

**TÜRKİYEDE SATILAN BAZI SULFO GRUBU İLAÇLARIN
FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ
ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

Ecz. HÜDAİ DOĞU

**ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ YÖNETMELİĞİ UYARINCA
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALINDA
YÜKSEKLİSANS TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

Danışman: Doç. Dr. ÜMİT UÇUCU

EYLÜL 1994

**ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ**

15

Ecz.Hüdaî Doğu'nun YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "TÜRKİYE'de SATILAN BAZI SULFO GRUBU İLAÇLARIN FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

25/09/1994

üye : Prof. Dr. Nînpur NOYANALPANI

üye : Doç. Dr. İlhan İSİKDAĞ

üye : Doç. Dr. Ümit UÇUÇU

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 29.08.1994'ün ve ..14...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

ÖZET

Günümüzde yeni ilaç geliştirmeye yönelik olarak yapılan araştırmalarda, fizikokimyasal parametrelerin önemi büyüktür. Bileşiklerin moleküler özelliklerini bünyesinde taşıyan bu parametreler; sterik, hidrofobik ve elektronik özellikler olarak, üç ayrı grup altında toplanmaktadır. Moleküler özelliği bilinen bileşiğin, etkisi konusunda da bilgiler varsa, bu değerleri matematiksel olarak karşılaştırıp bir sonuca varmamız olasıdır. Bu amaçla, aynı ana yapıyı içeren homolog seriler tasarlanarak sentezlenir ve etkileri saptanır. Eldeki seriye ait bu bilgilerden, sonradan sentezlenecek aynı seri bileşiklerin etkilerini önceden tahmin etmek mümkün olmaktadır.

Bu araştırmada, ileride yapılacak Yapı-Etki (QSAR) çalışmalarına baz oluşturmak üzere, günümüzde piyasada yaygın kullanım alanı olan sulfonamid grubu ilaçlar ele alınmıştır. Çalışmalarda, bu grup bileşiklerin öncelikle literatürde kaydına rastlanmayan fizikokimyasal özelliklerinin üzerinde durulmuştur. Araştırmalar, teorik ve pratik olarak iki yönden yürütülmüş ve bulunan teorik değerlerin pratik değerlerle olan uyumu incelenmiştir.

Araştırmaların sağlıklı yürütülebilmesi için, tez kapsamındaki Sulfonamidlerin tanınma reaksiyonları ve spektroskopik özellikleri yeniden gözden geçirilmiş ve ayrıca genel sentez yöntemleri hakkında da bilgi verilmiştir.

SUMMARY

Recently, the importance of physicochemical parameters in the studies of new drug developments is great. These parameters including the molecular properties of compounds are classified under three groups, namely, steric, hydrophobic and electronic properties. If there is information on the activity of the compound whose molecular property is already known, it is possible to reach to a conclusion by comparing those values mathematically. For this purpose, homolog series which contain the same main structure are designed to be synthesized and their activities are determined. Using the information obtained from this series, it is possible to predict the activities of the compounds which belong to the same series to be synthesized later.

In this study, sulfonamide group of drugs, which are widely used commercially, nowadays, were investigated in order to form a basis for the structure-activity (QSAR) studies in the future. Physicochemical properties which could not be found in the literature were first examined. The experiments were carried on both theoretically and practically, and the correlation between the theoretical and practical values were evaluated.

For the reliability of the experiments, the diagnosis reactions and the spectroscopic properties of the selected compounds were reviewed and information on the general synthesis methods were given.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince göstermiş olduğu ilgi ve desteklerinden dolayı Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr.K.Hüsnü Can BAŞER'e, tez konumun seçiminde ve çalışmalarım sırasında bana her türlü yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Doç.Dr.Ümit UÇUCU ile Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr.İlhan İŞIKDAĞ'a, çalışmalarına katkıda bulunan, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma, arkadaşlarıma ve görevlilere en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| ÖZET..... | IV |
| SUMMARY..... | V |
| TEŞEKKUR..... | VI |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. KAYNAK TARAMASI..... | 3 |
| 2.1. N ¹ - Heteroaromatik Sulfonamidler..... | 7 |
| 2.2. Yeni Sulfonamidler..... | 11 |
| 2.3. Sulfonamidlerin Etki Mekanizmaları..... | 15 |
| 2.4. Rezistans Oluşumu..... | 17 |
| 2.5. Yapı-Etki İlişkileri..... | 17 |
| 2.6. Sulfonamidlerin Farmakokinetiği..... | 20 |
| 2.7. Sulfonamidlerin Yan Etkileri..... | 20 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEMLER..... | 22 |
| 3.1. Kullanılan Materyal, Kimyasal Madde ve Aletler..... | 22 |
| 3.1.1. Materyal..... | 22 |
| 3.1.2. Kimyasal Maddeler..... | 22 |
| 3.1.3. Aletler..... | 22 |
| 3.2. Yöntemler..... | 22 |
| 3.2.1. Partisyon Katsayısı (log P) Hidrofobik Parametresinin Hesaplanması..... | 23 |
| 3.2.2. Parakor..... | 26 |
| 3.2.3. Molar Kırılma (Molar Refraktivite, MR).... | 28 |
| 3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)..... | 31 |
| 3.3. Genel Sentez Yöntemleri..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 4. DENEYSEL BULGULAR..... | 35 |
| 4.1. Tanınma Reaksiyonları..... | 35 |
| Kütle Spektrumları..... | 36 |
| 4.2. Miktar Tayinleri..... | 38 |
| 4.2.1. Deneyin Yapılışı..... | 38 |
| 4.3. R_m Hidrofobik Parametresi Tanımı..... | 39 |
| 4.3.1. Deneyin Yapılışı..... | 39 |
| 4.4. $\log P$ Tayinleri..... | 39 |
| 5. SONUC ve TARTISMA..... | 42 |
| KAYNAKLAR DIZINI..... | 43 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 52 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

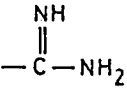
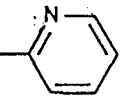
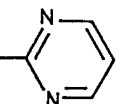
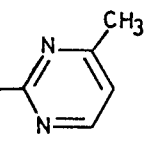
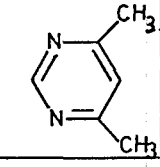
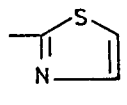
ilacın etki mekanizmasını açıklayabilmek için, biyolojik etkisi ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında ilişkiler kurulur. Bunun için de ilacın organizmaya verilmesinden atılımına kadar geçen süre içinde ne gibi kimyasal olayların cereyan ettiğini bilmek çok önemlidir. Yapı etki çalışmaları kapsamında yürütülen bu araştırmaların (QSAR), ilaç tasarımı ve geliştirilmesinde önemli bir yeri vardır.

Bu tür çalışmalarda hedef olay, ilacın etkileşmesidir. Etkileşme ilaçla organizmanın endojen maddelerinden bir tanesi arasında meydana gelir. Bu durumda, ilaçla etkileşen enzimin doğal görevi engellenir ve kendisinden beklenen görevi yapamaz hale gelir. Organizmada bulunan ve tüm olayları katalize eden enzimler protein yapısında bileşiklerdir. Bunun dışında, organizmada diğer endojen maddeler olarak, prostaglandinler, mukopolisakkaritler, steroidal yapıda bileşikler ve serotinin bulunmaktadır.

Enzim yapısını meydana getiren protein molekülleri peptid bağları yaparak uzun zincirler oluştururlar. Protein molekülünün çeşitli yerlerinde kaviteler, cepler ve mağara benzeri boşluklar vardır. Bu boşluklar, hacimlerine uygun olarak, ilaç moleküllerini içlerine alırlar. Protein molekülündeki boşluk etki yoresidir. Bu yöre içine giren molekül, taşıdığı özellikleri ile bir etkileşmeye uygunsa, makromolekül niteliğindeki protein molekülü ile ilaç molekülü arasında etkileşim başlar. İlaç molekülünün etkileşmeye yönelik özelliklerini, fizikokimyasal parametreler denilen moleküler özellikleri belirler. Eger etkileşmeyi ortaya çıkaran bu güçler tanımlanabilir ve ölçülebilirse, molekülün etki yeri ile nasıl etkileşebildiğini açıklamak mümkün olur. Bu da, ilacın hem etki mekanizmasının ortaya çıkarılması hemde daha iyi ilaçların tasarlanması için, gerekli bilgilerin açığa çıkması yönünden, avantajlı bir çalışmadır.

Tez kapsamında, yukarıda açıklanan bilgilerin ışığı altında, bazı sulfonamid türevlerinin (Tablo 1), fizikokimyasal özellikleri yönünden incelenmesi amaçlanmıştır.

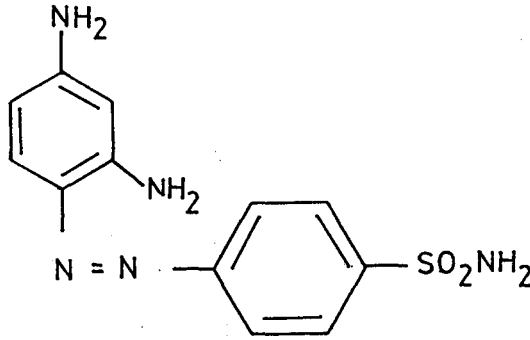
Tablo 1. Bileşiklere ait Fizikokimyasal Parametre Değerleri

| Bileşik No. | R | Farmakope Adı | Hidrofobik Parametreler | | | Sterik Parametreler | | | Elektronik Parametre | |
|-------------|---|----------------------------|-------------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|----------------------|-------|
| | | | R _M | log P | | Par | M.A | M.R | | MCI |
| | | Teo. | | Prat. | | | | | | |
| 1 | -H | Sulfanilamid ⁺ | -0.36 | -0.87 | -0.83 | 284.9 | 172.2 | 46.24 | 2.88 | 10.08 |
| 2 |  | Sulfaguanidin ⁺ | — | -0.99 | -1.22 | 325.7 | 214.2 | 56.08 | 5.63 | 12.00 |
| 3 |  | Sulfapiridin ⁺ | — | 0.60 | 0.58 | 413.6 | 249.2 | 68.54 | 4.44 | — |
| 4 |  | Sulfadiazin ⁺ | 1.24 | -0.07 | -0.13 | 404.2 | 250.2 | 69.30 | 4.73 | 6.52 |
| 5 |  | Sulfamerazin ⁺ | 0.90 | 0.33 | 0.13 | 396.8 | 264.3 | 74.00 | 5.15 | 6.98 |
| 6 |  | Sulfametazin ⁺ | 0.74 | 0.62 | 0.70 | 389.4 | 278.3 | 78.65 | 5.57 | 7.70 |
| 7 |  | Sulfatiazol ⁺ | 0.79 | 0.21 | 0.35 | 397.2 | 255.3 | 65.31 | 4.35 | 7.25 |

2. KAYNAK TARAMASI

Sistemik antibakteriyel etkiye sahip olan sulfonamid grubu ilaçların orijini bu asrın başlarına dayanmaktadır. Penisilin ve türevlerinin tedavi alanına girişine kadar, başarılı bir şekilde kullanılan kemoterapötikler olan sulfonamidler, daha sonra güncelliklerini kaybetmelerine rağmen, yine de özellikle bazı infeksiyon türlerinde kullanımları süren, tedavisi ve maliyeti ucuz olan güvenilir nitelikli ilaçlardır.

İlk olarak, Mietzch ve Klarer, sulfonamid radikali içeren bir yapı olan Prontosil'i sentezlediler (1).

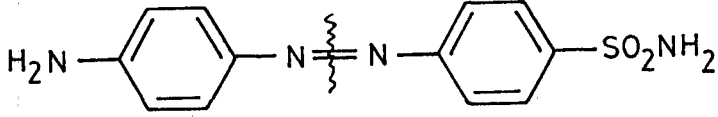


1932 yılında Domagk tarafından yapılan bir çalışmada, streptokok ile infekte fareler ve stafilokok ile infekte edilmiş tavşanlarda prontosil'in koruyucu özellik gösterdiği ancak in vitro olarak etkisiz olduğu gözlenmiştir (2). Burada etkinin -N=N- yapısından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Prontosil ile ilk klinik başarı, stafilokok sepsisi üzerine Foester'e aittir (3).

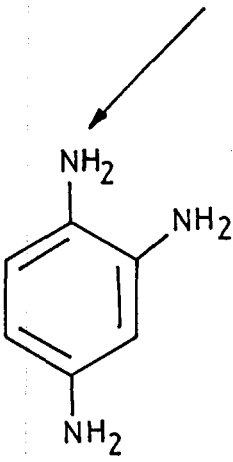
Trefouel, Nitti ve Bovet, Pariste, Pasteur Enstitüsünde yaptıkları çalışmalarda, bu sınıftan bileşiklerde yapısal modifikasyonlar uygulayarak bir dizi azoboyar madde sentezlediler. Bu maddeler üzerinde yaptıkları etki çalışmalarını sonucunda, molekülde antibakteriyel aktiviteden sorumlu yapının sulfonamid grubu olduğunu ortaya koydular (4,5).

Bu bağlamda in vitro olarak etkisiz olan prontosil, organizmaya verildikten sonra, diazo yapısı üzerinden uğradığı parçalanma sonucu iki metabolit oluşmakta ve bunlardan birinin aktif olduğu düşünülmektedir.

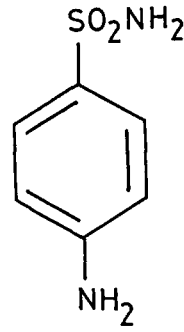


Prontosil

P-[(2.4-diaminofenil)-azo]benzen sulfonamid

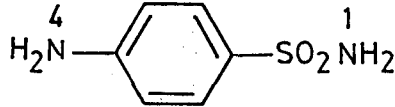


1.2.4-triaminobenzen(INAKTİF)



Sulfonamid (AKTİF)
P-amino-sulfonamid

Sulfonilamid yapısı ilk olarak Gelmo tarafından 1907 yılında sentezlenmiştir (6). Türevleri "Sulfonamidler" adı altında toplanırlar. Ana grubu, p-aminobenzensulfonamid yapısı oluşturur ve aşağıdaki şekilde formüle edilir.



Süstitüe sulfonamidler, aromatik amino grubu azotu (N^4) ve amido grubu azotu (N^1) üzerinden süstitüsyonlarla gerçekleştirilmektedir. Genellikle N^1 -süstitüe türevleri ilaç olarak kullanılmaktadır.

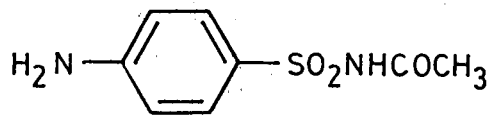
Sulfonamidler yarılanma ömürlerine göre (ilacın yarısının atılması için gerekli zaman) 3 sınıfa ayrılırlar:

a) Kısa etkili olanlar (Yarılanma ömürleri 10 saatin altında)

b) Orta etkili olanlar (" " 10-24 saat arası)

c) Uzun etkili olanlar (" " 24 saat'in üstü)

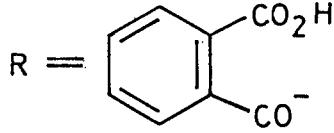
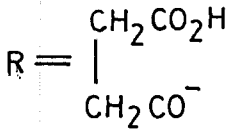
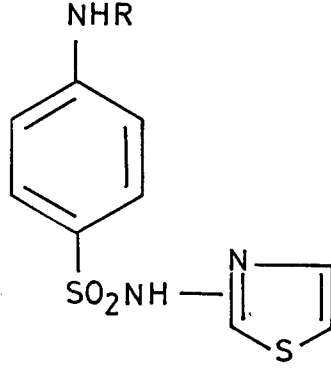
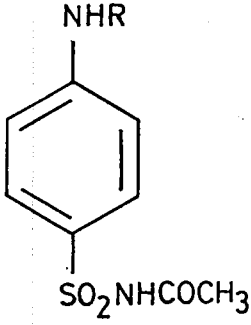
N¹ -alkil, arilalkil, sikloalkil ve karboaril derivelere az veya hiç olmayan aktivitelerinden dolayı klinikte kullanılmayan preparatlardır. N¹ - aril sübstitüe bileşikler ise hem biyolojik aktiviteleri hemde yararlı fiziksel özelliklerinden dolayı çok önemlidirler. Kuvvetli asit formda bu bileşikler çok çözünebilir sodyum tuzları haline getirilebilir ve iritasyon olmayan solusyonları yapılarak oftalmolojide geniş bir alanda kullanım imkanı vermiştir (7,8). Bu amaçla kullanılan sulfasetamid; sulfanilamid ve sulfadiazin'e göre in vitro ortamda bazı organizmalara karşı oldukça etkindir. Bu etkinliğinin yanında kolay absorbe edilen ve böbreklerde kristalizasyon tehlikesi göstermeyen özelliklere sahiptir.



Sulfasetamid

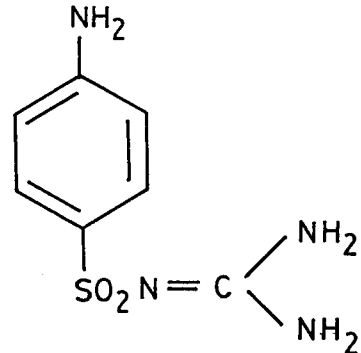
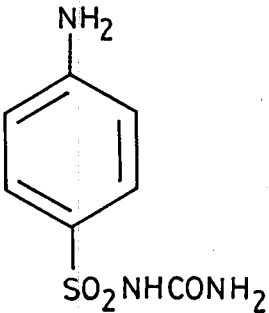
N¹ - heterosiklik sulfanilamidlerin N¹-asetil türevleri, in vitro olarak inaktif olmalarına rağmen, benzer bileşiklerle karşılaştırıldığında lezzet açısından daha iyi olmaları, aynı zamanda barsaklarda kantitatif deasetilasyona uğramaları gibi özelliklerinden dolayı likid ilaçlarda kullanım alanı bulmuştur (9,10).

N^4 -ftalil ve N^4 -süksinil-sulfasetamid gibi sulfasetamid'in N^4 -karboksiaçil deriveleri ve N^4 -ftalil süksinilsulfatiazol gibi N-heterosiklik sulfonamidler'in oldukça çözünürlüğü yüksek nötral sodyum tuzları, parenteral kullanım için geliştirilmiştir (11,12).



Yukarıda adı geçen bileşikler in vitro ortamda etkisiz ve oral kullanımlarında pratik olarak absorpsiyonları zordur. Ancak barsaklarda deasetile olup aktif metabolitlere dönüşürler. Bu yüzden intestinal infeksiyonlarda kullanım alanı bulmuşlardır. Çok az absorbe olmaları ve çabuk atılımları gibi özellikleri nedeniyle toksik etki bakımından korkulmadan yüksek dozlarda oral kullanımı mümkün olan yapılardır.

N^1 - karbonik asit deriveleri arasında sulfakarbamid ve sulfaguanidin ilgi çeken moleküllerdir (13-15).



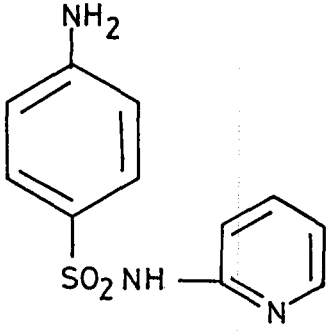
Sulfakarbamid in vivo ortamda çok etkin olmamasına rağmen çabuk emilim ve atılım özelliklerinden dolayı pyelit ve Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde yer almıştır. Sulfaguanidin ise in vitro ortamda sulfanilamid'den daha aktiftir. Gastrointestinal kanaldaki absorpsiyonu zor ve düşük olmasına rağmen yüksek dozlarda kullanım toksisiteye neden olmaktadır.

2.1. N¹ -Heteroaromatik Sulfonamidler

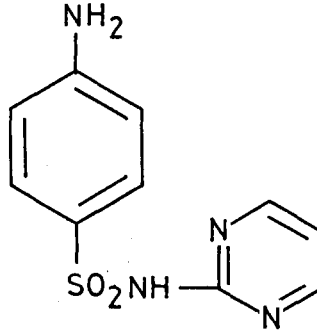
Bu grup sulfonamidler terapötik önemi büyük olan bir sınıftır. N¹ -heterosiklik kalıntı üzerinde yapılan değişiklikler ile, daha yararlı, daha aktif, antimikrobik spektrumun daha geniş ve farmakokinetik özellikleri daha farklı sulfonamidler türetmek mümkündür.

Literatürde 1938 yılında kayıtlı bulunan sulfapiridin, pnömoni de klinik kullanımı olan ilk sulfonamidlerdendir (16). Sulfapiridin dışındaki tüm klinik kullanımı olan N¹ -heterosiklik sulfonamidler 6 üyeli halka sistemi içinde birden fazla hetero atom içerirler. Diazinlerden pirimidin, piridazin ve pirazinler çok iyi aktivite gösterirken özellikle pirimidin türevlerinin tedavi alanındaki yeri dikkat çekicidir (17).

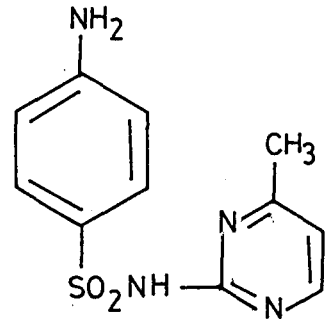
Heterosiklik halkanın 2 veya 4. konumundan sulfonamide bağlanmasıyla oluşan bileşikler oldukça aktiftirler. Uzun etkili, düşük toksisiteli, geniş spektrumlu antibakteriyel etkili olan sulfadiazin, bu aktif bileşiklerin ilklerindendir (18). Sülfadiazin, uzun süre, çalışmalarda aktivite karşılaştırma maddesi olarak kullanılmış, daha sonra sulfamerazin ve sulfametazin terapi alanına girmiştir (18-22).



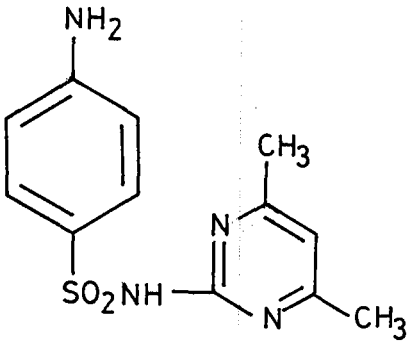
Sulfapiridin



Sulfadiazin



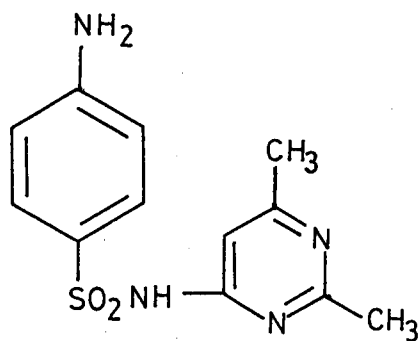
Sulfamerazin



Sulfametazin

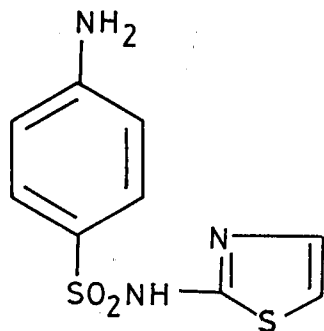
Sulfamerazin, sulfadiazin'e göre kolay absorbe edilen, yavaş atılımlı ve pH 7.0 de suda çok çözünen bir yapıdadır. Sulfametazin ise pH 5.5 da sulfamerazin'e göre daha çok çözünen, in vitro ve in vivo ortamlarda sulfadiazin ve sulfamerazin'e göre daha az aktif olup bu özellikler sulfametazine diğer iki bileşiğe göre tolerans ve klinik avantaj sağlamaktadır. Bu üç sulfo grubu molekülün birbirlerinden farklı özelliklere sahip olması üçünü bir arada, "triple sulfa" şeklinde kullanılma olanağı tanımış ve bu şekil kullanımda kristalüri, tolerans aktivite, plazma ve dokularda uzun periyotlarda yüksek konsantrasyonlarda kalma gibi olumlu etkenleri bir araya getirmiştir (23,24).

Bir başka yararlı "disulfa" kombinasyonu da sulfadiazin ve sulfizomidin kullanılarak yapılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır (25).



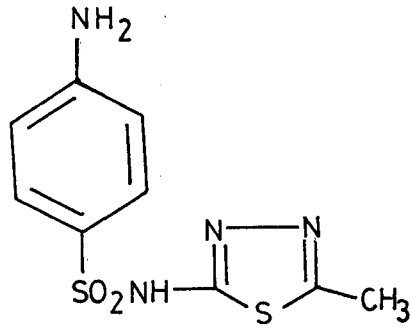
Sulfizomidin

Klinik kullanımı olan beş üyeli heterosiklik halka içeren sülfö ilaçlarının heterosiklik halkalarında da iki veya daha fazla hetero atom vardır. Çok aktif bileşikler içerisinde tiyazol, oksazol, izoksazol, 1,3,4-tiyadiazol ve pirazol halkası içerenleri sayabiliriz. Halka içi NH şeklinde aktivite çok azdır. Buna karşın N-aril ve N-alkil sübstitüe bileşikler daha aktif olup, klinik kullanım alanı bulmuşlardır. Sulfafenazol haricindeki 5 üyeli heterosiklik bileşiklerde bulunan bir veya iki CH₃ grubu yağda çözünürlüğü arttırmakta ve moleküle yararlı katkılar yaparak protein veya folat enzimine bağlanmayı kolaylaştırmaktadır. Bu bileşiklerde sübstitüentin hetero halkadaki pozisyonu aktivite anında son derece önemlidir. Bu grubun iki üyesi olan sulfatiazol geniş antibakteriyel spektrumu ve yüksek terapötik indeksi ile sulfapiridinin yerini almıştır (26).



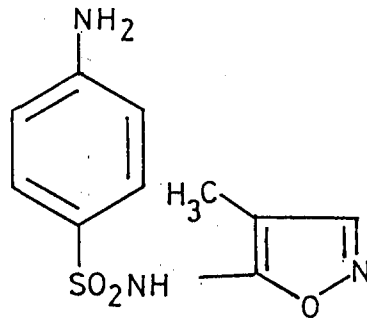
Sulfatiazol

Tiyazol halkasının alkil grupları ile süstitüsüyonu etkiyi arttırmazken, 4-fenil kalıntısının süstitüsüyonu ile hem aktivite artmakta hemde toksisite yükselmektedir. Tiyazol halkasının 3.konumuna katılan N atomu ile meydana gelen 1,3,4-sulfatiyadiazolde de aktivite açısından bir değişiklik olmamaktadır. Bu halkaya 5 konumunda bir CH₃ süstitüentinin ilavesi ile oluşan sulfametizol'de antibakteriyel aktivitenin arttığı, çözünürlüğün fazlalaştığı, absorpsiyon ve atılımın kolaylaştığı görülmektedir (27,28).



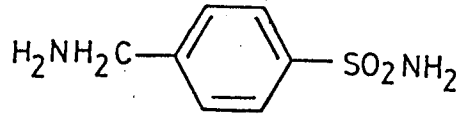
Sulfametizol

Sulfametizolde antibakteriyel aktivitenin yanında, metil grubunun etil veya isopropil grubu ile yer değiştirmesi sonucu oluşan hipoglisemik aktivite vardır. Beş üyeli heterosiklik halka içeren sulfonamidlerden sulfizoksazol, sulfadiazinden daha az etkili olmasına rağmen tolere edilmesi daha kolay, daha yüksek çözünürlüğü ve hızlı atılımı olan bir moleküldür. *Proteus vulgaris* ve *Escherichia coli*'ye karşı olan aktivitesi nedeni ile üriner sistem infeksiyonlarında kullanılma özelliğini kazanmıştır (29,30).



Sulfizoksazol

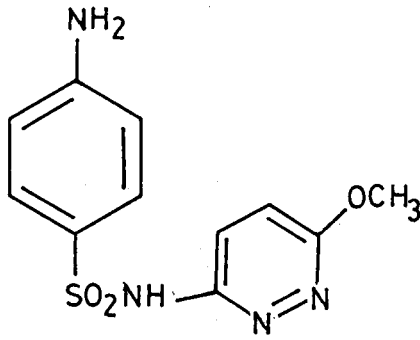
Sulfonamidlerin 4-sübstitüe türevlerinden sadece 4-aminometilbenzensulfanilamid önem arz etmektedir. Diğer organizmalar dışında anaerobik bakterilere de etkin olan bu molekül aynı zamanda diğer sulfonamidlere rezistans kazanan bakteri türlerine karşı da kullanılmaktadır (31).



4-aminometilbenzensulfanilamid

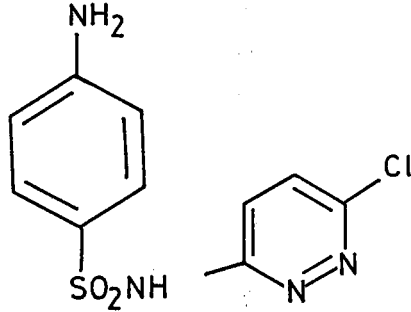
2.2. Yeni Sulfonamidler

Sulfonamid tedavisindeki büyük gelişmeler, farmakokinetik çalışmaları ile ortaya çıkan dozaj uygulama metodları yardımıyla gerçekleşmiştir. Eski sulfonamidlerden olan sulfadiazin ve sulfamerazin 17-24 saat gibi uzun yarılanma ömrüne sahip olup, uygulamaları önerilenden daha az sıklıkta olduğu bilinmektedir. Yine uzun etkili eski sulfonamidlerden olan sulfamerazin ve sulfaproksalin komponentlerinin kullanımı günde 3 kez olarak belirtilmiştir. Yeni sulfonamid çağı 1956 da sulfametoksipiridazin'nin devreye girmesiyle başlamış ve 37 saat gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahip bu bileşimin günde 1 kez kullanılması tavsiye edilmiştir (32,33).



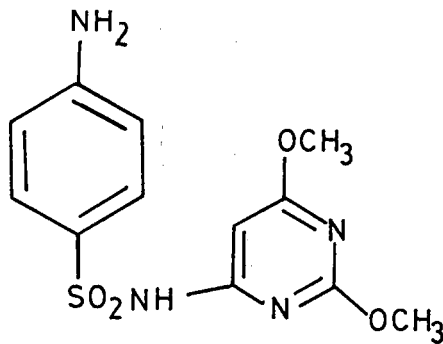
Sulfametoksipiridazin

Sulfametoksipiridazin sentezinde ara ürün olan sulfaklorpiridazin, 7 saatlik yarılanma ömrüne sahip üriner sistem infeksiyonlarında kullanılan bir antibakteriyel sulfonamid'tir (34).



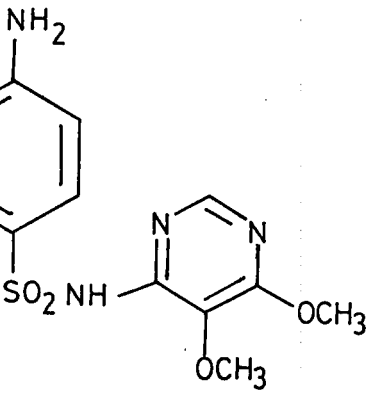
Sulfaklorpiridazin

Yaklaşık 40 saatlik yarılanma ömrü olan sulfadimetoksin 1959 yılında tedavi alanına girmiştir (35,36).

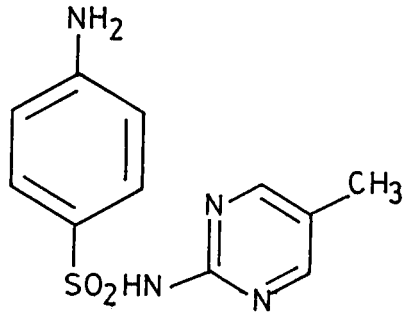


Sulfadimetoksin

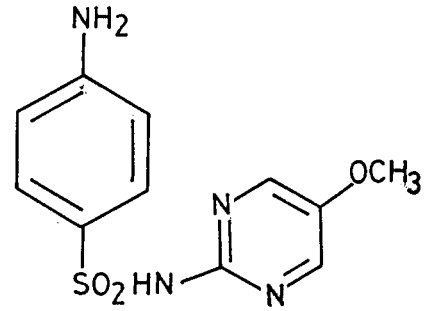
Yarılanma ömrü 150 saat olan sulfametoksin için haftada 1 kez alınması uygun görülmüştür. Yine sulfametildiazin, sulfametoksi diazin'lerin yarılanma ömürleri 36 saat, sulfametoksipirazinin ise 65 saattir (37-40).



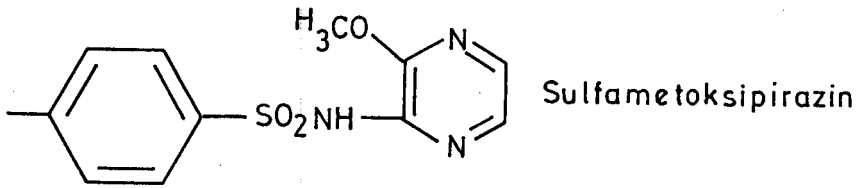
Sulfametoksin



Sulfametildiazin

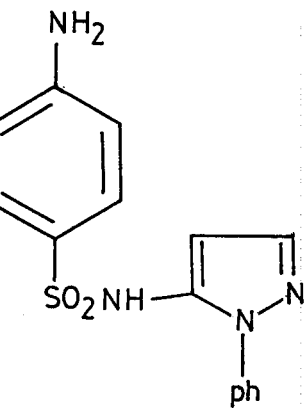


Sulfametoksidiazin

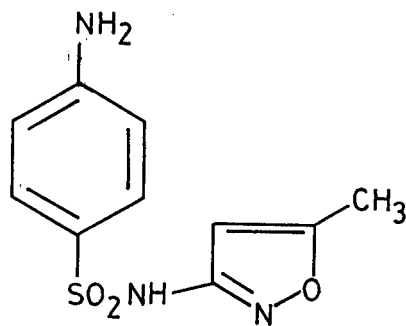


Sulfametoksipirazin

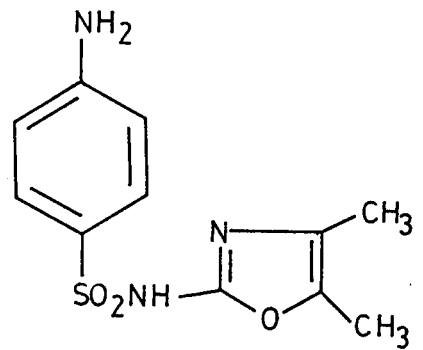
Sulfafenazol, sulfametoksazol ve sulfamoksol; yarı ömürleri 11 saat olan kısa etkili sulfonamidlerdir (41-43)



Sulfafenazol



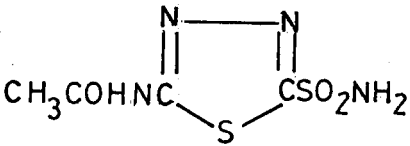
Sulfametoksazol



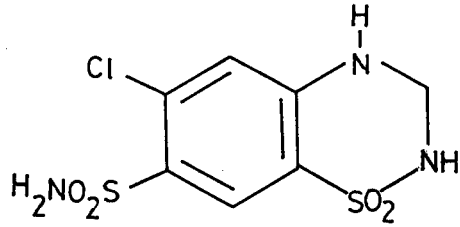
Sulfamoksol

Geniş spektrumlu yeni sulfonamidlerden olan sulfaklomid, diğerlerine göre daha az toksik, plazmada yüksek konsantrasyonda bulunabilen ve alan hastaya alkali solusyon gerektirmeyen bir moleküldür (44). Sulfa-1-etilsistoin ise sulfizoksazol ve sulfisomidin'e göre in vivo ortamda daha etkili olan, çözünürlüğü fazla, hızlı absorpsiyona sahip, kolay atılımlı bir sulfo türü olup daha çok üriner sistem infeksiyonlarında kullanılmaktadır (45).

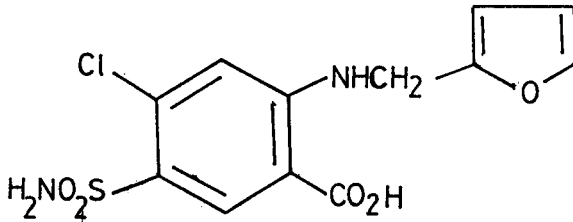
Sulfonamidlerin antibakteriyel etkileri yanında zayıftan kuvvetliye doğru gelişen yan etkileri sonucu bazı başka tür etkili drogların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Diüretik etkileri ile bilinen karbonik anhidraz inhibitörleri (46-49) ki onlara en iyi örnek asetazolamid; hidroklortiyazid ve furosemid gibi salüretikler (50-52) bu grupta seçkin türlerdir.



Asetazolamid

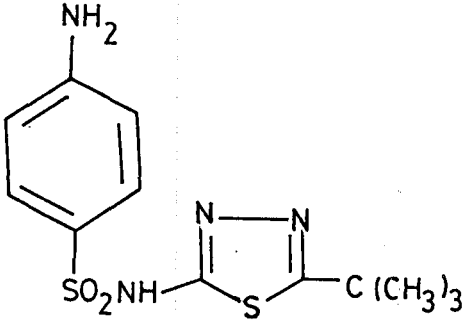


Hidroklor tiyazid

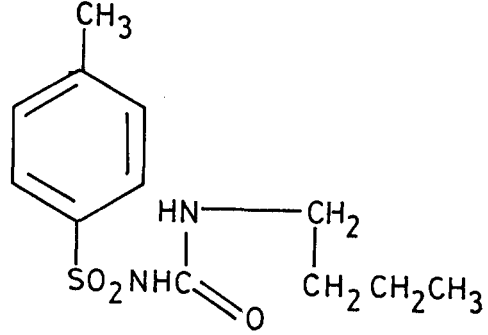


Furosemid

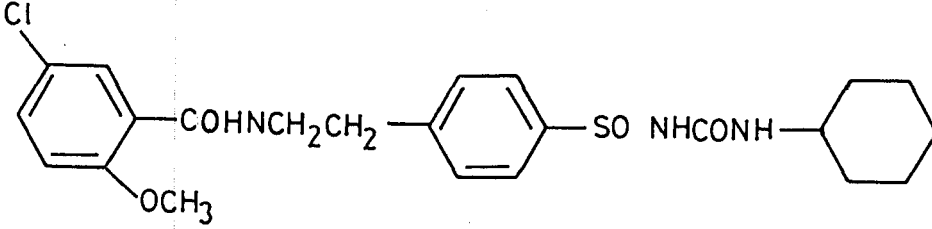
Antidiyabetik etkili sulfonamidlerden Glibutiyazol, Karbutamid ve glibenklamid (53-55) ve tubular transport inhibitörlerinden Probenesid (56) önemli moleküllerdendir.



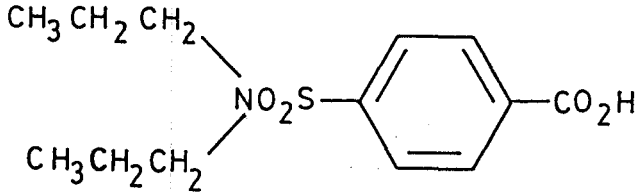
Glibutiyazol



Karbutamid



Glibenklamid

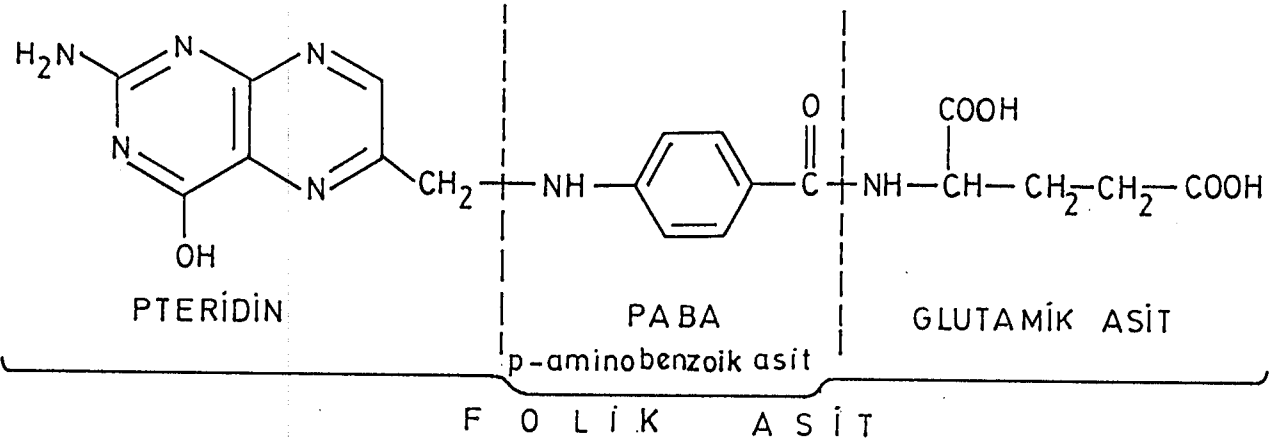


Probenesid

2.3.Sulfonamidlerin Etki Mekanizmaları

Sulfonamidlerin antimikrobiyal etkilerinin, enzimatik bir seviyede gerçekleşen bir mekanistik doğrultusunda ortaya çıktığı bilinmektedir. Bakterilerin hücre duvarlarını yapabilmeleri için folik asit'e gereksinimleri vardır.

Alçak yapılı canlılar grubunda olan bakteriler folik asit sentezini kendileri yaparlar. Yüksek yapılı canlılarda ise durum farklıdır ve folik asit gereksinimi dışardan alınmakla sağlanır. Folik asit yapı olarak üç kısım içerir (57,58).



Folik asit sentetaz enzimi yukarıdaki üç parçayı birleştirerek folik asit molekülünü meydana getirir (59). Sulfonamid, bakterinin sentez sırasında p-aminobenzoik asit'i kullanmasını engelleyerek etki gösterir. Bu etkileşim selektif olarak bakteri düzeyinde gerçekleşirken, bakteri tarafından istila edilmiş olan yüksek yapılı canlı etkilenmez. Bir katalizlenme reaksiyonu olan bu sentezde sulfonamid, PABA ile yapısal benzerliği nedeniyle enzim tarafından tutulur ve dihidropteridin ile kondanse edilmeye çalışılır. Ancak bu reaksiyon gerçekleşemez ve sentez bu basamakta son bulur. Hücre duvarı için folik asit üretemeyen bakterisinde üremesi durmuş olur (60-63). Sulfonamidler bakteri hücresinde PABA'nın antimetaboliti olarak görev yaparlar ve dihidrofolat sentetaz'a karşı PABA ile yarışırırlar. Yani bu etki kompetitif bir mekanizma ile yürür. Folik asit sentetaz enzimini yanıltan faktörler molekül uzunluğu, şekli ve elektronik durumlardır. Ortamda PABA miktarının artması sulfonamidlerin inhibitör etkisini azaltır veya ortadan kaldırır.

Sulfonamidler genellikle bakteriyostatik, çok yüksek konsantrasyonlarda kullanılırsa bakterisid etki gösterirler.

2.4. Rezistans oluşumu

Dış ortamdan folik asit uptake'i yapan veya yeterli miktar PABA sentezleyen ya da sulfonamidleri parçalayan enzim salgılayan bakterilerin sulfonamidlere karşı doğal rezistansı vardır (64-66). Rezistans oluşumunda çeşitli mekanizmalar rol oynar:

- a) PABA sentezinin bakteride artmış olması,
- b) Sulfonamidlere karşı Dihidrofolat sentetaz enzim afinitesinin azalması,
- c) Hücre membranının sulfonamide permeabilitesinin azalması veya bakteri hücre membranının folik aside karşı permeabilitesinin artması,

Sulfonamidler için çapraz rezistans söz konusudur. Yani bir sulfonamide rezistans kazanmış bir bakteri diğerine de rezistanstır.

2.5. Yapı-Etki ilişkileri

Önceleri antibakteriyel etkileri ile tanınan sulfonamidler üzerindeki çalışmalar, daha sonra bu bileşiklerin karbonik anhidraz inhibitörü, diüretik ve antidiyabetik özelliklerinin açıklanmasıyla daha büyük boyutlarda süre gelmiştir. Etkilerinin yalnız molekül üzerinde yapılan modifikasyonlarla değil fizikokimyasal özellikleriyle de değişikliğe uğradığı saptanmıştır (67).

Sulfonamidlerin yapıları ile etkileri arasında yapılan incelemeler şu sonuçları ortaya çıkarmıştır:

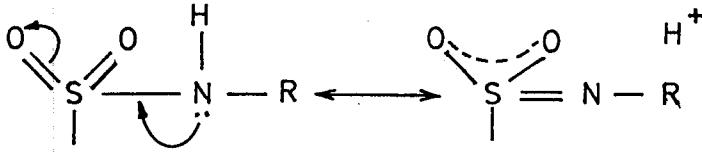
I- Aktivite için benzen halkası üzerinde 1,4 pozisyonlarında amino ve sulfonil radikalleri şarttır. Amino grubu süstitüe veya nonsüstitüe olabilir.

II- Benzen halkasının başka bir halka sistemi ile değiştirilmesi veya üzerine süstitüent katılması etkiyi düşürmekte veya yok etmektedir.

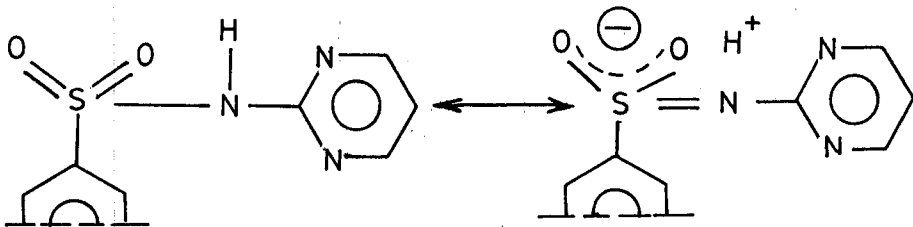
III- SO_2NH grubunun $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4(-p-\text{NH}_2)$, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4(-p-\text{NH}_2)$, CONH_2 , CONHR veya $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}$ ile değişimi etkiyi çok azaltmakta veya tamamen ortadan kaldırmaktadır.

IV- N^1 -monosübstitüsyonu çok aktif bileşiklerin oluşmasına neden olmakta ve özellikle bu sübstitüsyonda heteroaromatik yapılar istenmektedir. N^1 -disübstitüsyonu ile genelde inaktif bileşikler elde edilmektedir.

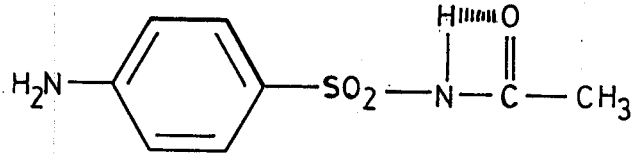
Sulfonamidlerin PABA asit tarafından antagonize edilen bakteriyostatik aktiviteleri ile fizikokimyasal parametreleri arasındaki ilişkiler bu grubun keşfinden beri çalışılmaktadır. Bu çalışmalarda dikkate değer en önemli nokta aktivitenin iyonizasyon derecesi (pK_a) ile olan ilişkisidir (68,69). Sulfonamidlerin çözünürlükleri ile lipofilik tabakaları geçişleri arasındaki doğrudan ilişki şöyle açıklanabilmektedir; iyonizasyon için kükürde elektron gelmeli ve çifte bağlı oksijenin bağını açmalıdır.



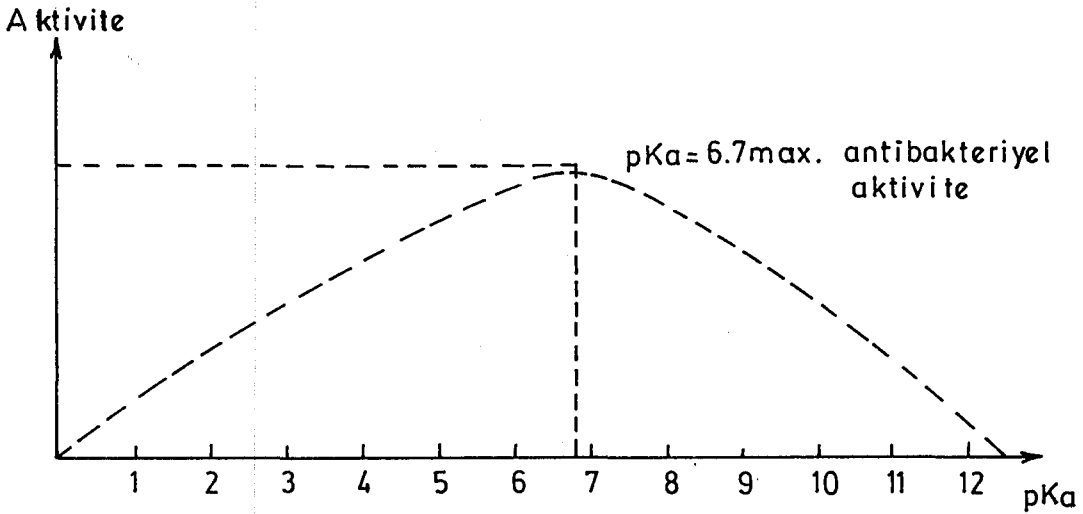
Burada H^+ ne kadar uzaklaşırsa, iyonizasyon o derece büyük olur. Bu da R grubunun özelliğine bağlıdır. Örneğin sulfodiazinde proton uzaklaşması kolaydır.



Sulfasetamidde ise karbonil "O" ni nedeni ile ($-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$), proton karbonil bağının etkisi altında kalır.



Antibakteriyel aktivite ordinat, pKa absis olarak bir grafik çizildiğinde pKa=6-8 arasındaki değerlerde antibakteriyel etkinin maksimum olduğu saptanmıştır (70).



Şekil 1. Antibakteriyel etkinin grafiği

Bu durumda bir karşılaştırma yapıldığında pKa= 10.43 olan sulfonilamid ile pKa= 5.38 olan sulfasetamid'in etki bakımından uygun olmadığı, pKa= 6.48 olan sulfadiazin'inin ise etki açısından uygunluğu görülmüştür.

Sulfonamidlerin proteinlere bağlanmaları aktivite açısından çok önemlidir. Bu bağlanma geri dönüşümlüdür ve bazı etkenlerin bir fonksiyonu olarak bilinir. İlacın konsantrasyonu, bağlanma yerlerinin gücü ve kapasitesi bu etkenler içinde yer alır. N⁴-asetil türevi sulfonamidler N¹-süstitüe türevlerine göre proteinlerle daha kuvvetli bağlar yapar. Ancak bugüne kadar sulfonamidlerin bağlanma mekanizmalarıyla ilgili bir çok çalışma yapılmasına rağmen tam bir açıklık getirilememiştir.

2.6. Sulfonamidlerin Farmakokinetigi

Sulfonamidler, sistemik etki istemi ile genellikle per os kullanılırlar. Mide ve ince barsaklardan hızlı bir şekilde büyük oranlarda absorpsiyona uğrarlar. Plazma albuminine % 20-95 oranlarında bağlanırlar. Etki süresi kısa olanların bağlanma oranları düşük, deposulfonamidler gibi uzun etkili olanların ise yüksektir. BOS (Beyin omurilik sıvısı) haricindeki tüm vücut sıvılarına ve dokulara iyi nüfuz ederler. Karaciğerde değişen oranlarda para amino gruplarının N-asetilasyonu ile inaktive edilirler (71-75). Bazı depo sulfonamidler asetilasyon yanında glukronik asitle konjugasyona da uğrarlar.

Atılım, böbreklerden glomerüler filtrasyon ile gerçekleşir. İdrarda kısmen asetillenmiş kısmen de değişmemiş sulfonamid şeklinde bulunur. Bazı sulfonamid türevleri fazla liposolubl (yağda çözünür) olup kalın barsakta lokal etki için kullanılırlar.

2.7. Sulfonamidlerin Yan Etkileri

Sulfonamidler ciltte çeşitli kızarıklık ve döküntüler, ilaç ateşi, serum hastalığı tipinde reaksiyonlar, hepatit, miyokardit, intertisyel nefrit gibi allerjik reaksiyonlar verebilirler. Kusma, iştahsızlık, diyare gibi gastrointestinal bozukluklar, anemi gibi hematolojik belirtilere neden olabilirler.

Ayrıca periferik nörit ve mental bozukluklar, nöropsikiyatrik reaksiyonlar, yeni doğanda kernikterus, vücutta asidoz, diüretik etki, idrarda kalevileşme ve dehidratasyon, yüksek dozlarda hipoglisemi, sayılabilecek yan etkiler arasındadır. Teratojenik etkisi nedeniyle gebeliğin ilk üç ayında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Sulfonamidlerin özellikle asetile şekilleri idrar hacminin az veya idrarın asit/nötral olduğu durumlarda idrar yolları ve böbrek sisteminde kristalüri meydana getirir. Onun için bol su ile alınmaları ve oral olarak günde bir miktar NaHCO_3 verilmesi tavsiye edilir. Ancak bugünün sulfonamidleri NaHCO_3 gerektirmeyecek kadar idrarda çözünürlükleri vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Materyal, Kimyasal Madde ve Aletler

3.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan sulfo grubu ilaçlar piyasadan temin edilmiş bileşiklerdir (Sulfanilamid⁺, Sulfaguanidin⁺, Sulfapiridin⁺, Sulfadiazin⁺, Sulfamerazin⁺, Sulfametazin⁺, Sulfatiazol⁺-Merck veya Sigma). Miktar tayinleri ve tanıma reaksiyonları tekrarlanarak saflıklarından emin olunmuştur.

3.1.2. Kimyasal Maddeler

Etilasetat, metanol, butanol, oktanol, kloroform, petrol eteri, % 25'lik amonyumhidroksit (Merck veya Aldrich)

3.1.3. Aletler

UV - spektrofotometresi - Shimadzu 160 A
Kütle Spektrometresi - Dupont 21 490-B
Erime derecesi tayin cihazı - Gallenkamp
Isıtıcı tabanlı magnetik karıştırıcı - Nüve

3.2. Yöntemler

Araştırma kapsamında, ele alınan bazı hidrofobik, sterik ve elektronik parametreler teorik olarak hesaplanmışlardır. Pratik olarak saptanan parametrelere ait yöntemler ise, 4. bölümde verilmiştir.

3.2.1. Partisyon katsayısı (log P) Hidrofobik Parametresinin Hesaplanması

Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşimin çözülmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılan ve "P" ile gösterilen partisyon katsayısı additif karakterli ve biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre türüdür. Burada çözücü sistemi olarak bir yağ, bir de su fazı kullanılır. Bileşimin yağ fazı içindeki niceliğinin, su fazındaki niceliğe oranı, biyolojik etki ile grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilmektedir. Bu ilişkiyi doğrusal hale getirmek için partisyon katsayısının logaritması alınır (76-84).

Meyer ve Overton tarafından partisyon katsayısı üzerinde yapılan ilk çalışmalarda bir çok basit organik bileşimin narkotik aktivitesinin yağ/su partisyon katsayısı (P) ile paralel olduğu gösterilmiş, bu nedenle organik bileşiklerin biyolojik aktivitesini saptamak için yağdaki çözünürlükleri incelenmiştir. Overton ve Meyer yaptıkları klasik çalışmalarda organik bileşiklerin yağlı sinir hücrelerine etkiyen karakteristikleri geliştirmeyi amaçlamışlar ve model sistem için yağ/su sistemini seçmişlerdir (85). Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda polar, hidrojen bağlı solvanların biyosistemle etkileşen model lipofilik maddelere en iyi uydugu saptanmıştır.

Oktanöl/Su partisyon katsayısı kullanılarak bir çok istatistiksel ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için ideal solvan sistemi olduğu kesin değildir (83).

Pratik olarak yapılan partisyon katsayısı tayini çalışmalarında yağ fazı olarak biyolojik ortama en uygun sistem kabul edilen n-oktanöl, su fazı olarak da pH'sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler kullanılmaktadır (86,87).

Partisyon katsayıları ilaçların (özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda) biyolojik etkileri ile ilgilidir. Aynı zamanda partisyon katsayıları ilaçların etki süreleri hakkında da fikir vermektedir. Tiyopental'in yağda çözünürlüğü pentobarbitalden fazladır. Bundan dolayı kan plazmasından hızla yok olur ve nötral yağ dokularına yerleşir. Onun için etki kısadır, kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak yağdaki çözünürlüğünün fazla olması nedeniyle vücutta depolandığı yerlerden atılımı uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku verici özellik gösterir (76).

Organik moleküller, partisyon katsayılarının logaritması ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler, Hansch'a göre (88-90), bir organik molekül, hücre dışındaki seyreltik çözeltiden hücre içine, yapısal özelliklerine bağlı olarak yavaşça geçer. Bu durumda biyolojik yanıt için şu denklem yazılabilir :

$$\frac{d(\text{yanıt})}{dt} = A C k x$$

kx = denge değişmezi

A = Molekülün belli bir yöreye belirli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık.

C = Bileşimin hücre dışı konsantrasyonu

Yapı-etki ilişkilerine uygulanabilecek herhangi bir model varsa A ve kx deneysel ölçümlerle bulunabilir olmalıdır. A değeri için serbest enerjiye bağlı bir değişmez olan π seçilmiştir. π değeri ile $\log P$ arasında bir bağıntı vardır:

$$\pi = \log P_{\text{substitue}} - \log P_{\text{nonsubstitue}}$$

$\log P$ değeri molekülün tümünün partisyon katsayısının logaritmasıdır. π ise molekülün tek bir parçasına ait bir değerdir (76). Pozitif π değerinin sübstitüentin ana yapıya göre yağıdaki çözünürlük özelliğini, arttırdığı negatif π değerinin ise sübstitüentin ana yapıya göre yağıdaki çözünürlük özelliğini azalttığı bilinmektedir. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana geliyorsa $\log P$ değerini düşürür. Molekülde COOH ve OH gibi grupların birarada olması ile hidrojen bağı meydana geliyorsa $\log P$ değeri azalır. π değerleri katımlı (additif) karakter gösterir. Molekülün parçalarına ait π değerlerinin toplamı molekülün $\log P$ 'sini vermektedir. Bu özellikten hareketle bir seri bileşimin tümünü deney yapmaksızın yalnız π değerlerinden yararlanılarak gerekli hesaplamalar yapılabilir, ancak burada yanyana bulunan iki grubun hesaplanması sırasında molekül içi hidrofobik bağ oluşumundan kaynaklanan etkileşimler, apolar grupların etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri göz ardı edilmemelidir.

Bu çalışmada, seçilen bileşiklerin partisyon katsayıları hem teorik olarak hesaplanmış hemde bölüm 4.2.4. de açıklandığı gibi deneysel olarak saptanmıştır. Teorik çalışmalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır (91). Teorik olarak $\log P$ değerlerinin hesaplanmasında bazı özel durumlara dikkat etmek gerekir:

a) -OH, -O-, -COOH, -NH₂ gibi iki elektronegatif grup 1 veya 2 C ile ayrıldığında düzeltme faktörü 0,861 ve 0,574 katılmalıdır.

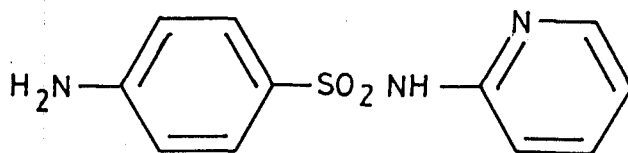
b) H atomu, -COOH, -COOR, -COR, -CONH₂ gibi elektronegatif gruplara bağlı olduğunda $f_H=0,174$ yerine $f_H=0,462$ kullanılmalıdır (Burada f_H Rekker'e göre hidrojen atomunun lipofilité değeridir).

c) Bifenil gibi konjuge veya benzofenon gibi kros konjuge aromatik alkol sistemlerinde 0,28 değerindeki düzeltme faktörü katılmalıdır.

d) Kondanse aromatik sistemlerde (naftalen gibi) herbir C atom çifti için 0,31 düzeltme faktörü kullanılır.

Düzeltilme faktörleri ve alifatik, aromatik f değerleri "magic constant" denilen ve $C_M=0,28$ ile ifade edilen bir degerle açıklanabilmektedir.

Teorik log P hesabına örnek olarak Sulfapiridin molekülü verilmiştir. Diğer türevlere ait degerler Tablo 1.dedir.



$$\text{Piridinil} = 0,520$$

$$(\text{Ar}) \text{NH}_2 = -0,842$$

$$(\text{Ar}) \text{SO}_2\text{NH} = -1,939$$

$$\text{C}_6\text{H}_4 = 1,652$$

$$\log P = 0,520 + (-1,939) + 1,652 + (-0,842)$$

$$= -0,609$$

3.2.2. Parakor

Molekülün molar hacmi ile yüzeysel gerilimini ifade eden ve hidrofobik bir parametre olan parakor ilk kez Mc Govan tarafından toksisite çalışmalarında kullanılmıştır. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşınca kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeniyle parakor, kantitatif yapı etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır (92).

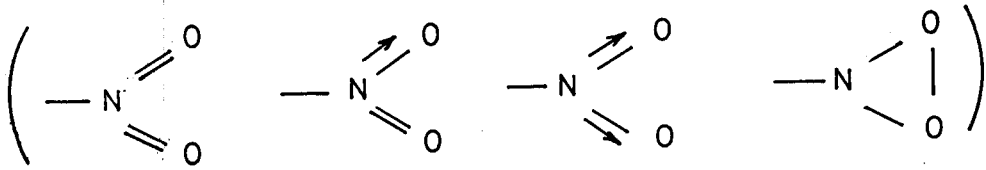
Bir molekülün parakor değeri, molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım deneyler sonucu bulunabildiği gibi, Sugden, Mumford, Phillips, Vogel ve Quayle'a ait atomik ve yapısal degerleri içeren tablolar yardımıyla teorik olarak hesaplanabilmektedir (93-97).

Tablo 2. Atomik ve Yapısal Sabiteler

| | Sugden | Mumford ve Phillips | Vogel | Quayle |
|---------------------------------|--------|---------------------------|-------|--------|
| CH ₂ | 39,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 |
| C | 4,8 | 9,2 | 8,6 | 9,0 |
| H | 17,1 | 15,4 | 15,7 | 15,5 |
| O | 20,0 | 20,0 | 19,8 | — |
| O ₂ (ester oksijeni) | 60,0 | 60,0 | 54,8 | — |
| N | 12,5 | 17,5 | — | 14,5 |
| S | 48,2 | 50,0 | 49,1 | — |
| F | 25,7 | 25,5 | — | — |
| Cl | 54,3 | 55,0 | 55,2 | — |
| Br | 68,0 | 69,0 | 68,8 | — |
| I | 91,0 | 90,0 | 90,3 | — |
| Tek bağ | -11,6 | -9,5 | — | — |
| Çift bağ | 23,2 | 19,0 | 19,9 | — |
| Üçlü bağ | 46,6 | 38,0 | 40,6 | — |
| Üç üyeli bağ | 16,7 | 12,5 | — | — |
| Dört üyeli bağ | 11,6 | 6,0 | — | — |
| Beş üyeli bağ | 8,5 | 3,0 | — | — |
| Altı üyeli bağ | 6,1 | 0,8 | — | — |
| Yedi üyeli bağ | — | 4,0 | — | — |

Teorik parakor hesaplamalarında gözönüne alınması gereken özellikler vardır:

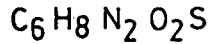
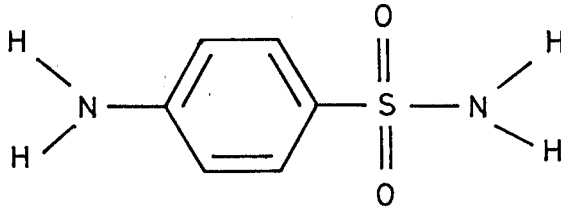
- Zincir dallanmaları
- Etilenik ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar



- Hidrojen köprüsü
- Halka kapanması
- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi

h) Kritik temperatür, basınc, moleküler refraktivite ve viskozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki bileşiklerin parakor değerleri Sugden'nın atomik ve yapısal sabitlerinden faydalanılarak hesaplanmıştır. Parakor değerinin hesaplanmasına ait bir örnek aşağıda gösterilmiştir. Diğer türevlere ait değerler Tablo 1.dedir.



$$\text{Par} = (4.8 \times 6) + (17.1 \times 8) + (12.5 \times 2) + (20 \times 2) + 48.2 \\ + (-11.6 \times 10) + (23.2 \times 5) + 6.1$$

$$\text{Par} = 28.8 + 136.8 + 25 + 40 + 48.2 - 116 + 116 + 6.1$$

$$\text{Par} = 284.9$$

3.2.3. Molar Kırılma (Molar Refraktivite, MR)

Bir ortama gelen ışının, gelme ve kırılma açılarının sinüslerinin oranına "kırılma indisi" denir. Bir sıvının belli bir dalga boyundaki ışın için kırılma indisi "n" ise, spesifik kırılma;

$$r = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{1}{d}$$

bağıntısıyla gösterilir. "d", cismin kırılma indisinin ölçüldüğü temperatürdeki yoğunludur. Spesifik kırılmanın mol tartısı ile çarpımına "Molar Kırılma" denir. MR ile ifade edilen molar kırılma Lorentz-Lorentz denklemi ile açıklanabilir;

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n + 2} \cdot \frac{MW}{d}$$

Bu denklemde "n" kırılma indisi, "d" yoğunluk, "MW" ise bileşiğin molekül ağırlığıdır.

Herhangi bir ortamın kırılma indisi, ışığın vakumdaki hızının ortamdaki hızına oranıdır. Bu "refraktometre" denilen optik araçlarla ölçülür. Ancak bu yolla ölçülen kırılma indisi sabit değildir. Işığın dalga boyu azaldıkça kırılma indisi artar. Bu yüzden sonuçları karşılaştırabilmek için sabit frekanslı bir ışık kullanılır. Bu amaçla pratikte sodyum buharı lambasından yararlanılır.

Molar kırılma (MR), katılımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katılımlı özelliği nedeniyle molekülün her bir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır (98). Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan giderek de o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR'in toplamsal (additive) ve yapısal (constitutive) özelliği şu şekilde formüle edilir:

$$MR = \sum nr + \sum l$$

r= atomik kırılma

n= atom sayısı

∑l= yapıya ait değer

MR'in London dispersiyon kuvvetleri ile olan yakın bir ilişkisi aşağıdaki denklemler ile ifade edilmektedir:

$$E = \frac{-3 \alpha_a \alpha_b}{2 \cdot r^6} \cdot \frac{I_a I_b}{I_a + I_b}$$

$$MR = \frac{4 \pi N \alpha}{3}$$

E= iki atom arasındaki yaklaştırıcı (cohesive) enerji
(a,b atomları)

α = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r= a ve b atomları arasındaki uzaklık

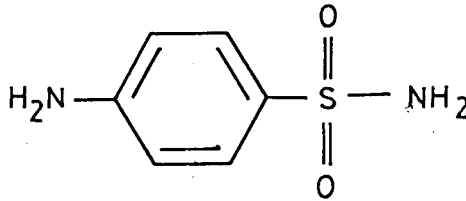
I= iyonizasyon potansiyeli

N= Avagadro sayısı

π = 3,14

Ağın ve arkadaşlarının geliştirmek amacıyla yapı-etki ilişkilerine soktuğu MR parametresi (99), molar hacmin tam olarak düzeltilmiş formudur (100).

Bu tez kapsamında seçilmiş olan sulfo grubu moleküllerin ileride yapılması tasarlanan yapı-etki ilişkileri çalışmalarına yardımcı olması amacıyla molar kırılmaları, tablo değerlerinden (101) faydalanılarak hesaplanmıştır. Aşağıda sulfanilamid[⊕] molekülünün MR değerinin hesabı örnek olarak verilmiştir. Diğer türevlerin değerleri Tablo 1.de kayıtlıdır.



C.....2.591

H.....1.028

=O.....2.122

^Nprimer...2.376

^NArom.....3.350

=S.....7.921

- ϕ25.463

MR=3.350+(25.463-1.028)+7.729+(2x2.122)+2.376

+ (4x1.028)

=46.246

3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)

Kimyasal yapı-etki yöresi etkileşiminde rol oynayan klasik termodinamik faktörlerin yanı sıra moleküllerin topolojik özelliklerindeki biyolojik sistem aktivasyonunda önemli olduğu ortaya konulmuştur (102,103). İlaçların etki mekanizmalarının açıklanmasına yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak karşımıza çıkan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek için kullanılmaktadır (104).

Moleküler Konnektivite İndeksi topolojik bir parametre olup Randic (105) tarafından çeşitli aşamalarla ortaya konulmuş ve Kier, Hall (106) tarafından teorisi geliştirilerek Medisinal Kimya araştırmalarında çeşitli moleküler yapılara ve biyolojik aktivitelere uygulanmıştır (107,108). Bu parametre moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero-element içeriği ile karakterize edilmektedir (109-110). Randic'in ilk geliştirdiği parametre, esas olarak molekülün dallanma özellikleri ile ilgili olan molekül dallanma indeksi idi. Bu indeksin, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerinde bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Çok önemli bulunması ile bu konudaki çalışmaların sayısı artmış, ayrıca kolay hesaplanabilir bir parametre olması da konuyu cazip hale getirmiştir (108).

Bu çalışmada, ileriye dönük çalışmaların bazını oluşturmak amacı ile seçilen sulfonamid türevi bileşiklerin topolojik karakterleri MCI ile incelenmiştir.

Moleküler konnektivite indeksi (X), Kier ve Hall'in heteroatom içeriği gözönüne alınarak ortaya koydukları modifiye yöntemi ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır (111,112).

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilmek üzere ele alınır. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1,2,3,4 ($\delta_i \delta_j$) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekülün valans konnektivite indeksi ($1X^v$) elde edilir. Bu hesaplar aşağıdaki formül ile gösterilebilir;

$$X = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_{k=1}^N \frac{1}{\left(\sqrt{\delta_i \times \delta_j}\right)^k}$$

X = konnektivite indeksi

δ_i = molekül iskeletindeki herbir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşelerle bağlantısının sayısal değeri

N = bağ (yani iskelettteki kenar) sayısı

C_k = bağlantıların toplamı

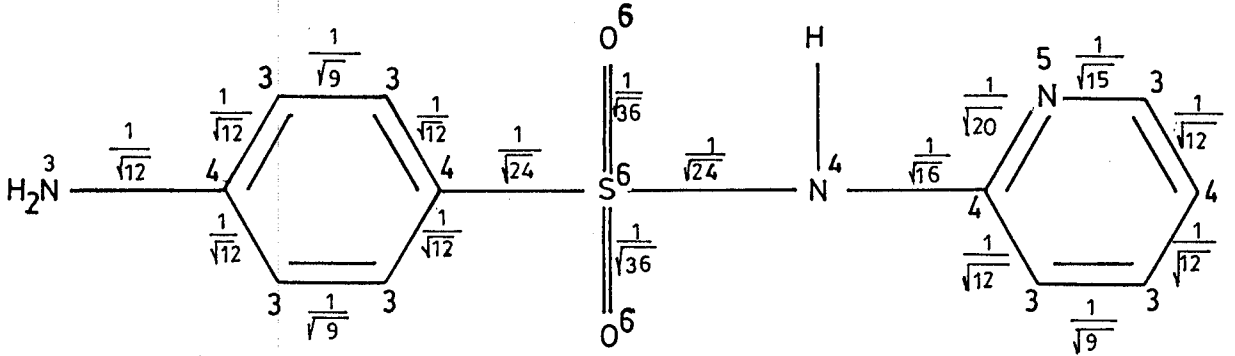
Heteroatomlar için alınması gereken değerler (δ_v) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir (106-111).

Tablo 3. Heteroatomlar için valans delta değerleri

| Atom | δ | Atom | δ |
|------------------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
| -NH ₂ ----- | 3 | -OH ----- | 5 |
| -NH ----- | 4 | -O- ----- | 6 |
| >N- ----- | 5 | -C=O ----- | 6 |
| -C≡N ----- | 5 | Furan O ----- | 6 |
| -C≡NH ----- | 4 | O=N-O ----- | 6 |
| Piridin N ----- | 5 | H ₂ O ----- | 4 |
| Nitro N ----- | 6 | H ₃ O ⁺ ----- | 3 |
| NH ₃ ----- | 2 | F ----- | 7 |
| NH ₄ ⁺ ----- | 1 | Cl ----- | 0,690 |
| >N+< ----- | 6 | Br ----- | 0,254 |
| =NH ₂ ----- | 3 | I ----- | 0,085 |

Seçilen sulfonamid moleküllerinin moleküler konnektivite indeksi değerlerinin hesaplanması, sulfapiridin molekülü örnek alınarak aşağıda gösterilen şekilde yapılmıştır.

Diğer türevlerin değerleri Tablo 1 de verilmiştir.



$${}^1X^v = 8 \left(\frac{1}{\sqrt{12}} \right) + 3 \left(\frac{1}{\sqrt{9}} \right) + 2 \left(\frac{1}{\sqrt{24}} \right) + 2 \left(\frac{1}{\sqrt{36}} \right) + \frac{1}{\sqrt{16}} + \frac{1}{\sqrt{20}} + \frac{1}{\sqrt{15}}$$

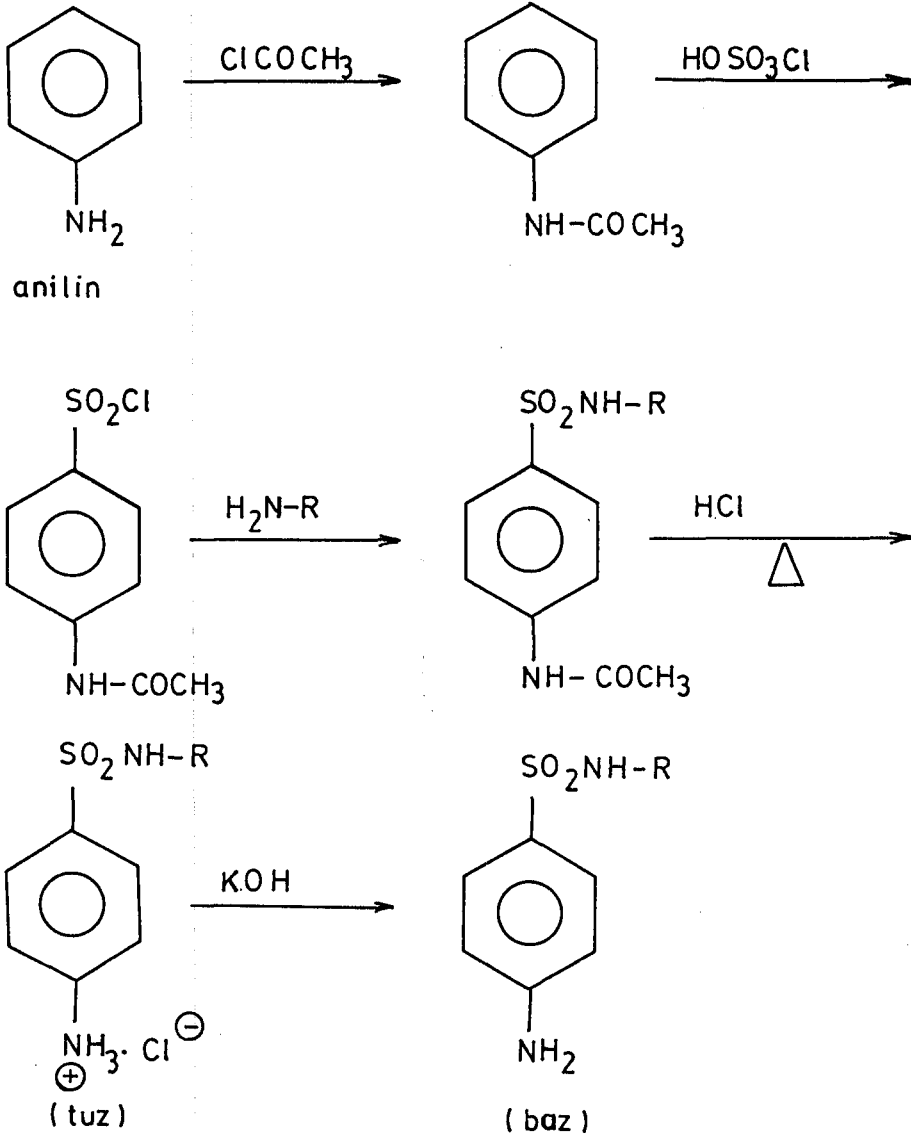
$${}^1X^v = 4,4487$$

3.2.5. Bileşiklerin pKa Değerlerinin Saptanması

Sulfo grubu ilaçların pKa'larına yönelik literatürde çok sayıda araştırma kayıtlıdır. Değişik yöntemlerle saptanan pKa değerleri arasında önemli farklılıklar bulunmamaktadır. Bu nedenle Tablo 1'de verilen değerler literatürden alınmıştır (113).

3.3. Genel Sentez Yöntemleri

Literatürde, sulfonamidlerin sentezlerine yönelik değişik sentez yöntemleri kayıtlıdır (114-116). Bunlar içersinden, genel sentez yöntemi olarak da uygulanan sülfanilamid sentezi örnek olarak aşağıda verilmiştir.



Şekil 2. Sulfo Grubu İlaçların Genel Sentez Yöntemleri

4- DENEYSEL BULGULAR

4.1 Tanınma Reaksiyonları

a) Maddenin (Sulfanilamid) sudaki süspansiyonundan bir kaç damla endikatör kağıdına damlatıldı. Oluşan lekeler bir damla % 0,2 lik HCl ile asitlendirildiğinde hemen kırmızı renk meydana geldi (Endikatör kağıdının hazırlanışı : 1 kısım % 1 lik N,N dimetil- α - naftilaminin metanollü çözeltisi,

1 kısım % 1 lik sodyum nitritle karıştırıldı ve serit şeklinde kesilmiş süzgeç kağıtlarına emdirilerek karanlıkta kurutuldu)

b) 100 mg maddeye (Sulfoguanidin) 5 ml dilue HCl ilave edildi, 5 dakika kaynatılarak, buz banyosunda soğutuldu. 4 ml % 1 lik NaNO_2 çöz.si ilave edilerek H_2O ile 10 ml ye tamamlandı. Buz banyosunda 10 dakika bekletilen soğuk çöz.nin 5 ml sine 50 mg β -Naftolün 2 ml % 10 luk NaOH deki çöz.si ilave edildi. Rengi zamanla koyulaşan turuncu-kırmızı bir çözelti oluştu.

c) Maddenin (Sulfapiridin) 20 mg'ı kuru kuruya ısıtıldı. Kahverengi bir çözelti vererek ısıtmaya devam edildiğinde SO_2 kokusu duyuldu.

d) Madde (Sulfadiazin) kuru kuruya ısıtıldığında rengi kırmızı-kahve oldu. Çıkan buharlar kurşun asetatlı kağıdı renklendirmedi.

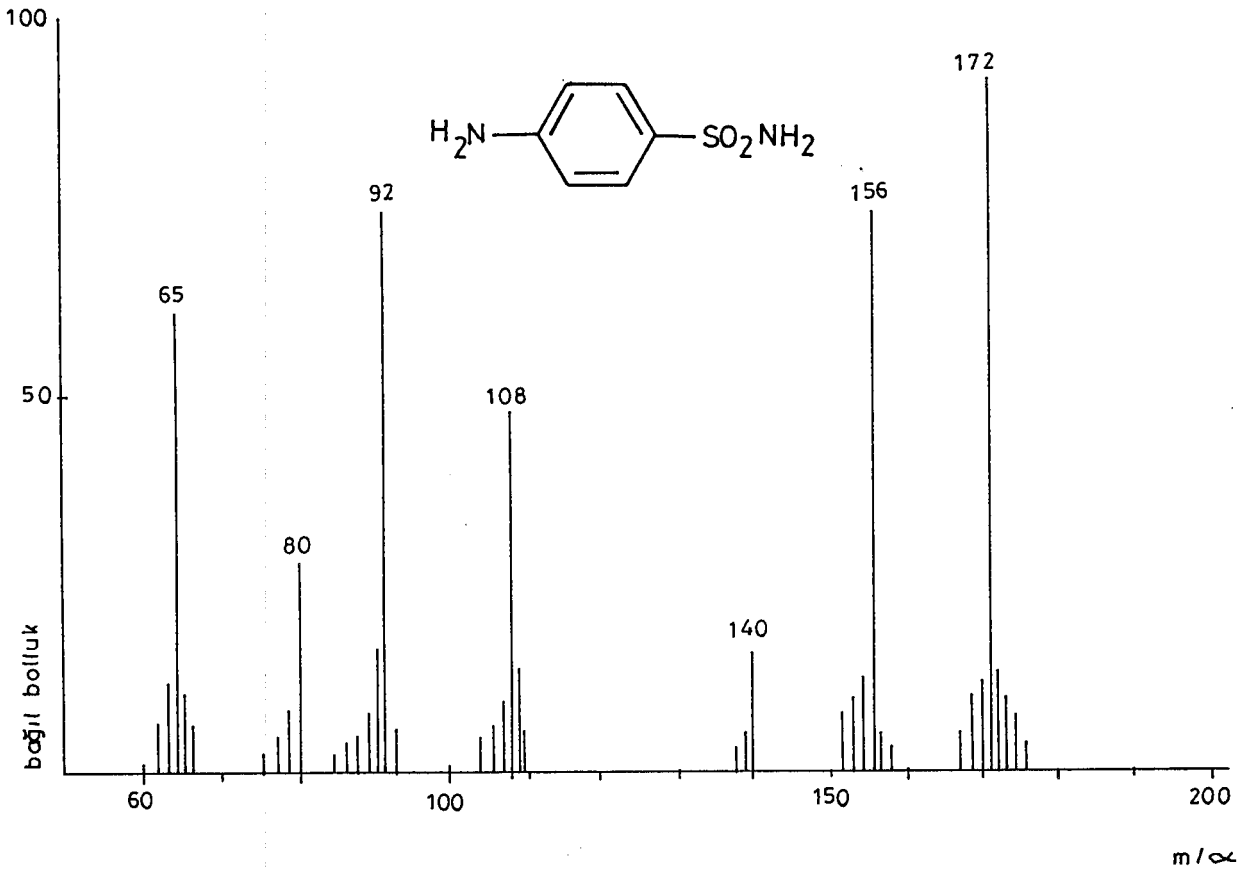
e) Maddenin (Sulfamerazin) 20 mg'ına 5 ml H_2O ve bir kaç damla (3-5 ml) % 10 luk NaOH ilave edilerek ortaya çıkan çözeltiyede 3 damla % 10 luk CuSO_4 katıldığında ilk önce zeytin yeşili çökelti meydana geldi ve zamanla koyu gri renge dönüştü.

f) 10 mg Maddeye (Sulfametazin) 10 ml H_2O ve 2 ml 0,1N NaOH ilave edilerek hazırlanan çözeltiyeye 0,5 ml % 10 CuSO_4 ilave edildi. Açık yeşil renkli bulanık süspansiyon zamanla mavi-yeşil renge döndü ve sonuçta esmer-kırmızı renkte çözelti oluştu.

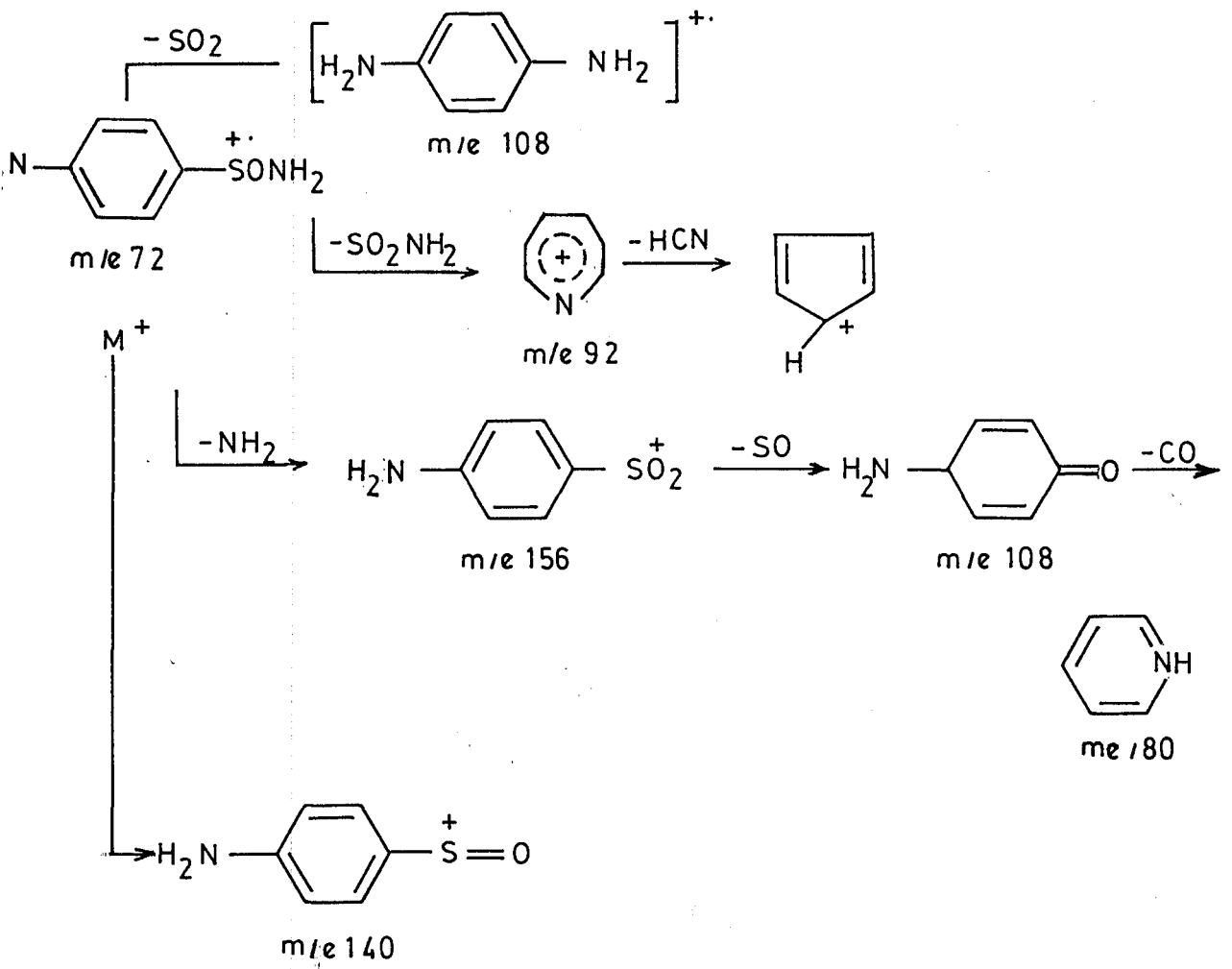
g) 20 mg Madde (Sulfatiazol) kuru kuruya ısıtıldığında kırmızı-kahve çözelti vererek ergidi. Isıtmaya devam edildiğinde NH_3 , anilin, kükürt kokusu duyuldu

4.1.1. Kütle Spektrumları

Sulfo grubu ilaçlara örnek olarak alınan Sulfanilamid'de, moleküler iyon piki m/z 172 de; moleküler iyondan NH_2 atılmasıyla m/z 156, SO_2 atılmasıyla m/z 108, CO atılmasıyla m/z 80 ve SO_2NH_2 atılmasıyla m/z 92 pikleri gözlemlendi.



Şekil 3. Sulfanilamid'in Mass Spektrumu



Şekil 4. Sulfanilamidin kütle parçalanması

4.2. Miktar Tayinleri

Tez kapsamındaki bileşiklerin nicel tayinleri nitritometrik olarak yapılmıştır. Aromatik primer aminler, asidli çözeltilerde sodyum nitritle diazonyum tuzu vermek üzere reaksiyona girer. Bu reaksiyon kantitatif olarak yürür ve serbest amino grubu içeren aromatik primer aminlerin nicel tayinine yarar. Bu titrasyonlarda bitiş noktası, dış endikatör yardımıyla saptanır. Endikatör olarak potasyum iyodürlü nişasta kağıdı kullanılır.

4.2.1. Deneyin Yapılışı

Örnek olarak Sulfadiazin alınan bu çalışmada, 500 mg dolayında tam olarak tartılmış madde, 40 ml HCl de çözöldü ve yaklaşık 15 °C de 0,1 M NaNO₂ çözeltisi ile devamlı çalkalanmak suretiyle titre edildi. Ortamdaki amin bileşigi tamamen diazolandıktan sonra ilave edilen sodyum nitrit'in saptanması için, çözeltiden alınan bir damla, endikatör kağıdına damlatıldı, endikatör kağıdı üzerinde mavi-mor bir leke oluştu. (Endikatör kağıdının hazırlanışı: şerit şeklinde kesilmiş süzgeç kağıtları, potasyum iyodürlü nişasta çözeltisine batırılarak karanlıkta kurutuldu).

Hesaplanması :

1 ml 0,1 M NaNO₂ çözeltisi, 25.03 mg sulfadiazine eşit olduğuna göre maddenin % miktarı :

$$\begin{array}{r} 1\text{ml } 0,1 \text{ M NaNO}_2 \qquad\qquad 23.03\text{mg Sulfadiazin} \\ \underline{a \cdot f \text{NaNO}_2} \qquad\qquad\qquad \qquad \qquad \qquad \qquad X \end{array}$$

$$\frac{X \cdot 100}{T} = \% \text{ Sulfadiazin}$$

a= NaNO₂ çözeltisinden sarf edilen miktar

f= faktör

T= Tartım (Sulfadiazin)

4.3. R_M Hidrofobik Parametresi Tanımı

Absorbabilite katsayısı R_M , kromatografik çalışmalarla bulunan R_F degerlerinden aşğıdaki formül yardımı ile hesaplanabilmektedir:

$$R_M = \log \left[\left(\frac{1}{R_F} \right) - 1 \right]$$

R_M degeri, bileşigin absorbabilitesinin ölçüsü durumundadır. Bileşigin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığından bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur (117).

4.3.1. Deneyin Yapılışı

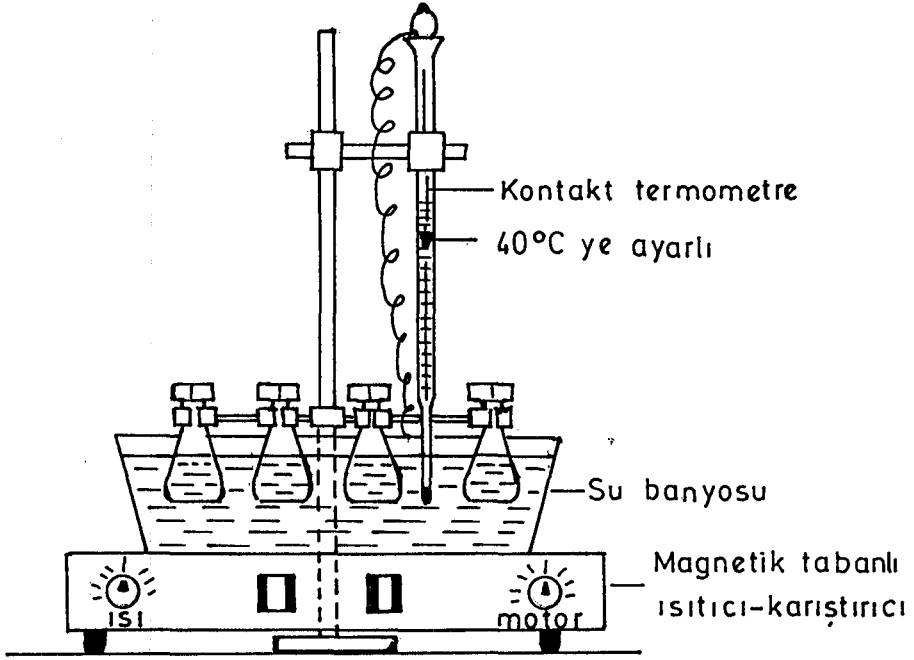
Bu çalışma kapsamındaki sulfo grubu bileşikler, çok sayıda solvan sistemleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda seçilen Petrol eteri-Kloroform-Butanol (1:1:1) karışımında developpe edilerek R_F degerlerine ulaşıldı. Deneylerde kullanılan plaklar 20x20 cm boyutlarında olup kalınlıkları 0,25 mm'dir. Adsorban olarak Kieselgel G₆₀ ve Kieselgel Gf₂₅₄ kullanıldı ve bu plakalar 110 °C'de 1 saat etüvde aktive edildi. Aktive edilen plakalar Kloroform-Metanol (95:5) solvan sisteminde boş olarak doyurulup tekrar kurutuldu (118). Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp plaklara 0,01 ml civarında tatbik edilerek çalışıldı. Developman işlemi en iyi neticenin alınabilmesi amacı ile bir çok kez tekrarlandı. Buradan R_F degerlerine, matematiksel işlem sonucu da R_M degerlerine ulaşıldı. R_M degerlerinin alınma nedeni, negatif veya birden büyük sayıların elde edilebilmesidir. Elde edilen R_M degerleri Tablo 1 de verilmiştir.

4.4. log P Tayinleri

Teorisi ve teorik hesaplamaları bölüm 3.2.1. de ayrıntılı olarak açıklanan partiyon katsayısı (log P) için yapılan pratik çalışmalarda aşğıdaki yol izlenmiştir.

Bileşiklerin partiyon katsayılarının tayininde, oktanol-su sistemi kullanıldı. Çalışmada, partiyon katsayısı saptanacak bileşiğin hesaplı bir miktarı n-oktanol de çözülerek stok çözeltisi hazırlandı ve bu stok çözeltiden de değişik konsantrasyonlardaki standart çözeltilere geçildi. Hazırlanan standart çözeltilerin UV (Ultraviyole) spektrumları alınarak maksimum dalga boylarındaki absorbands değerleri bulundu ve elde edilen bu değerler kullanılarak iki ayrı çalışma yapıldı. Matematiksel çalışmalarda, absorbands değerleri "y", konsantrasyon değerleri "x" olarak ifade edildi ve bu değerlerden yararlanılarak, sıfırdan geçen doğru denklemleri türetildi. İkinci çalışmada ise, elde edilen değerler, absiste konsantrasyon, ordinatta ise absorbands olmak üzere grafik kağıdına geçirildi. Çizilen grafikler, absorbands ile konsantrasyon arasında doğrusal bir bağıntının olduğunu (Beer-Lambert yasasına uygunluğunu) göstermiştir. Yine stok çözeltisinde ayrı kaplara alınan belli hacimdeki kısımlara, taze hazırlanan ve pH'sı pH metrede kontrol edilen tampon çözeltiden (pH 7.4) belli hacimlerde ilave edilerek, karışımlar 37°C deki su banyosunda ve magnetik karıştırıcı üzerinde bir saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, santrifüj edilerek oktanol ve su tabakalarının ayrılması sağlandı. Ayrılan oktanol tabakasından alınan belli hacimdeki çözeltilerin UV spektrofotometresinde, standart çözeltiler için saptanan maksimum dalga boylarındaki absorbandsları okunup, bulunan değerler, hem grafik hem de doğru denkleminde yerlerine konularak, oktanol ve su tabakalarındaki bileşik miktarı hesaplandı. Bulunan değerler, aşağıda verilen formüle uygulanarak, bileşiğin log P değeri saptandı ve deney tüm bileşikler için tekrarlandı. Pratik log P değerleri Tablo 1 de verilmiştir.

$\log P = \frac{\text{Oktanöl tabakasındaki nicelik}}{\text{su tabakasındaki nicelik}}$



Şekil 5. Log P Tayininde kullanılan Apey.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez kapsamında, sentezleri 20. yüzyılın başlarında gerçekleştirilerek, sonraki yıllarda başta antibakteriyel etkisi olmak üzere, çeşitli etkileri incelenen bazı sulfonamid türevleri üzerinde, fizikokimyasal parametrelerinin saptanmasına yönelik sistemli araştırmalar yapılmıştır. Bu amaçla ele alınan türevler, Sulfanilamid[⊕], Sulfaguanidin[⊕], Sulfametazin[⊕], Sulfamerazin[⊕], Sulfadiazin[⊕], Sulfatiazol[⊕] ve Sulfapiridin[⊕] olmak üzere yedi adettir.

Fizikokimyasal parametrelere ait çalışmalar, öncelikle, literatürde kayıtlı olmayan moleküler özelliklerin incelenmesi şeklinde yürütülmüştür. İki bölüm halinde yürütülen bu araştırmalarda, moleküllere ait bazı sterik ve hidrofobik faktörler önce matematiksel olarak hesaplama yolu ile saptanmış, daha sonra hesaplanan bu değerlerin pratik olarak bulunan değerlerle karşılaştırılması yapılmıştır. Araştırmalar sonunda, parametrelere ait teorik ve pratik bulguların, birbirlerine olan uygunluğu dikkati çekmiştir. Özellikle, log P hidrofobik parametresi ile yapılan çalışmalarda, bu verilerin birbirlerine çok yakın oldukları gözlenmiştir.

Araştırmalarda, pKa elektronik parametresi üzerinde kapsamlı bir literatür araştırması yapılmış ve türevlerin pKa larının çok değişik yöntemlerle tayin edilmelerine karşılık, bulunan değerler arasında önemli farklar olmadığı kanısına varılmıştır. Bu nedenle çalışma kapsamındaki pKa değerleri literatür verilerinden alınmıştır.

İleride yapılacak çalışmalarda saptanan bu yeni parametre değerlerinin etki ile olan ilişkileri üzerinde durulacaktır.

YNAKLAR DIZİNİ

1. Mietzsch, F and Klarer, J., Czerman Patent 607,537 (1935); through Chem. Abstr., 29,4135 (1935).
2. Domagk, G., Deut.Med. Wochensehr., 61,250 (1935).
3. Foerster, Zbl. Haut-u Geschlechtskr, 45,549 (1933).
4. Trefouel,Mme J., Nitti,F., and Bovet, D.C.R., Soc. Biol., 120,756 (1935).
5. Colebrook, L and Kenny, M.Lyancet, 1,1279 (1936).
6. Gelmo, P., J. Prakt. Chem., 77,369(1908); through Chem. Abstr., 2,2551 (1908).
7. Crossley,M.L.,Northey,E.H.and Hultquist,M.E., J.Am.Chem.Soc., 61,2950 (1939).
8. Dorhn,M. and Diedrich,P., Münch. Med. Wochenschr., 85,2017 (1938); US Patent 2,411,495 (1946).
9. Flake,R.E., Griffin,J., Townsend,E. and Yow, E.M., J.Lab. Clin.Med., 44,582 (1954).
10. Murphy, D.M. and Shepherd, R.G., US Patent 2,883,761 (1958); Chem.Abstr., 52,20,216f (1958).
11. Basu, U.P., J.Indian Chem.Soc.,26,130 (1949).
12. Morre; M. L. and Miller, C.S., J. Am. Chem. Soc.,64,1572 (1942); US Patent 2,324,013-4 (1943).
13. Winnek, P.S., Anderson, G.W., Marson, H.W., Faith, H.E. and Roblin, R.O.Jr., J.Am.Chem.Soc., 64,1682 (1942).
14. Kurzer,F., Chem.Rev., 50,1 (1952).
15. Leitz, L.C., Baker, B.E. and Brickman, L.,Can. J.Res., 23B, 139 (1945).
16. Whitby, L.E.H., Lancet, 2,1210 (1938).
17. Boehni, E., Fust, B., Rieder, J., Schaerer, K. and Havas, L., Chemotherapy, 14,195 (1969).
18. Roblin, R.O.Jr., J.H.Williams, Winnek, P.S. and English, J.P., J. Am. Chem. Soc., 62, 2002 (1940).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

9. Caldwell, W.T. and Kime, H.B., J. Am. Chem. Soc., 62, 2365 (1940).
10. Caldwell, W.T., Kornfeld, E.C. and Donnel, C.K., J. Am. Chem. Soc., 63, 2188 (1941).
11. Sprague, J.M., Kissinger, L.W. and Lincoln, R.M., J. Am. Chem. Soc., 63, 3028 (1941).
12. Roblin, R.O., Winnek, P.S. and English, J.P., J. Am. Chem. Soc., 64, 567 (1942).
13. Lehr, D., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 58, 11 (1945); Lehr, D., Terranova, R., Blumenfeld, S., and Goldfarb, M.L., Postgrad. Med., 13, 231 (1953).
14. Yow, E.M., Ann. Intern. Med., 43, 323 (1955).
15. Matsukawa, T., Ohta, B. and Shirakawa, K., J. Pharm. Soc., Japan, 70, 283 (1950); through Chem. Abstr., 45, 2894 (1951).
16. Fosbinder, R.J. and Water, L.A., J. Am. Chem. Soc., 61, 2032 (1939).
17. Vonkennel, J., Kimming, J. and Korth, B., Z. Klin. Med., 138, 659 (1940); Klin. Wochenschr., 20, 2 (1941).
18. Bourque, J.P. and Joykal, J., Can. Med. Assoc. J., 68, 337 (1953).
19. Anderson, G.W., Faith, F.H., Marson, H.W., P. Winnek, S., and Roblin, R.O. Jr., J. Am. Chem. Soc., 64, 2902 (1942).
20. Yow, E.M., Am. Pract. Digest Treat., 4, 521 (1953).
21. Miller, E., Sprague, J.M., Kissinger, L.W. and Mc Burney L.F., J. Am. Chem. Soc., 62, 2099 (1940).
22. Nichols, R.L., Jones, W.F. Jr. and Finland, M., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92, 637 (1956).

YNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

- . Weinstein, L., Madoff, M.A. and Sqmet, C.M., New Engl. J. Med., 263, 793, 842, 900 (1960).
- . Lester, M.M and English, J.P., US Patent 2,790,798 (1957); Chem. Abstr., 51, 15610 (1957).
- . Klötzler, W. and Bretschneider, H., Monatsh. Chem., 87, 136 (1956); Bretschneider, H., Klötzer, W. and Spittler, G., Monatsh. Chem., 92, 128 (1961).
- . Fust, B and Böhni, E., in "Antibiotic Medicine in Clinical Therapy," Suppl. 1, Vol. 6, p. 3 (1959).
- . Hitzberger, G. and Spitzky, K. H., Med. Klin. (Munich), 57, 310 (1962); Chem. Abstr. 57, 5274 (1962).
- . Reber, M., Rutishauser, G. and Tholen, H., in "Clearence Untersuchungen am Menschen mit Sulfamethoxazol und Sulforthodimothoxin", 3rd International Congress on Chemotherapy, Stuttgart 1963, Vol. 1, H.P. Kummerle and R. Preziosi Eds., Thieme, Stuttgart, p. 648, (1964).
- . Horsmann, H., Knott, T., Scholtan, W., Schraufstatter, E., Walter, A. and Wörffel, J., Arzneim.-Forsch., 11, 682 (1961).
- . Camerino, B and Palamidessi, G., Gazz. Chim. Ital., 90, 1815 (1960).
- . Tripod, J., Neipp, L., Padowitz, W., and Sackmann, W., Antibiot. Chemother., 8, 17 (1960).
- . Fust, B and Böhni, E., Schweiz. Med. Wochenschr., 92, 1599 (1962).
- . Deininger, R. and Gutbrod, H., Arzneim.-Forsch., 10, 612 (1960).
- . Eichorn, H., Zh. Pharm. Pharmakother. Laboratorinmsdiagn., 109, 145 (1970); from Ann. Rept. Med. Chem., 109 (1970).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

45. Doub, L., Krolls, U., Vandenbelt, J.M. and Fischer, M.W., J.Med.Chem., 13, 242 (1970).
46. Southworth, H., Proc.Soc.Exp.Biol.Med., 36, 58 (1937).
47. Mann, T and Keilin, D., Nature, 146, 164 (1940).
48. Davenport, H.W. and Wilhelmi, A.E., Proc.Soc.Exp. Biol.Med., 48, 53 (1941).
49. Schwartz, W.B., New Engl.J.Med., 240, 173 (1949).
50. Beyer, K.H. and Baer, J.E., Pharmacol.Rev., 13, 517 (1961).
51. Feit, P.W., Nielson, O.B.T. and Bruun, H., J.Med.Chem., 15, 437 (1972).
52. Small, A and Cafruny, E.J., J.Pharmacol. exp.Ther., 156, 616 (1967).
53. Janbon, M., Chaptal, J., Vedel, A and Schaap, J., Montpellier Med., 21-22, 441 (1942).
54. Loubatieres, A., Ann. N.Y. Acad. Sci., 71,4 (1957-1958).
55. Franke, H and Fuchs, J., Deut. Med. Wochensehr, 1449 (1955).
56. Beyer, K.H., Tillson, E.K., Miller, A.K., Verwey, W.F and Gass, S.R., Am.J. Physiol., 166,625 (1951).
57. Angier, R.B., Boothe, J.H., Hutchings, B.L., Mowat, J.H., J. Semb, Stokstad, E.L.R., Subba, R.Y., Waller, C.W., Cosulich, D.B, Fahrenbach, M.J., Hultguist, M.N., Kuh, E., Northey, E.H., Seeger, D.R., Sickless, J.D and Swith, J.M., Jr., Science, 103,667 (1946).
58. Mowat, J.H., Boothe, J.H., B.L., Stokstad, E.L.R., Waller, C.W., Angier, R.B., J. Semb, Cosulich, D.B Subba, Y.R., Ann. N.Y. Acad. Sci., 48,279 (1946-1947).
59. Tschesche, R., Z. Naturforsch., 26b,10 (1947).
60. Miller, A.K., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 57,151 (1944).

YNAKLAR DIZINI (Devam ediyor)

- . Miller, A.K., Bruno, P., and Berglund, R.M., J. Bacteriol. 54, G20,g (1947).
- . Lascelles, J and Woods, D.D., Brit. J. Exp. Pathol., 33,288 (1952).
- . Nimmo-Smith, R.H., Lascelles, J and Woods, D.D., Bnt. J. Exp. Pathol., 29,264 (1948).
- . Landy, M., Larkun, N.W., Oswald, E.J., and Streightoff, F., Science, 97,265 (1943).
- . White, P.J. and Woods, D.D., J. Gen. Microbiol., 40,243 (1965).
- . Pato, M.L and Brown, G.M., Arch. Biochem. Biophys., 103,443 (1963).
- . Shepferd, R.G., "Sulfonamides and Other p-Aminobenzoic Acid Antagonists," in Medicinal Chemistry, 3rd ed. A. Burger, Ed., Wiley Inter Science, New York, 1970, p 255.
- . Seydel, J.K., Thiemer-Krüger, E. and Wempe, E., Z. Naturforsch., 15b,620 (1960).
- . Seydel, J.K., Thiemer-Krüger, E. and Wempe, E., Z. Naturforsch., 15b,626 (1960).
- . Yawazaki, M., Kakeya, N., Morishita, T., Kamada, A., and Aoiki, A., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 18,702 (1970).
- . Nogami, H., Hasegawa, A., Hanano, M., and Iwaoka, K., Yakugaku Zassi, 88,893 (1968).
- . Yawazaki, M, Aoki, M and Kamada, A, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 16,707 (1968).
- . Kakemi, K, Arita, T and Koizumi, T., Arch. Pract. Pharm., 25,22 (1965).
- . Koizami, T, Arita, T and Kokemi, K., Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 12,428 (1964).

AYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

5. Adamson, R.H., Bridges, J.W., Kibby, M.R., Walker, S.R. and Williams, R.T., *Biochem. J.* 118,41 (1970).
6. Noyanalpan, N. : Farmasötik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı, A.U.Basımevi, Ankara (1978).
7. Hansch, C., Quinlan, J.E., Lawrence, G.L., *S.Org.Chem.* 33, 347 (1968).
8. Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C. *J.Am.Chem.Soc.* 86, 5175 (1964).
9. Iwasa, J., Fujita, T., Hansch, C., *J.Med.Chem.* 8, 150 (1965).
10. Hansch, C., Anderson, S.M., *J.Org.Chem.* 32, 2583 (1967).
11. Scholtan, W., *Arzneimittel-Forsch.* 18, 505 (1968).
12. Currie, D.J., Lough, C.E., Silver, R.F., Holmes, H.L., *Can. J.Chem.* 44, 1035 (1966).
13. Leo, A., Jow, P.Y.C., Silipo, C., Hansch, C. : Calculation of Hydrophobic Constant (logP) from π and f Constants, *J.Med.Chem.*, 18, 865-8 (1975).
14. Murray, W.J., Hall, L.H., Kier, L.B. : Molecular Connectivity III : Relationship to Partition Coefficients, *J.Pharm.Sci.*, 64, 1978-81 (1975).
15. Hansch, C., Leo, A. : Substituent constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology., *Hydrophobic Parametres*. John Wiley & Sons, New York. February 13-37 (1979).
16. Hansch, C., Dunn, W.J. : Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological Activity of Drugs. *J.Pharm.Sci.* 61, 1 (1972).
17. Hansch, C., Leo, A., Unger, S.H., Kim, K.H., Nikaitani, D., Lien, E.J.: Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations, *J.Med.Chem.*, 16, 1207-26 (1973).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

88. Hansch, C., Lien, E.J., Helmer, F., Arch. Biochem. Biophys. 128, 319 (1968).
89. Lien, E.J., Hansch, C., J.Pharm.Sci. 57, 1027 (1968).
90. Leo, A., Hansch, C., Church, C., J.Med.Chem. 12 766 (1969).
91. Rekker, R.F., De Kort, H.M., The hydrophobic fragmental constant; an extension to a 1000 data point set, Eur.J.Med.Chem.-Chim.Ther., 14, N°6, pp. 479-488 (1979).
92. Quayle, O.R.: The Parachors of Organic Compounds, Chem.Rev., 53, 439-89 (1953).
93. Sugden, S.: J.Chem.Soc. 125, 1177 (1924).
94. Mumford, S.A., Phillips, J.W.C. : J.Chem.Soc. 2112 (1929).
95. Vogel, A.I.: J.Chem.Soc., 333 (1934).
96. Quayle, O.R., Day, R.A., Brown, G.M. : J.Am.Chem.Soc. 66, 938 (1944).
97. Vogel, A.I.: J.Chem.Soc., 133 (1946).
98. Vogel, A.I., J.Chem.Soc., 1833 (1948).
99. Agin, D., Hersch, L., Holtzman, D., Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 53, 952 (1965).
100. Dunn, W.J., Eur.J.Med.Chem., 12, 109 (1977).
101. Handbook of Chemistry and Physics., 55th Edition (1975-75).
102. Parker G.R., "Correlation of log P With Molecular Connectivity in Hydroxyureas: Influence of conformational System on log P.", J.Pharm.Sci., 67, 513-516, (1978).
103. Ray.S.K., Başak S.C., Raychaudhory C., A.B., Ghosh J.J., "The utility of information Content, Structural Information Content, Hydrophobicity and vander Waals Volume in Desing of Barbiturates and Tumor Inhibitory Triazenes", Arzneim. Forsch./Drug Res., 33, 352-356, (1983).

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

104. Başak S.C., Magnuson V.R., "Molecular Topology and Nacosis", *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 33, 501-503, (1983).
105. Randic M., "On Characterization of Molecular Branhing" *J.Am.Chem.Soc.*, 97, 6609-6615, (1975).
106. Kier L.B., Hall L.H., "Derivation and Significance of Valence Molecular Connectivity", *J.Pharm.Sci.*, 70, 583-589, (1981).
107. Kier L.B., Hall L.H., "Molecular Connectivity Study of Muscarinic Receptor Affinity of Acetylcholine Antagonists", *J.Pharm.Sci.*, 67, 1408-1412, (1978).
108. Kier L.B., Murray W.J., "Molecular Connectivity 4 Relationships to Biological Activities", *J.Med.Chem.*, 18, 1272-1274, (1975).
109. Hall L.H., Kier L.B., "Molecular Connectivity and Substructure Analysis", *J.Pharm.Sci.*, 67, 1743-1747, (1978).
110. Hall L.H., Kier L.B., "Molecular Conectivity. VII : Specific Treatment of Heteroatoms", *J.Pharm.Sci.*, 65, 1806-1809, (1976).
111. Hall, L.H., Kier, L.B., Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity, *J.Pharm.Sci.*, 66, 642-4 (1977).
112. Kier, L.B., Hall, L.H. : General Definition of Valence Deltavalues for Molecular Connectivity, *J.Pharm.Sci.*, 72, 1170-3 (1983).
113. Henry, D., Block, J.H., Anderson, J.L., and Carlson, G.R., Use of High-Pressure liquid Chromatography for Quantitative Structure-Activity Relationship Studies of Sulfonamides and Barbiturates., *J. of Med.Chem.*, Vol. 19.No.5., 619-26 (1976).
114. Gelmo, J, *Prakt.Chem.* 77, 369 (1908).

YNAKLAR DİZİNİ (Devam ediyor)

5. Fieser, L.F., Experiments in Organic Chemistry, p 147 (Boston, 3rd ed., 1955).
6. Hurdis, Y., J.Chem.Ed. 46, 697 (1969).
7. Boyce, C.B.C., Milborrow, R.V., Nature, 208,537 (1965).
8. Kleir, H.R and Mader, W.J., J.Pharm.Sci., 60, 448 (1971).

ÖZGEÇMİŞ

1951 Eskişehir doğumluyum. İlk, Orta ve Lise öğrenimimi Eskişehir'de tamamladım. 1968-69 öğrenim döneminde girdiğim E.i.T.i.A. Eczacılık Yüksek Okulunu 1974-75 öğrenim döneminde bitirdim. Aynı yıl bu okulun Biyokimya Kürsüsüne part-time asistan olarak atandım. Beş yıl süre ile bu görevimi sürdürdüm. Halen Eskişehir'de serbest Eczacı olarak çalışmaktayım. Yabancı dilim İngilizce'dir.

T.C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ



T0001509

ty QD 1994 .D64

Doğu, Hüdai

Türkiyede satılan bazı sulfo grubu ilaçların fizik

TE