PP12.1. KOVALENTNI INHIBITORI U SAVREMENOJ MEDICINSKOJ HEMIJI

M. Petković
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija

Kovalentna inhibicija postaje sve značajnija strategija u savremenoj medicinskoj hemiji i razvoju novih lekova. Iako su kovalentni lekovi dugo bili povezivani sa nespecifičnom reaktivnošću i potencijalnom toksičnošću, napredak u medicinskoj hemiji omogućio je razvoj visoko selektivnih jedinjenja sa značajnom kliničkom primenom. Brojni kovalentni lekovi odobreni su za lečenje malignih i drugih bolesti, dok se mnoga dodatna jedinjenja trenutno nalaze u kliničkim ispitivanjima. Mehanizam dejstva kovalentnih inhibitora zasniva se na selektivnoj ireverzibilnoj ili reverzibilnoj kovalentnoj modifikaciji nukleofilnih aminokiselinskih ostataka u ciljnim proteinima, najčešće cisteinskih ostataka smeštenih u vezivnim mestima, nakon inicijalnog nekovalentnog koraka molekulskog prepoznavanja. Shodno tome, savremeni dizajn kovalentnih lekova zahteva pažljivu optimizaciju reaktivnosti elektrofila kako bi se postigla odgovarajuća ravnoteža između potentnosti, selektivnosti i bezbednosti Među elektrofilnim reaktivnim grupama koje se danas koriste, akrilamidi predstavljaju najzastupljeniju klasu u odobrenim lekovima i kliničkim kandidatima. Ostali važni reaktivni motivi uključuju aldehide, α-ketoamide, nitrile, vinil-sulfone, boronske kiseline i sulfonil-fluoride. Reaktivnost i selektivnost ovih grupa mogu se precizno podešavati strukturnim i elektronskim modifikacijama, zbog čega sintetska organska hemija predstavlja ključni element u otkrivanju kovalentnih lekova. Očekuje se da će kontinuirani napredak u dizajnu reaktivnih grupa, optimizaciji zasnovanoj na strukturi i proteomskim metodama za otkrivanje novih ciljnih proteina dodatno proširiti terapijski potencijal i kliničku primenu ovog pristupa.

PP12.1. COVALENT INHIBITORS IN MODERN MEDICINAL CHEMISTRY

M. Petković
University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia

Covalent inhibition has become an increasingly important strategy in modern medicinal chemistry and drug discovery. Although covalent drugs were historically associated with non-specific reactivity and potential toxicity, advances in medicinal chemistry have enabled the development of highly selective compounds with substantial clinical success. Numerous covalent drugs have been approved for the treatment of cancer and other diseases, while many additional compounds are undergoing clinical evaluation. The mechanism of action of covalent inhibitors involves the selective irreversible or reversible covalent modification of nucleophilic amino acid residues within target proteins, most commonly cysteine residues located in binding sites, following an initial noncovalent recognition step. As a result, modern covalent drug design requires careful optimisation of electrophile reactivity to achieve an appropriate balance between potency, selectivity, and safety. Among currently used electrophilic warheads, acrylamides represent the most common class in approved drugs and clinical candidates. Other important reactive motifs include aldehydes, α-ketoamides, nitriles, vinyl sulfones, boronic acids, and sulfonyl fluorides. The reactivity and selectivity of these moieties can be fine-tuned through structural and electronic modifications, making synthetic organic chemistry a key element of covalent drug discovery. Continued advances in warhead design, structure-based optimization, and proteomic methods for identifying new targets are expected to further broaden the therapeutic potential and clinical applications of this approach.