



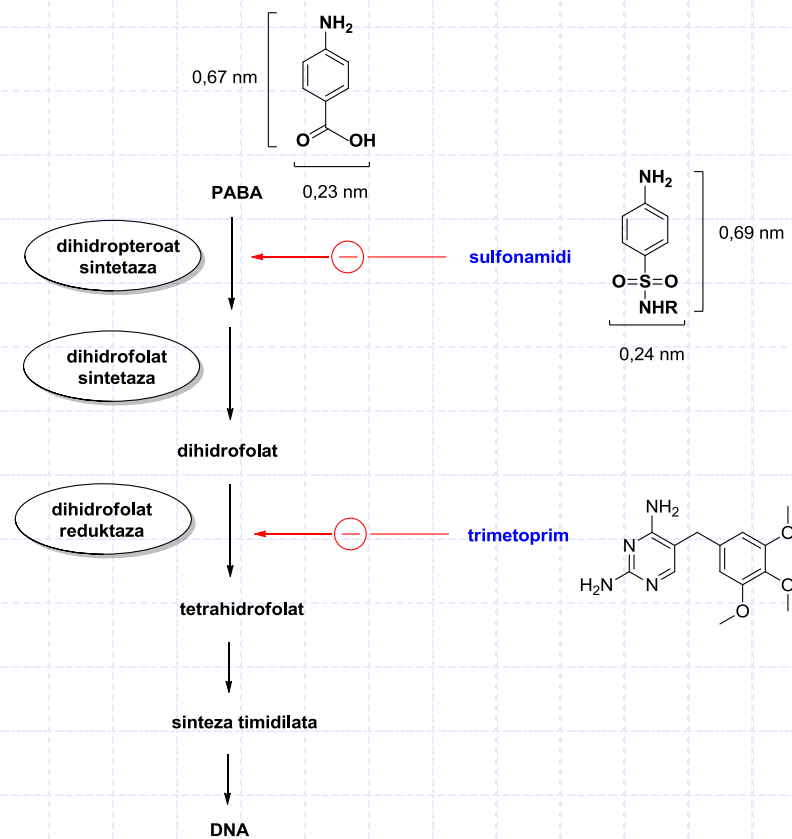
Katedra za farmacevtsko kemijo

# Sulfametoksazol III

10. vaja

# Sulfonamidi kot učinkovine

- ◆ Kemoterapevtiki (antimetaboliti *p*-aminobenzojske kisline (PABA), kompetitivni inhibitorji dihidropteroat sintetaze)



# Sulfonamidi kot učinkovine

- ◆ **kratko-delujoči** (sulfacitin, sulfadiazin, sulfamerazin, sulfametazin, sulfametizol, sulfizoksazol)
- ◆ **srednjedolgo-delujoči** (sulfametoksazol, sulfapiridin)
- ◆ **dolgo-delujoči** (sulfametoksipiridazin, sulfamter)
- ◆ razlikujejo se po kislosti in topnosti

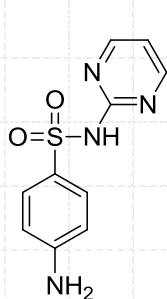
**Table 2. pK Values Reported of Sulfonamides in Water**

Sanli S, *J. Chem. Eng. Data*, **2009**, 54(11), pp 3014–3021

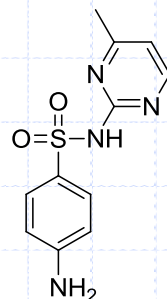
compounds	method	pK <sub>a1</sub>	pK <sub>a2</sub>	background
sulfadiazine	CE	2.10	6.28	citrate buffer
	CE	2.00	6.4	buffer
sulfamerazine	UV/pH	2.22 ± 0.01	6.80 ± 0.02	0.15 M KCl
	CE	2.17	6.77	citrate buffer
sulfamethoxazole	potentiometry	2.06 ± 0.30	6.90 ± 0.05	(0.01 to 0.05) M NaClO <sub>4</sub>
	potentiometry	1.85 ± 0.30	5.60 ± 0.04	(0.01 to 0.05) M NaClO <sub>4</sub>
	CE	1.7	5.60	buffer
	CE	1.83	5.57	citrate buffer
sulfathiazole	potentiometry	1.85 ± 0.30	5.60 ± 0.04	(0.01 to 0.05) M NaClO <sub>4</sub>
	potentiometry	2.01 ± 0.30	7.11 ± 0.04	(0.01 to 0.05) M NaClO <sub>4</sub>
sulfamonomethoxine	CE	-	6.03	buffer
	CE	1.98	5.96	citrate buffer
sulfamethoxypyridazine	potentiometry	1.87 ± 0.30	5.45 ± 0.06	(0.01 to 0.05) M NaClO <sub>4</sub>
	CE	2.09	6.95	citrate buffer
	CE	-	5.49	buffer
sulfadimethoxine	CE	1.62	6.13	buffer
	potentiometry	2.13 ± 0.30	6.08 ± 0.09	(0.01 to 0.05) M NaClO <sub>4</sub>
	CE	1.87	5.86	citrate buffer
sulfaquinoxaline	CE	1.86	5.56	citrate buffer

# Fizikalno-kemijske lastnosti sulfonamidov

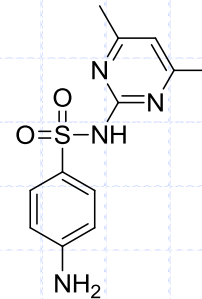
- kislost
- polarnost
- topnost



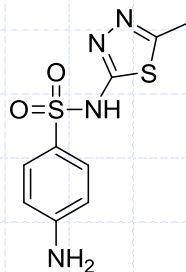
SULFADIAZIN  
pKa = 6,50  
logP = 0,2



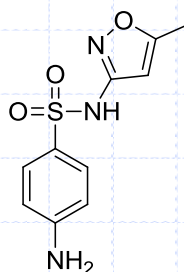
SULFAMERAZIN  
pKa = 6,98  
logP = 0,44



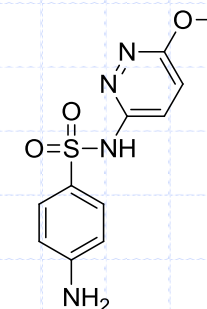
SULFAMETAZIN  
pKa = 7,44  
logP = 0,43



SULFAMETIZOL  
pKa = 5,51  
logP = 0,53



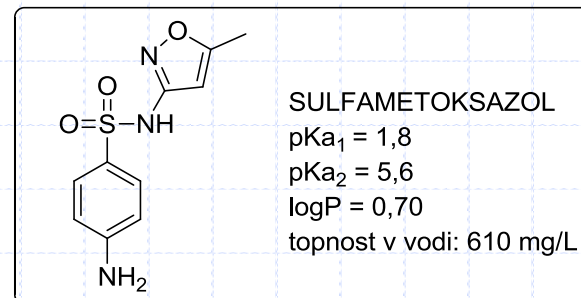
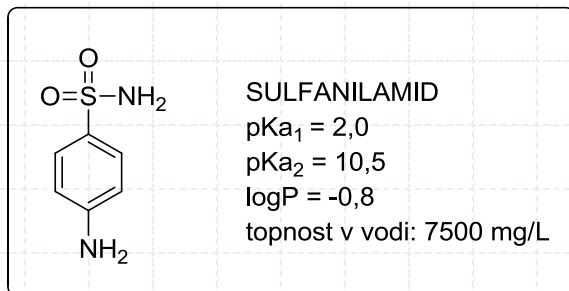
SULFAMETOKSAZOL  
pKa = 5,58  
logP = 0,70



SULFAMETOKSIPIRIDAZIN  
pKa = 7,19  
logP = 1,01

Na kaj lahko vplivamo s substitucijo na sulfonamidnem dušiku?

# Primerjava fizikalno-kemijskih lastnosti sulfanilamida in sulfametoksazola



VIR: DrugBank database (<http://www.drugbank.ca>); Dewick PM: Essentials of organic chemistry, 2006

- ◆ Zakaj je sulfametoksazol bolj kisel od sulfanilamida?
- ◆ Zakaj je topnost sulfanilamida v vodi boljša od sulfametoksazola?
- ◆ Pri katerem sulfonamidu pričakujete, da bo imel večji retencijski faktor?

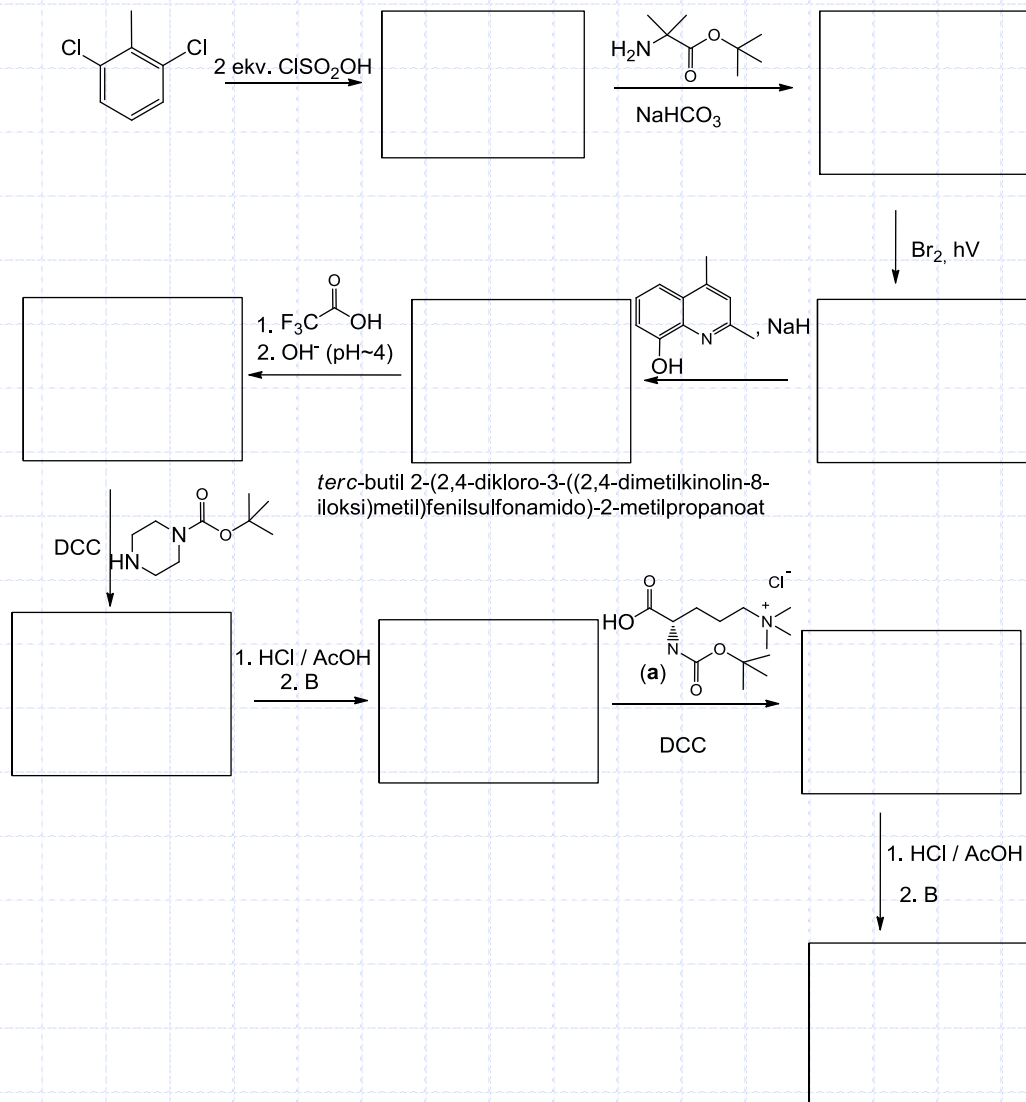
[http://www.auburn.edu/~deruija/pda1\\_amides.pdf](http://www.auburn.edu/~deruija/pda1_amides.pdf)

# Naloga

- ◆ Izračunajte porazdelitveni koeficient sulfametoksazola! Kakšen je navidezi porazdelitveni koeficient sulfametoksazola ( $pK_{a1} = 1,6$ ;  $pK_{a2} = 5,7$ ) pri fiziološkem pH-ju? Kakšen pa je navidezni porazdelitveni koeficient pri  $pH = 1,5$  (želodčni sok)? Fragmentna hidrofobna konstanta za izoksazol znaša  $0,740$ .

# Naloga

Dopolnite reakcijsko shemo!



# Sintezne naloge

## Glipizid

*N*-{4-[*N*-(cikloheksilkarbamoil)sulfamoil]fenetil}-5-metilpirazin-2-karboksamid

iz 5-metilpirazin-2-karboksilne kisline in 4-(2-aminoetil)benzensulfonamida



# Sintezne naloge

## Glimepirid

3-etil-4-metil-*N*-(4-(*N*-(4-metilcikloheksilkarbamoi)sulfamoi)fenetil)-2-okso-2,5-dihidro-1*H*-pirol-1-karboksamid

iz 2-feniletilizocianata, 4-metilcikloheksil-1-izocianata in 3-etil-4-metil-1*H*-pirol-2(5*H*)-ona

# Naloga za dodatne točke