

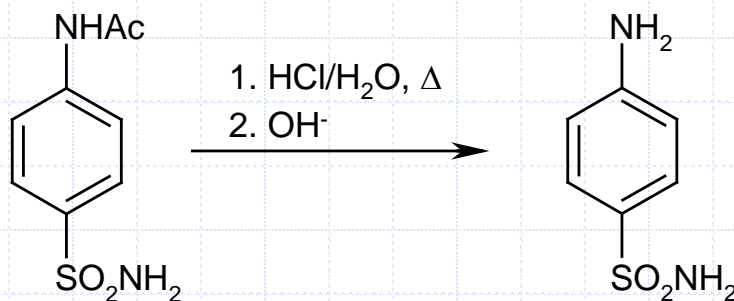


Katedra za farmacevtsko kemijo

# Sulfanilamid II

# Potek reakcije:

## ◆ Selektivna! hidroliza amida

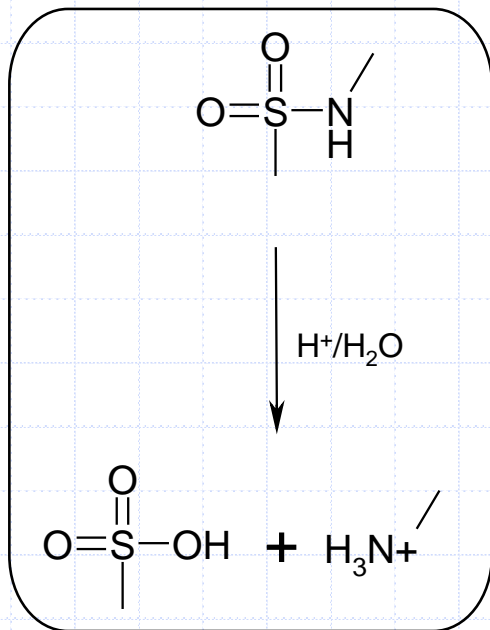


- ◆ Kaj tvegamo?
- ◆ Alternativna pot?
- ◆ Zakaj smo si lahko "privoščili" delo s trdnim NaOH? Kaj se zgodi, če pretirano naalkalimo vodno raztopino?
- ◆ Koliko ekvivalentov baze potrebujemo za nevtralizacijo?

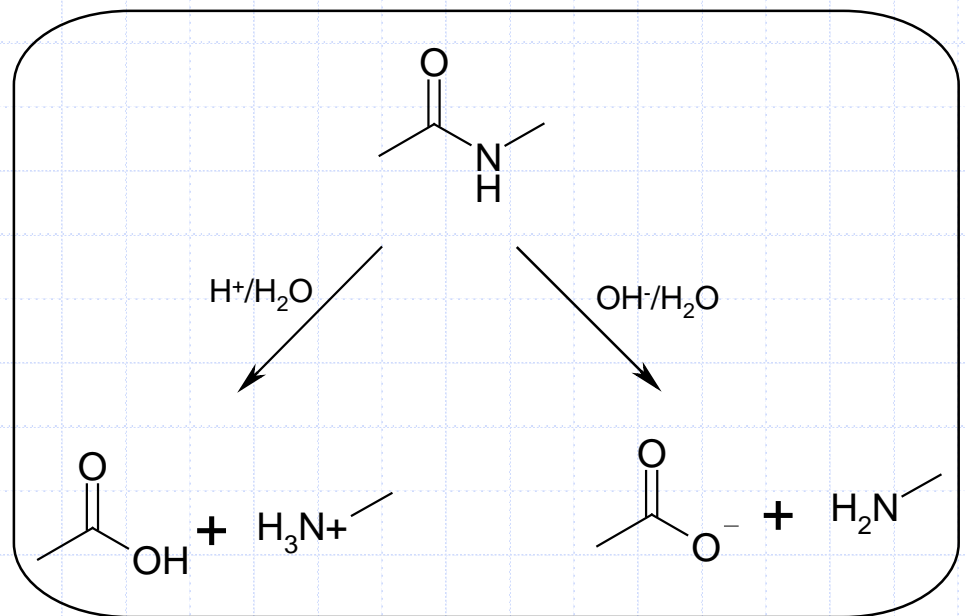


# Hidroliza

## ◆ sulfonamid



## ◆ karboksamid

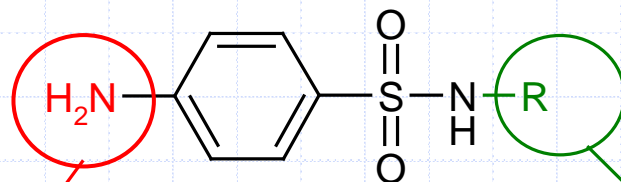


Mehanizem? Lastnosti amidov, sulfonamidov?

# Delovanje sulfanilamidov

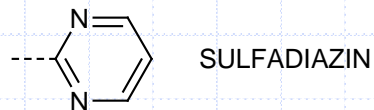
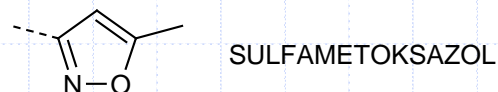
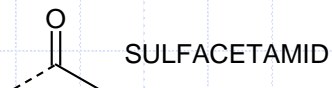
- ◆ Kemoterapevtiki – protimikrobne učinkovine popolnoma sinteznega izvora
- ◆ Antimetaboliti *p*-aminobenzojske kisline (PABA) ter kompetitivni inhibitorji dihidropteroat sintetaze; ključni element sinteze 5,6,7,8-tetrahidrofolne kisline
- ◆ Skripta, stran 39

# SAR sulfanilamidov



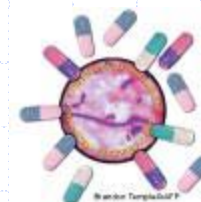
nesubstituirana amino-skupina  
na *p*-mestu, *o*- in *m*- sta manj učinkovita

različni substituenti - vpliv na pKa spojin in  
razpolovni čas

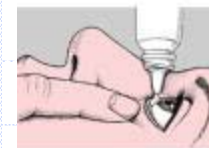


# Registrirani pripravki (zdravila)

◆ J - ZDRAVILA ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE INFEKCIJ: sulfametoksazol in trimetoprim (**SINERGIZEM!**)



◆ S - ZDRAVILA ZA BOLEZNI ČUTIL: sulfafurazol 4% kapljice za oko



◆ D - ZDRAVILA ZA BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽNEGA TKIVA: srebrov sulfadiazin

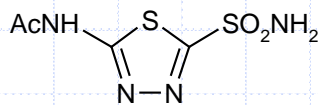
# Sulfonamidi

- ◆ Kemoterapevtiki
- ◆ Inhibitorji karboanhidraze, diuretiki tiazidnega tipa (tiazidi) in diuretiki furosemidnega tipa
- ◆ Peroralni antidiabetiki (sulfonilureje)

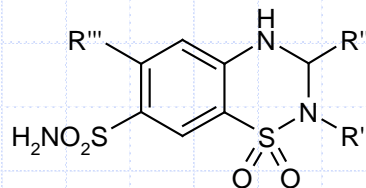
# Inhibitorji CA, tiazidi in furosemidi

- ◆ Leta 1940 Mann in Keilin; diuretični učinki sulfanilamida in ostalih sulfonamidov
- ◆ Inhibitorji karboanhidraze (karbonske anhidraze) v ledvičnih tubulih; izločanje  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  in bikarbonata
- ◆ Tiazidni tip – inhibicija  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  simporta
- ◆ Furosemidni tip – inhibicija  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  prenosa (simporta) iz ascendentnega dela Henleyeve zanke
- ◆ Splošna strukturna formula vseh omenjenih:

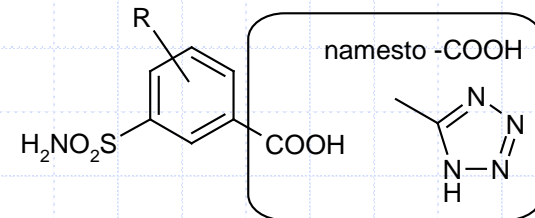
Acetazolamid



Tiazidi



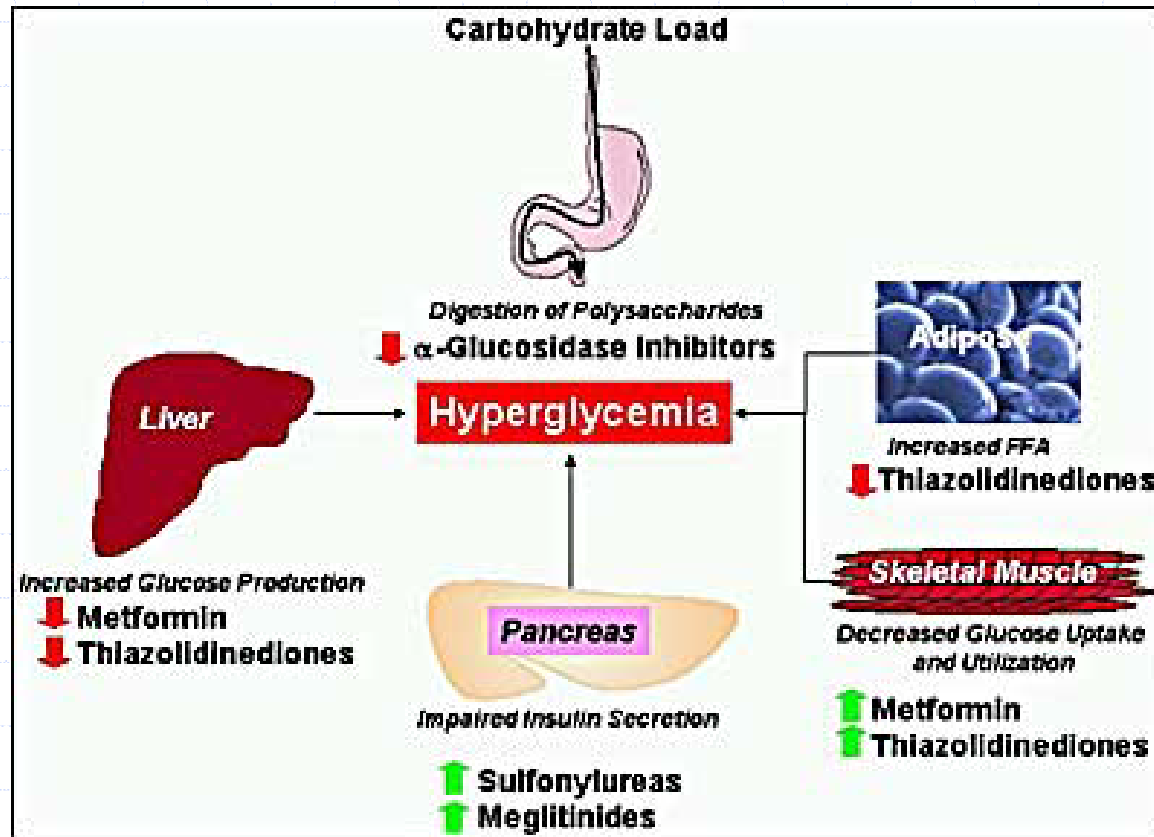
Furosemidni tip



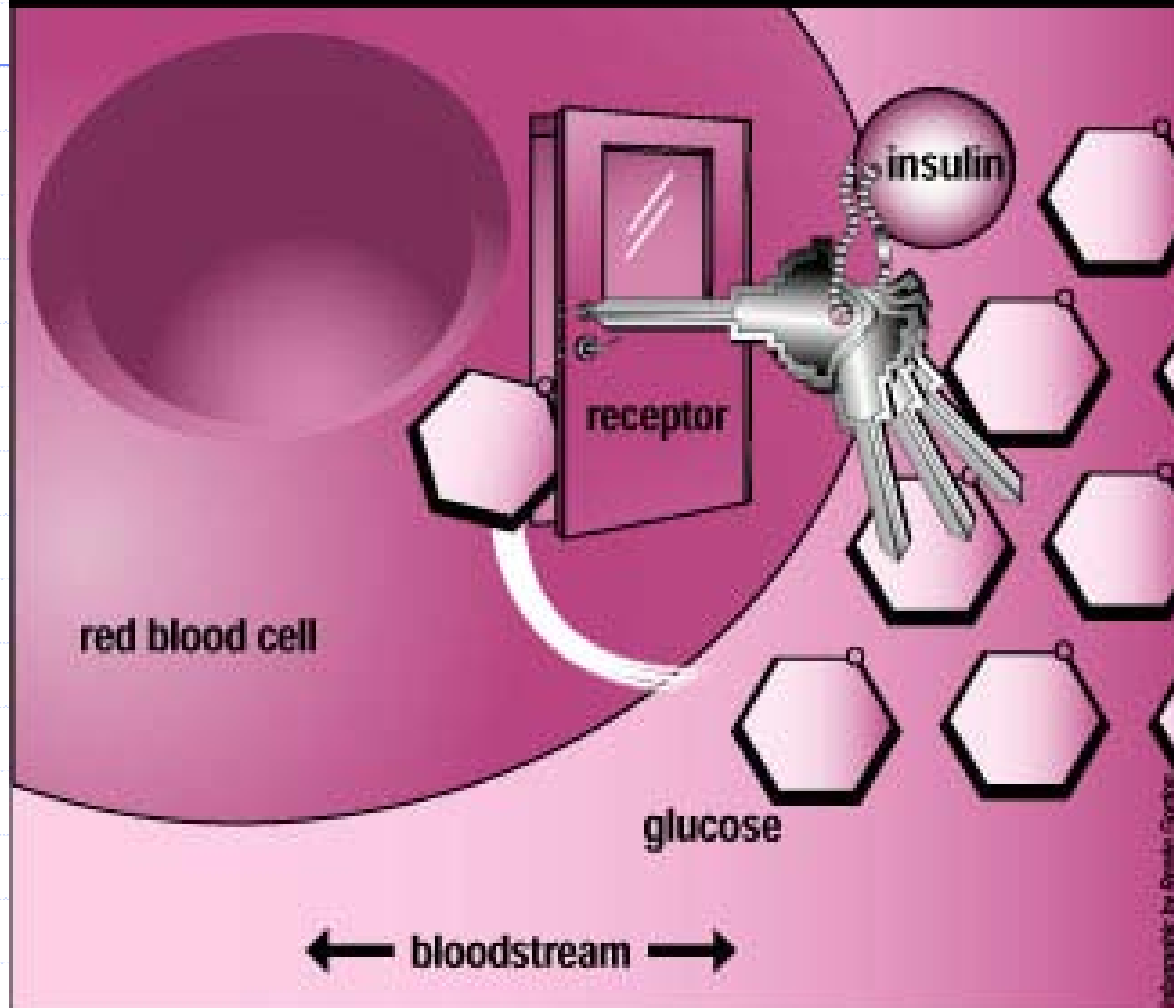


# Sulfonilureje – kako delujejo?

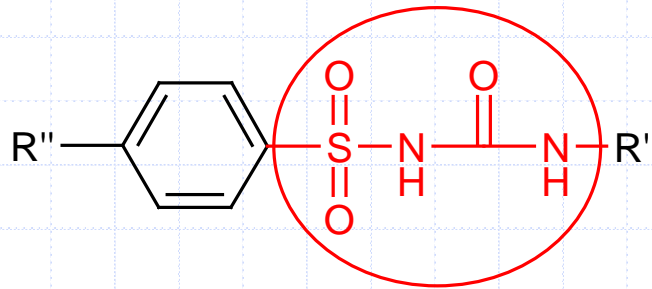
Sulfonilureje: vplivajo na izločanje inzulina iz Langerhansovih otočkov



# The Role of Insulin



# Sulfonilureje – splošna strukturna formula



SULFONILUREIDNI FRAGMENT

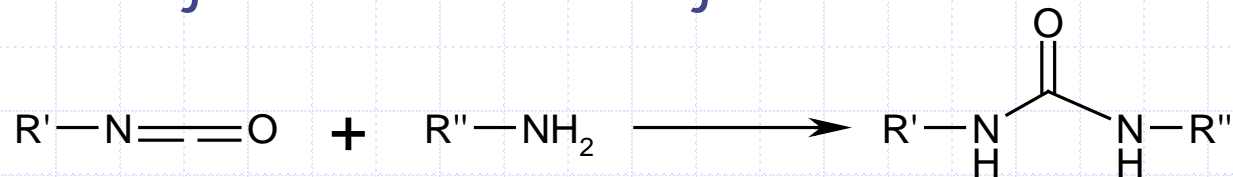
# Sinteza sulfonilurej

- ◆ Iz izocianatov
- ◆ Iz substituiranih sečnin
- ◆ S kloroformati in amini

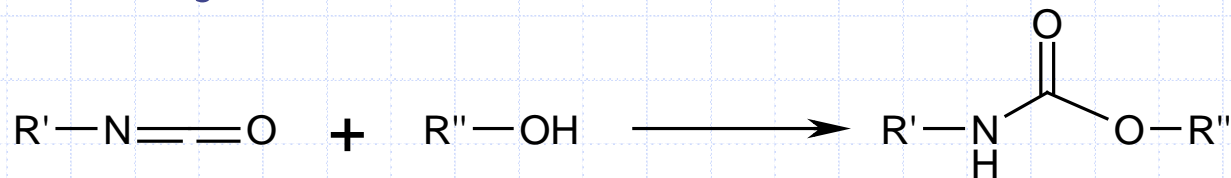
# Sintezne pretvorbe izocianatov

Elektrofili, reagirajo z različnimi nukleofili:

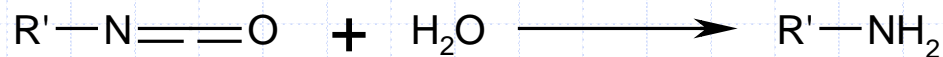
◆ Reakcija z amini → ureje



◆ Reakcija z alkoholi → karbamati

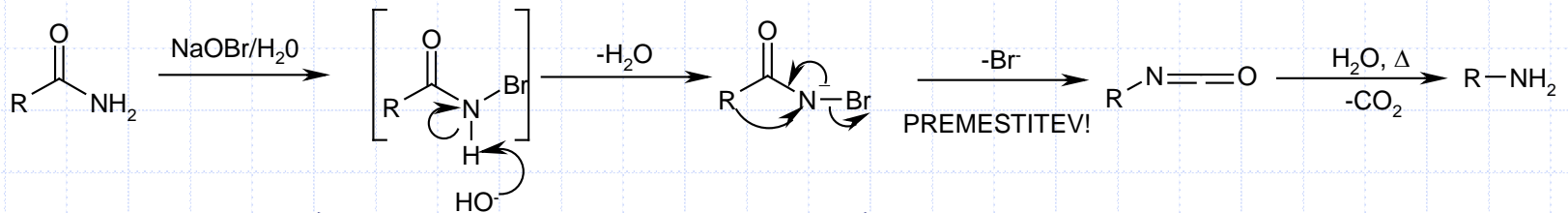


◆ Reakcija z vodo (hidroliza) → amini

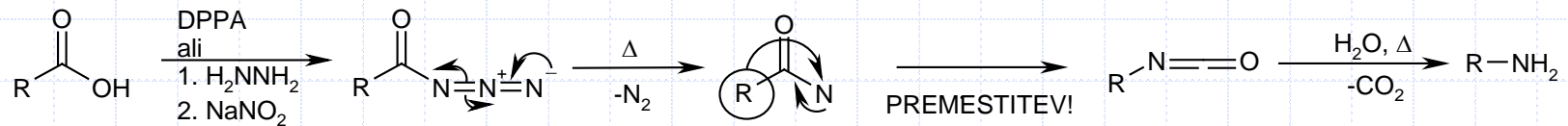


# Premestitve $-\text{COOH} \longrightarrow -\text{NH}_2$

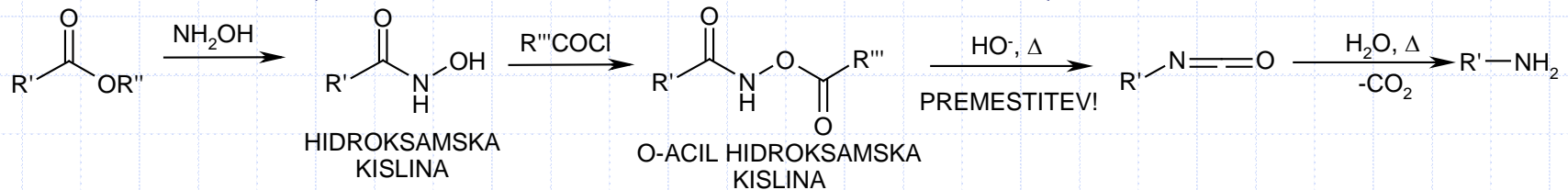
## ◆ Hoffmanova (degradacija amidov s hipohalogenidi)



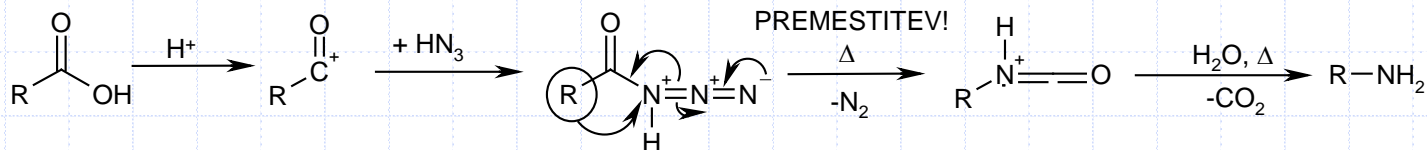
## ◆ Curtiusova (iz azidov s segrevanjem)



## ◆ Lossenova (iz hidroksamskih kislin v alkalnem)



## ◆ Schmidtova (iz karb. kislin in hidrazojske kisline ob segrevanju)



# Sintezne naloge

## Amidefrin

*N*-[-3-{-1-hidroksi-2-(metilamino)etil}  
fenil]metansulfonamid

iz: metansulfoniklorida, 3-  
aminoacetofenona, benzilmetilamina

# Sintezne naloge

## Bumetanid

3-(butilamino)-4-fenoksi-5-sulfamoil  
benzojska kislina

iz: *p*-klorotoluena



# Sintezne naloge

## Glipizid

*N*-(4-{[cikloheksilkarbonil)amino]sulfonil} fenetil)-5-metil-2-pirazinkarboksamid

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

# Sintezne naloge

## Furosemid

5-(aminosulfonil)-4-kloro-2-[(2-furilmetil)amino]benzojska kislina

iz *p*-klorotoluena in 2-(klorometil)furana

# Naloga za točko

