

4. BÖLÜM

İLAÇ ETKİN MADDESİ TASARIMI VE GELİŞTİRİLMESİNDE MEDİSİNAL KİMYA



Mehmet ALP¹
A. Selen ALP²

1. GİRİŞ

Medisinal kimya, “Biyolojik etkili bileşiklerin tasarımı, sentezi, moleküler yapılarının aydınlatılması, nicel ve nitel analiz yöntemleri, metabolizma ve metabolitlerinin incelenmesi, yapı-etki ilişkilerinin araştırılması ve moleküler düzeyde etki mekanizmalarının yorumlanması gibi konularla ilgilenen eczacılık bilim alanı” olarak tanımlanmaktadır (Yeşilada ve ark., 2014).

Fizyolojik ve/veya patolojik bir sistemde biyolojik işlevi değiştiren moleküllerin tasarımı, sentezlenmesi, kimyasal yapılarının incelenmesi, analizi ve potansiyel yeni ilaçların biyolojik etki çalışmalarının yorumlanması konularını ele alan medisinal kimya, hem bilim hem de sanattır. Medisinal kimya, molekülün kimyasal yapının fizikokimyasal özellikleri nasıl belirlediğini, bu özelliklerin fizyolojik işlevi nasıl indüklediğini ve organizmada molekülün değişimini nasıl kontrol ettiğini anlamının temelini oluşturur (Lawton ve Nussbaumer, 2016).

Medisinal kimya, yaklaşık 160 yıl önce antik halk tıbbının ve erken dönem doğal ürün kimyasının birleşiminden, ayrı bir disiplin olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışma alanı, dört yıllık eczacılık eğitimi müfredatına dahil edilmesiyle 88

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD., malp@ankara.edu.tr

² Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya AD., salp@ankara.edu.tr

takiben kısa sürede çok sayıda bileşiğin biyolojik etkilerinin test edileceği yüksek çıktılı tarama merkezleri kurulabilir. Yeni ilaç hedeflerinin bulunmasına yönelik çalışmaların yapılması ve ilaç hedeflerini etkileyen bileşiklerin belirlenmesi için yüksek çıktılı tarama yapmaya uygun yeni biyodeneylemlerin tasarımı, geliştirilmesi ve üretimi ilaç keşif çalışmaları açısından son derece önemlidir.

İlaç keşfi ve geliştirilmesi çalışmalarında ulaşılması gereken en önemli amaç, yeni bir ilaç sınıfının ilk üyesinin bulunmasıdır. Bu amaca ulaşılabilmesi için yeni bir ilaç hedefinin tanımlanması, doğrulanması, bu ilaç hedefine etki eden bileşiklerin çeşitli tarama yöntemleri ile belirlenmesi, hedefi etkileyen bileşiklerin doğrulanması, öncü bileşiklerin belirlenmesi, öncü bileşik optimizasyonu ile ilaç aday bileşiklerin belirlenmesi, preklinik ve klinik çalışmaların ardından resmi kurum onayı alınarak satışa sunulması aşamalarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ülkemizde yeni bir ilaç sınıfının ilk ilacını bulmaya yönelik olarak gerekli olan altyapının oluşturulmasının ve uzun vadeli sistematik çalışmaların yapılmasının son derece önemli olduğu düşünülmektedir. Yeni bir sınıfın ilk ilacının bulunması uzun yıllar gerektiren yüksek maliyetli bir süreçtir. Daha kısa sürede mevcut ilaç etkin maddeleri ile benzer yapı ve etkide patent alınabilir nitelikte yeni kimyasal bileşiklerin oluşturulması, klinik öncesi ve klinik çalışmalarının yapılması ilaç keşfi ve geliştirilmesi konusunda gerçekleştirilebilecek ilk aşama olarak değerlendirilebilir ve ilk milli ilaç etkin maddesine ulaşılabilir. Bu sayede elde edilecek olan tecrübe ile mevcut bir ilaç sınıfının en iyi ilacının ve sonrasında yeni bir ilaç sınıfının ilk ilacının keşfi ve geliştirilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Al-Ali, H. The evolution of drug discovery: from phenotypes to targets, and back. *Med. Chem. Commun.*, 7, 788-798, 2016. Doi: 10.1039/c6md00129g
- Alp, M., Alp, A. S. (2019). *Medisinal Kimya Kısa Bir Giriş*, Akademisyen Kitabevi. ISBN: 978-605-258-746-1.
- Appell, K., Baldwin, J. J., Egan, W. J. (2001). Combinatorial Chemistry and High-Throughput Screening In Drug Discovery and Development. In: Ajuha, S., Scypinski, S. (Eds.), *Handbook of Modern Pharmaceutical Analysis* (23-56). Academic Press. ISBN 0-12-045555-2.
- Bian, Y., Xie, X. Q. Computational Fragment-Based Drug Design: Current Trends, Strategies, and Applications. *The AAPS Journal*, 20(59), 1-11, 2018. Doi: 10.1208/s12248-018-0216-7
- Böhm, H.-J., Flohr, A., Stahl, M. Scaffold hopping. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(3), 217-224, 2004. Doi: 10.1016/j.ddtec.2004.10.009.
- Branch, S. K., Agranat, I. "New Drug" Designations for New Therapeutic Entities: New Active Substance, New Chemical Entity, New Biological Entity, New Molecular Entity. *J. Med. Chem.*, 57, 8729-8765, 2014. Doi: 10.1021/jm402001w
- Buckle, D. R., Erhardt, P. W., Ganellin, C. R., Kobayashi, T., Perun, T. J., Proudfoot, J., Senn-Bilfinger, J. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations

- 2013). *Pure Appl. Chem.*, 85(8), 1725-1758, 2013. Doi: 10.1351/PAC-REC-12-11-23
- Butina, D., Segall, M. D., Frankcombe, K. Predicting ADME properties *in silico*: methods and models. *Drug Discovery Today*, 7(11), S83-S88, 2002.
- Congreve, M., Carr, R., Murray, C., Jhoti, H. A 'Rule of Three' for fragment-based lead discovery? *Drug Discovery Today*, 8(19), 876-877, 2003.
- Coyle, J., Walser, R. Applied Biophysical Methods in Fragment-Based Drug Discovery. *SLAS Discovery*, 25(5) 471-490, 2020. Doi: 10.1177/2472555220916168
- Craik, D. J., Peacock, H. (2017). Overview of NMR in Drug Design. In: Webb, G.A. (Ed.), *Modern Magnetic Resonance*, Springer. eBook ISBN 978-3-319-28275-6. Doi: 10.1007/978-3-319-28275-6_112-1
- Croston, G. E. The utility of target-based discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12(5), 427-429, 2017. Doi: 10.1080/17460441.2017.1308351
- Davis, P. B., Yasothan, U., Kirkpatrick, P. Ivacaftor. *Nature Reviews | Drug Discovery*, 11, 349-350, 2012. Doi: 10.1038/nrd3723
- Deeks, E. D. Venetoclax: First Global Approval. *Drugs*, 76, 979-987, 2016. Doi: 10.1007/s40265-016-0596-x
- de la Torre, B. G., Albericio, F. The Pharmaceutical Industry in 2019. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*, 25, 745, 2020. Doi: 10.3390/molecules25030745
- Dunlap, N. K., Hury, D. M. (2018). *Medicinal Chemistry* (1st ed.). Garland Science. ISBN 978-0815345565.
- Eder, J., Sedrani, R., Wiesmann, C. The discovery of first-in-class drugs: origins and evolution. *Nature Reviews | Drug Discovery*, 13, 577-587, 2014. Doi: 10.1038/nrd4336
- Ekins, S., Puhl, A. C., Zorn, K. M., Lane, T. R., Russo, D. P., Klein, J. J., Hickey, A. J., Clark, A. M. Exploiting machine learning for end-to-end drug discovery and development. *Nature Materials*, 18, 435-441, 2019. Doi: 10.1038/s41563-019-0338-z
- Erlanson, D. A., McDowell, R.S., O'Brien, T. Fragment-Based Drug Discovery, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(14), 3463-3482, 2004. Doi: 10.1021/jm040031v
- Ettmayer, P., Schnitzer, R., Bergner, A., Nar, H. (2017). Hit and Lead Generation Strategies. In: Chackalamannil, S., Rotella, D., Ward, S. E. (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry III* (2, 33-63). Elsevier. Doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.12313-3
- FDA-1 (2021). *Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2020*. (08/04/2021 tarihinde <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2020> adresinden ulaşılmıştır).
- FDA-2 (2021). *Novel Drug Approvals for 2021*. (20/06/2021 tarihinde <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021> adresinden ulaşılmıştır).
- FDA-3 (2019). *FDA approves pexidartinib for tenosynovial giant cell tumor*. (08/04/2021 tarihinde <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pexidartinib-tenosynovial-giant-cell-tumor> adresinden ulaşılmıştır.)
- Frigault, M. M., Barrett, J. C. Is target validation all we need? *Current Opinion in Pharmacology*, 17, 81-86, 2014. Doi: 10.1016/j.coph.2014.09.004
- Global AI Hub HUB (2021). *DeepMind-AlphaFold ve 50 yıllık protein katlanması probleminin çözümü*. (23/04/2021 tarihinde <https://globalaihub.com/deepmind-alphafold-protein> adresinden ulaşılmıştır).
- Harris, C. J., Hill, R. D., Sheppard, D. W., Slater, M. J., Stouten P. F.W. The Design and Application of Target-Focused Compound Libraries. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 14, 521-531, 2011.
- Hu, S., Huang, Y. (2010). Sorafenib (Nexavar): A Multikinase Inhibitor for Advanced Renal Cell Carcinoma and Unresectable Hepatocellular Carcinoma. In: Li, J. J., Johnson, D. S. (Eds.),

- Modern Drug Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.
- Hu, Y., Zhao, T., Zhang, N., Zhang, Y., Cheng, L. A Review of Recent Advances and Research on Drug Target Identification Methods. *Current Drug Metabolism*, 20(3), 209-216, 2019. Doi: 10.2174/1389200219666180925091851
- Hughes, J.P., Rees, S., Kalindjian, S.B., Philpott, K.L. Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 162, 1239-1249, 2011. Doi:10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x
- Ibrahim, P.N., Zhang, J., Zhang, C., Bollag, G. (2013). Case History: Vemurafenib, a Potent, Selective, and First-in-Class Inhibitor of Mutant BRAF for the Treatment of Metastatic Melanoma. In: Desai, M.C. (Ed.), *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (48, 435-449). Elsevier. ISSN 0065-7743. Doi: 10.1016/B978-0-12-417150-3.00026-0
- Kanza, S., Frey, J. G. Semantic Technologies in Drug Discovery. *Systems Medicine: Integrative, Qualitative and Computational Approaches*, 2, 129-144, 2021. Doi:10.1016/B978-0-12-801238-3.11520-X
- Kerns, E., Di, L. (2008). Rules for Rapid Property Profiling from Structure. In: *Drug-like Properties Concepts Structure Design and Methods* (37-42). Elsevier. ISBN: 978-0-1236-9520-8
- Khan, M. O. F., Deimling, M. J., Philip, A., Philip, A. Medicinal Chemistry and the Pharmacy Curriculum. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75(8), 161, 2011.
- Klebe, G. (2013). *Drug Design. Methodology, Concepts, and Mode-of-Action*. Springer-Verlag. ISBN 978-3-642-17906-8. Doi: 10.1007/978-3-642-17907-5
- Lanthier, M., Miller, K. L., Nardinelli, C., Woodcock, J. An Improved Approach to Measuring Drug Innovation Finds Steady Rates of First-In-Class Pharmaceuticals, 1987-2011. *Health Affairs*, 32(8), 1433-1439, 2013. Doi: 10.1377/hlthaff.2012.0541
- Lawton, G., Nussbaumer, P. (2016). The Evolving Role of the Medicinal Chemist. In: Lawton, G., Witty, D. R. (Eds.), *Progress in Medicinal Chemistry* (55, 193-226). Elsevier. ISSN 0079-6468. Doi: 10.1016/bs.pmch.2015.11.001
- Li, Q. (2020). Virtual screening of small molecule libraries. In: Trabocchi, A., Lenci, E. (Eds.), *Small Molecule Drug Discovery. Methods, Molecules and Applications* (103-125). Elsevier. Doi: 10.1016/B978-0-12-818349-6.00004-2
- Linton-Reid, K. (2000). Introduction: An Overview of AI in Oncology Drug Discovery and Development. In: Cassidy, J. (Ed.), *Artificial Intelligence in Oncology Drug Discovery and Development*. ISBN: 978-1-78985-897-6. Doi: 10.5772/intechopen.88376
- Lipinski, C. A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341, 2004.
- Llarena, Z. M. Lead optimization evaluation using computer-aided paradigm. *J. Fundam. Appl. Sci.*, 10(3S), 846-854, 2018. Doi: 10.4314/jfas.v10i3s.73
- Malandraki-Miller, S., Riley, P. R. Use of artificial intelligence to enhance phenotypic drug discovery. *Drug Discovery Today*, 26(4), 887-901, 2021. Doi: 10.1016/j.drudis.2021.01.013
- Manning, A. M. (2013). Target Identification and Validation. In: Li, J. J., Corey, E. J. (Eds.), *Drug discovery: Practices, processes, and perspectives* (43-65). Wiley. ISBN: 978-0-470-94235-2.
- Mignani, S., Rodrigues, J., Tomas, H., Jalal, R., Singh, P. P., Majoral, J. P., Vishwakarma, R. A. Present drug-likeness filters in medicinal chemistry during the hit and lead optimization process: how far can they be simplified? *Drug Discovery Today*, 23(3), 605-635, 2018. Doi: 10.1016/j.drudis.2018.01.010
- Moos, W. H. (2007). The Intersection of Strategy and Drug Research. In: Taylor, J. B., Triggler, D. J. (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II* (2, 1-84). Elsevier. ISBN 0-08-044515-2.
- Murray, C. W., Newell, D. R., Angibaud, P. A successful collaboration between academia, biotech and pharma led to discovery of erdafitinib, a selective FGFR inhibitor recently approved by the FDA. *Med. Chem. Commun.*, 10, 1509-1511, 2019. Doi: 10.1039/c9md90044f
- Patil, S. A. Role of Medicinal Chemist in the Modern Drug Discovery and Development. *Organic*

- Chem. Curr. Res.*, 1(3), 1000e110, 2012. Doi: 10.4172/2161-0401.1000e110
- Patrick, G. (2001). *Instant Notes in Medicinal Chemistry*, BIOS. ISBN 978-1859962077.
- Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., Tekade, R. K. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 26(1), 80-93, 2021.
- Preziosi, P. (2007). Drug Development. In: Taylor, J. B., Triggler, D. J. (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II* (2, 173-202). Elsevier. ISBN 0-08-044515-2.
- Ramakrishnan, G. (2016). Drug Discovery. In: Wei, D.-Q. ve ark. (Eds.), *Translational Bioinformatics and Its Application*. Springer. ISSN 2451-991X. Doi: 10.1007/978-94-024-1045-7
- Renaud, J.-P., Chari, A., Ciferri, C., Liu, W., Rémy, H.-W., Stark, H., Wiesmann, C. CryoEM in drug discovery: achievements, limitations and prospects. *Nature Reviews | Drug Discovery*, 17, 471-492, 2018. Doi: 10.1038/nrd.2018.77
- Rosier, J. A., Martens, M. A., Thomas, J. R. (2014). *Global New Drug Development: An Introduction* (1st ed.). John Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-1118414880.
- Saha, D., Hait, M. Lead Optimization: Research Pathways in Medicinal Chemistry. *Asian J. Research Chem.*, 4(4), 509-510, 2011. ISSN 0974-4169.
- Shuker, S. B. Hajduk, P. J. Meadows, R. P. Fesik, S. W. Discovering high-affinity ligands for proteins: SAR by NMR. *Science*, 274, 1531-1534, 1996.
- Silakari, O., Singh, P. K. (2021). Fundamentals of Molecular Modeling. *Concepts and Experimental Protocols of Modelling and Informatics in Drug Design*, (1-27). Academic Press. ISBN 978-0-12-820546-4.
- Silverman, R., Holladay, M. M. (2014). *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (3rd ed.), Academic Press. ISBN 978-0-12-382030-3. Doi: 10.1016/C2009-0-64537-2
- Sinha, S., Vohora, D. (2018). Drug Discovery and Development: An Overview. In: Vohora D., Singh, G. (Eds.), *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* (19-32). Elsevier. Doi: 10.1016/B978-0-12-802103-3.00002-X
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., Lowe, Jr., E. W. Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacological Reviews*, 66 (1), 334-395, 2013. Doi: 10.1124/pr.112.007336
- Stanzione, F., Giangreco, I. ve Cole, C.C (2021) Use of molecular docking computational tools in drug discovery In: Witty, D.R., Cox, B. (Eds), *Progres in Medicinal Chemistry*: 60 (273-343). Elsevier. Doi: 10.1016/bs.pmch.2021.01.004
- Stocks, M. (2013). The small molecule drug discovery process – from target selection to candidate selection In: Ganellin, R., Roberts, S., Jefferis, R. (Eds.), *Introduction to Biological and Small Molecule Drug Research and Development: Theory and Case Studies*, (81-126). Elsevier. Doi: 10.1016/B978-0-12-397176-0.00003-0
- Wang, S., Dong, G., Sheng, C. Structural simplification: an efficient strategy in lead optimization. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(5), 880-901, 2019. Doi: 10.1016/j.apsb.2019.05.004
- Wang, Z., Sun, H., Shen, C., Hu, X., Gao, J. Li, D., Cao, D., Hou, T. Combined strategies in structure-based virtual screening. *Phys.Chem.Chem.Phys.*, 22, 3149-3159, 2020.
- Wermuth, C. G., Ganellin, C. R., Lindberg, P., Mitscher, L. A. Glossary of Terms Used in Medicinal Chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure & Appl. Chem.*, Vol. 70(5), 1129-1143, 1998.
- Willey, M. J., Haunso, A., Tudor, M., Webb, M., Connick, J. H. (2017). High-Throughput Screening. In: Goodnow Jr., R. A. (Ed.), *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (50, 149-195). Elsevier. ISSN 0065-7743. Doi: 10.1016/bs.armc.2017.08.004
- Yeşilada, E., Zülfiyar, H., Ertan, R., Yakıncı, C., Tunçtan, B., Aktay, G., Özkan, Y., Aydın, A., Küçükgül, İ., Savaşer, A., Buharalhoğlu, K. (2014). İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, ISBN 978-975-16-2838-1.