

Medisinal Kimyanın Yeni İlaç Keşif ve Geliştirmedeki Rolü ve Önemi

The Role and Importance of Medicinal Chemistry in Novel Drug Discovery and Development: Review

Mustafa GÜZEL,^{a,b}
Sezgin KİREN^c

^aFarmakoloji AD,
İstanbul Medipol Üniversitesi

Uluslararası Tıp Fakültesi,

^bİstanbul Medipol Üniversitesi

Rejeneratif ve Restoratif Tıp Araştırmaları
Merkezi (REMER),
İstanbul

^cDepartment of Chemistry,
Winston-Salem State University,
Winston Salem, NC 27105, USA

Geliş Tarihi/Received: 06.10.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 13.01.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:

Mustafa GÜZEL

İstanbul Medipol Üniversitesi

Uluslararası Tıp Fakültesi,

Farmakoloji AD, İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

mguzel@medipol.edu.tr

ÖZET Medisinal kimya, yeni ilaç moleküllerinin keşfi ve geliştirilmesi sürecinde en önemli rollerden birini oluşturmaktadır. İlaç metabolizması ve toksikolojisiyle doğrudan ilgilenmesi, test sonuçlarını değerlendirerek kararlar alabilmesi ve bu doğrultuda hedefleri değiştirebilme yetisine sahip olması medisinal kimyacıyı önemi daha artırmaktadır. İlaç olabilecek hedef bir molekülün sentezlenmesinde ve proses geliştirme çalışmalarında bu bilim insanlarının gerekliliği unutulmamalıdır. Yeni nesil ilaçların keşifleri de yine medisinal kimyacı ile moleküler biyologların, toksikoloji, biyokimya alanında uzmanlaşmış bilim insanlarının ve farmakologların ortak çalışmaları ile mümkün olabilir. Artık Nobel Ödülü alan bilimsel çalışmalar bile, tamamen uyumlu bir ekip çalışması ile başarılı sonuçlara ulaşmanın mümkün olabileceğini göstermektedir. Bu nedenlerle, ülkemizde de, bilhassa ilaç keşif ve geliştirme çalışmalarında ekip çalışmasının önemi vurgulanmalı ve bilim insanlarının ortak çalışmaları teşvik edilmelidir. Yenilikçi ilaç keşif çalışmalarında farklı bilim alanlarındaki bilim insanlarının bir araya gelmesi zorunluluk hâline gelmektedir. Bu çalışma ilaç endüstrisindeki bu değişimleri özetlenmiş ve medisinal kimyanın bu gelişmeler bazında ilaç keşfinde yer aldığı önemli rol irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İlaç keşfi; kimya, eczacılık; organik; ilaç toksisitesi; ilaç onayı; organik kimya işlemleri; klinik kimyasal testler; farmakokinetik; araştırma

ABSTRACT The inevitable role of medicinal chemistry especially in drug discovery and development is still one of the main drivers and controllers in this process. Although the nature of that role slowly shifting to different avenue because not only the advancements in new synthetic methods and technologies but also the improvements in several key areas, for instance chemical toxicology, drug metabolism, cross-screening for off-target activities. Since experienced medicinal chemists recently face more challenging tasks and deal with more rapid turnaround of testing data which influences their daily decisions, the importance of medicinal chemistry becomes more obvious to develop new chemical entities. We even believe that the discovery of the new generation drugs would be possible by diligently working together with scientists in all areas such as in the field of molecular biology, medicinal chemistry, biochemistry and pharmacology. The most recent studies even worthy of the Nobel Prize is now fully conducted with teamwork effort which shows the importance of working together with team spirit. For that reason, we should emphasize to our scientists who do research in drug discovery and development area to work together in harmony. Especially in drug discovery and development efforts the importance of teamwork and collaboration of science in various areas should be effectively encouraged and emphasized. Gathering of scientists to work in a team environment in different scientific areas particularly in innovative drug discovery has recently become a necessity. This article mainly focuses these new developments and how modern methods and techniques helped overall the drug discovery and development process in pharmaceutical research.

Key Words: Drug discovery; chemistry, pharmaceutical; organic; drug toxicity; drug approval; organic chemistry processes; clinical chemistry tests; pharmacokinetics; research

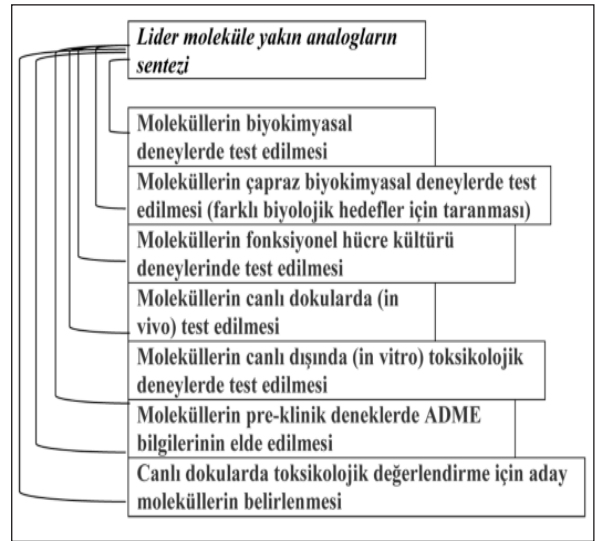
doi: 10.5336/pharmsci.2015-48211

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pharm Sci 2016;5(1):36-45

Medisinal kimya; sentetik organik kimya, inorganik kimya, farmakoloji, toksikoloji, biyoloji, biyokimya ve hesaplamalı kimya gibi bilim dallarıyla doğrudan ilişkili olan bir ana bilim dalıdır. Kısaca tanımlamak gerekirse medisinal kimya; biyolojik sistemlerde aktif olan bir ilacın keşfedilmesi, tasarımı, sentezi ve molekülün yapısının aydınlatılması, ayrıca bu ilacın moleküler düzeyde biyolojik sistemlerdeki etkileşimini inceleyen bir bilim dalıdır. Bu çalışmanın amacı, medisinal kimyanın ilaç geliştirmeye yaptığı katkının örnekleriyle derinlemesine incelenip, gelişen bu bilim alanının önemini vurgulamaya çalışmaktır. Sentez yöntemlerindeki bilimsel gelişmeler, ilaç keşfi için yeni teknolojilerin gelişmesi, kombinatoriyal kimyanın hızla gelişmesi, kimyasal madde saflaştırma ve yapı tayini konularındaki yeni teknikler ilaç geliştirme stratejisinin de değişmesine neden olmaktadır. Bunlara ilave olarak, aktif ilaç etken madde tarama yöntemlerinin katkısıyla günümüzde lider olmuş daha fazla molekülün tespiti mümkün hâle gelmiştir.¹⁻⁵ Bunlara rağmen, bu alanda başarının sırrı iyi bir farmasötik kimyacınnın moleküler modelleme desteği ile isabetli seçimler yaparak ve de moleküler biyolojiyle uğraşan bilim insanlarıyla iyi bir fikir alışverişi sonucunda akılcı moleküllerin sentezlenmesiyle mümkün gözükmektedir. Günümüzde, ağızdan doğrudan alınabilen ve etkisini gösterdikten sonra vücuttan belirli bir süre sonra kolayca atılabilen “küçük molekül” dediğimiz yaşam kalitesini yükseltebilecek yeni ilaçlara duyulan ihtiyaç oldukça açıktır. Burada, medisinal kimyacınnın alacağı önemli kararlar; hangi lider moleküllerin peşinden gideceğine iyi karar vermek ve bu moleküllerin fonksiyonel gruplarındaki akılcı değişimleri farmakokinetik [pharmacokinetics (PK)] ve farmakodinamik [pharmacodynamics (PD)] açıdan tespit ederek ilaç aday hedef molekülü belirlemektir.⁶ Önceleri kabul edilen ilaç keşfi yol haritası lineer bir süreci içermekte iken, bu süreci çoğu ilaç firmaları ve akademik gruplar takip etmektedir (Şekil 1).⁷

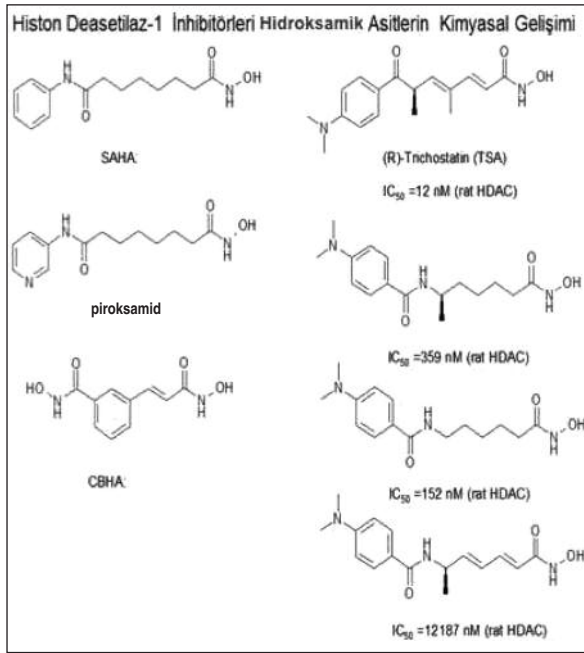
Şekil 1’de görüldüğü gibi, bu lineer sürecin asıl amacı ileriki kademelere geçmeden önce lider vasıflara sahip olabilecek molekül hakkında iyi bir fikir sahibi olabilmek ve hedeflenen kriterlere



ŞEKİL 1: Aday olabilecek ilaç molekülünün tespiti için uygulanan lineer süreç.⁷

ADME: İlaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve ekskresyonu.

sahip olup olmadığını değerlendirmektir. Yalnız tahmin edilebileceği gibi bu işlem aşırı masraflı olabileceğinden tüm sentezlenmiş ve ilk etabı geçen aktif moleküllerin hepsi bu lineer sürece tabi tutulmayabilir ve ön elemelerden geçebilir. Bu yüzden moleküllerdeki her yapılan fonksiyonel değişikliğin farmakolojik etkisini ölçmek mümkün değildir. Bu aşamada uzun zaman harcanması muhtemeldir.⁷ Ayrıca, bu moleküler değişiklikler bazen aktiviteyi artırıcı bir ipucu veremeyebilir veya yapılan bu modifikasyonların ilacın etkinliğine pek katkısı olmayabilir. Bütün bu soruların yanıtı 100-300 molekülün senteziyle kolayca bulunmayabilir. Hedeflenen enzimin inhibisyonu için oldukça fazla yapı-aktivite ilişkisi analizi yapmak gerekebilir. Bununla ilgili olarak, kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmeye çalışılmış histon deasetilaz-1 (HDAC-1) inhibitörleri örnek olarak verilebilir (Şekil 2, 3). Bu şekillerden de anlaşılacağı gibi suberoil anilit hidroksamik asit (SAHA) lider molekülünden hedef molekülün geliştirilmesi yoluna gidilmiştir. Şekil 2’deki moleküllerin aktivitelerinden de anlaşılacağı gibi, gelişigüzel moleküller sentezlenmiş ve iyileştirme yoluna gidilmiştir. Aynı anlayışla yine bir molekülünden çıkarak ve belirli bir farmakofor (burada hidroksamik asit kısmı) sabit tutulup yine yapı-aktivite ilişkisini dikkate alarak farmakolojik etki profili çalışılmıştır (Şekil 4).⁸ Bu



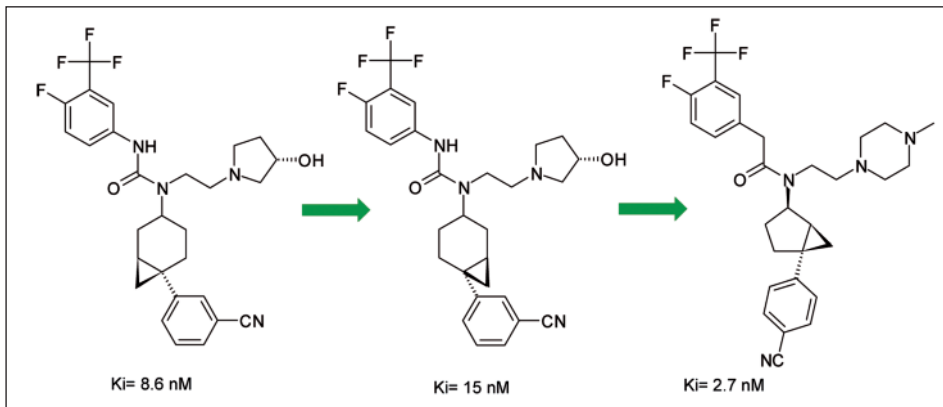
ŞEKİL 2: Kanser tedavisi için suberol anilid hidroksamik asit molekülünden çıkarak yeni geliştirilen histon deasetilaz-1 inhibitörlerinin yapı-aktivite ilişkileri. SAHA: suberol anilid hidroksamik asit; CBHA: m-Karboksi innamik asit bis-hidroksiamit; HDAC: Histon deasetilaz.

yüzden medisinal kimyacıya düşen görev; bu moleküllerin aktiviteleriyle ilgili her bir aşamadaki bilgilerin değerlendirilmesi ve bu bilgiler ışığında yeni moleküllerin tasarlanıp sentezlenmesidir. Daha hızlı sentetik teknolojilerin gelişmesi ve nükleer manyetik rezonans (NMR) tekniklerinin gelişmesiyle beraber madde yapı tayinindeki hızlı gelişmeler, yeni saflaştırma ve ayırıştırma teknikleri ve otomatik sentezleme yöntemlerinin geliş-

mesi aşağıdaki döngüyü oldukça hızlandırmaya başlamıştır.

Yapı-aktivite ilişkileriyle ilgili, medisinal kimya yaklaşımıyla geliştirilen moleküllere diğer bir örnek olarak melanin konsantrasyon kontrolünü sağlayan hormon [melanin-concentrating hormone (MCH)] reseptör antagonistlerini verilebilir (Şekil 3).⁹ Şekil 3'ten de anlaşılacağı gibi, molekül üzerindeki çok küçük yapısal değişiklikler veya diğer bir regioizomerini sentezleyerek moleküllerin inhibisyonla ilgili etkinliği kolayca modifiye edilebilir. Yani yapısal açıdan çok ufak bir değişiklik molekülün aktivitesini 15 nM'den 2,7 nM seviyeye kadar düşürülebilir.¹⁰

Buna ilaveten, moleküllerin hem in vivo hem de in vitro biyolojik testlerdeki hızlı bir şekilde denenmesi ve hızlı geri beslemelerin artmasıyla bu yukarıdaki şekil hızlı bir biçimde aşağıdaki yeni şekle doğru kaymaktadır. Bu yeni şekil sayesinde yeni sentezlenen bir molekül hakkında sentezlendikten en kısa sürede geniş bir veri elde etmek mümkün gözükmektedir. Bu süreçte yeni sentezlenmesi gereken moleküller hakkında daha akılcı fikirler vermesi konusunda oldukça faydalı gözükmekte ve olumlu kararlar alınmasına çok yardımcı olmaktadır. Bu yüzden farmasötik kurumlarda rağbet gören şimdilik bu ikinci süreçtir ki bu, ilaç keşfinde hız kazandırmakta, dolayısıyla medisinal kimyacıya oldukça yararlı olmaktadır (Şekil 5). Bu yeni yaklaşıma uyabilecek yapısal değişikliklerle



ŞEKİL 3: Melanin konsantrasyonunun kontrolünü sağlayan hormonun reseptörleriyle etkileşen moleküllerin geliştirilmesi ve bu moleküllerin yapı aktivite ilişkileri.⁹

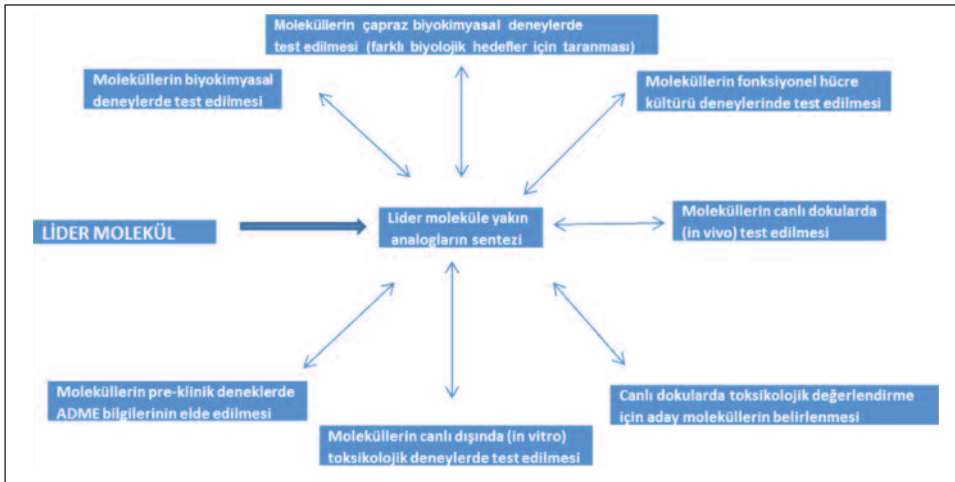
Histon Deasetilaz-1 İnhibitörleri Lineer Hidroksamik Asitlerin Kimyasal Gelişimi					
<chem>R-CH2-CH2-CH2-CH2-C(=O)-NH-OH</chem>					
	R	HDAC1 IC ₅₀ , nM			
19a		1500 ± 500	19k		5 ± 1
19b		500 ± 100	19l		5 ± 1
19c		65 ± 5	19m		8.5 ± 1.5
19d		135 ± 65	19n		4 ± 0.1
19e		153 ± 93	19o		8 ± 1
19f		50 ± 20	19p		2 ± 1
19g		95 ± 5	19q		6 ± 1
19h		15 ± 5	19r		25 ± 15
19i		45 ± 15	19s		35 ± 15
19j		45 ± 15	19t		200 ± 100
2	TSA	5 ± 0.1			

ŞEKİL 4: Histon deasetilaz-1 inhibitörleri lineer hidroksamik asitlerin kimyasal gelişimi ve yapı-aktivite ilişkileri.

İlgili bir örnek olarak yine kanser ilacı olarak geliştirilen c-Raf ve VEGF protein tirozin inhibitörü olan Neksavar® verilebilir (Şekil 6).¹¹ Şekil 6'dan da anlaşılacağı gibi, 17 µM aktivitesi olan lider bir molekülden hareketle aktiviteyi yaklaşık 1000 kat artırmak (12 nM) mümkündür; ama lider molekül her zaman değişebilir ve bu nedenle aktivite artı-

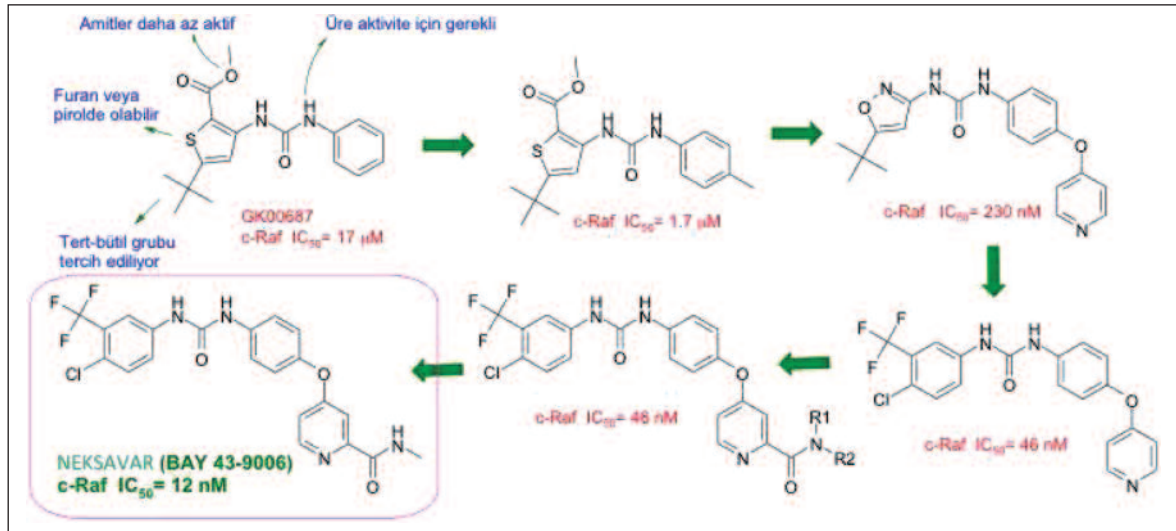
rıldığı zaman diğer parametreler ve PK/PD özellikleri de göz önüne alınarak bir döngü şeklinde ilacın keşif yoluna gidilmiştir.¹² Bu ilacın keşfi için yaklaşık 3.500 molekülün sentezlendiği belirtilmiştir. Buradan, medisin kimyacının vereceği akılcı ve doğru kararlar olmadan bu tür ilaçların geliştirilmesinin mümkün olmadığı anlaşılmaktadır.¹³

Öncelikle şu belirtilmelidir ki ilaç keşfi alanında çalışan medisin kimyacının başarısı ve karar verme sürecindeki en önemli değerlendirmelerden biri, bu keşif sürecinin basamaklarındaki engelleri ve karşılaştığı problemleri iyi irdeleyip ona göre akılcı kararlar almasına bağlıdır. Bilindiği üzere Lipinski 1990'lı yılların başlarında "deneysel ve hesaplamalı kimyasal testler sonucunda 5 (beş)'ler kuralı" adı altında bir hipotez öne sürmüştür.¹⁴ Şimdiye kadar çoğu yeni ilaçlarda bu 5'ler kuralına uyum sağlandığı gözlemlenmiştir. Bu özellikler hâlâ günümüzde ilaç tasarımında önemli parametreler olarak düşünülmeli ve göz ardı edilmemelidir. Tabii ki bu 5'ler kuralına aykırı yeni ilaçlar mevcuttur, bunlara örnek olarak yeni piyasaya sunulan diyabet ilacı Januvia® verilebilir (Şekil 7).¹⁵ Yeni bir ilacın tasarlanması için öncelikle molekül ağırlığının 500'den az olmasına dikkat edilmeli, ve diğer fizyokimyasal özelliklerine, bunların yanında in vivo deneylerdeki PK sonuçlara çok dikkat edilmelidir.

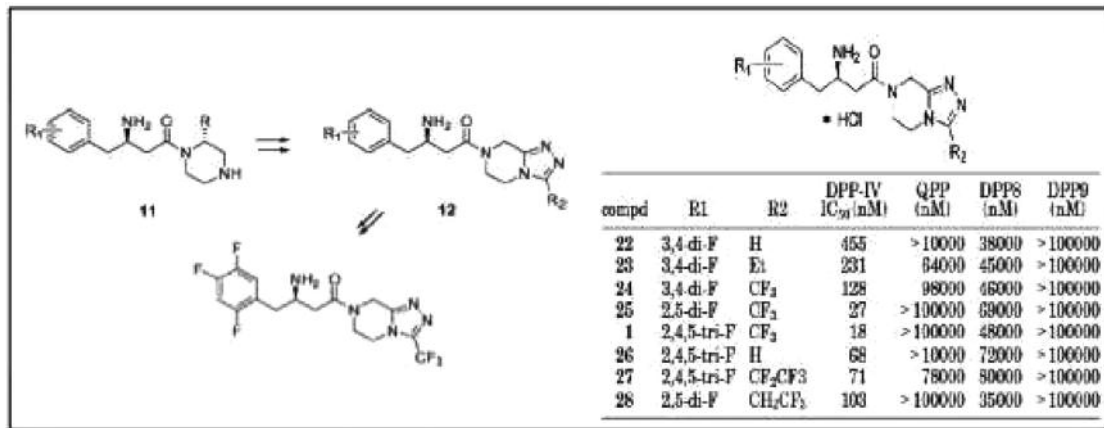


ŞEKİL 5: Lineer olmayan yeni ilaç keşif ve geliştirme süreci.

ADME: İlaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve ekskresyonu.



ŞEKİL 6: c-Raf/VEGFR inhibitörleri Neksavar®'ın keşfiyle ilgili yapı ve aktivite ilişkileri ve molekülün etkinliğinin artırılması çalışmaları.

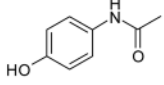
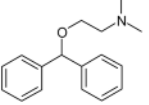
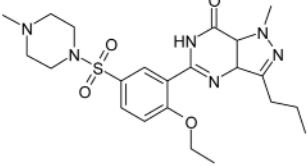
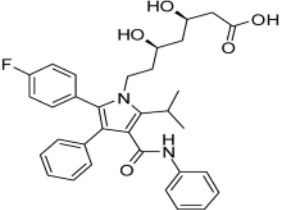


ŞEKİL 7: DPP4 inhibitörü olan Tip 2 diyabet hastalığı için geliştirilen sitagliptin (Januvia®) ilacının gelişimi.^{15,16}

Bu PK bulgular özellikle ilaç adayının insanlardaki dozunun ayarlanmasıyla beraber ilacın eliminasyonu ve ilacın hangi yollardan ve ne sıklıkla verilebileceğinin tespiti için oldukça önem taşımaktadır. Molekülün ağızdan alınabilirliği ile ilgili aşağıdaki ilaçlar örnek olarak verilebilir. Listede görüldüğü gibi ilaçların molekül ağırlığı ve buna paralel hidrofobik gruplar olan aril gruplarının çokluğu molekülün ağızdan alınabilmesini oldukça düşürmektedir (Şekil 8).

Ayrıca ilaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve ekskresyonu (ADME) özellikleri ile ilgili değerler ve in vivo test sonuçları lider vasfındaki moleküllerin tayininde öncül parametreler hâline gelmiştir. Aynı zamanda in vitro bulgular sayesinde, aday moleküllerin tespitinde

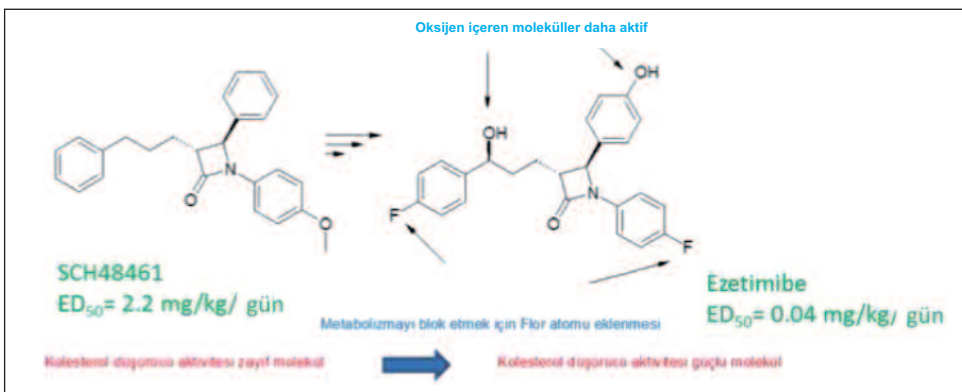
insandaki sitokrom P-450 [cytochrome (CYP)] enzimiyle bu ilaç adaylarının etkileşiminin önceden tespit edilmesi ile klinik safhada ilaç-ilaç etkileşimi de engellenmiş olabilir. Bazı durumlarda bu CYP enzimlerinin izoformları oksidatif metabolizmalara sebep verebilir ki bu, ilacın vücuttan atılması mekanizmasıyla doğrudan orantılıdır. Üstelik eğer hedeflediğimiz alan santral sinir sistemine yönelik bir ilaç geliştirilmesi ise P-glikoprotein için substrat olabilecek bir seri molekülün tespiti çok önem kazanmaktadır. Böylece beyin dokusundaki ilacın dağılımı da kontrol edilebilir. Bu bilgilerin önceden, yani keşif fazında tespit edilmesi, sentezlenmesi planlanan yeni moleküllerin tasarlanmasında ve yapısal değişikliklerin yapılmasında çok fayda sağlamaktadır. İlaç

İlacın Moleküler Yapısı	Biyoalmabilirliği (Ağız yoluyla ilacın alınabilirliği)
 <p>Parasetamol (Tylenol®)</p>	~%100
 <p>Difenilhidramin (Benadryl®)</p>	%50
 <p>Sildenafil (Viagra®)</p>	%40
 <p>Defluoro Atorvastatin (Lipitor®)</p>	%12

ŞEKİL 8: İlacın moleküler yapısının biyoalmabilirliğe (vücuda alınmasındaki) etkisi.

metabolizmasının önemi aşağıdaki örnekten daha iyi anlaşılabilir. Açıl-CoA, yani kolesterol açıltransferaz [cholesterol acyltransferase (ACAT)] in-

hibitörü olan Zetia (Ezetimibe-SCH-58235) ilaç metabolizmasının ne kadar önemli olduğunu vurgulayan başlıca ilaçlardan birisidir. Şekil 9'dan da



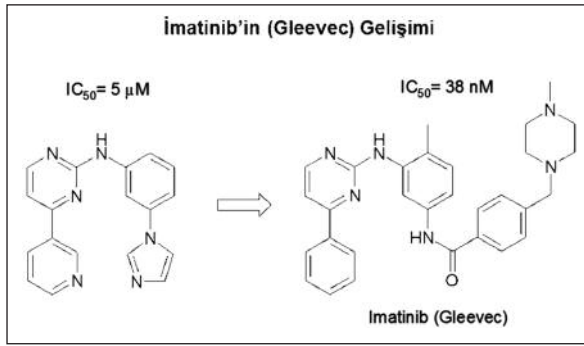
ŞEKİL 9: Kolesterol absorpsiyonu için keşfedilen zetia (Ezetimibe) ilacının geliştirilmesi.¹⁷

anlaşılacağı gibi, düşük aktiviteli molekülün, oksidasyona uygun para-pozisyonlarının flor atomuyla kapatılıp, PK özelliklerini iyileştirmek için gerekli pozisyonlara hidroksil gruplarının eklenmesi ile çok aktif ve aynı zamanda metabolik olarak korunmuş bir molekül geliştirilmiştir.¹⁷

Medisinal kimyacı aynı zamanda ilaç keşfinde toksikolojik problemleri de hiç göz ardı etmemelidir; çünkü prelinik toksisite, birçok ilaç adayından ilk evrelerde vazgeçilme sebeplerinden biridir. Genellikle yeni moleküllerin potansiyel genotoksisitesi in vitro deneylerde kolayca tespit edilebilmesine rağmen, aynı maddenin organ zehirlenmesi denen ilaç yoluyla artan karaciğer hasarına veya immün sistemindeki yan reaksiyonlara sebep verip vermeyeceği ancak in vivo deneylerde anlaşılabilir.¹⁸ Ayrıca, bazı moleküllerin metabolizma yoluyla ürettikleri kimyasallar da reaktif elektrofilik metabolitler üretebilir ve bu da istenmeyen reaksiyonlar verebileceğinden bir ilaçta istenen bir özellik değildir. Bu yüzden medisinal kimyacı ilaç adayını seçerken bu gibi metabolitleri üretmeyecek molekülleri seçmeye özen göstermeli ve bunu seçerken in vitro deneylerle PK bulguları iyi değerlendirip, yerinde ve zamanında kararlar vermelidir. Bunlarla ilgili kararları verirken metabolitleri tespit eden biyo-analitik kimyacıyla koordineli çalışmalı ve grup içerisindeki diğer dallardan bilim insanlarıyla ortak karar vermelidir.¹⁹ İlaç adayını olabilecek molekülü belirlemeden in vivo testlerindeki veriler de çok iyi değerlendirilmeli ve bu in vivo sonuçlarda hedeflenmiş farmakolojik aktiviteden uzak başka aktivitelerin olup olmadığı, özellikle santral sinir sistemi ve de kardiyovasküler sistemdeki yan etkisi kesinlikle tespit edilmelidir. Seri ilaç adayları moleküllerinin prelinimer olarak farmakolojik, metabolik, PK ve toksikolojik sonuçlarının itina ile değerlendirilmesi ileride doğabilecek bazı hasarları da engellemiş olacaktır. Böyle ekonomik hasarlara yol açabilecek seri moleküllerin önceden eliminasyonu da araştırmacılara ve ilaç firmalarına tahmin edilemeyecek kadar maddi katkılar sağlayacak ve ilaç geliştirmedeki kaynakların doğru ve yerinde harcanmış olacaktır. İlaç maliyetinin çok yüksek olduğu ve bu maliyetin her geçen yıl giderek arttığı dikkate alınırsa, bu türlü kararların önemi daha da

artmaktadır. Yalnız bu türlü kararları almak ve bir molekülün birkaç veri eksikliği nedeni ile listeden çıkarılması her zaman mümkün olmamaktadır. Bazen üzerinde tartışılıp ilaç adayı olup olamayacağı düşünülen molekülle ilgili çok verinin olması “Tamam mı/devam mı?” kararını vermeyi güçleştirir. Örneğin, bir molekülde fonksiyonel bir değişiklik yapıldığında biyokimyasal testlerde aktivite artırılabilir ama aynı maddenin oral kullanımı düşürülebilir veya madde yine biyokimyasal testlerde çok aktif çıkabilir ama toksisitesi artabilir.²⁰ Tüm verileri derleyip değerlendirmek ve yapı-aktivite ilişkisini dikkate alarak hangi fonksiyonel grupların ne gibi katkısı veya zararı olduğunun belirlenmesi, ayrıca hangi hastalığın hedeflendiği çok önemlidir. Örneğin obezite ile kanser tedavisinde yarar-zarar oranı farklı olduğu için alınacak kararları etkileyen toksisite değerlerinde antikanser ilaçlara daha fazla tolerans tanınabilir.²¹

Medisinal kimyacının vereceği bu önemli karardaki en keskin çizgi, ilaç adayı olabilecek lider moleküldeki temel problemleri tanımlamak ve ona göre hareket etmektir. Bu, problemleri tanımlamakta biyokimyasal deneylerin verilerini iyi irdelemek, yapı-aktivite ilişkisi verilerini hedeflenen farmakolojik alana göre çok iyi analiz etmek yoluyla olabilir. Örneğin, lider ilaç molekülündeki etkin CYP inhibisyonu molekülün tek bir fonksiyonel grubu tarafından lokalize edilmiş olabilir ve bu fonksiyonel grubun değiştirilmesiyle CYP inhibisyonu tamamen önlenir. Böylece bu lider molekülün göz ardı edilmesi engellenmiş olur. Bunun gibi CYP indüksiyonu, reaktif elektrofillerin metabolizması veya kardiyovasküler aktiviteler gibi özellikler ilaç adayı molekülün yapısında yapılacak ufak değişikliklerle düzenlenebilir. Bu çok disiplinli yaklaşım sayesinde organik kimyanın ilaç keşfindeki katkısı bilhassa son yıllarda gözle görülebilir derecede artmış ve bu özellik sayesinde Şekil 1’deki lineer paradigmadan daha da kopulmasına sebep olmuştur. Bu lineer yaklaşımdan uzaklaşan bir ilaç geliştirme örneği olarak kanser için geliştirilen İmatinib (Gleevec®) adlı tirozin kinaz inhibitörü örnek olarak verilebilir (Şekil 10). Şekil 10’dan anlaşılacağı gibi, 5 µM (micromolar) aktivitesi olan lider bir molekülden hareketle lineer olmayan yöntemle, diğer



ŞEKİL 10: Kanser tedavisi için piyasaya sürülen seçici tirozin kinaz inhibitörü İmatinib'in (Gleevec®) geliştirilmesi.

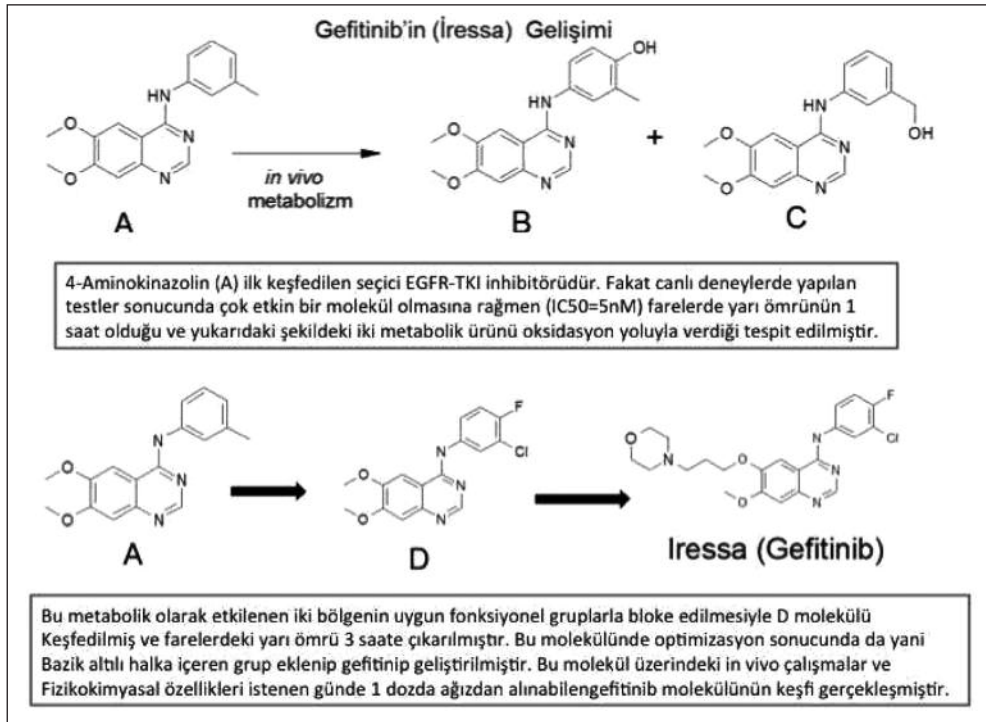
faktörler ve parametreler göz önüne alınarak geliştirilen moleküller sürekli iyileştirilmeye çalışılmış ve molekülün etkinliği yaklaşık 1.000 kattan fazla artırılarak İmatinib keşfedilmiştir.²²

Kombinatoriyal kimyadaki yeni teknolojik gelişmeler, hızlı analog sentezi, otomatikleşmiş sentez ve analiz yöntemlerinin artması, NMR, LC-MS ve HPLC sayesinde saflık ve yapı tayini sonuçlarının hızlı ve güvenilir olarak alınması sentez ve saflaştırma işlemlerini hızlandırarak medisinale kimya çalışmalarına büyük katkı sağlamaktadır. 1990'lı yılların başında, bazı ilaç firmaları kombinatoriyal kimyayı öne çıkararak ilaç keşif çalışmalarını oldukça hızlandırmaya çalışmıştır. Özellikle geleneksel medisinale kimya metodlarının çok iyi çalışmadığı dönemlerde bilhassa lider moleküllerin tespitinde bu yaklaşım kabul görmüştür.²¹ Bazı büyük firmalar ise kombinatoriyal kimyaya fazla yatırım yapmak istemedikleri için ve bu araştırmalarını daha küçük ve bu konuda kendini geliştirmiş firmalarla birlikte yürüterek araştırmalarının finans kaynaklarını daha temkinli kullanma yoluna gitmişlerdir. Bu da Şekil 6'daki yolun benimsenip uygulanmasına neden olmuş ve ilaç araştırma firmaları dış kaynak kullanımıyla medisinale kimya araştırmalarını devam ettirme yoluna gitmiştir.²³

Birçok araştırmacının ve ilaç firmasının sakladığı daha önceki projeler için sentezlenmiş yüz binlerce molekül olduğu kesinlikle bilinmelidir. Bu moleküller her ne kadar atıl kalmış ve yararsız gözükse de, günümüzdeki bilgisayarla entegre edilmiş tarama enstrümanlarıyla çok hızlı biyolojik testlere tabi tutulup yeni hedefler veya endikasyonlar için

kullanılabilir. Yeni bir medisinale kimya projesinin doğmasına neden olacaktır. Örneğin; Viagra®'nın (sildenafil sitrat) keşfi bu şekilde olmuştur. Hipertansiyon ve kardiyovasküler endikasyonlar için ilaç keşif çalışmaları yapılırken, bu ilacın ereksiyon bozuklukları için çok etkili bir fosfodiesteraz [phosphodiesterase (PDE5)] inhibitörü olduğu tespit edilmiş ve bu amaçla piyasaya sürülmüştür. Projelerin başında birkaç farklı sınıftan oluşan molekül grubunun araştırılması ileride öne çıkabilecek toksikolojik, metabolik, hedef dışı aktiviteler gibi problemleri çabuk göz ardı edilmesini sağlayabilir. Yani bir proje için, başlangıçta birkaç farklı farmakofor veya yapısal anlamda değişik fonksiyonel grupları içeren molekül gruplarıyla çalışmak her zaman için optimum bir yaklaşımdır.²⁴ Projenin gelişmesi esnasında yukarıda bahsedilen problemlerin çıkma ihtimaline göre veriler dikkate alınarak, bu sınıflardan bazı moleküller projeden çıkartılabilir.

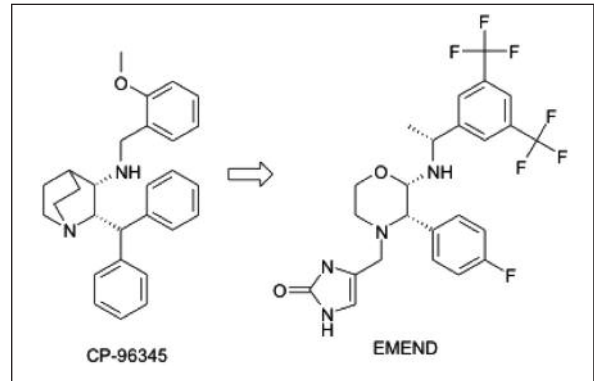
Bir medisinale kimyacıya neden bazı projelerin hızla ilerlediği ve neden bazılarının arzu edilen seviyede olmadığı sorulduğunda, ilk akla gelebilecek yanıtın, lider molekülün kalitesi veya doğasına bağlı olacaktır. Yeni keşfedilen lider vafındaki bir molekülün en zor geliştirilebilecek kısmı, özellikle oral yolla kullanılacak ilaçlarda genellikle o ilaç adayının PK özellikleridir. Yakın zamanda ilaçların PK özelliklerinin in vivo testlerinde hızla belirlenmesi için kaset dozlama gibi kaynaklar ve imkânlar çok gelişmiştir. Bu bilgilerin hızla elde edilmesi projenin akışına ve hızına doğru orantıda etki etmekte, ayrıca aynı oranda lider molekülden ilaç adayı olabilecek moleküle gidişi de hızlandırmaktadır.²⁵ Medisinale kimyadaki bu gelişmelerin, PK ve ADME verisi olan fiziksel özellikleri farklı bir ilaç sınıfından hareketle planlanan bir projenin bile başarıyla kısa zamanda sonuçlanacağı anlamına gelmediği kesinlikle unutulmamalıdır. İlaç geliştirmede istenmeyen metabolitlerin engellenmesi için lider molekülden yapılacak modifikasyonlar da çok önemlidir. Buna en güzel örneklerden biri, yakın zamanda geliştirilen seçici epidermal büyüme faktörü reseptörü-tirozin kinaz (EGFR-TK) inhibitörü gefitinib (İressa®) olarak gösterilebilir. Şekil 11'de görülebileceği gibi, 5 μM aktivitesi olan lider molekülün (A) in vivo deneylerde oksidasyona uğrayarak istenmeyen B ve C



ŞEKİL 11: Kanser tedavisi için piyasaya sürülen seçici tirozin kinaz inhibitörü gefitinib'in (Iressa®) geliştirilmesi.

moleküllerini oluşturduğu saptanmıştır. Bunu hemen engellemek için ve aktiviteyi de fazla etkilemeden hidroksilasyona uğrayan alanlar uygun fonksiyonel gruplarla bloke edilmiş ve D molekülü geliştirilmiştir. Daha sonra suda çözünürlüğünü ve dolayısıyla oral kullanımını artırabilmek için morfolin grubu uygun bir şekilde moleküle ilave edilerek hem daha aktif hem de oral yolla kullanılabilen yarı ömrü de artan gefitinib (Iressa®)'in keşfi başarıyla gerçekleşmiştir (Şekil 11).²⁶ Bu yaklaşımla bilgileri irdeleyip değerlendirerek moleküldeki yapısal değişikliğe gidecek, molekülü tasarlayıp sentezleyecek olan medisinal kimyacıdır.

Genelde medisinal kimyacılar ADME özellikleri iyi olan bir moleküle başlayıp, onun etkinliğini artırmaya çalışırlar ama bu her zaman da kolay olmayabilir. Başka bir örnek verecek olursak; kemoterapi alan kanser hastalarının kusma ve bulantı sorununa çare olarak keşfedilen antiemetik etkili nörokinin 1 (NK-1) reseptör antagonisti olabilecek Şekil 12'deki molekül.²⁷ Bu lider moleküldeki metabolik problemler ve hedef dışı aktivitelerden dolayı bu molekülden çıkıp yeni bir ilaç adayını geliştirmek için hemen hemen 10 yıl geçmiş ve



ŞEKİL 12: CP-96345 ve EMEND®'in kimyasal yapıları ve molekülün gelişme süreci.⁷

bahsedilen problemleri önlemek için on binlerce molekül sentezlenmiş, ancak 2003 yılında EMEND® adı verilen ilaç geliştirilebilmiştir. Bu sentezlenen moleküller de nanomolar seviyesinde aktif olmasına rağmen metabolik problemlerden, hedef dışı aktivitelerden ve de ilacın santral sinir sistemine nüfuz edememesinden dolayı on binlerce sentezlenen o kadar aktif molekülden ancak biri EMEND® markete sunulabilmiştir. Bu örnek gerçekten çok aktif inhibitörlerin bile güvenli ve uygulanabilir bir ilaç olabilmeleri için ne kadar

zorluklardan geçtiğinin ve engeller ile karşılaştığı-
nın bir göstergesidir.²⁸⁻³⁰

Yüklü ayrılan bütçelere rağmen, ilaç firmaları tarafından gerçekleştirilen biyomedikal araştırma çalışmaları, özellikle hastalığın belirlenmesi ve tedavilerdeki temel araştırmalarda hâlen dünyadaki toplam ilaç araştırma-geliştirme (Ar-Ge) bütçesinin küçük bir bölümünü teşkil etmektedir.

Modern ve büyük ilaç firmalarında ilaç keşif süreci genellikle çok farklı disiplinler ile işinde uzmanlaşmış gruplar tarafından yönlendirilen bir süreçtir ve medisinal kimyacılar da bu grubun değerli anahtar konumundaki bilim insanlarıdır.

Genellikle bu gruplar diğer biyomedikal gruplarla sürekli iletişim hâlinindedir ve yine genellikle kimyacılar yeterli tecrübeyi kazandıktan sonra bu ilaç keşif çalışması yapan grupların liderleri konumuna geçerler. İlaç keşif ve geliştirme sürecinde akademik, kamu ve endüstri araştırmalarının birbirleriyle iç içe ve ilişkili olduğunun, iş birliği içinde yürütülmesi gerektiğinin farkında olunmalı ve bu üçlünün bir sacayağının değişmez öğeleri olduğu unutulmamalıdır. Bu sayede toplumu kasıp kavuran ve çare bulunması için yoğun şekilde çalışılan hastalıklara tedavi olanakları bulunabilir ve dünya insanlarına daha iyi yaşam standartlarını oluşturmayı hedefleyen bu alanda olumlu gelişmeler gözlenebilir.

KAYNAKLAR

- Rot BL. Impossible or merely difficult? Two grand challenges from a biologist's perspective. *ACS Med Chem Lett* 2013;4(3):316-8.
- Lowe DB. Nowhere to go but up: the return of medicinal chemistry. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(1):3-4.
- Rotella DP. Drug discovery 2012 and beyond. *ACS Med Chem Lett* 2012;3(3):172-3.
- Tsakamoto T. Tough times for medicinal chemists: are we to blame? *ACS Med Chem Lett* 2013;4(4):369-70.
- Hurn DM. Drug discovery in an academic setting: playing to the strengths. *ACS Med Chem Lett* 2013;4(3):313-5.
- Lombardino JG, Lowe JA 3rd. The role of the medicinal chemist in drug discovery--then and now. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(10):853-62.
- MacCoss M, Baillie TA. Organic chemistry in drug discovery. *Science* 2004;303(5665): 1810-3.
- Blanchard F, Chipoy C. Histone deacetylase inhibitors: new drugs for the treatment of inflammatory diseases? *Drug Discov Today* 2005;10(3):197-204.
- Xu R, Li S, Paruchova J, McBriar MD, Guzik H, Palani A, et al. Bicyclic[4.1.0]heptanes as phenyl replacements for melanin concentrating hormone receptor antagonists. *Bioorg Med Chem* 2006;14(10):3285-99.
- McBriar MD, Guzik H, Xu R, Paruchova J, Li S, Palani A, et al. Discovery of bicycloalkyl urea melanin concentrating hormone receptor antagonists: orally efficacious antiobesity therapeutics. *J Med Chem* 2005;48(7):2274-7.
- Smith RA, Barbosa J, Blum CL, Bobko MA, Caringal YV, Dally R, et al. Discovery of heterocyclic ureas as a new class of raf kinase inhibitors: identification of a second generation lead by a combinatorial chemistry approach. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11(20):2775-8.
- Lowinger TB, Riedl B, Dumas J, Smith RA. Design and discovery of small molecules targeting raf-1 kinase. *Curr Pharm Design* 2002;8(25):2269-78.
- Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. Bay 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;(64): 7099-109.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;46(1-3):3-26.
- Kim D, Wang L, Beconi M, Eiermann GJ, Fisher MH, He H, et al. (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8h)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Chem* 2005;48(1):141-51.
- Clader JW. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J Med Chem* 2004;47(1):1-9.
- Kirk KL. Fluorine in medicinal chemistry: recent therapeutic applications of fluorinated small molecules. *J Fluor Chem* 2006;(127): 1013-29.
- Utrecht J. Screening for the potential of a drug candidate to cause idiosyncratic drug reactions. *Drug Discov Today* 2003;8(18):832-7.
- Evans DC, Watt AP, Nicoll-Griffith DA, Baillie TA. Drug-protein adducts: an industry perspective on minimizing the potential for drug bioactivation in drug discovery and development. *Chem Res Toxicol* 2004;17(1):3-16.
- Nwaka S, Ridley RG. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(11): 919-28.
- Koppal T. Neglected kinase targets are now in vogue. *Drug Discov* 2003;6(59):75-80.
- Zimmermann J, Buchdunger E, Mett H, Meyer T, Lydon NB. Potent and selective inhibitors of the ABL-kinase: phenylaminopyrimidine (PAP) derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 1997;(7):187-92.
- DePalma A. Interest in small, focused libraries grows, even as the need for large compound libraries continues, but a common goal is discovery of active drug-like molecules. *Drug Discovery Dev* 2002; (5):50.
- McCoy M, Tremblay JF. Chemical executives consider an expensive plan to boost their industry's public stature. *Chem Eng News* 2003;(81):15.
- Korfmaier WA, Cox KA, Ng KJ, Veals J, Hsieh Y, Wainhaus S, et al. Cassette-accelerated rapid rat screen: a systematic procedure for the dosing and liquid chromatography/atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometric analysis of new chemical entities as part of new drug discovery. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2001; 15(5):335-40.
- Barker AJ, Gibson KH, Grundy W, Godfrey AA, Barlow JJ, Healy MP, et al. Studies leading to the identification of ZD1839 (IRESSA): an orally active, selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor targeted to the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem Lett* 2001;11(14):1911-4.
- Carlomagno F, Santoro M. Receptor tyrosine kinases as targets for anticancer therapeutics. *Curr Med Chem* 2005;12(15):1773-81.
- Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Finke PE, Cascieri MA, Sadowski S, et al. Structural optimization affording 2-(R)-1-(R)-3,5-bis (trifluoromethyl) phenylethoxy)-3-(S)-(4-fluoro) phenyl-4-(3-oxo-1,2,4-triazol-5-yl)methyl morpholine, a potent, orally active, long-acting morpholine acetal human NK-1 receptor antagonist. *J Med Chem* 1998;41(23):4607-14.
- Snider RM, Constantine JW, Lowe JA 3rd, Longo KP, Lebel WS, Woody HA, et al. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK1) receptor. *Science* 1991;251(4992):435-7.
- Netzer R, Ebner A, Bischoff U, Pongs O. Screening lead compounds for QT interval prolongation. *Drug Discov Today* 2001;6(2): 78-84.