بنام
هستی بخش

the entrance of 90

شیمی دارویی ۲

SEMESTER 6

۰۱-۰۲

تهیه کنندگان:

پیاده‌سازی: معصومه بقائی

تایپ: محمدرضا فاضلی

دکتر پیرعلی همدانی - سولفونامیدها

یادآوری:

منشأ داروها:

۱) طبیعی (گیاهی - جانوری)

۲) سنتتیک

۳) نیمه‌سنتتیک

تقسیم‌بندی داروها بر اساس نحوه اثر:

۱) تشخیصی (داروهای حاجب)

۲) درمانی: مثلاً مبارزه با عامل مهاجم (*chemotherapeutic agents*)، یا بهبود اختلالات متابولیکی

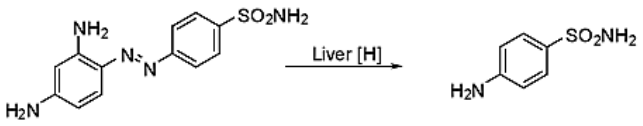
۳) پیشگیری‌کننده

کشف سولفونامیدها

تاریخچه کشف این داروها در منابع مختلف متفاوت نقل شده است.

خواص آنتی‌باکتریال سولفونامیدها در دهه ۱۹۳۰، طی یک فرضیه اشتباه اما مشاهدات دقیق و تحلیل صحیح نتایج کشف شد. پرونتوزیل روبروم (*4-[(2,4-Diaminophenyl)azo]benzenesulfonamide*)، از جمله رنگ‌هایی بود که توسط *Domagk* مورد بررسی قرار گرفت؛ با این فرضیه که این رنگ می‌تواند به‌طور اختصاصی توسط دسته خاصی از باکتری‌های پاتوژن (و نه توسط سلول‌های انسانی) برداشت شود (شبیه اتفاقی که در رنگ‌آمیزی گرم رخ می‌دهد) و در نتیجه به‌عنوان یک سم اختصاصی این باکتری‌ها را بکشد. فعالیت آنتی‌استرپتوکال این ترکیب در موش‌ها اثبات شده بود؛ اما در محیط کشت باکتریایی (*in vitro*) فعالیتی مشاهده نشد. بنابراین این نتیجه به‌دست آمد که ترکیب خودبخود اثر میکروبی ندارد بلکه *prodrug* است و در بدن متابولیزه شده و به ترکیب فعال تبدیل می‌شود. متابولیت‌های یک ترکیب باید دفع شوند؛ پس باید مسیرهای دفع حیوانِ مورد مطالعه را بررسی می‌کردند؛ که مهم‌ترین مسیر دفع، ادرار است. نمونه ادرار حیوانات درمان‌شده با پرونتوزیل روبروم در محیط کشت (*in vitro*) فعال بود. در تجزیه ادرار این حیوانات سولفانیل‌آمید (*4-aminobenzenesulfonamide* یا *p-aminobenzenesulfonic acid amide*) یافت شد.

آزوردوکتاز کبدی با احیای پیوند $N=N$ موجود در پرونتوزیل، این پیوند را می‌شکند و سولفانیل‌آمید را آزاد می‌کند که آن را از ادرار و خون افرادی که پرونتوزیل استفاده کرده بودند، نیز جدا کردند.



Prontosil Rubrum Sulfanilamide

* سولفانیل‌آمید متابولیت پرونتوزیل است.

* سولفونامیدها جز آنتی‌بیوتیک‌های باکتریواستاتیک هستند.

نام‌گذاری

سولفونامیدهای آنتی‌باکتریال یک واژه کلی است که به ۳ دسته دارویی اطلاق می‌شود:

۱. مشتقات آنیلینی سولفونامیدها که به آن‌ها سولفانیل‌آمید هم گفته می‌شود.

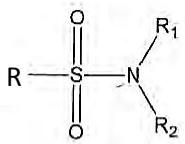
۲. پرودراگ‌هایی که در اثر واکنش، سولفانیل‌آمیدهای فعال تولید می‌کنند (مانند سولفاسالازین).

۳. سولفونامیدهای غیرآنیلینی (مانند مافناید).

!تذکر: البته داروهای دیگری نیز وجود دارند که سولفونامید یا سولفانیل‌آمید هستند و به‌عنوان دیورتیک (*furosemide*) و پایین‌آورنده قند خون کاربرد دارند؛ ولی در این جزوه مد نظر نیستند.

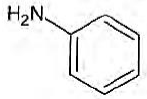
!تذکر: در این جزوه، منظور از سولفونامیدها اغلب همان دسته اول (سولفانیل‌آمیدهای آنتی‌باکتریال) است.

نحوه شماره‌گذاری سولفانیل‌آمیدها بدین صورت است که کربن متصل به گروه سولفونامید ($-SO_2NR_2$) شماره ۱ را می‌پذیرد. به N گروه سولفونامید، N^1 و به N متصل به کربن شماره ۴، N^4 گفته می‌شود.

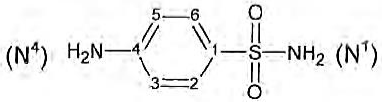


General Sulfonamide Structure

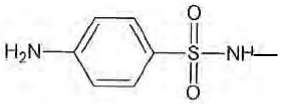
Aniline



Sulfanilamide



اگر سولفانیل‌آمید به‌صورت یک استخلاف درآید به آن استخلاف سولفانیل‌آمیدو (*sulfanilamido*) گفته می‌شود.



Sulfanilamido-

در نام‌گذاری شیمیایی این دسته از داروها، می‌توان به ۳ طریق عمل کرد:

۱. بنزن‌سولفونامید را به‌عنوان ریشه اصلی قرار دهیم (نام‌گذاری *IUPAC*):

4-amino-N-(N¹(استخلاف متصل به *benzenesulfonamide*

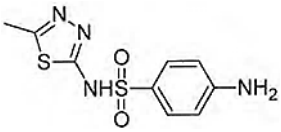
۲. سولفانیل‌آمید را به‌عنوان ریشه اصلی قرار دهیم:

N¹-(N¹(استخلاف متصل به *sulfanilamide*

۳. حلقه موجود در زنجیره جانبی متصل به N^1 را به‌عنوان ریشه اصلی قرار دهیم و گروه سولفانیل‌آمیدو را به‌عنوان استخلاف درنظر بگیریم.

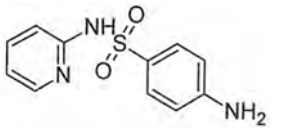
مثال:

سولفامتیزول:



4-amino-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide
N¹-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfanilamide
5-methyl-2-sulfanilamido-1,3,4-thiadiazol

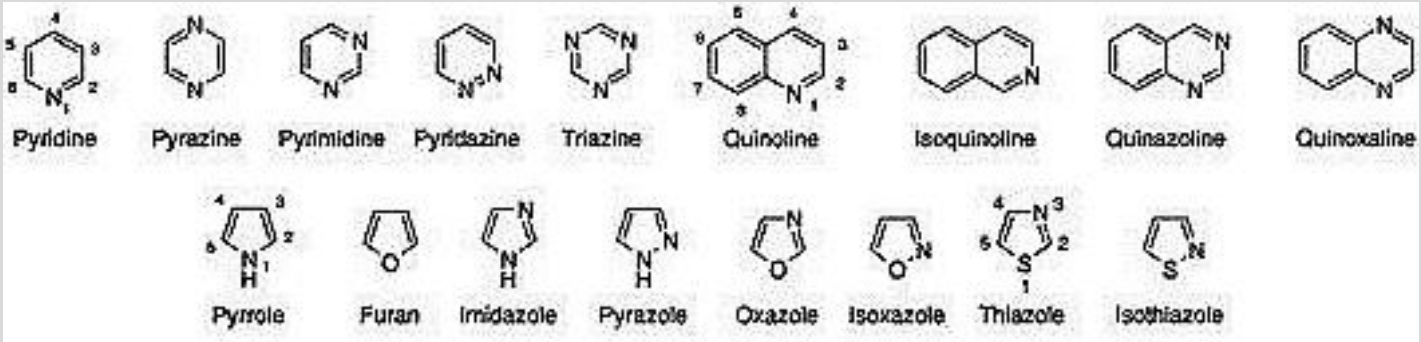
سولفاپیریدین



4-amino-N-2-pyridinylbenzenesulfonamide
4-amino-N-(pyridine-2-yl)benzenesulfonamide
N¹-2-pyridyl-sulfanilamide

* به *pyridinyl*، *pyridyl* هم گفته می‌شود.

یادآوری:

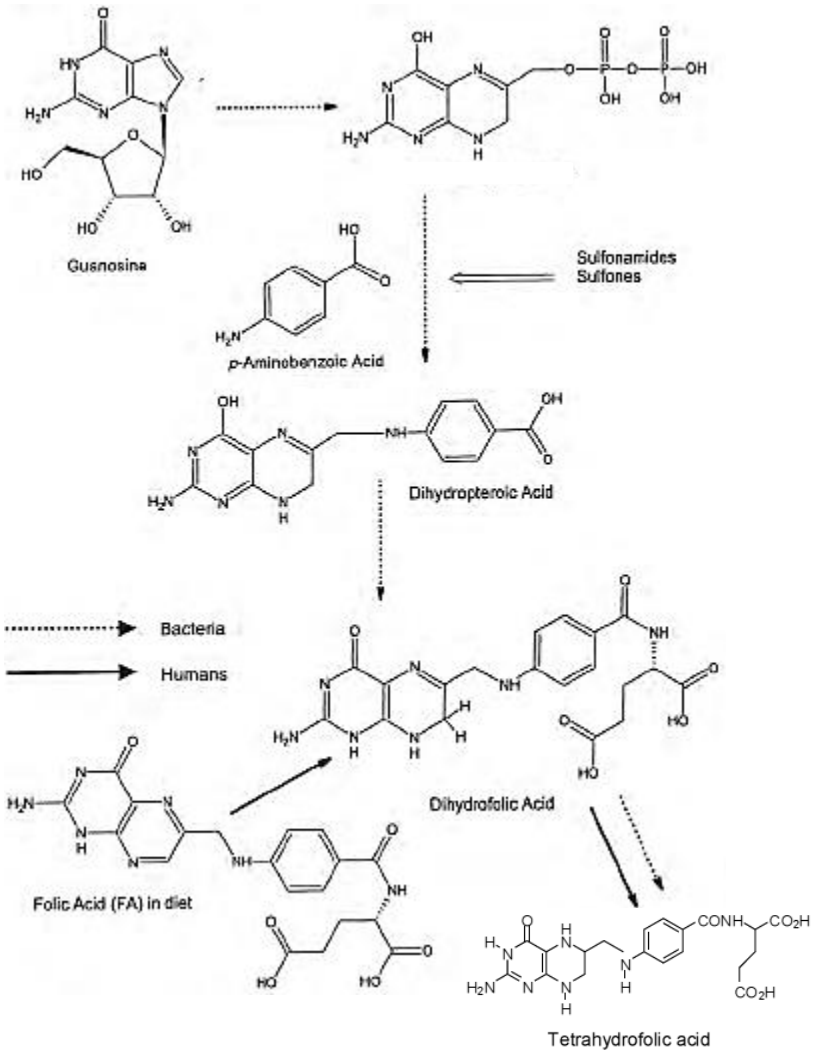


مکانیسم اثر سولفونامیدها

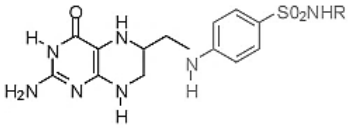
برخلاف پستانداران، ارگانیسم‌های حساس به سولفونامید قادر به استفاده از فولات اگزوژن (خارجی) نیستند و باید آن را از *PABA* سنتز کنند.

در اثر ترکیب *PABA* با ۶-هیدروکسی‌متیل-۷،۸-دی-هیدروپترین-پیروفسفات، تحت اثر آنزیم دی‌هیدروپتروات-سنتاز، دی‌هیدروپترویک‌اسید، ساخته می‌شود. در اثر انتقال یک گلوتامیک‌اسید به دی‌هیدروپترویک‌اسید، دی-هیدروفولیک‌اسید (FAH_2) ساخته می‌شود. این فرم احیاشده اسیدفولیک در مرحله بعد، تحت اثر آنزیم دی-هیدروفولات‌ردوکتاز، به تتراهیدروفولیک‌اسید (FAH_4) تبدیل می‌شود. تتراهیدروفولات بخشی از ساختار کوفاکتوری به‌نام متیلن‌تتراهیدروفولات می‌باشد، که در انتقال متیل به *dUMP*، و درنتیجه تولید *dTMP*، نقش دارد.

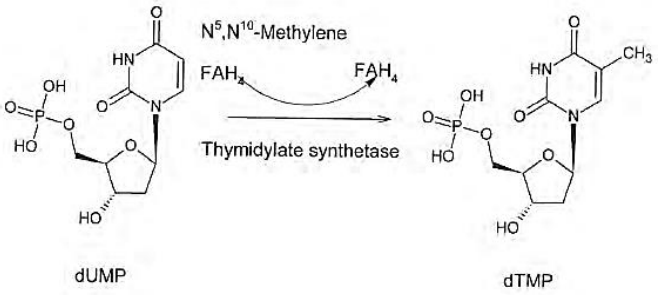
سولفونامیدها آنالوگ‌های ساختاری *PABA* هستند و آنزیم دی‌هیدروپتروات‌سنتاز و تولید فولات را مهار می‌کنند. درنتیجه در اثر توقف سنتز *dTMP*، رشد میکروارگانیسم متوقف می‌شود.



*از آن‌جا که انسان از فولیک‌اسید اگزوژن برای تولید FAH_4 استفاده می‌کند، سولفونامیدها سنتز FAH_4 را در انسان مختل نخواهند کرد.



* اگر به‌جای *PABA* در زنجیره واکنش‌های بالا، سولفونامید واکنش دهد، یک *false metabolite* ساخته می‌شود که دیگر نمی‌تواند به FAH_2 تبدیل شود.



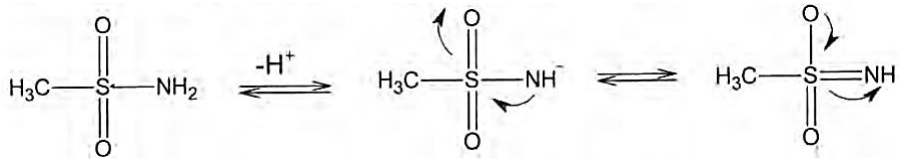
Other examples of folate-requiring one-carbon pool reactions:

Coenzyme	Reaction
N^{10}-Formyl-FAH_4	Met-tRNA ⟶ Formyl-Met-tRNA
N^5N^{10}=Methylene-FAH_4	Glycine ⟶ Serine
N^5-Formyl-FAH_2	Homocysteine ⟶ Methionine

اعمال دیگر FAH_4 و FAH_2 در بالا آورده شده است.

یونیزاسیون

N^1 به‌دلیل اتصال به گروه الکترون‌کشنده سولفونیل دارای هیدروژن‌های اسیدی است و با ازدست‌دادن یک پروتون می‌تواند بار منفی بگیرد که مشابه بار منفی گروه کربوکسیلات در $PABA$ عمل می‌کند. در حالت یونیزه بار منفی سولفونامید $delocalized$ است (یعنی بین N^1 و Oهای گروه سولفونامیدی رزونانس دارد).



N^4 هم می‌تواند با پروتونه‌شدن بار مثبت بگیرد.

N^1 در عبور ترکیب از غشا و اثربخشی روی میکروارگانیسم بسیار مهم است. هر چه قابلیت یونیزاسیون N^1 بیشتر باشد، خاصیت باکتریواستاتیک سولفونامید بیشتر خواهد بود.

کریستالوریا و pK_a

کریستالوریا (افزایش تشکیل کریستال در توبول‌های کلیوی) یکی از مشکلات داروهای سولفونامیدی است. سولفونامیدها و متابولیت‌های آن‌ها تقریباً به‌طور کامل از طریق ادرار دفع می‌شوند. pK_a مربوط به گروه سولفونامیدی ۱۰/۴ است (مربوط به حالتی که N^1 فاقد استخلاف باشد)، که در pHهای کمتر از آن، سولفونامید بیشتر به‌صورت غیریونیزه وجود دارد. به‌دلیل این‌که pH ادرار معمولاً ۶ است (و در عفونت‌ها کمتر هم می‌شود)، سولفونامیدها در این شرایط تقریباً نامحلول و غیریونیزه هستند و منجربه کریستالوریا می‌شوند. برای حل این مشکل چندین راه وجود دارد:

۱. pH ادرار را افزایش داد تا فرم یونیزه سولفونامیدها در ادرار افزایش یابد (مثلاً با مصرف خوراکی بی‌کربنات سدیم).
۲. آب بیشتری مصرف شود تا جریان ادراری افزایش یابد و سولفونامیدها فرصت کمتری برای تشکیل کریستال در توبول‌های کلیوی داشته باشند.
۳. مشتقاتی از سولفونامیدها طراحی کرد که pK_a نزدیک به pH ادرار دارند.
۴. مخلوطی از سولفونامیدها را برای رسیدن به دوز مجموع مناسب به‌کار برد. زیرا قابلیت انحلال سولفونامیدهای مختلف، مستقل از هم می‌باشد.

* در توصیه‌های پزشکی گفته می‌شود که سولفونامیدها را باید با حجم بالایی از آب استفاده کرد. هم‌چنین مصرف ترکیباتی نظیر ویتامین C که ادرار را اسیدی می‌کنند مناسب نیست، زیرا موجب افزایش رسوب کریستال خواهد شد.

Sulfonamide	pK_a
Sulfadiazine	6.5
Sulfamerazine	7.1
Sulfamethazine	7.4
Sulfisoxazole	5.0
Sulfamethoxazole	6.1

برای کاهش تشکیل کریستال در توبول‌های کلیوی، در سولفونامیدهای جدید به N^1، حلقه‌های هتروسیکل الکترون‌کشنده، متصل می‌کنند تا pK_a سولفونامید را کاهش دهند و H اسیدی‌تر شده و راحت‌تر حالت یونیزه را ایجاد کند.

از آن‌جا که در ورود مولکول به داخل سلول فرم غیریونیزه، و در هنگام اثر آن روی آنزیم‌های مختلف مثل پتروات‌سنتاز یا کربنیک‌انیدراز (در دیورتیک‌ها) فرم یونیزه مؤثر است؛ باید pK_a را به‌گونه‌ای تنظیم کرد که تعادلی بین فرم یونیزه و غیریونیزه در pH فیزیولوژیک برقرار باشد.

جذب و توزیع و پروتئین‌بایندینگ

به‌جز سولفونامیدهایی که در عفونت‌های روده‌ای و یا به‌صورت موضعی کاربرد دارند، تقریباً همه آن‌ها از دستگاه گوارش به‌خوبی جذب می‌شوند. از آن‌جا که سولفونامیدها اسیدهای ضعیفی هستند، در معده به‌صورت غیریونیزه بوده و انتظار می‌رود که از معده بهتر جذب شوند ولی چون سطح جذب روده و مدت حضور دارو در روده بیشتر است. پس در روده بیشتر جذب می‌شوند و سپس مقدار یونیزه هم طبق اصل لوشاتلیه به غیریونیزه تبدیل و جذب می‌شود.

حمل دارو در خون به ۲ صورت انجام می‌گیرد:

۱. آزاد

۲. متصل به پروتئین‌های پلاسما

سولفونامیدهای مختلف، *Protein binding*های متفاوتی دارند. بخشی از دارو که به پروتئین متصل است فاقد عملکرد آنتی‌باکتریال است؛ ولی از آن‌جا که این پیوند برگشت‌پذیر است، نهایتاً فرم آزاد و فعال سولفونامید ایجاد می‌شود.

عموماً هرچه لیپوفیلیسیته یک سولفونامید در pH فیزیولوژیک بیشتر باشد پروتئین‌بایندینگ بیشتری دارد. بنابراین pK_a سولفونامید نیز در پروتئین‌بایندینگ آن مؤثر است.

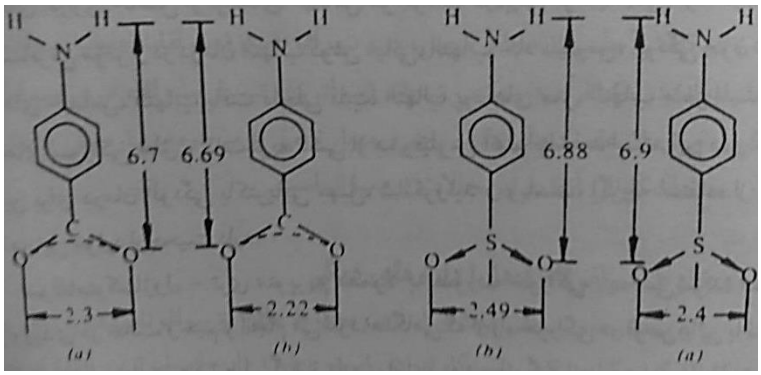
در بین سولفونامیدهای مختلف با pK_a یکسان، لیپوفیلیسیته استخلاف N^1 نقش به‌سزایی در پروتئین‌بایندینگ دارد. با افزودن گروه‌های RO، آلکیل‌هالید و RS به استخلاف N^1 میزان لیپوفیلیسیته افزایش می‌یابد و جذب بهتر می‌شود ولی پروتئین‌بایندینگ هم افزایش می‌یابد که باعث کاهش فرم آزاد و فعال می‌گردد.

متابولیسم و دفع

سولفونامیدها در کبد کاتابولیزه و از طریق ادرار دفع می‌شوند. در اثر افزودن متیل و آلکوکسی به سولفونامیدها می‌توان لیپوفیلیسیته ترکیب و به تبع آن دفع کبدی آن را افزایش داد. متابولیسم این ترکیبات از طریق استیلاسیون روی N^4 و گلوکورونیداسیون روی N^1 انجام می‌گیرد.

مکانیسم‌های ایجاد مقاومت میکروبی

فاصله بین بار منفی و بار مثبت روی N در $PABA$ برابر ۶/۷ آنگستروم و فاصله بار منفی (نامستقر بین N^1 و Oهای سولفونامید) تا N^4 دارای بار مثبت در سولفونامید ۶/۹ آنگستروم است (برای ایجاد اثر فاصله بین بارهای مثبت و منفی در سولفونامید باید مشابه آن در $PABA$ باشد). بنابراین فواصل اتمی و تداخل آن‌ها با جایگاه آنزیماتیک اهمیت زیادی دارد.



یکی از دلایل ایجاد مقاومت نسبت به سولفونامیدها، ایجاد موتاسیون‌هایی در میکروارگانیسم است که موجب می‌شود ساختمان آنزیم به‌گونه‌ای تغییر کند که نسبت به $PABA$ دارای $affinity$ بیشتری باشد تا سولفونامید.

از دیگر مکانیسم‌های مقاومت می‌توان به افزایش غلظت $PABA$، افزایش تولید آنزیم و خارج کردن دارو از طریق پمپ اشاره کرد.

عوارض جانبی

عوارض جانبی سولفونامیدها شامل موارد زیر است:

۱) سندرم *Stevens-Johnson*: نوعی تخریب شدید و بالقوه کشنده پوست (*Erythema multiforme*) و غشای موکوسی است.

۲) آلرژی پوستی و بثورات جلدی

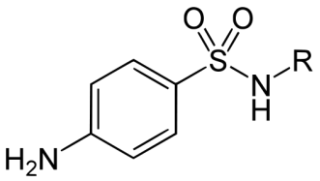
۳) بدترکردن آنمی همولیتیک در مبتلایان به فاویسم (نقص $G6PD$)

۴) کریستالوری: کریستال‌شدن دارو در توبول‌های کلیوی

۵) عوارض گوارشی: مانند اختلال در فلور نرمال روده، اسهال و استفراغ

به‌دلیل مقاومت‌های ایجادشده در برابر سولفونامیدها و عوارض جانبی زیاد این ترکیبات، فلوروکینولون‌ها جای‌گزین این ترکیبات شده‌اند. از این رو، امروزه ترکیبات سولفونامیدی بیش از کاربرد به‌عنوان آنتی‌باکتریال، در داروهای مدر و ضددیابت اهمیت پیدا می‌کنند.

رابطه ساختمان و اثر سولفونامیدها



برای دارابودن اثر ضدباکتریایی، ساختمان شیمیایی این ترکیبات چندان قابل تغییر نبوده و هسته اصلی سولفونامید باید مشابه ماده ضروری $PABA$ باشد که سولفونامیدها با آن در تضاد رقابتی هستند.

نتایج زیر از بررسی رابطه ساختمان و اثر (SAR) سولفونامیدها به‌دست آمده است:

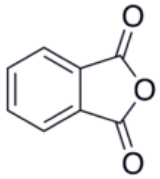
۱) گروه ۴-آمینو برای فعالیت ضدمیکروبی ضروری است و باید فاقد استخلاف باشد. در صورت داشتن استخلاف روی NH باید یک گروه قابل هیدرولیز مثل استیل یا مشابه آن باشد.

* برای ساخت پرودراگ N^4 را معمولاً استیله می‌کنند. در کبد تحت واکنش دِاستیلاسیون پرودراگ به فرم فعال تبدیل می‌شود. خود پرودراگ از نظر فعالیت بسیار ضعیف است. زیرا بار مثبت ایجادشونده روی N^4 باید با بار مثبت ایجادشده در $PABA$ مشابه باشد.

* گاهی برای ایجاد پرودراگ N^1 را استیله می‌کنند.

* برای ساخت پرودراگ، از سوکسینیک انیدرید و فتالیک انیدرید نیز استفاده می‌شود که به‌ترتیب سوکسینیل‌سولفونامید و فتالیل‌سولفونامید حاصل می‌شود.

سوکسینیک انیدرید



فتالیک انیدرید

۲) حلقه بنزن قابل جانشینی با بیوایزواسترهایش نیست و در موقعیت ۲، ۳، ۵ و ۶ باید فاقد استخلاف باشد.

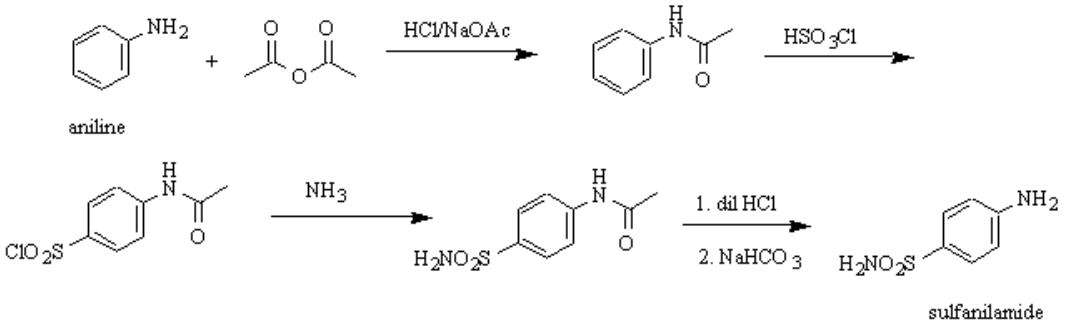
۳) استخلاف روی N^1 (یعنی R) بهتر است الکترون‌کشنده باشد تا pK_a ترکیب (مربوط به H اسیدی متصل به N^1) را از ۱۰ به ۶-۷ برساند، تا در pH فیزیولوژیک بتواند بخشی از آن یونیزه و بخشی غیریونیزه باشد. این تغییرات می‌تواند فعالیت ضدمیکروبی سولفونامید را ۲-۶ برابر افزایش دهد.

* میزان غیریونیزه در میزان عبور از غشای میکروارگانیسم و میزان یونیزه در برهم‌کنش با آنزیم مهم و مؤثر می‌باشد.

* اگر pK_a از pH فیزیولوژیک کمتر شود، موجب افزایش پلاریته و کاهش نیمه‌عمر می‌شود.

* الکترون‌های جفت‌نشده در زنجیره R می‌توانند انحلال‌پذیری ترکیب را در آب افزایش دهند.

سنتز سولفونامیدها



برای این‌که N^1 دارای استخلاف باشد به‌جای آمونیاک از آمین نوع اول استفاده می‌کنیم. بر اساس استخلاف آمین نوع اول ترکیبات مختلفی حاصل می‌شود. در صورت استیله نکردن آنیلین، N پروتونه شده و فعالیت حلقه کاهش می‌یابد و واکنش صورت نمی‌گیرد.

طبقه‌بندی سولفونامیدها

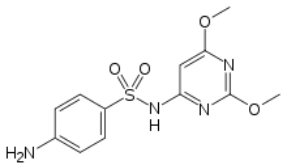
بر اساس نیمه‌عمر:

سولفونامیدهای پرمصرف براساس استخلاف روی N^1، خصوصیات فیزیکوشیمیایی و فارماکوکینتیکی متنوعی دارند. سولفونامیدها براساس نیمه‌عمر به ۳ دسته تقسیم می‌شوند:

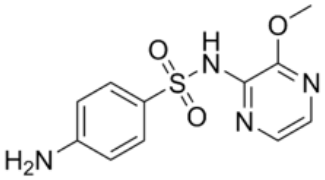
۱) کوتاه‌اثر با نیمه‌عمر کمتر از ۱۰ ساعت: داروهای این دسته جذب و دفع سریع داشته، به‌صورت دست‌نخورده از ادرار دفع می‌شوند. از این داروها به‌دلیل دفع کلیوی اغلب در عفونت‌های ادراری استفاده می‌شود.

۲) متوسط‌الاثر با نیمه‌عمر ۱۰ تا ۲۴ ساعت: جذب سریع و دفع آهسته داشته، غلظت کافی برای درمان عفونت سیستمیک ایجاد می‌کنند. سولفامتوکسازول با نیمه‌عمر ۱۱ ساعت و سولفادیازین با نیمه‌عمر ۱۷ ساعت در این دسته هستند.

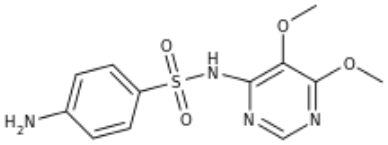
۳) طویل‌الاثر با نیمه‌عمر بیش از ۲۴ ساعت: داروهای این خانواده در استخلاف R (استخلاف روی N^1) گروه‌های آب‌گریز (مثل OCH_3) دارند. از داروهای این خانواده در درمان عفونت‌های انگلی مثل مالاریا استفاده می‌شود. از ترکیبات این دسته می‌توان به سولفادوکسین، سولفادی‌متوکسین و سولفالن اشاره کرد (ویژگی مشترک این ۳ ترکیب داشتن حلقه پیریمیدین در زنجیره جانبی است).



Sulfadimethoxine



Sulfalene



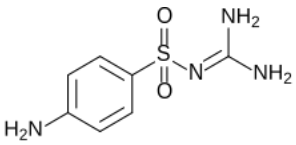
Sulfadoxine

براساس کاربرد درمانی:

از نظر کاربرد درمانی، سولفونامیدها کاربردهای متفاوتی دارند؛ برای مثال درمان عفونت‌های سیستمیک، عفونت مجاری ادراری، عفونت واژینال، یا عفونت‌های چشمی.

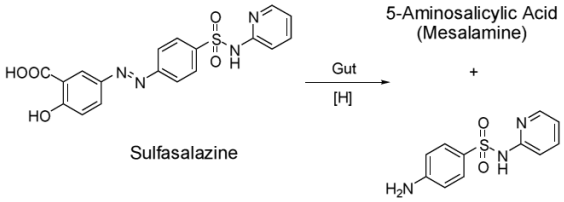
!توجه: با ساختار ترکیباتی که اسم آن‌ها در این قسمت آورده شده، در ادامه آشنا خواهید شد.

- ✓ **سولفونامیدهای مورد استفاده در عفونت‌های روده‌ای:** از پلاریته بالایی برخوردار بوده و در سطح روده جذب نمی‌شوند. مثلاً سولفاگوانیدین (ترکیب روبرو) به‌دلیل داشتن گروه شدیداً پلار گوانیدین جذب چندانی ندارد. سولفاسالازین در درمان بیماری‌های التهابی روده به‌کار می‌رود.



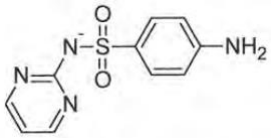
سولفاسالازین در IBS (سندرم کولون تحریک¬پذیر) مورد استفاده است. از علایم IBS دل¬دردهای مزمن و مشاهده خون در مدفوع است. سولفاسالازین از یک سولفونامید مشتق شده که در اثر واکنش در کولون می¬تواند به سولفاپیریدین و ۵-آمینوسالیسیلیک¬اسید تبدیل شود.

۵-آمینوسالیسیلیک¬اسید خاصیت ضدالتهابی و سولفاپیریدین خاصیت آنتی¬باکتریالی دارد. ممکن است در افراد مبتلا بهIBS، کولون التهابی و عفونت-پذیر می¬شود و سیر بیماری را تشدید می¬کند.

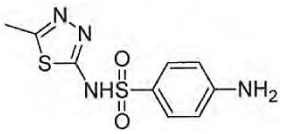


- ✓ **سولفونامیدهای مورد استفاده در عفونت‌های چشمی:** از پلاریته بالایی برخوردار هستند؛ مانند سولفاستامید (به شکل قطره چشمی) و سولفیزوکسازول دیول‌آمین (به شکل قطره و پماد چشمی).
- ✓ **سولفونامیدهای مورد استفاده در عفونت‌های ادراری:** سولفامتوکسازول، سولفامتیزول و سولفیزوکسازول

- ✓ **سولفونامیدهای مورد استفاده در عفونت‌های واژینال:** تریپل‌سولفا ترکیبی از سولفاتیازول، سولفاستامید و سولفابندازول است که در درمان واژینیت عفونی به‌صورت موضعی مصرف می‌شود.
- ✓ **سولفونامیدهای دارای جذب خوراکی:** سولفامرازین و سولفامتازین به‌دلیل لیپوفیلیسیته مناسب، جذب سیستمیک خوبی دارند و به‌صورت خوراکی (سوسپانسیون یا قرص) استفاده می‌شوند. البته ملح این ترکیبات را می‌توان به‌صورت تزریقی به‌کار برد.
- ✓ **سولفونامیدهای مورد استفاده در سوختگی‌ها:** سیلور سولفادیازین (شکل روبرو) و مافناید به‌صورت موضعی برای درمان عفونت‌های جلدی در سوختگی‌ها به کار می‌رود.

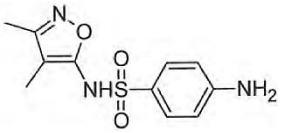


برخی از سولفونامیدها



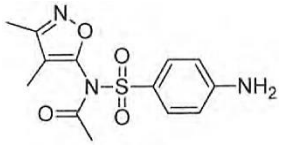
- ✓ **سولفامتیزول**: دارای حلقه تیادیازول در زنجیره جانبی (متیل‌تیادیازولیل=R) و کوتاه‌اثرترین ترکیب مورد مصرف در عفونت‌های مجاری ادراری است (نیمه‌عمر= ۲/۵ ساعت). حلقه تیادیازول به‌دلیل دارابودن جفت الکترون غیرپیوندی و آزاد، پلاریته ترکیب و انحلال‌پذیری آن را در آب بالا می‌برد و از طرفی نیمه‌عمر ترکیب را کاهش می‌دهد (به‌دلیل دفع بیشتر از طریق ادرار).

4-amino-N-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)benzenesulfonamide



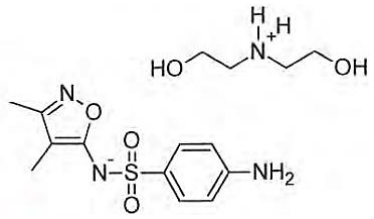
- ✓ **سولفیزوکسازول**: زنجیره جانبی (R) در این ترکیب دی‌متیل‌ایزوکسازولیل است و نیمه‌عمر آن ۶ ساعت است. از موقعیت ۵ حلقه هتروسیکل به N^1 متصل شده‌است.

4-amino-N-(3,4-dimethyl-5-isooxazolyl)benzenesulfonamide



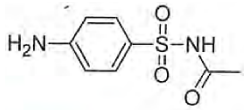
- ✓ **استیل‌سولفیزوکسازول**: این ترکیب در حقیقت پرودراگ سولفیزوکسازول است که در N^1 استیله شده است. این مشتق استیله بی‌مزه بوده و از این رو برای مصرف خوراکی مناسب است.

N-(3,4-dimethyl-5-isooxazolyl)-N-sulfanilylacetamide



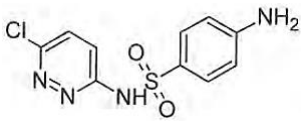
- ✓ **سولفیزوکسازول دیول‌آمین**: این نمک از افزودن دی‌اتانول‌آمین به محلول سولفیزوکسازول تا رسیدن به $pH=7$ به‌دست می‌آید. این ترکیب در محدوده ۶-۷/۵ از pH فیزیولوژیک محلول است (به‌دلیل پلاریته بالا). به‌صورت قطره و پماد چشمی و انفوزیون وریدی به‌کار می‌رود.

2,2'-iminodiethanol salt of N¹-(3,4-dimethyl-5-isooxazolyl)sulfanilamide



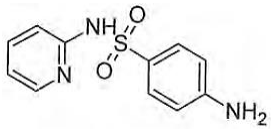
- ✓ **سولفاستامید**: زنجیره جانبی این ترکیب استیل بوده و دارای نیمه‌عمر ۷ ساعت و $pK_a=5.4$ است.

N-[(4-aminophenyl)sulfonyl]acetamide



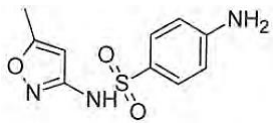
- ✓ **سولفاکلروپیریدازین**: زنجیره جانبی این ترکیب کلروپیریدازینیل بوده و دارای نیمه‌عمر ۸ ساعت است؛ بنابراین یک ترکیب کوتاه‌اثر می‌باشد.

4-amino-N-(6-chloropyridazin-3-yl)benzenesulfonamide



- ✓ **سولفاپیریدین**: نیمه‌عمر این ترکیب ۹ ساعت است. حلقه پیریدین نسبت به پیریدازین جفت الکترون ناپیوندی کمتری دارد؛ درنتیجه حلالیت آن در آب نسبت به ترکیب قبل کمتر است و از این‌رو نیمه‌عمر بیشتری دارد. در اثر فعال‌شدن سولفاسالازین، آمینوسالیسیلیک‌اسید و سولفاپیریدین ایجاد می‌شود.

4-amino-N-2-pyridinylbenzenesulfonamide

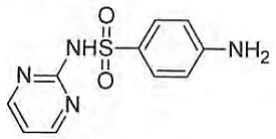


✓ **سولفامتوکسازول**: زنجیره جانبی آن متیل‌ایزوکسازول و نیمه‌عمر آن ۱۱ ساعت است. از موقعیت ۳ حلقه هتروسیکل به N^1 چسبیده است.

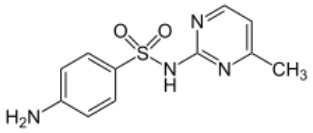
4-amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)benzenesulfonamide

سوال: چرا نیمه‌عمر این ترکیب از سولفیزوکسازول بیشتر است؟

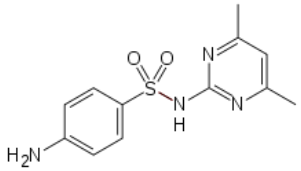
احتمالاً دلیل آن عاملی است که در ادامه توضیح داده خواهد شد.



✓ **سولفادیازین**: *4-amino-N-2-pyrimidinylbenzenesulfonamide*



✓ **سولفامرازین**: *4-amino-N-(4-methylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide*



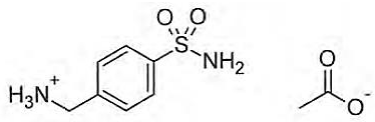
✓ **سولفامتازین**: *4-amino-N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide*

مقایسه ۳ ترکیب فوق:

	نیمه‌عمر	انحلال‌پذیری در آب	انحلال‌پذیری در چربی	*pb (protein binding)*
سولفادیازین	*17 h* (متوسط‌الاثر)	*8*	*26.4*	*37*
سولفامرازین	*24 h* (طویل‌الاثر)	*16*	*62*	*56.8*
سولفامتازین	*7 h* (کوتاه‌اثر)	*150*	*82*	*66*

هر ۳ ترکیب فوق در زنجیره جانبی خود حلقه پیریدین دارند و تفاوت آن‌ها در تعداد گروه‌های متیل متصل به این حلقه است. سولفامرازین نسبت به سولفادیازین، یک متیل اضافه دارد. این متیل باعث افزایش *water solubility*، به میزان ۲ برابر و افزایش *lipid solubility*، به میزان ۲/۵ برابر شده است. *pb* هم تا حدی افزایش یافته است. به‌دلیل افزایش *lipid solubility* و *pb*، نیمه‌عمر نیز بالا رفته است. گرچه در سولفامتازین به‌دلیل افزایش یک گروه متیل (نسبت به سولفامرازین)، *lipid solubility* و *pb*، افزایش یافته، اما به‌دلیل افزایش چشمگیر *water solubility*، نیمه‌عمر کاهش یافته است.

احتمالاً دلیل افزایش *water solubility*، در اثر افزایش گروه متیل، خاصیت الکترون‌دهندگی گروه متیل و درنتیجه آزادتربودن جفت الکترون‌های ناپیوندی روی Nهاست.



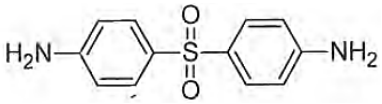
✓ **مافناید استات:** این ترکیب همولوگ مولکول سولفانیل‌آمید بوده، ولی یک سولفانیل‌آمید حقیقی نیست و با مکانیسم متفاوتی اثر آنتی‌باکتریال خود را اعمال می‌کند.

آنتی‌فولات ها

آنتی‌فولات‌ها (مهارکننده‌های تولید تتراهیدروفولات) ۳ دسته هستند:

۱) سولفونامیدها: از طریق مهار آنزیم دی‌هیدروپتروات‌سنتاز، موجب توقف سنتز دی‌هیدروپترویک‌اسید می‌شوند.

۲) سولفون‌ها: در این ترکیبات در حقیقت گروه SO_2NHR با SO_2Ar جانشین شده‌است، البته با این شرط که حلقه آریل دارای گروه ااکترون‌دهنده باشد تا دانسیته بار منفی روی S، مشابه SO_2NHR باشد. این ترکیبات مکانیسم اثر مشابه سولفونامیدها دارند. داروی ضدجذام داپسون (*diamino-diphenyl sulfone*) از این دسته است.



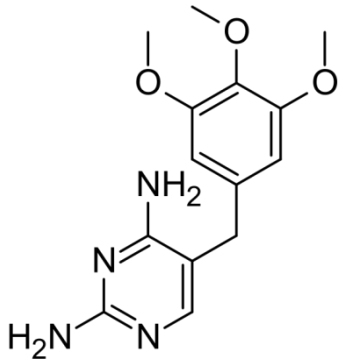
* بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که N^1 در سولفونامیدها هاپتوفور است نه فارماکوفور.

۳) مهارکننده‌های دی‌هیدروفولات‌ردوکتاز (*DHFR inhibitors*): این ترکیبات مانع از تبدیل FAH_2 به FAH_4 می‌شوند. این ترکیبات با سولفونامیدها اثر سینرژیسم داشته و به‌تنهایی یا همراه با سولفونامیدها در درمان عفونت‌ها به‌کار می‌روند. تری‌متوپریم و پیریمتامین از این دسته هستند.

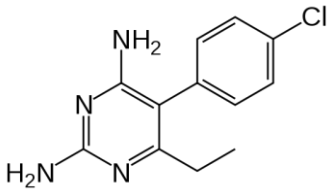
* کوتریموکسازول مخلوطی از ۲ ترکیب تری‌متوپریم و سولفامتوکسازول است (*TMP-SMZ*). یکی از دلایل ساخت چنین ترکیبات مخلوطی، مقاومت‌های ایجادشده نسبت به سولفونامیدهاست.

* فولات‌آنتاگونیست‌ها (*DHFR inhibitors*)، می‌توانند دارای اثر انتخابی روی تک‌یاخته (پیریمتامین) یا باکتری (تری‌متوپریم) باشند.

* در مالاریای فالسیپاروم از ترکیب پیریمتامین با سولفادوکسین (فانسیدار)، استفاده می‌شود.

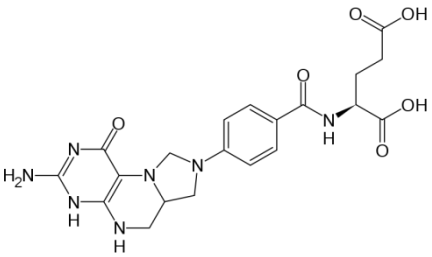


تری‌متوپریم



پیریمتامین

* به ساختار متیلن‌تتراهیدروفولات در شکل مقابل توجه نمایید. در FAH_2 که N دارای پیوند دوگانه است، قادر به برقراری پیوند با گروه متیلن نیست.



آن‌ها که به کار عقل در می‌کوشند
بهیات که جمله کاو نر می‌دوشند
آن به که لباس اهلی درپوشند
که امروز به عقل تره می‌نفروشند
خیام