

Περιεχόμενα

Λίγα λόγια για τον συγγραφέα	30	2.6 Πρωτεομική	69
Λίγα λόγια για τους επιμελητές	30	2.7 Πρωτεϊνική λειτουργία	70
Πρόλογος	33	2.7.1 Δομικές πρωτεΐνες	70
Τα παιδαγωγικά χαρακτηριστικά του βιβλίου	34	2.7.2 Πρωτεΐνες μεταφοράς	71
Υποστηρικτικό υλικό διδασκαλίας και μελέτης	36	2.7.3 Ένζυμα και υποδοχείς	71
Ευχαριστίες	37	2.7.4 Διάφορες πρωτεΐνες και αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών	71
1 Φάρμακα και στόχοι φαρμάκων: Μια επισκόπηση	39	3 Ένζυμα: Δομή και λειτουργία	75
1.1 Τι είναι φάρμακο;	39	3.1 Τα ένζυμα ως καταλύτες	75
1.2 Στόχοι φαρμάκων	42	3.2 Πώς τα ένζυμα καταλύουν αντιδράσεις;	76
1.2.1 Κυτταρική δομή	42	3.3 Το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου	76
1.2.2 Στόχοι φαρμάκων σε μοριακό επίπεδο	43	3.4 Πρόσδεση υποστρώματος σε ενεργό κέντρο	77
1.3 Διαμοριακές δυνάμεις πρόσδεσης	44	3.5 Ο καταλυτικός ρόλος των ενζύμων	78
1.3.1 Ηλεκτροστατικοί ή ιοντικοί δεσμοί	44	3.5.1 Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης	78
1.3.2 Δεσμοί υδρογόνου	45	3.5.2 Οξεοβασική κατάλυση	79
1.3.3 Αλληλεπιδράσεις van der Waals	48	3.5.3 Πυρηνόφιλες ομάδες	80
1.3.4 Αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου και ιόντος-διπόλου	48	3.5.4 Σταθεροποίηση της μεταβατικής κατάστασης	81
1.3.5 Αλληλεπιδράσεις άπωσης	49	3.5.5 Συμπαράγοντες	81
1.3.6 Ρόλος του νερού και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις	50	3.5.6 Ονοματολογία και κατηγοριοποίηση ενζύμων	83
1.4 Φαρμακοκινητικά ζητήματα και φάρμακα	51	3.5.7 Γενετικός πολυμορφισμός και ένζυμα	84
1.5 Ταξινόμηση φαρμάκων	52	3.6 Ρύθμιση των ενζύμων	84
1.6 Ονοματολογία φαρμάκων	53	3.7 Ισοένζυμα	87
		3.8 Κινητική ενζύμων	88
		3.8.1 Η εξίσωση Michaelis-Menten	88
		3.8.2 Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk	89
		Πλαίσιο 3.1 Ο εξωτερικός έλεγχος των ενζύμων από το μονοξείδιο του αζώτου	86
		4 Υποδοχείς: Δομή και λειτουργία	93
		4.1 Ο ρόλος των υποδοχέων	93
		4.2 Νευροδιαβιβαστές και ορμόνες	95
		4.3 Τύποι και υπότυποι υποδοχέων	96
		4.4 Ενεργοποίηση υποδοχέων	96
		4.5 Πώς αλλάζει σχήμα η θέση πρόσδεσης;	97
		4.6 Υποδοχείς διαύλου ιόντων	99
		4.6.1 Γενικές αρχές	99
		4.6.2 Δομή	100
		4.6.3 Πύλη ελεγχόμενης εισόδου	101
		4.6.4 Δίαυλοι εξαρτώμενοι από τον προσδέτη και το δυναμικό μεμβράνης (τάση)	101
		4.7 Υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνες G	102
		4.7.1 Γενικές αρχές	102
		4.7.2 Δομή	103
		4.7.3 Η οικογένεια της ροδοψίνης των υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνες G	104

ΜΕΡΟΣ Α Στόχοι φαρμάκων

2 Πρωτεϊνική δομή και λειτουργία

2.1 Η πρωτοταγής δομή των πρωτεϊνών	59
2.2 Η δευτεροταγής δομή των πρωτεϊνών	60
2.2.1 Η α-έλικα	60
2.2.2 Το β-πτυχωτό φύλλο	60
2.2.3 Η β-στροφή	61
2.3 Η τριτοταγής δομή των πρωτεϊνών	62
2.3.1 Ομοιοπολικοί δεσμοί: Δισουλφιδικές γέφυρες	64
2.3.2 Ιοντικοί ή ηλεκτροστατικοί δεσμοί	64
2.3.3 Δεσμοί υδρογόνου	64
2.3.4 Van der Waals και υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις	65
2.3.5 Η σχετική σημασία των δεσμικών αλληλεπιδράσεων	65
2.3.6 Η σημασία του επιπέδου πεπτιδικού δεσμού	67
2.4 Η τεταρτοταγής δομή των πρωτεϊνών	67
2.5 Μετάφραση και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις	68

7.7.3	Αναστολείς ενζύμων του ανθρώπινου σώματος	159	9.6	Έλεγχος της γονιδιακής αντιγραφής	201
7.7.4	Ρυθμιστές ενζύμων	159	9.7	Φάρμακα που δρουν στο RNA	202
7.8	Κινητική των ενζύμων	162	9.7.1	Φάρμακα που προσδένονται στα ριβοσώματα	202
7.8.1	Γραφικές παραστάσεις Lineweaver-Burk	162	9.7.2	Αντικωδικοποιητική (αντινοσηματική) θεραπεία	202
7.8.2	Σύγκριση των αναστολέων	164			
Πλαίσιο 7.1	Θεραπεία για τη δηλητηρίαση από αντιψυκτικά	150	10	Διάφοροι στόχοι φαρμάκων	207
Πλαίσιο 7.2	Μη αντιστρεπτή αναστολή για τη θεραπεία της παχυσαρκίας	152	10.1	Οι πρωτεΐνες μεταφοράς ως φαρμακευτικοί στόχοι	207
Πλαίσιο 7.3	Αναστολείς αυτοκτονίας	157	10.2	Δομικές πρωτεΐνες ως φαρμακευτικοί στόχοι	207
Πλαίσιο 7.4	Σχεδιασμός φαρμάκων με εκλεκτικότητα προς συγκεκριμένα ισόενζυμα	158	10.2.1	Ιογενείς δομικές πρωτεΐνες ως φαρμακευτικοί στόχοι	208
Πλαίσιο 7.5	Η δράση των τοξινών στα ένζυμα	161	10.2.2	Η τουμπουλίνη ως φαρμακευτικός στόχος	209
Πλαίσιο 7.6	Αναστολείς κινασών	162	10.2.2.1	Φάρμακα που εμποδίζουν τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης	209
			10.2.2.2	Φάρμακα που εμποδίζουν τον αποπολυμερισμό της τουμπουλίνης	209
8	Οι υποδοχείς ως φαρμακευτικοί στόχοι	167	10.3	Δομικές μονάδες ως στόχοι φαρμάκων	211
8.1	Εισαγωγή	167	10.4	Βιοσυνθετικές διεργασίες ως στόχοι φαρμάκων: Τερματιστές αλυσίδας	211
8.2	Σχεδιασμός αγωνιστών	167	10.5	Αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	212
8.2.1	Σημεία πρόσδεσης	168	10.6	Λιπίδια ως φαρμακευτικοί στόχοι	217
8.2.2	Η θέση των ομάδων πρόσδεσης	169	10.6.1	«Μόρια σήραγγας»	217
8.2.3	Μέγεθος και σχήμα	170	10.6.2	Μεταφορείς ιόντων	220
8.2.4	Άλλες στρατηγικές σχεδιασμού	171	10.6.3	Προσαρτήματα και άγκιστρα	221
8.2.5	Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	172	10.7	Υδατάνθρακες ως φαρμακευτικοί στόχοι	221
8.2.6	Παραδείγματα αγωνιστών	172	10.7.1	Γλυκομική	221
8.2.7	Αλλοστερικοί ρυθμιστές	172	10.7.2	Αντιγόνα και αντισώματα	223
8.3	Σχεδιασμός ανταγωνιστών	173	10.7.3	Κυκλοδεξτρίνες	225
8.3.1	Ανταγωνιστές που δρουν στη θέση πρόσδεσης	173	Πλαίσιο 10.1	Αντικαταθλιπτικά φάρμακα που δρουν σε πρωτεΐνες μεταφοράς	208
8.3.2	Ανταγωνιστές που δρουν εκτός της θέσης πρόσδεσης	177	Πλαίσιο 10.2	Στοχεύοντας στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ ενός μεταγραφικού παράγοντα και του συνενεργοποιητή του	212
8.4	Μερικοί αγωνιστές	177	Πλαίσιο 10.3	Οι κυκλοδεξτρίνες ως δεσμευτές φαρμάκων	224
8.5	Αντίστροφοι αγωνιστές	179			
8.6	Απευαισθητοποίηση και ευαισθητοποίηση	179	11	Φαρμακοκινητική και σχετικά θέματα	227
8.7	Ανοχή και εξάρτηση	181	11.1	Οι τρεις φάσεις της δράσης του φαρμάκου	227
8.8	Τύποι υποδοχέων και υπότυποι	183	11.2	Η τυπική διαδρομή ενός διά του στόματος ενεργού φαρμάκου	227
8.9	Συγγένεια, αποτελεσματικότητα και δραστικότητα	184	11.3	Η απορρόφηση ενός φαρμάκου	228
Πλαίσιο 8.1	Ένας απροσδόκητος αγωνιστής	171	11.4	Η κατανομή ενός φαρμάκου	231
Πλαίσιο 8.2	Η οιστραδιόλη και ο οιστρογονικός υποδοχέας	175	11.4.1	Κατανομή στην κυκλοφορία του αίματος	231
			11.4.2	Κατανομή στους ιστούς	231
9	Νουκλεϊκά οξέα ως φαρμακευτικοί στόχοι	189	11.4.3	Κατανομή στα κύτταρα	231
9.1	Παράγοντες παρεμβολής που δρουν στο DNA	189	11.4.4	Άλλοι παράγοντες κατανομής	232
9.2	Δηλητήρια τοποϊσομερασών (μη παρεμβόλιμα)	191	11.4.5	Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός	232
9.3	Αλκυλιωτικοί και επιμεταλλωτικοί παράγοντες	193	11.4.6	Ο πλακουντιακός φραγμός	233
9.3.1	Μουστάρδες αζώτου	194	11.4.7	Αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου	233
9.3.2	Νιτροδοουρίες	195			
9.3.3	Βουσουλφάνη	196			
9.3.4	Σισπλατίνη	196			
9.3.5	Δακαρβαζίνη και προκαρβαζίνη	197			
9.3.6	Μιτομυκίνη	197			
9.4	Αλυσοκόπτες	199			
9.5	Τερματιστές αλυσίδων	200			

11.5	Ο μεταβολισμός ενός φαρμάκου	234	12.2.3	Εξειδίκευση και εκλεκτικότητα έναντι στόχων μεταξύ διαφορετικών οργανισμών	273
11.5.1	Φάση I και II του μεταβολισμού	234	12.2.4	Εξειδίκευση και εκλεκτικότητα έναντι στόχων στον ανθρώπινο οργανισμό	274
11.5.2	Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από ένζυμα του κυτοχρώματος P450	235	12.2.5	Εξειδικευμένη στόχευση των φαρμάκων σε όργανα και ιστούς	274
11.5.3	Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από φλαβινο-μονοοξυγενάσες	238	12.2.6	Παγίδες κατά την επιλογή στόχου	275
11.5.4	Μετασχηματισμοί φάσης I καταλυόμενοι από άλλα ένζυμα	238	12.2.7	Φάρμακα πολλαπλής στόχευσης	276
11.5.5	Μετασχηματισμοί φάσης II	239	12.3	Προσδιορισμός των βιολογικών δοκιμασιών	278
11.5.6	Μεταβολική σταθερότητα	242	12.3.1	Επιλογή των βιολογικών δοκιμασιών	278
11.5.7	Μεταβολισμός πρώτης διόδου	244	12.3.2	<i>In vitro</i> δοκιμασίες	278
11.6	Η απέκκριση ενός φαρμάκου	244	12.3.3	<i>In vivo</i> δοκιμασίες	279
11.7	Η χορήγηση των φαρμάκων	246	12.3.4	Εγκυρότητα δοκιμασιών	280
11.7.1	Χορήγηση διά του στόματος – Εντερική οδός	246	12.3.5	Έλεγχος υψηλής απόδοσης διακίνησης	280
11.7.2	Απορρόφηση μέσω των βλεννογόνων μεμβρανών	247	12.3.6	Έλεγχος μέσω NMR	281
11.7.3	Χορήγηση από το ορθό	247	12.3.7	Έλεγχος συγγένειας	282
11.7.4	Τοπική χορήγηση	247	12.3.8	Συντονισμός επιφανειακών πλασμονίων	282
11.7.5	Εισπνεόμενη χορήγηση	248	12.3.9	Δοκιμασία εγγύτητας σπινθηρισμού	283
11.7.6	Ενέσιμη χορήγηση	248	12.3.10	Θερμιδομετρία ισοθερμικής τιτλοδότησης	283
11.7.7	Εμφυτεύματα	249	12.3.11	Εικονικός έλεγχος	283
11.8	Δοσολογία του φαρμάκου	250	12.4	Εύρεση μιας ένωσης οδηγού	284
11.8.1	Χρόνος ημιζωής του φαρμάκου	251	12.4.1	Έλεγχος φυσικών προϊόντων	284
11.8.2	Συγκέντρωση σταθερής κατάστασης	251	12.4.1.1	Το φυτικό βασίλειο	285
11.8.3	Το φαινόμενο ανοχής ενός φαρμάκου	252	12.4.1.2	Μικροοργανισμοί	285
11.8.4	Βιοδιαθεσιμότητα	253	12.4.1.3	Θαλάσσιες πηγές	286
11.9	Η μορφοποίηση του φαρμάκου	253	12.4.1.4	Ζωικές πηγές	287
11.10	Συστήματα μεταβίβασης φαρμάκων	254	12.4.1.5	Δηλητήρια και τοξίνες	287
Πλαίσιο 11.1	Ο μεταβολισμός ενός αντιιικού φαρμάκου	243	12.4.2	Φαρμακευτική λαογραφία	287
Μελέτη περίπτωσης 1: Στατίνες		259	12.4.3	Έλεγχος «βιβλιοθηκών» συνθετικών ενώσεων	288
ΜΠ1.1	Χοληστερόλη και στεφανιαία νόσος	259	12.4.4	Υπάρχοντα φάρμακα	289
ΜΠ1.2	Το ένζυμο στόχος	260	12.4.4.1	«Me too» και «me better» φάρμακα	289
ΜΠ1.3	Η ανακάλυψη των στατινών	262	12.4.4.2	Ενίσχυση μιας παράπλευρης δράσης	290
ΜΠ1.4	Μηχανισμός δράσης των στατινών: Φαρμακοδυναμική	264	12.4.5	Ξεκινώντας από τον φυσικό υποκαταστάτη ή ρυθμιστή	292
ΜΠ1.5	Αλληλεπιδράσεις πρόσδεσης των στατινών	265	12.4.5.1	Φυσικοί υποκαταστάτες υποδοχέων	292
ΜΠ1.6	Άλλοι μηχανισμοί δράσης των στατινών	267	12.4.5.2	Φυσικά υποστρώματα ενζύμων	292
ΜΠ1.7	Άλλοι στόχοι φαρμάκων για τη μείωση της χοληστερόλης	267	12.4.5.3	Ενζυμικά προϊόντα ως ενώσεις οδηγοί	293
ΜΕΡΟΣ Γ Ανακάλυψη, σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκων			12.4.5.4	Φυσικοί ρυθμιστές ως ενώσεις οδηγοί	293
12	Ανακάλυψη φαρμάκων: Εύρεση της ένωσης οδηγού	271	12.4.6	Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση	293
12.1	Επιλογή της νόσου	271	12.4.7	Σχεδιασμός ενώσεων οδηγών με τη βοήθεια λογισμικών	293
12.2	Επιλογή του φαρμακευτικού στόχου	271	12.4.8	Ο παράγοντας τύχη και η ετοιμότητα του μυαλού	294
12.2.1	Φαρμακευτικοί στόχοι	271	12.4.9	Ηλεκτρονική αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων	294
12.2.2	Ανακάλυψη φαρμακευτικών στόχων	273			

12.4.10 Ανακάλυψη ενώσεων οδηγών βάσει θραυσμάτων	296	13.1.16 Έλεγχος δοκιμασιών	316
12.4.11 Ιδιότητες της ένωσης οδηγού	299	13.1.17 Μελέτες SAR για τη βελτιστοποίηση φαρμάκων	316
12.5 Απομόνωση και καθαρισμός	299	13.2 Προσδιορισμός της φαρμακοφόρου δομής	317
12.6 Καθορισμός της δομής	300	13.3 Βελτιστοποίηση ενώσεων οδηγών: Στρατηγικές για τον σχεδιασμό φαρμάκων	319
12.7 Βοτανικά παρασκευάσματα	300	13.3.1 Διαφοροποίηση υποκαταστατών	319
Πλαίσιο 12.1 Πρόσφατα ανακαλυφθέντες στόχοι: Οι κασπάσες	272	13.3.1.1 Άλκυλο υποκαταστάτες	319
Πλαίσιο 12.2 Παγίδες στην επιλογή συγκεκριμένων στόχων	275	13.3.1.2 Υποκαταστάτες σε αρωματικούς ή ετεροαρωματικούς δακτυλίου	320
Πλαίσιο 12.3 Προκαταρκτικοί έλεγχοι για πιθανή τοξικότητα	276	13.3.1.3 Φαινόμενα συνέργειας	321
Πλαίσιο 12.4 Εκλεκτική βελτιστοποίηση παράπλευρων δράσεων (SOSA)	291	13.3.2 Επέκταση της δομής	321
Πλαίσιο 12.5 Φυσικοί υποκαταστάτες ως ενώσεις οδηγοί	292	13.3.3 Επιμήκυνση/σύντμηση αλυσίδας	322
Πλαίσιο 12.6 Παραδείγματα τυχαίων ανακαλύψεων	295	13.3.4 Διεύρυνση/συρρίκνωση δακτυλίου	323
Πλαίσιο 12.7 Ο ρόλος της φασματοσκοπίας NMR στην εύρεση ενώσεων οδηγών	296	13.3.5 Παραλλαγή είδους δακτυλίου	324
Πλαίσιο 12.8 Click chemistry <i>in situ</i> (χημεία επιτόπιας ζεύξης)	298	13.3.6 Σύντηξη δακτυλίων	325
13 Σχεδιασμός φαρμάκων: Βελτιστοποίηση των αλληλεπιδράσεων με τον στόχο	303	13.3.7 Ισοστερή και βιοϊσοστερή	326
13.1 Σχέσεις δομής-δράσης	303	13.3.8 Απλοποίηση της δομής	329
13.1.1 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αλκοολών και φαινολών	304	13.3.9 Εισαγωγή ακαμψίας	330
13.1.2 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αρωματικών δακτυλίων	305	13.3.10 Διαμορφωτικοί αποκλειστές	332
13.1.3 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αλκενίων	306	13.3.11 Σχεδιασμός φαρμάκου βάσει δομής και μοριακή μοντελοποίηση	334
13.1.4 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις κετονών και αλδευδών	306	13.3.12 Σχεδιασμός φαρμάκων μέσω φασματοσκοπίας NMR	335
13.1.5 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αμινών	307	13.3.13 Τύχη και έμπνευση	336
13.1.6 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αμιδίων	308	13.3.14 Σχεδιασμός φαρμάκων πολλαπλών στόχων	336
13.1.7 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις τεταρτοταγών αμμωνιακών αλάτων	310	13.3.14.1 Σχεδιασμός παραγόντων βάσει γνωστών φαρμάκων	336
13.1.8 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις καρβοξυλικών οξέων	310	13.3.14.2 Σχεδιασμός παραγόντων βάσει μη εκλεκτικών ενώσεων οδηγών	337
13.1.9 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις εστέρων	311	Πλαίσιο 13.1 Μετατροπή ενός υποστρώματος ενζύμου σε αναστολέα του ενζύμου με στρατηγικές επέκτασης	323
13.1.10 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αλκυλαλογονιδίων και αρυλαλογονιδίων	312	Πλαίσιο 13.2 Απλοποίηση	328
13.1.11 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις θειολών και αιθέρων	312	Πλαίσιο 13.3 Στρατηγικές εισαγωγής ακαμψίας στον σχεδιασμό φαρμάκων	333
13.1.12 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις άλλων λειτουργικών ομάδων	313	Πλαίσιο 13.4 Σχεδιασμός βάσει δομής που εφαρμόστηκε στην κριζοτινίμη	335
13.1.13 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις αλκυλομάδων και ανθρακικών σκελετών	313	14 Σχεδιασμός φαρμάκων: Βελτιστοποίηση της πρόσβασης στον στόχο	341
13.1.14 Προσδεδιτικές αλληλεπιδράσεις ετεροκυκλικών δακτυλίων	313	14.1 Βελτιστοποίηση υδρόφιλων/υδρόφοβων ιδιοτήτων	341
13.1.15 Ισοστερή	315	14.1.1 Προκάλυψη πολικών ομάδων προς μείωση της πολικότητας	342
		14.1.2 Προσθαφαίρεση πολικών ομάδων προς ρύθμιση της πολικότητας	342
		14.1.3 Παραλλαγή υδρόφοβων υποκαταστατών προς ρύθμιση της πολικότητας	343
		14.1.4 Τροποποίηση <i>N</i> -άλκυλο υποκαταστατών προς ρύθμιση της pK_a	343

14.1.5	Τροποποίηση αρωματικών υποκαταστατών προς ρύθμιση της pK_a	344	14.7.1	Συνέργεια στην προστασία από τον μεταβολισμό – Φάρμακα «φρουροί»	361
14.1.6	Βιοϊσοστερή πολικών ομάδων	344	14.7.2	Συνέργεια στην εστίαση της περιοχής δράσης	362
14.2	Καθιστώντας τα φάρμακα ανθεκτικότερα στη χημική και ενζυμική αποικοδόμηση	345	14.7.3	Συνέργεια στη βελτίωση της απορρόφησης	362
14.2.1	Στερεοχημική προάσπιση	345	14.8	Ενδογενείς ενώσεις ως φάρμακα	362
14.2.2	Ηλεκτρονιακή επίδραση βιοϊσοστερών	345	14.8.1	Νευροδιαβιβαστές	363
14.2.3	Στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές τροποποιήσεις	346	14.8.2	Φυσικές ορμόνες, πεπτίδια και πρωτεΐνες ως φάρμακα	363
14.2.4	Μεταβολικοί ανασχέτες	346	14.8.3	Αντισώματα ως φάρμακα	365
14.2.5	Απομάκρυνση ή αντικατάσταση μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων	347	14.9	Πεπτίδια και πεπτιδομιμητές στον σχεδιασμό φαρμάκων	367
14.2.6	Μετατόπιση ομάδων	347	14.9.1	Πεπτιδομιμητές	367
14.2.7	Τροποποίηση δακτυλίου	349	14.9.2	Πεπτιδικά φάρμακα	370
14.3	Καθιστώντας τα φάρμακα λιγότερο ανθεκτικά στον μεταβολισμό	349	14.10	Ολιγονουκλεοτίδια ως φάρμακα	370
14.3.1	Εισαγωγή μεταβολικά ευαίσθητων ομάδων	349	Πλαίσιο 14.1	Η χρήση βιοϊσοστερών για την αύξηση της απορρόφησης	344
14.3.2	Αυτοκαταστρεφόμενα φάρμακα	350	Πλαίσιο 14.2	Μείωση του χρόνου ζωής ενός φαρμάκου	350
14.4	Στόχευση φαρμάκων	351	Πλαίσιο 14.3	Προσδιορισμός και αντικατάσταση πιθανών τοξικών ομάδων	354
14.4.1	Στόχευση καρκινικών κυττάρων: Φάρμακα που «ψάχνουν και εξοντώνουν»	351	Πλαίσιο 14.4	Τροποποίηση εστέρων στα προφάρμακα	355
14.4.2	Στόχευση γαστρεντερικών λοιμώξεων	352	Πλαίσιο 14.5	Προφάρμακα που μετριάζουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες	359
14.4.3	Στόχευση περιφερειακών περιοχών αποφεύγοντας το κεντρικό νευρικό σύστημα	352	Πλαίσιο 14.6	Προφάρμακα που βελτιώνουν την υδατοδιαλυτότητα	360
14.4.4	Στόχευση μέσω αγκίστρωσης σε μεμβράνες	352	15 Η πορεία προς την έγκριση της κυκλοφορίας ενός φαρμάκου		375
14.5	Μείωση της τοξικότητας	353	15.1	Προκλινικές και κλινικές δοκιμές	375
14.6	Προφάρμακα	353	15.1.1	Έλεγχος τοξικότητας	375
14.6.1	Προφάρμακα για τη βελτίωση της διαπερατότητας στις μεμβράνες	354	15.1.2	Μελέτες μεταβολισμού	377
14.6.1.1	Εστέρες ως προφάρμακα	354	15.1.3	Δοκιμές που αφορούν τη φαρμακολογία, τη φαρμακοτεχνική μορφή και τη σταθερότητα	378
14.6.1.2	N-μεθυλιωμένα προφάρμακα	356	15.1.4	Κλινικές δοκιμές	379
14.6.1.3	Η προσέγγιση «δούρειος ίππος» για τις πρωτεΐνες μεταφοράς	356	15.1.4.1	Μελέτες φάσης I	380
14.6.2	Προφάρμακα που παρατείνουν τη δράση του φαρμάκου	356	15.1.4.2	Μελέτες φάσης II	381
14.6.3	Προφάρμακα που μετριάζουν την τοξικότητα και τις παρενέργειες	357	15.1.4.3	Μελέτες φάσης III	381
14.6.4	Προφάρμακα που μειώνουν την υδατοδιαλυτότητα	358	15.1.4.4	Μελέτες φάσης IV	382
14.6.5	Προφάρμακα που αυξάνουν την υδατοδιαλυτότητα	358	15.1.4.5	Δεοντολογικά ζητήματα	383
14.6.6	Προφάρμακα που κατευθύνονται και ενεργοποιούνται στους ιστούς των στόχων τους	359	15.2	Διπλώματα ευρεσιτεχνίας και κανονιστικά ζητήματα	384
14.6.7	Προφάρμακα που αυξάνουν τη χημική σταθερότητα	360	15.2.1	Διπλώματα ευρεσιτεχνίας	384
14.6.8	Προφάρμακα που ενεργοποιούνται από εξωτερικούς παράγοντες (λανθάνοντα φάρμακα)	360	15.2.2	Κανονιστικά ζητήματα	387
14.7	Συνέργεια φαρμάκων	361	15.2.2.1	Η κανονιστική διαδικασία	387
			15.2.2.2	Επισπευσμένη διαδικασία έγκρισης ορφανών φαρμάκων	388
			15.2.2.3	Ορθές εργαστηριακές, κατασκευαστικές και κλινικές πρακτικές	388

15.2.2.4	Ανάλυση του κόστους έναντι ωφέλειας	389	16.3.6	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών μέσω υπολογιστή	430
15.3	Ανάπτυξη χημείας και διεργασιών	390	16.4	Έλεγχος δράσης	430
15.3.1	Χημική ανάπτυξη	390	16.4.1	Έλεγχος υψηλής απόδοσης	430
15.3.2	Ανάπτυξη διεργασιών	392	16.4.2	Έλεγχος ενώσεων «επί του σφαιριδίου» και «εκτός του σφαιριδίου»	431
15.3.3	Επιλογή του υποψήφιου φαρμάκου	393	16.5	Παράλληλη σύνθεση	431
15.3.4	Φυσικά προϊόντα	393	16.5.1	Εκχύλιση στερεάς φάσης	433
Πλαίσιο 15.1	Μεταβολικές μελέτες και σχεδιασμός φαρμάκων	378	16.5.2	Η χρήση των ρητινών στην οργανική σύνθεση υγρής φάσης (solution-phase organic synthesis, SPOS)	434
Πλαίσιο 15.2	Σύνθεση του ebalzotan	392	16.5.3	Αντιδραστήρια συνδεδεμένα σε στερεά υλικά στήριξης: Πρόσληψη και απελευθέρωση	434
Πλαίσιο 15.3	Ανάπτυξη χημικής σύνθεσης και διεργασιών παραγωγής του ICI D7114	393	16.5.4	Τεχνολογία μικροκυμάτων	436
Μελέτη περίπτωσης 2: Ο σχεδιασμός αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (ACE)		398	16.5.5	Η μικρορευστονική στην παράλληλη σύνθεση	437
Πλαίσιο ΜΠ2.1	Σύνθεση της καπτοπρίλης και της εναλαπριλάτης	403	16.6	Συνδυαστική σύνθεση	438
Μελέτη περίπτωσης 3: Αρτεμισινίνη και σχετικά ανθελονοσιακά φάρμακα		405	16.6.1	Η μέθοδος ανάμειξης και διαχωρισμού στη συνδυαστική σύνθεση	439
ΜΠ3.1	Εισαγωγή	405	16.6.2	Προσδιορισμός δομής των δραστικών ενώσεων	440
ΜΠ3.2	Αρτεμισινίνη	405	16.6.2.1	Επισήμανση	440
ΜΠ3.3	Δομή και σύνθεση της αρτεμισινίνης	406	16.6.2.2	Φωτολιθογραφία	442
ΜΠ3.4	Σχέση δομής-δράσης	406	16.6.3	Δυναμική συνδυαστική σύνθεση	444
ΜΠ3.5	Μηχανισμός δράσης	408	Πλαίσιο 16.1	Παραδείγματα δομικών υποβάθρων	429
ΜΠ3.6	Σχεδιασμός και ανάπτυξη φαρμάκου	410	Πλαίσιο 16.2	Δυναμική συνδυαστική σύνθεση διμερών βανκομυκίνης	445
Πλαίσιο ΜΠ3.1	Κλινική εφαρμογή της αρτεμισινίνης και των αναλόγων της	409	17 Υπολογιστική φαρμακευτική χημεία		449
Μελέτη περίπτωσης 4: Ο σχεδιασμός της οξαμνικίνης		412	17.1	Μοριακή και κβαντική μηχανική	449
ΜΠ4.1	Εισαγωγή	412	17.1.1	Μοριακή μηχανική	449
ΜΠ4.2	Από τη λουκανθόνη στην οξαμνικίνη	413	17.1.2	Κβαντική μηχανική	450
ΜΠ4.3	Μηχανισμός δράσης	416	17.1.3	Επιλογή της μεθόδου	450
ΜΠ4.4	Άλλα φάρμακα	417	17.2	Σχεδίαση χημικών δομών	450
Πλαίσιο ΜΠ4.1	Σύνθεση της οξαμνικίνης	417	17.3	Τριδιάστατες (3D) δομές	451
ΜΕΡΟΣ Δ Εργαλεία για την ανακάλυψη και τον σχεδιασμό φαρμάκων			17.4	Ελαχιστοποίηση ενέργειας	451
16 Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση		421	17.5	Τριδιάστατη (3D) απεικόνιση μορίων	452
16.1	Συνδυαστική και παράλληλη σύνθεση στη φαρμακευτική χημεία	421	17.6	Μοριακές διαστάσεις	453
16.2	Τεχνικές στερεάς φάσης	422	17.7	Μοριακές ιδιότητες	453
16.2.1	Το στερεό υλικό στήριξης	422	17.7.1	Μερικά φορτία	454
16.2.2	Άγκυρα/συνδέτης	424	17.7.2	Μοριακά ηλεκτροστατικά δυναμικά	455
16.2.3	Παραδείγματα συνθέσεων σε στερεά φάση	426	17.7.3	Μοριακά τροχιακά	456
16.3	Προγραμματισμός και σχεδιασμός μιας βιβλιοθήκης ενώσεων	427	17.7.4	Φασματοσκοπικές μεταπτώσεις	457
16.3.1	Δομικά υπόβαθρα «αράχνης»	427	17.7.5	Χρήση πλεγμάτων στον υπολογισμό μοριακών ιδιοτήτων	458
16.3.2	Σχεδιασμός φαρμακο-ομοίων (φαρμακο-ομοιοζόντων) μορίων	428	17.8	Διαμορφωτική ανάλυση	459
16.3.3	Σύνθεση δομικών υποβάθρων	428	17.8.1	Τοπικό και ολικό ενεργειακό ελάχιστο	459
16.3.4	Εναλλαγή υποκαταστατών	428	17.8.2	Μοριακή δυναμική	460
16.3.5	Σχεδιάσμος βιβλιοθηκών ενώσεων για τη βελτιστοποίηση της ένωσης οδηγού	428	17.8.3	Σταδιακή περιστροφή δεσμού	461
			17.8.4	Μέθοδοι Monte Carlo και Metropolis	462
			17.8.5	Γενετικοί και εξελικτικοί αλγόριθμοι	464
			17.9	Σύγκριση δομών και υπερθέσεις	465
			17.10	Προσδιορισμός της ενεργής διαμόρφωσης	467

17.10.1	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	467	Πλαίσιο 17.2	Μελέτη HOMO και LUMO τροχιακών	457
17.10.2	Σύγκριση άκαμπτων και μη άκαμπτων προσδετών	468	Πλαίσιο 17.3	Εύρεση των διαμορφώσεων των κυκλικών δομών με μοριακή δυναμική	461
17.11	Ταυτοποίηση της τριδιάστατης (3D) φαρμακοφόρου	470	Πλαίσιο 17.4	Προσδιορισμός μιας ενεργής διαμόρφωσης	468
17.11.1	Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ	470	Πλαίσιο 17.5	Καθορισμός ενός χάρτη υποδοχέα	488
17.11.2	Δομική σύγκριση των δραστικών ενώσεων	470	Πλαίσιο 17.6	Σχεδιασμός ενός μη στεροειδούς γλυκοκορτικοειδούς αγωνιστή	499
17.11.3	Αυτόματος προσδιορισμός των φαρμακοφόρων	470	18 Ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης		503
17.12	Διαδικασίες πρόσδεσης	472	18.1	Γραφικές παραστάσεις και εξισώσεις	504
17.12.1	Χειροκίνητη πρόσδεση	472	18.2	Φυσικοχημικές ιδιότητες	505
17.12.2	Αυτόματη πρόσδεση	472	18.2.1	Λιποφιλία	505
17.12.3	Καθορισμός της μοριακής επιφάνειας μιας θέσης πρόσδεσης	473	18.2.1.1	Συντελεστής μερισμού P	505
17.12.4	Άκαμπτη πρόσδεση με συμπληρωματικότητα σχήματος	474	18.2.1.2	Η σταθερά υδροφοβίας ενός υποκαταστάτη (π)	508
17.12.5	Χρήση πλεγμάτων σε προγράμματα πρόσδεσης	477	18.2.1.3	Συντελεστής μερισμού P έναντι της σταθεράς π	509
17.12.6	Άκαμπτη πρόσδεση μέσω συνταιριασμού των ομάδων που σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου	477	18.2.2	Ηλεκτρονιακές επιδράσεις	509
17.12.7	Άκαμπτη πρόσδεση των εύκαμπτων προσδετών: Πρόγραμμα FLOG	478	18.2.3	Στεροχημικοί παράγοντες	512
17.12.8	Πρόσδεση των εύκαμπτων προσδετών: προγράμματα αγκύρωσης/βάσης και ανάπτυξης	478	18.2.3.1	Στεροχημική σταθερά του Taft (E_s)	513
17.12.8.1	Directed Dock και Dock 4.0	479	18.2.3.2	Μοριακή διαθλασιμότητα	513
17.12.8.2	FlexX	479	18.2.3.3	Στεροχημικές παράμετροι Verloop	514
17.12.8.3	Το πρόγραμμα Hammerhead	481	18.2.4	Άλλες φυσικοχημικές παράμετροι	514
17.12.9	Πρόσδεση εύκαμπτων προσδετών: Προσομοιωμένη ανόπτηση και γενετικοί αλγόριθμοι	483	18.3	Εξίσωση Hansch	514
17.13	Αυτοματοποιημένη διαλογή βάσεων δεδομένων για ενώσεις οδηγούς στον σχεδιασμό φαρμάκων	484	18.4	Διάγραμμα Craig	515
17.14	Χαρτογράφηση πρωτεϊνών	484	18.5	Διάγραμμα Topliss	517
17.14.1	Σχεδιάζοντας ένα μοντέλο πρωτεΐνης: Μοντελοποίηση ομολογίας	485	18.6	Βιοϊσοστερή	520
17.14.2	Κατασκευή μιας θέσης πρόσδεσης: Υποθετικοί ψευδοϋποδοχείς	487	18.7	Η ανάλυση Free-Wilson	520
17.15	<i>De novo</i> σχεδιασμός φαρμάκων	489	18.8	Σχεδιάζοντας μια μελέτη QSAR	521
17.15.1	Γενικές αρχές <i>de novo</i> σχεδιασμού φαρμάκων	489	18.9	Μελέτη περίπτωσης	521
17.15.2	Αυτοματοποιημένος <i>de novo</i> σχεδιασμός φαρμάκων	490	18.10	3D QSAR	525
17.15.2.1	LUDI	490	18.10.1	Ορισμός στεροχημικών και ηλεκτροστατικών πεδίων	525
17.15.2.2	SPROUT	494	18.10.2	Συσχέτιση του σχήματος και της ηλεκτρονιακής κατανομής με τη βιολογική δράση	526
17.15.2.3	LEGEND	497	18.10.3	Πλεονεκτήματα της ανάλυσης CoMFA έναντι της παραδοσιακής μεθόδου QSAR	528
17.15.2.4	GROW, ALLEGROW και SYNOPSIS	498	18.10.4	Πιθανά προβλήματα της ανάλυσης CoMFA	528
17.16	Σχεδιασμός βιβλιοθηκών ενώσεων	498	18.10.5	Άλλες μέθοδοι 3D QSAR	529
17.17	Διαχείριση βάσεων δεδομένων	500	18.10.6	Μελέτη περίπτωσης: Αναστολείς του πολυμερισμού της τουμπουλίνης	530
Πλαίσιο 17.1	Ελαχιστοποίηση ενέργειας διαμόρφωσης της απομορφίνης	452	Πλαίσιο 18.1	Τροποποίηση του $\log P$ για την εξάλειψη των παρενεργειών που σχετίζονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα	508
			Πλαίσιο 18.2	Εντομοκτόνος δράση των διαιθυλοφαινυλο φωσφορικών εστέρων	512

Πλαίσιο 18.3 Η εξίσωση Hansch για μια σειρά ανθελονοσιακών ενώσεων	516	19.5.2.5	Κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς	572
Μελέτη περίπτωσης 5: Σχεδιασμός αναστολέα της θυμιδυλικής συνθάσης	533	19.5.2.6	Κεφαλοσπορίνες τέταρτης γενιάς	573
ΜΕΡΟΣ Ε Επιλεγμένα θέματα φαρμακευτικής χημείας		19.5.2.7	Κεφαλοσπορίνες πέμπτης γενιάς	573
		19.5.2.8	Ανθεκτικότητα στις κεφαλοσπορίνες	574
19 Αντιβακτηριακά φάρμακα	541	19.5.3	Άλλα αντιβιοτικά β-λακτάμης (β-λακταμικά αντιβιοτικά)	575
19.1 Η ιστορία των αντιβακτηριακών φαρμάκων	541	19.5.3.1	Καρβαπενέμες	575
19.2 Το βακτηριακό κύτταρο	543	19.5.3.2	Μονοβακτάμες	576
19.3 Μηχανισμοί της αντιβακτηριακής δράσης	544	19.5.4	Αναστολείς της β-λακταμάσης	577
19.4 Αντιβακτηριακά φάρμακα που δρουν ενάντια στον κυτταρικό μεταβολισμό (αντιμεταβολίτες)	545	19.5.4.1	Κλαβουλανικό οξύ	577
19.4.1 Σουλφοναμίδια	545	19.5.4.2	Παράγωγα σουλφόνης του πενικιλανικού οξέος	578
19.4.1.1 Η ιστορία των σουλφοναμιδίων	545	19.5.4.3	Ολιβανικά οξέα	578
19.4.1.2 Σχέσεις δομής-δράσης	545	19.5.4.4	Η αβιβακτάμη	579
19.4.1.3 Σουλφανιλαμιδικά ανάλογα	546	19.5.5	Άλλα φάρμακα που δρουν στη βιοσύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος	579
19.4.1.4 Εφαρμογές των σουλφοναμιδίων	546	19.5.5.1	D-κυκλοσερίνη και βακιτρακίνη	580
19.4.1.5 Μηχανισμός δράσης	547	19.5.5.2	Τα γλυκοπεπτιδία: Βανκομυκίνη και ανάλογα βανκομυκίνης	580
19.4.2 Παραδείγματα άλλων αντιμεταβολιτών	549	19.6	Αντιβακτηριακά φάρμακα που δρουν στη δομή της πλασματικής μεμβράνης	586
19.4.2.1 Η τριμεθοπρίμη	549	19.6.1	Βαλινομυκίνη και γραμισιδίνη A	586
19.4.2.2 Σουλφόνες	550	19.6.2	Πολυμυξίνη B	586
19.5 Αντιβακτηριακά φάρμακα που αναστέλλουν τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος	550	19.6.3	Νανοσωλήνες δολοφόνοι	586
19.5.1 Πενικιλίνες	550	19.6.4	Κυκλικά λιποπεπτιδία	586
19.5.1.1 Η ιστορία των πενικιλινών	550	19.7	Αντιβακτηριακά φάρμακα που αναχαιτίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση: Μετάφραση	587
19.5.1.2 Δομή της βενζυλοπενικιλίνης και της φαινοξυμεθυλοπενικιλίνης	552	19.7.1	Αμινογλυκοσίδες	588
19.5.1.3 Ιδιότητες της βενζυλοπενικιλίνης	552	19.7.2	Τετρακυκλίνες	591
19.5.1.4 Μηχανισμός δράσης της πενικιλίνης	552	19.7.3	Χλωραμφενικόλη	595
19.5.1.5 Ανθεκτικότητα στην πενικιλίνη	556	19.7.4	Μακρολίδια	595
19.5.1.6 Μέθοδοι σύνθεσης πενικιλινικών αναλόγων	559	19.7.5	Λινκοζαμίδες	597
19.5.1.7 Σχέσεις δομής-δράσης της πενικιλίνης	560	19.7.6	Στρεπτογραμίνες	598
19.5.1.8 Πενικιλινικά ανάλογα	560	19.7.7	Οξαζολιδινόνες	598
19.5.1.9 Συνέργεια της πενικιλίνης με άλλα φάρμακα	566	19.7.8	Πλευρομουτιλίνες	598
19.5.2 Κεφαλοσπορίνες	568	19.8	Φάρμακα που δρουν στη μεταγραφή και αντιγραφή των νουκλεϊκών οξέων	600
19.5.2.1 Κεφαλοσπορίνη C	568	19.8.1	Κινολόνες και φθοροκινολόνες	600
19.5.2.2 Σύνθεση αναλόγων κεφαλοσπορίνης με παραλλαγές στη θέση 7	569	19.8.2	Αμινοακρινίδες	602
19.5.2.3 Κεφαλοσπορίνες πρώτης γενιάς	570	19.8.3	ΡΙφαμυκίνες	603
19.5.2.4 Κεφαλοσπορίνες δεύτερης γενιάς	572	19.8.4	Νιτροϊμιδαζόλια και νιτροφουραντοΐνη	603
		19.8.5	Αναστολείς της βακτηριακής RNA πολυμεράσης	603
		19.9	Διάφορα άλλα αντιβακτηριακά φάρμακα	605
		19.10	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα	606
		19.10.1	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα μέσω μετάλλαξης	607

19.10.2	Ανθεκτικότητα στα φάρμακα μέσω γενετικής μεταφοράς	607	20.6.1	Αναστολείς της ιικής DNA πολυμεράσης	620
19.10.3	Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη φαρμακευτική ανθεκτικότητα	608	20.6.2	Αναστολείς πολυμερισμού της τουμπουλίνης	624
19.10.4	Το επόμενο βήμα	608	20.6.3	Αντικωδικοποιητική (αντινοσηματική) θεραπεία	624
Πλαίσιο 19.1	Σουλφοναμιδικά ανάλογα με μειωμένη τοξικότητα	546	20.7	Αντιικά φάρμακα που δρουν ενάντια σε RNA ιούς: Ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)	625
Πλαίσιο 19.2	Θεραπεία εντερικών λοιμώξεων	547	20.7.1	Δομή και κύκλος ζωής του HIV	625
Πλαίσιο 19.3	Κλινικές ιδιότητες της βενζυλοπενικιλίνης και της φαινοξυμεθυλοπενικιλίνης	553	20.7.2	Αντιική θεραπεία ενάντια στον HIV	626
Πλαίσιο 19.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	556	20.7.3	Αναστολείς της ιικής αντίστροφης μεταγραφάσης	627
Πλαίσιο 19.5	Ισοξαζολικές πενικιλίνες	563	20.7.3.1	Νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης	627
Πλαίσιο 19.6	Κλινικές εφαρμογές των ανθεκτικών στη β-λακταμάση πενικιλινών	563	20.7.3.2	Μη νουκλεοζιτικοί αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης	628
Πλαίσιο 19.7	Προφάρμακα αμπικιλίνης	565	20.7.4	Αναστολείς πρωτεάσης	631
Πλαίσιο 19.8	Κλινικές εφαρμογές των πενικιλινών ευρέος φάσματος	567	20.7.4.1	Το ένζυμο πρωτεάση του HIV	632
Πλαίσιο 19.9	Σύνθεση των 3-μέθυλο κεφαλοσπορινών	571	20.7.4.2	Σχεδιασμός αναστολέων της πρωτεάσης του HIV	633
Πλαίσιο 19.10	Κλινικές εφαρμογές των κεφαλοσπορινών	574	20.7.4.3	Σακουιναβίρη	635
Πλαίσιο 19.11	Κλινικές εφαρμογές διαφόρων αντιβιοτικών β-λακτάμης	576	20.7.4.4	Ριτοναβίρη και λοπιναβίρη	637
Πλαίσιο 19.12	Κλινικές εφαρμογές της κυκλοσερίνης, της βακιτρακίνης και της βανκομυκίνης	585	20.7.4.5	Ινδιναβίρη	641
Πλαίσιο 19.13	Κλινικές εφαρμογές των φαρμάκων που δρουν στην πλασματική μεμβράνη	587	20.7.4.6	Νελφιναβίρη	642
Πλαίσιο 19.14	Κλινικές εφαρμογές των αμινογλυκοσιδών	590	20.7.4.7	Παλιναβίρη	642
Πλαίσιο 19.15	Κλινικές εφαρμογές των τετρακυκλινών και της χλωραμφενικόλης	594	20.7.4.8	Αμπρεναβίρη και δαρουναβίρη	643
Πλαίσιο 19.16	Κλινικές εφαρμογές των μακρολιδίων, των λινκοζαμίδων, των στρεπτογραμινών, των οξαζολιδινονών και των πλευρομουτιλινών	601	20.7.4.9	Αταζαναβίρη	644
Πλαίσιο 19.17	Σύνθεση της σιπροφλοξασίνης	602	20.7.4.10	Τιπραναβίρη	644
Πλαίσιο 19.18	Κλινικές εφαρμογές των κινολονών και των φθοροκινολονών	604	20.7.4.11	Εναλλακτικές στρατηγικές σχεδιασμού αντιικών φαρμάκων που στοχεύουν στο ένζυμο πρωτεάση του HIV	646
Πλαίσιο 19.19	Κλινικές εφαρμογές των ριφαμυκινών και διάφορων άλλων αντιβακτηριακών φαρμάκων	605	20.7.5	Αναστολείς άλλων στόχων	646
Πλαίσιο 19.20	Οργανοαρσενικές ενώσεις ως αντιπαρασιτικά φάρμακα	611	20.8	Αντιικά φάρμακα που δρουν ενάντια σε RNA ιούς: Ιός της γρίπης	649
20 Αντιικά φάρμακα		615	20.8.1	Δομή και κύκλος ζωής του ιού της γρίπης	649
20.1	Ιοί και ιογενείς ασθένειες	615	20.8.2	Διαταράκτες διαύλων ιόντων: Αδαμαντάνια	651
20.2	Δομή των ιών	616	20.8.3	Αναστολείς της νευραμινιδάσης	652
20.3	Κύκλος ζωής των ιών	616	20.8.3.1	Δομή και μηχανισμός της νευραμινιδάσης	652
20.4	Εμβολιασμός	618	20.8.3.2	Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης: Ανάπτυξη της ζαναμιβίρης (Relenza)	654
20.5	Αντιικά φάρμακα: Γενικές αρχές	618	20.8.3.3	Αναστολείς μεταβατικής κατάστασης: 6-καρβοξαμίδια	656
20.6	Αντιικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται ενάντια στους DNA ιούς	620	20.8.3.4	Καρβοκυκλικά ανάλογα: Ανάπτυξη της οσελταμιβίρης (Tamiflu)	658

20.8.3.5 Άλλα συστήματα δακτυλίων	660	21.1.3.3 Οι συνέπειες των γενετικών ατελειών	678
20.8.3.6 Μελέτες ανθεκτικότητας	661	21.1.4 Μη φυσιολογικά σηματοδοτικά μονοπάτια	679
20.9 Αντιιικά φάρμακα που δρουν κατά των RNA ιών: Ιός του κοινού κρυολογήματος	662	21.1.5 Απευαισθητοποίηση στα ανασταλτικά για την ανάπτυξη σήματα	679
20.10 Αντιιικά φάρμακα που δρουν κατά των RNA ιών: Ηπατίτιδα C	664	21.1.6 Ανωμαλίες στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου	680
20.10.1 Αναστολείς της πρωτεάσης NS3-4A του HCV	664	21.1.7 Απόπτωση και πρωτεΐνη p53	682
20.10.1.1 Εισαγωγή	664	21.1.8 Τελομερή	683
20.10.1.2 Σχεδιασμός της μποσεπρεβίρης και της τελαπρεβίρης	664	21.1.9 Αγγειογένεση	684
20.10.1.3 Αναστολείς πρωτεάσης δεύτερης γενιάς	666	21.1.10 Εισβολή σε ιστούς και μετάσταση	686
20.10.2 Αναστολείς της RNA-εξαρτώμενης RNA πολυμεράσης NS5B του HCV	667	21.1.11 Θεραπεία του καρκίνου	687
20.10.3 Αναστολείς της πρωτεΐνης NS5A του HCV	668	21.1.12 Ανθεκτικότητα	688
20.10.4 Άλλοι στόχοι	672	21.2 Φάρμακα που δρουν απευθείας στα νουκλεϊκά οξέα	690
20.11 Αντιικοί παράγοντες ευρέος φάσματος	672	21.2.1 Παράγοντες παρεμβολής	690
20.11.1 Παράγοντες που δρουν κατά της συνθετάσης της τριφωσφορικής κυτιδίνης	672	21.2.2 Μη παρεμβαλλόμενοι παράγοντες που αναστέλλουν τη δράση των τοποϊσομερασών στο DNA	692
20.11.2 Παράγοντες που δρουν κατά της υδρολάσης της S-αδενοσυλοομοκυστεΐνης	672	21.2.2.1 Ποδοφυλλοτοξίνες	692
20.11.3 Ριμπαβιρίνη	673	21.2.2.2 Καμπθοθεΐνες	692
20.11.4 Ιντερφερόνες	673	21.2.3 Αλκυλιωτικοί παράγοντες και παράγοντες επιμετάλλωσης	693
20.11.5 Αντισώματα και ριβοζύμες	674	21.2.3.1 Μουστάρδες αζώτου	693
20.12 Βιοτρομοκρατία και ευλογία	674	21.2.3.2 Σισπλατίνη και ανάλογά της: Παράγοντες επιμετάλλωσης	695
Πλαίσιο 20.1 Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της ιικής DNA πολυμεράσης	623	21.2.3.3 Ανάλογα του CC 1065	696
Πλαίσιο 20.2 Κλινικές εφαρμογές αντιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά του HIV	628	21.2.3.4 Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες	696
Πλαίσιο 20.3 Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης	630	21.2.4 Αλυσοκόπτες	696
Πλαίσιο 20.4 Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων πρωτεάσης	645	21.2.5 Αντικωδικοποιητική (αντινοηματική) θεραπεία	698
Πλαίσιο 20.5 Κλινικές εφαρμογές των αντιικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ηπατίτιδας C	671	21.3 Φάρμακα που δρουν σε ένζυμα: Αντιμεταβολίτες	698
21 Αντικαρκινικά φάρμακα	677	21.3.1 Αναστολείς της διυδροφολικής αναγωγής	698
21.1 Καρκίνος: Εισαγωγή	677	21.3.2 Αναστολείς της θυμιδυλικής συνθάσης	700
21.1.1 Ορισμοί	677	21.3.3 Αναστολείς της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής	702
21.1.2 Αιτίες καρκίνου	677	21.3.4 Αναστολείς της απαμινάσης της αδενοσίνης	702
21.1.3 Γενετικά λάθη που οδηγούν σε καρκίνο: Πρωτο-ογκογονίδια και ογκογονίδια	678	21.3.5 Αναστολείς των DNA πολυμερασών	703
21.1.3.1 Ενεργοποίηση των πρωτο-ογκογονιδίων	678	21.3.6 Ανταγωνιστές πουρίνης	705
21.1.3.2 Απενεργοποίηση των γονιδίων καταστολής όγκου (αντι-ογκογονίδια)	678	21.4 Θεραπείες με βάση τις ορμόνες	705
		21.4.1 Γλυκοκορτικοειδή, οιστρογόνα, προγεστίνες και ανδρογόνα	705
		21.4.2 Αγωνιστές και ανταγωνιστές των υποδοχέων της εκλυτικής ορμόνης της ωχρινότροπου ορμόνης	706
		21.4.3 Αντιοιστρογόνα	707
		21.4.4 Αντιανδρογόνα	707
		21.4.5 Αναστολείς της αρωματάσης	708
		21.5 Φάρμακα που δρουν σε δομικές πρωτεΐνες	710

21.5.1	Φάρμακα που αναστέλλουν τον πολυμερισμό της τουμπουλίνης	711	21.9.4	Ρύθμιση των αλληλεπιδράσεων μεταγραφικού παράγοντα-συνενεργοποιητή	751
21.5.2	Φάρμακα που αναστέλλουν τον αποπολυμερισμό της τουμπουλίνης	712	21.10	Αντισώματα, συζεύγματα αντισωμάτων και γονιδιακή θεραπεία	752
21.6	Αναστολείς των σηματοδοτικών μονοπατιών	715	21.10.1	Μονοκλωνικά αντισώματα	752
21.6.1	Αναστολή της φαρνεξυλοτρανσφεράσης και της πρωτεΐνης Ras	715	21.10.2	Συζεύγματα αντισώματος-φαρμάκου	754
21.6.2	Αναστολείς πρωτεϊνικών κινασών	717	21.10.3	Ενζυμική θεραπεία προφαρμάκου κατευθυνόμενη από αντισώματα	756
21.6.2.1	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)	719	21.10.4	Ανοσοενζυμική θεραπεία προφαρμάκου κατευθυνόμενη από αντισώματα (ADAPT)	758
21.6.2.2	Αναστολείς για τις κινάσες τυροσίνης, Abelson, c-KIT, PDGFR και SRC	723	21.10.5	Γονιδιακά κατευθυνόμενη ενζυμική θεραπεία προφαρμάκου	758
21.6.2.3	Αναστολείς των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών (CDKs)	727	21.10.6	Άλλες μορφές γονιδιακής θεραπείας	759
21.6.2.4	Αναστολείς κινασών του μονοπατιού μεταγωγής σήματος MAPK	728	21.11	Φωτοδυναμική θεραπεία	760
21.6.2.5	Αναστολείς κινασών των μονοπατιών PI3K-PIP ₃	730	21.12	Ιική θεραπεία	761
21.6.2.6	Αναστολείς της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	730	Πλαίσιο 21.1	Κλινικές εφαρμογές των παραγόντων παρεμβολής	691
21.6.2.7	Αναστολείς των κινασών RET και της KIF5B-RET	731	Πλαίσιο 21.2	Κλινικές εφαρμογές των μη παρεμβαλλόμενων παραγόντων που αναστέλλουν τη δράση των τοποϊσομερασών στο DNA	693
21.6.2.8	Αναστολείς της κινάσης Janus	731	Πλαίσιο 21.3	Κλινικές εφαρμογές των αλκυλιωτικών παραγόντων και των παραγόντων επιμετάλλωσης	697
21.6.2.9	Αναστολείς κινάσης του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR)	732	Πλαίσιο 21.4	Κλινικές εφαρμογές των αντιμεταβολιτών	703
21.6.2.10	Αναστολείς κινασών τυροσίνης πολλαπλών υποδοχέων	732	Πλαίσιο 21.5	Κλινικές εφαρμογές των ορμονοθεραπειών	709
21.6.2.11	Αναστολή κινάσης μέσω προσδετικών αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης	736	Πλαίσιο 21.6	Κλινικές εφαρμογές των φαρμάκων που δρουν στις δομικές πρωτεΐνες	714
21.6.3	Ανταγωνιστές υποδοχέα του σηματοδοτικού μονοπατιού hedgehog	736	Πλαίσιο 21.7	Γενική σύνθεση της γεφιτινίμης και συναφών αναλόγων	723
21.7	Διάφοροι αναστολείς ενζύμων	737	Πλαίσιο 21.8	Γενική σύνθεση της ιματινίμης και των αναλόγων της	726
21.7.1	Αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνικών μίτρας	737	Πλαίσιο 21.9	Ο σχεδιασμός της σοραφενίμης	733
21.7.2	Αναστολείς πρωτεασώματος	739	Πλαίσιο 21.10	Κλινικές εφαρμογές των αναστολέων κινασών	734
21.7.3	Αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών	742	Πλαίσιο 21.11	Κλινικές εφαρμογές των αντισωμάτων και των συζευγμάτων αντισώματος-φαρμάκου	752
21.7.4	Αναστολείς της πολυμεράσης της πολυ(ADP-ριβόζης)	744	Πλαίσιο 21.12	Γεμουζουμάμπη οζογαμικίνη: Ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου	757
21.7.5	Άλλοι ενζυμικοί στόχοι	745	22 Χολινεργικά, αντιχολινεργικά και αντιχολινεστεράσες		765
21.8	Παράγοντες που επηρεάζουν την απόπτωση	746	22.1	Το περιφερειακό νευρικό σύστημα	765
21.9	Διάφορα αντικαρκινικά φάρμακα	748	22.2	Κινητικά νεύρα του περιφερειακού νευρικού συστήματος	766
21.9.1	Συνθετικά φάρμακα	748	22.2.1	Το σωματικό κινητικό νευρικό σύστημα	766
21.9.2	Φυσικά προϊόντα	749	22.2.2	Το αυτόνομο κινητικό νευρικό σύστημα	766
21.9.3	Πρωτεϊνική θεραπεία	750	22.2.3	Το εντερικό σύστημα	767

22.2.4	Ελαττώματα στη μεταβίβαση των κινητικών νεύρων	767	22.12.3.1	Σημαντικά αμινοξέα του ενεργού κέντρου	790
22.3	Το χολινεργικό σύστημα	768	22.12.3.2	Ο μηχανισμός της υδρόλυσης	790
22.3.1	Το χολινεργικό σηματοδοτικό σύστημα	768	22.13	Φάρμακα αντιχολινεστεράσης	792
22.3.2	Προσυναπτικά συστήματα ελέγχου	769	22.13.1	Καρβαμικά	792
22.3.3	Συνδιαβιβαστές	769	22.13.1.1	Φυσοστιγμίνη	792
22.4	Αγωνιστές στον χολινεργικό υποδοχέα	769	22.13.1.2	Ανάλογα της φυσοστιγμίνης	793
22.5	Ακετυλοχολίνη: Δομή, SAR και πρόσδεση σε υποδοχέα	771	22.13.2	Οργανοφωσφορικές ενώσεις	794
22.6	Η αστάθεια της ακετυλοχολίνης	773	22.13.2.1	Νευροτοξικοί παράγοντες	795
22.7	Σχεδιασμός αναλόγων της ακετυλοχολίνης	773	22.13.2.2	Φάρμακα	796
22.7.1	Στερεοχημικοί παρεμποδιστές	773	22.13.2.3	Εντομοκτόνα	796
22.7.2	Ηλεκτρονιακά φαινόμενα	774	22.14	Πραλιδοξίμη: Ένα αντίδοτο για οργανοφωσφορικά	797
22.7.3	Συνδυάζοντας στερεοχημικές και ηλεκτρονιακές δράσεις	775	22.15	Οι αντιχολινεστεράσες ως «έξυπνα φάρμακα»	797
22.8	Κλινικές χρήσεις των χολινεργικών αγωνιστών	775	22.15.1	Αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης	797
22.8.1	Μουσκαρινικοί αγωνιστές	775	22.15.2	Φαρμακομόρια διπλής δράσης που δρουν στο ένζυμο της ακετυλοχολινεστεράσης	799
22.8.2	Νικοτινικοί αγωνιστές	776	22.15.3	Φαρμακομόρια πολλαπλής στόχευσης που δρουν στην ακετυλοχολινεστεράση και στον M ₂ μουσκαρινικό υποδοχέα	800
22.9	Ανταγωνιστές των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων	776	Πλαίσιο 22.1	Κλινικές εφαρμογές των μουσκαρινικών ανταγωνιστών	781
22.9.1	Δράσεις και χρήσεις των μουσκαρινικών ανταγωνιστών	776	Πλαίσιο 22.2	Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές για τη θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ)	781
22.9.2	Μουσκαρινικοί ανταγωνιστές	777	Πλαίσιο 22.3	Τα βρύα «παίζουν έξυπνα»	802
22.9.2.1	Ατροπίνη και υοσκίνη	777	23 Φάρμακα που δρουν στο αδρενεργικό νευρικό σύστημα		805
22.9.2.2	Δομικά ανάλογα της ατροπίνης και της υοσκίνης	778	23.1	Το αδρενεργικό νευρικό σύστημα	805
22.9.2.3	Απλοποιημένα ανάλογα της ατροπίνης	779	23.1.1	Περιφερειακό νευρικό σύστημα	805
22.9.2.4	Μουσκαρινικά φαρμακομόρια κινουκλιδινίου	780	23.1.2	Κεντρικό νευρικό σύστημα	805
22.9.2.5	Άλλοι μουσκαρινικοί ανταγωνιστές	780	23.2	Αδρενεργικοί υποδοχείς	806
22.10	Ανταγωνιστές των νικοτινικών χολινεργικών υποδοχέων	783	23.2.1	Τύποι αδρενεργικών υποδοχέων	806
22.10.1	Εφαρμογές των νικοτινικών ανταγωνιστών	783	23.2.2	Κατανομή των υποδοχέων	806
22.10.2	Νικοτινικοί ανταγωνιστές	783	23.3	Ενδογενείς αγωνιστές για τους αδρενεργικούς υποδοχείς	807
22.10.2.1	Το κουράριο και η τουβοκουραρίνη	783	23.4	Βιοσύνθεση των κατεχολαμινών	808
22.10.2.2	Το δεκαμεθόνιο και το σουξαμεθόνιο	784	23.5	Μεταβολισμός των κατεχολαμινών	808
22.10.2.3	Στεροειδείς νευρομυϊκοί αποκλειστές	785	23.6	Νευροδιαβίβαση	809
22.10.2.4	Το ατρακούριο και το μιβακούριο	786	23.6.1	Η διαδικασία της νευροδιαβίβασης	809
22.10.2.5	Άλλοι νικοτινικοί ανταγωνιστές	787	23.6.2	Συνδιαβιβαστές	809
22.11	Δομές υποδοχέων	788	23.6.3	Προσυναπτικοί υποδοχείς και μηχανισμός ελέγχου	810
22.12	Αντιχολινεστεράσες και ακετυλοχολινεστεράση	788	23.7	Στόχοι φαρμάκων	810
22.12.1	Δράση των αντιχολινεστερασών	788	23.8	Η αδρενεργική θέση πρόσδεσης	811
22.12.2	Δομή του ενζύμου ακετυλοχολινεστεράσης	789	23.9	Σχέση δομής-δράσης	812
22.12.3	Το ενεργό κέντρο της ακετυλοχολινεστεράσης	789	23.9.1	Σημαντικές ομάδες πρόσδεσης των κατεχολαμινών	812
			23.9.2	Εκλεκτικότητα για τους α- έναντι των β-αδρενουπόδοχέων	813
			23.10	Αδρενεργικοί αγωνιστές	814

23.10.1	Γενικοί αδρενεργικοί αγωνιστές	814	24.6.3.3	Αφαίρεση των δακτυλίων C και D	843
23.10.2	α_1 -, α_2 -, β_1 - και β_3 -αγωνιστές	815	24.6.3.4	Αφαίρεση των δακτυλίων B, C και D	844
23.10.3	β_2 -αγωνιστές και θεραπεία του άσθματος	815	24.6.3.5	Αφαίρεση των δακτυλίων B, C, D και E	846
23.11	Ανταγωνιστές αδρενεργικών υποδοχέων	819	24.6.4	Εισαγωγή ακαμψίας	847
23.11.1	Γενικοί α/β -αποκλειστές	819	24.7	Αγωνιστές και ανταγωνιστές	851
23.11.2	α -αποκλειστές	819	24.8	Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια και οπιοειδή	852
23.11.3	β -αποκλειστές ως καρδιαγγειακά φάρμακα	820	24.8.1	Ενδογενή οπιοειδή πεπτίδια	852
23.11.3.1	β -αποκλειστές πρώτης γενιάς	820	24.8.2	Ανάλογα των εγκεφαλινών και δ-εκλεκτικά οπιοειδή	854
23.11.3.2	Σχέσεις δομής-δράσης των αρυλοξυπροπανολαμινών	821	24.8.3	Θεωρίες πρόσδεσης για τις εγκεφαλίνες	855
23.11.3.3	Εκλεκτικοί β_1 -αποκλειστές (δεύτερης γενιάς β -αποκλειστές)	822	24.8.4	Αναστολείς πεπτιδασών	857
23.11.3.4	β -αποκλειστές βραχείας δράσης	823	24.8.5	Ενδογενής μορφίνη	858
23.12	Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν την αδρενεργική μεταγωγή σήματος	825	24.9	Το μέλλον	858
23.12.1	Φάρμακα που επηρεάζουν τη βιοσύνθεση των αδρενεργικών	826	24.9.1	Η προσέγγιση μηνύματος-διεύθυνσης	858
23.12.2	Φάρμακα που αναστέλλουν την πρόσληψη της νοραδρεναλίνης σε αποθηκευτικά κυστίδια	826	24.9.2	Διμερή υποδοχέα	858
23.12.3	Απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης από τα αποθηκευτικά κυστίδια	826	24.9.3	Εκλεκτικοί αγωνιστές έναντι οπιοειδών πολλαπλών στόχων	860
23.12.4	Αναστολείς επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης στους προσυναπτικούς νευρώνες	827	24.9.4	Οπιοειδή που δρουν στο περιφερειακό νευρικό σύστημα	860
23.12.5	Αναστολή των μεταβολικών ενζύμων	829	24.10	Μελέτη περίπτωσης: Σχεδιασμός της ναλφουραφίνης	860
Πλαίσιο 23.1	Κλινική θεώρηση των αδρενεργικών παραγόντων	807	Πλαίσιο 24.1	Κλινική θεώρηση της μορφίνης	834
Πλαίσιο 23.2	Σύνθεση της σαλβουταμόλης	817	Πλαίσιο 24.2	Σύνθεση N-αλκυλιωμένων αναλόγων μορφίνης	841
Πλαίσιο 23.3	Σύνθεση των αρυλοξυπροπανολαμινών	822	Πλαίσιο 24.3	Τα οπιοειδή ως αντιδιαρροϊκά φάρμακα	847
Πλαίσιο 23.4	Κλινική θεώρηση των β -αποκλειστών	824	Πλαίσιο 24.4	Σύνθεση των ορβινολών	849
24 Τα οπιοειδή αναλγητικά		833	Πλαίσιο 24.5	Σύγκριση των οπιοειδών και των επιδράσεών τους στους υποδοχείς οπιοειδών	853
24.1	Ιστορία του οπίου	833	Πλαίσιο 24.6	Σχεδιασμός της ναλτρινδόλης	856
24.2	Κύριο ενεργό συστατικό: Η μορφίνη	833	25 Αντιελκωτικά φάρμακα		865
24.2.1	Απομόνωση της μορφίνης	833	25.1	Πεπτικά έλκη	865
24.2.2	Δομή και ιδιότητες	834	25.1.1	Ορισμός	865
24.3	Σχέση δομής-δράσης	835	25.1.2	Αιτίες	865
24.4	Ο μοριακός στόχος της μορφίνης: Οι υποδοχείς οπιοειδών	837	25.1.3	Θεραπεία	865
24.5	Μορφίνη: Φαρμακοδυναμική και φαρμακοκινητική	838	25.1.4	Έκκριση γαστρικού οξέος	866
24.6	Ανάλογα μορφίνης	840	25.2	H ₂ ανταγωνιστές	867
24.6.1	Εναλλαγή υποκαταστατών	840	25.2.1	Ισταμίνη και ισταμινικοί υποδοχείς	868
24.6.2	Επιμήκυνση δομής φαρμάκου	840	25.2.2	Αναζήτηση ένωσης οδηγού	869
24.6.3	Απλοποίηση ή ανατομή φαρμάκου	842	25.2.2.1	Ισταμίνη	869
24.6.3.1	Αφαίρεση του δακτυλίου E	843	25.2.2.2	N ^a -γουανυλοϊσταμίνη	869
24.6.3.2	Αφαίρεση του δακτυλίου D	843	25.2.3	Ανάπτυξη της ένωσης οδηγού: Μια θεωρία χηλίωσης	872
			25.2.4	Από τους μερικούς αγωνιστές στους ανταγωνιστές: Η ανάπτυξη της βουριμαμίδης	873
			25.2.5	Ανάπτυξη του μετιαμιδίου	875

25.2.6	Ανάπτυξη της σιμετιδίνης	878	26.4	Ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθελινών ως αντιυπερτασικοί παράγοντες	908
25.2.7	Σιμετιδίνη	879	26.4.1	Ενδοθελίνες και υποδοχείς ενδοθελινών	908
25.2.7.1	Βιολογική δράση	879	26.4.2	Ανταγωνιστές ενδοθελίνης	908
25.2.7.2	Δομή και δραστηριότητα	879	26.4.3	Δραστικές ενώσεις διπλής δράσης	909
25.2.7.3	Μεταβολισμός	880	26.5	Αγγειοδιασταλτικά	910
25.2.8	Περαιτέρω μελέτες αναλόγων σιμετιδίνης	881	26.5.1	Ρυθμιστές της διαλυτής γουανυλικής κυκλάσης	910
25.2.8.1	Διαμορφωτικά ισομερή	881	26.5.2	Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5	912
25.2.8.2	Αποδιαλύτωση	882	26.5.3	Αναστολείς νεπριλυσίνης	912
25.2.8.3	Ανάπτυξη της ομάδας πρόσδεσης νιτροκετενοαμινάλης	883	26.5.4	Αγωνιστές προστακυκλίνης	914
25.2.9	Άλλοι H ₂ ανταγωνιστές	885	26.5.5	Διάφοροι αγγειοδιαστολείς	915
25.2.9.1	Ρανιτιδίνη	885	26.6	Αποκλειστές εισόδου ασβεστίου	915
25.2.9.2	Φαμοτιδίνη και νιζατιδίνη	886	26.6.1	Εισαγωγή	915
25.2.9.3	H ₂ ανταγωνιστές με παρατεταμένη δράση	887	26.6.2	Διυδροπυριδίνες	916
25.2.10	Σύγκριση των H ₁ και H ₂ ανταγωνιστών	887	26.6.3	Φαινυλακυλαμίνες	918
25.2.11	H ₂ υποδοχείς και H ₂ ανταγωνιστές	888	26.6.4	Βενζοθειαζεπίνες	919
25.3	Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	888	26.7	Αναστολείς του διαύλου ιόντων Funny	920
25.3.1	Τοιχωματικά κύτταρα και αντλία πρωτονίων	888	26.8	Δραστικές ενώσεις ρύθμισης λιπιδίων	921
25.3.2	Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs)	889	26.8.1	Στατίνες	921
25.3.3	Μηχανισμός αναστολής	890	26.8.2	Φιβράτες	922
25.3.4	Μεταβολισμός των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων	892	26.8.3	Αγωνιστές διπλής και παν-PPAR	923
25.3.5	Σχεδιασμός της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης	892	26.8.4	Αντικωδικοποιητικά (αντινοσηματικά) φάρμακα	923
25.3.6	Άλλοι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων	894	26.8.5	Αναστολείς πρωτεϊνών μεταφοράς	923
25.4	Το ελικοβακτήριο του πυλωρού και η χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων	896	26.8.6	Αντισώματα ως δραστικές ουσίες μείωσης των λιπιδίων	924
25.4.1	Ανακάλυψη του ελικοβακτηρίου του πυλωρού	896	26.9	Αντιθρομβωτικά φαρμακομόρια	925
25.4.2	Θεραπεία	896	26.9.1	Αντιπηκτικά	925
25.5	Παραδοσιακά και φυτικά φάρμακα	897	26.9.1.1	Εισαγωγή	925
Πλαίσιο 25.1	Σύνθεση της σιμετιδίνης	880	26.9.1.2	Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης	926
Πλαίσιο 25.2	Σύνθεση της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης	895	26.9.1.3	Αναστολείς του παράγοντα Χα	927
26 Φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος		899	26.9.2	Αντιαμοπεταλιακοί παράγοντες	928
26.1	Εισαγωγή	899	26.9.2.1	Εισαγωγή	928
26.2	Το καρδιαγγειακό σύστημα	899	26.9.2.2	Ανταγωνιστές του PAR-1	929
26.3	Αντιυπερτασικά που επηρεάζουν την ενεργότητα του συστήματος RAAS	901	26.9.2.3	Ανταγωνιστές των P2Y ₁₂	930
26.3.1	Εισαγωγή	901	26.9.2.4	Ανταγωνιστές του GpIIb/IIIa	931
26.3.2	Αναστολείς ρενίνης	902	26.9.3	Ινωδολυτικά φάρμακα	932
26.3.3	Αναστολείς ACE	903	Πλαίσιο 26.1	Σύνθεση των διυδροπυριδινών	916
26.3.4	Ανταγωνιστές του υποδοχέα αγγειοτενσίνης	904	Μελέτη περίπτωσης 6: Στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις ουσίες	935	
26.3.5	Ανταγωνιστές των αλατοκορτικοειδών υποδοχέων	907	ΜΠ6.1	Εισαγωγή στα στεροειδή	935
26.3.6	Παράγοντες διπλής δράσης	907	ΜΠ6.2	Δραστικά διά του στόματος χορηγούμενα ανάλογα κορτιζόλης	936
			ΜΠ6.3	Τοπικά χορηγούμενα γλυκοκορτικοειδή ως αντιφλεγμονώδεις ενώσεις	938
			Μελέτη περίπτωσης 7: Τρέχουσα έρευνα για αντικαταθλιπτικές ουσίες	947	
			ΜΠ7.1	Εισαγωγή	947
			ΜΠ7.2	Η υπόθεση της μονοαμίνης	947

ΜΠ7.3	Σύγχρονες αντικαταθλιπτικές ουσίες	948	ΜΠ9.7	Η ανάπτυξη της εδοξαμπάνης	968
ΜΠ7.4	Σύγχρονοι τομείς έρευνας	948	Μελέτη περίπτωσης 10: Αντιστρεπτοί αναστολείς της πρωτεάσης HCVNS3-4A		969
ΜΠ7.5	Ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT ₇	949	ΜΠ10.1	Εισαγωγή	969
Μελέτη περίπτωσης 8: Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη της αλισκερίνης		953	ΜΠ10.2	Ταυτοποίηση μίας ένωσης οδηγού	969
ΜΠ8.1	Εισαγωγή	953	ΜΠ10.3	Τροποποιήσεις της ένωσης οδηγού	970
ΜΠ8.2	Η αντίδραση που καταλύεται από τη ρενίνη	953	ΜΠ10.4	Από εξαπεπτίδιο σε τριπεπτίδιο	971
ΜΠ8.3	Από την ένωση οδηγό σε πεπτιδικούς αναστολείς	954	ΜΠ10.5	Από το τριπεπτίδιο στο μακροκυκλικό παράγωγο (BILN-2061)	972
ΜΠ8.4	Πεπτιδομιμητικές στρατηγικές	955	ΜΠ10.6	Από το BILN-2061 στη σιμπρεβίρη	973
ΜΠ8.5	Σχεδιασμός μη πεπτιδικών αναστολέων	956	Παράρτημα 1	Βασικά αμινοξέα	975
ΜΠ8.6	Βελτιστοποίηση της δομής	957	Παράρτημα 2	Ο τυπικός γενετικός κώδικας	976
Μελέτη περίπτωσης 9: Αναστολείς του παράγοντα πήξεως Χα		961	Παράρτημα 3	Στατιστικά δεδομένα μιας ανάλυσης ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης (QSAR)	977
ΜΠ9.1	Εισαγωγή	961	Παράρτημα 4	Η λειτουργία των νεύρων	981
ΜΠ9.2	Ο στόχος	961	Παράρτημα 5	Μικροοργανισμοί	986
ΜΠ9.3	Γενικές στρατηγικές στον σχεδιασμό αναστολέων του παράγοντα πήξεως Χα	962	Παράρτημα 6	Εμπορικές ονομασίες και φάρμακα	988
ΜΠ9.4	Απιξαμπάνη: Από αρχική βιοδραστική ένωση σε ένωση οδηγό	963	Παράρτημα 7	Αλληλεπιδράσεις δεσμού υδρογόνου	997
ΜΠ9.5	Απιξαμπάνη: Από ένωση οδηγό σε τελική δομή	964	Γλωσσάρι		999
ΜΠ9.6	Η ανάπτυξη της ριβαραξαμπάνης	967	Γενική βιβλιογραφία για περαιτέρω μελέτη		1027