

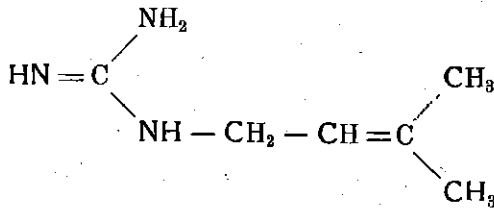
Sentetik Antidiabetikler

S. TULUS

(İstanbul Üniversitesi Eczacı Okulu
Farmasötik Kimya Enstitüsü)

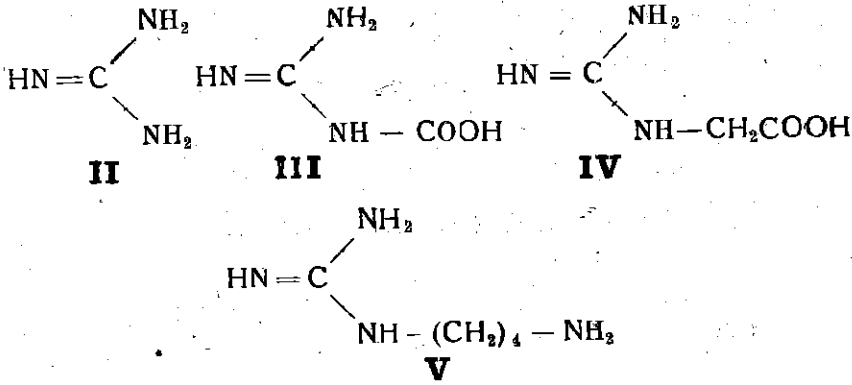
Diabet tedavisinde mühim bir rol oynayan insulinin bir polipeptid oluşu ve sindirim sisteminin proteolitik fermentleri ile tesirsiz bileşiklere parçalanması oral olarak alınmasına imkân vermemektedir. İnsulin depo preparatları sahasındaki terakkiler de parenteral injeksion mecburiyetini bertaraf edememiştir. Bu sebeple daha insülin keşfinden beri oral olarak verilebilecek tabii veya sentetik antidiabetler bulunması için çalışmalara başlanmıştır. Bu faaliyetler hakkında muhtelif dillerde neşriyata rastlanmaktadır ve tedkikine imkân bulunanlardan en önemlileri Büchi (3) nin bir makale serisi ile Ehrhart (7), Bänder (1), ve Seher (10) in konferans hülâsalarıdır.

Bilhassa bitki ekstrelerinin kandaki şeker miktarını azaltıcı tesirleri bulunup bulunmadığı en çok tedkik edilen konulardan biri olup, bunlardan Guanidin bileşikleri ihtiva edenlerin müessir oldukları görülmüştür. Meselâ Galega Officinalis (Leguminosae) den tecrit edilen Galegin (1) (isoamilen - guanidin) bunlardan biridir.

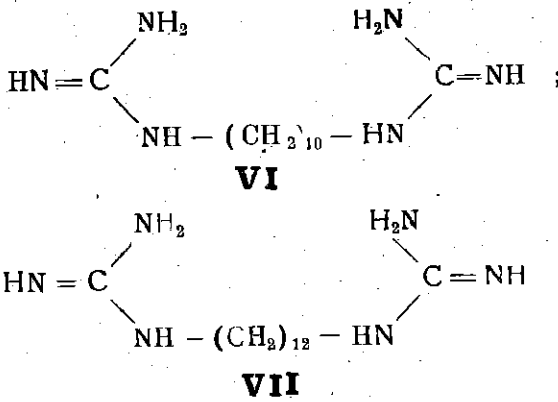


I

Takriben otuz yıl önce guanidin'in kendisi ve aşağıda yazılı türevleri (II - V) farmakolojik olarak tedkik edilmiş ve bunların zayıf bir tesirleri olduğu için yüksek dozlarda kullanılmaları icabettiği, bu takdirde ise nörotoksik oldukları müşahede edilmiştir.

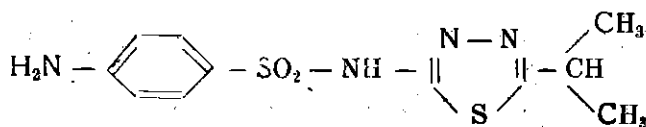


Schering firması tarafından piyasaya çıkarılan Synthalin (VI) ve Synthalin B (VII) de birer guanidin türevidir olup, moleküllerinde iki guanidin grubu ihtiva ederler.



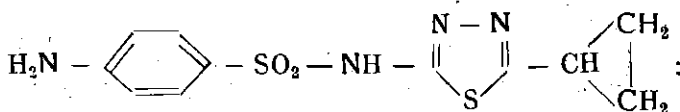
Diabetli hastalarda kandaki şeker miktarını normale indirmek için bu ilaçların yüksek dozlarda kullanılması lâzım gelmekte, bu takdirde ise mide mukozasının tahrişi, bulantı, kusma ve ayrıca karaciğer, böbrekler ve pankreasta zararlı tesirler vuku bulmaktadır ki, bu sebeple 20 yıl önce synthalinlerin tedavide kullanılmalarından vaz geçilmiştir.

1942 de Janbon, Chaptal ve Vedel (9) tifüslü hastaların tedavisinde kullandıkları bir sülfon amid türevinin 2 - (p-amino-benzen-sulfonamido) 5 - isopropil tiadiazol (I-P D T veya V K. 57 veyahut Glyprothiazol) (VIII) in kandaki şeker miktarını indirici tesirde olduğunu tespit ettiler fakat yapılan geniş tetkikler bunların toksik olmalarından dolayı klinikte kullanılamayacağı neticesini verdi.

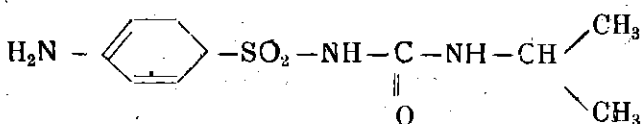


VIII

1946 dan itibaren Chen, Anderson ve Maze isimli Amerikalı araştırmacılar sulfonamidlerle kandaki şeker seviyesinin düşürülmesi meselesile uğraşmağa başlamışlar ve diğerleri meyanında VK. 57 yakın bir türev olan 2 - (p-amino-benzen-sulfonamido) 5 - siklopropil tiodiazol (IX) u hazırlamışlardır. Bu maddenin de antidiabetik bir tesiri olduğu tespit edilmiştir. Bundan sonra ancak 1953 de aynı tesirde diğer bir sulfonamid görülmektedir. (X).



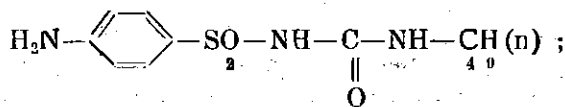
IX



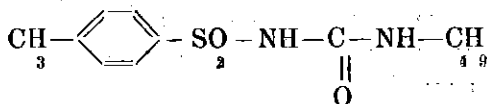
X

Bu bileşiğin hipoglisemik tesir gösterdiğini Dautzenberg (6) tespit etmiş ve netice 1955 de Barth (2) tarafından tasdik edilmiştir.

Franke ve Fuchs (8) 1955 yılında Berlinde Boehringer Mannheim-Waldhof firmasının N-sulfanilil - N - (n) butil ure (XI) preparatının hipoglisemik tesirde olduğunu keşfetmişlerdir. B. Z. 55 adile tanınan bu madde toksisitesinin az olması dolayısıyla geniş bir klinik tetkike tâbi tutulmuş ve yapısı buna benzeyen fakat p-amino grubu yerinde metil ihtiva eden benzeri bir madde de yapılmıştır. (XII) (D. 860).



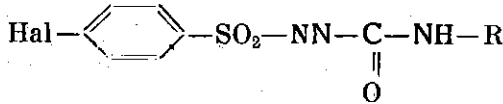
XI



XII

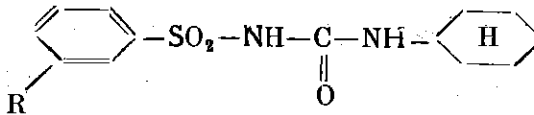
Doz: Birinci gün 3 defa 2 şer tablet, ikinci gün 5, üçüncü gün 4 tablet müsavi aralıklarla alınır ve miktar yavaş yavaş azaltılarak muhafaza edici doza varılır.

Bu iki maddenin kimyasal yapısındaki süstitüentler değiştirilerek hipoglisemik tesiri haiz başka ilâçlar bulunulmasına çalışılmaktadır. Meselâ Hoechst firmasının araştırma lâboratuvarlarında (XIII), (XIV), (XV), umumî formüllü türevler sentetize edilmiş ve tesirleri uygun görülerek patentleri alınmıştır.



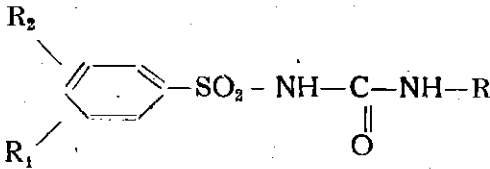
R = Alkil C₂ - C₈, Sikloalkil,
Alkenil, Sikloalkil - alkil

XIII



R = H, Alkil, Alkoksi

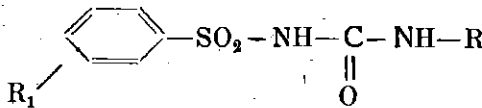
XIV



R = Alkil C₂ - C₈, Alkenil, Sikloalkil,
Sikloalkil - alkil,

R₁ + R₂ = Alkil - Alkoksi, Halojen

XV

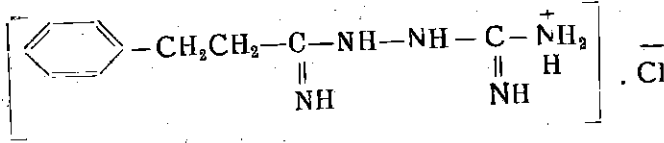


R = Alkil C₂ - C₁₂ ;
R₁ = Alkil, 4 - COOC₂H₅ ,
4 - COOH, 4 - CONHNH₂

XIV

Cardani (4) ve arkadaşları tarafından da (XVI) umumî formüllü türevler sentetize edilmiş ve bunlardan bazılarının antidiabetik tesirlerinin iyi olduğu müşahede edilmiştir.

New York da Us. vitamin Cop., Firmasının araştırmacı grubu da son zamanlarda (1957) muhtelif guanidin türevlerinin elde edilmişlerini bildirmektedirler ve N-B-Fenil etil-formamidil-guanidin hidroklorürün (D.B.I.) (XVII) özellikleri iyi olan oral bir antidiabetik olduğunu tespit etmişlerdir.



XVII

Kimyasal konstitüsyon ile antidiabetik tesir arasındaki münasebete gelince: Guanidin (II) den başka bilhassa mono substitüe türevleri kandaki şeker seviyesini düşürmektedirler.

$\text{R}_1 - \text{SO}_2 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{R}_2$ umumî formüllü bileşiklerde antidiabetik tesirli grup olarak sulfonilüre bakiyesi esastır, buna birçok süstitüentler sokulabilir. R_1 benzen nüvesi olup alkil ve alkoksi bakiyeleri idhal etmekle müessir maddeler elde edilir; buna mukabil benzen nüvesinde nitro, karboksi, hidroksi ve oksimetil grubu ihtiva eden türevler tesirsizdir. Benzen nüvesinde müessir grupların adedi 1 den fazla olduğu takdirde de antidiabetik tesir kaybolmaz. Umumî formüldeki R_1 benzen yerine alifatik bakiye olursa kandaki şeker miktarını indirici tesirin 3 C lu bakiyeden itibaren başladığı ve 6 C luya kadar attığı müşahede edilmiştir; C zinciri uzatılmağa devam edildiğinde tesir tekrar azalır. Umumî formüldeki R_2 umumiyetle n-butil bakiyesidir; bunun yerine daha küçük alkil grupları getirildiğinde hipogelisemik tesir ancak etil türevinden itibaren başlamakta $\text{C}_3 - \text{C}_6$ lı alkil gruplarında azamisine eriştikten sonra daha yüksek C lilerde tekrar düşmektedir.

Sulfonil alkil ürelerin kandaki şeker miktarını azaltıcı tesirlerinin mekanizması henüz katî olarak bilinmemektedir, fakat bunların ancak pankreas organı sağlam olan vakalarda antidiabetik olarak tesir ettikleri, mutlak insulin kifayetsizliğinde ise kandaki şeker miktarını azaltıcı tesirleri olmadığı anlaşılmıştır. Yani insulin yerine geçemezler, fakat insulinini desaktive eden fermentleri alikoyarak hormonun daha iyi kullanılmasını mümkün kılarlar ve böylece insulin ifrazına tekabül eden bir tesir husule getirirler.

Sulfonil alkil ürelerden D.860 (Rastinon) p meykiindeki CH_3 grubu

okside edilerek karboksil türevi halinde, B.Z.55 (Invenol) ise diğer sülfanil amidler gibi asetillendirilerek vücuttan itrah edilirler.

Bu maddelerle tedavi uzviyetleri kâfi miktarda insulin imâl eden hastalara münhasır olup tesir yaş; ve diabet tipine bağlıdır; meselâ D. 860.40 yaşından küçük şeker hastalarının takriben %40 ında, yaşlıların ise %80 inde müessir olmaktadır. Bu ilaçlarla iyileştirici tesirin devamlı olduğuna dair kayda rastlanmamakta, tıpkı insülinde olduğu gibi bunlarla tedavide de hastaların perhize devam etmeleri icap etmektedir. Maksudta uygun netice temin için yeni oral antidiabetiklerin hekim tarafından tavsiye edilmiş olmaları lüzumludur.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Bänder, Arch. Pharmaz. 291, 117 (1958).
- 2 — Barth, H., Pharmazie 10, 549 (1955).
- 3 — Büchi, Z. Schwz. Apoth. - Ztg. 95, [50-52], (1957), 96 [1], (1958).
- 4 — Cardani, C., Crescenzi, E., Pedrali, C. ve Adami, E., Il Farmaco 12, 375 (1957).
- 5 — Chen, K. K., Anderson, R. G. ve Maze, N., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 63, 483 (1946).
- 6 — Dautzenberg, A., Arch. exp. Pathol. Pharmak. 218, 97 (1953).
- 7 — Ehrhart, G., Dtsch. Apoth. - Ztg. 98, [4], 81 (1958).
- 8 — Franke, H., Fuchs, Z., Dtsch. med. Wschr. 80, 1449 (1955).
- 9 — Janbon, M., Chaptal, Z., Vedel, A. ve Schaap, J., Montpellier Medical, 21, 441 (1942).
- 10 — Seher, Pharmaz. Ztg. 102, [15], 406 (1957).

MÜNHAL ASİSTANLIK

İstanbul Üniversitesi Eczacı Okulu Galenik Enstitüsünde münhal asistanlık için taliblerin Enstitü Direktörlüğüne müracaatları bildirilir.