

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**NON STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR**  
**İLAÇLARIN YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Cevher GÜNDOĞDU**

**Temmuz, 2009**

**İZMİR**

# **NON STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARIN YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

**Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Cevher GÜNDOĞDU**

**Temmuz, 2009**

**İZMİR**

## YÜKSEK LİSANS TEZİ SINAV SONUÇ FORMU

**CEVHER GÜNDOĞDU**, tarafından **DOÇ. DR. M. YAVUZ ERGÜN** yönetiminde hazırlanan “**NON STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARIN YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ**” başlıklı tez tarafımızdan okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

.....  
Doç. Dr. M. Yavuz ERGÜN

Yönetici

.....  
.....  
Jüri Üyesi

.....  
.....  
Jüri Üyesi

.....  
Prof.Dr. Cahit HELVACI

Müdür

Fen Bilimleri Enstitüsü

## TEŐEKKÖRLER

Bu alıŐma sűresince bana yardım eden ve yol gűsteren hocam Do. Dr. M. Yavuz ERGÖN'e bilimsel katkı ve desteklerinden dolayı teŐekkűr ederim.

Prof. Dr. Serap ALP'e yardımlarından dolayı teŐekkűr ederim.

DEÖ. Kimya Bűlűmű Organik Kimya laboratuvarındaki tűm arkadaŐlarıma desteklerinden dolayı teŐekkűr ederim.

Ayrıca bu sűrete beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hibir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

**Cevher GÖNDOĞDU**

# SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF NON STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

## ABSTRACT

Ibuprofen is a molecule which is the first presented in the 2- aryl propionic acid derivatives and the most commonly used. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory activity is weaker than the other 2-aryl propinic acid derivatives. Ibuprofen is used as an active matter in most of the painkiller drugs. The most common side effect of ibuprofen is gastrointestinal complaints.

In this study, ibuprofen based which is a non selective against the cyclooxygenase enzyme that a non steroidal anti-inflammatory compound, the new ibuprofen derivatives were synthesized whose anti-inflammatory activity is more than ibuprofen. After determination of the melting points of all synthesized derivatives, their structures were identified by FT-IR and <sup>1</sup>H-NMR spectroscopic methods.

**Key words:** aryl propionic acid, ibuprofen, non steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase (COX), cyclooxygenase-2 (COX-2).

# NON STEROİDAL ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇLARIN YENİ TÜREVLERİNİN SENTEZİ

## ÖZ

İbuprofen, 2-aril propiyonik asit türevleri içinde ilk bulunan ve en fazla kullanılan moleküldür. Analjezik, antipretik, ve anti-inflamatuar etkinliği diğer 2-aril propiyonik asit türevlerine oranla daha zayıftır. İbuprofen ağrı kesici ilaçların birçoğunda etkin madde olarak kullanılmaktadır. İbuprofenin en sık görülen yan etkisi, gastrointestinal şikayetlerdir.

Bu çalışmada siklooksigenaz enzimine karşı seçici olmayan non steroidal anti-inflamatuar bileşik olan ibuprofenden yola çıkılarak, anti-inflamatuar etkinliği ibuprofenden daha fazla ve COX-2 enzimine karşı seçici olabilecek yeni ibuprofen türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen türevlerin, erime noktaları saptandıktan sonra, FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi yöntemleriyle yapıları aydınlatılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** aril propiyonik asit, ibuprofen, non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, siklooksigenaz (COX), siklooksigenaz-2 (COX-2).

# İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ SONUÇ FORMU.....	ii
TEŞEKKÜRLER.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ÖZ.....	v
<b>BÖLÜM BİR - GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Non Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ) .....	2
1.1.1 NSAİİ'lerin Kullanım Özellikleri .....	2
1.1.2 NSAİ İlaçların Sınıflandırılması .....	3
1.1.3 NSAİ İlaçların Etki Mekanizması .....	4
1.2 Siklooksijenaz Enzimi ve Araşidonik Asit Metabolizması.....	4
1.3 COX-1 ve COX-2 Enzimleri .....	7
1.4 Seçici Olmayan NSAİ İlaçların Yan Etkileri .....	9
1.5 NSAİ İlaçların COX-1 ve COX-2 Enzimi Üzerine Seçiciliği.....	11
1.5.1 Tercihli COX İnhibitörleri .....	14
1.5.2 Seçici COX İnhibitörleri.....	16
1.6 Seçici COX-2 İnhibitörlerinin Kullanım Alanları.....	19
1.6.1 Romatoid Artrit Tedavisinde Seçici COX-2 İnhibitörleri .....	19

1.6.2 Dental Cerrahide Seçici COX-2 İnhibitörleri.....	19
1.6.3 Ortopedik Cerrahide Seçici COX-2 İnhibitörleri .....	20
1.6.4 Kemik ve Yara İyileşmesinde Seçici COX-2 İnhibitörleri .....	21
1.6.5 Alzeimer Hastalığında (AH) Seçici COX-2 İnhibitörleri .....	21
1.6.6 Kanser Tedavisinde Seçici COX-2 İnhibitörleri .....	23
<b>BÖLÜM İKİ – DENEYSEL KISIM .....</b>	<b>25</b>
2.1 Kullanılan Cihazlar .....	25
2.2 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı .....	25
2.2.1 Sentez Planı-1 .....	27
2.2.2 Sentez Planı-2 .....	27
2.2.3 Sentez Planı-3 .....	28
2.2.4 Sentez Planı-4 .....	29
2.3 Deneysel Kısım.....	30
2.3.1 2-(4-izobütilfenil) propanoil klorür (2) sentezi .....	30
2.3.2 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat (3) sentezi ve spektroskopik verileri .....	30
2.3.3 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (4) sentezi ve spektroskopik verileri..	30
2.3.4 4-Ariliden-2-metil-1,3-oksazol-5-on (6a-b) sentezi ve spektroskopik verileri .....	31
2.3.5 N-(8-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-il) asetamid (8) sentezi ve spektroskopik verileri .....	32
2.3.6 2-(4- izobütilfenil) propanol (9) sentezi ve spektroskopik verileri .....	32
2.3.7 2-(4- izobütilfenil) propanal (10) sentezi ve spektroskopik verileri .....	33
2.3.8 N-(alkil)-2-(4-izobütilfenil) propanamid (12a-c) sentezi ve spektroskopik verileri .....	33



2.3.9 N' (2-[4-izobütilfenil] propanoil)nikotinohidrazid (12d) sentezi ve spektroskopik verileri .....	34
2.3.10 N' (2-[4-izobütilfenil] propanoil) nikotinohidrazid hidroklorür (12e) sentezi ve spektroskopik verileri .....	35
2.3.11 2-(4-izobütilfenil)-N-fenil-propanamid sentezi ve spektroskopik verileri (12 f) sentezi ve spektroskopik verileri .....	35
2.3.12 Metil-2-(4-izobütilfenil) propanoat (13) sentezi .....	36
2.3.13 2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid(14) sentezi ve spektroskopik verileri	36
2.3.14 N'- [aril-metilen]-2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid (15 a-h)sentezi ve spektroskopik verileri .....	37
<b>BÖLÜM ÜÇ - DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMALAR .....</b>	<b>40</b>
3.1 Deneysel Bulgular (Sentezlenen Bileşiklerin IR ve <sup>1</sup> H NMR Spektrumları.....	40
<b>BÖLÜM DÖRT - SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>65</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>67</b>

## BÖLÜM BİR

### GİRİŞ

Non steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, kısaca NSAİ ilaçlar, analjezik (ağrı kesici), antipiretik (ateş düşürücü) ve anti-inflamatuar (inflamasyon azaltıcı) etkileri nedeniyle ilaç sektöründe kullanılan ana ilaçlardır (Furst, 1997).

Bu grubun en çok bilinen üyeleri aspirin ve ibuprofendir. 1829'un başlarında , salisilik asitin izolasyonu ile birlikte NSAİ ilaçlar ağrının (düşük dozlarda) ve inflamasyonun (yüksek dozlarda) ilaçla tedavisinin önemli bir kısmını oluşturmaya başlamıştır.

Bu ilaçların etki mekanizmaları 1971 yılında Sir John Vane tarafından bulunmuştur (Vane, 1971). Bu mekanizmaya göre NSAİ ilaçlar, araşidonik asitten tromboksan ve prostaglandin (PG) yapımında katalizör görevi yapan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederler ve prostoglandin sentezini durdururlar.

Bu ilaçlar, ağrı ve inflamasyonu tedavi etmelerinin yanında; gastrointestinal toksisite ve COX-1 inhibe etmeleri nedeniyle böbrek fonksiyonlarında yetersizlik gibi önemli yan etkilere neden olmaktadır (Fries, 1991; Robinson, 1997; Griffin, 1998).

Siklooksijenaz enziminin izoformu olan COX-2'nin 1990'lı yıllarda bulunmasıyla birlikte COX-1'i etkilemeyen ancak analjezik ve anti-inflamatuar etkisi fazla olan seçici COX-2 inhibitörleri bulunmuştur (Kujubu ve ark., 1991; Xie ve ark., 1991; Smith, 1998). NSAİ ilaçların yan etkilerinden korunmak için NSAİ ilaçların yapı ve dağılımlarında değişikliklere gidilmektedir. Bunu sağlamak için COX-2'yi inhibe ederken, COX-1'e karşı etki göstermeyen ilaçlar sentezlenmelidir.

## 1.1 Non-SteroidaI Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİ ilaçlar genellikle ağrı ve inflamasyonun olduğu yerdeki akut ve kronik durumun tedavisinde endikedir. Kolorektal kanserin önlenmesi ve kanser ile kardiyovasküler hastalık gibi diğer durumların tedavisindeki önleme potansiyelleri ile ilgili çalışmalar ise sürmektedir. NSAİ ilaçlar genellikle romatoid artrit, osteoartrit, akut gut, metaztatik kemik ağrısı, başağrısı ve migren, ameliyat sonrası ağrı, iltihaplanma ve doku zedelenmesi yüzünden oluşan hafiften orta dereceye kadar ağrılar ve ateş durumlarında semptomatik rahatlama için etkilidirler (Rossi, 2006).

NSAİ ilaçlar çoğu zayıf asidiktir ve pKa'ları 3-5 aralığındadır. Mide ve bağırsak mukozasından iyi emilirler. Plazma proteinlerine çok yüksek oranda bağlanırlar (tipik olarak >95%). Genellikle albümine bağlanarak taşınırlar böylece dağılım hacimleri yaklaşık olarak plazma hacmine çok yakın değerdedir. Ayrıca karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon ile inaktif metabolitlerine metabolize olurlar ve tipik olarak idrarla atılırlar. İbuprofen ve diklofenak kısa yarı ömre sahiptir (2-3 saat). Bazı NSAİ ilaçlar ise (tipik olarak oksikamlar) çok uzun yarı ömre sahiptirler (örneğin 20-60 saat) (Skomsvoll ve Ostensen, 2004).

### 1.1.1 NSAİİ'lerin Kullanım Özellikleri

NSAİ ilaçların çoğu, düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda anti-inflamatuar özellikler gösterirler. Plazma yarılanma ömrü uzun olanların kullanım kolaylığı olsa da yaşlılarda, hepatik ve renal yetersizliği olanlarda birikme toksisite riski daha fazladır.

GI sorunu olanlarda mümkünse analjezikler ve COX-2 spesifik inhibitörleri tercih edilir. Astımlılarda ise aspirinden kaçınılmalıdır. Diklofenak, ketoprofen verilebilir.

Yaşlılarda, gebelerde, çocuklarda, emzirenlerde, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olanlarda ve önemli ilaç etkileşimi olan ilaç kullananlarda NSAİ ilaç kullanımı hala önemli sorunların başında gelmektedir.

### 1.1.2 NSAİ İlaçların Sınıflandırılması

Tablo 1.1 Kimyasal Yapılarına Göre

<b>Salisilat türevleri</b>	Asetil salisilat: Aspirin	Non-asetil salisilatlar: Diflunisal, sodyum salisilat, salsalat, benarilat	
<b>Asetik asit türevleri</b>	İndol Asetik Asitler: Indometazin, tolmetin, asemetazin,	Fenilasetik Asitler: Diklofenak, fenklofenak, alklofenak	Pranokarboksilik Asitler : Etodolak.
<b>Propiyonik asit türevleri</b>	İbuprofen, ketoprofen, naproksen, flurbiprofen		
<b>Enolik asit türevleri</b>	Oksikam Türevleri: Proksikam, sudoksikam, oksikam, tenoksikam.	Prazolon Türevleri: Fenilbutazon, oksifenbutazon, azapropazon	Non-asidik Türevler: Nabumeton, prokuazon, tinoridin, fluprokuazon
<b>Fenomat türevleri</b>	Antranilik Asitler: Mefenamik, flufenamik, meklofenamik asitler		

Tablo 1.2 Yarı Ömürlerine Göre

<b>Kısa yarı ömürlüler</b> (t ½: 6 saatin altında):	<b>Uzun yarı ömürlüler</b> (t ½: 10 saatin üstünde ):
Diklofenak, etodolak flufenamik asit. Mefenamik asit, İbuprofen, ketoprofen Aspirin, tolmetin	azapropazon, fenilbutazon

Tablo 1.3 COX-1 ve COX-2 seçiciliğine göre:

<b>Spesifik COX-2 İnhibitörleri</b>	<b>Selektif COX-2 İnhibitörleri</b>	<b>Klasik NSAİİ (Seçici Olmayanlar)</b>
Refecoxib, Celecoxib	Meloksikam, etadolak, nabumeton, nimesulid, diklofenak	Indometazin, proksikam, sulindak, ketoprofen, ibuprofen, naproksen, aspirin

### **1.1.3 NSAİ İlaçların Etki Mekanizması**

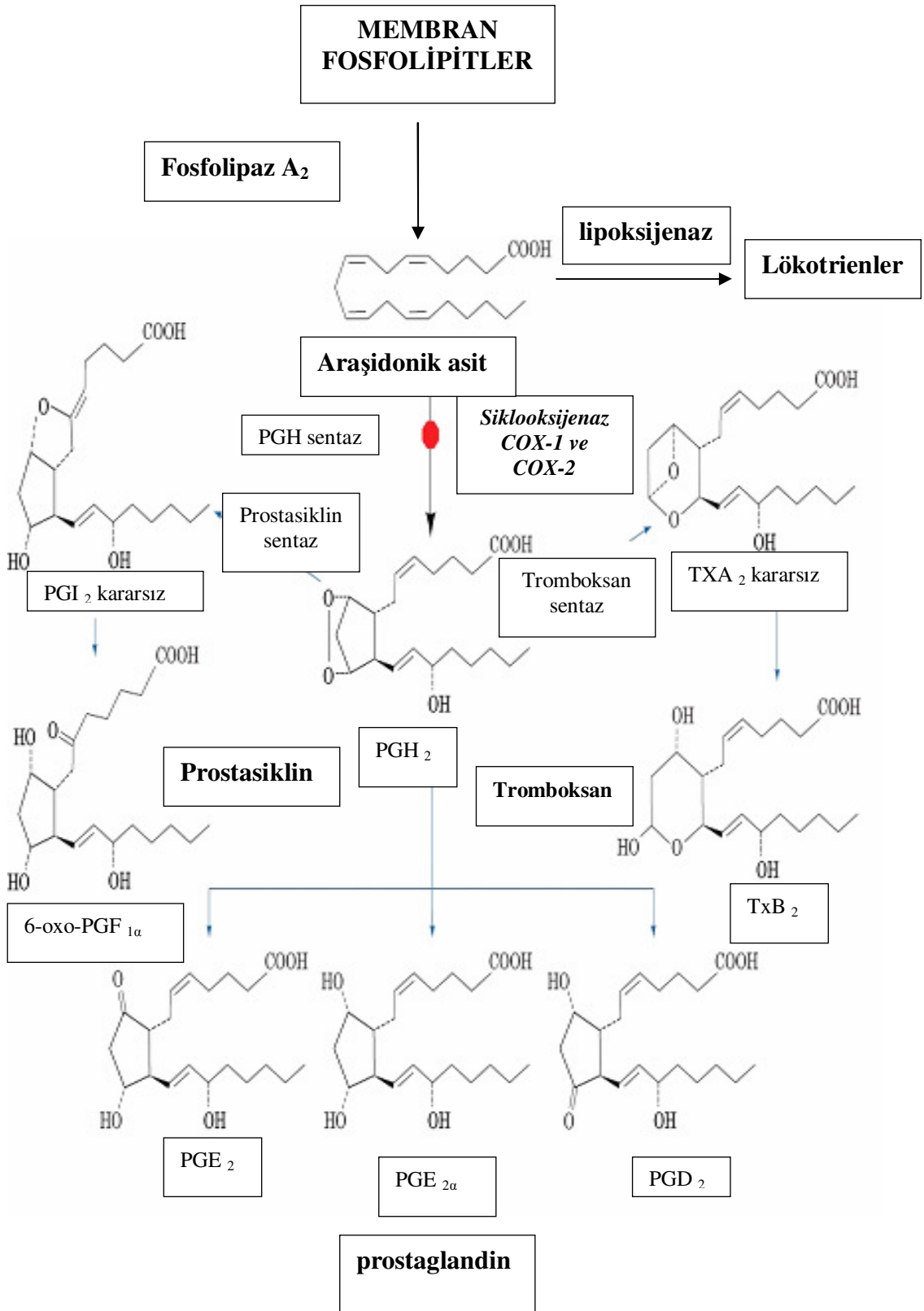
NSAİİlerin prototipi aspirindir ve yaklaşık 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİler steroidlerin güçlü anti-inflamatuarlar etkilerinin gösterilmesinden üç yıl sonra 1949'da fenilbütazon bulunması ile kullanılmaya başlanmıştır. NSAİİler esas etkilerini prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak (siklooksijenaz enzim inhibisyonu) gösterirler. Bunun dışında lizozomal enzim salınımını azaltmak, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu, kininlerin aktivite ve artışını baskılamak, senotomi salınımını azaltmak, lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak, inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamak gibi etkiler de gösterirler.

### **1.2 Siklooksijenaz Enzimi ve Araşidonik Asit Metabolizması:**

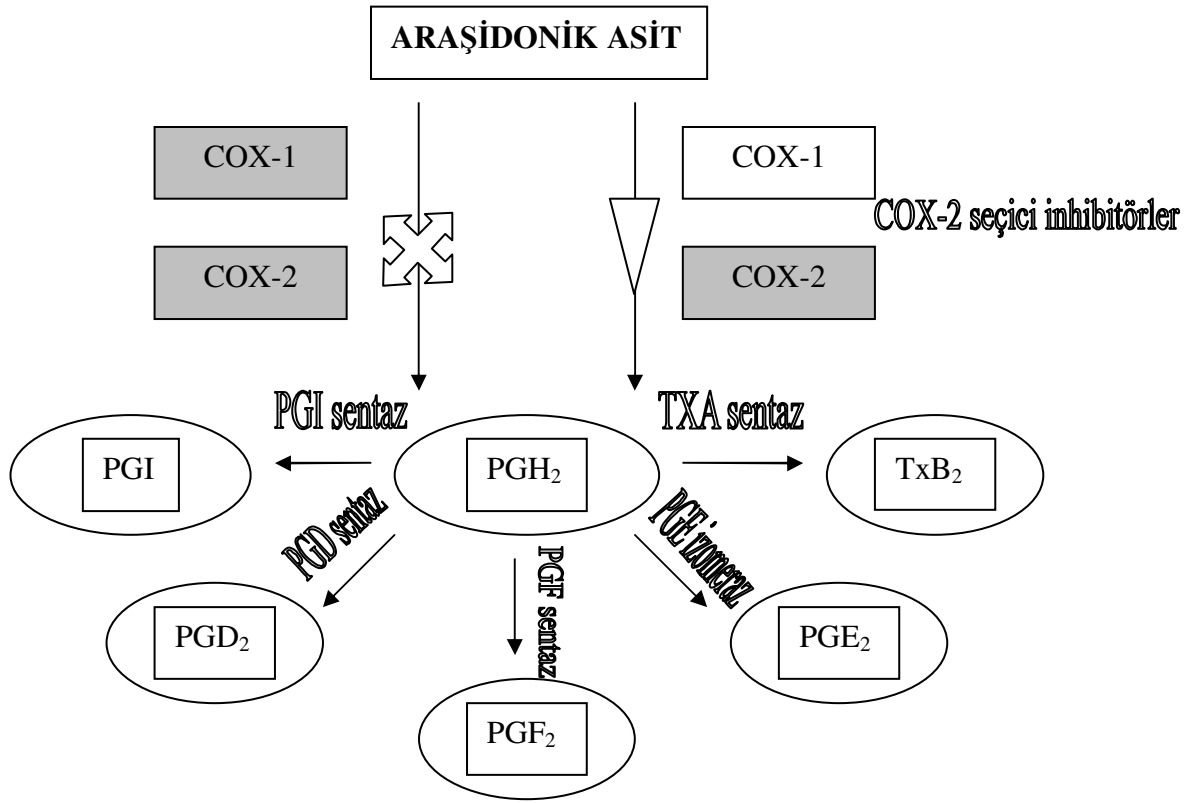
Hücre membranında bulunan fosfolipidler Fosfolipaz-A enzimi ile arşidonik asitlere dönüştürülür. Steroidler Fosfolipaz-A'yı inhibe ederek potent bir anti-inflamatuar etki gösterirler.

Araşidonik asitler siklooksijenaz (COX) enzimi ile endoperoksitlere dönüşür. Endoperoksitler; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>). Şekil 1.1 ve Şekil 1.2'de PG sentezi gösterilmiştir. Bunların ağrı, ateş, inflamasyon, pıhtılaşma, ovulasyon, doğumun başlaması, kemik metabolizması, gastrik mukoza, yara iyileşmesi, sinirlerin gelişmesi, damar tonus artışı, immün cevap ve böbrek fonksiyonlarında önemli rolleri vardır.

Tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) PGH<sub>2</sub> 'nin izomerasyonu sonucu trombositlerde sentezlenir ve onların agregasyonunu sağlar. PGI duvarında sentezlenir ve potent vazodilatatördür, trombosit agregasyonunu inhibe eder. PG'ler ise enflamasyon, ağrı, ateş, lokal kıkırdak ve kemik yıkımını sitümüle eder. Prostaglandinler üretildikleri dokulara göre farklı izomerazlara sahiptir (Glikeson, 1997). Prostaglandin türlerinin görevleri Tablo 1.4'te gösterilmiştir.



Şekil 1.1 Prostaglandin sentezi



Şekil 1.2 Prostaglandin sentezi

Tablo 1.4 Prostaglandin türlerinin görevleri

<b>PGI<sub>2</sub>- PGE<sub>2</sub></b>	Mide asit salgısında azalma,
	bronş düz kaslarında gevşeme,
	kan basıncı düşmesi,
	damarlarda gevşeme,
	trombosit agregasyonunda inhibe, plakalaşma artışı
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Bronkokonstriksiyon,
	damar geçirgenliğinde artış, duyusal sinir liflerinde hiperaljezi
<b>TxA<sub>2</sub></b>	Trombosit agregasyonu,
	plakalaşmada artış

### 1.3 COX-1 ve COX-2 Enzimleri

1991'de COX enziminin ikinci izoformu bulunmuştur (Kujubu ve ark., 1991; Xie ve ark., 1991).

COX-1 sadece endoplazmik retikulumda; COX-2 ise % 80-90 membran çekirdeğinde kalanı ise endoplazmik retikulumda, golgide ve sitoplazmada bulunur .

COX-1 ve COX-2 izoenzimleri farklı genler tarafından kodlanırken, aminoasit dizilimleri benzerdir. İnsan dokusu DNA'sında COX-1 1991'de, COX-2 1992'de tanımlanmıştır (Funk ve ark. 1991, Hla ve ark., 1992). Sıçan dokusundaki bir çalışmada, değişik organlarda COX-1 ve COX-2 mRNA'nın değişik seviyelerde etkili olduğu gösterilmiştir. COX-1 mRNA; karaciğer, akciğer ve böbrekte etkili olurken, COX-2 mRNA; kalp ve böbrekte etkilidir. COX-1 mRNA'nın kalpte, COX-2 mRNA'nın ise akciğerde etkisi yoktur. Bu sonuçlar COX-1 ve COX-2'lerin regülatuar fizyolojik rollerinin organ spesifik olduğunu desteklemektedir (Okamoto ve Hino 2000). COX-1 insan kromozom 9'da, COX-2 ise insan kromozom1' de saptanmıştır (Kreamer, Meade, De Witt,1992; Fletcher ve diğer.,1992).

COX-1 birçok dokuda yapısal olarak bulunur ve hemoastatik ve sitoprotektif prostanooidlerin sentezinden sorumludur (Gastrik mukoza, endotel, trombositler, böbrekler gibi). NSAİ ilaçların yan etkilerinin birçoğu yapısal PG'lerin inhibisyonuna bağlı olarak gelişir.

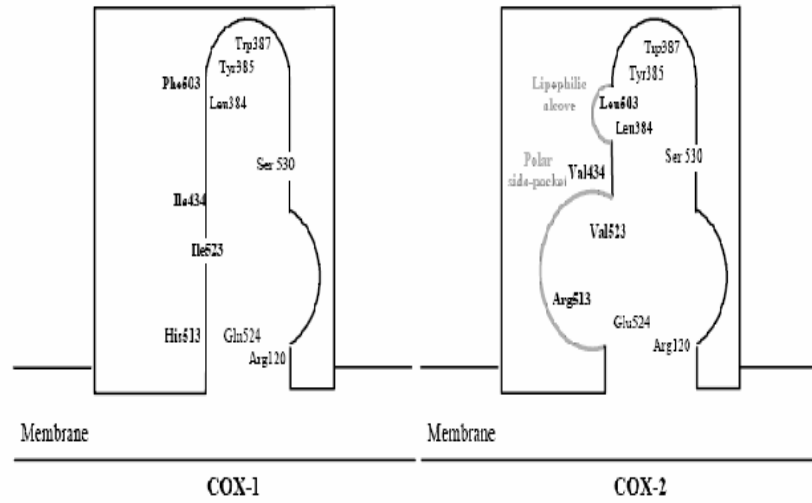
COX-2 enzimi ise inflamasyondan sorumlu PG sentezini sağlar. Lökositler, damar düz kas hücreleri, romatoid sinoviositleri ve beyin nöron hücrelerinde bulunur ve mitojenler, sitokinler ve endotoksinlerce stümüle edilir (Kujubu ve ark., 1991; Xie ve ark., 1991; Gilkeson, 1997; Robinson, 1997; Jouzau ve diğer., 1997; Needleman, Isakson, 1997; Bolten, 1998). Omurilik, böbrek, yumurtalık ve rahimde yapısal olarak bulunmaktadırlar. Omurilikte ağrı uyarısı (Malmberg, 1992; Hay, Balleroche, 1997), böbreklerde su ve sodyum ihtiyacından (Schnermann, 1998) sorumludur.



Ayrıca yumurtalıkta yumurtlama süresince (Amin ve diğer., 1998), rahimde ise döllenme süresince (Charpingy ve diğer., 1997) etkilidir.

İnsan ve kemirgen hayvan dokularında yapılan çalışmalara göre COX-2; insanlarda düz kas hücreleri, damar ve atardamar derilerinde bulunurken mucala densada tespit edilmemiştir (Komhoff ve ark., 1997). Ratlarda ise hipokampus, böbrek korteksi ve mucala densada tespit edilmiştir (Kaufman, Andreasson, Isakson., 1997; Haris ve diğer., 1994).

DNA ve RNA'nın COX gen seviyelerinin yapı ve düzeninde farklılıklar olsa da her ikisinde protein yapıları ve enzimatik fonksiyonları benzerlik göstermektedir. Şekil 1.3'de COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin aktif bölgeleri gösterilmiştir.



Şekil 1.3 COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin aktif kısımları

COX-1 ve COX-2 izoenzimlerinin yapıları %60 benzerlik göstermektedir. COX-1 ve COX-2 izoenzimleri arasındaki farklar tablo 1.5 'te gösterilmiştir.

Tablo 1.5 COX-1 ve COX-2 izoenzimleri arasındaki farklar

COX-1	COX-2
Yararlı prostaglandinlerin sentezi	Zararlı prostaglandinlerin sentezi,
Midedeki mukoza tabakasının korunması	Ağrı oluşumu
Deri hücre fonksiyonlarının kontrolü	Tümör ve kanser hücrelerinin gelişimi
Böbrek hemodinamiğinin korunması	Yumurtalık ve uterus gelişimi
Kanın pıhtılaşması ve plakalaşma	Kemik gelişimi

Son dönemde söz edilen COX-3 izoenzimi santral sinir sisteminde korteksde bulunur, deride yoktur. Santral ateş ve ağrıdan sorumludur. COX-1 izoenzimi ile yapısının %90 oranında benzerlik göstermesi ve COX-1 in inhibe edilmesi için kullanılan moleküllerle inhibe edilmesi nedeniyle COX-3; COX-1 izoenziminin bir türü olarak görülmektedir. NSAİİler, analjezik ve antipiretik etkilerini COX-3 ü baskılayarak gösterir.

#### 1.4 Seçici Olmayan NSAİ İlaçların Yan Etkileri

NSAİ ilaçlar, ağrı ve inflamasyonu tedavi edici etkileri nedeniyle özellikle romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. NSAİİler hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe ederler ve tedavi edici etkilerini bu şekilde gösterirler.

COX inhibisyonu 4 farklı tipte olabilir ( Malinof, Ruddon, 1996):

- 1) Tersinir yarışmalı inhibisyonda, enzim üzerindeki bağlanma yerine karşı, substrat ile kompetisyon söz konusudur (mefanamik asit, ibuprofen ile olduğu gibi).
- 2) Tersinmez asetilasyonda, enzim üzerindeki serin 530 üzerine aspirinin bağlanması her iki izoformun da inhibisyonuna neden olur.
- 3) COX-1 ve COX-2' nin zamana bağımlı yavaş inhibisyonunda, Leusin 384 üzerine bağlanma substratın bağlanma yerinde konformasyonel değişikliğe neden olur (indometazin, flurbiprofen'de olduğu gibi).
- 4) COX-2' nin spesifik inhibisyonu

NSAİİler COX enzimini inhibisyonlarına göre gruplara ayrılır (Rome, Lands, 1975; Ouellet, Percival,1995). 1. grup; basit, yarışmalı inhibitörler; 2. grup; yarışmalı, zamana bağımlı, tersinir ya da hafif sıkı bağılı inhibitörler ( flurbiprofen, indometasin, diklofenak gibi.), 3. grup; yarışmalı, zamana bağımlı, tersinmez inhibitörler (salisilat türevleri gibi.) (Lecomte ve diğer.,1994; Mancini, O' Neill, Bayly, Vickers, 1994).

NSAİ ilaçların COX inhibisyonuna bağılı olarak; mide, bağırsak, deri, beyin, karaciğer gibi organlarda ve kanın pıhtılaşması üzerinde oldukça önemli yan etkiler gözlenmektedir (Fries, 1991; Robinson, 1997 ; Griffin, 1998).

NSAİ ilaçların en önemli yan etkisi peptik ülserdir ve en çok mide antrumunu etkiler. Alkol alanlar, yaşlılar, GI ülser ve kanama öyküsü olanlar ve sigara içenlerde risk artar (silverstein ve ark.,1995; Fries,1991). Nabumetone hariç NSAİ ilaçlar zayıf asidiktir ve mide boşluğunun normal pH'sında gastrik mukoza bariyerinden geçip gastrik mukoza hücrelerine zarar verir (Schoen, Vender,1989; Price, Fletcher,1990; Linchtenberger ve ark., 1993; Linchtenberger ve ark., 1995; Mahmud, Scoot, Bjarnason, 1996).

Karaciğerde enzim yüksekliğine yol açabilir, çocuklarda indometazin fatal olabilir. Diklofenak, parasetamol ve sulindak'ta hepatotoksisite gelişebilir, yaşlılarda, uzun süre ilaç kullananlarda, böbrek yetmezliğinde dikkatli olmak gerekir (Robinson, 1997).

Böbreklerde intersitisyel nefrit (aspirin+fenosetin), allerjik intersitisyelnefrit (fenoprofen) ve akut tübüler nekroz, papiller nekroz gelişebilir. PG baskılanınca böbrek kan akımı azalır, ödem serum kreatininde artış ve idrar miktarında azalma görülür. Sulindak ve nonasetil salisilatlar önerilebilir.

Deride erupsiyonlar, fotosensitivite, eksfoliatif eritrodermi ve serum hastalığı yapabilir. Fenil butazon ve Ibuprofen lupus benzeri tablo yapabilir.

Hematolojik olarak n6tropeni, trombositopeni, apilastik anemi ve hemolitik anemi gelişebilir. COX-1  $TxA_2$  üretiminden sorumludur ve bu kanın plakalaşmasına etki eder. Sadece COX-1'de plakalar olması nedeniyle (Robinson, 1997; Lipsky, Isakson, 1997), standart NSAİ ilaçlar yerine COX-2 inhibit6rlerinin kullanılması bu yan etkiyi ortadan kaldırabilir.

Bütün bu yan etkilerden korunmak amacıyla seçici COX-2 inhibit6rlerine doğru gelişmeler geręekleřmektedir.

### 1.5 NSAİ İlaçların COX-1 ve COX-2 Enzimi Üzerine Seğiciliği

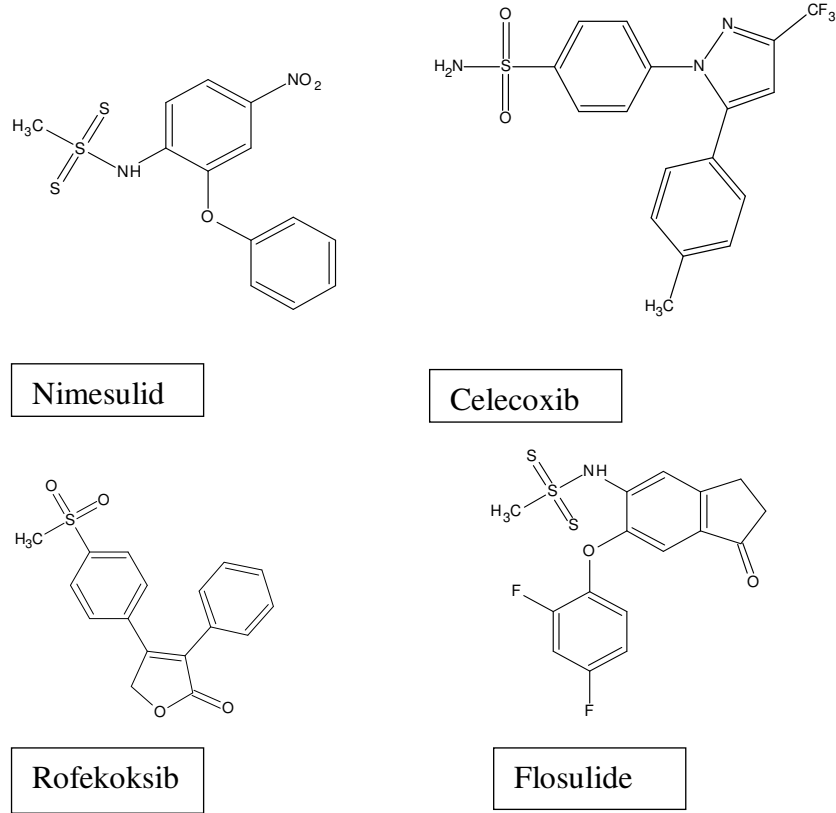
COX enziminin en azından iki izoformunun olduğunun g6sterilmesi, anti-inflamatuar ilaçların bu formlara karşı seğicilik derecelerinin incelenmesine yol ağmıştır(Bakhle, Battistini, Botting, 1994). Yapılan çalışmalarda NSAİ ilaçların COX izoenzimlerine karşı aktiviteleri; hayvan enzimlerinin homojenatları veya saflaştırılmış halleri (izole enzim sistemi), insan kan h6creleri (tüm kan sistemleri), hayvan h6cresi-insan h6cre k6ltürü ve karışık h6cresel sistemler(h6cre ve h6cre k6ltürü sistemi) gibi biyolojik sistem kullanılarak tespit edildi (Jauzeau ve ark., 1997).

NSAİ ilaçların COX-1 ve COX-2'ye karşı seğiciliği, bir ilacın enzimi %50 inhibe ettiği konsantrasyon değeri olan  $IC_{50}$  olarak tanımlanabilir (Jauzeau ve ark., 1997; Laneuville ve ark.,1994; Spanger, 1996; Grisvold, Adams, 1996; Fenner, 1997). Bir NSAİ ilaç için  $IC_{50}$  COX-2/COX-1 oranı 1'den k6çük ise tercihli ya da seçici COX-2 inhibit6rüdür. Oran 1'den çok b6y6k ise COX-1 inhibisyonu COX-2'den çok daha fazladır. Eğer 1'e eşitse her iki izoenzime karşı seğicilik aynıdır.  $IC_{50}$  COX-2/COX-1 oranı 0,01'den k6çükse bu ilaç y6ksek seğiciliğe sahip bir COX-2 inhibit6rüdür (De Brum-Fernandes, 1997).

Bilinen NSAİ ilaçların COX izoenzimlerini inhibe etme potansiyelleriyle ilgili yapılan çalışmalar, COX-2/COX-1 oranı d6ř6k olan ilaçların diğerlerine g6re daha az yan etki g6sterdiklerini ortaya koymuştur (Katzung, 1998). NSAİ ilaçlardan seçici

COX-2 inhibitörlerine doğru olan gelişmeler, COX-1 inhibisyonunu arttırarak GI ve böbreklerde toksisite ve kanamayı önlemek amacıyla ortaya çıkmıştır.

Yeni geliştirilmekte olan DuP-697, SC-58125, celecoxib (SC-58635), Flosulide (CGP-28238), L-745337, rofecoxib (MK-966), NS-398 gibi maddelerin COX-2'ye karşı seçiciliklerinin daha yüksek olduğu görülmektedir (Robinson, 1997; Lipsky, Isakson, 1997; Gridwold, Adams, 1996). COX-2'ye karşı tercihli ya da seçici olarak geliştirilen bazı ilaçlar; nabumetone, etodolac, meloxicam ve nimesulide'dir. Bu ilaçları yapıları şekil 1.4'te verilmiştir.



Şekil 1.4 Cox-2'ye tercihli bazı ilaçlar

NSAİ ilaçlar için IC<sub>50</sub> COX-2/COX-1 değerleri tablo 1.6 gösterilmiştir. Ancak bu değerler etkinin incelendiği yere göre değişiklikler göstermektedir.

Tablo 1.6 IC<sub>50</sub> COX-2/COX-1 değerleri

<b>İLAC</b>	<b>IC<sub>50</sub> COX-2/COX-1 ORANI</b>
<b>TERCİHLİ COX-1 İNHİBİTÖRLERİ</b>	
Aspirin	5,25/163
Diclofenac	0,06/7,59
Fluriprofen	1,24/12,7
İbuprofen	0,8/53
İndomethacin	5,2/60
Ketoprofen	4,6
Meclofenemate	6,5/6,6
Mefenamic acid	20
Naproxen	0,59/59
Niflumic acid	60
Piroxicam	7,7/300
Sulindac	36,6/100
Tenoxicam	1,34
Tolfenamic	16,6
<b>TERCİHLİ COX-2 İNHİBİTÖRLERİ</b>	
6-MNA	0,28/1,46
Etodolac	0,8
Meloxicam	0,01/0,8
Nimesulide	0,01/0,9
<b>SEÇİCİ COX-2 İNHİBİTÖRLERİ</b>	
Celecoxib	0,0027
CGP 28238	0,001/0,02
DuP 697	0,0003/0,08
L-745337	0,002/0,32
Rofecoxib	0,001
SC-58135	0,001
T-614	0,001

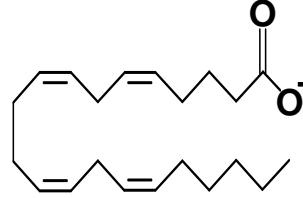
### ***1.5.1 Tercihli COX İnhibitörleri***

Tercihli COX inhibitörleri düşük dozda COX izoenzimlerinden birine karşı seçici, normal dozda ise hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe eden yapılardır.

Tercihli COX-1 inhibitörleriyle ilgili yapılan Vigor çalışmasında, romatoid artritli hastalarda Naproxen (1000 mg/gün) ve Rofecoxib'in (50 mg/gün) gastrointestinal yan etkileri karşılaştırılmıştır. Her ne kadar Vigor çalışmasındaki Rofecoxib grubundaki artmış kardiyovasküler riskin; naproxen grubunda, bu ilacın antiagregan özelliğine bağlı olabileceği ileri sürülmüşse de, hemen bu fikirlerin ardından yapılan bir metaanalizde Naproxen'in bu açıdan sanıldığı kadar yararlı olmadığı ortaya çıkarılmıştır (Mukherjee, Nissen, Topol, 2000; Bombardier, Laine, Reicin, 2001). Yine tercihli COX-1 inhibitörleriyle ilgili yapılan Class çalışmasında, osteoartritli hastalardan bir grup 400 mg celecoxib (günde 2 kez), diğer grup 800 mg ibuprofen (günde 3 kez) veya 75 mg Diclofenac (günde 2 kez) almışlardır. Gereken durumlarda hastalar aspirin kullanmışlardır. Kardiyovasküler olaylarda Celecoxib'in diğer gruba göre kardiyovasküler olaylarda artışa neden olmadığı saptanmıştır (Silverstein, Faich, Goldstein, 2000).

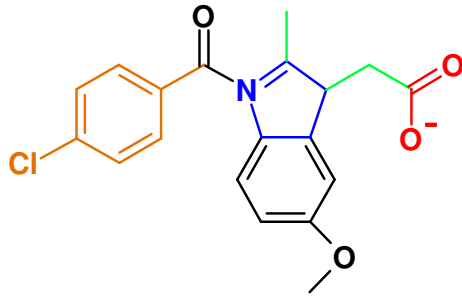
Tercihli COX-2 inhibitörleri NSAİ ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az Gİ etkiye sahiptir (Roth,1987; Lanza ve ark.,1987; Wilkins,1990; Levitt ve ark.,1998). Nabumetonun aktif metaboliti olan 6-MNA'nın üzerine yapılan çalışmalarda Nabumeton'un düşük Gİ toksisiteye neden olduğu belirlenmiştir (Lanza ve ark., 1987; Lanza, Panagides, Salom, 1986). Etodolac'ın yüksek dozda kullanımı COX-2'ye karşı seçiciliği düşürmektedir (Glaser ve ark., 1995). Meloxicam, seçici COX-2 inhibitörü olarak sunulmasına karşı az da olsa COX-1'i inhibe ettiği ve bu nedenle seçici COX-2 inhibitörü olmadığı bildirilmektedir (Battistini, Botting, Bakhle,1994). Yapılan tüm çalışmalara bakıldığında tercihli COX-2 inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı Gİ yan etkilere neden olmaktadır (Furst,1997; Distel, Mueller, Bluhmki, 1996; Barner, 1996).

Bir ilacın etkinliğinin belirlenmesi için bileşiğin yapısındaki aktif kısım tespit edilmelidir. Burada molekülün 3 boyutlu yapısı ve fonksiyonel grupların yerleri belirlenmelidir. COX inhibitörleri, enzimin aktif bölgesini kapatır ve araşidonik asit prostaglandine dönüşemez. Araşidonik asitin yapısı şekil 1.5’ te gösterilmiştir.

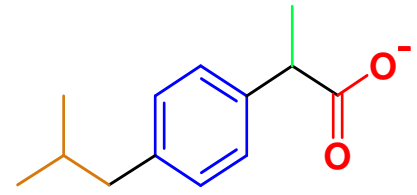


Şekil 1.5 Araşidonik asit

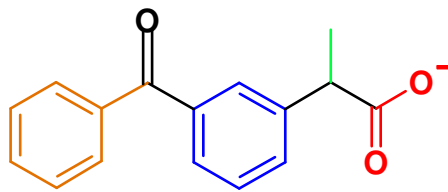
Seçici olmayan COX inhibitörlerinde, fonksiyonel gruplar şekil 1.6’ daki gibi doğrusal biçimde dizilmiştir. Bazı seçici olmayan COX inhibitörlerinin yapısı ise aşağıda verilmiştir.



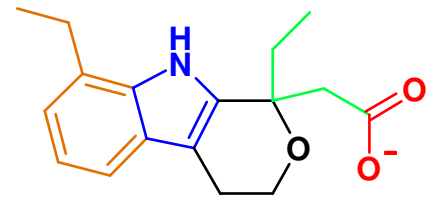
**Indomethacin**



**Ibuprofen**



**Ketoprofen**



**Etodolac**



Şekil 1.6 Seçici olmayan COX inhibitörlerinin fonksiyonel grupları



### ***1.5.2 Seçici COX İnhibitörleri***

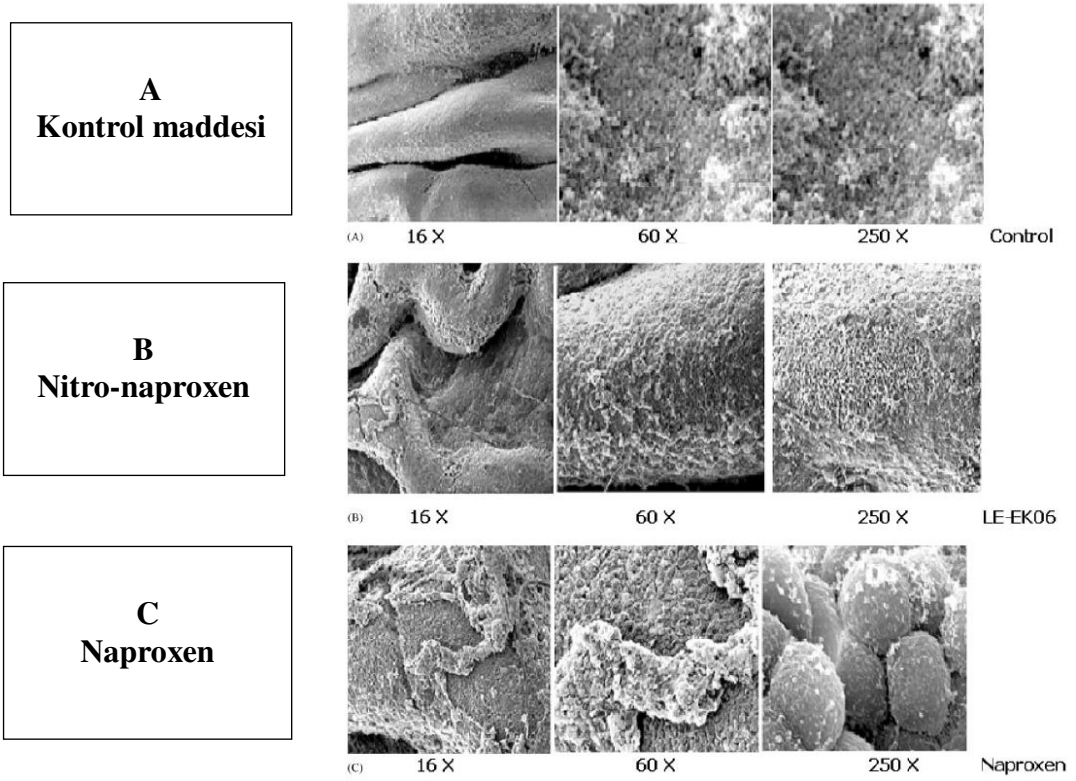
Yeni geliştirilmekte olan Celecoxib (SC-58635), DuP-697, SC-58125, Flosulide (CGP-28238), L\_745337 gibi maddelerin COX-2'ye karşı seçiciliklerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

CGP-28238, mezenşial hücrelerde İL-1 tarafından stimüle edilen COX-2 aktivitesi üzerine seçiciliği COX-1 üzerine olandan yaklaşık 4000 kez daha yüksek olan bir ilaçtır. Flusolide olarak da bilinen söz konusu bu ilacın Gİ yan etkilerinin bilinen diğer anti-inflamatuarlardan çok daha az olduğu bildirilmiştir.

Celecoxib (SC-58635) FDA tarafından onanmış bu özellikteki ilaçlardan biridir. COX-2 aktivitesi üzerine seçiciliği COX-1'e olandan 375 kat daha fazla bulunan bu ilacın terapötik dozlarda COX-1'i inhibe etmediği ve gastrointestinal yan etkilerinin plasebo düzeyinde olduğu bildirilmiştir (Battistini, Botting, Bakhle, 1994).

Yapılan Vigor çalışmasında Naproxen ve Rofecoxib'in gastrointestinal yan etkileri karşılaştırılmış ve Rofecoxib'in Gİ yan etkileri olmadığı ve seçici COX-2 inhibitörü olduğu kanıtlanmıştır (Mukherjee, Nissen, Topol, 2000; Bombardier, Laine, Reicin, 2000).

Yapılan başka bir çalışmada, naproxenin ve nitro-naproxenin mide epitel dokusuna olan etkileri incelenmiştir. Buna göre; Naproksenin mideye zararının, nitro-naproxene göre çok daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu etki şekil 1.7'de gösterilmektedir (Ranatunge ve ark., 2005).



Şekil 1.7 Naproxenin mide epitel dokusuna etkisi

Mide epitel dokusuna etkileri

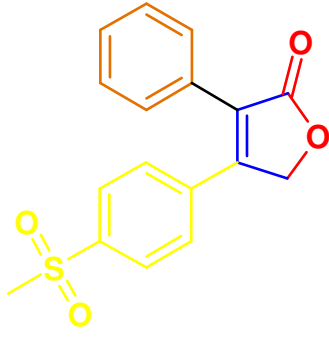
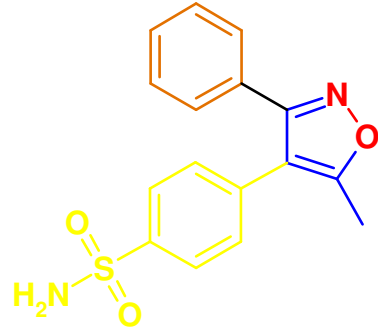
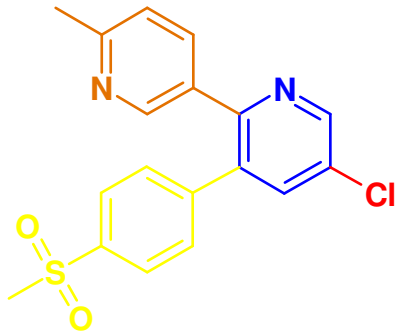
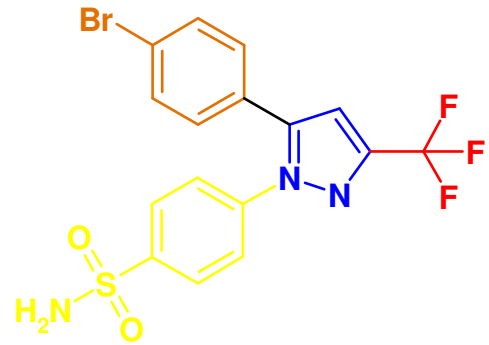
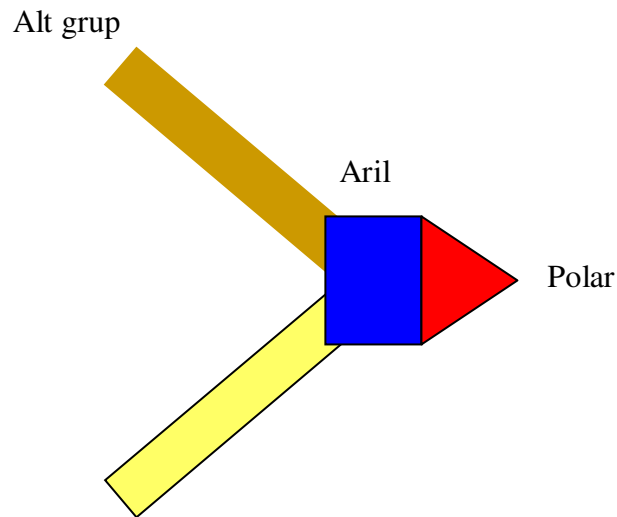
kontrol maddesin = 0

nitro-naproksen, +

naproksen, +++

Class çalışmalarında ise Celecoxib ile Ibuprofen veya Diclofenac'ın kardiyovasküler etkileri karşılaştırılmış ve Celecoxib'in seçici COX-2 inhibitörü olduğu için diğer gruba göre kardiyovasküler olaylarda artışa neden olmadığı saptanmıştır (Silverstein, Faich, Goldstein, 2000).

Seçici COX-2 inhibitörlerinin yapıları incelendiğinde Şekil1.8'deki gibi şekillendikleri görülmektedir.

**Rofecoxib****valdecoxib****Etoricoxib****celecoxib'e benzer bir yapı**

Yan zincir (genelde sulfonamid yada sülfonil)

Şekil 1.8 Seçici COX-2 inhibitörlerinin yapıları

## **1.6 Seçici COX-2 İnhibitörlerinin Kullanım Alanları:**

### ***1.6.1 Romatoid Artrit Tedavisinde Seçici COX-2 İnhibitörleri***

Romatoid artrit, sinovyal eklemlerde iltihapla ve çeşitli eklem dışı bulgularla karakterize, kronik, otoimmün bir hastalıktır. Bu hastalığın tedavisinde amaç; iltihaba bağlı ağrının kaybolması, sabah tutukluğu ve halsizliğin olmaması, eklem muayenesinde sinovitin olmaması, radyolojik hasar bulgularının ilerlememesi ve inflamasyon bulgularının olmaması şeklinde tanımlanabilecek romatoid artrit remisyonunu elde etmektir. Ağrı tedavisinde non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlardan yararlanılabilir. COX-2 inhibitörlerinin klasik non-steroidal anti-inflamatuar ajanlara oranla daha az gastrointestinal kanama ve perforasyona yol açtığı unutulmamalıdır (Laine , 1996).

Ancak seçici COX-2 NSAİ ilaçların kullanımının özellikle yüksek dozlarda non-fatal miyokard infarktüsü ve non fatal stroke dahil trombotik kardiyovasküler olay riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bütün bu yan etkileri minimize etmek için ciddi hastalığı olanlarda NSAİ ilaç yerine düşük doz steroid kullanılması, seçici COX inhibitörü kullanımı veya NSAİ ilaçların gastroprotektif ilaçlarla (H<sub>2</sub> bloker, proton pompa inhibitörü, oral prostaglandin analogları) birlikte kullanılması önerilebilir ( Beiche ve ark., 1998).

Son zamanlarda toksisitesi sınırlı olan, nonspesifik NSAİ'lara benzer etki sağlayan rofecoxib ve celecoxib gibi seçici COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu ilaçların çeşitli cerrahi girişimlerde analjezik ve opioid koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

### ***1.6.2 Dental Cerrahide Seçici COX-2 İnhibitörleri***

Rofecoxibin dental, ortopedik abdominal cerrahi ve günübürlük olgularda ağrı tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (Malmstrom ve ark., 1999; Dionne, 1999; Morrison ve ark., 1999; Reuben ve Connelly 2000; Reuben ve ark., 2002; Shen ve

ark., 2001). Birçok çalışmada rofecoxibin plaseboya üstün olduğu belirtilmesine karşın prostatektomilerde ağrının giderilmesinde ve opioid tüketimi üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Huang ve ark., 2001). Analjezik etkinlik için nonspesifik ajanların uygulanmasında cerrahinin tipi önem taşır, bu özellik COX-2 inhibitörleri için de geçerli olabilir.

100 ve 200 mg dozda uygulanan rofecoxib, naproxen ve ibuprofene benzer analjezik etkinlik göstermekte olup, mukozal hasar, perforasyon, ülser ve gastrointestinal sistem kanaması vb. bulgularla seyreden Gİ toksisitesine daha az neden olmaktadır. Rofecoxib dental cerrahide ibuprofen ile karşılaştırılmış, analjezinin başlangıcı ve pik seviyeye ulaşma açısından ibuprofene benzemekle birlikte etki süresinin çok daha uzun olduğu gözlenmiştir (Morrison ve ark., 1999).

### ***1.6.3Ortopedik Cerrahide Seçici COX-2 İnhibitörleri***

Rofecoxib'in ortopedik cerrahide süreye bağımlı etkileri incelenmiş ve operasyondan bir saat önce alındığında etkisinin onbeş dakika öncesine alınmasına göre çok daha etkili olduğu gözlenmiştir (Reuben ve ark., 2002).

Başka bir çalışmada operasyondan 1 saat önce ve operasyon sonrası uygulanan 50 mg rofecoxibi plasebo ile karşılaştırılmış ve cerrahi öncesi rofecoxib uygulanan grupta, plasebo ve operasyon sonrası rofecoxib uygulanan gruba göre postoperatif analjezi süresi daha uzun saptanmış, 24 saatte daha az opioid gereksinimi olmuş ve hareket ile ağrı skorları daha düşük saptanmıştır. Bu sonuçlar, COX-2'lerin preemtif analjezik etkilerinin olduğunu desteklemektedir (Reuben ve Connelly, 2000).

Major ortopedik cerrahide operasyondan 1 saat önce verilen rofecoxib (50 mg), naproxen sodyum (550 mg) ve plasebonun ağrı üzerine etkileri araştırılmış ve Rofecoxib ile naproxen sodyuma benzer analjezi sağlanmış, rofecoxibin plasebodan üstün olduğu kabul edilmiştir. 50 mg rofecoxib uygulanan olgularda daha az morfin ihtiyacı gözlenmiştir (Reicin ve ark., 2001).

#### ***1.6.4 Kemik ve Yara İyileşmesinde Seçici COX-2 İnhibitörleri***

Klasik NSAİİ'lar kemik onarımı sırasında osteogenezisi etkilemektedir (Ho ve ark., 1995). Klinik ve deneysel çalışmaların her ikisinde de NSAİİ'ların kemik iyileşmesini bozduğu kanıtlanmıştır. Cerrahiden sonra 3 aydan daha fazla NSAİİ kullanan olgularda kontrole göre daha az füzyon oranı bildirilmiştir (% 44 - % 37) (Dimar ve ark.,1996). Cerrahiye takiben 12 hafta süresince kontrol grubunda % 45 olan füzyon oranının indometasin verilen olgularda %10 olduğunu vurgulamışlardır.

COX-2 inhibitörler kemik iyileşmesinde klasik NSAİİ'lar kadar zararlı etkiye sahip görünmemektedir. Spinal füzyon uygulanan tavşan modelinde koksiblerin kemik iyileşmesine izin verdiği ve bu olgularda diğer analjeziklere alternatif olabileceği bildirilmiştir (Long ve ark., 2002). Sıçanlarda da inflamasyon bulunan kemik hastalıklarında seçici COX-2 inhibisyonunun kemik kaybını önlediği veya azalttığı not edilmiştir (Zhang ve ark., 2001).

#### ***1.6.5 Alzheimer Hastalığında (AH) Seçici COX-2 İnhibitörleri***

Anti-inflamatuvar ilaçların AH riskini azaltabileceğine dair ilk görüşler, romatoid artritli kişilerde demans riskinin umulandan daha az olması gözleminden doğmuştur. Bu gözlem halen kesinleşmemiştir. Şimdi bilgi birikimi artmış olmasına karşın konu tam sonuçlanmamıştır (Martyn, 2003). 1984-2001 yılları arasında, pek çok epidemiyolojik çalışmada non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) ile AH hastalığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaların sistematik değerlendirmesinde anti-inflamatuvar ilaçların, özellikle NSAİİ kullanımının AH riskini azaltabileceği hipotezini göstermiştir. Yapılan çalışmalarda kullanım süresi uzun olduğunda ve ilaca başlama ile AH başlangıcı arasındaki izleme süresi 2 yıl olduğunda NSAİİ kullanımının AH riskini azalttığı bulunmuştur (Zandi, Anthony, Hayden, 2002).

Çalışmalar AH beyin dokusunda görülen inflamasyonu NSAİİ'ların azaltma yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Bir çalışmada, kronik NSAİİ kullanan

normal kişilerin beyin dokusu, NSAİİ kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. NSAİİ beyinde COX-2'yi bloke ederek etkili olmaktadır. COX-2 immunore aktivitesinin başlıca serebral kortekste ve hipokampusta piramidal nöronlarda olduğu kaydedilmiş olup, bu da AH'da COX-2 nin etkilenmesini gösterir (Kang, Grodstein, 2003).

Son yıllarda, COX-2 inhibitörü rofecoxib ve COX-1 ve COX-2 inhibitörü naproksenle yapılan, plasebo kontrollu, çift kör, randomize çalışmada, ilaçların hafif ve orta AH'nda kognitif yıkımı yavaşlatmadığı bulunmuştur. Yazarlar bu durumu, hastalık başladıktan ve nöropatolojik değişiklikler ilerledikten sonra NSAİİ'lerin etkili olmadığına bağlamışlardır (Tuppo, Arias, 2005).

Sistematik olarak Medline (1966- Ekim2002)'ı, Embase (1974-Ekim 2002)'ı, "Internatio-nal Pharmaceutical Abstracts" (1975'e kadar)'i ve "Cochrane Library" (2. sayı, 2002)'yi ve ilgili İngilizce makalelerin araştırıldığı bir meta analizde özellikle aspirin içenlerde AH riski, NSAİİ kullanım süresinin AH riski üzerine etkisi araştırılmıştır. Çok sayıda hastanın analizine dayanan sonuçlar, NSAİİ kullanımının AH riskini azalttığını göstermiştir.

Araştırmacılar ayrıca 55 yaşından büyüklerde NSAİİ kullanımı AH gelişme riskini azaltıyor görüldüğünü, faydanın uzun süreli kullananlarda daha çok olduğunu. aspirinin potansiyel koruyucu etkisi hakkındaki bulguların güçlü olmadığını, uygun doz, süre ve risk oranının halen belli olmadığını belirtmişlerdir (Etminan, Gill, Sami, 2003).

COX-2 inhibitörleri gastrik mukozada görülmedikleri için tipik NSAİİ'lere göre daha az mukozal hasara neden olur (ADAPT Research Group, 2007).

### **1.6.6 Kanser Tedavisinde Seçici COX-2 İnhibitörleri**

Kanserin COX-2 inhibitörleri ile kimyasal engellemesine karşı ilgi aspirin ve diğer NSAİİlar kullanımını uygulayan epidemiolojik gözlemler ile uyarılmıştır.

COX-2 kimyasal karsinojenlere yanıt olarak hızlı endüksiyon seçilebilir. COX-2 nin aşırı varlığının, artan anjiyogenez (tümör hücrelerinin kan damarlarıyla sarılarak beslenmesini içeren proses) ve inflamatör tepkiye yol açabileceği belirtilmiştir. COX-2 inhibisyonu anti-inflamatuar aktivite ve azalan anjiyogenez ile genel kanser önleyici etkiye sahip olabilir.

COX-1 ve COX-2 aktiviteleri, PGE<sub>2</sub> düzeylerine dayalı olarak belirlenmiştir. COX-2 inhibisyonu seçilebilirliği, yan etki içermeyen doğal meyve suyu olduğu için çok önemlidir. Bu kanser engelleyici bir mekanizma olabileceği için, güçlü anti-inflamatöre yönelik ilk bilimsel kanıttır.

COX inhibitörleri antikanserojen etkilerini; apoptozisin uyarılması, DNA hasarına ve tümörün büyümesine neden olan PG'lerin ve sitokinlerin salınımının baskılanması, neovaskülarizasyonun engellenmesi ve immün yanıtın Th1 yönüne doğru çevrilmesi ile gösterir (Smith, Skelton, 2002; Lee ve ark., 2003).

Lipoksigenaz inhibitörleri, antikanserojen etkilerini apoptozisi uyararak ve kanser tedavisindeki ilaç direncini azaltarak gösterir. Ayrıca, lipoksigenaz ve COX inhibitörlerinin birlikte kullanılması kemoterapi ilaçlarının etkinliğini arttırabilmektedir.

Rat tümör modelleri ve hücre kültürlerinde prostaglandin olmadan yapılan çalışmalarda NSAİİ aktiviteleri saptanmıştır. Tümör hücre kültürlerinde lipoksigenaz (LOX) ile beraber NSAİİ aktivitesi tanımlanmıştır. Çeşitli LOX türleri vardır ve bunlar araşidonik asit ve linolik asit gibi yağ asitlerine dönüşür. LOX'ların metabolitleri anti-karsinojenik (kanser gelişimini önleyen ya da erteleyen) ya da prokarsinojenik aktivite gösterir. Prokarsinojenik lipoksigenaz türleri: 5-LOX, 8-LOX,



12-LOX dur ve bunlar 5-8-HETE, LTB<sub>4</sub>, 8-S HETE, 12-HETE türlerinde artışa neden olur. Bu metabolitler deri hücrelerinde çoğalma, tümör gelişimi ve metastazı arttırır. 15- LOX izoformları, 15-S-HETE de arasıdonik asite ve 13-S-HODE de linoik aside dönüşür. Bu maddeler tümör ölümü, büyüme ve gelişmenin inhibisyonu ve deri hücrelerinin farklılaşması gibi antikarsinojik etkilere sahiptir.

COX-2 akciğer kanser hücreleri tarafından üretilen bir enzimdir. İmmün sistem üzerinde çeşitli etkilere sahiptir ve kanserin metastazına neden olur. Fare modelinde COX-2 eksikliğinin tümör büyümesini durduğu gözlenmiştir. COX-2 inhibitörleri metastazı önlemede kullanılmaktadır.

Kolon kanseri geliştirme riski yüksek olan ailesel adenomatozis poli tanısı alan hastalarda *Celecoxib* adlı COX-2 inhibitörünün kullanılmasının onaylanmasıyla, NSAİİ'ların deri kanserlerindeki etkileri konusundaki araştırmalar yoğunluk kazanmıştır (Friedman, Lanatra, Stiller, 2002; Smith, Skelton., 2002; Lee ve ark., 2003).

COX-2 inhibitörlerinin deri kanserlerinde %90 koruyucu olduğu, mevcut tümörü geriletliği, tümör sayısında ve çok odaklı yerleşiminde azalma sağladığı gösterilmiştir(Masferrer, Leahy, Koki, 2000; Denkert, Kobel, Berger, 2001).

Malign melanoma dışı deri kanseri öyküsü olan bireylerde 5 yıllık dönemde ikinci bir deri kanseri gelişme riski yüksek olup, kanserden korunma önemlidir. Güneş hasarlı, melanoma dışı deri kanserine yatkın olan bu bireylerde COX-2 inhibitörlerinin koruyucu amaçlı kullanımı önerilmektedir ( Lee ve ark., 2003).

Toplu kanıtlar COX-2 inhibitörlerinin deri, göğüs, kolon ve ciğer kanser gelişimine etki ettiklerini belirtir.

## BÖLÜM İKİ

### DENEYSEL KISIM

#### 2.1 Kullanılan Cihazlar

Deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen ürünlerin yapılarını aydınlatmak için FT-IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ile erime noktaları tayin edilmiştir. IR spektrumları, Perkin Elmer FT-IR spektrometresinde çekilmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ise Furier transform Bruker WH-400 NMR spektrometresinde tetrametilsilan standart kabul edilerek elde edilmiştir.

#### 2.2 Çalışmanın Genel Şeması ve Sentez Planı

Bu çalışmada öncelikle, 2-aril propiyonik asit türevi olan ve COX-2 inhibitörüne karşı seçiciliği olmayan non-steroidal anti-inflamatuar ilaç grubundan olan İbuprofen bileşiği, COX-2 seçici olabilecek ibuprofen oksazolone türevine dönüştürülmeye çalışıldı. Bunun için öncelikle ibuprofenden yola çıkarak ibuprofen glisin türevi hazırlandı. İbuprofen bileşiği tiyonilklorür ile etkileştirilerek açılklorürüne dönüştürüldükten sonra, bazik ortamda glisin ile etkileştirilerek ibuprofen glisin **4** türevi elde edildi. İbuprofen **4** bileşiği, ayrıca ibuprofenin etil kloro format ve trietil amin varlığında kloroform içerisinde metil glisinat hidroklorür ile etkileştirilmesi sonucu oluşan ibuprofen **3** bileşiğinin LiOH.H<sub>2</sub>O ile kısmi hidrolizi sonucunda da elde edildi. Daha sonra ibuprofen **4** bileşiği Erlenmeyer azlakton metodu kullanılarak sodyum asetat varlığında asetik anhidrit içerisinde çeşitli aldehitlerle etkileştirilerek COX-2 seçici olabilecek literatürde bulunmayan ibuprofen azlakton **5** türevleri elde edilmeye çalışıldı. Ancak istenilen ürün elde edilemedi. Benzer şekilde ibuprofen **4** bileşiği o-hidroksi benzaldehit türevi ile etkileştirilerek ibuprofen kumarin **7** bileşiği elde edilmek istendi ancak bu deney de başarısızlıkla sonuçlandı (Sentez Planı 1).

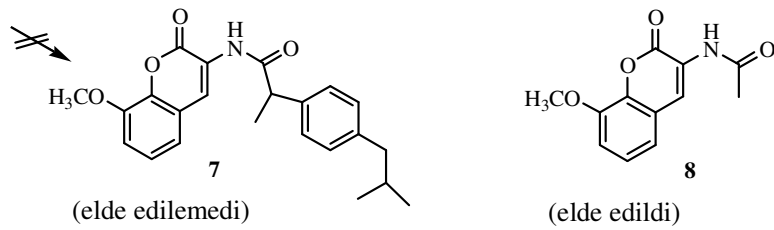
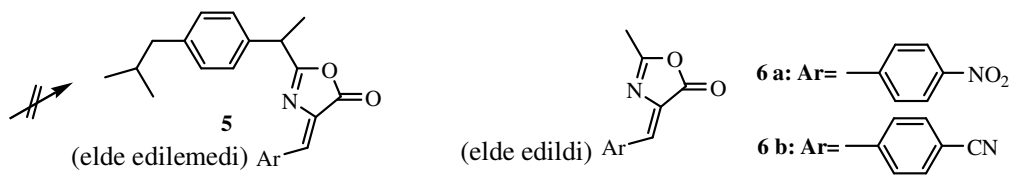
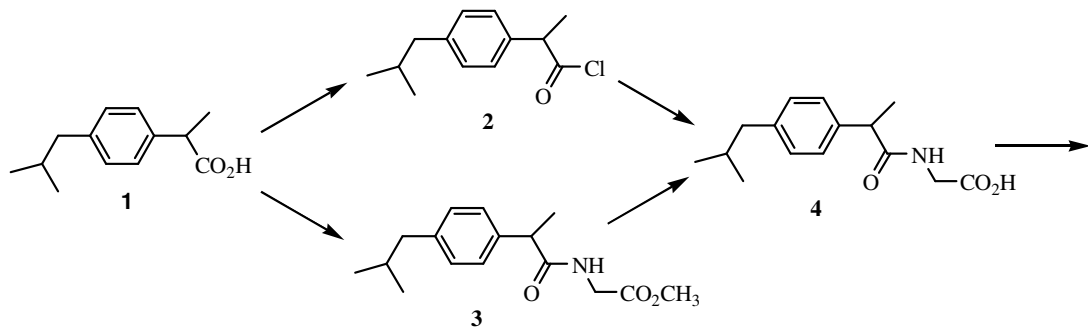
İbuprofen azlakton bileşiklerin sentezi için alternatif sentez stratejisi gerçekleştirildi. Bunun için alifatik aldehitlerin fenil oksazolone ile

kondenzasyonundan yararlanılmaya çalışıldı. Bu strateji için önce ibuprofen  $\text{LiAlH}_4$  ile THF içerisinde indirgenmesi ile alkol **9** bileşiği elde edildi. Alkol **9** bileşiğinin PCC varlığında diklorometan içerisinde yükseltgenmesiyle aldehit **10** bileşiği elde edildi. Aldehit bileşiğinin asetik anhidrit içerisinde fenil oksazolun ile etkileştirilmesi sonucu ibuprofen azlakton **11** bileşiği elde edilmeye çalışıldı ancak bu reaksiyon sonucu istenilen ürün elde edilemedi (Sentez Planı 2).

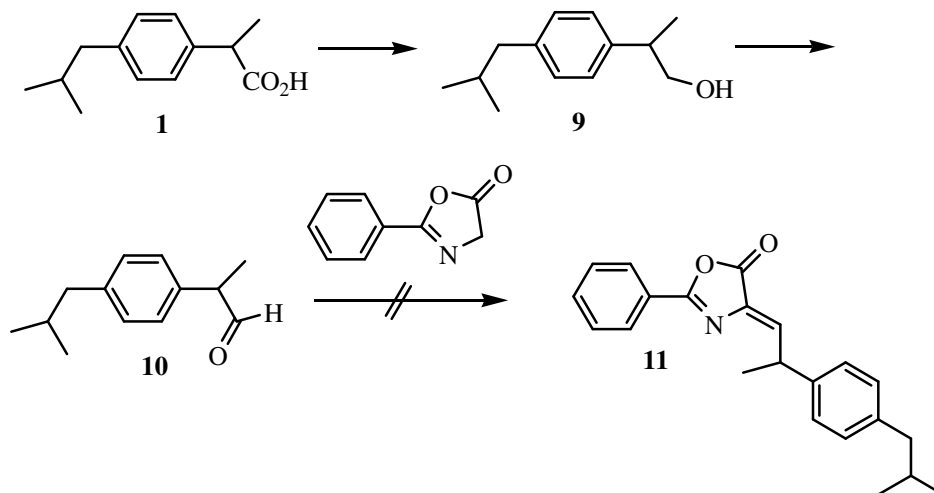
Daha sonra ibuprofen açil klorür **2** bileşiğinden yararlanarak çeşitli amin bileşikleri ile etkileştirilerek ibuprofen amit **12 a-f** bileşikleri elde edildi (Sentez Planı 3).

Son olarak literatürde bilinen yöntemlerle ibuprofenden ibuprofen hidrazit **14** bileşiği sentezlendi (Sharma, Khan, 2003). İbuprofen hidrazit **14** bileşiğinin substitüe aril aldehitler ile tepkimesinden yararlanılarak ariliden ibuprofen hidrazitler **15 a-h** elde edildi (Sentez Planı 4).

### 2.2.1 Sentez Planı-1

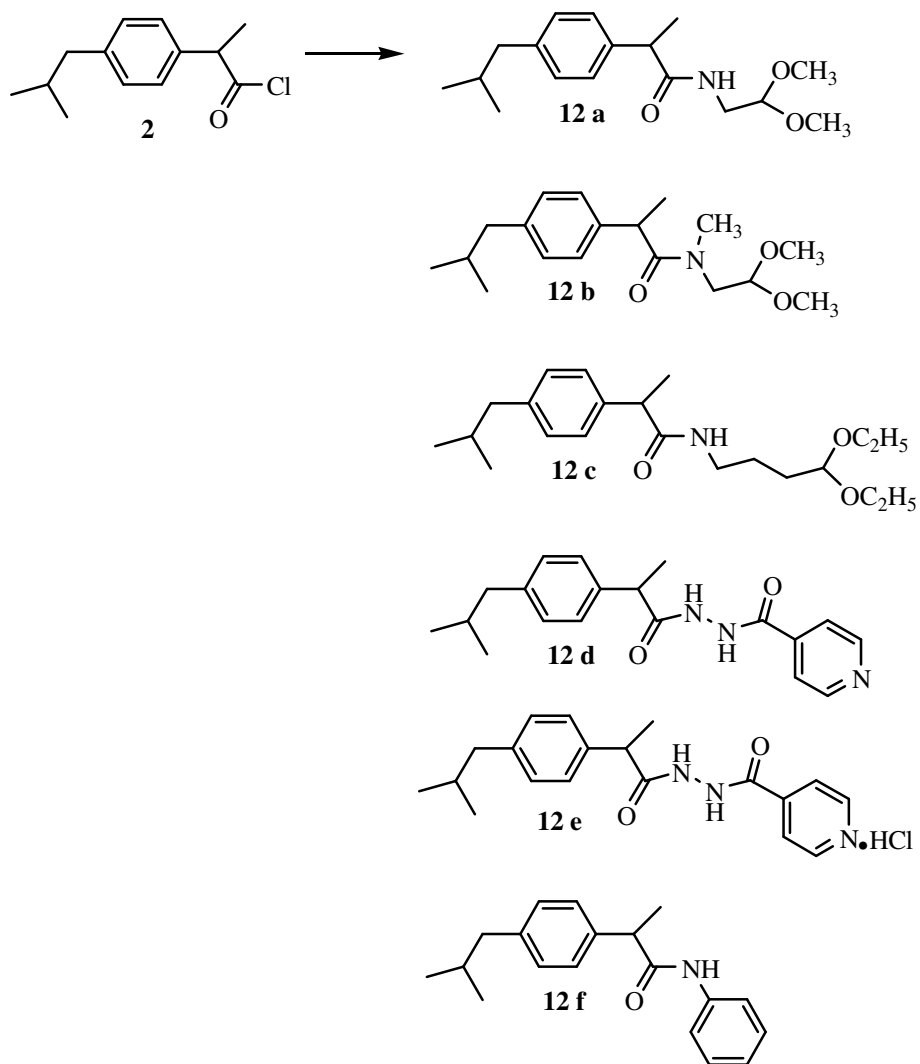


### 2.2.2 Sentez Planı-2

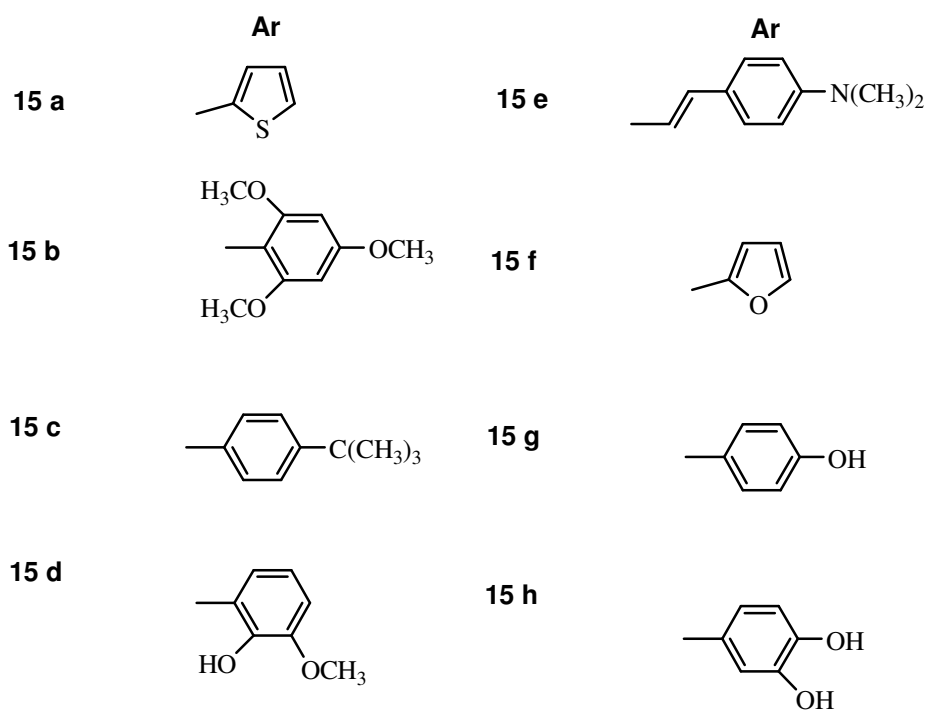
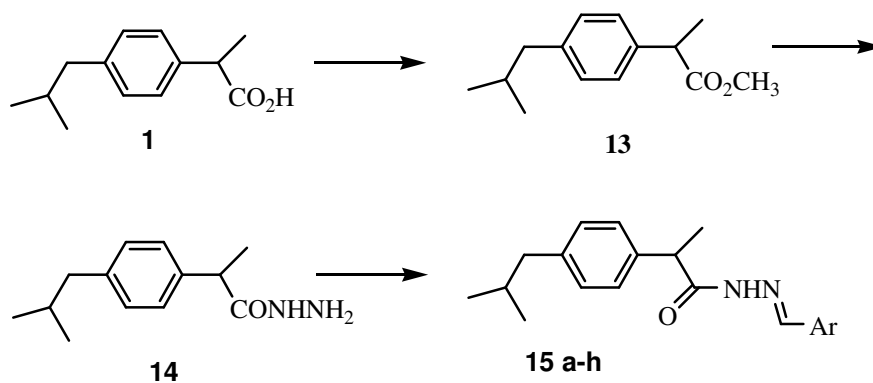


(elde edilemedi)

### 2.2.3 Sentez Planı-3



## 2.2.4 Sentez Planı-4



## 2.3 Deneyler

### 2.3.1 2-(4-izobütilfenil) propanoil klorür (2)

İbuprofen (2-[4-izobütilfenil] propanoik asit)'ten 5 mmol (1,03 g) alınarak üzerine 6 mmol (1,3 mL)  $\text{SOCl}_2$  eklendi ve 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı ve  $\text{SOCl}_2$  'nin fazlası evaporatör yardımıyla uzaklaştırıldı. Böylece, sarı yağ halinde bileşik 2 elde edildi.

Verim: 1,123 (%83,37)

### 2.3.2 Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat (3)

5 mmol (1,03g) ibuprofen, 20 mL  $\text{CHCl}_3$  içinde çözülüp üzerine 2 mmol (2,69mL) trietil amin ve 5 mmol (0,478mL) etil kloroformat eklenip 2 saat  $0^\circ\text{C}$ 'de karıştırıldı. Üzerine 5 mmol (0,627g)  $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3$  katı olarak eklendi ve gece boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Ürün %10'luk  $\text{NaHCO}_3$  ve %10'luk  $\text{HCl}$  ile yıkanıp  $\text{MgSO}_4$  ile kurutuldu. Çözücü evaporatör uzaklaştırıldı. Kolon kromatografisi uygulanarak 1:1 etilasetat n-hekzan karışımından bileşik 3 elde edildi.

Verim: 1,16g (%83,96)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3306 (NH); 1752 (C=O ester); 1654 (C=O amit); 1305 (C-N); 1209 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,90(d, 6H,  $J=6,8$  Hz,  $2 \times \text{CH}_3$ ); 1,52(d, 3H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,82-1,89 (m, 1H, CH); 2,45 (d, 2H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,60 (q, 1H, CH); 3,74 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,95(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,90 (s, 1H, NH); 7,12 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH); 7,21 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH)

### 2.3.3 2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin (4)

**I. METHOD:** 6 mmol (0,45 g) glisin, 4,5 mL %10'luk  $\text{NaOH}$  çözeltisi içinde çözüldü. Üzerine 5 mmol (1,123g) bileşik 2'den eklenerek  $0^\circ\text{C}$ ' de iyice çalkalandı.

Oluşan beyaz köpükler üzerine buzlu HCl eklenerek pH 3 yapıldı. Oluşan katılar (bileşik 4) süzüldü ve soğuk suyla yıkandı.

**II. METHOD:** 3,6 mmol (1g) bileşik 3'ten alınarak 50 mL EtOH'da çözüldü. Üzerine 7,2 mmol (0,130 mL) su ve 7,2 mmol (0,172g) LiOH eklenerek 20 saat oda sıcaklığında karıştırıldı.. Karışım su içine döküldü ve etilasetat ile ekstraksiyon yapıp su fazı alındı. HCl ile pH 3 yapıp ürün (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O ile katılaştırılarak bileşik 4 elde edildi.

Verim: ~1,1 g (%95)

EN: 81-83 °C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3394 (OH); 3301 (NH); 1717 (C=O k. asit); 1622 (C=O amit); 1317 (C-N); 1245 (C-O)

<sup>1</sup>H NMR δ(ppm): 0,90(d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,4(d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,80-1,90 (m, 1H, CH); 2,45 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,70 (q, 1H, CH); 3,80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,1 (d, 2H, ArH); 7,3 (d, 2H, ArH); 8,20 (s, 1H, NH); >10 (s, 1H, OH)

#### **2.3.4 4-Ariliden-2-metil-1,3-oksazol-5-on (6a-b)**

1,9 mmol (0,5g) bileşik 4'ten, 1,9 mmol (0,156g) NaOAc, 4mL asetik anhidrit ve 1,9 mmol aldehit 15 dakika karıştırıldı. Karışım 6 saat boyunca yağ banyosunda ısıtıldı. Çözelti soğuduktan sonra üzerine 5 mL EtOH eklenip gece boyunca karıştırıldı. Oluşan katılar süzülüp EtOH ile yıkandı. Katılar (bileşik 6a-b) etanolden kristallendirildi.

#### **4-(4-nitrobenziliden)-2-metil-1,3-oksazol-5-on (6a)**

Verim: 0,31g (%70,00)

EN: 179 °C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1791 (C=O); 1662 (C=C); 1607 (halka); 1520-1344 (NO<sub>2</sub>); 1368 (C-N); 1108 (C-O)



$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm): 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,06 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 8,18 (d, 2H,  $J=6,8$  Hz, ArH); 8,22 (d, 2H,  $J=6,8$  Hz, ArH)

#### **4-(4-siyanobenziliden)-2-metil-1,3-oksazol-5-on (6b)**

Verim: 0,28g (%69,19)

EN: 182 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2224 (CN); 1776 (C=O); 1658 (C=C); 1595 (halka); 1256 (C-N); 1166 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm): 2,44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,08 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 7,71 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH); 8,18 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz, ArH)

#### **2.3.5 N-(8-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-il) asetamid (8)**

1,9 mmol (0,5g) bileşik 4, 1,9 mmol (0,156 g) NaOAc, 4mL asetik anhidrit ve 1,9 mmol (0,289 g) o-vanilin 15 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra karışım 5 saat boyunca yağ banyosunda ısıtıldı. Süre sonunda  $\text{CHCl}_3$  fazına alınan ürün (bileşik 8) sarı toz halinde çöktü ve dietil eterden yeniden kristallendirildi.

Verim: 0,17g (%44,08)

EN: 168-170 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3338 (NH); 1708 (C=O lakton); 1678 (C=O amit); 1359 (C-N); 1275 (C-O lakton); 1248 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm): 2,23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,00 (dd, 1H, ArH); 7,09 (d, 1H,  $J=6,4$  Hz, ArH); 7,21 (d, 1H,  $J=8,4$  Hz, ArH); 8,07 (s, 1H, NH); 8,64 (s, 1H, ArH)

#### **2.3.6 2-(4-izobütilfenil) propanol sentezi (9)**

22 mmol (0,835g)  $\text{LiAlH}_4$ , 0°C'de 50 mL THF 'de çözüldü. Üzerine 15 mmol (3g) ibuprofen eklendi. 5 saat yağ banyosunda ısıtmadan sonra çözeltiyeye 100 mL su

eklendi. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıp MgSO<sub>4</sub> ile kurutulan maddenin çözücüsü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün sarı yağ halinde elde edildi.

Verim: 2,34g (%81,25)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3350 (OH );1166 (C-O)

<sup>1</sup>H NMR δ(ppm): 0,92(d, 6H, J=6,4 Hz, 2xCH<sub>3</sub>); 1,27(d, 3H, J=7,2 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,45-1,48 (s, 1H, OH); 1,83-1,90 (m, 1H, CH); 2,46 (d, 2H, J=6,8 Hz, CH<sub>2</sub>); 2,90-2,95 (m, 1H, CH); 3,68 (d, 2H, J=6,8Hz, CH<sub>2</sub>); 7,11 (d, 2H, J=8 Hz, ArH); 7,15 (d, 2H, J=8,4 Hz, ArH)

### 2.3.7 2-(4- izobütilfenil) propanal (10)

5 mmol (1g) bileşik 9; 50 mL kuru CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> içinde çözüldü. Üzerine 13 mmol (2,81g) PCC eklendi ve 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sonra çözelti silikadan süzülde, çözücü evaporatör ile uzaklaştırıldı. Bileşik 10 sarı yağ halinde ayrıldı.

Verim: 0,76g (%80)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1724 (C=O aldehit )

<sup>1</sup>H NMR δ(ppm): 0,91(d, 6H, J=6,8 Hz, 2xCH<sub>3</sub>); 1,43(d, 3H, J=7,2 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,87 (m, 1H, CH); 2,47 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,60 (q, 1H, CH); 7,11 (d, 2H, J=8,4 Hz, ArH); 7,15 (d, 2H, J=9,6 Hz, ArH); 9,67 (s, 1H, CH)

### 2.3.8 N-(alkil)-2-(4-izobütilfenil) propanamit sentezi ve spektroskopik verileri (12 a-c):

Bileşik 2'den 5 mmol (1,12g) alınıp 20 mL THF'de çözüldü. Üzerine 5 mmol (0,7mL) N(Et)<sub>3</sub> ve 5 mmol aminoasetaldehitasetal türevi eklenerek 6 saat boyunca yağ banyosunda ısıtıldı. Çözücü evaporatör ile çekilip etil asetat eklendi ve oluşan N(Et)<sub>3</sub> tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü tekrar çekildi ve ürün (bileşik 12 a-c) kolon kromatografisi yardımıyla etilasetattan elde edildi. Metanolden yeniden kristallendirildi.

**N-(2,2-dimetoksietil)-2-(4-izobütilfenil) propanamit (12 a)**

Verim: 0,37g (%50,48)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3308(NH); 1651 (C=O amit); 1383 (C-N); 1192 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,9 (d, 6H,  $J=6,4$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,51(d, 3H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,84 (m, 1H, CH); 2,45 (d, 2H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,27(d, 2H,  $J=1,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,32 (s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ); 3,54 (q, 1H, CH); 4,27 (t, 1H,  $J=10,8$  Hz, CH); 5,57(s, 1H, NH); 7,11 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH); 7,19 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz, ArH)

**N-(2,2-dimetoksietil)-2-(4-izobütilfenil)-N-metil propanamit (12 b)**

Verim: 0,35g (%45,60)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1702-1649 (C=O amit); 1282 (C-N); 1200 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,89 (d, 6H,  $J=3,2$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,42(d, 3H,  $J=7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 1,84 (m, 1H, CH); 2,44 (d, 2H,  $J=6,8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2,93 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,35(d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,31 (s, 6H,  $2\times\text{OCH}_3$ ); 3,86 (q, 1H, CH); 4,48 (t, 1H, CH); 7,08 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH); 7,16 (d, 2H,  $J=8,4$  Hz, ArH)

**N-(4,4-dietoksibütil)-2-(4-izobütilfenil)propanamit (12 c)**

Verim: 0,42g (%48,14)

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3320(NH); 1722-1650 (C=O amit); 1256 (C-N); 1208 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,91 (d, 6H,  $J=6,8$  Hz,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,12-1,22 (t, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,45(d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,47-1,53 (m, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 1,85 (m, 1H, CH); 2,45 (d, 2H,  $J=7,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,20 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,40-3,53(q, 4H,  $2\times\text{CH}_2$ ); 3,6 (q, 1H, CH); 4,12 (t, 1H, CH); 5,49 (s, 1H, NH); 7,09 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH); 7,18 (d, 2H,  $J=8$  Hz, ArH)

**2.3.9 N' (2-[4-izobütilfenil] propanoil) nikotinohidrazid sentezi ve spektroskopik verileri (12 d):**

Bileşik 2'den 5 mmol (1,12g) alınıp 20 mL THF'de çözüldü. Üzerine 5 mmol (0,7mL)  $\text{N}(\text{Et})_3$  ve 5 mmol (0,685g) izoniazid eklenerek  $70^\circ\text{C}$ 'de 6 saat boyunca

ısıtıldı. Çözücü evaporatör ile çekilip etil asetat eklendi ve oluşan N(Et)<sub>3</sub> tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü tekrar çekildi ve ürün (bileşik 12 d) kolon kromatografisi yardımıyla etilasetattan elde edildi. Metanolden yeniden kristallendirildi.

Verim: 1,24g (%76,30)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3445-3232 (NH); 1695-1651 (C=O amit); 1365-1317 (C-N)

<sup>1</sup>H NMR δ(ppm): 0,90 (d, 6H, J=6,8 Hz, 2xCH<sub>3</sub>); 1,50 (d, 3H, J=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,81(m, 1H, CH); 2,41 (d, 2H, J=7,2 Hz, CH<sub>2</sub>); 3,76 (q, 1H, CH); 7,07 (d, 2H, J=7,6 Hz, ArH); 7,21 (d, 2H, J=7,6 Hz, ArH); 7,57 (d, 2H, ArH); 8,60 (d, 2H, ArH); 9,36 (s, 1H, NH); 10,47 (s, 1H, NH)

**2.3.10 N' (2-[4-izobütilfenil] propanoil) nikotinohidrazid hidroklorür sentezi ve spektroskopik verileri (12 e):**

Bileşik 2'den 5 mmol (1,12g) alınıp 20 mL THF'de çözüldü. Üzerine 5 mmol (0,685g) izoniazid eklenerek 70 °C'de 6 saat boyunca ısıtıldı. Oluşan katı ürün (bileşik 12e) süzülerek ayrıldı.

Verim:1,47g (%81,33)

EN: 308-310 °C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3095-3036 (NH); 1658-1633 (C=O amit); 1387-1314 (C-N)

**2.3.11 2-(4-izobütilfenil)-N-fenil-propanamid sentezi ve spektroskopik verileri (12 f):**

Bileşik 2'den 5 mmol (1,12g) alınıp 20 mL THF'de çözüldü. Üzerine 5 mmol (0,7mL) N(Et)<sub>3</sub> ve 5 mmol (0,46 mL) anilin eklenerek 70 °C'de 6 saat boyunca ısıtıldı. Oluşan N(Et)<sub>3</sub> tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Sıvı kısım %5'lik HCl ve su ile yıkandıktan sonra MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Oluşan katı, metanolden yeniden kristallendirildi.

Verim:0,16g (%45,55)

EN: 146-148 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3289 (NH); 1659 (C=O amit); 1363 (C-N)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm): 0,91 (d, 6H, J=6,8 Hz, 2xCH<sub>3</sub>); 1,59 (d, 3H, J=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,87(m, 1H, CH); 2,48 (d, 2H, J=7,6 Hz, CH<sub>2</sub>); 3,69 (q, 1H, CH); 6,99 (s, 1H, NH); 7,06 (dd, 1H, ArH); 7,16 (d, 2H, J=8 Hz, ArH); 7,26 (d, 2H, ArH); 7,27 (d, 2H, ArH); 7,40 (d, 2H, J=7,6 Hz, ArH)

### 2.3.12 Metil-2-(4-izobütilfenil) propanoat sentezi (13):

10 mmol (2,06 g) ibuprofen, 50 mL metanolde çözüldü ve üzerine 5 damla H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> eklendi. 6 saat geri soğutucu altında ısıtmanın ardından oluşan madde etilasetat fazına alınıp %10'luk NaHCO<sub>3</sub> çözeltisiyle yıkandı. MgSO<sub>4</sub> ile kurutulup çözücüsü çekildi. Sarı yağ halinde bileşik 13 elde edildi.

Verim: 1,98g (%90)

### 2.3.13 2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid sentezi ve spektroskopik verileri (14):

5 mmol (1,1g) bileşik 13, 20 mL etanolde çözüldü. Üzerine 30 mmol (1,5 mL) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. H<sub>2</sub>O eklendi ve 4 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Çözelti evoperatör ile basınç altında yoğunlaştırıldı ve katı maddelerin (bileşik 14) oluştuğu gözlemlendi.

Verim:0,96g (%87,27)

EN: 71-73 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3272-3204 (NH); 1636 (C=O amit); 1355 (C-N)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm): 0,90 (d, 6H, J=6,8 Hz, 2xCH<sub>3</sub>); 1,52 (d, 3H, J=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>); 1,85(m, 1H, CH); 2,45 (d, 2H, J=7,6 Hz, CH<sub>2</sub>); 3,52 (q, 1H, CH); 3,82 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7,0 (s, 1H, NH); 7,15 (d, 2H, J=8,4 Hz, ArH); 7,25 (d, 2H, J=8 Hz, ArH)

**2.3.14 N'- [aril-metilen]-2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid sentezi ve spektroskopik verileri (15 a-h):**

Bileşik 14'den 4,5 mmol (1g) alınıp, 25 mL etanolde çözüldü. Üzerine 4,5 mmol aldehit ve katalizör olarak 1 mL asetik asit eklendi. Karışım aldehit türevlerine göre değişen sürelerde geri soğutucu altında ısıtıldı. Süre sonunda oluşan katı maddeler süzülür ve etanolden yeniden kristallendirildi.

**N'- [tiyeniil-metilen]-2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid (15a)**

Verim:0,92g (%65,11)

EN:141-143°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :3447 (NH); 1667(C=O); 1667 (C=N); 1373 (C-N); 707 (C-S)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm): 0,77-0,95 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,53 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,75-1,94(m, 1H, CH); 2,32-2,44 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,66 (q, 1H, CH); 6,98 (s, 1H, =CH); 7,01 (d, 2H, ArH); 7,12 (t, 1H, tiyofen-H); 7,15 (d, 2H, ArH);7,17-7,29 (d, 1H,tiyofen-H); 7,29-7,35 (d, 1H, tiyofen-H); 7,91 (s,1H, =CH); 10,19 (s,1H, NH)

**N'-[(2,4,6-trimetoksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid (15b)**

Verim:1,21g (%67,56)

EN:147-149 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3195(NH); 1607 (C=O); 1655 (C=N); 1332 (C-N); 1226 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$ (ppm):0,88 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,55 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,79-1,88 (m, 1H, CH); 2,41 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,61-3,86 (s, 9H, 3xOCH<sub>3</sub>); 4,79 (q, 1H, CH); 6,15 (s, 2H, benzil-H); 7,09 (d, 2H, ArH); 7,40 (d, 2H, ArH); 8,00 (s, 1H, =CH); 8,53 (s, 1H, =CH); 8,53 (s,1H, NH)

**N'-[(4-tert-bütilfenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid (15c)**

Verim: 1,16g (%70,62)

EN: 138-140 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3174 (NH); 2864 (-CH<sub>3</sub>); 1607 (C=O); 1666 (C=N); 1385 (C-N)

<sup>1</sup>H NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,81-0,95 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,25-1,34 (s, 9H, 3xCH<sub>3</sub>); 1,56 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,75-1,85(m, 1H, CH); 2,40 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,73 (q, 1H, CH); 7,05 (d, 2H, ArH); 7,33 (d, 2H, ArH); 7,42 (d, 2H, benzil-H); 7,58 (d, 2H, benzil-H); 8,02 (s, 1H, =CH); 9,67 (s,1H, NH)

**N'-[(2-hidroksi-3-metoksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)  
propanohidrazid (15d)**

Verim: 0,96g (%60,26)

EN: 176-178 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3282 (NH); 3200 (OH); 2864 (-CH<sub>3</sub>); 1608 (C=O); 1706 (C=N); 1348 (C-N); 1248 (C-O)

<sup>1</sup>H NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,85 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,54 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,77-1,86 (m, 1H, CH); 2,38-2,45 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,84-3,96 (s,3H, OCH<sub>3</sub>); 4,40 (q, 1H, CH); 6,76-6,87 (dd, 1H, benzil-H); 6,90 (d, 1H, benzil-H); 6,93 (d, 2H, ArH); 7,09 (d, 2H, ArH); 7,22-7,31 (d, 1H, benzil-H); 7,94 (s, 1H, =CH); 8,29 (s, 1H, =CH); 10,15 (s,1H, OH); 10,94 (s,1H, NH)

**N'-{3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-iliden}-2-(4-izobütilfenil)  
propanohidrazid (15e)**

Verim: 1,17g (%68,97)

EN: 182-184 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3190 (NH); 1602 (C=O); 1653 (C=N); 1602 (C=C);1358 (C-N)

<sup>1</sup>H NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,87-0,91 (d, 6H, 2xCH<sub>3</sub>); 1,54 (d, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,80-1,87 (m, 1H, CH); 2,44 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,91-2,99 (s,6H, 2xCH<sub>3</sub>); 4,65 (q, 1H, CH); 6,62 (d, 2H, benzil-H); 6,72 (d, 2H, ArH); 7,07 (d, 1H, CH); 7,12 (d,1H,CH); 7,25 (d, 2H, ArH); 7,29-7,36 (d, 2H, benzil-H); 7,45 (dd, 1H,CH); 9,01 (s,1H, NH)

**N'-[(2-furil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid (15f)**

Verim: 0,73g (%54,45)

EN: 144-146 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3176 (NH); 1621 (C=O); 1668 (C=N); 1358 (C-N); 1224 (C-O)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,86 (d, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,52 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,77-1,85 (m, 1H, CH); 2,40 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,69-4,74 (q, 1H, CH); 6,67 (dd, 1H, furan-H); 7,05 (d, 2H, ArH); 7,22-7,25 (d, 2H, ArH); 7,42-7,51 (d, 1H, furan-H); 7,64 (t, 1H, furan-H); 8,34 (s, 1H, =CH); 8,91 (s, 1H, =CH); 9,85 (s, 1H, NH)

**N'-[(4-hidroksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid (15g)**

Verim: 0,89g (%61,04)

EN: 186-187 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3256 (NH); 3256 (OH); 1654 (C=O); 1654 (C=N); 1373 (C-N)

$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,76-0,91 (d, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,23-1,40 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,75-1,89 (m, 1H, CH); 2,39 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,63 (q, 1H, CH); 6,82 (d, 2H, benzil-H); 7,08 (d, 2H, ArH); 7,26 (d, 2H, ArH); 7,48 (d, 2H, benzil-H); 7,83 (s, 1H, =CH); 8,10 (s, 1H, =CH); 9,83 (s, 1H, NH); 11,00 (s, 1H, OH); 11,28 (s, 1H, CH)

**N'-[(3,4-dihidroksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid (15h)**

Verim: 0,91g (%59,48)

EN: 121-123 °C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3211 (NH); geniş (OH); 1648 (C=O); 1648 (C=N); 1376 (C-N)

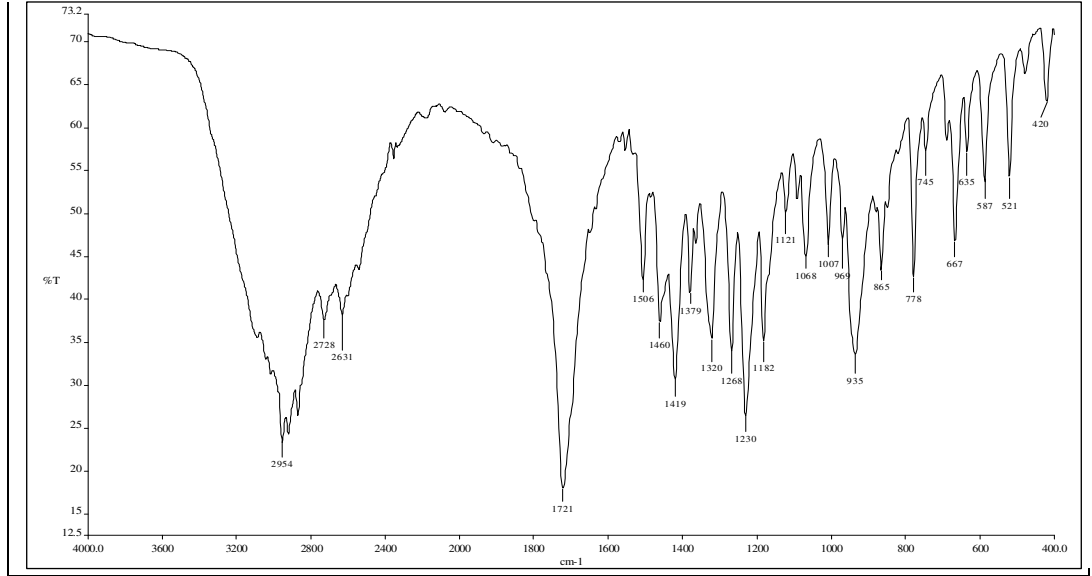
$^1\text{H}$  NMR  $\delta(\text{ppm})$ : 0,82 (d, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ); 1,36 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,73-1,81 (m, 1H, CH); 2,43 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,60 (q, 1H, CH); 6,74 (s, 1H, benzil-H); 6,82 (d, 1H, benzil-H); 7,10 (d, 2H, ArH); 7,25 (d, 1H, benzil-H); 7,30 (d, 2H, ArH); 7,73 (s, 1H, =CH); 7,98 (s, 1H, =CH); 10,93 (s, 1H, NH); 11,19 (s, 2H,  $2\times\text{OH}$ )



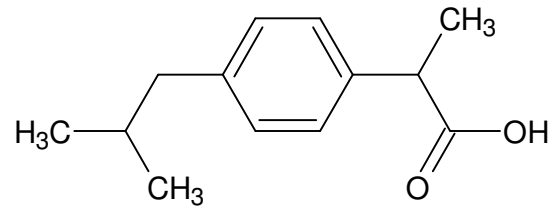
## BÖLÜM ÜÇ

### DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMALAR

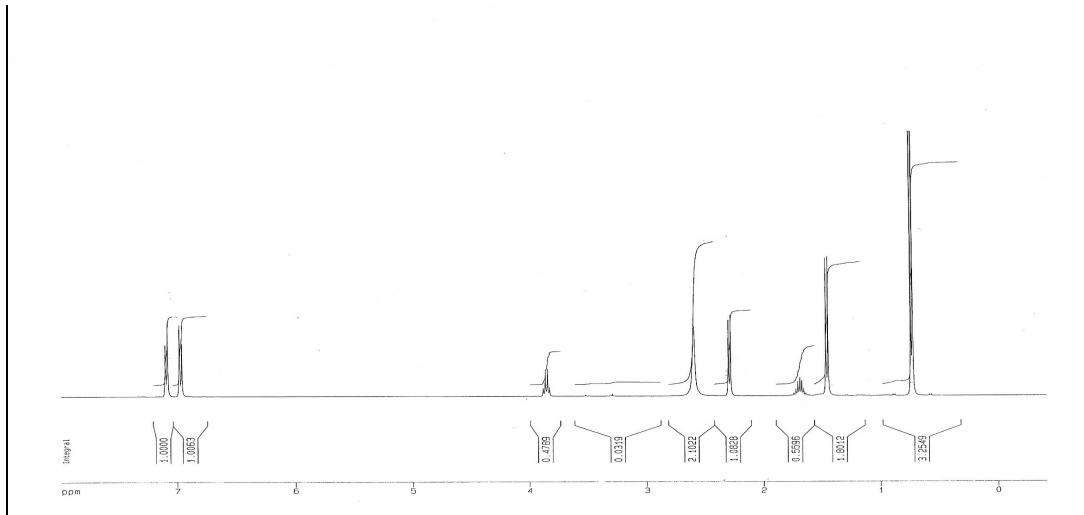
#### 3.1 Deneysel Bulgular (Sentezlenen Bileşiklerin IR ve <sup>1</sup>H NMR Spektrumları)



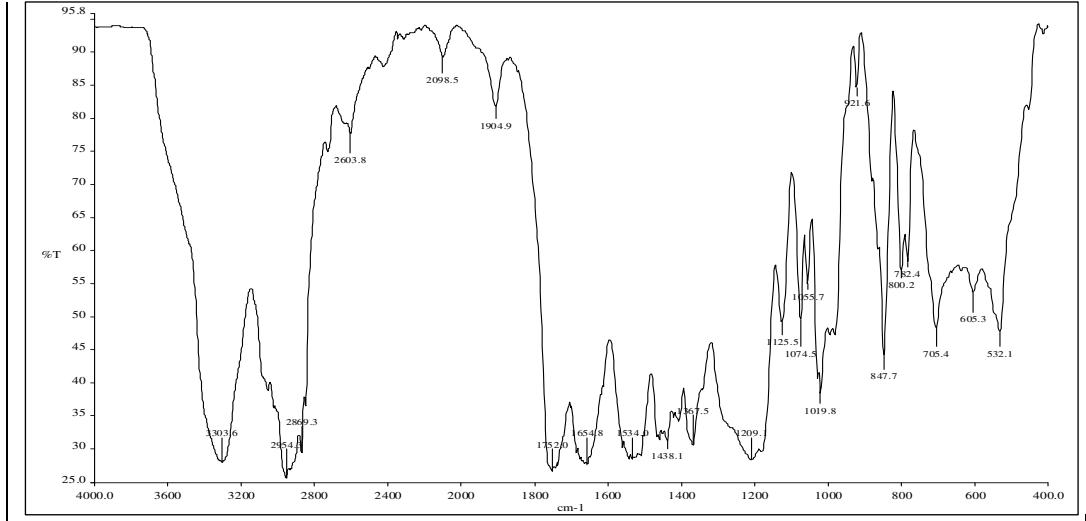
Şekil 3.1 Bileşik 1'in IR spektrumu



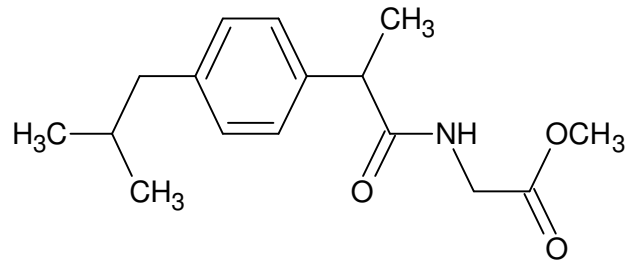
*2-(4- izobütilfenil) propanoik asit*



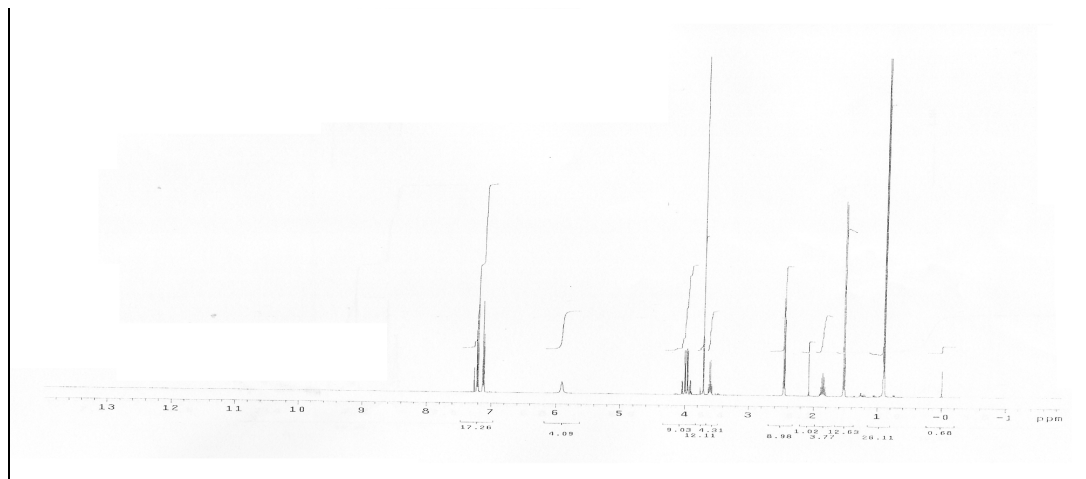
Şekil 3.2 Bileşik 1'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



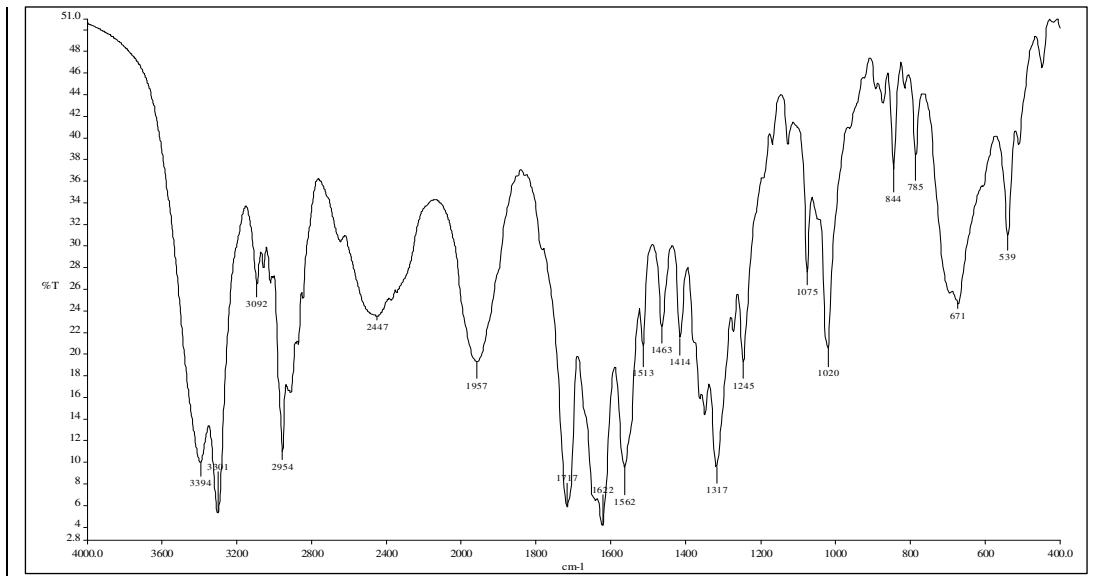
Şekil 3.3 Bileşik 3'ün IR spektrumu



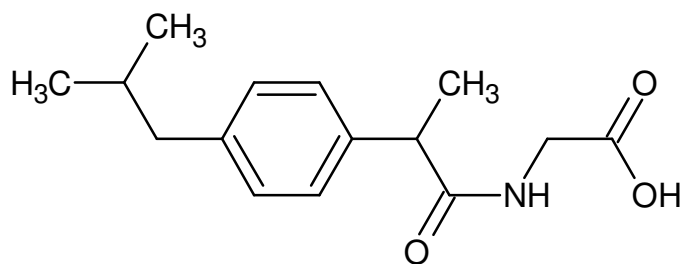
*Metil-N-[2-(4-izobütilfenil) propanoil] glisinat*



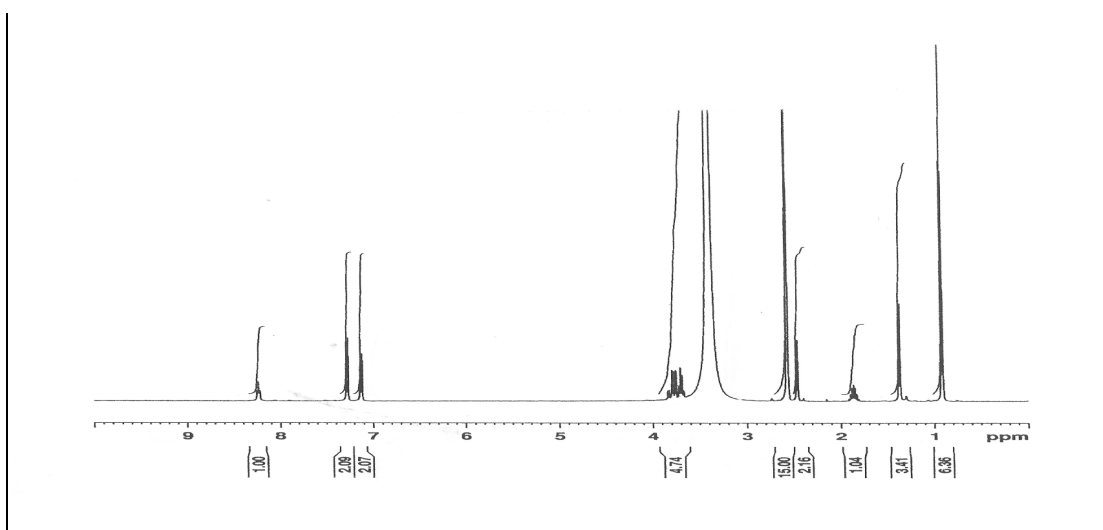
Şekil 3.4 Bileşik 3'ün <sup>1</sup>H NMR spektrumu



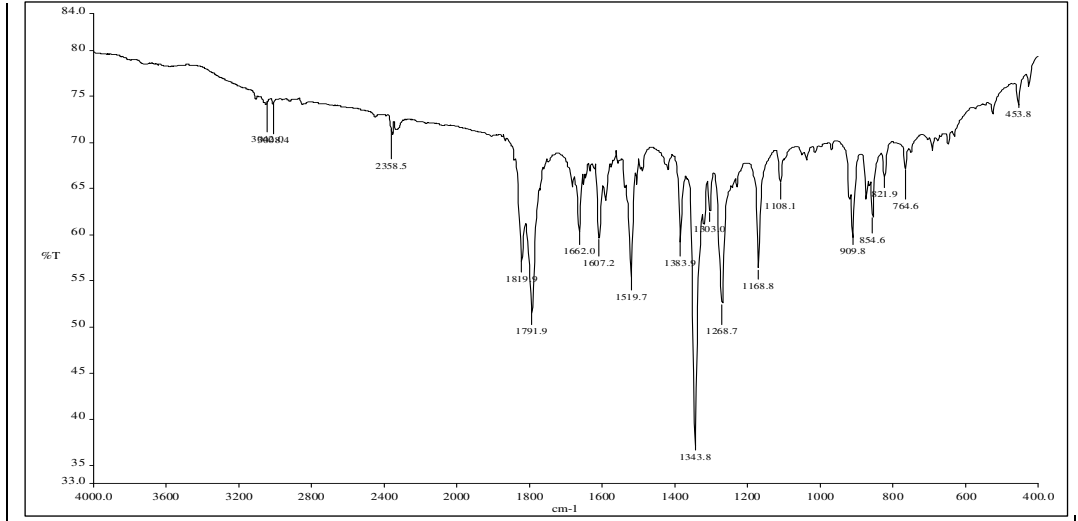
Şekil 3.5 Bileşik 4'ün IR spektrumu



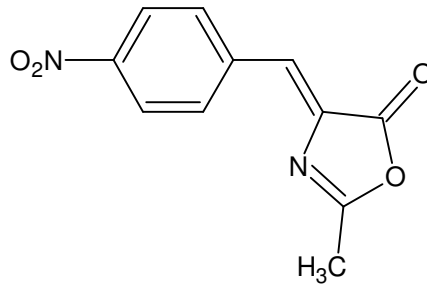
*2-(4-izobütilfenil) propanoil glisin*



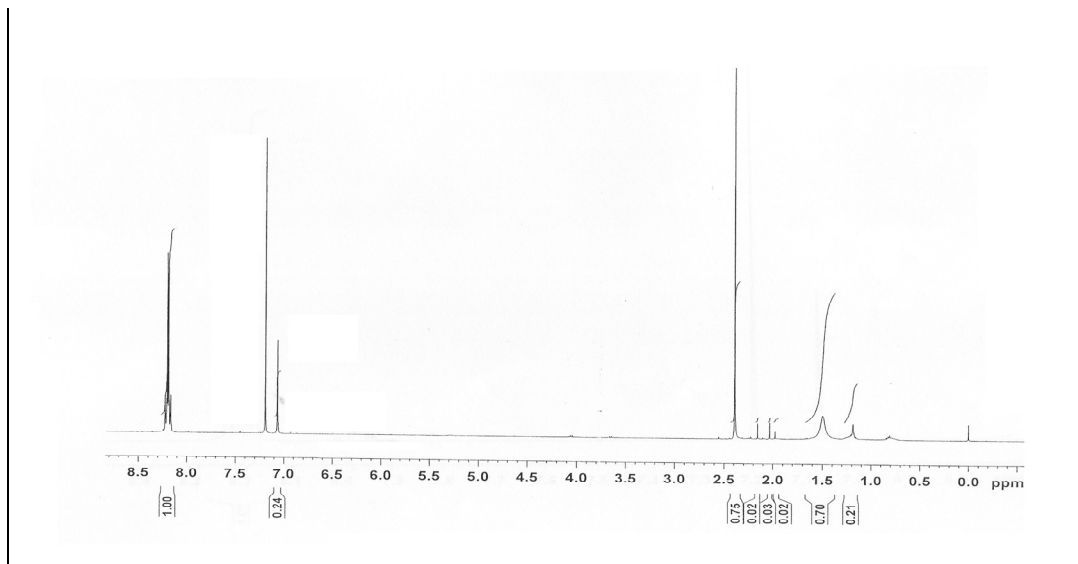
Şekil 3.6 Bileşik 4'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



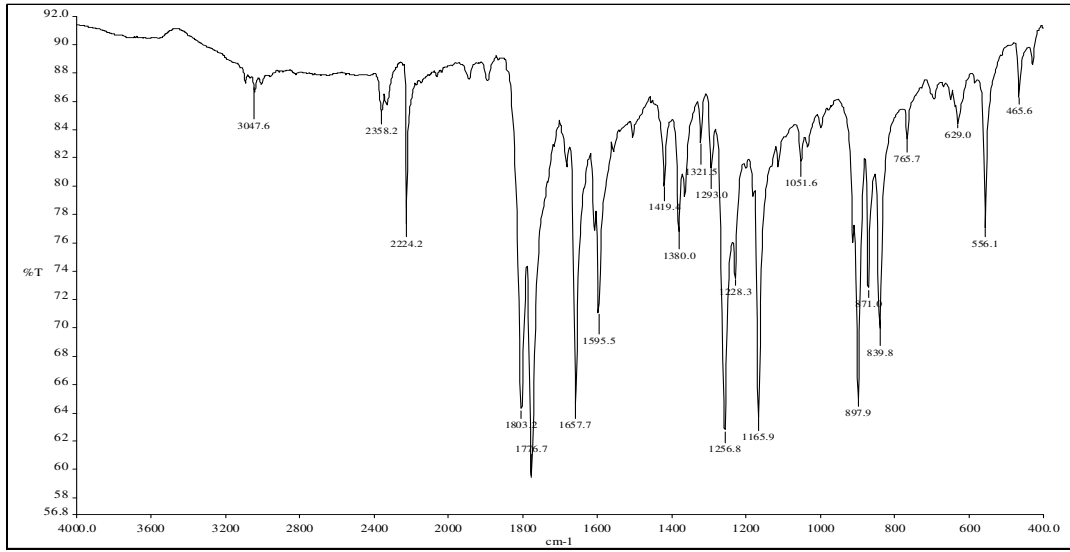
Şekil 3.7 Bileşik 6a'nın IR spektrumu



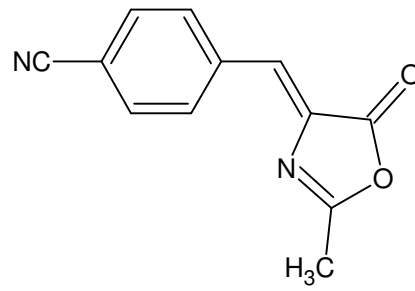
**4-(4-nitrobenzyliden)-2-metil-1,3-oksazol-5-on**



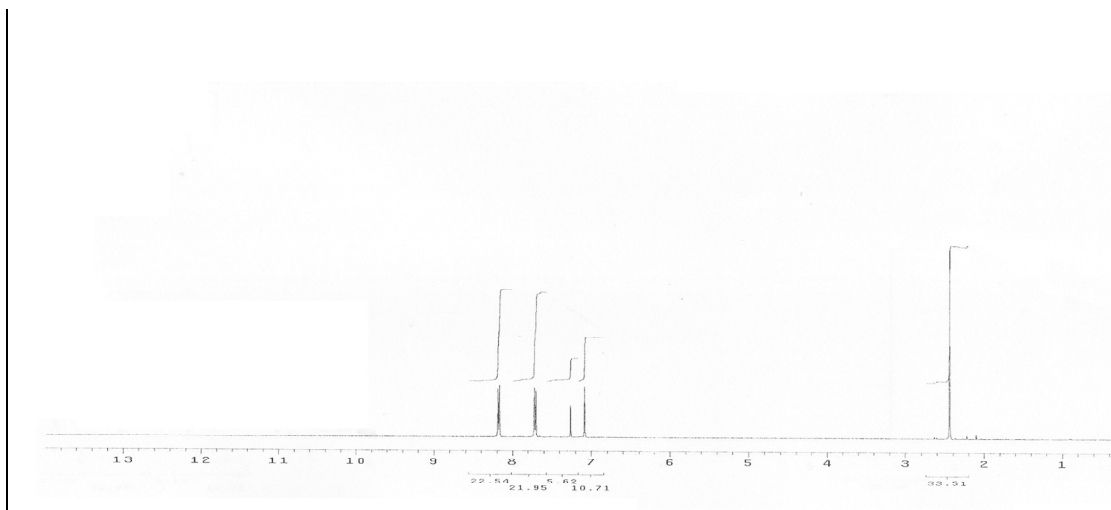
Şekil 3.8 Bileşik 6a'nın <sup>1</sup>H NMR spektrumu



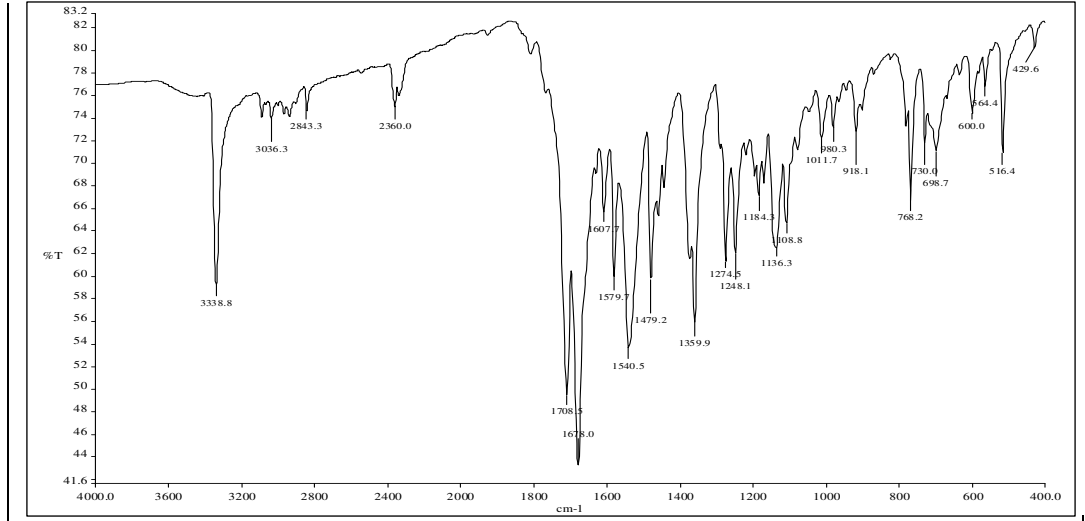
Şekil 3.9 Bileşik 6b'nin IR spektrumu



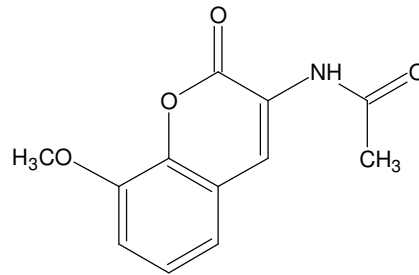
*4-(4-izosiyano benziliden)-2-metil-1,3-oksazol-5-on*



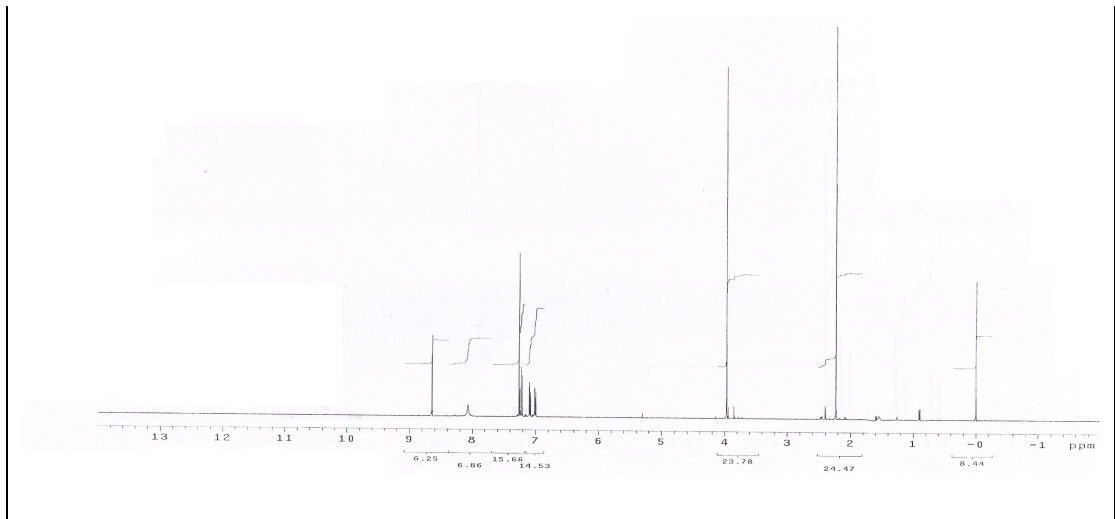
Şekil 3.10 Bileşik 6b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



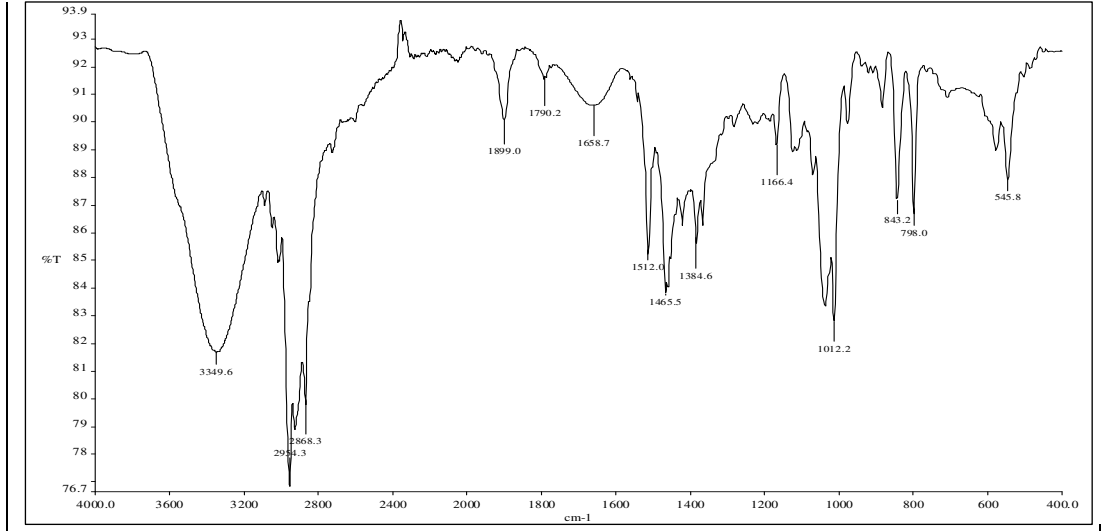
Şekil 3.11 Bileşik 8'in IR spektrumu



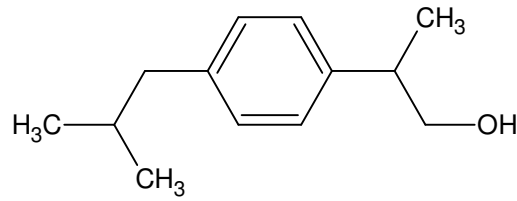
*N*-(8-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-il) asetamid



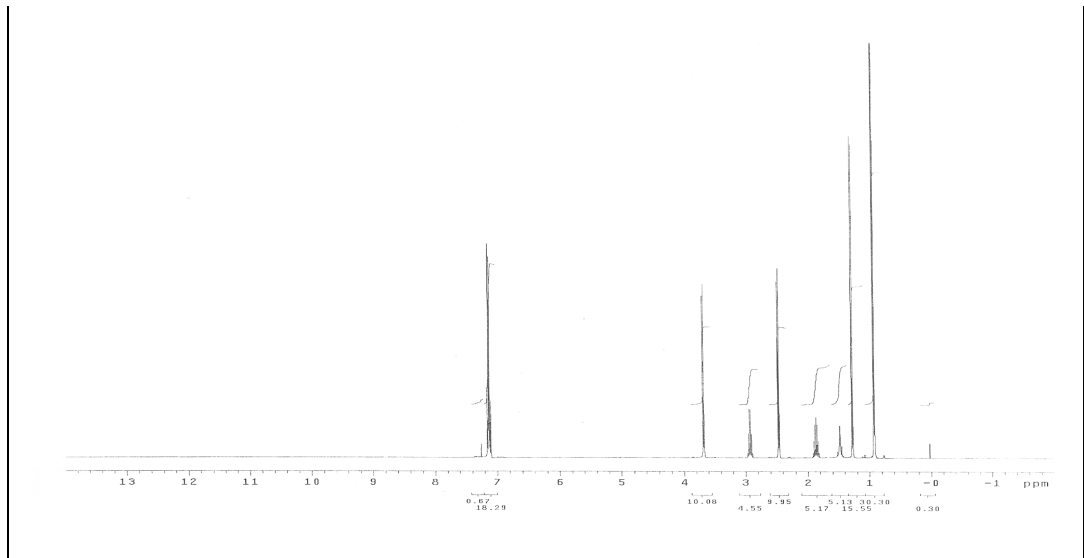
Şekil 3.12 Bileşik 8'in  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 3.13 Bileşik 9'un IR spektrumu

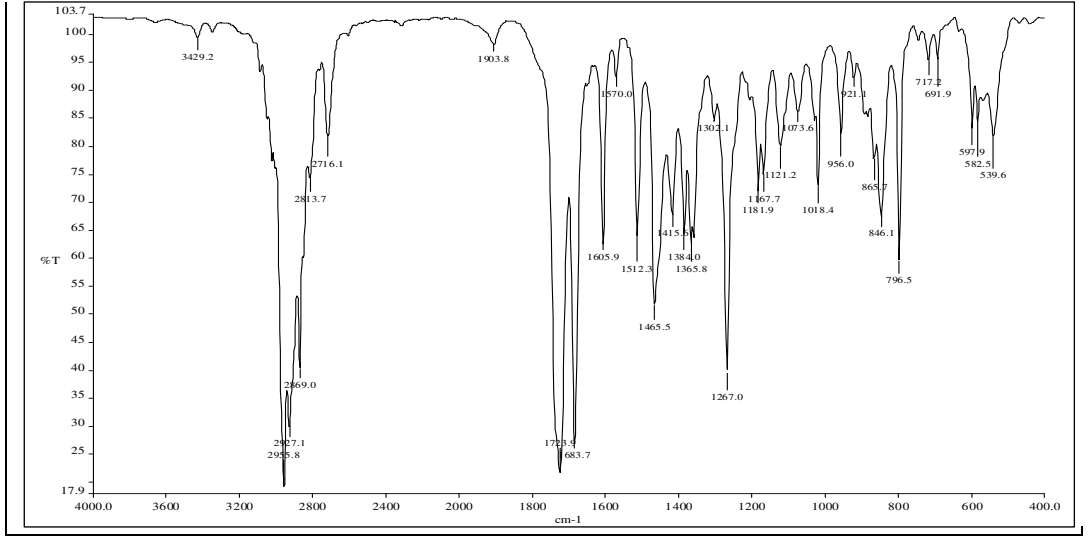


*2-(4- izobütilfenil) propanol*

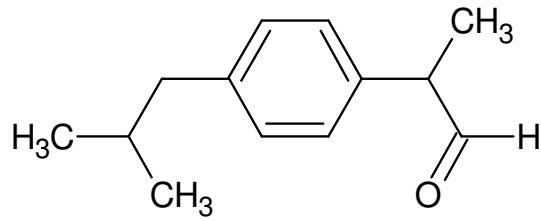


Şekil 3.14 Bileşik 9'un <sup>1</sup>H NMR spektrumu

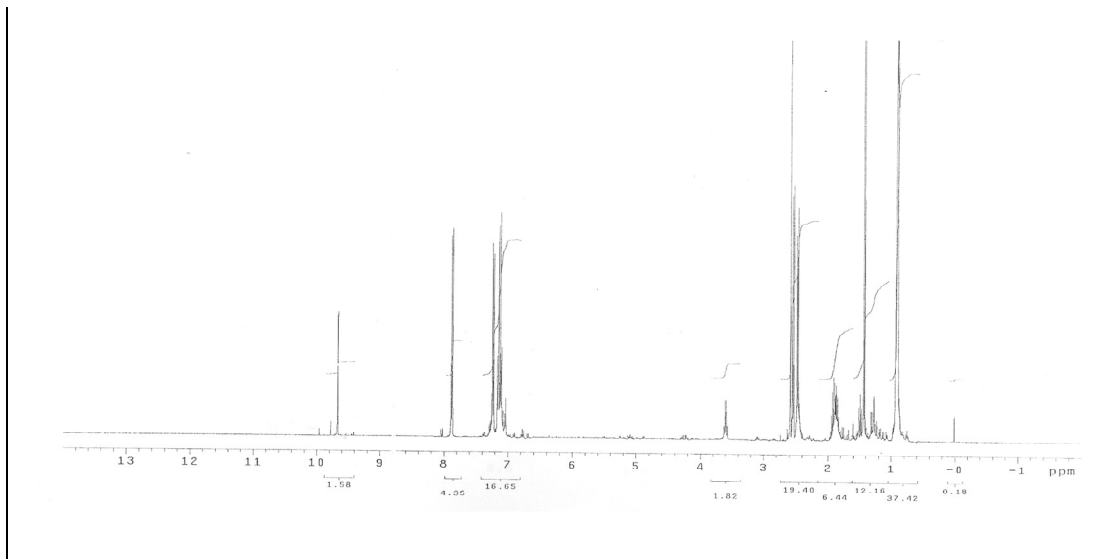




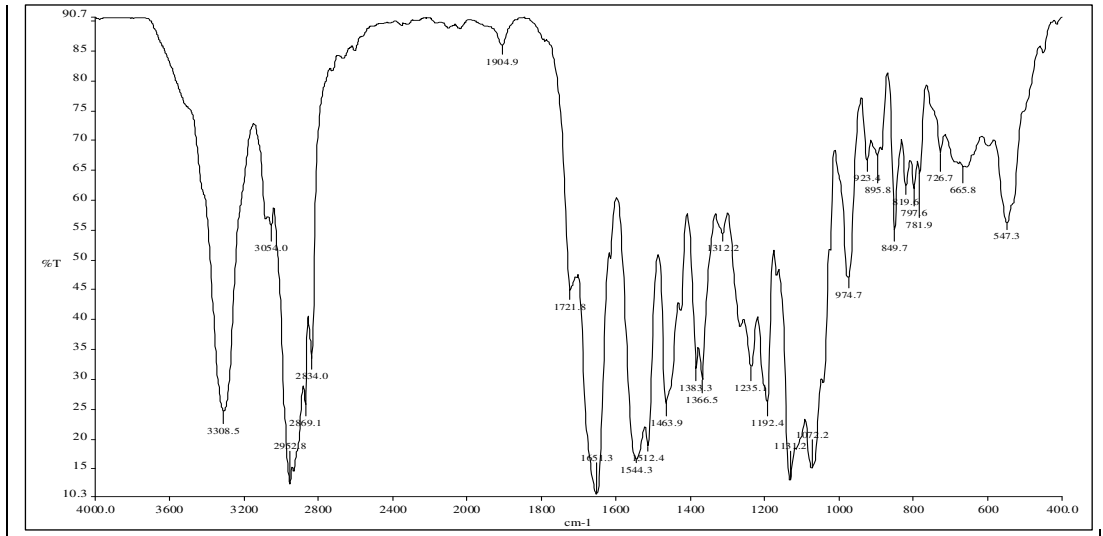
Şekil 3.15 Bileşik 10'un IR spektrumu



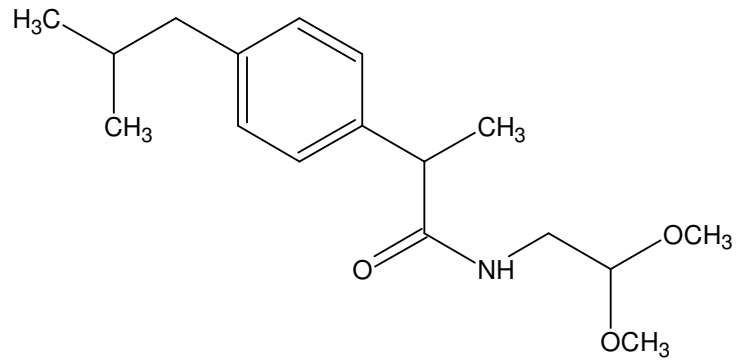
*2-(4-izobütilfenil) propanal*



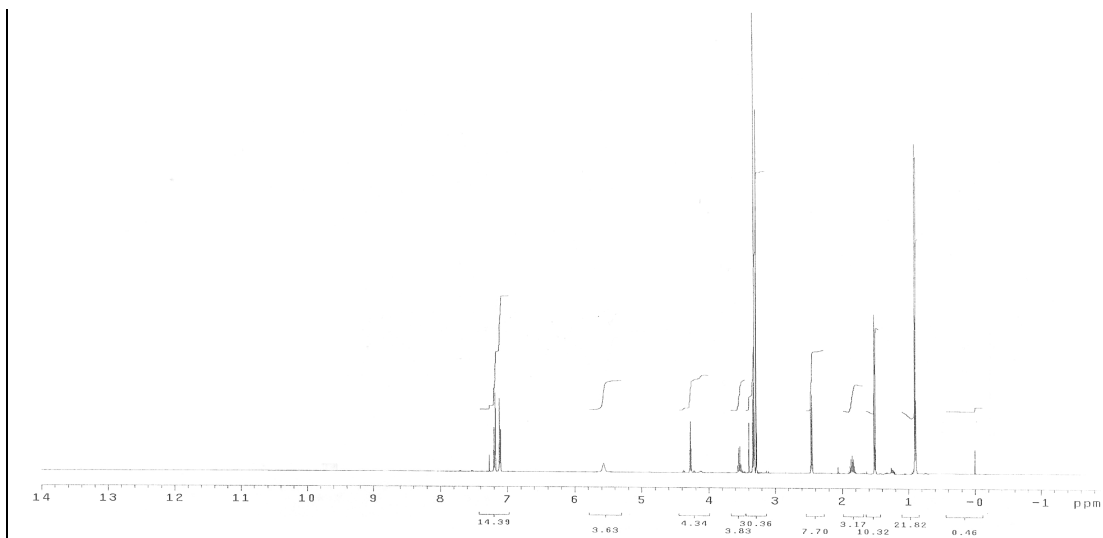
Şekil 3.16 Bileşik 10'un  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



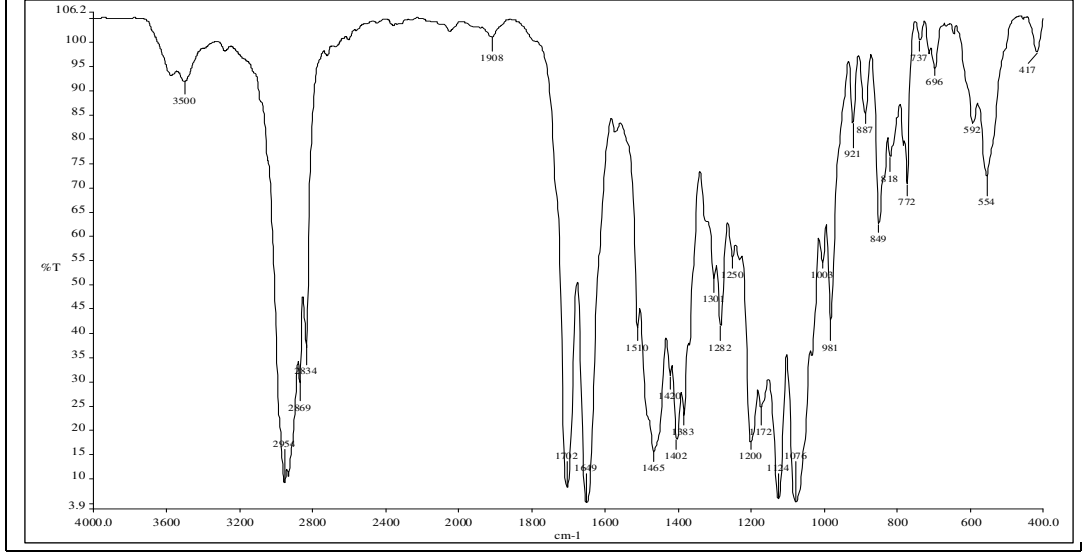
Şekil 3.17 Bileşik 12a'nın IR spektrumu



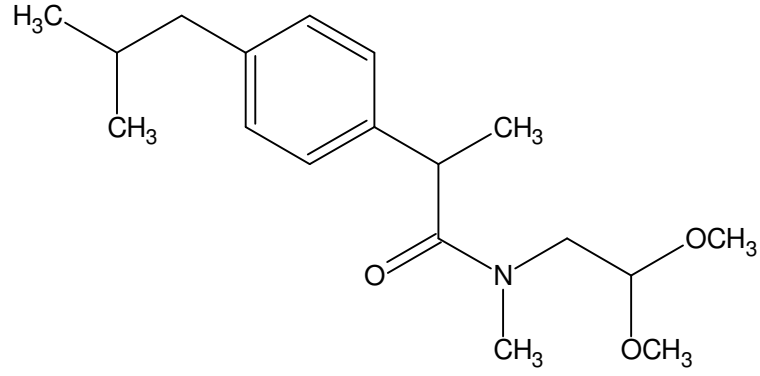
*N*-(2,2-dimetoksietil)-2-(4-izobütilfenil) propanamidit



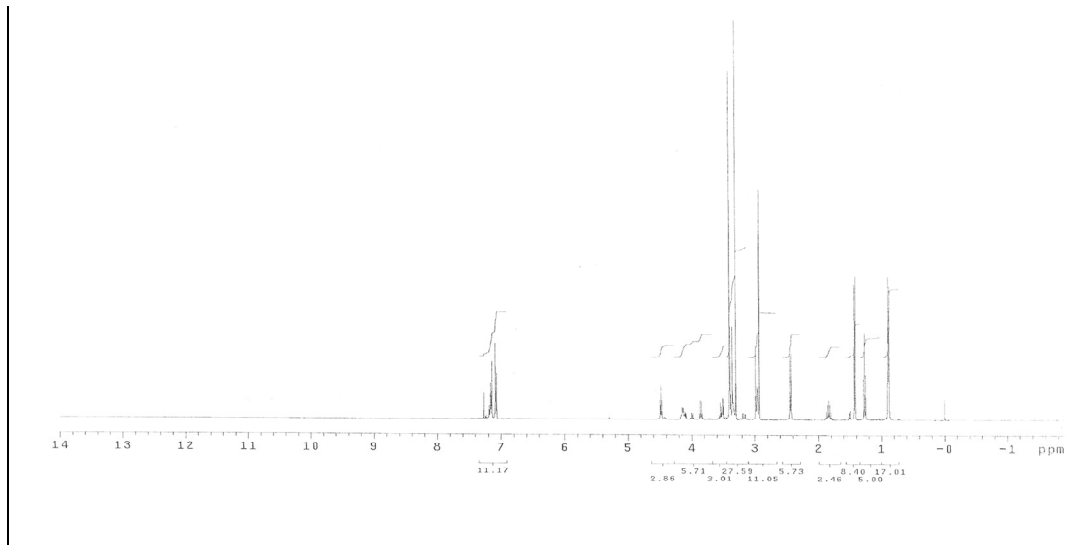
Şekil 3.18 Bileşik 12a'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



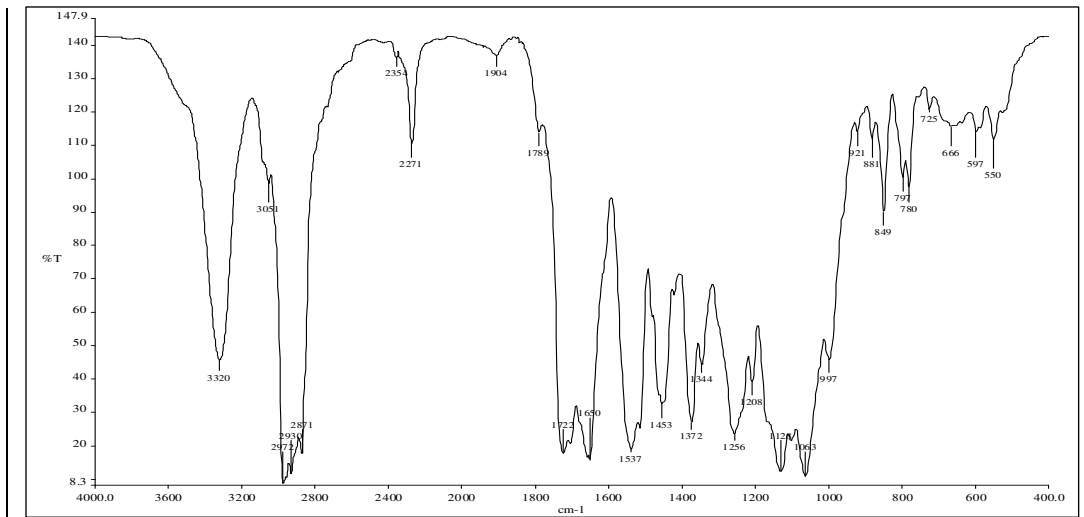
Şekil 3.19 Bileşik 12b'nin IR spektrumu



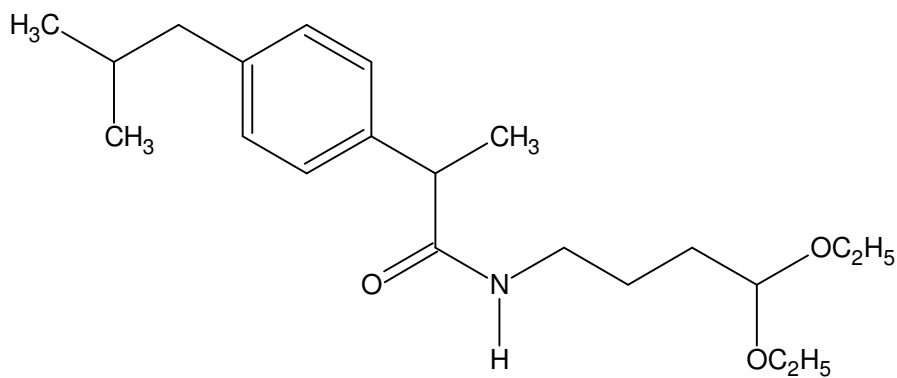
*N*-(2,2-dimetoksietil)-2-(4-izobütilfenil)-*N*-metil propanamid



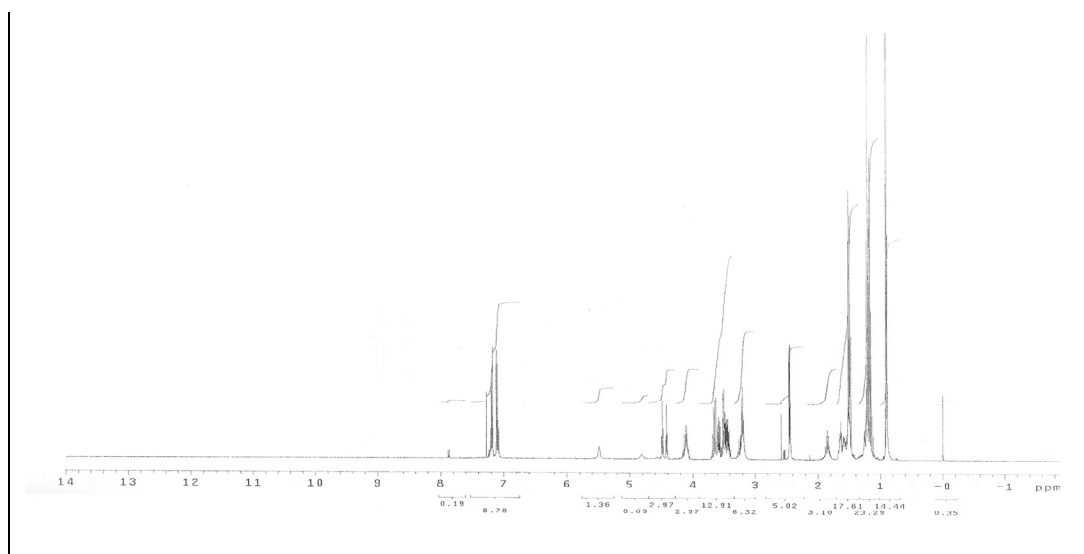
Şekil 3.20 Bileşik 12b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



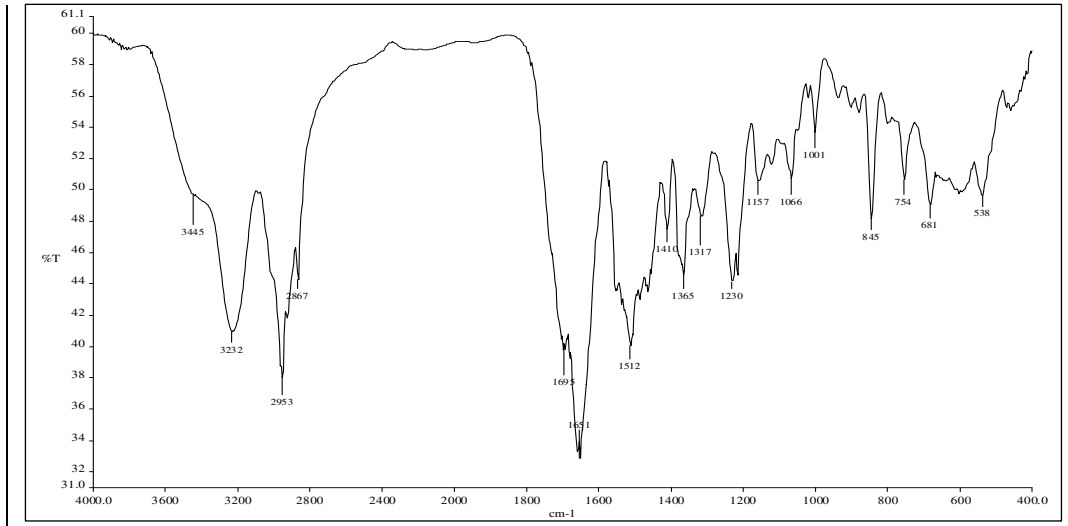
Şekil 3.21 Bileşik 12c'nin IR spektrumu



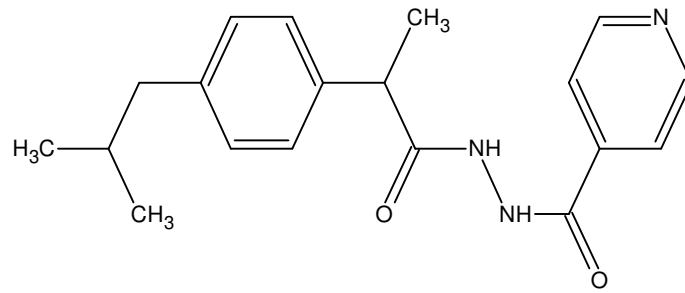
*N*-(4,4-dietoksibütül)-2-(4-izobütilfenil)propanamid



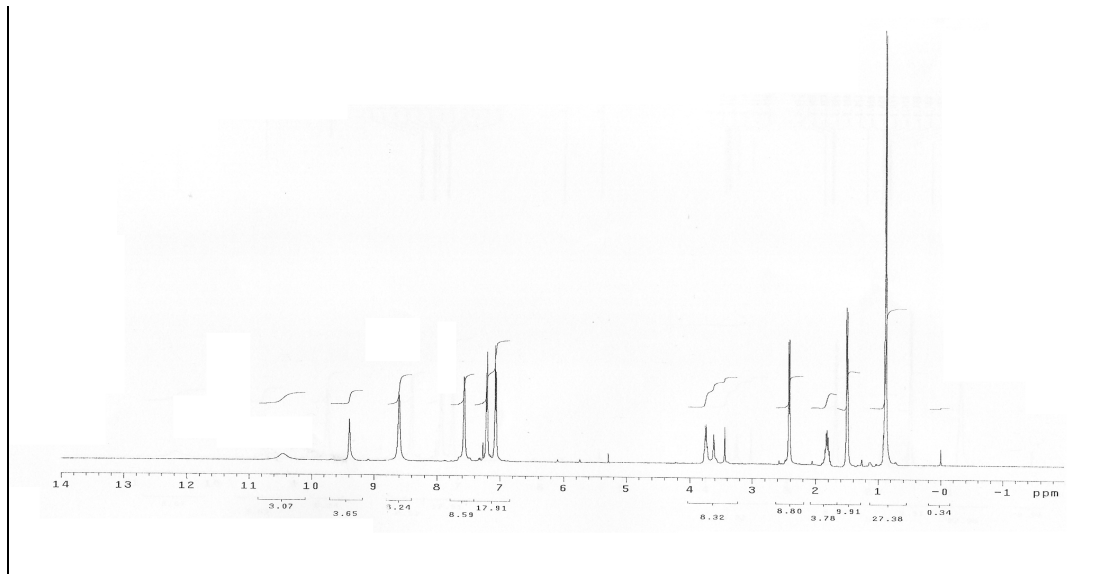
Şekil 3.22 Bileşik 12c'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



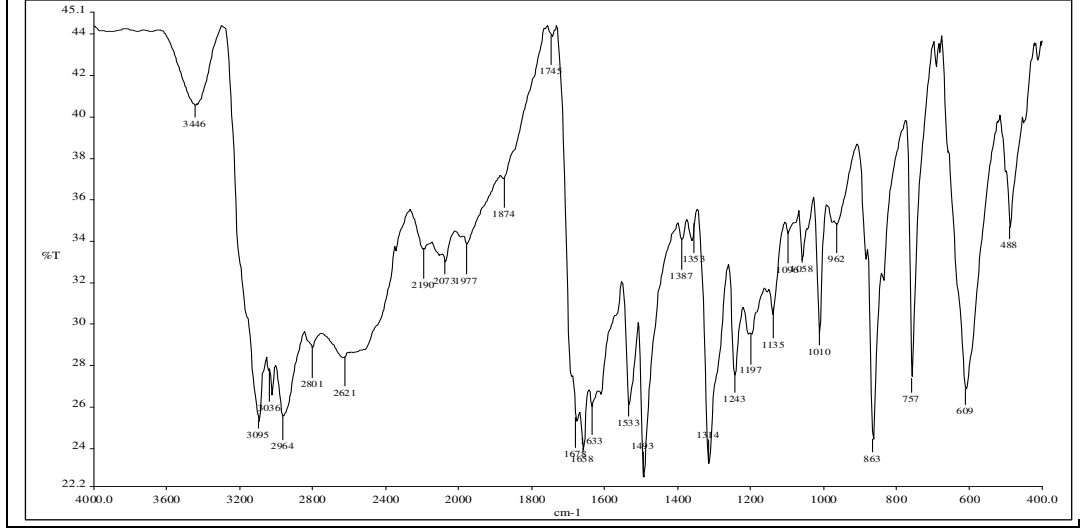
Şekil 3.23 Bileşik 12d'nin IR spektrumu



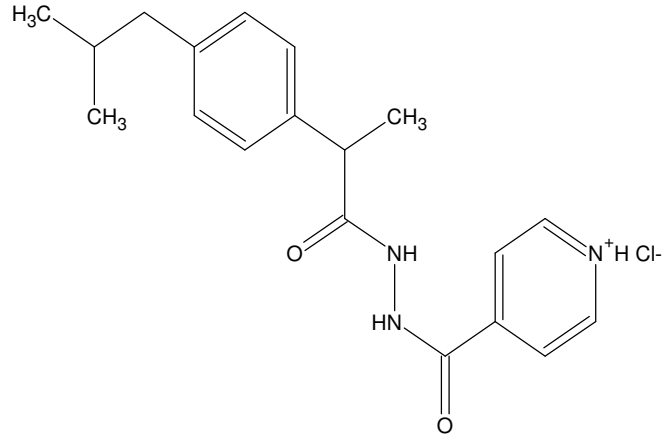
*(2-[4-izobütilfenil] propanoil) nikotinohidrazid*



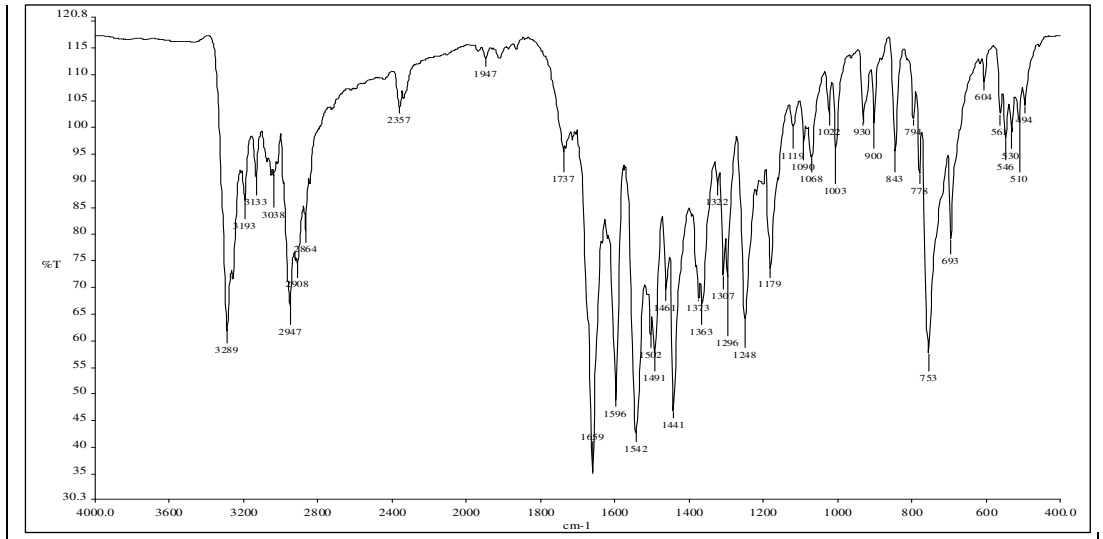
Şekil 3.24 Bileşik 12d'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



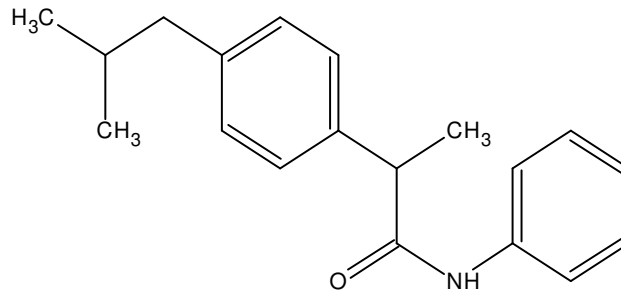
Şekil 3.25 Bileşik 12e'nin IR spektrumu



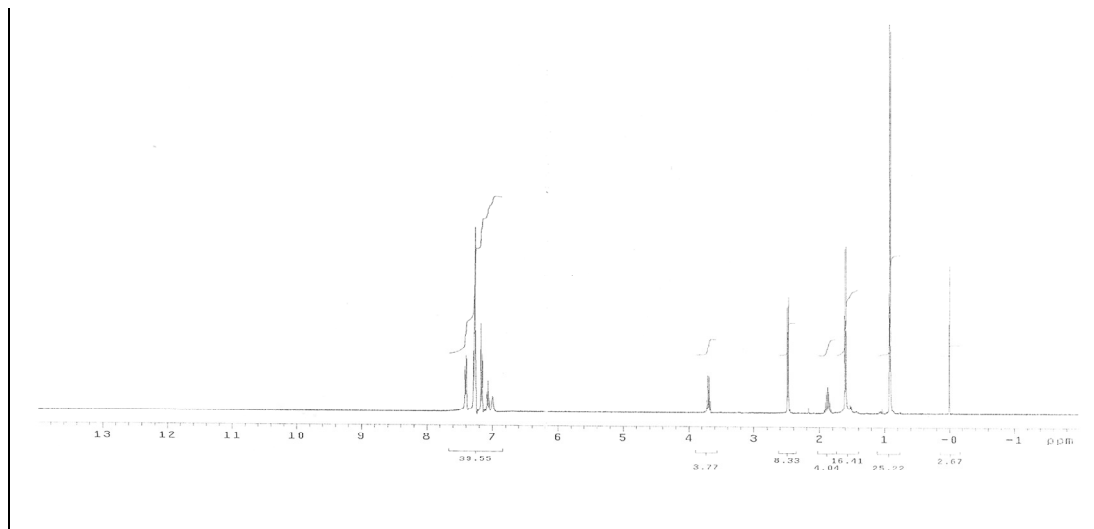
*N'*-(2-[4-izobütilfenil] propanoil) nikotinohidrazid hidroklorür



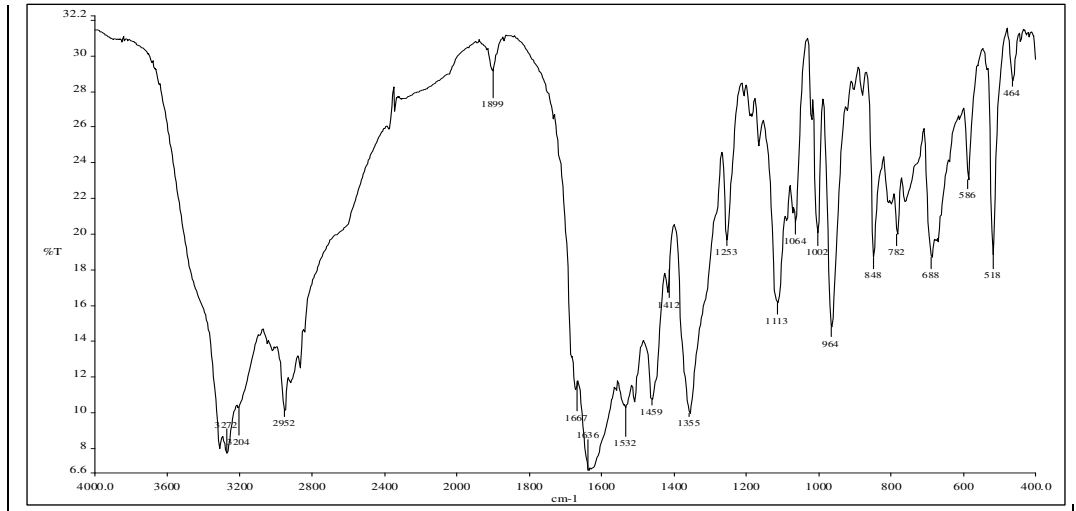
Şekil 3.26 Bileşik 12f'nin IR spektrumu



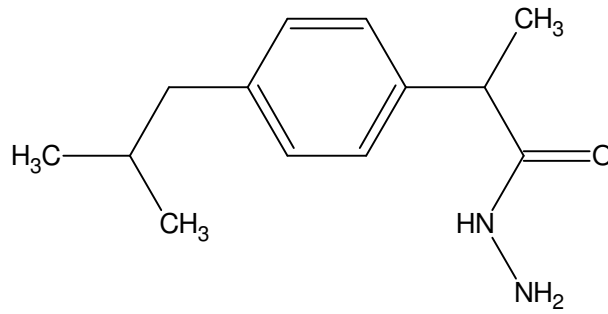
*2-(4-izobütilfenil)-N-fenil-propanamid*



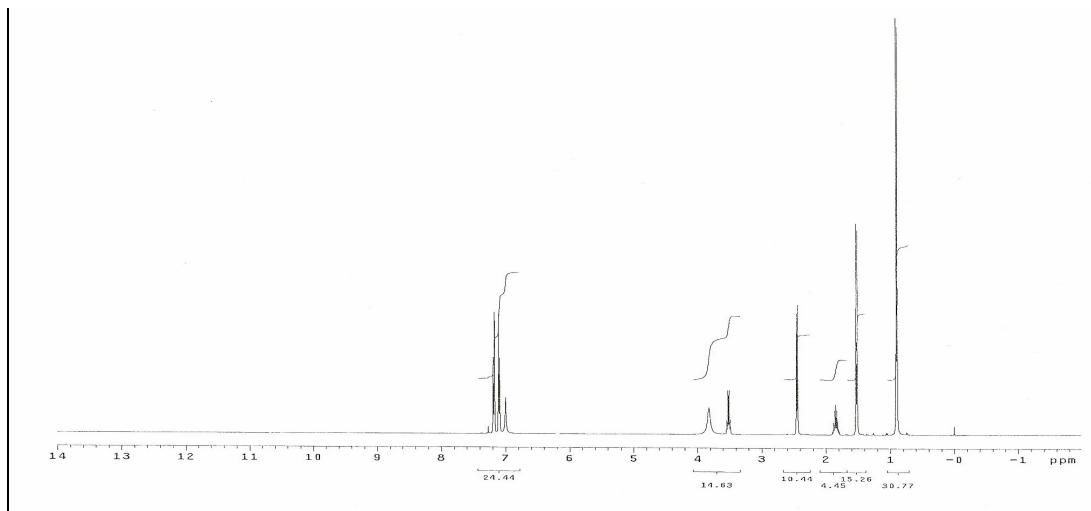
Şekil 3.27 Bileşik 12f'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 3.28 Bileşik 14'ün IR spektrumu

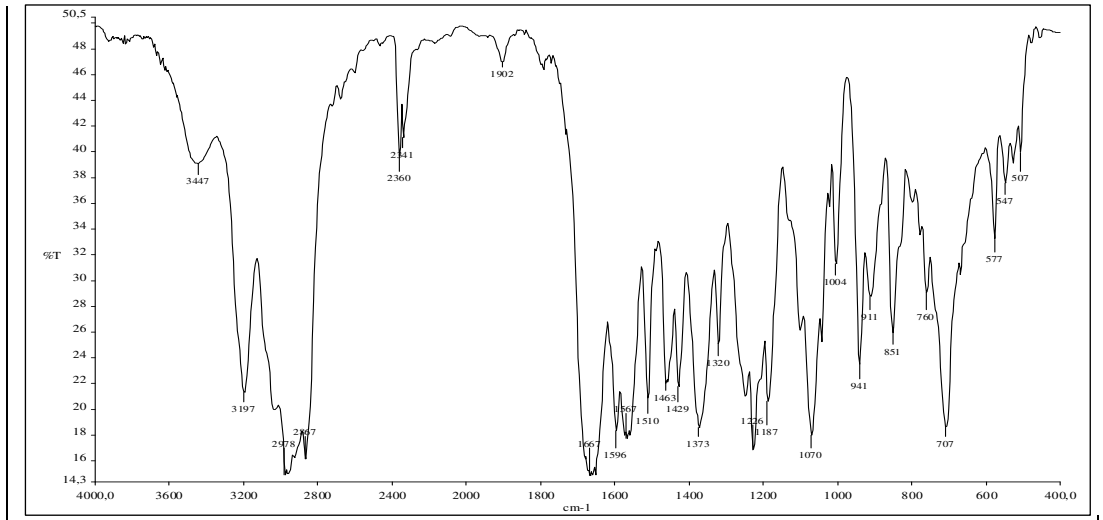


*2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid*

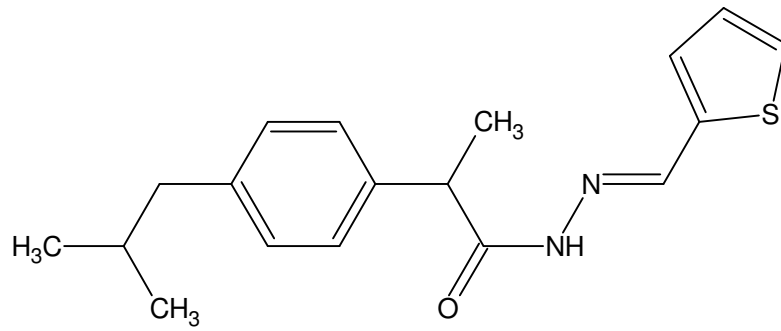


Şekil 3.29 Bileşik 14'ün  $^1\text{H}$  NMR spektrumu

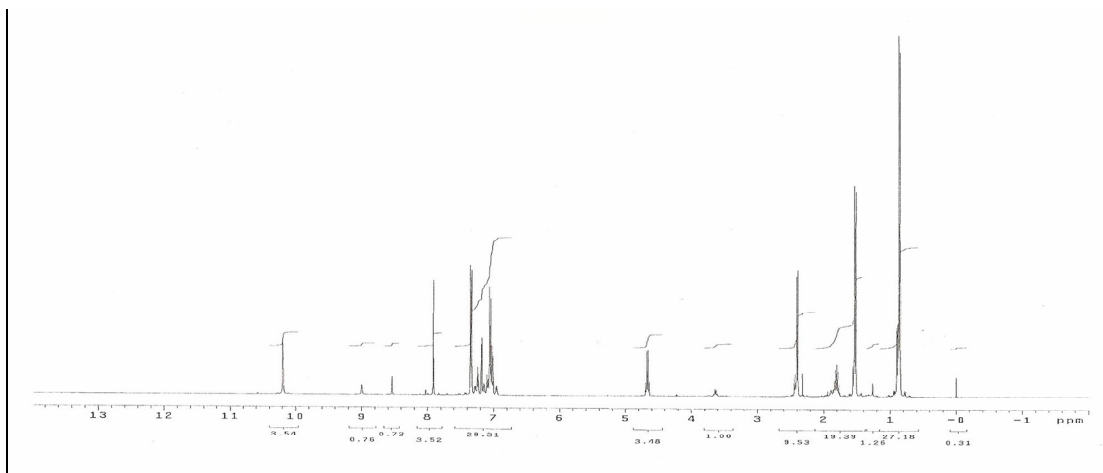




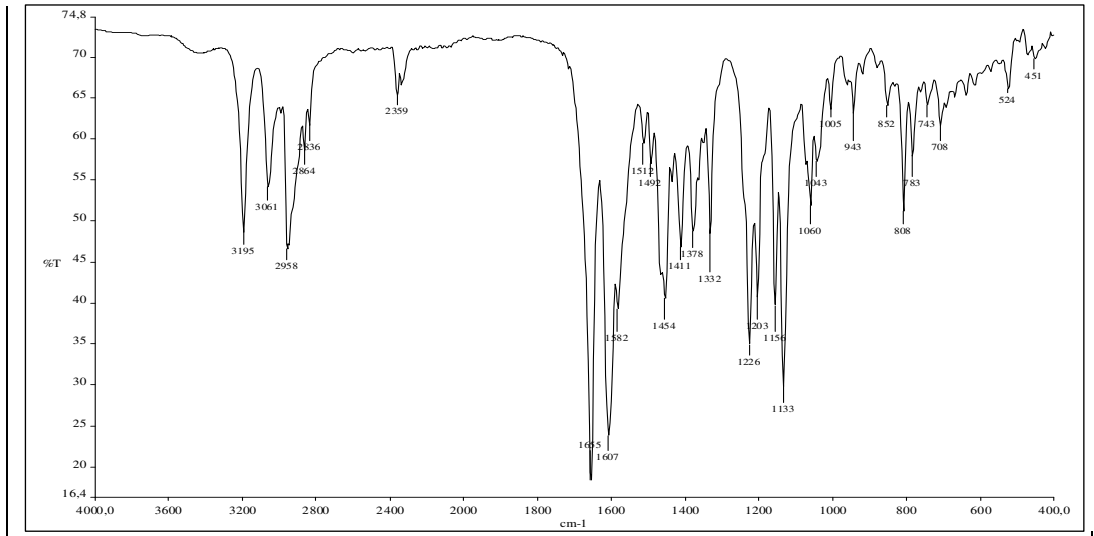
Şekil 3.30 Bileşik 15a'nın IR spektrumu



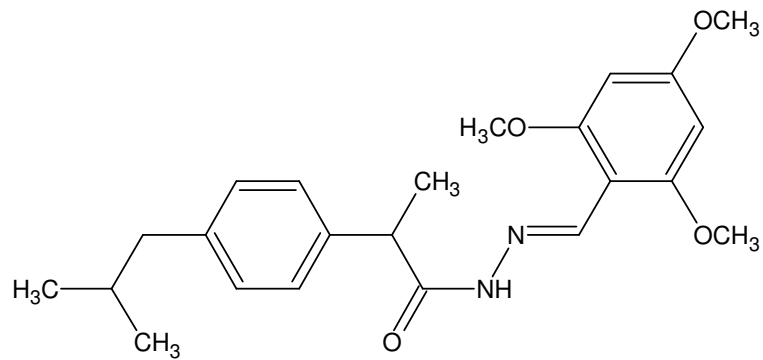
*N'*- [tiyenil-metilen]-2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid



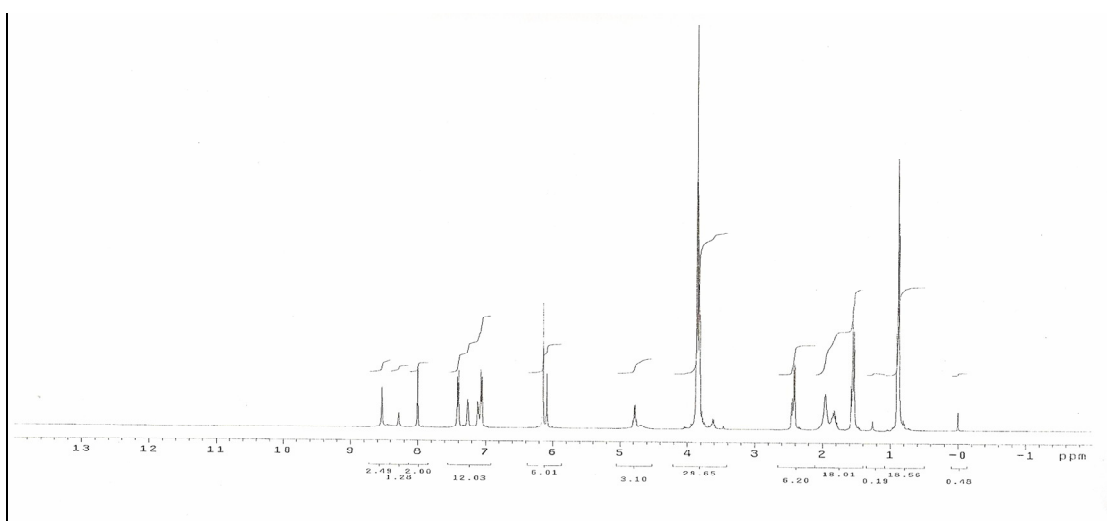
Şekil 3.31 Bileşik 15a'nın  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



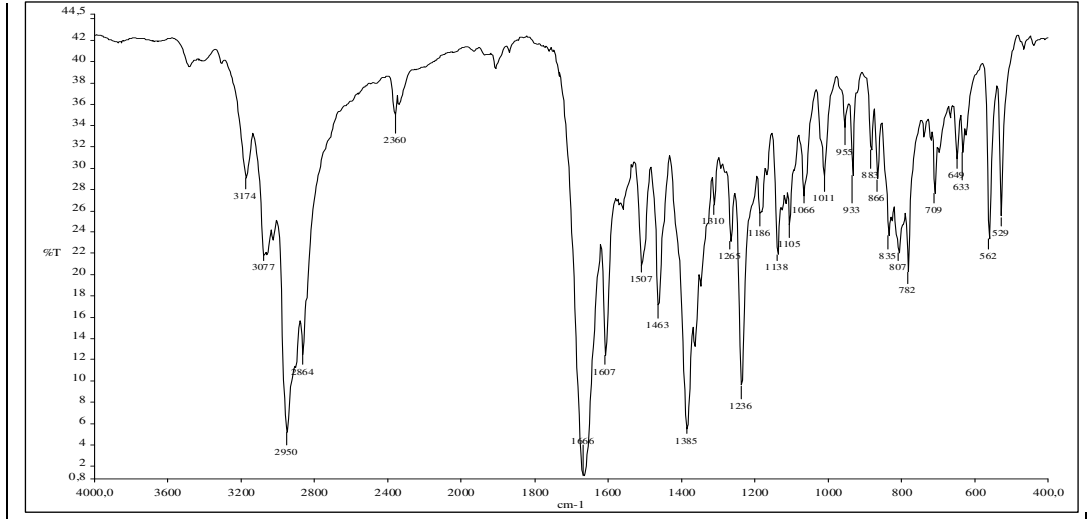
Şekil 3.32 Bileşik 15b'nin IR spektrumu



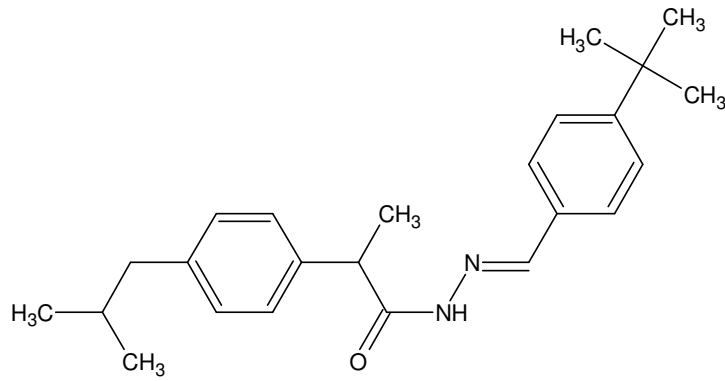
*N'*-[(2,4,6-trimetoksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid



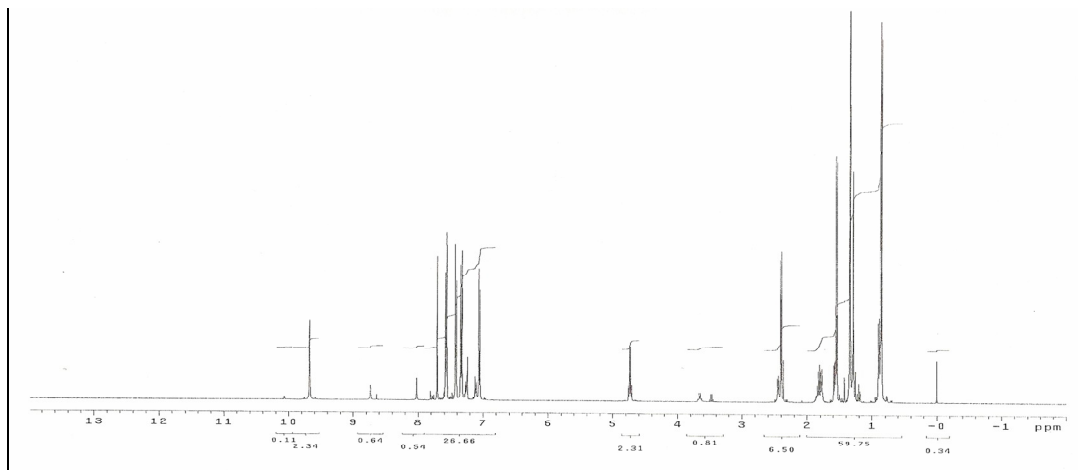
Şekil 3.33 Bileşik 15b'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



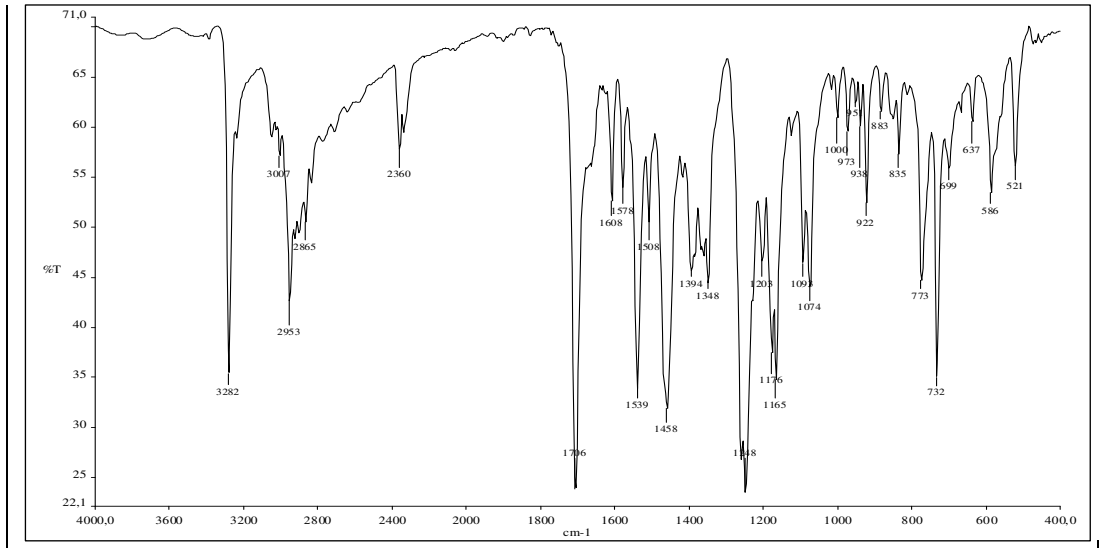
Şekil 3.34 Bileşik 15c'nin IR spektrumu



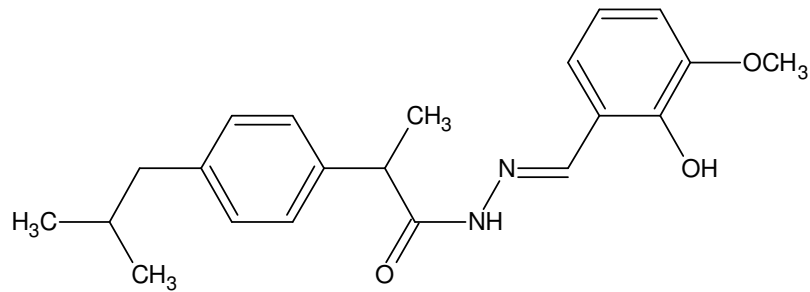
*N'*-[(4-*tert*-bütilfenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid



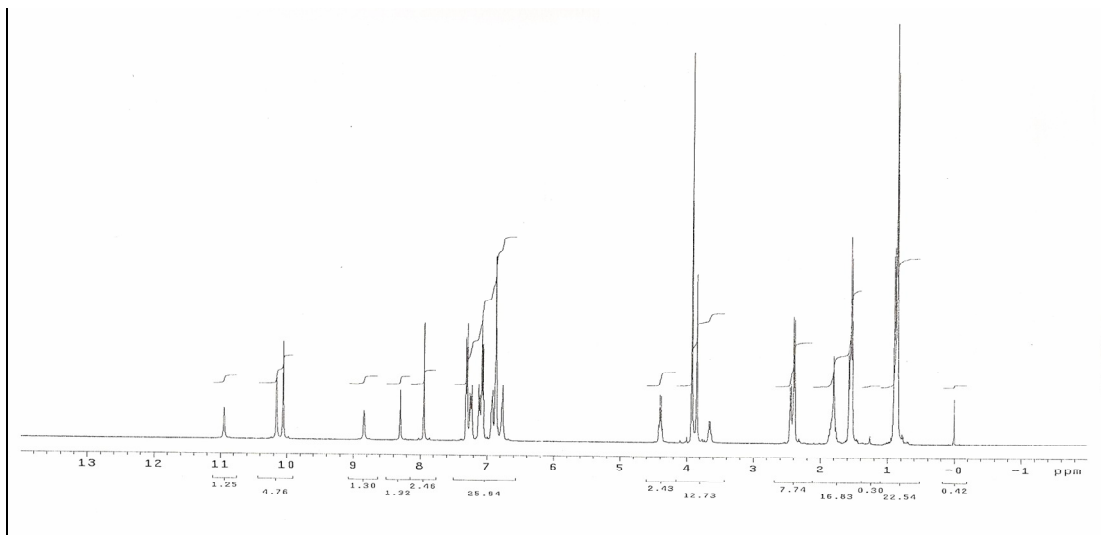
Şekil 3.35 Bileşik 15c'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



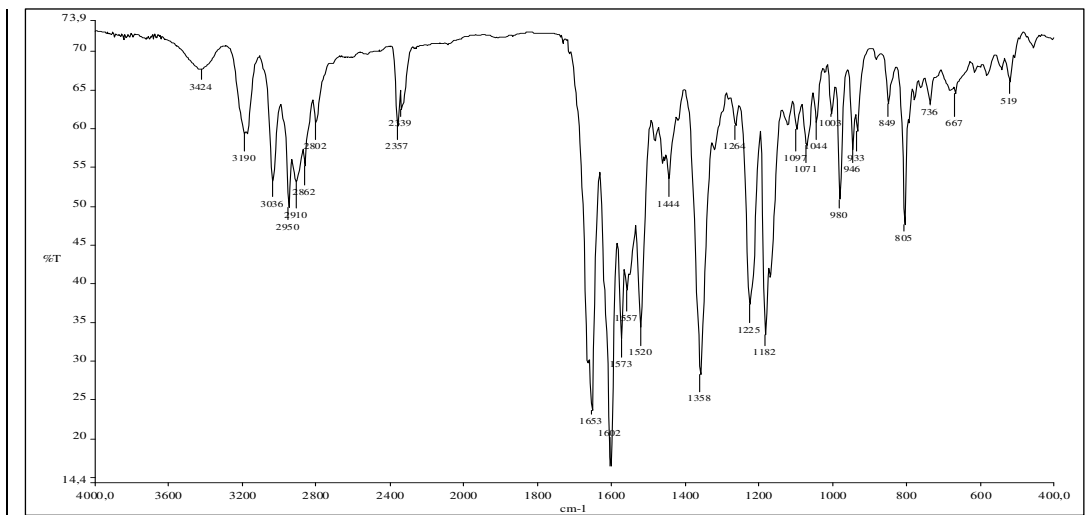
Şekil 3.36 Bileşik 15d'nin IR spektrumu



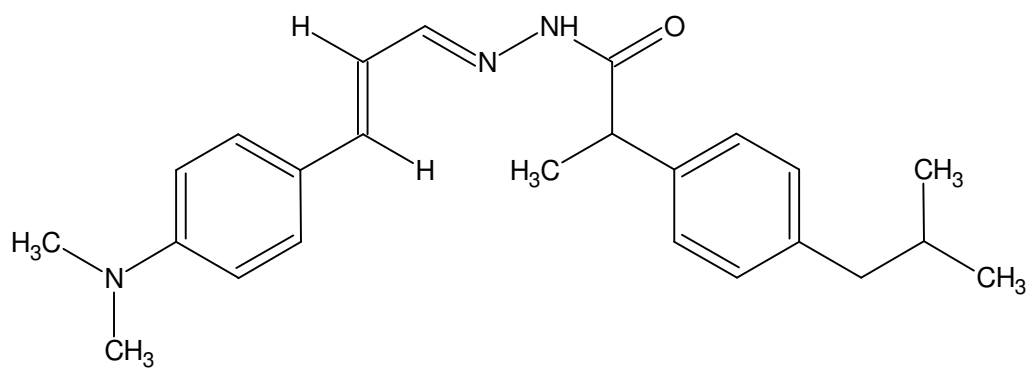
*N'*-[(2-hidroksi-3-metoksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil) propanohidrazid



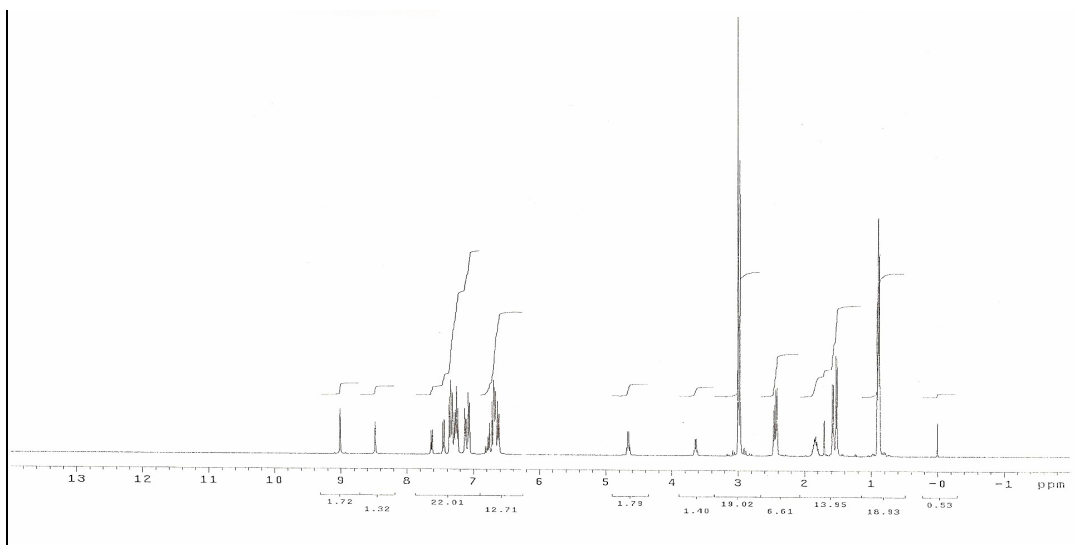
Şekil 3.37 Bileşik 15d'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



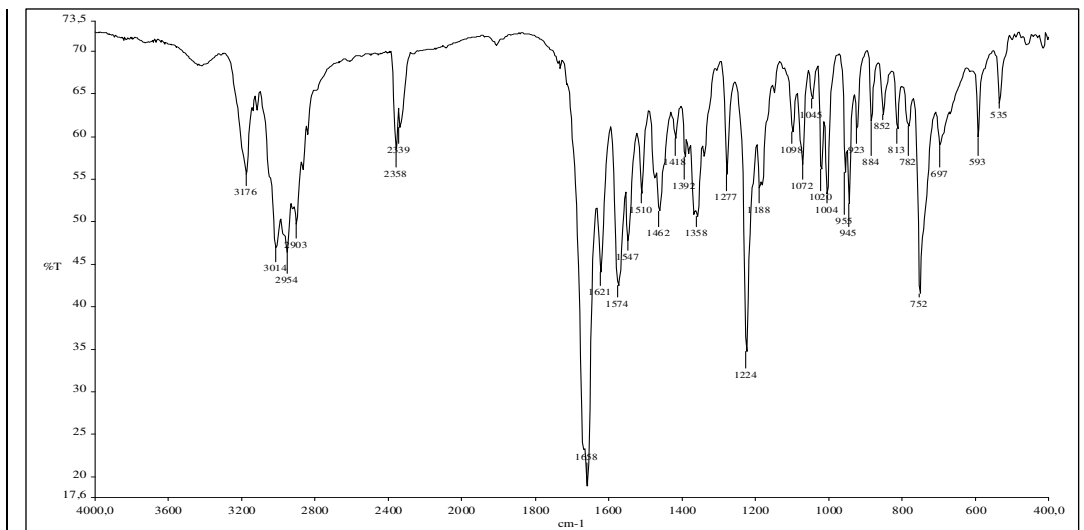
Şekil 3.38 Bileşik 15e'nin IR spektrumu



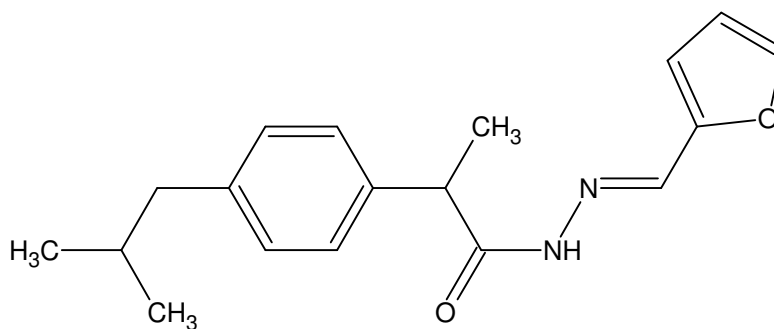
*N'*-[3-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-iliden]-2-(4-izobütilfenil)  
propanohidrazid



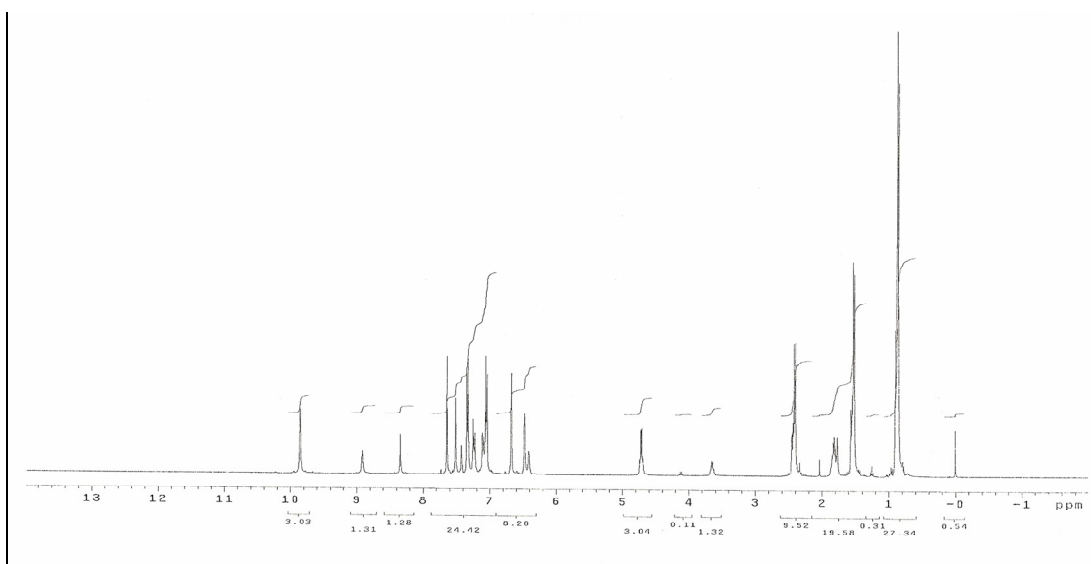
Şekil 3.39 Bileşik 15e'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



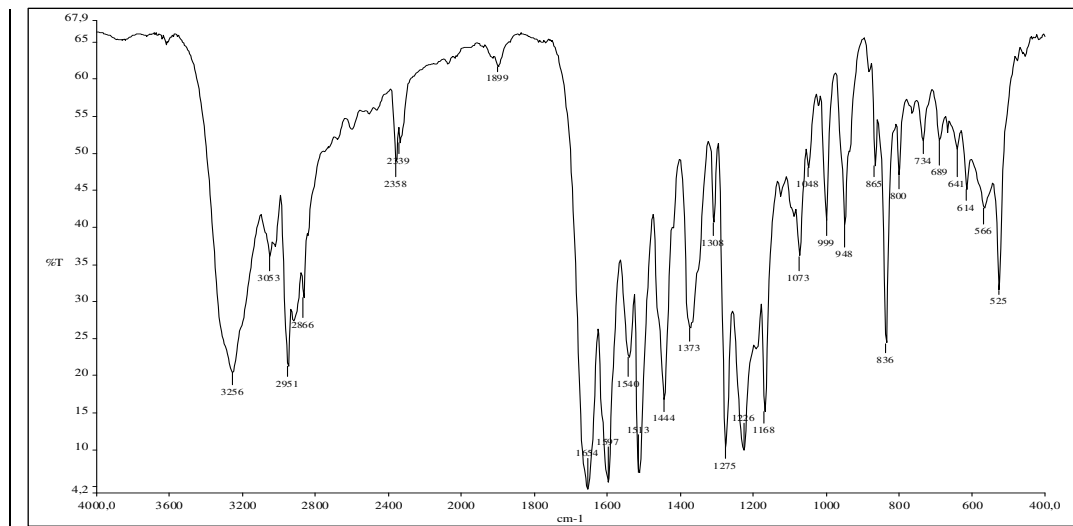
Şekil 3.40 Bileşik 15f'nin IR spektrumu



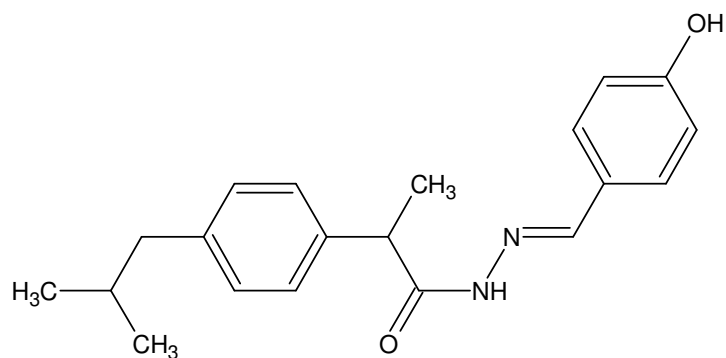
*N'*-[(2-furil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid



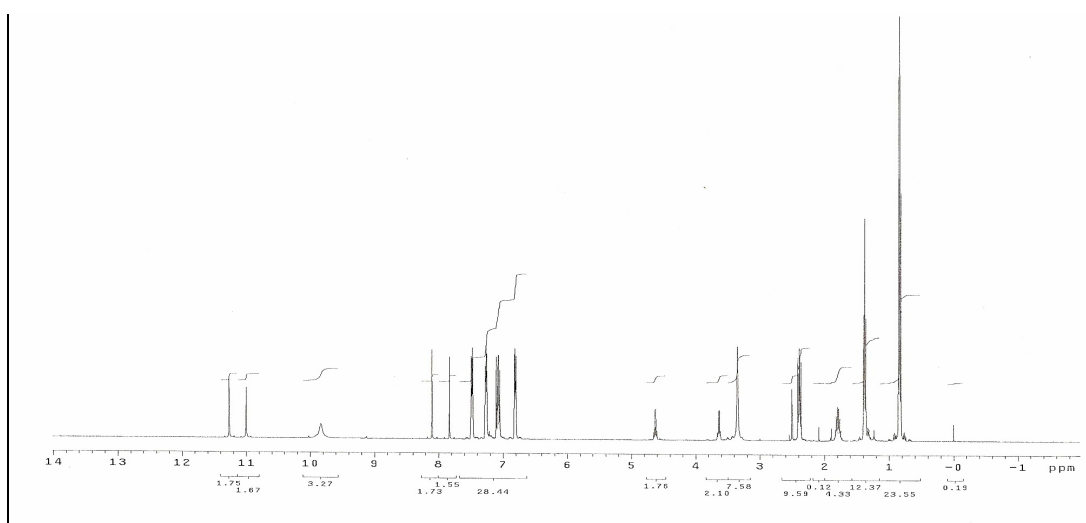
Şekil 3.41 Bileşik 15f'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



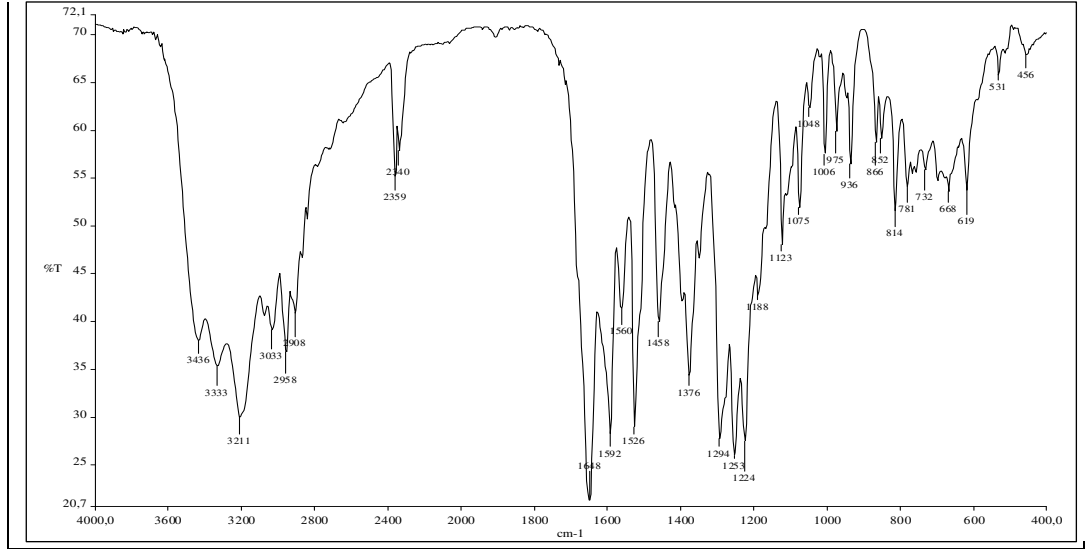
Şekil 3.42 Bileşik 15g'nin IR spektrumu



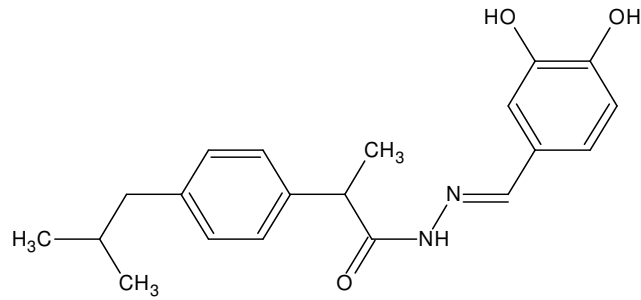
*N'*-[(4-hidroksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid



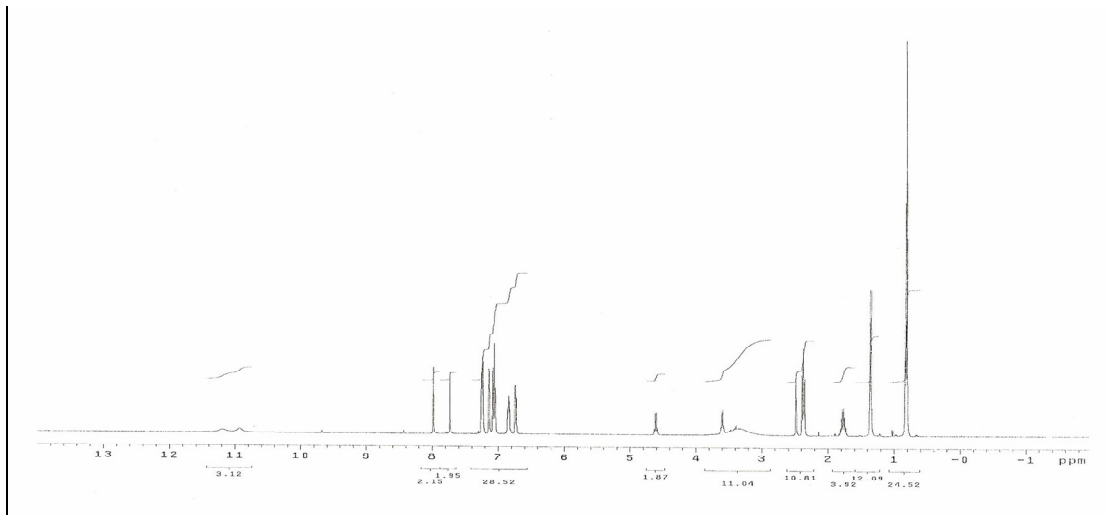
Şekil 3.43 Bileşik 15g'nin  $^1\text{H}$  NMR spektrumu



Şekil 3.44 Bileşik 15h'nin IR spektrumu



*N'*-[(3,4-dihidroksifenil)-metilen]-2-(4-izobütilfenil)propanohidrazid



Şekil 3.45 Bileşik 15h'nin <sup>1</sup>H NMR spektrumu



## BÖLÜM DÖRT

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada siklooksijenaz (COX) seçiciliği olmayan non-steroidal anti-inflammatuar ilaç grubundan 2-aril propiyonik asit türevi olan ibuprofenin yeni türevleri sentezlenmeye çalışılmıştır. İbuprofenden yola çıkarak COX-2 seçici olabilecek yeni anti-inflammatuar bileşiklerin sentezlenmesi hedeflendi. Bu amaç için öncelikle ibuprofenden yola çıkarak ardışık reaksiyonlar sonucunda son basamakta Erlenmeyer azlakton metodu kullanılarak ibuprofen azlakton 5 türevleri elde edilmeye çalışıldı (Sentez Planı 1). Ancak istenilen ürünler elde edilemedi. Bu reaksiyon sonucunda elde edilen maddenin yapısı IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi ile aydınlatıldığında 4-ariliden 2-metil oksazol-5on türevlerinin elde edildiği saptandı. Bunun nedeni ibuprofen glisin **4** bileşiği çözücü (asetik anhidrit) ortamında kararsız olabilir. Çünkü elde edilen bileşikten anlıyoruzki glisin grubu ibuprofenden ayrılmış asetik anhidritli ortamda açillenmiş ve aril aldehitle etkileşerek 4-ariliden 2-metil oksazol-5on türevleri elde edilmiştir.

Benzer şekilde ibuprofen **4** bileşiği o-hidroksi benzaldehit türevi ile etkileştirilerek ibuprofen kumarin **7** bileşiği elde edilmek istendi ancak bu deney de başarısızlıkla sonuçlandı. Bu reaksiyonda da aynı sebeplerden dolayı ibuprofen **7** bileşiği yerine beklenmeyen ibuprofen **8** bileşiğinin elde edildiği maddenin yapısı spektroskopik yöntemlerle aydınlatılarak kanıtlandı. Bu sentez planındaki ibuprofen azlakton yapıları çözücüsüz ortamda deneyler gerçekleştirilerek sentezlenebilir. Bunun için mikro dalga destekli deney sistemleri kullanılabilir.

İbuprofen azlakton bileşiklerinin sentezi için alternatif sentez stratejisi gerçekleştirildi. Bunun için ibuprofen aldehit **10** bileşiği ile fenil oksazolon bileşiğinin kondenzasyonundan yararlanılmaya çalışıldı ancak bu reaksiyon sonucu istenilen ürün elde edilemedi (Sentez Planı 2).

Daha sonra ibuprofen açil klorür **2** ve ibuprofen hidrazit **14** bileşiklerinden yola çıkarak birçok ibuprofen türevi sentezlenmiş, yapıları IR ve <sup>1</sup>H-NMR spektroskopisi teknikleriyle aydınlatılmıştır (Sentez Planı 3, Sentez Planı 4). Sentezlenen bu bileşikler muhtemelen anti-inflamatuar özellikliliğe sahip olmasının yanı sıra COX seçiciliği de bulunabilir. Bu nedenle sentezlenen bütün bileşikler farmakoloji alanında çalışma yapan gruplarla ortak çalışılarak değerlendirilmeye çalışılacaktır.

## KAYNAKLAR

- Adapt research group, (2007). Naproxen and celecoxib do not prevent ad in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*; 68: 1790-1799
- Amin, A., Attur, M., Dave, M., Abramson, S. (1998). Localization and regulation of COX-2 by nitric oxide in activated murine macrophages (abstract). *Arthritis Rheum Supply* 9: 143
- Barner, A. (1996). Review of clinical trials and benefit/risk ratio of meloxicam. *Scand J Rheumatol* 25 Supply 102: 29-37
- Battistini, B., Botting, R., Bakhle, Y.S. (1994): COX-1 and COX-2: Toward the development of more selective NSAIDs. *DN&P* 7 8: 501-511.
- Beiche, F., Brune, K., Geisslinger, G., Goppelt-Struebe, M. (1998) Expression of cyclooxygenase isoforms in the rat spinal cord and their regulation during adjuvant-induced arthritis. *Inflamm Res.* 47: 482-7.
- Bolten, W. (1998). Scientific rationale for specific inhibition of COX-2 *J. Rheumatol* 24 Supply 49: 6-8
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M.B., Hawkey, C.J., Hochberg, M.C., Kvien, T.K., Schnitzer, T.J.; VIGOR Study Group. (2000): Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.*; 343:1520-8.
- Charpingy, G., Reinaud, P., Tamby, J.P., Creminon, C., Guillomot, M. (1997). Drug Cyclooxygenase-2 unlike Cyclooxygenase-1 is highly expressed in ovine embryos implantation period. *Biol Reprod* 57: 1032 -1040

- Crofford, L.J., Wilder, R.L., Ritmaski, A.P., Hajime, S., Remmes, E.F., Epps, H.R., (1994). Cyclooxygenase-1 and 2 expression in rheumatoid synovial tissues:effect of interleukin-1 $\beta$ , phorbol ester and corticosteroids. *J. Clin Invest* 93: 1095-1101
- De Brum-Fernandes, A.J. (1997). New perspectives for nonsteroidal antiinflammatory therapy. *J. Rheumatol* 24: 246-248
- Denkert, C., Kobel, M., Berger, S. (2001) Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma. *Cancer Res*; 61: 303- 8.
- Dimar, J.R., Ante, W.A., Zhang, Y.P., Glassman, S.D. (1996).: The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine*; 21: 1870-6.
- Dionne, R. (1999): COX-2 inhibitors: better than ibuprofen for dental pain? *Compend Contin Educ Dent*; 20: 518-20.
- Distel, M., Mueller, C., Bluhmki, E. (1996) Global analysis of gastrointestinal safety of new NSAID, meloxicam. *Inflammopharmacology* 4: 71-78
- Etminan, M., Gill, S., Sami, A. (2003)Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*;327:128-132
- Fener, H. (1997). Differentiating among nonsteroidal antiinflammatory drugs by pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *Semin Arthritis Rheum* 26 Supply 1: 28-33
- Friedman, E.S., Lanatra, N., Stiller, M.F. (2002) NSAIDs in dermatologic therapy: review and preview. *J Cutan Med Surg*; 6(5): 449-59.

- Fries, J.F. (1991). NSAID gastropathy: the second most deadly rheumatic disease epidemiology and risk appraisal *J. Rheumatol* 18 Supply 28: 6-10
- Fries, J.F. (1991). NSAID gastropathy: epidemiology. *J. Musculoskel Med* 8: 21-28
- Funk, C.D., Funk, L.B., Kennedy, M.E., Pong, A.S., Fitzgerald, G.A.(1991): Human platelet/erythrocyte cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J.* 5: 2304-12.
- Furst, D.E. (1997). Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis* 26 Supply 1: 21-27
- Glikeson, G.S. (1997) Arachidonic acid derivatives, kinins, clotting factors, amines, nitric oxygen species. *Primer on the rheumatic diseases 11th ed. Atlanta: Arthritis Foundation p.* 58-63
- Griffin, M.R. (1998) Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury *Am J Med* 104 Supply 3A: 23S-9S
- Griswold, D.E., Adams, J.L.(1996). Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date. *Med Res Rev* 16: 181-206
- Haris, R.C., MaKanna, J.A., Akai, Y., Jacobson, H.R., Dubois, R.N., Breyer, M.D.(1994). Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin Invest* 94: 2504-2510
- Hay, C., de Balleroche, J. (1997). Carrageenan-induced hyperanalgesia is associated with increased cyclo-oxygenase-2 expression in spinal cord. *Neuroreport* 8: 1249-1251

- Ho, M.L., Chang, J.K., Wang, G.J. (1995). Antiinflammatory drug effects on bone repair and remodeling in rabbits. *Clin Orthop.*; 313: 270-8.
- Huang, J.J., Taguchi, A., Hsu, H., Andriole, G.L. Jr, Kurz, A. (2001) Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth.* ;13: 94-7.
- Jouzeau, J.Y., Terlain, B., Abid, A., Nedelac, E., Netter, P. (1997). Cyclo-oxygenase isoenzymes. *Drugs* 53: 563-582.
- Kang, J.H., Grodstein, F., (2003). Regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function in aging women. *Neurology*; 60: 1591–1597.
- Katzung, B.G. Seventh Edition, (ed) (1998). Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Disease-modifying antirheumatic drugs: nonopioid analgesics: drugs used in gout. In *Basic and Clinical Pharmacology*.
- Kaufman, W.E., Andreasson, K.I., Isakson, P.C., Worley, P.F.(1997). Cyclooxygenases and the central nervous system. *Prostaglandins* 54: 601-624
- Kraemer, S.A., Made, S.A., DeWitt, D.L. (1992) Prostaglandin endoperoxidase synthase gene structure: identification of the transcriptional start site and 5'-flanking regulatory sequences. *Arch Biochem Biophys* 293: 391-400
- Komhoff, M., Grone, H.J., Klein, T., Seyberth, H.W., Nusing, R.M. (1997). Localization of Cyclooxygenase-1 and 2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 272: 460-468.
- Kujubu, D.A., Fletcher, B.S., Varnum, B.C. Lim, R.W., Herschman, H.R. (1991) TIS10, a phorbol ester tumor promoter inducible mRNA from Swiss 3T3 cells,

encodes a novel prostaglandin synthase/ cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem.* 266: 12866-12872.

Laine, L., 1996 Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.*; 6: 489-504.

Lanza, F.L. (1993). Gastrointestinal toxicity of newer NSAIDs. *Am J Gastroenterol* 88: 1318-1323.

Lanza, F., Panalgides, J., Salom, I.L. (1986). Etodolac compared with aspirin: an endoscopic study of the gastrointestinal tracts of normal volunteers. *J Rheumatol* 13: 299.

Lanza, F., Rack, M.F., Lynn, M., Wolf, J., Sanda, M. (1987). An endoscopic comparison of the effects of etodolac, indomethacin, ibuprofen, naproxen and placebo on the gastrointestinal mucosa. *J Rheumatol* 14: 338-341.

Lecomte, M., Laneuvile, O., Ji, C., DeWitt, D.L., Smith, W.L. (1994). Acetylation of human prostaglandin peroxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J Biol Chem* 269: 13207-13215.

Lee, L., Mukhtar, H., Bickers, D.R., Kopelovich, L., Athar, M. (2003) Cyclooxygenases in the skin: pharmacological and toxicological implications. *Toxicol Appl Pharmacol*; 192(3): 294-306.

Levitt, B., Chapelsky, M., Boyle, G., Wells, T., Jones, S., Jorkasky, D. (1998). Safety and pharmacokinetics of nabumetone and 6-MNA in juvenile rheumatoid arthritis patients and healthy adult males following repeated oral doses of nabumetone chewable tablets (abstract) *Arthritis rheum* 41 Supply 9: S46

Lichtenbenger, L.M., Graziani, L.A., Dial, E.J., Butler, B.D., Hiils, B.A. (1993) Role of surface active phospholipids in gastric cytoprotection. *Science* 219: 1327-1329.

- Lichtenbenger, L.M., Wang, Z.M., Romero, J.J., Ulloa, C., Perz, J.C., Perz, J.C., Griaud, M.N., et al. (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associated with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and adversal of NSAID-induced gastrointestinal anjury. *Nat Med* 1: 154-158.
- Long, J., Lewis, S., Kuklo, T., Zhu, Y., Riew, K.D. (2002). The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on spinal fusion. *J Bone Joint Surg Am.* ;84-A: 1763-8.
- Mahmud, T., Scott, D.L., Bjarnason, I. (1996). A unifying hypothesis for medication of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann Rheum Dis* 55: 211-213.
- Malmberg, A.B., Yaksh, T.L. (1992). Anti-nociceptive actions of spinal non steroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 136-145.
- Mancini, J.A., O'Neill, G.P., Baylay, C., Vickers, P.J. (1994). Mutation of serine 516 in human prostaglandin G/H synthase-2 to methionine or aspirin acetylation of this residue stimulates 15-R-HERE synthesis. *FEBS Lett* 342: 33-37.
- Malinoff, P.B. and Ruddon, R.W. Ninth Edition, (ed) (1996). Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.
- Martyn, C.(2003)Anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease. *BMJ*; 327: 353-354.
- Masferrer, J.L., Leahy, K.M., Koki, A.T. (2000) Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res*; 60(5): 1306-11.
- Morrison, B.W., Fricke, J., Brown, J., Yuan, W., Kotey, P., Mehlich, D. (2000). The optimal analgesic dose of rofecoxib: Overview of six randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc.*; 131:1729-37.



- Mukherjee, D., Nissen, S.E., Topol, E.J. (2001): Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286: 954-9.
- Needleman, P., Isakson, P.C. (1997). The discovery and function of COX-2 *J. Rheumatol* 24 Supply 51: 2-7
- Ouellet, M., Percival, M.D. (1995). Effect of inhibitor time –dependency on selectivity towards cyclooxygenase isoforms. *Biochem J* 306: 247-251.
- Okamoto, T., Hino, O. (2000). Expression of cyclooxygenase-1 and -2 mRNA in rat tissues tissue-specific difference in the expression of the basal level of mRNA. *Int J Mol Med*. 6: 455-7.
- Ostensen, M.E., Skomsvoll, JF. (2004). Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*; PMID 15013926 5(3): 571-80.
- Price, A.H., Fletcher, M. (1990). Mechanisms of NSAID- induced gastroenteropathy. *Drugs* 40 Supply 5: 1-11.
- Ranatunge, R.R, Augustyniak, M.E., Dhawan, V., Ellis, J.L., Garvey, D.S., Janero, D.R., Letts, L.G., Richardson, S. K., Shumway, M. J., Trocha, A.M., Young, D.V. and Zemtseva, I.S. ( 2005): Synthesis and anti-inflammatory activity of a series of N-substituted naproxen glycolamides: Nitric oxide-donor naproxen prodrugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14: 2589–2599
- Reicin, A., Brown, J., Jove, M., deAndrade, J.R., Bourne, M., Krupa, D., Walters, D., Seidenberg, B. (2001).: Efficacy of single dose and multidose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop*; 30: 40-8.
- Reuben, S.S., Connelly, N.R. (2000). Postoperative analgesic effect of celecoxib or rofecoxib after spinal surgery. *Anesth Analg*; 91: 1221-1225.

- Reuben, S.S., Bhopatkar, S., Maciolek, H., Joshi, W., Sklar, J. (2002).: The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg*; 94: 55-59.
- Robinson, D.R. (1997). Eicosanoids and related compounds. *Arthritis and allied conditions* 13 th edition p.515-528.
- Rome, L.H., Lands, W.E.H. (1975). Structural requirements for time- dependent inhibition of prostaglandin biosynthesis by anti-inflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72: 4863-4865.
- Rossi, S., (ed) (2006). Australian Medicines Handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook; ISBN 0-9757919-2-3 (Avustralya ilaç el kitabı) (ingilizce)
- Roth, S.H. (1987). Endoscopy-controlled study of the safety of nabumetone compared with naproxen in erthritis therapy. *Am J Med* 83: 25-30.
- Sano, T., Hla, T., Maier, J.A.M., Crofford, L.J., Case, J.P., Maciag, T., et al (1992). In vitro cyclooxygenase expression in synovial tissues of patient with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J. Clin Invest* 89: 97-108.
- Schnermann, J., Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am. J Physiol.* 274: R263-279.
- Schoen, R.T., Vender, R.J. (1989). Mechanism of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 86: 449-458
- Sharma, V., Khan, M.S.Y . (2003): Prodrugs and mutual prodrugs: synthesis of some new pyrazolone and oxadiazole analogues of a few non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmazie* 58: 99-103

- Shen, Q., Sinatra, R., Luther, M., Halaszynski, T. (2001): Preoperative rofecoxib 25 mg and 50 mg: effects on post-surgical morphine consumption and effort dependent pain. *ASA* ; 95: A-961 (abstract).
- Silverstein, F.E., Graham, D.Y., Senior, J.R., Davies, H.W., Struthers, B.J., Bittman R.M., et al (1995) Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 123: 241-249
- Smith, K.F., Skelton, H. (2002) Arachidonic acid-derived bioactive lipids: their role and the role for their inhibitors in dermatology. *J Cutan Med Surg*; 6(3): 241-55.
- Smith, W.L., Meade, E.A., DeWitt, D.L.(1994). Interactions of PGH synthase isoenzymes-1 and-2 with NSAIDs. *Ann N Y Acad Sci* 744: 50-57
- Spanger, R.S. (1996) cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic diseases: implication of non steroidal antiinflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 26: 436-437.
- Tuppo, E.E., Arias, H.R. (2005). The international journal of Biochemistry & Cell Biology ; 37: 289-305.
- Xie, W.L., Chipman, J.G., Rubotson, D.L., Ericson, R.L., Simons, D.L.(1991) Expression of amitogen-reponsive gene encoding prostaglandin synthase in regulated by Mrna splicing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 2692-2696
- Vane, J.R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs. *Nature* 231-232.
- Willkins, R.F. (1990). An overview of long term safety experiance of nabumetone. *Drugs* 40 Suppl 5:34-37.

Zandi, P.P., Anthony, J.C., M Hayden, K.M., et al. (2002): Reduced incidens of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists. *The Cache County Study Neurology*; 59: 880-886.

Zhang, X., Morham, S.G., Langenbach, R., Young, D.A., Xing, L., Boyce, B.F., Puzas, E.J., Rosier, R.N., O'Keefe, R.J., Schwarz, E.M. (2001). Evidence for a direct role of cyclo-oxygenase 2 in implant wear debris-induced osteolysis. *J Bone Miner Res.*; 16: 660-70.