

# Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas Secara *In Silico* Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea dan Analognya Sebagai Antikanker Melalui Hambatan Reseptor ALK

**Suhud, Farida**<sup>1\*</sup> Wibowo, Bayu Sugio<sup>1</sup> Siswandono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya 60293, INDONESIA

<sup>2</sup>Laboratorium Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, INDONESIA

\*Email korespondensi: faridasuhud@yahoo.com

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Reseptor ALK merupakan salah satu reseptor tirosin kinase untuk pembelahan sel, diferensiasi, dan antiapoptosis. Apabila ALK bermutasi, akan menyebabkan neuroblastoma, ALCL, IMT, NSCLC. Untuk menghentikan aktivitasnya maka diperlukan senyawa yang berperan sebagai penghambat reseptor ALK.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya (4-Cl; 3-Cl; 2-Cl; 3,4-Cl; 2,4-Cl; 4-CH<sub>3</sub>Cl; 3-CH<sub>3</sub>Cl; 2-CH<sub>3</sub>Cl; 4-CH<sub>3</sub>; 4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 3-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; 4-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; 4-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; 4-F; 4-CF<sub>3</sub>; 3-CF<sub>3</sub>; 2-CF<sub>3</sub>; 4-Br; 4-CH<sub>3</sub>Br, 4-NO<sub>2</sub>; 4-OCH<sub>3</sub>) sebagai antikanker melalui hambatan reseptor ALK.

**Metode:** HKSA didapatkan secara *in silico*. Struktur 2D dan 3D dibuat dengan *software ChemBioDraw Ultra 12.0* dan *ChemBio3D Ultra 12.0*. Struktur 2D digunakan untuk mencari data sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, sterik), F (bioavailabilitas) dan LD<sub>50</sub> (toksisitas) dengan *ACD I-Lab*. Struktur 3D digunakan untuk *docking* dengan reseptor ALK (2WKM) menggunakan *Molegro Virtual Docker (MVD)* untuk mendapatkan *rerank score* (aktivitas). Data-data dari ACD/Ilab dan MVD diolah dengan IBM<sup>®</sup> SPSS<sup>®</sup> *Statistic 20*.

**Hasil penelitian:** Persamaan terbaik hubungan struktur dan bioavailabilitas ( $F > 70\% = 1,548 \text{ ClogP} + 0,198 \text{ ClogP}^2 + 0,125 \text{ pKa} - 0,168 \text{ CMR} + 3,502$ ), aktivitas ( $\text{Rerank score} = 3,029 \text{ E}_{\text{staf}} - 3,630 \text{ pKa} + 3,143 \text{ ClogP}^2 - 26,767 \text{ ClogP} - 9,911$ ), toksisitas LD<sub>50</sub> (*mouse*) ( $\text{LD}_{50 \text{ mouse}} = -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$ ) dan toksisitas LD<sub>50</sub> (*rat*) ( $\text{LD}_{50 \text{ rat}} = 691,028 \text{ CMR} - 21,453 \text{ Etot} - 430,187 \pi - 4775,208$ ).

**Kesimpulan:** Didapatkan hubungan yang non linier antara struktur dan bioavailabilitas serta struktur dan aktivitas, sementara hubungan struktur dan toksisitas bersifat linier. Persamaan-persamaan ini dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan lebih lanjut senyawa calon obat antikanker dengan titik berat pertimbangan parameter lipofilik .

**Kata kunci:** 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya, *in silico*, hambatan reseptor ALK, antikanker.

## PENDAHULUAN

Penyakit kanker adalah penyakit di mana sel-sel membelah secara abnormal tanpa kontrol dan menyerang jaringan di sekitarnya.<sup>4,13</sup> Menurut riskesdas tahun 2013 didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%. Diperkirakan kasus kanker ini akan meningkat dari 14 juta pada 2012 menjadi 22 juta dalam dua

dekade berikutnya, hal ini menjadi beban negara dan berakibat pada turunnya produktivitas penduduk.<sup>7,8</sup>

Dalam terapi kanker dibedakan antara pengobatan konvensional dengan pengobatan modern. Pengobatan konvensional dapat dilakukan dengan kemoterapi. Kemoterapi merupakan terapi menggunakan bahan kimia untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker, dengan cara membunuh sel atau dengan menghentikan pembelahannya. Sedangkan, pengobatan modern menggunakan *targeted drug therapy*. *Targeted drug therapy* merupakan pengobatan yang mengidentifikasi dan menyerang secara spesifik sel kanker dengan tidak membahayakan sel lain.<sup>2,3,4,12</sup>

Salah satu target pengobatan *targeted drug therapy* yang sedang berkembang saat ini adalah *anaplastic lymphoma kinase* (ALK). Reseptor ALK berfungsi untuk mengirimkan sinyal kepada sel untuk proliferasi, diferensiasi, dan anti-apoptosis (mempertahankan sel normal). Penyakit yang timbul dari adanya translokasi pada ALK ini dapat menyebabkan inflammatory myofibroblastic tumors (IMT), *non small cell lung cancer* (NSCLC), dan *anaplastic large cell lymphoma* (ALCL), serta terjadinya mutasi maupun *amplification* yang akan menyebabkan neuroblastoma.<sup>3,5,10</sup> Untuk menghentikan aktivitasnya maka diperlukan senyawa yang berperan sebagai penghambat reseptor ALK.<sup>20</sup>

Penelitian terdahulu, senyawa induk 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya diuji aktivitas *in silico* terhadap reseptor Raf-kinase (1-UWH) dan *in vitro* sebagai antiproliferatif pada sel kanker payudara MCF-7. Pengujian 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya dengan hidroksiurea sebagai pembanding menunjukkan aktivitas *in silico* dan *in vitro* yang lebih poten.<sup>15,16</sup>

Berdasarkan pilihan terapi untuk menghambat ALK, turunan urea memenuhi persyaratan tersebut. Turunan urea memegang kunci penting sebagai agen antikanker karena turunan urea mampu menghambat aktivitas RTKs, Raf kinase, Protein Tirosin Kinase, NADH oksidase.<sup>9</sup> Menurut PhRMA pada tahun 2013 bahwa biaya yang dibutuhkan untuk membuat satu obat baru, termasuk biaya kegagalannya adalah \$ 2,6 miliar. Oleh karena itu, pengembangan senyawa obat secara *in silico* dengan metode *molecular docking* menjadi solusi untuk menekan biaya, waktu dan tenaga.<sup>21</sup> Pada penelitian ini senyawa 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya (2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 2,4-dikloro, 3,4-dikloro, 4-klorometil, 3-klorometil, 2-klorometil, 4-bromometil, 4-bromo, 4-propil, 4-trifluorometil, 3-trifluorometil, 2-trifluorometil, 4-nitro, 4-etil, 3-etil, 2-etil, 4-metil, 4-*t*-butil, 4-fluoro, 4-metoksi, dan 4-nitro) diuji aktivitasnya secara *in silico* dengan pembanding turunan urea yang sudah beredar dan digunakan untuk antikanker yaitu hidroksiurea, 5-Fluorourasil, dan Crizotinib.<sup>6,16,17</sup>

Data-data studi *in silico* yaitu prediksi nilai sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik), bioavailabilitas, aktivitas, dan toksisitas, kemudian dicari persamaan hubungan kuantitatif struktur bioavailabilitas/aktivitas/toksisitas dengan menggunakan *software* SPSS.

## METODE PENELITIAN

Pembuatan struktur dua dimensi (2D) senyawa obat menggunakan *ChemBioDraw Ultra* 12.0. Struktur kimia yang digunakan sebagai pembanding hidroksiurea, 5-Fluorourasil, Crizotinib sedangkan senyawa induk 1-benzil-3-benzoilurea dan analognya adalah senyawa uji.

Struktur tiga dimensi (3D) menggunakan program *ChemBio3D Ultra* 12.0. Pada proses *molecular docking* diperlukan struktur tiga dimensi yang paling stabil dari suatu senyawa.<sup>11,14,18,21</sup>

Interaksi senyawa obat dengan reseptor digunakan untuk prediksi aktivitas secara *in silico*. Interaksi ini dapat dilihat dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* 5.0. Data

parameter sifat fisikokimia senyawa obat, seperti ClogP, CMR dan  $M_w$  dapat diperoleh dari program *ChemBioDraw Ultra* dengan memasukkan gambar struktur dua dimensi. Untuk mendapatkan data Etot dapat dilihat pada *ChemBio3D Ultra*. Data pKa; parameter toksisitas yaitu LD-50; serta parameter bioavailabilitas yaitu F dapat diperoleh dari program *ACD/I-Lab Prediction Engine*. Program ini diakses melalui <https://ilab.acdlabs.com/iLab2/>.

Untuk mengetahui hubungan prediksi bioavailabilitas, aktivitas, dan toksisitas dengan sifat fisikokimia digunakan program statistik SPSS 20. SPSS (*Statistical Package for The Social Sciences*). Semua data yang diperoleh dapat dianalisis dengan program statistik IBM® SPSS® 20.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Perkembangan obat antikanker melalui hambatan reseptor ALK merupakan pengobatan modern *targeted drug therapy*. Hambatan pada reseptor ALK sangat dibutuhkan demi mengurangi prevalensi maupun angka kematian yang disebabkan kanker. Reseptor ALK dengan kode PDB 2WKM merupakan makro molekul protein tempat crizotinib menyerang secara selektif.<sup>14</sup>

Nilai prediksi bioavailabilitas tertinggi dimiliki oleh 1-benzil-3-benzoilurea dengan  $F > 70\%$  oral sebesar 0,756 dengan mayoritas senyawa substitusinya memperoleh hasil  $F > 70\%$  oral sebesar 0,205. Hasil 0,756 berarti peluang obat mencapai bioavailabilitas lebih dari 70%.

Hasil prediksi aktivitas (*rerank score*) dapat dilihat pada tabel 1. Hasil prediksi aktivitas (*rerank score*) dari senyawa pembanding menunjukkan Crizotinib -145,934 kkal/mol, hidroksiurea -44,0054 kkal/mol, 5-Fluorourasil -54,7199 kkal/mol. Semua senyawa uji diprediksi mempunyai aktivitas lebih tinggi dibanding hidroksiurea dan 5-Fluorourasil karena RS lebih negatif. Senyawa 1-benzil-3-(3-trifluorometil)-benzoilurea menunjukkan nilai *rerank score* paling negatif dibandingkan dengan analog lainnya dengan *rerank score* -105,1843 kkal/mol. Nilai *rerank score* yang semakin negatif menunjukkan ikatan obat-reseptor yang lebih stabil dan diprediksi aktivitasnya juga lebih baik namun masih lebih rendah dibanding crizotinib. Peningkatan aktivitas pada analog dengan substituen trifluorometil kemungkinan karena pengaruh elektronik, nilai elektronegativitas F tertinggi pada golongan halogen, dengan adanya 3 atom F akan mengoptimalkan interaksi dengan reseptor yang berdampak pada kestabilan ikatan dan aktivitas. Crizotinib merupakan ligan asli 2WKM, ikatan hidrogen dan interaksi sterik jumlahnya lebih banyak sehingga berpengaruh pada peningkatan stabilitas ikatan dan aktivitasnya.

Ikatan hidrogen dengan residu asam amino Met1160, terjadi pada semua senyawa uji dan pembanding, sementara ikatan hidrogen dengan residu Pro1158 dan Asp1164 hanya pada sebagian senyawa. Interaksi sterik terjadi pada beberapa residu asam amino antara senyawa uji dan senyawa pembanding.

Ikatan hidrogen yang terbentuk antara gugus urea dengan residu asam amino menunjukkan bahwa gugus urea adalah farmakofor untuk aktivitas antikanker melalui hambatan reseptor ALK dan interaksi sterik (Van der Waals) menunjukkan semuanya berinteraksi dengan asam amino Prolin (Pro1158) dan banyak yang berinteraksi dengan metionin (Met1160 dan Met1211) pada gugus benzil sehingga gugus benzil juga merupakan farmakofor untuk aktivitas antikanker melalui hambatan terhadap reseptor ALK. Interaksi sterik dengan asam amino lainnya pada sisi lain dari gugus benzil dan urea akan meningkatkan afinitas ikatan obat-reseptor sehingga aktivitas antikanker menjadi lebih baik.

Dari hasil uji prediksi toksisitas dengan menggunakan program *ACD I-lab*, didapatkan bahwa calon obat dengan substituen 2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 4-etil, 3-etil, 2-etil, dan 4-propil

memiliki efek toksik terhadap *mouse* yang paling rendah dibandingkan dengan seluruh senyawa calon obat yang diuji dengan dosis LD50 *mouse* adalah 1500 mg/kg. Sedangkan calon obat dengan substituen 4-klorometil, 3-klorometil, dan 2-klorometil memiliki efek toksik terhadap *rat* yang paling rendah dengan dosis LD50 *rat* sebesar 2000 mg/kg.

Dari persamaan bioavailabilitas, dipilih persamaan terbaik dapat dilihat sebagai berikut:

$$F>70\% = 1,548 \text{ ClogP} + 0,198 \text{ ClogP}^2 + 0,125 \text{ pKa} - 0,168 \text{ CMR} + 3,502$$

(n = 23; r = 0,717; SE = 0,093351; F = 4,757; sig = 0,009)

Dari hasil persamaan aktivitas, dipilih persamaan terbaik dapat dilihat sebagai berikut:

$$\text{Rerank score} = 3,029 \text{ Estaft} - 3,630 \text{ pKa} + 3,143 \text{ ClogP}^2 - 26,767 \text{ ClogP} - 9,911$$

(n = 23; r = 0,778; SE = 3,1658055; F = 6,903; sig = 0,001)

Dari hasil persamaan LD-50, dipilih persamaan terbaik dapat dilihat sebagai berikut:

$$\text{LD-50 Mouse} = -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$$

(n = 23; r = 0,793; SE = 140,87733; F = 10,062; sig = 0,000)

$$\text{LD-50 Rat} = 691,028 \text{ CMR} - 21,453 \text{ Etot} - 430,187 \pi - 4775,208$$

(n = 23; r = 0,733; SE = 288,67963; F = 7,353; sig = 0,002).

Parameter yang paling berpengaruh terhadap bioavailabilitas, aktivitas dan toksisitas adalah parameter lipofilik. Oleh karena itu untuk modifikasi lebih lanjut ,pertimbangan mengacu pada parameter lipofilik.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh, maka dapat disimpulkan bahwa:

Terdapat hubungan nonlinier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi bioavailabilitas yang dinyatakan dalam persamaan:

$$F>70\% = 1,548 \text{ ClogP} + 0,198 \text{ ClogP}^2 + 0,125 \text{ pKa} - 0,168 \text{ CMR} + 3,502$$

(n = 23; r = 0,717; SE = 0,093351; F = 4,757; sig = 0,009)

Terdapat hubungan non linier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi aktivitas (*rerank score*) yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\text{Rerank score} = 3,029 \text{ Estaft} - 3,630 \text{ pKa} + 3,143 \text{ ClogP}^2 - 26,767 \text{ ClogP} - 9,911$$

(n = 23; r = 0,778; SE = 3,1658055; F = 6,903; sig = 0,001)

Terdapat hubungan linier antara perubahan struktur, sifat fisikokimia (lipofilik, elektronik, dan sterik) terhadap prediksi toksisitas (LD<sub>50</sub> *mouse* dan LD<sub>50</sub> *rat* oral) yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\text{LD-50 Mouse} = -7,422 \text{ Mw} - 117,197 \text{ pKa} + 260,565 \pi + 4342,379$$

(n = 23; r = 0,793; SE = 140,87733; F = 10,062; sig = 0,000)

$$\text{LD-50 Rat} = 691,028 \text{ CMR} - 21,453 \text{ Etot} - 430,187 \pi - 4775,208$$

(n = 23; r = 0,733; SE = 288,67963; F = 7,353; sig = 0,002)

Berdasarkan persamaan hubungan kuantitatif struktur dan bioavailabilitas/ aktivitas/ toksisitas perlu modifikasi struktur lebih lanjut bertitik berat pada parameter lipofilik agar didapatkan senyawa dengan aktivitas lebih baik dibandingkan crizotinib, bioavailabilitas lebih besar namun toksisitasnya lebih rendah sebelum dilanjutkan sintesis dan uji secara *in vitro* dan *in vivo*.

## DAFTAR PUSTAKA

- 1.ACD Labs. *ACD/I-Lab Online Property Prediction*, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada. 2014. [www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com).
- 2.American Cancer Society. *Cancer Treatment and Survivorship Fact and Figures 2014-2015*,

- American Cancer Society, Inc., Atlanta, Georgia. 2014. [www.cancer.org](http://www.cancer.org)
3. American Cancer Society. *Targeted therapy drugs for non-small cell lung cancer*. 2016. (online), (<http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-treating-targeted-therapies> diakses tanggal 03-09-2016).
  4. Avendano C, Carlos JM. *Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs 2<sup>nd</sup> ed*, Elsevier, USA: Netherlands. 2015: 427-431.
  5. Bryan AC, Brett GMH. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future: *Review Article, Transl Lung Cancer Res* . 2014;4 (1): 36-54.
  6. Cancer Research UK. *Crizotinib*. 2014. (online), (<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/Crizotinib/> diakses 25-01-2017)
  7. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Infodatin pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI Stop Kanker Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. 2015:1-6.
  8. Kementerian Kesehatan Indonesia. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan: Situasi Penyakit Kanker*. Kementerian Kesehatan RI, Jakarta. 2015: 1-35.
  9. Li HQ, Lv PC, Yan T, Zhu HL. Urea Derivates as anticancer agents, *Anticancer Agent Med Chem*. 2009: 9 (4): 471-80.
  10. McDermott U, Iafrate AJ, Gray NS, Shioda T, Classon M, Maheswaran S, et al. Genomic alterations of anaplastic lymphoma kinase may sensitize tumors to anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Cancer Res*. 2008;68 (9):3389-3395
  11. Molegro ApS. *Molegro Virtual Docker: User Manual*, ApS, Aarhus, Denmark. 2011.
  12. National Cancer Institute. *Understanding Cancer*. 2015. (online), (<http://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> diakses 03-09-2016).
  13. Nasional Cancer Institute. *What is cancer*. 2015. (online), (<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45214> diakses 17-1-2017). *research Industry*, Washington, DC, 30-35.
  14. RCSB PDB. *Protein Data Bank*, New Jersey, USA. , 2016. [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org).
  15. Suhud F, Siswandono, Budiati T. Synthesis and Activity Evaluation of a Novel Lead Compound 1-Benzyl-3-Benzoylurea as Antiproliferative Agent. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015: 3 (2): 192-195.
  16. Suhud F. *Disertasi tidak dipublikasikan*. Universitas Airlangga, Surabaya. 2015: 3-4.
  17. Thomas G. *Fundamental of Medicinal Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, England. 2003: Chapter 78, 80-84.
  18. Thomsen R, Christensen MH. Moldock: a new technique for high-accuracy molecular docking. *J Med Chem*. 2006;49 (11): 3315-3321.
  19. WHO. Globocan 2012: estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, *International Agency for research on Cancer*, Prancis. 2016. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
  20. Yael PM, Wood A, John MM. Inhibition of ALK signaling for cancer therapy. *Clin Cancer Res* . 2009;15 (18): 5609-5614
  21. Yanuar A. *Penambatan Molekular: Praktek pada Aplikasi pada Virtual Screening*, Fakultas Farmasi Universitas Indonesia, Depok. 2012:1-3.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Fakultas Farmasi Airlangga dan Fakultas Kedokteran UGM serta Departemen Kimia ITB atas semua dukungan yang diberikan selama penelitian ini.

**Tabel 1. Nilai *Rerank Score* senyawa induk dan analognya**

No.	Nama Senyawa	<i>Rerank Score</i> (kkal/mol)
1.	1-benzil-3-benzoilurea	-92,2479
2.	1-benzil-3-(2-kloro)-benzoilurea	-90,1685
3.	1-benzil-3-(3-kloro)-benzoilurea	-96,8111
4.	1-benzil-3-(4-kloro)-benzoilurea	-93,9259
5.	1-benzil-3-(2,4-dikloro)-benzoilurea	-93,2289
6.	1-benzil-3-(3,4-dikloro)-benzoilurea	-98,9137
7.	1-benzil-3-(4-klorometil)-benzoilurea	-99,2678
8.	1-benzil-3-(3-klorometil)-benzoilurea	-101,2727
9.	1-benzil-3-(2-klorometil)-benzoilurea	-92,5461
10.	1-benzil-3-(4-metil)-benzoilurea	-97,5476
11.	1-benzil-3-(4-etil)-benzoilurea	-100,3353
12.	1-benzil-3-(3-etil)-benzoilurea	-100,7322
13.	1-benzil-3-(2-etil)-benzoilurea	-91,5343
14.	1-benzil-3-(4-propil)-benzoilurea	-101,1337
15.	1-benzil-3-(4- <i>t</i> -butil)-benzoilurea	-101,3938
16.	1-benzil-3-(4-fluoro)-benzoilurea	-95,7752
17.	1-benzil-3-(2-trifluorometil)-benzoilurea	-89,4129
18.	1-benzil-3-(3-trifluorometil)-benzoilurea	-105,1843
19.	1-benzil-3-(4-trifluorometil)-benzoilurea	-104,0737
20.	1-benzil-3-(4-bromo)-benzoilurea	-95,6004
21.	1-benzil-3-(4-bromometil)-benzoilurea	-101,167
22.	1-benzil-3-(4-nitro)-benzoilurea	-102,4013
23.	1-benzil-3-(4-metoksi)-benzoilurea	-94,9231
24.	Hidroksiurea	-44,0054
25.	5-Fluorourasil	-54,7199
26.	Crizotinib	-145,934