

4-AMİNOBENZENSÜLFONAMİT ESASLI YENİ SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Erhan BAŞAR

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Ocak-2015

4-AMİNOBENZENSÜLFONAMİT ESASLI YENİ SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Erhan BAŞAR

Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Kimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Muharrem KAYA

Ocak-2015

KABUL VE ONAY SAYFASI

Erhan BAŞAR'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "4-AMİNOBENZENSÜLFONAMİT ESASLI YENİ SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

28/01/2015

Üye : Doç. Dr. Muharrem KAYA

Üye : Prof. Dr. Yunus ERDOĞAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ali Rıza ŞEKERCİ

Fen Bilimleri Enstitüsünün Yönetim Kurulu'nun ... / ... /2015 gün ve..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

4-AMİNOBENZENSÜLFONAMİT ESASLI YENİ SÜLFONAMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE KARBONİK ANHİDRAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Erhan BAŞAR

Kimya Bölümü, Yüksek Lisans Tezi, 2015

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muharrem KAYA

ÖZET

Bu çalışmada glokom hastalığı tedavisinde kullanılmaya aday yeni karbonik anhidraz inhibitörlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bu amaç doğrultusunda öncelikle 4-aminobenzen sülfonamit (1) ve 4-nitrobenzoil klorür (2) bileşiğinden 4-nitro-*N*-(4-sülfomoilfenil)benzamid (3) bileşiği elde edildi. Daha sonra bu bileşik $\text{Na}_2\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ile indirgenerek 4-amino-*N*-(4-sülfomoilfenil)benzamid (4) bileşiği elde edildi. Son basamakta 4-amino-*N*-(4-sülfomoilfenil)benzamid (4) bileşiği ile çeşitli sülfonil klorür bileşiklerinin (5a-i) reaksiyonlarından karbonik anhidraz inhibitörü olan yeni sülfonamit bileşikleri (6a-i), %71-90 arasında değişen yüksek verimlerle sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR (APT) ve kütle spektroskopisi (LC/MS ve HRMS) teknikleri kullanılarak aydınlatıldı. Yeni bileşiklerin (6a-i), Sepharose®4B-L-tyrosine-p-aminobenzene ile saflaştırılan insan karbonik anhidraz izoenzimleri hCA I ve hCA II üzerindeki inhibitör etkilerini belirlemek için hidrataz ve esteraz aktiviteleri ölçüldü ve K_i değerleri hesaplandı. Sentezlenen yeni sülfonamit bileşiklerinin glokom ilacı olan asetazolamid (AAZ) den çok daha güçlü inhibitor özelliklerine sahip oldukları tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Sülfonamit, sülfonil klorür, glokom, karbonik anhidraz.

SYNTHESIS OF NOVEL SULFONAMIDE COMPOUNDS BASED ON 4-AMINO BENZENESULFONAMIDE and INVESTIGATION OF CARBONIC ANHYDRASE ACTIVITY

Erhan BAŞAR

Chemistry Department, M. S. Thesis, 2015

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Muharrem KAYA

SUMMARY

In the current study new carbonic anhydrase inhibitors which candidates for glaucoma treatment was synthesized. For this purpose, firstly, 4-nitro-*N*-(4-sulfomoylphenyl)benzamide (3) was obtained from the reaction of 4-aminobenzene sulfonamide (1) and 4-nitrobenzoyl chloride (2). Later, compound 3 was reduced with Na₂S.H₂O, and 4-amino-*N*-(4-sulfamoylphenyl)benzamide (4) was obtained. Finally new sulfonamide derivatives, as carbonic anhydrase inhibitors, (6a-i) were synthesized with high yield (71%-90%) from the reactions of compound 4 and sulfonyl chloride derivatives (5a-i). The structures of these compounds were confirmed by using spectral analysis (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT), LC/MS and HRMS). For investigate the inhibition effects of 6a-i on human carbonic anhydrase isoenzymes, hCA I and II were purified from human erythrocytes with Sepharose[®]4B-L-tyrosine-*p*-aminobenzene sulfonamide affinity chromatography and the inhibition effects of these compounds on the hydratase and esterase activities of the isozymes have been studied as *in vitro*, and, IC₅₀ and K_i values were determined. The results were shown that newly synthesized compounds have quite powerful inhibitory properties.

Anahtar kelimeler: Sulfonamide, Sulfonyl Chloride, Glaucoma, Carbonic Anhydrase.

TEŞEKKÜR

“4-Aminobenzensülfonamid Esaslı Yeni Sülfonamid Bileşiklerinin Sentezi Ve Karbonik Anhidraz Aktivitelerinin İncelenmesi” konulu tez çalışmamın seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen hocam sayın Doç. Dr. Muharrem KAYA’ya, *In vitro* inhibisyon çalışmalarındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Metin BÜLBÜL ve ekibine, çalışmalarım sırasında yanımda bulunan ve bana katkı sağlayan Uzm. Ramazan ULUS, Ersin DEMİR, Burak YILMAZ, İbrahim ESİRDEN ve Pınar SOLA’ya teşekkür ederim.

Ayrıca hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen aileme, değerli eşim Fatma BAŞAR ve oğlum Bahattin Eymen BAŞAR’a sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	iv
SUMMARY	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	1
2. SÜLFONAMİTLER	3
2.1. Kimyasal Yapıları Ve Özellikleri.....	6
2.2. Fizikokimyasal Özellikleri Ve İyonlaşma Sabitleri	7
2.3. Etki Mekanizması	9
2.4. Yapı-Aktivite İlişkisi.....	12
2.5. Antimikrobiyal Spektrumları.....	13
2.6. Sınıflandırılmaları.....	13
2.6.1. Kısa süreli etki gösteren sülfonamidler.....	13
2.6.2. Orta süreli etki gösteren sülfonamidler.....	13
2.6.3. Uzun süreli etki gösteren sülfonamidler	13
2.7. Sülfonamid Sentez Yöntemleri	15
2.7.1. Sülfonil klorürlerden sülfonamid eldesi.....	16
2.7.2. Grignard reaktifleri üzerinden sülfonamid eldesi	16
2.7.3. Sülfonik asitlerden sülfonamid eldesi	17
2.7.4. Sülfenamidlerden sülfonamid eldesi.....	18
2.7.5. N-arilasyonla sülfonamid eldesi	19
2.7.6. Sülfonat esterlerinden sülfonamid eldesi	21
2.8. Klinik Olarak Kullanım Alanları.....	24
2.8.1. Üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan sülfonamidler	25
2.8.2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamidler.....	25
2.8.3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfanilamidler	26
2.8.4. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamidler	27
2.8.5. Yanıkların tedavisinde	27

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

3. KARBONİK ANHİDRAZ ENZİMİ (E.C.4.2.1.1)	29
3.1. Karbonik Anhidraz İzoenzimlerinin Fizyolojik Fonksiyonları	30
3.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri.....	31
4 DENEYSEL ÇALIŞMALAR	33
4.1. Materyal	33
4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	33
4.1.2. Analizlerde kullanılan cihazlar.....	33
4.2. Yöntem.....	33
4.2.1. 4-Nitro-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (3) bileşiğinin sentezi.....	33
4.2.2. 4-Amino-N-(4- sülfamoilfenil)benzamid (4) bileşiğinin sentezi	34
4.2.3. 4-Amino benzensülfonamid içerikli sülfonamid bileşiklerinin (6a-i) sentezi.....	34
4.2.3.1. 4-(Metilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (6a).....	34
4.2.3.2. 4-(Etilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (6b).....	35
4.2.3.3. 4-(4-Metoksifenilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (6c).....	36
4.2.3.4. 4-(4-Metilfenilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d)	36
4.2.3.5. 4-(Naftalen-2-sülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e)	36
4.2.3.6. N-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamid)benzamid (6f)	36
4.2.3.7. 4-(3,5-Kloro-2-hidroksifenilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g).....	36
4.2.3.8. 4-(Fenilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h)	37
4.2.3.9. 4-(4-Bromofenilsülfonamid)-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (6i)	37
4.2.4. In vitro İnhibisyon Çalışmaları	37
4.2.4.1. Sentezlenen bileşiklerin hidrataz aktiviteleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi	37
4.2.4.2. Sentezlenen bileşiklerin esteraz aktiviteleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi	37
4.2.4.3. Sentezlenen bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz enzimlerinin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinden K_i sabitlerinin belirlenmesi.....	38
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	87

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Sülfonilamit (4-aminobenzenesülfonamit).	3
2.2. Prontosil.	3
2.3. Bazı sülfonamit bileşiklerinin yapı ve isimleri.	4
2.4. Viagra, Amprenavir ve Celecoxib bileşiklerinin kimyasal yapıları.	6
2.5. Sülfonamitlerin genel yapısı ve fonksiyonel grupları.	7
2.6. Sülfonamit bileşiklerinin iyonlaşma dengeleri.	8
2.7. Sülfonamitlerin bazik ortamda oluşan iyonun rezonans sınır formülleri.	9
2.8. Sülfonamitlerin etki mekanizması.	12
2.9. Trimetoprimin açık yapısı.	11
2.10. Sülfonil klorürlerden sülfonamit eldesi.	15
2.11. Sodyum hipoklorit kullanılarak sülfonil klorür eldesi.	15
2.12. Triklorosiyanürik asit ile sülfonil klorür eldesi.	16
2.13. Grignard reaktifleri üzerinden sülfonamit eldesi.	16
2.14. $\text{Cl}_3\text{CCN:PPh}_3$ kullanılarak sülfonik asitlerden sülfonamit eldesi.	17
2.15. İzonitril kullanılarak sülfonik asitlerden sülfonamit eldesi.	17
2.16. Shaabani tarafından önerilen mekanizma.	18
2.17. KMnO_4 oksidasyonu ile sülfenamitlerden sülfonamit eldesi.	18
2.18. <i>m</i> -CPBA oksidasyonu ile sülfenamitlerden sülfonamit eldesi.	19
2.19. Chan-Lam reaksiyonu kullanılarak sülfonamitlerin <i>N</i> -arilasyonu.	20
2.20. Ligand olarak amino asitlerin kullanıldığı Cu katalizli <i>N</i> -arilasyon.	20
2.21. Bakır (I) kataliziyle elde edilen <i>N</i> -arilasyon verimleri.	20
2.22. Mikrodalga ışınları altında paladyum katalizli sülfonamit <i>N</i> -arilasyonu.	21
2.23. Sülfonamit sentezi için PFP sülfonat esterlerinin aminolizi.	21
2.24. Caddick ve ekibi tarafından öne sürülen sülfen mekanizması.	22
2.25. PFP sülfonat esterleri ile sülfonil klorürler arasındaki reaktivite farkı.	22
2.26. Mikrodalga ışınları altındaki aminoliz için bildirilen verimler.	23
2.27. Mo(CO)_6 kataliziyle N-O bağı parçalanması sonucu β -sultamların sentezi.	24
2.28. TCP sülfonat esterlerinin aminolizi.	24
2.29. Sülfakarbamit sentezi.	25
2.30. Sülfatiazol sentezi.	26
2.31. Sülfadikramit sentezi.	26
2.32. Sülfabenzamit sentezi.	27

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.33. Gümüş sülfadiyazın sentezi.	28
4.1. 4-Nitro- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (3) bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	34
4.2. 4-Amino- <i>N</i> -(4- sülfamoilfenil)benzamid (4) bileşiğinin sentezi.	34
4.3. Sülfonamid bileşiklerinin genel sentez reaksiyonu.....	35
5.1. 4-(Metilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin bileşiğinin FTIR spektrumu.....	40
5.2. 4-(Metilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	40
5.3. 4-(Metilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).	41
5.4. 4-(Metilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu. .	42
5.5. 4-(Metilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.....	43
5.6. 4-(Etilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin FTIR spektrumu.....	45
5.7. 4-(Etilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	45
5.8. 4-(Etilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).....	46
5.9. 4-(Etilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	47
5.10. 4-(Etilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	48
5.11. 4-(4-Metoksifenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin FTIR spektrumu.	50
5.12. 4-(4-Metoksifenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	50
5.13. 4-(4-Metoksifenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin kütle spektrumu(Q-TOF LC/MS).	51
5.14. 4-(4-Metoksifenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	52
5.15. 4-(4-Metoksifenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	53
5.16. 4-(4-Metilfenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin FTIR spektrumu.	55
5.17. 4-(4-Metilfenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).....	55
5.18. 4-(4-Metilfenilsülfonamid)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).	56

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.19. 4-(4-Metilfenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	57
5.20. 4-(4-Metilfenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	58
5.21. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin FTIR spektrumu.	60
5.22. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	60
5.23. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).	61
5.24. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	62
5.25. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	63
5.26. <i>N</i> -(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin FTIR spektrumu.	65
5.27. <i>N</i> -(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	65
5.28. <i>N</i> -(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).	66
5.29. <i>N</i> -(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	67
5.30. <i>N</i> -(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	68
5.31. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin FTIR spektrumu.	70
5.32. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	70
5.33. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).	71
5.34. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	72
5.35. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	73
5.36. 4-(Fenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin FTIR spektrumu.	75
5.37. 4-(Fenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).	75

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
5.38. 4-(Fenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).....	76
5.39. 4-(Fenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	77
5.40. 4-(Fenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	78
5.41. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin FTIR spektrumu.	80
5.42. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).....	80
5.43. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).	81
5.44. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.	82
5.45. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)- <i>N</i> -(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin ¹³ C-NMR (APT) spektrumu.	83

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Sülfonamit bileşiklerinin sentezinde kullanılan sülfonil klorür bileşikleri.	35
5.1. Sentezlenen bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri üzerine <i>in vitro</i> şartlarda etkisi.	85

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

°C	Santigrat derece
ppm	Milyonda bir kısım
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Teta

Açıklama

Kısaltmalar

cm	Santimetre
e.n.	Erime Noktası
g	Gram
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mmol	Milimol
FTIR	Fourier Transform Infrared Spektrumu
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
MS	Kütle Spektrometresi
THF	Tetrahidrofuran
DMF	Dimetil Formamit
DMSO- d_6	Dimetil Sülfoksit – d_6 (dötoro)
MW	Mikrodalga
CA	Karbonik Anhidraz Enzimi
TMP-SMZ (SXT)	Trimetoprim/Sülfametoksazol veya Kotrimoksazol
MeCN	Asetonitril
<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Kloroperoksibenzoik Asit
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi

Açıklama

1. GİRİŞ

Sülfonamidler ilk antimikrobiyal ilaçlardır ve tıpta antibiyotik devrimin başlamasına yol açmıştır. Bakterilere karşı önemli inhibisyon sergilerler. Mevcut tıp biliminde terapötik maddelerin önemli bir sınıfını teşkil ederler. Yapılarındaki $R-SO_2-NR_1R_2$ grubu barındıran bu bileşikler organik ve medikal kimyada çok çalışılan bileşikler sınıfındadır. Sülfonamidler bakterilerde ve bazı protozoonlarda bulunan ve yaşamsal önemi bulunan folik asit sentezi için gerekli *p*-amino benzoik asit (PABA) yerine geçerek nükleik asit sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriyostatik etki gösterirler.

Gerek insan sağlığı ve gerekse veterinerlik uygulamalarında yaygın şekilde kullanılmakta olan sülfonamidler klinik olarak; antibakteriyel, antifungal, antimalaryal ve karbonik anhidraz inhibitörü olarak kullanılmaktadır.

Glokom göz içi basıncının yükselmesiyle görme sinirinin giderek zayıflamasına ve bu şekilde görme kaybına yol açan ciddi bir hastalık olmakla birlikte dünya genelinde körlüğe neden olan hastalıklar arasında kataraktan sonra ikinci sırada yer almaktadır (Soylu, 2001; Resnikoff, 2004). Bu hastalık dünyada yaklaşık 60 milyon kişiyi etkilemekte ve bu insanların %50'sinde görme bozukluğuna, %10'unda ise körlüğe neden olmaktadır. (Erik vd., 2001). 2020 Yılında glokomlu hasta sayısının yaklaşık olarak 80 milyon olması hesaplanmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörleri olarak sülfonamidler ilk kez 1940 yılında Mann ve Keilin tarafından sentezlenmiştir (Mann ve Keilin, 1940). Aromatik sülfonamid bileşiklerinin güçlü karbonik anhidraz inhibitörleri oldukları 1948 yılında Krebs tarafından ortaya koyulmuş ve ardından önemli ilaçların geliştirilmesine büyük katkı sağlamıştır (Krebs, 1948). 1954 Yılında asetazolamid keşfedilmiş daha sonra devam eden araştırmalar neticesinde metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid kliniklerde glokoma tedavisinde kullanılmıştır (Maren, 1967; Glark vd., 1992; Cedric ve Reynard, 1992).

Glokom tedavisinde 1995 yılına kadar sistemik inhibitörler olarak kullanılan asetazolamid, metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid bileşiklerinin pek çok yan etkisi bulunmuştur. (Maren, 1967; Supuran ve Scozzafava, 2000). Bu yan etkiler arasında parestezi, asidoz, iştah kaybı, kilo kaybı, depresyon, sindirim bozuklukları, trombositopeni ve agranülositoz sıralanabilir (Netland, 2008).

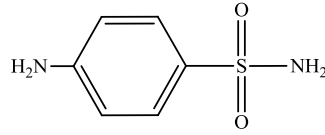
1995 ve daha sonraki tarihlerde göze damla olarak uygulanabilen topikal inhibitörler olarak geliştirilen dorzolamid ve brinzolamid bileşiklerinin ise göz yanmaları, tahriş, yara oluşması ve dönüşümsüz tümör oluşmasına sebep oldukları tespit edilmiştir (Supuran ve

Scozzafava, 2001; Conroy, 1997). Tüm bu yan etkiler sebebiyle araştırmacılar yeni inhibitör bileşikler geliştirmeye yoğun emek harcamaktadır.

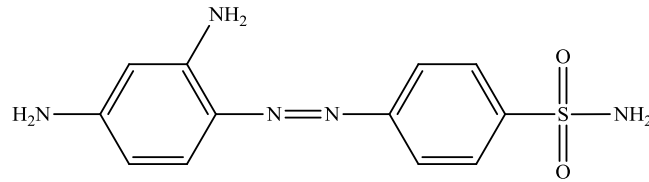
Bu çalışmada amacımız daha etkin ve yan etkisi olmayan veya daha az yan etkisi olan sülfonamid türevi karbonik anhidraz inhibitörleri sentezlemektir.

2. SÜLFONAMİTLER

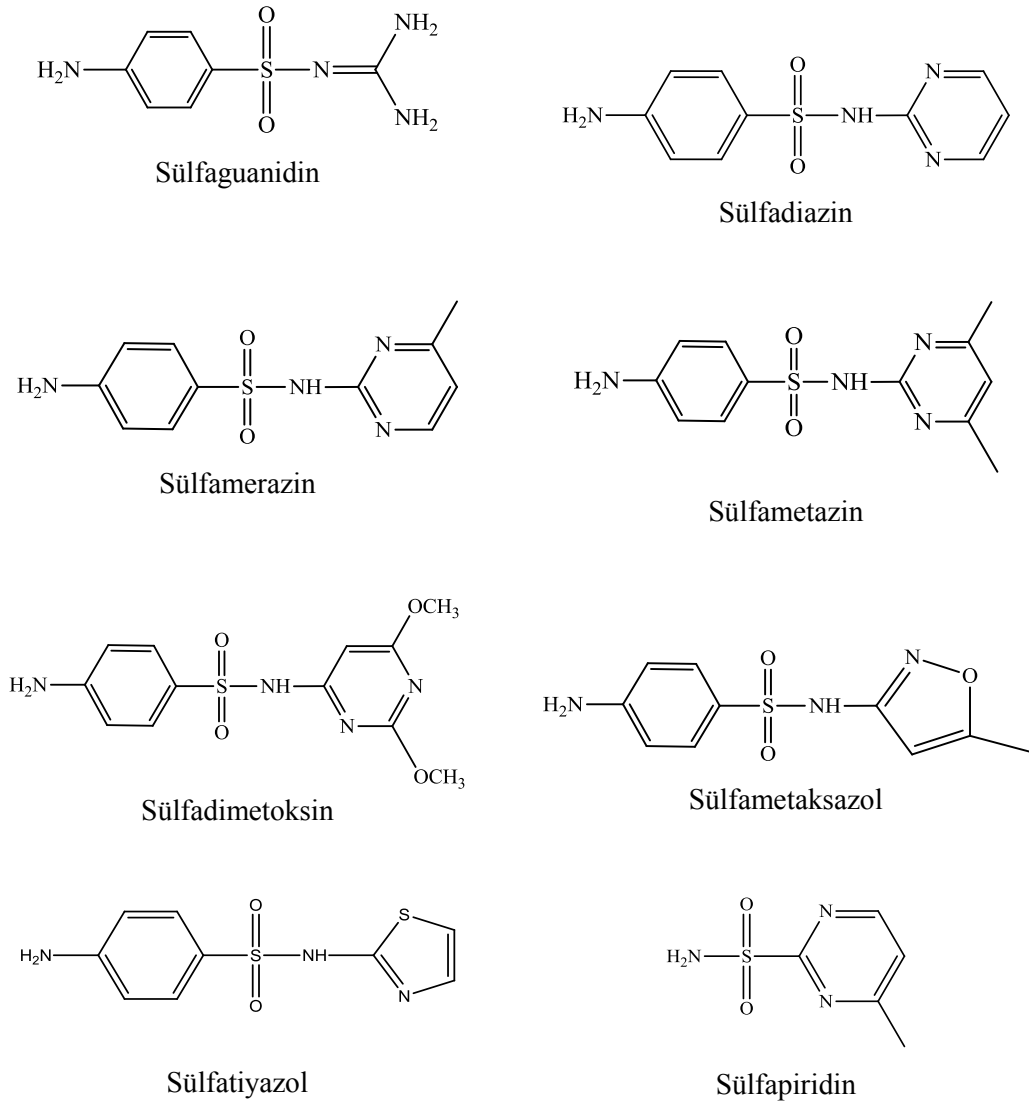
Bilinen ilk sülfanilamid bileşiğini Paul Gelmo 1908 yılında Avusturya'nın Viyana şehrinde Technische Hochschule da doktora tezinin bir parçası olarak sentezlemiştir (Gelmo, 1908). 1932 yılında Almanya'da Bayer firmasının iki kimyageri Josef Klarer ve Fritz Mietzsch bir araştırma programının parçası kırmızı renkli azo boyar maddesi prontosili keşfetmişlerdir. Bunu takiben Gerhard Domagk ve arkadaşlarının 1935 yılında prontosili hasta fareler üzerinde denemiş ve *treptococcus haemolyticus*'un (kan zehirlenmesi) öldürücü dozlarına karşı koruduğunu yaptıkları çalışmalarla ortaya koyarak antifeksiyöz kemoterapinin ilk basamağını oluşturmuşlardır (Domagk, 1935; Dökmeci, 1996). Domagk yaptığı bu çalışmalar ile 1939 yılında Nobel Bilim Ödülünü almıştır. 1935 Yılında Fransa Pastör Enstitüsü'nde Jacques Tréfouël, Thérèse Tréfouël ile birlikte Federico Nitti ve Daniel Bovet, Ernest Fourneau'nun liderliğinde yaptıkları çalışmalarla aktif bileşiğin prontosil içindeki 4-aminobenzensülfonamid olduğunu keşfetmişlerdir. (Tréfouël, vd., 1935; Pres vd., 2001).



Şekil 2.1. sülfonilamid (4-aminobenzensülfonamid).



Şekil 2.2. Prontosil.



Şekil 2.3. Bazı sülfonamit bileşiklerinin yapı ve isimleri.

Daha sonraki yıllarda sülfonamitlerin antimikrobiyal özelliklerinin iyileştirilmesi ve sudaki çözünürlüklerini arttırmak amacıyla SO₂NH₂ grubu üzerindeki amino grubuna çeşitli sübstütüentler takılarak binlerce türev sentezlenmiştir. Ancak bunlardan sadece 25-30 kadar uygulama alanı bulabilmiştir. (Şekil 2.3) 1940-1950'li Yıllarda sülfonamitlerin diüretik ve antidiyabetik olarak kullanılabileceği keşfedilmiştir (Henry, 1943).

Gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara karşı aktivite gösteren sülfonamitler, geniş spektrumlu, bakteriyostatik etkili ilaçlardır. 1970 li yıllara kadar çok geniş bir şekilde kullanılması sebebiyle pek çok mikroorganizmada sülfonamitlere karşı direnç gelişmiş ve enfeksiyon tedavisinde kullanımları azalmıştır. Daha sonra trimetoprim ile sülfometaksazolün

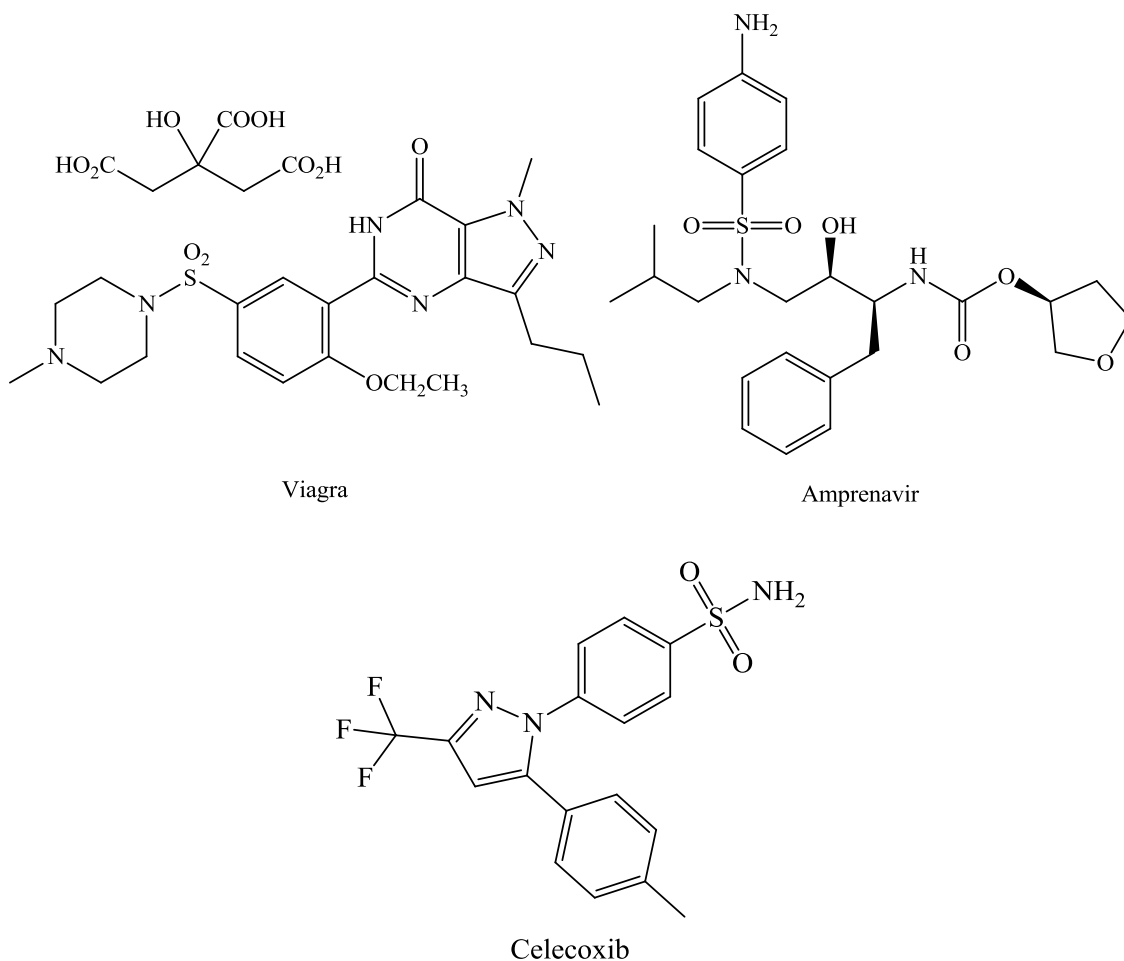
kombinasyonunun (Baktrim) tedaviye girmesiyle spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanım alanı bulmuşlardır (Özalp, 2002).

Günümüzde, sülfametoksazoltrimetoprim (co-trimoxazole, Bactrim, Septrin) karışımı pnömoni; sülfadoksin-primetamin karışımı sıtma tedavisinde, sulfisoksazol-eritromisin karışımı kulak enfeksiyonlarında, intestinal ve idrar yolu enfeksiyonlarında, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Haemophilus influenzae*, oral anaerob bakterilerinin tedavisinde kullanılmaktadırlar (<http://en.wikipedia.org/wiki/Nocardia>).

Yeni ilaç keşfi sürecinde en etkin yollardan biri, yapısı ve aktivitesi bilinen bir etken madde üzerinden çalışmalar yapmaktır. Bu yöntemin temeli, moleküler formülü ve biyolojik etkisi ispatlanmış bir bileşiği referans alarak bu aktif madde üzerinden yeni analog ve homologlarının sentezlenmesi esasına dayanır. Bu şekilde biyolojik etkisi aynı, benzer veya farklı olabilen yeni etken maddelerin elde edilmesi söz konusu olabilmektedir (Yılmaz, 2011).

Moleküler modifikasyon yöntemi ile ilaçların birçok özelliğinde iyileştirmeler yapılabilmektedir. Bunlara örnek olarak; biyolojik etkinliği, uygulama şekli, etki süresi, toksisite ve stabilite özellikleri gibi bir takım özellikler gösterilebilir. Bu şekilde moleküler modifikasyona uğratılan pek çok farmakolojik etkiye sahip maddeden yeni ilaç aktif maddeler sentezlenmiştir. Bu ilaç aktif bileşiklerin en önemli örneklerinden bazılarını da sülfonamid türevleri oluşturmaktadır (Yılmaz, 2011).

Yakın zamanda hızla gelişmekte olan teknoloji ve bilgisayar destekli programlar sayesinde yapılan ilaç tasarımları, sülfonamidlerin çok farklı biyolojik aktifliğe sahip olabileceğini öne sürmüştür. Bunların bir sonucu olarakta AIDS tedavisinde HIV-I *aspartil proteas* inhibitörü olarak kullanılan amprenavir (Adkins ve Faulds, 1998; Conway ve Shafran, 2000), cinsel uyarıcı olarak kullanılan sildenafil sitrat (Viagra) (Noss vd., 1999; Brock, 2000), menisküs ve romatizma tedavisinde kullanılan Celecoxib (Penning vd., 1997), COX-2 inhibitörü olan ağrı kesici, piyasaya sürülmüştür (Şekil 2.4).



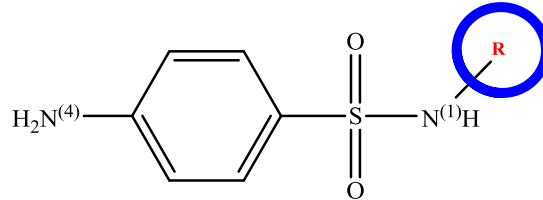
Şekil 2.4. Viagra, Amprenavir ve Celecoxib bileşiklerinin kimyasal yapıları.

2.1. Kimyasal Yapıları Ve Özellikleri

Sülfonamidler kimyasal olarak kararlı bileşiklerdir. Sülfotiazolün yarı ömrü 530 yıl (pH 3,5 ve 80 °C’de) olarak tahmin edilmektedir (Pawelczyk ve Zajac, 1976). Sülfonamidlerin asit-baz özellikleri, pH’a bağımlı çözünürlüğünü, antibakteriyel aktivitesini ve diğer spesifik farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir.

Tüm sülfonamidler kimyasal yapı olarak birbiriyle aynı özellikleri taşırlar. Yapı üzerinde bulunan sülfonamid grubunun ($-SO_2NH_2$) bakteriler üzerindeki etkileri açısından çok büyük bir önemi olmamasına rağmen taşıdığı gruplar yönünden bakıldığında molekülün en önemli kısmını oluşturur. $-SO_2NH_2$ grubunun üzerindeki azota (N^1) bağlanan gruplar bileşiğin farmakokinetiğini ve etki gücünü pozitif ve negatif yönde etkileyebilir. Yapılan araştırmalar N^1 azotuna heterosiklik aromatik bir grubun bağlanmasıyla oluşan sülfonamid türevlerinin etkisinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Konu bu yönüyle ele alındığında en güçlü etkinlik N^1

azotuna sülfotiyazol ve sülfodiyazin bağlanmasıyla elde edilir. Benzen halkasındaki azot atomuna (N^4) herhangi bir grubun bağlanması genellikle etki kaybıyla sonuçlanır (Kaya, 2002; Spoo ve Jim, 1995; Bywater, 1991; Bevil, 1988; Şanlı 2007).



Şekil 2.5. Sülfonamitlerin genel yapısı ve fonksiyonel grupları.

Sülfonamitler genellikle kırık beyaz–sarı renkte, ışıktan kararan, kristalize toz halinde, kokusuz ve ağızda acı bir tat bırakan bileşiklerdir. Kimyasal olarak kararlı yapıda olmalarına rağmen ışıığa karşı duyarlıdırlar. Etanol ve asetonadaki çözünürlükleri çok azdır. Asit ve bazik maddelerle oluşturdukları tuz bileşikler özellikle sodyumlu tuzları ana bileşiklere göre suda daha iyi çözünür. Safra ve serumdaki çözünürlükleri oldukça iyidir (Horwitz, 1981; Doğu, 1994; Kaya, 2002).

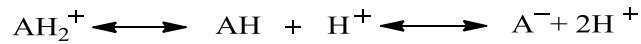
2.2. Fizikokimyasal Özellikleri Ve İyonlaşma Sabitleri

Sülfonamitlerin tayin edilmesinde, sulu çözeltide amino grubunun diazolanması veya aldehitlerle imin türevi oluşturmalarından yararlanılır. Lipofilik karakterinin denel olarak tayin edilmesinde ince tabaka ve kağıt kromatografisi yöntemleri kullanılır. Hansch lipofilik parametreleri ile elde edilen veriler uyum içindedir (Hansch, 1962). İlaçların yağdaki çözünürlükleri hem farmakokinetik hem de antimikrobiyal aktivitelerine etki eder. Sülfonamitlerin yağdaki çözünürlükleri ile bağırsaklardaki reabsorbsiyonu artış gösterir. İlaçların hem antimikrobiyal aktivitesi hem de yarı ömürleri, yağdaki çözünürlükten etkilenir, ayrıca bu parametreler fizyolojik pH'daki iyonlaşma derecesinden etkilenirler (Özbek, 2008).

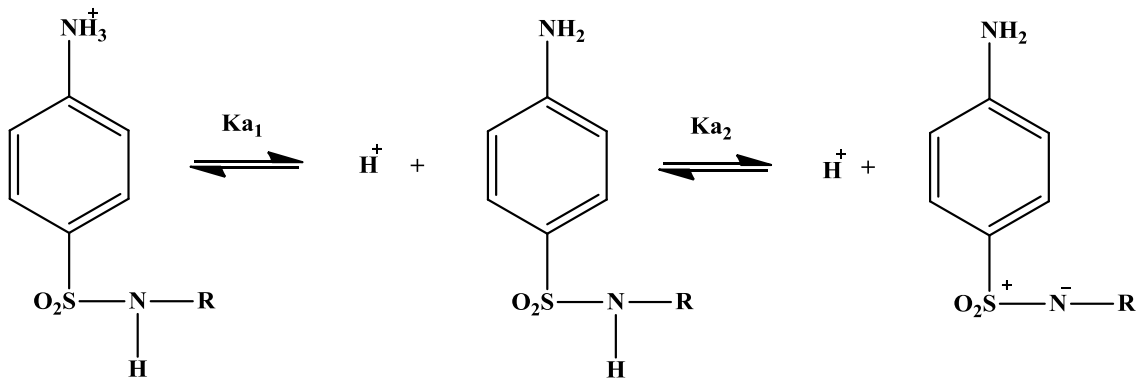
1942 yılında yapılan bir çalışmada sülfonamitlerin iyonlaşma sabitleri ve bakteristatik aktivitesi arasında önemli bir ilişki olduğu, pKa 6 ve 7,5 arasında geçişlerin maksimum düzeyde gerçekleştiği ve ilaçların iyonik formunun nötral şekillerinden daha aktif olduğu ortaya çıkmıştır (Cowles, 1942). Sülfonamitlerin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde, pKa değeri 7 civarında (fizyolojik pH) olanların optimum etkiyi gösterdikleri belirlenmiştir. Sülfonamitlerin etkin olarak kullanılabilmesi için, pKa değerleri 5-9 arasında olmalıdır. Bu pKa değeri bu aralıkta olan sülfonamitler bazik sulu çözeltelerde kolayca çözünürler (Şanlı, 2007).

N^1 atomuna farklı grupların bağlanması ile pKa değerleri değişir. Sülfonamit bileşiklerinin fizyolojik pH'da çözünmesini sağlayacak şekilde modifiye edilmesiyle klinik amaçlı kullanımları iyileştirilebilir. Örneğin serbest karboksil grubu içeren süksinilsülfatiazol, fitalilsülfatiazol ve salisilazosülfapiridin gibi N^4 -açıl türevleri bileşikler fizyolojik pH aralığında çözünürler. pH değeri düşerken, N^1 - süstitüe sülfonamitlerin çözünürlüğü pH 3-5 arasında minimum düzeye gelir, bu değer nötral formun çözünürlüğüne karşılık gelir. Hem sülfonamit molekülü hem de N^4 -asetil metabolik ürünü bu pH aralığında böbreklerde kristallenebilir, irritasyon ve blokajlara neden olabilirler. Çoğu sülfonamitlerde protonlanabilen serbest amino grubu bulunduğu için, pKa ~ 2 de genellikle katyon olarak çözünürler (Özbek, 2008).

SO_2 grubunun indüktif etkisinden dolayı amfoterik davranış gösteren sülfonamitlerin iyonlaşma adımları, aşağıdaki tepkimede gösterildiği gibidir.



Ka_1 , aromatik aminin ($H_3N^{(+)}-C_6H_4-SO_2-NH-R$) iyonlaşması basamağıyla ilgilidir. Ka_2 ise sülfonik asit ($H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-R$) grubuna aittir.

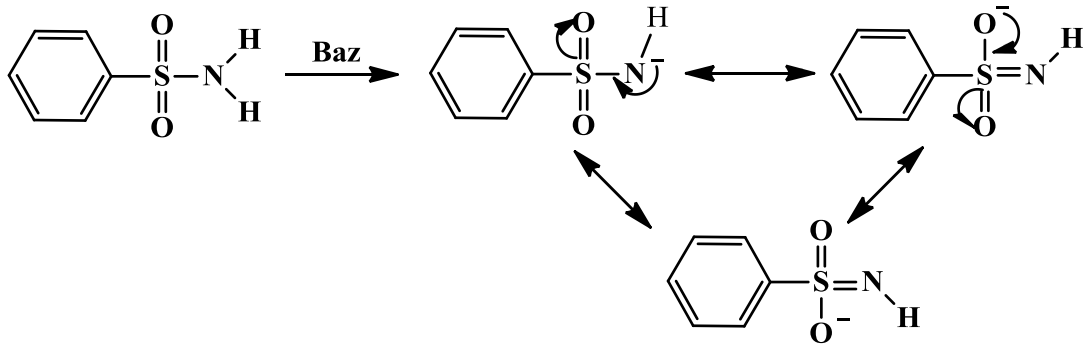


Şekil 2.6. Sülfonamit bileşiklerinin iyonlaşma dengeleri.

Yukarıdaki şemada tanımlanan sülfonamit bileşiklerinin pKa₁ ve pKa₂ değerleri sırasıyla 2-3 ve 5-8 arasındadır (Şekil 2.6). pH 3' ten küçük olduğunda bileşik, protonlanmış formda ($H_3N^{(+)}-C_6H_4-SO_2-NH-R$); pH 3-5 aralığında ise ($H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-R$) formunda bulunur; daha yüksek pH'larda anyonik ($H_2NC_6H_4-SO_2-N^{(-)}-R$) formdadır. Bu grupta sadece sülfonilamitin pKa değeri 10,43'tür.

Sülfonamidler azot üzerinde sübstitüe olmuş R-gruplarına göre primer, sekonder veya tersiyer olarak sınıflandırılırlar. Tersiyer olan sülfonamidler iyonlaşabilen protonları olmadığı için asidik özellik göstermezler.

Karboksilli asitler bilindiği üzere karbonile bağlı -OH grubu içerirler. Amitlerde ise karbonil grubu -NH grubu ile bağlı iken sülfonamidlerde karbonil grubu yerine SO₂ grubu bulunur. Sülfonamidler, amitlerden (pKa > 14) kuvvetli, karboksilik asitlerden (pKa 3-5) daha zayıf asidik özellik gösterirler. Sülfonamidlerin amitlerden daha asidik davranmasının nedeni oluşan konjuge bazın rezonans kararlılığı göstermesi, karboksilik asitlerden daha zayıf oluşu azot atomunun oksijenden daha az elektronegatif davranmasıyla açıklanabilir (Şekil 2.7) (Şanlı, 2007).



Şekil 2.7. Sülfonamidlerin bazik ortamda oluşan iyonun rezonans sınır formülleri.

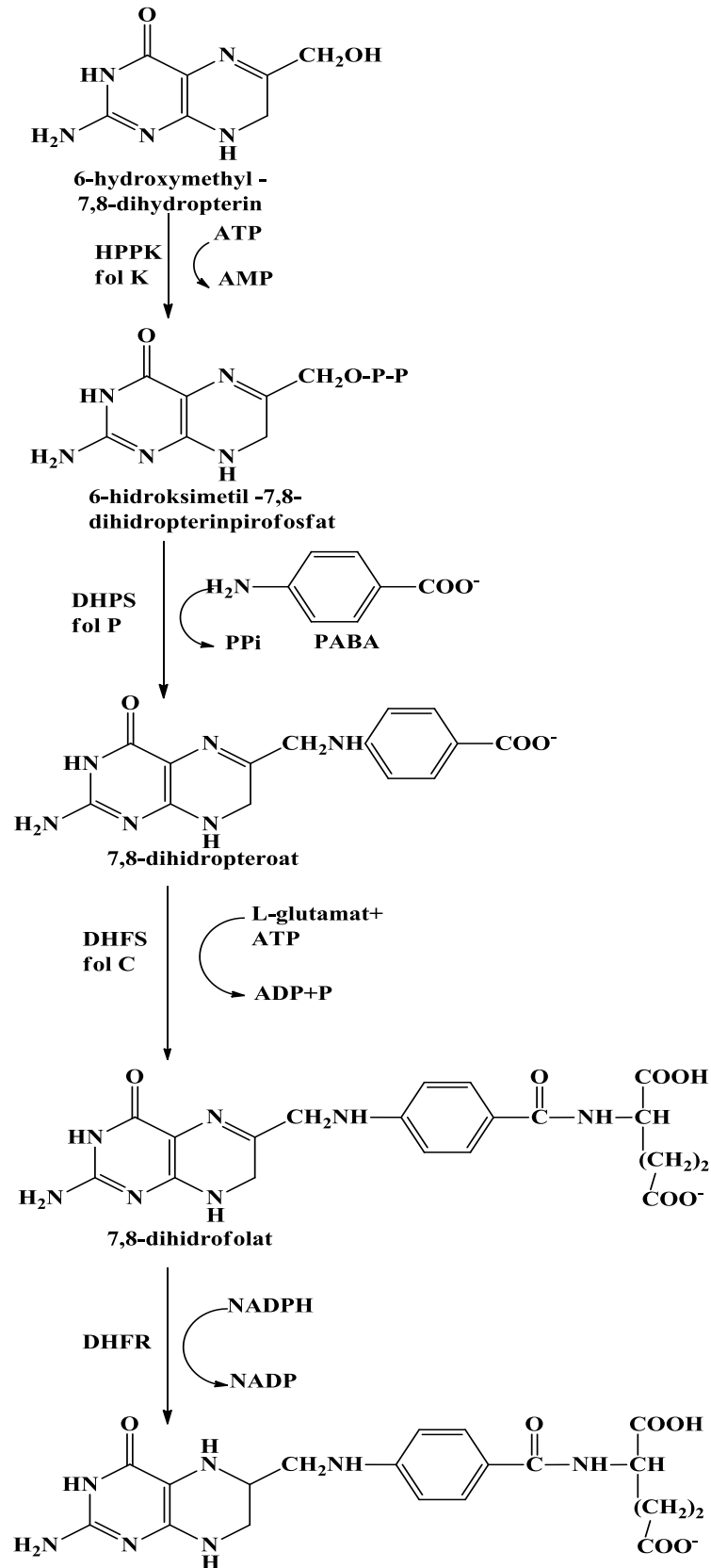
2.3. Etki Mekanizması

Folat türevleri, nükleik asitlerin ve proteinlerin hücrelerdeki biyosentezi için önemli kofaktörlerdir. İnsanlar folatları vitamin şeklinde dışarıdan alırken mikroorganizmalar çeşitli enzimlerin varlığı ile *de novo* (yeni baştan, primersiz) sentezler. Sülfonlar ve sülfonamidler, bakterilerin folat metabolizmasını engelleyerek mikroorganizmaların büyümesini engelleyen enzim inhibitörleridir (Hitchings ve Burchall, 1965). Sülfonamidlerin etki mekanizması Şekil 2.8 de verilmektedir. Sülfonilamitle *para*-aminobenzoik asit (PABA) yapıları birbirine benzer. PABA, mikroorganizmaların yapısındaki 6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin-pirofosfat (DHPT-PP) ile kondenzasyon tepkimesi vererek 7,8-dihidropteroat ve pirofosfat oluşturur (Mandell ve Petri, 1996). *Dihidropterat sintaz* (DHPS) enzimi bu tepkimeyi katalizler ve bir sonraki adımda *dihidrofolat sintaz* (DHFS) enzimi yardımıyla 7,8-Dihidropteroat, L-glutamat ile tepkimeye girerek 7,8-dihidrofolat oluşturur, bir sonraki basamakta ise *dihidrofolat redüktaz* (DHFR) enzimi yardımıyla 5,6,7,8-tetrahidrofolat oluşur. Sülfonamidlerin DHPT-PP ile tepkimesiyle

oluşan sülfapterinler, daha sonraki tepkimeleri gerçekleştiremediği için folat sentezini engellemiş olurlar.

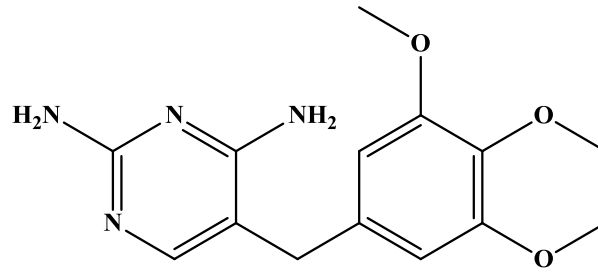
Dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzim inhibitörleri olan diaminopirimidinler (trimetoprim ve ormetoprim), dihidrofolik asitin tetrahidrofolik asite indirgenmesini inhibe ederler. Diaminopirimidinler ile sülfonamitlerin oluşturdukları kombinasyonlar sinerjik antibakteriyal etki gösterirler.

Sülfonamiti inaktive eden bir enzim salgılanmasıyla, DHPS'nin aktif bölgesinde bir değişiklik meydana gelir ve enzimin substrat olarak sülfonamitlere ilgisi azalarak, folik asit sentezi için alternatif bir metabolik yol oluşmasına neden olur. Bu şekilde bakterilerde hücre membranında sülfonamit kütle transferi geçişi engellenerek sülfonamitlere karşı direnç gelişebilmektedir. Buna karşı sülfonamitlerin trimetoprim ile kombinasyonları direnç oluşmasını belirgin şekilde geciktirmektedir. *Gonore* ve *beta-hemolitik streptokoklara* karşı yaygın ve rastgele kullanılan sülfonamitlere bütün dünyada dayanıklı suşlar ortaya çıkmıştır. Q hummasına ve lekeli hummaya yol açtığı bilinen *riketsiyalar* ise sülfonamitler tarafından inhibe edilmek yerine, tam tersine uyarılmaktadırlar.



Şekil 2.8. Sülfonamidlerin etki mekanizması.

Trimetoprim ve sulfametaksazolun her biri tek başına genellikle bakteristatik etki gösterirler. Ortamda çok fazla para-amino benzoik asit molekülü varsa veya ilaç kesilirse etkinin geri dönüşümlü olduğu görülür. Buna karşın kombine şekilde kullanıldıklarında veya çok yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında genellikle bakterisidal etki gösterirler. Bu kombinasyon ko-trimaksazol olarak adlandırılır ve 1/5 sabit oranlı TMP-SMZ (SXT) kombinasyonu klinik olarak aktif bir şekilde kullanılmaktadır. Son zamanlarda çoğul dirençli *S. aureus* izolatlarına karşı da kullanılmaktadır. Ancak bununla paralel olarak direnç de artmaya başlamıştır (Balkan, 1986; Mandell ve Petri, 1996).



Şekil 2.9. Trimetoprimin açık yapısı.

2.4. Yapı-Aktivite İlişkisi

Sülfonamitlerin 5000'den fazla türevi için yapı-aktivite ilişkisi üzerine araştırmalar yapılmış ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

1) Aromatik benzen halkası üzerindeki sülfonil ve amino grupları birbirlerine göre para konumunda olmalıdır.

2) *In vivo* veya nonsüstitüe olarak kolayca ayrılabilir bir grupla amino grubu süstitüe olmalıdır.

3) Yapıya benzen halkası yerine diğer bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların süstitüsüyonu aktiviteyi azaltır veya yok eder.

4) Sülfamoil grubunun amido, 4-aminobenzoil gibi gruplarla yer değiştirmesi aktiviteyi azaltır veya yok eder, ancak 4-aminobenzen-sülfonil grubuyla yer değiştirmesi aktiviteyi değiştirmez.

5) *N*¹-disüstitüsyon ise genellikle inaktif bileşik oluşumuna yol açarken: *N*-monosüstitüsyonla farmakokinetik özellikleri büyük ölçüde değişmiş daha aktif bileşikler

oluşur. Bu duruma bakarak *p*-aminobenzensülfonil grubunun iyi bir aktivite için şart olduğu sonucuna ulaşılabılır.

$N^{(1)}$ üzerinde heterosiklik halka ve açıl grubu taşıyan sülfonamitler günümüzde klinik olarak geniş kullanım alanı bulmaktadır. Fizikokimyasal ve farmakokinetik özelliklerde büyük ölçülerde farklılıklara sebep olan *N*-sübstitüentinin değişimi, klinik olarak sülfonamit bileşiğinin kullanımının artmasına neden olmaktadır.

2.5. Antimikrobiyal Spektrumları

Sülfonamit türevi antibiyotiklerde diğer antibiyotik türleri gibi ilk çıktıklarında oldukça geniş bir etki alanına sahiptiler. Pek çok bakteri türü uzun yıllardan bu yana yaygın bir şekilde kullanılmakta olan bu ilaç türlerine karşı direnç kazanmıştır. Bunun sonucunda sülfonamitlerin etki alanı oldukça daralmıştır (Kayaalp, 1998; Akbulut, 2003).

Gram pozitif (+) bakterilerden A grubu beta hemolitik streptokoklar ve *Streptococcus pneumoniae* ile *Bacillus anthracis*' in bazı izolatlarıyla birlikte *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Vibrio cholerae*, *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis carinii*, *Brucella* 'lar, *Actinomyces* 'ler, *Calymmatobacterium granulomatis*, *Plasmodium* 'lar *Nocardia* türleri, *Listeria* ve *Toxoplasma* 'lar da sülfonamitlere karşı duyarlı bakteriler arasındadır.

Gram negatif (-) bakterilerden *Salmonella* türleri ve bazı *Shigella* türlerinin (*S. sonnei* ve *S. flexneri* gibi) pek çok izolatu sülfonamitlere karşı direnç geliştirmiştir. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis* ilk çıktıkları zaman duyarlı iken, günümüzde önemli ölçüde direnç kazanmışlar ve duyarlı kalan çok az izolatu kalmıştır. *Enterobacteriaceae* grubu üyelerinden bazılarına karşı da (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* ve diğer *Proteus* türleri, *Klebsiella* türleri, *Enterobacter aerogenes* ve *Serratia marcescens*) genellikle bakteriyostatik etkilidirler (Kayaalp, 1998; Akbulut, 2003).

2.6. Sınıflandırılmaları

2.6.1. Kısa süreli etki gösteren sülfonamitler

Bakteri kaynaklı idrar yolu ve bağırsak enfeksiyonları gibi sistemik enfeksiyonların tedavisinde yaygın şekilde kullanılırlar. Vücuda alındıktan sonra hızlı bir şekilde absorblanarak kan düzeyi derişimlerine ulaşırlar. Yarılanma ömürleri 4-7 saat gibi kısa bir süre olan bu sülfonamitler yine aynı şekilde hızla vücuttan atılırlar. Sülfanilamid ve sülfatiazol toksik etkileri sebebiyle günümüzde kullanılmaktadır. Bu bileşikler vücutta asetillenir ve hem kendileri hemde asetil türevlerinin sudaki çözünürlükleri az olduğu için böbrek ve idrar

yollarında kolaylıkla kristalize olurlar. Bu gruptaki en önemli bileşikler, sülfasitin, sülfametizol, sülfisoksazol, sülfametazin, sülfasetamit, sülfakloropiridazin, sülfapiridin, sülfatidol, sülfamerazin, sülfamoksol, sülfaproksilin, sülfapiridin, sülfatiazol ve sülfasomidindir.

2.6.2. Orta süreli etki gösteren sülfonamitler

Vücuttaki absorblanma hızları ve kan düzeyindeki konsantrasyona ulaşmaları, kısa süreli etki eden sülfonamitlere nazaran daha uzundur. Bu bileşiklerin yarılanma ömürleri 10-12 saattir. Özellikle üriner enfeksiyonlar başta olmak üzere uzun bir tedavi periyodu gerektiren enfeksiyonlarda kullanılırlar. Bu gruptaki önemli bileşikler sülfemetaksazol, sülfadiyazin, ve sülfafenazoldur.

2.6.3. Uzun süreli etki gösteren sülfonamitler

Vücuda alındıktan sonra hızlı şekilde absorbe olarak kan düzeyine çıkmalarına karşın atılımları kısa sürede etki eden sülfonamitlere göre çok yavaştır. Bundan dolayı yarı ömürleri 30-150 saat aralığında değişebilir. Sülfalen ve sülfadoksinin yarı ömürleri sırasıyla 65 ve 179 saattir. Vücuttan yavaş atılmalarının sebebi lipofilisitelerinin optimum oluşu ile ilgilidir. Bu bileşikler aşağıda verilen nedenlerden dolayı ancak özel durumlarda kullanılırlar.

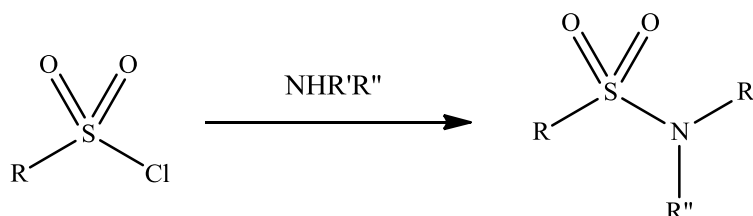
- Kısa etki süreli olanlara göre klinik bir üstünlükleri yoktur.
- Kan-beyin bariyerini kısa etki süreli olanlara oranla kolay geçemezler.
- Atılımları yavaş olduğu için kanda tehlikeli olabilecek derişimlere ulaşabilirler.

Bu şartlar göz önünde bulundurulduğunda uzun süreli etki gösteren sülfonamitlerin kullanımı özellikle böbrek fonksiyonları iyi olmayan hastalarda dikkat edilmesi gereken bir konu haline gelmektedir. Aynı zamanda bu tür sülfonamitler nadir de olsa özellikle çocuklarda Stevens- Johnson sendromu oluşturmaları ve bu vakaların %25'inin ölümle sonuçlanmasına neden olmaktadır. Bir başka sakıncası ise atılımlarının yavaş olması nedeni ile toksik reaksiyonların uzun süre devam etmesidir. Oluşabilecek bu tür risklerden dolayı sülfadoksin sadece klorokin'e dirençli falsiparum sıtmasında kullanılır. Bu gruptaki önemli bileşikler sülfadimetoksin, sülfadoksin, sülfametoksizidiazin, sülfametoksipiridazin, sülfametomidin, sülfaperin ve sülfasomizoldur.

2.7. Sulfonamid Sentez Yöntemleri

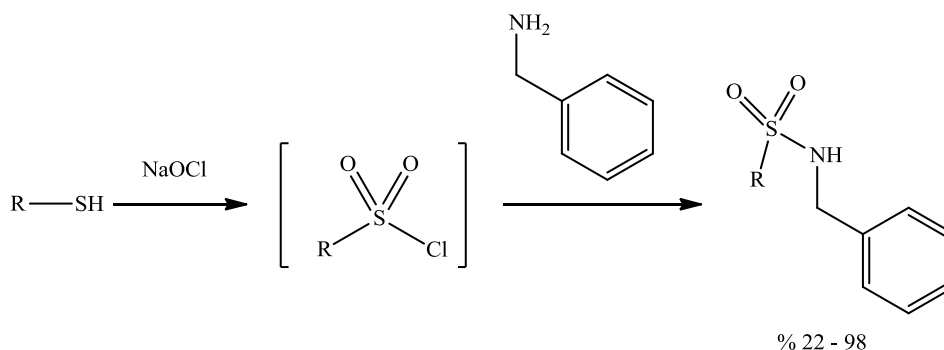
2.7.1. Sulfonil klorürlerden sulfonamid eldesi

Geleneksel ve genel bir yöntem olan sulfonil klorürlerin birincil yada ikincil aminlerle kombinasyonu yoluyla sulfonamidler sentezlenir (Şekil 2.10). Sulfonil klorürler normalde sulfonik asitin SOCl_2 , POCl_3 , veya PCl_5 muamelesi ile (Barco vd.,1974; Fujita, 1982; Humljan ve Gobec, 2005) ya da asit çözeltisi içerisindeki tiyollerin klorlanması ile hazırlanır (Wright ve Hallstrom, 2006). Ancak bu yöntem fazla oksidan ve sulu asit gerektirmekle birlikte aside duyarlı substratlar ile uyumlu değildir (Wilden, 2005).



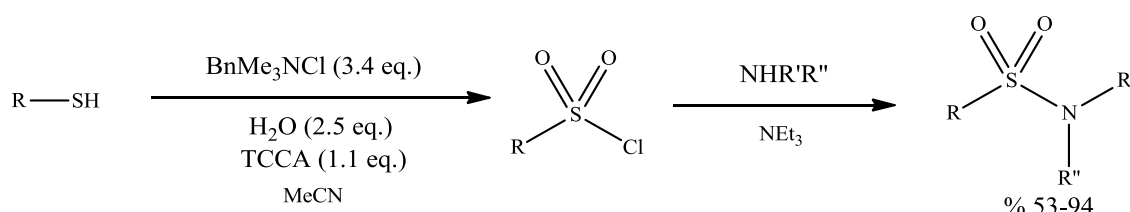
Şekil 2.10. Sulfonil klorürlerden sulfonamid eldesi.

Wright ve arkadaşları tiyollerden sulfonamid eldesi için, tiyolün sodyum hipoklorit kullanılarak oksidasyonu ile sulfonil klorürün in situ sentezi için bir yöntem önerdi. Bu yöntem hem reaktiflere hazır bir şekilde ulaşılabilirlik hemde kullanılan oksidant miktarının kontrolü açısından çeşitli avantajları olan bir yöntemdir. Oluşan sulfonil klorürler ile benzilamin verimi % 98 e varan sulfonamid prosedürünün bir sonraki reaksiyonu için birbiriyle reaksiyona sokuldu (Wright ve Hallstrom, 2006) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Sodyum hipoklorit kullanılarak sulfonil klorür eldesi.

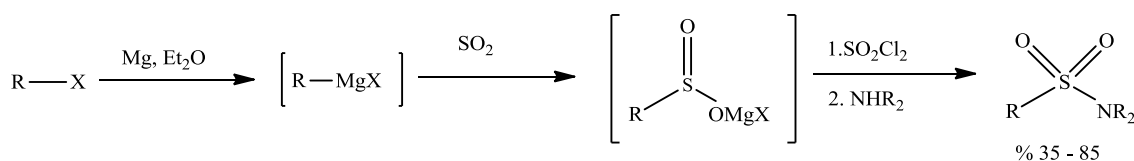
Bonk ve arkadaşları H_2O ile birlikte triklorosiyanürik asit (TCCA) ve benzil trimetil amonyum klorür kullanarak aprotik bir çözücü (MeCN) içerisinde sülfonil klorür bileşiğinin kontrollü şekilde belirli bir miktarını üretmek için bir yöntem önermiştir. Bu yöntemde TCCA kullanımı hipoklorit kullanımına göre yüksek saflıkta sülfonil klorür üretimi avantajı getirmektedir. Bonk ve arkadaşları reaksiyon koşullarını optimize etmek için, tek basamakta ilerleyen reaksiyona sonradan amin ilave ederek yöntemi modifiye etmiş ve 1 saatlik süre zarfında sülfonamitleri elde etmiştir (Bonk vd., 2007) (Şekil 2.12).



Şekil 2.12. Triklorosiyanürik asit ile sülfonil klorür eldesi.

2.7.2. Grignard reaktifleri üzerinden sülfonamit eldesi

Sülfonamitler çok farklı şekillerde sentezlenmesine rağmen bu sentez prosedürleri birkaç basamaktan oluşur. Pandya ve arkadaşları tek basamakta sülfonamit sentezinde sülfür üzerinden grignard reaktifleri kullanarak yeni bir yöntem rapor etmişlerdir (Pandya vd., 2003) (Şekil 2.13).

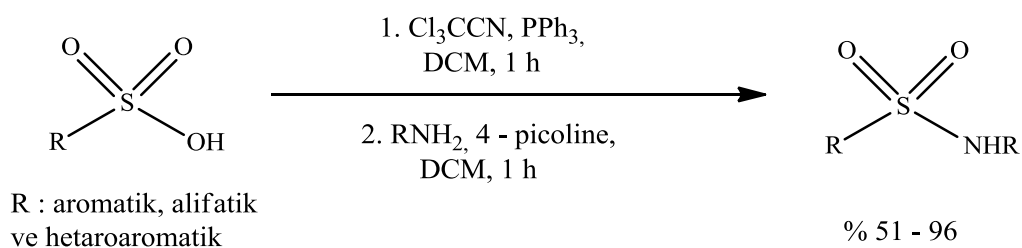


Şekil 2.13. Grignard reaktifleri üzerinden sülfonamit eldesi.

Grignard reaktifini oluşturmak için kuru eter içerisinde aromatik halajenürlerle magnezyum karıştırılır. Oluşan grignard reaktifi ile kükürdioksit, sülfünik asit tuzunu oluşturmak için reaksiyona sokulur. Bu sülfünik asit tuzu üzerinden sülfonil klorür ve aminler aracılığıyla sülfonamit sentezlenir. Fakat bu sentez yöntemi aromatik ve heteroaromatik halojenürler için istenilen sonuçları vermiştir. Ayrıca yoğun miktarda ve son derece toksik olan klorlama reaktifleri kullanımı (SO_2Cl_2 , PCl_5 ve POCl_3) ile birlikte organolityum ve grignard reaktifleri ile uyumlu birkaç çeşit fonksiyonel grubun ($-\text{OH}$, $-\text{SH}$ ve $-\text{COOH}$) bulunuşundan dolayı bazı genel kısıtlamalar bulunmaktadır.

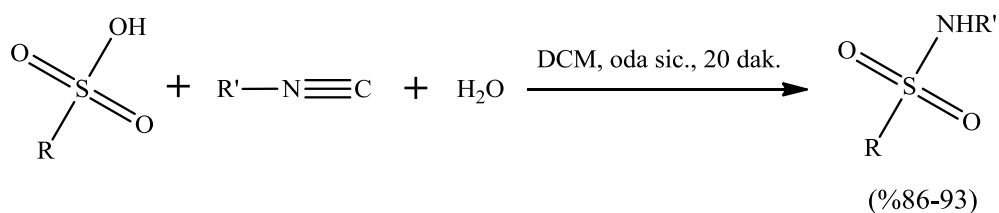
2.7.3. Sülfonik asitlerden sülfonamit eldesi

Chantarasriwong ve arkadaşları sülfonamit sentezi için trikloroasetonitril-trifenilfosfin ($\text{Cl}_3\text{CCN}/\text{PPh}_3$) kompleksinin kullanımını rapor etmişlerdir (Chantarasriwong vd., 2006) (Şekil 2.14). Optimal verime 3:3:1(trikloroasetonitril: trifenilfosfin: sülfonik asit) oranında ve diklormetan kullanılarak ulaşılmış fakat diğer çözücü ve oranlarda bu verimliliğin tekrarlanabilirliğinin olmadığı gözlemlenmiştir. Bu yöntemin en önemli avantajı sülfonül klorürlerle sınırlı olmamasıdır.

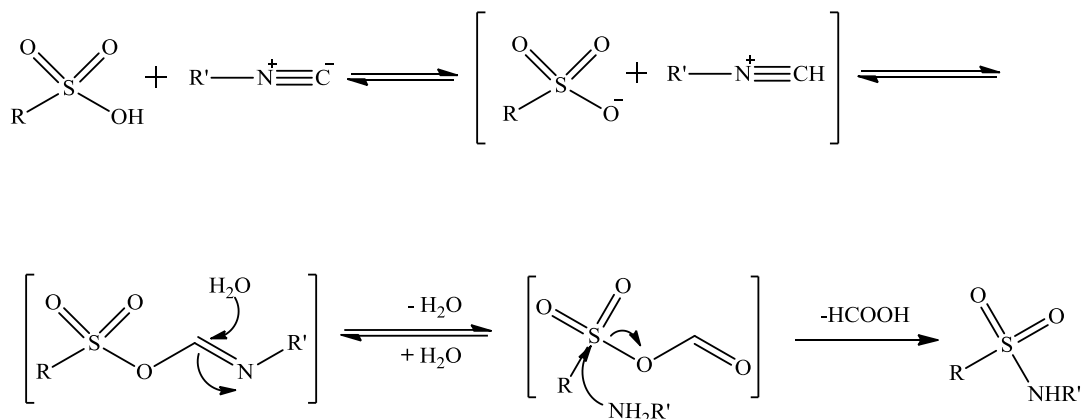


Şekil 2.14. $\text{Cl}_3\text{CCN}:\text{PPh}_3$ kullanılarak sülfonik asitlerden sülfonamit eldesi.

Shaabani ve arkadaşları yakın zamanda sulu koşullar içerisinde sülfonik asitleri ve izonitrilleri kullanarak sülfonamit sentezi için yeni bir yöntem geliştirdi (Shaabani vd., 2007) (Şekil 2.15). Yapılan ön çalışmalar sonucunda aromatik ve kafur sülfonik asitler yüksek verimlerle (%86–93) sülfonamitlere dönüştürülmüştür. Kimyasal mekanizma henüz deneysel olarak doğrulanmamış olmasına rağmen bir çalışma modeli öne sürülmüş ve şekil 2.16 da gösterilmiştir.



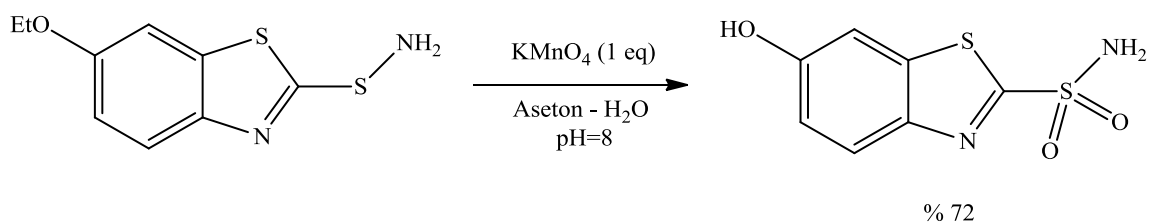
Şekil 2.15. İzonitril kullanılarak sülfonik asitlerden sülfonamit eldesi.



Şekil 2.16. Shaabani tarafından önerilen mekanizma.

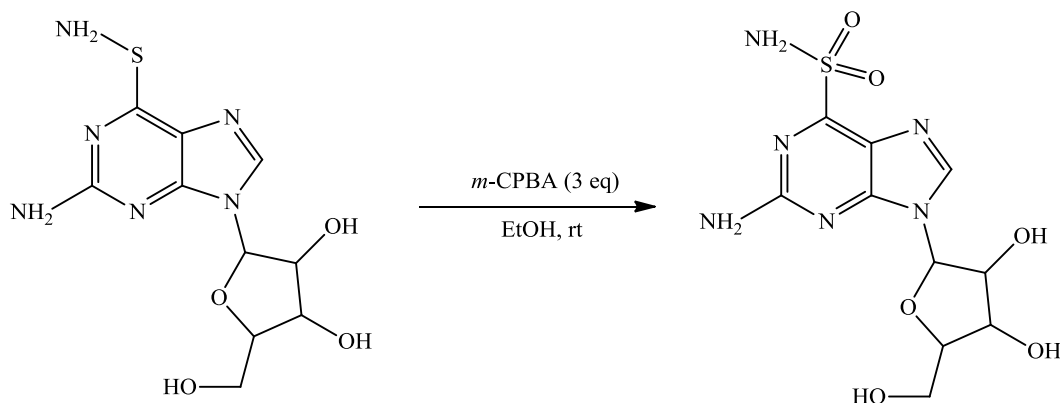
2.7.4. Sülfenamidlerden sülfonamid eldesi

Greenbaum tarafından 6-urasilsülfonamid bileşiğinin sentezinde farklı ve yeni bir yöntem öne sürülmüştür (Greenbaum, 1954). Bu yöntemde sülfonamid bileşiği oldukça uygun ve etkili bir verimle (%64), 6-urasilsülfonamid bileşiğinin KMnO_4 ile oksidasyonu sonucu elde edilmiştir. Woltersdorf ve arkadaşları bazik bir ortamda (pH=8), aseton ve su karışımı içerisinde KMnO_4 oksidasyonu ile potansiyel bir karbonik anhidraz inhibitörü olarak %80 verimle 6-hidroksibenzotiyazol-2-sülfonamid sentezini benzer bir yöntem olarak rapor etmişlerdir (Woltersdorf vd., 1989) (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. KMnO_4 oksidasyonu ile sülfenamidlerden sülfonamid eldesi.

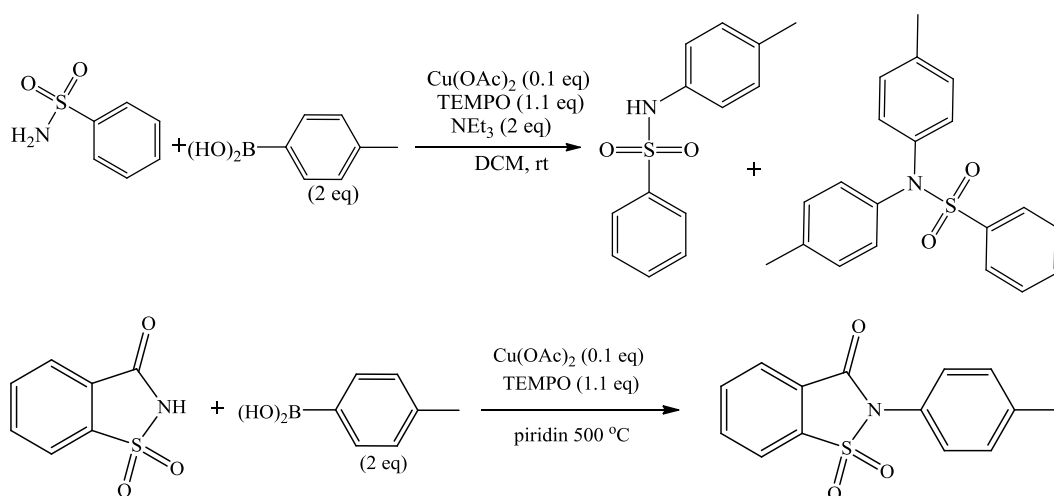
Sülfenamid bileşiklerinden sülfonamidlerin sentezi için KMnO_4 alternatif olarak daha zayıf ve seçici oksidantlar da kullanılmıştır (Clayden vd., 2001). Buna örnek olarak Ravenkar ve arkadaşları potansiyel bir antitümör ilacı olan primidin-4-sülfonamid sentezi sırasında sülfenamidin oksidasyonu için eşdeğer miktarda *m*-CPBA kullanarak %48 verimle ürün elde etmişlerdir. Bu oran etanol içerisinde *m*-CPBA'nın dört eşdeğer miktarda kullanılmasıyla %58'e çıkartılabilir (Revankar^a vd., 1990; Revankar^b vd., 1990; Ramasamy vd., 1990) (Şekil 2.18).



Şekil 2.18. *m*-CPBA oksidasyonuylsulfenamidlerden sulfonamid eldesi.

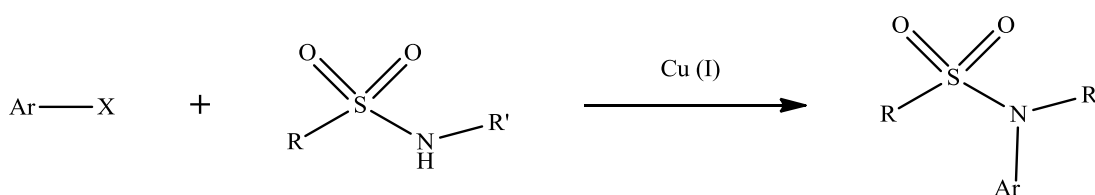
2.7.5. *N*-arilasyonla sulfonamid eldesi

Yukarıda bahsedilen yöntemlerde kükürt yada azot atomu üzerindeki sübstütientlerin çeşitliliğinde bazı kısıtlamalar vardır. Burton ve arkadaşları primer sulfonamidlerin sentetik modifikasyonu ile bu duruma alternatif bir yaklaşım sunmuşlardır (Burton vd., 2003). Geçiş metali katalizli C-N bağı oluşumu yaygın olarak çalışılmıştır ve bunların içinde en çok bilinen Buchwald-Hartwig reaksiyonu olan paladyum katalizli *N*-arilasyonudur (Guram ve Buchwald, 1994; Li, 2005; Paul vd., 1994). Ancak sulfonamidler üzerindeki *N*-arilasyonu hakkında az sayıda veri bulunmaktadır. Aşağıda gösterilen ilk örnekte *N*-arilsulfonamid sentezi için bakır (II) asetat ve arilboronik asit reaksiyona sokulur. Lam ve arkadaşları atmosfer koşullarında bakır (II) asetatın 0.1 eşdeğer miktarı ile yüksek verim (%90) vermek üzere etkili bir yöntemi açıklamışlardır (Lam vd., 2001; Chan vd., 1998) (Şekil 2.19).

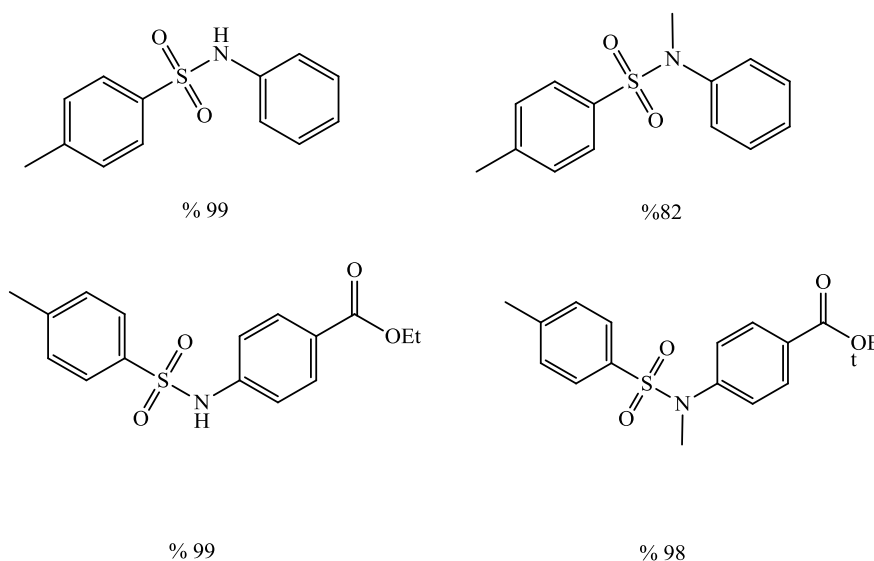


Şekil 2.19. Chan-Lam reaksiyonu kullanılarak sulfonamidlerin *N*-arilasyonu.

Deng ve arkadaşları Lam ve ekibinin çalışmalarından daha sonra olmak üzere, bakır (I) ile aril bromür/iyodürün sülfonamitlerle *N* arilasyonunu katalizleyerek bir dizi sülfonamit türevinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Deng vd., 2005) (Şekil 2.20). Optimizasyon sırasında ligand olarak bir amino asit kullanılmış ve reaksiyon sonunda kolay ayrıştırılması gibi bir çok avantaj ortaya konulmuştur. Amino asitlerin pek çoğuyla yapılan çalışmalar sonucunda *N*-metilglisin ve *N,N*-dimetilglisin bakır (I) kataliziyle en etkili verimi gerçekleştirdiği bulunmuştur. Şekil 2.21 de gösterilen tüm *N*-arilsülfonamit ürünlerini, baz olarak K_3PO_4 ve çözücü olarak DMF nin kullanıldığı reaksiyonlarda %99 a kadar verimlerle sentezlemişlerdir.



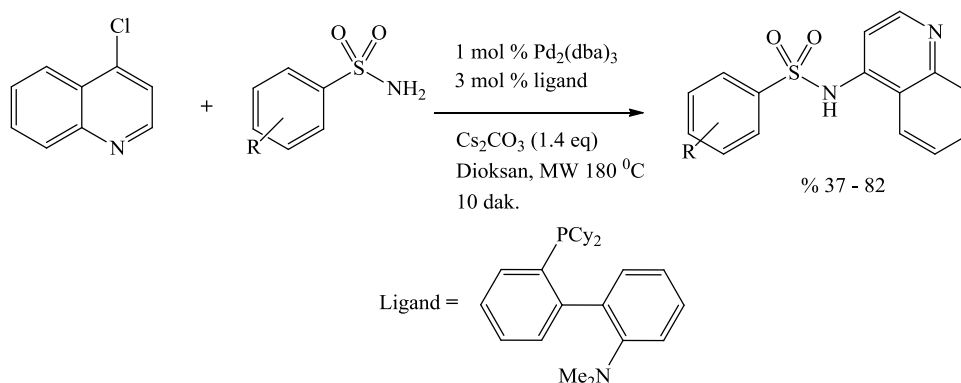
Şekil 2.20. Ligand olarak amino asitlerin kullanıldığı Cu katalizli *N*-arilasyon.



Şekil 2.21. Bakır (I) kataliziyle elde edilen *N*-arilasyon verimleri.

Geçiş metali katalizindeki gelişmelere rağmen sülfonamit sentezinde farklı uygulamalar bildirilmiştir (Liu ve Larock, 2003; Liu ve Larock, 2006). Az sayıdaki mikrodalga uygulamaları da bunlardan biridir (Cawley, 2008). Burton ve ekibi sülfonamitlerin, mikrodalga ışınları altında paladyum katalizli *N*-arilasyonunu bildirmişlerdir (Burton 2003). Burton ve ekibi optimum reaksiyon şartlarını baz, çözücü ve ligandlarla birlikte, mikradalga koşullarını 180 °C de 10

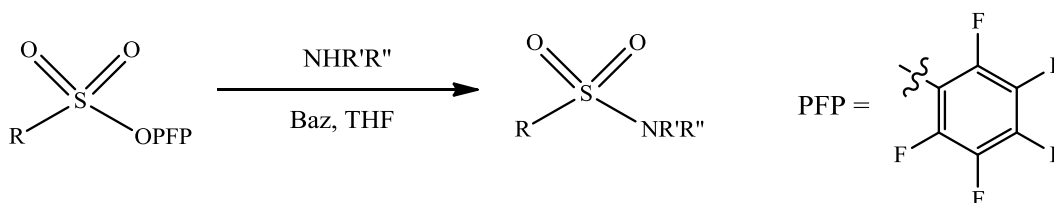
dakika olarak belirlemişlerdir. (Şekil 2.22). Ancak verimler açısından geçiş metali katalizli *N*-arilasyonlara göre mütavazi sonuçlar alındığı söylenebilir.



Şekil 2.22. Mikrodalga ışınları altında paladyum katalizli sülfonamit *N*-arilasyonu.

2.7.6. Sülfonat esterlerinden sülfonamit eldesi

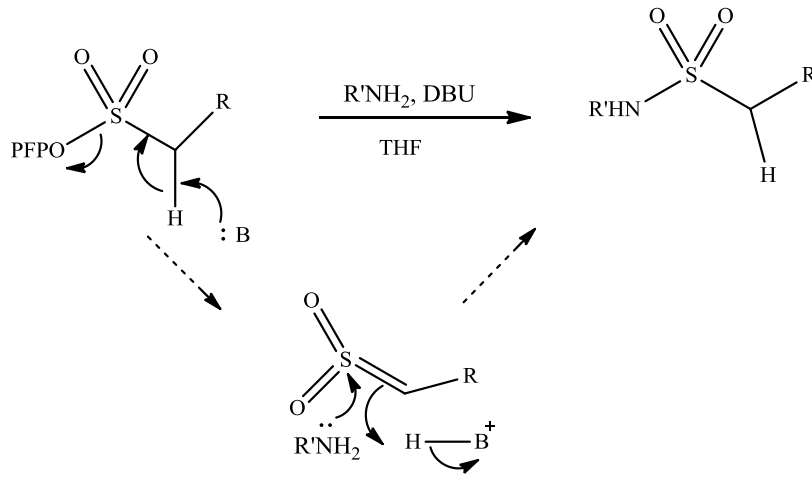
Son yıllarda sülfonamitlerin sentezinde pentaflorofenil (PFP) sülfonat esterlerinin sülfonil klorürler yerine kullanıldığı bildirilmiştir. PFP sülfonat esterlerinin kullanımı düşük toksite, uzun süre bozunmadan kalabilme gibi çeşitli avantajlar getiren özellikleri sayesinde cazip hale gelmektedir (Wilden, 2005). Caddick ve ekibi THF içerisinde sülfonatların ıflaks edilerek aminolize uğratılmasının, sülfonamitlerin çok iyi verimlerle sentezlenmesi için etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda PFP sülfonat esterlerinin, aminler (primer, sekonder, aromatik ve alifatik) ile reaksiyona girerek geniş yelpazedeki sülfonamit türevlerinin sentezinde kullanılabileceğini göstermiştir (Caddick vd., 2002; Caddick vd., 2005) (Şekil 2.23).



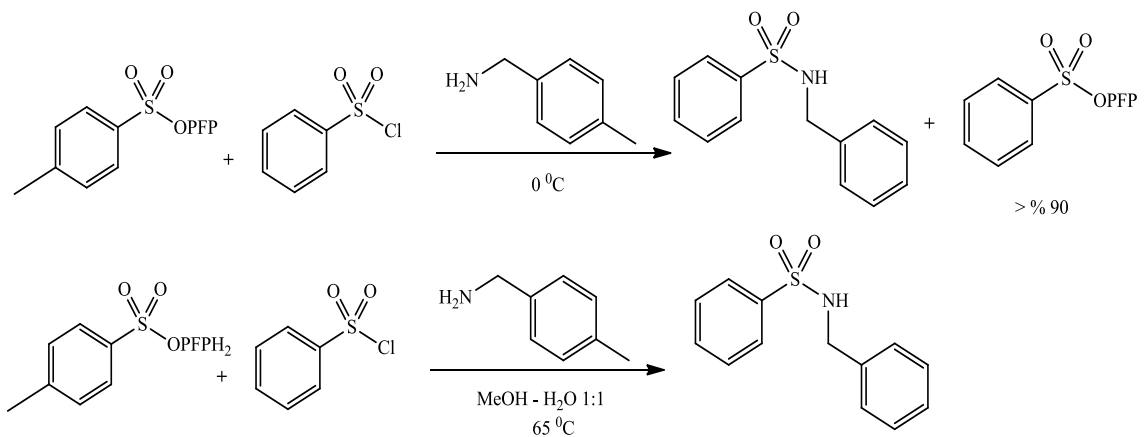
Şekil 2.23. Sülfonamit sentezi için PFP sülfonat esterlerinin aminolizi.

Caddick ve ekibi amin süstitüsüyonu için PFP sülfonat üzerine döteryum ilavesine dayanarak bir sülfon mekanizması ileri sürmüştür (Caddick vd., 2002; Caddick vd., 2005; Bush, 2005) (Şekil 2.24). Ancak PFP aril sülfonatların deprotonasyon için α -protonu olmamasından

dolayı aminoliz klasik yoldan direk yerdeğiştirme ile devam eder, sonuç olarak ise alkil sülfonatların reaksiyonları yavaş olarak ilerler. Ayrıca Caddick ve ekibi PFP sülfonatlarla sülfonil klorürlerin bağıl stabilite/reaktivitesini karşılaştırmak için *p*-tolilpentaflorofenil sülfonat ile benzensülfonil klorürü karıştırarak 0 °C'de 4-metilbenzilamin ile aminolize tabi tutmuş, reaksiyon sonunda ürün karışımı içerisinde % 90 oranında *p*-tolilpentaflorofenil sülfonat esterini bulunmuş, sonuç olarak PFP sülfonatların sülfonül klorürler kadar reaktif olmadıklarını bildirmişlerdir (Caddick vd., 2002) (Şekil 2.25). PFP sülfonat esterlerini sülfonil klorürlerden üstün yapan bir diğer avantaj ise sulu koşullar altında kolayca kullanılabilmesidir.



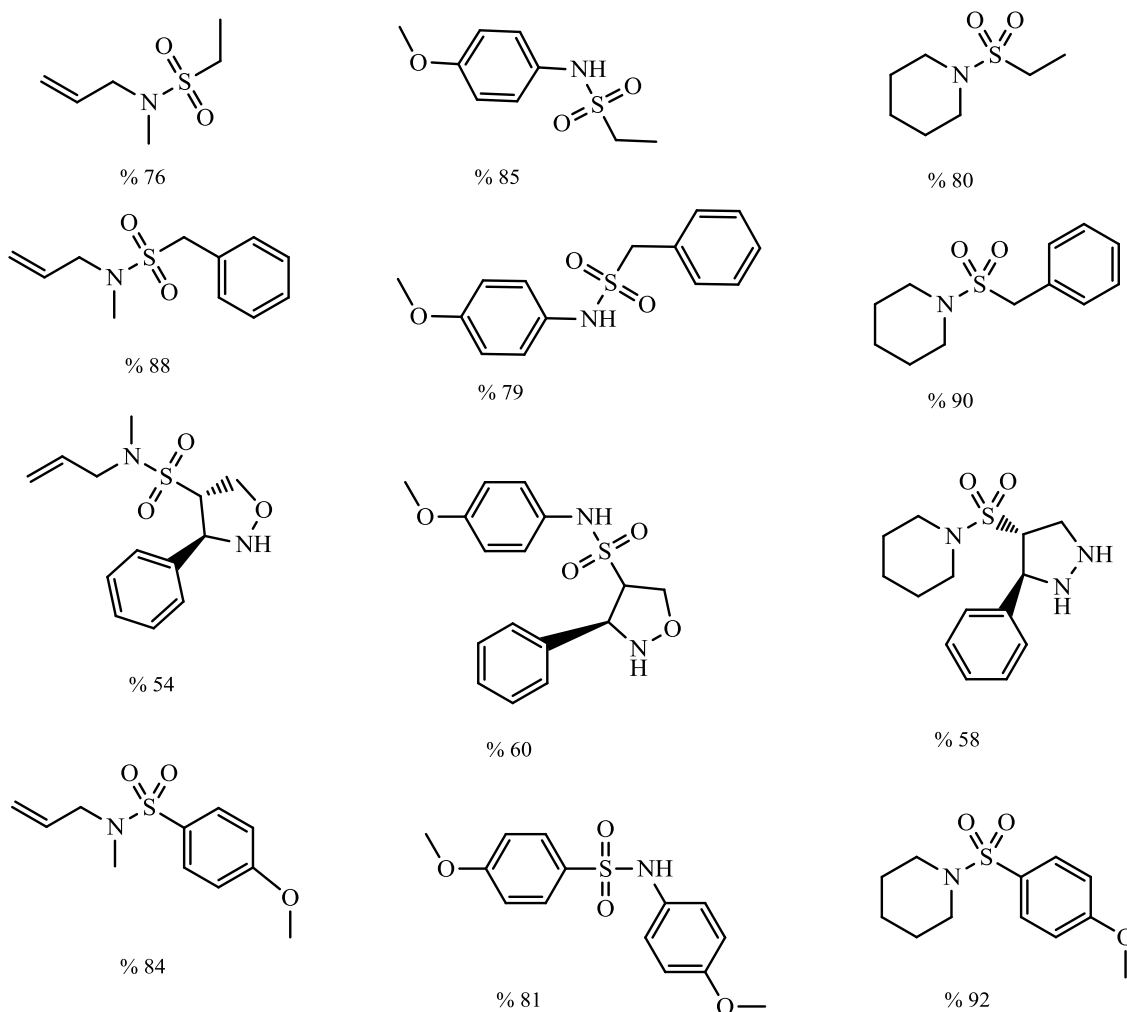
Şekil 2.24. Caddick ve ekibi tarafından öne sürülen sülfen mekanizması.



Şekil 2.25. PFP sülfonat esterleri ile sülfonil klorürler arasındaki reaktivite farkı.

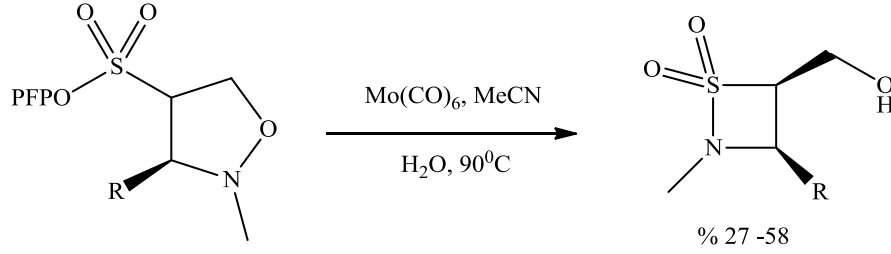
Ayrıca Caddick ve ekibi mikrodalga ısıtması altında çeşitli aminlerle PFP sülfonat esterlerinin aminolizini bildirerek (Caddick vd., 2002; Caddick vd., 2005; Bush, 2005; Caddick

vd., 2004), sentezlenmesi planlanan bütün sülfonamitleri ortalama verimlerden yüksek verimlere kadar ve reaksiyon süreleri kısa sürelerle düşürülerek (5 dakika) sentezlemişlerdir (Caddick vd., 2004; Wilden, 2005) (Şekil 2.26).



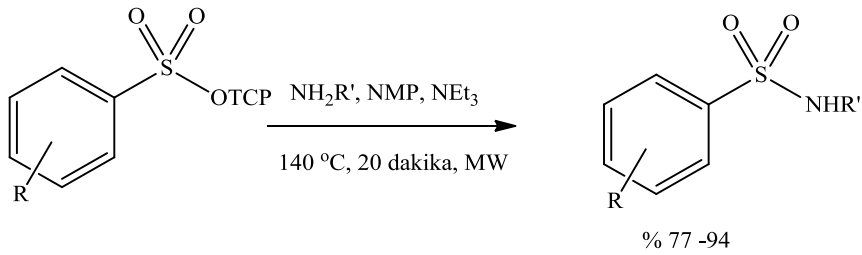
Şekil 2.26. Mikrodalga ışınları altındaki aminoliz için bildirilen verimler.

Şu ana kadar daha önce bahsi geçen tüm örnekler moleküller arası aminoliz odaklı olarak sunulmuştur. Fakat Lewis ve ekibi penisiline karşı bakteri direnci gelişmiş potansiyel serin laktamaz inhibitörleri olan β -sultamların (sıklık sülfonamit) sentezinde molekül içi aminolizi de bildirmişlerdir. Lewis ve ekibi izoksalidin sülfonat esterlerinin N-O bağı parçalanmasını $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ile katalizlemiş daha sonra molekül içerisinde amin ile PFP nin yerdeğiştirmesi ile β -sultamlar sentezlenmiş ve yöntemin doğruluğu X –ışınları kristalografisi ile doğrulanmıştır (Lewis vd., 2006) (Şekil 2.27).



Şekil 2.27. Mo(CO)₆ kataliziyle N-O bağı parçalanması sonucu β-sultamların sentezi.

Pentaflorofenolün yüksek maliyeti nedeniyle sülfonat esterlerinin sentezinde daha ucuz ve daha az toksik özelliklerinden dolayı triklorofenol (TCPOH) kullanılmış ve aminoliz sırasında kolay ayrılan bir grup olduğu bulunmuştur. TCP sülfonat esterlerinin aminolizi ile sülfonamidler %94'lük verimlere kadar sentezlenebilmiştir (Şekil 2.28). Ancak TCP' nin yüksek kararlılığından dolayı PFP'ye oranla reaktivliği daha azdır. Bu nedenle reaksiyon koşullarını daha fazla zorlamak ve reaksiyon süresini daha fazla arttırmak gerekir (Wilden vd., 2007).



Şekil 2.28. TCP sülfonat esterlerinin aminolizi.

2.8. Klinik Olarak Kullanım Alanları

Sülfonamidler anti-bakteriyal, anti-karbonik anhidraz, diüretik, hipoglisemik, antitroid, antidiabetik ve anti-kanser aktivitesine sahip ilaçlarla birlikte farmakolojik ajanların oldukça önemli bir sınıfını oluşturmaktadırlar (Supuran vd., 2003).

Günümüzde kullanılan antibiyotiklerin bir çoğunun geniş spektrumlu olmasından dolayı sülfonamidlerin spesifik endikasyonları çok azdır. Geçmişte bir çok hastalığın tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan sülfonamidlere karşı pek çok bakteri türünün arasında direnç ortaya çıkması diğer antibiyotik türlerinin kullanımını daha uygun hale getirmiştir.

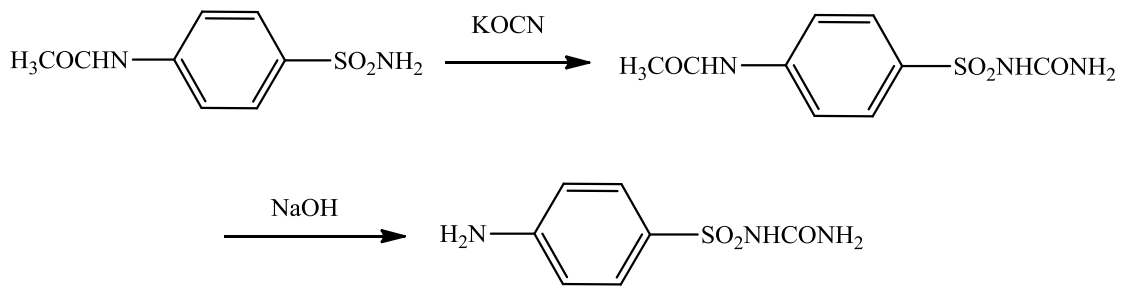
Sülfonamitler klinik olarak tek başlarına veya farklı ilaçlarla (trimetoprim, primetamin, tetoksoprim) birlikte kombine olarak kullanılırlar. Günümüzde trimetoprim, sülfonamit diamino primidin kombinasyonlarında dihidrofolat inhibitörü geniş ölçüde kullanılmaktadır. Etki süresi 10-12 saat gibi bir süre olan olan sülfametaksazol 1/5 oranında trimetoprim ile kombine edilerek kotrimaksazol genel adı ile tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı spesifik ve duyarlı izolatlardan kaynaklanan enfeksiyonlarda ise tek başlarına tedavide sınırlı olarak kullanılmaktadır. Penisilinlerin alternatifi olarak, akut romatizmal hastalarda yada A grubu beta hemolitik streptokoklara karşı ve özellikle komplike olmayan üriner enfeksiyonlar ve bazı solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde günümüzde kullanılmaktadır (Humljan ve Gobec, 2005; Laurence vd. 1997; Arda, 2000).

2.8.1. Üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan sülfonamitler

Bu gruptaki sülfonamitler böbreklerde yüksek konsantrasyona ulaşmaları nedeniyle üriner enfeksiyonlarda tercih edilirler. Bu grupta kullanılanlar; sülfakarbamit, sülfasetamit, sülfasitin, sülfadiyazin, sülfadimetoksin, sülfadidol, sülfameter, sülfametazin, sülfametizol, sülfametoksazol, sülfametoksipiridazin, sülfafenazol, sülfisomidin, ve sülfisoksazol bulunur.

Sülfakarbamit: 4-Aminobenzensülfonilüre

Sülfakarbamit, 4-asetilaminobenzen sülfonamitin potasyum siyanatla reaksiyonu sonucu oluşan üre türevinin alkali hidrolizi sonucu elde edilir.

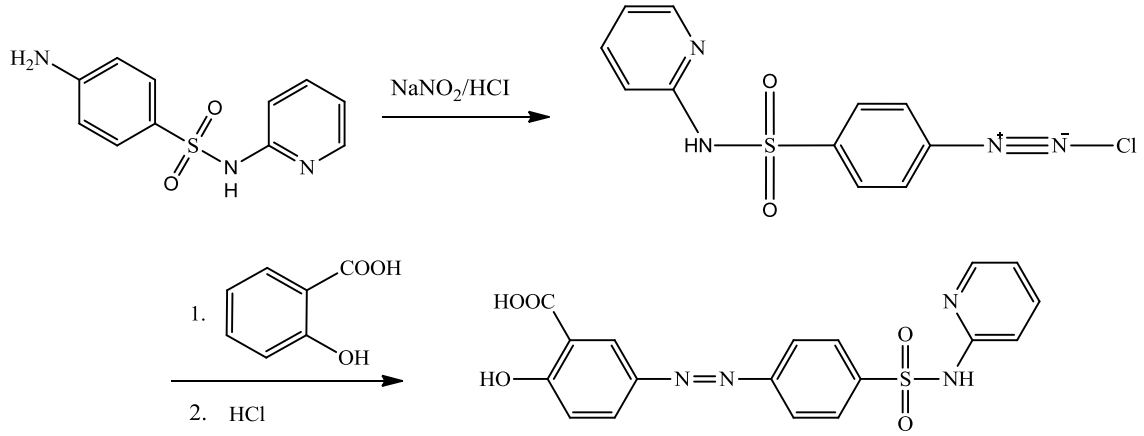


Şekil 2.29. Sülfakarbamit sentezi.

2.8.2. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan sülfonamitler

Bu ilaçların suda çözünürlüklerini artırmak için serbest amino grubuna hidrofilik gruplar bağlanmıştır. Gastrointestinal enfeksiyonlarda kullanılan başlıca sülfonamitler içerisinde maleil sülfatiazol, ftalil sülfatiazol, süksinil sülfatiazol gibi sülfatiazol türevleri ile sülfasalazin, salazosülfadimidin, sülfaguanidin, sülfaguanol ve sülfaloksik asit gibi bileşikler

bulunmakla beraber, klinikte en çok sülfasalazin kullanılmaktadır. Sülfasalazin sentezi için, sülfapridin diazolandıktan sonra salisik asitle kenetleme reaksiyona sokulur.



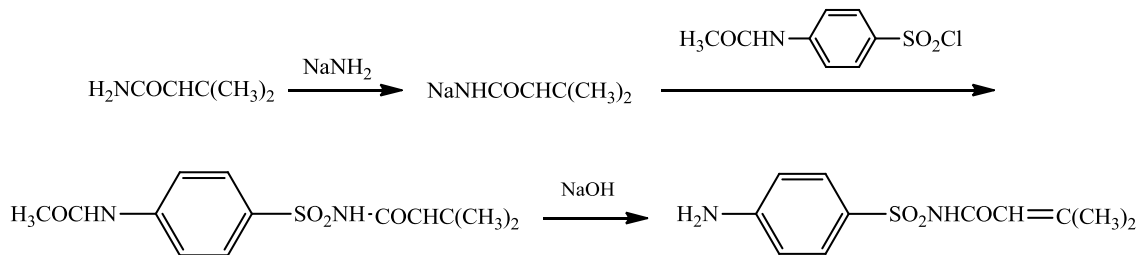
Şekil 2.30. Sülfatiazol sentezi.

2.8.3. Oftalmik enfeksiyonlarda kullanılan sülfanilamidler

Bunlar konjunktivit ve benzeri oküler enfeksiyonlarla trahom veya diğer klamidiyal enfeksiyonlarda topik olarak uygulanırlar. En çok kullanılanlar; sülfadikramit, sülfasetamit sodyum, ve sülfisoksazol diolamindir.

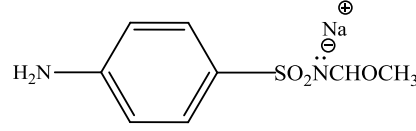
Sülfadikramit: 3-Metil-N-sülfanililkrotonamit

Sülfadikramit sentezi için, 3-metilkrotonamidin sodyum tuzu önce 4-asetil amino benzene sülfonil klorür, takiben sodyum hidroksitle reaksiyona sokulur.



Şekil 2.31. Sülfadikramit sentezi.

Sülfasetamit sodyum: N1-Asetilsülfanilamit sodyum



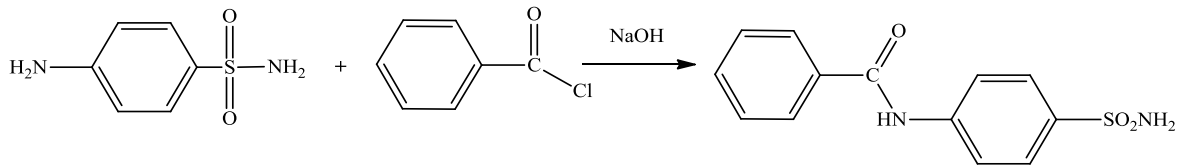
Bileşik sülfasetamidin sodyum hidroksitle reaksiyonu sonucu kazanılır. Sodyum tuzunun fizyolojik pH'da (7,4) fazla çözünmesi nedeniyle sülfonamit tedavisinde duyarlı oftalmik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

2.8.4. Vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan sülfonamitler

Vajinal enfeksiyonlarda en çok kullanılan sülfonamitler; sülfabenzamit, sülfasetamit ve sülfanilamit olup sıklıkla karışım halinde kullanılırlar.

Sülfabenzamit: N'-Benzoilsülfanilamit:

Bu bileşiğin sentezi sülfanilamidin benzoil klorürle reaksiyonuyla yapılır.

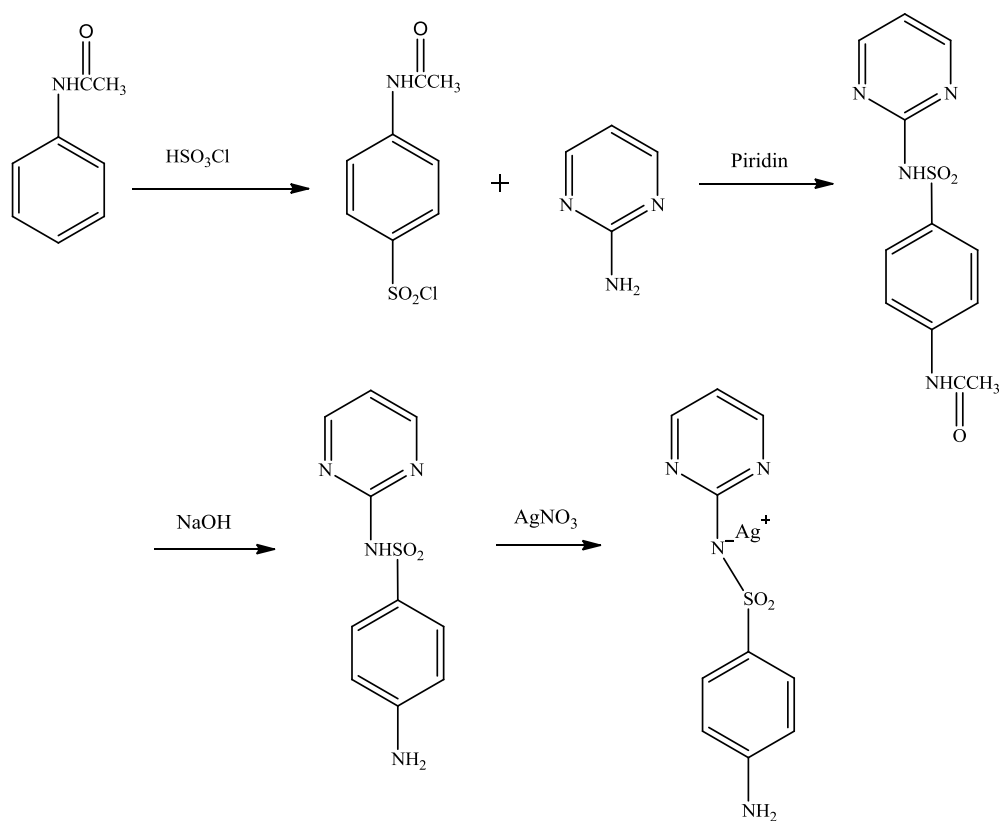


Şekil 2.32. Sülfabenzamit sentezi.

2.8.5. Yanıkların tedavisinde

Gümüş sülfadiazin yüzeysel cilt bölgesindeki yanıklarda cilt enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde kullanılır. Aynı zamanda ciltteki bakteri ve mantarlara karşı da etki gösteren bir ilaçtır.

Bileşiğin sentezi için, *N*-benzilasetamit önce klorosülfonik asit ile muamele edilerek 4-(asetamidometil) benzensülfonamit elde edilir. 4-(asetamidometil)benzensülfonamit bileşiği 2-metilpirimidin ile piridin içerisinde reaksiyona sokularak *N*-(4-(pirimidin-2-sülfonamit)fenil) asetamit bileşiği elde edilir ve bu bileşik NaOH ile etkileştirilerek *N*-(4-aminophenyl) pirimidin-2-sülfonamit kazanılır. Daha sonra bu bileşik gümüş nitratla etkileştirilerek gümüş sülfadiyazin bileşiği oluşturulur.



Şekil 2.33. Gümüş sülfadiyazın sentezi.

3. KARBONİK ANHİDRAZ ENZİMİ (E.C.4.2.1.1)

İlk defa 1932 yılında eritrositlerde keşfedilen karbonik anhidraz (Meldrum, 1933; Gilmour, 2010) canlı organizmalarda yaygın olarak bulunan ve aktif bölgesinde Zn^{+2} iyonu içeren, canlılarda CO_2 'nin HCO_3^- ve protona hidratasyonunu tersinir olarak katalizleyen önemli bir metaloenzimdir. Karbonik anhidraz enzimi sadece CO_2 'in hidratasyonu reaksiyonunu katalizlemekle kalmaz, siyanatın karbamik aside, ürenin siyanamide, aldehytlerin geminal diol hidratasyonu reaksiyonlarını da katalizlemektedir. Ayrıca karboksilik, sülfonik ve fosforik asit esterlerinin hidroliz reaksiyonlarını da katalizlemektedir (Supuran ve Scozzafava, 2000). Karbonik anhidrazın katalizlediği reaksiyon bir dizi fizyolojik prosesin temelini oluşturmaktadır.

Bu yüzden karbonik anhidrazın gözlemlenen ilk enzimlerden biri olduğu (Tashian, 1989) ve kalsifikasyon, fotosentez, solunum, iyonik denge, asit-baz dengesi, sıvı dengesi, metabolizma ve hücre büyümesi gibi çok çeşitli fizyolojik proseslerde görev aldığı düşünülmektedir (Chegwidden ve Carter, 2000). Karbonik anhidraz, normal koşullarda çok yavaş ilerleyen bu reaksiyonun hızını ileri derecede artırarak saniyede 10^4 - 10^6 reaksiyon hızına ulaştırır (Supuran ve Scozzafava, 2001).



Karbonik anhidrazlar, pH dengesi, elektrolitlerin salınımı, solunum, glukogenez, lipogenez, ürogenez ve pirimidin sentezi gibi bikarbonatın substrat olduğu reaksiyonlarda hayati öneme sahiptirler (Ghorab, 2009).

Karbonik anhidraz enzimi birbirinden bağımsız dört gen ailesi tarafından kodlanmaktadır. Bunlar α , β , γ ve δ karbonik anhidrazdır. α -CA'lar omurgalılarda, *Bacteria* cinsinde, alglerde ve yeşil bitkilerin sitoplazmasında bulunur. β -CA'lar ağırlıklı olarak *Bacteria* cinsinde, alglerde ve çeneklerdeki ilk ve ikinci yaprakların kloroplastlarında bulunur. γ -CA'lar ağırlıklı olarak *Archaea* cinsinde ve bazı *Bacteria* cinslerinde bulunur. δ -CA'lar ise bazı deniz diatomlarında bulunur (Supuran ve Scozzafava, 2007).

Memelilerde 16 farklı α -karbonik anhidraz izoenzimi vardır. Bu izoenzimler canlı metabolizmasında farklı bölgelerde yoğunluk gösterebilmektedirler. Bunlardan 5 tanesi (CA I, CA II, CA III, CA VII ve CA VIII) sitozolde, 2 tanesi mitokondride, 5 tanesi (CA IV, CA IX, CA XII, CA XIV ve CA XV) hücre zarındadır. Diğerlerinin yoğun olarak bulundukları yerler tam olarak bilinmemektedir (Supuran ve Scozzafava, 2007).

İnsanda farklı izoenzimlerin gen yapısı belirlenmiş ve bu izoenzimlerin hayati fonksiyonlarının doku ve organlara göre farklılık gösterdiği bulunmuştur. Bu dokular arasında; akciğer, böbrek, gastrik mukoza, göz lensi, tükürük bezleri, kaslar, sinir miyelin kılıfı, pankreas, prostat ve endometrium dokular başta gelmektedir ve bunların çoğundan CA enzimi karakterize edilmiş ve fonksiyonları belirlenmeye çalışılmıştır (Hewett-Emmett, 2000; Sugrue, 2000).

3.1. Karbonik Anhidraz İzoenzimlerinin Fizyolojik Fonksiyonları

İnsanda bulunan CA izoenzimlerinin incelenmesi sonucu hayvanlarda da 16 tane karbonik anhidraz izoenzimi olduğu ortaya çıkarılmıştır. hCA I, insan eritrosit hücrelerinde hCA II izoenzimi ile birlikte bulunan bir izoenzimdir. Hücre içinde sitozolde yer alan hCA I çözünbilir karakterdedir ve eritrositlerde hemoglobinden sonra en bol bulunan proteindir. Eritrositlerde hCA II'ye göre beş kat daha fazla bulunmasına rağmen katalitik aktivitesi hCA II'nin sadece %15 'i kadardır (Lowe vd., 1991; Brady vd., 1999; Lowe vd., 1990; Brady vd., 1990; Drummond vd., 1998; Sowden vd., 1992). Bu izoenzimlerin en önemli fonksiyonları ise, doku kılcal damarlarından metabolizma ürünü olan CO_2 'i, HCO_3^- 'a, akciğer pulmoner kapilerde ise HCO_3^- 'ın CO_2 'e dönüşmesi reaksiyonunu katalizleyerek solunum olayında yer almasıdır (Ren ve Lindskog, 1992; Sly ve Hu, 1995; Supuran ve Scozzafava, 2000).

Glokom hastalığının tedavisi için yapılan çalışmaların sonucunda, göz lensi, kornea ve silyer epitelyumda bol miktarda bulunan hCA II ve hCA IV izoenzimlerinden hCA II izoenzimlerinin önemi ortaya çıkmıştır (Renzi vd., 2000). hCA II izoenzimi karbonik anhidrazın en çok çalışılan formu olup bu izoenzimin turnover sayısı 25°C 'de 10^6 s^{-1} olarak bulunmuştur. Bu enzim böbrek korteksinde membrana yapışık halde bulunarak Na^+ ve H_2O 'nun geri emilimi sağlanmaktadır (Maren ve Conroy, 1993) Gözün içinde bikarbonatça zengin salgılara (sinüs salgı proseslerinin izoenzimleri: CA II ve CA IV) neden olan CA'lar, görme ve glokoma yol açan görme bozuklukları yanında hCA II ayrıca kemik tümörlerinin bir birinden ayrılması veya kemik tümörlerinde kemik erimesi gibi kemik gelişimi ve kemik fonksiyonları ile de ilgilidir (Supuran ve Scozzafava, 2007). Glokom hastalığında, anormal derecede yüksek göz içi basıncı görülmekte (*intraocular pressure*, IOP) ve bu durum dönüşümsüz körlüğe sebep olmaktadır. IOP'nin tek kontrol noktası göz içi sıvısıdır (humor aköz). Humor aközün salgılanmasında, karbonik anhidraz enziminin uyarıcı etkisi vardır. Bu enzimin inhibisyonu ile, silyer epitelinin salgı aktivitesi %25-30 oranında azalmaktadır.

3.2. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

Aromatik ve heteroaromatik sülfonamidler CA'nın en güçlü organik inhibitörleridir. Sülfonamidlerin CA II için K_i değerleri genelde 10^{-5} ile 10^{-10} M arasında değişir. CA için sülfonamidlerin en önemli özelliklerinden birisi;



denklemine göre kolaylıkla iyonik yapı kazanmalarındır. Sülfonamidlerin bu özelliği karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi için son derece önemlidir (Roughton ve Booth, 1946). Sülfonilamidlerin özellikleri dolayısıyla antiglokom, antitiroit, bazı antikanser, anti-hipertansiyon ve hipoglisemi gibi hastalıklarda kullanılan yeni ilaçların gelişmesinde büyük bir role sahiptir (Maren, 1967; Maren, 1976; Drew, 2000; Owa ve Nagasu, 2000).

Glokom tedavisinde; ilk olarak 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid ve onun türevleri olan asetazolamid, metazolamid, etokzolamid ve diklorfenamid bileşikler gibi 5 çeşit sistemik ilaç kullanılmıştır. Kullanılan bu ilaçlar göz dokusundaki CA enzimleri ile birlikte vücut içerisinde bulunan diğer dokulardaki CA enzimlerini de inhibe ederek pek çok rahatsızlığın oluşmasına neden olmaktadır. Uyuşukluk, ayak ve el parmaklarında karıncalanma, tat değişikliği, böbrek taşları oluşumu, yanma, görme bozukluğu, mide bozukluğu, göz kuruması, baş ağrısı veya baş dönmesi gibi pek çok rahatsızlığa sebep olmaktadır (Konowal, 1999; Zhao ve Chen, 2005; Mata ve Sanchez, 2005; Gupta ve Vernon, 2005, Ulus, vd., 2012). Bu yan etkileri azaltmak ve daha etkili bir ilaç molekülü bulmak amacıyla bir çok sülfonamid türevi sentezlenmiş ve göz epitelyumunda bulunan hCA II üzerinde inhibisyon etkileri araştırılmıştır (Supuran ve Scozzafava 2001; Bulbul vd., 2002; Kaya vd., 2011 ; Kaya vd., 2012)

1995'te klinik olarak glokom hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanan dorzolamid bileşiği, yüksek IOP'yi düşürürken; diğer dokulardaki CA izoenzimlerinin inhibe olmaması için göze lokal olarak uygulanabilecek ilaçlara ihtiyaç duyulması sebebiyle sentezlenmiştir (Sugrue, 1996). 1999'da kliniklerde kullanılmaya başlanan brinzolamid bileşiği yapı olarak dorzolamite oldukça benzemektedir. Böylece glokom tedavisi için kullanılan sistemik ilaçların arasına bu iki ilaç da katılmıştır. Bu iki ilaç, daha önceden ilaç olarak kullanılan bileşiklerle karşılaştırıldığında; daha az yan etkisi olmakla birlikte, lokal olarak uygulanması sebebiyle gözde yalnızca istenilen CA izoenzimlerini inhibe etmektedir (Silver, 1998)

Dorzolamid ve brinzolamid bileşikler göz yanması, kornea tabakasında yırtılma ve tümör oluşumu gibi yan etkiler gösterir (Konowal, 1999; Zhao ve Chen, 2005; Mata ve Sanchez, 2005; Gupta ve Vernon, 2005; Ulus, 2012). Bu nedenle, glokom hastalığının

tedavisine yönelik potansiyel yeni karbonik anhidraz inhibitörleri için geniş çapta araştırma yapılmaktadır.

Günümüzde sülfonamidler glokom hastalığının tedavisi dışında pek çok hastalığın tedavisinde de ilaç olarak kullanılmasından dolayı dünyanın birçok yerinde farklı gruplar tarafından yeni sülfonamid türevleri sentezlenmektedir. Ayrıca sülfonamidler CA IX ile kanser dokularının doğrudan bir ilişkisi olması sebebiyle kanser teşhisinde kullanılabilmektedir (Supuran 2008).

4. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka firmalarından temin edilmiştir.

4.1.2. Analizlerde kullanılan cihazlar

İnfrared Spektrometresi : Bruker ALPHA (FT-IR) spektrometresi ve ona eklenmiş ATR cihazı (DPÜ, İleri Teknolojiler Merkezi)

H-NMR Spektrometresi : ¹H-NMR Bruker AV 400 Ultra Shield 400 Mhz (FÜ)

¹³C-NMR Spektrometresi : ¹³C-NMR Bruker AV 400 Ultra Shield 100 Mhz (FÜ)

Kütle Spektrometresi : Agilent 6460 Triple Quadrupole LC/MS (Jasem Labaratuvar Sistem ve Çözümleri Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul)

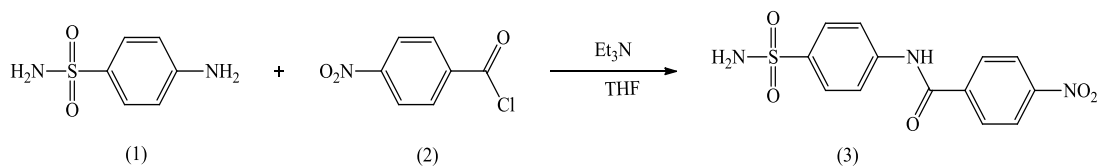
Kütle Spektrometresi : Agilent 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/MS (DPÜ, İleri Teknolojiler Merkezi)

4.2. Yöntem

Bu çalışmada sülfonamit türevi bileşiklerin sentezi için üç basamaklı bir reaksiyon yolu izlenmiştir. 1. Basamakta 4-nitro-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamid (3), 2. basamakta 4-amino-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamid (4) ve son olarak 3. basamakta genel ve klasik bir metod olan sülfonil klorürlerin (5a-i), amin bileşiği (4) ile reaksiyonundan sülfonamit türevleri (6a-i) sentezlenmiştir.

4.2.1. 4-Nitro-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (3) bileşiğinin sentezi

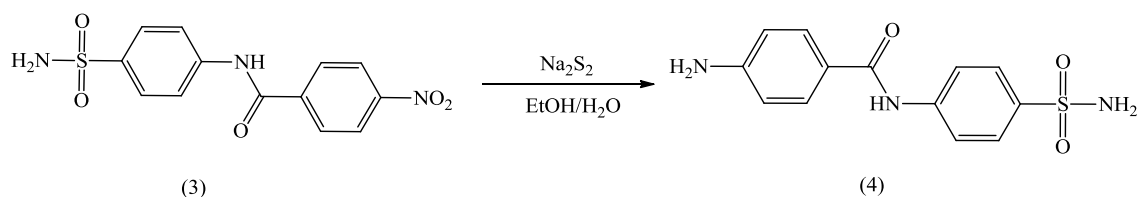
100 ml'lik bir balon içerisinde 4-aminobenzensülfonamit (1.739 g, 10.1 mmol) 15 ml kuru THF içerisinde çözüldü, üzerine içinde 3 ml kuru trietilamin-15 ml kuru THF içerisinde çözülmüş *p*-nitrobenzoil klorür (1.856 g, 10 mmol) bileşiğinden konuldu ve oda sıcaklığında 5 saat karıştırıldı. Daha sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak ham ürün su ile yıkandı. Ham ürün etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli ürünün verimi %95, e.n : 260 °C olarak bulundu (Siebenmann ve Schnitzer, 1943; Al-Hourani vd., 2012; Ulus vd., 2013).



Şekil 4.1. 4-Nitro-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (3) bileşiğinin sentez reaksiyonu.

4.2.2. 4-Amino-*N*-(4- sülfamoilfenil)benzamid (4) bileşiğinin sentezi

$\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol, 2.4018 g) ve kükürt (20 mmol, 0,6400 g) 200 ml saf sudaki sıcak çözeltisi, etanol su karışımında çözünmüş olan 4-nitro-*N*-(4-sulfamoilfenil) benzamid bileşiğinin (10 mmol, 3.2104 g) sıcak çözeltisi üzerine damla damla ilave edilir. Reaksiyonun gidişatı TLC ile kontrol edilir. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve katı süzülerek su ile yıkandı. Ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Beyaz renkli ürünün verimi %90, e.n.: 313 °C olarak bulundu (Kaya vd., 2013).

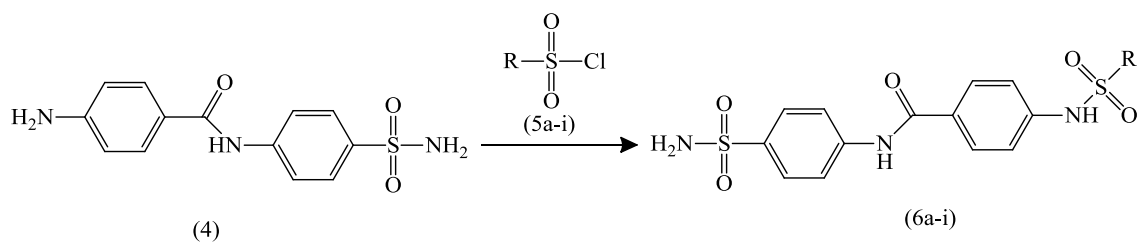


Şekil 4.2. 4-Amino-*N*-(4- sülfamoilfenil)benzamid (4) bileşiğinin sentezi.

4.2.3. 4-Amino benzensülfonamid içerikli sülfonamid bileşiklerinin (6a-i) sentezi

4.2.3.1. 4-(Metilsülfonamid)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-*N*-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan metan sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,0632 g) yavaş yavaş eklendi ve balon manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirilerek 4 saat oda sıcaklığında sürekli olarak karışması sağlandı. Reaksiyonun ilerlemesi TLC ile gözlendi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü vakum altında uzaklaştırılarak ham ürün su ile yıkandı. Sülfonamid bileşiği saf olarak alındı. Beyaz renkli ürünün verimi %72 ve e.n. : 291 °C olarak bulundu.



Şekil 4.3. Sülfonamit bileşiklerinin genel sentez reaksiyonu.

Çizelge 4.1. Sülfonamit bileşiklerinin sentezinde kullanılan sülfonil klorür bileşikleri.

Bileşik No	R	Bileşik No	R
5a	-CH ₃	5f	
5b	-CH ₂ CH ₃	5g	
5c		5h	
5d		5i	
5e			

4.2.3.2. 4-(Etilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan etan sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,0698 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yönteme göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %74 ve e.n. : 311 °C (bozundu) olarak bulundu.

4.2.3.3. 4-(4-Metoksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-*N*-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan 4-metoksibenzen sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,1136 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %87 ve e.n. : 259 °C (bozundu) olarak bulundu.

* Bu bileşik Fransa'da Ambinter firması tarafından ticari olarak üretilmektedir.

4.2.3.4. 4-(4-Metilfenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-*N*-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan 4-metilbenzen sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,1048 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %82 ve e.n. : 289 °C (bozundu) olarak bulundu.

* Bu bileşik Fransa'da Ambinter firması tarafından ticari olarak üretilmektedir.

4.2.3.5. 4-(Naftalen-2-sülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-*N*-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan naftalen-2-sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,1246 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %85 ve e.n. : 254 °C (bozundu) olarak bulundu.

4.2.3.6. N-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-*N*-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan 2,4,6-trimetilbenzen-1-sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,1199 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %76 ve e.n.: 262 °C (bozundu) olarak bulundu.

4.2.3.7. 4-(3,5-Kloro-2-hidroksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-*N*-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan 3,5-dikloro-2-hidroksibenzen-1-sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,1438 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %81 ve e.n.: 266 °C (bozundu) olarak bulundu.

4.2.3.8. 4-(Fenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan benzen sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,0971 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %71 ve e.n. : 279 °C (bozundu) olarak bulundu.

* Bu bileşik Almanya'da AKos Consulting and Solutions şirketi tarafından ticari olarak üretilmektedir.

4.2.3.9. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i)

50 ml'lik bir balonda 4-amino-N-(4-sülfamoilfenil) benzamid (4) (0,5 mmol, 0.2025 g) 4 ml kuru pridin içerisinde, üzerine 2 ml kuru pridin içerisinde çözünmüş olan 4-bromo benzen sülfonil klorür (0.55 mmol, 0,1405 g) yavaş yavaş eklendi ve 4.2.3.1 deki yöntemle göre sentezlendi. Beyaz renkli ürünün verimi %90 ve e.n. : 287 °C (bozundu) olarak bulundu.

4.2.4. *In vitro* İnhibisyon Çalışmaları

Bu çalışma Dumlupınar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Bölümü laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

4.2.4.1. Sentezlenen bileşiklerin hidrataz aktiviteleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi

Yeni sentezlenen bileşiklerin (6a-i) glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1'lik çözeltileri ile CA enziminin hidrataz aktiviteleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. İnsan kanından elde edilen hCA I ve hCA II izoenzimleri için beş farklı uygun inhibitör kontrasyonunda hidrataz aktivite ölçümleri yapılmıştır.

4.2.4.2. Sentezlenen bileşiklerin esteraz aktiviteleri üzerindeki inhibisyon etkilerinin incelenmesi

Yeni sentezlenen bileşiklerin (6a-i) glokom hastalığı tedavisi için klinikte lokal olarak kullanılan miktar olan %1'lik çözeltileri ile CA enziminin hidrataz aktiviteleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. İnsan kanından elde edilen hCA I ve hCA II izoenzimleri için beş farklı uygun inhibitör kontrasyonunda esteraz aktivite ölçümleri yapılmıştır.

4.2.4.3. Sentezlenen bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz enzimlerinin esteraz aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkilerinden K_i sabitlerinin belirlenmesi

K_i değerlerini bulmak için eritrosit hCA I ve hCA II izoenzimlerinin esteraz aktiviteleri üzerinde sentezlenen bileşiklerinin (6a-i) inhibisyon etkileri; enzim üzerine ilave edildiği deneylerde, inhibitörlü ve inhibitörsüz olarak beş farklı substrat konsantrasyonu için esteraz aktivite ölçümleri yapılarak belirlendi. Bütün inhibitörler için üç farklı sabit inhibitör konsantrasyonu ve beş farklı substrat konsantrasyonunda elde edilen aktivite değerleri kullanılarak K_i değerleri hesaplandı.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4-(Metilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6a bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.1.'de, kütle spektrumları Şekil 5.2. ve 5.3.'de, ^1H -NMR Şekil 5.4.'de ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.5.'de verilmiştir.

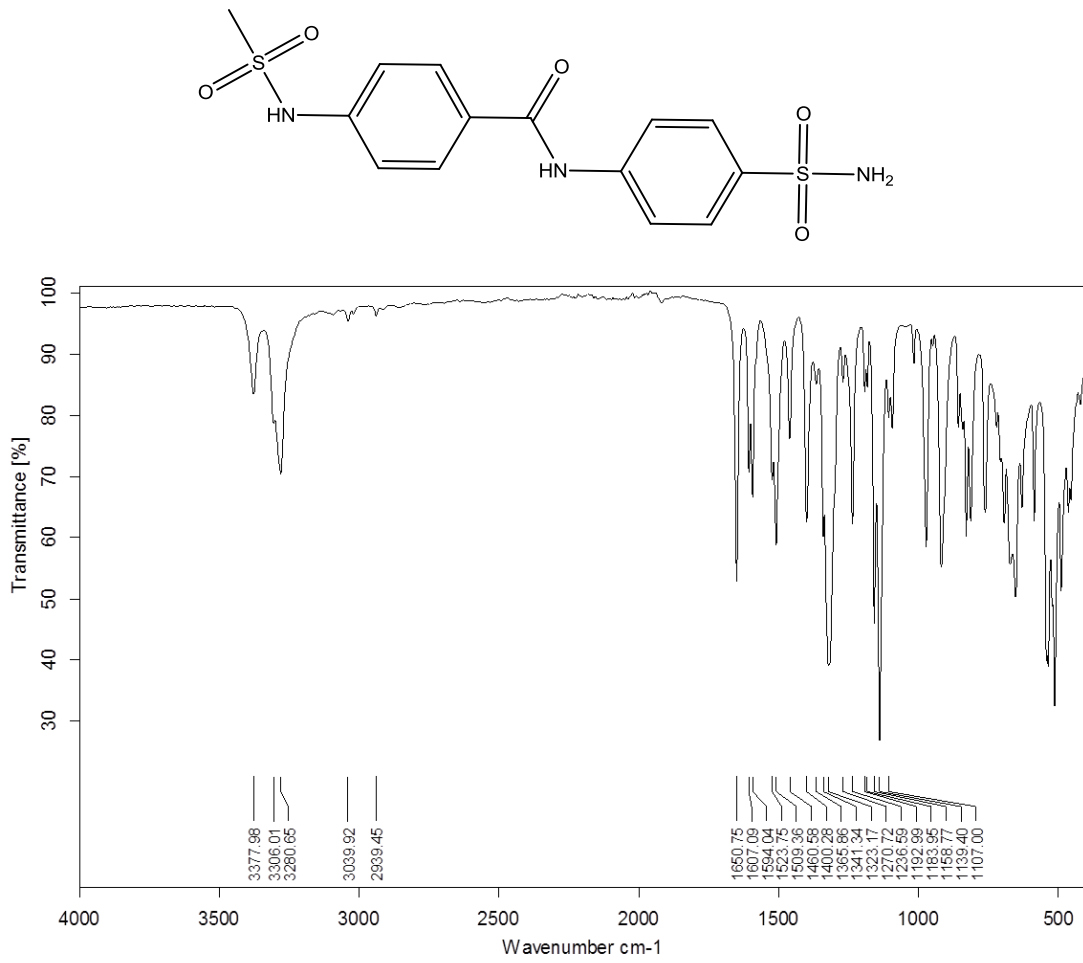
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3377 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3306 cm^{-1} ve 3280 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3040 cm^{-1} , alifatik C-H gerilmeleri 2939 cm^{-1} , karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1650 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) egilmesi 1607 cm^{-1} , aromatik C=C gerilme pikleri 1593 cm^{-1} ve 1509 cm^{-1} aralığında, C=C gerilmeleri, 1323 cm^{-1} ve 1139 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Metil (CH_3) protonları 3.12 ppm de tekli 3H olarak gözlemlendi. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.30 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Aromatik halkalara ait protonlar 7.34 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.825 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.975 ppm de çoklu 4H ($J=19.07\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. -NH protolarına ait pikler 10.27 ppm de tekli 1H ve 10.48 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

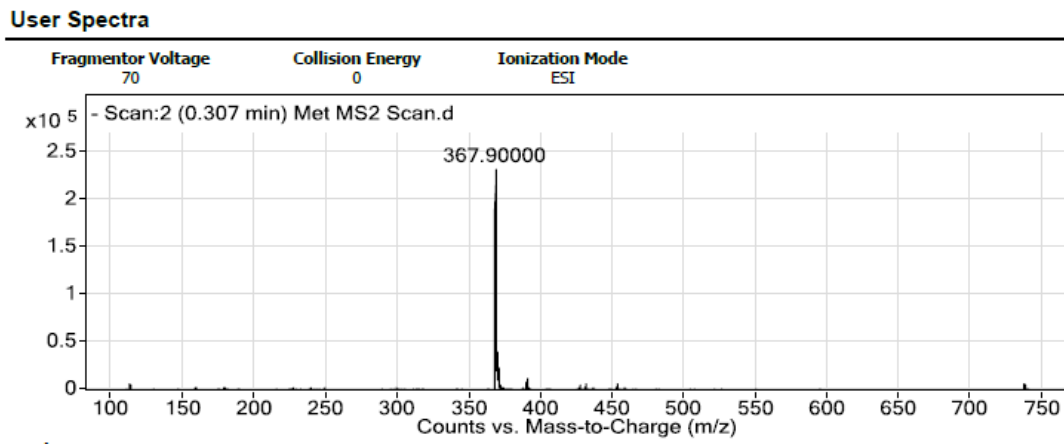
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 39.75 (CH_3), 117.82 (CH), 119.78 (CH), 126.51 (CH), 128.93 (C), 129.33 (CH), 138.56 (C), 141.84 (C), 142.19 (C), 165.22 (C=O) ppm değerlerinde gözlemlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 367.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^-$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 368.0377 (m/z) $[\text{M}-1]^-$ (100%) olarak gözlemlenmiştir.

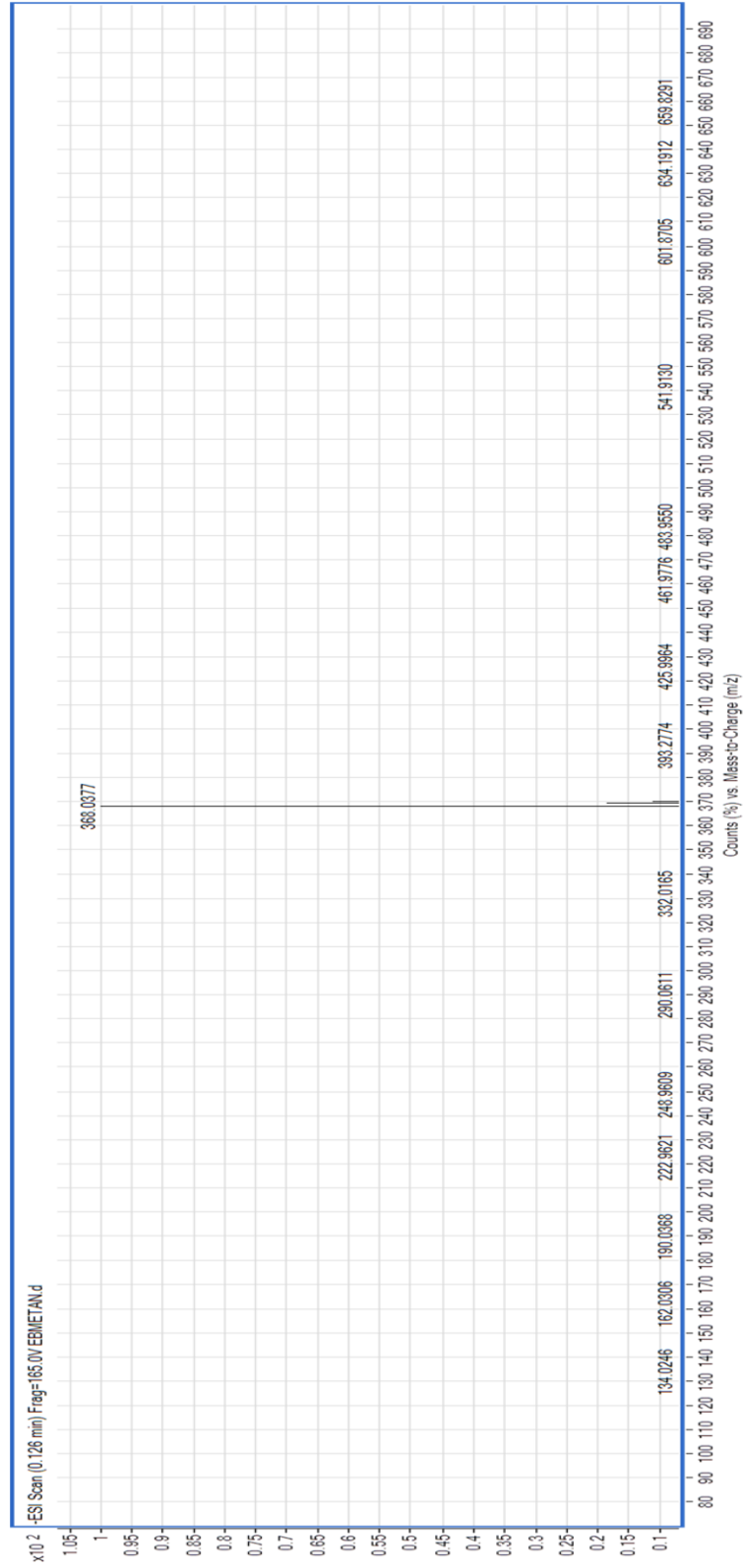
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



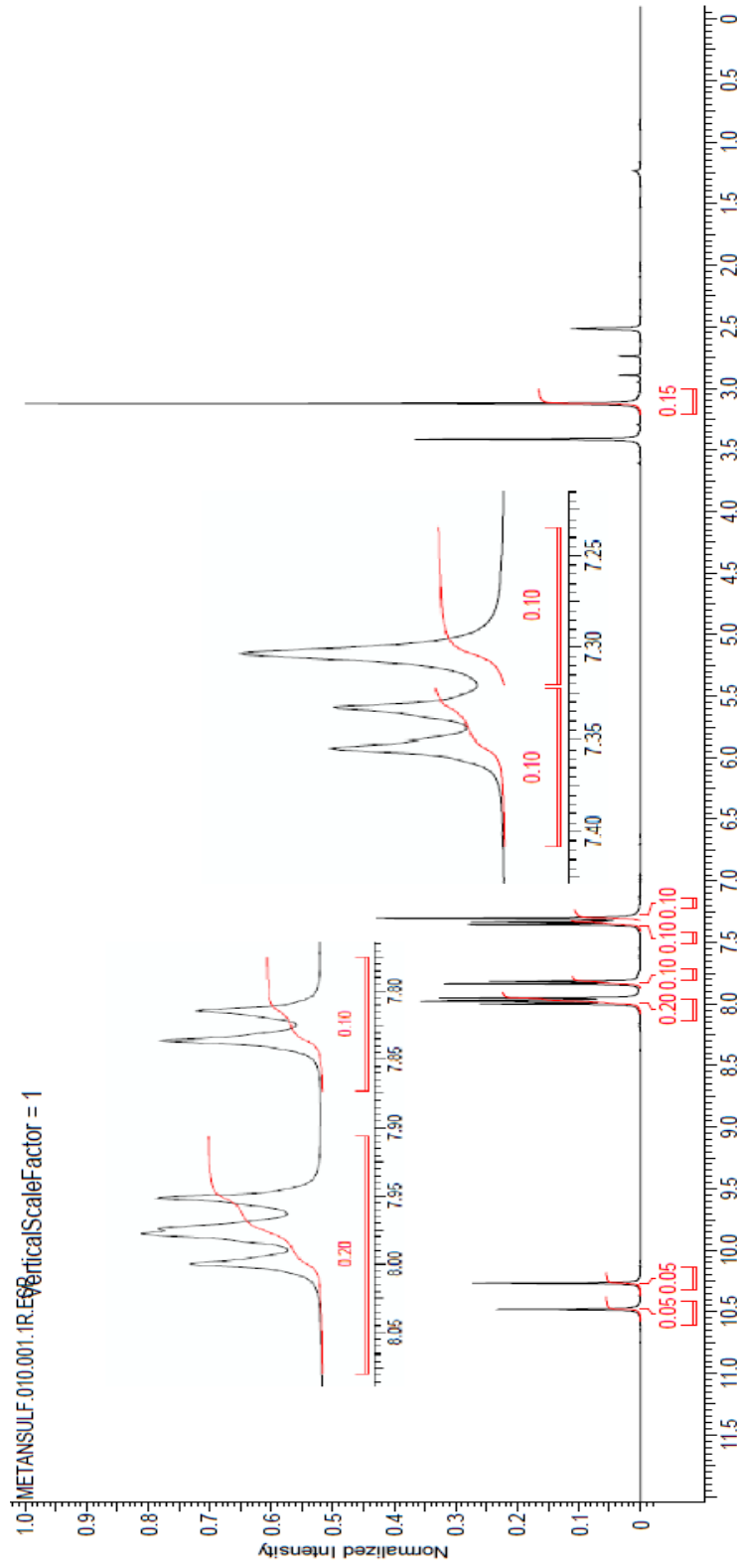
Şekil 5.1. 4-(Metilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin bileşiğinin FTIR spektrumu.



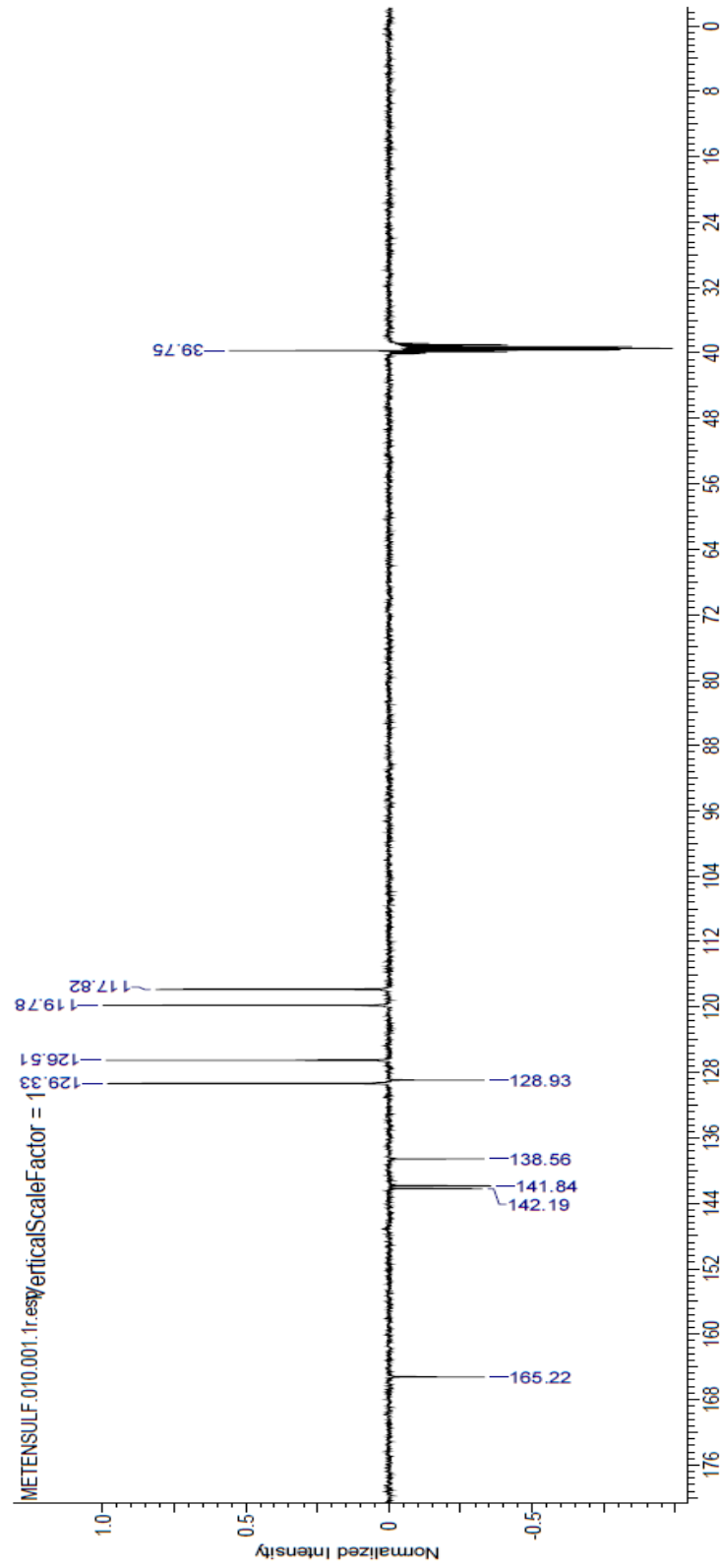
Şekil 5.2. 4-(Metilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.3. 4-(Metilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.4. 4-(Metilsulfonamit)-N-(4-sulfamoilfenil)benzamid (6a) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.5. 4-(Metilsulfonamit)-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamit (6a) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

4-(Etilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6b bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.6.'de, kütle spektrumları Şekil 5.7. ve 5.8.'de, ^1H -NMR Şekil 5.9.'da ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.10.'da verilmiştir.

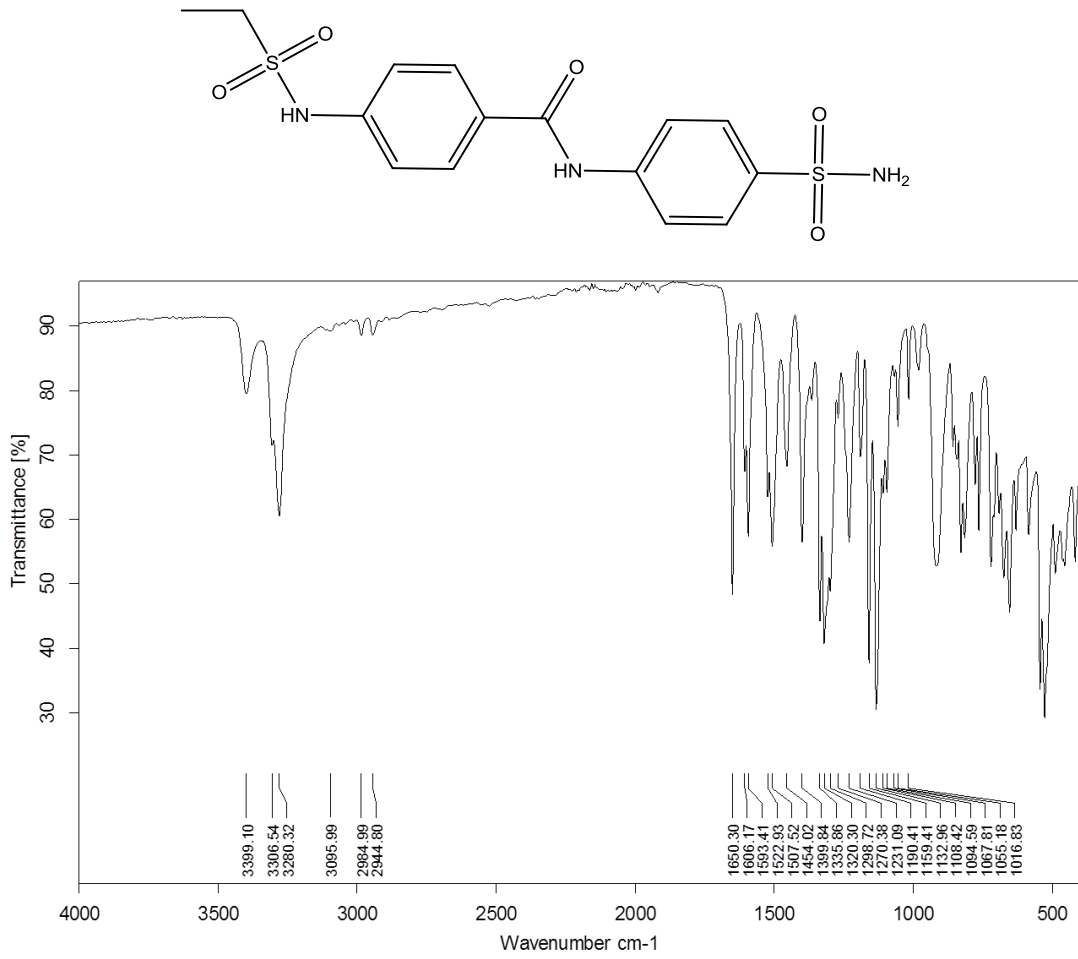
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3399 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3306 cm^{-1} ve 3280 cm^{-1} , alifatik C-H gerilmeleri 2984 cm^{-1} ve 2944 cm^{-1} , karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1650 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) egilmesi 1606 cm^{-1} , aromatik C=C gerilme pikleri 1593 cm^{-1} ve 1507 cm^{-1} aralığında, 1320 cm^{-1} ve 1132 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Metil ($-\text{CH}_3$) protonları 1.14 ppm de üçlü 3H ($J=7.28\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Metil grubuna bağlı $-\text{CH}_2$ protonları 3.135 ppm de dörtlü 2H ($J=7.28\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.21 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Aromatik halkalara ait protonlar 7.265 ppm de ikili 2H ($J= 8.78\text{ Hz}$), 7.73 ppm de ikili 2H ($J= 9.03\text{ Hz}$), 7.88 ppm de dxd 4H ($J=6.78\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. $-\text{NH}$ protolarına ait pikler 10.20 ppm de tekli 1H ve 10.38 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

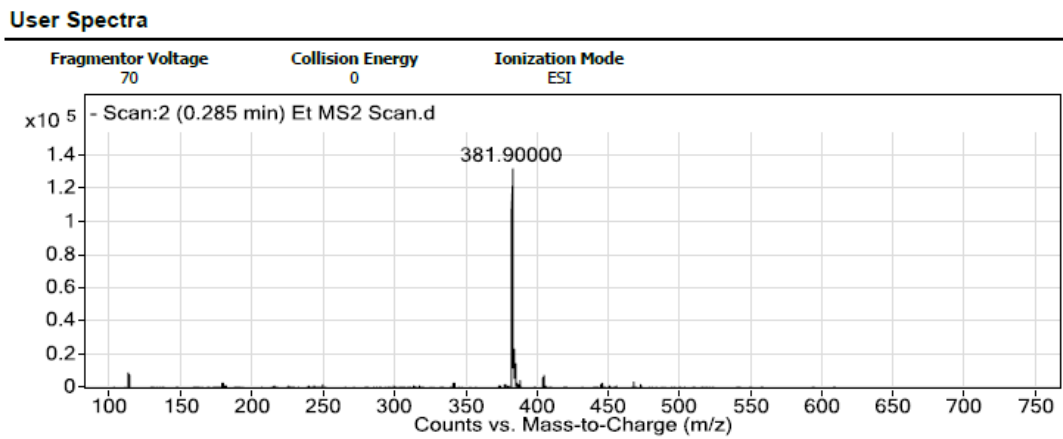
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): $8.03\text{ (CH}_3\text{)}$, $45.56\text{ (CH}_2\text{)}$, 117.65 (CH) , 119.75 (CH) , 126.49 (CH) , 128.88 (C) , 129.34 (CH) , 138.56 (C) , 141.90 (C) , 142.19 (C) , 165.22 (C=O) , ppm değerlerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 381.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 382.0535 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%) olarak gözlenmiştir.

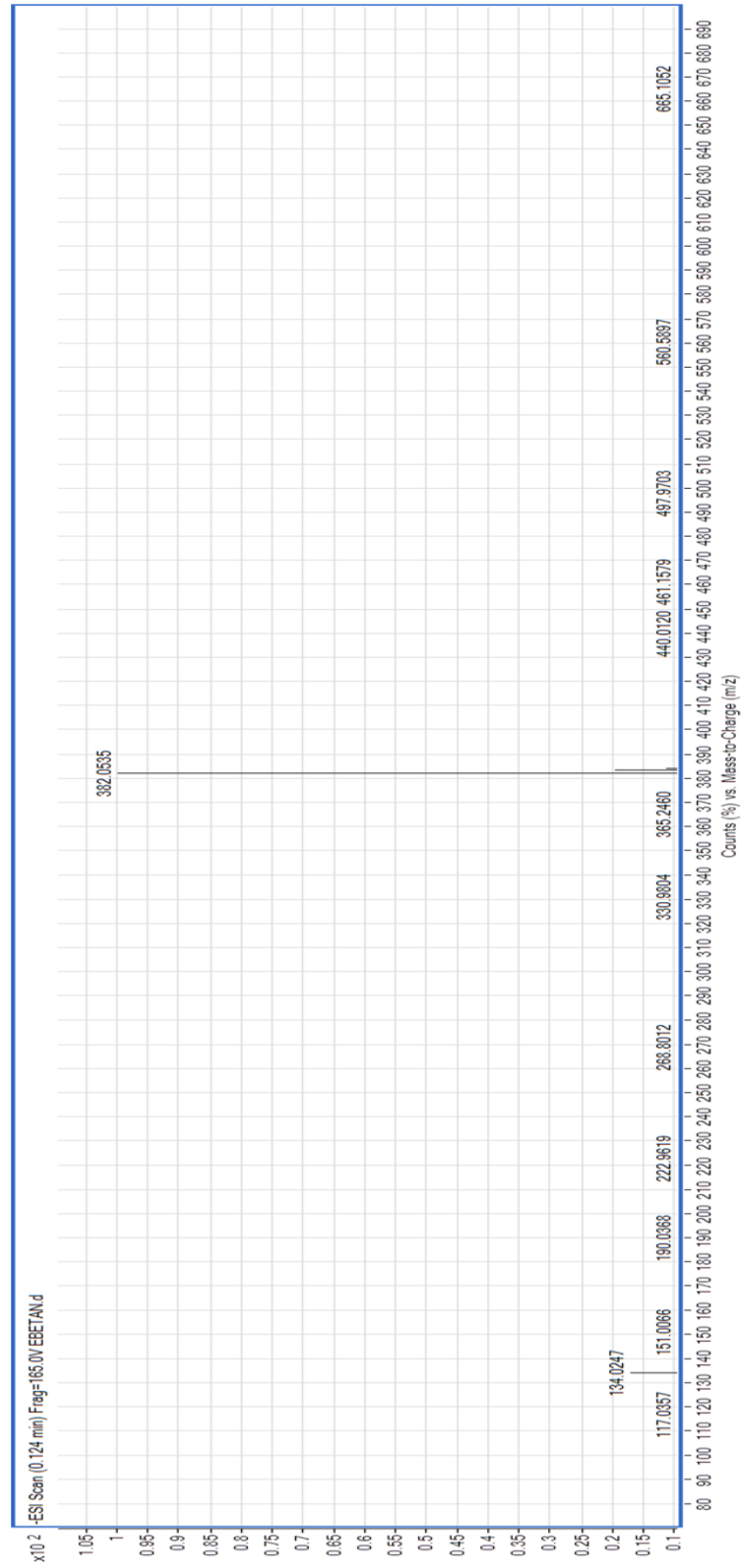
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



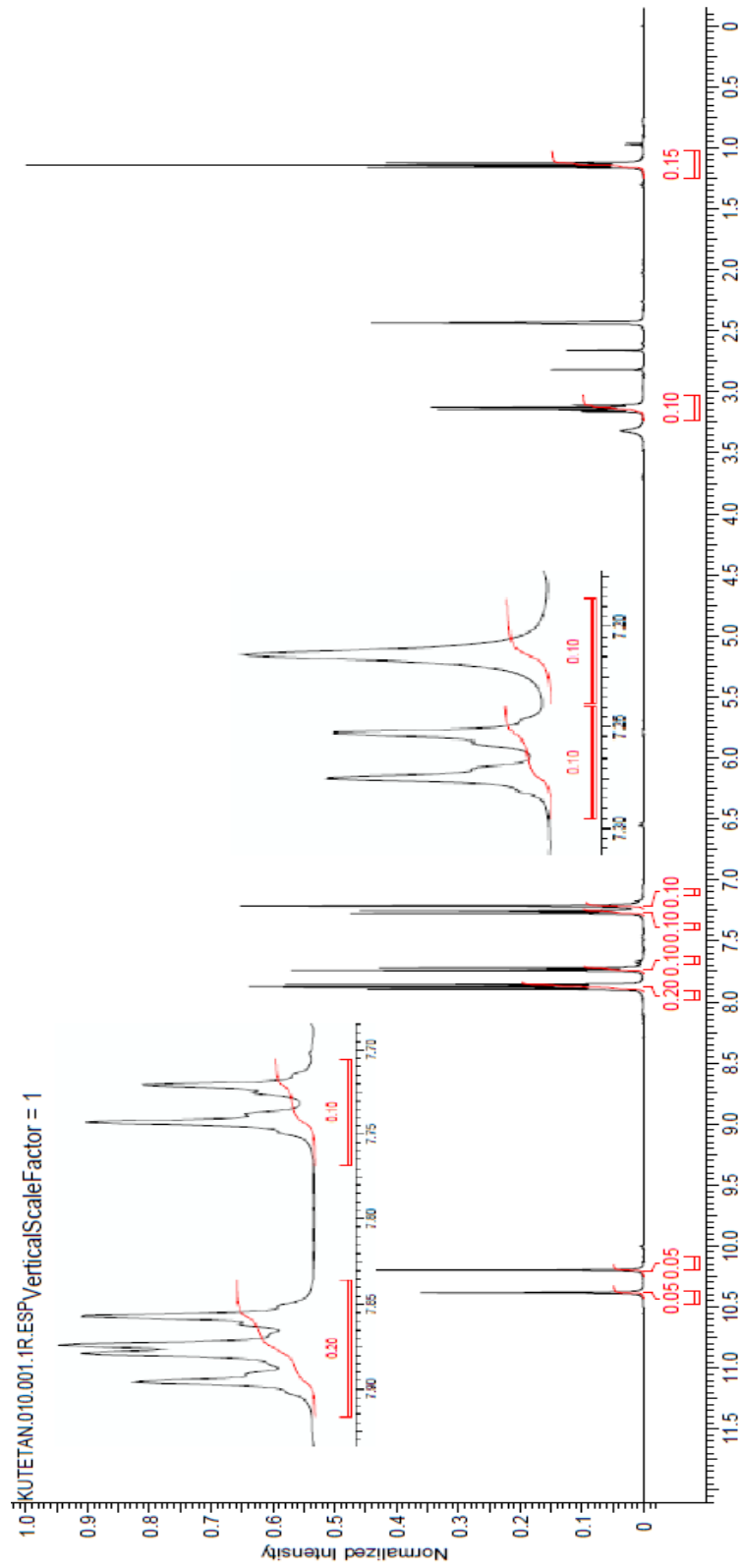
Şekil 5.6. 4-(Etilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin FTIR spektrumu.



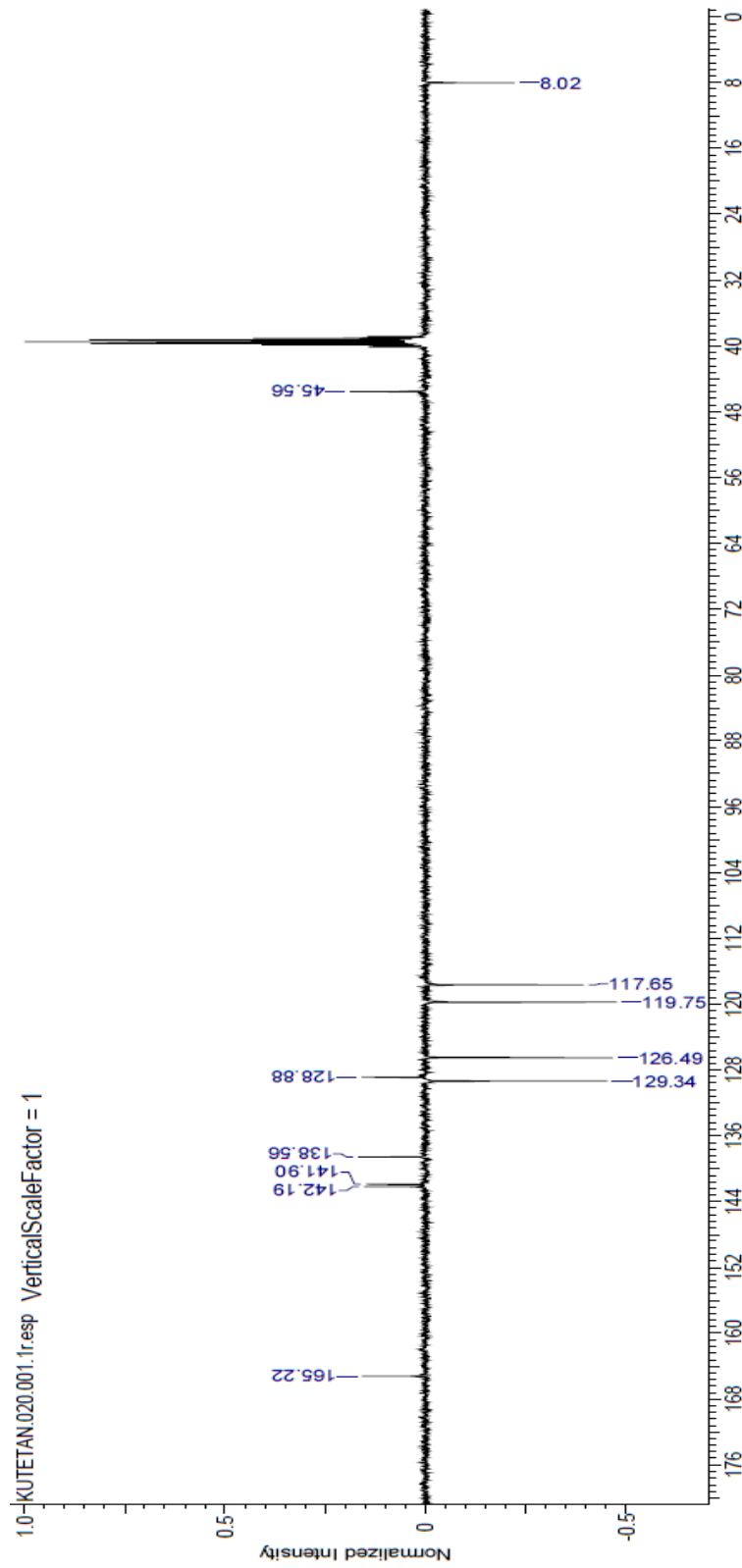
Şekil 5.7. 4-(Etilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.8. 4-(Etilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.9. 4-(Etilsulfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.10. 4-(Etilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6b) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

4-(4-Metoksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6c bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.11.'da, kütle spektrumları Şekil 5.12. ve 5.13.'de, ^1H -NMR Şekil 5.14.'de ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.15.'de verilmiştir.

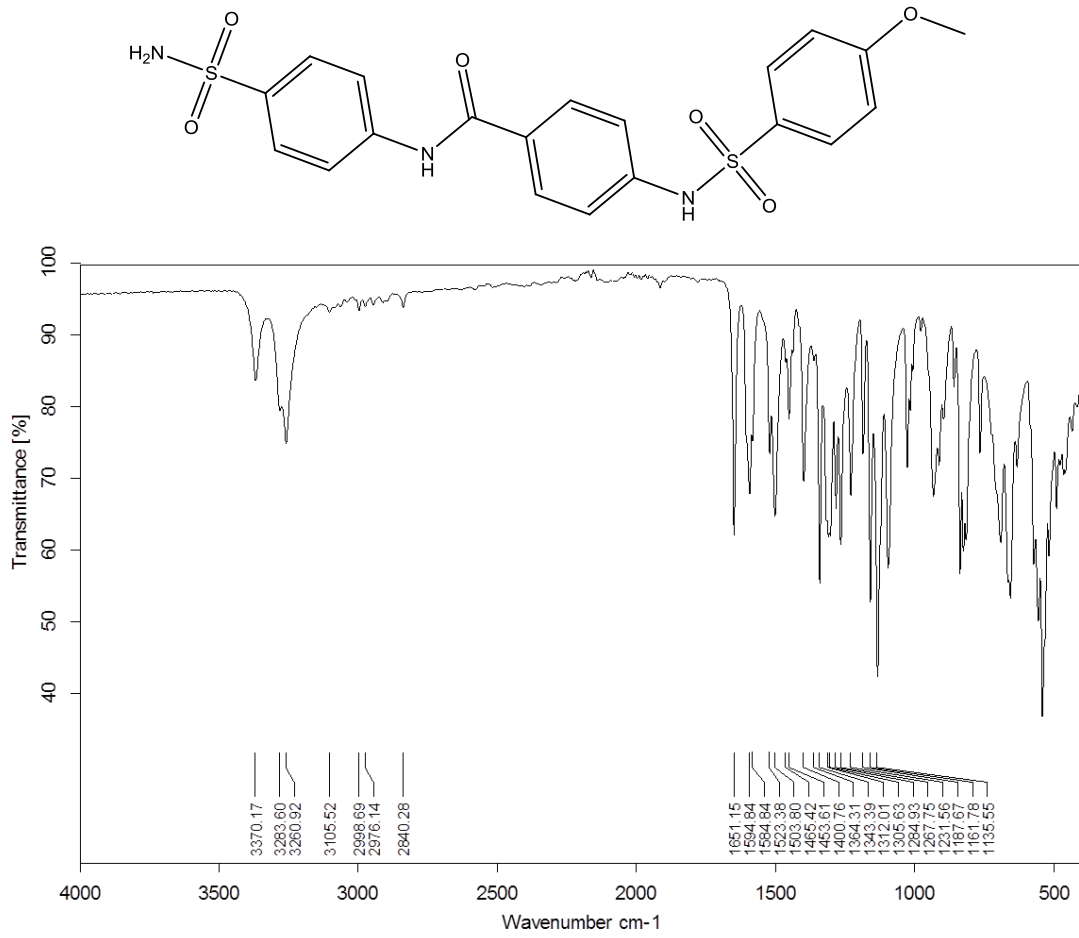
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3368 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3259 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimleri 3103 cm^{-1} , alifatik C-H gerilmeleri 2997 cm^{-1} ve 2974 cm^{-1} , karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1649 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) egilmesi 1592 cm^{-1} , aromatik C=C gerilme pikleri 1583 cm^{-1} ve 1501 cm^{-1} aralığında, 1341 cm^{-1} ve 1133 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Metoksi($-\text{OCH}_3$) protonları 3.72 ppm de tekli 3H olarak gözlemlendi. 7.02 ppm de aromatik protonlar ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.16 ppm de aromatik protonlar ikili 2H ($J=8.53\text{ Hz}$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.21 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.705 ppm de ikili 2H ($J=3.01\text{ Hz}$), 7.725 ppm de ikili 2H ($J=2.76\text{ Hz}$), 7.78 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.83 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. $-\text{NH}$ protolarına ait pikler 10.33 ppm de tekli 1H ve 10.60 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

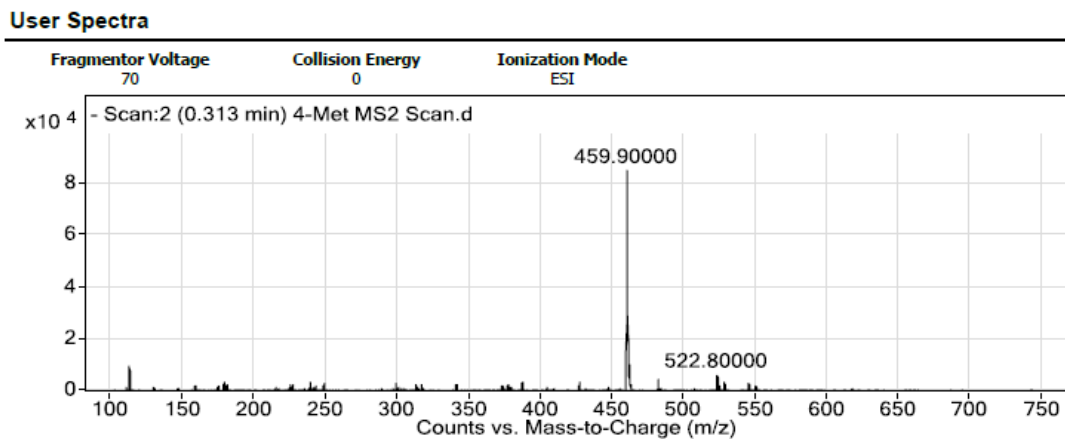
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 55.65 ($-\text{OCH}_3$), 114.52 (CH_2), 118.04 (CH), 119.68 (CH), 126.49 (CH), 128.98 (C), 129.17 (CH), 130.81 (C), 138.55 (C), 141.32 (C), 142.16 (C), 162.61 (C), 165.18 (C=O), ppm değerlerinde gözlemlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 459.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 460.0638 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%) olarak gözlemlenmiştir.

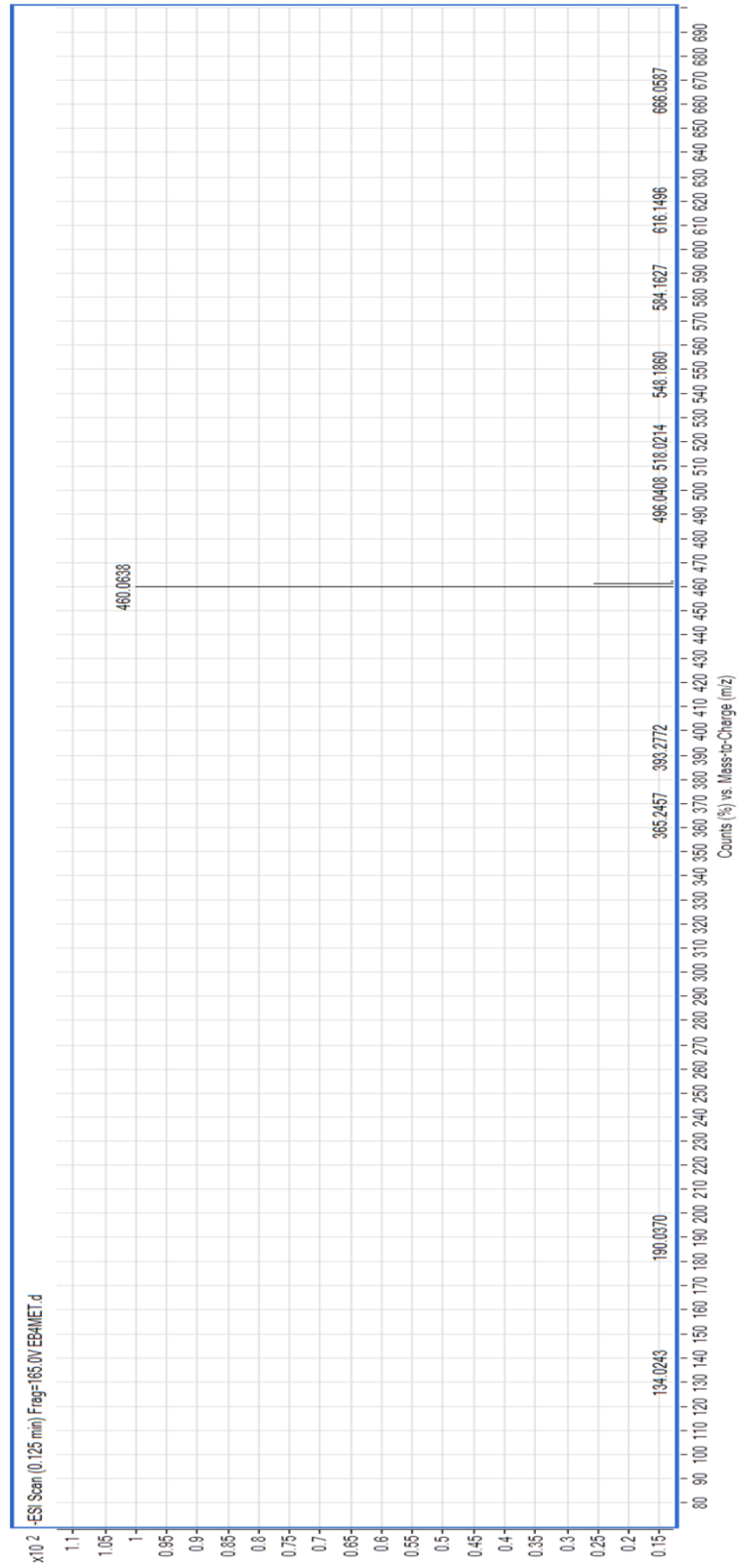
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



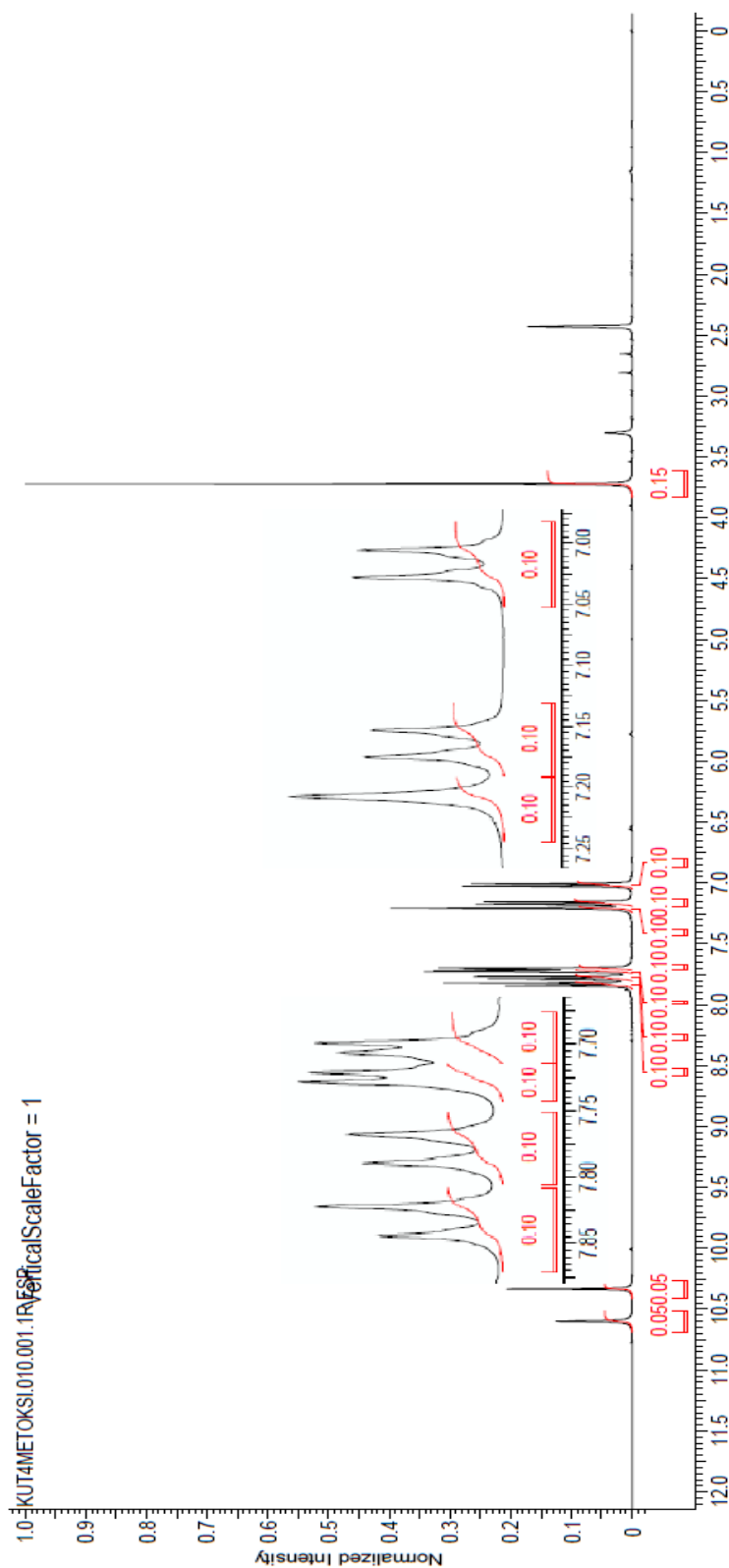
Şekil 5.11. 4-(4-Metoksifenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin FTIR spektrumu.



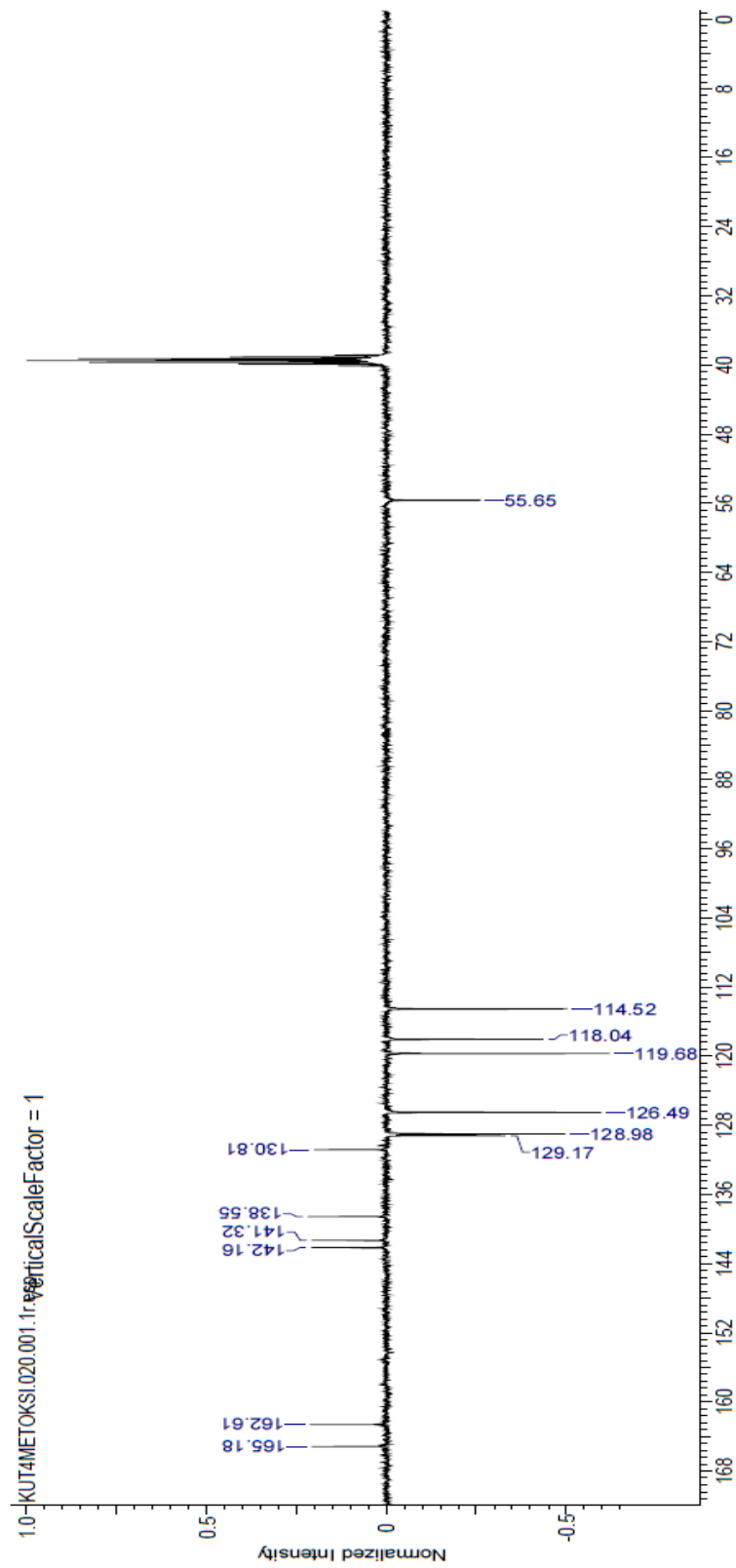
Şekil 5.12. 4-(4-Metoksifenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.13. 4-(4-Metoksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiminin kütle spektrumu(Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.14. 4-(4-Metoksifenilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.15. 4-(4-Metoksifenilsulfonamit)-N-(4-sulfamoilfenil)benzamid (6c) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

4-(4-Metilfenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6d bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.16.'da, kütle spektrumları Şekil 5.17. ve 5.18.'de, ^1H -NMR Şekil 5.19.'da ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.20.'de verilmiştir.

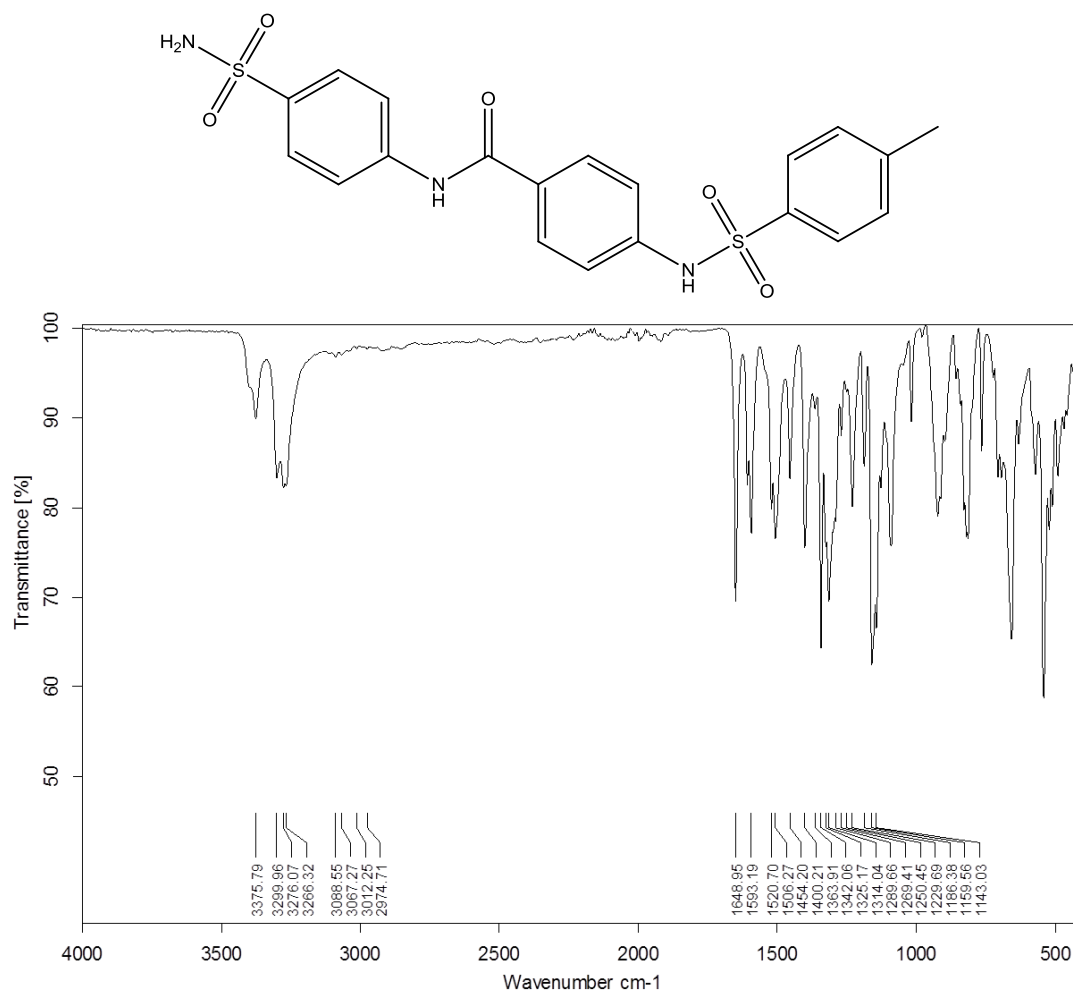
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3400 cm^{-1} ve 3375 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3300 cm^{-1} ve 3276 cm^{-1} , karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1649 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) eğilmesi 1607 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme pikleri 1593 cm^{-1} ve 1506 cm^{-1} aralığında, 1342 cm^{-1} ve 1159 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Metil ($-\text{CH}_3$) protonları 2.26 ppm de tekli 3H olarak gözlemlendi. 7.16 ppm de aromatik protonlar ikili 2H ($J=8.53\text{ Hz}$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.20 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.30 ppm de ikili 2H ($J=8.03\text{ Hz}$), 7.66 ppm de ikili 2H ($J=8.28\text{ Hz}$), 7.71 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.77 ppm de ikili 2H ($J=8.53\text{ Hz}$), 7.825 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. $-\text{NH}$ protolarına ait pikler 10.33 ppm de tekli 1H ve 10.66 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

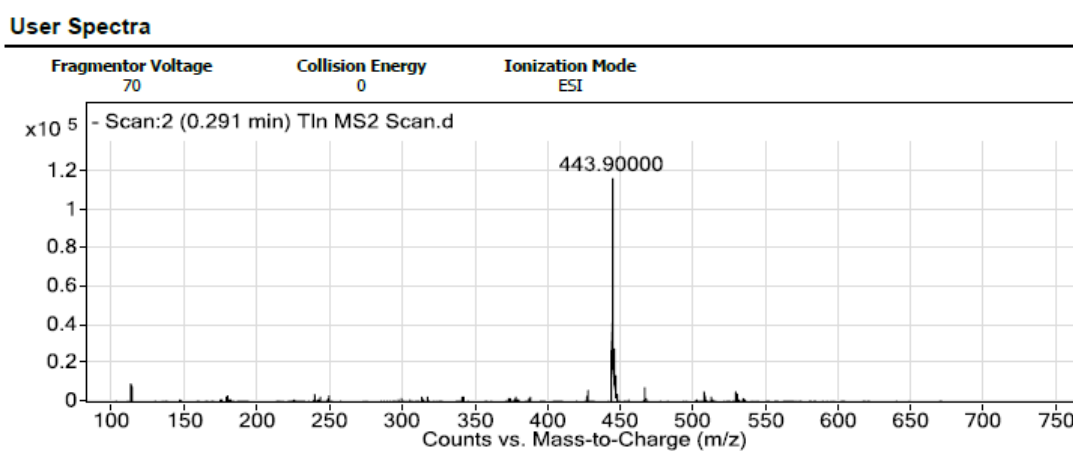
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): $20.94\text{ (CH}_3\text{)}$, 118.10 (CH) , 119.67 (CH) , 126.48 (CH) , 126.76 (CH) , 129.18 (CH) , 129.28 (C) , 129.83 (CH) , 136.38 (C) , 138.56 (C) , 141.19 (C) , 142.14 (C) , 142.63 (C) , 165.17 (C=O) ppm değerlerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 443.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 444.0689 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%) olarak gözlenmiştir.

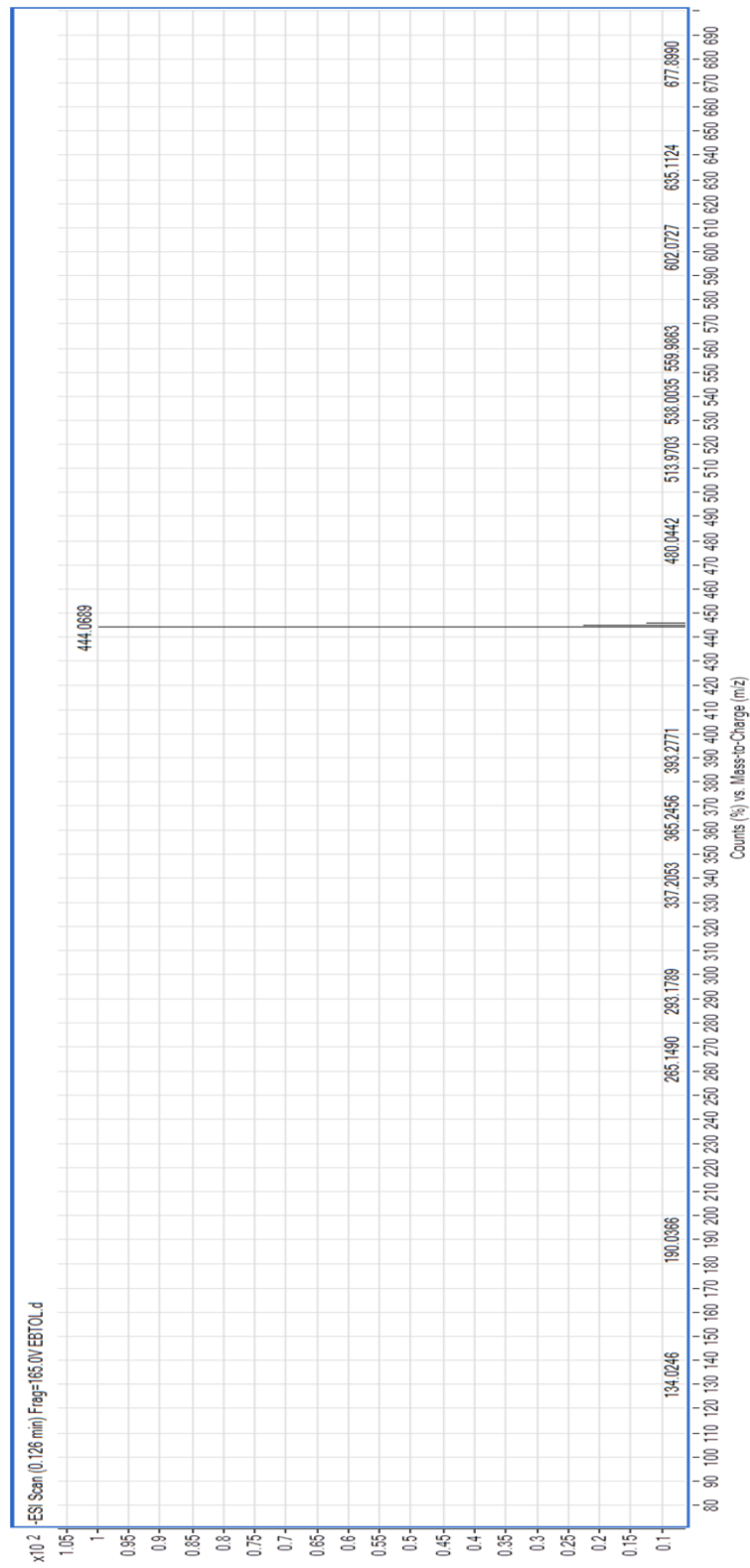
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



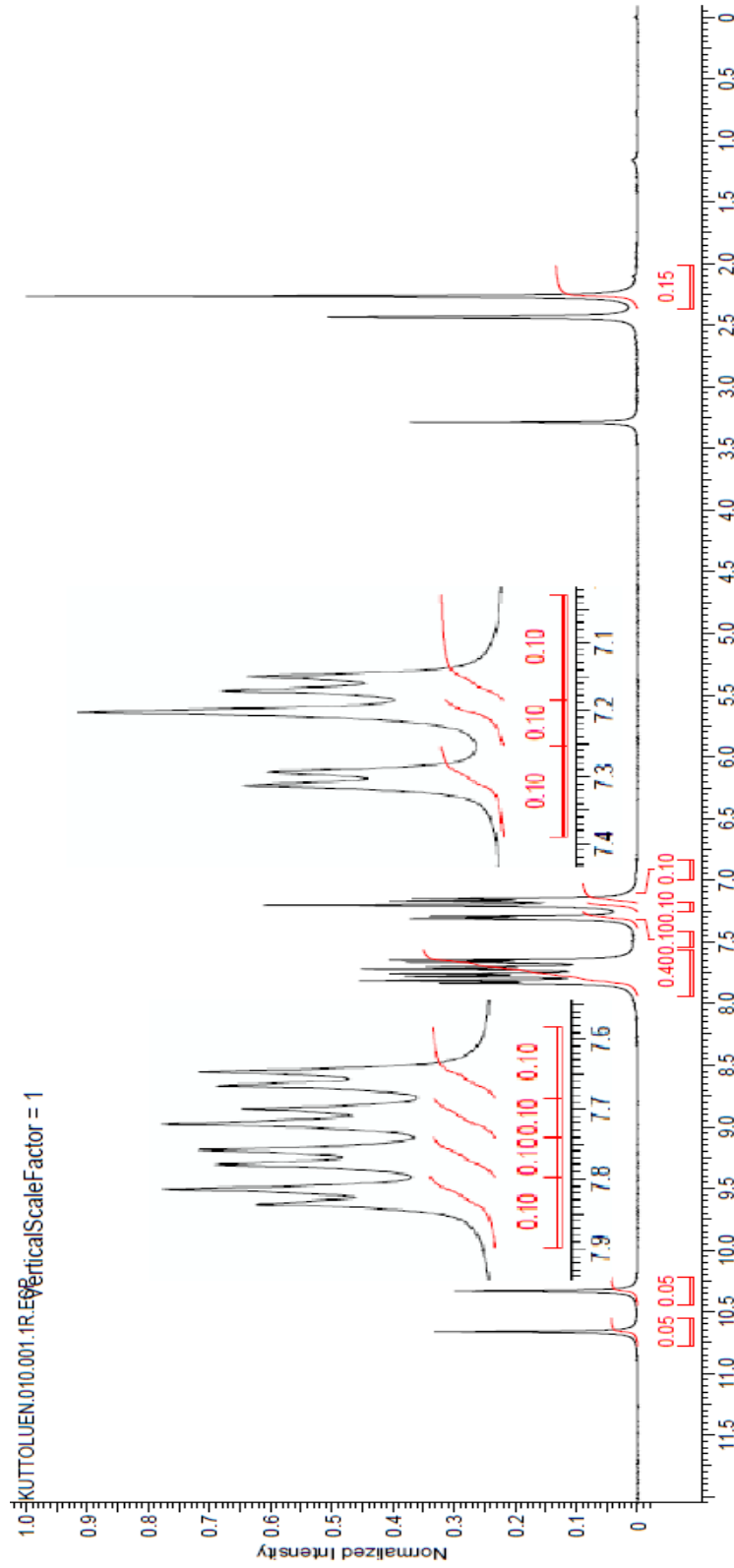
Şekil 5.16. 4-(4-Metilfenilsulfonamit)-N-(4-sulfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin FTIR spektrumu.



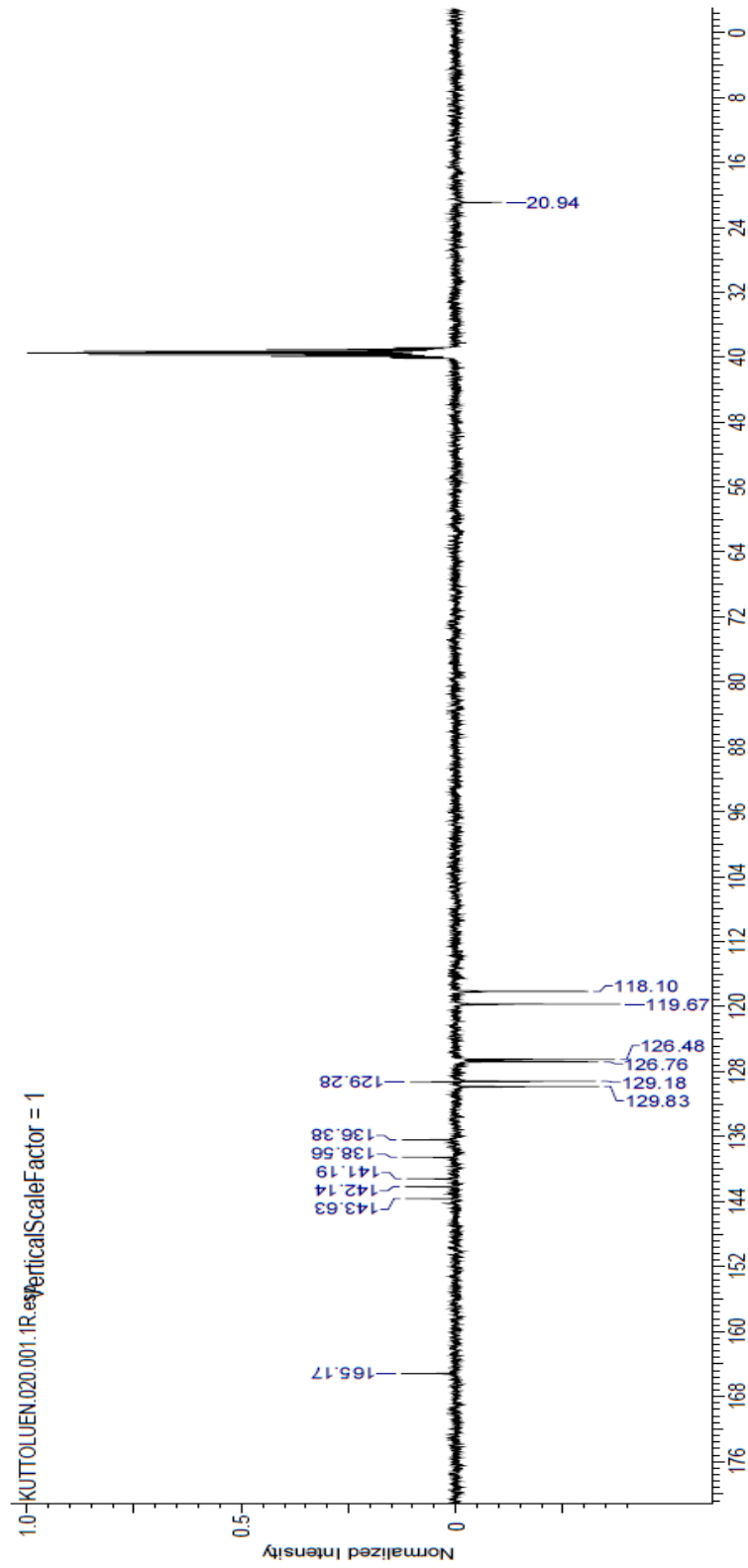
Şekil 5.17. 4-(4-Metilfenilsulfonamit)-N-(4-sulfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.18. 4-(4-Metilfenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.19. 4-(4-Metilfenilsulfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.20. 4-(4-Metilfenilsulfonamit)-*N*-(4-sulfamoilfenil)benzamid (6d) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

4-(Naftalin-2-sülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6e bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.21.'de, kütle spektrumları Şekil 5.22. ve 5.23'de, ^1H -NMR Şekil 5.24.'de ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.25.'de verilmiştir.

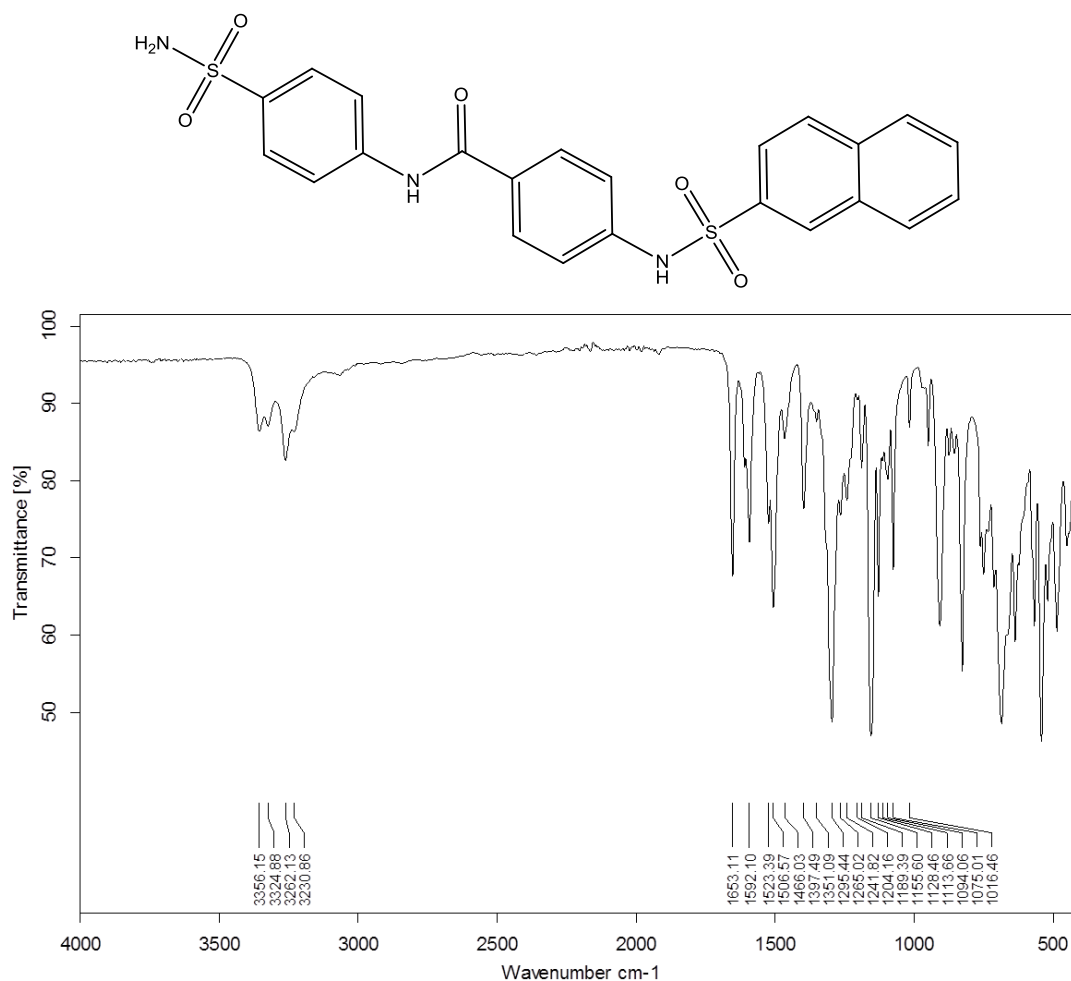
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3355 cm^{-1} ve 3324 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3261 cm^{-1} , karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1652 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) eğilmesi 1609 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme pikleri 1591 cm^{-1} ve 1505 cm^{-1} aralığında, 1295 cm^{-1} ve 1154 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7,30 ppm de $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ protonlarına ait tekli 2H piki ile 7.32 ppm de aromatik protonlara ait ikili 2H'lık ($J=8.78\text{ Hz}$) pik birlikte gözlemlendi. Diğer aromatik protonlara ait pikler 7.69 ppm de çoklu 2H ($J=31.37\text{ Hz}$), 7.85 ppm de çoklu 7H ($J=48.19\text{ Hz}$), 8.02 ppm de ikili 1H ($J=7.78\text{ Hz}$), 8.13 ppm de ikili 1H ($J=8.78\text{ Hz}$), 8.19 ppm de ikili 1H ($J=7.78\text{ Hz}$), 8,60 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi. -NH protolarına ait pikler 10.39 ppm de tekli 1H ve 10.96 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

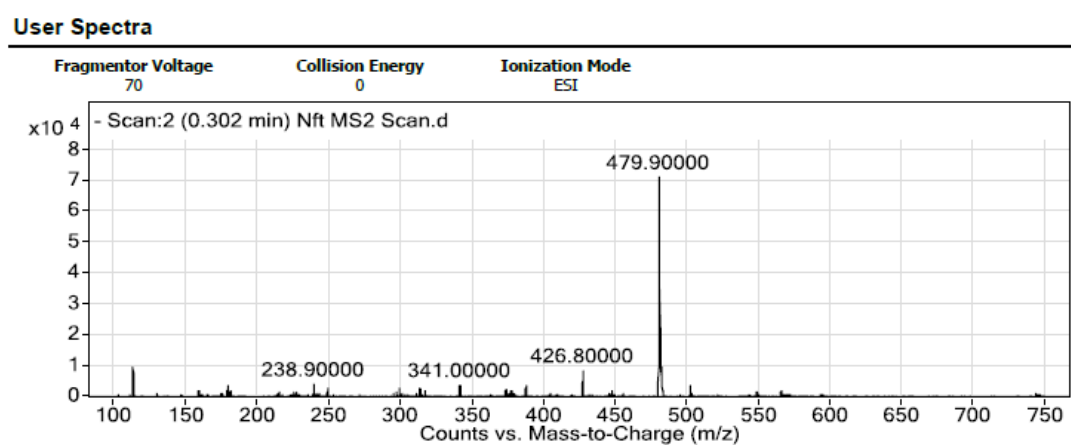
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 118.19 (CH), 119.66 (CH), 121.85 (CH), 126.48 (CH), 127.80 (CH), 127.83 (CH), 128.29 (CH), 129.16 (CH), 129.20 (CH), 129.29 (CH), 129.39 (C), 129.66 (CH), 131.50 (C), 134.33(C), 136.17(C), 138.54(C), 141.04 (C), 142.13 (C), 165.14 ($\text{C}=\text{O}$) ppm değerlerinde gözlemlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 479.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 480.0692 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%) olarak gözlemlenmiştir.

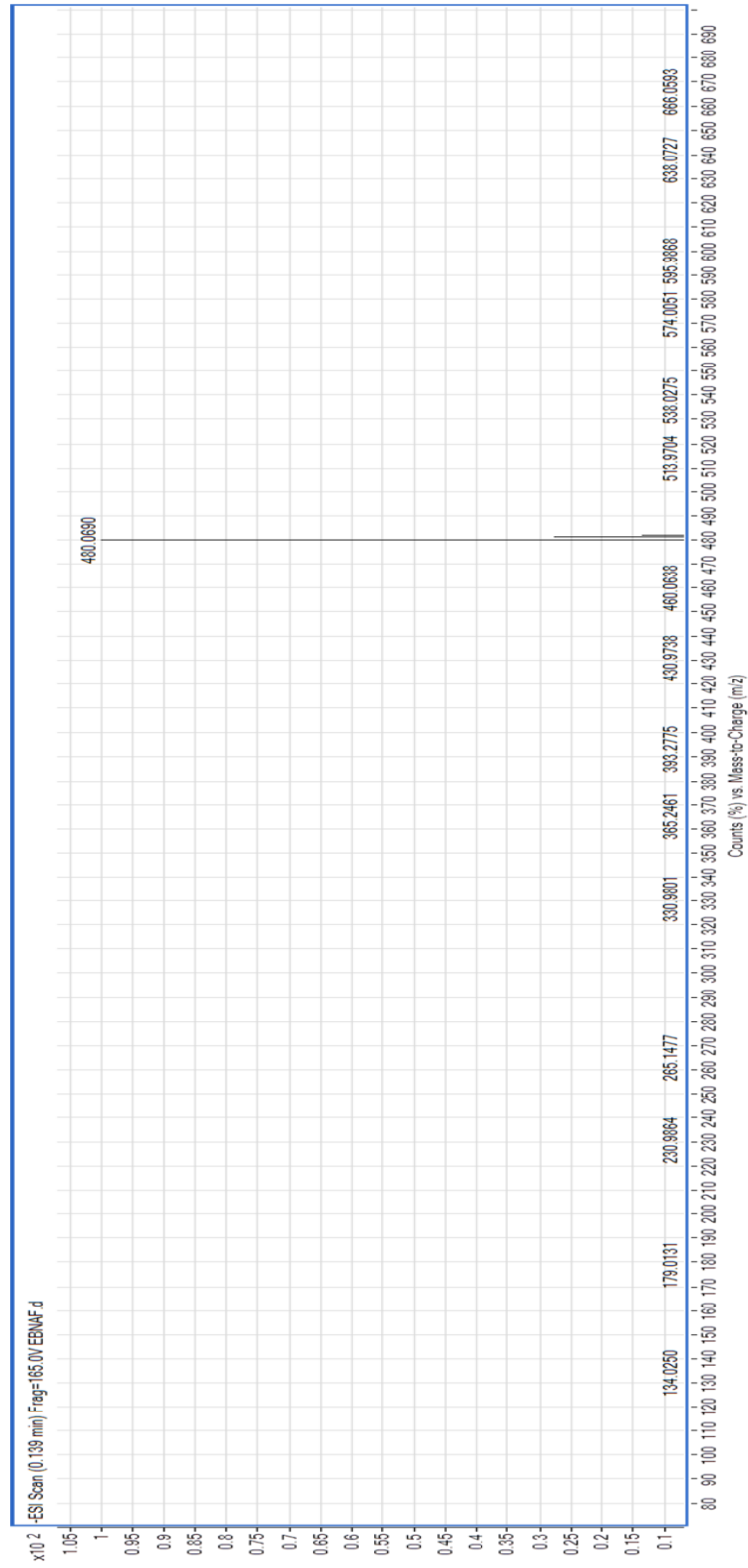
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



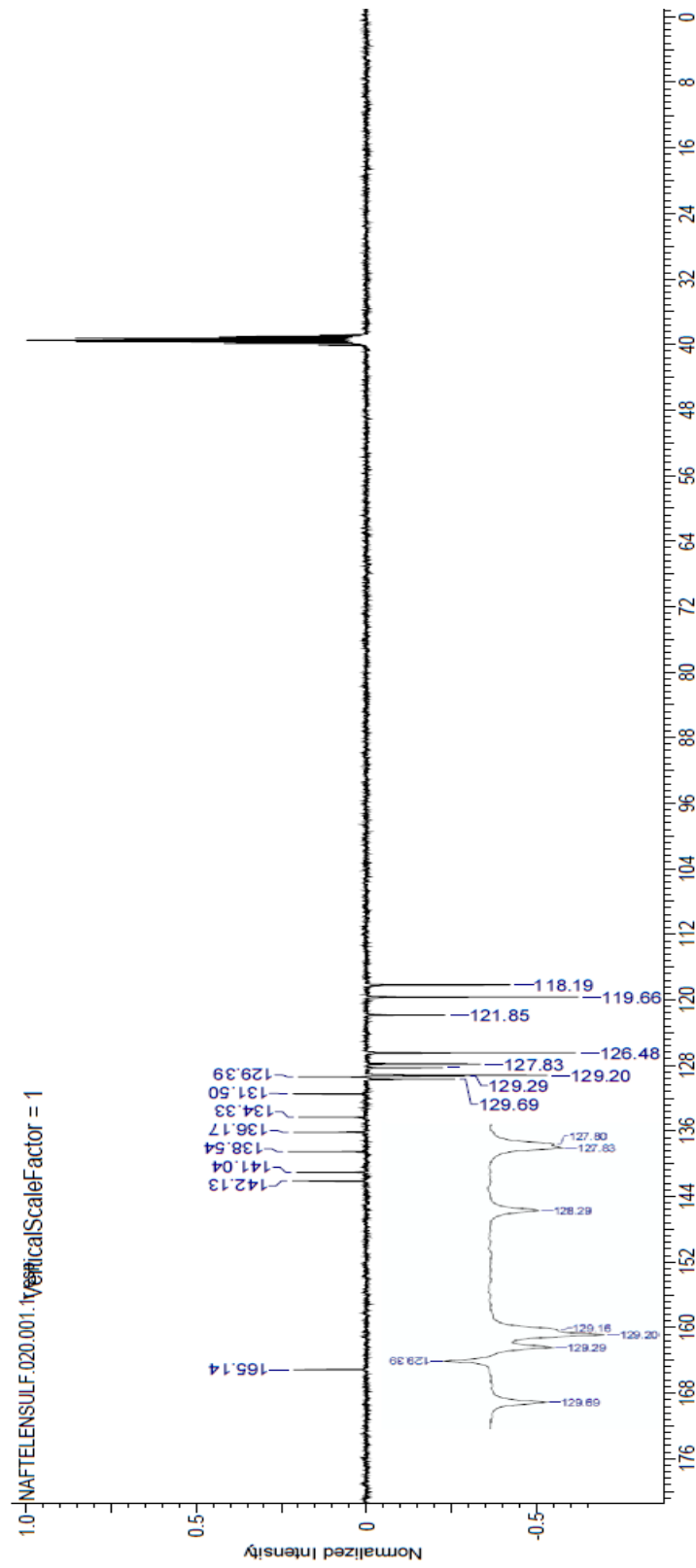
Şekil 5.21. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin FTIR spektrumu.



Şekil 5.22. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.23. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamit (6e) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.25. 4-(Naftalin-2-sülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6e) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

***N*-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin yapısının aydınlatılması**

6f bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.26.'da, kütle spektrumları Şekil 5.27. ve 5.28.'de, ^1H -NMR Şekil 5.29.'da ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.30.'da verilmiştir.

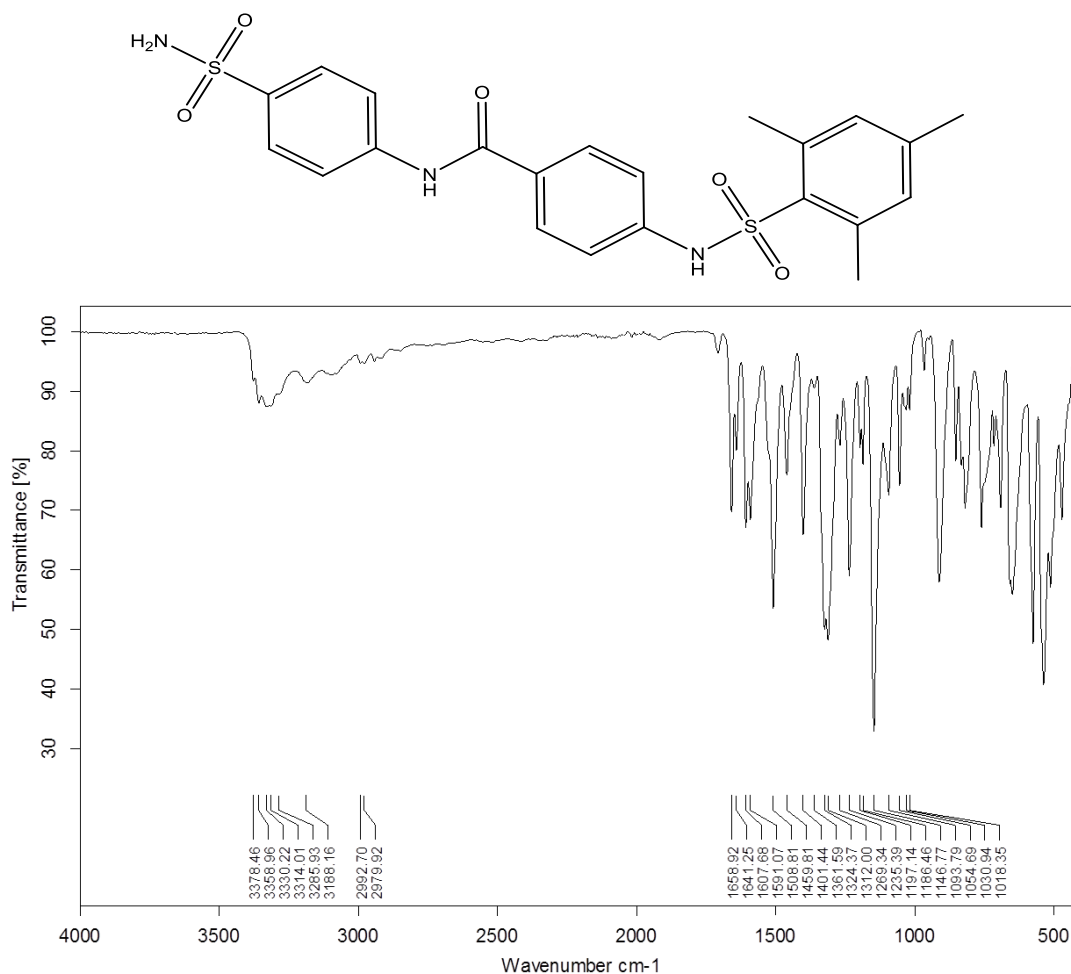
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3378 cm^{-1} ve 3359 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3313 cm^{-1} ve 3185 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimleri 3113 cm^{-1} ve 3098 cm^{-1} , alifatik C-H gerilmeleri 2982 cm^{-1} ve 2942 cm^{-1} , karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1658 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) eğilmesi 1607 cm^{-1} , aromatik C=C gerilme pikleri 1591 cm^{-1} ve 1509 cm^{-1} aralığında, 1311 cm^{-1} ve 1146 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Metil ($-\text{CH}_3$) protonları 2.23 ppm de tekli 3H, birbirlerine göre simetrisi olan metil ($-\text{CH}_3$) protonları ise 2.63 ppm de tekli 6H olarak gözlemlendi. 7.05 ppm de aromatik protonlara ait tekli 2H, 7.10 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$) pik gözlemlendi. $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.29 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.795 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.85 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$), 7.91 ppm de 2H ($J=8.78\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. $-\text{NH}$ protolarına ait pikler 10.37 ppm de tekli 1H ve 10.78 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

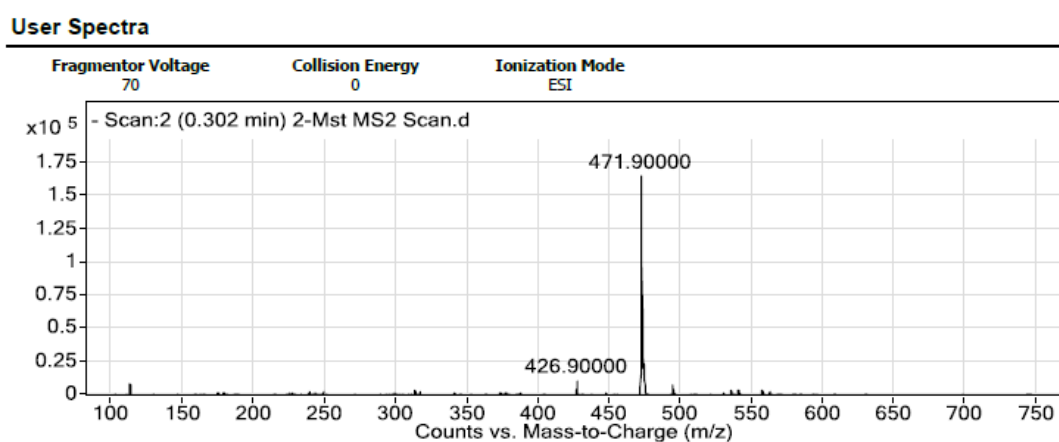
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 20.94 (CH_3), 22.38(CH_3), 116.82 (CH), 119.60 (CH), 126.48 (CH), 128.62 (C), 129.22 (CH), 131.92 (C), 133.42 (C), 138.51 (C), 138.73 (C), 141.18 (C), 142.19 (C), 142.43 (C), 165.14(C=O) ppm değerlerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 471.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^-$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 472.1001 (m/z) $[\text{M}-1]^-$ (100%) olarak gözlenmiştir.

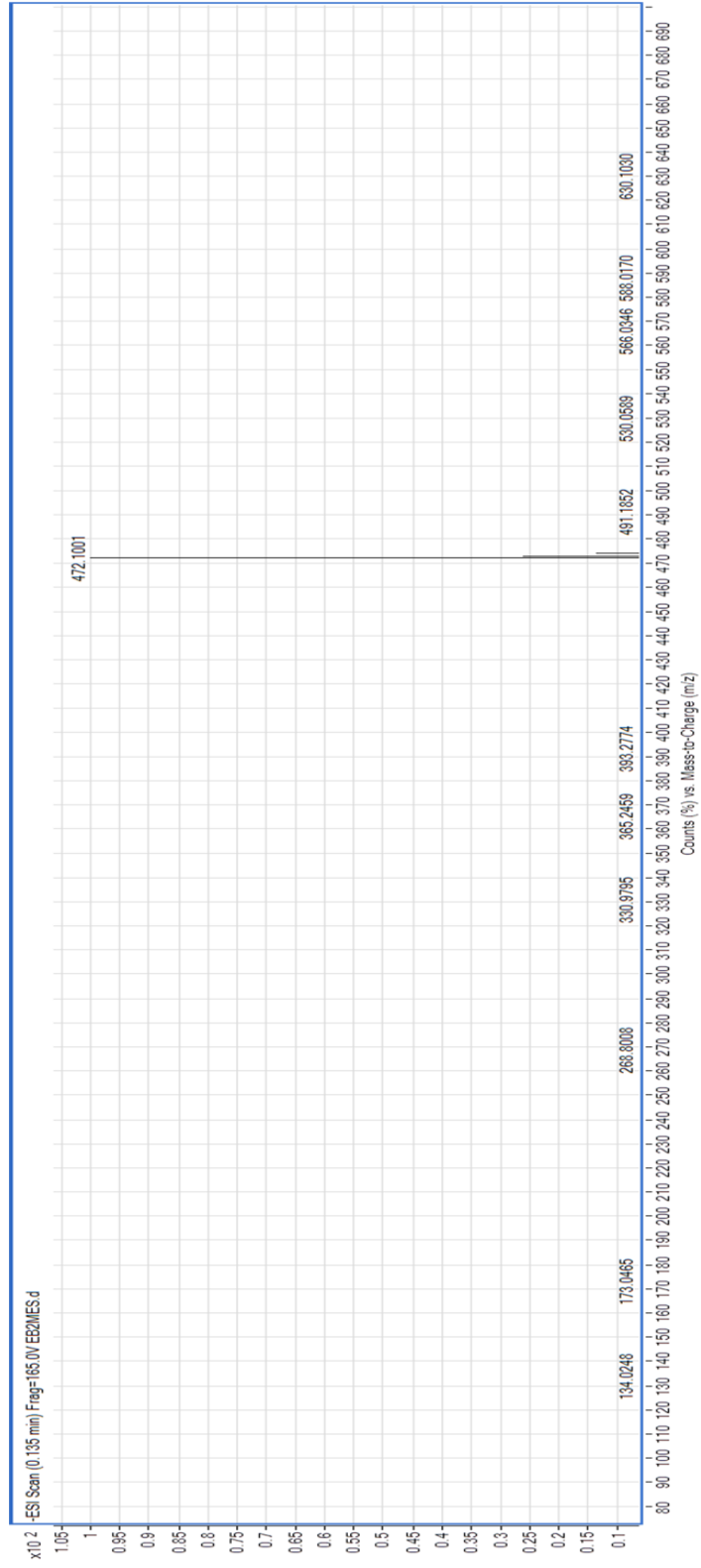
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



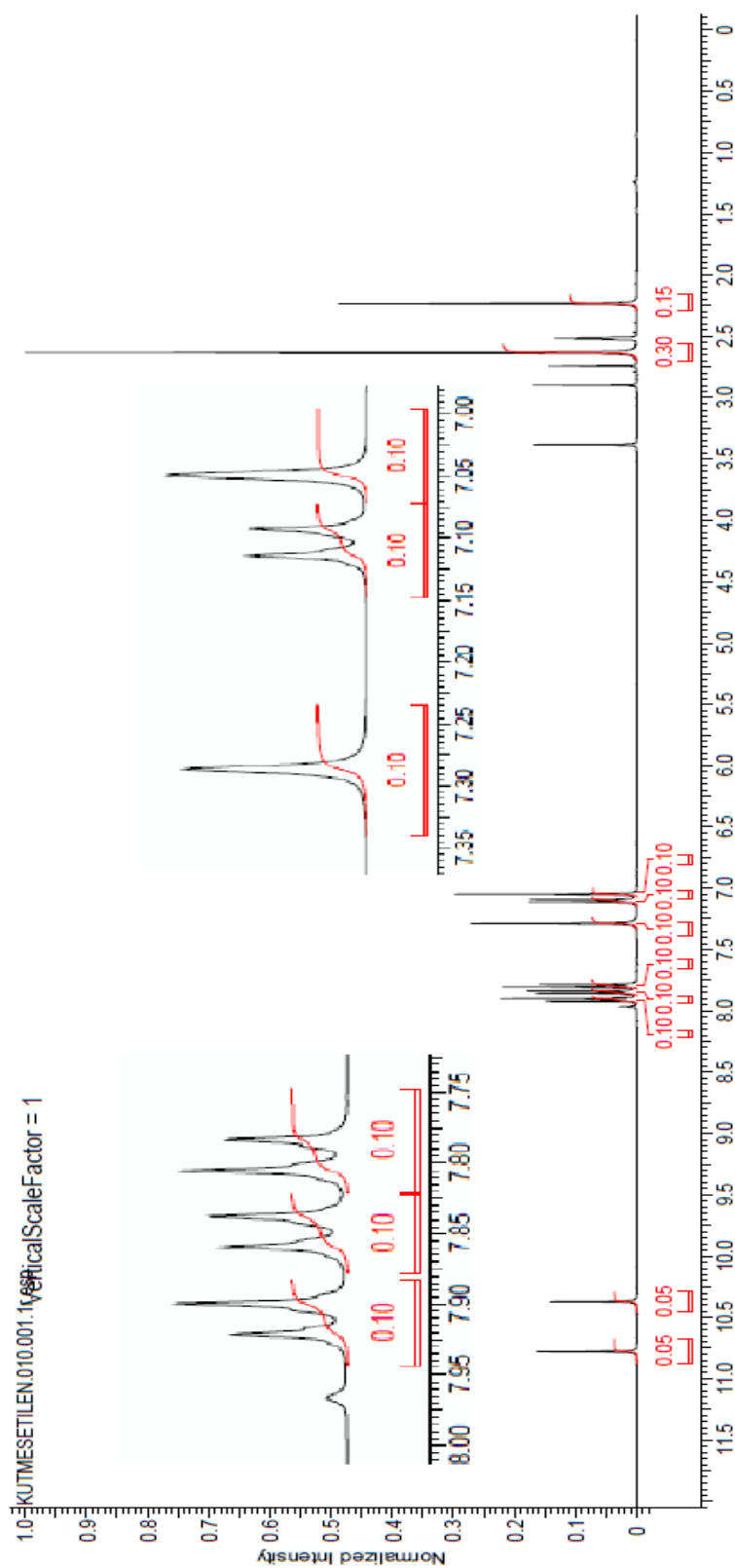
Şekil 5.26. *N*-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin FTIR spektrumu.



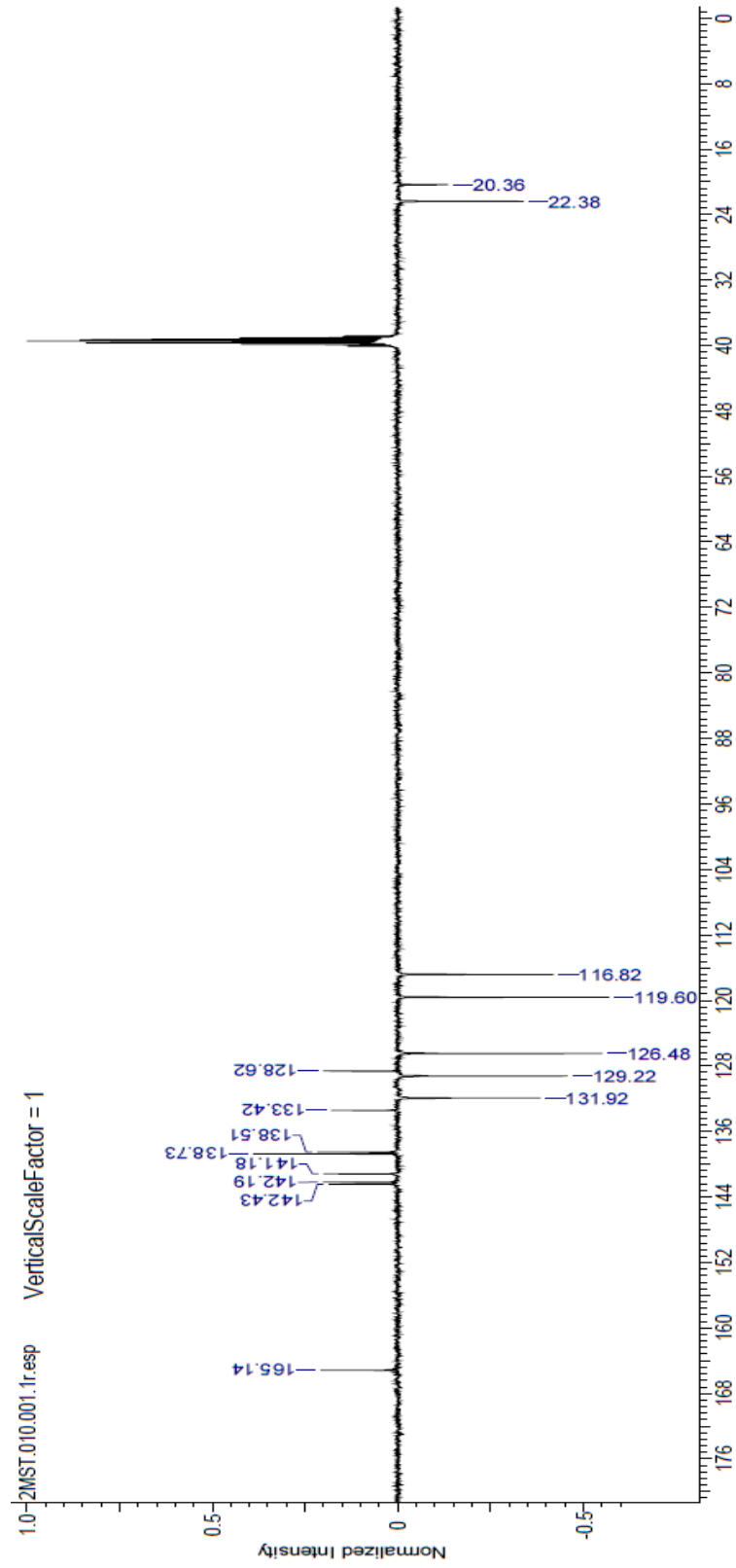
Şekil 5.27. *N*-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.28. *N*-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.29. *N*-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamit (6f) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.30. *N*-(4-Sülfamoilfenil)-4-(2,4,6-trimetilfenilsülfonamit)benzamid (6f) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

**4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g)
bileşiğinin yapısının aydınlatılması**

6g bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.31.'de, kütle spektrumları Şekil 5.32. ve 5.33.'de, ^1H -NMR Şekil 5.34.'de ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.35.'de verilmiştir.

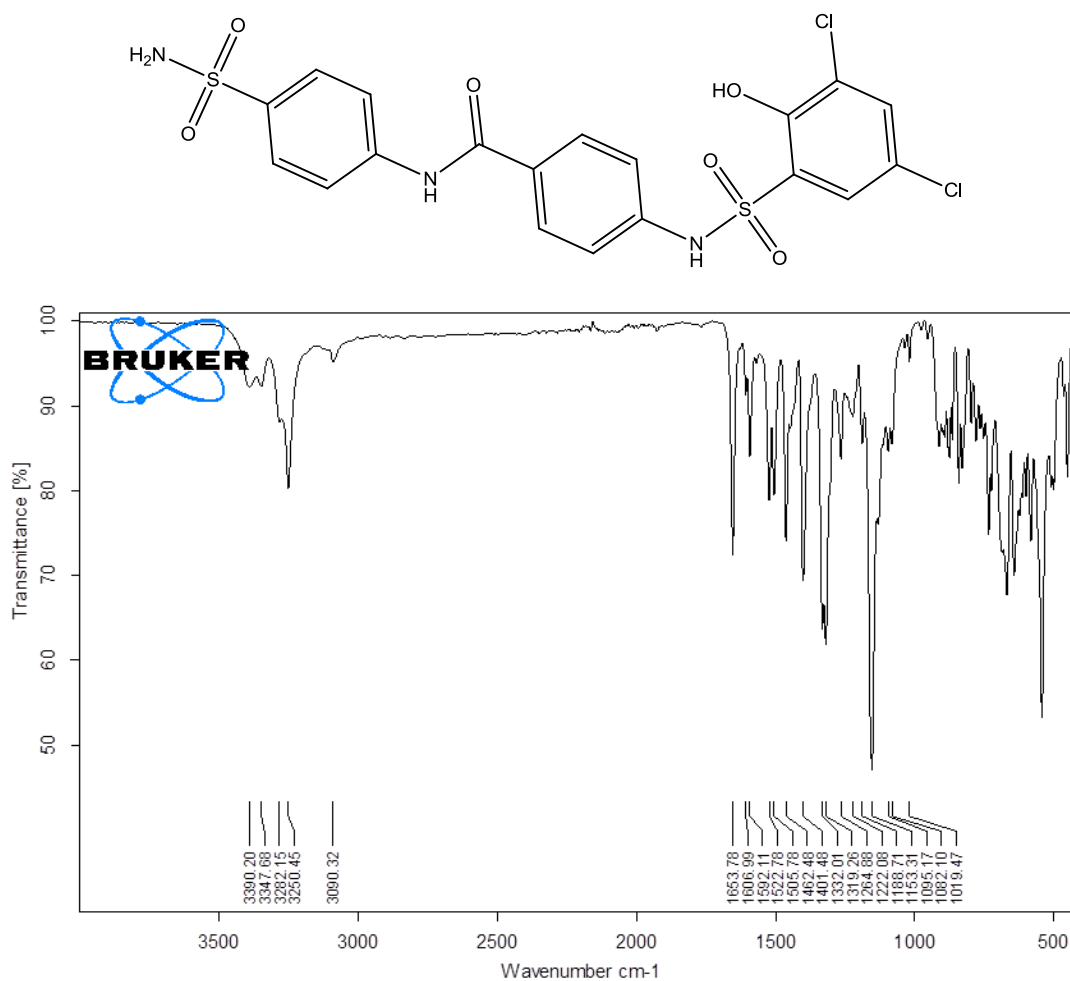
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3390 cm^{-1} ve 3347 cm^{-1} , $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3282 cm^{-1} ve 3250 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimleri 3090 cm^{-1} , karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1653 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) eğilmesi 1606 cm^{-1} , aromatik C=C gerilme pikleri 1592 cm^{-1} ve 1505 cm^{-1} aralığında, 1319 cm^{-1} ve 1153 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ):. Aromatik protonlara ait 7.25 ppm de ikili 2H ($J= 8.78\text{ Hz}$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.28 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.79 ppm de çoklu 3H ($J=11.04\text{ Hz}$), 7.885 ppm de çoklu 5H ($J= 27.36\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. $-\text{NH}$ protolarına ait pikler 10.41 ppm de tekli 1H ve 10.84 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi. $-\text{OH}$ protonu 11.28 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

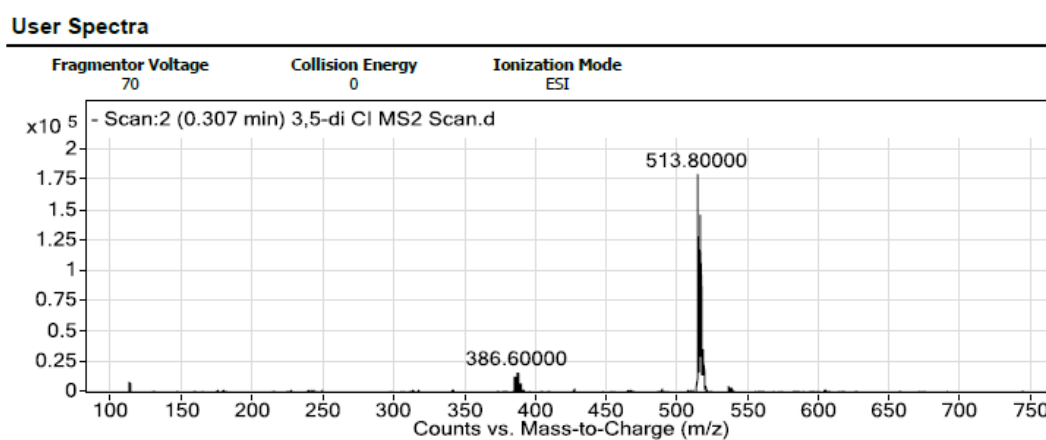
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 117.83 (CH) , 119.64 (CH) , 122.86 (C) , 123.88 (C) , 126.48 (CH) , 128.41 (CH) , 128.83 (C) , 129.15 (CH) , 129.25 (C) , 134.21 (CH) , 138.53 (C) , 140.66 (C) , 142.16 (C) , 150.26 (C) , 165.17 (C=O) ppm değerlerinde gözlemlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 513.8000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 513.9723 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%) olarak gözlemlenmiştir.

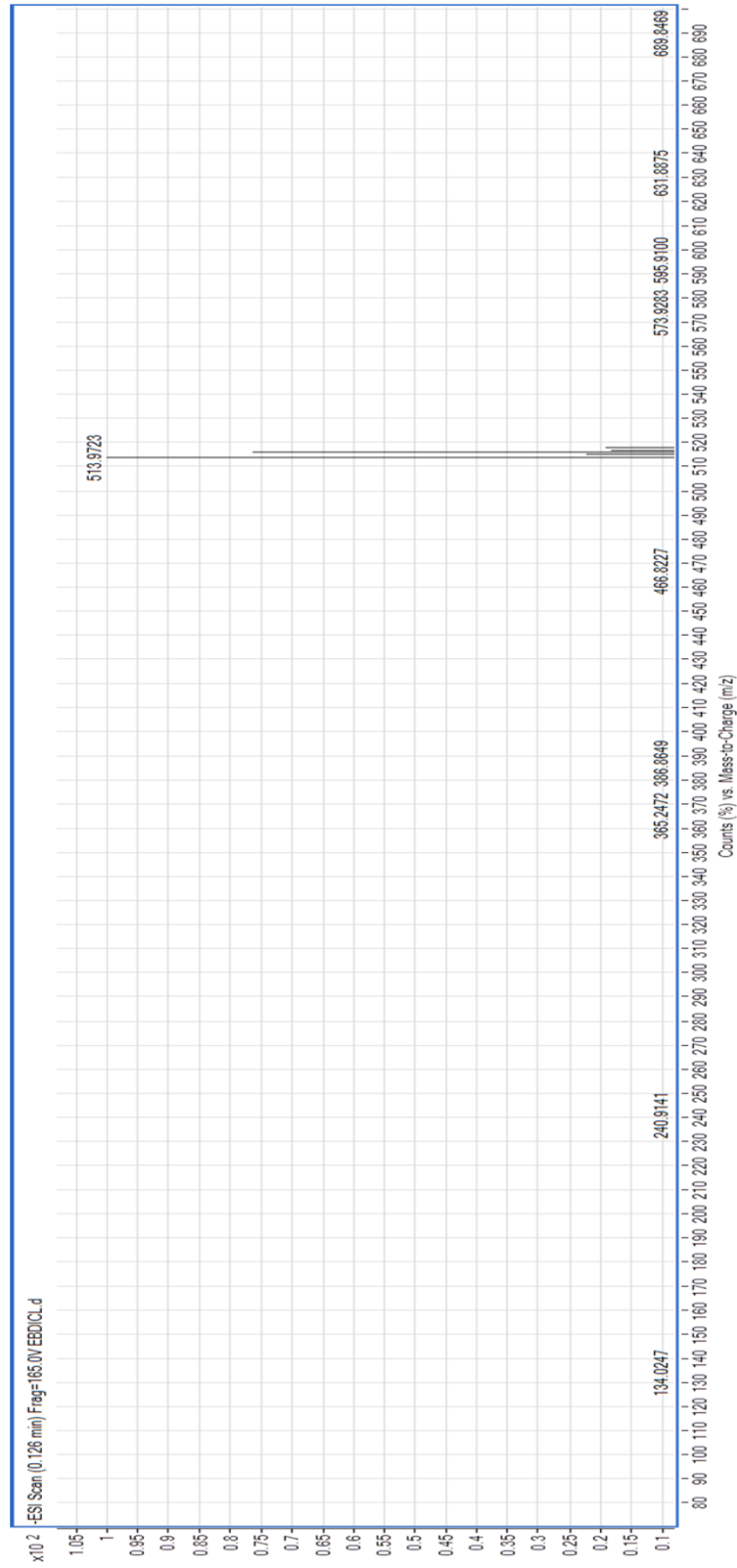
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



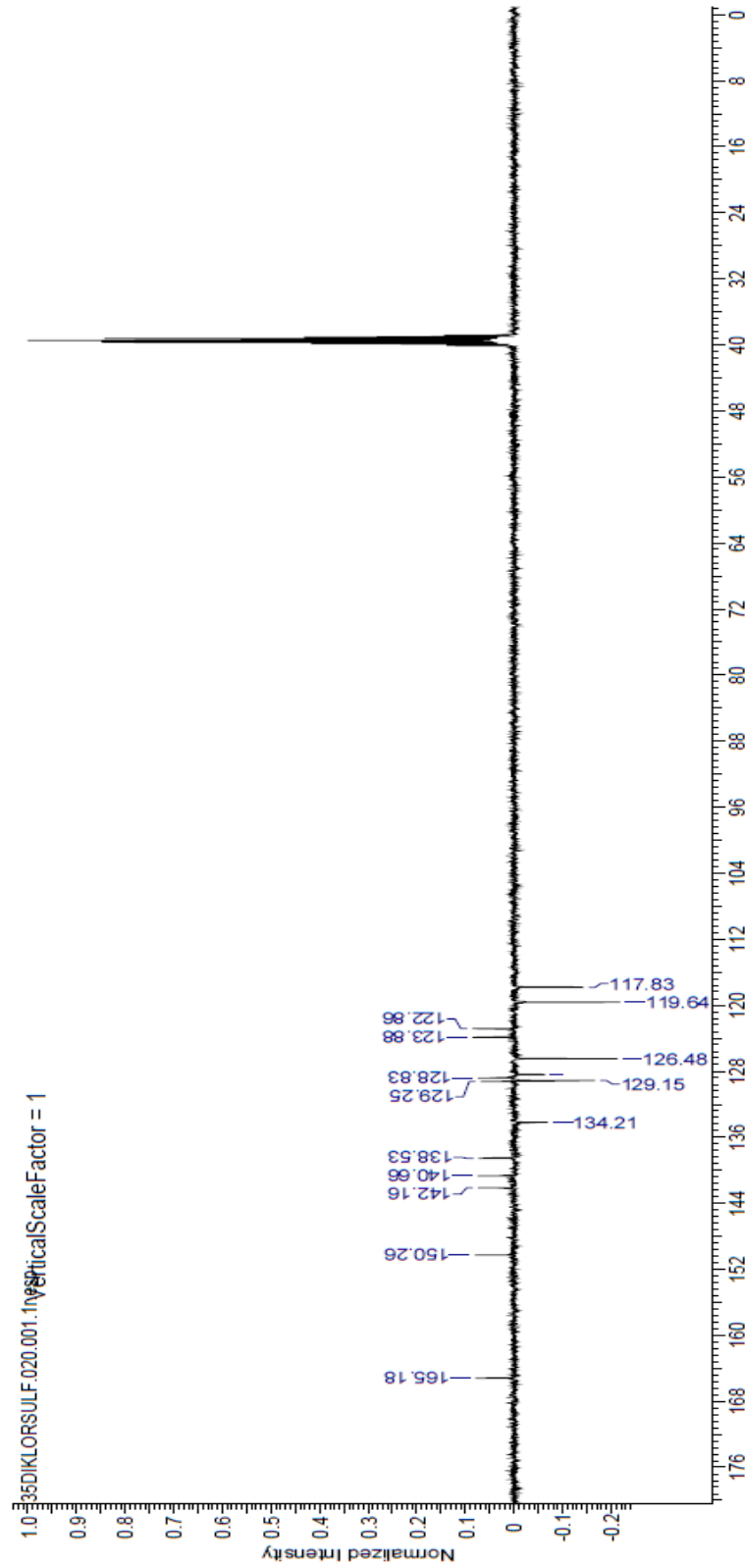
Şekil 5.31. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin FTIR spektrumu.



Şekil 5.32. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.33. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.35. 4-(3,5-Dikloro-2-hidroksifenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6g) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

4-(Fenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6h bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.36.'da, kütle spektrumları Şekil 5.37. ve 5.38.'de, ^1H -NMR Şekil 5.39.'da ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.40.'da verilmiştir.

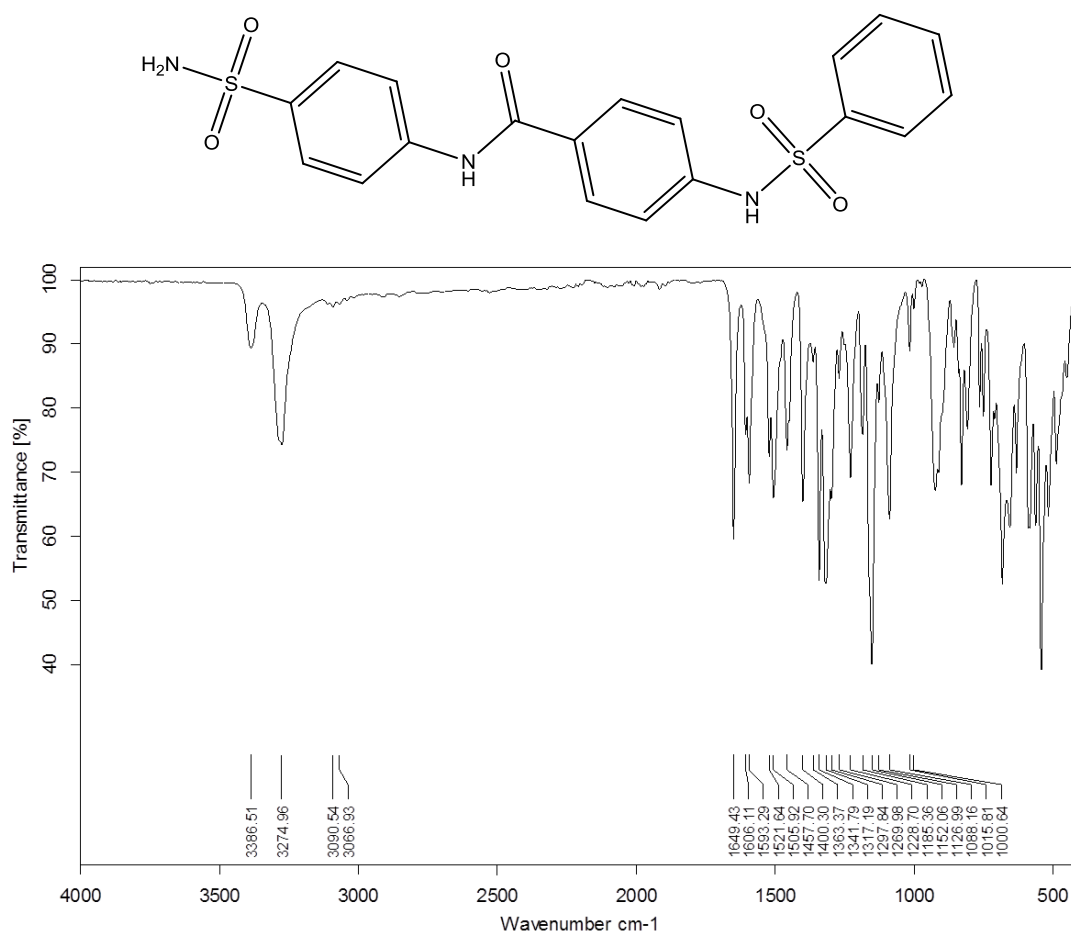
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3386 cm^{-1} , SO_2NH_2 ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3274 cm^{-1} , karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1606 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) eğilmesi 1606 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilme pikleri 1593 cm^{-1} ve 1506 cm^{-1} aralığında, 1320 cm^{-1} ve 1152 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7,27 ppm de aromatik protonlar ikili 2H ($J=8.53\text{ Hz}$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.30 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.625 ppm de çoklu 3H, 7.81 ppm de ikili 2H ($J=8.53\text{ Hz}$), 7.87 ppm de ikili 4H ($J=8.53\text{ Hz}$), 7.92 ppm de ikili 2H ($J=8.78\text{ Hz}$). -NH protolarına ait pikler 10.43 ppm de tekli 1H ve 10.84 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

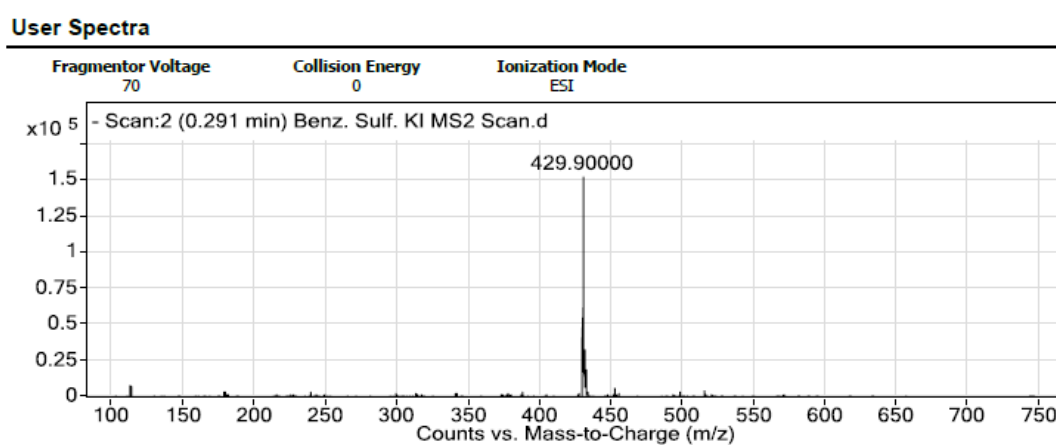
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 118.25 (CH), 119.70 (CH), 126.50 (CH), 126.70 (CH), 129.21 (CH), 129.42 (C), 133.21 (CH), 138.56 (C), 139.25 (C), 141.06 (C), 142.15 (C), 165.17 ($\text{C}=\text{O}$) ppm değerlerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 429.9000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 430.0535 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (100%) olarak gözlenmiştir.

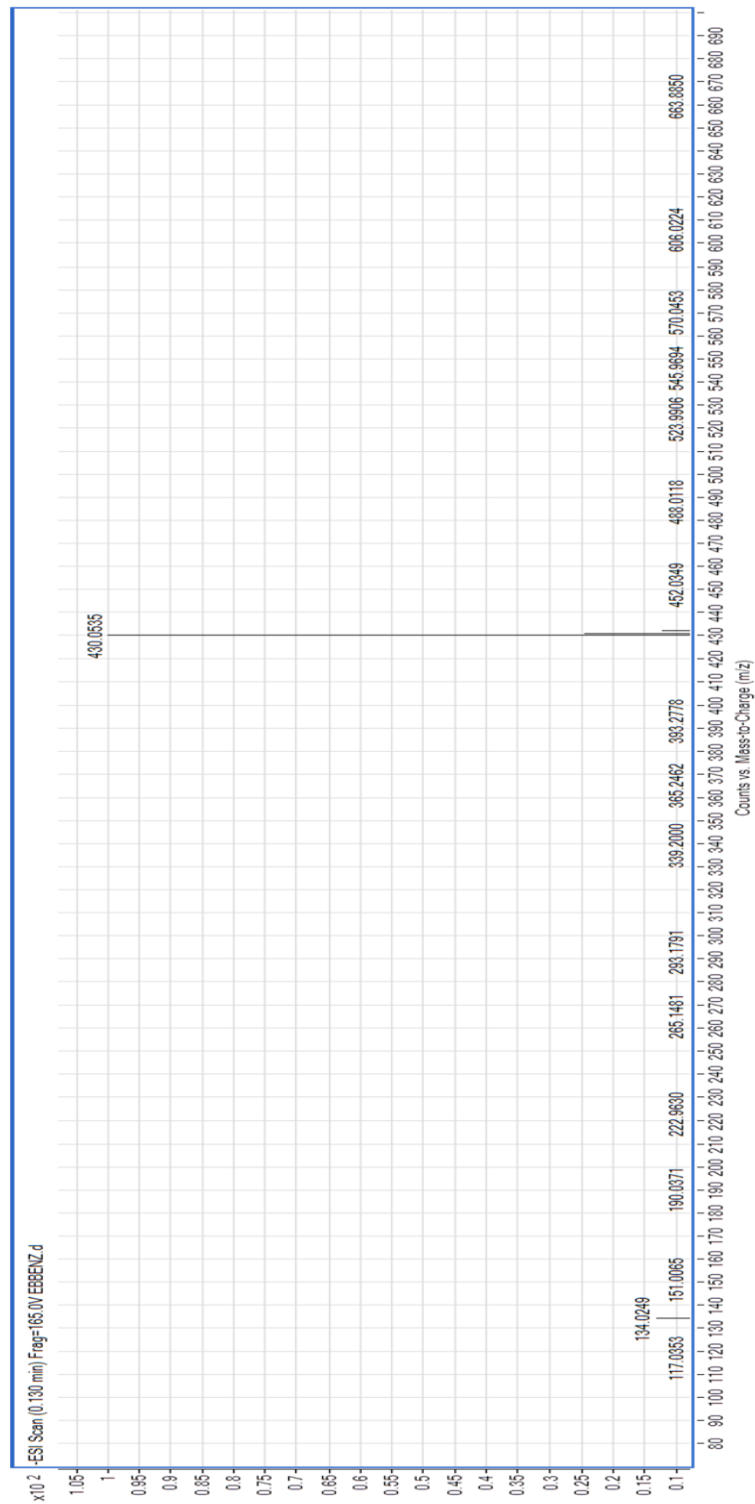
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



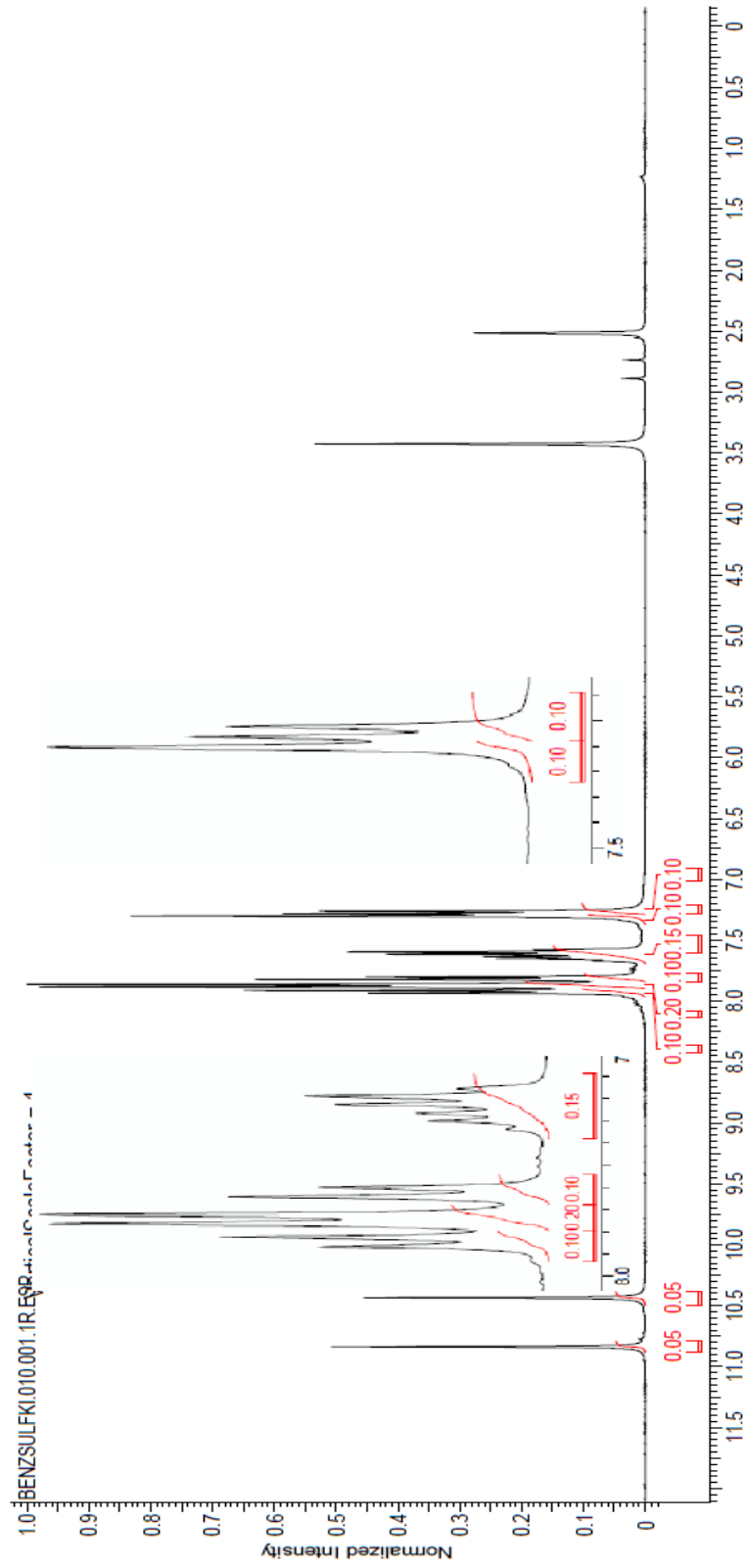
Şekil 5.36. 4-(Fenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin FTIR spektrumu.



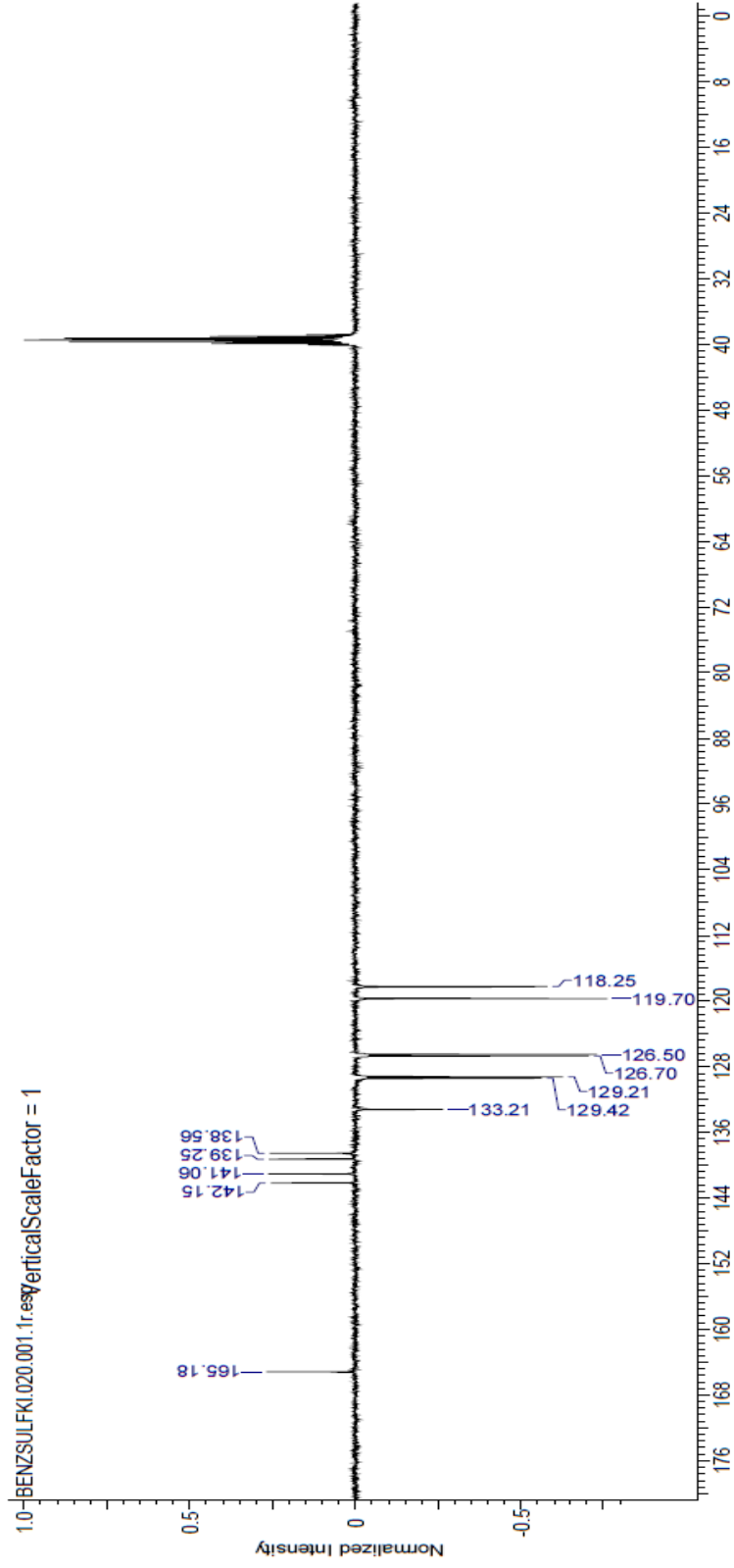
Şekil 5.37. 4-(Fenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.38. 4-(Fenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.39. 4-(Fenilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 5.40. 4-(Fenilsulfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6h) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

4-(4-Bromofenilsülfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin yapısının aydınlatılması

6i bileşiğinin FTIR spektrumu Şekil 5.41.'de, kütle spektrumları Şekil 5.42. ve 5.43.'de, ^1H -NMR Şekil 5.44.'de ve ^{13}C -NMR (APT) Şekil 5.45.'de verilmiştir

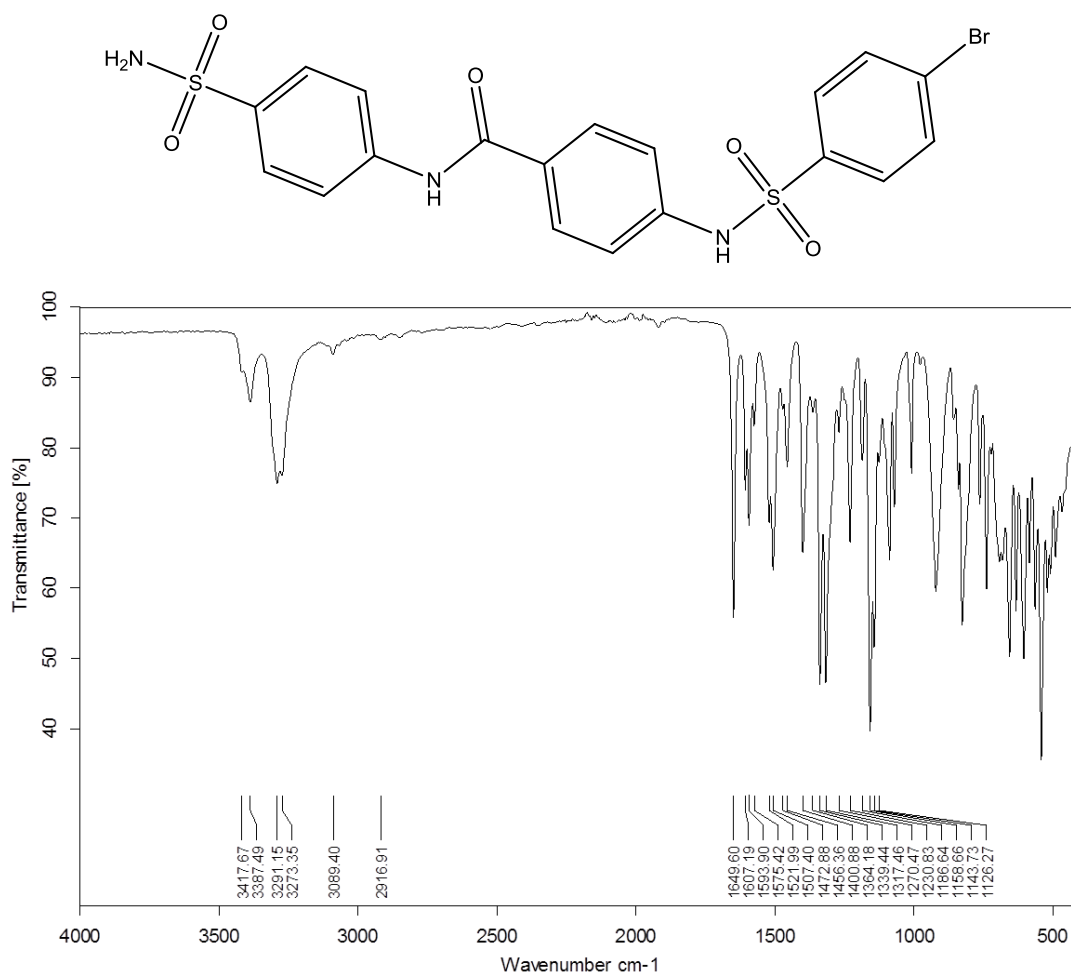
FTIR spektrumu incelendiğinde, bileşiğin yapısında bulunan $-\text{CONH}$ grubunun NH gerilme titreşimi 3387 cm^{-1} , SO_2NH_2 ve $-\text{SO}_2\text{NH}$ grupları NH gerilme titreşimleri 3291 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimleri 3090 cm^{-1} , karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1649 cm^{-1} , amit II bandı (N-H) eğilmesi 1607 cm^{-1} , aromatik C=C gerilme pikleri 1593 cm^{-1} ve 1507 cm^{-1} aralığında, 1339 cm^{-1} ve 1158 cm^{-1} de gözlenen keskin pikler ise SO_2 grubuna ait gerilme titreşimleridir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7,27 ppm de aromatik protonlar ikili 2H ($J=8.53\text{ Hz}$), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ grubunun protonları 7.31 ppm de tekli 2H olarak gözlemlendi. Diğer aromatik protonlar 7.805 ppm de çoklu 6H ($J=27.10\text{ Hz}$), 7.90 ppm de ikili 2H ($J= 8.53\text{ Hz}$), 7.94 ppm de ikili 2H ($J= 8.78\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. -NH protolarına ait pikler 10.45 ppm de tekli 1H ve 10.91 ppm de tekli 1H olarak gözlemlendi.

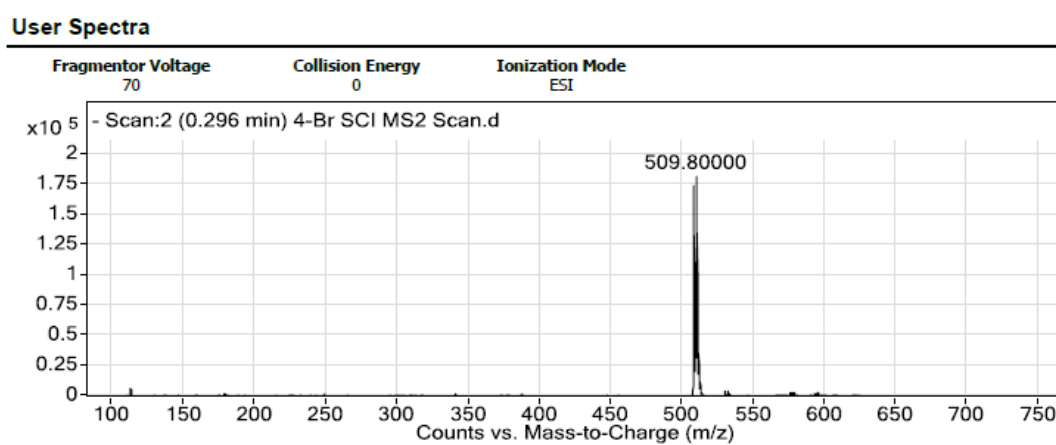
^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 118.58 (CH), 119.73 (CH), 126.51 (CH), 127.16 (C), 128.72 (CH), 129.29 (CH), 129.74 (C), 132.53 (CH), 138.47 (C), 138.58 (C), 140.72 (C), 142.14 (C), 165.18 (C=O) ppm değerlerinde gözlenmiştir.

Bileşiğin kütle spektrumu iki farklı MS cihazında alınmıştır. (LC/MS) moleküler iyon piki 509.8000 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (97.3%), (Q-TOF LC/MS) moleküler iyon piki 509.9619 (m/z) $[\text{M}-1]^+$ (97.3%) olarak gözlenmiştir.

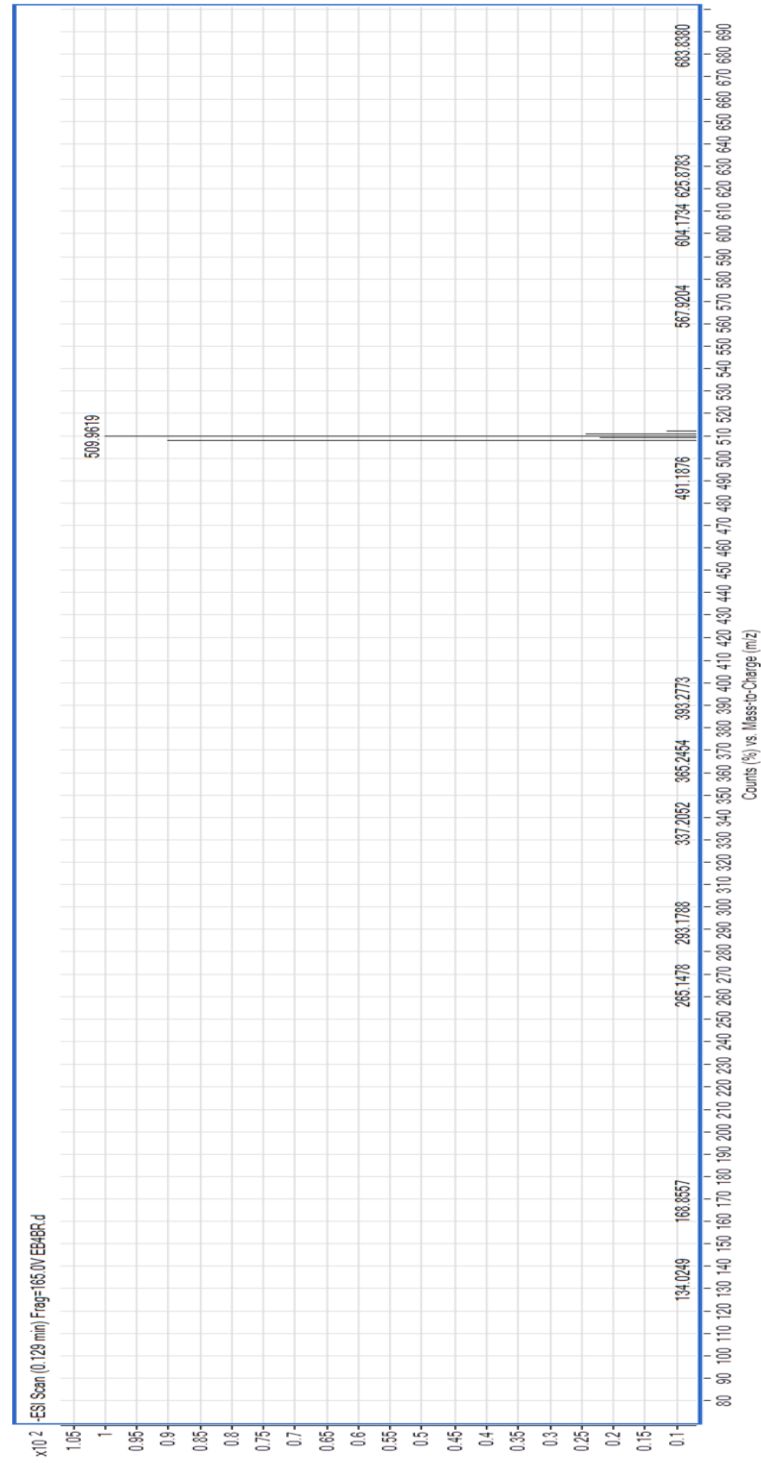
Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



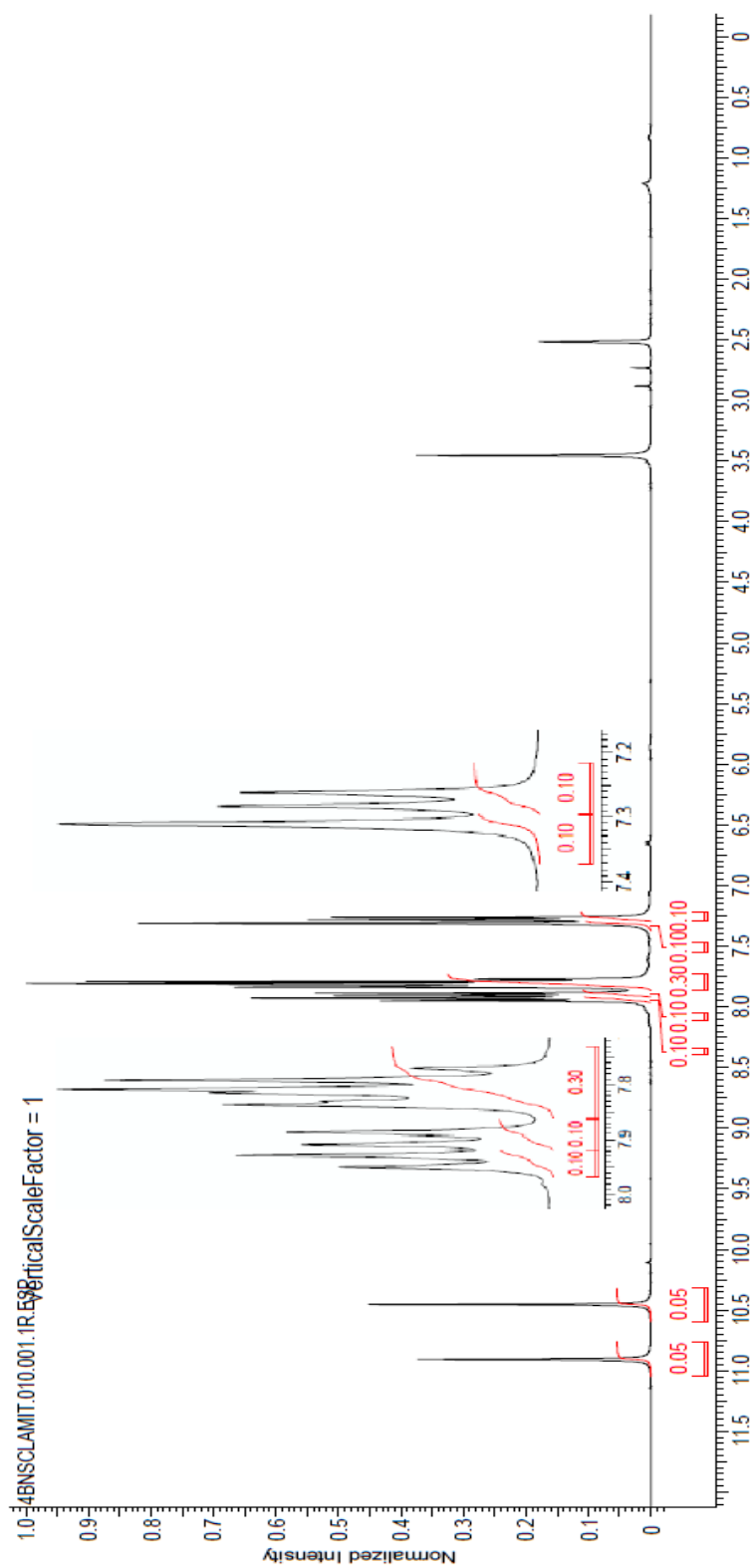
Şekil 5.41 4-(4-Bromofenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamit (6i) bileşiğinin FTIR spektrumu.



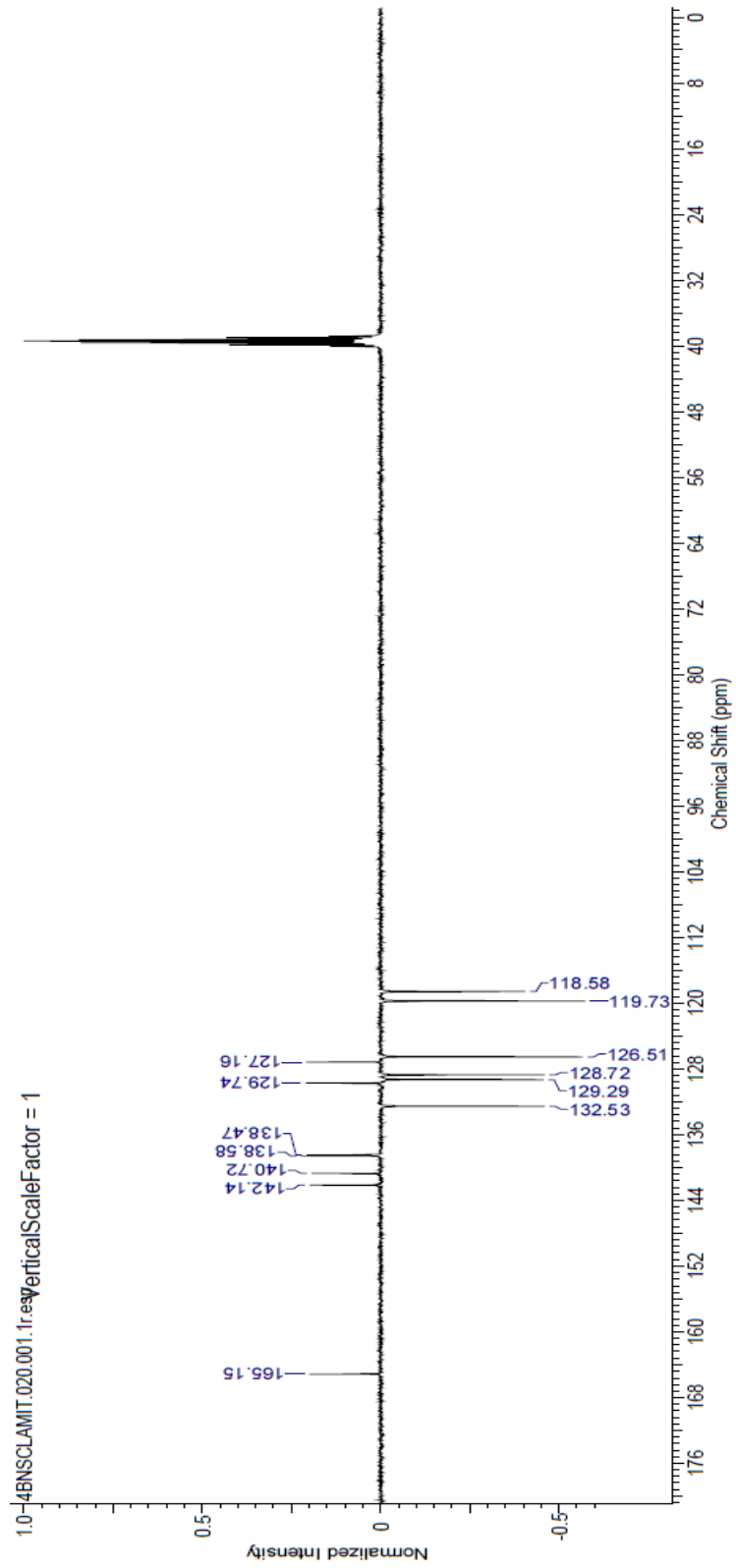
Şekil 5.42. 4-(4-Bromofenilsulfonamit)-N-(4-sülfamoilfenil)benzamit (6i) bileşiğinin kütle spektrumu (LC/MS).



Şekil 5.43. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin kütle spektrumu (Q-TOF LC/MS).



Şekil 5.44. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamid (6i) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 5.45. 4-(4-Bromofenilsülfonamit)-*N*-(4-sülfamoilfenil)benzamit (6i) bileşiğinin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu.

Çağımızda yaygınlaşan hastalıklar sebebiyle bilinçsiz ve aşırı ilaç kullanımının sonucu pek çok virüs ve bakteride mevcut ilaçlara karşı direnç ortaya çıkmıştır. Bu sebeple yeni tedavi metodları ve ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Sülfonamit grubu ilaçlarda geçmişten bu yana hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılmış ve bu gün birçok hastalık bu ilaç grubuna karşı direnç kazanmıştır. Bundan dolayı günümüzde ilaç olabilecek farklı fonksiyonel gruplara sahip yeni sülfonamit türü bileşiklere gereksinim vardır.

Glokom, dünyada en sık karşılaşılan körlük nedenleri arasında 2. sırada yer almaktadır. (Quigley, 1999). Glokom hastalığı, anormal derecede yüksek göz içi basıncından dolayı (*intraocular pressure*, IOP) dönüşümsüz körlüğe sebep olmaktadır. IOP'nin tek kontrol noktası göz içi sıvısıdır (humor aköz). Humor aközün salgılanmasında, karbonik anhidraz (CA) enziminin uyarıcı etkisi vardır.

Aromatik ve heteroaromatik sülfonamitler CA'nın en güçlü organik inhibitörleridir. Sülfonamitlerin CA-II için K_i değerleri genelde 10^{-5} ile 10^{-10} M arasında değişir. CA için sülfonamitlerin en önemli özelliklerinden birisi;



denklemine göre kolaylıkla iyonik yapı kazanırlardır. Sülfonamitlerin bu özelliği karbonik anhidraz enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi için son derece önemlidir (Roughton ve Booth, 1946).

Bu nedenlere dayalı olarak çalışma kapsamında bir çoğu yeni olan dokuz (9) sülfonamit bileşiği yüksek verimlerle sentezlenmiş olup bu bileşikler spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Önerilen yapıların spektroskopik verilerle uyum içerisinde olduğu gözlenmiştir. Organik sentez aşamasında farklı çözücü ortamlarının, katalizör kullanımının ürün verimliliğini ve reaksiyon sürelerini iyileştirmesi mümkün gözükmektedir.

Aşağıda biyokimyasal çalışmaların sonucu çizelge halinde verilmiş olup değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çizelge 5.1 Sentezlenen bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri üzerine *in vitro* şartlarda etkisi.*

Bileşik	Hidrataz IC ₅₀ (μM)		Esteraz IC ₅₀ (μM)		K _i (μM)	
	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II	hCA I	hCA II
AAZ	2,241±0,0042	1,982±0,0071	3,214±0,0051	2,120±0,0048	2,103±0,0035	1,204±0,0049
S	0,860±0,0005	0,370±0,0003	0,184±0,0005	0,085±0,0009	0,081±0,0001	0,048±0,0005
6a	1,125±0,0003	0,203±0,0004	0,136±0,0005	0,070±0,0009	0,052±0,0002	0,029±0,0005
6b	1,248±0,0008	0,418±0,0009	0,160±0,0005	0,082±0,0007	0,065±0,0005	0,036±0,0003
6c	0,518±0,0001	0,250±0,0006	0,112±0,0005	0,059±0,0001	0,050±0,0005	0,028±0,0007
6d	0,547±0,0007	0,138±0,0004	0,058±0,0005	0,032±0,0005	0,025±0,0008	0,015±0,0006
6e	0,738±0,0004	0,362±0,0007	0,105±0,0005	0,051±0,0005	0,043±0,0003	0,023±0,0005
6f	0,925±0,0009	0,394±0,0005	0,049±0,0005	0,027±0,0008	0,020±0,0003	0,011±0,0001
6g	1,143±0,0002	0,596±0,0002	0,195±0,0005	0,113±0,0002	0,081±0,0006	0,045±0,0004
6h	1,416±0,0006	0,620±0,0005	0,053±0,0005	0,029±0,0004	0,022±0,0002	0,013±0,0001
6i	1,654±0,0004	1,060±0,0001	0,106±0,0005	0,065±0,0006	0,044±0,0004	0,025±0,0008

*Bütün analizler için $p < 0,00001$ dir.

Sentezlenen bileşiklerin insan eritrosit karbonik anhidraz I ve II izoenzimleri üzerindeki etkileri *in vitro* olarak incelenmiştir. Tablodaki değerlerden de anlaşıldığı üzere sentezlenen bileşikler kontrol bileşiği olan asetazolamit (AAZ) den daha güçlü inhibitör özellik göstermişlerdir. İnhibitörlerin yarışmalı inhibisyon türü gösterdiği hidrataz aktivitesi için kıyaslama yapıldığında hCA I için en güçlü inhibitör etkiyi 6c bileşiği gösterirken hCA II için en güçlü inhibitör etkiyi 6a bileşiğinin gösterdiği belirlenmiştir. Bütün bileşiklerde hCA II izoenziminin hidrataz aktivitesi üzerine olan inhibisyon etkisinin, hCA I üzerine olandan daha güçlü olduğu görülmektedir. Bu da bileşiklerin glokom tedavisi açısından farmakolojik önemini artırmaktadır. Esteraz aktivitesi için inhibisyon değerleri incelendiğinde 6f ve 6h bileşiklerinin hem hCA I hem de hCA II üzerinde en güçlü inhibisyon potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca hCA II için esteraz IC₅₀ değerleri nanomolar düzeyindedir. Esteraz aktivitesinden yola çıkılarak hesaplanan inhibisyon denge sabitleri (K_i) de nanomolar düzeyinde olup sentezlenen bileşiklerin çok güçlü inhibitör özellikleri olduğunu göstermektedir.

Günümüzde glokom hastalığının tedavisi için piyasada birtakım ilaçlar mevcuttur ancak yan etkilerinin çok olması sebebiyle birçok sağlık sorununu ve buna bağlı olarak da pek çok şikâyeti beraberinde getirmektedir. Yan etkisi azaltılmış yeni ilaç etken maddeleri geliştirmek soruna çözüm olabilir. Benzer şekilde çok güçlü inhibitörler geliştirerek kullanım dozajını azaltmak da yan etki şikâyetini azaltma yolunda önemli kazanımlar sağlayabilir. Çalışmamızda

sentezlediğimiz bileşikler çok güçlü inhibisyon etkisine sahip olup nanomolar düzeyinde etki göstermektedirler. Bu da doz azaltımını sağlamak için yeterli olabilir. Buradan hareketle sentezlediğimiz bileşiklerin tamamı bir ileri aşama olan *in vivo* çalışmalarda denenmek üzere çok güçlü aday bileşikler olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Adkins, J. C., Faulds D., (1998), Amprenavir [review]. Drugs 55, s.837–842.

Akbulut, A., (2003), Sülfonamidler, trimetoprim, trimetoprim-sulfametaksazol, güncel bilgiler ışığında antibiyotikler, (Ed.: Leblebicioğlu, H., Usluer, G., Ulusoy, S.) Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, s.381-393.

Al-Hourani B.J., Sharma S.K., Suresh M., Wuest F., (2012), Novel 5-substituted 1H tetrazoles as cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, Bioorg Med Chem Lett. 15, 22, (6), s.2235-2238.

Arda, M., (2000), Temel mikrobiyoloji, 2. Baskı, Medisan Yayın Serisi:46, Ankara.

Balkan A., (2004), Farmostatik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, s.1048-1059.

Balkan, O. H., (1986), Sülfonamidler ve sülfonlar, Medikal Farmakoloji, Ankara, s.1037-1045.

Barco, A., Benetti, S., Pollini, G.P., Taddia, R., (1974), A new preparation of sulfonyl chlorides via pyridinium sulfonates, Syn. (12), s.877-878.

Bell, P. H., Bone, J. F., Romblin, R. O., (1944), The relationship of structure to activity of sulfanilamide type compounds, Journal of American Chemical Society 66, (5), s.847.

Bevil, R. F., (1988), Veterinary pharmacology and therapeutics, (Ed: Booth, N.H.) 6 th Edition. Iowa State University, Ames. s.785-795.

Bonk, J. D., Amos, D. T., Olson, S. J., (2007), Convenient one-pot synthesis of sulfonamides from thiols using trichloroisocyanuric acid, Synth. Comm. 37, (12), s.2039-2050.

Brady, H. J., Edwards, M., Linch, D. C., Knott, L., Barlow, J. H., Butterworth, P. H., (1999), The human carbonic anhydrase I gene has two promoters with different tissue specificities, Biochem J. 277, s.903.

Brady, H. J., Edwards, M., Linch, D. C., Knott, L., Barlow, J. H., Butterworth, P. H., (1990), Expression of the human carbonic anhydrase I gene is activated late in fetal erythroid development and regulated by stage-specific trans- acting factors, Br. J. Haematol. 76, (1), 135-85.

Brock, G., (2000), Sildenafil citrate, Drugs Today. 36, s.125-134.

Bulbul, M., Saracoglu, N., Kufrevioglu, O. I., Ciftci, M., (2002), Bile acid derivatives of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide as new carbonic anhydrase inhibitors: synthesis and investigation of inhibition effects., Bioorg Med Chem. 10, s.2561- 2567.

Burton, G., Cao, P., Li, G., Rivero, R., (2003), palladium-catalyzed intermolecular coupling of aryl chlorides and sulfonamides under microwave irradiation, Org. Lett. 5, (23), s.4373-4376.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Bush, H. D., (2005), Investigation into the reactivity of pentafluorophenyl vinylsulfonate in the formation of functionalized sulfonamides of biological importance, Doctoral Thesis, University College London, London.

Bywater, R. J., (1991), Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. (Eds: Brander, G. C., Pugh, D. M., Bywater, R. J., Jenkins, W. L., 5 th Ed. Baillere Tindall), London. s: 489-494.

Caddick S., Wilden J. D., Bush H. D., Judd D. B., (2004), Synthesis of functionalised sulphonamides via microwave assisted displacement of PFP-sulfonates with amines, QSAR Comb. Sci. 23 (10), s.902–905.

Caddick, S., Wilden, J. D., Bush, H. D., Wadman, S. N., Judd, D. B., (2002), A new route to sulfonamides via intermolecular radical addition to pentafluorophenyl vinylsulfonate and subsequent aminolysis., Org Lett. 4 (15), s.2549-2551.

Caddick, S., Wilden, J. D., Judd, D. B., (2005), Observations on the reactivity of pentafluorophenyl sulfonate esters, Chem Commun. 7 (21), s.2727-2728.

Cowles P. B., (1942), Ionization and the bacteriostatic action of sulfonamides, Yale J. Biol Med. 14, s.599–604.

Cawley, M. J., (2008), Studies on palladium-catalysed organic transformations, Doctoral Thesis, University College London, London.

Chan, D. M. T., Monaco, K. L., Wang, R. P., Winters, M. P., (1998), New aryl heteroaryl C-N bond cross-coupling reactions via arylboronic acid cupric acetate arylation., Tet. Lett. 39, (19), s.2933-2936.

Chantarasriwong, O., Jang, D. O., Chavasiri, W., (2006), A practical and efficient method for the preparation of sulfonamides utilizing Cl₃CCN/PPh₃, Tetrahedron Lett., 47, s.7489-7492.

Chegwidden, W. R., Carter, N. D., (2000), The Carbonic Anhydrases: New Horizons (ed. W. R. Chegwidden, N. D. Carter and Y. H. Edwards), s. 13-28. Basel: Birkhauser Verlag.

Clayden, J., Greeves, N., Warren, S., Wothers, P., (2001), Organic chemistry. Oxford, Oxfordshire, Oxford University Press.

Conway, B., Shafran, S. D., (2000), Pharmacology and clinical experience with amprenavir, Opin. Invest. Drug. 9, s.371-382.

Deng, W., Liu, L., Zhang, C., Liu, M., Guo, Q. X., (2005), Copper-catalyzed cross-coupling of sulfonamides with aryl iodides and bromides facilitated by amino acid ligands., Tetrahedron Lett. 46, s.7295–7298

Domagk, G. J., (1935), Ein beitrage zur chemotherapie der bakteriellen infektionen. Dtsch. med. Wochenschr. 61, 250-253.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Doğu, H., (1994). Türkiyede satılan bazı sülfö grubu ilaçların fizikokimyasal parametrelerinin tayinleri üzerinde çalışmalar, s.51.

Dökmeci, İ., (1996), Farmakoloji, Saray Kitapevleri, İstanbul, s.827- 833.

Drew, J., (2000), Drug discovery, A historical perspective, Science. 287, s.1960–1964.

Drummond F. J., S. J., Morrison K., Edwards Y. H., (1998), Colon carbonic anhydrase 1: transactivation of gene expression by the homeodomain protein Cdx2, FEBS Letters. 423, (2), 218.

Fujita, S., (1982), A convenient preparation of arenesulfonyl chlorides from the sodium sulfonates and phosphoryl chloride/ sulfolane, Syn. Stutt., (5), s.423-424.

Gelmo, P., (1908) Über sulfamide der p-amidobenzolsulfonsäure, Journal für Praktische Chemie. 77, s.369-382.

Ghorab, M. M., Ragab, F. A., Hamed, M. M., (2009), Design, synthesis and anticancer evaluation of novel tetrahydroquinoline derivatives containing sülfonamide moiety. Eur J Med Chem. 44, s.4211-4217.

Gilmour, K. M., (2010), Perspectives on carbonic anhydrase, Comp. Biochem. and Phy. Part A 157, s.193-197.

Greenbaum, S. B., (1954), Orotic acid antagonist: 6-Uracilsulfonic Acid, a Sultronic Acid Analog of Orotic Acid. J. Am. Chem. Soc. 76 (23), s.6052–6054.

Gupta, R., Vernon, S. A., (2005), An unusual appearance of limbal conjunctival follicles in a patient on brimonidine and dorzolamide. Eye, 19, s.356-358.

Guram, A. S., Buchwald, S. L., (1994), Palladium-catalyzed aromatic aminations with in situ generated aminostannanes, J. Am. Chem. Soc. 116 (17), s.7901–7902.

Hansch, C., Maloney, P. P., Fujita, T., Muir, R. M., (1962), Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with hammett substituent constants and partition coefficients, Nature. 194, s.178-180.

Hewett-Emmett, D., (2000), In the carbonic anhydrase-new horizons, Birkhauser Verlag, Basel, s.29-78.

Henry, R. J., (1943), The mode of action of sulfonamides, Bacteriological reviews 7 (4), s.175–262.

Hitchings, G. H., Burchall, J. J., (1965), Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy, Advan. Enzymol. 27, s.417.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Horwitz, W., (1981), Review of analytical methods for sulfnamides. Analytical methods for sulfonamides in foods and feeds. I. Review of methodology. Journal of Association of Official Analytical Chemists 64(1), s.104-130.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Nocardia>

Humljan, J., Gobec, S., (2005), Synthesis of N-phthalimido β -aminoethanesulfonyl chlorides: the use of thionyl chloride for a simple and efficient synthesis of new peptidosulfonamide building blocks, Tet. Lett. 46, (23), s.4069-4072.

Kaya, M., Basar, E., Çakir, E., Tunca, E., Bülbül, M., (2012), Synthesis and characterization of novel dioxoacridine sulfonamide derivatives as new carbonic anhydrase inhibitors, J Enzym Inhib Med Chem. 27, 04, s.509-514.

Kaya, M., Yıldırım, Y. ve Çelik, G. Y., (2011), Synthesis and antimicrobial activities of novel bisacridine-1,8-dione derivatives, Med Chem Res. 20, s.293–299.

Kaya, S., (2002), Veteriner uygulamalı toksikoloji, (Ed.: Kaya, S., Pirinçci, İ., Bilgili, A.) Veteriner İlaç Kalıntıları Medisan Yayınevi, Ankara, 671-702.

Kayaalp, O., (1998), Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Hacettepe Tas Kitapçılık, 8. Baskı, 1. Cilt, s.277-286.

Konowal, A., Marrison, J. C., Brown, S. V., (1999), Irreversible corneal decompensation in patients treated with topical dorzolamide, Am. J. Ophthalmol 127, s.403-406.

Lam, P. Y. S., Vincent, G., Clark, C. G., Deudon, S., Jadhav, P. K., (2001), Copper-catalyzed general C-N and C-O bond cross-coupling with arylboronic acids, Tet. Lett. 42, (20), s.3415-3418.

Laurence, D. R., Bennet, P. N., Brown, M. J., (1997), Clinical Pharmacology, Churchill Livingstone, Eighth Edition, s.210-212.

Levin, I., Giladi, M., Altman-Price, N., Ortenberg, R., Mevarec, M., (2004), An alternative pathway for reduced folate biosynthesis in bacteria and halophilic archaea Molecular Microbiology 54(5), s.1307–1318.

Lewis, A. K., Mok, B. J., Tocher, D. A., Wilden, J. D., Caddick, S., (2006), New synthesis of beta-sultams from pentafluorophenyl sulfonates, Organic Letters 8(24), s.5513-5515.

Li, J., (2005), Name reaction. Springer.

Liu, Z. J., Larock, R. C., (2006), “Facile N-arylation of amines and sulfonamides and o-Arylation of phenols and arenecarboxylic acids, J. Org. Chem. 71, (8), s.3198-3209.

Liu, Z. J., Larock, R. C., (2003), Facile N-arylation of amines and sulfonamides, Org. Lett. 5, (24), s.4673-4675.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Lowe, N., Brady, H. J. , Barlow, J. H. , Sowden, J. C., Edwards, M., Butterworth, P. H., (1990), Structure and methylation patterns of the gene encoding human carbonic anhydrase I, *Gene*. 93, (2), s.277.

Lowe, N., Edwards, Y. H., Edwards, M., Butterworth, P. H., (1991), Physical mapping of the human carbonic anhydrase gene cluster on chromosome 8, *Genomics* 10, (4), 882.

Mandell, G. L., Petri W. A. Jr., (1996), (eds: Hardman J. G., Limbirdle.), Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, New York , s.1057-1072.

Maren, T. H., (1967), "Carbonic anhydrase: Chemistry, physiology and inhibition, *Physiol Rev*. 47, s.595-781.

Maren, T. H., (1976), Relations between structure and biological activity of sülfonamides, *Annu. Rev. Pharmacol Toxicol*. 16, s.309-327.

Mata, T. L., Sanchez, J. P., Oyanguren, J. C., (2005), Contact dermatitis caused by allergy to dorzolamide, *Contact Dermatitis*. 52, s.111-112.

Meldrum, N. U., Roughton, F. J. W., (1933), Carbonic anhydrase. its preparation and properties, *Journal of Physiology (London)* 80, s.113-132

Noss, M. B., Christ, G. J., Melman, A., (1999), Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction, *Drugs Today*. 35, s.211-217.

Owa, T., Nagasu, T., (2000), Novel sulphonamide derivatives for the treatment of cancer, expert opinion on therapeutic patents, 10, 11, s.1725-1740.

Özalp, E. A. D., (2002), Farmakoloji, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Özbek, N., (2008), Bazı sülfonamit türevleri ve komplekslerinin sentezi, antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi, yapı-aktivite ilişkilerinin (Sar) değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Pandya, R., Murashima, T., Tedeschi, L., Barrett, A. G. M., (2003), Facile one-pot synthesis of aromatic and heteroaromatic sulfonamides, *J. Org. Chem*. 68, (21), s.8274-8276.

Paul, F., Patt, J., Hartwig, J. F., (1994), *J. Am. Chem. Soc.* 116, (13), s.5969-5970.

Pawelczyk, E., Zajac, M., (1976), Kinetics of drug decomposition. XLI. spesific acid hydrolysis of sulfathiazole, *Acta Pol. Pharm*. 33(4), s.479-484.

Penning, T. D., Taley, J. J., Bertenshaw, S. R., (1997), Synthesis of 4-[5-substituted or unsubstituted phenyl)-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesülfonamides, *J. Med. Chem*. 40, s.1347-1365.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Press, N., Chavez, V. M., Ticona, E., Calderon, M., Apolinario, I. S., Culotta, A., Arevalo, J., Gilman, R. H., (2001), Screening for sexually transmitted diseases in human immunodeficiency virus-positive patients in Peru reveals an absence of *Chlamydia trachomatis* and identifies *Trichomonas vaginalis* in pharyngeal specimens. Working Group on AIDS in Peru, Clin Infect Dis. 1;32,(5), s.808-814.

Quigley, H. A., (1999), Number of people with glaucoma worldwide, Br J Ophthalmol. 80:389-393.

Ramasamy, K., Imamura, N., Hanna, N. B., Finch, R. A., Avery, T. L., Robins, R. K., Revankar, G. R., (1990), Synthesis and antitumor evaluation in mice of certain 7-deazapurine (pyrrolo[2,3-d]pyrimidine) and 3-deazapurine (imidazo[4,5-c]pyridine) nucleosides structurally related to sulfenosine, sulfinosine, and sulfonosine, Med. Chem. 33, (4), 1220-1225.

Ren, X., Lindskog, S., (1992), Buffer dependence of CO₂ hydration catalyzed by human carbonic anhydrase, I. Biochim. Biophys. Acta. 1120, 81-86.

Renzi, G., Scozzafava, A., Supuran, C. T., (2000), Carbonic anhydrase inhibitors: topical sülfonamide antiglaucoma agents incorporating secondary amine moieties, Bioorg. Med. Chem. 10, 673-676.

Revankar^a, G. R., Hanna, N. B., Imamura, N., Lewis, A. F., Larson, S. B., Finch, R. A., Avery, T. L., Robins, R. K., (1990), Synthesis and in vivo antitumor activity of 2-amino-9Hpurine-6-sulfenamide, -sulfinamide, and - sulfonamide and related purine ribonucleosides, J Med Chem. 33, (1), 121-128.

Revankar^b, G. R., Hanna, N. B., Ramasamy, K., Larson, S. B., Smee, D. F., Finch, R. A., Avery, T. L., Robins, R. K., (1990), Synthesis and In Vivo antitumor and antiviral activities of 2'-deoxyribofuranosyl and arabinofuranosyl nucleosides of certain purine-6-sulfenamides, sulfinamides and sulfonamides, J. Heterocycl. Chem. 27, (4), 909-918.

Shaabani, A., Soleimani, E., Rezayan, A. H., (2007), A novel approach for the synthesis of alkyl and aryl sulfonamides, Tet. Lett. 48, (12), 2185-2188.

Siebenmann, C., Schnitzer, R. J., (1943), Chemotherapeutic study of p-nitrobenzoyl- and related compounds, J. Am. Chem. Soc. 65 (11), s.126-2128

Silver, L. H., (1998), Clinical efficacy and safety of brinzolamide (Azopt (TM)), A new topical carbonic anhydrase inhibitor for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension, Am. J. Ophthalmol. 126, 3, 400-408.

Sly, W. S., Hu, P. Y., (1995), Human carbonic anhydrase and carbonic anhydrase deficiencies, Annu. Rev. Biochem. 67, 375-401.

Sowden, J., Edwards, M., Morrison, K., Butterworth, P. H. W., Edwards, Y. H., (1992), Erythroid Expression and DNAase-Hypersensitive Sites of the Carbonic Anhydrase 1 Gene, Biochem J., 288, (2), 545.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Spoo, J. W., Jim, J. E., (1995). Chemotherapy of Microbial Diseases. In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ed: H.R. Adams. Iowa State University Press. Ames. s.53-773.

Sugrue, M. F., (1996), The preclinical pharmacology of dorzolamide hydrochloride, a topical carbonic anhydrase inhibitor, J. Ocular Pharmacol. Ther. 12, 3, 363-376.

Sugrue, M. F., (2000), Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors, Progress Retinal Eye Research. 19, 87-112.

Supuran, C. T., Scozzafava, A., (2000), Carbonic Anhydrase inhibitors – Part 94. 1,3,4-thiadiazole-2 sülfonamide derivatives as antitumor agents, Eur. J. Med. Chem. 35, 867-874.

Supuran C. T., Casini, A., Scozzafava, A., (2003), Protease inhibitors of the sülfonamide type: anticancer, antiinflammatory, and antiviral agents, Medicinal Research Reviews C. 23, No. 5, 535-558.

Supuran, C. T., Scozzafava, A., (2007), Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry, Bioorganic & Medicinal chemistry 15, 4336–4350.

Supuran, C. T., (2008), Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators, Nat Rev Drug Discov. 7, 168-181.

Supuran, C. T., Scozzafava, A., (2001), Carbonic anhydrase inhibitors, Current Med Chem. 1, 61-97.

Şanlı, N., (2007), Bazı sülfonamitlerin sıvı kromatografi yöntemi ile tayini, Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Isparta.

Tashian, R. E., (1989), The carbonic anhydrases: widening perspectives on their evolution, expression and function, BioEssays 10, 186-192.

Tréfouël, J., Tréfouël, T., Nitti, F., Bovet, D., (1935), Activité du p.aminophénylsulfamide sur l'infection streptococcique expérimentale de la souris et du lapin, dans, C. R. Soc. Biol., vol. 120, p. 756.

Ulus, R. (2012) Karbonik anhidraz inhibitörü olarak yeni akridin sülfanamit türevlerinin sentezi ve karakterizasyonları, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

Ulus R., Yeşildağ I., Tanç M., Bülbül M., Kaya M., Supuran C.T., (2013), Synthesis of novel acridine and bis acridine sulfonamides with effective inhibitory activity against the cytosolic carbonic anhydrase isoforms II and VII., Bioorg Med Chem. Sep 15, 21(18), 5799-805.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Wilden, J. D., (2005), Synthesis of Functionalised Sulfonamide Libraries: The Application of Microwave Technology to Organic Chemistry. In.

Wilden, J. D., Geldeard, L., Lee, C. C., Judd, D. B., Caddick, S., (2007), Trichlorophenol (TCP) sulfonate esters: A selective alternative to pentafluorophenol (PFP) esters and sulfonyl chlorides for the preparation of sulfonamides, Chemical Communications (10), 1074-1076.

Woltersdorf, O. W., Schwam, H., Bicking, J. B., Brown, S. L., Desolms, S. J., Fishman, D. R., Graham, S. L., Gautheron, P. D., Hoffman, J. M., Larson, R. D., Lee, W. S., Michelson, S. R., Robb, C. M., Share, N. N., Shepard, K. L., Smith, A. M., Smith, R. L., Sondey, J. M., Strohmaier, K. M., Sugrue, M. F., Viader, M. P., (1989), Topically active carbonic anhydrase inhibitors. 1. O-acyl derivatives of 6-hydroxybenzothiazole- 2-sulfonamide, J. Med. Chem. 32, (11), 2486-2492.

Wright, S. W., Hallstrom, K. N., (2006), A convenient preparation of heteroaryl sulfonamides and sulfonyl fluorides from heteroaryl thiols, J. Org. Chem. 71, (3), 1080-1084.

Yılmaz, Ö., (2011), Sulfonamid yapısı üzerinden sulfoniltiyoüre ve 4-tiyazolidon bileşikleri sentezi ve biyolojik etkileri, Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Zhao, J. C., Chen, T., (2005), Brinzolamide induced reversible corneal decompensation, Br. J. Ophthalmol. 89, 389-390.