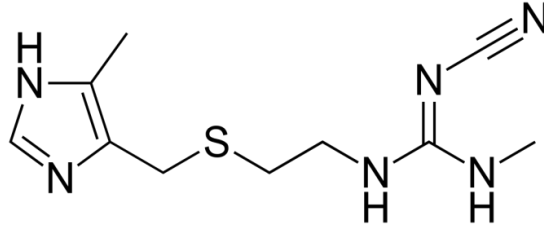


FARMASÖTİK KİMYA IV UYGULAMA DERSİ

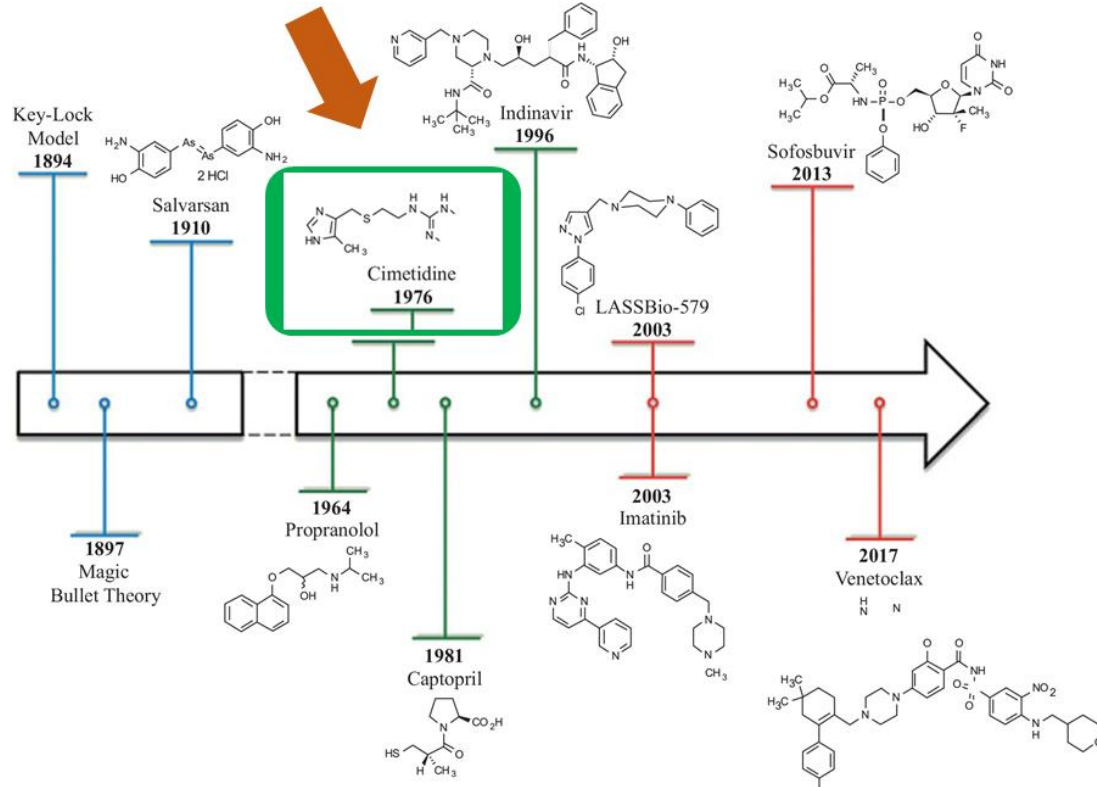
İLAÇ KEŞFİNDE BAŞARI ÖRNEKLERİ

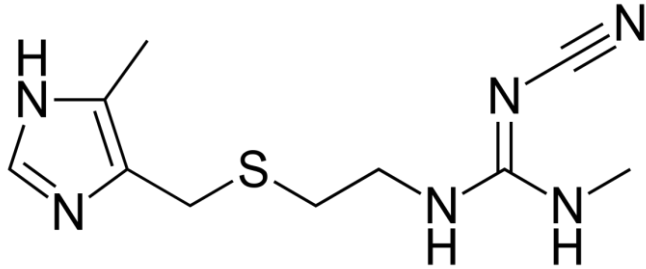
SİMETİDİNİN KEŞFİ



2025-2026

RASYONEL İLAÇ KEŞİF YÖNTEMLERİ İLE SİMETİDİNİN KEŞFİ





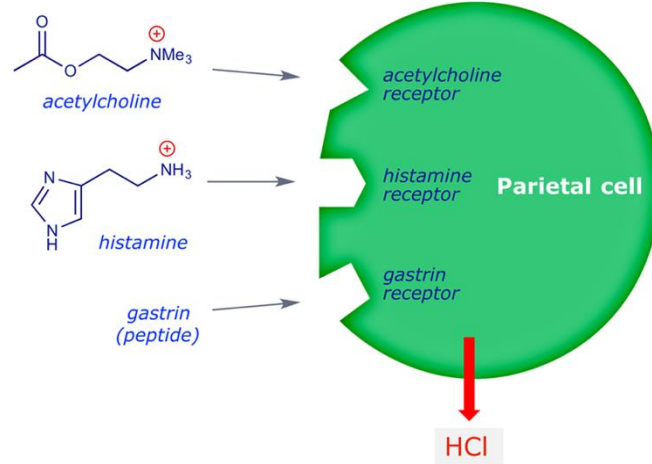
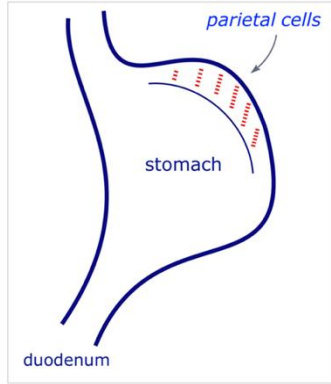
Simetidin

H₂ Reseptör Antagonisti



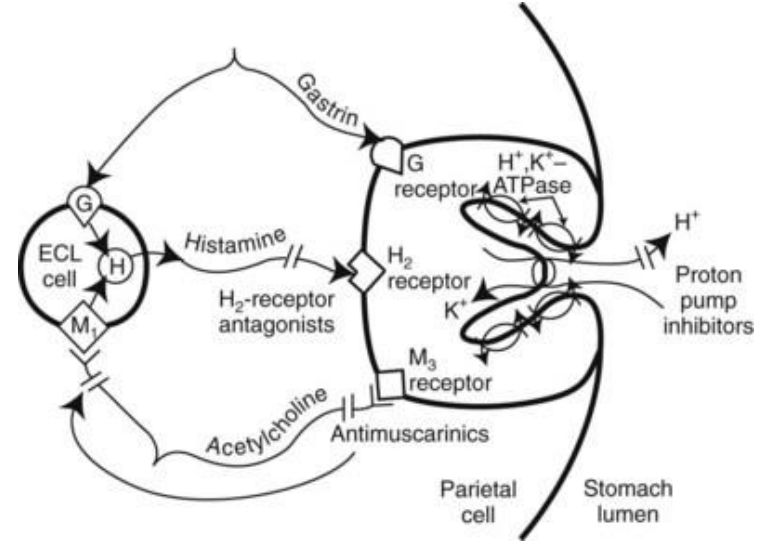
Mide Asit Sekresyonunun Kontrolü

- ✓ Çeşitli faktörlerden dolayı mide asidinin gereğinden fazla salgılanması gastrit, peptik ülser vb. mide hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Mide asidi salgılanmasının kontrol altına alınması bu hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi yaklaşımı olarak ele alınmaktadır.



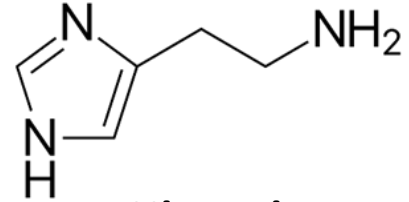
Mide Asit Sekresyonunun Kontrolü

- ✓ 1940'lı yıllara bakıldığında, piyasada pek çok asit sekresyonunu kontrol altına alan ilaçların olduğu bildirilmiştir.
- ✓ Ancak bu ilaçların ya etkinlik bakımından yeterli olmadıkları ya da yan etki profilleri bakımından zengin oldukları görülmüştür.
- ✓ Bu amaçla mide asit sekresyonunu kontrol altına alabilecek başka bir yolağın tedavi yaklaşımı açısından ele alınabileceği fikri ortaya çıkmıştır.



Mide Asit Sekresyonunun Kontrolü ve Histamin

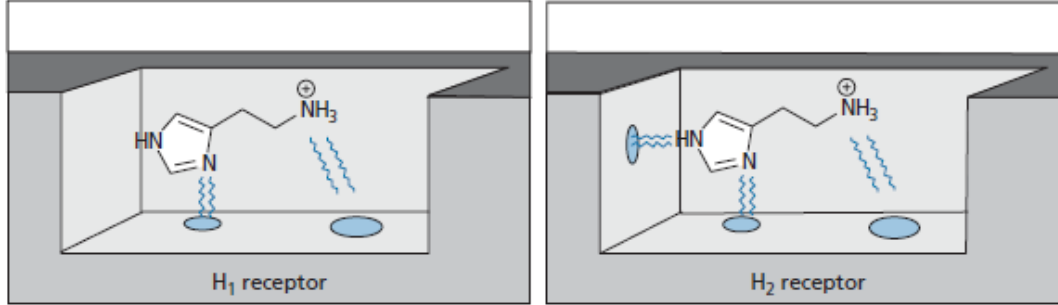
- ✓ Diğer mediatörler (asetilkolin ve gastrin) gibi **histamin** molekülü de mide asit sekresyonunu stimüle etmektedir.
- ✓ Histamin molekülünün aracılık ettiği bu etkinliğin ortadan kaldırılmasıyla mide asit sekresyonunun kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir.
- ✓ 1940'larda araştırmacılar tarafından geliştirilen antihistaminiklerin, bronş veya uterus gibi çeşitli organlarda düz kas kasılmasını uyarmada histaminin etkilerini kompetitif olarak antagonize ettiği **ancak histamin ile uyarılan mide asidi salgılanmasını engelleyemediği** görülmüştür.



Histamin

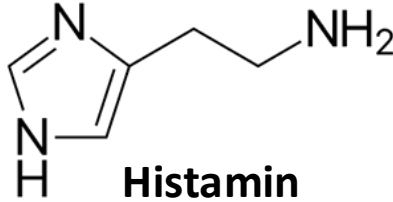
Histamin Reseptörleri

- ✓ Bu durum **birden fazla histamin reseptörü** olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır.
- ✓ Bu fikir doğrultusunda 1964 yılında araştırmacılar geleneksel antihistaminik ilaçlara dirençli, daha sonra **H2 reseptörleri olarak adlandırılacak olan histamin reseptörleri** üzerine etkili spesifik antagonist özellik gösteren yeni moleküller keşfetmek üzere araştırmalara başlamışlardır.



H₂ Reseptör Antagonistlerinin Keşfi İçin Yapılan Çalışmalar

- ✓ O yıllarda henüz keşfedilmiş midede var olan H₂ reseptörleri üzerinde etkili bir molekül olmadığı için araştırmacılar bu reseptör üzerinde etkili olan histamin molekülünden yola çıkarak **histamin türevi moleküller** tasarlamıştır.



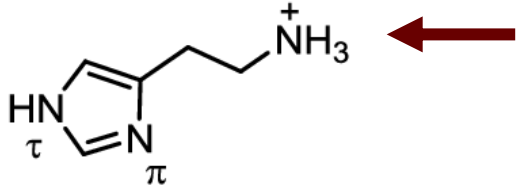
Amaç; histamin molekülü üzerinde yapılacak değişikliklerle hedef reseptöre antagonist olarak bağlanabilecek yeni moleküller tasarlamak!!



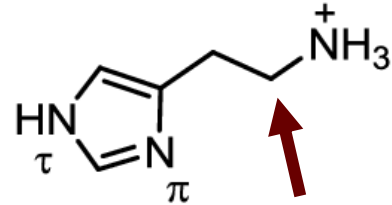
- ✓ Var olduğu düşünölen **H₂ reseptörü** için histamin ve histamin analoglarının mide dokusunda mide asidi salınımını uyarıp uyaramayacağıının belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen deneysel çalışmalar sonucunda **yapı-aktivite ilişkileri** belirlenmiştir.

Buna çalışmalar sonucunda göre histamin ve histamin analoglarının H₁ reseptörü ile optimum bağlanma sağlayabilmesi için

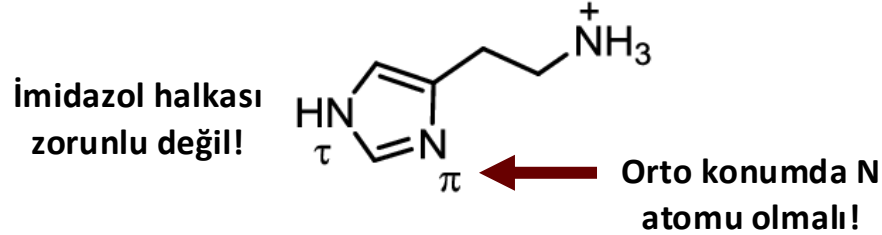
1. Histamin analoglarının yan zinciri üzerinde histamine benzer şekilde en az bir tane **proton taşıyan pozitif yüklü azot atomu** içermesi gerekmektedir.



2. Bahsedilen pozitif yüklü merkez ile heteroaromatik halka arasında **esnek bir zincir** bulunmalıdır.



3. Heteroaromatik halka **imidazol halkası olmak zorunda değildir**, ancak halka üzerinde taşıdığı **yan zincire göre orto konumunda ortaklanmamış elektron çifti taşıyan azot atomu** içermelidir.

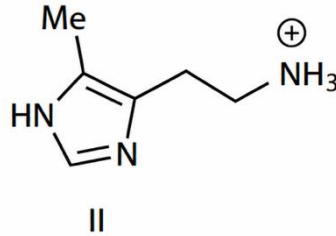
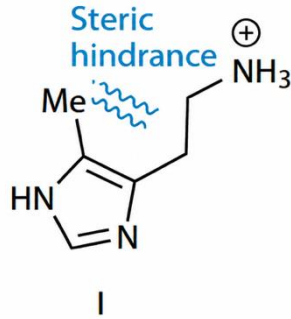


H₂ reseptörü ile optimum bağlanma sağlayabilmesi için ;

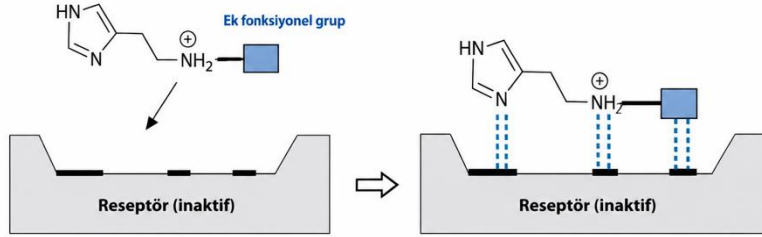
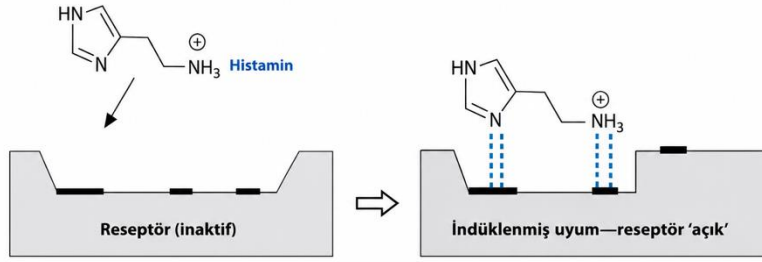
H₁ reseptörü için gerekli olanlarla aynı, fakat ek olarak heteroaromatik halkada bir **amidin yapısı (HN – CH = N:)** bulunması gerekmektedir.



- ✓ Daha sonraki çalışmalarda tasarlanan **4-metilhistamin** molekülünün biyolojik aktivite testleri sırasında mide asit salgılanmasını uyardığı, ancak histaminin diğer tüm biyolojik aktiviteleri için zayıf aktivite gösterdiği bildirilmiştir.
- ✓ 4-metilhistamin, **1. konformasyonda** 4. konumda yer alan metil grubu ile alkil zinciri arasında gözlenen sterik engel nedeniyle **2. konformasyonu** tercih etmektedir. 4-metilhistamin bu konformasyonda **H₂ reseptörleri** ile uyumlu hale gelmektedir.

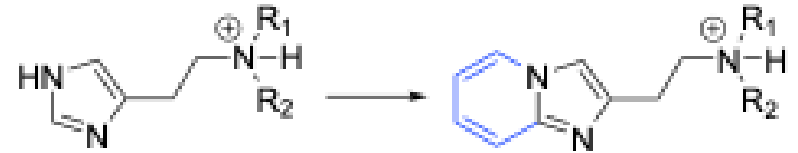


4-Metilhistamin
Selektif H₂ Agonisti



Yeni bir halkanın imidazol halkasına kaynaştırılması veya nonpolar, hidrofobik özellikteki sübstitüentlerin imidazol halkasının çeşitli konumlarına eklenmesi sonucu elde edilen moleküller tasarlanmıştır, ancak hiçbiri antagonist etki gösterememiştir.

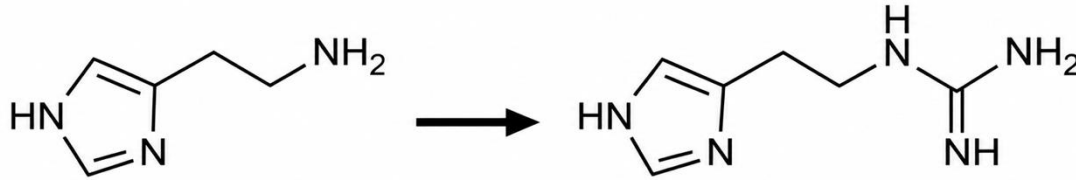
Elde edilen yapı-aktivite ilişkileri doğrultusunda "öyle bir molekül tasarlanmalı ki H_2 reseptörüne bağlansın ama onu aktive etmesin" fikri ortaya çıkmıştır.



Antagonist aktivite yok!

Buraya kadar yapılan çalışmalarda reseptörle ekstra hidrofobik etkileşim kurabilecek grupların yapıya eklenmesi söz konusu olmuştur. Ancak tasarlanan moleküller istenilen aktiviteyi gösterememiştir. Bu yüzden araştırmacılar farklı polar grupların molekül üzerindeki etkinliğini incelemiştir.

Terminal α -NH₃⁺ grubu farklı polar fonksiyonel gruplarla yer değiştirilerek yeni moleküller tasarlanmış ve aktiviteleri incelenmiştir. Yürütülen bu çalışmalar çerçevesinde kısmi agonist etkili **N^α-guanilhistamin** molekülü keşfedilmiştir.



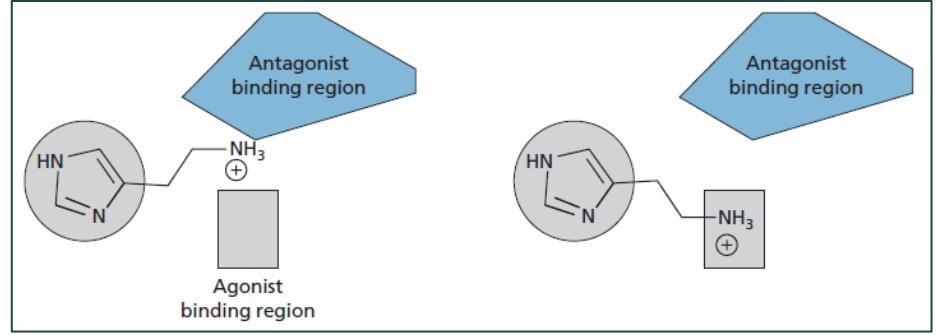
N^α-guanilhistamin

Kısmi agonist, zayıf etkili

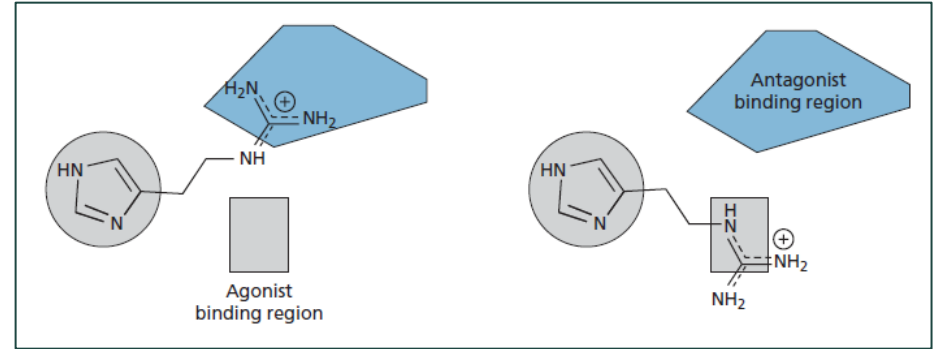
İlk histamin antagonistik etki göstergesi



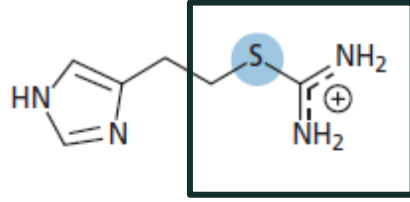
Histamin sadece agonist bağlanma bölgesine yerleşebiliyor.



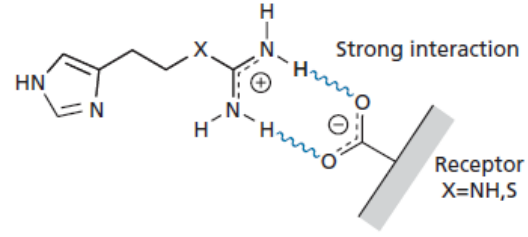
N^α-guanilhistamin hem de agonist bağlanma bölgesine yerleşebiliyor!



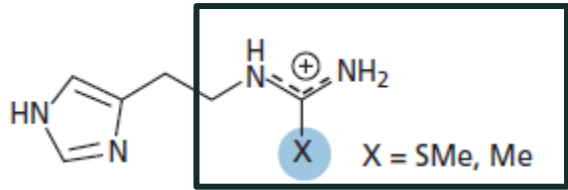
İzotiyöüre



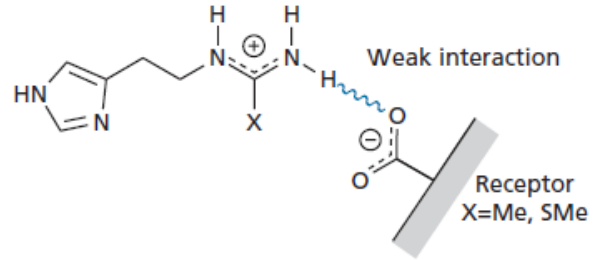
Antagonist etki artırıyor
Kısmi agonist



Terminalde iki amino grubu bulunan **guanidin** ve **izotiyöüre** türevleri antagonist bağlanma bölgesinde daha güçlü hidrojen bağları ve iyonik etkileşim oluşturabiliyor



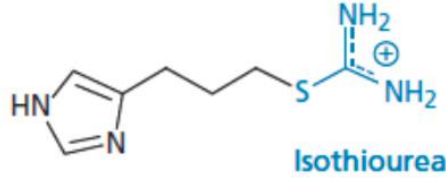
Antagonist etki azalıyor
Kısmi agonist



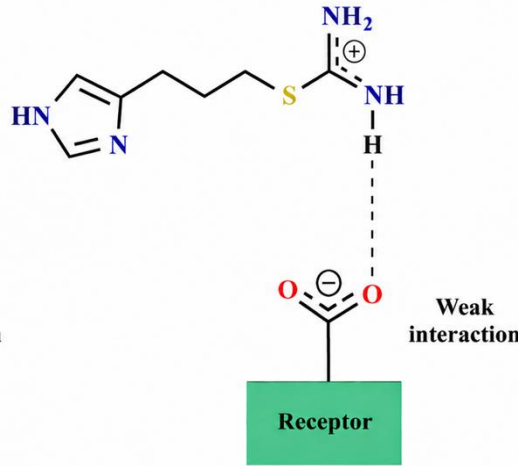
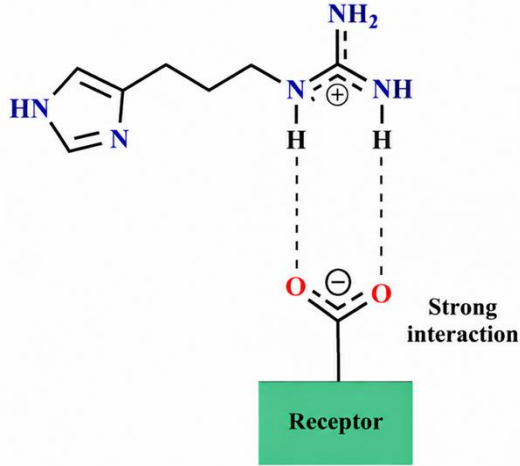
Terminalde bir amino grubu bulunan türevlerde antagonist bağlanma bölgesinde daha az etkileşim! Ayrıca pozitif yük anyonik bölgeden uzakta!



↑ Guanidin analogunda antagonist etki artıyor



↓ İzotiyüre analogunda ise antagonist etki azalıyor

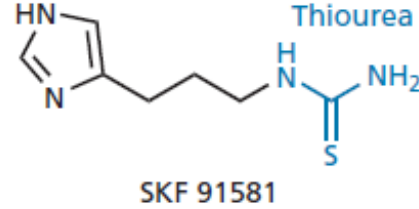
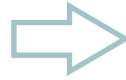
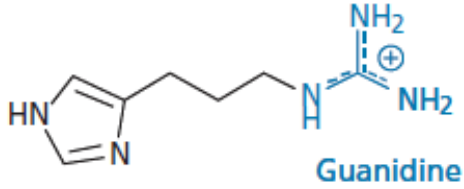


Guanidin ve izotiyüre analoglarının karbon zincir uzunluğu 3C'a çıkarılmıştır.

Zincir uzaması, **guanidin** taşıyan türevde antagonist bölgede etkileşimin artmasına neden oluyor! Fakat **izotiyüre** türevinde bu etkileşim azalıyor.

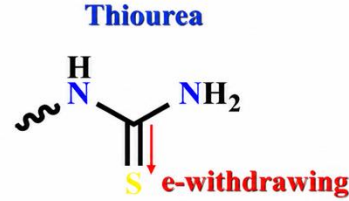


Terminal grubun yüklü olmasının aktivite için önemli olup olmadığını anlamak amacıyla;
Bazik ve fizyolojik pH'ta pozitif yüklü olan guanidin grubu, planarlık, şekil, büyüklük ve hidrofobiklik bakımından benzer, hidrojen bağı oluşturabilecek nötral özellikteki **tiyoüre grubu** ile değiştirilmiştir.



Agonist aktivite kayboluyor
Fakat zayıf antagonist !!

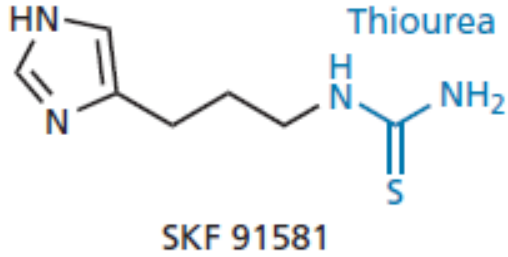
Agonist bağlanma bölgesinde iyonik etkileşim ve hidrojen bağı gerekiyken, antagonist bölgede sadece hidrojen bağı yeterli!



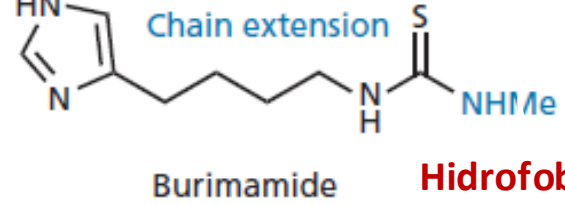
Neutral



Basic



**Karbon zinciri
uzatılıyor!**

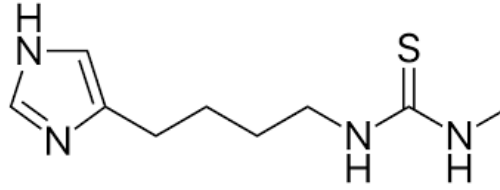


**Hidrofobiklik
arttırıldı**

Burimamid bileşiği ile ;

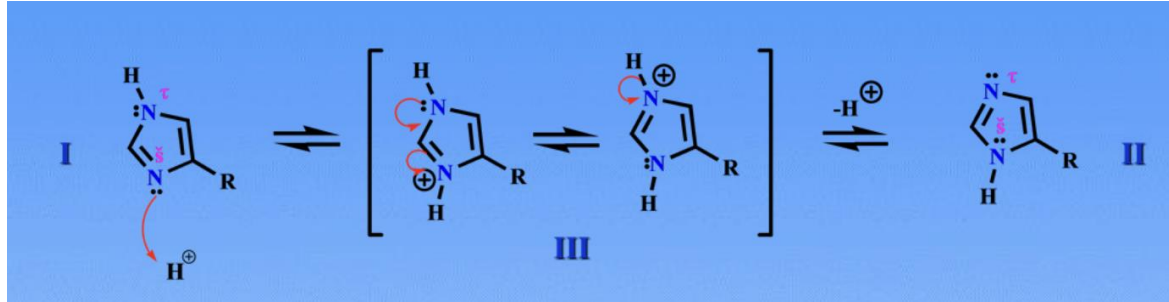
- ✓ Karbon zincirinin uzaması ile antagonist bağlanma bölgesine daha da yaklaştı
- ✓ H₂ reseptörü için spesifik kompetitif histamin antagonist
- ✓ Agonist aktivite gözlenmiyor
- ✓ N^α-guanilhistamin türevine göre 100 kat daha potent





Burimamide

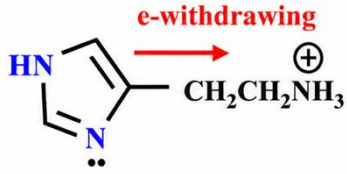
Düşük oral aktivite!!



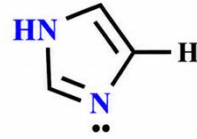
İmidazolün iki farklı tautomerik formu vardır (I ve II)

Aynı zamanda iki farklı iyonize formu vardır (III)

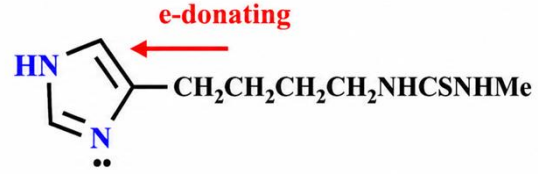
Hangisi tercih ediliyor?



Histamin
pKa=5.4



İmidazol
pKa=6.8



Burimamide
pKa=7.2

Histaminin bazisitesi burimamide bileşiğine göre daha düşük! (**imidazol iyonize formda değil**)
Fakat **burimamide** bileşiğinin artan bazisitesi nedeniyle iyonizasyon oranı artıyor.
imidazolün noniyonize formu antagonist aktivite için tercih edilen form!

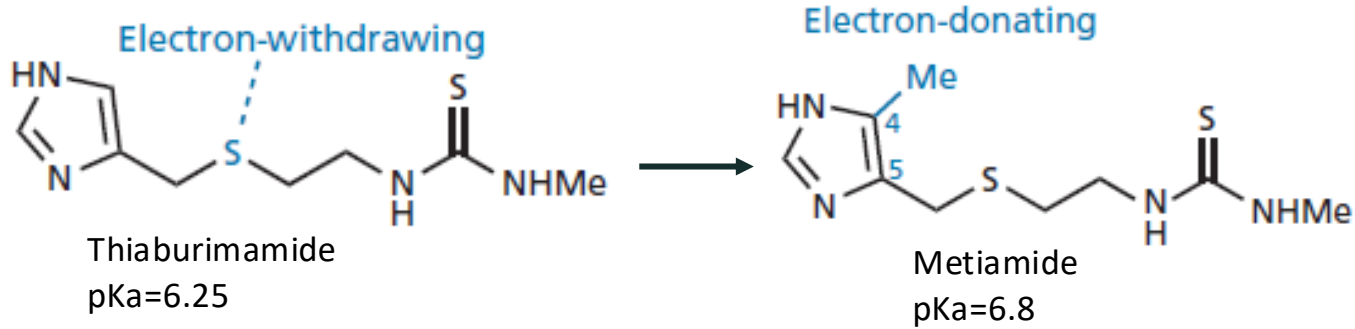


Burimamide
pKa=7.25

Thiaburimamide
pKa=6.25

pKa düşüyor
İyonizasyon azalıyor
Antagonist etki artıyor



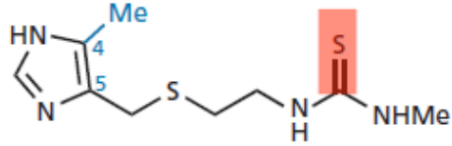


Antagonist etki
Buriamidx10 potent

İmidazolün I no'lu tautomer formu thiaburimamide için tercih edilen tautomer! Bu tautomer formunun stabilizasyonu için 4. konuma elektron salıcı metil grubu getiriliyor ve **metiamide** adlı bileşiğe ulaşıyor. Aktivite 10 kat artıyor.

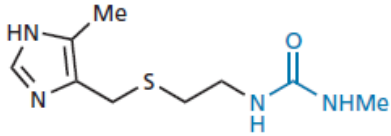


Electron-donating



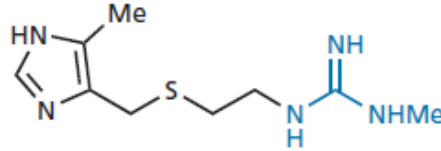
!!! Böbrek hasarı
ve
granülositopeni

Metiamide



Üre analogu

Antagonist etki

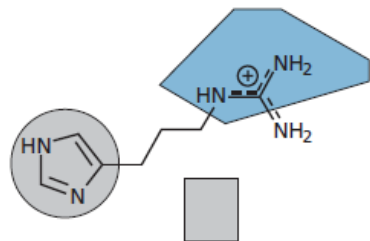


Antagonist etki

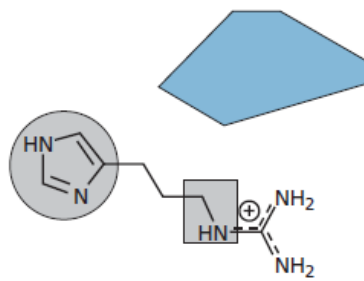


Agonist etki göstermiyor!
Diğer guanidin türevleri agonist
etki gösteriyordu



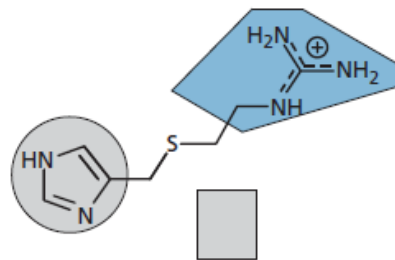


Binding as antagonist

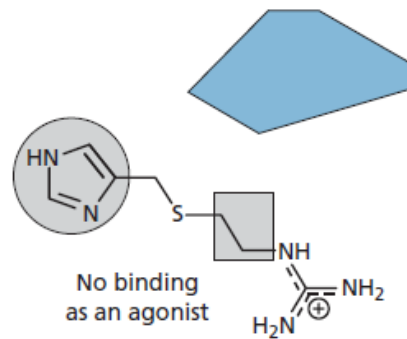


Binding as agonist

Binding of the guanidinium analogue with a three-atom linker.



Binding as antagonist



No binding
as an agonist

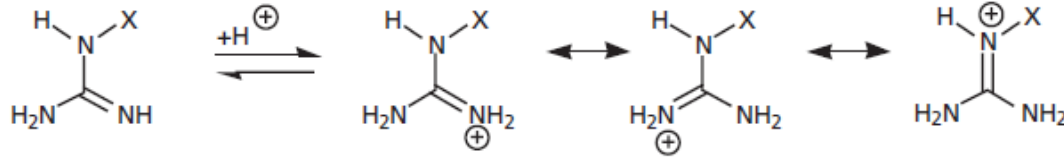
Binding of the guanidinium analogue with a four-atom linker.



Bazik guanidin grubu taşıyan molekülün düşük antagonist aktivite göstermesinin guanidinin (pKa=13) fizyolojik pH'ta tamamen iyonize olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

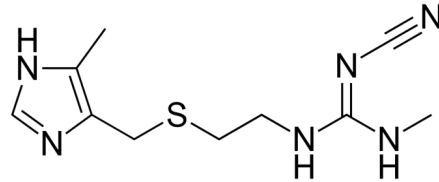
(Bu formda antagonist bağlanma bölgesinde hidrojen bağ yapma gücü azalıyor)

Bu bazik grubun bazisitesinin azaltılmasının molekülün fizyolojik pH'ta daha az iyonize olmasını sağlayacağı vurgulanmıştır.



Elektron çekici siyano grubunun yapıya eklenmesi guanidin yapısını daha az bazik ve daha az iyonize hale getirmektedir. Bu sayede hidrojen bağının kuvveti ve aktivite artmaktadır.

1976'da piyasaya sürülen simetidin metiamide ile benzer aktivitede, fakat daha az yan etkiye sahiptir.



SİMETİDİN
SELEKTİF H₂ RESEPTÖR ANTAGONİSTİ

