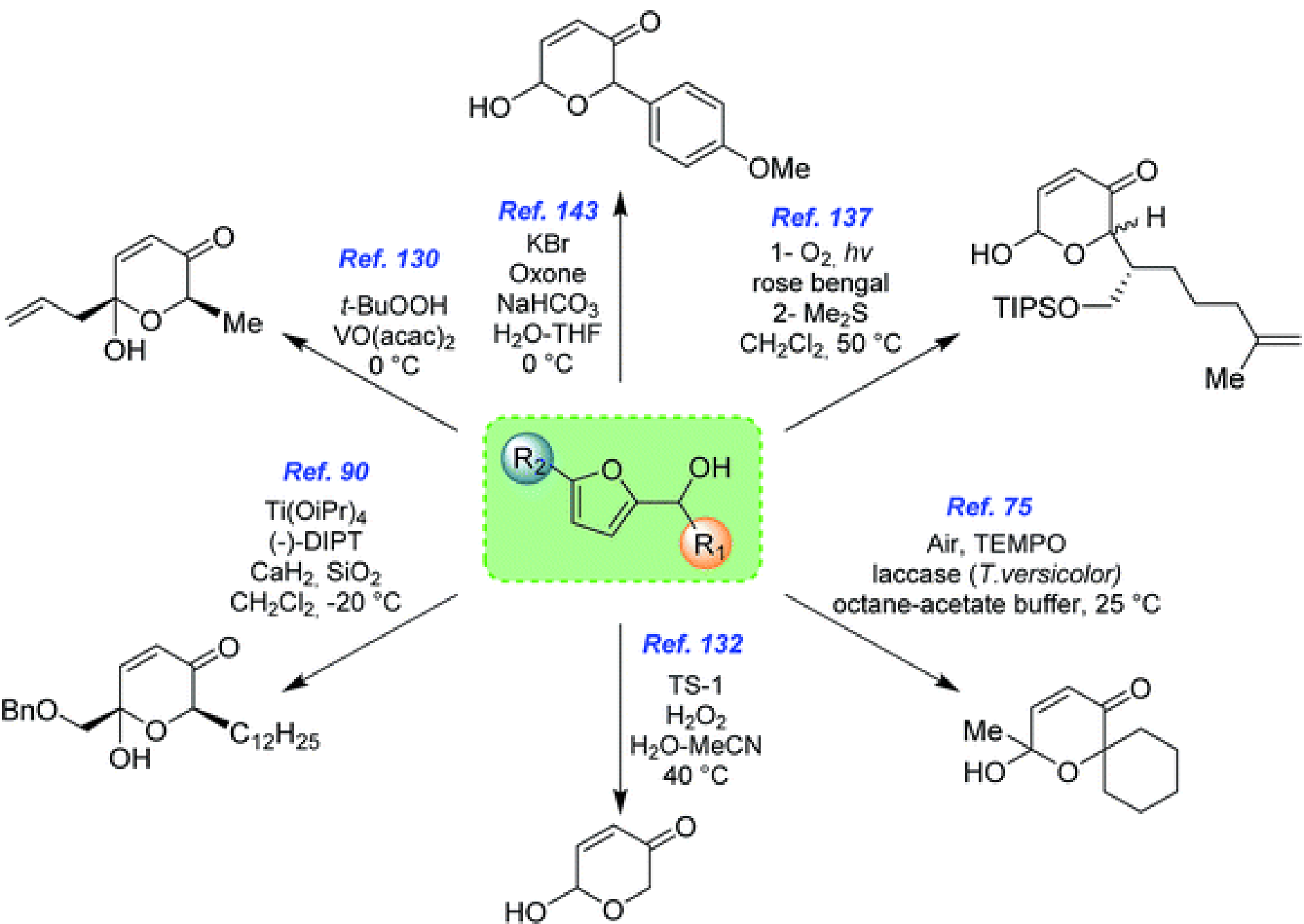
a

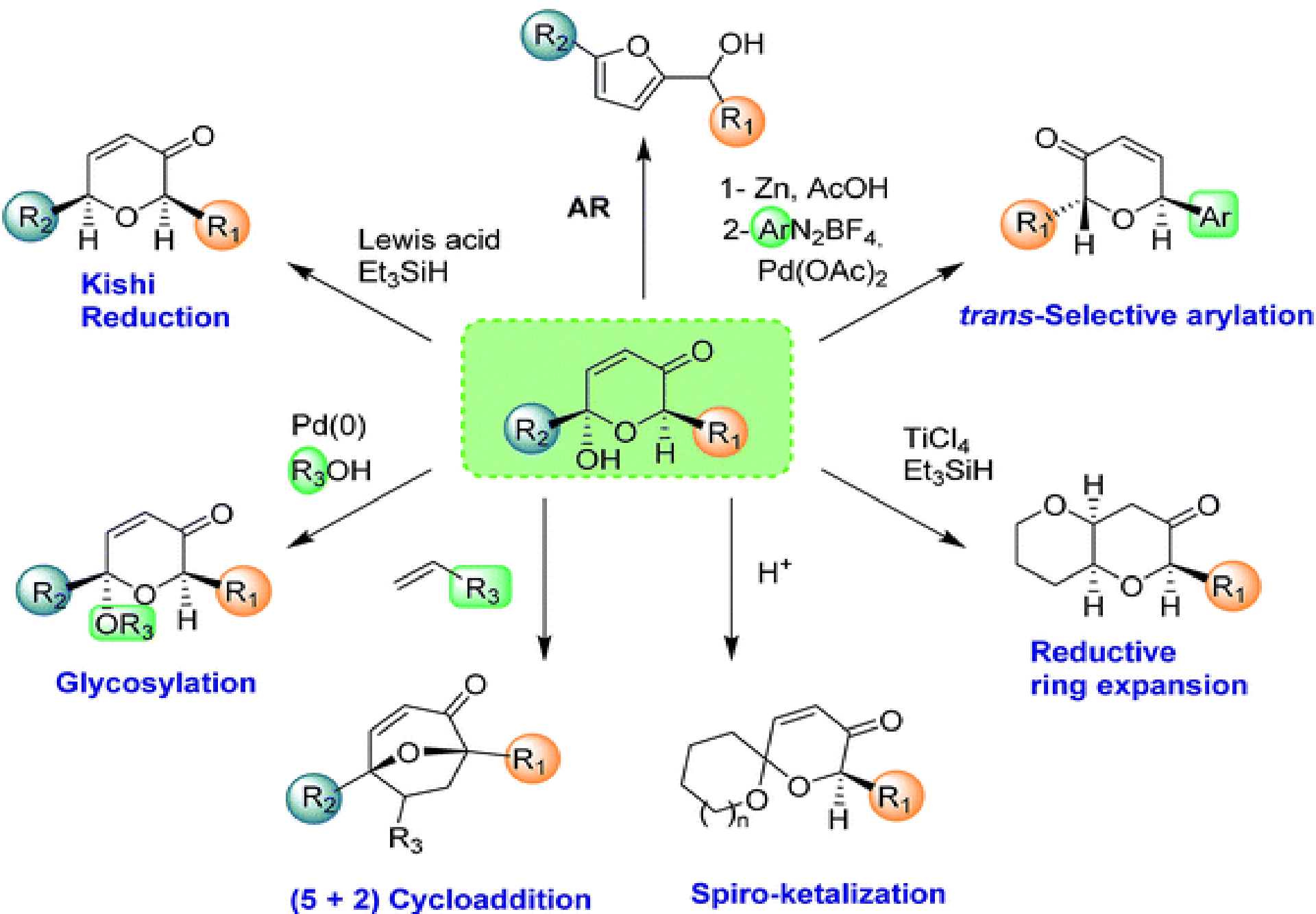
Classical Achmatowicz oxidation (1971)

**b**

Biocatalytic aerobic rearrangement (this work)







Zasadnicze tezy prezentacji

Big Pharma to kłębowisko paradoksów – sektor o trylionowych obrotach i bilionowych nakładach na B + R trapiiony przez nieustanne niedobory (idei, efektów, technologii, i oczywiście substancji o pożądanej aktywności biologicznej)

Farmacja od zawsze polegała na zasobach struktur naturalnych (dawniej nawet bez znajomości, co to mianowicie za struktury) , także współcześnie > 50% leków pochodzi z Natury, choć to wbrew strategii ochrony patentowej

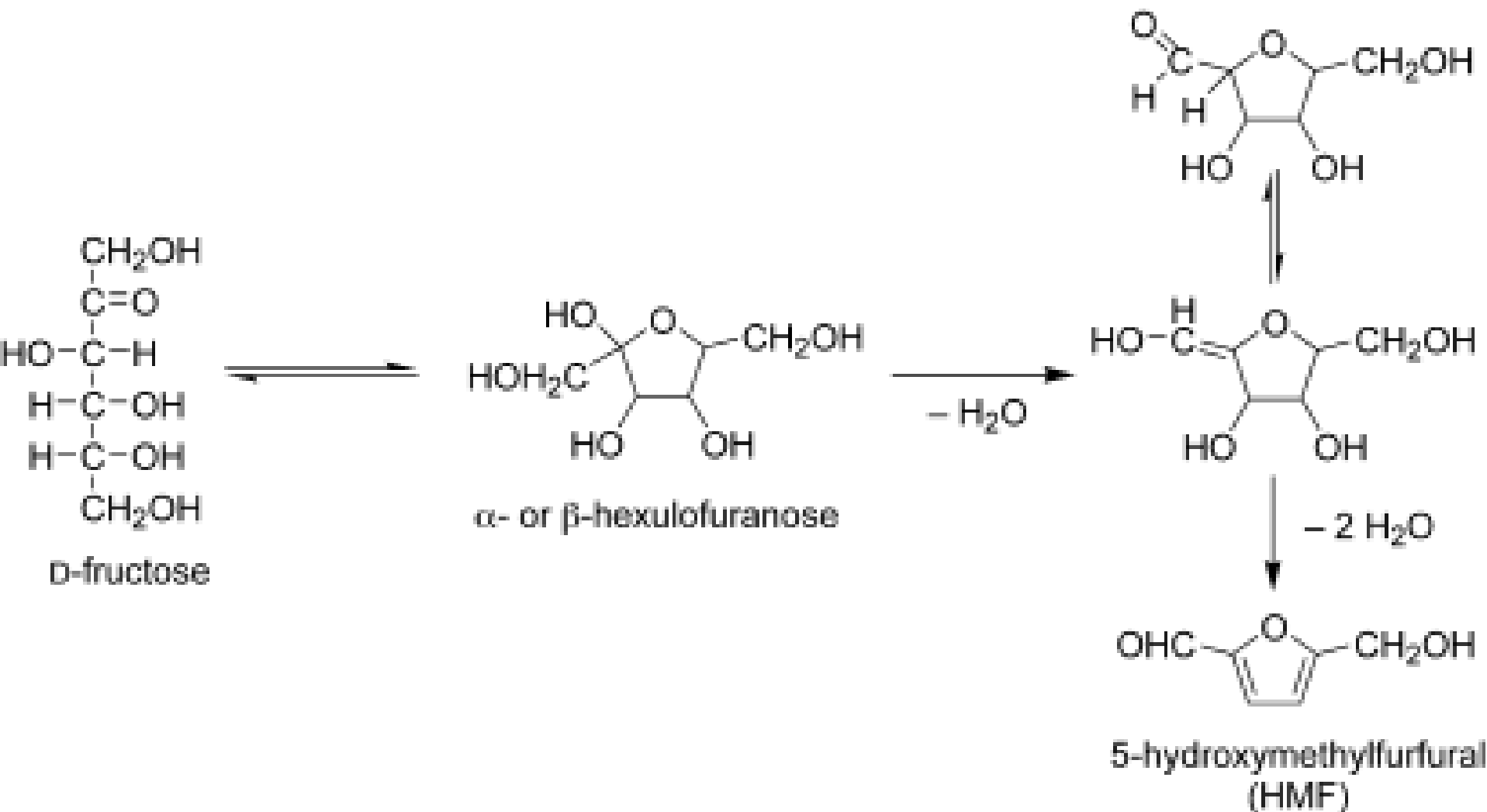
Związki naturalne w środowisku morskim to zupełnie nowa jakość strukturalna, obecnie tak ważna dla DDD jak kiedyś alkaloidy z roślin lądowych

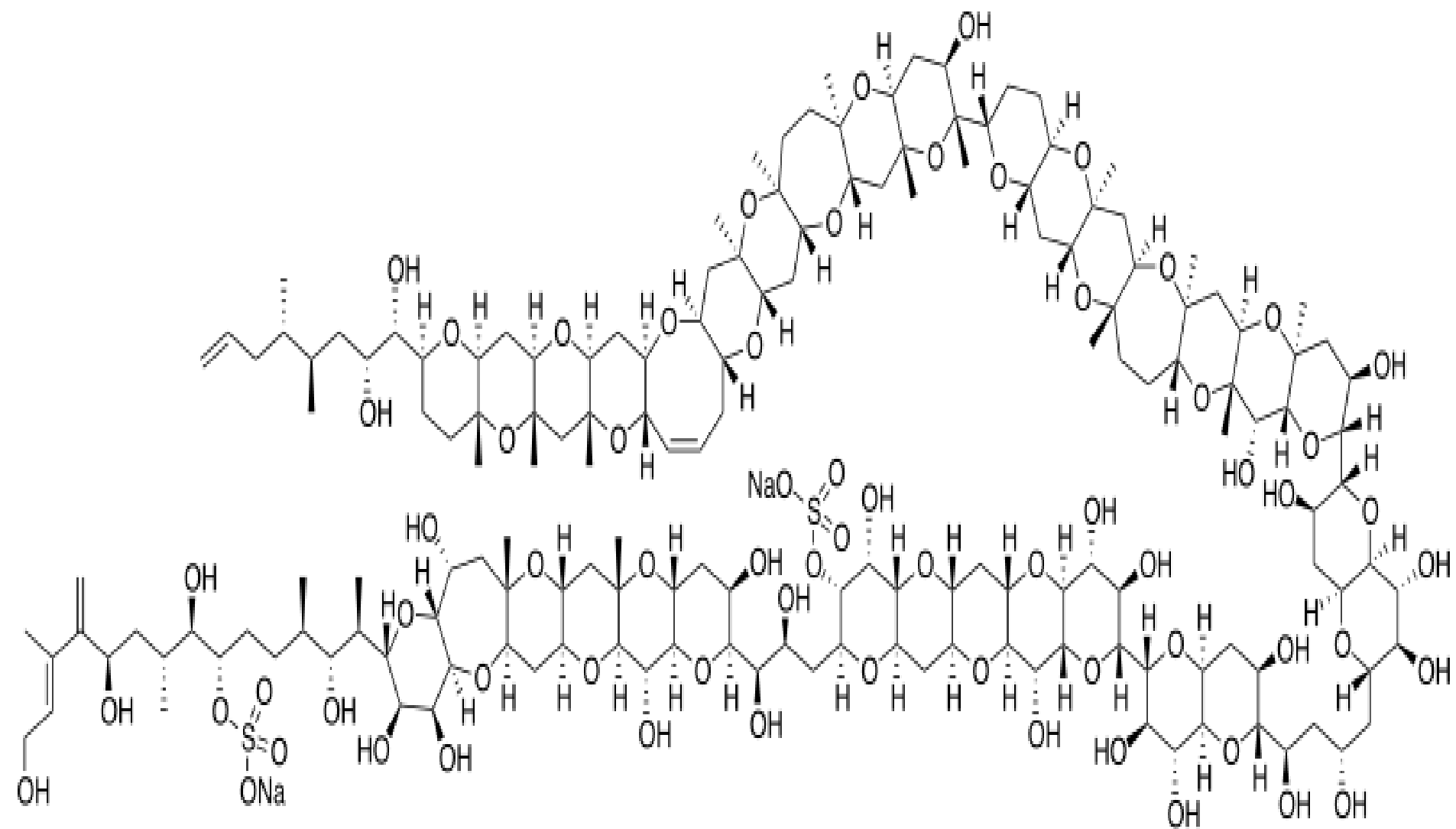
Przykładem na powyższe jest Eribulina – zupełny ewenement współczesnej farmacji (tylko skąd brać substancję jeśli nie z syntezy totalnej?)

Parę słów o odnawialnych źródłach surowców chemicznych (biomasa to nie tylko surowiec dla energii – przykład platformy surowcowej HMF i pochodnych)

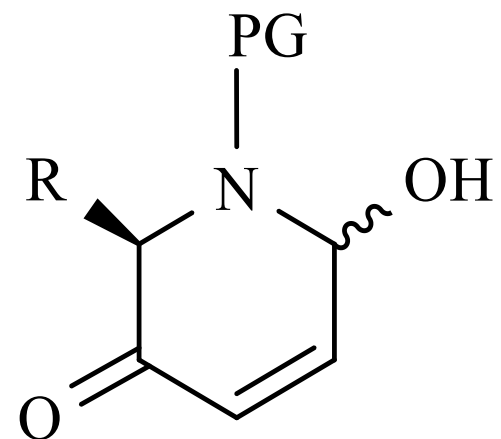
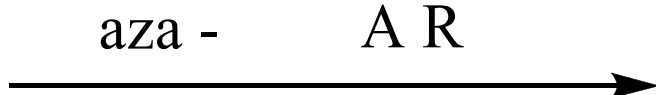
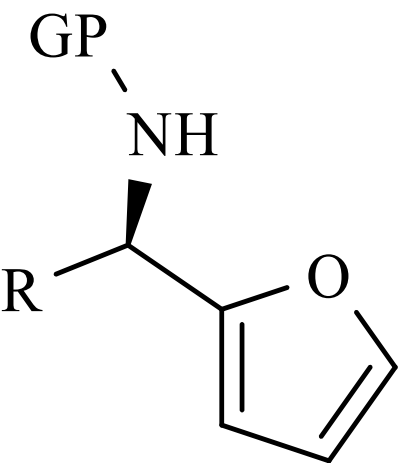
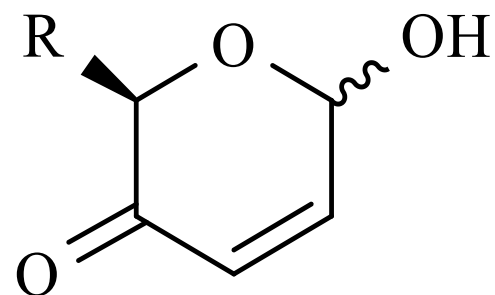
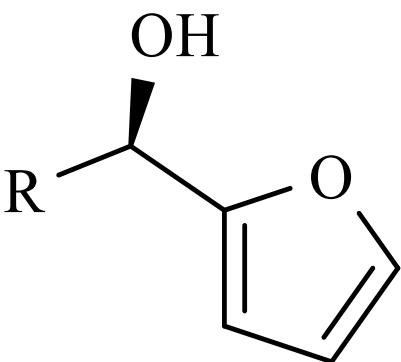
Polski wkład w chemię furanu i enancjoselektywne syntezy totalne związków naturalnych – przegrupowanie Achmatowicza i jego wszechstronne aplikacje

Dehydratacja heksofuranoz do 5-hidroksymetylofurfuralu

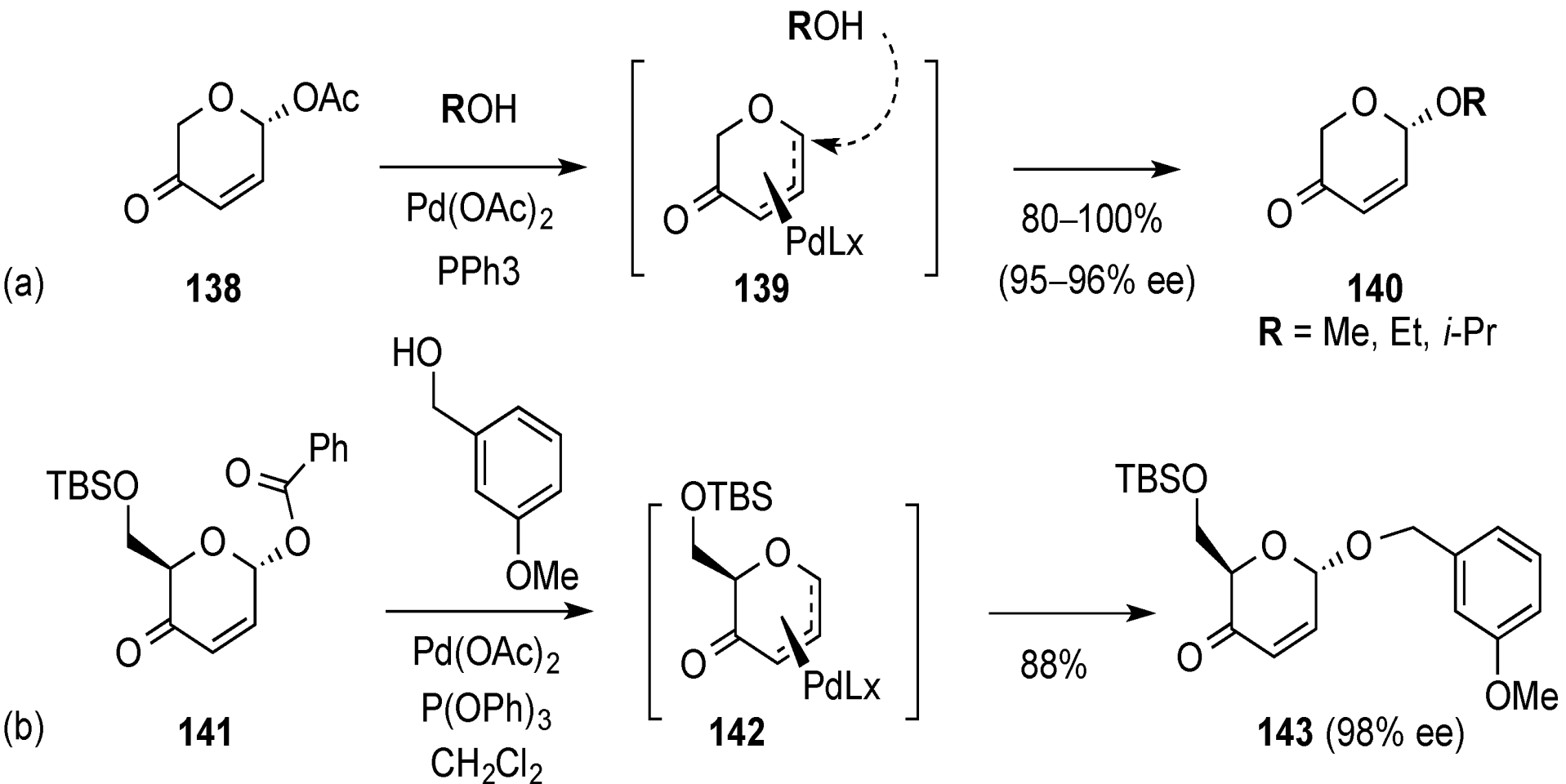


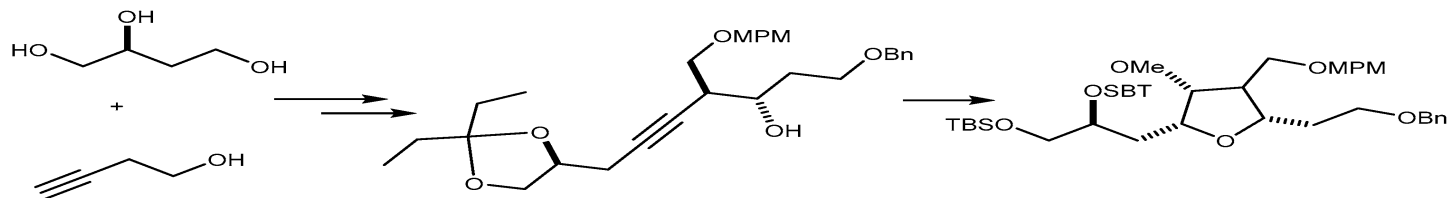


Przegrupowanie Achmatowicza (oxo i aza)

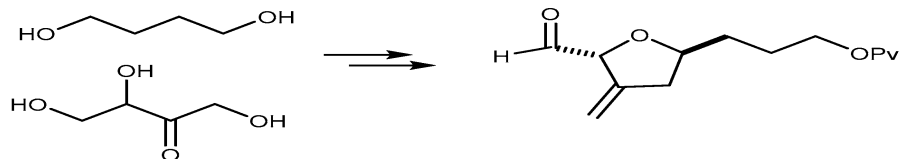


Przykłady stereoselektywnych glikozylacji piranozuloz w następstwie przegrupowania Achmatowicza

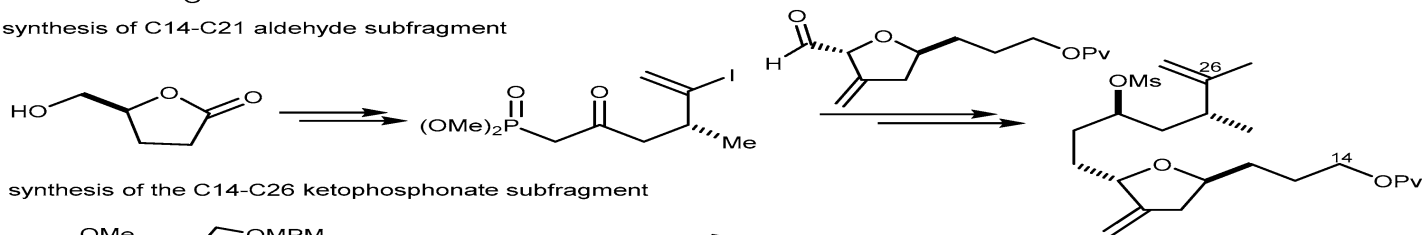




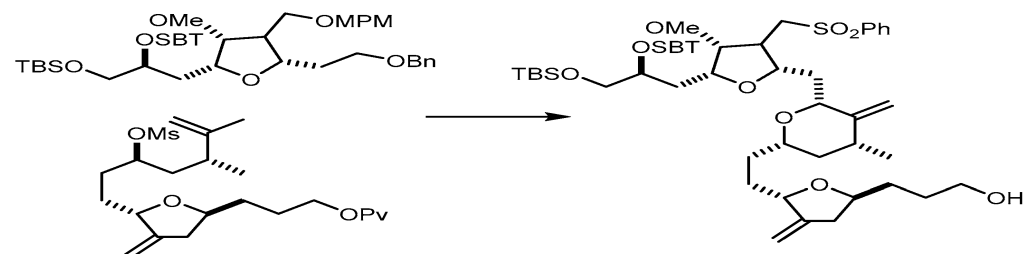
The synthesis of C27-C35 tetrahydrofuran fragment



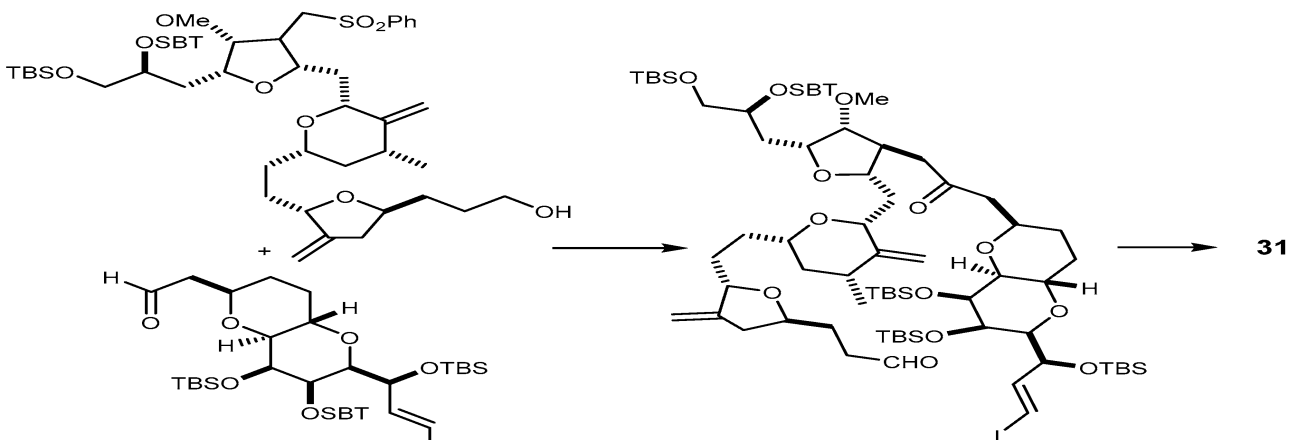
The synthesis of C14-C21 aldehyde subfragment



Total synthesis of the C14-C26 ketophosphonate subfragment



The synthesis of the C14-C35 fragment (key molecule)



The final coupling sequence

Kluczowe

etapy

syntezy

Eribuliny

(Y. Kishi)

Zasadnicze etapy procesu rozwoju nowego leku

