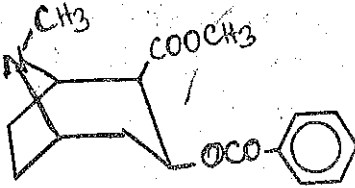


# Farmasötik kimyada yapı etki ilişkileri

## II

Bir molekülün biyolojik etkisi ile kimyasal yapısı arasında bir ilişki olduğuna daha önce değinilmişti. Molekülün tümünün ele alınıp belirli bazı özelliklerinin araştırılması ve molekülün biyolojik etkisi ile bağdaştırılması belirtilmişti. Bir molekülün kimyasal yapısı denildiğinde ele alınabilecek özellikler birden fazladır. Yapılan araştırmalar, örneğin: uzaysal yapının, elektronik yapının, belirli gruplar arasındaki uzaklığın, homolog serilerin ve daha başka etkenlerin biyolojik etkide rol oynadığını göstermiştir.

Bu etkenlerin ayrı ayrı ve ayrıntılı olarak ele alınması yerine bir örnekle açıklamasını yapmak için lokal anestetikler incelenebilir. Lokal anestetikler doğal bir bileşik olan Kokain'den esinlenerek hazırlanmış bileşiklerdir. Uzun yıllar Kokain (Formül - 1) yapısı üzerinde çalışan araştırmacılar



Formül - 1

bu yapının etkili olabilmesi için hangi fonksiyonları içermesi gerektiğini incelemişlerdir. Bu amaçla çok sayıda benzer bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşikler başlangıçta Kokain yapısından çok az ayrıcalıklar göstermiştir. Bu çalışmalarla araştırmacılar şunları saptamıştır :

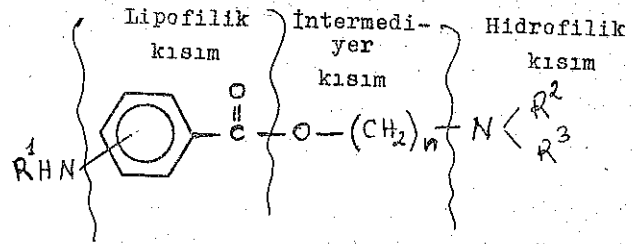
- 1 — Lokal anestetik fonksiyonu gereklidir,
- 2 — Bir metoksi karbonil fonksiyonu gereklidir,
- 3 — Ester fonksiyonundan belirli bir uzaklıkta bir amin grubu gereklidir. Bu amin grubunun sübstitüe olması etkiyi yükseltir.

Daha sonraları metoksi karbonil fonksiyonu-

Doç. Dr. Ningur NOYANALPAN  
A. Ü. Eczacılık Fakültesi

nun zorunlu olmadığı saptanmıştır, bu gruptan vazgeçilebildiği görülmüştür.

Yukarıdaki bilgiler bir araya getirilirse çok basit olarak aşağıdaki yapı, genel yapı olarak çizilebilir (Formül - 2).



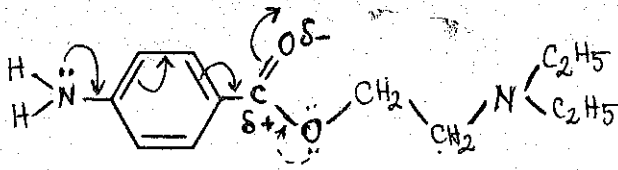
Formül - 2

Bu yapı yukarıda anlatılan araştırmalarla saptanmış olan bütün özellikleri içermektedir, ama Kokain yapısından daha sadedir, sentezi çok daha kolaydır. Bunlardan başka bu molekülü ana çizgileri değişmeyecek biçimde ele alıp söz konusu olabilecek yan etkileri ortadan kaldırmak için bir çok değişiklik yapmak mümkündür. Zamanımıza kadar süregelen çalışmalarla bunun yapılmasına çaba harcanmıştır.

Formül - 2 de görülen genel yapı üç parçaya ayrılabilir : Lipofilik kısım (yağda çözünen parça), intermediyer kısım (ara parçası), hidrofilik kısım (suda çözünen parça). Yapı etki ilişkilerini incelerken bu parçalardan her birini ayrı ayrı ele almak ya da topluca düşünmek mümkündür. Model olarak Kokain'in kullanılmasıyla ortaya çıkarılan fakat Kokain'den çok değişik olan bu molekül üzerinde yapı-etki ilişkilerinin bazı önemli kavramları incelemek mümkündür.

### A) Elektronik konfigürasyon :

Bir ilacın reseptörlere bağlanabilmesi ve bu bağlanmanın şiddeti elektronik yapı ile yakından ilgilidir. Formül - 2 de gösterilen genel yapı Prokain (Formül - 3) alınıp bu ilişki açıklanabilir.



Formül - 3

Ester ve amid tipi bütün lokal anesteziklerde karbonil grubu, karbon üzerinde bulunan yereysel (+) değerle aktive edilir. Bu yereysel (+) değer in doğusunda, aromatik halkanın çifte bağları ile karbonil grubunun çifte bağının konjüge durumunda olması rol oynar. Eğer benzen halkası üzerinde uygun konumlara elektron salıcı gruplar konulursa karbonun yereysel (+) değerliği yükseltilir, (Formül - 3). Bu konumlar orto ve para konumlarıdır, kullanılan elektron salıcı gruplardan en önemlisi  $-NH_2$  dir.

Buna karşın yine aynı konumlara, orto ve para ya, elektron çekici gruplar konulduğunda ya da elektron salıcı gruplar orto para yerine meta'lara konulduğunda etki düşmektedir. Bu durumda Formül - 3 de görülen delokalizasyon ters yönde işler, bunun sonucu biyolojik etkinin düşmesidir.

Yukarıda anlatılan işlemlerin uygulamaları yapılmıştır. Örneğin Prokain'in hidroliz oranı 1 olarak ele alındığında 2 - kloro prokain'ki 4.63 olarak bulunmuştur. Buna karşın 3,5 - dikloroprokain'in hidroliz oranı 0.26 ye düşmüştür. Biyolojik etki bu değerlere paralel olarak artmakta veya eksilmektedir.

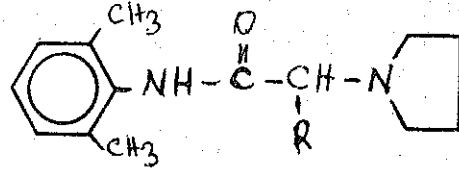
Söz konusu molekülde benzen halkasının çifte bağlarının delokalizasyon etkisini bir başka örnekle de güçlendirmek mümkündür. Formül - 3 de benzen halkası ile karboksil grubu arasına bir  $-CH_2-$  grubu konulduğunda benzen halkasının karbonil fonksiyonu ile konjügasyonu engellenir. Bu durumda artık benzen halkası üzerindeki grupların özellikleri ne olursa olsun biyolojik etki de bir rolü yoktur.

B) Artan alkil gruplarının (homolog serinin) biyolojik etki üzerindeki rolü :

Lokal anestezik etki gösteren bileşiklere takılan alkil gruplarında karbon sayısının artırılması biyolojik etki şiddetinin de artmasını sağlar. Bu artış bir maksimuma ulaşır daha sonra biyolojik etki birden düşer ya da yok olur.

Lokal anestezik bileşiklerde etkinin bu tür değişimi anestezinin süresi ile belirlenebilir. Ör-

neğin: Pyrocaine'de (Endocaine, Dynacaine) bu tür bir çalışma şu sonuçları vermiştir, (Formül-4);



Formül - 4

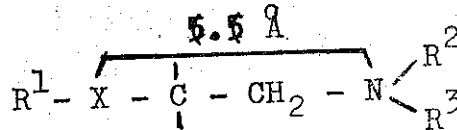
Formül - 4 de görülen ve  $R=H$  olduğunda Pyrocaine adını alan bileşikte R ile gösterilen gruplar düzgün bir biçimde değiştirilmiştir. Biyolojik etki tavşan korneasında anestezik etki süresinin dakika biriminde ölçülüşü ile saptanmıştır.

R	süre
—H	11
—CH <sub>3</sub>	23
—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	34
—C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	49
—C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	93

Yukarıda verilen örnekte etki süresinin uzaması, büyüyen alkil grupları nedeniyle molekülün yağdaki çözünürlüğünün artışı ile de ilgilidir.

C) İnteratomik (atomlar arası) uzaklık :

İlaçların reseptörlere bağlanışında en önemli kavramlardan biride reseptörlere bağlanan noktalar arasındaki uzaklıktır. Eğer molekülün bu noktaları arasındaki uzaklık ya da uzaklıklar büyük veya küçük olursa böyle bir bağlanma mümkün olamaz. Bu kavramı da lokal anesteziklerden örnekleyebiliriz.



Formül - 5

Formül - 5 de  $R^1$  grubu, anilidlerde olduğu gibi fenildir, X ise azottur, ya da  $R^1$  grubu, esterlerde olduğu gibi bir benzoyldür, X ise oksijendir. X ister azot ister oksijen olsun önemli olan uzak-

lık X ile aminin azotu arasındaki uzaklıktır ve bu uzaklık 5.5 Å dolaylarındadır. Bu uzaklığın gerçekte bir çok değişik tipteki ilaçta da aynı olduğu bulunmuştur. Bu ilaçlar arasında adrenerjik blokaj ajanları (Piperoxan), kolinerjik ajanlar (Asetil kolin), spazmolitik ajanlar (Adifenin) ve bazı antihistaminikler (Ör: Difenhidramin) sayılabilir. Lokal anestezi bileşiklerinde adı edilen par-

çanın boyutu bu denli önemli iken diğer parçalarının boyutu aynı önemle ele alınmamaktadır.


Yukarıdaki açıklamalarda yapı-etki ilişkilerini inceleyebilmek için yalnızca üç kavram ele alınmıştır. Yapı - etki ilişkilerini saptamak için daha bir çok özellik kullanılabilir.

# Bursa Merkez Ecza Deposu Merkez ilaç Ltd. Şti.

Ecz. Ahmet Kalyon - Ecz. Nihat İşmar

Ünlü Cad. İskender Pasajı BURSA

Bol çeşitli Tıbbî ve veteriner müstahzar  
ve sihhî malzeme ile  
meslektaşlarının emrinde  
Telefon : 13793 - 15536



## UĞUR İŞ

KOLLEKTİF ŞİRKETİ

*Pasabahçe* ŞİŞELERİ SATIŞ DEPOSU

**ŞARAP GAZOZ ve ECZANE LEVAZIMATI**

Yeşildirek, Katırcıoğlu Sokak No. 21/4  
(Yeşildirek, Karakolu Karşısı)  
İSTANBUL

Sicilli Ticaret No. : 59778/8258

☎ : 27 84 63  
.. : 22 06 87