

Antidiyabetik Etkili Sülfonilüre Grubu Bileşikler

Rahmiye ERTAN*^o, Oya BOZDAĞ*

Antidiyabetik Etkili Sülfonilüre Grubu Bileşikler

Özet : İnsülin sentezine etki göstermeksizin insülin salınımını artıran sülfonilüre türevleri, 1956 yılından beri oral antidiyabetik bileşikler olarak kullanılmaktadır. Bu derlemede, sülfonilüre türevlerinin antidiyabetik etkileri, yapı-aktivite ilişkileri, metabolizmaları, sentez yöntemleri ve çeşitli spektral verileri değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sülfonilüre türevleri, antidiyabetik etki, yapı-aktivite ilişkileri, metabolizma, sentez, spektral veriler

Geliş Tarihi : 1.03.1999

Düzeltilme Tarihi : 13.04.1999

Kabul Tarihi : 14.05.1999

Sulfonyl urea compounds possessing Antidiabetic Activity
Summary : Sulfonylurea derivatives which have been used as oral antidiabetic agents since 1956 increase insulin secretion without affecting insulin synthesis. In this study, antidiabetic effects, structure-activity relationship, metabolism, synthesis and various spectral data of sulfonylurea derivatives have been evaluated.

Key words: Sulfonylurea derivatives, antidiabetic effects, structure-activity relationship, metabolism, synthesis, spectral data

GİRİŞ

Mutlak veya nisbi insülin eksikliği ve hiperglisemi ile karakterize edilen, karbohidrat yanı sıra, protein ve lipit metabolizma bozuklukları ile sonuçta bazı vasküler hastalıklar riski doğuran bir sendrom olarak tanımlanan ve kısaca "Diyabet" olarak ifade edilen Diabetes Mellitus, klinik bulgulara göre "Tip 1 Diyabet" ve "Tip 2 Diyabet" olarak sınıflandırılmaktadır¹⁻³.

Diyabet tedavisinde hedef, hipergliseminin mümkün olduğu ölçüde normal sınırlara düşürülmesi ve bu sınırlarda tutulmasıdır. Bu amaçla yapılan sistemli araştırmalar 1920'li yıllarda insülinin yararlanılabileceğini ortaya koymuştur⁴. 1923 yılından beri klinik kullanımı olan insülinin polipeptid yapıda olması hem oral kullanıma olanak vermemekte hem de doğal kaynaklardan saflaştırma ve saklama problemlerini birlikte getirmektedir⁵. Ayrıca zamanla insüline rezistans gelişimi ve ortaya çıkan allerjik istenmeyen etkilerinin olması insülin kullanımında belli başlı dezavantajları teşkil etmektedir. Bu nedenlerle de birçok araştırmacının, vakaların büyük bölümünü oluşturan tip 2 diyabet⁶ tedavisinde özellikle oral olarak kullanılabilecek antidiyabetik geliştirme çabaları görülmektedir. Günümüzde, farklı kimyasal yapıya sahip birçok bileşiği içeren bu grup ilaçlar, kimyasal yapılarına göre bazı kaynaklar^{2,7,8} göz önüne alınarak şu şekilde sınıflandırılabilirler:

1) Sülfonilüreler (SÜ'ler), 2) Biguanidler, 3) Aldoza re-

* Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan, Ankara-Türkiye

^o Correspondence

düktaz enzim inhibitörleri, 4)Alfa-glukozidaz inhibitörleri, 5)İnsüline duyarlılığı artırıcılar (Tiyazolidindionlar) ve 6)Geliştirilmekte olan diğer türevler. Ayrıca bu bölümde hastalara önerilen tedavi rejiminde yer alan 7)"Tatlandırıcılar"dan da bahsedilebilir⁷. Bu derlemede bu grup bileşiklerden sadece SÜ'lerin biyolojik etkileri, yapı-etki ilişkileri, metabolizmaları, sentez yöntemleri ve spektral analizleri ele alınarak incelenecektir.

1935-1955 yılları arasındaki 20 yıllık zaman dilimi içerisinde, bazı sülfonamid türevlerinin kan şekerini düşürücü özellikleri keşfedilmiş ve bunların olası antidiyabetik etki mekanizmaları aydınlatılmaya çalışılmıştır⁹.

Bu alanda ilk olarak 1937'de, bazı sentetik kükürtlü bileşiklerden 4 ve 5-metil-tiyimidazolün hipoglisemik etkileri incelenmiş ve bunların etki güçlerinin insülin molekülünün sistin amino asidindeki gibi "kükürt" atomunun varlığına bağlı olabileceği belirtilmiştir⁹. Sonraki yıllarda, tifolu hastalarda, 2-(4-aminobenzen-sulfonamido)-5-izopropiltiyodiazolün (IPTD) (Formül 1) antibakteriyal etkilerinin incelenmesi sırasında hastaların kan şekerinin düştüğü hatta ölümcül komaya neden olan hipogliseminin ortaya çıktığı gözlenmiştir^{1,7,9-11}.



Formül 1

IPTD ve buna benzer "H₂N-Aril-SO₂-NH-Heterohalka" genel yapısına uygun klasik sülfonamid bileşiklerinin hipoglisemik etkileri doğrulanmış, 1946'da hipoglisemik sülfonamidlerin olası etki mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır^{7,9-11}. 1946'da, sülfonamidlerin siklopropil türevi ele alınarak bu konudaki açıklamalar doğrulanmıştır⁹.

1953-1954 yılları arasında yeni sülfonamid bileşikleri sentez edilmiş ve bunların normal deney hayvanlarında hipoglisemik etkilerinin olduğu görülmüştür. SÜ'ler olarak adlandırılan bu bi-

leşiklerden karbutamid antibakteriyal sülfonamidler gibi aromatik primer amin içerirken, onu takip eden tolbutamid'de primer amin grubu yerini metil CH₃ grubuna bırakmıştır. Böylece tolbutamid türevi ile antibakteriyal etki gerilerken hipoglisemik aktivite başlıca etki haline dönüşmüştür⁹.

Diyabetli hastalarda yapılan akut ve kronik klinik incelemeler, 1956 sonlarında in vitro deneyler, in vivo hayvan deneyleri, yapıca antibakteriyal sülfonamidlere benzeyen, fakat antibakteriyal etki göstermeyen SÜ'lerin hipoglisemik bileşikler olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur⁹.

Tablo 1 incelendiğinde, SÜ'lerin genel formüllerinde, çerçeve içine alınan ortak kimyasal yapıya bağlı R₁ ile verilen alkil veya siklo alkil gruplar: n-butil, n-propil, sikloheksil veya 4-Me-sikloheksil gibi tümü ile lipofil grupların varlığı görülürken bazı türevlerde de bu lipofil kalıntılar, alkol grubu gibi hidrofil bir merkez (glibornurid) bazik azot atomu taşıyan perhidroazepinil (tolazamid, glisoksepid) veya 1-azabisiklo[3.3.0]oktil (glıklazid) grupları içermektedir. Bu son üç türev için hidrazinik bir yan zincir taşıyor da denebilir^{7,12}. Oysa aromatik halkaya bağlı R grupları ilk türevlerde basitçe -NH₂, -CH₃, Cl-, -asetil ve alınması gereken her bir doz 250-500 mg arasında iken; karbonil, amid veya imid grupları aracılığı ile süstitüe halkalar taşıyan [örneğin, amidoetil (glipizid, glibenklamid, glisoksepid) veya imidoetil (glikidon)] türevlerin 1,25-30.0 mg gibi çok küçük dozlarda da etkili oldukları gösterilmiştir^{2,7,12}.

Bilindiği gibi bazı ilaç gruplarında kronolojik sıralamada, daha sonra elde edilenlerde önemli farklılıklara ulaşılmış ise bu türevler için "bir sonraki kuşak" deyimi ile sınıflandırma yapılabilmektedir. SÜ'ler için de bugün karbutamid, tolbutamid, klorpropamid, asetoheksamid, tolazamid için "Birinci kuşak SÜ'ler", bunların dışında kalan yeni türevler için de "ikinci kuşak SÜ'ler" sınıflandırılması yapılmaktadır^{1,2,13-15}.

Gliburid, 1969; glipizid, 1973¹⁶; glıklazid 1980 yılında Avrupa'da¹⁷; tedavi alanına girmiştir. Gliburid

(Amerika Birleşik Devletleri dışındaki ülkelerde glibenklamid jenerik adı ile bilinmektedir) ve glipizid Amerika Birleşik Devletlerinde tedaviye 1984 yılında girmiştir^{16,18}. Amerika Birleşik Devletlerinde, tip 2 diyabetli hastaların % 40'ının tedavisinde SÜ'lerin kullanıldığı görülmektedir^{10,19,20}.

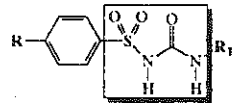

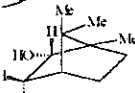



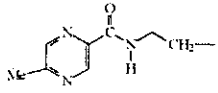

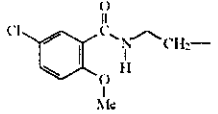

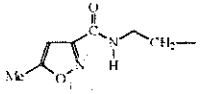

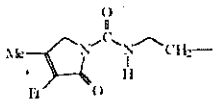

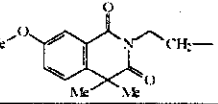

Oral antidiyabetik bileşikler arasında tip 2 diyabet tedavisinde yaygın kullanıma sahip SÜ'lerin hipoglisemik etki mekanizması, pankreatik ve ekstra pankreatik etkileri şu şekilde açıklanmaktadır:

Pankreatik etkileri;

- İnsülin salınımını artırmak^{10,21-27},
- Glukagon salınımını azaltmak^{10,23,25,27-29},
- Somatostatin salınımını artırmak^{1,25,28} şeklinde açıklanmıştır.

SÜ'ler, pankreasın beta hücrelerinden insülin salgılanmasını artırır. Böylece insülinin etkilerine benzer etkiler oluştururlar. Beta hücrelerinde insülin sentezi üzerine etkileri yoktur. Sentez edilip veziküller içine depolanmış insülin salınımını artırır^{10,27,30,31}. Glukoz gibi beta hücrelerini de-

Tablo 1. Başlıca SÜ türevleri

Bileşik			Doz (mg) 1 komprime
	R	R1	
Karbutamid	H ₂ N-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	500
Tolbutamid	Me-	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	500
Klorpropamid	Cl-	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	250
Metaheksamid	Me- ve (m-NH ₂)-		50
Glibornurid	Me-		25
Gliklazid	Me-		80
Asetoheksamid	Me-CO-		500
Tolazamid	Me-		100 200
Glipizid			5
Glibenklamid (Gliburid)			5 2,5 1,25
Glisoksepid			4
Glimepid* HOE 490			
Glikidon			30

*Faz III deneyleri devam etmektedir.

polarize ederek Ca^{++} 'un hücre içine girişini ve hücre içinde mobilizasyonunu artırır. ATP'ye-duyarlı potasyum kanalları, hücre içinde doğal olarak oluşan ATP tarafından kapatılır, ADP tarafından açılır. Bu kanallar beta hücrelerinin doğal uyararı olan glukoz tarafından indirekt bir şekilde kapatılır. SÜ'ler düşük konsantrasyonlarda bile bu kanalları direkt etkileri ile selektif olarak bloke ederek depolarizasyona neden olurlar. Depolarizasyon, membrandaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarını açarak hücre içine Ca^{++} girişini sağlar. Kalmodulin'e bağlanan Ca^{++} , glukozu benzer şekilde insülin salgılanmasını artırır^{10,27,32-35}. Pankreasın beta hücreleri üzerinde, potasyum iyonlarının akışını inhibe eden, insülin salınımını artıran SÜ reseptörlerinin varlığı kaydedilmiştir¹⁰.

Ekstrapankreatik etkileri;

- Dokuların insüline duyarlılığını artırmak^{10,12,21,22,28,29,36,37},
- Direkt olarak;
 - reseptöre bağlanmayı artırmak^{10,21},
 - post-reseptör düzeyde insülinin periferal etkisini artırmak^{10,21,23,38},
- indirekt olarak;
 - hiperglisemiyi azaltmak¹⁰,
 - plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunu azaltmak^{10,39},
 - hepatik insülin salınımını azaltmak^{10,12,29}
 - antiplatelet aktivite göstererek kan şekerini düşürmek¹²
 - karaciğerde bazal glukoz yapımını azaltmak^{21,28} şeklinde açıklanmıştır.

SÜ'lerin pankreas dışında kas, karaciğer ve adipoz doku üzerinden de hipoglisemik etki gösterdikleri kaydedilmiştir^{27,29}. İnsülin reseptör fonksiyonuna SÜ'lerin etkilerini değerlendirmek üzere insüline bağlı dokular ve kan hücrelerinde çalışmalar yapılmıştır. SÜ'lerin ekstrapankreatik etkilerinde "direkt olarak reseptöre bağlanmayı artırır" görüşüne karşıt olarak^{10,21}; lenfositler, hepatositler⁴⁰, fibroblastlar, epitel hücreler, adipoz doku³⁰ ve iskelet kas hücreleri üzerindeki incelemelerde, hiçbir SÜ'nin insülin reseptör sayısı veya reseptör etkinliği üzerinde fonksiyonunun olmadığı görülmüş³¹ ve

SÜ'lerin ekstrapankreatik etkilerinin post-reseptör düzeyde sınırlandığı şeklinde değerlendirme yapılmıştır⁴¹.

SÜ'ler, insülin benzeri etkinin ya da insülin etkisinin artması ile kas hücreleri⁴² veya adipoz dokuya⁴³ glukoz alımını artırır.

Hücre membranlarının dış yüzeyine glukoz taşıyıcılarının yerleşmesini artırır^{35,44}.

Glikojen sentaz aktivitesini stimüle ederler^{42,45}.

SÜ'lerin Yapı-Aktivite İlişkileri

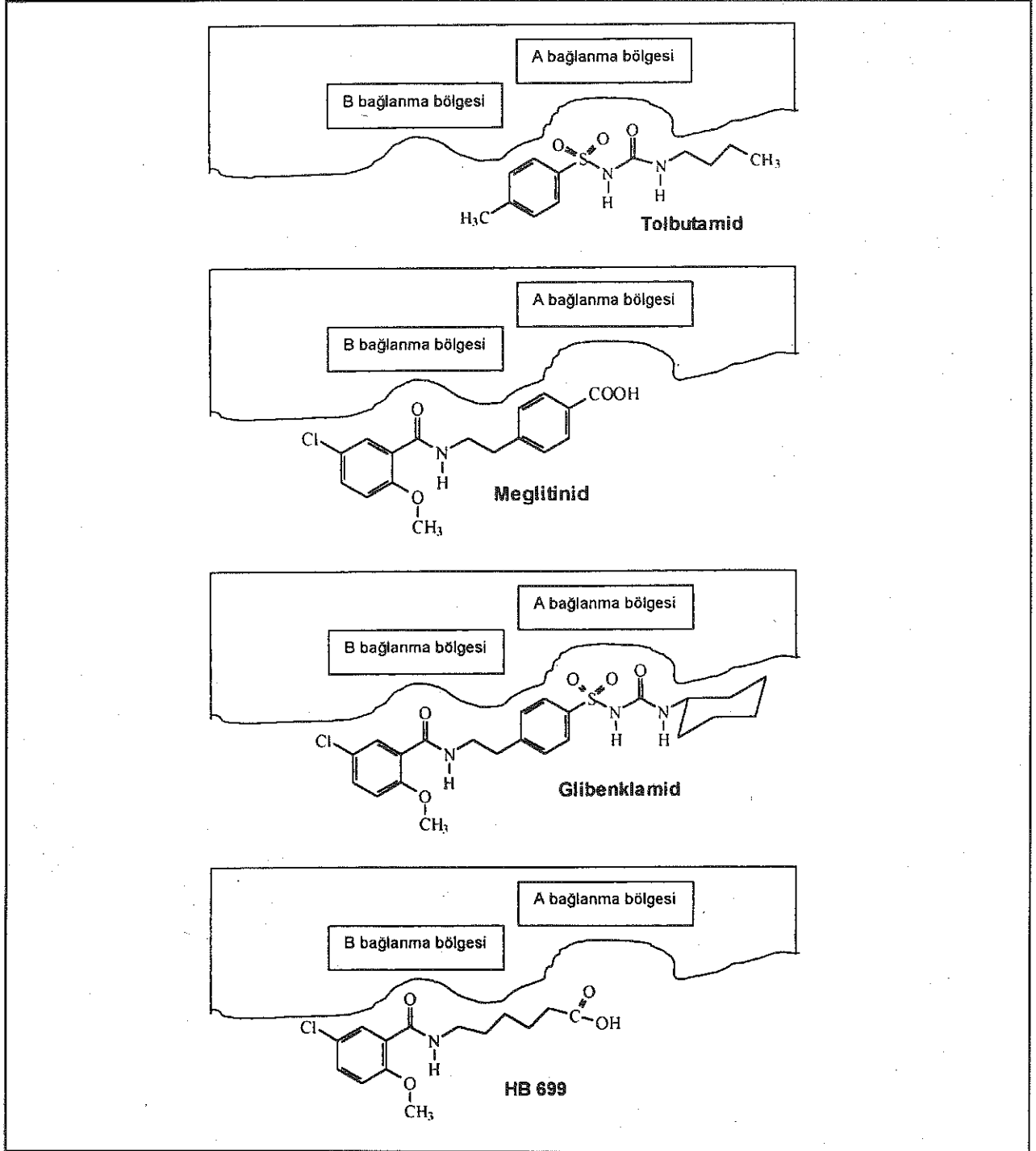
Birinci kuşak SÜ'ler, polar (anyonik) nitelikte bileşikler oldukları halde ikinci kuşak SÜ'ler fazla lipofilik (apolar) bileşiklerdir. İkinci kuşak SÜ'lerin daha fazla lipofil olmaları, SÜ çekirdeğinin her iki ucunda da siklik karbon halkası içermelerine bağlıdır^{2,37}. Bu grup ilaçlar, mide-barsak kanalından diğerleri gibi kısmen değil tamamen absorbe edilirler ve intrinsik aktiviteleri daha yüksektir, bu nedenle birinci kuşak bileşiklerine göre daha düşük dozda kullanılırlar (Tablo 1). Örneğin tolbutamid'in günlük dozu 1.0-3.0 g olduğu halde ikinci kuşak SÜ'lerden glipizid'in günlük dozu 5.0-40 mg, gliburid'in 2.5-20 mg'dır^{12,46}.

SÜ grubu bileşiklerin hepsinin etki mekanizması yönünden birbirine benzedikleri belirtilmektedir^{2,10,12}. Ancak kitlelerine göre etki güçleri, yan etkileri, absorpsiyon dereceleri, metabolizma hızları, atılım hızları ve bunlara bağlı olarak günlük dozları bakımından farklılık gösterdikleri kaydedilmektedir. Maksimum terapötik dozda verildiklerinde oluşturdukları maksimum hipogliseminin derecesi arasındaki fark fazla değildir^{2,10,12,27,39}.

Bütün SÜ'lerin antidiyabetik etki gösterebilmeleri için zorunlu olarak dissosiyeye olabilen bir "imid hidrojeni"ne sahip olmaları gereği vardır. Bir başka deyişle Ar-SO₂NHCONH- (benzen sülfonilüre) genel ortak yapıları ile sülfonil grubuna komşu asidik bir NH grubu taşımaları gereği vardır^{7,8}.

Rufer ve Losert⁴⁷ ile gündeme gelmekle beraber daha sonraları Brown ve Foubister⁴⁸ SÜ'lerin iki bağlanma bölgesi bir model ile etki gösterdiklerini açıklamışlardır. Şekil 1. de görüldüğü gibi sülfonamid reseptörlerinde A ve B olmak üzere iki komşu bağlanma bölgesi vardır. Bunlardan A bölgesinin yukarıda zorunlu bulunması gereği vur-

gulanan SO₂-NH- grubu ile bağlantı kurduğu ve tolbutamid'in bu yolla hipoglisemik etkisini gösterebildiği açıklanabilir. B bölgesinin ise -CO-NH- grubu ile bağlantı kurduğu ve glibenklamidin, uygun mesafede taşıdığı -SO₂-NH- ve -CO-NH- grupları ile hem A hem de B bağlanma yöresinde sülfonamid reseptörü ile etkileşerek tolbutamid'den



Şekil 1. Bazı bileşiklerin SÜ reseptör bağlanma yörelerine uyumu

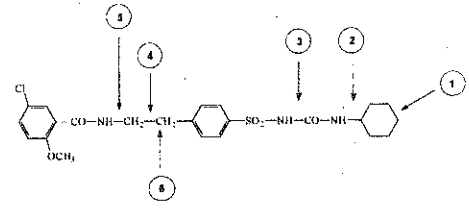
300 kez daha güçlü bir etki ile SÜ'lerin prototipini teşkil ettiği görülmektedir^{8,15,49-52}.

Daha sonraları B bölgesinin önemini ortaya koymak üzere meglitinid ve HB 699 kodlu maddelerin tolbutamid ve glibenklamid ile aktivite yönünden kıyaslandığı görülmektedir^{7,8}. Bu bileşikler sahip oldukları 2-metoksi-5-kloro-benzoilamino ortak bölümü ile glibenklamid'in sülfonamid reseptöründe B bölgesine bağlanan yöresini içeren yani kısmi glibenklamid yapısı taşıyan maddeler olarak tolbutamid ile kıyaslanabilir bir etki göstermektedirler. Böylece örneğin meglitinid'in açilaminoalkil benzoik asit (Ar-CO-NH-CH₂-CH₂-C₆H₄-COOH) yapısı ile insülinagog etkisinin -SO₂-NH-CO- grubu ile -COOH grubunun izoster olmaları özelliğinden kaynaklandığı ve -COOH'e metabolize olabilen -CH₃ gibi grupların da benzer rolü olabileceği ifade edilmektedir⁷.

Genel SÜ yapısında gerçekleştirilen moleküler modifikasyonlarla elde edilen bileşiklerin yapı etki ilişkileri sonucunda antibakteriyal ve hipoglisemik türevler yanı sıra, 1977 yılından beri Ar-SO₂-NH-CO-N (R) -Heterohalka genel yapısına uygun ve özellikle heterohalka s-triazin veya primidin olan (R=H veya metil; Ar=Süstitüe benzen veya tiyofen içeren) türevlerde yüksek herbisid aktivitenin olduğu görülmektedir^{7,53-55}. Ayrıca, diaril SÜ; Ar-SO₂-NH-CO-NH(Ar') genel yapısı ile geliştirilen ve hipoglisemik SÜ'lerden üre azotu üzerindeki genellikle p-klorofenil aromatik çekirdeği ile farklılanan bu grup türevlerin ümit verici antitümöral etkileri saptanmıştır^{7,56}. Bu türevlerden üzerinde klinik araştırmalar devam eden sulofenur^{7,56} ve LY 181984^{57,58}'ün bir çok organ ve dokuda (akciğer, meme, kalın barsaklar, yumurtalık, pankreas, böbrek ve mide) gelişen solid tümörlere karşı oldukça etkili olduğu kaydedilmiştir.

SÜ'lerin Metabolizması

SÜ grubu bileşiklerin metabolizmaya uğrayan belli başlı grupları prototip glibenklamid esas alınarak şu şekilde özetlenebilir:

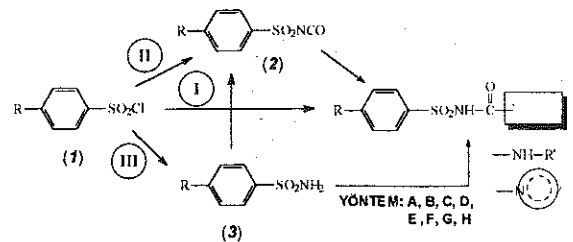


- 1 -Sikloheksil grubunun 3. konumdan^{12,42,56-65} veya 4. konumdan^{12,42,56-66} hidroksilasyonu
- Sikloheksil grubu yerine alifatik zincir taşıyan türevlerde de alifatik hidroksilasyon^{42,58,59,67}
- 2 Üre azotuna bağlı süstitüentin ayrılarak serbest üre türevine dönüşümü^{58,59,67,68}
- 3 Üre yapısından süstitüe amid grubunun ayrılmasıyla sülfonamid oluşumu^{58,59,66-69}
- 4 Fenetil bölümünde C-C arasında, dehidrojenasyonla etilenik bağ oluşumu^{56,58,59}
- 5 Süstitüe benzamid azotunun dealkilasyonu^{56,58,59,66}
- 6 α-Karbonun oksidasyonu ile ana molekülün veya etilenik yapıya dönüşmüş metabolitin
- COOH grubuna dönüşümü^{56, 58, 59, 61}
- Benzen sülfonamidin para konumunda -CH₃ grubu bulunduğu;
- CH₃ grubunun hidroksilasyonu^{42,58,59,69-71}
- hidroksilli metabolitin -COOH'e dönüşümü^{42,58,68-71}.

SÜ'lerin Sentez Yöntemleri

SÜ'lerin sentezi, Şema 1. de gösterildiği gibi başlangıç maddelerine göre üç grup altında incelenmiştir:

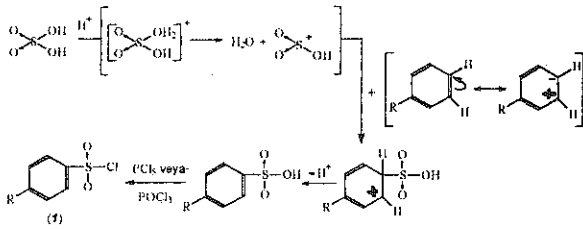
- I- Süstitüe benzen sülfoniklorürlerden hareketle SÜ sentezi
- II- Süstitüe benzen sülfonil izosiyanatlardan hareketle SÜ sentezi
- III-Süstitüe benzen sülfonamidlerden hareketle SÜ sentezi



Şema 1. SÜ'lerin sentez yöntemleri

Yukarıdaki şemadan da görüldüğü gibi SÜ bileşiklerinin sentez başlangıç maddesi olarak önce sübtitüe benzen sülfoniklorürler (1) elde edilmektedir. Bunun için iki ayrı yöntem verilmiştir:

a- Sübtitüe benzen halkasının, sülfirik asit ve dumanlı sülfirik asitin 1:1 oranındaki karışımı ile muamelesi sonucu oluşan benzen sülfonik asitlerin^{75, 76} PCl₅ veya POCl₃ ile verdiği reaksiyonla sübtitüe benzen sülfoniklorür (1) elde edilebilmektedir^{77,78} (Şema 2).



Şema 2. Sübtitüe benzen sülfoniklorür (1)'in sentezi

b- Uygun sübtitüe benzen halkasının klorosülfonik asit ile reaksiyonu da sübtitüe benzen sülfoniklorür (1) oluşumuna götürmektedir^{75,77,79-81}

I-Sübtitüe benzen sülfoniklorürlerden hareketle SÜ sentezi

Sübtitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün monosübtitüe üre türevleriyle verdiği reaksiyonla SÜ bileşikleri elde edilebilmektedir⁷.

II-Sübtitüe benzen sülfonilizosiyanatlardan hareketle SÜ Sentezi

Sübtitüe benzen sülfonilizosiyanatların (2) sentezi; sübtitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün potasyum izosiyanat ile muamele edilmesiyle gerçekleştirilebilmektedir⁸². Ayrıca, şemadan da görüldüğü gibi sübtitüe benzen sülfonamidler (3) ile izosiyanatların fosgen varlığında yüksek sıcaklıkta ısıtılmasıyla da sübtitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2) elde edilebilmektedir^{72,83}.

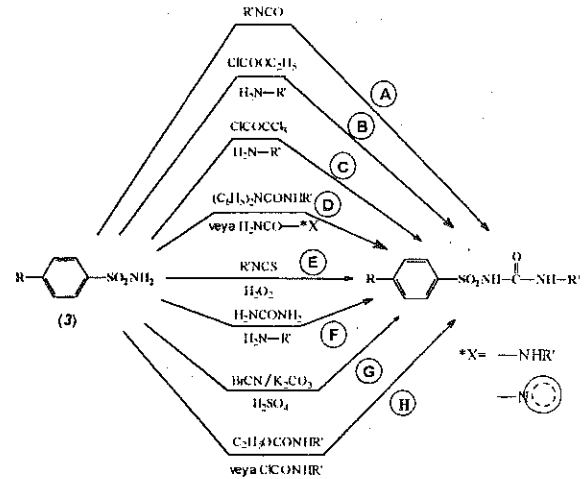
Sübtitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2) ile sübtitüe primer aminler, susuz aseton⁸⁴ ya da susuz dioksan içinde oda sıcaklığında karıştırıldığında⁸⁵; susuz benzen içinde ısıtıldığında⁸⁶; veya susuz THF/DMF içinde karıştırıldığında⁸³ SÜ bileşiklerini oluşturmaktadır.

Siklik yapıdaki sekonder aminlerle sübtitüe benzen sülfonilizosiyanatlar (2)'in muamele edilmesi sonucunda üre azotunun siklize olduğu SÜ türevleri elde edilmektedir⁸⁷.

III-Sübtitüe benzen sülfonamidlerden hareketle SÜ Sentezi

Bu grup sentez yöntemleri için başlangıç maddesi olan sübtitüe benzen sülfonamidler (3), sübtitüe benzen sülfoniklorür (1)'ün amonyak içerisindeki reaksiyonu sonucu elde edilmektedir^{72,77-80}.

Başlangıç maddesi olarak sübtitüe benzen sülfonamidler (3)'in kullanıldığı bu grup sentez yöntemleri Şema 3 de gösterilmiştir.



Şema 3. Sübtitüe benzen sülfonamidler (3) den hareketle SÜ sentez yöntemleri

YÖNTEM A: Sübtitüe benzen sülfonamidlerin izosiyanatlarla reaksiyonuyla SÜ sentezi

SÜ bileşikleri, sübtitüe benzen sülfonamidler (3) ile izosiyanatların^{7,88} trietilamin içinde ısıtılmasıyla^{78,83,89,90}. NaOH varlığında, aseton içinde oda sıcaklığında ka-

riştirilmesiyle⁸³ veya dioxan: H₂O (1:1) içinde 60°C'deki reaksiyonuyla^{81,90}, susuz K₂CO₃ varlığında susuz aseton içinde oda sıcaklığında karıştırılmasıyla^{51,52,80,91-99} elde edilebilmektedir.

YÖNTEM B: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin etil-kloroformat ile reaksiyonundan hareketle SÜ sentezi

Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, etilkloroformat ile 0-5°C'de muamele edilmesiyle^{83,88, 93,99-102} veya sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in di-etilpirokarbonat¹⁰³ ile toluen içinde 80°C'de ısıtılmasıyla oluşturdukları karbamatlar, sübstitüe primer aminlerle ısıtıldığında SÜ bileşiklerini oluşturmaktadır.

YÖNTEM C: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin trikloroasetilklorür ile reaksiyonundan hareketle SÜ sentezi

Sübstitüe benzen sülfonamidler (3), trikloroasetilklorür ve primer aminlerle, TEA (tri-etilamin) varlığında dioksan içinde oda sıcaklığında karıştırıldığında veya Cs₂CO₃ (sezyum karbonat) varlığında DMF (dimetil formamit) içinde argon gazı altında 80°C'de karıştırıldığında SÜ bileşikleri teşekkül etmektedir⁹⁹.

YÖNTEM D: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin sübstitüe ürelerle verdiği reaksiyonla SÜ sentezi

a- Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in sodyum tuzu, N,N-difenil-N'-sübstitüe ürelerle, dimetilformamid içinde ısıtıldığında SÜ bileşiklerini vermektedir¹⁰⁴.

b- Sübstitüe benzen sülfonamidler (3), monosübstitüe ürelerle muamele edildiğinde SÜ bileşiklerini vermektedir⁷.

c-Ayrıca, azot atomundan biri siklik yapıda olan üreler de siklik sübstitüe SÜ'leri vermektedir⁸⁷.

YÖNTEM E: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin izotiyosiyanatlarla verdiği reaksiyonla SÜ sentezi

Bileşikler, sübstitüe benzen sülfonamidler (3) ile izotiyosiyanatların oluşturduğu sülfoniltiyourelerin alkali H₂O₂ ile desülfürizasyonunu takiben elde edilmektedir¹⁰⁵.

YÖNTEM F: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin üre ile verdiği reaksiyonla SÜ sentezi

Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, üre ile oluşturduğu sübstitüe olmamış SÜ'ler, primer aminlerle reaksiyona girdiğinde sübstitüe SÜ'leri vermektedir¹⁰⁶.

YÖNTEM G: Sübstitüe benzen sülfonamidlerin oluşturduğu sülfonamidonitrillerden hareketle SÜ sentezi

Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, BrCN ile oluşturduğu sülfonamidonitriller, -10°C'de H₂SO₄ ile azot atomu sübstitüe olmamış SÜ bileşiklerine dönüşmektedir⁹⁹.

YÖNTEM H: Karbamik asit türevlerinden hareketle SÜ sentezi

Sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in, N-sübstitüe etilkarbamatlarla verdiği reaksiyonla SÜ bileşikleri elde edilebilmektedir. Ayrıca, sübstitüe benzen sülfonamidler (3)'in N-sübstitüe karbamoilklorürlerle muamele edilmesiyle de SÜ bileşikleri elde edilebilmektedir⁷.

SÜ'lerin Spektral Analizleri

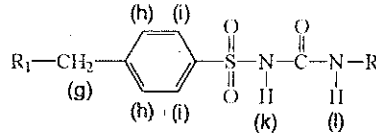
IR Spektral Analizleri

Sülfonilüre (-SO₂-NH-CO-NH-) genel yapısına sahip SÜ bileşiklerinin NH gerilimleri 3500-3190 cm⁻¹(7, 81,84,85,87,107-109), NH eğilimleri 1575-1520 cm⁻¹(7,81, 109), CO gerilimleri 1715-1640 cm⁻¹(7,52,81,85,96,97,107-110) SO₂ asimetric gerilimleri 1375-1320 cm⁻¹; simetric gerilimleri 1190-1120 cm⁻¹(7,52,81,87,96,97,108-110) değerlerinde beliren piklerle izlenmektedir.

NMR Spektral Analizleri

SÜ bileşiklerinde, genel olarak 1,4-disübstitüe benzen halkası yer aldığından (Formül 2), yapılan incelemelere göre benzen halkasının SO₂ grubuna

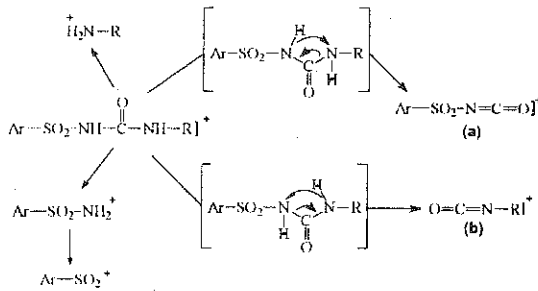
yakın olan, orto konumdaki iki protonu (i) 7.80-7.98 δ ppm, diğer iki meta protonu (h) ise 7.50-7.30 δ ppm, SO_2NH protonu (k) 10.27-8.90 δ ppm^{7, 81,107}, CONH protonu(l) 6.30-6.80 δ ppm, CH_2 protonları (g) 2.24-2.97 δ ppm^{7,81,85,107} değerlerinde rezonans vermektedir.



Formül 2

Mass Spektrel Analizleri

SÜ bileşiklerinde, üre karbonilinin azot atomları ile yaptığı bağın yarılmasına bağlı olarak $\text{Ar-SO}_2\text{-N=C=O}^+$ (a) veya R-N=C=O^+ (b) iyonlarının oluşumu temel mass parçalanmalarını teşkil etmektedir. Diğer parçalanmalar Şema 4 de gösterilmiştir^{7, 81,107}.



Şema 4. SÜ bileşiklerinin mass yarılmaları

SONUÇ

SÜ'ler yapı-aktivite ilişkileri, reseptör ile etkileşimleri oldukça açıklığa kavuşturulmuş 1960'lı yıllardan beri Tip 2 diyabet tedavisinde iyi bir alternatif olarak kullanılan oral antidiyabetik bileşiklerdir. Diyabet tedavisinde fazla alternatif bileşik olmadığından günümüzde de diğerlerine tercihen kullanımı devam etmektedir. Ayrıca 1997 yılında tedavi alanına giren "insülin salgılatmayan, insüline duyarlılığı artırarak etki gösteren hipoglisemikler" olarak değerlendirilen 2,4-tiazolidindion sınıfı bileşiklerden troglitazon¹¹¹'un da Tip 2 diyabetlilerde kombine olarak kullanıldığı

görülmektedir. Diyabet tedavisinde güncel önemini koruyan SÜ grubu bileşikler ile ilgili araştırmalar, daha az yan etkili ve daha uzun etkili bileşikler elde etmek üzere yoğun bir şekilde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Goodman GA, Rall TW, Nies AS, Taylor P. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, New York. 1990.
2. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 3. Cilt, 7. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1997.
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20, 1183-1197, 1997
4. Auterhoff H, Knabe J, Höltje HD. Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart-GERMANY, 1991.
5. Wolff WE. Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery Fifth Edition. Vol. 3. John Wiley and Sons Inc. New York, 1996.
6. Dow RL, Kreutter DK. Annual Reports in Medicinal Chemistry, Ed.: Bailey, D. M., Academic Press, Inc., New York; Vol.30, pp.: 159-168, 1995.
7. Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique (AFECT). *Traité de Chimie Thérapeutique* Vol.4. Médicaments en Relation Avec des Systèmes Hormonaux. Tec. Doc. Lavoisier Paris, 1995.
8. Roth HJ, Fenner H. Pharmazeutische chemie III. Arzneistoffe struktur-bioreaktivität-Wirkungsbezogene eigenschaften. 2. Auflage Gustav Fischer Stuttgart, 1997.
9. Levine R. Sulfonylureas background and development of the field. *Diabetes Care*, 7 (Suppl. 1): 3-7, 1984.
10. Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *The New Eng. J. Med.*, 321(18): 1231-1245, 1989.
11. Duhault J, Lavielle R. History and evolution of the concept of oral therapy in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 14: S9-S14, 1991.
12. Melander A, Bitzén PO, Faber O, Groop L. Sulphonylurea antidiabetic drugs an update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs*, 37: 58-72, 1989.
13. Skilmann TG, Feldman JM. The pharmacology of sulfonylureas. *Am. J. Med.*, 70:361-372, 1981.
14. Keller U, Berger W. Orale antidiabetika: neuere aspekte. *Schweiz. Med. Wschr.*, 113: 645-650, 1983.
15. Schweizer EH, Märki F, Rihs G. Sulfonyliminoimidazolidines. A New class of oral hypoglycemic agents. 2. Mode of action and X-ray structures of 1-[[p-[2-(crotonylamino)ethyl]-phenyl]sulfonyl]-3-cyclohexyl-2-iminoimidazolidine. *J. Med. Chem.* 26:970-973, 1983.
16. Feldman JM. Glyburide: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. *Pharmacotherapy*, 5: 43-62, 1985.
17. Sullivan JT, Smith RBW. Glizalide: a new sulphonylurea. *New Zealand Medical Journal*, 22-23, 1984.

18. Skillman TG. Oral hypoglycemic agents for treatment of NIDDM. *Geriatrics*, 39(9): 77-87, 1984.
19. Abramowicz M. Glyburide and glipizide. *The Medical Letter*, 26: 79-80, 1984.
20. Moss JM, Delawter DE. The new oral antidiabetic drugs. *AFP* 30(5):119-121, 1984.
21. Asmal AC, Marble A. Oral hypoglycemic agents an update. *Drugs*, 28: 62-78, 1984.
22. Simonson DC, Ferrannini E, Bevilacqua S, Smith D, Barrett E, Carlson R, DeFronzo, RA. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes*, 33: 838-845, 1984.
23. Lebovitz HE. Glipizide: a second-generation sulfonylurea hypoglycemic agent. *Pharmacotherapy*, 5 (2): 63-77, 1985.
24. Ferner RE. Sulphonylureas and hypoglycaemia. *British Med. Journal*, 296: 949-950, 1988.
25. Geisen K. Special pharmacology of the new sulfonylurea glimepiride. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 38(2):1120-1130, 1988.
26. Peters AL, Davidson MB. Insulin plus a sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Annals of Int. Med.*, 115(1): 45-53, 1991.
27. Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*, 15(6): 737-754, 1992.
28. Groop LC. Metabolic effects of sulfonylurea drugs. *Annals Clin. Res.*, 15(Suppl. 37):16-20, 1983.
29. Müller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. *Horm. Metab. Res.* 28:469-487, 1996.
30. Kolterman OG, Gray RS, Shapiro G, Scarlett JA, Griffin J, Olefsky JM. The acute and chronic effects of sulfonylurea therapy in type II diabetic subjects. *Diabetes*, 33: 346-354, 1984.
31. Ward G, Harrison LC, Proietto J, Aitken P, Nankervis A. Gliclazide therapy is associated with potentiation of postbinding insulin action in obese, non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes*, 34: 241-245, 1985.
32. Sturgess NC, Ashford MLJ, Cook DL, Hales CN. The sulphonylurea receptor may be an ATP-sensitive potassium channel. *The Lancet*, 474-475, 1985.
33. Wilson C. Inhibition by sulphonylureas of vasorelaxation induced by K⁺ channel activators in vitro. *J. Auton. Pharmac.*, 9: 71-78, 1989.
34. Malaisse WJ, Lebrun P. Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care*, 13 (Suppl. 3): 9-17, 1990.
35. Siconolfi-Baez L, Banerji MA, Lebovitz HE. Characterization and significance of sulfonylurea receptors. *Diabetes Care*, 13(Suppl. 3): 2-8, 1990.
36. Mandarino LJ, Campbell PJ, Gottesman IS, Gerich JE. Abnormal coupling of insulin receptor binding in non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Physiol.*, 247: E688-E692, 1984.
37. Gerich JE. Sulfonylureas in the treatment of diabetes mellitus. *Mayo Clin. Proc.*, 60: 439-443, 1985.
38. Joost HG. Extraparacrine effects of hypoglycemic sulfonylureas: still a controversial issue. *TIPS*, 239-241, 1985.
39. Melander A, Lebovitz HE, Faber O K. Sulfonylureas. *Diabetes Care*, 13(Suppl. 3):18-25, 1990.
40. Salhanick A, Konowitz P, Amatruda JM. Potentiation of insulin action by a sulfonylurea in primary cultures of hepatocytes from normal and diabetic rats. *Diabetes*, 32: 206-212, 1983.
41. Vialettes B, Silvestre P. Pharmacological approach in the treatment of insulin resistance. *Horm. Res.*, 38: 51-56, 1992.
42. Bak JF, Schmitz O, Sørensen NS, Pedersen O. Post-receptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle glycogen synthase activity in type II diabetic patients. *Diabetes*, 38: 1343-1350, 1989.
43. Davidson MB, Molnar IG, Furman A, Yamaguchi D. Glyburide-stimulated glucose transport in cultured muscle cells via protein kinase C-mediated pathway requiring new protein synthesis. *Diabetes*, 40: 1531-1538, 1991.
44. Wang PH, Moller D, Flier JS, Nayak RC, Smith RJ. Coordinate regulation of glucose transporter function, number, and gene expression by insulin and sulfonylureas in L6 rat skeletal muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 84: 62-67, 1989.
45. Nyomba BL, Freymond D, Raz I, Stone K, Mott DM, Bogardus C. Skeletal muscle glycogen synthase activity in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus after glyburide therapy. *Metabolism*, 39(11): 1204-1210, 1990.
46. Ferner RE, Chaplin S. The relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral hypoglycaemic drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 12: 379-401, 1987.
47. Rufer C, Losert W. Blood glucose lowering sulfonylamides with asymmetric carbon atoms. 3. Related N-substituted carbamoylbenzoic acids. *J. Med. Chem.* 22: 750-752, 1979.
48. Brown GR, Foubister AJ. Receptor binding sites of hypoglycemic sulfonylureas and related [(acylamino)alkyl]benzoic acids. *J. Med. Chem.* 24:79-81, 1984.
49. Biere H, Rufer C, Ahrens H, Loge O, Schröder E. Blood glucose lowering sulfonylamides with asymmetric carbon atoms 2. *J. Med. Chem.* 17 (7):716-721, 1974.
50. Rufer C, Biere H, Ahrens H, Loge O, Schröder E. Blood glucose lowering sulfonylamides with asymmetric carbon atoms. *J. Med. Chem.* 17 (7): 708-715, 1974.
51. Vicentini CB, Guarneri M, Sarto G. Hypoglycemic compounds. Sulfonylurea derivatives containing amino acids and dipeptides. *II Pharmaco-Ed. Sci.* 38 (8): 595-602, 1983.
52. Vicentini CB, Guarneri M, Sarto G. Hypoglycemic compounds. Amino acid derivatives of sulfonylurea. *II Pharmaco-Ed. Sci.* 38 (9):672-678, 1983.
53. Chang AK, Duggleby RG. Expression, purification and characterization of *Arabidopsis thaliana* acetoxyacid synthase. *Biochem. J.* 327 (Pt 1):161-169, 1997.
54. Chang AK, Duggleby RG. Herbicide-resistant forms of *Arabidopsis thaliana* acetoxyacid synthase. Characterization of the catalytic properties and sensitivity to inhibitors of four defined mutants. *Biochem. J.* 333 (Pt 3):765-777, 1998.

55. Krynitsky AJ. Determination of sulfonylurea herbicides in water by capillary electrophoresis and by liquid chromatography/mass spectrometry. *J. AOAC Int.* 80 (2):392-400, 1997.
56. Houghton PJ, Bailey FC, Germain GS, Grindey GB, Witt BC, Houghton JA. N-(5-Indanyl-sulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea, a novel agent equally cytotoxic to nonproliferating human colon adenocarcinoma cells. *Cancer Research.* 50:318-322, 1990.
57. Morré DJ, Wilkinson FE, Kim C, Cho N, Lawrence J, Morré DM, McClure D. Antitumor sulfonylurea-inhibited NADH oxidase of cultured HeLa cells shed into media. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1280:197-206, 1996.
58. Morré DJ, Reust T. A Circulating form of NADH oxidase activity responsive to the antitumor sulfonylurea N-4-(methylphenylsulfonyl)-N'-(4-chlorophenyl)urea (LY181984) specific to sera from cancer patients. *J. Bioenergetics and Biomembranes.* 29 (3):281-289, 1997.
59. Heptner W, Kellner HM, Christ O, Weihrauch H. Metabolismus von HB 419am *Tier. Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 19:1400-1404, 1969.
60. Rupp W, Christ O, Heptner W. Resorption, Ausscheidung und metabolismus, nach intravenöser und oraler Gabe von HB 419-¹⁴C an Menschen. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 19:1428-1434, 1969.
61. Bänder A. The Pharmacology and metabolism of oral antidiabetic drugs. Australian and New Zealand *Journal of Medicine.* 1(Suppl. 2):22-30, 1971.
62. Bänder A. Chemie, pharmacologie, metabolismus und toxikologie der oralen antidiabetika. *Schweizerische Apotheker-Zeitung.* 110 (22):791-809, 1972.
63. Fuccella LM, Tamassia V, Valzelli G. Metabolism and kinetics of the hypoglycemic agent glipizide in man-comparison with glibenclamide. *The J. Clinical Pharmacol.* 68-75, 1973.
64. Goldaniga GC, Maraone C, Pianezzola E, Valzelli G, Ambrogi V. Metabolism of glipizide in the rat and dog and its tissue distribution in the mouse. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 23 (2):242-247, 1973.
65. Kopitar Z. Humanpharmacokinetik und metabolismus von ¹⁴C-markiertem Gliquidone (AR-DF 26). *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 25 (9):1455-1460, 1975.
66. Glogner P, Heni N, Nissen L. The Radioimmunological determination of glibenclamide and its metabolites in serum. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 27 (9):1703-1706, 1977.
67. Balant L, Fabre J, Loutan L, Samimi H. Does 4-trans-hydroxy-glibenclamide show hypoglycemic activity? *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 29 (1):162-163, 1979.
68. Rydberg T, Jönsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care.* 17 (9):1026-1030, 1994.
69. Taylor T, Gottfredsen C, Chasseaud LF, Elsom LF, Franklin ER. Disposition of the hypoglycaemic sulphonylurea CS 476. *Acta Pharmacol. Et Toxicol.* 41:25-32, 1977.
70. Taylor JA. Pharmacokinetics and biotransformation of chlorpropamide in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 15 (5):710-718, 1972.
71. Aggarwal V, Sunshine I. Determinations of sulfonylureas and metabolites by pyrolysis gas chromatography. *Clin. Chem.*, 20(2): 200-204, 1974.
72. Bigler F, Quitt P, Vecchi M, Vetter W. Über den stoffwechsel von glibornurid beim menschen. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 22: 2191-2198, 1972.
73. Lin C, Foester R, Lim J, Hsu T, Morton JB, Symchowicz S. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-tosifen in the dog and rat. *Drug Metabolism and Disposition.* 6 (1):50-58, 1978.
74. Scott J, Poffenbarger PL. Pharmacogenetics of tolbutamide metabolism in humans. *Diabetes*, 28: 41-51, 1979.
75. Adams R, Bachmann S, Fieser LF, Johnson JR, Snyder HR. Organic Reactions. Vol. 3, Fifth Edition, John Wiley and Sons Inc. New York, 1949.
76. Sweeny JG, Wilkinson MM, Iacobucci GA. Effect of flavonoid sulfonates on the photobleaching of anthocyanins in acid solution. *J. Agric. Food Chem.* 29:563-567, 1981.
77. Vogel A. Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis. Third Edition, Longman Group Limited, London, 1970.
78. Delarge J. Chemistry and pharmacological properties of the pyridine-3-sulfonylurea derivative torasemide. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 38 (1):144-150, 1988.
79. Miller E, Sprague JM, Kissinger LW, McBurney LF. The Preparation of some amino sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.* 62:2099-2102, 1940.
80. Kimbrough RD. Synthesis and oral hypoglycemic activity of N-(p-deuteriomethyl-benzenesulfonyl)-N'-n-butyl-urea, deuterium-substituted tolbutamide. *J. Med. Chem.*, 15(4): 409-410, 1972.
81. Bozdağ-Dündar, O. Antidiyabetik Etkili Yeni Bazı Kimyasal Bileşikler üzerinde Araştırmalar. Doktora tezi, Ankara, 1998
82. Kumar Y, Green R, Borysko KZ, Wise DS, Wotring LL, Townsend LB. Synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles and selenazoles as potential antitumor and antifilarial agents:1. Methyl 4-(isothiocyanatomethyl)thiazole-2-carbamates, selenazole-2-carbamates, and related derivatives. *J. Med. Chem.* 36:3843-3848, 1993.
83. Howbert JJ, Grossman CS, Crowell TA, Rieder BJ, Harper RW, Kramer EK, Tao EV, Aikins J, Poore GA, Rinzel SM, Grindey GB, Shaw WN, Todd GC. Novel agents effective against solid tumors: the diarylsulfonylureas. Synthesis, activities, and analysis of quantitative structure-activity relationships. *J. Med. Chem.*, 33(9): 2393-2407, 1990.
84. Vicini P, Amoretti L, Caretta A. Synthesis, hypoglycemic and toxicological evaluation of new 1,2-benzisothiazolyl derivatives. *II Farmaco*, 47(3): 265-274, 1992.
85. Heindel ND, Risch VR, Burns HD, Honda T, Brady LW, Micalizzi M. Synthesis and tissue distribution of ^{99m}Tc-sulfonylureas. *J. Pharm. Sci.*, 64(4):687-689, 1975.
86. Kriesel D, Menzie J. Synthesis and pharmacological evaluation of some tosylbiurets and tosylthiocarbamates as potential hypoglycemic agents. *J. Pharm. Sci.*, 57(10): 1791-1793, 1968.
87. Brzozowski Z. O nowych polaczeniach I reakcjach

- sulfonamidow z aminami. *Acta Polon. Pharm.*, 31: 293-299, 1974.
88. Weyer R, Hitzel V. Acylureidoalkylphenyl-sulfonylureas with blood glucose lowering efficacy. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 38: 1079-1080, 1988.
 89. Holcomb GN, Klemm LA, Silhavy TJ, Counsell RE. Synthesis and pharmacological activity of 1-(aryl-sulfonyl)-3,5-dialkyl-s-triazine-2,4,6-(1H,3H,5H)-triones. *J. Pharm. Sci.*, 62(8): 1379-1381, 1973.
 90. DeLarge J. Synthèse et profil pharmacologique de quelques alkylcarbamoylpyridine-sulfonamides. *Acta Polon. Pharm.* 34 (3):245-250, 1977.
 91. Aumüller W, Bänder A, Heerdt R, Muth K, Pfaff W, Schmidt FH, Weber H, Weyer R. Ein neu-eshochwirksames orales antidiabeticum. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 16:1640-1641, 1966.
 92. Mhasalkar MY, Shah MH, Pilankar PD, Nikam ST, Anantanarayanan KG, Deliwala ACV. Synthesis and hypoglycemic activity of 3-aryl(or pyridyl)-5-alkyl(or aryl)amino-1,3,4-thiadiazoles and some sulfonylurea derivatives of 4H-1,2,4-triazoles. *J. Med. Chem.*, 14 (10):1000-1003, 1971.
 93. Soliman R. Preparation and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. *J. Med. Chem.*, 22(3): 321-325, 1979.
 94. Soliman R, Feid-Allah HM. Preparation and antidiabetic activity of new 3-methyl-5-phenylpyrazolesulfonylurea derivatives. *J. Pharm. Sci.*, 70(6): 602-605, 1981.
 95. Soliman R, Feid-Allah HM, El Sadany SK, Mohamed HF. Preparation and antidiabetic activity of a new substituted 3,5-diarylpyrazolesulfonylurea derivatives. *J. Pharm. Sci.*, 70(6):606-610, 1981.
 96. Soliman R, Mokhtar H, Mohamed H. F. Synthesis and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,5-disubstituted pyrazoles. *J. Pharm. Sci.*, 72(9): 999-1004, 1983.
 97. Soliman R, Mokhtar H, Mohamed H. F. Synthesis and antidiabetic activity of some sulfonylurea derivatives of 3,4,5-trisubstituted pyrazoles. *J. Pharm. Sci.*, 72(9): 1004-1007, 1983.
 98. Deprez P, Guillaume J, Becker R, Corbier A, Didierlaurent S, Fortin M, Frechet D, Hamon G, Heckmann B, Heitsch H, Kleemann HW, Vevert JP, Vincent JC, Wagner A, Zhang J. Sulfonylureas and sulfonylcarbamates as new non-tetrazole angiotensin II receptor antagonists. Discovery of a highly potent orally active (imidazolylbiphenyl) sulfonylurea (HR 720). *J. Med. Chem.*, 38(13): 2357-2377, 1995.
 99. Heitsch H, Becker RHA, Kleemann HW, Wagner A. 3N-methylbiphenylsulfonylurea and -carbamate substituted imidazo [4,5-b] pyridines. Potent antagonists of the ANG II AT₁ receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 5(4): 673-678, 1997.
 100. Suzue S, Irikura T. Studies on hypoglycemic agents. IV. Synthesis of 1,4,3-benzoxathiazine-4,4-dioxides. *Chem. Pharm. Bull.*, 16(5): 806-813, 1968.
 101. Ambrogi V, Bloch K, Daturi S, Logemann W, Parenti MA, Tomassini R. New oral antidiabetic drugs. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 22(3): 542-544, 1972.
 102. Plümpe H, Horstmann H, Puls W. Isoxazol-carboxamidoalkylbenzolsulfonyl - harnstoffe, -semicarbazide und aminopyrimidine sowie damit verwandte verbindungen und ihre blutzuckersenkende wirkung. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 24: 363-374, 1974.
 103. Boehringer CF, Soehne GH. Method for the preparation of sulfonylureas and sulfonyl-semicarbazides. *Neth. Appl.* 6,603,398 (Cl. C 07d). (1966). *Chem. Abstr.* 66, 65289h, 1967.
 104. McManus JM, McFarland JW, Gerber CF, McLamore WM, Laubach GD. Sulfamylurea hypoglycemic agents. I. Synthesis and screening. *J. Med. Chem.*, 8 (6): 766-776, 1965.
 105. Gandhi TP, Jindal MN. Hypoglycaemic activity and structure activity relationship of a new series of sulfonylurea derivatives. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 21:968-971, 1971.
 106. Menzer M, Prezewowski J, Haug U. Untersuchungen zur bildung von nebenprodukten bei der synthese von tolbutamid mit hilfe der dünn-schichtchromatographie. *Pharmazie.*, 26(12): 738-739, 1971.
 107. Hajdù P, Kohler KF, Schmidt FH, Spingler H. Physikalisch-chemische und analytische untersuchungen an HB 419. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 19: 1381-1386, 1969.
 108. Brzozowski Z, Dekarz B, Angielski S, Wójcikowski C.O Nowych Polaczeniach I reakcjach sulfonamidow z aminami. *Acta Polon. Pharm.* 33 (3):301-305, 1976.
 109. Brzozowski Z, Gajewska F, Kozakiewicz I, Dominiak K, Wójcikowski C. Pochodne kwasu bursztynowego. *Acta Polon. Pharm.* 42 (3):244-245, 1985.
 110. Gajewska M, Somogi A. Analytical investigations of glipolamid a new antidiabetic drug. *Acta Poloniae Pharm.-Drug Res.*, 50(4-5): 297-300, 1993.
 111. Johnson MD, Campbell LK, Campbell RK. Troglitazone:review and assessment of its role in the treatment of patients with impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Ann. Pharmacother.* 32(3):337-348, 1998.