

Medisinal Kimya

Kısa Bir Giriş

Mehmet Alp
A. Selen Alp

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-605-258-746-1

Kitap Adı

Medisinal Kimya Kısa Bir Giriş

Yazarlar

Mehmet Alp

A. Selen Alp

Yayın Koordinatörü

Yasin Dilmen

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Yayıncı Sertifika No

25465

Baskı ve Cilt

Bizim Dijital Matbaa

Bisac Code

TEC009010

DOI

10.37609/akya.1499

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İçindekiler

Önsöz	v
Giriş.....	1

Bölüm 1

İlaç Etkin Maddelerinin Kimyasal Yapılarını Anlamak.....	3
1.1. Organik Bileşiklere Çok Kısa Bir Bakış.....	3
1.1.1. Atomlar Arasında Tek Bağ Bulunan Bileşikler	4
1.1.2. Atomlar Arasında İkili Bağ Bulunan Bileşikler	8
1.1.3. Atomlar Arasında Üçlü Bağ Bulunan Bileşikler	10
1.1.4. Heterohalkalı Bileşikler.....	11
1.1.5. Aromatik ve Heteroaromatik Bileşikler	11
1.2. Kimyasal Bağlara Çok Kısa Bir Bakış	12
1.3. İlaç Etkin Maddelerine Çok Kısa Bir Bakış	15
1.3.1. İlaç Etkin Maddelerine Örnekler.....	15

Bölüm 2

İlaçların Nasıl Etki Gösterdiğini Anlamak.....	21
2.1. İletişim Kuramı ve Hücreler Arası İletişim.....	21
2.1.1. Sinirsel Kontrol	23
2.1.2. Hormonal Kontrol.....	24
2.1.3. Endojen Maddeler Üzerinden Biyolojik Yanıt Oluşumu.....	26
2.2. Büyük Molekül Ağırlıklı İlaç Hedefleri	29
2.2.1. Protein Yapısındaki İlaç Hedefleri.....	29
2.2.2. Nükleik Asitler	39

Bölüm 3

İlaçların Keşfi, Tasarımı ve Geliştirilmesi	51
3.1. Doğal Kaynakların ve Bu Kaynaklardan Yararlanılarak Hazırlanan Ürünlerin Tedavi Amacıyla Kullanılması	52
3.2. Bitkisel ya da Hayvansal Kaynaklardan İzole Edilen ve Kimyasal Yapısı Açıklanan Organik Yapıdaki Saf Kimyasal Maddelerin Hastalıkların Tedavisinde Kullanılması	53
3.3. Kimyasal Sentez Yoluyla Elde Edilen Saf Kimyasal Maddelerin İlaç Etkin Maddesi Olarak Tedavide Kullanılması	56
3.4. Doğal Kaynaklardan ya da Sentez Yoluyla Elde Edilen Saf Kimyasal Bileşiklerden Hareketle Yeni İlaç Etkin Maddelerinin Elde Edilmesi ve Kullanılması	58
3.5. Akılcı İlaç Etkin Maddesi Tasarımı ve Geliştirilmesi	59
3.5.1. İlaç Hedefinin Keşfi	60
3.5.2. İlaç Hedefinin Doğrulanması	61
3.5.3. Öncü Bileşiğin Keşfi	62
3.5.4. Öncü Bileşiğin Optimizasyonu	68
3.6. Yan Etkinin Seçici Optimizasyonu	91
3.7. İlaç Geliştirme	93
3.8. Akılcı İlaç Etkin Maddesi Keşfine Örnekler	96
3.8.1. H ₂ Reseptör Antagonisti İlk İlaç Etkin Maddelerinin (Simetidin, Ranitidin, Famotidin) Keşfi	96
3.8.2. Tirozin Kinaz Enzim İnhibitörü İlk İlaç Etkin Maddesi Olan İmatinibin Keşfi	104
Kaynaklar	117
İndeks	125

Önsöz

Medisinal kimya, en kısa tanımıyla yeni ilaç etkin maddelerinin tasarımı ve sentezini konu alan ve bunu yaparken de ilaç etkin maddeleri ile ilaç hedefleri arasındaki etkileşimleri moleküler düzeyde anlamayı temel alan bir bilim dalıdır. Ülkemizde eczacılık fakültelerindeki eczacılık meslek bilimlerinden biri olan farmasötik kimya anabilim dalı öğretim üyeleri tarafından eczacılık lisans ve lisansüstü öğrencilerine farmasötik kimya, medisinal kimya, ilaç etkin maddesi tasarımı ve geliştirilmesi vb. dersler kapsamında okutulmaktadır. Bununla birlikte medisinal kimya tıp, biyoloji, moleküler biyoloji, genetik, kimya, kimya mühendisliği gibi pek çok bölümdeki akademisyen ve öğrencilerin yanısıra ilaç sanayisinde araştırma-geliştirme (Ar-Ge) bölümü çalışanlarını doğrudan, ilaçları doktor tarafından reçetelendikten sonra eczaneden temin ederek kullanan toplumdaki tüm bireyleri ise dolaylı olarak ilgilendiren bir konudur.

Bu kitabın yazarları olarak elimizden geldiğince okunması kolay anlaşılır bir metin oluşturmaya çalışmakla birlikte, okuyuculardan gelecek her türlü görüş, öneri ve eleştiriyi değerlendirerek kitabın sonraki baskılarında gerekli değişiklikleri yapmaya çalışacağımızı belirtiriz.

Bizlerin bu günlere gelmesinde büyük emekleri geçen ailelerimize, öğretmenlerimize, hocalarımıza, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine, bu kitabın Akademisyen Yayınevi tarafından basılmasını sağlayan Yayın Koordinatörü Sayın Yasin Dilmen'e ve basımda emeği geçen tüm çalışanlara teşekkürlerimizi sunarız.

Doç. Dr. Mehmet Alp

Doç. Dr. A. Selen Alp

Ankara Üniversitesi

Eczacılık Fakültesi

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Kaynaklar

- Akı-Şener, Esin; Yağın, İsmail; Kantitatif Yapı-Etli İlişkileri Analizleri (QSAR), Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları, 2003.
- Akman, Begüm; Tuncer, Taner; Yaşamın Şifresi: İnsan Genom Projesi, 2. Baskı, ODTÜ Yayıncılık, 2009.
- Avendano, Carmen; Menendes, Carlos; Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, Elsevier, 2008.
- Barret, Kim E. ve ark.; (Çeviri Edit. Gökbek, Hakkı); Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi, 23. Baskı, Nobel Tıp, 2011.
- Barret, Roland; Medicinal Chemistry, Elsevier, 2018.
- Bhullar, Khushwant S. ve ark.; Kinase-targeted cancer therapies: Progress, challenges and future directions, *Molecular Cancer*, 17:48, 2018.
- Blackledge, Meghan ve ark.; Programmable DNA-binding small molecules, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 21, 6101-6114, 2013.
- Block, John H.; Beale, John M. (Edit.); Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Eleventh edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Capdeville, Renaud ve ark.; Glivec (STI571, Imatinib), A rationally developed, targeted anticancer drug, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 1: 493-502, 2002.
- Cevizci, Ahmet; Felsefeye Giriş, 6. Basım Say Yayınları, 2017.
- Chang, Cheng ve ark.; Pharmacophore-based discovery of ligands for drug transporters, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 30, 58(12-13), 1431-1450, 2006.
- Chen, Xiu-Ping; Du, Guan-Hua; Target validation: A door to drug discovery, *Drug Discov. Ther.*; 1 (1), 23-29, 2007.
- Congreve ve ark.; A 'Rule of three' for fragment-based lead discovery?, *Drug Discovery Today*, 8, 19, 876-877, 2003.
- Çiğ, Muazzez İlmiye; Muazzez İlmiye Çiğ'dan mektup; Sümerlerde tıp, Bütün Dünya Dergisi, Mart 2018.
- Despopoulos, Agammemnon ve Silbernagl, Stefan; (Çeviri Edit. Çavuşoğlu, Hayrünnisa); Renkli Fizyoloji Atlası, Nobel & Yüce, 1997.

- Dawicki-McKenna, J. M. ve ark.; PARP-1 activation requires local unfolding of an autoinhibitory domain, *Mol. Cell*, 60,755-768,2015.
- De Vos, M. ve ark.; The diverse roles and clinical relevance of PARPs in DNA damage repair: current state of the art, *Biochem. Pharmacol.*, 84, 137-146, 2012.
- Desborough, Michael J. R.; Keelin, David M.; The aspirin story– from willow to wonder drug, *British Journal of Haematology*, 177, 674–683, 2017.
- Doğan, Neşe; Farmasötik Kimyaya Giriş, Nobel Tıp Kibabevleri, 2007.
- Ergenç, Nedime ve ark.; Farmasötik Kimya Ders Kitabı Cilt I (Medisinal Kimya), İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1997.
- Eustermann S. ve ark.; Structural basis of detection and signaling of DNA single-strand breaks by human PARP-1, *Mol. Cell*, 60, 742-754, 2015.
- Fischer, Jones ve Ganellin, C. Robin (Edit.); Analogue-based Drug Discovery, WILEY-VCH Verlag GmbH, 2006.
- Hara, Takuji; Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development, Edward Elgar Publishing, 2003.
- Hart, David J. ve ark.; (Çeviri Edit. Uyar, Tahsin; İnam, Recai); Organik Kimya, Palme Yayıncılık, 2011.
- Harvey, Richard A.; Champe, Pamela C. (Seri Edit.); (Çeviri Edit. Onat, Filiz ve ark.); Lippincott's Illustrated Reviews Farmakoloji, 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, 2009.
- Henquin, J.-C; The fiftieth anniversary of hypoglycaemic sulphonamides. How did the mother compound work?, *Diabetologia*, 35, 907-912, 1992.
- Horner, Chris; Westaccott, Emrys; (Çeviren; Arslan, Ahmet), 4. Baskı, . Felsefe Aracılığıyla Düşünme, Phoenix, 2016.
- Hughes ve ark.; Principle of early drug discovery, *British Journal of Pharmacology*, 162 1239–1249, 2011.
- İşgör, Yasemin G. ve ark.; Kombinatoryal (bütünleştirici) kimya, kombinatoryal sentez yöntem ve teknolojileri, kombinatoryal kütüphaneler ve yüksek hızda aktivite tarama (YHAT), *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 37, 1, 41-61, 2008.
- Jablonka, Eva; Lamb, Marion J.; (Çeviren; Doğan, Mehmet); Evrimin Dört Boyutu, 3. Basım, Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 2018.
- Jones, Alan Wayne; Early drug discovery and the rise of pharmaceutical chemistry, *Drug Test. Analysis*, 3, 337–344, 2011.
- Karasar, Niyazi; Bilimsel Araştırma Yöntemi, 31. Basım, Nobel Akademik Yayıncılık, 2016.
- Karataş, Mehmet (Edit.); Moleküler Biyoloji, 2. Basım, Nobel Akademik Yayıncılık, 2014.
- Kayaalp, Oğuz; Klinik Farmakolojinin Esasları, 4. Basım, Pelikan Yayıncılık, 2008.
- Kayaalp, Oğuz; Tıbbi Farmakoloji, 12. Basım, Pelikan Yayıncılık, 2009.
- Kisaalita, William S.; 3D Cell-Based Biosensors in Drug Discovery, , CRC Press, 2010.

- Köksal, Aydın; Dil İle Ekin, Toroslu Kitaplığı, 2003.
- Kramer, Samuel Noah; Tarih Sümer'de Başlar, Kabalıcı Yayıncılık, 2. Baskı, 2017.
- Krogsgaard-Larsen, Povl ve ark., Textbook of Drug Design and Discovery, Fourth Edition, CRC Press, 2010.
- Lamoree, Bas ve Hubbard, Roderick E.; Current perspectives in fragment-based lead discovery (FBLD), *Essays in Biochemistry*, 61, 453–464, 2017.
- Leelananda, Sumudu P. ve Lindert, Steffen; Computational methods in drug discovery, *Beilstein J. Org. Chem.* 12, 2694–2718, 2016.
- Lemke, Thomas L. ve ark.; Essentials of Foye's Principle of Medicinal Chemistry, Wolters Kluwer, 2017.
- Li, Jie Jack; Block-Buster Drugs: The Rise and Decline of the Pharmaceutical Industry, Oxford University Press, 2014.
- Lobanovska, Mariya ve Pilla, Giulia; Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future?, *Yale Journal of Biology and Medicine*, 90, 135-145, 2017.
- Nakano, Hirofumi; Omura, Satoshi; Chemical biology of natural indolocarbazole products: 30 years since the discovery of staurosporine, *The Journal of Antibiotics*, 62, 17-26, 2009.
- Nesne, Randolph M.; Williams, George C.; (Çeviri Edit. Emre, Sinan; Çıplak, Battal); Neden Hastalanırsınız, Palme Yayıncılık, 2014.
- Nikolic, Vesna D. ve ark.; Paclitaxel as an anticancer agent: Isolation, activity, synthesis and stability; *Cent. Eur. J. Med.*, 6(5), 527-536, 2011.
- Noyan, Ahmet; Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji, Meteksan, 13. Baskı, Şubat 2003.
- Offermanns, Stefan; Rosenthal, Walter (Edit); Encyclopedia of Molecular Pharmacology, 2nd Edition, Springer, 2008.
- Patani, George A.; LaVoie, Edmond J.; Bioisosterism: A rational approach in drug design, *Chem. Rev.*, 96, 3147-3176, 1996.
- Patrick, Graham; Instant Notes Medicinal Chemistry, Bios, 2001.
- Patrick, Graham; Organic Chemistry: A very Short Introduction, Oxford, 2017.
- Perez, Dianne M. ve ark.; The Adrenergic Receptors, Humana Press, 2006.
- Popper, Karl; (Çeviren; Nalbant, Ali); Hayat Problem Çözmektir, 8. Basım, Yapı Kredi Yayınları, 2018.
- Rocha, Clarissa Ribeiro Reily ve ark.; DNA repair pathways and cisplatin resistance: An intimate relationship, *Clinics*, 73 (1), e478s, 2018.
- Salahudeen, Mohammed Saji ve Nishtala Prasad S.; An overview of pharmacodynamic modelling, ligand-binding approach and its application in clinical practice; *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25, 165–175, 2017.
- Shambaugh, George E.; History of sulfonamides, *Arch.Otolaryngol.*, 83 (1), 1-2, 1966.

- Sirajuddin, Muhammad ve ark.; Drug–DNA interactions and their study by UV–visible, fluorescence spectroscopies and cyclic voltametry, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*,124, 1–19, 2013.
- Silverman, Richard; Holladay, Mark M; Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, 2014.
- Sneider, Walter; Drug Discovery: A History, John Wiley&Sons, 2006.
- Somer, Güler; Yaşar, Ahmet; Kimya Terimleri Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, 2009.
- Steinmetz, Karen L. ve and Spack, Edward G.; The basics of preclinical drug development for neurodegenerative disease indications, *BMC Neurology*, 9 (Suppl 1), S2, 2009.
- Steven, Erland; Medicinal Chemistry: The Modern Drug Discovery Process, Pearson, 2014.
- Şenel, Alaeddin (Edit.); 50 Soruda Bilim ve Bilimsel Yöntem, Bilim ve Gelecek Kitaplığı, 3. Basım, 2017.
- Talele, Tanaji T. ve ark.; Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10, 127-141, 2010.
- Testa, B.; Turski, L. (Edit.); Virtual ADMET Assessment in Target Selection and Maturation, IOS Press, 2006.
- Thomas, Gareth; Medicinal Chemistry, 2. Edition, Wiley, 2007.
- Verma, Jitender ve ark.; 3D-QSAR in drug design - A review, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10, 95-115, 2010.
- Watson, David G.; Pharmaceutical Chemistry, Elsevier, 2011.
- Wermuth, C. G. ve ark.; Glossary of terms used in medicinal chemistry, *Pure & App. Chem.*, 70 (5), 1129-1143, 1998.
- Wermuth, Camille G.; Selective optimization of side activities: Another way for drug discovery, *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (6), 1303-1314, 2004.
- Yeşilada, Erdem ve ark.; İlaç ve Eczacılık Terimleri Sözlüğü, Türk Dil Kurumu Yayınları, 2014.
- [1] <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>
- [2] <https://www.fda.gov/media/126109/download>
- [3] https://dtp.cancer.gov/timeline/flash/success_stories/S2_Taxol.htm
- [4] <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/ilac-ruhsatlandirma>