MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYIN NO : 525
ECZACILIK FAKÜLTESİ YAYIN NO : 10

İLAÇLARIN METABOLİZMASI

(BİYOTRANSFORMASYON)

Prof. Dr. Sevim ROLLAS

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYIN NO : 525
ECZACILIK FAKÜLTESİ YAYIN NO : 10

İLAÇLARIN METABOLİZMASI

(BİYOTRANSFORMASYON)

Prof. Dr. Sevim ROLLAS

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL - 1992

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ISBN : 975 – 400 – 078 – 6

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TEKNİK EĞİTİM FAKÜLTESİ
DÖNER SERMAYE İŞLETMESİ
MATBAA BİRİMİNDE BASILMIŞTIR.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İÇİNDEKİLER

I. BÖLÜM

1. Giriş 1
2. Genel Bilgiler 2
3. Biyotransformasyon Reaksiyonları 3
   3.1. I. Faz Reaksiyonları 5
      3.1.1. Oksidatif Reaksiyonlar 5
      3.1.2. Redüktif Reaksiyonlar 42
      3.1.3. Hidrolitik Reaksiyonlar 47
   3.2. II. Faz Reaksiyonları 53
      3.2.1. Glukuronik Asidle Konjugasyon (Glukuronidasyon) 53
      3.2.2. Sülfat Konjugasyonu (Sülfatasyon) 58
      3.2.3. Amino Asid Konjugasyonu 61
      3.2.4. Glutation ve Merkaptürik Asid Konjugasyonu 62
      3.2.5. Asetilasyon 64
      3.2.6. Metilasyon 67
4. İlaçların Biyotransformasyonunu Etkileyen Kimyasal ve Biyolojik Faktörler 72
   4.1. Enzim İndüksiyonu Yapan Ajanlar 72
   4.2. Enzim İnhibisyonu Yapan Ajanlar 73
   4.3. Beslenme 75
   4.4. Yaş 76
   4.5. Cinsiyet 76
   4.6. Tür ve Soy Farklılıkları 76
   4.7. Genetik Faktörler 77
      4.7.1. Oksidasyon Polimorfizmi 78
      4.7.2. Asetilasyon Polimorfizmi 79
   4.8. Steriokimyasal Faktörlerin İlaç Biyotransformasyonu Üzerindeki Etkileri 79
5. Kaynaklar 81

II.-BÖLÜM

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1. Fonksiyonel Gruplar 85
2. Genel Anestezikler 94
3. Lokal Anestezikler 95
4. Santral Etkili Kas Gevşeticiler 98
5. Hipnotikler 99
6. Antiepileptikler 108
7. Parkinsonda Kullanılan İlaçlar 113
8. Trankilizanlar 114
9. Nöroleptikler 126
10. Antidepresanlar 136
11. Santral Stimülanlar 148
12. Analjezikler 151
13. Narkotik Analjezikler 171
14. Antibiyotikler ve Diğer Kemoterapötikler 181
15. Kalp–Damar Sistemi İlaçları 203
16. Solunum Sistemi İlaçları 228
17. Antihistaminikler 233
18. Otonom Sinir Sistemi İlaçları 244
19. Sindirim Sistemi İlaçları 248
20. Antidiyabetik İlaçlar 252

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ÖNSÖZ

Lisans öğrencim, ilk doktorantım, ilk doçentim ve bugün benimle aynı akademik ve idarı statüye sahip bir meslekdaşım olan Prof. Dr. Sevim Rollas'a, kitabına önsöz yazmamı istemek suretiyle yaptığı zarif jest için, teşekkür ederek konuya girmek istiyorum.

Kısaca ilaç etken maddesi bilimi olarak tanımlayabileceğimiz Farmasötik Kimya, ilaç endüstrisindeki çok hızlı gelişmeye koşut olarak, değişik bilim dallarını uğraş alanına almıştır. Bunlardan özellikle son yıllarda öne çıkan bir tanesi, ilaç biyotransformasyonu ya da ilaç metabolizasyonu olarak bilinen bilim dalıdır.

İlaç, ksenobiyotikler denen "vücut için yabancı maddeler" dendir ve vücutta ya enzimatik olarak ya da salt kimyasal reaksiyonlar aracılığı ile farklı biçimlerde değişimlere uğramaktadır. Bir ilacın biyolojik aktivitesi, büyük ölçüde, o ilacın biyokimyasal mekanizmalarla organizmada uğradığı bu değişimlere, yani biyotransformasyona bağlı olduğundan batı dünyasında bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların ve yazılan kitapların sayısı hızla artmaktadır. Oysa Türkiye'deki olanaksızlıklar ne biyotransformasyonla ilgili bilimsel çalışmaların gereği gibi yapılabilmesine izin vermekte, ne de Türkçemizde bu konuyu kapsamlı bir biçimde ele alan kitaplar yayınlanmış bulunmaktadır; kanımca Prof. Dr. Sevim Rollas'ın okuyucuya sunduğu bu kitap, Türkçede alanındaki ilk yayın olma özelliğini ele geçirmiş olacaktır.

Biyotransformasyon reaksiyonlarına ayrılan kitabın ilk bölümünde Faz I ve Faz II reaksiyonları ayrıntılı bir biçimde ele alınmış; bu reaksiyonlar, kimyasal yapılar ve fonksiyonel gruplar üzerinde anlatılmış; ilaç maddelerinden seçilen örnekler üzerinde formüllerle desteklenen açıklamalar yapılmış; bölüm sonuna, kaynakça eklemek suretiyle isteklilere daha ayrıntılı bilgi edinme olanağı sağlanmıştır.

İkinci bölüme ilaçlarda ve metabolizasyon ürünlerinde sık rastlanan fonksiyonel gruplarla heterosiklik, aromatik ve heteroaromatik hal-

ka sistemlerinin tanıtımı ile başlanmış; böylece çoğu öğrenciye, tanımada oldukça zorlandığı fonksiyonel grupları ve çekirdek yapıları topluca görme olanağı da sağlanmıştır.

İkinci bölümün ikinci kısmında farmakolojik sınıflandırma temel alınarak bu sınıflardaki ilaç maddelerinin formülleri, kimyasal ve jenerik adları, belli başlı metabolitleri ve temel metabolitin formülü verilmiş, ayrıca her ilaç maddesi için yararlanılan literatür kaynağı belirtilmiştir.

Bu kısa tanıtımdan da anlaşılacağı üzere kitap, hem konuya ilgi duyan araştırıcılara kapsamlı bir başvuru kaynağı oluşturacağı için, hem de Prof. Rollas'ın çok sevdiğini bildiğim öğrencilerine Farmasötik Kimya dersleri kapsamındaki metabolizasyon konularını daha kolay ve zevkle öğrenme olanağı sağlayacağı için önem taşımaktadır.

Kendisini kutluyor, bu alandaki çalışmalarının devamını diliyorum.

İst. 23 Temmuz 1992

Prof. Dr. Nedime ERGENÇ
İ.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Başkanı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kitabımın basımını destekleyen Üniversitemiz Rektörü Sayın Prof.Dr. Ömer Faruk Batırel'e, formüllerin çizimine yardım eden Anabilim Dalımız araştırma görevlilerinden başta Neşe Doğan olmak üzere Nihal Kalyoncuoğlu'na ve N. Nehir Gülerman'a, indeksi hazırlayan İlkay Küçükgüzel ve Güniz Kömürcü'ye, dizgi ve basım işlemi sırasında büyük titizlik gösteren Üniversitemiz Teknik Eğitim Fakültesi Matbaa Eğitimi Bölüm Başkanı, Sayın Yard. Doç. Dr. Aşkın Çelik'e, Arş.Gör. Efe N. Gençoğlu'na, Arş.Gör. Raif Öztürkcan'a, Arş.Gör. Semiha Yavuz'a, Dizgi Operatörü Funda Erer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

I. BÖLÜM

1. GİRİŞ

Farmasötik kimyanın uğraşım alanına giren ana konuların başında, farmakolojik bakımdan aktif maddelerin bulunması için belirli kurallar çerçevesinde yeni bileşiklerin sentezini yapmak ve yapılarını aydınlatmak, yapı–aktivite ilişkilerini saptamak, ilaç olacak özelliklere sahip olanların gerek etken madde, gerek farmasötik şekil halinde, gerekse biyolojik ortamda dönüştükleri kimyasal bileşiklerin kantitatif ve kalitatif analizlerinin yapılabilmesi için yöntemler geliştirmek yer almaktadır.

1960'lı yıllardan günümüze kadar, özellikle gaz kromatografisinin ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisinin kütle detektörlere bağlanması ile ilaçların organizmada ne tür değişime uğradığı yani, ilaçların biyotransformasyonu üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. İlaçlar biyolojik ortamda toksik metabolitlere de dönüşebileceğinden ilaç metabolizma çalışmaları, ilaç dizaynında önemli bir faktördür. Farmasötik kimya bilim dalı içinde yer alan medisinal kimyanın büyük bir bölümünü oluşturan ilaçların metabolizması ile ilgili geniş kapsamlı bir Türkçe yayının bulunmayışı nedeniyle lisans ve yüksek lisans öğrencilerine önerilecek bu kitabın birinci bölümünde genel biyotransformasyon reaksiyonları; ikinci bölümünde özellikle ülkemizde kullanılan ilaçlardan örnekler seçilerek farmakolojik konular içinde ilacın jenerik adı, "Chemical Abstract'ın" verdiği isimlendirmeye uygun kimyasal adı, alfabetik sıra ile ülkemizdeki tescilli isimleri, formülü, metabolitlerin kısaltılmış ya da uzun kimyasal adı ve konu ile ilgili kaynak verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İlaçların aktiviteleri üzerinde rol oynayan etkenler arasında ilaç absorpsiyonu ve eliminasyonu önemli bir yer tutar. Bu nedenle ilaç metabolizmasının incelenmesi medisinal kimyanın ana konularından birini oluşturur.

İlaçların ve herhangi bir şekilde organizmaya giren yabancı maddelerin enzimlerin etkisiyle kimyasal değişikliklere uğrayarak genellikle daha polar yeni bileşiklere dönüşmelerine biyotransformasyon denir. Yabancı maddelerin başında, besinlerle alınan boyalar, antioksidanlar, insektisid ve fungusid artıkları, sigara dumanı, tütsülenmiş gıdalar, endüstriyel artıklar ve diğer yakma işlemleri ile oluşan polisiklik hidrokarbonlar (benzo[a]piren, 7, 12–dimetil[a]antrasen), hava kirliliği ve sularla alınan kimyasal bileşikler yer almaktadır. Metabolizma, ksenobiyotiklerin (ilaç, yabancı maddeler) organizmadan atılmasında önemli bir rol oynar ve esas yeri karaciğerdir, ancak diğer dokular (akciğer, böbrekler, mide bağırsak kanal mukozası ve lümeni, tükürük bezleri, süt bezleri ve deri) da metabolizmaya katkıda bulunurlar.

Biyotransformasyon sonucu oluşan bileşiklere metabolit denir ve genellikle metabolitler ana ilaçtan daha polar bileşikler olup organizmada dört tip reaksiyona uğrarlar (Tablo – 1) ve bu nedenle birden fazla metabolit verirler.

Metabolizmanın amacı ilaçların daha az toksik şekle dönüşmesi (detoksikasyon = detoksifikasyon = zehirsizlenme) ve organizmadan kısa sürede atılmasıdır ki bu da daha polar bileşiklerin oluşmasıyla mümkündür. Bilindiği gibi nonpolar bileşiklerin yağ/su partisyon katsayıları yüksektir, dolayısıyla böbrek tubuluslarından geçerken tekrar plazmaya difüze olur ve vücutta uzun süre kalırlar. İlaç metabolizma reaksiyonları sadece zehirsizlenme olarak düşünülmemelidir, çünkü bazı ilaçların biyolojik aktivitesi metabolitinde de görülmekte, aktif metabolit adı verilen bu bileşikler nadiren değişik etkiye sahip bir yapıya çevrilebilmektedir. Kendileri inaktif olup biyolojik ortamda aktif metabolit veren ilaçlar da mevcuttur, prontosil, kloroguanid, klormezanon ve kloramfenikol palmi-

tat bunlara örnek olarak gösterilebilir. Ön ilaç (prodrug) olarak isimlendirilen bu ilaçlar bazı durumlarda (örneğin kloramfenikol palmitat) ilacın acı tat, zayıf absorpsiyon, zayıf çözünürlük ve enjeksiyon yerinde iritasyon gibi yan etkilerini ortadan kaldırmak üzere bilinçli olarak hazırlanmaktadır.

Oluşan bazı metabolitlerin toksik etki gösterdikleri bilinmektedir, örneğin organizmada, dapson N–hidroksidapson vermekte ve bu metabolit methemoglobinemiye neden olmaktadır. Çoğu aromatik aminler özellikle azoamino boyalar karsinojenik etkiye sahiptir. Bunlar arasında tereyağı sarısı olarak bilinen p–dimetilaminoazobenzen boya maddesi, gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Bu bileşik fare ve tavşanların diyetine ilave edildiğinde karaciğer tümörleri oluşturmakta, onkojenik etkiden N–hidroksi metabolitinin sorumlu olduğu bildirilmektedir.

3. BİYOTRANSFORMASYON REAKSİYONLARI

Metabolizma reaksiyonları ilaçların enzimatik olarak uğradığı kimyasal değişmelerin türüne göre önce iki büyük gruba ayrılır. Bunlardan ilki, oksidatif, redüktif ve hidrolitik reaksiyonları kapsayan I. faz, ikincisi ise enzimatik sentezle ilaçlara polar yapıların bağlanmasını kapsayan II. faz (konjugasyon) reaksiyonlarıdır. Gerek I. gerekse II. faz reaksiyonlarının alt grupları Tablo–1 de ayrıntılı bir şekilde görülmektedir.

I. Faz reaksiyonlarıyla yapıya – OH, – NH_2, – COOH, – SH gibi polar fonksiyonel gruplar sokulur, böylece farmakolojik aktivitede azalma (deaktivasyon), artma (aktivasyon) değişme ve toksisitede artma (intoksikasyon) meydana gelebilir. II. Faz reaksiyonları ise, ya yapısında karboksil, alkol, fenol, amin, amid, üretan ve aktif hidrojen içeren gruplar, ya da I. faz reaksiyonları ile oluşan fonksiyonel gruplar üzerinden yürür ve ilaçlar aktif olmayan polar metabolitlere dönüşür. Ancak çok hidrofilik moleküllerin büyük bir kısmı enzimatik biyotransformasyona uğramaz, bu nedenle az miktarda metabolit oluşur ve ilacın çoğu değişmeden atılır.

I. Faz reaksiyonlarını katalize eden enzimler mikrozomal ve nonmikrozomal enzimler olmak üzere iki çeşittir. Bunlardan mikrozomal enzimler karaciğer parankima hücrelerinin endoplasmik retikulumunda bulunurlar. Bu enzimleri karaciğerden izole etmek mümkündür. Bu nedenle gerekli ko-faktörleri ($NADP^+$, Mg^{+2}, nikotinamid, O_2) ilave etmek suretiyle *in vitro* metabolizma çalışmaları yapılabilmektedir. Nonmikrozomal enzimler de karaciğer ve vücuttaki diğer organların hücrelerinde mevcuttur.

Tablo - 1 : Biyotransformasyon Reaksiyonları

I. Faz	II. Faz
Oksidatif Reaksiyonlar	Glukuronik asidle konjugasyon (Glukuronidasyon)
Aromatik hidroksilasyon	Sülfat konjugasyonu (Sülfatasyon)
Alifatik ve alisiklik hidroksilasyon	Amino asid konjugasyonu
Benzilik hidroksilasyon	Glutation veya merkaptürik asid konjugasyonu
Allilik hidroksilasyon	Asetilasyon
Olefinlerin oksidasyonu	Metilasyon
Karbonil ve imin gruplarına göre α-karbon atomunda hidroksilasyon	
Karbon-Azot içeren yapıların oksidasyonu	
Primer alifatik aminler	
Sekonder alifatik aminler	
Tersiyer alifatik aminler	
Aromatik aminler ve heterosiklik azot içeren yapılar	
Amidler	
Karbon-Oksijen içeren yapıların oksidasyonu	
Karbon-Kükürt içeren yapıların oksidasyonu	
Diğer oksidatif reaksiyonlar	
Redüktif Reaksiyonlar	
Aldehit ve ketonların redüksiyonu	
Nitro ve azo gruplarının redüksiyonu	
Diğer redüktif reaksiyonlar	
Hidrolitik Reaksiyonlar	
Esterlerin hidrolizi	
Amidlerin hidrolizi	
Epoksidlerin hidratasyonu	

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3.1. I. FAZ REAKSİYONLARI

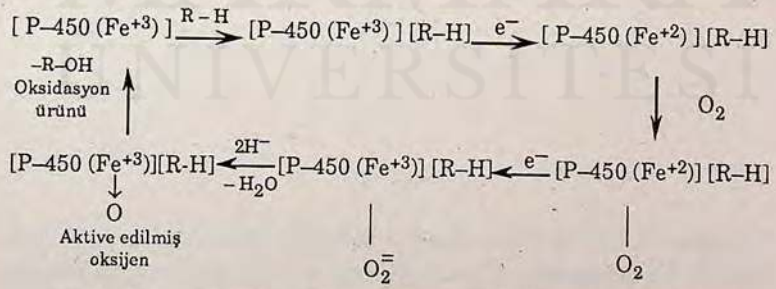
3.1.1. OKSİDATİF REAKSİYONLAR

İlaç metabolizma reaksiyonlarının en önemlisi, bir çok ilaç ve ksenobiyotiğin organizmadan eliminasyonunu sağlayan oksidatif reaksiyonlardır. Bu kimyasal değişikliği yürüten enzim sistemi sitokrom p–450 ye bağımlı karma fonksiyonlu oksidazlar, monooksijenazlar (mikrozomal enzimler) olup genel stokiyometrisi aşağıdaki denklemde görülmektedir :

$$RH + NADPH + H^+ + O_2 \longrightarrow R - OH + NADP^+ + H_2O$$

Oksidasyon için moleküler oksijen ve redüklenmiş nikotinamid adenosindinükleotid fosfat (NADPH) gereklidir; oksijenin bir atomu ilaç molekülünü (RH) oksitlemek, diğeri ise su oluşturmak için kullanılır.

Karma fonksiyonlu oksidaz enzim sistemi içinde bulunan en önemli enzim, bir oksijen atomunu RH substratına ileten, bir hem protein olan sitokrom P–450 enzimleridir. Enzime, P–450 adı indirgenmiş şeklinin (Fe^{+2}) karbonmonoksitle oluşturduğu kompleksin 450 nm'de bir maksimum absorpsiyon göstermesi nedeniyle verilmiştir. Sitokrom P–450 karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunur ve enzimin bir çok bileşiği oksitleme yeteneği, çeşitli şekillerinin, izoenzimlerin, var olmasından ve özel bir substratı seçmesinden kaynaklanır. Bu mikrozomal enzim sisteminde diğer önemli komponentler bir flavoprotein olan NADPH–sitokrom–c–redüktaz (NADPH–sitokrom P–450 redüktaz) ve NADPH'den sitokrom P–450 ye elektron taşıyan bir lipittir (sitokrom-b_5).



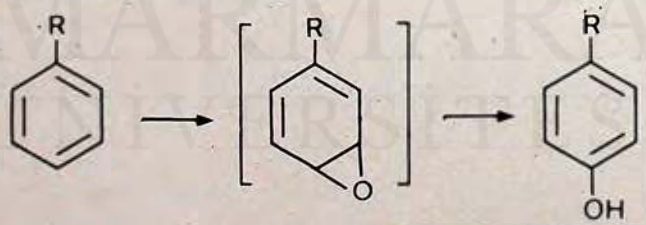
Şema – 1 : Ksenobiyotiklerin sitokrom P–450 tarafından yürütülen oksidasyonu

Oksidasyon reaksiyonlarında sitokrom P–450 nin rolü Şema–1 deki şekilde özetlenmektedir. İlk aşamada sitokrom P–450 (Fe^{+3}) ile substrat (R–H) arasında bir kompleks oluşmakta, bunu enzimin NADPH'a bağımlı sitokrom P–450 redüktazdan bir elektron alarak indirgenmesi ($Fe^{+3} \longrightarrow Fe^{+2}$) izlenmektedir. Moleküler oksijeni bağlayabilen bu indirgenmiş sitokrom P–450 substrat kompleksi tekrar, sitokrom P–450 redüktaz–NADPH veya Sitokrom b_5 redüktaz–NADPH tarafından sağlanan bir elektronla redüksiyona uğratmakta ve bir peroksid dianyôn–P–450 (Fe^{+3}) kompleksi oluştuğu düşünülmektedir. Son aşamada aktive edilmiş oksijen içeren sitokrom P–450(Fe^{+3}) substrat kompleksi oluşması için oksijenin bir tanesi su halinde ayrılmakta ve aktive edilmiş elektron eksiği olan oksijen ($\ddot{O}$ = oksen) substratı okside (R–OH) etmekte ve enzim serbest hale geçmektedir.

Sitokrom P–450 tarafından yürütülen çeşitli oksidatif reaksiyonlar Tablo–1 de verilen sıra içinde görülecektir.

3.1.1.1. Aromatik Bileşiklerin Oksidasyonu (Aromatik Hidroksilasyon)

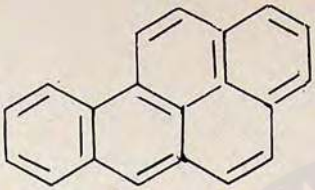
Aromatik karbon atomlarının metabolik oksidasyonu ile fenoller oluşur. Bu detoksifikasyon reaksiyonunda önce stabil olmayan bir ara ürün, aren oksid (epoksid) meydana gelir, aren oksid derhal tekabül eden fenol (arenol) metabolite döner.



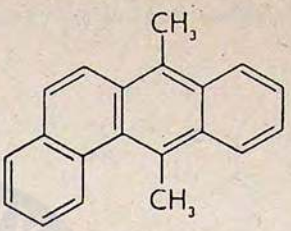
Aren oksid

Ancak stabil kalabilen aren oksidler Şema–2 de görüldüğü gibi yapılarına, epoksid hidraz enzimi ile katalize edilen bir reaksiyonla, su katarak trans–dihidrodiol metabolitleri verirler. Glutation epoksid S–transferazla glutation katımı yaparlar ya da DNA, RNA gibi makromole-

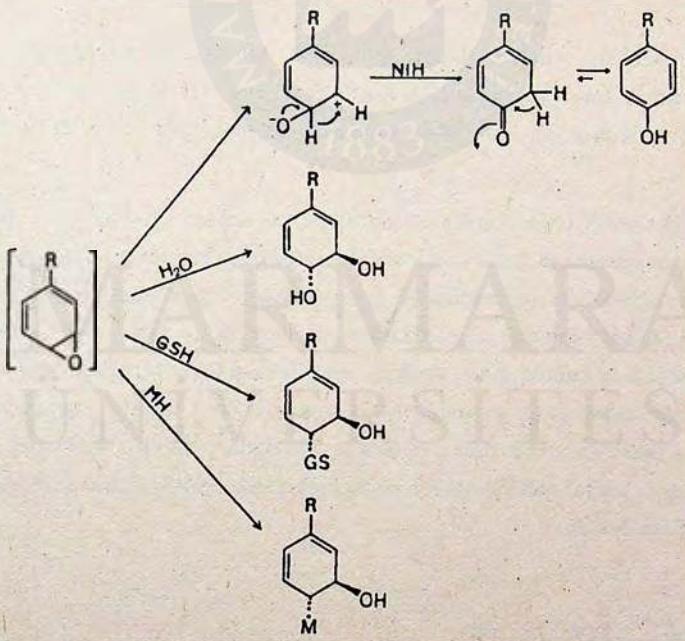
küllerle birleşerek (kovalan bağ yaparak), aromatik yapıların karsinojenik, mutojenik, hepatotoksik etkilerinin ortaya çıkmasına neden olurlar. Örneğin polisiklik hidrokarbon yapısındaki benzo[a]piren ve 7,12–dimetilbenzo[a]antrasen kuvvetli karsinojenik etkiye sahip bileşiklerdir. Bu etkileri kararlı aren oksid metaboliti vermelerinden ileri gelmektedir.



Benzo[a]piren

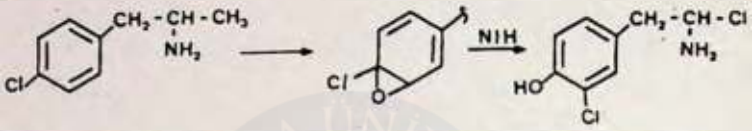


7,12–Dimetilbenzo[a]antrasen



Şema – 2 : Aren oksitlerin dönüşebileceği metabolitler

Aren oksidlerin arenol'e dönüşmesi esnasında NIH kayması olarak bilinen bir hidrojen ya da sübstitüent göçü olur. Reaksiyona "NIH kayması" ismi ilk defa National Institutes of Healt (NIH) laboratuvarlarında çalışılmış olmasından dolayı verilmiştir.



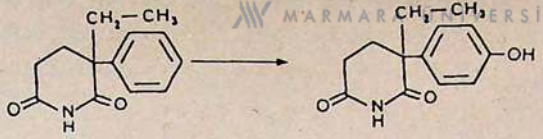
4–Kloroamfetamin

3–Kloro–4–hidroksiamfetamin

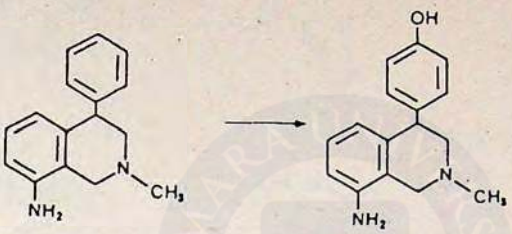
Yukarıdaki örnekte olduğu gibi, bazı durumlarda p–konumunda sübstitüent içeren yapıların NIH kayması sonucu hidroksilasyonunun p–konumunda meydana geldiği ve sübstitüentin m–konuma kaydığı görülmüştür.

Hidroksilasyon reaksiyonu, monosübstitüe benzen türevlerinde sübstitüentin yönlendirici etkisine bağlı olarak birinci dereceden bir sübstitüent varlığında para çok nadir olmakla beraber orto konumunda, ikinci dereceden bir yönlendirici grup bulunması halinde ise para, meta ve eser miktarda orto konumunda meydana gelir. Birden fazla sübstitüe yapılarda, hidroksilasyon en az engellenmiş konumda olur. Bileşiğin yapısında birden fazla aromatik halka bulunması halinde genellikle halkalardan sadece bir tanesi nadiren ikisi hidroksillenir (Bkz. Sülfinpirazon, diklofenak Şekil – 1,2).

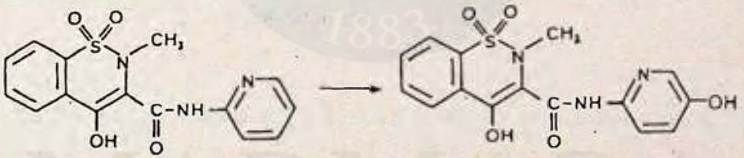
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



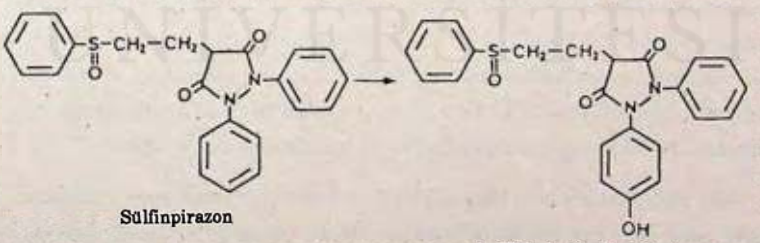
Glutetimid — Hidroksiglutetimid



Nomifensin — Hidroksinomifensin



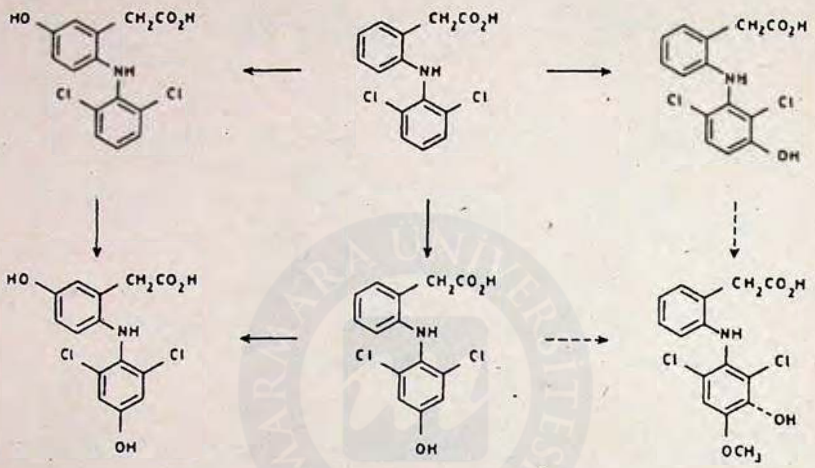
Piroksikam — Hidroksipiridil–piroksikam



Sülfinpirazon — 1–(Hidroksifenil)sülfinpirazon

Şekil – 1 : Aromatik hidroksilasyon reaksiyonu veren bazı ilaçlar

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



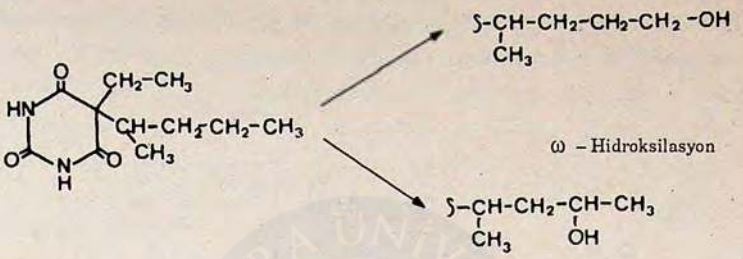
Şekil – 2 : Diklofenakın metabolizması

3.1.1.2. Alifatik ve Alisiklik Karbon Atomlarının Oksidasyonu

Alifatik ve alisiklik hidrokarbonların mikrozomal enzimlerle oksidasyonu sonucu alkol metabolitler oluşur. Alifatik hidrokarbonlar kolay oksidlenemezler. Ancak alkil gruplarının aromatik, heteroaromatik ya da heterosiklik yapılara bağlı olması halinde hidroksilasyon reaksiyonu daha kolay yürümektedir. Yan zincir hidroksilasyonu olarak isimlendirilen bu oksidasyon reaksiyonunda, hidroksiklasyon alkil zincirinin en sonundaki karbon atomunda (ω = Yunan alfabesinin son harfi) ya da sondan bir önceki karbon atomunda (ω – 1) meydana gelmektedir.

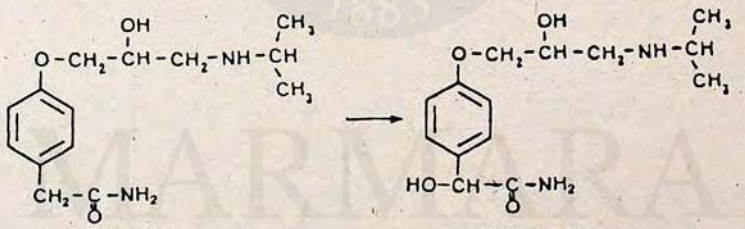
ω – Hidroksilasyonla oluşan primer alkollerin nonmikrozomal enzimlerle daha ileri oksidasyonuyla önce aldehit, sonra polar bir fonksiyonel grup olan asidler oluşur. ω – 1 Hidroksilasyon ürünü sekonder alkoller

daha ileri oksidasyonla nadiren daha az polar ketonları verirler. Yan zincir hidroksilasyonuna en iyi örnek teşkil eden ilaç grubu barbituratlardır (Bkz. Pentobarbital).



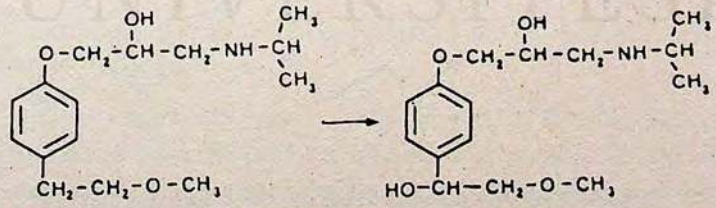
Pentobarbital

Aromatik halkaya bağlı alkil gruplarının hidroksilasyonu genel kurala uymaz, aromatik yapı hidroksilasyonun konumunu etkiler. Oksidasyon genellikle atenolol ve metoprololde olduğu gibi aromatik halkaya bağlı metilen grubunda (benzilik karbon atomu) meydana gelir.



Atenolol

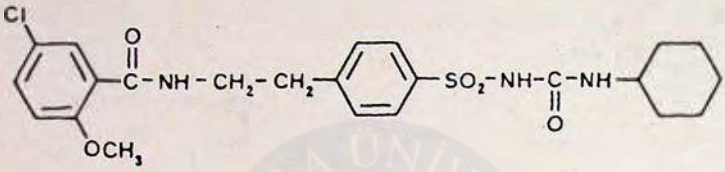
α – Hidroksiatenolol



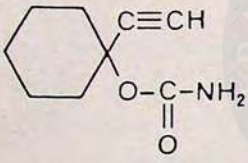
Metoprolol

α – Hidroksimetoprolol

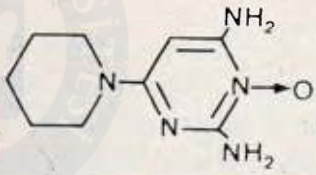
Oksidatif hidroksilasyon reaksiyonu alisiklik hidrokarbonların biyotransformasyonunda da görülmektedir. Örneğin siklohekzan ve piperidin halkası içeren ilaçlar (asetohekzamid, glibenklamid, glipizid, etinamat, minoksidil propilhekzedrin, bromhekzin) enzimatik hidroksilasyonla cis ve trans sterioizomerler oluşturarak metabolize edilirler ve hidroksilasyon genellikle 3 ve 4 nolu karbon atomlarında meydana gelir (Bkz. Şekil – 3).



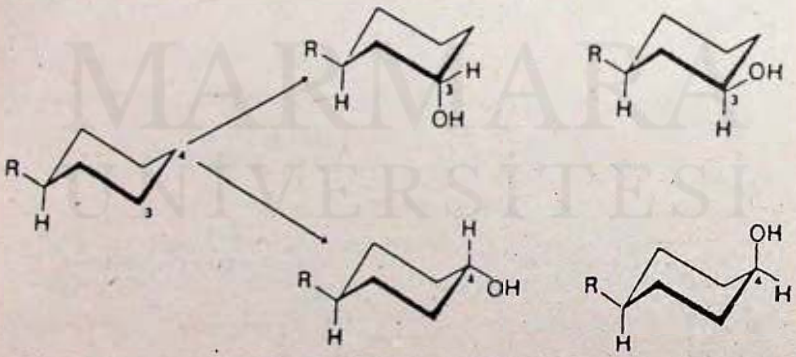
Glibenklamid



Etinamat



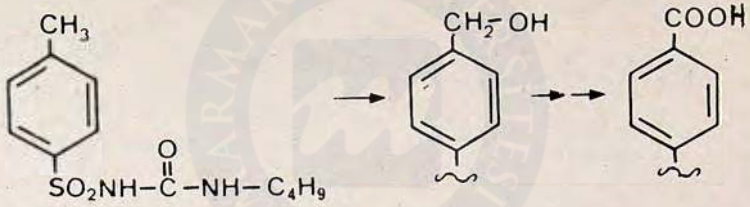
Minoksidil



Şekil – 3 : Alisiklik hidrokarbonların oksidatif hidroksilasyonu

3.1.1.3. Benzilik Karbon Atomlarının Oksidasyonu (Benzilik Hidroksilasyon)

Bir aromatik bileşiğin içerdiği alkil zincirinin halkaya bağlı karbon atomunun konumuna "benzilik konum" adı verilir. Alkil grubunun metil olması halinde oksidasyonla hidroksimetil türevleri oluşur. Bu primer alkol metabolitler, nonmikrozomal enzimlerle daha ileri oksidasyonla aldehit, mütakiben karboksilli asidlere dönerek ve glukuronik asidle konjugasyona uğrayarak daha polar metabolitler verirler. Örneğin antidiyabetik etkili tolbutamid hidroksimetil türevi üzerinden karboksil metabolit oluşturmaktadır.



Tolbutamid — Alkol metabolit — Karboksil metabolit

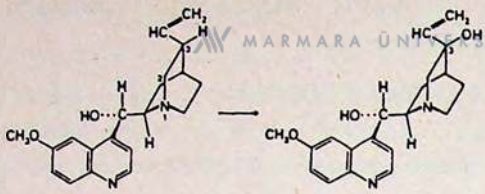
Benzilik metil grubu içeren bileşiklerde oksidasyon aromatik halkanın hidroksilasyonu şeklinde yürümez, metil grubu hidroksilasyonu yeğlenir.

Yapıda birkaç eşdeğer metil grubunun bulunması durumunda genellikle metil gruplarından sadece en az engellenmiş olanı öncelikle p–konumundaki metil grubu hidroksillenir.

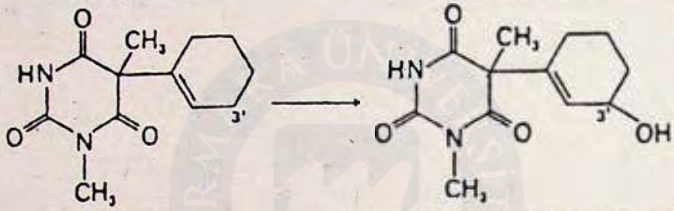
3.1.1.4. Allilik Karbon Atomlarının Oksidasyonu (Allilik Hidroksilasyon)

Karbon–karbon çifte bağ içeren alifatik ya da alisiklik yapılarda çifte bağlı karbona komşu karbonlar allilik karbon atomlarıdır. Örneğin antiaritmik bir ilaç olan kinidin ve sedatif–hipnotik hekzobarbital allilik hidroksilasyonla metabolize edilir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

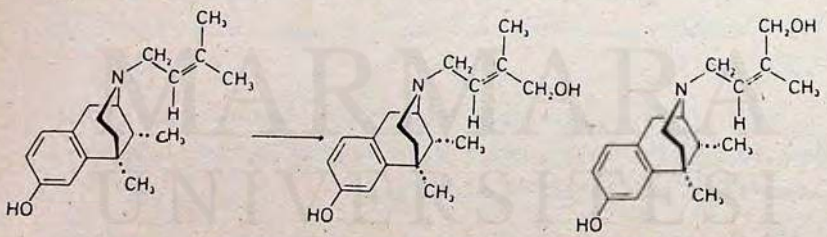


Kinidin — 3–Hidroksikinidin



Hekzobarbital — 3'–Hidroksihekzobarbital

Allilik yapılarda çifte bağ etrafındaki grupların birbirlerine olan durumlarına göre cis ve trans izomerleri söz konusudur. Bu nedenle pentazosinde trans ve cis hidroksilasyon meydana gelir.

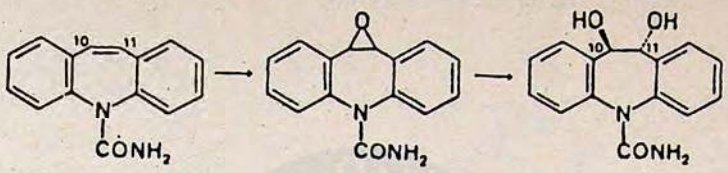


Pentazosin — trans–Hidroksi–pentazosin — cis–Hidroksi–pentazosin

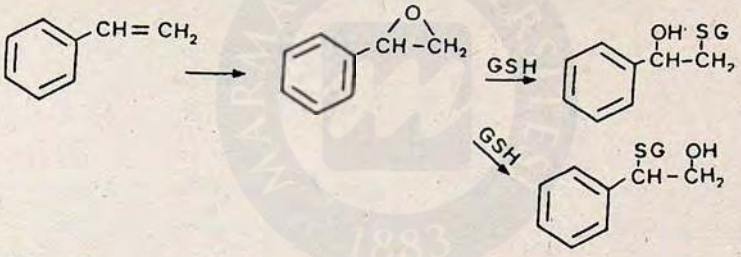
3.1.1.5. Olefinlerin Oksidasyonu

Aromatik olmayan, karbon–karbon arasında çifte bağ içeren olefinik yapıların monooksijenazlarla oksidasyonu sonucunda epoksidler meydana gelir. Bu epoksidler aromatik bileşiklerin oksidasyonu ile oluşan aren

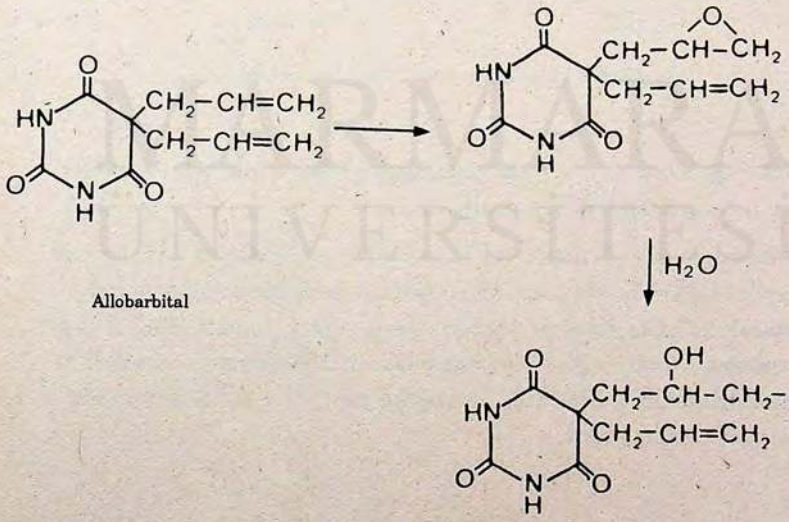
oksidlerden daha stabil bileşiklerdir. Örneğin antiepileptik bir ilaç olan karbamazepinin 10,11–epoksid metaboliti plazmada kantitatif olarak tayin edilebilecek kadar stabildir. Epoksidler, epoksid hidraz enziminin katalitik etkisiyle enzimatik hidratasyona uğrayarak trans–1,2–dihidrodiol, glutation–S–transferazlarla glutation konjugasyonu yaparlar.



Karbamazepin

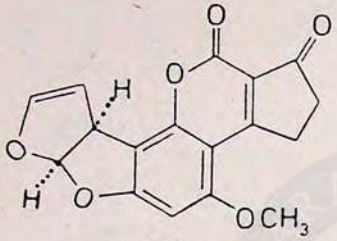


Stiren

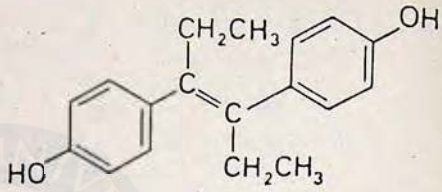


Allobarbital

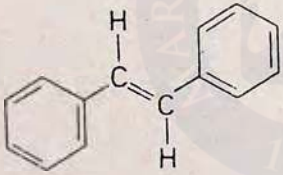
Bazı olefinik bileşikler toksik etki göstermektedir. Toksisitenin reaktif epoksid metabolitlerinden ileri geldiği yapılan araştırmalarla açıklanmıştır. Şekil–4 de kimyasal yapıları verilen bileşikler, epoksid metabolitleri üzerinden DNA, RNA ve proteinlerle kovalan bağ yaparak birleşmeleri nedeniyle karsinojenik maddelerdir.



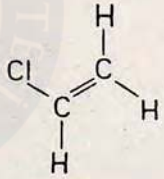
Aflatoksin B_1



Dietilstilbestrol



Stilben



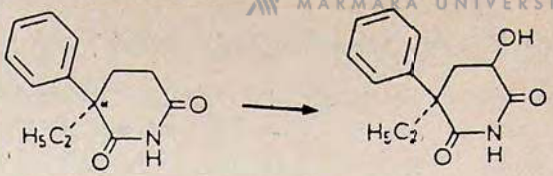
Vinil klorür

Şekil – 4 : Epoksid metabolit veren bazı olefinler

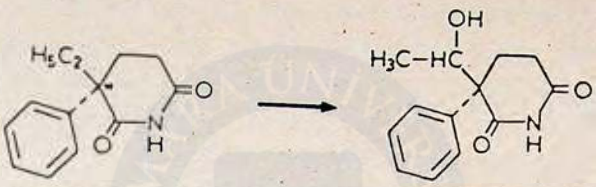
3.1.1.6. Karbonil ve İmin Gruplarına Göre α–Karbon Atomlarının Hidroksilasyonu

Karbonil (C=O) grubu içeren ksenobiyotiklerin C=O'ya komşu karbon atomları karma fonksiyonlu oksidaz sistemi ile okside edilerek hidroksi–metabolitler oluşur. Şiral karbon atomu içeren glutetimidin R–(+)–enantiomeri C=O'ya göre α–konumundan hidroksillenmek suretiyle 4-hidroksiglutetimid, S–(–)Enantiomeri ise yan zincir oksidasyonu ile 2'–hidroksiglutetimid verir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

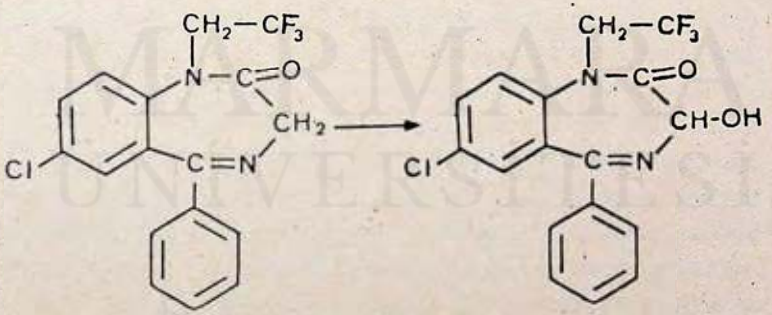


R-(+)-Glutethimid



S-(-)-Glutethimid

α-Hidroksilasyona diğer bir örnek, bazı benzodiazepin türevi ilaçların hem laktam karbonili hem imino fonksiyonel grupları ile iki taraftan aktive edilerek 3-hidroksi metabolitleri oluşturmasıdır.



Halazepam

3-Hidroksihalazepam

3.1.1.7. Karbon–Azot İçeren Bileşiklerin Oksidasyonu

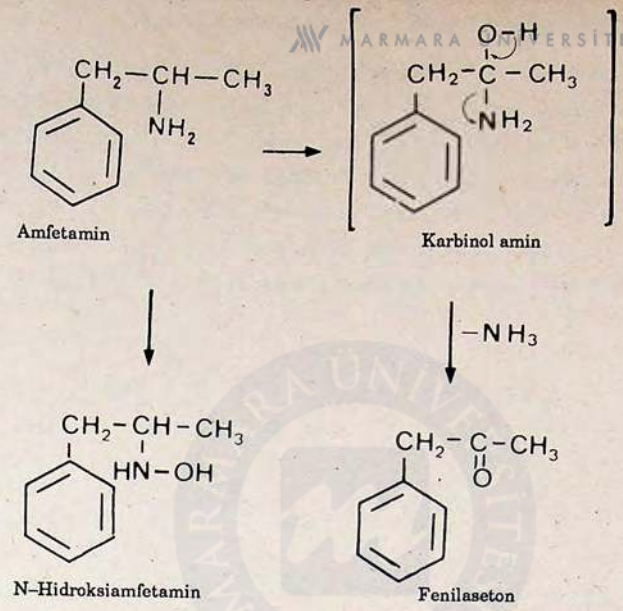
Azot içeren ksenobiyotikler, azotun kimyasal yapı içindeki konumuna göre, primer, sekonder, tersiyer alifatik amin, aromatik amin ve heterosiklik azot veya amid fonksiyonel gruplarına sahip bileşikler olup oksidatif N–dealkilasyon, N–hidroksilasyon veya N–oksidasyona uğrayarak metabolize edilirler. Oksidasyon, karaciğer mikrozomal enzimlerle (karma fonksiyonlu sitokrom P–450 oksidazlar) veya NADPH–bağımlı flavoproteinler yani N–oksidazlarla katalize edilerek yürümektedir. Bazik aminlerin (pK_a 8–11) N–oksidasyonunun flavoproteinlerle meydana geldiği bu konuda yapılan araştırmalarla saptanmıştır. pK_a değeri 1–7 arasında olan aromatik aminlerin oksidasyonunun her iki enzim sistemi ile yürüdüğü farklı mekanizmalarla aynı ürünlerin oluşmasından anlaşılmıştır. Bazik olamayan azotlu bileşiklerin (amidler) oksidasyonu ise sitokrom P–450 sistemi ile meydana gelmektedir.

Azotlu bileşiklerin metabolizması taşıdıkları fonksiyonel gruplara göre sınıflandırma yapılarak verilecektir.

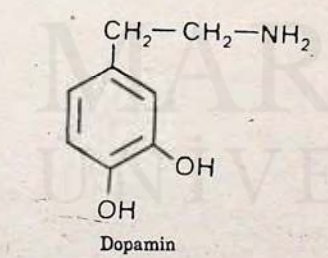
3.1.1.7.1. Primer Alifatik Aminlerin Oksidasyonu

Primer alifatik aminler oksidatif deaminasyon ve N–oksidasyon olmak üzere iki şekilde metabolize olur. α–Konumundaki karbon atomunda hidrojen içeren primer alifatik aminlerin esas metabolik yolu deaminasyondur. Önce α–karbon atomunda hidroksilasyonla bir ara ürün olan karbinolamin sonra karbon–azot bağının açılması sonucu molekülden amonyak ayrılması ile karbonil grubu içeren aldehit ya da keton metabolit meydana gelir. Primer aminlerin N–oksidasyonu sonucunda ise hidroksilamin metabolitler kazanılır. Formülde görüldüğü gibi amfetaminin metabolizmasında deaminasyon ürünü fenilaseton ve N–oksidasyon ürünü N–hidroksiamfetamin bulunmuştur.

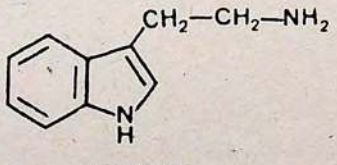
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

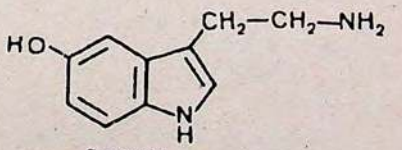


α-Konumunda sübsitüent taşımayan endojen nörotransmiter primer aminlerin (dopamin, norepinefrin, triptamin, seretonin) deaminasyonu monoaminoksidaz (MAO) enzimleri ile katalize edilir.



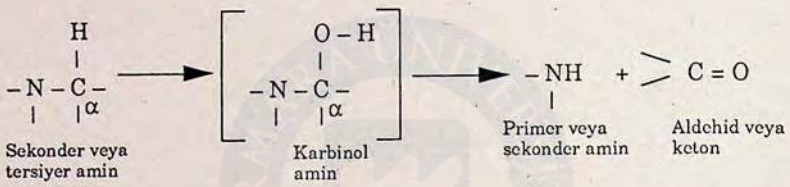




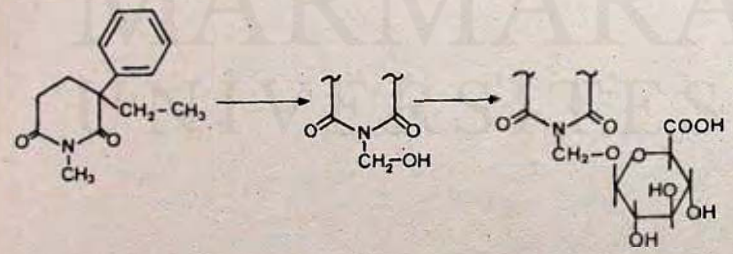


3.1.1.7.2. Sekonder Alifatik Aminlerin Oksidasyonu

Sekonder alifatik aminler oksidatif N–dealkilasyon, deaminasyon ve N–oksidasyon olmak üzere üç tip reaksiyonla deaktive olurlar. İlaç metabolizmasında en sık görülen reaksiyonlardan biri olan oksidatif N–dealkilasyon sitokrom P–450 karma fonksiyonlu oksidazlar tarafından katalize edilir. İlk olarak α–karbon atomunda hidroksilasyonla kararlı olmayan bir ara ürün karbinol amin, daha sonra bir karbonil bileşiği (aldehid veya keton) ve dealkile olmuş amin metabolit meydana gelir (Bkz. Şekil–5).

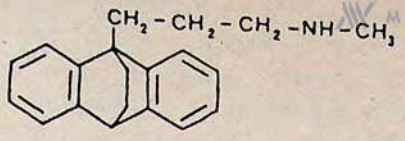


N–Dealkilasyon mekanizmasının α–karbon atomunda hidroksilasyon üzerinden yürüdüğü, yeterli derecede kararlı karbinol amin veren bileşiklerin glukuronid konjugatı vermesinden anlaşılmaktadır. N–Metil–α–fenil–α–etilglutarimidin N–hidroksimetil glukuronid oluşturması bu duruma örnek gösterilebilir.

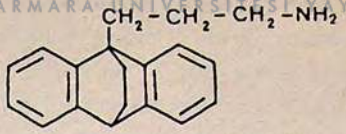


N–Metil–α–fenil–α–etil–glutarimid

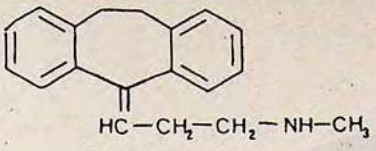
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



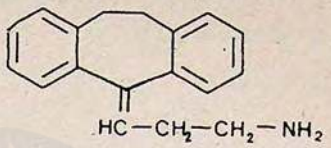
Maprotilin



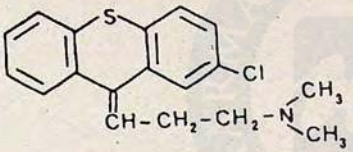
Demetilmaprotilin



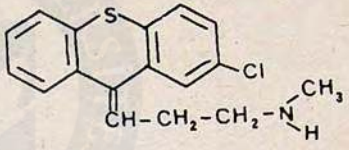
Notriptilin



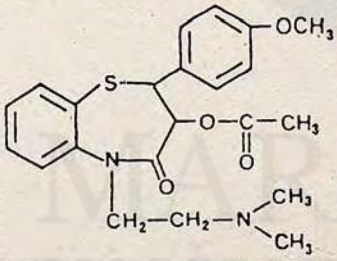
Demetilnortriptilin



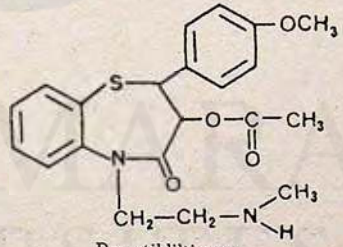
Klorprotiksen



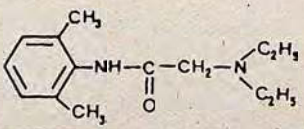
Demetilklorprotiksen



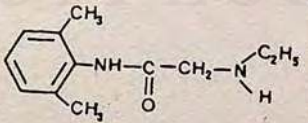
Diltiazem



Demetildiltiazem



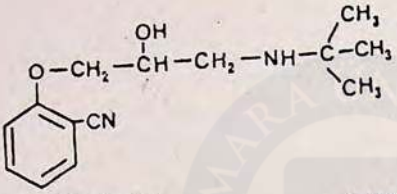
Lidokain



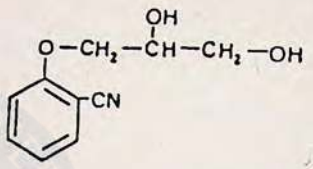
Deetillidokain

Şekil – 5 : Sekonder veya tersiyer amin içeren bazı ilaçların dealkilasyon

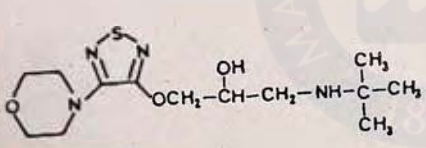
Azot atomu üzerinde bulunan metil, etil, n–propil, izopropil, n–butil ve benzil gibi alkil grupları dealkilasyonla molekülden uzaklaştırılabilir. Ancak propil, butil grubu içeren bileşikler dealkilasyon yanında doğrudan doğruya deaminasyonla da metabolize edilebirler. Bunitrolol ve timolol gibi tersiyer butil grubuna sahip bileşiklerin metabolik yollarından biri deaminasyondur. Bunitrolol deaminasyondan sonra alkole redüklenir, timolol ise daha ileri oksidasyonla karboksil metabolit verir.



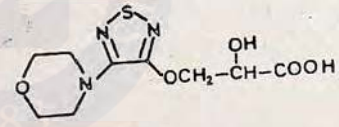
Bunitrolol



3–(2–Siyanofenoksi)–1,2–propandiol



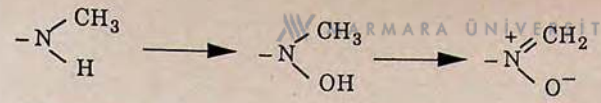
Timolol



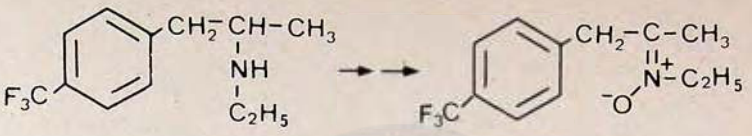
3–[(4–Morfolinil)–1,2,5–tiyadiazol–3–il) oksi]–2–hidroksipropiyonik asid

Sekonder aminlerden başka birçok ilaç grubunun yapısında bulunan tersiyer amin, N–alkilamid, N–alkilkarbamat, N–alkilpirofosforamid, N–alkilimid gibi fonksiyonel gruplar oksidatif N–dealkilasyon reaksiyonu ile deaktive olurlar.

Sekonder alifatik aminlerin N–oksidasyonu ile hidroksilamin türevleri ve bunların daha ileri oksidasyonu sonucu nitron metabolitler meydana gelir. Sekonder aminlerin yaygın bir metabolik reaksiyonu olan nitron oluşumu fenfluramin örneğinde görülmektedir.



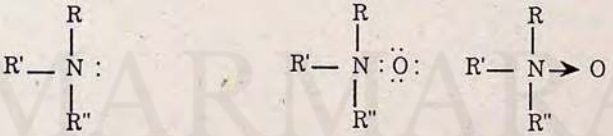
Sekonder amin | Hidroksilamin metabolit | Nitron metabolit



Fenfluramin | N–etil–α–metil–α–(m–trifluorometilbenzil)nitron

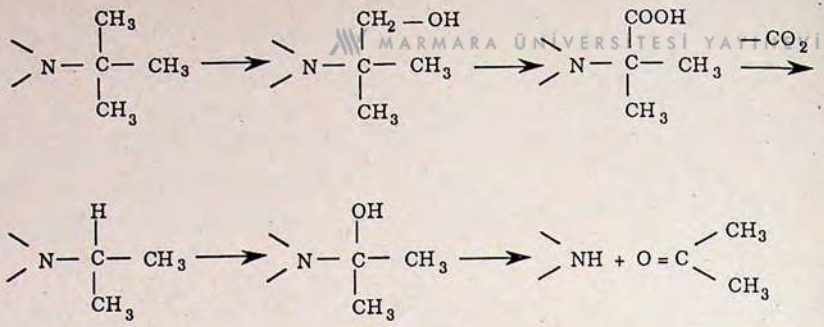
3.1.1.7.3. Tersiyer Alifatik ve Alisiklik Aminlerin Oksidasyonu

Tersiyer aminler de sekonder aminler gibi dealkilasyon, deaminasyon ve N–oksidasyona uğrayarak metabolize olmaktadır. Tersiyer aminlerin polar oksidasyon ürünü olan N–oksidler kimyasal olarak stabil bileşikler olup N–O bağı, bir oksijen atomunun elektron boşluğunun azotun ortaklanmımış elektron çifti tarafından doldurulması sonucu oluşan yarı polar bağdır.



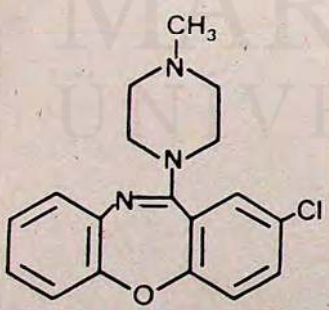
Tersiyer amin | N–Oksid

Tersiyer aminlerin oksidatif N–dealkilasyon mekanizması sekonder aminlerde gösterildiği şekilde yürümekte, birinci alkil grubunun molekülden ayrılması ikinci alkil grubunun ayrılmasından daha hızlı olmakta, önce küçük alkil grubu ayrılmaktadır. Tersiyer butil grubunda α–hidroksilasyon imkanı bulunmadığından, aşağıdaki formülde gösterilen mekanizma üzerinden dealkide oldukları düşünülmektedir.

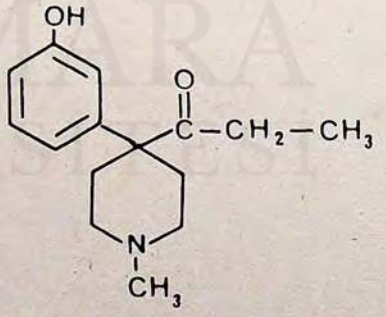


Moleküldeki metil gruplarından bir tanesi önce hidroksimetile sonra karboksil grubuna okside olmakta, karboksil grubunun dekarboksilasyonuyla da izopropil metabolit meydana gelmekte, daha sonra α–karbon atomunda hidroksilasyon ve nihayet dealkilasyona uğramaktadır.

Alisiklik tersiyer aminler yani aromatik olmayan azot içeren heterosiklik yapılar oksidatif dealkilasyon ve N–oksidasyonla metabolize edilmektedir. Loksapin, ketobemidon, ketotifen, meperidin, mepivakain, mianserin, morfin, nomifensin, perazin ve siproheptadin gibi metil grubu bulunan azotlu heterosiklik yapıların ana metabolik yolu N–demetilasyondur.

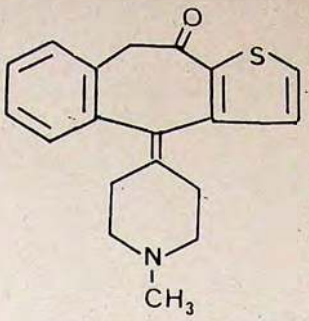


Loksapin

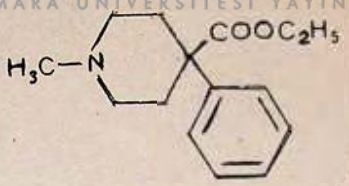


Ketobemidon

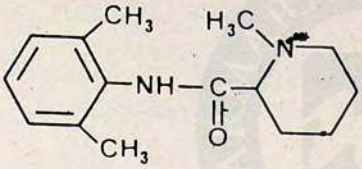
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



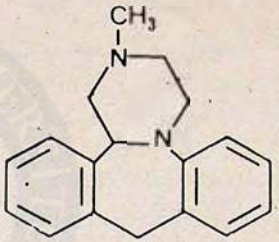
Ketotifen



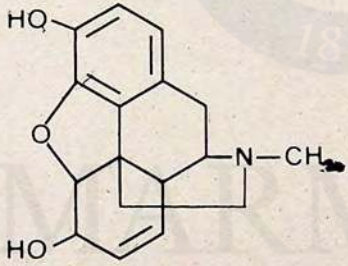
Meperidin



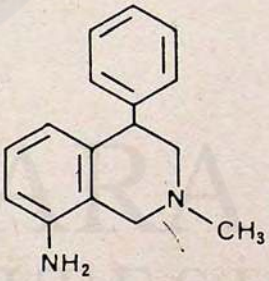
Mepivakain



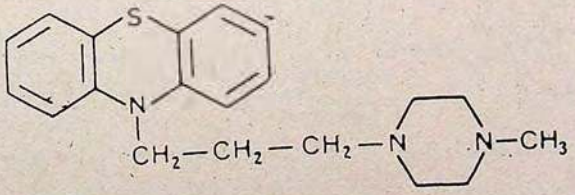
Mianserin



Morfin

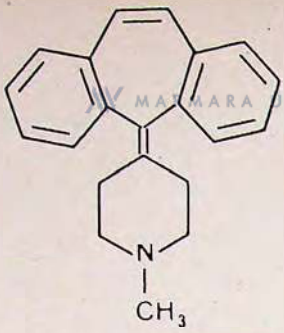


Nomifensin



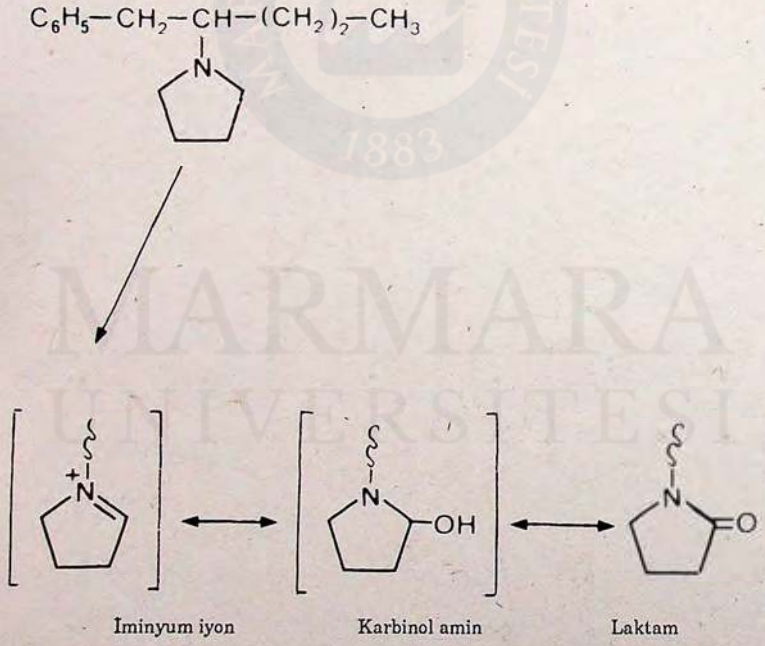
Perazin

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



siproheptadin

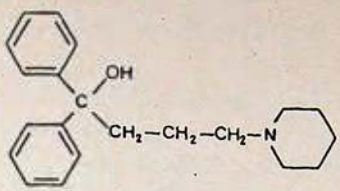
Alisiklik tersiyer ve sekonder aminlerin diğer bir metabolik reaksiyonu α–laktam metabolit oluşumudur. Prolintan[1] örneğinde görüldüğü şekilde önce bir iminyum iyonu bu ara ürünün hidroksilasyonu sonucunda yine bir ara madde karbinol amin oluşmaktadır. Karbinol aminin daha ileri enzimatik oksidasyonu ile laktam metabolit meydana gelmektedir.



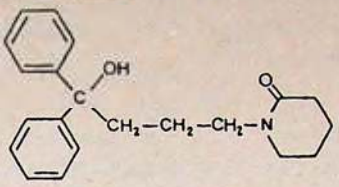
İminyum iyon Karbinol amin Laktam

(1) Whittlesea. C.M.C., Lam, S.P., Gorrod, J. W., Prog. Pharm. Clin. Pharm. 8, 49 (1991).

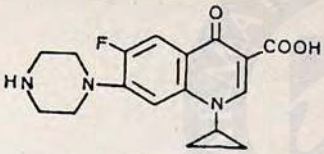
Laktam metabolit alisiklik tersiyer ve sekonder aminlerin yaygın metabolik yolu değildir az miktarda görülmektedir. Difenidol, fenmetrazin nikotin, siproheptadin timolol ve siprofloksazin laktam metabolit veren ilaçlardır.



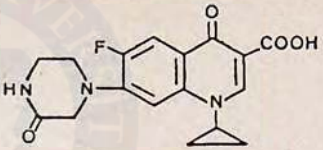
Difenidol



Laktam metabolit

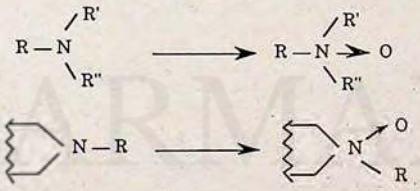


Siprofloksazin



Laktam metabolit

Tablo – 2 : N–Oksit metaboliti veren tersiyer amin içeren bazı ilaçlar



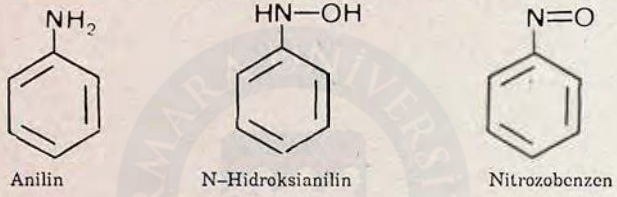
Amitriptilin	Klorsiklizin
Difenhidramin	Kodein
Diltiazem	Lidokain
Dimetilamfetamin	Meperidin
Doksepin	Metilefedrin
Fendimetrazin	Morfin
Hidroksizin	Orfenadrin
İmipramin	Perazin
Klomifen	Promazin
Klorokin	Ranitidin
Klorpromazin	Trazodon
Klorprotiksen	

3.1.1.7.4. Aromatik Amin ve Heterosiklik Azotlu Bileşiklerin Oksidasyonu

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

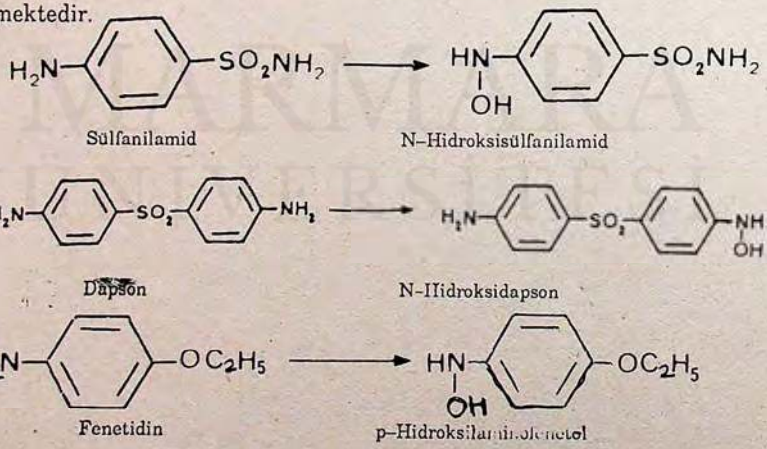
Aromatik aminlerin metabolizması içerdiği amin grubunun (primer, sekonder, tersiyer) türüne göre alifatik aminlerde olduğu gibi başlıca N–oksit oluşumu, N–hidroksilasyon ve oksidatif dealkilasyon şeklinde yürümektedir.

Primer aromatik aminler biyooksidasyonla N–hidroksilaminleri ve bunların daha ileri oksidasyonuyla da nitrozo türevlerini verirler ve ayrıca aromatik hidroksilasyona uğrarlar. p–Sübstitüe anilin türevlerinin



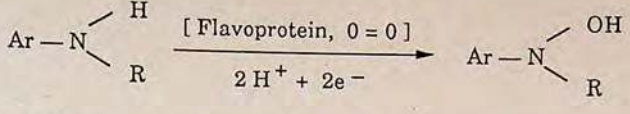
Anilin N–Hidroksianilin Nitrozobenzen

p–konumu aromatik hidroksilasyon için uygun olmadığından N–hidroksilasyon olasılığı daha fazladır. Aromatik primer aminlerin, asetilasyon ve aromatik hidroksilasyon gibi diğer biyotransformasyon reaksiyonlarını vermeleri nedeniyle, N–hidroksilasyon ürünleri minör metabolittir. Ancak özellikle p–sübstitüe bileşiklerde majör metabolitler olarakta görülmektedir.



Şekil – 6 : N–Hidroksilasyona uğrayan bazı aromatik aminler

Primer ve sekonder aromatik aminlerin bir flavoprotein N–hidroksilasyon N–oksidaz, dioksijen ile etkileşimi sonucu N–hidroksilasyon ürünleri olmuşmata, aşağıdaki şemada görülen $2H^+$ ve $2e^-$ NADPH' – dan sağlanmaktadır.



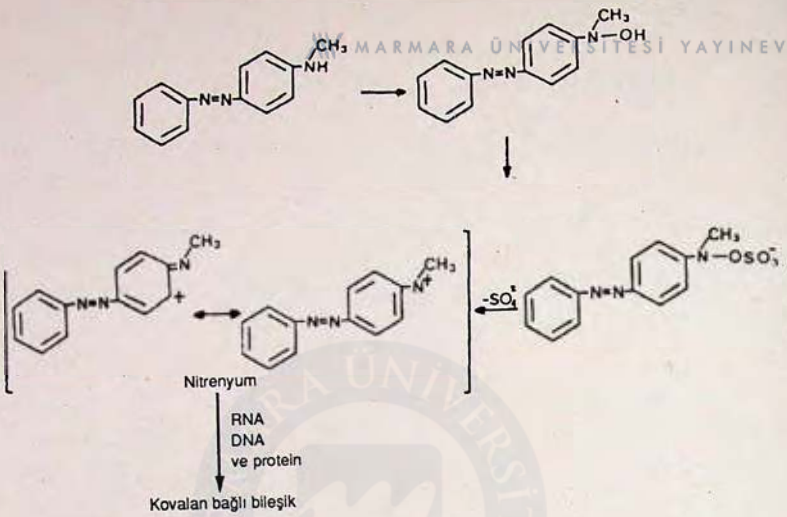
Birçok ilaç ve çevre kimyasalları serbest ya da sübstitüe amino grubu içermekte ve çoğu arilaminlerin toksik ektilere sahip olduğu bilinmektedir.

Anilin, antileprotik bir ilaç olan dapson ve metaboliti N–asetildapsonun, N–hidroksilamin türevleri methemoglobinemiye sebep olmaktadır. Bunun nedeni hemoglobini oksitleyerek kendilerinin tekrar arilamine redüklenmesidir. Hemoglobinin oksidasyonuyla ($Fe^{+2} \rightarrow Fe^{+3}$) methemoglobin (ferrihemoglobin) meydana gelmekte ve oksijen transportu sağlanmaktadır. Hemoglobinin oksidasyonu ciddi anemilere yol açmaktadır. Aynı şekilde aromatik primer aminlerin nitrozo metabolitlerinin hidroksilamine redüksiyonu hemoglobini methemoglobine okside etmektedir.

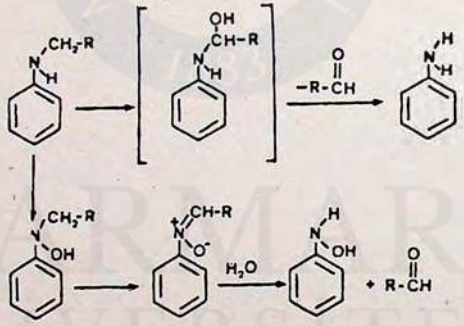
Daha öncede belirtildiği gibi primer ve sekonder aminler hidroksilamin metabolitleri üzerinden kuvvetli reaktif elektrofiller oluşturmaktadır. Örneğin karsinojenik N–metil–4–aminoazobenzenin (tereyağı sarısı) hidroksilamin metaboliti sülfat konjugasyonu yapmakta ve mütakiben yapıdan sülfat grubunun ayrılmasıyla elektrofilik nitrenyum iyonu meydan gelmekte ve bu kuvvetli reaktif nitrenyum iyonu, DNA, RNA ve sellüler proteinlerle kovalan bağ yaparak birleşmektedir (Bkz. Şekil–7).

Sekonder aromatik aminler hidroksilasyondan başka karbinolamin ara ürünleri üzerinden dealkilasyonla primer amin, hidroksilamin metabolitlerinin daha ileri oksidasyonu ile nitron, nitronun hidroliziyle de dealkile olmuş hidroksilamin metabolit verirler (Bkz. Şekil–8).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil – 7 : N–Metil–4–aminoazobenzenin makromoleküllere bağlanması

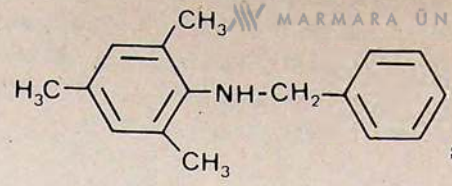


Şekil – 8 : Sekonder aromatik aminlerin metabolizması

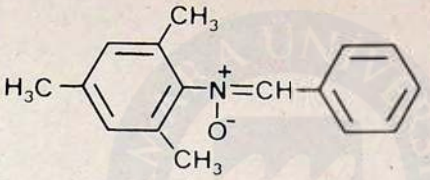
Sekonder aramatik aminlerin *in vitro* mikrozomal metabolizma çalışmaları sonucunda nitron metabolit üzerinden kimyasal reaksiyonla oksaziridin yapısında bir ara ürün oluşturduğu ve bu ara ürünün yine kimyasal reaksiyonla amide dönüştüğü yeni bir bulgu olarak saptanmıştır[1]. Şekil–9 de, N–benzil–2,4,6–trimetilanilinin N–(2,4,6–trimetilfenil) benzamide oksidasyonu görülmektedir.

(1) Ulgen, M., Doktora Tezi 1992, Londra Üniversitesi (İngiltere).

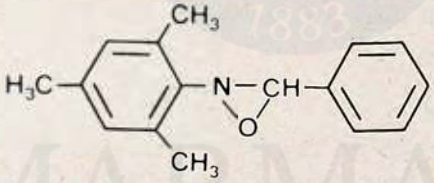
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



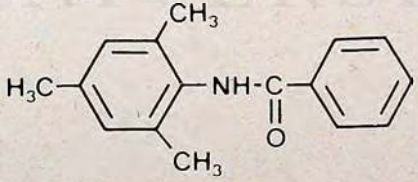
Sekonder Aromatik amin



Nitron Metabolit



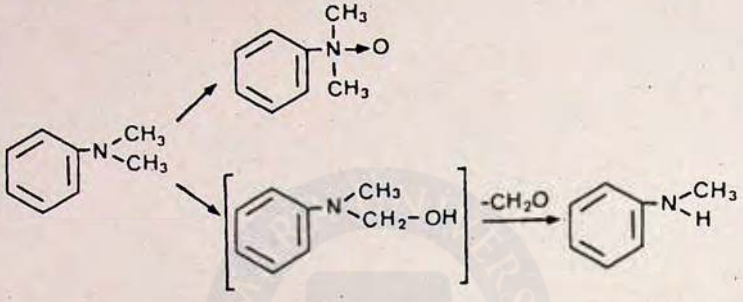
Oksaziridin ara ürün



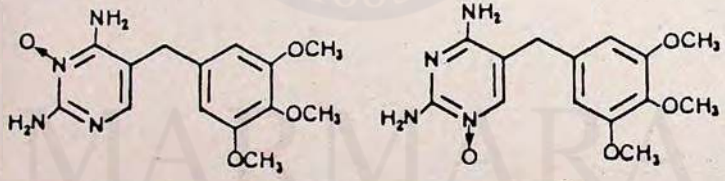
Amid metabolit

Şekil – 9 : N–Benzil–2,4,6–trimetilanilinin *in vitro* mikrozomal oksidasyonu

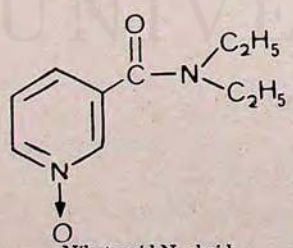
Tersiyer aromatik alifatik aminler, alifatik aminler gibi oksidatif dealkilasyon ve N–oksidasyonla metabolize edilirler. N–Oksidasyon reaksiyonu alifatik aminlerde olduğu şekilde iki enzim sistemi ile katalize edilir. Bunlardan biri sitokrom P–450 ye bağımlı olmayan NADPH ve dioksijen gerektiren bir flavoprotein, diğeri sitokrom P–450 dir.



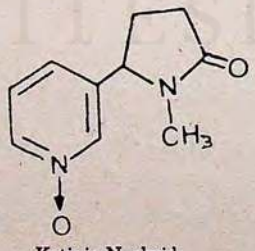
Aromatik yapı içinde azot atomu içeren yani aromatik heterosiklik aminlerin biyolojik oksidasyonu ile N–oksid türevleri meydana gelmektedir. Aromatik heterosiklik N–oksidlerin çoğu karsinojenik ajanlardır. Ancak N–oksidler minör metabolittir. Trimetoprim, metakualon, niketamid ve kotinin metabolik yollarından biri N–oksidasyondur.



Trimetoprim N–oksid

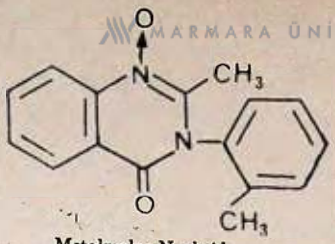


Niketamid N–oksid



Kotinin N–oksid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

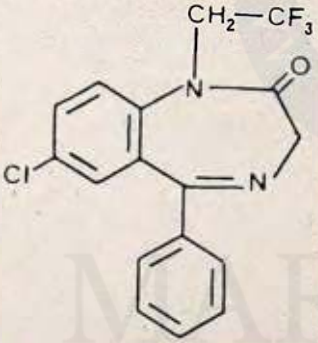


Metakualon N–oksid

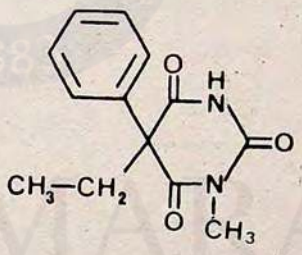
3.1.1.7.5. Amidlerin Oksidasyonu

Amidlerin oksidatif biyotransformasyonu N–dealkilasyon ve N–oksidasyon şeklinde yürümektedir.

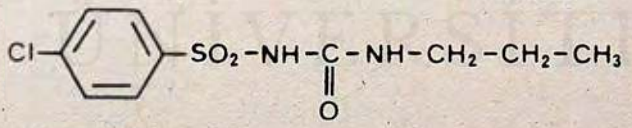
Laktam (siklik amid) yapısı içeren diazepin ve benzeri N–alkil türevleri, N–metilbarbituratlar, alkilsübstitüe sülfonilüre türevi bileşikler, α–karbon atomunda hidroksilasyonla stabil olmayan karbinolamid ara ürünleri üzerinden dealkilasyonla metabolize olurlar.



Halazepam

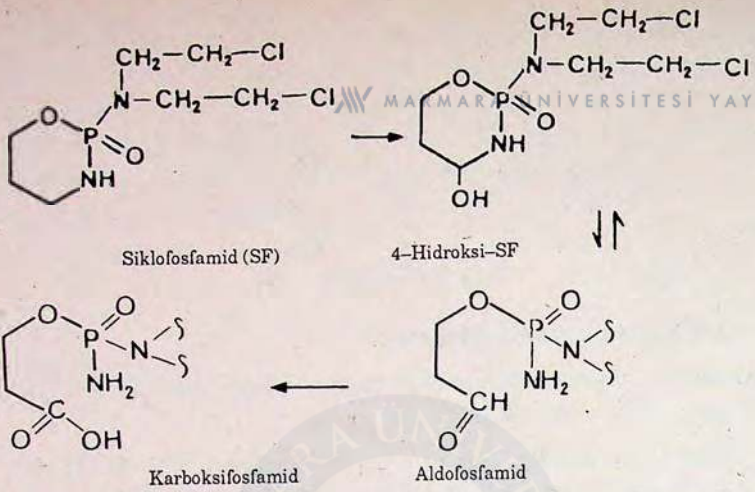


Mefobarbital

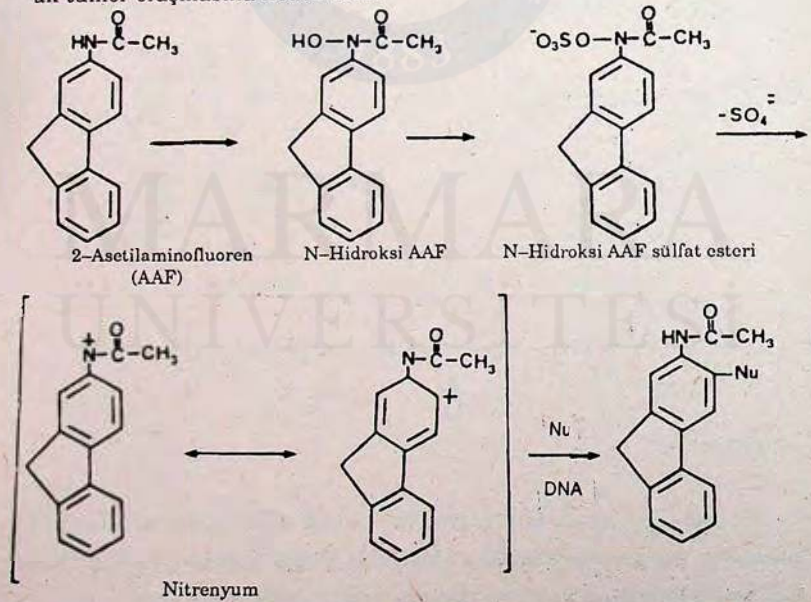


Klorpropamid

Kanser tedavisinde kullanılan siklik amid türevi siklofosfamidin oksidasyonu azota komşu karbon atomunda hidroksilasyonla başlar, bunu karbon–azot bağının açılması ve daha ileri oksidasyonlar izler.

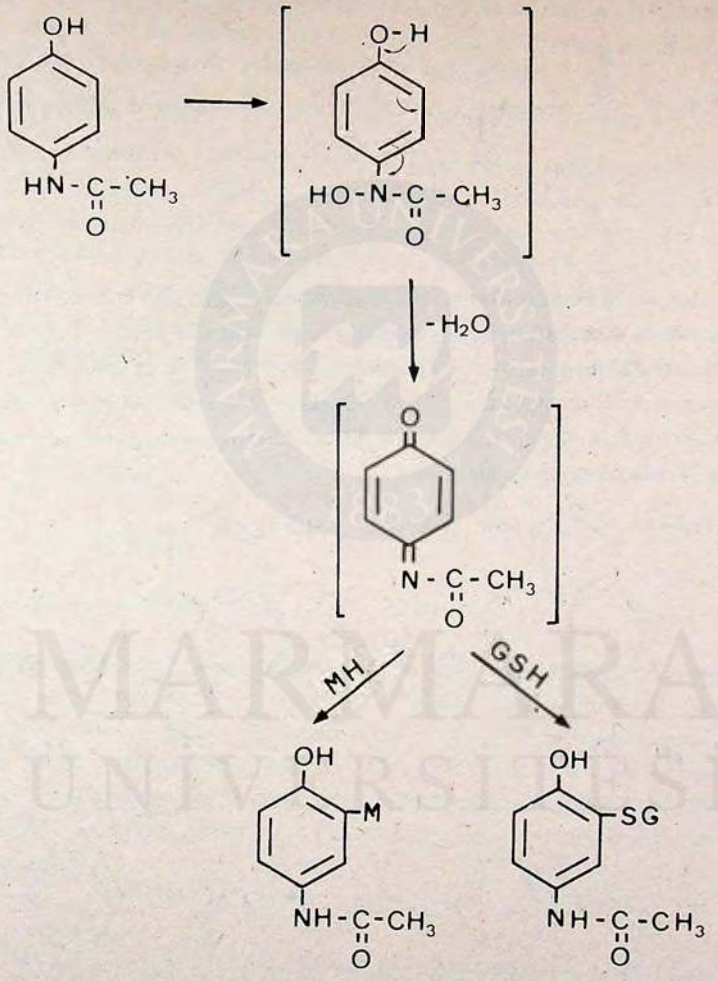


Aromatik amidlerin N–hidroksilasyonu toksikolojik açıdan önemlidir. Hepatokarsinojenik olarak bilinen 2–asetilaminofluoren, N–hidroksi metaboliti üzerinden sülfat konjugasyonu yapar, sonuçta sülfat kaybı ile reaktif elektrofil nitrenyum iyonu verir. Nitrenyum iyonu DNA'ya bağlanarak tümör oluşmasına neden olur.



Şekil – 10 : 2 – Asetilaminofluorenin DNA'ya bağlanması

Terapötik dozda toksik olmayan analjezik etkili asetaminofen biyolojik oksidasyonla N–hidroksiasetaminofen verir. Yapıdan bir molekül su ayrılarak N–asetilimidokinon oluşur ki bu da ya glutation konjugatı ya da karaciğerde nükleofil makromoleküllerde bağlanarak nekroz yapar.

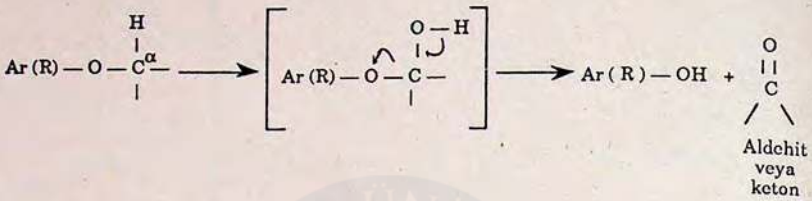


Şekil – 11 : Asetaminofenin Hidroksilasyonu

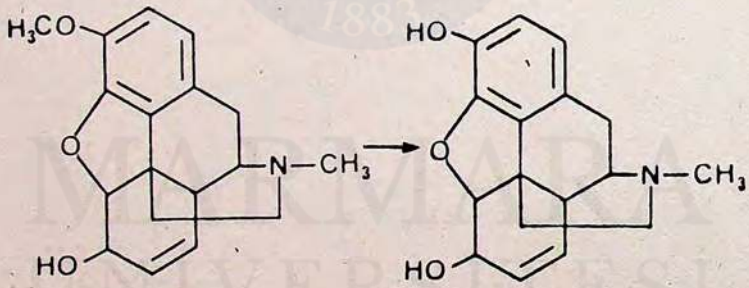
3.1.1.8. Karbon–Oksijen İçeren Bileşiklerin Oksidasyonu (O–Dealkilasyon)

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

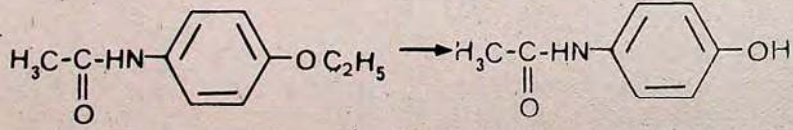
O–Dealkilasyon, oksijene bağlı alkil graplarının mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar yardımı ile yapıdan ayrılmasıdır.



Oksidatif N–dealkilasyon reaksyionunda olduğu gibi önce α–karbon atomunda hidroksilasyonla yarıasetal veya yarıketal yapısında bir ara ürün, mütakiben karbon–oksijen bağının bölünmesiyle de fenol ya da alkol metabolitler meydana gelir. O–Dealkilasyon reaksyionu sonucunda genellikle farmakolojik olarak aktif metabolitlerin oluştuğu aşağıda verilen örneklerden anlaşılmaktadır.



Kodein — Morfin



Fenasetin — Asetaminofen

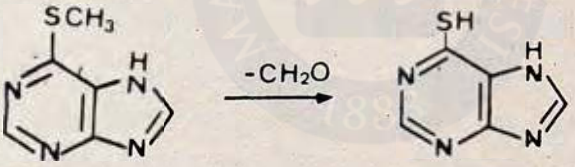
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İndometazin, prazosin, metoprolol, trimetoprim, halüsinojen meskalin ve DOM (2,5–dimetoksi–4–metilamfetamin) gibi eter grubu içeren bileşikler biyolojik oksidasyonla O–dealkilasyon ürünleri verirler.

Şiral karbon–oksijen sistemlerinin metabolizmasından sterioselektif O–dealkilasyona da rastlanmaktadır. DOM'un S (+) enantiomeri R (–) enantiomerine göre daha fazla O–demetilasyona uğrar.

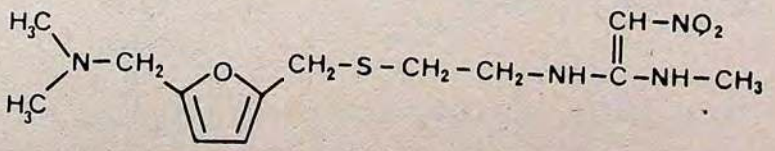
3.1.1.9. Karbon–Kükürt İçeren Bileşiklerin Oksidasyonu

Tiyoeter, tion (C = S) gibi fonksiyonel gruplar ve yapısında kükürt içeren heterosiklik halkalar, S–dealkilasyon, desülfürasyon ve S–oksidasyon olmak üzere üç tip reaksiyonla metabolize edilirler. Tiyoeterlerin S–dealkilasyonu da N–dealkilasyon ve O–dealkilasyona benzer. Önce α–karbon atomunda hidroksilasyon daha sonra karbonil bileşiğinin ayrılması ile 6–metilmerkaptopurin örneğinde olduğu gibi tiyol (– SH) yapısındaki metabolit kazanılır.

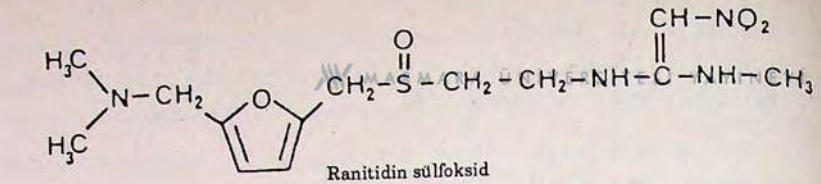


6–Metilmerkaptopurin Merkaptopurin

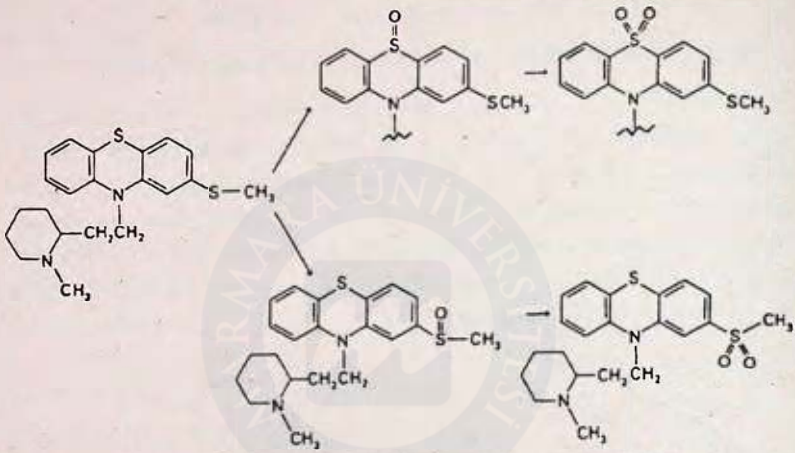
Arilalkil tiyoeterlerde alkil yan zincirinin ayrılması kolaydır. Alifatik tiyoeterlerde ise ranitidinde olduğu gibi genellikle S–oksidasyon (>S = 0) meydana gelmekte ve ilk aşamada oluşan sülfoksid daha ileri oksidasyonla sülfon metabolite dönmektedir. Bu durum kükürtlü heterosiklik halka içeren bileşiklerde de görülür. Örneğin fenotiyazin türevi ilaçların metabolik oksidasyon yollarından biri sülfoksid ve sülfon metabolitlerin oluşmasıdır.



Ranitidin

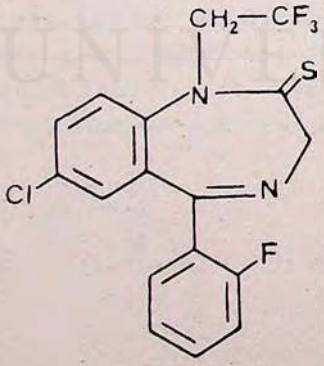


Ranitidin sülfoksid

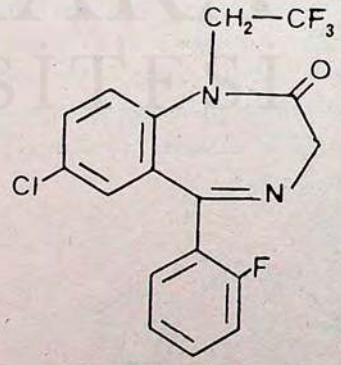


Şekil – 12 : Tiyoridazinin S–oksidasyon metabolitleri

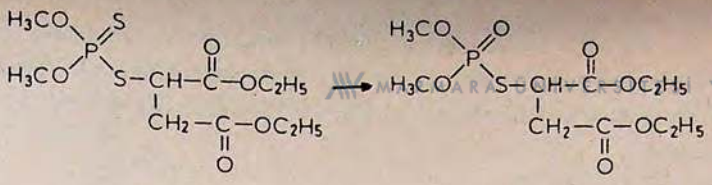
Tion (C = S) grubu bulunan bileşiklerin desülfürasyonla karbonil grubuna (C = O) dönüşümüne örnek olarak kuazepam gösterilebilir. Ayrıca organofosfor türevi insektisidlerde P = S fonksiyonel grubu desülfürasyonla oksijen analoğuna (P = O) çevrilmektedir.



Kuazepam



2–Oksokuazepam



Malation Malaokson



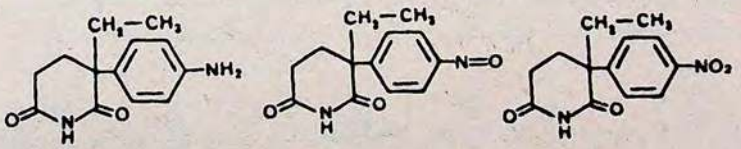
Paratiyon Paraokson

Dasülfürasyon reaksiyonunun mekanizması tam olarak açıklanmamakla beraber mikrozomol oksidasyon olduğu bildirilmektedir.

3.1.1.10. Diğer Oksidatif Reaksiyonlar

Bu bölümde, daha önce bahsedilen oksidatif metabolik reaksiyonlara ilave olarak primer aminlerin nitroya dönüşümü, oksidatif aromatikleşme (dehidrojenasyon), dehalojenasyon ve fenolik yapıların kinon metabolit vermeleri üzerinde durulacaktır.

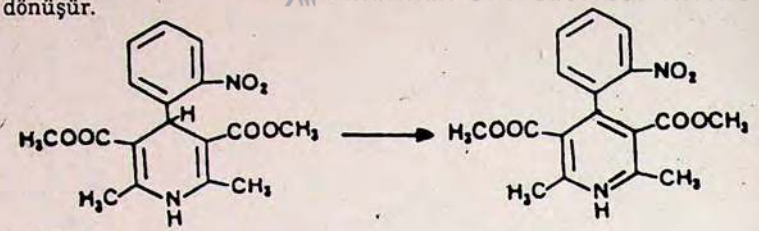
Aromatik primer aminler ve α–karbon atomunda hidrojen taşımayan primer aminlerin oksidasyon ürünü, hidroksilamin türevleri, daha ileri enzimatik oksidasyonla nitrozo ve nitro metabolitleri verir. Primer aromatik amin grubu içeren aminoglutetimidin biyooksidasyonu ile nitroglutetimide, amantadinin nitrozoamantadine ve klorfenterminin nitrozo ve nitroklorfentermine dönüşümü bu duruma örnek olarak gösterilebilir.



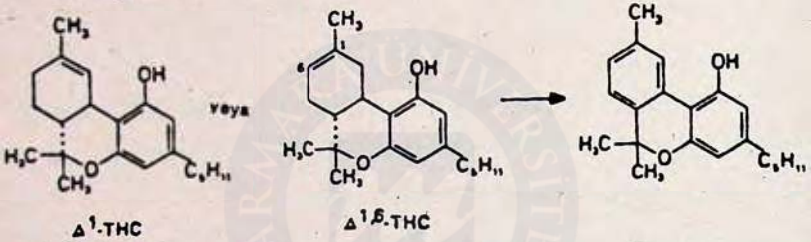
Aminoglutetimid Nitrozoglutetimid Nitroglutetimid

Dihidropiridin halkası içeren nifedipin, amlodipin ve benidipin oksidatif aromatikleşme sonucunda piridin türevi metabolitlere, Δ^1 – tetrahidrokanabinol kanabinole, metipirilon dehidrojenasyonla metilpersedona dönüşür.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Nifedipin

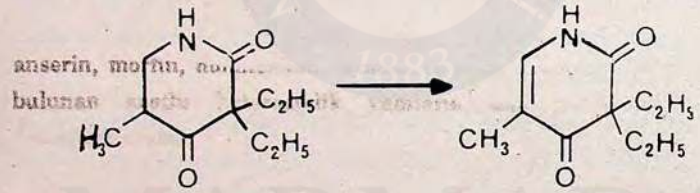


Δ^1-THC

$\Delta^{1,6}$-THC

Tetrahidrokanabinol (THC)

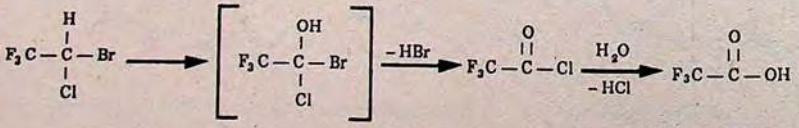
Kanabinol



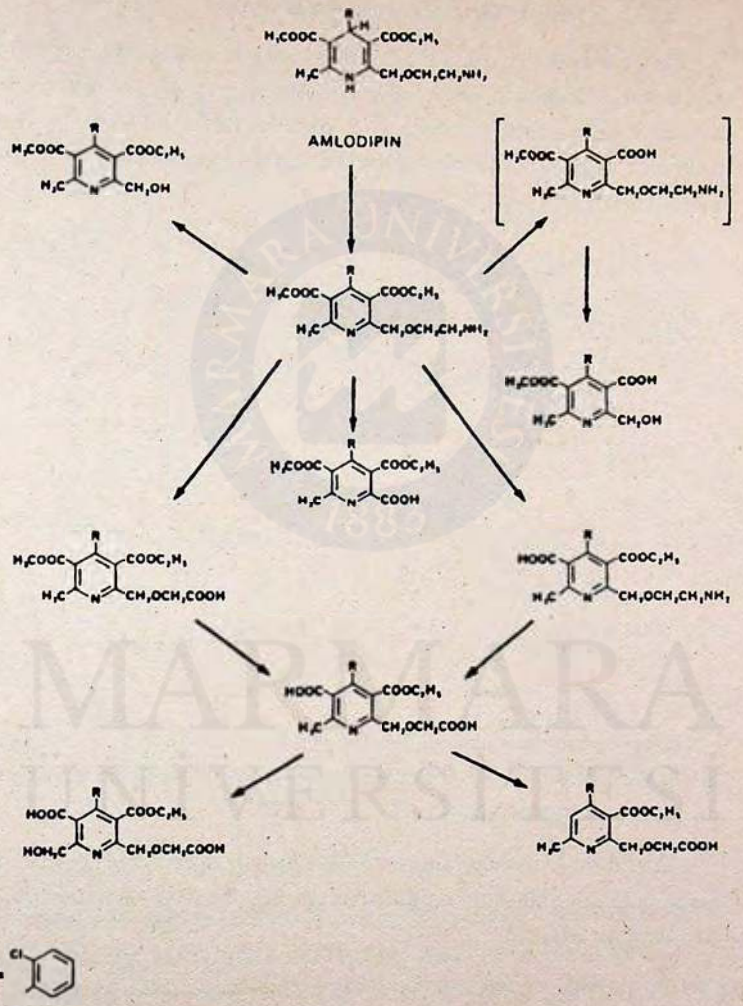
Metipirilon

Metilpersedon

Halojen içeren ksenobiyotikler oksidatif dehalojenasyonla metabolize edilirler. İnhalasyon anesteziklerinden halotan, α–hidroksilasyonla karbinol ara ürün üzerinden, hidrojen bromür kaybederek trifluoroasetil klorüre metabolize olur. Trifluoroasetil klorür doku nükleofillerini asetilleyebilen reaktif bir bileşik olup su ile derhal trifluoroasetik asid verir.



Halojenli hidrokarbonlardan kloroform da dehalojenasyonla fosgene metabolize olur ki fosgenin karaciğer ve böbreklere toksik etkisi olduğu bilinmektedir.



Şekil – 13 : Amlodipinin metabolizması

3.1.2. REDÜKTİF REAKSİYONLAR

Fonksiyonel grup olarak karbonil, azo ve nitro grubu içeren ksenobiyotiklerin biyoredüksiyonu ile alkol ve amin türevi metabolitler meydana gelir.

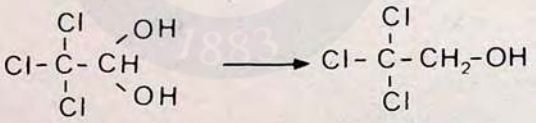
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3.1.2.1. Karbonil Gruplarının Redüksiyonu

Birçok ilaç ve ayrıca oksidatif deaminasyon reaksiyonu sonucu oluşan metabolitlerin yapısında bulunan karbonil grupları ya oksidasyon ya da redüksiyonla daha polar yapılara çevrilirler. Aldehit karbonili genellikle daha ileri oksidasyonla karboksilik aside döner, bazen primer alkole redüklenir.



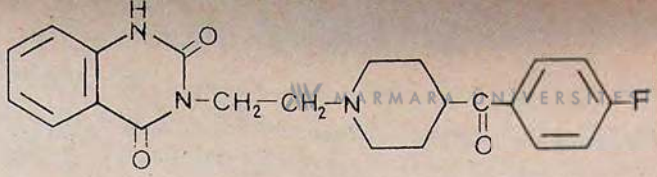
Piridoksal — Piridoksin



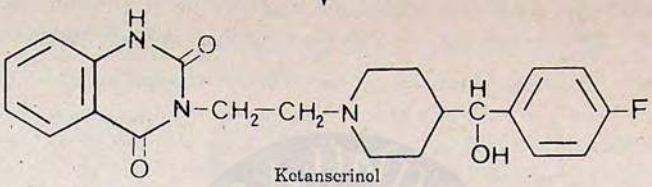
Kloralhidrat — Trikloretanol

Ketonlar ise oksidasyona dirençli olduklarından daha polar sekonder alkollere redüklendikten sonra eter glukuronid ya da sülfat konjugasyonu yaparlar. (Bkz. Şekil–14).

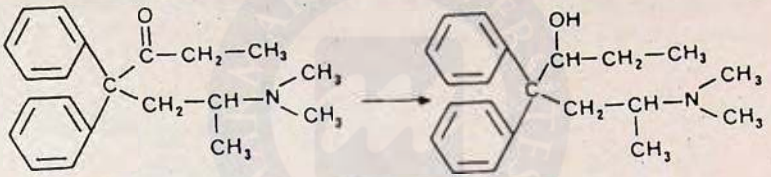
Aldehit ve ketonların biyoredüksiyonu karaciğerde ve diğer dokukalarda bulunan aldo–keto redüktazlar (nonmikrozomal enzimler) tarafından katalize edilir.



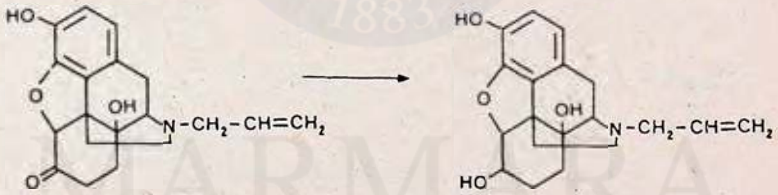
Ketanserin



Ketanserinol



Metadon Metadol



Nalorfin 6-Hidroksinalorfin

Şekil – 14 : Keton grubu içeren bazı ilaçların sekonder alkole biyoredüksiyonu

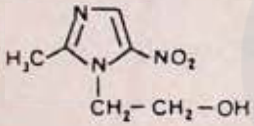
3.1.2.2. Nitro ve Azo Gruplarının Redüksiyonu

Aromatik nitro ve azo grubu içeren bileşiklerin redüksiyonu karaciğerde bulunan redüktazlar tarafından yürütülür. Nitro grupları nitrozo ve hidroksilamin türevi ara ürünler üzerinden primer amin metabolit verirler.

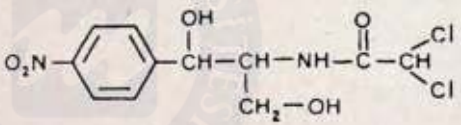


Reaktif ara ürün hidroksilaminler daha önce aminler bölümünde bahsedildiği gibi karsinojenik ve sitotoksik potansiyele sahip bileşiklerdir.

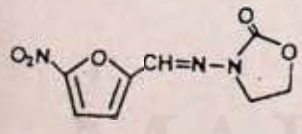
Nitro gruplarının biyoredüksiyonu NADPH–bağımlı mikrozomal nitro redüktazları ve çözünen nitro redüktazları içeren birçok enzim sistemleri tarafından katalize edilir. Bağırsakta bulunan NADPH'a bağımlı bakteriyel redüktazlar da nitro bileşiklerinin metabolizmasında önemli rol oynarlar (örneğin kloramfenikol). Şekil – 15 de nitro grubu primer amine redüklenen ilaçlara örnekler görülmektedir.



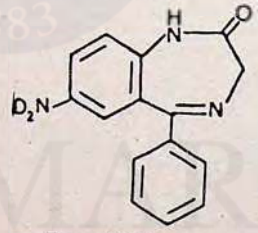
Metronidazol



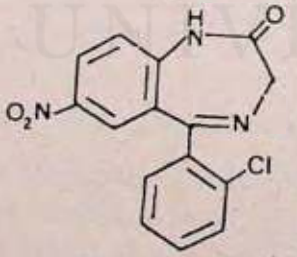
Kloramfenikol



Nitrazepam



Furazolidon



Klonazepam



Flunitrazepam

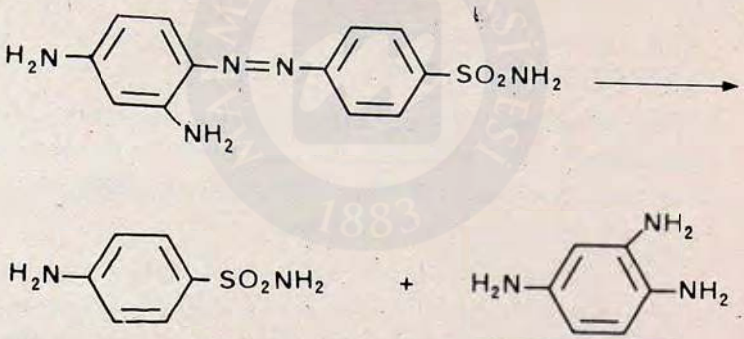
Şekil – 15 : Nitro grubu primer amine redüklenen ilaçlar.

Çoğu aromatik azo bileşiklerinin primer aminlere redüksiyonu karaciğer ve intestinal florada bulunan birçok redüktazlar tarafından sağlanır ve hidrazo ara ürünü üzerinden primer aminler oluşur.

$$Ar-N=N-Ar' \longrightarrow Ar-NH-NH-Ar' \longrightarrow Ar-NH_2 + Ar'-NH_2$$

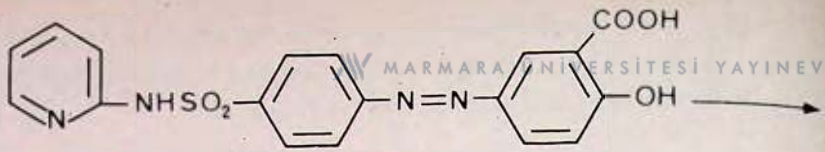
Bu reaksiyonu katalizete eden mikrozomal redüktaz sistemi kofaktör olarak NADPH gerektirir.

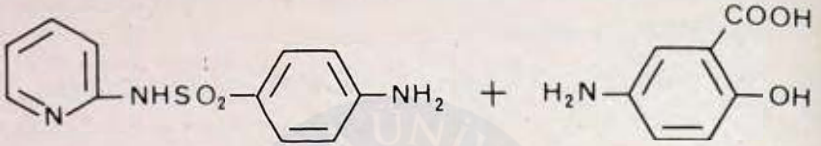
Azo grubu içeren prontosilin aktif metabolit sülfanilamide redüksiyonu, sülfonamid türevi antibakteriyel ilaçların keşfine yol açması nedeniyle tarihi bir önem taşımaktadır.



Şekil – 16 : Prontosilin biyoredüksiyonu

Bakteriyel redüktazlar azo gruplarının biyoredüksiyonu için önemlidir. Örneğin azo grubu içeren ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sülfasalazin iyonik bir yapıya sahip olduğundan absorplanamadan bağırsaklara kadara ulaşabilir, bağırsaktaki redüktazlar tarafından aktif metabolit sülfapiridin ve 5–aminosalisilik aside redüklenir, (Bkz. Şekil–17).



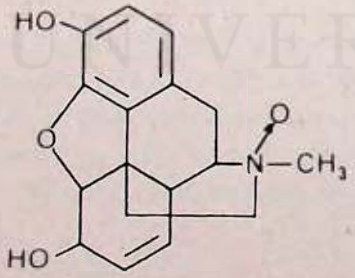


Şekil – 17 : Sülfasalazinin biyoredüksiyonu

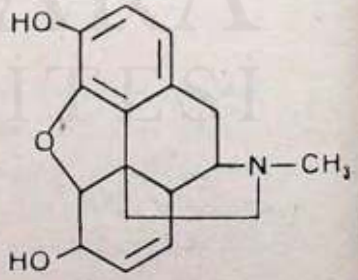
3.1.2.3. Diğer Redüksiyonlar

Daha öncede belirtildiği gibi tersiyer aminler oksidasyonla N–oksid metabolitlere dönüşür. N–Oksidler üzerinden yapılan *in vivo* ve *in vitro* araştırmalar, N–oksid metabolitlerinin tekrar biyoredüksiyonla tekabül eden tersiyer amine indirgendiğini göstermiştir.

Sıçanlarda morfin N–oksidinin metabolizması üzerinde yapılan bir çalışmada, tek metabolik yolun N–oksid redüksiyonu olduğu, morfin N–oksidin idrarda % 61 morfine redüklendiği ve % 39 unun değişmeden atıldığı saptanmıştır.



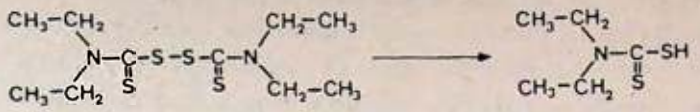
Morfin N–oksid



Morfin

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

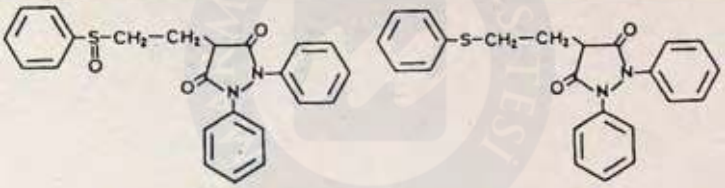
Disülfid ve sülfoksid fonksiyonel grupları içeren bileşiklerin minör metabolik yolu redüksiyondur. Disülfiram redüksiyonla majör metabolit N, N–dietiltiyokarbamik aside dönüşür.



Disülfiram

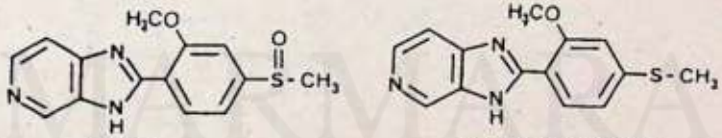
N,N–Dietiliyokarbamik asid

Sülfoksid grubu içeren sülfinpirazon ve izomazol biyoredüksiyonla sülfid metabolit verir.



Sülfinpirazon

Sülfinpirazon sülfit metabolit



İzomazol

İzomazol sülfit metaboliti

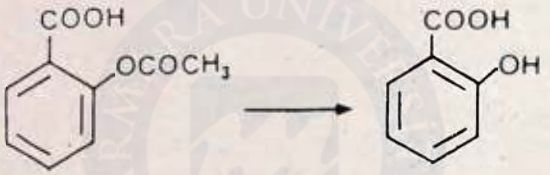
3.1.3. HİDROLİTİK REAKSİYONLAR (HİDROLİZ)

Birçok ilacın yapısında bulunan esterler ve amidler kan, karaciğer, böbrekler ve diğer dokulardaki enzimler tarafından hidrolize uğramaları sonucu karboksilik asidler, alkoller, fenoller ve amin türevi metabolitler oluşur.

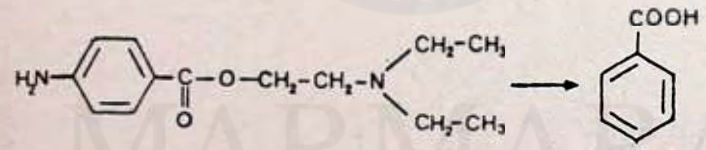
3.1.3.1. Esterlerin Hidrolizi

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

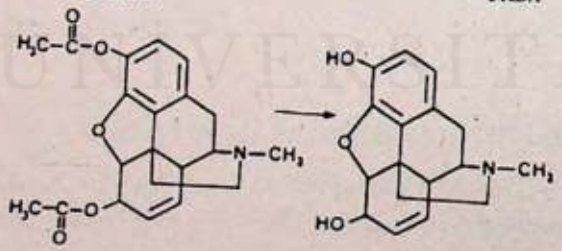
Esterler vücut dokularına geniş olarak dağılan esterazların etkisi ile hidroliz edilirler. Kan plazmasından ve sinir uçlarında bulunan asetilkolinin hidrolizini sağlayan asetilkolinesteraz önemli esterazlardan biridir. Bundan başka psödokolin esteraz, arilesterazlar, karaciğer esterazlar diğer önemli esterazlardır. Aspirinin salisilik aside, prokainin p-aminobenzoik aside (PABA), heroinin morfine, diltiazemin deasetildikiazeme dönüşümü biyolojik hidrolizle metabolize olan ksenobiyotiklere örnek olarak gösterilebilir.



Aspirin — Salisilik asid

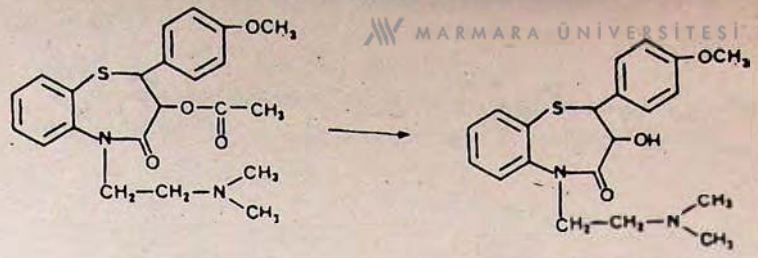


Prokain — PABA



Heroin — Morfin

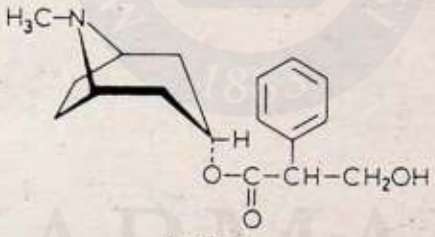
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Diltiazem

Deasetildiltiazem

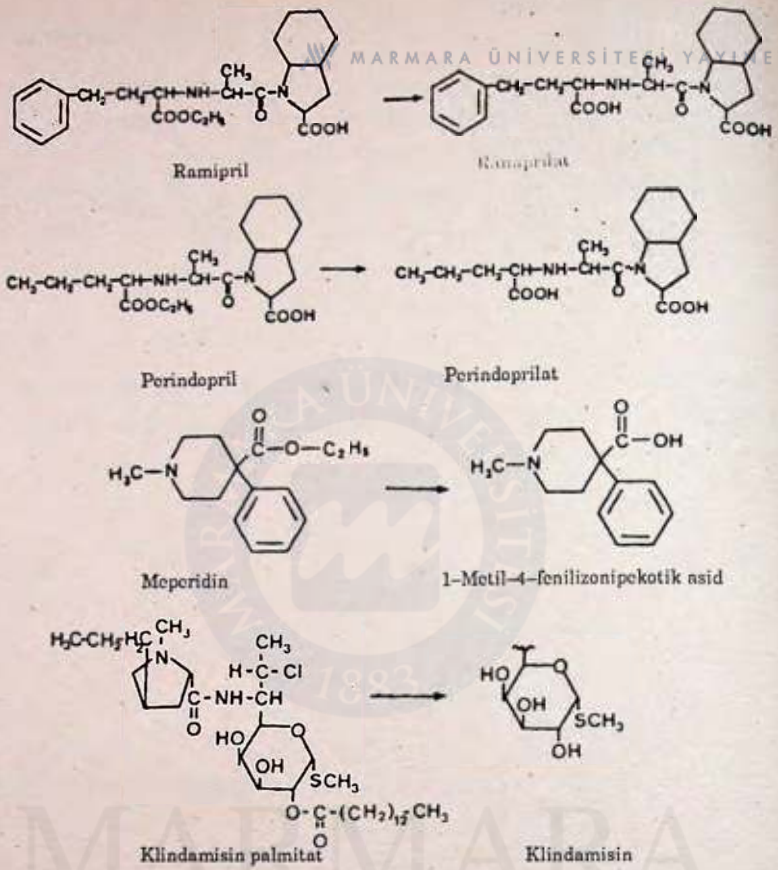
Sterik olarak hidrolizi engellenmiş yapılar daha güç hidroliz olurlar. Bu nedenle dallanmış açil içeren antikolinerjik etkili atropinin % 50 si idrarla değişmeden atılır.



Atropin

Hidrolitik enzimlerin organizmada yaygın bir şekilde bulunması ve esterlerin hidrolizinin hızlı olması ön ilaç (prodrug) hazırlanmasına olanak sağlamaktadır. Acı tada sahip bir antibiyotik olan klindamisin, palmitat esteri haline çevrildikten sonra alındığında, bağırsak lipazları tarafından hidrolizle organizmada klindamisin oluşmakta ve antibakteriyel etkisini göstermektedir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

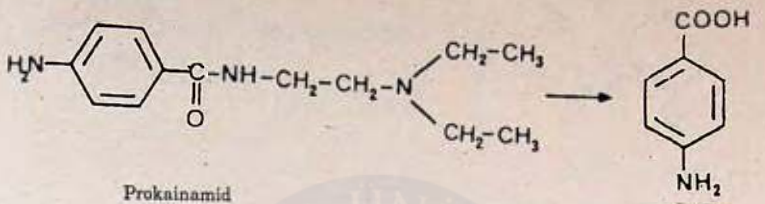


Şekil – 18 : Organizmada hidrolize deaktive yada aktive edilen ilaçlar

3.1.3.2. Amidlerin Hidrolizi

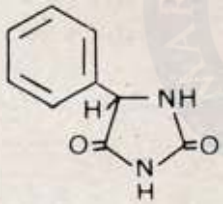
Amidlerin hidrolizi esterlerden daha yavaştır, bu yüzden amidlerin büyük bir kısmı organizmadan değişmeden atılır. Metabolizasyon esas olarak karaciğerde meydana gelir, böbrekler ve akciğer de amidlerin detoksifikasyonuna katkıda bulunur.

Amid grubu içeren lokal anestezik mepivakain, monografisinde görüleceği gibi, diğer metabolik yollarla (hidroksilasyon, N–demetilasyon) deaktive edilir. Amidlerin hidrolizine örnek olarak antiaritmik prokainamidin PABA'ya lidokainin 2,6–dimetilaniline dönüşmeleri verilebilir.

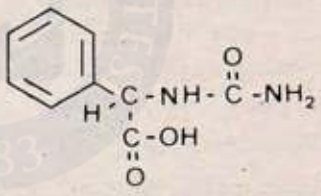


Prokainamid PABA

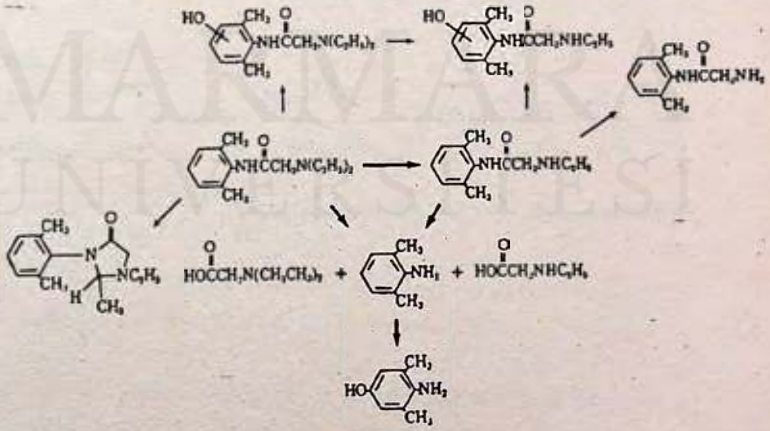
Heterosiklik bir yapı içinde bulunan amidler (laktam) de biyolojik hidrolize uğrar. 5–Fenilhidantoin hidrolizle 2–fenilhidantoik asid verir.



5–Fenilhidantoin



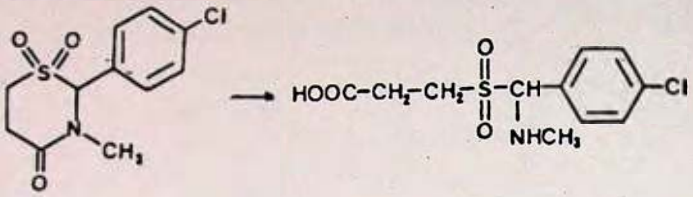
2–Fenilhidantoik asid



Şekil – 19 : Lidokainin bazı metabolitleri

Diğer bir örnek trankilizen etkili klormezanonun, 3 – [[α – (4 – klorofenil) – α – (metilamino) metil] sülfonil] propiyonik aside hidrolizidir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

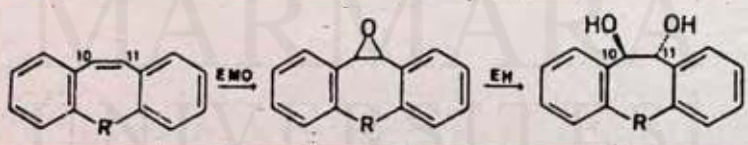


Klormezanon

3.1.3.3. Epoksidlerin Hidratasyonu

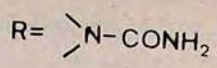
Aromatik ve olefinik bileşiklerin monooksijenazlarla reaktif ara ürün aren oksid (aromatik epoksid) ve epoksid metabolitleri verdiği daha önceki konularda belirtilmiştir. Epoksidler bünyelerine su katarak dihidrodiol metabolit vermek üzere hidroliz olur. Epoksidlerin bu enzimik hidrolizi, endoplazmik retikulumda lokalize olan mikrozomal epoksid hidrolaz (epoksid hidraz) tarafından katalize edilir.

Karbamazepin, opipramol, protriptilin, siproheptadin gibi trisiklik ilaçlar dihidrodiol metabolit verirler.

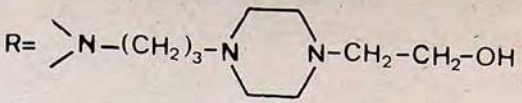


EMO : Epoksid Monooksijenaz EH : Epoksid Hidrolaz

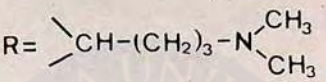
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



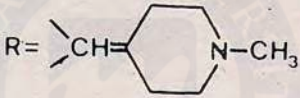
Karbamazepin



Opipramol



Protriptilin



Siproheptadin

3.2. II. FAZ REAKSİYONLARI

Ksenobiyotikler organizmada enzimatik bir sentez reaksiyonu ile iyonize olabilen glukuronik asid, sülfat, amino asit gibi yapılarla kovalan bağ oluşturarak birleşmek suretiyle polar özellik kazanırlar, ancak bu kural asetilasyon ve metilasyon reaksiyonları için geçerli değildir. Genel olarak toksik olmayan bu metabolitler farmakolojik bakımdan inaktif ürünlerdir.

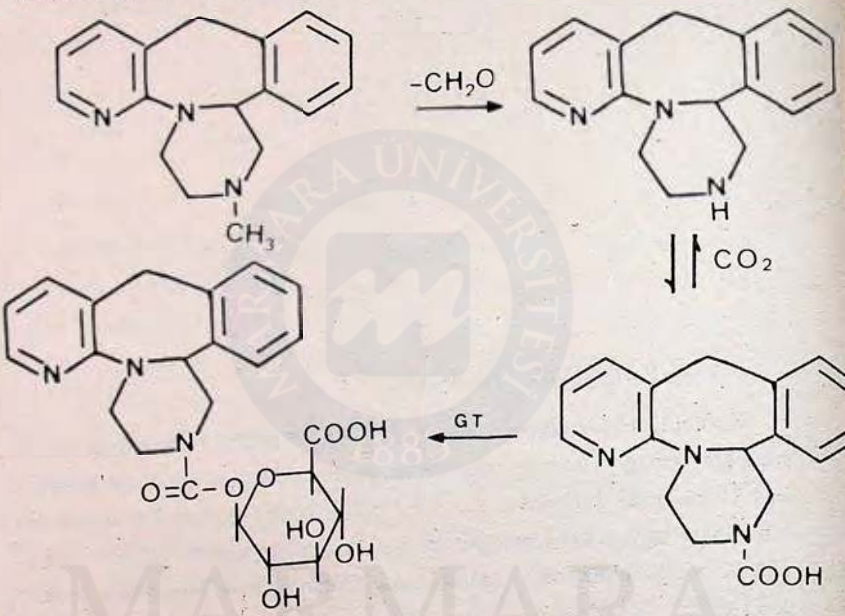
Konjugasyon reaksiyonları Tablo–1 de gösterilen başlıca altı ana konu altında verilecektir.

3.2.1. GLUKURONİK ASİDLE KONJUGASYON (GLUKURONİDASYON)

Biyolojik sistemlerde glukuronik asid D–glükozdan kolayca sağlanabildiği için, glukuronidasyon en önemli biyotransformasyon reaksiyonlarından biridir. Glukuronik asidin birçok kimyasal bileşiğin yapısından bulunan hidroksi (fenol, alkol, enol), karboksil, amin, amid, üretan, sülfidril grupları ve aktif hidrojen taşıyan karbon atomları ile birleşmesiyle değişik yapıda konjugatlar meydana gelir ki bu ürünler ilacın içerdiği

fonksiyonel gruba göre O–glukuronid, N–glukuronid, S–glukuronid ve C–glukuronidler olarak isimlendirilir. Bunlardan hidroksil gruplarından türeyen O–glukuronidlere eter tipi, karboksil gruplarından türeyenlere ise ester tipi O–glukuronidler adı verilir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sekonder ve tersiyer aminlerin N–karbamoilglukuronidler oluşturdukları bildirilmektedir.



GT : Glukuronil transferaz

Şekil – 20 : Karbamat glukuronid oluşumu

Şekil – 20 de görüldüğü gibi 1,2,3,4,10,14b–hekzahidro–2–metilpirazino [2,1–a] pirido [2,3–c] [2] benzazepin önce demetilasyona uğramakta sonra karbondioksitle reaksyiona girerek karbamik asid metabolit oluşmakta ve nihayet karbamat glukuronid meydana gelmektedir.

Glukuronik asidle konjugasyon sonucunda oluşan bileşikler ana ilaçtan daha fazla suda çözünürler ve çözünürlük için bir fonksiyonel grupta

glukuronidasyon yeterlidir. Glukuronik asid, üridin 5'–difosfoglukuronik asid (UDPGA) den sağlanır ve sentezi karaciğer ve diğer dokuların mikrozomlarında bulunan enzimler tarafından katalize edilir. Bu enzimatik sentez aşağıdaki şekilde şematize edilebilir.

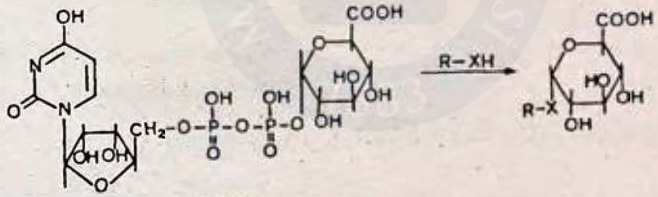
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

$$\text{Glükoz} - 1 - \text{fosfat} + \text{Üridintrifosfat (UTP)} \xrightarrow{\text{Pirofosforilaz}} \text{UDP} - \text{glükoz} + \text{Pirofosfat}$$

$$\text{UDP} - \text{glükoz} + 2\text{NAD} + H_2O \xrightarrow{\text{UDPG} - \text{dehidrojenaz}} \text{UDPGA} + 2\text{NADH} + 2H^+$$

$$\text{UDPGA} + \text{R} - \text{XH} \xrightarrow{\text{Glukuronil transferaz}} \text{R} - \text{X} - \text{glukuronik asid} + \text{UDP}$$

X = O , COO, N , S , C



UDPGA

Şekil – 21 : Ksenobiyotiklerin glukuranidasyonu

Suda çok çözünen stabil bir kimyasal bileşik olan UDPGA, elektronca zengin (oksijen, azot, kükürt) atomlar tarafından, glukuronik asidin 1 nolu karbon atomunda nükleofilik hücuma uğrar ve glukuronil transferaz enziminin katalitik etkisiyle glukuronik asid veren bileşik olarak organizmadaki sentezi gerçekleştirir.

Tablo – 3 : Çeşitli kimyasal gruplardan oluşan glukuronid tiplerine örnekler

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

O-Glukuronidler

Fenoller (Ar – OH)	Asetaminofen
	Fenol
	Labetalol
	Meptazinol
	Morfin
	Nalokson
Alkoller (R – OH)	Flufenazin
	İzosorbid monohidrat
	Kloramfenikol
	Lorazepam
	Propranolol
Enoller (–C=C–OH)	3,5–Androstadien–3,17–dion
	4–Hidroksikumarin
Karboksilik asidler (Ar(R)COOH)	Benzoik asid
	Bilirubin
	İndometazin
	Valproik asid
Hidroksilaminler (–N–OH)	N–Hidroksidapson
Hidroksilamidler (–N–C–R)	N–Hidroksil–2–asetilamino–fluoren

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

N-Glukuronidler

Aromatik aminler ($Ar–NH_2$)	Anilin
Alkil aminler ($R–NH_2$)	Desipramin
Tersiyer aminler ($-\overset{|}{N}-$)	Siproheptadin
	Tripelenamin
	10–Hidroksiamitriptilin (metabolit)
Üretan ($-O-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-NH_2$)	Meprobamat
Sülfonamidler $\left(-\overset{O}{\overset{\|\|}{S}}-\overset{H}{N}-H(R)\right)$	Sülfadimetoksin
	Sülfanilamid
	Sülfametazol
	Sülfizoksazol

S-Glukuronidler

Tiyofenoller (Ar–SH)	Metimazol
	Propiltiyourasil
	Tiyofenol
Tiyoller ($-\overset{|}{\underset{|}{C}}-SH$)	2–Merkaptobenzotiyazol

C-Glukuronidler

1,3–Dikarbonil bileşikleri	Fenilbutazon
($-CO-\overset{|}{CH}-CO-$)	Sülfinpirazon
Kanabinoller	$\Delta^{1,6}$–Tetrahidrokanabinol

3.2.2. SÜLFAT KONJUGASYONU (SÜLFATASYON)

Yapısında fenol, alkol, arilamin, N–hidroksil grubu içeren ksenobiyotikler sülfat konjugasyonu oluşturmak suretiyle daha polar bileşikler oluşturabilirler. Sülfatasyon glukuronid konjugasyonuna oranla daha az görülmekle beraber, çoğu endojen bileşiklerin (steroid hormonlar, katekolominler, trioksin, heparin, safra asidleri vb) biyotransformasyonu için önemlidir.

N–Hidroksilamin ve N–hidroksilamid türevlerinin O–sülfatasyonu, reaktif ara ürünler oluşturan oldukça labil sülfat konjugatları verirler ki bu ara ürünlerin kanser oluşmasına ve doku zedelenmesine neden oldukları, aromatik aminlerin ve amidlerin hidroksilasyonunun anlatıldığı konularda belirtilmişti.

Sülfatasyonun koenzimi 3'–fosfoadenozin–5'–fosfosülfat (PAPS) tır. Organizmada PAPS sentezi için önce inorganik sülfat, adenozintrifosfat (ATP) ile reaksiyona girerek adenozin–5'–fosfosülfat (APS) verir, ikinci aşamada APS'nin ATP tarafından aktivasyonuyla PAPS oluşur.

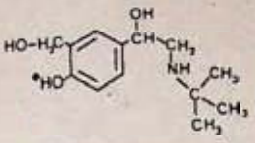
$$ATP + SO_4^{=} \rightleftharpoons APS + PP_1$$

$$ATP + APS \rightleftharpoons PAPS + ADP$$

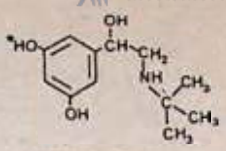
Organizmada PAPS çok düşük konsantrasyonda mevcuttur, gerektiği durumlarda çok hızlı bir şekilde sentez edilir. Sülfatasyon reaksiyonunda sülfat transferini katalize eden enzimler karaciğer ve diğer dokularda bulunan sülfotransferazlardır. O–Sülfatasyon, alkol ve fenol sülfotransferazlarla, N–sülfatasyon, N–sülfotransferazlarla kalatize edilir.

β –Adrenerjik bronkodilatör salbutamol ve terbutalinin sülfat esteri; siprofloksazinin N–sülfatasyon ürünü majör metabolittir. Asetaminofen, morfin, 2–naftilamin, anilinin glukuronid konjugatları yanında minör metabolit olarak sülfat asterleri oluşur.

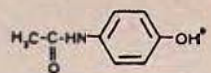
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Salbutamol

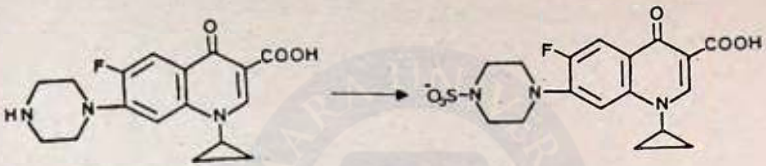


Terbutalin



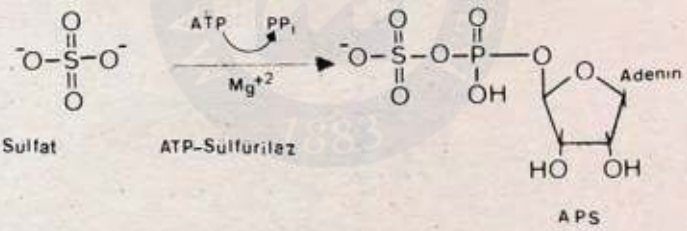
Asetaminofen

*Sülfat konjugasyonu



Siprofloksazin

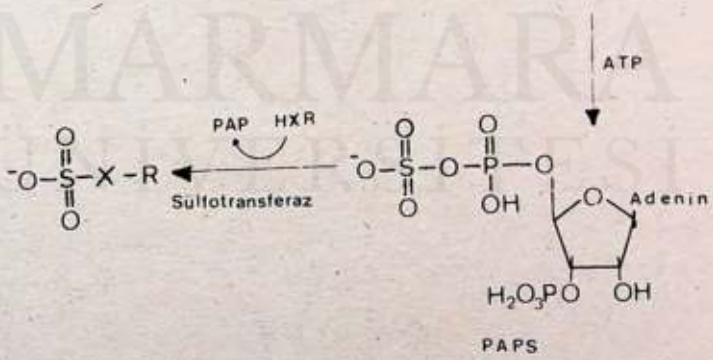
Siprofloksazin N-sülfat



Sulfat

ATP-Sülfürilaz

APS



Sülfotransferaz

PAPS

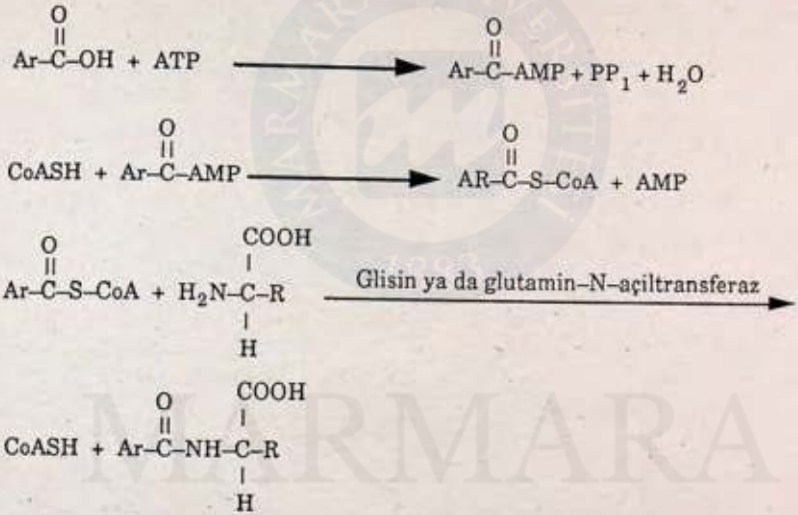
Şekil – 22 : PAPS'ın oluşumu ve sülfat konjugasyonu

Şekil – 23 : Pindololun metabolizması

3.2.3. AMİNO ASİD KONJUGASYONU

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Amino asid konjugasyonu, karboksil grubu içeren ksenobiyotiklerin özellikle aromatik asidler ve arilasetik asidlerin biyotransformasyonunda önemli bir yer tutar. Ksenobiyotiğin karboksil grubu ile polar endojen amino asidler arasında bir amid bağı oluşmakta ve amid bağının sentezi aşağıdaki denklemlerde görüldüğü gibi iki aşamada yürümektedir. Önce karboksil grubu, açil koenzim A tiyoester oluşturmak için ATP ile aktive edilir, sonra amino aside açil transferi olur. Hem aktivasyon hem açilasyon karaciğerin mitokondrisinde ve böbrek hücrelerinde meydana gelir.



R = – H glisin

R = – CH_2 – CH_2 – $CONH_2$ glutamin

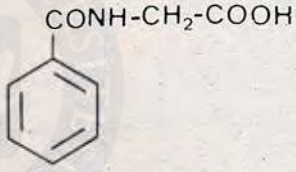
Şekil – 24 : Amino asid konjügasyonu

Karboksil grubu içeren ksenobiyotiklerin esas metabolik yolu konjugasyon olup bu ya amino asidlerle ya da glukuronik asidle bağlanmak suretiyle iki şekilde meydana gelmektedir. Ksenobiyotikler en fazla glisin ve glutaminle konjuge olmakta, aspartik asid, serin, taurin gibi amino asidlerle konjugasyon daha seyrek görülmektedir.

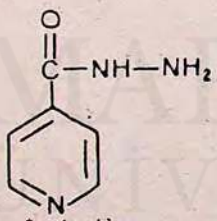
Aromatik asidler ve arilalkil asidler genellikle glisin konjugasyon yaparlar. Örneğin benzoik asidin glisin konjugatı hipürik asid birçok memelilerde görülen bir metabolik reaksiyondur, Ayrıca I. faz reaksiyonu ile yapısında karboksil grubu meydana gelen metabolitler glisinle konjuge olabilirler. Örneğin izoniyazidin hidroliz ürünü izonikotinik asid, glisinle konjuge olarak izonikotinoilglisin verir.



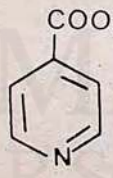
Benzoik asid



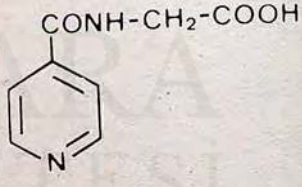
Benzoilglisin
(hipürik asid)



İzoniyazid



İzonikotinik asid



İzonikotinoilglisin

3.2.4. GLUTATİON VE MERKAPTÜRİK ASİD KONJUGASYONU

Glutation konjugasyonu elektrofilik merkezi bulunan bir bileşikle glutationun bir tiyoeter bağı oluşturması esasına dayanır. Glutation

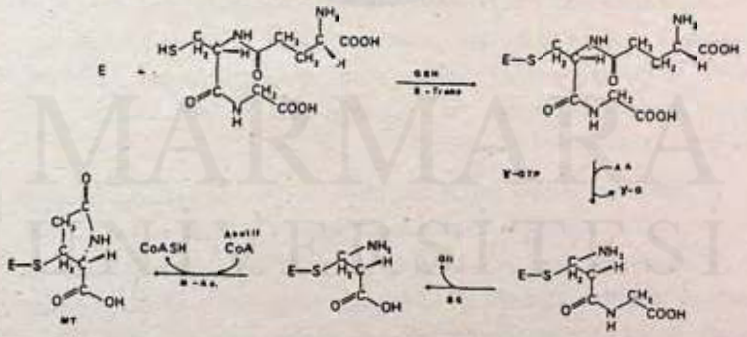
(GSH) γ – glutamilsisteinilglisin yapısında bir bileşik olup organizmada L– glutamik asid, L–sistein ve glisinden, γ – glutamilsistein sentezas ve glutation sentezas enzimlerinin etkisiyle iki aşamada meydana gelir.

L–Glutamin + L–Sistein + ATP ⟶ γ– L –Glutamil–L–sistein + ADP + P_i

γ – L–Glutamil – L – sistein + Glisin ⟶

ATP + γ –L–Glutamil–L–sisteinilglisin + ADP + P_i

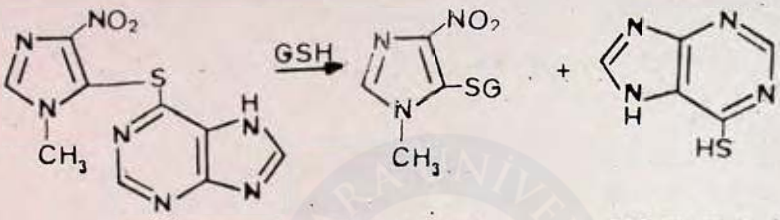
Glutation konjugasyonu kimyasal olarak reaktif elektrofilik bileşiklerin detoksifikasyonunda önemli bir metabolik yoldur. Reaktif elektrofiller, nükleik asidler ve sellüler proteinlerde bulunan nükleofilik gruplarla kovalan bağ yaparak toksik etkilere, yani doku zedelenmesi, kanser oluşumu, gen yapısında bozukluk ve teratojenik etki gibi durumların ortaya çıkmasına neden olurlar. Glutation nükleofilik sülfidril grubu ile bileşiklere bağlanarak organizmayı reaktif kimyasal bileşiklere karşı korur. Çoğu dokularda mevcut olan tripeptid yapısındaki glutation ksenobiyotiklere bağlandıktan sonra daha ileri bir biyotransformasyonla



AA : Amino asid γ–G : γ–Glutamil AA γ–GTP : γ–Glutamiltranspeptitaz Gli. : Glisin
SG : Sisteinil Glisinaz N–As. : N–Asetilaz MT : Merkaptürik asid türevi

Şekil – 25 : Elektrofilik ksenobiyotiklerin glutation konjugatlarının merkaptürk asid türevlerine çevrilmesi.

karaciğer ve böbreklerde bulunan mikrozomal γ – glutamiltranspeptidaz ve sisteinilglisinaz enzimleri yardımı ile peptid bağları açılır. Peptid (amid) bağlarının hidrolizi sonucu molekülden glutamin ve glisin ayrılması sonucu sadece sistein kalır, sisteinin mikrozomal asetilasyonu ile merkaptürik asid konjugatı oluşur (Bkz. Şekil – 25).



Azatiyopirin — 1–Metil–4–nitro–5 (s–glutationil) imidazol — 6–Merkaptopurin

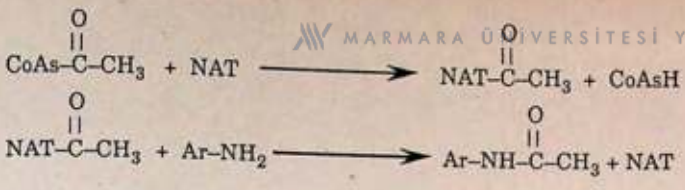
3.2.5. ASETİLASYON

Arilamin ve hidrazinlerin primer gruplarının önemli bir metabolizasyon yolu olan asetilasyon, moleküllere asetilkoenzim A ($CoAs–COCH_3$) tarafından enzimatik olarak asetil grubunun bağlanmasıdır. Asitilasyon sonucunda oluşan metabolitler genellikle inaktif ve daha az toksik bileşiklere dönüşürler. Ancak birkaç asetillenmiş metabolitin aktif (N–asetilprokainamid) veya ana ilaçtan daha toksik olduğu (N–asetilizoniyazid) bilinmektedir.

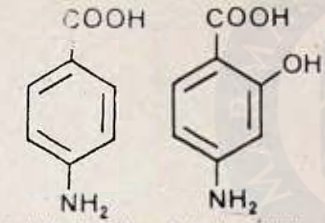
Asetilkoenzim A'dan asetil transferi asetiltransferazlarla katalize edilir ve en önemli asetiltransferaz arilamin N–asetiltransferaz (NAT) dır. N–Asetiltransferazlar karaciğer retikuloendotelyal hücrelerinde lokalize olduğundan biyolojik N–asetilasyonunun esas yeri karaciğerdir. Bundan başka akciğer, dalak, mide mukozası, kırmızı kan hücreleri ve lenfositler de asetilleme yeteneğine sahiptirler.

N–Asetilasyon reaksiyonunu aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

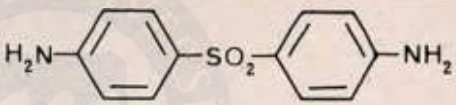


Arilamino, hidrazin, hidrazid grubu içeren ilaçlardan başka I. faz reaksiyonu ile nitro gruplarının amine redüksiyonu sonucu oluşan metabolitler de asetilasyon reaksiyonuna uğrarlar. Çok seyrek görülmekle beraber histamin ve meskalinin asetilasyonu da alifatik aminlerin asetillenmesine örnek teşkil eder.

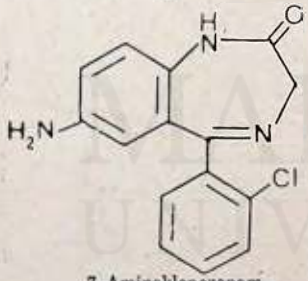


4-Aminobenzoik asid

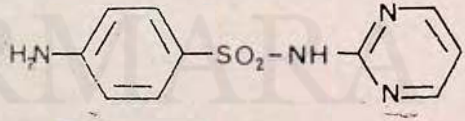
4-Aminosalisilik asid



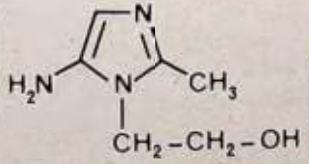
Dapson



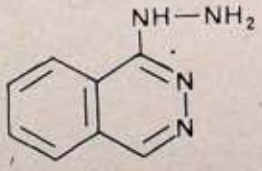
7-Aminoklonazepam



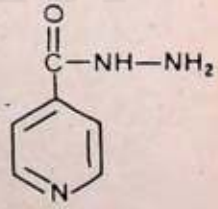
Sülfadiazin



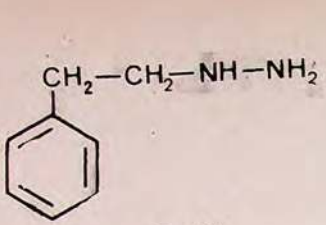
5-Aminometronidazol



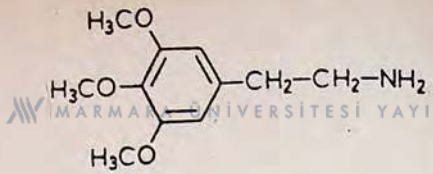
Hidralazin



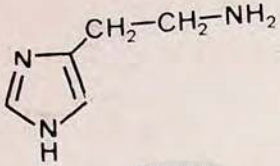
İzoniyazid



Fenelzin



Meskalin



Histamin

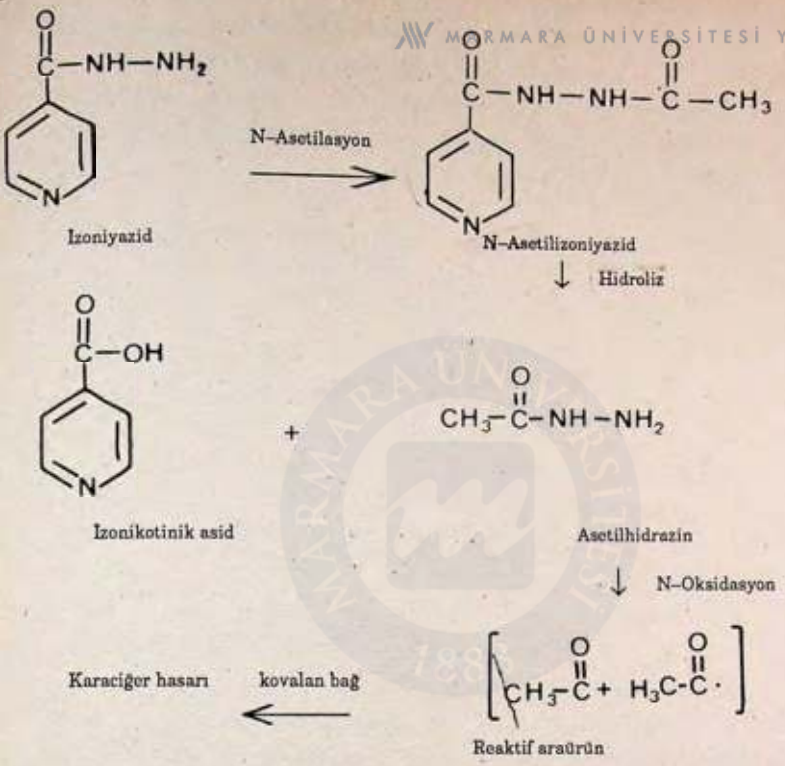
Şekil – 26 : Asetillenmek suretiyle inaktive olan bazı bileşikler.

Asetillenerek inaktive olan sülfonamidlerin asetil türevlerinin sudaki çözünürlüğü ana ilaçtan daha azdır, bu nedenle renal tübüllerde kristallenerek (kristalüri) böbrek harabiyeti yaparlar. Sülfizoksazol ve sülfametoksazol'ün asetil türevleri nisbeten suda çözünür ve organizmadan daha kolay atılırlar.

Asetilasyon reaksiyonunun ilginç bir yönü asetiltransferaz aktivitesindeki genetik farklılıklar nedeniyle hızlı ve yavaş asetilatör fenotiplerin ortaya çıkmasıdır. Asetil poliforfizmi olarak bilinen bu olay etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin Mısırlılar ve Batı Avrupalılar yavaş asetilleyici, Eskimolar ise hızlı asetilleyici fenotiplerdir. Bir grup araştırıcı izoniyazidin tüberküloz tedavisine girişinden hemen sonra ilacın kan düzeyi tayininde farklı dağılım gösterdiğini (bimodal), tek yumurta ve çift yumurta ikizleri üzerinde yaptıkları incelemeler sonucunda bulmuşlardır. Tek yumunta ikizlerinin birbirlerine çok benzer davranışlar, çift yumurta ikizlerinin ise metabolik işlemlerde büyük farklılıklar gösterdiklerini saptamışlardır.

İzoniyazidin polimorfizmi ile ilgili klinik problem, yavaş asetilatörlerde hızlı asetilatörlere oranla daha sık böbrek hasarına rastlanmasıdır. Hızlı asetilatörlerde de karaciğer hasarının sık görülmesi asetilizoniyazidin hidrolizi sonucu oluşan asetilhidrazinin oksidasyonu ile reaktif ara ürünlerin kovalan bağ yaparak karaciğer dokusuna bağlanmasından ileri gelmektedir (Bkz. Şekil–27).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

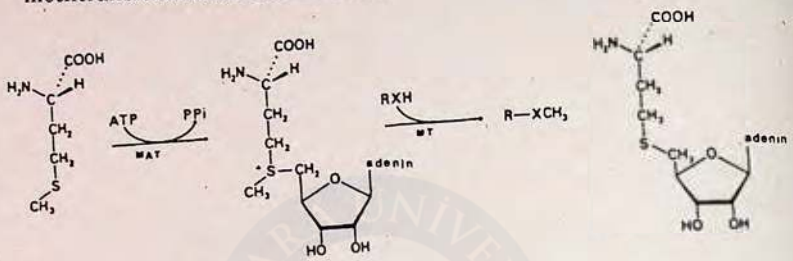


Şekil – 27 : İzoniyazidin Asetilasyonu

3.2.6. METİLASYON

Metilasyon organizmada epinefrin, melatonin gibi birçok endojen bileşiğin biyosentezini ve norepinefrin, dopamin, serotonin, histamin gibi çeşitli biyojenik aminlerin inaktivasyonunu sağlayan önemli bir biyokimyasal reaksiyondur. Ancak ilaç ve yabancı maddelerin biyotransformasyonunda fazla rolü olan bir konjugatif reaksiyon değildir. Diğer konjugasyon reaksiyonlarının aksine, katerner amonyum bileşikleri dışında, metillenmiş metabolitler genellikle polar özellik kazanmazlar ve bazı istisnalar hariç (örneğin, norepinefrin → epinefrin) farmakoljik olarak inaktif ürünlerdir.

Metilasyon işlemi iki kademede yürür. Önce metilsayon reaksiyonuna aracılık eden koenzim "S–adenosilmetiyonin (SAM)" in biyosentezi yapılır, ikinci kademede keonzimden substrata aktive edilmiş metil grubunun transferi sağlanır ve reaksiyon çeşitli sitoplazmik ve mikrozomal metiltransferazlarla katalize edilir.



MAT : Metiyonin Adenosil Transferaz

MT : Metil Transferaz

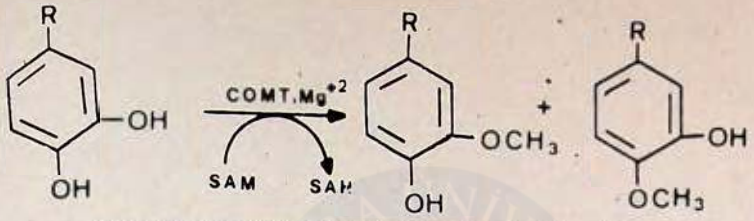
Şekil – 28 : Metilasyon reaksiyonu

Formül de görüldüğü gibi, L–metiyonun–S–adenosiltransferaz (MAT) enzimini katalitik etkisiyle, L–metiyoninin ATP ile enzimik kondensasyonu sonucu SAM meydana gelir, inorganik pirofosfat ve fosfat açığa çıkar. SAM substarı metillendikten sonra 5–adenosilhomosisteine (SAH) dönüşür.

Ksenobiyotiklerin metabolizmasında özel öneme sahip metiltransferazlar, katekol O–metiltransferaz (COMT), feniletanolamin–N–metiltransferaz (PNMT), fenol–O–metiltransferaz ve nonspesifik N–metiltransferazlar ve S–metiltransferazlardır. Diğer bir enzim organizmada malatonin oluşturmak üzere N–asetilserotoninin fenolik grubunun metilasyonunu katalize eden hidroksilindol O–metil–transferazdır.

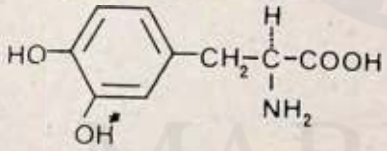
Hüclerin çözünen fraksiyonunda bulunan COMT, PNMT ve nonspesifik N–metiltransferazlardan COMT birçok dokuda özellikle karaciğer ve böbreklerde; spesifik olmayan N–metilasyonu katalize eden enzim başlıca akciğerde; norepinefrini epinefrine çeviren PNMT ise fazla miktarda

adrenal medullada, az miktarda kalp ve beyinde bulunur. Sülfidril grubu içeren ksenobiyotiklerin metilasyonunu sağlayan S–metiltransferaz hücrelerin mikrozomal fraksiyonunda mevcuttur. Metiltransferazlardan fenol O–metiltransferaz COMT'ın suda çözünmeyen şeklidir.

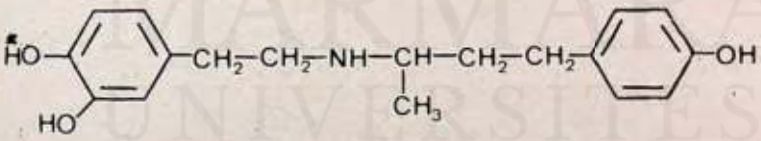


Şekil – 29 : COMT ile katalize edilen katekol türevlerinin metilasyonu

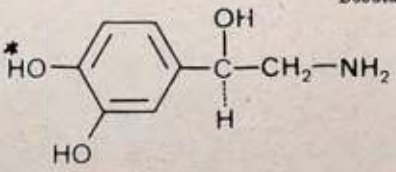
Katekolaminler, katekolamin nörotransmiterler ve diğer katekol ksenobiyotiklerin inaktivasyonunda, hidroksil gruplarından bir tanesinin metilasyonu yeterli olup, bu enzimatik reaksiyonda COMT un rolü büyüktür. Şekil – 30 da bazı katekol türevlerinin metilasyona uğrayan hidroksil grupları (*) verilmiştir.



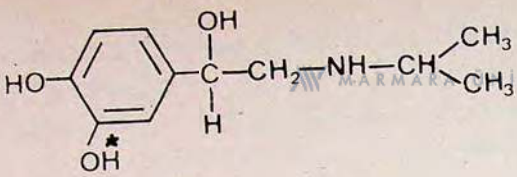
S(–)–Dopa



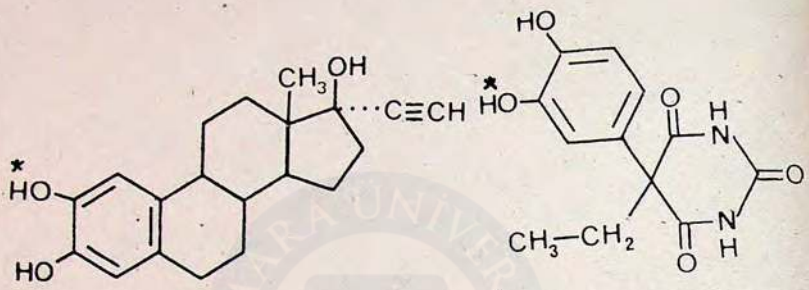
Dobutamin



Norepinefrin



İzoproterenol



2-Hidroksi-17α-etinilestradiol

Fenobarbital Katekol metabolit

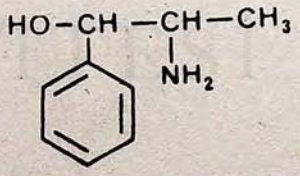
Şekil - 30 : O-Metilasyonla deaktive olan katekol türevleri

Morfin organizmada fenolik hidroksilinin metilasyonu ile kodeine dönüşür.

Histamin ve norepinefrin gibi endojen biyojenik aminler N-metilasyonla azotta metilli metabolitler verirler. Primer amin grubu içeren amantadin ve norefedrinin metabolik deaktivasyon yollarından biri N-metilasyondur.



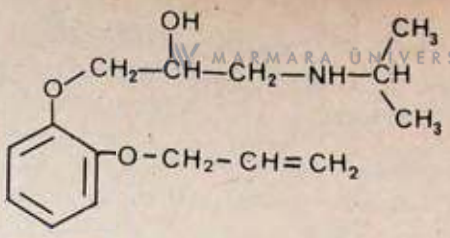
Amantadin



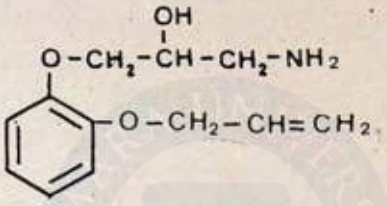
Norefedrin

Oksprenololun oksidatif N-dealkilasyonu sonucu oluşan deizopropilokspreno lol N-metilasyona uğrar.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

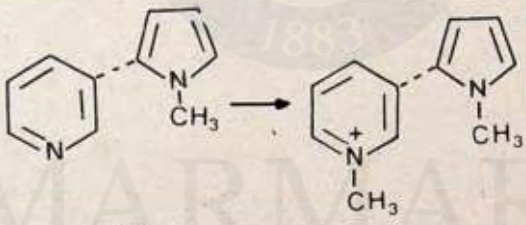


Oksprenolol



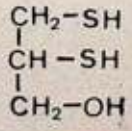
Deizopropil oksprenolol

Heterosiklik azotlu ksenobiyotiklerin N–metilasyonu ile nikotin örneğindeki gibi katerner amonyum türevi metabolitler oluşur.

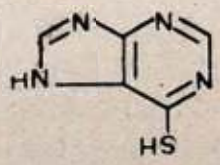


Nikotin

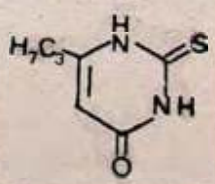
2,3–Dimerkapto–l–propanol, 6–merkaptopurin, propiltiyourasil gibi sülfidril (tiyol) grubu bulunan ksenobiyotikler de S–metilasyonla tiyoeter metabolitler verir.



2,3–Dimerkapto–l–propanol (BAL)



6–Merkaptopurin



Propiltiyourasil

4. İLAÇLARIN BİYOTRANSFORMASYONUNU ETKİLEYEN KİMYASAL VE BİYOLOJİK FAKTÖRLER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

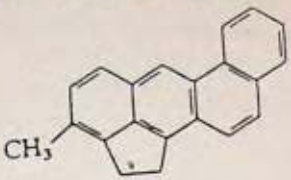
İlaçların toksik ve terapötik, herhangi bir şekilde organizmaya giren çevre kimyasallarının toksik etkileri metabolizma hızları ile ilişkilidir. Ksenobiyotiklerin toksik etkisi kendisinin ya da reaktif metabolitlerinin etki yerindeki konsantrasyonuna bağlıdır. Aynı şekilde ilaç etkisi de hedef organa tedavi dozunda ulaşılabileck (Minimum Etkili Konsantrasyona : MEK) ilaç miktarına bağlıdır. Kimyasal ve biyolojik faktörler ksenobiyotiklerin metabolizma hızını değiştirirler. Örneğin fenobarbital, sitokrom P–450 ve NADPH–sitokom c redüktaz enzimlerinin sentezini artırır. Bazı kimyasal bileşikler de enzimlerle dönüşümlü olarak birleşerek enzimin yapısını bozarlar. Kobalt klorür gibi bazı metal tuzları karaciğerin hem muhtevasını azaltarak ksenobiyotiklerin metabolizmasını inhibe ederler. Bundan başka beslenme, orgnanizmadaki patolojik durumlar, yaş, cinsiyet, hamilelik ve genetik faktörler enzim sisteminin etkinliğini değiştirerek metabolizma hızını etkilerler. Bu değişiklik sonucu enzimatik aktivitede artma ya da azalma görülür.

4.1. ENZİM İNDÜKSİYONU YAPAN AJANLAR

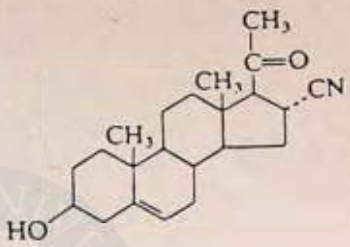
Karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenebildiklerinden bazı kimyasal bileşikler, bu enzimlerin aktivitesini stimüle ederek metabolizma hızını artırırlar. İndüksiyonla yeni enzim sentez edilmekte, bunun sonucu olarak enzim substratını daha hızlı metabolize etmektedir. İlaç etkili konsantrazyona ulaşamadığı için, ilaç etkisi görülememektedir. Diğer taraftan zararlı çevre kimyasalları hızlı metabolize edileceklerinden tokik etkileri azalacaktır. Ancak oluşan metabolit çok reaktif bir metabolit ise konsantrasyonu hızla artacağından toksik belirtiler çok çabuk ve şiddetli bir şekilde ortaya çıkacaktır.

Bir polisiklik aromatik hidrokarbon (PAH) olan ve kanserojen etkiye sahip olduğu bilinen 3–metilkolantren (MC), pregnenolon 16–α–karbonitril (PCN), fenobarbital (PB), β–nafto flavon (β–NF), klorlu bifenil karşımı, Aroclor 1254, mikrozomal enzimleri indükleyen kimyasal mad-

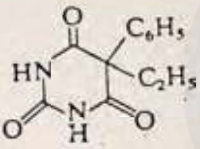
delerdir. Enzimler üzerinde yapılan çalışmalar fenobarbitalin indükleyebildiği enzimle, 3–metilkolantrenin indüleyebildiği enzimin farklı enzimler olduğunu göstermiştir. Bu nedenle bu enzimler ilk bulunan spesifik substrafı ile birlikte ifade edilmektedir. Örneğin, PB–sitokrom P–450 gibi (fenobarbitali indükleyen enzim).



3–Metilkolantren



Pregnenolon 16–α–karbonitril



Fenobarbital

Orijinal terminolojide PAH'ı indükleyen enzime ise sitokrom P–448 tanımı verilmiştir. Ayrıca bu enzimler içinde izoenzimler bulunmaktadır. PB–sitokrom P–450 de P–450b ve P–450e, sitokrom P–448 de P–450c ve P–450d izoenzimler saptanmıştır.

Sonuç olarak sözü edilen enzimler indüklendiği zaman, bu enzimler tarafından biyotransformasyon uğratılan ksenobiyotikler ve endojen maddelein metabolizma hızında artma görülür. Alifatik hidroksilasyon, N–dealkilasyon ve dehalojenasyonlar fenobarbital ile, N–hidroksilasyon ve O–dealkilasyonlar 3–metilkolantren ile indüklenirler.

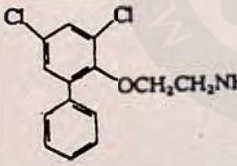
4.2. ENZİM İNHİBİSYONU YAPAN AJANLAR

Çeşitli ilaçlar ve ksenobiyotikler enzim inhibisyonu yaparak, ilaçların metabolizmasını yavaşlatırlar ve organizmada ilaç birikmesine dolayısıyla intoksikasyona neden olurlar. Örneğin kloramfenikol, disülfiram ve

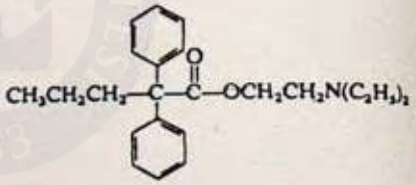
izoniyazid fenitoinin; dikumarol, kloramfenikol ve fenilbutazon ise tolbutamidin biyotransformasyonunun inhibe ederler. Diğer ilaçların başında monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri gelir. Çünkü bu ilaçlar MAO'dan başka mikrozomal enzimleri ve diğer bazı enzimleri inhibe ederler.

Enzim inhibisyonu ya protein sentezini inhibe ederek yeni enzim oluşmasını önlemek ya da çeşitli mekanizmalarla sitokrom P–450 enzimlerini inaktive etmek suretiyle meydana gelmektedir.

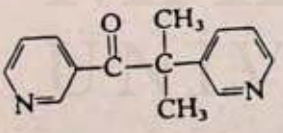
Enzim inhibisyonu yaptığı bildirilen ve hayvanlar üzerinde denenen kimyasal bileşikler SKF–525A (proadifen), 2,4–dikloro–6–fenilfenoksietilamin, metirapon, piperonilbutoksid, 1–(2–isopropilfenil) imidazol, 3–amino–1,2,4–tirazol ve kobalt klorürdür. Bu bileşiklerden kobalt klorür ve 3–amino–1,2,4–triazol *in vivo* deneylerde mikrozomal oksijenaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır.



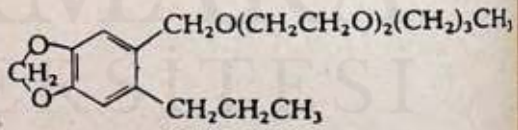
2,4–Dikloro–6–fenilfenoksietilamin



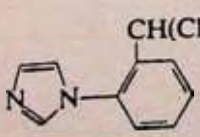
SKF–525A



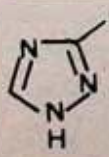
Metirapon



Piperonilbutoksid



1–(2–Isopropilfenil)–imidazol



3–Amino–1,2,4–triazol

4.3. BESLENME

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İnsanlarda ve hayvanlarda beslenme şeklinin ilaçları ve diğer ksenobiyotikleri metabolize eden mikrozomal enzimlerin aktivitesini değiştirdiği deneysel olarak saptanmıştır. Yiyeceklerin bazıları yüksek miktada karma fonksiyonlu oksidaz sistemini kuvvetli bir şekilde indükleyebilen safrol, flavonlar ve indoller gibi tabi ksenobiyotikler içerirler. Lahana, karnıbahar ve diğer *Cruciferous* sebzeleri ihtiva ettikleri fazla miktarda indol türevlerinden dolayı bağırsaklarda karma fonksiyonlu oksidaz aktivitesini artırarak kimyasal karsinojenlerin metabolizması hızlandırırlar. Ancak indol türevlerinin hepatik glutation S–transferaz enzim aktivitesini stimüle ettiği ve reaktif metabolitlerin DNA proteinlerine kovalan bağla bağlanmasının azaldığı deneysel çalışmalar sonucu saptanmıştır.

Proteinler, lipidler, karbonhidratlar, vitaminler ve mineraller de ksenobiyotiklerin metabolizmasını etkiler. Protein değer düşük besinler alındığında detoksifikasyon enzimlerinin sentezi azalır. Erkek ve dişi sıçanlar protein değeri düşük diyetle beslendiklerinde karaciğer mikrozomal oksijenazların belirgin bir şekilde azaldığı, yüksek protein değeri olan besinler aldıklarında ise erkek sıçanlarda mikromozal enzim aktivitesinin biraz artığı, dişi sıçanlarda ise değişmediği saptanmıştır.

Lipidler, özellikle fosfolipidler hepatik mikrozomların önemli bileşenleridir. Yağsız beslenme karaciğer karma fonksiyonlu oksidazların etkinliğini azaltır. Bunun tersi yağ bakımından zengin diyetin ko–karsinojen olduğu düşünülmektedir. Nitekim yüksek yağlı gıdalarla beslenme göğüs ve kolon kanseri insidansının fazla olduğunu göstermektedir. Bu durumun enzim aktivitesinin artmasından ileri geldiği düşünülebilir.

Vitamin eksikliği ya da hipervitaminoz durumlarında ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda değişiklikler meydana gelmektedir. Örneğin A vitaminin karsinojenlere karşı koruyucu etkisi olduğu, C vitamini eksikliğinde mikrozomal enzim aktivitesinin bozulduğu, E vitamini eksikliğinde, sitokrom b_5 ve P–450 seviyelerinde azalma meydana geldiği saptanmıştır.

Kalsiyum, magnezyum, bakır ve çinko gibi minerallerin noksanlığı, anilin ve hekzobarbitalin hidroksilasyonunu yavaşlattığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Fazla bakır içeren diyetlerde ise hepatit P–450 seviyesinin ve NADPH–sitokrom c redüktaz aktivitesinin artığı buna bağlı olarak azo redüksiyonun ve aromatik hidroksilasyonun artığı gözlenmiştir.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4.4. YAŞ

İlaç metabolizlamasındaki farklılıklar yeni doğanlarda ve yaşlılarda oldukça belirgindir. Glukronil transferaz, N–demetilaz, O–dealkilaz, aromatik ve alifatik hidroksilaz, deaminaz, kükürt oksidaz ve nitro redüktaz gibi mikrozomal enzim aktiviteleri doğumdan bir kaç gün önce azdır ancak bu enzimler derhal birkaç hafta veya ay içinde yetişkin seviyesine ulaşırlar. Gözlemler yaşla ilgili değişikliklerin türe, substrata ve reaksiyona bağımlı olduğunu göstermektedir.

4.5. CİNSİYET

1960 lı yıllardan bu yana yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar erkek sıçanların çeşitli kimyasalları dişi sıçanlardan daha hızlı metabolize ettiklerini açıklamaktadır. Aminopirinin N–demetilasyonu, hekzobarbitalin oksidasyonu, o–aminofenolün glukuronidasyonu erkek sıçanlarda daha hızlı yürümektedir. Mikrozomal oksidasyondaki farklılıklar seks hormonlarının özellikle androjenlerin kontrolü altındadır. Androjenler bu enzimleri indükler, estrojenler ise inhibe ederler. Ancak insanlarda yapılan çalışmalar, ilaçların çoğunda belirgin bir fark olmadığını göstermiştir. İnsanlarda metabolizma hızı farklı olan ilaçlara birkaç örnek vermek gerekirse, kadınlar antipirini erkeklerden daha hızlı, erkekler prokaini kadınlardan daha hızı elimine etmektedir. Bundan başka nikotin ve aspirinin erkeklerde ve kadınlarda farklı şekilde metabolize edildiği bildirilmektedir.

4.6. TÜR VE SOY FARKLILIKLARI

Çoğu ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizması türe bağımlıdır. Farklı hayvan türleri ksenobiyotikleri değişik şekilde metabolize

edebilirler. Hatta aynı türler içinde bile özel varyasyonlardan dolayı, spesifik bir metabolik yol belirgin farklılıkar gösterebilir.

Tür variasyonları çoğu oksidatif biyotransformasyon reaksiyonlarında olabilir. Örneğin amfetaminin metabolizması oksidatif deaminasyon ve aromatik hidroksilasyon olmak üzere iki yol izler. İnsanlarda, tavşanlarda ve kobaylarda ana metabolizasyon oksidatif deaminasyon, sıçanlarda ise aromatik hidroksilasyondur.

Kodeinin farelerde ana metaboliti oksidatif demetilasyon ile oluşan norkodein, tavşanlarda ve kobaylarda kodein glukuronid, sıçanlarda ise morfin 3–glukuronittir.

Fenitoinin insanlarda aromatik hidroksilasyonu esas olarak S(–)–enantiyomerinde meydana gelir ve S(–)–p–hidroksifenitoin, köpeklerde ise hidroksilasyon R(+)–enantiyometirende meydana gelir ve R(+)–m–hidroksifenitoin oluşur.

Çoğu konjügasyon reaksiyonlarında da tür farklılığının neden olduğu metabolizma farklılıkları gözlenmiştir. Kedilerde glukuroniltransferaz enzimi eksikliği olduğundan fenolik ksenobiyotikler sülfat konjugasyonu şeklinde metabolize edirlir. Domuzlarda ise sülfotransferaz enzimi noksanlığı bulunduğundan fenolik kimyasallar glukuronidasyonla elimine edilir.

Aromatik asidlerin amino asidlerle konjugasyonu hem türe hemde karboksil grubu içeren ksenobiyotiğin yapısına bağlıdır. Benzoik asid insanlarda ve hayvan türlerinin çoğunda glisin konjugatı vermekte; tavuk, kaz, ördek, hindi gibi kuşlarda ise ornitin konjugatı oluşmaktadır. Fenilasetik asid ise insanlarda glutamin, tavşan ve sıçanlarda glisin, güvercinlerde taurin konjugatı vermek suretiyle metabolize edilmektedir.

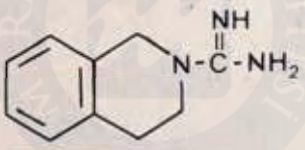
4.7. GENETİK FAKTÖRLER

Aynı dozda verilen bir ilaç genetik ve çevresel faktörler nedeniyle farklı hızla metabolize edilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi inaktivasyon hızındaki azalma ilacın yan etkisini artırır, hızlanma ise tedavi dozuna ulaşılmasını engeller. Değişik etnik gruplar arasında yapılan çalış-

malar genetik polimorfizmi ortaya çıkartmıştır. Bir ilacın eliminasyon hızının genetik farklılıktan mı, yoksa çevresel faktörlerden mi ileri geldiğini tek yumunta ve çift yumunta ikizleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda saptamak mümkündür. Genetik polimorfizm gösteren ilaçların farmakokinetiği çift yumurta ikizlerinde farklılık gösterir.

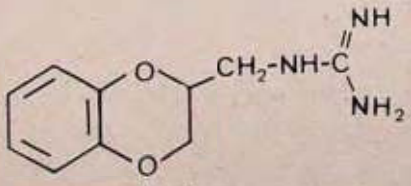
4.7.1. OKSİDASYON POLİMORFİZMİ

Oksidasyon reaksiyonlarının çoğu sitokrom P–450 izoenzimleri ile katalize edilir. Bu enzimlerin bazıları genetik polimorfizm gösterir. Guanidin türevi antihiperptansif bir ilaç olan debrizokini 4–hidroksidebrizokine okside eden izoenzim (P–450 DB) aktivitesindeki genetik farklılık nedeniyle meydana gelen polimorfizme, ilk kez bu durumun debrizokinde saptanmış olması dolayısıyla debrizokin tipi polimorfizm denir.

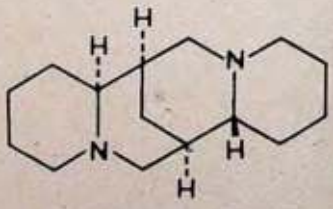


Debrizokin

Guanoksanın 6,7–hidroksilasyonu, sparteinin N–oksidasyonu, propranolol ve alprenololun 4–hidroksilasyonu, timololun hidroksilasyonu, metoprololun α–hidroksilasyonu, bufuralolun 1'–hidroksilasyonu, fenasetinin O–demetilasyonu, amitriptilin ve nortriptilinin 10–hidroksilasyonu, desipraminin hidroksilasyonu ve fenforminin 4–hidroksilasyonu aynı izoenzimle katalize edilir.



Guanoksan



Spartein

ANKARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4.7.2. ASETİLASYON POLİMORFİZMİ

Asetilasyon polimorfizmi üzerinde son otuz yıldır yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Tüberküloz tedavisinde kullanılan, N–asetiltransferaz enzimi tarafından asetillenmek suretiyle inaktive edilen izoniyazid genetik farklılıktan dolayı bimodal dağılım gösterir. Bu nedenle yavaş asetilatörler ve hızlı asetilatörler olmak üzere iki fenotip mevcuttur. Hepatik N–asetiltransferaz enzimi, hızlı asetilatörlerde yavaş asetilatörlere göre daha fazla bulunmakta, hızlı eliminasyon sonucu tedavi hızı daha düşük, hepatotoksik etki daha yüksek olmaktadır. Yavaş asetilatörlerde ise periferik nöropati, sistemik lupus erythematosus (SLE) gibi yan etkiler görülmektedir.

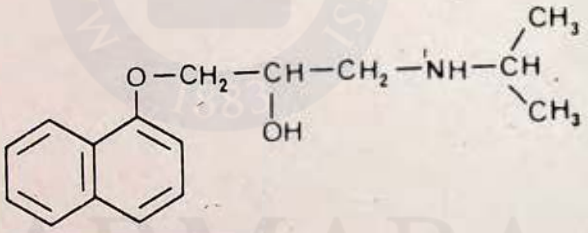
Hidrazin türevleri (hidralazin, fenelzin), arilaminler (prokainamid, dapson, sülfametazin, sülfapiridin), karsinojenik arilaminler (benzidin, 2–aminofluoren, β–naftilamin, 4–aminobifenil) ve biyoredüksiyon sonucunda primer amin veren ksenobiyotikler (sülfasalazin, nitrazepam, klonazepam) izoniyazid gibi asetilasyon polimorfizmi gösterirler. Aromatik primer amin içeren p–aminosalisilik asid (PAS) ve sülfanilamidin asetilasyonu polimorfik değildir. Epidemiyolojik çalışmalar, Eskimolar ve Japonların hızlı asetilatör, Mısırlıların ve Avrupalıların yavaş asetilatör olduklarını göstermektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada da % 62 yavaş % 38 hızlı asetilatör fenotiplerin bulunduğu saptınmıştır.

4.8. STERİOKİMYASAL FAKTÖRLERİN İLAÇ BİYOTRANSFORMASYONU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

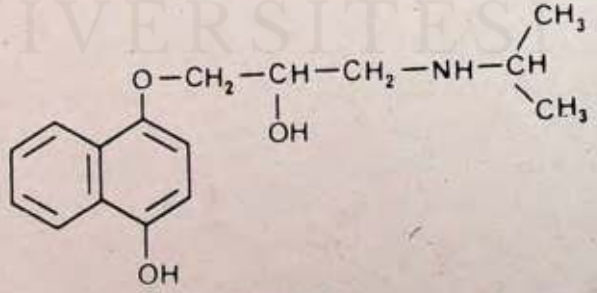
Rasemik substratların metabolizması, insan ve çeşitli hayvan türlerinden kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Fenitoin, hekzobarbital, propranolol, varfarin, glutetimid, ibuprofen, morfin, ketamin ve siklofosfamid gibi çoğu ilaç genellikle rasemik karışımları şeklinde alınırlar. Rasemik karışım içinde iki enantiomer mevcuttur. Bu enantiomerlerin aktiviteleri birbirinden farklı olabildiği gibi farmakolojik etkileri de tamamiyle farklı olabilir. α–Propoksifenin (+)–enantiomeri bir analjezik, (–)–enantiomeri ise bir antitusif ilaçtır.

Genellikle enantiomerlerden biri diğerinden daha aktiftir. Antikoagülan etkili varfarinin S(–)–enantiomeri, R(+)–enantiomerinden beş kez daha aktiftir.

Rasemik bir ilacın enantiomerleri ekseriye farklı hızla metabolize edilir. Üzerinde çok çalışma yapılan ilaçlardan biri olan propranololun (+)–enantiomeri, daha aktif olan (–)–enantiomerinden daha hızlı biyotransformasyona uğrar. Propranololun alifatik hidroksil grubunun glukuronidasyonu her iki enantiomerde eşit miktarlarda oluşurken, metaboliti 4–hidroksipropranololun aromatik hidroksil (fenol) grubunun konjugasyonu sterioseçicilik (sterioselectivity) göstermekte, (–)–enantiomerde sülfatasyon, (+)–enantiomerde glukuronidasyon reaksiyonu daha fazla yürümektedir. Biyotransformasyon reaksiyonunda etkili enzimin sterioizomerlerden birini seçmesi olayı "sterioselectivity" terimi ile ifade edilmektedir.



Propranolol



4–Hidroksipropranolol

Bir rasemik karışımın enantiomerlerinden herbiri farklı şekillerde metabolize edilebilir. Köpeklerde, glutetimidin (+)–enantiomeri ana metabolit olarak 4–hidroksiglutetimid verirken (–)–enantiomeri ω–1 hidroksiglutetimid verir (Bkz. s 17).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, moleküllerinden iki ya da daha fazla aynı fonksiyonel grup (–OH, $–NO_2$, $–OCH_3$, –N–) içeren ksenobiyotiklerin, farklı türlerde, metabolizmasının değişik konumdaki fonksiyonel grupta yürümesi "regioselectivity" terimini ortaya çıkarmıştır. Örneğin trimetoprimin N–oksidasyonu hem N_1 hem de N_3 azotunda meydana gelir. Köpeklerde trimetopriminin 3–N–oksid oluşturması regioselektiflik bulunduğunu göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Bridges, J.W., Gorrod, J.W., Parke, D.V. : Biological Oxidation of Nitrogen in Organic Molecules, First Ed., Taylor Francis, London (1972).
2. Wolff, M.E. : Burgers's Medicinal Chemistry, Part I, The Basis of Medicinal Chemistry, Forth Ed., John Wiley and Sons, New York (1980).
3. Schunack, W., Mayer, K., Haake, M. : Arzneistoffe Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Zweitens überarb. Aufl., Frieder. Vieweg and Sohn, Braunschweig/Wiesbaden (1983).
4. Hawkins, D.R. : Biotransformations, Volume I–II, The Royal Society of Chemistry, Great Britain (1989).
5. Foye, W.O. : Principles of Medicinal Chemistry, Third Ed., Lea and Febiger, Philadelphia (1989).
6. Mulder, G.J. : Conjugation Reactions in Drug Metabolism, Taylor and Francis, London (1990).
7. Delgado, J.N., Willam, A.R. : Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Ninth Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia (1991).

8. Bousquet, W.F. : Pharmacology and biochemistry of drug metabolism. J. Pharm. Sci., 51, 297 (1962).

9. McMahon, R.E. : Microsomal dealkylation of drugs. J. Pharm. Sci., 55, 475 (1966).

10. Beckett, A.H., Coutts, R.T., Ogunbona, F.A. : Metabolism of amphetamines. Indentification of N–oxygenated products by gas chromatography and mass spectrometry. J. Pharm. Pharmac., 25, 708 (1973).

11. Frigerio, A., Pantarotto, C. : Epoxide–diol pathway in the metabolism of tricyclic drugs, J. Pharm. Pharmac., 28, 665 (1976).

12. Masso, P.D., Kramer, P.a. : Simultaneous determination of disulfiram and two of its dithiocarbamate metabolites in human plasma by reversed–phase liquid chromatography, J. Chromatogr., 224, 457 (1981).

13. Preisig, R. : Pharmacogenetics. Pharmacy International December, 314 (1983).

14. Ramsay, L.E., Silas, J.H., Ollerenshaw, J.D., Tucker, G.T., Phillips. F.C., Freestone, : Should the aceylator phenotype be determined when prescribing hydralazine for hypertension Eur. j. Clin. Pharmacol., 26, 39 (1984).

15. Şardaş, S., Karakay, A.E., Cok, İ. : Determination of the acetylator phenotyp in a Turkish population. Clin. Genet., 185 (1985).

16. Şardaş, S., Karakaya, A.E., Şardaş, O.S. : Acetylator phenotype with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 29 (11), 1412 (1986).

17. Igarashi, T., Satoh, T. : Sex and species differences in glutathione S–transferase activities, Drug Metab. Drug Interac., 7 (2, 3), 191 (1989).

18. Tabata, S., Yamazaki, H., Ohtake, Y., Hayashi, S. : Rapid conversion of the new angiotensin converting anzyme inhibitor ramipril to its active metabolite in rats. Arzneimittel–Forsch., 40, 865 (1990).

19. Macfadyen, R.J., Lees, K.R., Reid, J.L. : Perindopril : A review of its pharmacokinetics and clinical pharmacology, Drugs, 39, 49 (1990).

20. Ioannid es, C., Parke, D.V. : The Cytochrome P–450 I gene family microsomal hemoproteins and their role in the metabolic activation of chemicals. Drug Metab. Rev., 22 (1), 1 (1990).

21. Lou, Y.C., Differences in drug metabolism polymorphism between Orientals and Caucasians. Drug Metab. Rev., 22 (5), 451 (1990).

22. Breyer–Phaff, U., Becher, B., Nusser, E., Nill, K., Baier–Weber, B., Zaunbrecher, D., Wachsmuth, H., Prox, A. : Quaternary N–Glucuronides of 10–hydroxylated amitriptyline metabolites in human urine. Xenobiotica, 20 (7), 727 (1990).

23. Delbressine, L.P.C., Funke, C.W., Tilborg, M., Kaspersen, F.M. : On the formation of carbamate glucuronides. Xenobiotica, 20 (4), 133 (1990).

24. Oguri, K., Hanioka, N., Yoshimura, H. : Species differences in metabolism of codeine : urinary excretion of codeine glucuronide, morphine–3–glucuronide and morphine–6–glucuronide in mice, rats, guine pigs and rabbits. Xenobiotica, 20 (7), 683 (1990).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883
MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

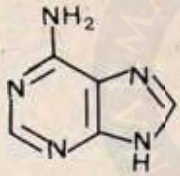
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

II. BÖLÜM

Bu bölümde, ilaçların ve metabolitlerinin kimyasal isimlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için, ilaçlardan önce fonksiyonel gruplara, bazı siklik ve heterosiklik, aromatik ve heteroaromatik halkalara yer verilmiştir.

1. FONKSİYONEL GRUPLAR

Adenin



Aldehit

Alkil $R-\underset{\underset{H}{|}}{C}=O$

Aril $Ar-\underset{\underset{H}{|}}{C}=O$

Alkol

Primer $R-CH_2-OH$

Sekonder $R-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-OH$

Tersiyer $R-\underset{\underset{R}{|}}{\overset{\overset{R}{|}}{C}}-OH$

Amidin

Alkil $R-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-NH_2$

Aril $Ar-\overset{\overset{NH}{\|}}{C}-NH_2$

Amin

Alkil

Primer $R-NH_2$

Sekonder $R-\underset{\underset{R}{|}}{NH}$

Tersiyer $R-\underset{\underset{R}{|}}{N}-R$

Aril

Primer $Ar-NH_2$

Sekonder $Ar-\underset{\underset{H}{|}}{N}-R(Ar)$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tersiyer $Ar-N(R(Ar))-R(Ar)$

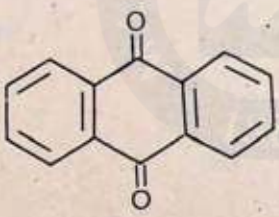
α–Amino asid $R-CH(NH_2)-COOH$

β–Amino asid $R-CH(NH_2)-CH_2COOH$

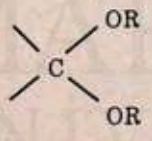
Anil (shiff bazı) $R-C(H)=N-R$

Anilid $Ar-NH-C(=O)-R$

Antrakinon



Asetal

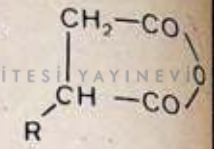


Asetaldehit dietil asetal $CH_3-CH(OC_2H_5)_2$

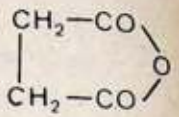
Asid anhidrid

Monokarboksilik asid $(R-CO)_2O$

Dikarboksilik asid



Süksinik anhidrid



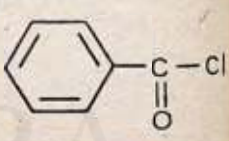
Asid halojenür

Alkil $R-C(=O)-X$

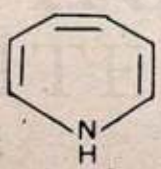
Asetilklorür $CH_3-C(=O)-Cl$

Aril $Ar-C(=O)-X$

Benzoil klorür



Azepin



Azid (Açil azid) $R-C(=O)-N=N^+=N^-$

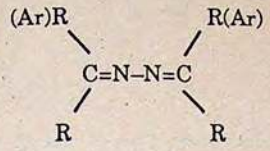
Asetil azid $CH_3-C(=O)-N=N^+=N^-$

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

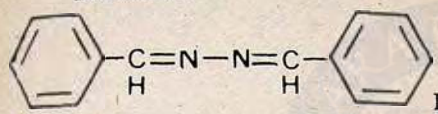
Azido bileşiği $R-N=\overset{+}{N}=\overset{-}{N}$

Azidometan $CH_3-N=\overset{+}{N}=\overset{-}{N}$

Azin



Benzalazin



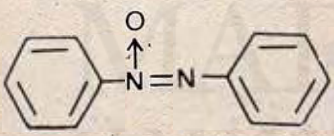
Aziridin



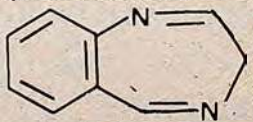
Azo bileşiği $Ar-N=N-R(Ar)$

Azoksi bileşiği $Ar-N=N(\uparrow O)-Ar(R)$

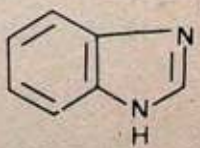
Azoksibenzen



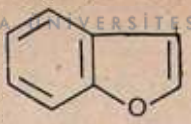
3H–1,4–Benzodiazepin



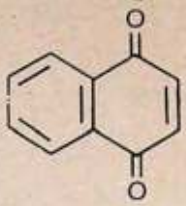
Benzimidazol



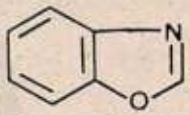
Benzofuran



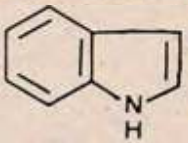
Benzokinon



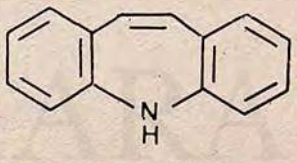
Benzoksazol



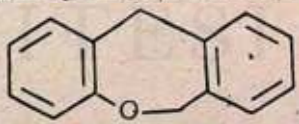
Benzopirol(indol)



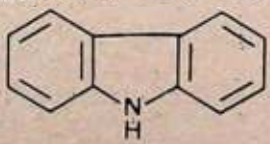
Dibenz[b,f]azepin



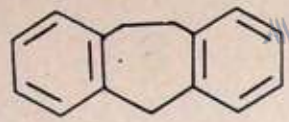
Dibenz[b,e]oksepin



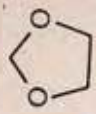
Dibenzpirol



Dibenzsikloheptan



Dioksolan



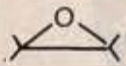
Enol



Endiol



Epoksid



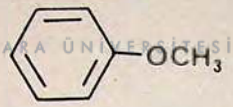
Ester

Dialkil	R–COOR
Etilasetat	CH_3–$COOC_2H_5$
Diaril	Ar–COOAr
Alkil aril	R–COOAr
Aril alkil	Ar–COOR

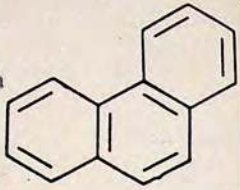
Eter

Dialkil	R–O–R
Diaril	Ar–O–Ar
Alkil aril	R–O–Ar

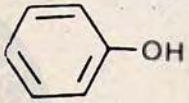
Fenil metil eter



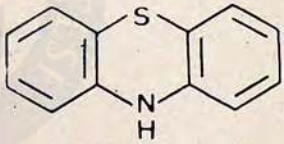
Fenantren



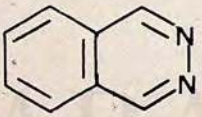
Fenol



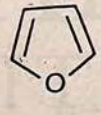
Fenotiyazin



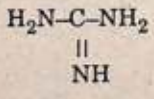
Ftalazin



Furan

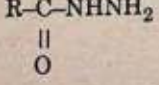


Guanidin

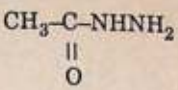


Hidrazid (açil hidrazin)

Alkil



Asetik asid hidrazidi
(asetil hidrazin)



Hidrazin

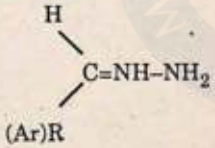
Alkil $R-NH-NH_2$

Metilhidrazin $CH_3-NH-NH_2$

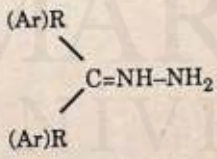
Aril $Ar-NH-NH_2$

Hidrazon

Aldehit

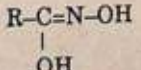


Keton

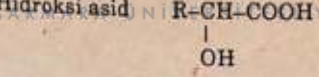


Hidroksil amin $R-NH-OH$

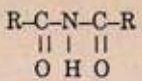
Hidroksamik asid



Hidroksi asid

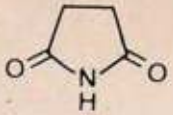


İmid (karboksimid)

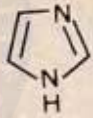


(R)

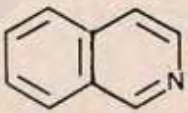
Süksinimid



İmidazol



İzokinolin

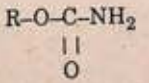


İzosiyanat $(Ar)R-N=C=O$

İzoksazol
(1,3–oksazol)



Karbamat

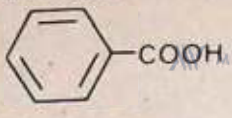


Karboksilli asid

Alkil $R-COOH$

Aril Ar–COOH

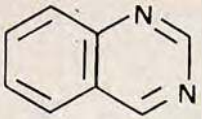
Benzoik asid



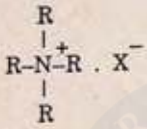
Fenil metil keton



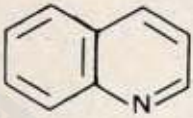
Kinazolin



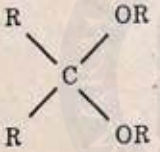
Katerner amonyum bileşiği



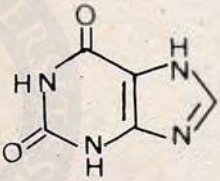
Kinolin



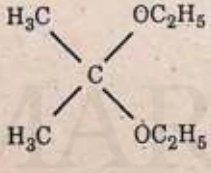
Ketal



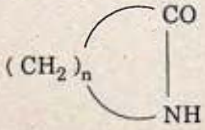
Ksantin



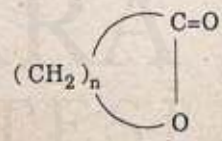
Aseton dietilketal



Laktam
(siklik amid)



Lakton
(siklik ester)

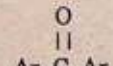


Keton

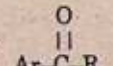
Alkil



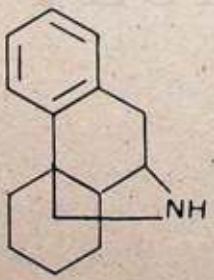
Aril



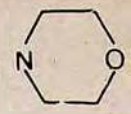
Alkil aril

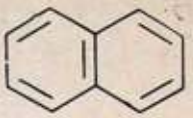


Morfinan



MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Morfolin 

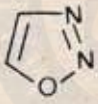
Naftalen 

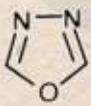
Nitril (Ar)R–CN

Nitrozo (Ar)R–N=O

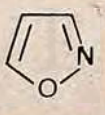
Nitro (Ar)R–NO_2

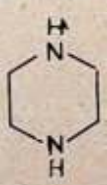
Oksadiazol

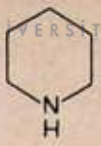
1,2,3–oksadiazol 

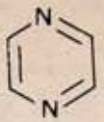
1,3,4–oksadiazol 

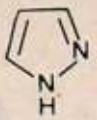
1,2,5–oksadiazol 

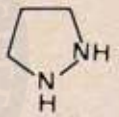
Oksazol (1,2–oksazol) 

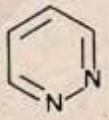
Piperazin 

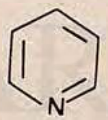
Piperidin 

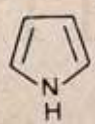
Pirazin 

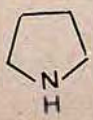
Pirazol 

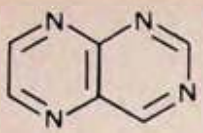
Pirazolidin 

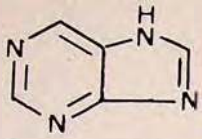
Piridazin 

Piridin 

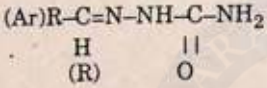
Pirol 

Pirolidin 

Pteridin 

Purin 

Semikarbazon



Sülfenamid $R–S–NH_2$

Sülfenik asid $(Ar)R–S–OH$

Sülfid(tiyoeter) $(Ar)R–S–R(Ar)$

Sülfinik asid



Sülfon $(Ar)R–SO_2–R(Ar)$

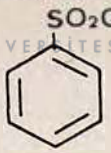
Sülfonamid $(Ar)R–SO_2NH_2$

Sülfonik asid $(Ar)R–SO_2–OH$

Sülfonil halojenür

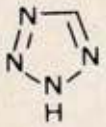
$(Ar)R–SO_2X$

Benzensülfonilklorür

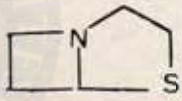


Sülfoksid

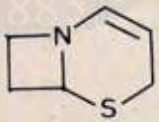


1H–Tetrazol 

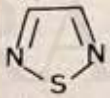
4–Tiya–1–azabisiklo[3.2.0]heptan

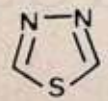


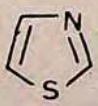
5–Tiya–1–azabisiklo[4.2.0]okt–2–en



Tiyadiazol

1,2,5–Tiyadiazol 

1,3,4–Tiyadiazol 

Tiyazol 

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tiyoasidler

Tiolik asid $R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-SH$

Tionik asid $R-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-OH$

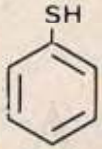
Tiyonotiyolik asid $R-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-SH$

Tiyonotiyoloasetik asid $CH_3-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-SH$

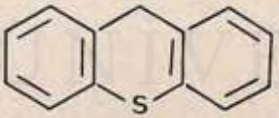
Tiyofen



Tiyofenol



Tiyoksanten



Tiyol R–SH

Tiyon (tiyoketon) $R-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-R$

Tiyosemikarbazon $(Ar)R-\overset{\overset{(R)\ H}{|}}{C}-N-NH-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH_2$

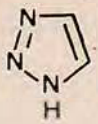
Tiyosiyanat (Ar)R–SCN

İzotiyosiyanat (Ar)R–N=C=S

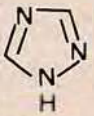
Tiyoüre $H_2N-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH_2$

Triazol

1,2,3–Triazol



1,2,4–Triazol



Üre $H_2N-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2$

Üreid $(Ar)R-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH_2$

Üretan (karbamat ester) $H_2N-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OC_2H_5$

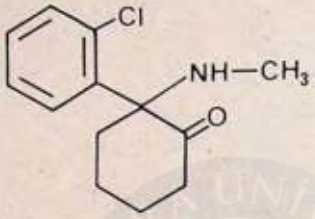
2. GENEL ANESTEZİKLER

Ketamin[1] Genel anestezik

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

(±)-2-(2-Klorofenil)-2-(metilamino)siklohekzanon

Hidroklorür tuzu : Ketalar



Demetilketamin (Norketamin)

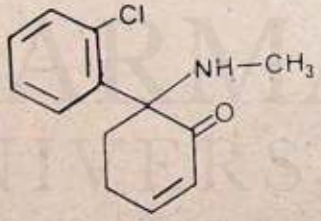
5-Hidroksiketamin (a)

6-Hidroksiketamin (b)

5,6-Didehidroketamin*

a ve b 'nin konjugatları

*



1. Sass, W.C., Fusari, S.A., Analytical Profiles of Drug Substances, 6, 297, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1977).

3. LOKAL ANESTEZİKLER

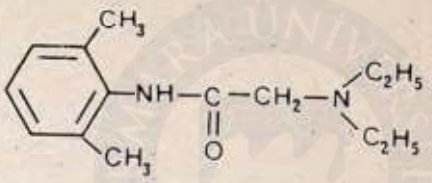
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Lidokain[1]

Lokal anestezik, Antiaritmik

2–(Dietilamino)–N–(2,6–dimetilfenil) asetamid

Hidroklorür tuzu : Adaljin, Anestol, Ankaljin, Ar–5, Aritmal, Bekaljin–L, B–Fort, Butalgon, Buta–Lyseen, Jetokain, Kenakort, Kolismetin, Ksilidin, Lidestol, Lidocaine, Localen, Locan, Minalar, Neurogriseovit, Novakom, Novo–cyan, Ovadril, Rifal, Rifocin, Romanka, Tribiol



ω–Etilamino–2,6–dimetilasetanilid (Deetillidokain)

2,6–Dimetilanilin

2,6–Dimetil–4–hidroksianilin (ve konjugatları)

ω–Amino–2,6–dimetilasetanilid (Dideetillidokain)

(m/p)–Hidroksilidokain

(m/p)–Hidrosi–N–etilamino–2,6–dimetilasetanilid

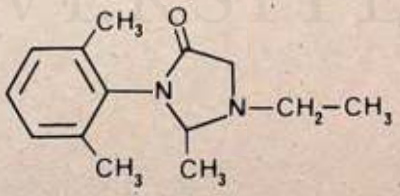
N–Etilglisin

N,N–Dietilglisin

Lidokain N–oksid

N^1–Etil–2–metil–N^3–(2,6–dimetilfenil)–4–imidazolidinon*

*

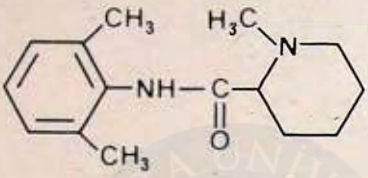


1. Nelson, S.D., Garland, W.A., Brock, G.D., Trager, W.F., J.Pharm. Sci., 66, 1180, (1977).

Mepivakain[1,2]

N–(2,6–Dimetilfenil)–1–metil–2–piperidinkarboksamid

Hidroklorür tuzu : Carbocaine, Mepicaine



3–Hidroksimepivakain (Aromatik hidroksilasyon)

4–Hidroksimepivakain (Aromatik hidroksilasyon)

N–Demetilmepivakain

N–Demetilmepivakain–6–on

Mepivakain–6–on

3–Hidroksimepivakain glukuronid

4–Hidroksimepivakain glukuronid

Hidroksimepivakain–6–on (Piperidin halkasında hidroksilasyon, hidroksil grubunun konumu saptanmamış)

1. Meffin, P., Robertson, A.V., Thomas, J., Winkler, J., Xenobiotica, 3, 191, (1973).

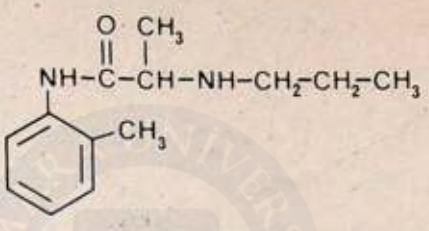
2. Meffin, P., Thomas, J., Xenobiotica, 3, 625 (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Prilokain[1] Lokal anestezik

N–(2–Metilfenil)–2–(propilamino)propanamid

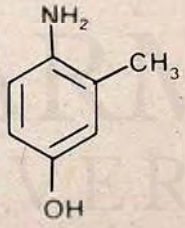
Citanest



4–Hidroksi–2–metilanilin (p–Hidroksi–o–toluidin)* (Hidroksilasyon ve hidroliz)

6–Hidroksi–2–metilanilin

2–Metilanilin



1. Geddes, J.C., Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl. 16, 37 (1965).

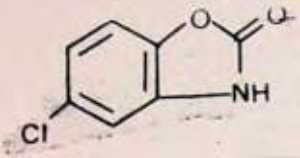
4. SANTRAL ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER

Kloroksazon[1] Kas gevşetici

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5–Kloro–2(3H)–benzoksazolon

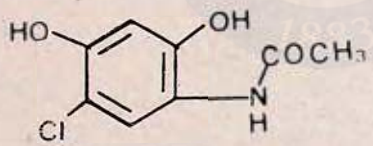
Mepadol, Paraflex, Parafon



6–Hidroksikloroksazon

5–Kloro–2,4–dihidroksiasetanilid*

6–Hidroksi–2(3H)–benzoksazolon



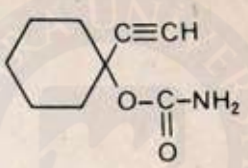
1. Twele, R., Spiteller, G., Arzneimittel–Forsch., 32, 759, (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5. HİPNOTİKLER

Etinamat[1] Hipnotik

1–Etinilsiklohekzanol karbamat



Trans–l–etinil–4–hidroksisiklohekzanol karbamat (4–Hidroksi-etinamat)

4–Hidroksietinamat glukuronid

Cis–4–hidroksietinamat

Cis–l–etinil–3–hidroksisiklohekzanol karbamat

Trans–l–etinil–2–hidroksisiklohekzanol karbamat

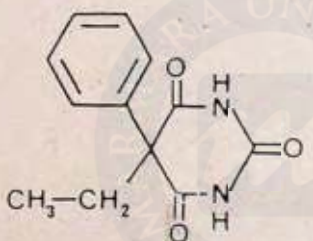
1. Preuss, F.R., Willig, G., Arzneimittel–Forsch., 13, 234, (1963).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenobarbital[1, 2] Hipnotik

5–Etil–5–fenil–2,4,6(1H, 3H, 5H)–pirimidintrion

Antiastım, Antisacer Compositum, Aspasmil, Asthmadol, Becodine, Bellaginal, Bella Sanol, Bellergal, Bellomagnesi, Bentil, Codeinal, Codenur, Dipakodin, Difilin, Efetal, Efranol, Kodis, Luminal, Luminaletten, Neospasm, Paparine, Para–Nox, Parol, Pedidorm, Pedimat, Pektokodin, Phenobarbitalum, Pirasmin, Pirofen, Pro–Barbital, Sedo–Carena, Teofedrin, Tralen, Tukodil



N–Glukopiranozilfenobarbital

4–Hidroksifenilfenobarbital

4–Hidroksifenilfenobarbital glukuronid

4–Hidroksi–3–metoksifenilfenobarbital (O–Metilkatekol metabolit)

1. Chao, M.K.C., et al. Analytical Profiles of Drug Substances, 7, 359, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1978).

2. Treston, A.M., Philippides, A., Jacobsen, N.W., Eadie, M.J., Hopper, W.D., J. Pharm. Sci., 76, 496 (1987).

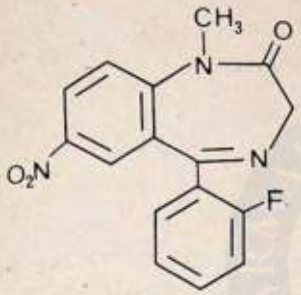
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Flunitrazepam[1, 2, 3, 4]

Hipnotik

5–(2–Fluorofenil)–1,3–dihidro–l–metil–7–nitro–2H–1,4–benzodiazepin– 2–on

Rohypnol



Demetilflunitrazepam

7–Aminoflunitrazepam

3–Hidroksiflunitrazepam

3–Hidroksi–7–asetamidoflunitrazepam

7–Amino–l–demetilflunitrazepam

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

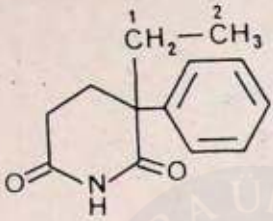
1. De Silva, J.A.F., Puglisi, C.V., Munno, N., J. Pharm. Sci., **63**, 520 (1974).
2. Kaplan, S.A., Alexander, M.L.J., Puglisi, C.V., De Silva, J.A.F., Lee, T.L., Weinfeld, R.E., J. Pharm. Sci., **63**, 527 (1974).
3. Schütz, H., J. Chromatogr., **168**, 429 (1979).
4. Sumirtapura, V.C., Aubert, C., Coassolo, Ph., Cano, J.P., J. Chromatogr. Biomed. Appl., **232**, 111 (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Glutetimid[1, 2]

Hipnotik

3–Etil–3–fenil–2,6–piperidindion



2–Etil–2–(4–hidroksifenil)glutarimid

2–Etil–2–(4–hidroksifenil)glutarimid glukuronid

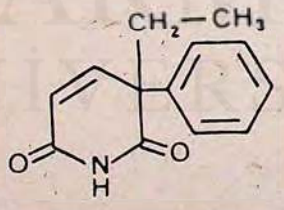
2–(1–Hidroksietil)–2–fenilglutarimid

2–(1–Hidroksietil)–2–fenilglutarimid glukuronid

α–Fenil–γ–butirolakton

2–Etil–2–fenilglutakonimid*

*



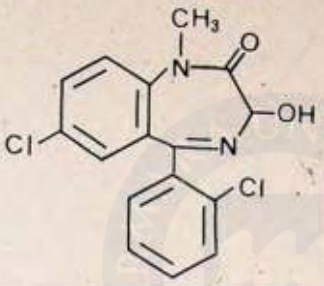
1. Stillwell, W.G., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 12, 25 (1975).

2. Aboul–Enein, H.Y., Analytical Profiles of Drug Substances, 5, 139, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Lormetazepam[1] Hipnotik

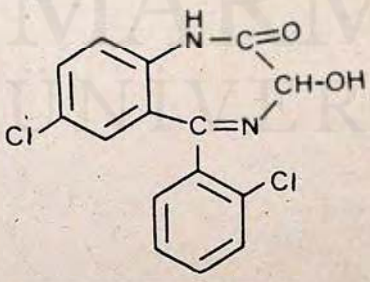
7–Kloro–5–(2–klorofenil)–1,3–dihidro–3–hidroksi–1–metil–2H–1,4–benzodiazepin–2–on



Demetillormetazepam (Lorazepam)*

Lormetazepam glukuronid

Lorazepam glukuronid

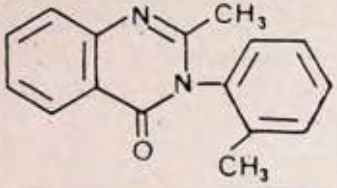


1. Schütz, H., Fitz, H., Arzneimittel–Forsch., 32, 177 (1982).

Metakualon[1] Hipnotik/Sedatif

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

2–Metil–3–(2–metilfenil)–4(3H)–kinazolinon



4'–Hidroksimetakualon

2'–Hidroksimetilmetakualon

2–Hidroksimetilmetakualon

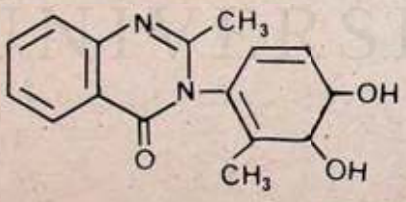
3'–Hidroksimetakualon

6–Hidroksimetakualon

Metakualon N–oksid

Hidroksi metabolitlerinin konjugatları

Dihidrodiol metabolit*

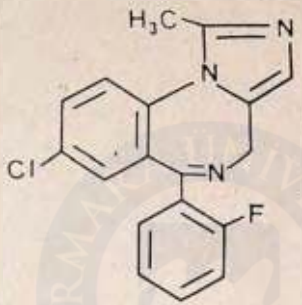


1. Stillweel, W.G., Gregory, P.A., Horning, M.G., Drug Metab. Dispos., 3, 287 (1975).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Midazolam[1] Hipnotik

8–Kloro–6–(2–fluorofenil)–l–metil–2H–imidazo[1,5–a] [1,4] bezodiazepin



1–Hidroksimetilmidazolam

4–Hidroksimidazolam

4–Hidroksi–l–hidroksimetilmidazolam

1–Hidroksimidazolam glukuronid

4–Hidroksimidazolam glukuronid

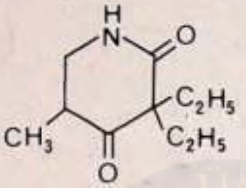
4–Hidroksi–1–hidroksimetilmidazolam glukuronid

1. Vasiliades, J., Sahawneh, T.H., J. Chromatogr., 225, 266 (1981).

Metiprilon[1, 2, 3] **Hipnotik**

3,3–Dietil–5–metil–2,4–piperidindion

Noludor, Dimerin, Nocton



2,4–Diokso–3,3–dietil–5–metil–tetrahidropiridin (metilpersedon)*

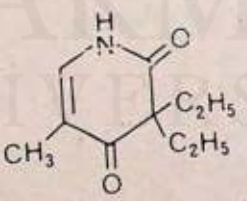
6–Oksometiprilon

2,4–Diokso–3,3–dietil–5–hidroksimetil–1,2,3,4–tetrahidropiridin (5–Hidroksimetil–metilpersedon)

5–Hidroksimetil–metilpersedon glukuronid (eter)

2,4–Diokso–3,3–dietil–5–karboksi–1,2,3,4–tetrahidropiridin (5–Karboksimetipirilon)

5–Karboksimetipirilon glukuronid (ester)



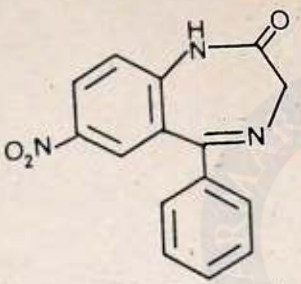
1. Bernhard, K., Just, M., Lutz, A.H., Vuilleumier, J.P., Helv. chim. Acta, **40**, 436 (1957).
2. Bösche, J., Schmidt, G., Arzneimittel–Forsch., **16**, 548 (1966).
3. Contos, D.A., Dixon, K.F., Guthrie, R.M., Gerber, N., Mays, D.C., J. Pharm. Sci., **80**, 768 (1991).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nitrazepam[1, 2] Hipnotik

1,3–Dihidro–7–nitro–5–fenil–2H–1,4–benzodiazepin–2–on

İpnozem, Mogadon



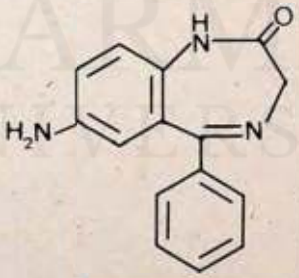
7–Aminonitrazepam*

7–Asetilaminonitrazepam

2–Amino–5–nitrobenzofenon

2–Amino–3–hidroksi–5–nitrobenzofenon glukuronid

*



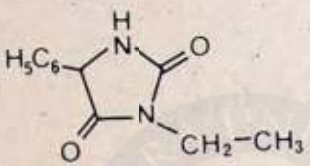
1. Sawada, H., Hara, A., J. Pharmacol. Soc., Japan [Yakugakuzasshi], 99, 30 (1979).

2. Aboul, H.Y., et. al., Analytical Profiles of Drug Substances, 9, 487, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1980).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Etotoin[1] Antiepileptik

3–Etil–5–fenil–2,4–imidazolindion



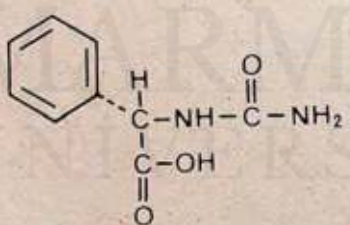
N–Deetiletotoin

p–Hidroksifeniletotoin

p–Hidroksifeniletotoin glukuronid

R(–)–Fenilhidantoik asid*

*



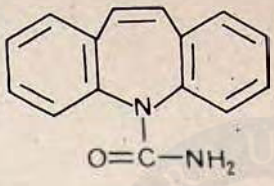
1. Dudley, K.H., Bius, D.L., Butlor, T.C., J. Pharmacol., Exp. Ther., 175, 27 (1970).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Karbamazepin[1] Antiepileptik

5H–Dibenz[b, f] azepin–5–karboksamid

Karazepin, Kazepin, Tegretol, Temporol



10,11–Epoksikarbamazepin*

10,11–Dihidroksikarbamazepin

10,11–Dihidroksikarbamazepin glukuronid

İminostilben**

İminostilben glukuronid

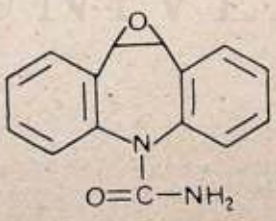
10,11–Epoksiiminostilben

10,11–Dihidroksiiminostilben

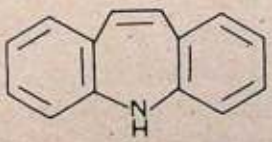
10–Hidroksiiminostilben

Aromatik halkaların birinde hidroksilasyon : 2–hidroksi; 3–hidroksi; 4–hidroksikarbamazepin ve glukuronitleri

*



**



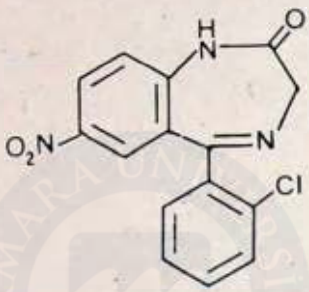
1. Morselli, P.L., Frigerio, A., Drug Metab. Rev., 4, 97 (1975).

Klonazepam[1, 2, 3] Antiepileptik

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5–(o–Klorofenil)–1,3–dihidro–7–nitro–2H–1,4–benzodiazepin–2–on

Rivotril



7–Aminoklonazepam

7–Asetaminoklonazepam

7–Amino–3–hidroksiklonazepam

7–Amino–3–hidroksiklonazepam glukuronid

2–Amino–2'–kloro–5–nitrobenzofenon

2,5–Diamino–2'–klorobenzofenon

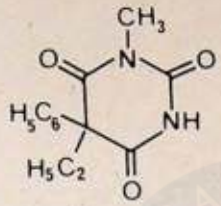
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

1. Ebel, S., Schütz, H., Arzneimittel–Forsch., **27**, 325 (1977).
2. Winslow, W.C., Analytical Profiles of Drug Substances, **6**, 61, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1977).
3. Petters, I., Peng, D.R., Rane, A., J. Chromatogr., **306**, 241 (1984).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mefobarbital[1] Antiepileptik

5–Etil–l–metil–5–fenil–2,4,6–(1H, 3H, 5H)–pirimidintrion



Demetilmefobarbital (Fenobarbital)

4–Hidroksifenilfenobarbital

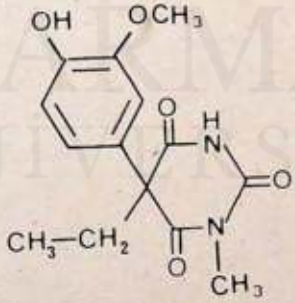
4–Hidroksifenilmefobarbital

4–Hidroksifenilmefobarbital glukuronid

5–Etil–5–(4–hidroksi–3–metoksifenil)barbiturik asid

5–Etil–5–(4–hidroksi–3–metoksifenil)–1–metilbarbiturik asid*

*



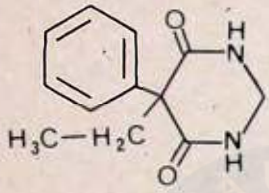
1. Kunze, H.E., et al., Drug Monit., 3, 45 (1981).

Pirimidon[1] Antiepileptik

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5–Etildihidro–5–fenil–4,6(1H, 5H)–pirimidindion

Granmid, Mysoline

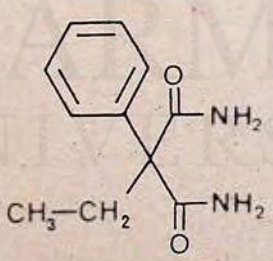


Feniletilmalondiamid (PEMA)*

5–Etil–5–fenilbarbiturik asid (Fenobarbital)

5–Hidroksifenilfenobarbital

5–Hidroksifenilfenobarbital glukuronid



1. Nau, H., Jesdinsky, D., Wittfoht, W., J. Chromatogr., **182**, 71 (1980).

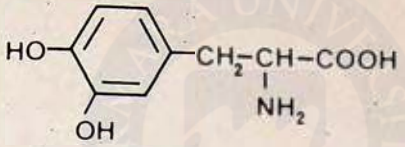
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7. PARKİNSONDA KULLANILAN İLAÇLAR

Levodopa[1] Antiparkinson

(–)–3–(3,4–Dihidroksifenil)–L–alanin

Madopar, Sigemet



4–(2–Aminoetil)–1,2–benzendiol (Dopamin)

3–0–Metildopa

4–(2–Amino–l–hidroksietil)–1,2–benzendiol (Noradrenalin)

3–Metoksitiramin

3,4–Dihidroksifenilasetik asid (DOPAC)

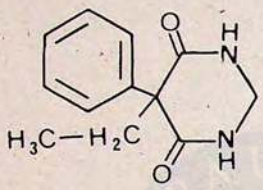
3–Metoksi–4–hidroksifenilasetik asid (Homovanillik asid, HVA)

1. Gomez, R., Analytical Profiles of Drug Substances, 5, 189, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1976).

Pirimidon[1]

5–Etildihidro–5–fenil–4,6(1H, 5H)–pirimidindion

Granmid, Mysoline



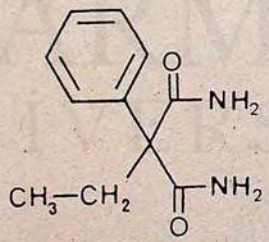
Feniletilmalondiamid (PEMA)*

5–Etil–5–fenilbarbiturik asid (Fenobarbital)

5–Hidroksifenilfenobarbital

5–Hidroksifenilfenobarbital glukuronid

*



1. Nau, H., Jesdinsky, D., Wittfoht, W., J. Chromatogr., 182, 71 (1980).

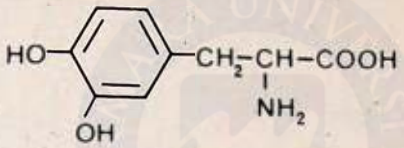
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7. PARKİNSONDA KULLANILAN İLAÇLAR

Levodopa[1] Antiparkinson

(–)–3–(3,4–Dihidroksifenil)–L–alanin

Madopar, Sigemet



4–(2–Aminoetil)–1,2–benzendiol (Dopamin)

3–O–Metildopa

4–(2–Amino–1–hidroksietil)–1,2–benzendiol (Noradrenalin)

3–Metoksitiramin

3,4–Dihidroksifenilasetik asid (DOPAC)

3–Metoksi–4–hidroksifenilasetik asid (Homovanillik asid, HVA)

1. Gomez, R., Analytical Profiles of Drug Substances, 5, 189, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1976).

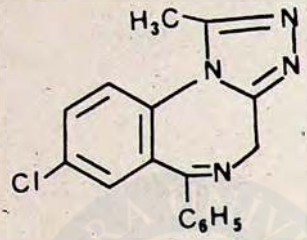
8. TRANKİLİZANLAR

Alprazolam[1, 2] Trankilizan

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

8–Kloro–l–metil–6–fenil–4H–1,2,4–triazolo[4,3–a][1,4] benzodiazepin

Xanax



α–Hidroksialprazolam

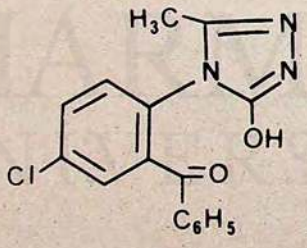
4–Hidroksialprazolam

Demetilalprazolam

α,4–Dihidroksialprozolam

5–Kloro–2–(3–metil–4–triazolil)benzofenon

5–Kloro–2–(3–metil–5–hidroksi–4–triazolil)benzofenon*



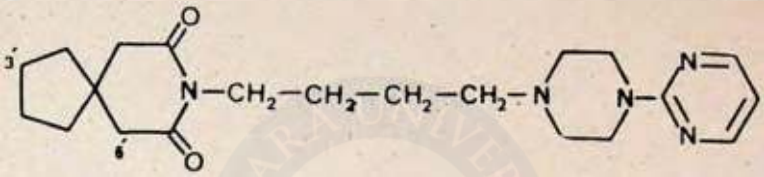
1. Dawson, G.W., Tue, S.G., Brogden, R.N., Drugs, 27, 132 (1984).
2. Moffat, A.C., Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd Ed. p. 331. The pharmaceutical press, London (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Buspiron[1] Trankilizan

8–[4–[4–(2–pirimidinil)–1–piperazinil]butil]–8–azaspiro[4,5] dekan –7,9–dion

Buspon, Nopiron, Piranil



6'–Hidroksibuspiron

3'–Hidroksibuspiron

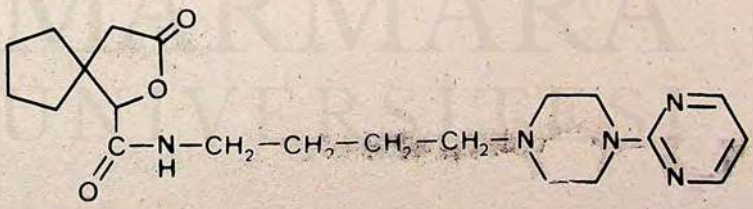
5–Hidroksibuspiron

1–Pirimidinilpiperazin

5–Hidroksi–1–pirimidinilpiperazin

Oksabuspiron*

*



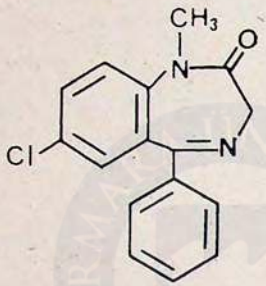
1. JaJoo, H.K., Blair, A.I., Klunk, L.J., Mayol, R.F.; Xenobiotica, 20 (8), 779, (1990).

Diazepam[1,2] Trankilizan

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7–Kloro–1,3–dihidro–l–metil–5–fenil–2H–1,4–benzodiazepin–2–on

Anksiyolin, Diapam, Diazem, Lizan, Nervium, Spazmo–Valibrin, Valibrin, Zepam



Demetildiazepam

3–Hidroksidiazepam

3–Hidroksidiazepam glukuronid

3–Hidroksi–N–demetildiazepam (Oksazepam)

Oksazepam glukuronid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

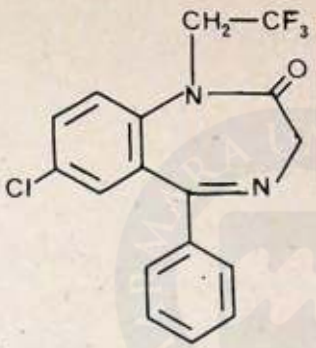
1. MacDonald, A., Analytical Profiles of Drug Substances, 1, 79, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1972).

2. Zingales, I.A., J. Chromatogr., 75, 55 (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Halazepam[1] Trankilizan

7–Kloro–1,3–dihidro–5–fenil–1–(2,2,2–trifluoroetil)–2H–1,4–benzodiazepin–2–on

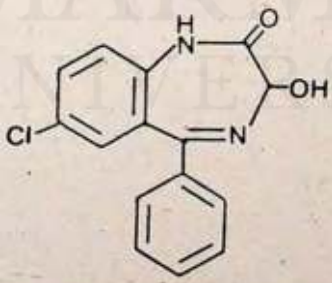


Detrifluoroetilhalazepam (Demetildiazepam)

3–Hidroksihalazepam glukuronid

Detrifluoroetil–3–hidroksihalazepam (Oksazepam)*

*



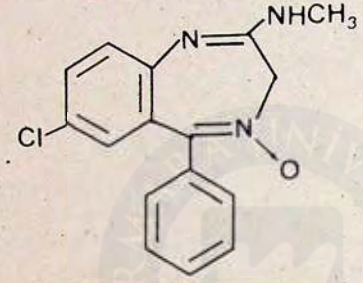
1. Gupta, S.K., Ellinwood, E.H., J.Pharm.Sci., 79, 822 (1990).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Klordiazepoksid[1] Trankilizan

7–Kloro–2–metilamino–5–fenil–3H–1,4–benzodiazepin–4–oksid

Elibrin, Klipaks, Libertin, Libkol, Libraks, Librium, Librizan, Libroksil, Reliberan



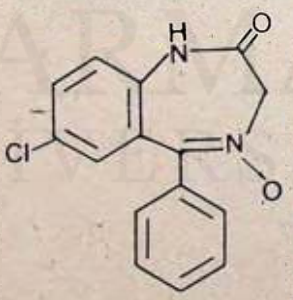
Demetilklordiazepoksid

Demoksepam*

Demetildiazepam (Nordazepam)

Oksazepam

*

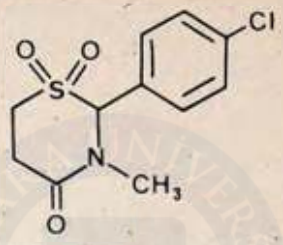


1. Vree, T.B., Baars, A.M., Hekster, Y.A., Kleijin, E. V.D., J. Chromatogr. Biomed. Appl., 224, 519, (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Klormezanon[1] Trankilizan

2–(4–Klorofenil)tetrahidro–3–metil–4H–1,3–tiyazin–4–on–1,1–dioksid



4–Klorohippurik asid (4–Klorobenzoik asidin glisin konjugatı)

N–Metil–4–klorobenzamid

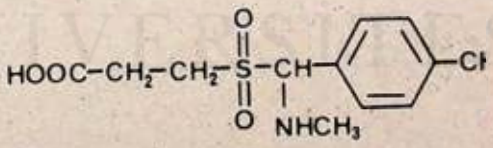
4–Klorobenzoik asid

N–Metilimino–4–klorobenzaldehit

4–Klorobenzaldehit

3–[[α–(4–Klorofenil)–α–(metilamino)metil]sülfonil]propiyonik asid (Klormezanon'un hidroliz ürünü)*

•

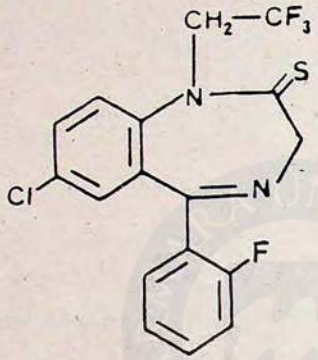


1. Köppel, C., Tenczer, J., Wagemann, A., Arzneimittel–Forsch., 36, 1116, (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Kuazepam[1] — Trankilizan

7–Kloro–5–(2–fluorofenil)–1,3–dihidro–1–(2,2,2–trifluoroetil)–2H–1,4–benzodiazepin–2–tion

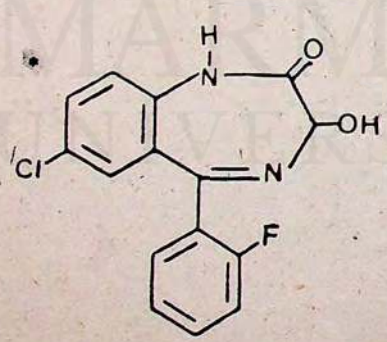


2–Oksokuazepam

Detrifluoroetil–2–oksokuazepam

3–Hidroksi–detrifluoroetil–2–oksokuazepam*

3–Hidroksi–2–oksokuazepam



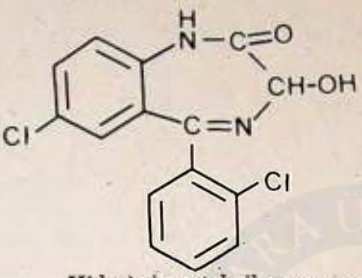
1. Schölermann, K., Kazemian–Erdmann, F., Schütz, H., Arzneimittel–Forsch., 39, 556 (1989).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Lorazepam[1, 2] Trankilizan

7–Kloro–5–(2–klorofenil)–1,3–dihidro–3–hidroksi–2H–1,4–benzodiazepin–2–on

Ativan



Lorazepam glukuronid (hidroksil grubundan)

6–Kloro–4–(o–klorofenil)–2 (1H)–kinazolinon

Hidroksilorazepam (5–konumundaki aromatik halkada)

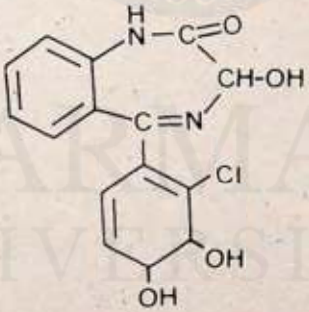
2–Amino–2',5–diklorobenzofenon

Hidroksi–metoksilorazepam (5–konumundaki aromatik halkada)

Dihidroksilorazepam (her iki aromatik halkada hidroksilasyon)

6–Kloro–4–(o–klorofenil)kinazolin–2–karboksilik asid

• Dihidrodiollorazepam*

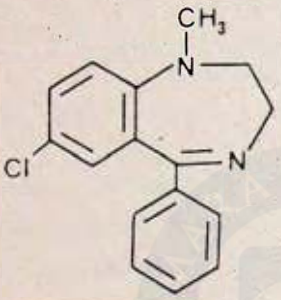


1. Schillings, R.T., Shrader, S.R., Ruelius, H., Arzneimittel–Forsch., **21**, 1059 (1971).
2. Schillings, R.T., Sisenwine, S.F., Ruelius, H.W., Drug Metab. Dispos., **5**, 425 (1977).

Medazepam[1, 2] Trankilizan

7–Kloro–2,3–dihidro–1–metil–5–fenil–1H–1,4–benzodiazepin

Enobrin, Nobraksin, Nobral, Nobrium, Tranko Buskas



Demetilmedazepam

Diazepam

Demetildiazepam

Oksazepam

7–Kloro–5–fenil–3H–1,4–benzodiazepin

2–Amino–5–klorobenzofenon

2–Amino–5–kloro–3–hidroksibenzofenon

7–Kloro–1,3–dihidro–3–hidroksi–1–metil–5–fenil–2H–1,4–benzodiazepin–2–on (Temazepam)

1. Rieder, J., Rentsch, G., Arzneimittel–Forsch., 18, 1545 (1968).

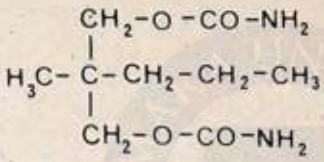
2. Lucek, R.W., Coutinho, C.B., Cheripko, J.A., Ryan, J., Schwartz, M.A., Drug Metab. Dispos., 3, 297 (1975).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Meprobamat[1] Trankilizan

2–Metil–2–propil–1,3–propandiol karbamat

Danitrin, Equanil, Equanitrate, Meprol, Mergal, Miltown, Nekuadon, Para Sanol, Sintovn, Trankilin, Tranquo–Adamon



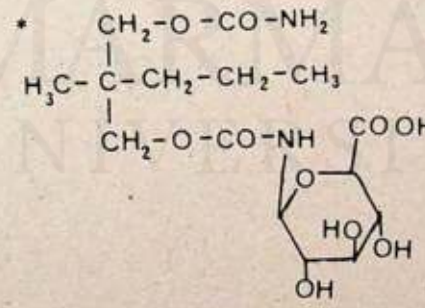
2–Hidroksipropilmeprobamat

2–Oksopropilmeprobamat

4,4–bis(Karbamoiloksimetil)pentanoik asid

Meprobamat mono–N–glukuronid*

2–Hidroksipropilmeprobamat O–glukuronid



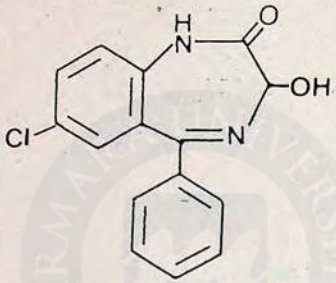
1. Shearer, C., Rulon, P., Analytical Profiles of Drug Substances, 1, 207, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1972).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Oksazepam[1] Trankilizan

7–Kloro–1,3–dihidro–3–hidroksi–5–fenil–2H–1,4–benzodiazepin–2–on

Serepax



Oksazepam glukuronid

p–Hidroksifeniloksazepam

6–Kloro–4–fenil–2(1H)–kinazolinon

2–Amino–5–klorobenzofenon

p–Hidroksi–m–metoksifeniloksazepam

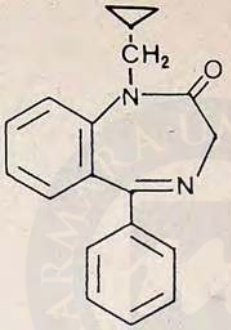
m–Hidroksi–p–metoksifeniloksazepam

1. Knowles, J.A., Ruelius, H.W., Arzneimittel–Forsch., 22, 687 (1972).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Prazepam[1] Trankillizan

7–Kloro–1–(siklopropilmetil)–1,3–dihidro–5–fenil–2H–1,4–benzodiazepin–2–on



Desiklopropilmetilprazepam (Nordazepam)

3–Hidroksiprazepam glukuronid

Desiklopropilmetil–3–hidroksiprazepam (Oksazepam)

Oksazepam glukuronid

4–Hidroksifeniloksazepam glukuronid

1. Dicarlo, F.J., Viau, J.P., J. Pharm. Sci., 59, 322 (1970).

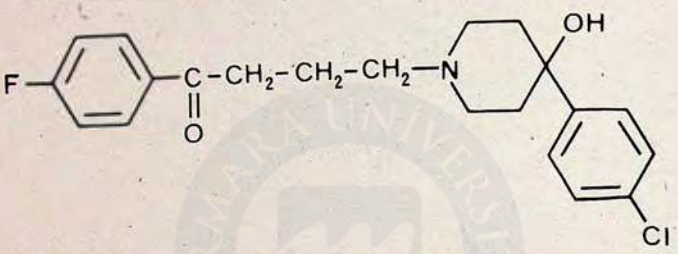
9. NÖROLEPTİKLER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ Nöroleptik

Haloperidol[1]

4–[4–(4–Klorofenil)–4–hidroksi–1–piperidinil]–1–(4–fluorofenil)–1–butanon

Leptol, Norodol, Sedaperidol



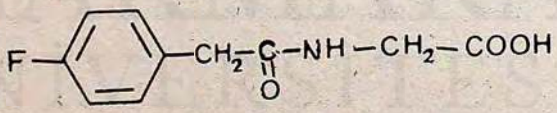
N–[2–(4–Fluorofenil)asetil] glisin*

4–Fluoro– γ–oksobenzenbutanoik asid

4–Fluorobenzenasetik asid

4–[4–(4–Klorofenil)–4–hidroksi–1–piperidinil–1–(4–fluorofenil]–1–butanol

*



1. Janicki, C.A., Ko, C.Y., Analytical Profiles of Drug Substances, 9, 341, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1980).

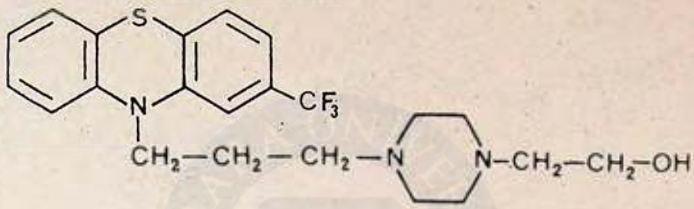
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Flufenazin[1]

Nöroleptik

4–[3–[2–(Trifluorometil)–10H–fenotiyazin–10–il]propil]–1–piperazinetanol

Hidroklorür tuzu : Moditen



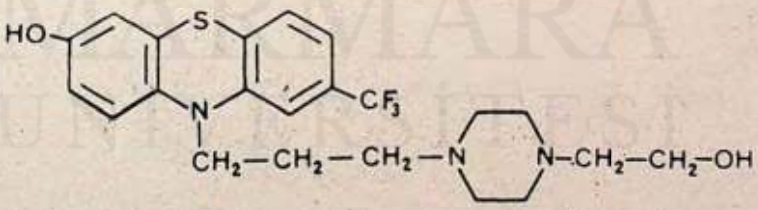
Flufenazin sülfoksid

7–Hidroksiflufenazin*

Flufenazin glukuronid

Flufenazin sülfat

*

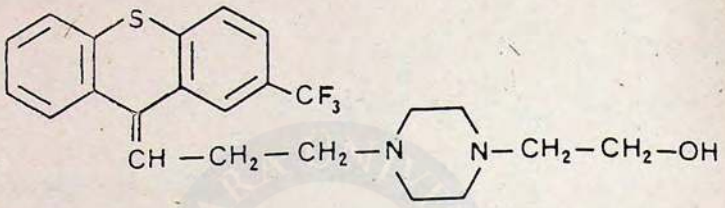


1. Dreyfuss, J., Cohen, A.J., J.Pharm. Sci., 60, 826 (1971).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ

Flupentiksol[1] Nöroleptik

4–[3–[2–(Trifluorometil)–9H–tiyoksanten–9–iliden]propil]–1–piperazinetanol

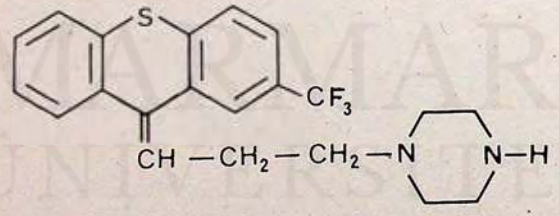


Flupentiksol sülfoksid

Flupentiksol glukuronid

N–Dehidroksietilflupentiksol*

*



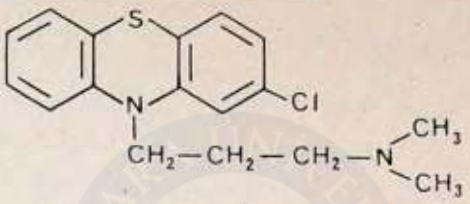
1. Jorgensen, A., Overs, K.F., Hansen, V., Acta Pharmacol. Toxicol., 29, 339 (1971).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Klorpromazin[1, 2] Nöroleptik

2–Kloro–N,N–dimetil–10H–fenotiyazin–10–propanamin

Flexin, Largactil



7–Hidroksiklorpromazin

7–Hidroksiklorpromazin glukuronid

Monodemetilklorpromazin

Didemetilklorpromazin

7–Hidroksiklorpromazin sülfoksid

Monodemetilklorpromazin sülfoksid

Didemetilklorpromazin sülfoksid

7–Hidroksimonodemetilklorpromazin

7–Hidroksimonodemetilklorpromazin sülfoksid

7–Hidroksididemetilklorpromazin sülfoksid

Klorpromazin sülfoksid

Klorpromazin N–oksid

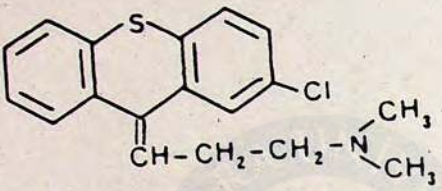
---

1. Kaul, P.N., Conway, M.W., Clark, M.L., Huffine, J., J.Pharm. Sci., **59**, 1745 (1970).
2. Yeung, P.K.F., Hubbord, J.W., Korchinski, E.D., Midha, K.K., J. Pharm. Sci., **76**, 803 (1987).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Klorprotiksen[1, 2] Nöroleptik

3–(2–Kloro–9H–tiyoksanten–9–iliden)–N,N–dimetil–1–propanamin



Klorprotiksensülfoksid

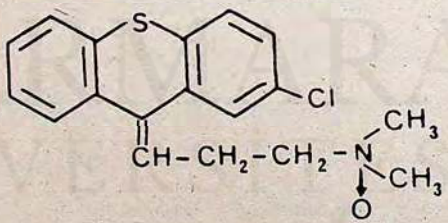
Monodemetilklorprotiksen

Monodemetilklorprotiksensülfoksid

Didemetilklorprotiksen

Klorprotiksen N–oksid*

*



1. Raaflaub, J., Arzneimittel–Forsch., 17, 1393 (1967).

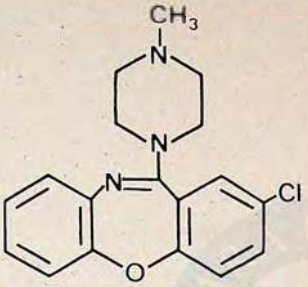
2. Rudy, B.C., Senkowski, B.Z., Analytical Profiles of Drug Substances, 2, 63, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Loksapin[1]

Nöroleptik

2–Kloro–11–(4–metil–1–piperazinil)dibenz[b,f] [1,4] oksazepin



8–Hidroksiloksapin*

7–Hidroksiloksapin

Demetilloksapin (amoksapin)

Loksapin N–oksid (oksazepin azotunda)

8–Hidroksiamoksapin

7–Hidroksiamoksapin

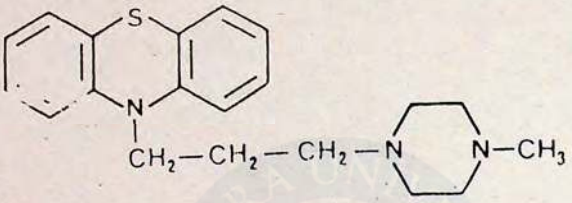
*



1. Cooper, T.B., Kelly, R.G., J. Pharm. Sci., 68, 216 (1979).

Perazin[1]

10–[3–(4–Metil–1–piperazinil)propil]fenotiyazin

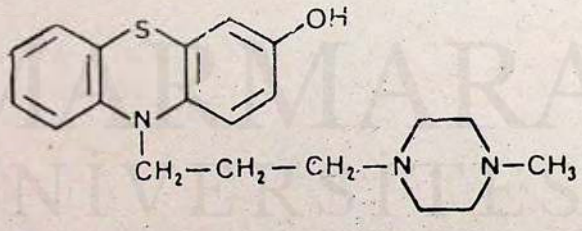


Perazin N–oksid

Demetilperazin (Norperazin)

Perazin sülfoksid

3–Hidroksiperazin*



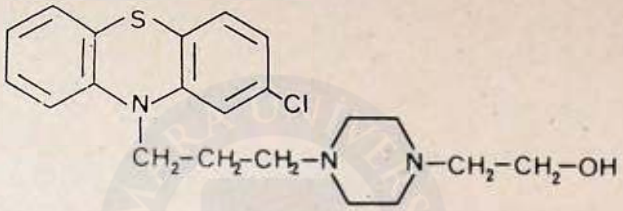
1. Schley, J., Arzneimittel–Forsch., **36**, 635, (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Perfenazin[1, 2, 3]

Nöroleptik

2-[4-[3-(2-Klorofenotiyazin-10-il)propil]-1-piperazinil]etanol



Perfenazin sülfoksid

Dehidroksietilperfenazin

Perfenazin N-oksid

Perfenazin glukuronid

Hidroksiperfenazin (Aromatik hidroksilasyon)

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

1. Gaertner, H.J., et al., Biochem. Pharmacol., 23, 303, (1974).
2. Breyer, U., et al., ibid., 23, 313 (1974).
3. Hansen, B.L., Elley, J., Christensen, T.R., Larsen, N.E., Naestoft, J., Hvidberg, E.F., Brit. J. clin. Pharmacol., 7, 75 (1979).

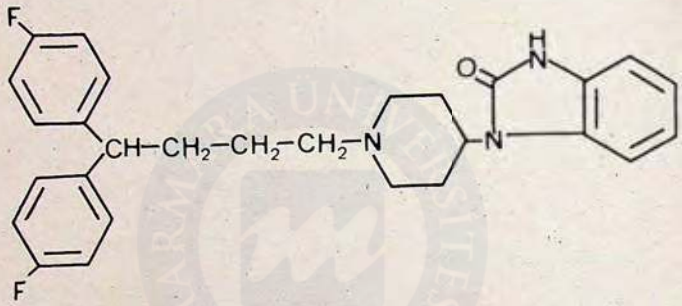
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nöroleptik

Pimozid[1]

1–[1–[4,4–bis(4–Fluorofenil)butil]–4–piperidinil]–1,3–dihidro– 2H–benzimidazol–2–on

Nörofren



4–bis(4–Fluorofenil)butirik asid

bis(4–Fluorofenil)asetik asid

1–[bis(4–Fluorofenil)butil]–4–piperidinol

1–(4–Piperidinil)–2–benzimidazolinon

1–[1–Asetil–4–piperidinil]–2–benzimidazolinon

2–Benzimidazolinon

1. Bekemeier, H., Fichtner, I., Schmollack, W., Pharmazie, **30**, 728, (1975).

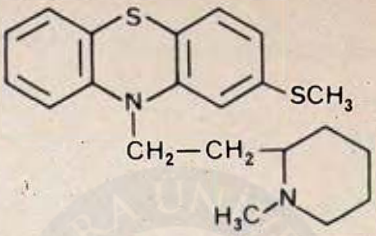
MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Tiyoridazin[1]

Nöroleptik

10-[2-(1-Metil-2-piperidil)etil]-2-(metiltiyo)fenotiyazin

Hidroklorür tuzu : Mellerettes, Melleril



Tiyoridazin sülfoksid (fenotiyazin S=O)

Tiyoridazin sülfoksid (mezoridazin, tiyoeter S=O)

Tiyoridazin sülfon (sülforidazin, tiyoeter $S(=O)_2$)

Demetiltiyoridazin (nortiyoridazin)

Hidroksitiyoridazin (a) (nonsübstitüe aromatik halkada)

Hidroksitiyoridazin (b) (piperidin halkasında)

Norhidroksitiyoridazin (c) (nonsübstitüe aromatik halkada)

Norhidroksitiyoridazin (d) (piperidin halkasında)

Nortiyoridazin sülfoksid (fenotiyazin S=O)

Nortiyoridazin sülfoksid (tiyoeter S=O)

Tiyoridazin disülfoksid (fenotiyazin ve tiyoeter S=O)

Nortiyoridazin disülfoksid (fenotiyazin ve tiyoeter S=O)

Tiyoridazin disülfon (fenotiyazin ve tiyoeter $S(=O)_2$)

Nortiyoridazin disülfon (fenotiyazin ve tiyoeter $S(=O)_2$)

a, b, c ve d'nin glukuronidleri

---

1. Zehnder, et al., Biochem. Pharmacol., 11, 5635, (1962).

10. ANTİDEPRESANLAR

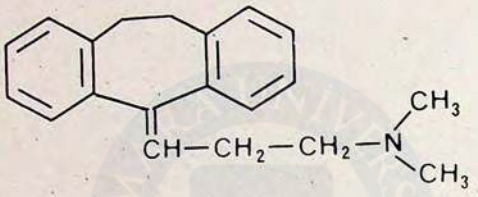
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Antidepresan

Amitriptilin[1, 2]

3–(10,11–Dihidro–5H–dibenzo[a,d]sikloheptен–5–iliden)–N,N–dimetilpropilamin

Hidroklorür tuzu : Laroxyl, Libroksil, Triptilin



Monodemetilamitriptilin (Nortriptilin)

Monodemetil–10–hidroksiamitriptilin

Monodemetil–10–hidroksiamitriptilin glukuronid

10–Hidroksiamitriptilin

10–Hidroksiamitriptilin glukuronid

Didemetilamitriptilin

Didemetil–10–hidroksiamitriptilin

Didemetil–10–hidroksiamitriptilin glukuronid

Amitriptilin N–oksid

10–Hidroksiamitriptilin N–glukuronid (katerner)

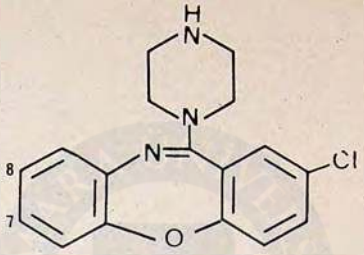
---

1. Eschenhof, E., Rieder, J., Arzneimittel–Forsch., **19**, 957 (1969).
2. Breyer–Praff, U., Becher, B., Nusser, E., Nill, K., Baier–Weber, B., Zaunbrecher, D., Wachsmath, H., Prox, A., Xenbiotica, **20** (7), 727 (1990).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Amoksapin[1] Antidepresan

2–Kloro–11–(1–piperazinil)dibenz[b,f][1,4]oksazepin



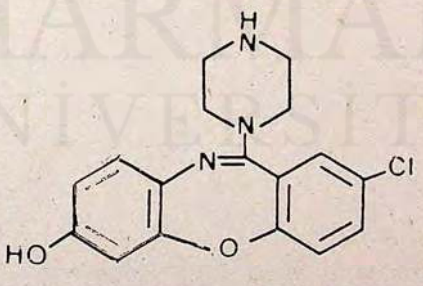
7–Hidroksiamoksapin*

7–Hidroksiamoksapin glukuronid

8–Hidroksiamoksapin

8–Hidroksiamoksapin glukuronid

*

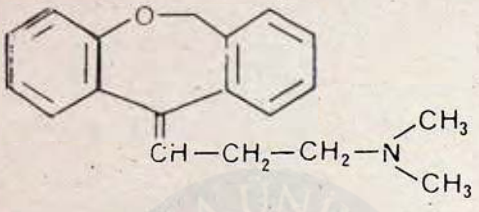


1. Cooper, T.B., Kelly, R.G., J. Pharm. Sci., 68 216 (1979).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Doksepin[1] Antidepresan

3–Dibenz[b.e]oksepin–11(6H)–iliden–N,N–dimetil–1–propanamin



Monodemetildoksepin (nordoksepin)

Didemetildoksepin

Hidroksidoksepin (aromatik hidroksilasyon)

Doksepin N–oksid

Hidroksidoksepin glukuronid

Hidroksinordoksepin

Hidroksinordoksepin glukuronid

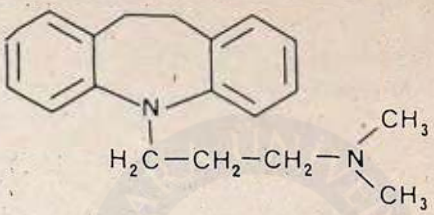
1. Hobbs, D.C., Biochem. Pharmacol., 18, 1941 (1969).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İmipramin[1] Antidepresan

10,11–Dihidro–N,N–dimetil–5H–dibenz[b,f]azepin–5–propanamin

Tofranil



Monodemetilimipramin (Desipramin)

Didemetilimipramin

2–Hidroksiimipramin

2–Hidroksiimipramin glukuronid

2–Hidroksidesipramin

2–Hidroksidesipramin glukuronid

10–Hidroksidesipramin

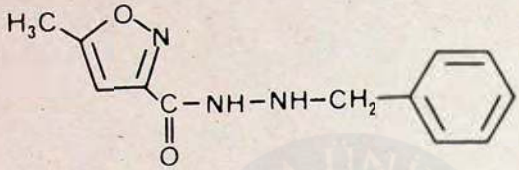
İmipramin N–oksid

1. Chiba, M., Fujita, S., Suzuki, T., J.Pharm.Sci., 77, 944 (1988).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İzokarboksazid[1] Monoaminoksidaz inhibitörü

5–Metil–3–izoksazolkarboksilik asid 2–benzilhidrazid

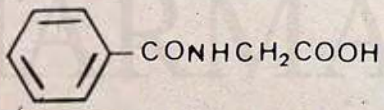


Benzoik asid

Hippurik asit (Benzoik asidin glisin konjugatı)*

Benzilhidrazin

*



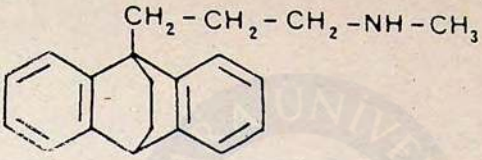
1. Rudy, B.C., Senkowski, B.Z., Analytical Profiles of Drug Substances, Florey, K., Ed. Academic Press, New York

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Maprotilin[1, 2] Antidepresan

N–Metil–9,10–etanoantrasen–9(10H)–propanamin

Ludiomil, Maprotil



Demetilmaprotilin

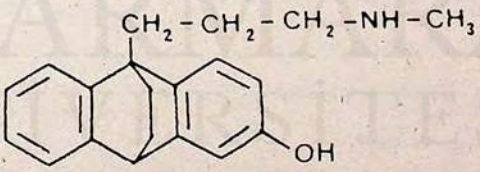
3–Hidroksimaprotilin*

3–Hidroksidemetilmaprotilin

2–Hidroksimaprotilin

Maprotilin N–oksid

*



1. Riess, W., et al., J. int. med. Res. 3, Suppl. 2, 16 (1975).

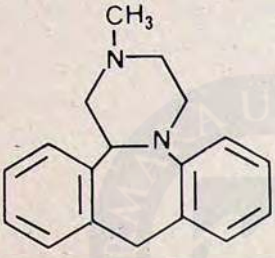
2. Suh, S.K., Smith, J.B., Analytical Profiles of Drug Substances, 15, 393, Florey, K., Ed. Acedemic Press, New York (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mianserin[1, 2] Antidepresan

1, 2, 3, 4, 10, 14b–Hekzahidro–2–metildibenzo[c,f]pirazino[1,2–a]azepin

Hidroklorür tuzu : Tolvon



Demetilmianserin

8–Hidroksimianserin

8–Hidroksidemetilmianserin

8–Hidroksidemetilmiaserin glukuronid

8–Hidroksimianserin glukuronid

8–Hidroksidemetilmianserin sülfat

8–Hidroksimianserin sülfat

8–Hidroksimianserin N(2) oksid

Mianserin N(2) oksid

---

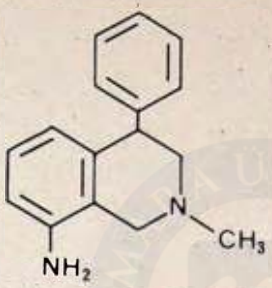
1. Moffat, A.C., Clarke's Isolation and Identification of Drugs, 2nd Ed. P. 783, The Pharmaceutical Press, London (1986).

2. Heinig, R., Blasenke, G., Arzneimittel–Forsch., Drug Res., 43 (I), 5 (1993).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nomifensin[1, 2] Antidepresan

1,2,3,4–Tetrahidro–2–metil–4–fenil–8–aminokinolin



4–Hidroksifenilnomifensin (a)

4–Hidroksi–3–metoksifenilnomifensin (b)

3–Hidroksi–4–metoksifenilnomifensin (c)

Demetilnomifensin

3,4–Dihidroksifenilnomifensin

3,4–Dimetoksinomifensin

a,b ve c'nin konjugatları

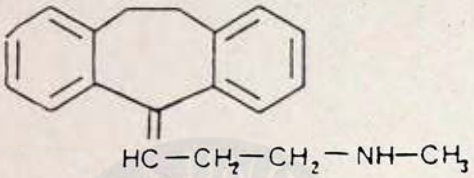
Hidroksi–dimetoksinomifensin (Sübstitüentlerin kesin konumu verilmemiş. Kütle spektrumu yardımı ile tanısı yapılmış.)

1. Heptner, W., Hornke, I., Cavagne, F., Fehlhaber, H.W., Rupp, W., Neubauer, H.P., Arzneimittel–Forsch., 28, 58 (1978).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Nortriptilin[1] Antidepresan

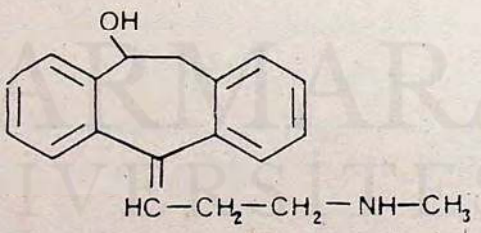
3–(10,11–Dihidro–5H–dibenzo[a,d]sikloheptен–5–iliden)–N–metil–1–propanamin



10–Hidroksinortriptilin*

10–Hidroksinortriptilin glukuronid

Demetilnortriptilin



1. Halc, J.L., Analytical Profiles of Drug Substances, 1, 233, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1972).

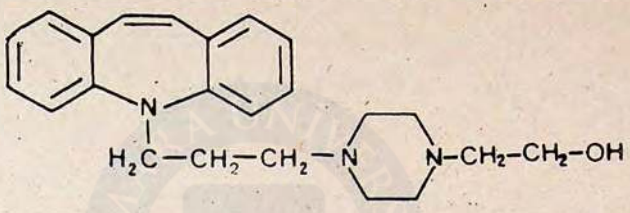
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Opipramol[1, 2]

Antidepresan

4–[3–(5H–Dibenz[b,f]azepin–5–il)propil]–1–piperazinetanol

Deprenil, İnsidon, İnsomin



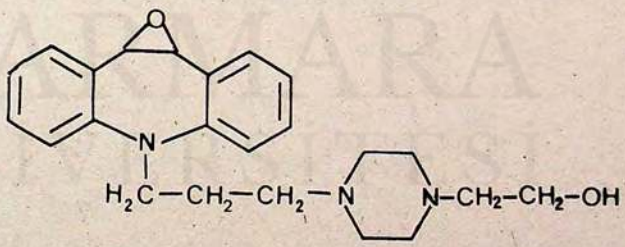
10, 11–Epoksiopipramol*

10, 11–Dihidro–10, 11–dihidroksiopipramol

N–Dehidroksietilopipramol

Opipramol glukuronid

*



1. Herrmann, B., Arzneimittel–Forsch., 14, 219 (1964).

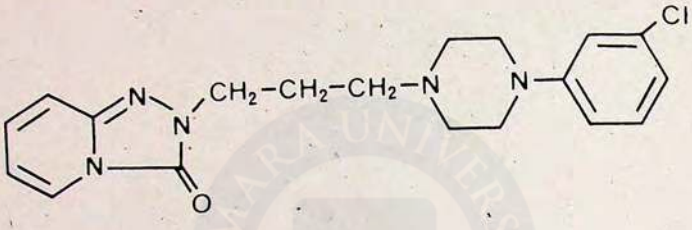
2. Frigerio, A., Pantarotto, C., J. Pharmacy Pharmacol., 28, 665 (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Trazodon[1] Antidepresan

2–[3–[4–(3–Klorofenil)–1–piperazinil]propil]–1,2,4–triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–on

Hidroklorür tuzu : Desyrel



Trazodon N–monooksid (Piperazinin 1 nolu azotundan)

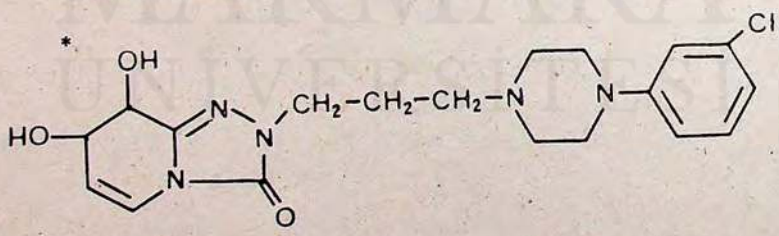
7,8–Dihidroksi–2–[3–[4–(3–klorofenil)–1–piperazinil]propil]–7,8–dihidro–1,2,4–triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–on*

2–[3–[4–(3–Kloro–4–hidroksifenil)–1–piperazinil]propil]–1,2,4–triazolo[4,3–a]piridin–3(2H)–on(p–Hidroksitrazodon)

p–Hidroksitrazodonun konjugatı

8–Hidroksitrazodon

*



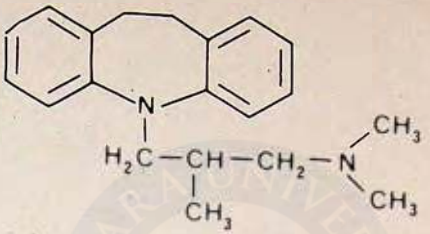
1. Baiocchi, L., Frigerio, A., Giannangeli, M., Palazzo, G., Arzneimittel–Forsch., **24**, 1699 (1974).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Trimipramin[1]

Antidepresan

10,11–Dihidro–N,N, β–trimetil–5H–dibenz [b, f] azepin–5–propanamin



Monohidroksitrimipramin (aromatik hidroksilasyon)
Dihidroksitrimipramin (aynı aromatik halkada hidroksilasyon)
Hidroksi–metoksitrimipramin
Monodemetiltrimipramin (nortrimipramin)
Hidroksinortrimipramin
Dihidroksinortrimipramin
Hidroksi–metoksinortrimipramin
Didemetiltrimipramin (bis–nortrimipramin)
Hidroksi–bis–nortrimipramin
Dihidroksi–bis–nortrimipramin
Hidroksi–metoksi–bis–nortrimipramin
10,11–Dihidro–5H–dibenz[b,f]azepin (iminodibenzil)
Hidroksiiminodibenzil
Dihidroksiiminodibenzil
Hidroksi–metoksiiminodibenzil
Hidroksi metabolitlerin konjugatları

1. Maurer, H., Arzneimitel–Forsch., 39, 101 (1989).

11. SANTRAL STİMÜLANLAR

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenetilin[1] Santral stimülan

3,7–Dihidro–1,3–dimetil–7–[2–[(1–metil–2–feniletil)amino]etil]–1H–purin–2,6–dion



Demetilfenetilin (Norefedrin–etilteofilin)
Norpsödoefedrin–etilteofilin
p–Hidroksifenetilin
7–[2–(Aminoetil)]teofilin
Teofilin–7–asetaldehit
Teofilin–7–asetik asid
Etofilin
Teofilin
Norefedrin
Norpsödeofedrin
Amfetamin
p–Hidroksiamfetamin
Benzilmetilketon

1. Bücker, G., Neugebauer, M., Heiden, P.G., Arzneimittel–Forsch., 38, 497 (1988).

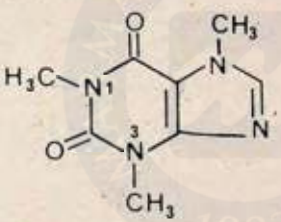
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kafein[1]

Santral stimülan

3,7–Dihidro–1,3,7–trimetil–1H–purin–2,6–dion

Adefen, Adysmene, A–Ferin, Algopirin, Aljil, Anacin, Analsedin, Antiastım, Antisacer Compositum, Asko, Asmac, Aspirin fort, Asthmadol, Avamigran, Bioptan, Cafaspin, Cafergot, Cafergot–PB, Cenokin, Cinnar, Darval, Degrip, Dolviran, Ergafein, Ergo Sanol, Fulpen, Geralgine, Gripin, Kimarol, Noridon, Optalidon, Pacofen, Panalgine, PCN, Penikin, Pirosal, Remidon, Spalt, Systral, Temsaljin, Teofedrin, Theraflu, Triaminic, Trinitrine–cafeinée, Vermidon, Vitamamin



3,7–Dimetilksantin (Teobromin)

1,3–Dimetilksantin (Teofilin)

1,7–Dimetilksantin (Paraksantin)

1–Metilksantin

7–Metilksantin

3–Metilksantin

1,3,7–Trimetilürik asid

1–Metilürik asid

1,3–Dimetilürik asid

1,7–Dimetilürik asid

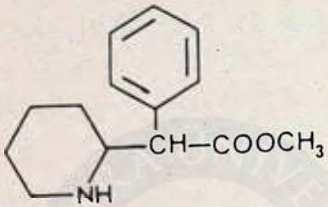
1. Tang–Liu, D.D., Williams, R.L., Riegelman, S., J. Pharmacol. Exp. Ther., **224**, 180 (1983).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Santral stimülan

Metilfenidat[1]

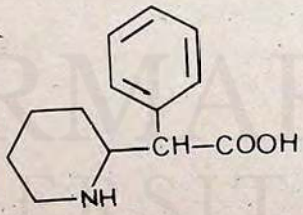
α–Fenil–2–piperidinasetik asid metil ester



α–Fenil–2–piperidinasetik asid (ritalinik asid)*

α–(p–Hidroksifenil)–2–piperidinasetik asid

*



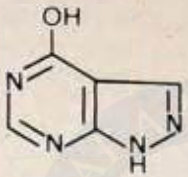
1. Padmanabhan, G.R., Analystical Profiles of Drug Substances, 10, 473, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Allopurinol[1] Ksantin oksidaz inhibitörü

1H–Pirazolo[3,4–d]pirimidin–4–ol

Allogut, Allopin, Alloprim, Allo–ürik, Antigut, Ürikoliz

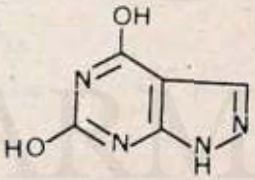


4,6–Dihidroksipirazolo[3,4–d]pirimidin (Oksipurinol)*

Allopurinol–1–ribosid

Oksipurinol–7–ribosid

*



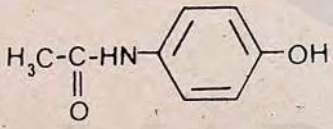
1. Benezra, S.A., Bennett, T.R., Analytical Profiles of Drug Substances, 7, 1, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1978).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Asetaminofen[1] Analjezik, antipiretik

N–(4–Hidroksifenil)asetamid

Adafen, A-Ferin, Algopan, Algopirin, Aljil, Anakod, Analgol, A.P.C., Arbitus, Artos, Asekod, Asetam, Asko, Asomal, Avamigran, Berko–setamol, Babyrhinol, Calpol, Car–As, Cinnar, Coldeks, Corsal, Coryban–D, Darval, Deflu, Degest, Degrip, Deminofen, Deksan, Dorfan, Dorfan–CF, Dorsilon, Dristan, Ergafein, Ergo–Sanol, Fluparmol, Geralgine, Geralgine–P, Griban, Gripin, Gripin Bebe, Kalmet, Kalman, Kataljin, Kataprin, Katarin, Kuiflex, Kuilil, Kumarol, Lokman Kaşe, Mepadol, Minoset, Miyorel, Noral, Noridon, Pacofen, Panadol, Panalgine, Paracetamol, Parafon, Para–Nox, Paranox–B_1, Parased, Parasedol, Parol, Parol Cold, Parteral, P.C.N., Pedidorm, Pedimat, Peditus, Pirofen, Pirosal, Poraspin, Prodol, Remidon, Sedalon, Seskafleks, Seskamol, Setamol, Setol, Sifenol, Spalt, Spasma–Panalgine, Tamol, Tempo, Temsaljin, Termalgin, Theraflu, Vermidon, Volpan, Zolbex



Asetaminofen glukuronid

Asetaminofen sülfat

3–Hidroksiasetaminofen

O–Metilasetaminofen

3–Hidroksiasetaminofen 3–sülfat

3–Metoksiasetaminofen glukuronid

3–Metoksiasetaminofen sülfat

Merkapturik asid ve sistein konjugatları

3– Metiltiyo–4–hidroksiasetanilid (3–metiltiyoasetaminofen)

1. Wilson, J.M., Slattery, J.T. Forte, A.J., Nelson, S.D., J. Chromatogr., 227, 453 (1982).

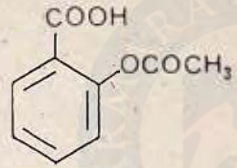
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Aspirin[1,2]

Analjezik, antipiretik, antiflojistik, trombosit agregasyonunu önleyici

2–(Asetiloksi)benzoik asid

Algo, Anacin, Anagol, APC, Asabrin, Asegan, Asinpirine, Asko, Aspirin, Aspirin Plus C, Asporan, Ataspin, Babypyrin, Bebeaspin, Cafaspin, Ceperla, Coraspin, Dispril, Dolviran, Ecopirin, Fulpen, İşaspin, Minaspin, Nötras, Opon, Para–nox–A, Parased, Sasiptin, Sedergine Vit–C, Sedilin, Soma kompleks, Tuba



Salisilik asid

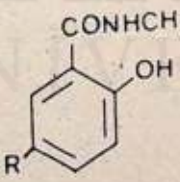
Salisilurik asid* (Glisin konjugatı)

Gentisik asid (2,5–Dihidroksibenzoik asid)

Gentisurik asid* (Glisin konjugatı)

Salisilglukuronik asid (Ester glukuronid)

Salisilik asid fenol glukuronid (Eter glukuronid)

* 

R = H Salisilurik asid

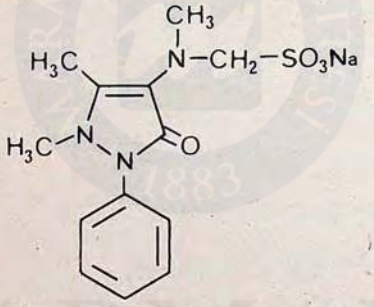
R = OH Gentisurik asid

1. Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, 8, 1 Ed. Academic Press, New York (1979).
2. Rumble, R.H., Roberts, M.S., J.Chromatogr., 225, 252 (1981).

Dipiron[1]

[(2,3–Dihidro–1,5–dimetil–3–okso–2–fenil–1H–pirazol–4–il)metil–amino]metansülfonat sodyum tuzu

Adaljin, Andolor, Ankaljin, Antirom, Avafortan, Baralgin, Bebealjin, Bebigut, Bekaljin–L, B–Fort, Buscopan Compositum, Buscotek Comp., Buskas, Buskoaljin, Buskoplan, Cenokin, Devajin, Doladama, Dolo–Adamon, Epidosin Compositum, Geralgine, Kafalgin, Kalman, Kataljin, Kontrapon, Lunalgine, Nobeljin, Novaljin, Novakom, Novo–cyan, Novo–Plan, Novoprine, Pankopan, PCN, Penikin, Pirosal, Remidon, Romanka, Sebon, Sedalmine, Sedonal, Sedoral, Senojin, Seskaljin, Skopan, Skopolin, Soma kompleks, Spazmol, Tribiol, Veraljin



N–(1,5–Dimetil–3–okso–2–fenilpirazolin–4–il)–N–metilamin (4–metilaminoantipirin)

4–Aminoantipirin

4–Formilaminoantipirin

4–Asetilaminoantipirin

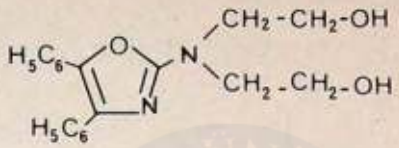
1. Damm, D., Arzneimittel–Forsch., 39, 1415 (1989).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ditazol[1, 2]

Antienflamatuvar

2,2'-[(4,5-Difenil-2-oksazolil)imino]dietanol



2-[(4,5-Difenil-2-oksazolil)amino]etanol (a)

4,5-Difenil-2-aminooksazol (b)

Hidroksiditiazol (Aromatik halkalardan bir tanesinde)

a ve b nin hidroksi türevleri

Benzil

Hidroksibenzil

Hidroksil grubu içeren türevler konjugatlarından ayrıldıktan sonra saptanmıştır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

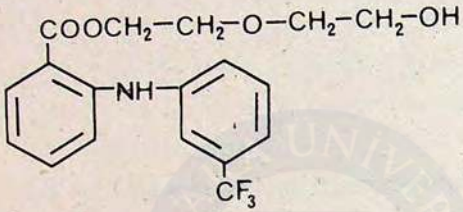
1. Marchetti, E., Mattalia, G., Bergesi, G., Arzneimittel-Forsch., **23**, 1291 (1973).
2. Maurer, H., Kleff, I., Arzneimittel-Forsch., **38**, 1843 (1988).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Etofenamat[1]

2–(2–Hidroksietoksi)etil 2–[[3–(tirfluorometil)fenil]amino]benzoik asid esteri

Rheumon Gel, Thermo–Rheuman



4'–Hidroksietofenamat (a)

5–Hidroksietolfenamat (b)

4',5–Dihidroksietofenamat

Flufenamik asid (c)

4'–Flufenamik asid (d)

5–Hidroksiflufenamik asid (e)

4',5–Dihidroksiflufenamik asid

Etofenamat, a, b, c, d ve e'nin glukuronid konjugatı

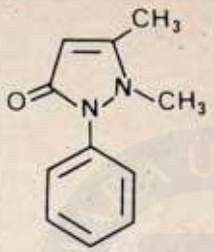
1. Dell, H.D., Doersing, M., Fischer, W., Fiedler, J., Jacobi, H., Kamp, R., Arzneimittel–Forsch., 31, 9 (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenazon[1, 2]

Analjezik

1,2–Dihidro–1,5–dimetil–2–fenil–3H–pirazol–3–on



p-Hidroksifenilfenazon

p–Hidroksifenilfenazon glukuronid

N–Demetilfenazon (Norfenazon)

3–Hidroksimetilfenazon

4–Hidroksil–p–hidroksifenilfenazon

3,4–Diokso–1,5–dimetil–2–fenilpirazolidin

5–Karboksifenazon

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

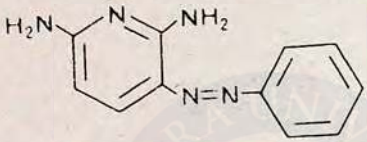
1. Eichelbaum, M., Ochs, H.R., Roberts, G., Somogyi, A., Arzneimittel-Forsch., 32, 575 (1982).
2. Uchino, H., Inaba, T., Kalow, W., Xenobiotica, 13 (3), 155 (1983).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenazopiridin[1]

3–(Fenilazo)–2,6–piridindiamin

Hidroklorür tuzu : Azo–Gantrisin, Azosilin, Azotetralet–250, Uriseptin



Triaminopiridin

Anilin

4–Aminofenol

N–Asetil–4–aminofenol

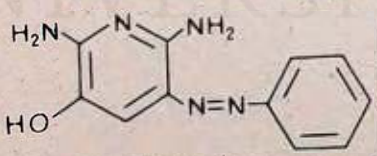
2,6–Diamino–3–(4–hidroksifenilazo)piridin

2,6–Diamino–3–(2–hidroksifenilazo)piridin

2,6–Diamino–5–hidroksi–3–(fenilazo)piridin*

Fenazopirin N–oksid (Azo grubundan)

*



1. Thomas, B.H., Whitehouse, L.W., Solomanraj, G., Paul, C.J., J. Pharm. Sci., 79, 321 (1990).

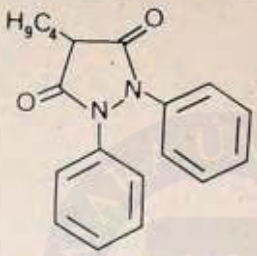
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenilbutazon[1, 2, 3]

Analjezik

4–Butil–1,2–difenil-3,5-pirazolidindion

Alkazon, Artos, Butazolidin



Fenilbutazon 4–C–glukuronid

p–Hidroksifenilbutazon (oksifenbutazon)

3'–Hidroksifenilbutazon (ω–1 oksidasyon)

p–Hidroksi–3'–hidroksifenilbutazon

Oksifenbutazon O–glukuronid

3'–Hidroksifenilbutazon 4–C–glukuronid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

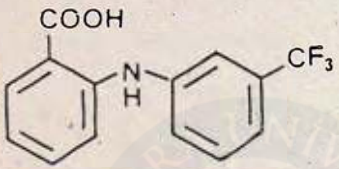
1. Bakke, O.M., et al., Xenobiotica, 4, 237 (1974).
2. Marunaka, T., Shibata, T., Minami, Y., Umeno, Y., J. Chromatogr., 183, 331 (1980).
3. Ali, S.L., Analytical Profiles of Drug Substances, 11, 483, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Flufenamik asid[1]

2–[[3–(Trifluorometil)fenil]amino]benzoik asid

Romafen



5–Hidroksiflufenamik asid

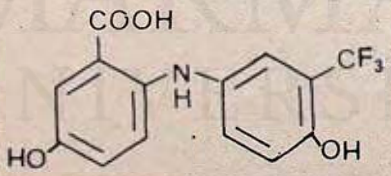
4'–Hidroksiflufenamik asid

4', 5–Dihidroksiflufenamik asid*

5–Hidroksiflufenamik asid glukuronid

4'–Hidroksiflufenamik asid glukuronid

*



1. Abignente, E., Decaprariis, P., Analytical Profiles of Drug Substances, 11, 313, Florey, K., Ed. Acadmeci Press, New York (1982).

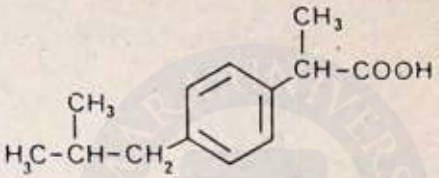
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İbuprofen[1]

Analjezik

α–Metil–4–(2–metilpropil)benzenasetik asid

Algifen, Artril, Artrofen, Brufen, Bukrefen, Dolven, Fenetol, İbufen, Nurofen, Rofen, Seskafen, Siyafen, Temsofen

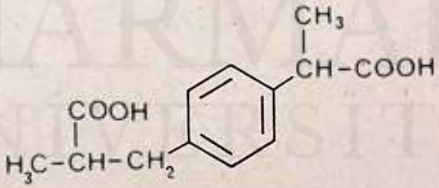


2–[4–(2–Hidroki–2–metilpropil)fenil]propiyonik asid (a)*

2–[4–(2–Karboksipropil)fenil]propiyonik asid (b)

İbuprofen, a ve b'nin konjugatları

*



1. Lockwood, G.F., Wagner, J.G., J. Chromatogr., 232, 335 (1982).

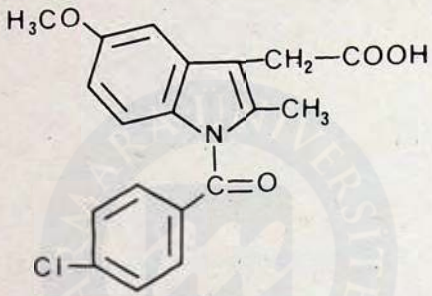
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Antiinflamatuvar

İndometazin[1]

1–(4–Klorobenzoil)–5–metoksi–2–metil–1H–indol–3–asetik asid

Endol, Endomet, Endosetin, İndocid–R, Romacid



O–Demetilindometazin

Deklorobenzoilindometazin

İndometazin glukuronid

O–Demetilindometazin ester–glukuronid

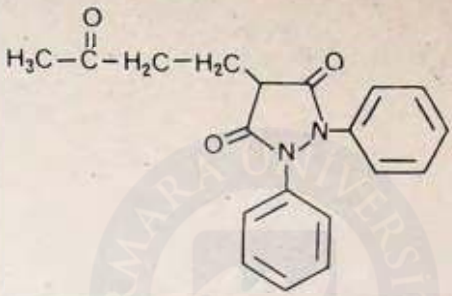
Deklorobenzoilindometazin ester–glukuronid

1. Yesair, D.W., Callahan, M., Remington, L., Kensler, C.J., Biochem. Pharmacology, 19, 1579 (1970).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kebuzon[1] Analjezik

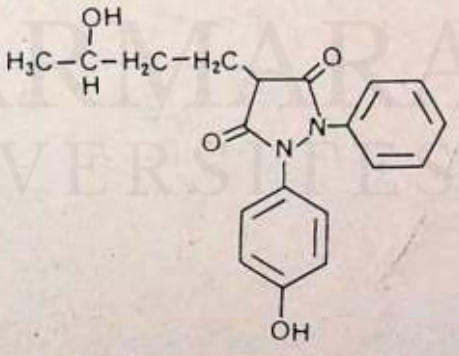
4–(3–Oksobutil)–1,2–difenil–3,5–pirazolidindion



3'–Hidroksikebuzon (keton grubunun redüksiyonu)

2–(p–Hidroksifenil)kebuzon

2–(p–Hidroksifenil)–3'–hidroksikebuzon*



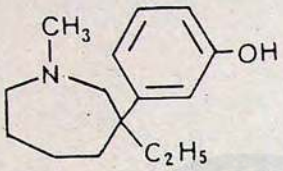
1. Nemecek, O., Macek, K., Quelsnerova, M., Vejdolek, Z.J., Arzneimittel–Forsch., 16, 1339 (1966).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Analjezik

Meptazinol[1, 2]

3–(3–Etilhekzahidro–l–metil–lH–azepin–3–il)fenol



N–Demetilmeptazinol

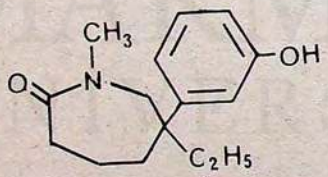
Meptazinol O–glukuronid

Meptazinol O–sülfat

7–Okso–meptazinol*

7–Okso–meptazinol glukuronid

*



1. Franklin, R.A., Aldrige, A., Xenobiotica, 6, 499 (1976).

2. Franklin, R.A., et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 3, 497 (1976).

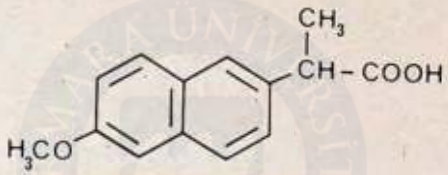
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Naproksen[1] Analjezik

(+)–6–Metoksi–α–metil–2–naftalenasetik asid

Artrolisin, İnaprol, Naponal, Napren, Naproks, Naprosyn, Naprotab, Romaksen, Rumazolidin,

Naproksen sodyum : Anapro, Anapro fort, Apranax, Apranax fort, Aprol, Aprol fort

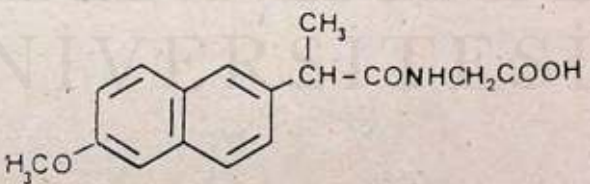


Naproksen konjugatları (glisin* veya glutamin)

O–Demetilnaproksen

O–Demetilnaproksen glukuronid

*



1. Thompson, G.F., Collins, J.M., J.Pharm. Sci., 62, 937 (1973).

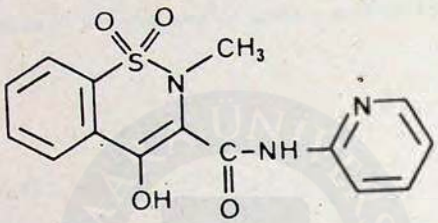
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Antienflamatuvar

Piroksikam[1]

4–Hidroksi–2–metil–N–2–piridil–2H–1,2–benzotiyazin–3–karboksamid–1,1–dioksid

Feldoks, Miyoksan, Oksikam, Piralden, Piroksan



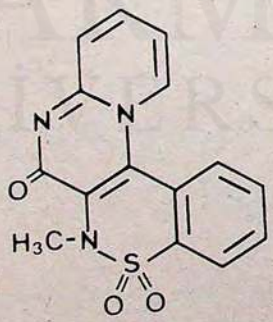
N–(5–Hidroksi–2–piridil)piroksikam

N–(5–Hidroksi–2–piridil)piroksikam glukuronid

4–Hidroksi–2–metil–2H–1,2–benzotiyazin–3–karboksilik asid–1,1–dioksid (Amid grubunun hidrolizi)

2–Metil–2H–3,4–dihidro–1,2–benzotiyazin–4–on–1,1–dioksidin dehidratasyon ürünü*

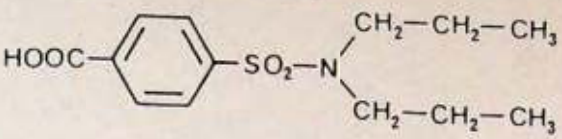
*



1. Mihalic, M., et al., Analytical Profiles of Drug Substances, 15, 528, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4–[(Dipropilamino)sülfonil]benzoik asid



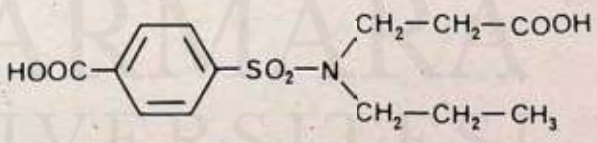
Probenesid glukuronid

Mono–N–depropilprobenesid

Hidroksipropilprobenesid (ω–1 hidroksilasyon)

Hidroksipropilprobenesid (ω hidroksilasyon)

4–[(N–Propil–N–2–karboksietilamino)sülfonil]benzoik asid*

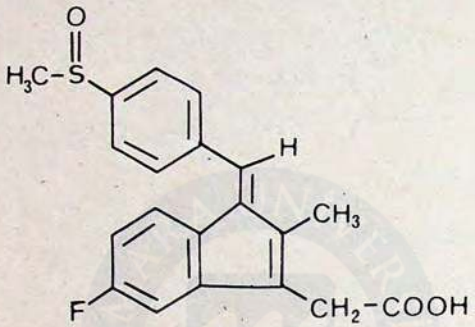


1. Al–Badr, A.A., El–Obeid, H.A., Analytical Profiles of Drug Substances, 10, 639, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sulindak[1, 2]

5–Fluoro–2–metil–l–[[4–(metilsülfinil)fenil]metilen]–lH–inden–3–asetik asid



Sulindak sülfon

Sulindak sülfid

5–Fluoro–2–hidroksimetil–l–[[4–(metilsülfinil)fenil]hidroksimetil]–lH–inden–3–asetik asid

Sulindak sülfon glukuronid

Sulindak sülfid glukuronid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

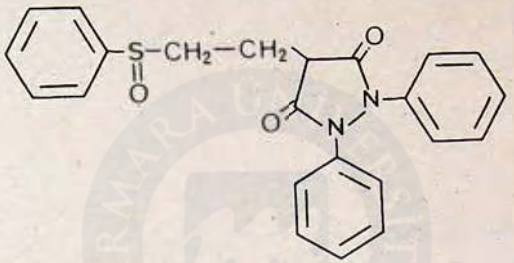
1. Hucker, H.B., et al., Drug Metab. Dispos., 1, 721 (1973).
2. Musson, D.G., Vincek, W.C., Constanzer, M.L., Detty, T.E., J. Pharm. Sci., 73, 1270 (1984).

Sülfinpirazon[1] Ürikozürik

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1,2–Difenil–4–[2–(fenilsülfinil)etil]–3,5–pirazolidindion

Agrelizin, Anturan



1,2–Difenil–4–[2–(fenilsülfonil)etil]–3,5–pirazolidindion (Sülfon metabolit)

1–(p–Hidroksifenil)–2–fenil–4–[2–(fenilsülfinil)etil]–3,5–pirazolidindion (p–Hidroksisülfinpirazon)

1,2–Difenil–4–[2–(feniltiyo)eil]–3,5–pirazolidindion (Sülfid metabolit)

p–Hidroksi–sülfon metabolit

p–Hidroksi–sülfid metabolit

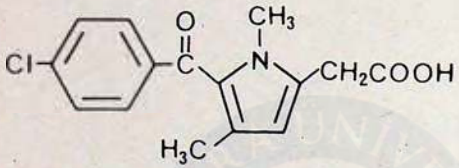
4–Hidroksisülfinpirazon

1. Kuo, B.S., Kaplan, L.A., Ritschel, W.A., Arzneimittel–Forsch., 34, 548 (1984).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Zomepirak[1] Antienflamatuar

1,4–Dimetil–5–(p–klorobenzoil)–lH–pirol–2–asetik asid

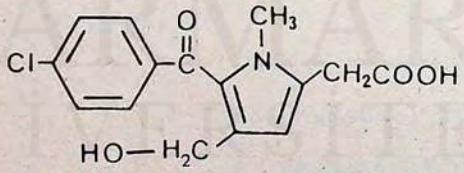


Zomepirak glukuronid

4–Hidroksimetilzomepirak*

4–Klorobenzoik asid

*



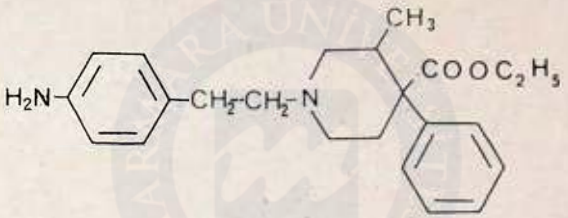
1. Mladen, Z., Kuftinec, J., Hofman, H., Kajfez, F., Meic, Z., Analytical Profiles of Drug Substances, 15, 673, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

13. NARKOTİK ANALJEZİKLER

Anileridin[1, 2] Narkotik analjezik

Etil–1–(4–aminofenetil)–4–fenilpiperidin–4–karboksilat



Anileridinik asid (Ester grubunun hidrolizi)

Asetilanileridinik asid (Asetilasyon)

Asetilanileridin

p–Asetilaminofenilasetik asid

Norpetidin (N–Dealkilasyon)

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

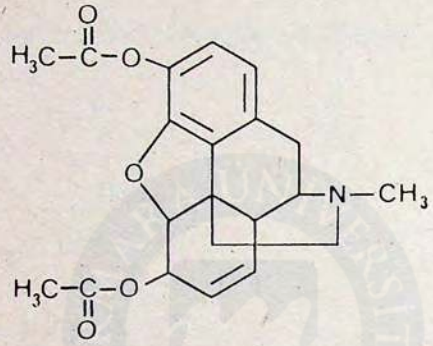
1. Porter, C.C., J. Pharmacol. exp. Therapeut., 120, 447 (1957).

2. Lin, S.C., Way, E.L., ibid., 150. 309 (1965).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Heroin[1] Narkotik analjezik

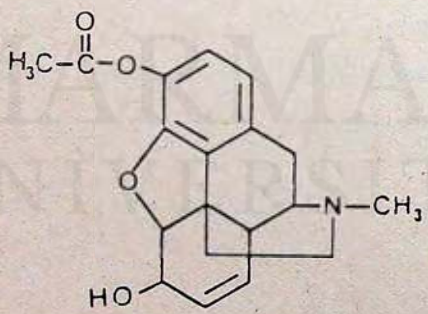
7,8–Didehidro–4,5–epoksi–17–metilmorfinan–3,6–diol diasetat



6–Monoasetilmorfin*

Morfin

Morfin konjugatları

* 

1. Boerner, U., Abbott, S., Roe, R.L., Drug Metab. Rev., **4**, 39 (1975).

2. Umans, J.G., Chiu, T.S.K., Lipman, R.A., Schultz, M.F., Shin, S.U., Inturrisi, C.E., J. Chromatogr., **233**, 213 (1982).

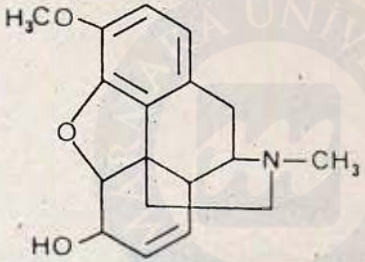
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kodein[1]

Narkotik analjezik

7,8–Didehidro–4,5–epoksi–3–metoksi–17–metilmorfinan–6–ol

Anakod, Arkodin, Asekod, Becodine, Benzokodin, Codeinal, Codenur, Coldeks, Corex, Coveral, Dephedrin, Dicoben, Dolo–Adamon, Dolviran, Efetal, Fenokodin, Fulpen, Gayakodin, Geralgine, Jucodine, Kaf, Kodinal, Kodis, Kumarol, Ludicodine, Neocodin, Pacofen, Pecode, Pektokodin, Plevron, Sedeks B, Sekodin, Syrocol, Temsaljin, Theraflu, Tukodil



O–Demetilkodein (morfin)

N–Demetilkodein (norkodein)

O,N–Didemetilkodein (normorfin)

Kodein 6–O–glukuronid

Morfin 3–O–glukuronid

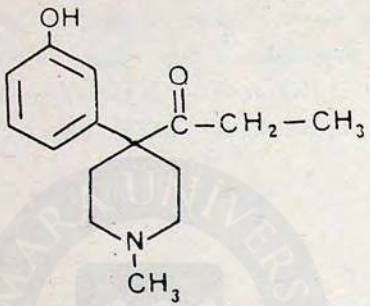
Normorfin konjugatları

1. Muhtadi, F.J., Hassan, M.M.A., Analytical Profiles of Drug Subtances, 10, 93, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ketobemidon[1] Narkotik analjezik

1–[4–(3–Hidroksifenil)–l–metil–4–piperidil]–l–propanon

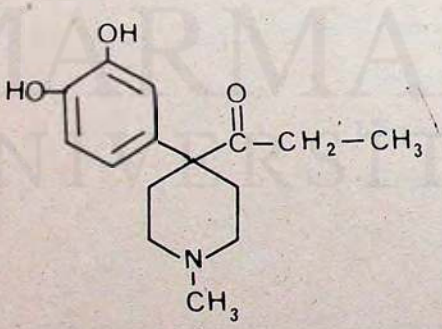


N–Demetilketobemidon (Norketobemidon)

1–[4–(3,4–Dihidrokfenil)–1–metil–4–piperidil]–l–propanon (4'–Hidroksiketobemidon)*

1–[4–(4–Hidroksi–3–metoksifenil)–1–metil–4–piperidil]–l–propanon Hidroksil gruplarından konjugatları

*



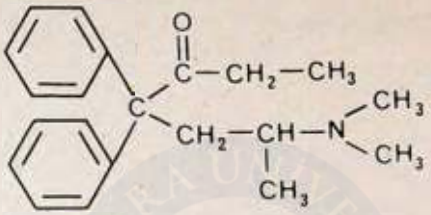
1. Bondesson, U., Hartvig, P., Danielsson, B., Drug Metab. Dispos., 9, 376 (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Metadon[1]

Narkotik analjezik

(±)–6–Dimetilamino–4,4–difenil–3–heptanon



2–Etiliden–1,5–dimetil–3,3–difenilpirolidin*

2–Etil–5–metil–3,3–difenil–1–pirolin

2–Etiliden–1,5–dimetil–3–(p–hidroksifenil)–3–fenilpirolidin

2–Etil–5–metil–3–(p–hidroksifenil)–3–fenil–1–pirolin

4–Dimetilamino–2,2–difenilpentanoik asid

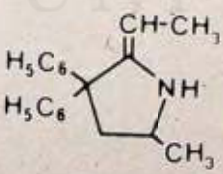
1,5–Dimetil–3,3–difenil–2–pirolidinon

p–Hidroksifenilmetadon

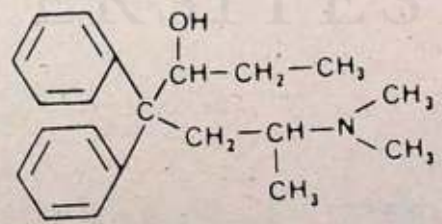
Metadol**

Normetadol (N–demetilasyon)

*



**



1. Sullivan, H.R., Due, S.L., J. Med. Chem., 16, 909 (1973).

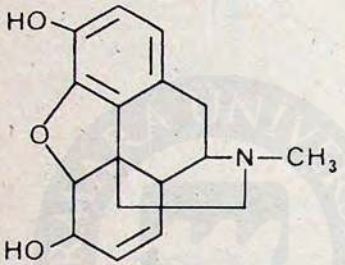
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Morfin[1] Narkotik analjezik

7,8–Didehidro–4,5–epoksi–17–metilmorfinan–3,6–diol

Hidroklorür tuzu : Morfin HCl

Sülfat tuzu : MST Continus



Morfin–3–glukuronid

Morfin–6–glukuronid

O–Metilmorfin (Kodein)

N–Demetilmorfin (Normorfin)

Morfin N–oksid

Morfin–3–sülfat

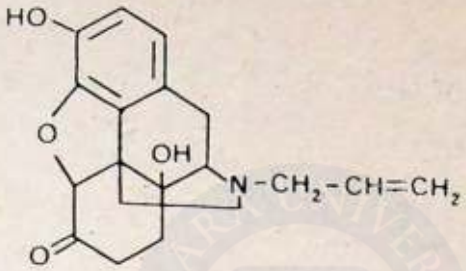
1. Boerner, U., Abbott, S., Roe, R.L., Drug Met. Rev., 4, 39 (1975).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nalokson[1]

Narkotik antagonisti

4,5–Epoksi–3,14–dihidroksi–17–(2–propenil)morfinan–6–on

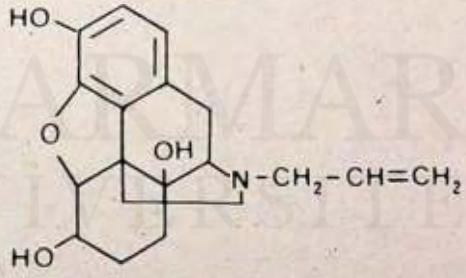


Nalokson 3–glukuronid

Deallilnalokson

N–Allil–7,8–dihidro–14–hidroksinormorfin*

*



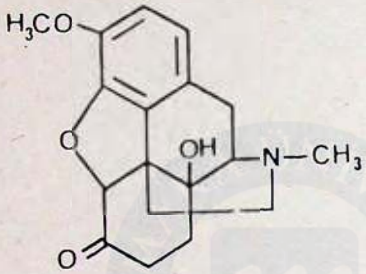
1. Weinstein, S.H., Preffer, M., Schor, J.M., Indindoli, L., Mintz, M., J. Pharm. Sci., **60**, 1567 (1971).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Oksikodon[1]

Narkotik analjezik

4,5–Epoksi–14–hidroksi–3–metoksi–17–metilmorfinan–6–on

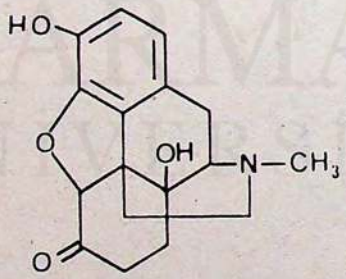


O–Demetiloksikodon (oksimorfon)*

N–Demetiloksikodon (noroksikodon)

Oksikodon, oksimorfon, noroksikodon konjugatları

*



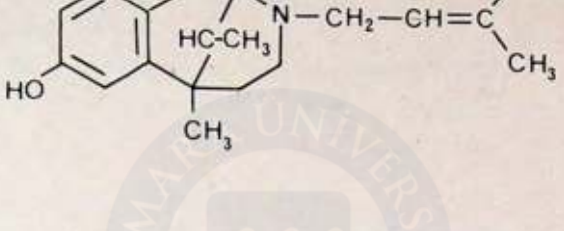
1. Weinstein, S.H., Gaylord, J.C., J. Pharm. Sci., 68, 527 (1979).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Pentazosin[1]

Narkotik analjezik

1,2,3,4,5,6–Hekzahidro–6,11–dimetil–3–(3–metil–2–butenil)–2,6–metano–3–benzazosin–8–ol

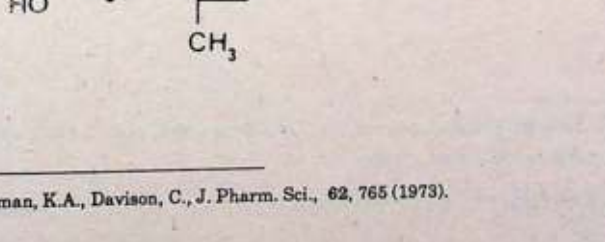


1,2,3,4,5,6–Hekzahidro–8–hidroksi–α,6,11–trimetil–2,6–metano–3–benzazosin–3–cis–2–buten–l–ol

1,2,3,4,5,6–Hekzahidro–8–hidroksi–α,6,11–trimetil–2,6–metano–3–benzazosin–3–trans–2–buten–l–ol

1,2,3,4,5,6–Hekzahidro–8–hidroksi–α,6,11–trimetil–2,6–metano–3–benzazosin–3–trans–krotonik asid*

*



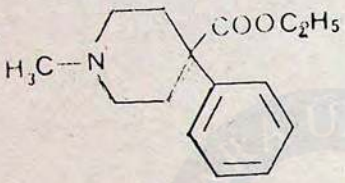
1. Pittman, K.A., Davison, C., J. Pharm. Sci., 62, 765 (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Petidin (Meperidin)[1, 2] Narkotik analjezik

1–Metil–4–fenil–4–piperidinkarboksilik asid etil ester

Hidroklorür tuzu : Aldolan, Dolantin



Demetilpetidin (Norpetidin)

Petidinik asid (Ester grubunun hidrolizi)

Petidinik asid konjugatları

Norpetidinik asid

Norpetidinik asid konjugatları

Petidin N–oksid

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

1. Fish, N.P., De Angelis, N.J., Analytical Profiles of Drug Substances, 1, 175, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1982).

2. Yeh, S.Y., et al., J. Pharm. Sci., 70, 867 (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

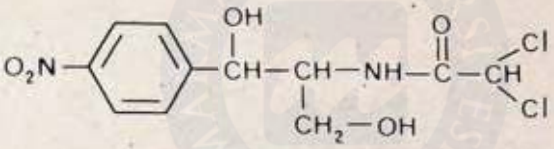
14. ANTİBİYOTİKLER VE DİĞER KEMOTERAPÖTİKLER

Kloramfenikol[1]

Antibiyotik

2,2–Dikloro–N–[2–hidroksi–1–(hidroksimetil)–2–(4–nitrofenil)etil] asetamid

Armisetin, Biomisetin, Colimycin, Cortisone, Diasetin, Ekzakol, Fenicomycin, Kemicetine, Kemicetine succinate, Kloromisin, Klorosüksinat, Kortigut, Levosetin, Liyomisetin, Minaderm, Misetin, Oralmisetin, Otozil, Pimoftal, Süperklorin, Synthomycetine, Viklorin, Vitakloram



p–Aminokloramfenikol

Kloramfenikol glukuronid

N–[2–Hidroksi–1–(hidroksimetil)–2–(4–nitrofenil)etil] hidroksiasetamid (dehalojenasyon)

Dedikloroasetilkloramfenikol (hidroliz)

p–Amino–dedikloroasetilkloramfenikol

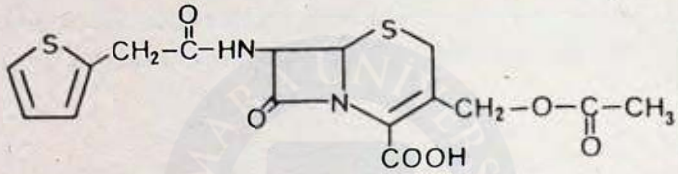
1. Szulczewski, D., Eng, F., Analytical Profiles of Drug Substances, 4, 47, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1975).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sefalotin[1] Antibiyotik

3–[(Asetiloksi)metil]–8–okso–7–[(2–tienilasetil)amino]–5–tiya–1–azabisiklo[4,2,0]okt–2–en–2–karboksilik asid

Sodyum tuzu : Keflin



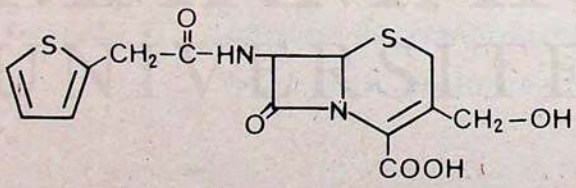
Deasetilsefalotin (ester grubunun hidrolizi)*

2–(β–Hidroksietilamino)karbonil metiltiyofen

2–Karboksimetiltiyofen

2–Karboksimetiltiyofen glukuronid

*



1. Sullivan, H.R., McMahon, R.E., Biochem. J., **102**, 976 (1967).

2. Sullivan, H.R., et al., J. Antibiotics, **24**, 375 (1971).

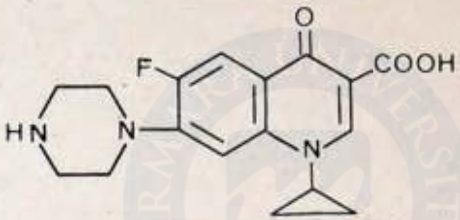
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Siprofloksazin[1, 2]

Antibiyotik

1–Siklopropil–6–fluoro–1,4–dihidro–4–okso–7–(1–piperazinil)–3–kinolin karboksilik asid

Ciflosin, Cipro, Ciproktan, Ciproxin, Proxacin, Sifloks, Siprobel



1-Siklopropil–6–fluoro–1,4–dihidro–4–okso–7–(2–aminoetil)amino –3–kinolin karboksilik asid

Siprofloksazin N–sülfat

1–Siklopropil–6–fluoro–1,4–dihidro–4–okso–7–[(2–piperazinon)–1–il]–3–kinolinkarboksilik asid

1–Siklopropil–6–fluoro–1,4–dihidro–4–okso–7–[(4–formilpiperazin) –1–il]kinolin

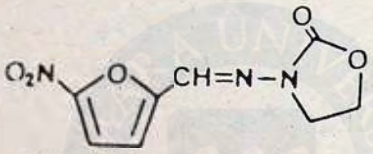
1. Gau, W., Kurz, J., Petersen, U., Ploschke, H.J., Wuensche, C., Arzneimittel-Forsch. Drug Res., **36**, 1545 (1986).

2. Kees, F., Raasch, W., Grobecker, H., ibid, **42** (I), 570 (1992).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

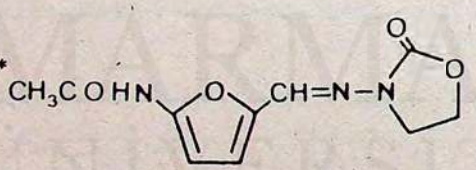
3–[[(5–Nitro–2–furanil)metilden]amino]–2–oksazolidinon

Ankolit, Diyareks, Fureks



5–Asetilaminofurazolidon*

5–Nitrofuran–2–karboksilik asid



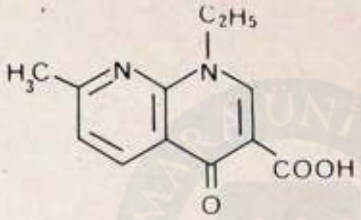
1. Tennet, D.M., Ray, W.H., Proc.Soc. Biol. exp. Med., 138, 808 (1971).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nalidiksik asid[1] Antibakteriyel

1–Etil–1,4–dihidro–7–metil–4–okso–1,8–naftiridin–3–karboksilik asid

Naligram, Negram, Ürogram



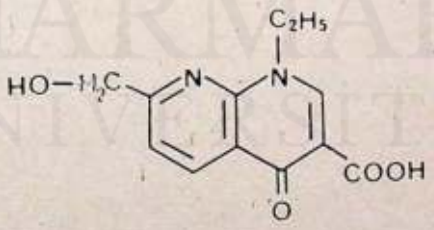
7–Hidroksimetilnalidiksik asid*

7–Hidroksimetilnalidiksik asid glukuronid

Nalidiksik asid glukuronid

7–Karboksinalidiksik asid

*



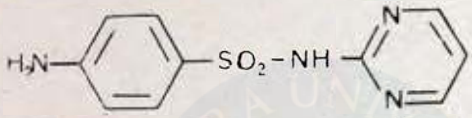
1. Portmann, G.A., Mc Chesney, E.W., Stander, H., Moore, W.E., J. Pharm. Sci., 55, 72 (1966).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sülfadiazin[1,2,3] Antibakteriyel

4–Amino–N–2–pirimidinilbenzensülfonamid

Kotrizin, Silbekor, Sülfatrim



N^4–Asetilsülfadiazin

5'–Hidroksisülfadiazin (pirimidin halkasında hidroksilasyon)

2'–Hidroksisülfadiazin

Sülfadiazin N^4–glukuronid

Sülfadiazin N^4–sülfonat

Sülfanilamid

N^4–Asetil–2'–hidroksisülfadiazin

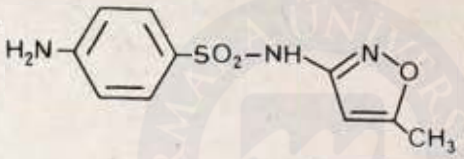
1. Uno, T., Sekine, Y., Chem. Pharm. Bull., 14(7), 687 (1966).
2. Woolley, J.L., Sigel, C.W., Drug Metab. Dispos., 7, 94(1979).
3. Stober, H., DeWitte, W., Analytical Profiles of Drug Substances, 11, 523, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sülfametoksazol[1, 2] Antibakteriyel

4–Amino–N–(5–metil–3–izoksazolil)benzensülfonamid

Bactrim, Bakton, Baktrisid, Baktrol, Biotrin, Kemoprin, Metoprim, Mikrosid, Septrin, Sulfaprim, Trimoks

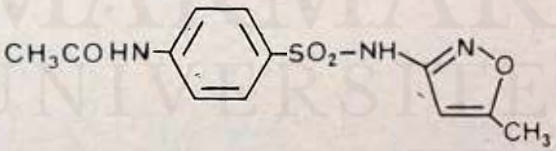


N^4–Asetilsülfametoksazol*

5–Hidroksimetilsülfametoksazol

Sülfametoksazol N^1–glukuronid

*



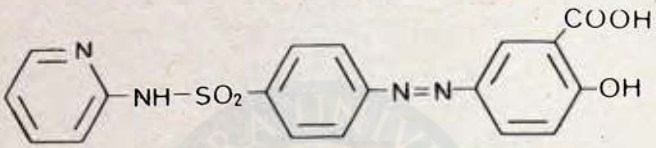
1. Ueda, M., Takegoshi, I., Koizumi, T., Chem. Pharm. Bull., 19, 2041 (1971).
2. Ueda, M., Orita, K., Koizumi, T., ibid., 20, 2047 (1972).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Sülfasalazin[1] Antibakteriyel

2–Hidroksi–5–[[4–[(2–piridinilamino)sülfonil]fenil]azo]benzoik asid

Salazopyrin



5–Aminosalisilik asid

Sülfapiridin

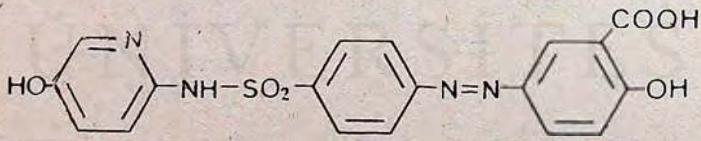
5–Asetilaminosalisilik asid

p–Asetilaminosülfapiridin (Asetilsülfapiridin)

5–Hidroksisülfapiridin (Piridin halkasından hidroksilasyon)*

5–Hidroksisülfapiridin glukuronid

*



1. Chungi, V.S., Rekhi, G.S., Shargel, L., J. Pharm. Sci., 78, 235 (1989).

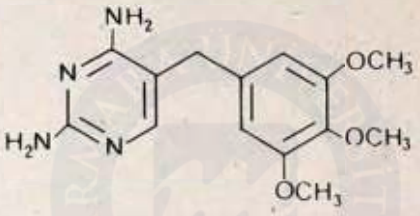
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Trimetoprim[1]

Antibakteriyel

5-[(3,4,5-Trimetoksifenil)metil]-2,4-pirimidindiamin

Bactrim, Bakton, Baktrisid, Baktrol, Biotrin, Kemoprim, Kortizin, Metoprim, Mikrosid, Septrin, Sulfaprim, Sülfatrim, Trimoks



2,4-Diamino-5-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzil)pirimidin

2,4-Diamino-5-(α-hidroksi-3,4,5-trimetoksibenzil)pirimidin

2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimetoksibenzil)pirimidin-1-oksid

2,4-Diamino-5-(3-hidroksi-4,5-dimetoksibenzil)pirimidin

2,4-Diamino-5-(4-hidroksi-3,5-dimetoksibenzil)pirimidin glukuronid

2,4-Diamino-5-(3-hidroksi-4,5-dimetoksibenzil)pirimidin glukuronid

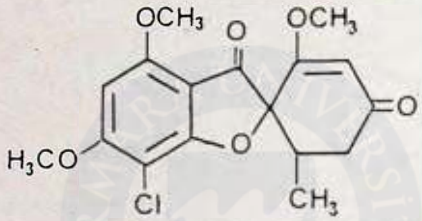
1. Schwartz, D.E., Vetter, W., Englert, G., Arzneimittel-Forsch., **20**, 1867 (1970).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Griseofulvin[1] Antifungal

7–Kloro–2',4,6–trimetoksi–6'–metilspiro[benzofuran–2(3H), 1'–[2]–siklohekzen]–3,4'–dion

Gefulvin, Grifulvin, Grisovin



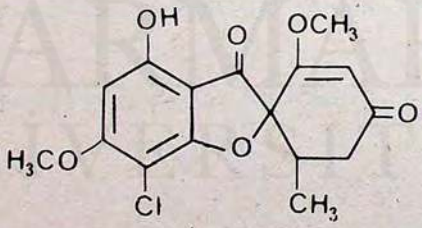
4–Demetilgriseofulvin (a)*

6–Demetilgriseofulvin (b)

3–Kloro–4,6–dimetoksisalisilik asid

a ve b'nin konjugatları

*



1. Tomomatsu, S., Kitamura, J., Chem. Pharmac. Bull., **8**, 755 (1960).

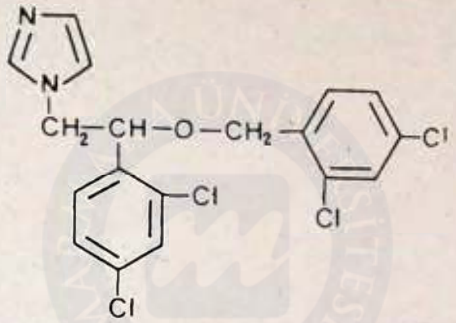
2. Symchowicz, S., Staub, M.S., Wong, K.K., Biochem, Pharmacoll., **16**, 2405 (1967).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mikonazol[1] Antifungal

1–[2–(2,4–Diklorofenil)–2–[(2,4–diklorofenil)metoksi]etil]–1H–imidazol

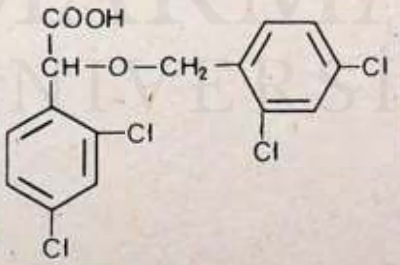
Fungucit



2,4–Dikloromandelik asid

2–(2,4–Diklorobenziloksi)–2–(2,4–diklorofenil)asetik asid*

*



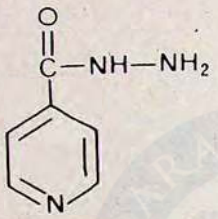
1. Moffat, A.C., Clarke's Isolation And Identification of Drugs, 2nd Ed., p. 784, The Pharmaceutical Press London (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ KİTAPLIĞI

İzoniyazid[1, 2] Tüberkülostatik

4–Piridinkarboksilik asid hidrazid

Ethambutol+INH, INH, İnhazon, İsodize, İsovit, Nikotinal, Nydrazid, Rifnih, Tibinazin, Tüberol, Vi–Pas INH



Asetilizoniyazid

İzonikotinik asid

İzonikotinoil glisin

Monoasetilhidrazin

Diasetilhidrazin

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

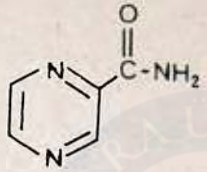
1. Boxenbaum, H.G., Riegelman, S., J. Pharm. Sci., 63 1191 (1974).
2. Brewer, G.A., Analytical Profiles of Drug Substances, 6, 183, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1977).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Pirazinamid[1] Tüberkülostatik

Pirazinkarboksamid

Farmizina, Piraldine, Pirazinid

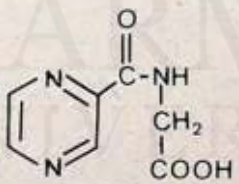


5–Hidroksi–2–pirazinoik asid

2–Pirazinoik asid

5–Hidroksipirazinamid

Pirazinürik asid*



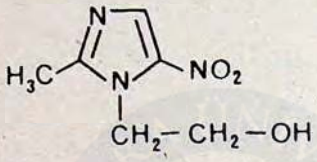
1. Roboz, J., Suzuki, R., Yü. T.–F., J. Chromatogr., 147, 337 (1978).
2. Lacroix, C., Tranvouez, J.L., Phan Hoang, T., Duwoos, H., Lafont, O., Arzneimittel–Forsch., 40, 76 (1990).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Metronidazol[1]

2–Metil–5–nitroimidazol–1–etanol

Anaerobex, Flagentyl, Metrajil, Nidazol



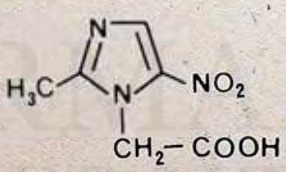
2–Hidroksimetilmetronidazol

2–Hidroksimetilmetronidazol glukuronid

α–(2–Metil–5–nitroimidazol–1–il)asetik asid*

Metronidazol glukuronid

*



1. Wearly, L.L., Anthony, G.D., Analytical Profiles of Drug Substances, 5, 327, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1976).

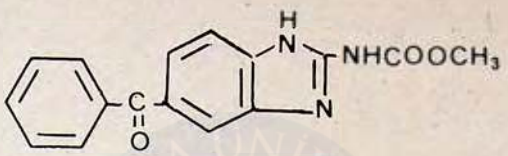
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mebendazol[1, 2]

Antihelmentik

(5–Benzoil–1H–benzimidazol–2–il)karbamik asid metil ester

Ovitelmin, Pantelmin, Telmin, Vermazol, Vermirax, Vermox, Versid.

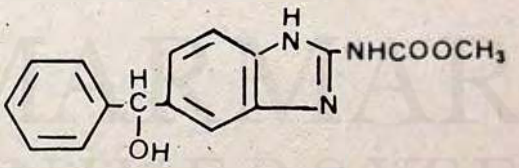


2–Amino–5–benzoilbenzimidazol

Metil 5–(α–hidroksibenzil)–2–benzimidazol karbamat*

2–Amino–5–(α–hidroksibenzil)–benzimidazol

*



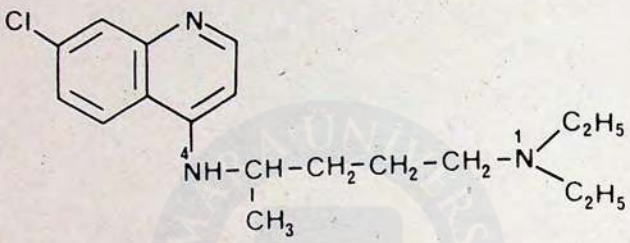
1. Allan, R.J., Goodman, H.T., Watson, T.R., J. Chromatogr., 183, 311 (1980).

2. Allan, R.J., Watson, T.R., Eur. J. Drug Metab. Pharmocokinet., 7, 131 (1982)

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Klorokin[1] Antimaleryal

N^4–(7–Kloro–4–kinolinil)–N^1,N^1–dietil–1,4–pentandiamin



Monodeetilklorokin

Dideetilklorokin

N^4–(7–Kloro–4–kinolinil)–N^1–asetil–1,4–pentandiamin

4–(7–Kloro–4–kinolinilamino)pentanoik asid

4–(7–Kloro–4–kinolinilamino)pentan–l–ol

Klorokin–N^1–oksid

Klorokin–di–N–oksid (Kinolin ve N^1–azotlarında)

7–Kloro–4–(2–metil–5–pirolidinon–l–il)kinolin

7–Kloro–4–(2–metil–4–pirolin–l–il)kinolin

7–Kloro–4–aminokinolin

1. Köppel, C., Tenczer, J., Ibe, K., Arzneimittel–Forsch., 37, 208 (1987).

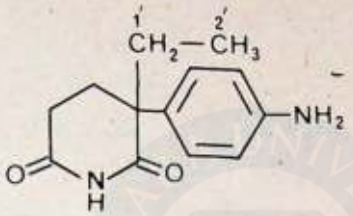
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Aminoglutetimid[1, 2]

Sitostatik, Antiöstrojen

3–(4–Aminofenil)–3–etil–2,6–piperidindion

Orimeten



Asetilaminoglutetimid

p–Nitroglutetimid

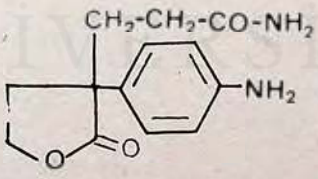
Formilaminoglutetimid

p–Amino–5–hidroksiglutetimid

p–Asetilamino–5–hidroksiglutetimid

p–Amino–l'–hidroksiglutetimid

3–(4–Aminofenil)–3–(2–karboksamidoetil)tetrahidrofuran–2–on*



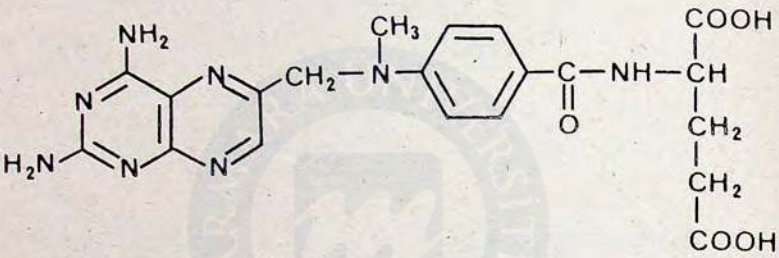
1. Baker, M.H., Foster, A.B., Harland, S.J., Jarmon, M., J. Pharmacol., 74, 243 (1981).
2. Aboul. Enein H. Y., Analytical Profiles of Drug Substances, 15, 57, Florey, K. Ed. Academic Press, New York (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Metotreksat[1] Sitostatik, Antimetabolit

N–[4–[[(2,4–Diamino–6–pteridinil)metil]metilamino]benzoil]–L–glutamik asid

Metotreksat sodyum : Emthexate, Methotrexate, Methotrexate roger bellon,

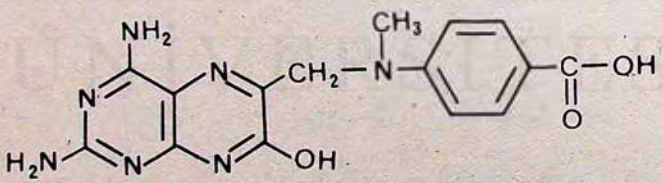


7–Hidroksimetotreksat

4–Amino–10–metilpteroik asid

7–Hidroksi–4–amino–10–metilpteroik asid*

*

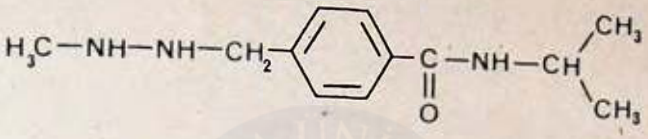


1. Przybylski, M., Arzneimittel–Forsch., **32**, 995 (1982).

Prokarbazin[1]

N–(1–Metiletil)–4–[(2–metilhidrazino)metil]benzamid

Hidroklorür tuzu : Natulan



N–İzopropil–4–[(2–metilazo)metil]benzamid (azoprokarbazin)

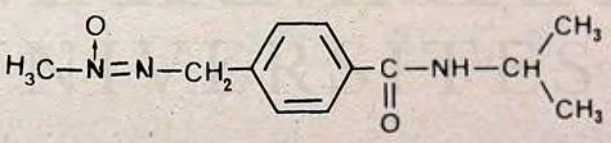
N–İzopropil–4–[(2–metilazoksi)metil]benzamid (metilazoksi)*

N–İzopropil–4–[(2–metilazoksi)metil]benzamid (benzilazoksi)

N–İzopropil–4–karboksibenzoik asid (N–izopropiltereftalamik asid)

N–İzopropil–4–(hidroksimetil)benzamid

*



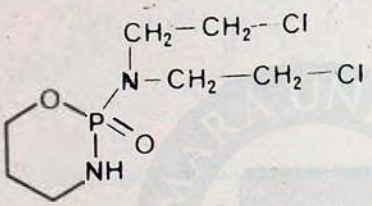
1. Gorsen, R.M., Weiss, A.J., Manthei, R.W., J. Chromatogr., 221, 309 (1980).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Siklofosfamid[1]

N,N–Bis(2–kloroetil)tetrahidro–2H–1,3,2–oksazafosforin–2–amin–2–oksid

Endoxan, Syklofosfamid



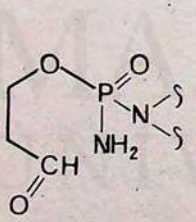
4–Hidroksisiklofosfamid ⇌ Aldofosfamid (a)

4–Ketosiklofosfamid

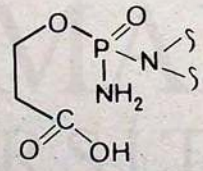
Karboksifosfamid (b)

N,N–Bis(2–kloroetil)fosforodiamidik asid (c)

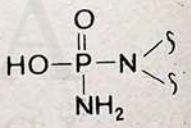
Akrolein



(a)



(b)



(c)

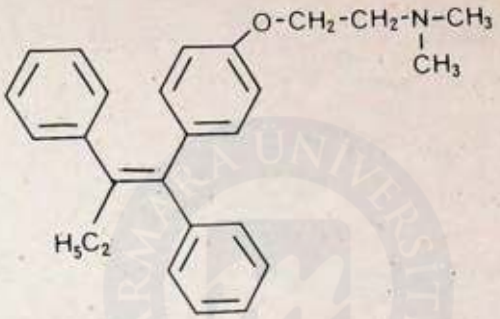
1. Cox, P.J., Farmer, P.B., Jarman, M., Jones, M., Biochem. Pharmacol., **25**, 993 (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tamoksifen[1, 2, 3] Sitostatik, Antiöstrojen

2–[4–(1,2–Difenil–l–butenil)fenoksi]–N,N–dimetiletanamin

Sitrat tuzu : Nolvadex, Tadex, Tamodex, Tamofen, Tamoksit, Tamoplex, Tamoxifen



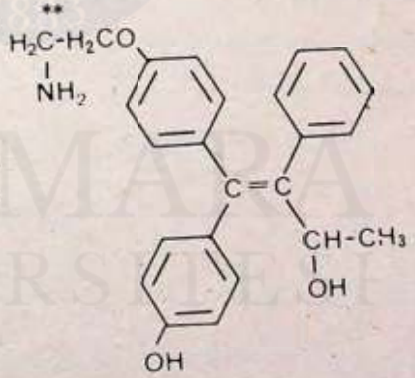
Demetiltamoksifen

Dedimetilaminotamoksifen

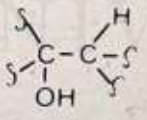
Dihidro–hidroksitamoksifen*

p–Hidroksitamoksifen
(aromatik hidroksilasyon)

Dedimetilamino–p–hidroksi–
(3–hidroksietil)tamoksifen**



*



1. Adam, H.K., Douglas, E.J., Kemp, J.V., Biochem. Pharmacol., 27, 145 (1979).

2. Fromson, J.M., Pearson, S. Bramah, S., Xenobiotica, 3, 693 (1973).

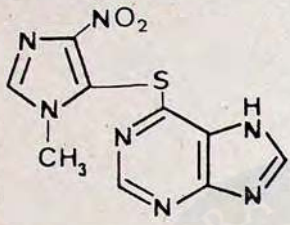
3. Idem, ibid., 3, 711 (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Azatiyopirin[1] İmmünosüpresif

6–[(1–Metil–4–nitro–1H–imidazol–5–il)tiyo]–1H–purin

Azathioprine, İmuran



6–Merkaptopurin

1–Metil–4–nitro–5–(S–glutationil)imidazol

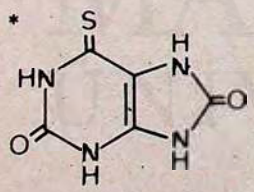
1–Metil–4–nitroimidazol

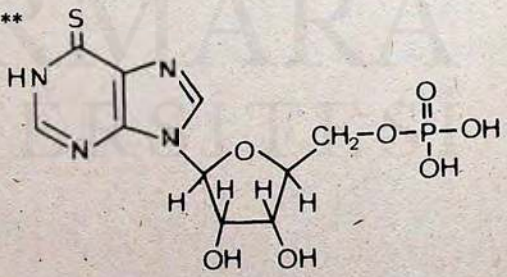
1–Metil–4–nitro–5–tiyoimidazol

6–Tiyoürik asid*

6–Merkaptopurin ribonükleoitid

Tiyoinosinik asid**



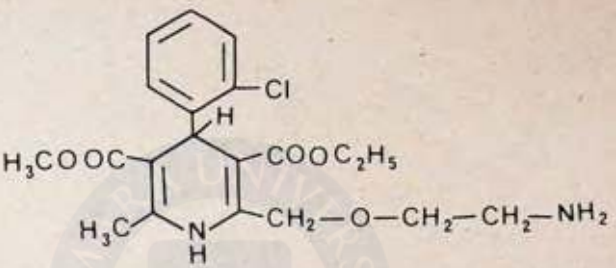


1. Wilson, W.P., Benezra, A., Analytical Profiles of Drug Substances, 10, 29, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Amlodipin[1] Antihipertansif,
Kalsiyum antagonisti

(R,S)-2-[(2-Aminoetoksi)metil]-4-(2-klorofenil)-3-etoksikarbonil-5-metoksikarbonil-6-metil-1,4-dihidropiridin



2-(Aminoetoksi)metil-4-(2-klorofenil)-3-etoksikarbonil-5-metoksikarbonil-6-metilpiridin

4-(2-Klorofenil)-3-etoksikarbonil-5-metoksikarbonil-2-(karboksimetoksi)metil-6-metilpiridin

2-(Aminoetoksimetil)-5-karboksi-4-(2-klorofenil)-3-etoksikarbonil-6-metilpiridin

4-(2-Klorofenil)-5-karboksi-2-(karboksimetoksi)metil-3-etoksikarbonil-6-metilpiridin

5-Karboksi-4-(2-klorofenil)-3-etoksikarbonil-6-hidroksimetil-2-(karboksimetoksi)metilpiridin

2-Karboksi-4-(2-klorofenil)-3-etoksikarbonil-5-metoksikarbonil-6-metilpiridin

4-(2-Klorofenil)-3-etoksikarbonil-2-(karboksimetoksi)metil-6-metilpiridin

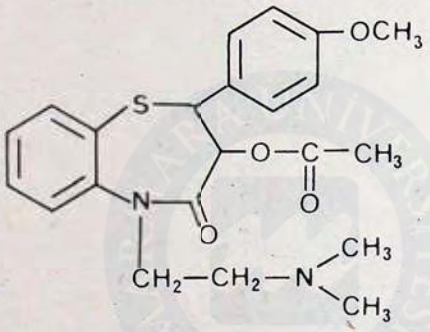
4-(2-Klorofenil)-3-etoksikarbonil-2-hidroksimetil-5-metoksikarbonil-6-metilpiridin

1. Beresford, A.P., McGibney, D., Humphrey, M.J., Macrae, P.V., Stopher, D.A., Xenobiotica, 18, 245 (1988).

Diltiazem[1, 2] Kalsiyum antagonisti

d–cis–3–(Asetiloksi)–5–[2–(dimetilamino)etil]–2,3–dihidro–2–(4–metoksifenil)–1,5–benzotiyazepin–4(5H)–on

Hidroklorür tuzu : Altizem, Dilticard, Diltizem



Deasetildiltiazem (a)

N–Monodemetildiltiazem

Deasetil–N–monodemetildiltiazem (b)

Deasetil–O–demetildiltiazem

Deasetil–N,O–didemetildiltiazem (c)

Deasetildiltiazem N–oksid

a, b, c Metabolitlerinin kondanse olmamış aromatik halkada hidroksilasyon ürünleri

1. Meshi, T., Sugihara, J., Sato, Y., Chem. Pharm. Bull., 19, 1546 (1971).

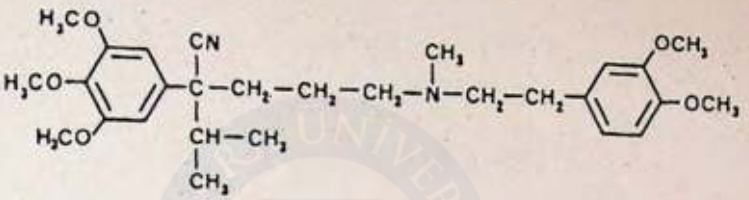
2. Yeugn, P.K.F., Montague, T.J., Tsui, B., Mc Gregor, C., J. Pharm. Sci., 78, 592 (1989).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Gallopamil[1]

Kalsiyum antagonisti

5-[(3,4-Dimetoksifenil)metilamino]-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-izopropilvaleronitril



5-Metilamino-2-(3,4,5-dimetoksifenil)-2-izopropilvaleronitril

5-Amino-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-izopropilvaleronitril

5-Formilamino-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-izopropilvaleronitril

5-Metilamino-2-(3,4-dimetoksi-5-hidroksifenil)-2-izopropilvaleronitril

5-Metilamino-2-(3,5-dimetoksi-4-hidroksifenil)-2-izopropilvaleronitril

4-Karboksi-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-2-izopropilbutironitril

N-Demetilgallopamil

O-Monodemetilgallopamil ve O-Didemetilgallopamil glukuronidleri

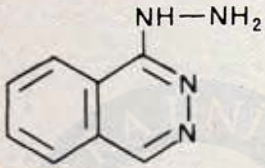
1. Weymann, J., Bühler, V., Hege, H.G., Müller-Peltzer, H., Schenk, G., Stieren, B., Hollmann, M., Arzneimittel-Forsch. 39, 605 (1989).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Hidralazin[1] Antihipertansif, Vazodilatör

1–Hidrazinoftalazin

Hidroklorür tuzu : Apresonil



3–Metil–1,2,4–triazolo[3,4–a]ftalazin*

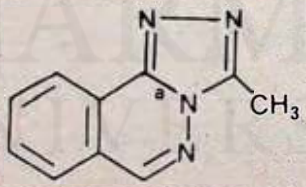
Hidralazin pruvik asid hidrazon

4–(2–Asetilhidrazino)ftalazin–1–on

3–Hidroksimetil–1,2,4–triazolo–[3,4–a]ftalazin glukuronid

Ftalazin–1–on

*



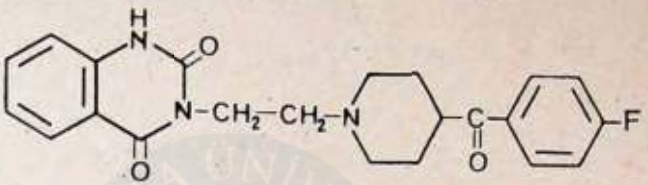
1. Israile, Z.H., Playton, P.G., Drug Metab. Rev., 6, 283 (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ketanserin[1]

Antihipertansif

3-[2-[4-(4-Fluorobenzoil)-1-piperidinil)etil]-2,4[1H, 3H]- kinazolindion



Ketanserinol (keton grubunun alkole redüksiyonu)

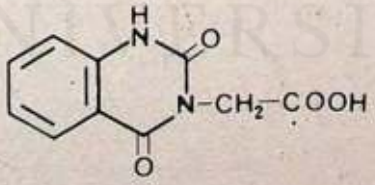
Ketanserinol glukuronid

(Tetrahidrokinazolin-2,4-dion-3-il)asetik asid* (N-dealkilasyon - dan sonra oksidasyon)

Hidroksiketanserin (aromatik hidroksilasyon)

Hidroksiketanserinol

*

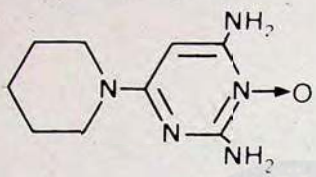


1. Meuldermans, W., Hendrickx, J., Woestenborghs, R., Van Peer, A., Lauwers, W., De Cree, J., Heykants, J., Arzneimittel-Forsch., 38, 789 (1988).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Minoksidil[1, 2] Antihipertansif

6–(1–Piperidinil)–2,4–pirimidindiamin 3–oksid



Minoksidil 0–glukronit (a)

2,4–Diamino–6–(4'–hidroksipiperidino)pirimidin 3–oksid (4'–hidroksiminoksidil)

2,4–Diamino–6–piperidinopirimidin

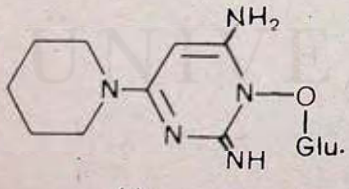
Minoksidil 0–sülfat (b)

4'–Hidroksiminoksidil 0–glukronit (N–oksitden a'daki gibi)

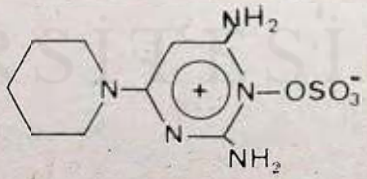
3'–Hidroksiminoksidil

2,4–Diamino–6–(4'–karboksibutil)aminopirimindin 3–oksid

2,4–Diamino–6–(4–karboksibutil)aminopirimidin



(a)



(b)

1. Thomas, R.C., Harpootlian, H., J. Pharm. Sci., **64**, 1366 (1975).
2. Gorecki, D.K.T., Analytical Profiles of Drug Substances, **17**, 208, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1988).

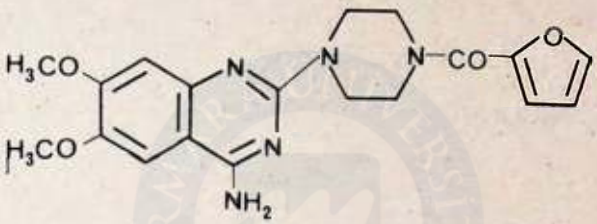
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Prazosin[1]

Antihipertansif

1–(4–Amino–6,7–dimetoksi–2–kinazolinil)–4–(2–furanilkarbonil)piperazin

Hidroklorür tuzu : Minipress



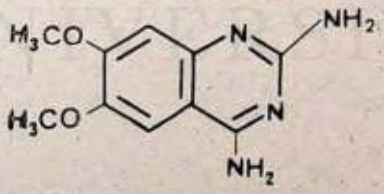
6–0–Demetilprazosin (a)

7–0–Demetilprazosin (b)

a ve b'nin glukuronidleri

1–(4–Amino–6,7–dimetoksi–2–kinazolinil)piperazin

2,4–Diamino–6,7–dimetoksikinazolin*



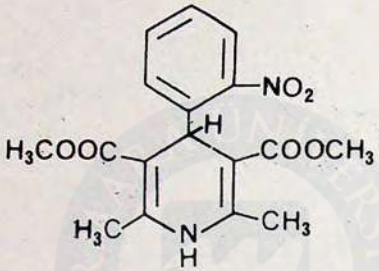
1. Taylor, J.A., Twomey, T.M., Schach, M.W., Xenobiotica, 7, 357 (1977).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Nifedipin[1] Kalsiyum antagonisti

1,4–Dihidro–2,6–dimetil–4–(2–nitrofenil)–3,5–piridindikarboksilik asid dimetil esteri

Adalat, Kardilat, Nidilat

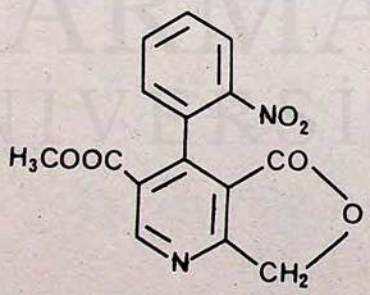


5–Metoksikarbonil–2,6–dimetil–4–(2–nitrofenil)piridin–3–karboksilik asid

2–Hidroksimetil–5–metoksikarbonil–6–metil–4–(2–nitrofenil) piridin–3–karboksilik asid (ya da lakton)*

2,6–Dimetil–4–(2–nitrofenil)–3,5–piridinkarboksilik asid dimetil ester

*



1. Breimer, D.D., Schellens, J.H.M., Soons, P.A., Pharmac. Ther., 44, 445 (1989).

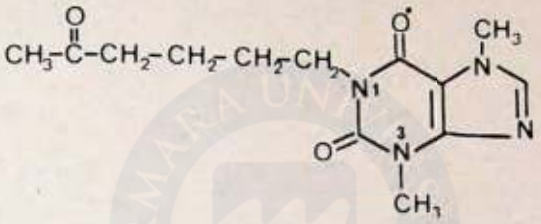
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Pentoksifilin[1]

Periferik vazodilatör

3,7–Dihidro–3,7–dimetil–1–(5–oksohekzil)–lH–purin–2,6–dion

Trental, Pentox



3,7–Dimetil–l–(3–karboksipropil)ksantin

3,7–Dimetil–l–(4,5–dihidroksihekzil)ksantin

3,7–Dimetil–l–(4–karboksibutil)ksantin

3,7–Dimetil–l–(5,6–dihidroksihekzil)ksantin

3,7–Dimetil–l–(5–hidroksihekzil)ksantin

3,7–Dimetil–l–(5–hidroksihekzil)ksantin glukuronid

3–Metil–l–(5–oksohekzil)ksantin

3–Metil–l–(5–hidroksihekzil)ksantin

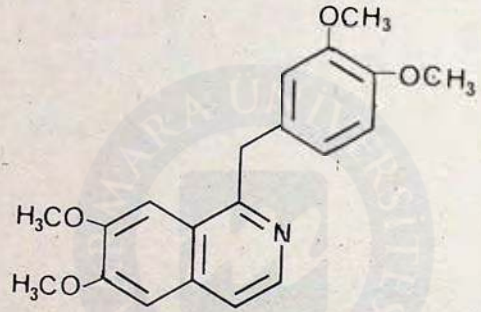
1. Bryce, T.A., Chamberlain, J., Hillback, D., MacDonald, C.M., Arzneimittel–Forsch., 39, 512 (1989).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Papaverin[1] Periferik vazodilatör

1–[(3,4–Dimetoksifenil)metil]–6,7–dimetoksiizokinolin

Hidroklorür tuzu : Asthmadol, Atropa, Bellomagnesi, Bilagit, Difilin, Helpa, Neospam, Penürin, Paprine, Papaverin, Paver, Progeril, Sedo–Carena, Sedonal, Spazmol, Uron



6–Demetilpapaverin

7–Demetilpapaverin

13–Demetilpapaverin

6,13–Didemetilpapaverin

1. Belpaire, F.M., Bogaert, M.G., Xenobiotica, 5, 421 (1975).

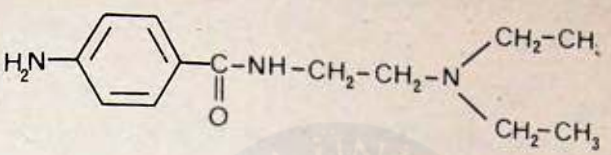
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Prokainamid[1, 2]

Antiaritmik

4–Amino–N[2–(dietilamino)etil]benzamid

Hidroklorür tuzu : Pronestyl



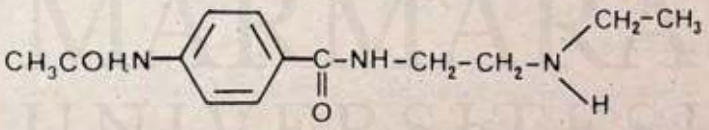
N–Asetilprokainamid

Monodeetilprokainamid

Monodeetil–N–asetilprokainamid*

p–Aminobenzoik asid

*



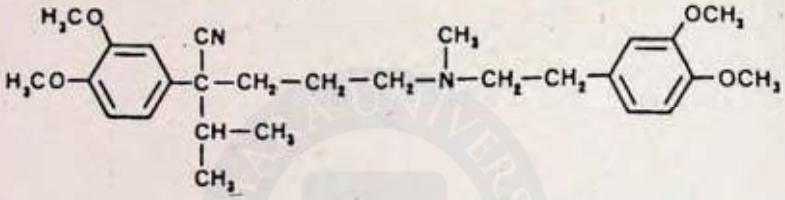
1. Mark, L.C., et al., J. Pharmacol. exy. Therapeut., 102, 5(1951).
2. Dreyfuss, J., Bigger, T., Cohen, A. I., Schreiber, E.C., Clin. Pharmacol. Therapeutics, 13, 366 (1972).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Verapamil[1] Kalsiyum antagonisti

α-[3-[[2-(3,4-Dimetoksifenil)etil]metilamino]propil]-3,4-dimetoksi-α-(1-metiletil)benzenasetonitril

Hidroklorür tuzu : Isoptin, İsoptin SR, Veramil, Veraptin



N-Demetilverapamil

2-Metil-3-siyano-3-(3,4-dimetoksifenil)-6-metilaminohekzan

2-Metil-3-siyano-3-(3,4-dimetoksifenil)-6-aminohekzan

2-Metil-3-siyano-3-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-7-metilaza-9-(3,4-dimetoksifenil)nonan

2-Metil-3-siyano-3-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-6-metilaminohekzan

1-(3-Metoksi-4-hidroksifenil)-3-metilaza-7-siyano-7-(3,4-dimetoksifenil)-8-metilnonan

1. Salama, Z.B., Dilger, C., Czogalla, W., Otto, R. Jaeger, H., Arzneimittel-Forsch., 39, 210 (1989).

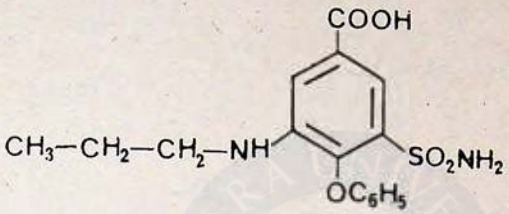
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bumetanid[1]

Diüretik

3–(Aminosülfonil)–5–(butilamino)–4–fenoksibenzoik asid

Bumid, Salurin



N–Debutilbumetanid

4'–Hidroksibumetanid (ω hidroksilasyon)

3'–Hidroksibumetanid (ω–1 hidroksilasyon)

3'–Karboksibumetanid

3',4'–Dihidroksibumetanid

Bumetanid glukuronid

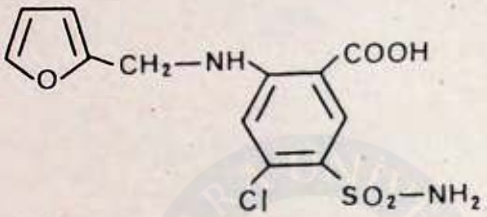
1. Kolis, S.J., Williams, T.H., Schwartz, M.A., Drug Metab. Dispos., 4, 169 (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

Furosemid[1, 2] Diüretik

5–(Aminosülfonil)–4–kloro–2–(2–furanilmetil)amino benzoik asid

Desal, Furin, Furomid, Lasix, Lizik, Rosemid



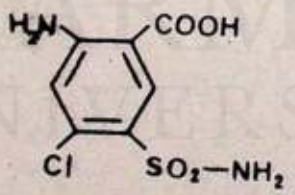
Furosemid glukuronid

Furfural

4–Kloro–5–sülfamoilantranilik asid*

4–Kloro–5–sülfamoilantranilik asid glukuronid

*



1. Mitchell, J.R., et al., J. Pharmacol. exp. Therapeut., 199, 41 (1976).

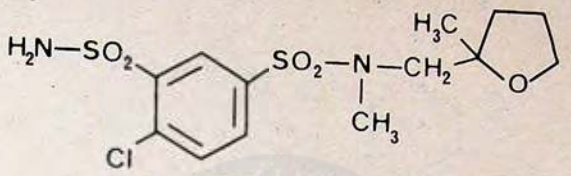
2. Smith, D.E., Lin, T.L., Benet, L.Z., Drug Metab. Dispos., 8, 337 (1980).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mefrusid[1]

Diüretik

4–Kloro–N'–metil–N'–(tetrahidro–2–metil–2–furanil)metil–1,3–benzendisülfonamid

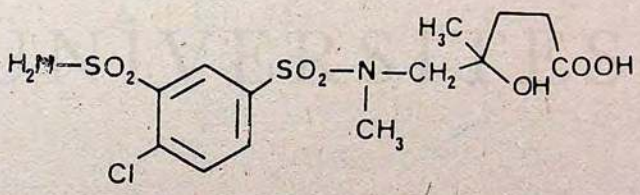


4–Kloro–N'–metil–N'–(tetrahidro–2–metil–5–okso–2–furanil)metil–1,3–benzendisülfonamid (5–oksomefrusid)

4–Kloro–N'–metil–N'–(2–metil–2–hidroksi–4–karboksibutil)–1,3–benzendisülfonamid (a)*

a'nın konjugatı

*

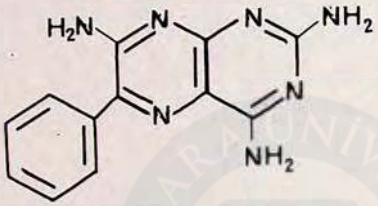


1. Fleuren, HL.J., Verswey–Van Wissen, C.P.W., Van Rossum, J.M., J. Chromatogr., 182, 179 (1980).

Triamteren[1, 2]

6–Fenil–2,4,7–pteridintriamin

Triamteril, Triazid

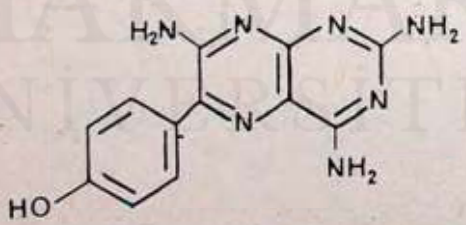


Triamteren N–glukuronid

p–Hidroksifeniltriamteren*

p–Hidroksifeniltriamteren sülfat

*



1. Lehmann, K., Arzneimittel–Forsch., 15, 812 (1965).

2. Grebian, B., Geißler, H.E., Mutschler, E., ibid., 26, 2125 (1976).

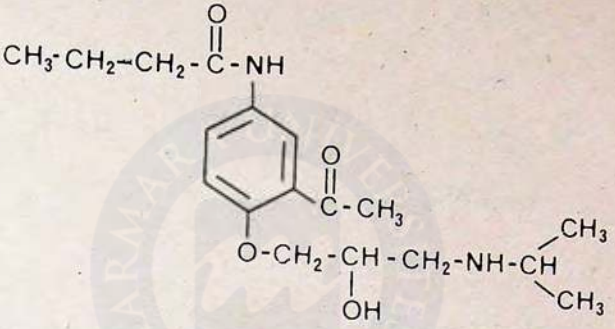
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Asebutolol[1]

Beta blokör

(±)–3'–Asetil–4'–(2–hidroksi–3–isopropilaminopropoksi)butiranilid

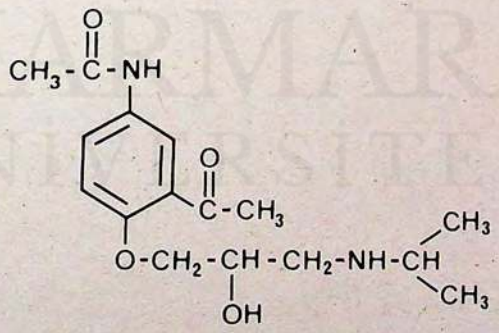
Prent



(±)–3'–Asetil–4'–(2–hidroksi–3–isopropilaminopropoksi)asetanilid*

(±)–3'–Asetil–4'–(2–hidroksi–3–isopropilaminopropoksi)anilin

*



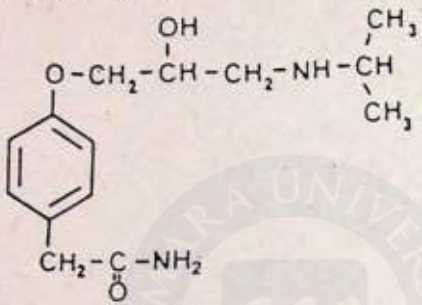
1. Buskin, J.N., Upton, R.A., Jones, R.M., Williams, R.L., J. Chromatogr. 230, 438 (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINLEVİ

Atenolol[1] Beta blokör

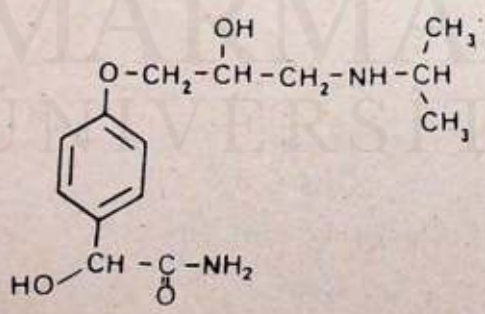
4–[2–Hidroksi–3–[(1–metiletil)amino]propoksi]benzenasetamid

Atenoline, Tensinor



Atenolol 0–glukuronid

α–Hidroksiatenolol* (benzilik karbon atomunda hidroksilasyon)



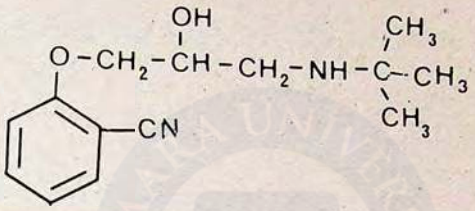
1. Reeves, P.R., et al., Xenobiotica, 8, 313 (1978).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bunitrolol[1, 2]

Beta blokör

2–[3–[(1,1–Dimetiletil)amino]–2–hidroksipropoksi]benzonitril



4–Hidroksibunitrolol (Numaralandırma oksijene göre)

4–Hidroksibunitrolol glukuronid

3–(2–Siyanofenoksi)–1,2–propandiol

3–(2–Siyanofenoksi)–1,2–propandiol glukuronid

2–Hidroksi–3–(2–siyanofenoksi)propiyonik asid

2–Siyanofenol

2–Siyanofenol glukuronid

Simetidin bunitrolol'ün metabolizmasını inhibe etmektedir[2].

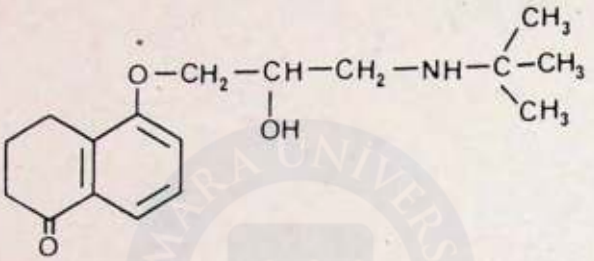
1. Suzuki, T., Rikihisa, T., Arzneimittel–Forsch., **29**, 1707 (1979).

2. Ishida, R., Fujita, S., Suzuki, T., J. Pharm. Pharmacol., **40**, 64 (1988).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Bunolol[1] Beta bloköر

5–[3–(Tersiyerbutilamino)–2–hidroksipropoksi]–3,4–dihidro–1 (2H)–naftalenon



Hidroksibunolol (siklohekzanon halkasında)

Hidroksidihidrobunolol

Dihidrobunolol

Dihidrobunololun konjugatı

β–(5–Oksitetralonil)laktik asid

(5–Oksitetralonil)asetik asid

1.Leinweber, F.J., Greenough, R.C., Di Carlo, F.J., J. Pharm. Sci., 66, 1570 (1977).

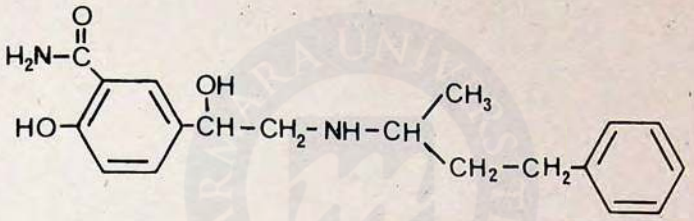
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Labetalol[1]

Antihipertansif, α ve β reseptör blokörü

2–Hidroksi–5–[1–hidroksi–2–[(1–metil–3–fenilpropil)amino]etil]–benzamid

Hidroklorür tuzu : Albetol, Trandate



Labetalol glukuronid (fenol grubundan)

Labetalol glukuronid (alkol grubundan)

Labetalol N–glukuronid (sekonder amin grubundan)

p–Hidroksilabetolol

p–Hidroksilabetolol glukuronid

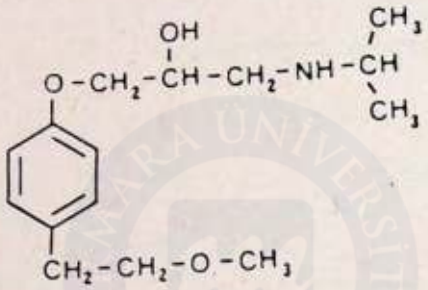
1. Martin, L.E., et al., Brit. J. Clin. Pharmacol., 3, (Suppl.), 695 (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Metoprolol[1]. Beta blokör

1–[4–(2–Metoksietil)fenoksi]–3–[(–metiletil)amino]–2–propanol

Tartarat tuzu : Beloc, Beloc Durules, Lopresor, Metolol



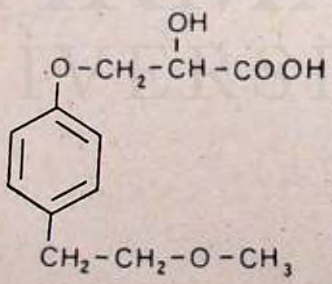
4–(2–Hidroksi–3–izopropilaminopropoksi)fenilasetik asid

2–Hidroksi–3–[4–(2–metoksietil)fenoksi]propiyonik asid*

α–Hidroksimetoprolol

0–Demetilmetoprolol

*



1. Borg, K.O., et al., Acta pharmacol, toxicol., 36, Suppl. V, 125 (1975).

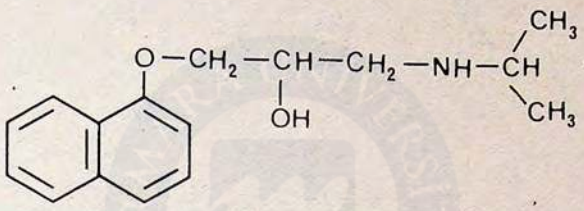
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Propranolol[1]

Beta blokör

1–[(1–Metiletil)amino]–3–(1–naftalenoksi)–2–propanol

Dideral, Proderal



Propranolol glukuronid

4–Hidroksipropranolol

4–Hidroksipropranolol glukuronid

Deizopropilpropranolol

Naftoksilaktik asid

Naftoksiasetik asid

Propranolol glikol

α–Naftol

1. Prictchard, J.F., Schneck, D.W., Hayes, A.H., J. Chromatogr., 162, 47 (1979).

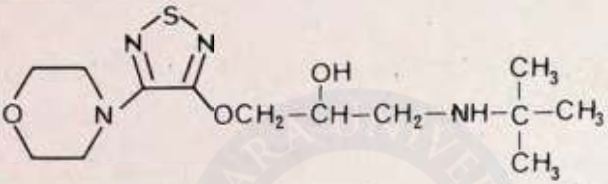
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Beta blokör

Timolol[1]

1-[(1,1-Dimetiletil)amino]-3-[(4-morfolinil-1,2,5-tiyadiazol-3-il)oksi]-2-propanol

Maleat tuzu : Imol, Timoptic, Timosol



Timolol-3'-on (morfolin halkasında oksidasyon, laktam metabolit)

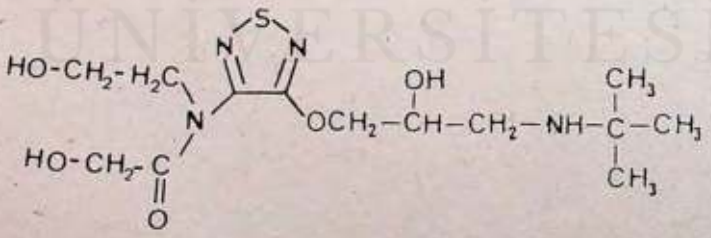
3-[(4-Morfolinil-1,2,5-tiyadiazol-3-il)oksi]-2-hidroksipropiyonik asid

1-[(1,1-Dimetiletil)amino]-3-[[4-(N-2-hidroksietilglikolamido)-1,2,5-tiyadiazol-3-il]oksi]-2-propanol*

1-[(1,1-Dimetiletil)amino]-3-[[4-bis(2-hidroksietil)amino-1,2,5-tiyadiazol-3-il]oksi]-2-propanol

Hidroksitimolol (tersiyer butil grubunda hidroksilasyon)

*



1. Tocco, D.J., Duncan, A.E.W., Deluna, F.A., Hucker, H.B., Gruber, V.F., Vandenheuvel, W. J.A., Drug Metab. Dispos., 3, 361 (1975).

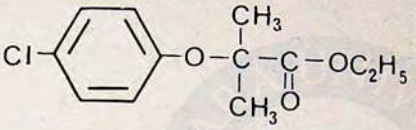
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Klofibrat[1]

Hipolipidemik

2–(4–Klorofenoksi)–2–metilpropanoik asid etil esteri

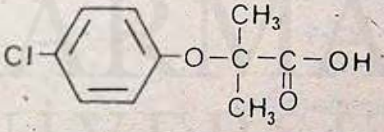
Atrofort



Klofibrik asid (ester grubunun hidrolizi)*

Klofibrik asid glukuronid

*



1. Hassan, M.M.A., Elazzouny, A.A., Analytical Profiles of Drug Substances, 11, 197, Florey, K., Academic Press, New York (1982).

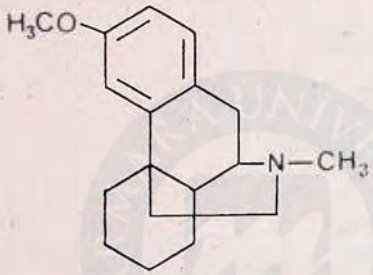
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Dekstrometorfan[1]

Antitussif

(+)–3–Metoksi–17–metilmorfinan

Hidrobromür tuzu : Benical, Deksan, Dorfan, Efetal, Metorfan, Neo–Astmadol, Orthoxicol, Preveral, Radyocodin, Romilar, Tukodil



N–Demetildekstrometorfan
O–Demetildekstrometorfan
N,O–Demetildekstrometorfan
N–Asetildekstrometorfan
O–Asetildekstrometorfan
6–Hidroksidekstrometorfan
6–Oksodekstrometorfan
Aromatik hidroksilasyon
6,7–Didehidrodekstrometorfan
5,6,7,8–Tetradehidrodekstrometorfan
7,8–Didehidro–6–oksodekstrometorfan
O–Demetil türevinde aromatik hidroksilasyon
O–Demetil–6,7–didehidrodekstrometorfan
O–Demetil–7,8–didehidro–6–oksodekstrometorfan
Hidroksil metabolitlerinin glukuronid/sülfat konjugatları

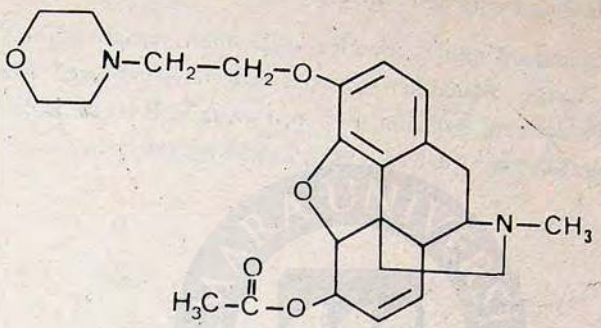
1. Köppel, C., Tenczer, J., Ibe, K., Arzneimittel–Forsch., 37, 1304 (1987).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Folkodin[1]

Antitussif

7,8–Didehidro–4,5–epoksi–17–metil–3–[2–(4–morfolinil)etoksi]–morfinan–6–ol



Demetilfolkodin (Norfolkodin)

Demorfolino–hidroksietilfolkodin

Demorfolino–hidroksietilnorfolkodin

Hidroksimorfolinofolkodin

Oksomorfolinofolkodin

Oksomorfolinonorfolkodin

Morfin

1. Maurer, H.H., Fritz, Ch. F., Arzneimittel–Forsch., 40, 564 (1990).

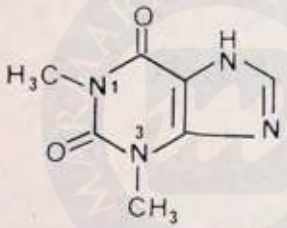
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Teofilin[1]

3,7–Dihidro–1,3–dimetil–lH–purin–2,6–dion

Teofilin dihidroksipropil : Brodil, Eksporal, Teofedrin

Teofilin etilendiamin : Afonilum–SR, Aminocardol, Aminofin–S, Antiastim, Asmac, Asmafilin, Carena, Carena–Ouabaine, Efranol, Euphyllin, Fenasthma, Hydrillin, Kofilin, Pirasmin, Priatan, Sedeks–K, Sedo–Carena, Talotren, Talotren retard, Teofedrin, Theo–Dur



1,3–Dimetilürik asid

1–Metilksantin

3–Metilksantin

1–Metilürik asid

1. McManus, M.E., Miners, J.O., Gregor, D., Stupans, I., Birkett, D.J., J. Pharm. Pharmacol, 40, 388 (1988).

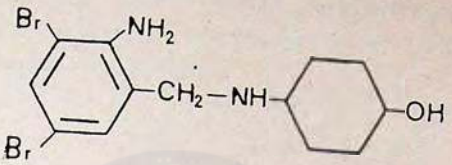
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ambroksol[1]

Ekspektoran, mukolitik

4–[[(2–Amino–3,5–dibromofenil)metil]amino]sikloheksanol

Mukoral



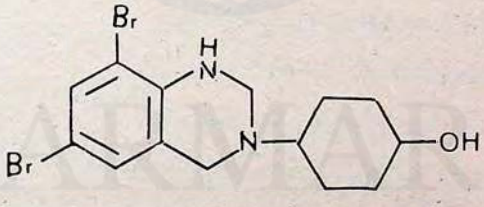
Ambroksol glukuronid

6,8–Dibromo–3–(p–hidroksisikloheksil)tetrahidrokinazolin*

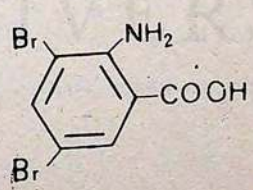
3,5–Dibromoantranilik asid** (N–dealkilasyondan sonra oksidasyon)

3,5 -Dibromoantranilik asid glukuronid

*



**



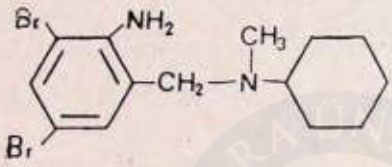
1. Hammer, R., Bozler, G., Jauch, R., Koss, F.W., Arzneimittel–Forsch., 28, 899 (1978).

MARMARA ECZACILIK FAKÜLTESİ YAYINEVİ

Bromhekzin[1] Ekspektoran, mukolitik

2–Amino–3,5–dibromo–N–siklohekzil–N–metilbenzenmetanamin

Hidroklorür tuzu : Bromek, Bromeksin, Bromen, Linktus, Omeksin, Polikaf, Viscol



Demetilbromhekzin (norbromhekzin)

trans–3–Hidroksihekzil–bromhekzin

cis–3–Hidroksihekzil–bromhekzin

trans–4–Hidroksihekzil–bromhekzin

trans–3–Hidroksihekzil–norbromhekzin

cis–3–Hidroksihekzil–norbromhekzin

trans–4–Hidroksihekzil–norbromhekzin

6,8–Dibromo–3–siklohekziltetrahidrokinazolin

6,8–Dibromo–3–(trans–3'–hidroksisiklohekzil)tetrahidrokinazolin

6,8–Dibromo–3–(cis–3'–hidroksisiklohekzil)tetrahidrokinazolin

6,8–Dibromo–3–(trans–4'–hidroksisiklohekzil)tetrahidrokinazolin

1. Jauch, R., Hankwitz, R., Arzneimittel–Forsch., 25, 1954 (1975).

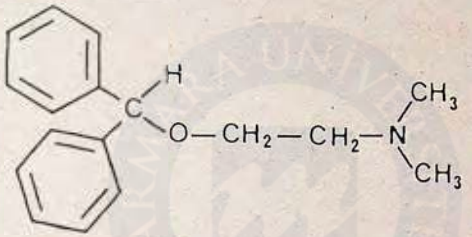
17. ANTİHİSTAMİNİKLER

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Difenhidramin[1] Antihistaminik, Antiemetik

2–Difenilmetoksi–N,N–dimetiletanamin

Hidroklorür tuzu : Allerjin, Asthmadol, Asthmasanol, Benadryl, Benison, Benylin, Caladryl, Ekzakol, Expectol, Fenidin, Fenotral, Cayaben, Hydrillin, Kalmosan, Metorfan, Neo Jucodine, Ovadril, Pereks, Saltazinc, Sedoral, Tanol, Tuseptil, Zerincod



Difenhidramin N–oksid

Demetildifenhidramin

Didemetildifenhidramin

Difenilmetanol

Difenilmetoksiasetik asid (deaminasyondan sonra oksidasyon)

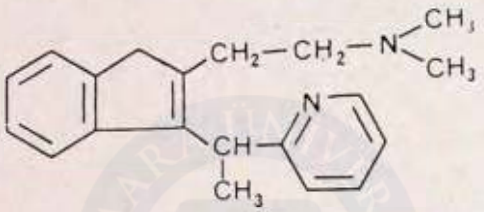
Difenilmetoksiasetik asidin glisin ve glutamin konjugatı

1. Drach, J.C., et al., Proc., Soc. exp. Biol. Med., 135, 849 (1970).

Dimetinden[1]

N,N–Dimetil–3–[1–(2–piridinil)etil]–lH–inden–2–etanamin

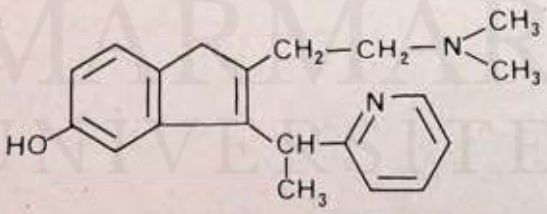
Maleat tuzu : Fenistil, Vibrocil



5–Hidroksidimetinden*

Metoksi–hidroksidimetinden

*



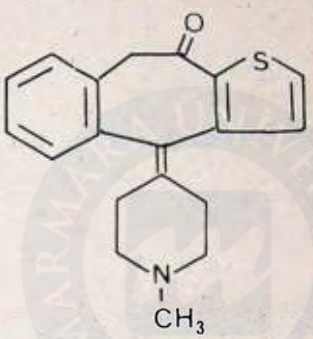
1. De Graeve, J., Van Cantfort, J., Gilard, P., Wermeille, M.M., Arzneimittel–Forsch., 39, 551 (1989).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ketotifen[1] Antihistaminik, Antiasmatik

4,9–Dihidro–4–(1–metil–4–piperidiliden)–10H–benzo [4,5]siklohepta[1,2–b]tiofen–10–on

Astafen, Zaditen



10–Hidroksiketotifen

N–Demetilketotifen (Norketotifen)

10–Hidroksinorketotifen

10–Hidroksiketotifen glukuronid

10–Hidroksinorketotifen glukuronid

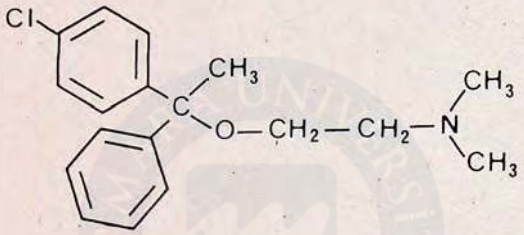
1. Julien–Larose, C., Guerret, M., Lavene, D., Kiechel, J.R., Biomed. Mass Spactrom., 10, 136 (1983).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Klorfenoksamin[1] Antihistaminik

2–[1–(4–Klorofenil)–1–feniletoksi]–N,N–dimetiletanamin

Hidroklorür tuzu : Systral



N–Monodemetilklorfenoksamin

N–Didemetilklorfenoksamin

4–Klorofenilmetilbenziloksiasetik asid (Deaminasyondan sonra oksidasyon)

β–(4–Klorofenilmetilbenziloksi)etanol (Deaminasyondan sonra redüksiyon)

α–(4–Klorofenil)–α–metilbenzil alkol

α–(4–Klorofenil)–α–metil–(o, m, p)–hidroksibenzil alkol

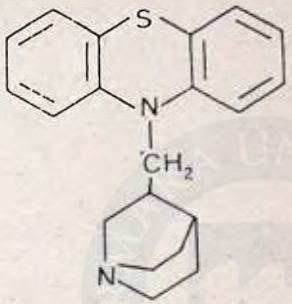
1. Köppel, C., Tenczer, J., Arndt, I., Ibe, K., Arzneimittel–Forsch., 37, 1062 (1987).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mekuitazin[1] Antihistaminik

10–(1–Azabisiklo[2.2.2]okt–3–ilmetil)–10H–fenotiyazin

Primalan



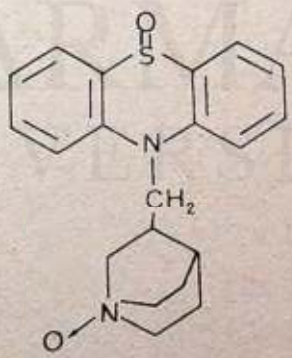
Mekuitazin sülfoksid

Mekuitazin sülfon

Mekuitazin N–oksid (bisiklik halkada)

Mekuitazin N–oksid sülfoksid*

*

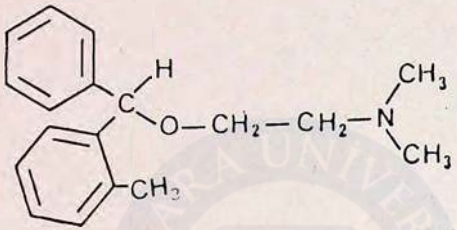


1. Uzan, A., et al., Xenobiotica, 6, 669 (1976).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Orfenadrin[1] Antihistaminik, Antikolinerjik

N,N–Dimetil–2–(2–metilfenil)fenilmetoksi etanamin



N–Monodemetilorfenadrin (Tofenasin)

N,N–Didemetilorfenadrin

Orfenadrin N–oksid

2–Metilbenzhidriloksiasetik asid konjugatı

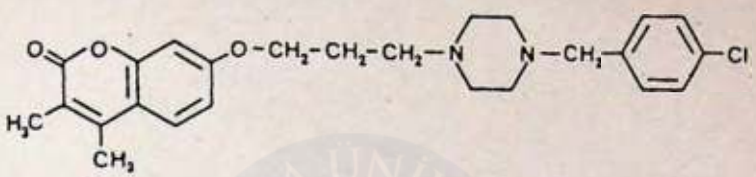
2–Metilbenzhidrol konjugatı

1. Labout, J.J.M., Thijssen, C.T., Hespe, W.,J. Chromatogr., 144 201 (1977).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Pikumast[1] Antihistaminik

3,4–Dimetil–7–[4–(4–klorobenzil)piperazin–1–il]propoksikumarin



3–Hidroksimetilpikumast

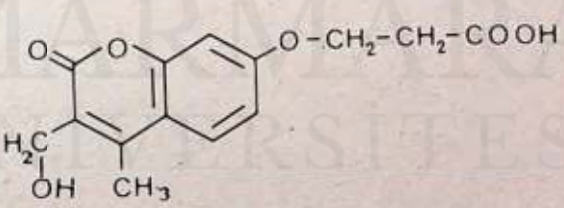
3–Karboksipikumast

3–Hidroksimetil–4–metil–7–[2–(karboksi)etoksi]kumarın*

3,4–Dimetil–7–[2–(karboksi)etoksi]kumarin

3,4–Dimetil–7–hidroksikumarin

*



1. Bosenfelder, E., Neubert, P., Roesch, A., Shaumann, W., Wilhelms, O.H., Arzneimittel–Forsch., 39, 1317 (1989).

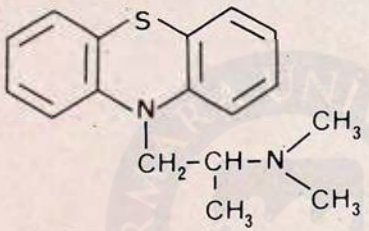
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Antihistaminik

Prometazin[1, 2]

10–(2–dimetilaminopropil)fenotiyazin

Hidroklorür tuzu : Artu, Coveral, Dorfan, Preveral, Sekodin



Prometazin sülfoksid

Monodemetilprometazin (Norprometazin)

Hidroksiprometazin (Aromatik hidroksilasyon)

Hidroksinorprometazin

1. Taylor, G., Houston, J.B., J. Chromatogr., **230**, 194 (1982).

2. Maurer, H., Dfleger, K., Ibid, **306**, 125 (1984).

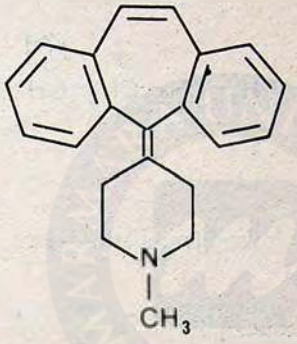
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Siproheptadin[1]

Antihistaminik, Seretonin antagonisti

4–(5H–Dibenzo[a,d]sikloheptен–5–iliden)–1–metilpiperidin

Hidroklorür tuzu : Prakten, Sipraktin, Siprodin



3–Hidroksisiproheptadin (Aromatik hidroksilasyon)

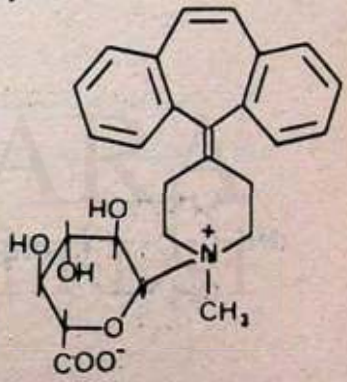
3–Hidroksisiproheptadin glukuronid*

3–Hidroksidemetilsiproheptadin

Demetilsiproheptadin

4–[5H–Dibenzo[a,d]sikloheptен
–5–iliden]–1–metil–2–oksopiperidin

Glukuronik asid ile katernize olmuş metabolit*



1. Porter, C.C., Arison, B.H. Gruber, V.F., Titus, D.C., Vandenheuvel, W.J.A., Drug Metab. 3, 189 (1975).

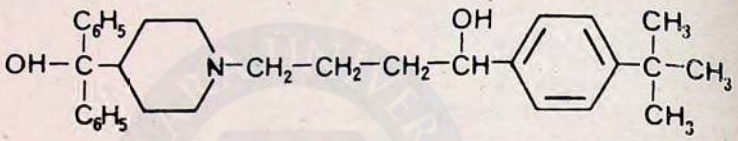
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Antihistaminik

Terfenadin[1]

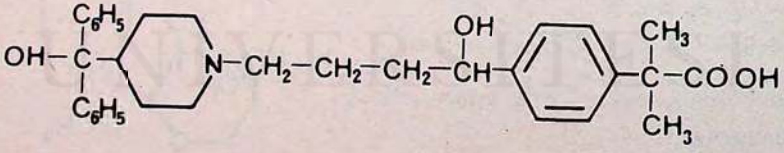
α–[4–(1,1–Dimetiletil)fenil]–4–(hidroksidifenilmetil)–1–piperidinbutanol

Hisfenadin, Refenal, Sanofen, Teradin, Terfena, Terhistin



4–[1–Hidroksi–4–[4–(hidroksidifenilmetil)–1–piperidinil]butil]–α,α–dimetilbenzenasetik asid*

α,α–Difenil–4–piperidinmetanol

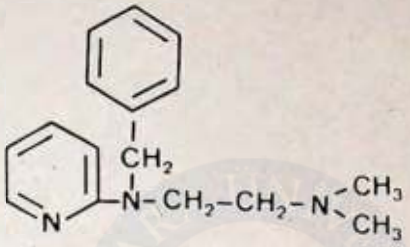


1. Garteiz, D. A., Hook, R.H., Walker, B.J., Okerholm, R.A., Arzneimittel–Forsch., **32**, 1185 (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Tripelenamin[1] Antihistaminik

N,N–Dimetil–N'–(fenilmetil)–N'–2–piridinil–1,2–etandiamin



2–(2–Dimetilaminoetil)aminopiridin

2–(α–Hidroksibenzil)aminopiridin

α–Hidroksitripelenamin

4–Hidroksitripelenamin

2–[3–Metoksi–4–hidroksibenzil(2–dimetilaminoetil)amino]piridin

2–[3–Hidroksi–4–metoksibenzil(2–dimetilaminoetil)amino]piridin

N–(2–Dimetilaminoetil)benzilamin

N–(2–Dimetilaminoetil)–α–hidroksibenzilamin

2–Benzilaminopiridin

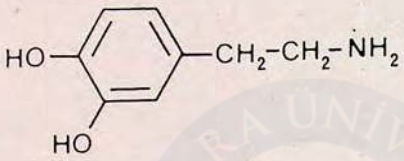
1. Yeh, S.Y., J. Pharm. Sci., 80, 815 (1991).

18. OTONOM SİNİR SİSTEMİ İLAÇLARI

Dopamin[1] α–Sempatomimetik

4–(2–Aminoetil)–1,2–benzendiol

Hidroklorür tuzu : Giludop



4–(2–Amino–l–hidroksietil)–1,2–benzendiol (Norepinefrin)

4–Hidroksi–3–metoksifenilasetik asid (Homovanillik asid)

3–Metoksidopamin

3,4–Dihidroksifenilasetik asid

2–(3,4–Dihidroksifenil)etanol

2–(4–Hidroksi–3–metoksifenil)etanol

3,4–Dihidroksifenilasetik asid 3–glukuronid

3,4–Dihidroksifenilasetik asid 3–sülfat

2–(3,4–Dihidroksifenil)etanol 3–glukuronid

2–(3,4–Dihidroksifenil)etanol 3–sülfat

Dopamin 3–glukuronid

Dopamin 3–sülfat

---

1. Carter, J.E., et al., Analytical Profiles of Drug Substances, 11, 257, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1982).

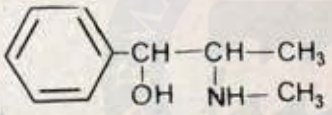
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Efedrin[1]

İndirekt Sempatomimetik

α–[1–(Metilamino)etil]benzenmetanol

Hidroklorür tuzu : Antiastım, Antibeksin, Arkodin, Artu, Asmac, Asthmadol, Astma Sanol, Bambino, Benzokodin, Brodil, Broksin, Codeinal, Corex, Deltarhinol, Dephedrin, Efedra, Efedrin Arsan, Efedrin–Gürsoy, Efedrin–Radium, Efetal, Efranol, Ephedramine, Ephedrin, Fenokodin, Griban, Hemoralgine, Kaf, Kodis, Latusin, Ludicodine, Metorfan, Neo–Astmadol, Neocodin, Neo Jucodine, Pektokodin, Penikin, Pereks, Pirasmin, Pulnase, Radyocodin, Sekodin, Sulfarhin, Syrocol, Teofedrin, Tusipan, Ultracain–DS



N–Demetilefedrin (Norefedrin)

l–Fenil–l–hidroksiaseton konjugatları

Benzoik asid

Hipürik asid

l–Fenilpropan–1,2–diol

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

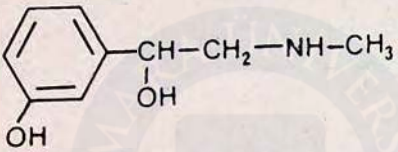
1. Ali, S.L., Analytical Profiles of Drug Substances, 15, 233, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1986).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenilefrin[1] Sempatomimetik, Midriyatik

(R)–3–Hidroksi–α–[(metilamino)metil]benzenmetanol

Hidroklorür tuzu : Arbitus, Biephamidliquifilm, Coldeks, Deflu, Degrip, Deksan, Dorfan, Dristan, Fenilefrin, Graneodin, Nostil, Onadron, Peditus, Prefrin, Vibrocil



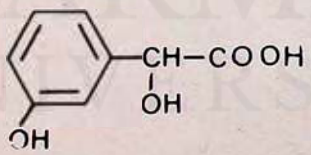
Fenilefrin sülfat

Fenilefrin glukuronid

m–Hidroksimandelik asid* (deaminasyondan sonra oksidasyon)

m–Hidroksifenilglikol sülfat

*

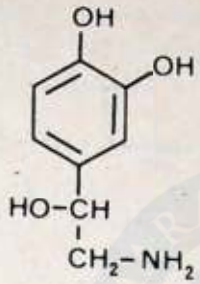


1. İbrahim, K.E., Midgley, J.M., Crowley, J.R., Williams, C.M., J. Pharm. Pharmacol., 35, 144 (1983).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Levarterenol, norepinefrin[1] Sempatomimetik

4-(2-Amino-1-hidroksietil)-1,2-benzendiol



α-(3,4-Dihidroksifenil)-α-hidroksiasetik asid (Deaminasyondan sonra oksidasyon)

2-Hidroksi-2-(3-metoksi-4-hidroksifenil)etilamin

α-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-α-hidroksiasetik asid

1-(3,4-Dihidroksifenil)-1,2-etandiol

1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-1,2-etandiol

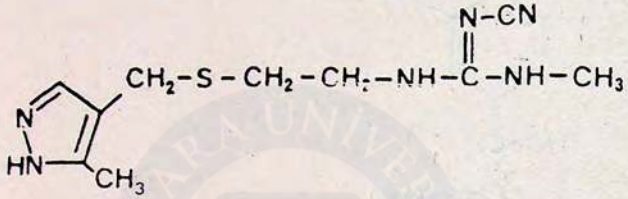
1. Wilson, T.D., Analytical Profiles of Drug Substances, 11, 555, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1982).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Simetidin[1] H_2–Reseptör antagonisti

N–Siyano–N'–metil–N'' –[2–[[(5–metil–lH–imidazol–4–il)metil] tiyo]etil]guanidin

Simetin, Tagamet, Ulkamet

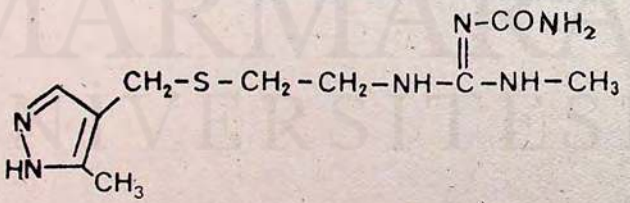


Simetidin sülfoksid

5–Hidroksimetilsimetidin

N–Karbamoilsimetidin* (Siyano grubunun hidrolizi)

*



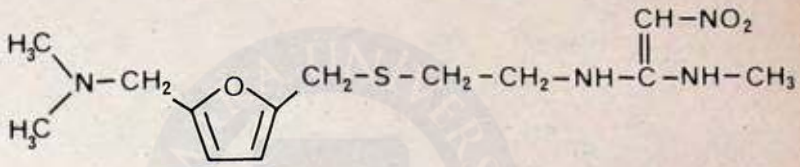
1. Taylor, D.C., Cresswell, P.R., Batlett, D.C., Drug Metab. Dispos., 6, 21 (1978).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Ranitidin[1] H_2–Reseptör antagonisti

N–[2–[[[5–[(Dimetilamino)metil]–2–furanil]metil]tiyo]etil]–N'–metil–2–nitro–1,1–etendiamin

Mideran, Raneks, Ranidif, Ranit, Ranitab, Ranitine, Ranobel, Santonal, Ulcuran, Zandid, Zantac

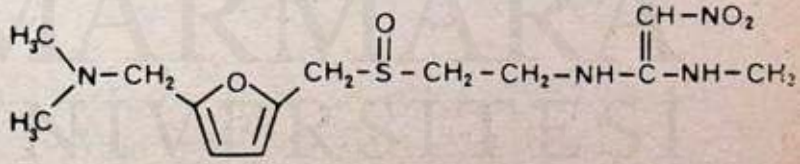


Ranitidin N–oksid

Ranitidin sülfoksid*

Demetilranitidin

*



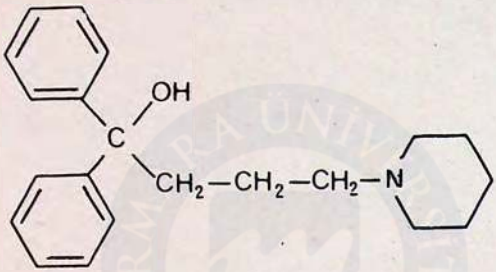
1. Carey, P.F., Martin, L.E., Owen, P.E., J. Chromatogr., 225, 161 (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Antiemetik

Difenidol[1]

α,α–Difenil–l–piperidinbutanol



N–(4,4–Difenil–4–hidroksibutil)–δ–aminopentanoik asid

Difenidol glukuronid

α–(4–Hidroksifenil)–α–fenil–l–piperidinbutanol

α,α–bis(4–Hidroksifenil)–l–piperidinbutanol

α,α–Difenil–2–oksopiperidin–l–ilbutanol

1. Kaiser, C., Swagzdis, J.E., Flanagan, T.L., Lester, B.M., Burghard, G.L., Green, H., J. Med. Chem., 15, 1146 (1972).

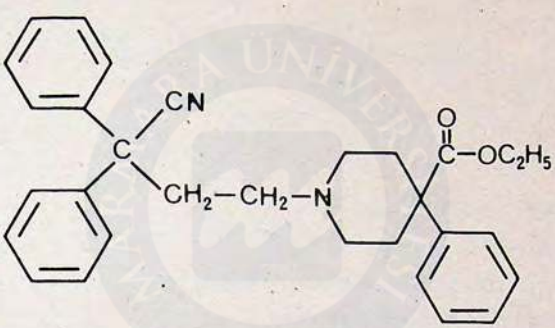
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Difenoksilat[1]

Antiperistaltik etkili antidiyaretik

1–(3–Siyano–3,3–difenilpropil)–4–fenil–4–piperidinkarboksilik asid etil esteri

Hidroklorür tuzu : Diyatab, Lomotil



1–(3–Siyano–3,3–difenilpropil)–4–fenil–4–piperidinkarboksilik asid (Difenoksilik asid)

1–[3–Siyano–3–(hidroksi)fenil–3–fenilpropil]–4–fenil–4–piperidinkarboksilik asid

1–(3–Karbamoil–3,3–difenilpropil)–4–fenil–4–piperidinkarboksilik asid (–CN grubunun hidrolizi)

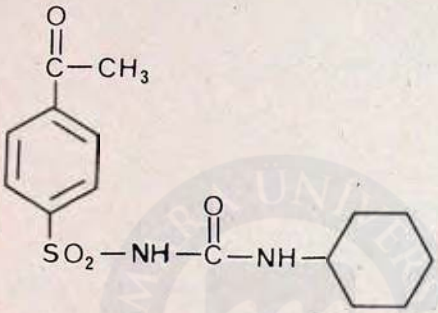
1–(3,3–Difenilpropil)–4–fenil–4–piperidinkarboksilik asid

1. Karim, A., Garden, G., Trager, W., J. Pharmacol. Exp. Ther., 177, 546 (1971).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Asetohekzamid[1] Antidiyabetik

4–Asetil–N–[(sikloheksilamino) karbonil]benzensülfonamid



(–)–l–Hidroksihekzamid*

4'–trans–Hidroksiasetohekzamid

4'–trans–Hdiroksi–l–hidroksihekmazid

4'–cis–Hidroksiasetohekzamid

4'–cis–Hidroksi–l–hidroksihekzamid

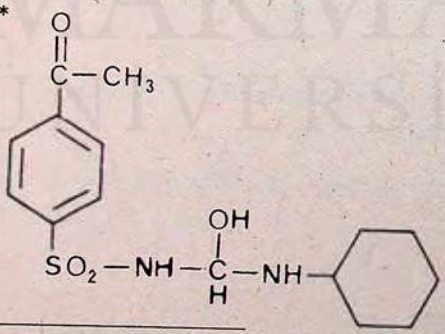
3'–trans–Hidroksiasetohekzamid

3'–trans–Hidroksi–l–hidroksihekzamid

3'–cis–Hidroksiasetohekzamid

3'–cis–Hidroksi–l–hidroksihekmazid

*



1. Shafer, C.E., Analytical Profiles of Drug Substances, 1, 10, Florey, K., Ed. Academic Press, New York (1972).

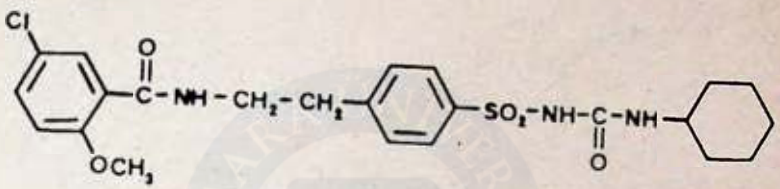
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Glibenklamid[1]

Antidiyabetik

5–Kloro–N–[2–[4–[[[(siklohekzilamino)karbonil]amino]sülfonil]–fenil]etil]–2–metoksibenzamid

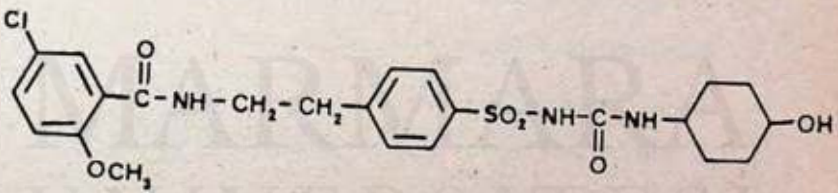
Benglamid, Diyaben, Eugliben, Gliben



4–trans–Hidroksiglibenklamid*

3–cis–Hidroksiglibenklamid

*



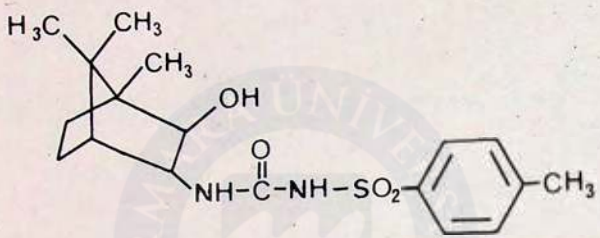
1. Florey, K., Analytical Profiles of Drug Substances, 10, 337, Ed. Academic Press, New York (1981).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Glibornurid[1] Antidiyabetik

N–[[3–(Hidroksi–4,7,7–trimetilbisiklo[2.2.1]hept–2–il)amino]–karbonil]–4–metilbenzensülfonamid

Glutril



p–Hidroksimetilglibornurid

p–Karboksiglibornurid

8–Hidroksiglibornurid

9–Hidroksiglibornurid

10–Hidroksiglibornurid

Bisiklik halkada konumu saptanamayan hidroksiglibornurid

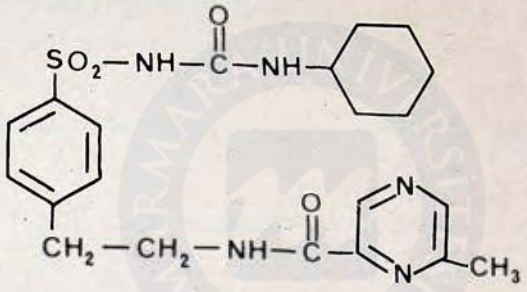
1. Bigler, V.F., Quitt, P., Vecchi, M., Vetter, W., Arzneimittel–Forsch., 22, 2191 (1972).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Glipizid[1] Antidiyabetik

N–[2–[4–[[[(Siklohekzilamino)karbonil]amino]sülfonil]fenil]etil]–5–metilpirazinkarboksamid

Minidiab



4–trans–Hidroksisiklohekzilglipizid

3–cis–Hidroksisiklohekzilglipizid

N–4–(2–Asetilaminoetil)benzensülfonil–N'–siklohekzilüre (amid grubunun hidrolizinden sonra asetilasyon)

N–(4–Karboksibenzensülfonil)–N'–siklohekzilüre

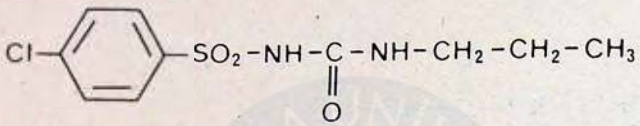
1. Goldaniga, G.C., Marsone, C., Pinezzola, E., Valzelli, G., Ambrogi, V., Arzneimittel–Forsch., 23, 242 (1973).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Klorpropamid[1] Antidiyabetik

4–Kloro–N–[(propilamino)karbonil]benzensülfonamid

Diabinase, Orabines, Orbin



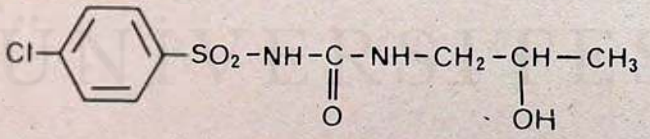
4–Klorobenzensülfonamid

[(4–Klorofenil)sülfonil]üre

1–[(4–Klorofenil)sülfonil]–3–(2–hidroksipropil)üre* (2–Hidroksiklorpropamid)

1–[(4–Klorofenil)sülfonil]–3–(3–hidroksipropil)üre (3–Hidroksiklorpropamid)

*



1. Thomas, R.C., Judy, R.W., J. Med. Chem., 15, 964 (1972).

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- İNDEKS -

- A -

Aflatoksin B_1, 16
Aktif metabolit, 2
Aldehit ve ketonların redüksiyonu, 4
Alifatik ve alisiklik hidroksilasyon, 4
Alifatik ve alisiklik karbon atomlarının oksidasyonu, 10
Allilik hidroksilasyon, 4, 13
Allilik karbon atomlarının oksidasyonu, 13
Allobarbital, 15
Allopurinol, 151
Alprazolam, 114
Alprenolol, 78
Amantadin, 39, 70
Ambroksol, 231
Amfetamin, 19, 77
Amidler, 4
Amidlerin hidrolizi, 4, 50
Amidlerin oksidasyonu, 33
Aminoasit konjugasyonu, 4, 61
4–Aminobenzoik asid, 65
4–Aminobifenil, 79
2–Aminofluoren, 79
Aminoglutetimid, 39, 197
7–Aminoklonazepam, 65
5–Amino metronidazol, 65

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Aminopirin, 76
3–Amino–1,2,4–triazol, 74
Amitriptilin, 27, 78, 136
Amlodipin, 40, 41, 203
Amoksapin, 137
Analjezikler, 151
Androjenler, 76
3,5–Androstadien–3,17–dion, 56
Anileridin, 171
Anilin, 28, 57, 58
Antibiyotikler ve diğer kemoterapötikler, 181
Antidepresanlar, 136
Antidiyabetik ilaçlar, 252
Antiepileptikler, 108
Antihistaminikler, 233
Antipirin, 76
Arenoksit, 6, 7
Aromatik aminler ve heterosiklik azot içeren yapılar, 4
Aromatik amin ve heterosiklik azotlu bileşiklerin oksidasyonu, 28
Aromatik bileşiklerin oksidasyonu, 6
Aromatik hidroksilasyon, 4, 6
Asebutolol, 219
Asetaminofen, 35, 36, 56, 59, 152
2– Asetilaminofluoren, 34
Asetilasyon, 4, 64
Asetilasyon polimorfizmi, 66, 78
Asetohekzamid, 252
Aspirin, 48, 76, 153

Atenolol, 11, 220
Atropin, 49
Azatiyoprin, 64, 202

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- B -

Benidiptin, 40
Benzidin, 79
Benzilik hidroksilasyon, 4, 13
Benzilik karbon atomlarının oksidasyonu, 13
N–Benzil–2,4,6–trimetil anilin, 31
Benzoik asid, 56, 62
Benzo[a]piren, 2, 7
Beslenme, 75
Bilirubin, 56
Biyotransformasyon reaksiyonları, 4
Bromhekzin, 232
Bufuralol, 78
Bumetanid, 215
Bunitrolol, 22, 221
Bunolol, 222
Buspirin, 115

- C -

Cinsiyet, 76

- D -

Dapson, 28, 65
Debrizokin, 78

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Dehalojenasyon, 39
Dehidrojenasyon, 39
Dekstrometorfan, 228
Desipramin, 57, 78
Desülfürasyon, 37
Diazepam, 116
Difenhidramin, 27, 233
Difenidol, 27, 250
Difenoksilat, 251
Diğer oksidatif reaksiyonlar, 3
Diğer redüktif reaksiyonlar, 3, 39, 46
Diklofenak, 10
2,4–Dikloro–6–fenil–fenoksietilamin, 74
Dikumarol, 74
Diltiazem, 21, 27, 49, 204
2,3–Dimerkapto–1–propanol (BAL), 71
Dimetilamfetamin, 27
p–Dimetilaminoazobenzen, 3
7,12–Dimetil [a] antrasen, 2, 7
Dimetinden, 234
Dipiron, 154
Disulfiram, 47, 73
Ditazol, 155
Dobutamin, 69
Doksepin, 27, 138
S (–) - Dopa
Dopamin, 19, 67

- E -

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Efedrin, 245
Enzim inhibisyonu yapan ajanlar, 73
Enzim indüksiyonu yapan ajanlar, 72
Epoksidlerin hidratasyonu, 4, 52
Epoksid metabolitleri, 52
Esterlerin hidrolizi, 4, 48
Estrojenler, 76
Etinamat, 12, 99
Etofenamat, 156
Etotoin, 108

- F -

I. Faz reaksiyonları, 3, 5
II. Faz reaksiyonları, 3, 53
Fenasetin, 36, 78
Fenazon, 157
Fenazopiridin, 158
Fendimetrazin, 27
Fenelzin, 66, 79
Fenetidin, 28
Fenetilin, 148
Fenfluramin, 23
Fenformin, 78
Fenilbutazon, 57, 74, 159
Fenilefrin, 246
5-Fenilhidantoin, 51
Fenitoin, 74, 77, 79

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Fenobarbital, 70, 72, 73, 100
Fenol, 56
Flufenamik asid, 160
Flufenazin, 56, 127
Flunitrazepam, 44, 101
Flupentiksol, 128
Folkodin, 229
Fonksiyonel gruplar, 85
Fosgen, 41
Furazolidon, 44, 184
Furosemid, 216

- G -

Gallopamil, 205
Genel anestezikler, 94
Genetik faktörler, 77
Genetik polimorfizm, 78
Glibenklamid, 12, 253
Glibornurid, 254
Glipizid, 255
Glukuronidasyon, 4, 53, 55
Glukuronik asidle konjugasyon, 4, 53
Glutatyon veya merkapturik asid konjugasyonu, 4, 62
Glutetimid, 17, 79, 81 , 102
Griseofulvin, 190
Guanoksan, 78

- H -

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Halazepam, 17, 117
Haloperidol, 126
Heroin, 48, 172
Heksobarbital, 14, 76, 79
Hidralazin, 65, 79, 206
10–Hidroksiamitriptilin, 57
N–Hidroksidapson, 56
2–Hidroksi–17–α–etinilestradiol, 70
4–Hidroksikumarin, 56
Hidroksilamin, 23, 44
N–hidroksil–2–asetilaminofluoren, 56
Hidroksizin, 27
Hidrolitik reaksiyonlar, 4,, 47
Hidroliz, 47
Hipnotikler, 99
Histamin, 66, 67

- İ -

İbuprofen, 79, 61
İlaçların biotransformasyonunu etkileyen kimyasal ve biolojik faktörler, 72
İminyum iyonu, 26
İmipramun, 27, 139
İndometasin, 37, 56, 162
1–(2–isopropil fenil) imidazol, 74
İzokarboksazid, 140
İzomazol, 47

İzoniazid, 62, 65, 67, 74, 79, 192
İzopreterenol, 70
İzosorbid monohidrat, 56

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- K -

Kafein, 149
Kalp–Damar Sistemi İlaçlar, 203
Karbamat glukuronid, 54
Karbamazepin, 15, 53, 109
Karbinol amin, 20, 26
Karboksifosfamid, 34
Karbon–azot içeren yapıların oksidasyonu, 4, 18
Karbon–kükürt içeren yapıların oksidasyonu, 4, 37
Karbon–oksijen içeren yapıların oksidasyonu, 4, 36
Karbonil gruplarını redüksiyonu, 42
Karbonil ve imin gruplarına göre a–karbon atomunda hidroksilasyon, 4, 16
Kebuzon, 163
Ketamin, 79, 94
Ketanserin, 43, 207
Ketobemidon, 24, 174
Ketotifen, 25, 235
Kinidin, 14
Klindamisin, 50
Klofibrat, 227
Klormezanon, 52, 119
Klomifen, 27
Klonazepam, 44, 79, 110

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Kloral hidrat, 42
Kloramfenikol, 44, 56, 73, 74, 181
Kloramfenikol palmitat, 2, 3
Klordiazepoksid, 118
Klorfenoksamin, 236
Klorfentermin, 39
Klormezanon, 2
4–Kloro amfetamin, 8
3–Kloro–4–hidroksiamfetamin, 8
Kloro form, 41
Kloroguamid, 2
Klorokin, 27, 196
Kloroksazon, 97
Klorpromazin, 27, 129
Klorpropamid, 33, 256
Klorprotiksen, 21, 27, 130
Klorsiklizin, 27
Kobalt klorür, 74
Kodein, 27, 36, 77, 173
Kotinin, 32
Kuazepam, 38, 120

– L –

Labetalol, 56, 223
Laktam, 26
Levarterenol, 247
Levodopa, 113
Lidokain, 21, 27, 51 , 95

Lokal anestezikler, 95
Loksapin, 24, 131
Lorazepam, 56, 121
Lormetazepam, 103

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- M -

Malation, 39
Maprotilin, 21, 141
Mebendazol, 195
Medazepam, 122
Mefobarbital, 33, 111
Mefrusid, 217
Mekuitazin, 237
Meperidin, 25, 27, 50, 180
Mepivakain, 25, 96
Meprobamat, 57, 123
Meptazinol, 56, 164
2–Merkaptobenzotiyazol, 57
6–Merkaptopurin, 71
Meskalin, 37, 66
Metadon, 43, 175
Metakualon, 33, 104
N–Metil–4–aminoazobenzen, 30
Metilasyon, 67
Metilefedrin, 27
Metilfenidat, 150
3–Metilkolantren, 73
6–Metil merkaptopurin, 37
Metimazol, 57

Metipirilon, 40, 106
Metirapon, 74
Metoprolol, 11, 37, 78, 224
Metotreksat, 198
Metronidazol, 44, 134
Mianserin, 25, 142
Midazolam, 105
Mikonazol, 131
Minoksidil, 12, 208
Morfin, 25, 27, 36, 46, 56, 58, 70, 79, 176

- N -

2–Naftilamin, 58
Nalidiksik asid, 185
Nalokson, 56, 177
Nalorfin, 43
Naproksen, 165
Narkotik analjezikler, 171
Nifedipin, 40, 210
Niketamid, 32
Nikotin, 71, 76
Nitrazepam, 107
Nitrenyum, 34
Nitron, 23
Nitro ve azo gruplarının redüksiyonu, 4, 43
Nitrozo metabolitleri, 39, 44
N–Metilasyon, 71
N–Oksidasyon, 32

N–Oksit, 23
Nomifensin, 25, 27, 143
Norepinefrin, 69, 247
Nortriptilin, 21, 78, 144
Nöroleptikler, 126
N–Sülfatasyon, 58

– O –

O–Dealkilasyon, 36
O–Glukuronitler, 56
Oksazepam, 124
Oksidasyon polimorfizmi, 78
Oksidatif reaksiyonlar, 4, 5
Oksidatif deaminasyon, 42
Oksikodon, 178
Oksprenolol, 71
Olefinlerin oksidasyonu, 4, 14
O–Metilasyon, 70
Opipramol, 53, 145
Orfenadrin, 27, 238
O–sülfatasyon, 58
Otonom sinir sistemi ilaçları, 244

– P –

Papaverin, 212
PAPS, 59
Paratiyon, 39
Parkisonda kullanılan ilaçlar, 113

Pentazosin, 14, 179
Pentobarbital, 11
Pentoksifilin, 211
Perazin, 25, 27, 132
Perfenazin, 133
Perindopril, 50
Petidin, 180
Pikumast, 239
Pimozid, 134
Pindolol, 60
Piperanil butoksid, 74
Pirazinamid, 193
Piridoksal, 42
Pirimidon, 112
Piroksikam, 166
Prazepam, 125
Prazosin, 37, 209
Pregnenolon–16–α–karbonitril, 73
Prilokain, 97
Primer alifatik aminler, 4
Primer alifatik aminlerin oksidasyonu, 18
Probenesid, 167
Prodrug, 3, 49
Prokain, 48, 76
Prokainamid, 51, 79, 213
Prokarbazin, 199
Prolintan, 26
Promazin, 27

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Prometazin, 240
Prontosil, 2, 45
Propiltiyourasil, 57, 71
Propranolol, 56, 78, 80, 225
Protriptilin, 53

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

- R -

Ramipril, 50
Ranitidin, 27, 37, 249
Redüktif reaksiyonlar, 4, 42
Regioselektivite, 81

- S -

Salbutamol, 59
Santral etkili kas gevşeticiler, 98
Santral stimülanlar, 148
S–Dealkilasyon, 37
Sefalotin, 182
Sekonder alifatik aminler, 4
Sekonder alifatik aminlerin oksidasyonu, 20
Serotonin, 67
Siklofosfamid, 34, 79, 200
Simetidin, 248
Sindirim sistemi ilaçları, 248
Siprofloksazin, 27, 59, 183
Siproheptadin, 26, 53, 57, 241
Sitokrom, P-450, 5, 32
SKF–525 A (proadifen), 74

S–Metilasyon, 71
S–Oksidasyon, 37
Solunum Sistemi İlaçları, 228
Spartein, 78
Stereokimyasal faktörlerin ilaç biotransformasyonu üzerindeki etkileri, 79
Stereoselektivite, 80
Stilben, 16
Stiren, 15
Sulindak, 168
Sülfadiazin, 65, 186
Sülfadimetoksin, 57
Sülfametazin, 79
Sülfametazol, 57
Sülfametoksazol, 187
Sülfanilamid, 28, 57, 79
Sülfapiridin, 79
Sülfasalazin, 46, 79, 188
Sülfatasyon, 4, 58
Sülfat konjugasyonu, 4, 58
Sülfinpirazon, 9, 47, 57, 169
Sülfizoksazol, 57

– T –

Tamoksifen, 201
Teofilin, 230
Terbutalin, 59
Terfenadin, 242

Tersiyer alifatik aminler, 4
Tersiyer alifatik ve alisiklik aminlerin oksidasyonu, 23
Tetrahidrokanabinol, 40, 57
Timolol, 22, 78, 226
Tiyofenol, 57
Tiyoridazin, 38, 135
Tolbutamid, 13
Transkilizanlar, 114
Trazodon, 27, 146
Triamteren, 218
Trifluoroasetil klorür, 40
Trimetporim, 32, 37, 81, 189
Trimipramin, 147
Tripelenamin, 57, 243
Triptamin, 19
Tür ve soy farklılıkları

- V -

Valproik asit, 56
Varfarin, 79
Verapamül, 214

- Y -

Yaş, 76

- Z -

Zomepirak, 170

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

ISBN : 975 – 400 – 078 – 6

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TEKNİK EĞİTİM FAKÜLTESİ
DÖNER SERMAYE İŞLETMESİ
MATBAA BİRİMİNDE BASILMIŞTIR.