

# **EFEKTÖR (LİGANT) KAYNAKLI İLAÇ TASARIMI**

# FARMAKOFOR ANALİZİ

## Moleküler uyum (Molecular alignment)

- **Bilgisayar Programları: SYBYL, DISCOVERY STUDIO vs.**
- **Moleküldeki Belirli Noktalar, gruplar ya da alanların uyumu araştırılır.**
- **Moleküllerin üstüste çakıştırılması yolu ile çalışılır.**

- 1) Aynı ana yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde moleküllerin ortak sahip oldukları aynı ana yapılar çakıştırılır.



2) Değişik (diverse compounds) ya da aynı yapıya sahip bir dizi bileşik için uyum yönteminde sabit (rigid) ve aktif olan yapı seçilir. Etkili olan lider bileşiğin önce en düşük enerjili yapısı oluşturulur, sonra diğer bileşiklerin lider bileşik ile çakışabilen konformasyonları bulunarak çakıştırma yapılır.



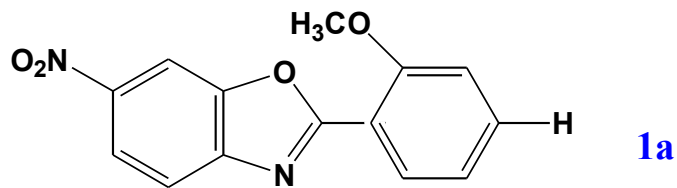
# TOPOISOMERAZ II INHIBİTORÜ YENİ BİLEŞİKLERİN FARMAKOFOR ÇALIŞMALARI

Prof. Dr. Esin AKI ve Grup Çalışmalarından  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

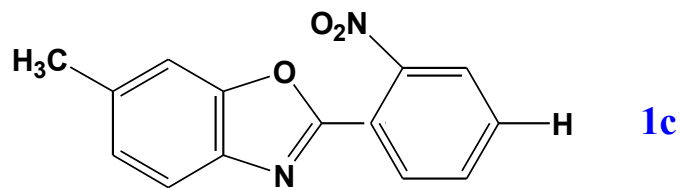
[www.esisresearch.org](http://www.esisresearch.org)

# The Most Active Topo II Inhibitors Set Input in The HIPHOP Study

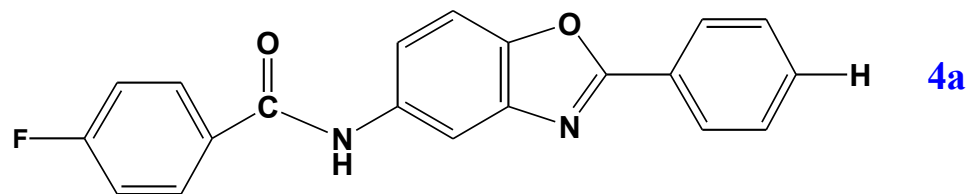
**ETOPOSIDE** :  $IC_{50} = 21.8 \mu M$



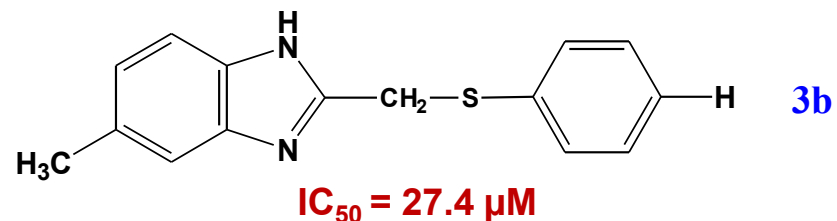
$IC_{50} = 17 \mu M$



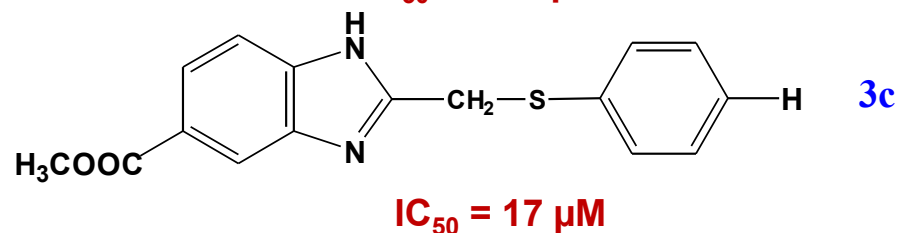
$IC_{50} = 18.8 \mu M$



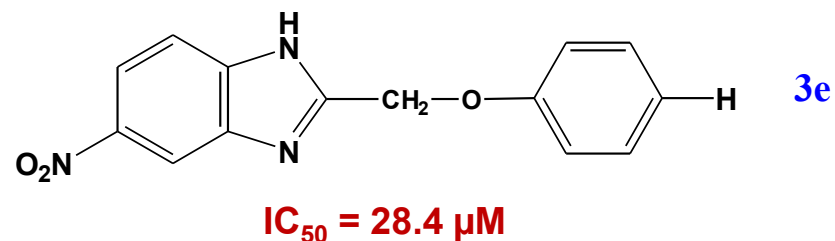
$IC_{50} = 24.1 \mu M$



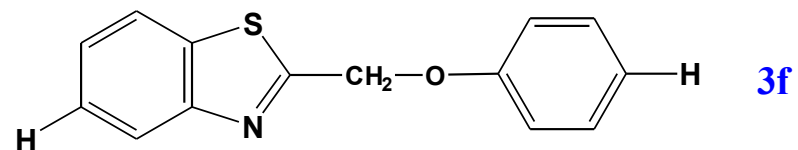
$IC_{50} = 27.4 \mu M$



$IC_{50} = 17 \mu M$



$IC_{50} = 28.4 \mu M$

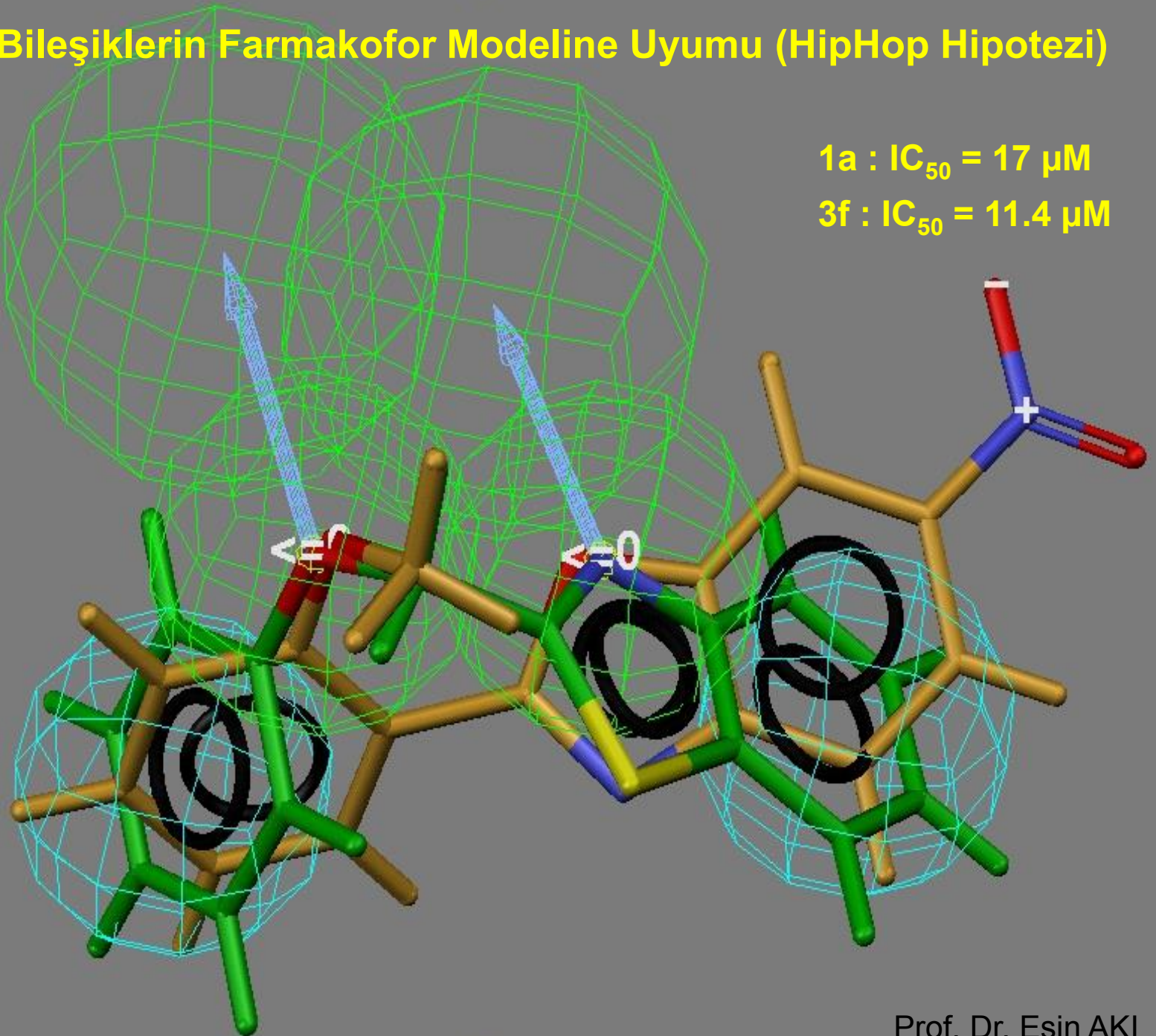


$IC_{50} = 11.4 \mu M$

# 1a ve 3f Bileşiklerin Farmakofor Modeline Uyumu (HipHop Hipotezi)

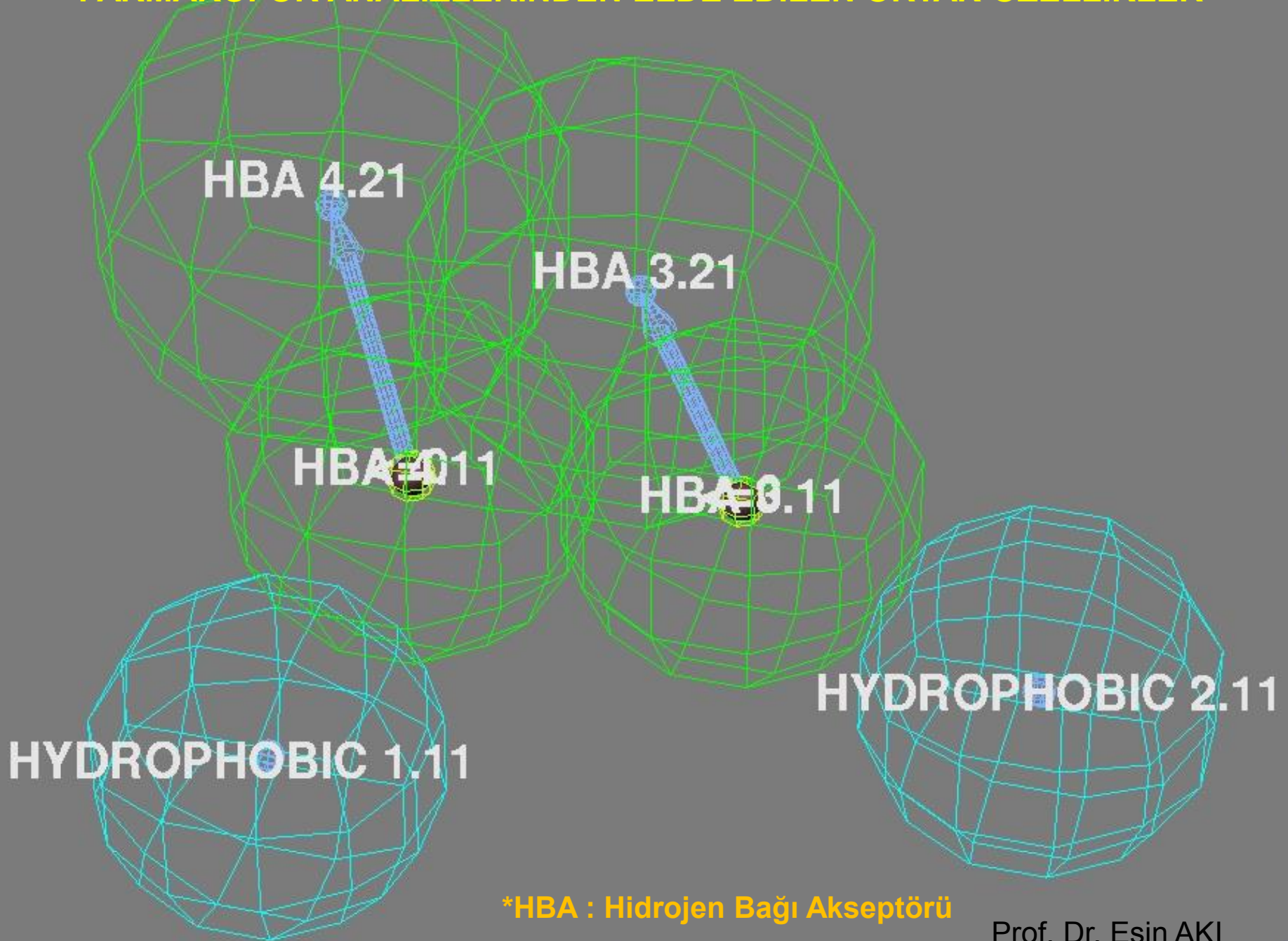
1a :  $IC_{50} = 17 \mu M$

3f :  $IC_{50} = 11.4 \mu M$





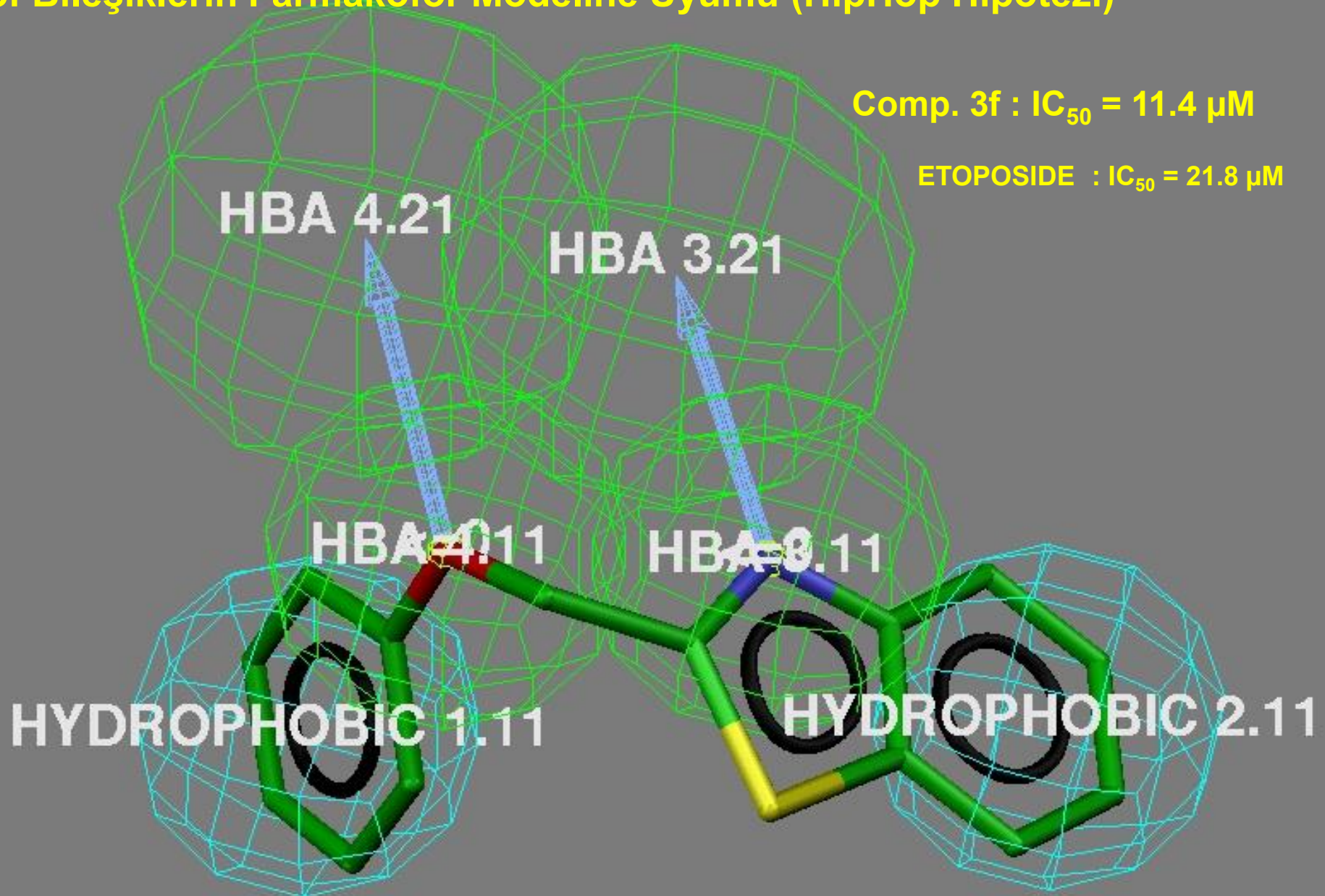
# FARMAKOFOR ANALİZLERİNDEN ELDE EDİLEN ORTAK ÖZELLİKLER



\*HBA : Hidrojen Bağı Akseptörü

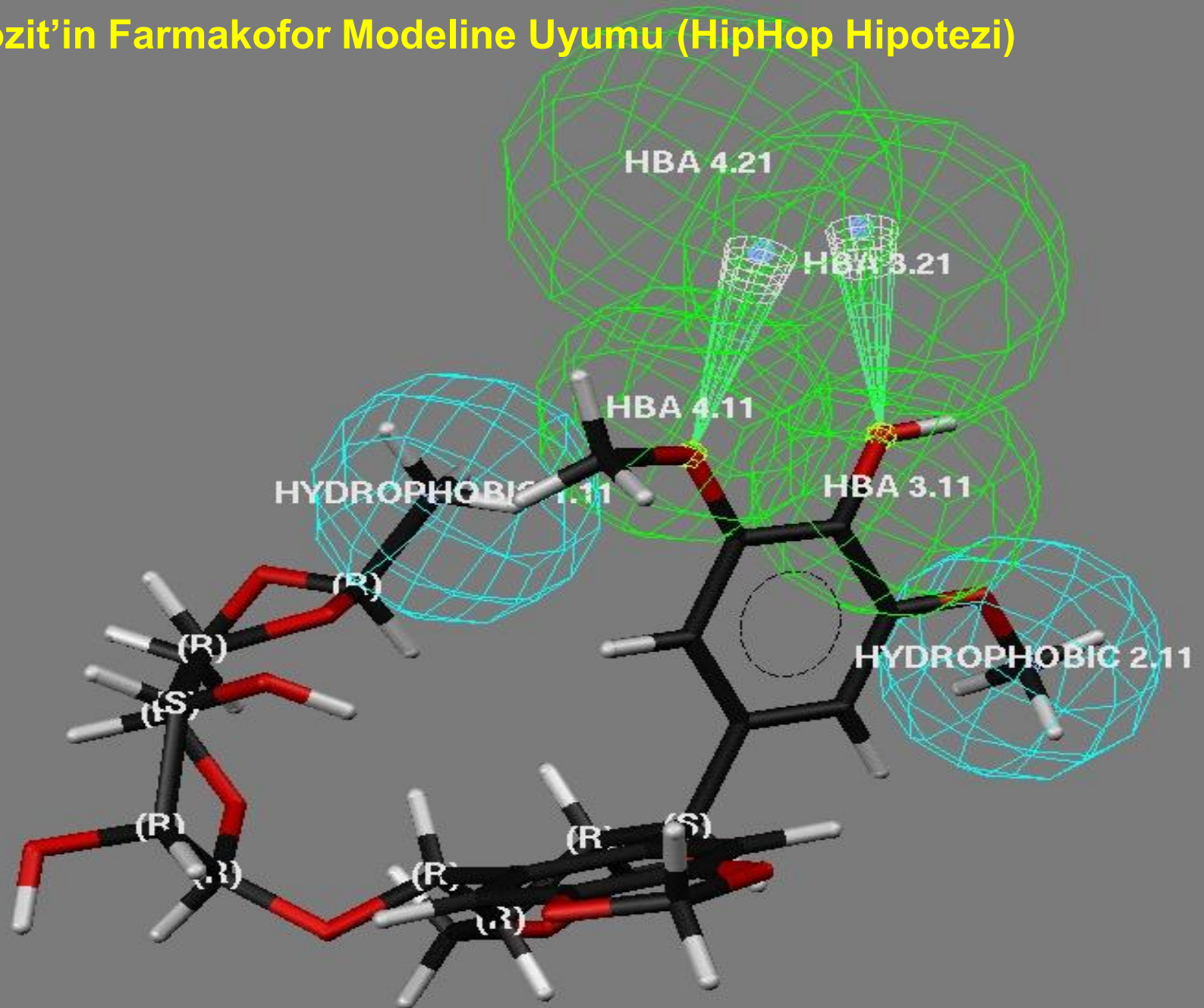


## 3f Bileşiklerin Farmakofor Modeline Uyumu (HipHop Hipotezi)



2-(Fenoksümetil) Benzotiyazol

# Etopozit'in Farmakofor Modeline Uyumu (HipHop Hipotezi)



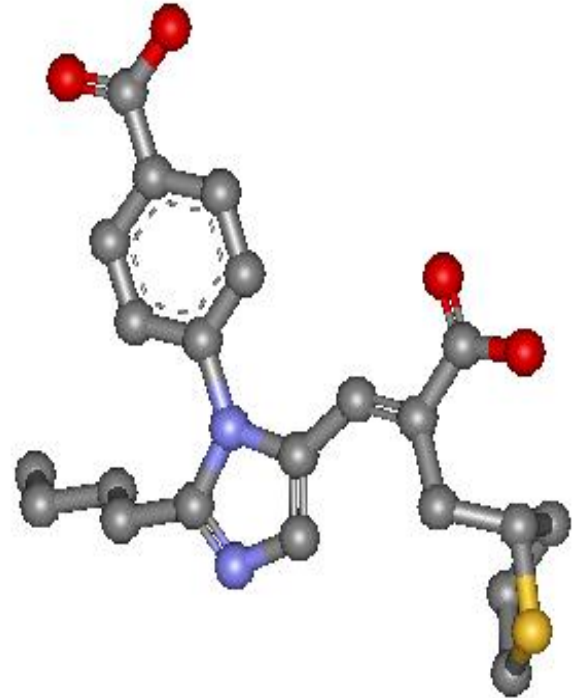
# Moleküler Modelleme Ürünü

TEVETEN® Eprosartan

Antihipertansif

(Angiotensin II reseptör antagonisti)

Smithkline Beecham



Weinstock, J. *et al.* *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1514-1517; Keenan, R. M. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1880-1892.

# Farmakofor Analizleri Ürünü

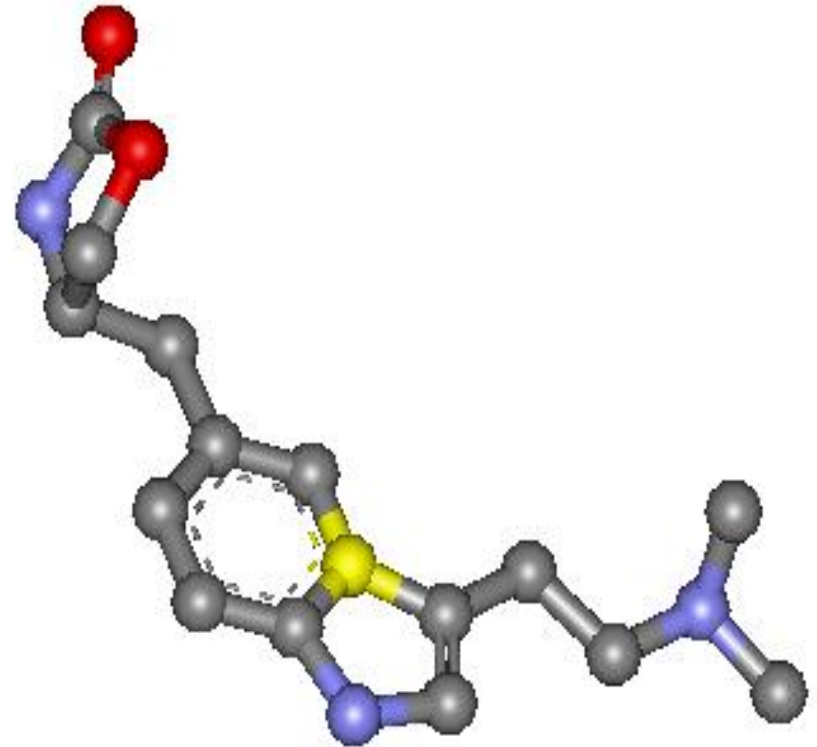
**ZOMIG® Zolmitriptan**

Migrain tedavisi

(5HT<sub>1</sub> agonisti)

Wellcome, Zeneca

- Moleküler Modelleme
- Farmakofor Analizleri

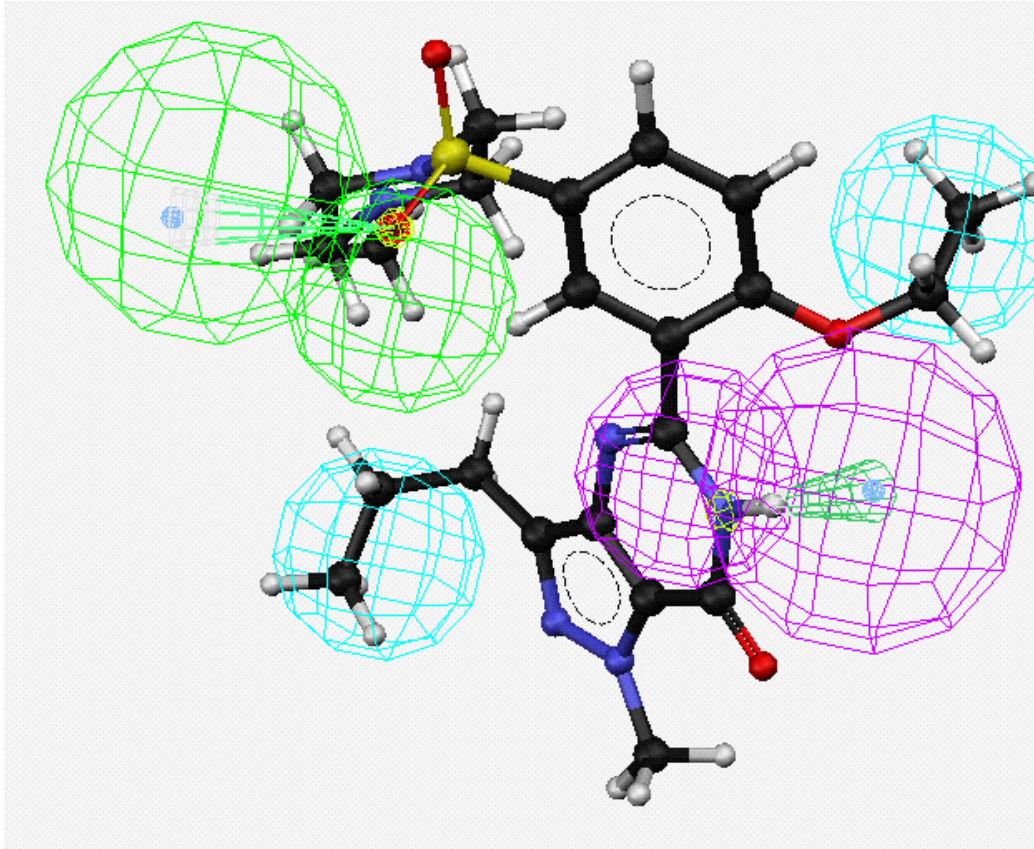


Glen, R. C. *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3566-3580.



# Farmakofor Çalışması

## Sildenafil VIAGRA



Ekins, S. et al. *Pharmacophore Perception, Development and Use in Drug Design*, Güner, O. F., Ed., **2000**, La Jolla, pp 269-288.