

İlaç Sentezine Giriş

Doç.Dr.Mehmet ALP

İlaçların keşfi ve tasarımı ve sentezi

Tanımlanmış bir makromoleküler ilaç hedefinin bulunup bulunmamasına göre yeni ilaç etken maddesi keşfinde iki farklı yaklaşım söz konusudur;

- ❑ Fenotipik tabanlı yaklaşım,
- ❑ Hedef tabanlı yaklaşım.

Fenotipik tabanlı yaklaşım

Maddelerin (örn. küçük moleküller, peptitler, biyolojikler) istenen fenotipik sonucu indükleyen maddelerin (örn. hücresel proliferasyon, hormon salgılanmasını indüklenmesi, vb.) belirlenmesi amacıyla biyolojik bir sistemle (örn. hücreler, doku veya tüm organizma) seri testidir.

Hedef tabanlı yaklaşım

Maddelerin (örn. küçük moleküller, peptitler, biyolojikler) istenen biyokimyasal sonuca (örneğin hedefin katalitik aktivitesinin inhibisyonu) neden olanları tanımlamak için izole edilmiş bir biyolojik hedef (enzim, reseptör, nükleik asitler, taşıyıcı proteinler vb.) ile seri testidir.

Moleküler hedef

Klinik bir bozuklukta veya herhangi bir olayın yayılmasında rol oynayan protein, RNA veya DNA.

Genellikle, böyle bir hedefin hastalıktaki rolünü destekleyen biyokimyasal, farmakolojik veya genomik bilgilerin bilinmesi gereklidir.

İlaç etken maddeleri, büyük molekül ağırlıklı ilaç hedefleri ile çeşitli kimyasal bağlar yaparak organizmanın işlevinde değişiklikler yaparlar.

En önemli ilaç hedefleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

A. Protein yapısındaki ilaç hedefleri

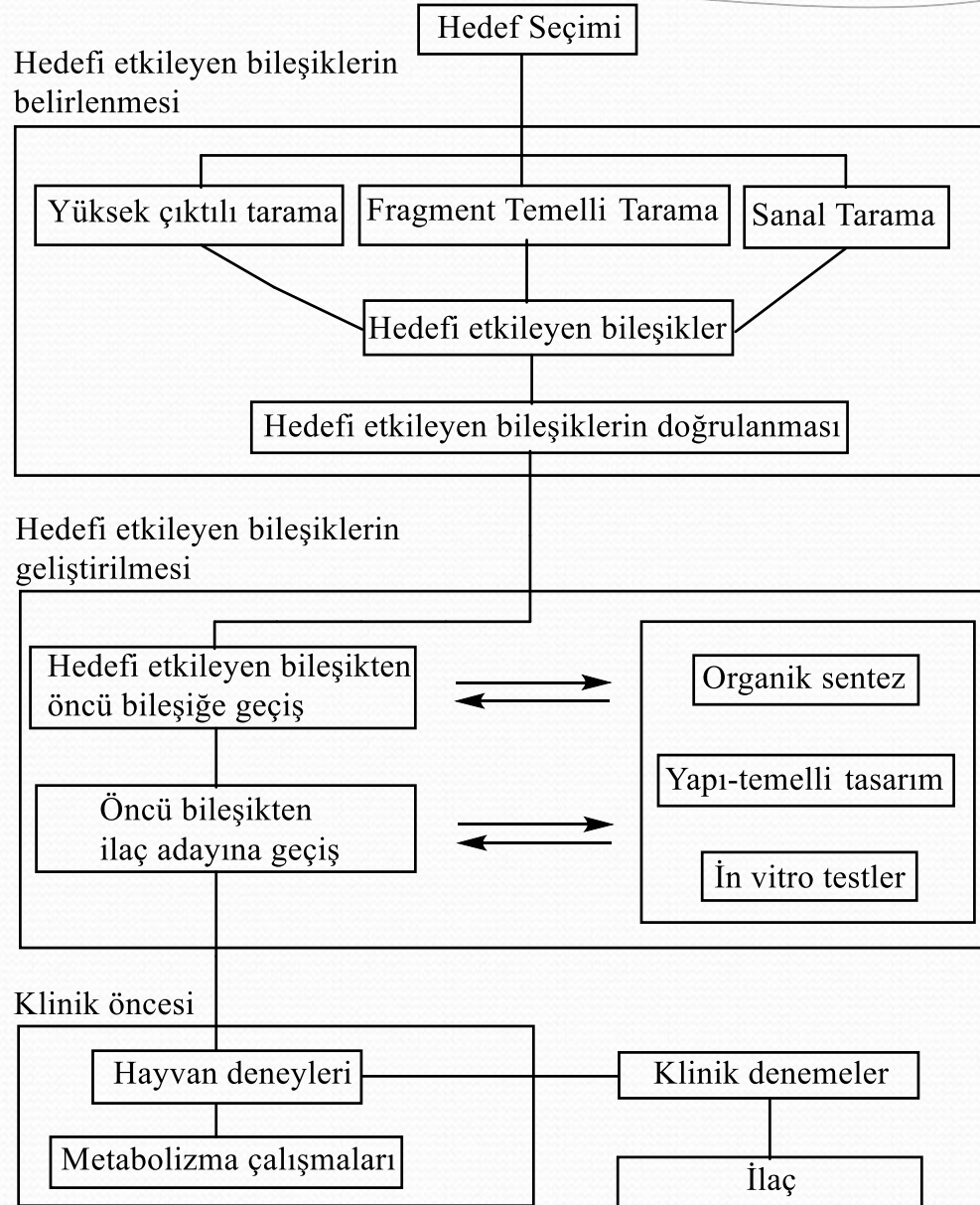
1. Reseptörler
2. Enzimler
3. Yapısal ve taşıyıcı proteinler

B. Nükleik asitler (DNA, RNA)

Hedef dođrulanması

Bir protein, RNA veya DNA'nın, hastalık veya olumsuz patolojiyle ilgili olduğu düşünölen biyolojik bir yolda yer aldığı sürecin belirlenmesidir.

Dođrulama genellikle, moleköler hedefin ilgili hücreler, organlar veya dokulardaki yerini, hastalığın yukarı regölasyonu / aktivasyonu için kanıtları ve hedefe müdahale ettiği bilinen bileşikler tarafından istenmeyen tepkileri zayıflatma yeteneğini içermektedir.



Hedefi etkileyen bileşik

Biyolojik bir deneyde tanımlanmış bir eşiğin üzerinde tekrarlanabilir aktivite üreten ve kimyasal yapısı bilinen/belirlenen moleküldür.

Hedefi etkileyen bileşik tipik olarak yüksek verimli tarama girişimlerinden veya diğer nispeten kapsamlı birincil testlerden kaynaklanır ve tam olarak doğrulanana kadar gerçek hedefi etkileyen bileşik olarak tanımlanamaz.

Hedefi etkileyen bileşikten öncü bileşiğe geçiş

Yüksek verimli taramadan veya birincil taramalardan türetilen kanıtlanmış bir molekül veya serinin, uygun bir öncü bileşiğe veya seriye kimyasal olarak optimize edildiği süreç.

Öncü bileşik

Daha fazla yapı ve aktivite optimizasyonu için önceden tanımlanmış minimum kriterleri karşılayan bileşik (veya bileşik seriler).

Tipik olarak, bir öncü bileşik uygun aktivite, seçicilik, izlenebilir yapı-aktivite ilişkisi göstermeli ve ilgili hücre bazlı testte doğrulanmış aktiviteye sahip olmalıdır.

İlaç adayı

Öncü bileşikte yapılan optimizasyonlar sonucu farmakodinamik, farmakokinetik, ADME ve toksikolojik özellikleri geliştirilen bileşik.

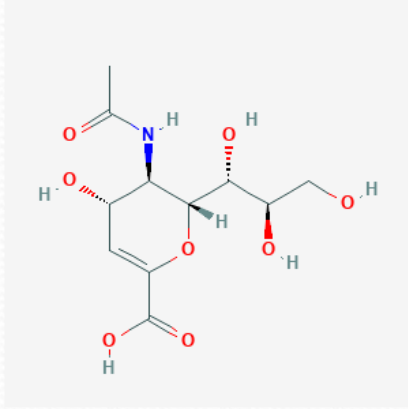
Zamanivir ve Oseltamivir'in keşfi

İnfluenza virüsüyle savaşmak için biyolojik hedef, iki gruptan oluşan nöraminidaz enzimidir (sialidazlar olarak da bilinir): grup-1 (N₁, N₄, N₅, N₈) ve grup-2 (N₂, N₃, N₆, N₇, N₉).

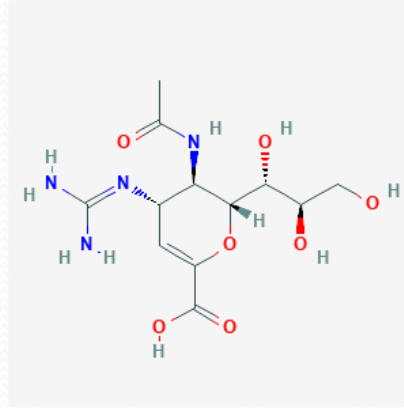
1980'lerin başında grup-2 nöraminidazın üç boyutlu (3D) yapısal geometrisinin oluşturulmuş ve sonraki yıllarda influenzaya karşı ilaçların yapı temelli tasarımı ve geliştirilmesi çalışmalarına başlanabilmektedir.

1993'te von Itzstein ve arkadaşları, NA'nın bağlanma bölgesini incelerken GRID hesaplama aracını kullanmışlardır.

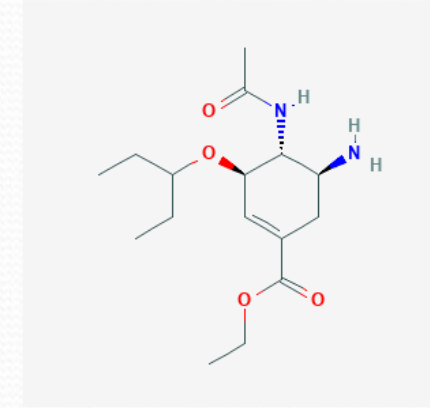
2-deoksi-2,3-dehidro-N-asetilnöraminik asidin (DANA) NA'ya bağlanma çalışmasıyla, inhibitörlerin geliştirilmesine doğru iyi bir ilerleme kaydedilmiştir.



DANA



Zanamivir



Oseltamivir

4-hidroksi grubununun guanidin ile yerdeğıştirilmesi ile Zanamivir, amin ile değıştirilmesi ve kimyasal modifikasyonla da Oseltamivir ilaç etken maddelerine ulaşılmıştır. Her iki ilaç etken maddesi de 1999'da FDA'dan onay almıştır.

Kaynaklar

1. Medisinal Kimya Kısa Bir Giriş, Mehmet Alp, Selen Alp, Akademisyen Yayınevi, 2019.
2. Understanding The Basics of QSAR For Applications in Pharmaceutical Sciences And Risk Assessment, Kunal Roy ve ark., Elsevier, 2015,