

Selektif Antienflamatuvar Etkili Nonasidik Poliaril Yapıdaki Heterosiklik Bileşiklerin Yapı-Etki İlişkileri

İsmail YALÇIN(*)
Esin ŞENER(*)

Özet : Aspirin benzeri, asidik özellikteki nonsteroid antienflamatuvar ilaçların (NSAIDS), istenmeyen yan etkilerinden dolayı, kullanımında sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunların en önemlisi, gastrointestinal sistem üzerindeki irritasyon etkileridir. Son yirmi yıl-
er, düşük toksisiteli, yan etkileri olmayan, potent yeni antienflamatuvar etkili ilaçlar aranmaktadır. Bu amaçla, nonasidik özellikte, poliaril yapı taşıyan heterosiklik halkalar sentez edilerek, etkileri araştırılmaktadır. Bu araştırmalar, enflamasyonun önlenmesi için yeni görüşleri de belirlemektedir.

THE STRUCTURE - ACTIVITY RELATIONSHIPS OF SELECTIVE ANTIINFLAMMATORY ACTIVE NONACIDIC POLYARYL HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Summary : Aspirin like, asidic nonsteroidal antiinflammatory drugs are face to face with some problems while using them, because of their side effects. The most important side effect of these drugs is the irritating effect on the gastrointestinal system. New potent antiinflammatory drugs, having low toxicity and no side effects have been searched since last two decades. For this purpose, nonasidic pol-

(*) A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,
Tandoğan - Ankara

yaryl heterocyclic compounds have been synthesized and the inhibiting activities on the inflammation have been tested. Results of these researches have created some new important opinions about the antiinflammatory activity.

Key Words : Antiinflammatory Activity, Nonacidic Polyaryl Heterocycles, Structure - Activity Relationships, Gastrointestinal Irritation, Cyclic Nucleotides.

GİRİŞ

Enflamasyonun sebep olduğu bir dizi eklem hastalıkları, bugün dünya nüfusunun % 7 sini etkilemekte ve sosyo-ekonomik yönden bir çok kayıplara yol açmaktadır(1). Günümüzde ilaç üreten merkezler, bilinen yan etkilerinden arındırılarak, üstünlük kazanmış nonsteroid yapıdaki antiinflamatuar preparatların araştırılmasını, yoğun olarak sürdürmektedir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde, doku ve eklemlerde meydana gelen şişme, kızartı, ağrı ve ateşin sebep olduğu fiziksel fonksiyonların harabiyeti aspirin benzeri, asidik özellikteki antiinflamatuar nonsteroid ilaçlarla (NSAIDS) önlenmektedir. Aspirin, benzerleri içinde kolay bulunabilen ve en ucuzu olduğu için, dünya üzerinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Yapılan istatistikler, Amerikada kişi başına haftada dört aspirin tabletinin tüketildiğini göstermektedir (2). Aspirin benzeri ilaçların (NSAIDS) bilinen en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem, böbrek fonksiyonları ve santral sinir sistemi üzerine olmaktadır. Bu etkiler, özellikle uzun süren tedavilerde

önem kazanmakta ve ilacın kullanımını kısıtlamaktadır.

Asidik özellikteki NSAIDS, oral yolla alındıktan sonra mide cidarlarında birikmekte, buradaki dokuyu harap ederek gastrointestinal irritasyona sebep olmaktadır. Bu durum ilacın fizikokimyasal özellikleri ile doğrudan ilişkilidir. Nonasidik özellikteki karıştlarının, mide dokusunda birikmeye daha az eğilim göstermeleri, gastrointestinal toleransı arttıracaktır. Böylece selektivite kazanan bileşik, asidik özellikte olanlara karşı üstünlük sağlayacak, kullanım alanı ve süresindeki kısıtlamalar ortadan kalkacaktır. Bu nedenle medisinal kimyacılar, son yirmi yıldır insan sağlığına ilaç olarak sunulabilecek nonasidik özellikteki NSAIDS arayışı içindedirler.

Bu derlemede, araştırmaların medisinal kimya yönüne ağırlık verilerek, çalışmalarda gerçekleştirilen yapı-aktivite ilişkileri incelenmiş, ortak görüş ve sonuçlar değerlendirilmiştir.

YAPI - ETKİ İLİŞKİLERİ

Almirante ve ark. 1965 yılında, 2-(p-nitrofenil)imidazo - (1, 2 α) pi-

ridinin 42 adet türevini sentezlemişler ve bu türevlerin analjezik, antiienflamatuvar, antipiretik ve anti-konvulzan etkilerini araştırmışlardır(3). Bazı moleküler modifikasyonlar sonucunda potent antiromatizmal yeni bir ilaç ortaya çıkarmak için çalışmalarında, molekül üzerinde iki kısımda değişiklik yapmışlardır. İlk kısımda, p-NO₂ grubu yerine, yapının elektronegativitesini ve moleküler hacmini değiştirmeyen, fakat çözünürlüğünü arttıran gruplar konulmuştur. En potent türev, nitro yerine metilsulfonyl grubu sokulduğunda elde edilmiştir. (Tablo 1. I) Metilsülfonyl grubu ile orto konumundan süstitüsyon yapıldığında etki potansi artmaktadır. İkinci değişikliği ise imidazo (1,2- α) piridin çekirdeği üzerinde yapmışlardır. Çekirdek üzerinde gerçekleştirilen süstitüsyonların etkiye katkıları olmamış, aksine etkinin azalmasına neden olmuşlardır.

Antienflamatuvar etki için piperazin halka sistemi de önem taşımaktadır. N,N' -Disüstitüepiperazin türevleri üzerinde bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucunda, Perfenazın (trankilizan etkili) (4), Meklizin (antihistaminik etkili) (5) ve Dietilkarbamazine (antihelmentik etkili) (6) gibi birçok piperazin halkası taşıyan bileşik ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum, 1965 yılında, CIBA araştırma laboratuvarlarında, piperazin halkası taşıyan yeni bir seri bileşimin, antiienflamatuvar etkilerinin incelenmesi amacıyla hazırlanmasına

neden olmuştur(7). Bu çalışmada, N-fenilpiperazin türevlerinin bazılarında antihipertansif, adrenolitik ve antiienflamatuvar etkiler bulunmuştur.

Tablo 1. II deki temel yapıyı içeren bu bileşiklerin maksimum antiienflamatuvar etki gösterebilmesi için, aşağıdaki özellikleri taşınması gerektiği bildirilmiştir(7). A bölümü, süstitüe edilmemiş halde veya para konumundan klor ile süstitüe edilmiş şekilde bulunmalıdır. B bölümündeki alkoksil grubunun, metoksil, etoksil veya izopropoksil olmasının etki şiddeti üzerinde önemli bir rolü olmamasına rağmen genellikle etoksil tercih edilmiştir. C bölümündeki n sayısının 1 veya 2 olması gerektiği bildirilmiştir. E bölümünde ki fenil grubu, o-OCH₃ veya o-klor ile süstitüe edildiğinde etki şiddetinin maksimum olduğu görülmüştür. Süstitüsyonun meta veya para konumlarından olduğunda ise etki azalmaktadır. Ayrıca piperazin halkasının süstitüsyonunun etki üzerinde hiç bir rolünün olmadığı görülmüştür. Çalışmalar sonucunda bulunan en etkili bileşik (Tablo 1. III) oral olarak verildiğinde, hayvan deneylerinde ki akut enflamasyona karşı, fenilbutazondan 2-3 kez daha etkili olduğu bulunmuştur.

Romatizmalı hastalarda meydana gelen anormal triptofan metabolizmasının, bir klinik incelemeyle ortaya çıkarılması, araştırmacıların bakışlarını etkili bir enflamasyon mediyatörü olarak gördükleri serotonin üzerine çekmiştir(1).

Böylece çeşitli indol halkası türevleri ve analogları üzerinde çalışmalar başlamıştır. Amaç elde edilecek bileşiklerle serotonin sentezini kontrol altına alabilmektir. Palazzo ve ark., 1966 yılında, İtalya'da, indol halkası analogu olan 34 adet indazol türevini bu amaçla sentezlemişlerdir(8). Bu türevlerden AF-864 kodlu Benzidamin (Tablo 1. IV), Silvestrini ve ark.nın çalışmaları sonucunda, ANGELINI firması tarafından yeni bir antienflamatuvar ilaç olarak piyasaya sürülmüştür (9,10). Türkiye'de de, Benzidamin HCl, SANTA FARMA ilaç firması tarafından, Tantum adı altında satılmaktadır(11).

Benzidamin yapısı incelendiğinde, etkili türevlerin, indazol çekirdeğinde ki benzen halkasının, hidrojen veya klor atomu taşıdığı görülmüştür(8). Amino veya nitro grupları ile süstitüe edildiğinde bileşiğin toksisitesi artmaktadır. Yan zincirde ise dimetilaminopropoksil yerine dimetilaminoetoksil grubu olduğunda ise etki düşmektedir.

Serotonin yapısındaki indol halkası örnek alınarak yapılan çalışmalar sonucunda, UPJOHN firması tarafından nonasidik yapıda antienflamatuvar etkili yeni bir bileşik daha bulunmuştur(12). Sz-muszkovicz ve ark.nın sentezledikleri bu bileşiğe Indoksol (Tablo 1. V) adı verilmiştir. Indoksol, sıçanlarda uygulanan karagen ödem testinde, oral yoldan verildiğinde etki potensinin fenilbutazondan 5 kez, aspirinden ise 3-15 kez daha

fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca sıçanlarda, romatoid artrit önlenmesinde de, fenilbutazonla aynı, aspirinden daha etkili olduğu saptanmıştır(13). Ancak insanlarda ışığa karşı duyarlılığa sebep olduğu bildirilmektedir(14).

Çalışmalarda, indol halkasındaki azot atomu, oksijen veya kükürt atomları ile yer değiştirdiğinde etkinin azaldığı gözlenmiştir(12). Azot yerine, $-CH_2-$ grubu sokulduğunda (inden analogu), etki ortadan kalkmaktadır. Azotun hidrojeni yerine büyük gruplar sokulduğunda da etkinin belirli şekilde azaldığı görülmektedir. İndol çekirdeğindeki benzen halkasının süstitüsyonunda ise etki şiddetinde bir değişiklik olmamaktadır. Etki için en önemli yöreler, indol halkasındaki 2. ve 3. konumlardır. Her iki konumda da fenil halkasının bulunması etki için minimum şarttır. Optimal aktivite ise bu konumlarda p-anisil gruplarının bulunması ile görülür. Metoksil grupları, fenil halkaları üzerinde meta veya orto pozisyonlarına kaydırıldığında veya başka gruplar ile yer değiştirdiğinde etki ortadan kalkmaktadır. Metoksil gruplarından biri kaldırıldığında ise etki düşmektedir.

Oksadiazol, izoksazol ve tiyazol halka sistemlerini taşıyan beş üyeli heterosiklik aminlerin, antienflamatuvar, analjezik ve anti-piretik etkiler göstermesi üzerine (15-18), 2-aminooksazol türevleri üzerinde de çalışılmaya başlanmıştır. Marchetti ve ark., 1967 yılında, 2-aminooksazol türevlerini sen-

tezleyerek, bu bileşiklerin antienflamatuvar etkilerini araştırmışlardır(19). Sentezlenen türevler içinde en çok, 2. konumda dietanolamin grubu içeren bileşik dikkati çekmiştir (Tablo 1. VI). Ditazol adı verilen bu türev, sıçanlarda, akut enflamasyonun inhibisyonunda, fenilbutazon kadar etkili bulunmuştur(20). Bazı ülser vakalarında koruyucu rol oynadığı(21), ve plateletlerin agregasyonu üzerindeki inhibisyon etkisinin, aspirinden daha kuvvetli olduğu tespit edilmiştir(22, 23).

Üzerinde çalışma yapılan nötral yapıdaki heterosiklik halkalardan biri de pirol yapısıdır. Tanaka ve ark., 1972 yılında, Bime topirol adlı bileşiği sentezlemişlerdir (Tablo 1. VII) (24). Sıçanlarda yapılan artrit deneylerinde bu bileşik, fenilbutazona oranla 8-46 kere daha etkili bulunmuştur.

Poliaril yapıdaki imidazol halkası da antienflamatuvar etki araştırılması amacıyla ele alınmıştır. PFIZER firması adına, Lombardino ve ark. tarafından, 1974 yılında yapılan çalışmada trisübstitüe imidazoller sentez edilerek, etkileri araştırılmıştır(25). Sentezlenen türevler içinde en etkili Flumizol (Tablo 1. VIII) adı verilen bileşik bulunmuştur.

Çalışmalarda, sentezleri gerçekleştirilen poliaril yapıdaki beş üyeli heterosiklik halka taşıyan bu bileşiklerin, yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur. Ditazol (Tablo 1. VI)

yapısındaki türevlerin, 2. konumunda sekonder amin yapısı taşıyanlarında etki bulunmamıştır. Bu konumda tersiyer amin yapısı taşıyan bileşiklerde en etkili olanı pirolidin halkası taşıyan türevdir. Aynı konumda diamino grupları taşıyan türevlerin ise belli bir antienflamatuvar etki göstermelerine karşılık analjezik etki göstermedikleri görülmüştür(19). Bimetopirol de (Tablo 1. VII), pirol halkası 2. konumdan çeşitli alkil grupları ile sübstitüe edilmiştir(24). Alkil grupları, metilden butile doğru gidildikçe etki azalmaktadır. Flumizolde (Tablo 1. VIII) ise, imidazol yapısı, 2. konumdan triflorometil grubu ile sübstitüe edildiğinde etkinin arttığı gözlenmiştir(25). Bu bileşiklerdeki heterosiklik halkaların 4. ve 5. konumları etki için en önemli yörelerdir. Bu konumlarda bulunan fenil halkaları etki için gereklidir. Eğer fenil halkaları para konumlarından metoksil, klor veya flor grupları ile sübstitüe edilirse etki artmaktadır.

Bir benzimidazol türevi olan Tiyabendazolün antienflamatuvar etki göstermesi üzerine(26), benzer halka sistemleri üzerinde araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Shen ve ark., 1976 yılında, MERCK firması adına yaptıkları çalışmalarda, benzimidazol analogları olan oksazolo ve tiyazolopiridin türevlerini sentez ederek bu konudaki ilk araştırmaları başlatmışlardır (27, 28). Yapılan araştırmada, etkili oksazolopiridin türevinin (Tablo 1. IX), sıçanlarda, karagen ödem

testinde fenilbutazondan, adjuvan artrit deneylerinde ise aspirinden daha etkili olduğu saptanmıştır (27) .

Bu bileşiklerde maksimum anti-inflamatuar etki için, oksazolo-piridin halkasına 2. konumdan bağlanan fenil grubu, orto konumlarından süstitüe edilmelidir. Orto konumlarından bağlanan floro, kloro, siyano ve nitro grupları etki şiddetini arttırmaktadır(27).

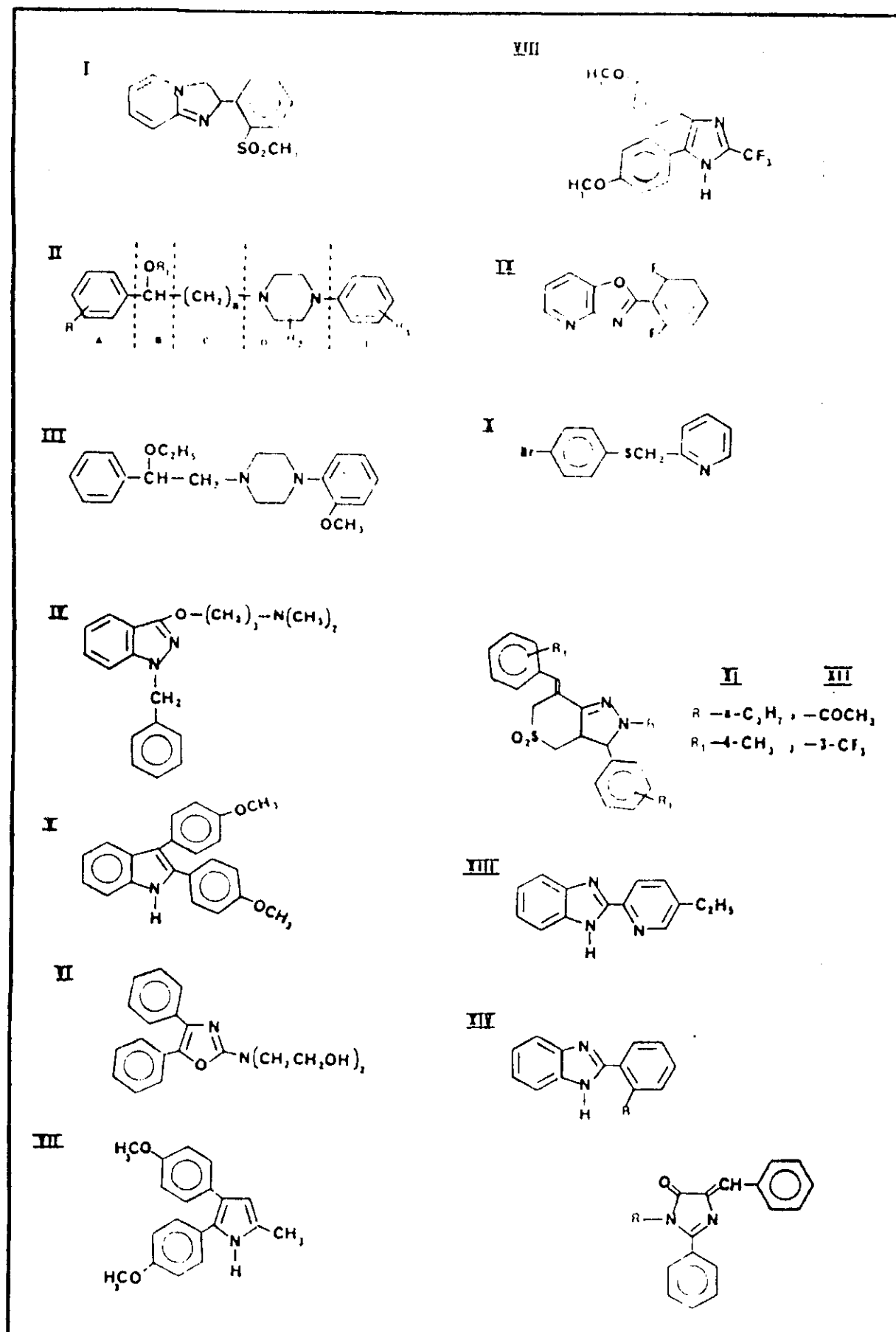
Romatoid artritin oluşmasında immun komplekslerinin önemli bir faktör olduğu görüldükten sonra(2,29), son senelerde immun komplekslerinden kaynaklanan enflamasyon çeşitlerinden, potent antiartrik ajanların araştırılmasında yararlanılmaktadır(30,31). Bu şekilde oluşan enflamasyonlarda hidrokortizon potent bir inhibitörken, indometazin etkisizdir. Yeni, bazı nonasidik anti-inflamatuar bileşikler de etkilerini hidrokortizona benzer şekilde göstermektedirler. Bu amaçla, ABBOTT firması laboratuvarlarında, 1982 yılında, 2-((feniltiyo)metil)-piridin türevleri sentezlenerek, etkileri araştırılmıştır(30). Yapılan çalışmalarda, bu bileşiklerin özellikle dermal enflamasyonlarda etkili oldukları görülmüştür. Bileşiklerden, (Tablo 1. X)da ki türevin, uygulanan farmakolojik deneylerde, hidrokortizonun yarısı kadar etkili olduğu bulunmuştur.

Bu türevler üzerinde bazı yapısal değişiklikler uygulanarak, biyolojik etkinin durumu incelenmiştir. Sonuçta, fenil halkası elektron

çekici grupları özellikle halojenleri taşıdığında, molekülün aktivitesi artmaktadır(30). Ayrıca fenil halkası, piridin, pirimidin ve kinazolon halkaları ile yer değiştirildiğinde de etkili bileşikler elde edilmiştir. Piridin halkası üzerindeki süstitüsyonlar ve merkaptometilen köprüsü üzerindeki modifikasyonlar etkinin düşmesine sebep olmaktadır. Etkinin görülebilmesi için, merkaptometilen köprüsü, piridin halkasına, azota komşu olan karbon- dan bağlanmalıdır.

1982 yılında, SQUIBB firması araştırma merkezinde, Rovnyak ve ark., heksahidrotiopirano (4,3-c) pirazol türevlerini sentez ederek, bu bileşiklerin enflamasyonun akut ve kronik safhalarındaki etkilerini araştırmışlardır(31). Yapılan hayvan deneyleri sonucunda, bu bileşiklerin etki mekanizmasının asidik NSAIDS farklı olup, hidrokortizona benzediği düşüncesine varılmıştır. Bileşiklerin, gastrointestinal sistemden absorpsiyonları zayıf olduğundan, oral yol yerine, intraperitoneal yolla verildiklerinde daha etkili oldukları görülmüştür. Araştırılan bileşikler içinden Tablo 1. de ki XI. ve XII. türevler, etki için diğerlerinden daha uygun bulunarak, ileri klinik araştırmalar için seçilmiştir.

Moleküldeki doymuş altı üyeli halka, azot atomu taşıdığında (heksahidropirazolo(4,3-c) piridin analogu), aynı etki şiddeti elde edilirken, istenmeyen yan etkilerinde oluştuğu görülmüştür(31). Bu konumda yapılan izoster değişiklikleri sonucun-



Tablo 1. Nonasidik, poliaril heterosiklik yapıdaki, antienflamatuvar etkili bileşikler

da en uygun heteroatomun kükürt olduğu anlaşılmıştır. Fenil halkaları üzerinde elektron verici grupların bulunması bileşiklerin kronik enflamasyona karşı daha etkili olmasını sağlamaktadır. Fenil grupları, piridin halkası ile yer değiştirdiğinde ise bileşiklerin akut antienflamatuvar etkileri azalmaktadır. Optimal antienflamatuvar aktivite için, dihidropirazol azotunun propil veya açil grupları ile süstitüe olması gerekmektedir. Bu konuma bazik grupların sokulması etki ile birlikte yan etkileri de arttırmaktadır.

Bu konuda araştırılan en son yapı benzimidazol ve analoglarıdır. KANEBO firması adına, Ito ve ark., 2-(5'-etilpiridin-2-il) - benzimidazol (Tablo 1. XIII) türevinin akut enflamasyona karşı etkili olduğunu bildirmektedirler(32,33). Bu bileşik, lökositlerin enflamasyon sahasına göçünü önleyerek etkisini göstermektedir.

1984 yılında, Misra ve ark., Hindistan'da, bir başka benzimidazol türevini (Tablo 1. XIV), sentez ederek, akut enflamasyona karşı etkili olduğunu göstermişlerdir(34). Bu moleküldeki oksoimidazol halkası, benzimidazol yapısındaki fenil grubuna, orto konumundan bağlanırsa etki artmaktadır. Oksoimidazol halkası da, 2. konumundan alkil grupları yerine fenil ile süstitüe edildiğinde aktivite yükselmektedir.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Yapılan araştırmalar değerlendirildiğinde, heterosiklik halkala-

rın, poliaril yapılarla donatılarak geniş bir aromatisasyon yaratıldığı ve bu elektron yoğunluğunun etki için önemli olduğu görülmektedir. Ayrıca, bileşiklerin uzayda değişik formasyonlarda bulunabilme özellikleri, ilgili akseptörlere uygun şekilleri almalarını sağlayabilmektedir. Etki için heterosiklik halkanın bulunması hemen, hemen temel unsur olarak dikkati çekmektedir. Örneğin, indol halkası taşıyan türevin inden analogunda etki ortadan kalkmaktadır(12). Aril sistemleri üzerindeki süstitüsyonlar da etki için önemlidir. Etkiye katkıları olan süstitüentler daha çok metoksil, floro, kloro, siyano ve triflorometil gibi elektronegatif özellikte atom taşıyan gruplardır (7, 12, 24, 25, 27, 30, 31). Bazı bileşikler, bu gruplar ile orto konumundan (3, 7, 27, 34), bazı bileşikler de para konumundan süstitüe edildiklerinde (12, 24, 25, 30, 31) etkili olmaktadır. Nitro ve amin gibi gruplarla süstitüsyonda ise toksite artmaktadır(8).

Asidik özellikteki NSAIDS ilaçların pKa değerleri 3.5-5.5 arasında değişmektedir. Araştırılan bileşiklerin pKa ları ise 10.7-14.5 değerleri arasındadır(25). Bu pKa değerleri, bileşiklerin nötral özellik kazanmaları için yeterlidir. Fizyolojik pH da nötral özellikte olan bu bileşikler, anyonik yüzey meydana getirecek şekilde iyonize olamazlar. Bunun sonucunda da sulu ortamlarda çözünürlükleri zayıftır. Bu nedenle, oral yoldan verilmek üzere hazırlanan süspansiyon şe-

killerinde kullanılan çözücü maddeler de önem kazanmaktadır. Non-asidik özellikteki bileşiklerde, optimal aktivitenin, Tween 80 içeren polietilenglikol 300 süspansiyonları ile elde edildiği görülmüştür(25,35).

Nonasidik özellikteki bileşiklerin, asidik özellikte olanlara oranla çok daha düşük toksiteye sahip oldukları belirtilmektedir(10,27,36). Bu durum, bileşiklerin klinik kullanımındaki avantajlarından birisidir. Bir diğer üstünlükleri ise, fizikokimyasal özelliklerinden dolayı gastrointestinal sistem üzerinde irrite edici etkilerinin olmamasıdır. Ayrıca, nonasidik antienflamatuvar etkili bileşiklerin, bu irritasyonu destekleyen, siklooksijenaz enzim inhibitör etkilerinin, diğer asidik NSAIDS ilaçlara oranla daha düşük olduğu belirtilmektedir(37).

Bu bileşiklerin etki mekanizması üzerinde kesin bir yargıya henüz varılmış değildir. Belirlenen bazı görüşlerden birisi de, enflamasyon reaksiyonlarında prostaglandinlerle, siklik nükleotidler arasındaki ilişkilidir(38). Siklik nükleotidler, çeşitli hormonların stimülasyonu sonucunda intrasellüler mediyatör olarak hareket ederler ve bazı enflamasyon mediyatörlerinin salınmasında rol oynarlar. Siklik GMP'nin proenflamatuvar, siklik AMP'nin de antienflamatuvar özellikler göstererek hareket ettikleri düşünülmektedir(39). Bu özelliklerinden dolayı, siklik AMP ve siklik GMP birbirlerinin etkilerine karşı koyarak, bir çok enflamasyo-

nu kontrol altında tutarlar. Prostaglandinlerden bazıları, örneğin $PGF_{2\alpha}$ bir çok dokuda guanilat siklazı stimule ederek, siklik GMP seviyesinin artmasına sebep olurlar. Böylece denge enflamasyon yönünde bozulmuş olur. Nonasidik antienflamatuvar etkili bileşikler, bu safhalar içinde etki göstererek, enflamasyonu yaratan şartlarda dengeyi sağlanmasına yardımcı oldukları düşünülebilir. Siklik nükleotidlerin yapısında bulunan adenin ve guanin gibi heterosiklik yapıdaki halkalar incelendiğinde, yapısal bakımdan bazı nonasidik NSAIDS benzediği görülecektir. Örneğin benzimidazol, benzoksazol ve oksazolopiridin gibi antienflamatuvar etkinin bulunduğu halka sistemleri, purin bazlarının analogları şeklindeki yapılardır. Günümüzde, bu halka sistemlerinde amaca uygun süstitüsyonlar gerçekleştirildiğinde, antienflamatuvar etki yönünden dikkate değer sonuçlar alınacağı umut edilmektedir.

(Geliş Tarihi : 11.4.1985)

KAYNAKLAR

1. Shen, T.Y., «Toward More Selective Antiarthritic Therapy», *J. Med. Chem.*, 24 (1), 1-5, 1981.
2. Bowmann, W.C., Rand, M.J., «Antipyretic Analgesics», *Textbook of Pharmacology*, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 16, 18, 1980.
3. Almirante, L., Polo, L., Mugnaini, A., Provinciali, E., Rugarli, P., Biancotti, A., Gamba, A., Murmann, W., «Derivatives of

- Imidazole. I. Synthesis and Reactions of Imidazo (1,2- α) pyridines with Analgesic, Antiinflammatory, Antipyretic and Anticonvulsant Activity», *J. Amer. Med. Chem.*, 8, 305-311, 1965.
4. Isaacson, E.I., Delgado, J.N., «Anticonvulsants», Wolff, M.E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry*, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, 'ohn Wiley and Sons, III, 864, 1980.
 5. Witiak, D.T., Cavestri, R.C., «Inhibitors of the Allergic Response», Wolff, M.E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry*, New York - Chichester - Brisbane - Toronto, John Wiley and Sons, III, 564, 1980.
 6. Islip, P.J., «Antihelmintic Agents», Wolff, M.E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry*, New York - Chichester - Brisbane - Toronto, John Wiley and Sons, II, 517, 1980.
 7. Mull, R.P., Tannenbaum, C., Dapero, M.R., Bernier, M., Yost, Wo., deStevens, G., «N,N' -Disubstituted Compounds with Diverse Biological Activities», *J. Med. Chem.*, 8, 332-336, 1965.
 8. Palazzo, G., Corsi, G., Baiocchi, L., Silvestrini, B., «Synthesis and Pharmacological Properties of 1-Substituted 3-Dimethylaminoalkoxy - 1H - indazoles», *J. Med. Chem.*, 9, 38-40, 1966.
 9. Silvestrini, B., Garau, A., Pozzatti, C., Cioli, V., «Pharmacological Research on Benzydamine - a New analgesic - Antiinflammatory Drug», *Arzneim. Forsch.*, 16, 59-63, 1966.
 10. Silvestrini, B., Barcellona Scorza, P., Garau, A., Catanese, B., «Toxicology of Benzydamine», *Toxicol. Appl. Pharm.*, 10, 148-159, 1967.
 11. Güven, K.C., «Antiinflammatory Analgesic ve Antipiretik İlaçlar», *İlaç İndeksi*, İstanbul, Fatih Yayınevi, 47, 1984.
 12. Szmuszkovicz, J., Glenn, E. M., Heinzelman, R. V., Hester, J. B., Youngdale, Jr. ve G. A., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of 2,3-Bis (p-methoxyphenyl) indole and Related Compounds», *J. Med. Chem.*, 9, 527-532, 1966.
 13. Myles Gleen, E., Bowman, B.J., Kooyers, W., Koslowske, T., Myers, M.L., «The Pharmacology of 2,3-Bis-(p-methoxyphenyl) indole (Indoxole)», *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, 155 (1), 157-166, 1967.
 14. Shen, T.Y., «Nonsteroidal Antiinflammatory Agents», Wolff, M. E. (ed), *Burger's Medicinal Chemistry*, New York - Chichester - Brisbane - Toronto, John Wiley and Sons, III, 1264, 1980.
 15. Silvestrini, B., Pozzatti, C., «Pharmacological Study of 3-p-Methoxyphenyl - 5 - diethylaminoethyl - 1, 2, 4-oxadiazole», *Arzneim. Forsch.*, 12, 539-543, 1962.
 16. Silvestrini, B., Pozzatti, C., «Pharmacological Properties of 3- α - Phenylpropyl - 5 - β -diethyl-

- laminoethyl - 1, 2, 4-oxadiazole citrate», *Arzneim. Forsch.*, 13, 798-802, 1963.
17. Kano, H., Adachi, I., Kido, R., Hirose, K., «Isoxazoles. Synthesis and Pharmacological Properties of 5-Aminoalkyl- and 3-Aminoalkyl - isoxazoles and Related Derivatives», *J. Amer. Med. Chem.*, 10, 411-417, 1967.
 18. Lednicer, D., «2-Amino-4, 5-bis (p-methoxyphenyl) thiazoles useful as antiinflammatory and antiviral agents», U.S. 3, 458, 526 (Cl. 260- 306. 8; C 07d), 29 Jul 1969, Appl. 26 Sep 1966; 7 pp., ref.: *C.A.* 72, 31777z, 1970.
 19. Marchetti, E., Mattalia, G., Rosnati, V., «A New Class of Analgetic-Antiinflammatory Agents. 2-Substituted 4,5-Diphenyloxazoles», *J. Amer. Med. Chem.*, 11, 1092 - 1093, 1968.
 20. Caprino, L., Borelli, F., Falchetti, R., «Pharmacological Research on 4,5-Diphenyl - 2-bis (2-hydroxyethyl) aminoxazol (Ditazol), a New Synthetic Oxazole Derivative as an Antiinflammatory Agent», *Arzneim. Forsch.*, 23(9), 1272-1276, 1973.
 21. Caprino, L., Borelli, F., Falchetti, R., «General Pharmacological Properties of 4,5-Diphenyl-1-bis- (2-hydroxyethyl) -aminoxazol (Ditazol)», *Arzneim. Forsch.*, 23(9), 1283-1286, 1973.
 22. Caprino, L., Borelli, F., Falchetti, R., «Effect of 4,5-Diphenyl -2-bis-(2-hydroxyethyl) aminoxazol (Ditazol) on Platelet Aggregation, Adhesiveness and Bleeding Time», *Arzneim. Forsch.*, 23(9), 1277-1283, 1973.
 23. Marcucci, F., Riva, R., Gomeni, R., Zavattini, G., Salva, P., Mussini, E., «Pharmacokinetic Studies on Ditazole, a Novel Inhibitor of Platelet Aggregation», *J. Pharm. Sci.*, 67(5), 705-706, 1978.
 24. Tanaka, K., Iizuka, Y., Yoshida, N., Tomita, K., Masuda, H., «Diaryl Pyrroles: A New Series of Antiinflammatory Agents», *Experientia*, 28(8), 937 -938, 1972.
 25. Lombardino, J.G., Wiseman, E.W., «Preparation and Antiinflammatory Activity of Some Nonacidic Trisubstituted Imidazoles», *J. Med. Chem.*, 17(11), 1182-1187, 1974.
 26. Van Arman, G.G., Campbell, W.C., «Antiinflammatory Activity of Thiabendazole and its Relation to Parasitic Disease». *Texas Reports on Biol. and Med.*, 33(2), 303-311, 1975.
 27. Clark, R.L., Pessolano, A.A., Witzel, B., Lanza, T., Shen, T.Y., «2-(Substitutedphenyl) oxazolo (4,5-b) pyridines and 2-(Substitutedphenyl) oxazolo (5,4-b) pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents», *J. Med. Chem.*, 21(11), 1158-1162, 1978.
 28. Shen, T.Y., Clark, R.L., Pessolano, A.A., Witzel, B.E., Lanza, T.J., «Oxazolopyridines and Thiazolopyridines», The Patent Office London 1, 421, 619, 11 Jun 1973.

29. Shen, T.Y., «Nonsteroidal Antiinflammatory Agents», Wolff, M. E. (ed), **Burger's Medicinal Chemistry**, New York - Chichester - Brisbane - Toronto, John Wiley and Sons, III, 1212, 1980.
30. Haviv, F., DeNet, R.W., Michaels, R.J., Ratajczyk, J.D., Carter, G.W., «2-((Phenylthio) methyl) pyridine Derivatives: New Antiinflammatory Agents», **J. Med. Chem.**, 26(2), 218-222, 1983.
31. Rovnyak, G.C., Millonig, R.C., Schwartz, J. Shu, V., «Synthesis and Antiinflammatory Activity of Hexahydrothiopyrano (4,3-c) pyrazoles and Related Analogues», **J. Med. Chem.**, 25 (12), 1482-1488, 1982.
32. Ito, K., Kagaya, H., Fukuda, T., Yoshino, K., Nose, T., «Pharmacological Studies of a New Non-steroidal Antiinflammatory Drug: 2-(5-Ethylpyridin-2-yl) benzimidazole (KB - 1043)», **Arzneim. Forsch.**, 32(1), 49-55, 1982.
33. Ito, K., Kagaya, H., Satoh, I., Tsukamoto, G., Nose, T., «The Studies of the Mechanism of Antiinflammatory Action of 2-(5-Ethylpyridin-2-yl) benzimidazole (KB - 1043)», **Arzneim. Forsch.**, 32(1), 117-122, 1982.
34. Mohan, R.R., Agarwal, C., Agarwal, R., «CNS, Anthelmintic and Antiinflammatory Activities of some 1[2/3-(2-Phenylbenzimidazole)] -2-methylphenyl-4-(3,4-disubstitutedbenzylidene) -5-oxoimidazoles», **Pharmacol. Res. Comm.**, 16(4), 321-338, 1984.
35. Kaiser, D.G., Glenn, E.M., Johnson, R.H., Johnston, R.L., «Correlation of Serum Indoxole [2,3-Bis (p-methoxyphenyl) indole] levels with Biological Activity», **J. Pharmacol and Exp. Ther.** 155(1), 174-180, 1967.
36. Caprino, L., Borelli, F., Falcetti, R., «Toxicological Investigations of 4,5-Diphenyl-2-bis (2-hydroxyethyl) aminoxazol (Ditazol or S 22)», **Arzneim. Forsch.**, 23(9), 1287-1291, 1973.
37. Graf, P., Glatt, M., Brunte, K., «Acidic Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs Accumulating in Inflamed Tissue», **Experientia**, 31(8), 951-953, 1975.
38. Buckler, R.T., Garling, D. L., «Prostaglandins», Wolff, M.E. (ed), **Burger's Medicinal Chemistry**, New York-Chichester - Brisbane - Toronto, John Wiley and Sons, II, 1172, 1980.
39. Vapaatalo, H., «Relationships between Prostaglandins and Cyclic Nucleotides in Inflammatory Reactions», **Scand. J. Rheumatology**, 145, 52, 1980.