

KINAZOLİNON YAPISINDAKİ ANTIENFLAMATUVAR ANALJEZİK VE ANTIPIRETİK ETKİLİ BİLEŞİKLERİ ARAŞTIRMA GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI

Dr. İsmail YALÇIN

Dr. Esin ŞENER

A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik

Ki.nya Anabilim Dalı

ÖZET: Kinalinon halkası ieren, anti-enflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri gösteren bileşikler araştırma ve geliştirme çalışmaları sonucunda, prokuazon ve fluprokuazon insan sağlığında önemli ilaçlar olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Bu bileşiklerin nonasidik özellikte olmaları ve prostaglandin biyosentezini geridönüşümlü şekilde inhibe etmeleri, aspirin benzeri nonsteroid anti-

enflamatuvar ilaçlara (NSAIDS) oranla önemli üstünlükleridir. Ancak, kinazolinon yapısındaki bileşiklerin de gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri tamamen ortadan kaldırılamamıştır.

Günümüzde, prokuazon benzeri daha etkili ve seçici özellikleri olan kinazolinon türevlerinin ortaya konulması için araştırmalar devam etmektedir.

**THE STUDIES ON THE SEARCHING
AND DEVELOPING OF
ANTIINFLAMMATORY, ANALGESIC
AND ANTIPIRETIC ACTIVE
QUINAZOLINON DERIVATIVES**

SUMMARY: *From the results of the searching and developing studies of antiinflammatory, analgesic and anti-piretic active quinazolinon derivatives, proquazone and fluproquazone have been found as important drugs for human beings. They are superior than aspirin like nonsteroidal antiinflammatory durgs (NSAIDS) because of their nonacidic properties and they inhibit the prostaglandin biosynthesis reversibly. But the side effects of quinazolinon derivatives on the gastrointestinal tract have not been devoided complately, In order to develope more selective and active quinazolinon compuonds, proquazone has chosen as protype by the medicinal chemists.*

In this review article, the structure-activity relationships of quinazolinon derivatives which inhibit the inflammation were discussed and the common opinions together with the results were evaluated.

G İ R İ Ő

Günümüzde, medisinal kimyacıların üzerinde yoğun olarak çalıştıkları alanlardan birisi de, enflamasyonun tedavisini ve biyolojik sistemlerde olan ilişkisini kesin olarak çözümlayebilmek. Bugün enflamasyon tedavisinde kullanılan, steroid kaynaklı veya asidik özellikte nonsteroid yapıda (NSAIDS) bir çok ilaç mevcuttur. Fakat her iki yapıyı içeren bileşiklerde bilinen önemli yan etkileri nedeniyle, özellikle uzun süreli ilaç tedavilerinde, organizmada bazı bozuklukların oluşmasına neden olmaktadır. Bu alanda geniş bir kullanımı olan aspirin ve benzeri yapıdaki ilaçların en önemli yan etkileri ise gastrointestinal sistem üzerinde olmaktadır. Bu bileşikler, asidik yapıda

olduklarından ve prostaglandin biosentezini geridönüşümsüz şekilde inhibe ettiklerinden, mide salgısındaki kontrolün kaybolmasına, dolayısıyla, gastrointestinal sistemde irritasyona neden olurlar (1). Bu durum, araştırmacıları nonasidik yapıda, antiinflamatuvar etkili yeni bileşiklerin araştırılmasına yönlendirmiştir.

Yüzyılımızın son çeyreği içerisinde, beş üyeli heterosiklik halkaların yanısıra, nonasidik özellik taşıyan altı üyeli poliaril yapıdaki heterosiklik bileşikler de, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileri yönünden incelenmektedirler. Bu konudaki araştırmalar sırasında, Sandoz firması, prokuazonu Biarison adı altında dünya ilaç piyasasına sunmuştur. Prokuazon Türkiye'de de kapsül ve suppozituar şeklinde satılmaktadır (2)

Prokuazonun bir kinazolinon türevi oluşu ve nonasidik özellik göstermesi, antiinflamatuvar etkili poliaril yapıda ve altı üyeli heterosiklik halka taşıyan bileşiklerin araştırılmasında, kinazolinon yapısını ön plana çıkarmıştır. Prokuazonla oranla daha selektif ve etkili kinazolinon türevi bileşikler üzerinde çalışmalar halen devam etmektedirler.

Çalışmamızda, kinazolinon yapısındaki antiinflamatuvar etkili bileşiklerle ilgili araştırma, geliştirme çalışmaları ve yapı-etki ilişkileri incelenerek, ortak görüş ve sonuçların değerlendirilmesi düşünülmüştür.

ARAŞTIRMA, GELİŞTİRME ÇALIŞMALARI VE YAPI – ETKİ İLİŞKİLERİ

Japonya'da, 1972 yılında, Sumotoma firması laboratuvarlarında yapılan araştırmada, bazı kinazolinon türevlerinin kayda değer ölçüde antiinflamatuvar etki gösterdikleri belirtilmiştir (3)

Komatsu ve ark. nin sentezledikleri, siprokuazon adı verilen SL-583 kodlu bileşiğin (Tablo 1: 1 a), akut enflamasyon deneylerinde, mefenamik asitten 4

kez daha etkili olduğu bulunmuştur. Bu bileşiğin düşük toksiteye sahip olması ve gastrointestinal sistemi, bilinen NSAIDS ilaçlar kadar irrite etmemesi dikkati çekmiştir.

Kinazolinon türevleri içinde bugün ilaç piyasasına sunulmuş olan prokuazon, Sandoz firmasının 1968 yılında başlattığı çalışmalar sonucunda ortaya çıkmıştır (4) İlk önceleri, 1-alkil-4-aril-2 (1H)-kinazolinonların eldesi için yeni bir sentez yolu bulmak amacıyla çalışmalar başlatılmıştır. 1973 yılında bu bileşiklerin farmakolojik etkileri araştırılırken, dikkate değer şekilde antienflamatuvar aktivite gösterdikleri saptanmıştır. Bunun üzerine çeşitli hayvan deneyleri ile bileşiklerin etkileri araştırılmış, klinik incelemeler için prokuazon adı verilen SAH 43-715 kodlu, 1-izopropil-4-fenil-7-metil-2 (1H)-kinazolinon türevi seçilmiştir (5) (Tablo 1: 1 b). Sarı toz bir bileşik olan prokuazon, suda çözünmemekte, kloroformda ise çözünmektedir (6). Klinik araştırmalar sonucunda, romatoid artrit, dejeneratif eklem hastalıkları ve akut gut tedavisinde etkili olduğu ve gastrointestinal sistemi indometazine oranla daha az irrite ettiği saptanmıştır (7,8).

Sandoz firması, 1980 yılında, araştırma ve geliştirme faaliyetleri sonucunda, prokuazonun flor atomu ile süstitüe edilmiş türevi olan fluprokuazonu klinik yönden incelemeye başlamıştır (9,10) RF 46-790 kodlu, 4-(p-florofenil)-1-izopropil-7-metil-2 (1H)-kinazolinon yapısındaki bu bileşik (Tablo 1: 1 c), Tormosyl adı altında Avrupa ilaç piyasasına sunulmuş ve yapılan klinik çalışmalar sonucunda, prokuazondan daha iyi tolere edildiği tespit edilmiştir (9). Özellikle nonnarkotik analjezik etkisinin aspirin ve parasetamol ile eşdeğer olduğu ve yan etkilerinin daha zayıf seyrettiği bildirilmektedir. (10)

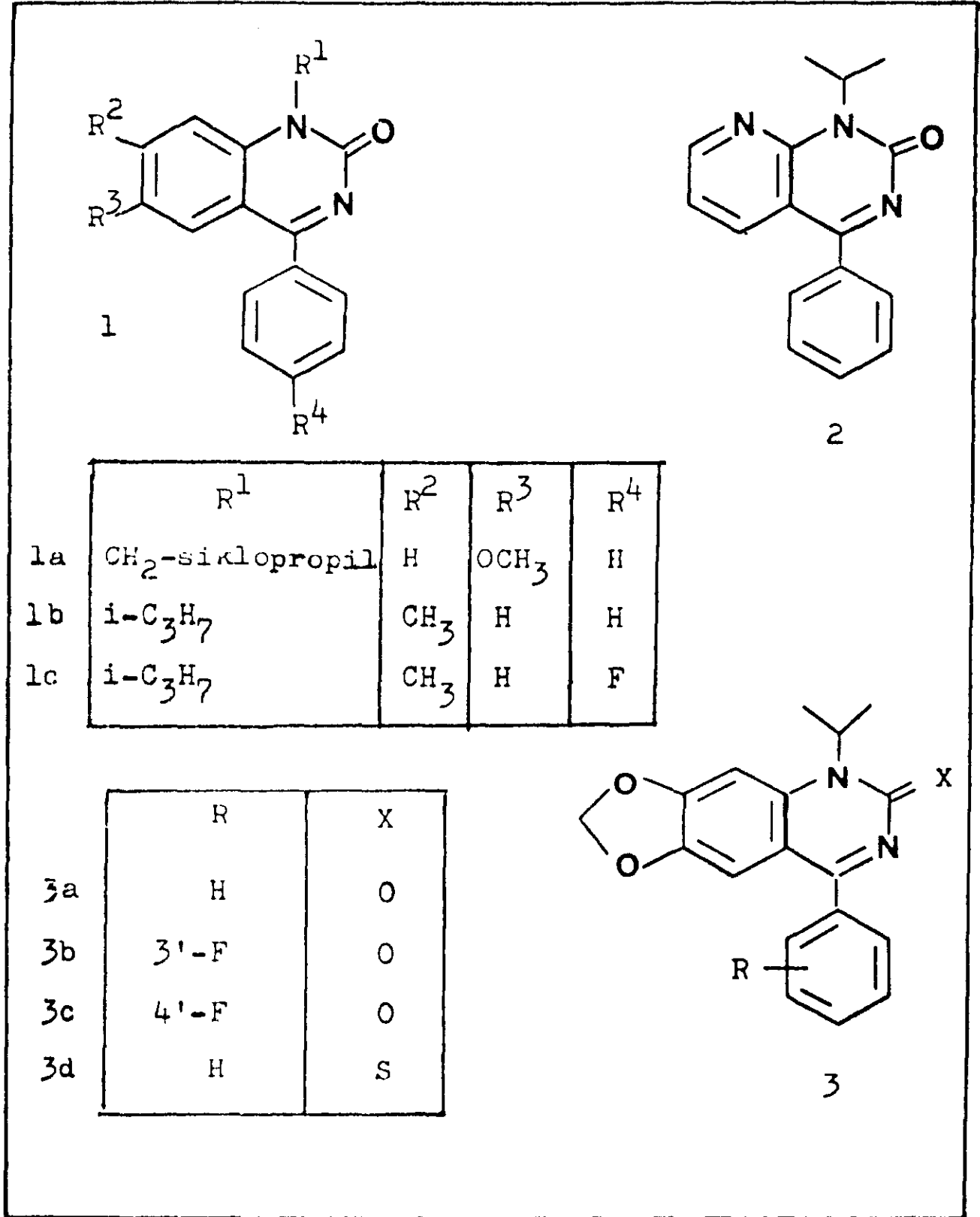
Aynı firmanın 1982 yılında yayınladığı araştırmalarında ise, 8-aril-5-izopropil-2H-1,3-dioksolo (4,5-g) kinazolin-6

(5H)-on veya tiyon türevleri ele almıştır (11). Houlihan ve ark. nin yaptığı çalışmalar sonucunda, bu grup türevleri içinden Tablo 1 deki 3 a-d, sıçanlarda uygulanan karagen ödem testinde en etkili bileşikler olarak bulunmuşlardır. Bahsedilen dört bileşik de, sıçanlarda poliaritritin oluşumunu önlemekte fenilbutazon kadar etkili olmuşlardır. Bradikininin bronkokonstriktör etkisini indometazin, fenilbutazon ve prokuazondan daha düşük dozlarda inhibe etmişlerdir. 3 c bileşiği indometazin, 3 b bileşiği ise fenilbutazon kadar nonnarkotik analjezik aktivite göstermişlerdir. Sonuçta, bile7k 3 c antienflamatuvar bir ilaç olarak daha ileri araştırmalar için seçilmiştir.

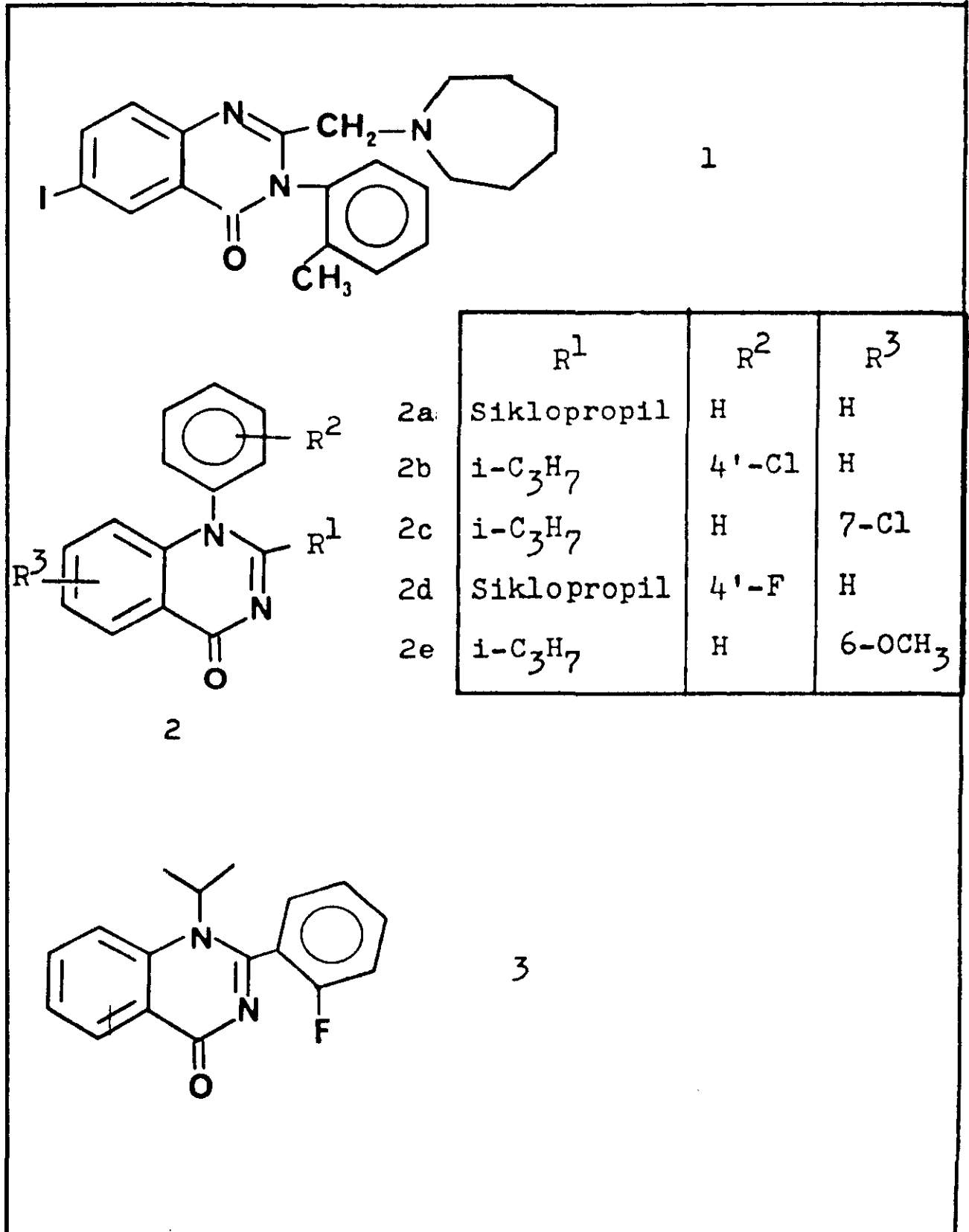
Yapılan yapı-etki ilişkileri çalışmasında (5-11), kinazolinon çekirdiğindeki azota bağlı alkil zincirinin iki veya üç karbon atomu taşımalarının yüksek düzeyde etki için gerekli olduğu saptanmıştır. En uygun alkil zincirinin ise izopropil grubu olduğu bulunmuştur. Kinazolinon yapısında bulunan benzen halkası, 7. konumdan metil veya metoksil grupları ile süstitüe edilirse etki artmaktadır. Benzen halkası üzerindeki diğer konumlardan yapılan süstitüsyon etkinin düşmesine sebep olmaktadır. Benzen halkası yerinde piridin olduğunda (Tablo 1: 2), etkinin azaldığı görülmüştür (12). Kinazolinondaki karbonil grubunun oksijen atomu, kükürtle yer değiştirdiğinde etki korunurken, karbon-azot atomları arasında bulunan çifte bağın doyurulması ise etkiyi azaltmaktadır. Aril grubunun flor atomu ile süstitüsyonu da aktiviteyi arttırmaktadır.

Antienflamatuvar etkinin incelendiği bir başka grup kinazolinon türevlerinde ise, ketonik grup 4. konuma kaydırılırken, halka 3. konumdan aril grubu ile süstitüe edilmiştir. Verma ve ark. Hindistan'da yaptıkları ve 1981 yılında yayınladıkları çalışmalarında, 19 adet 3-aril-4 (1H)-kinazolinon türevi sentezleyerek antienflamatuvar etkilerini

TABLO : 1, Antiienflamatuvar, Analjezik ve Antipiretik Etkili 4- Aril -2(IH) -Kinazolinon Türevleri



TABLO: Antiinflamatuar, Analjezik ve Antipiretik Etkili 4 (1H)-Kinazolinon Türevleri



araştırmışlardır (13). Sıçanlara uygulanan karagen ödem testinde, 2-homopiperidinometil-3-(o-tolil)-4(3H)-6-iyodokinazolinon (Tablo 2: 1) en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Bu bileşiğin antienflamatuvar etkisinin fenilbutazona eşdeğer, ülserojenik etkisinin ve kardiyovasküler sistem ile santral sinir sistemi üzerindeki yan etkelirinin ise fenilbutazona daha düşük olduğu bulunmuştur.

Bu bileşiklerde, 3. konumda bulunan aril grubu metil ile süstitüe edildiğinde potent antienflamatuvar etki görülmektedir. 2. konumdaki süstitüsyonda da homopiperidin veya pirolidin halkası bulunduğu etki artamaktadır. Ayrıca kinazolinon halkasının 6. konumunda iyot atomunun bulunması da etki için tercih edilmektedir.

Antienflamatuvar etkili kinazolinon türevleri üzerindeki en son araştırmalar bir Japon firması olan Tanabe Seiyaku tarafından sürdürülmektedir. (14-18). Ozaki ve ark. nin başlattıkları çalışmalarda, 4 (1H)-kinazolinon yapısındaki bileşiklerin 1. konumdan aril süstitüe türevleri hazırlanmıştır (14.) Potent anti enflamatuvar aktiviteye sahip N-fenilantranilic asitlerin siklik analogları olarak hazırlanan bu bileşikler, 2. konumda izopropil grubu taşıdıklarında dikkati çeker şekilde etkili oldukları görülmüştür. Bunun üzerine prokuazonun yapısına daha çok benzemesi amacıyla, 1-izopropil-2-aril-4 (1H) kinazolinon türevleri hazırlanarak etkileri incelenmiştir. (18). Sıçanlarda uygulanan karagen ödem testi sonucunda, bu türevlerden Tablo 2'de verilen 2-a ve 3, 50 mg/kg olarak ağız yoluyla verildiğinde enflamasyonu % 51 oranında inhibe ederken, prokuazon % 41-50 oranı arasında inhibisyon meydana getirmiştir.

Yapı ile etki arasındaki ilişkiler incelendiğinde (18), bu bileşikler çalışmaların başlangıcında N-fenilantranilic asitlerin siklik analogları olarak düşünülmüştür. Bu yüzden, flufenamik asite benzetilmek amacıyla, 1. konumdaki fenil hal-

kası triflorometil ile süstitüe edilmiş ve beklenin tersine aktivitenin düştüğü görülmüştür. 4 (H)- kinazolinon yapısında, 1. konumda fenil grubu bulunduğu, optimal aktivite için 2. konumun izopropil veya siklopropil gibi az sayıda karbon atomu içeren sekonder alkil veya sikloalkil grupları ile süstitüe edilmesi gerekmektedir. Aril grubu veya kinazolinon çekirdeğindeki benzen halkası asidik veya bazik özellikteki gruplarla süstitüe edildiğinde etkide belirgin bir düşüş olmaktadır. Kinazolinon halkasındaki karbon-azot atomları arasında bulunan çifte bağın doyurulması etkiyi ortadan kaldırmaktadır. 1. konumda bulunan aril grubu ile 2. konumdaki izopropil grubu yer değiştirdiğinde, aril grubunun orto konumundan flor atomu ile süstitüe edilmesi ile etkinin arttığı görülmektedir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Asidik özellikteki nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçların (NSAIDS) özellikle gastrointestinal sistem üzerindeki irrite edici etkileri, bu ilaçların uzun süren tedavilerde en önemli dezavantajları olmaktadır. Bu grup ilaçların geniş bir kullanım alanına sahip olmaları, ilaç firmalarının ve araştırmacıların bileşiklerin gösterdikleri antienflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerin yanı sıra nonasidik yapıda olanları da önem kazanmalarına sebep olmaktadır. Nonasidik yapıda olmaları nedeniyle, gastrointestinal sistem üzerindeki irritasyonu önleyebilecekleri düşünülmüştür (6,8). Ancak, yapılan klinik çalışmalar sonucunda bu grup bileşiklerin de gastrointestinal sistemde istenmeyen etkilere sebep olduğu, fakat NSAIDS'a oranla yan etkilerinin daha zayıf seyrettiği ve daha iyi toler edilebileceği görülmüştür. (9,10,13,18)

Aspirin ve indometazin benzeri NSAIDS in prostaglandin biyosentezini geridönüşümsüz şekilde inhibe ederek

etkilerini göstermeleri, ülserojenik aktivitelerini de destekleyen en önemli faktördür (1). Çünkü gastrointestinal yoldaki, PGE₂ gibi bazı prostaglandinlerin mide salgısını kontrol ederek, düzenledikleri ve irritasyonu önledikleri bilinmektedir. (19,20). Kinazolinon yapısındaki antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili bileşiklerin ise prostaglandin biyosentezini geridönüşümlü bir şekilde inhibe ettikleri ve aynı zamanda aspirin veya indometazinin meydana getirdiği inhibisyonu önledikleri belirtilmektedir. (20) Kinazolinon türevlerinin gastrointestinal sistemi diğer asidik NSAIDS a oranla daha zayıf irrite etmeleri prostaglandin biyosentezini kısa süreli ve geridönüşümlü olarak inhibe etmelerinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Bu günkü bilgilerin ışığında etki mekanizmasını prostaglandinlerin biyosentezinin inhibisyonu ile gösteren tüm bileşiklerde bu yan etki beklenmektedir.

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili kinazolinon türevleriyle ilgili araştırmalar incelendiğinde, altı üyeli heterosiklik halkanın poliaril yapılarla donatıldığı, bu aromatik bölgelerden birinin heterosiklik halka ile mutlak aynı düzlemi paylaşırken, diğerinin farklı şekilde bulunabileceği görülmektedir. Bu durum yapının uzayda değişik konformasyonlara sahip olarak, etkilemesi tasarlanan yüzeylere uyum göstermesini sağlayabilir. Heterosiklik halka ile aynı düzlemde yer alan aromatik halkanın benzen yerine piridin olması ile etkinin düştüğü görülmektedir. (12)

Yapıdaki fonksiyonel grupların etkiye katkıları incelendiğinde, kinazolin yapısı 2. veya 4. konumlarına ketonik bir grup sokularak, heterosiklik yapıdaki altı üyeli halkanın aromatik özelliği engellenmiştir. Böylece bir tanesi halkadaki azotlardan birinin üzerinde olmak üzere en az iki süstitüenti taşımaktadır. Ketonik grubun, karbonil veya tiyonil olmasının etkide bir fark meydana getime-

diği belirtilmektedir (5,11). Fakat rumun genelde halkanın elektronluğunun artmasına bir katkısı olduğu düşünülebilir. Kinazolinon çekirdeğinde, azot ve karbon atomları arasında bulunan çifte bağ ise etki için çok önemlidir. Bu çifte bağın doyurulduğu analoglarında etki ortadan kalkmaktadır. (11, 18). Maksimum etki için, heterosiklik halkadaki süstitüentlerden birinin mutlaka aril yapısında olması, diğerinin ise izopropil, siklopropil gibi az sayıda karbon atomu içeren sekonder alkil veya sikloalkil grubu olması görülmektedir. (5,11,18). Siklopropil yerine siklobutil grubu yer aldığı anda etkinin azaldığı gözlenmiştir. (18). Aril yapısındaki fenil grubu ise özellikle flor atomu ile süstitüe edildiğinde etkiye katkı sağlamaktadır. (11,18) Genel olarak incelendiğinde, süstitüentlerin bağlı oldukları konumlardan daha çok kimyasal özelliklerinin etki üzerinde katkısı olduğu görülmektedir.

K A Y N A K L A R

1) Shen, T.Y., *Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents, Burger's Medicinal Chemistry, Part III, Wolff, M.E., New York, John Wiley and Sons 1225, 1980.*

2) Guven K.C., *ilaç İndeksi İstanbul, Fatih Yayınevi Matbaası, 47, 1984*

3) Komatsu, T., Awata, H., Sakai, Y., et al., *Novel Quinazoline Derivatives I. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of an anti-inflammatory agent, SL-573, Arzneim. Forsch., 22, 11, 1958-1962-1972*

4) Ott, H., Denzer M., *1-Methyl-4-Phenyl-2 (1H)-quinazolinone, Drg. Chem., 33, 4263-4266, 1968*

5) Combs, R.V., Danna, R.P., Denzer, M., et al., *Synthesis and Anti-inflammatory Activity of 1-Alkyl-4-aryl-2 (1H)-quinazolinones and Quinazolinethiones, J. Med. Chem., 16, 1237-1245, 1973*

6) Takesue, E.I., Perrine, J.W., Trapold, H., *The anti-inflammatory Profile of Proquazone, Arch. Int. Pharmacodyn., 22, 122-131, 1976*

7) Schattenkirchner, M., Fryda-Kaurimsky, Z., A Controlled Trial with Proquazone in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Curr. Ther. Res.*, 24,905-911, 1978

8) Broll, H., Eberl, R., Tausch, G., Proquazone in the Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Curr. Ther. Res.*, 23,27-31, 1978

9) Hermann, U., Laube, W., Roth, F., et al, Analgesic effect of fluproquazone in postoperative patients, *Clin. Pharmacol. Ther.* 27, 379-385, 1980.

10) Lataste, X., Berchier, P., Clinical Evaluation of fluproquazone in Postoperative Pain, *Arzneim. Forsch.*, 31, 920-924, 1981.

11) Houlihan, W., Cooke, G., Van Bochoven, R., et al, Antiinflammatory Properties of 8-Aryl-5-isopropyl-2H-1,3-dioxolo (4,5-g) quinazolin-6(5H)-ones and-thiones. *J. Med. Chem.*, 25, 1110-1113, 1982.

12) Hardtmann, G.E., Huegi, B., Koletar, G., et al. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 1-Alkyl-4-Phenylpyrido (2,3-d)-Pyrimidin-2 (1H)-ones, *J. Med. Chem.*, 17,636-639, 1974.

13) Verma, M., Sinha, J.N., Gujrati, V.R., et al, A New Potent Anti-Inflammatory Quinazolone, *Pharmacological Research Communications*, 13,967-979, 1981.

14) Ozaki, K., Yamada, Y., Oine, T., Studies on 4(1H)-O uinazolinones. I A Convenient Synthesis and Some Reaction of 1-Phenyl 2-Substituted-4 (1H)-quinazolinones, *Chem. Pharm. Bull* 28, 702-707, 1980.

15) Ozaki, K., Yamada, Y., Oine, T., Studies on 4 (1H)-O unczolinones. 2. Synthesis of 6a, 7-Dihydro-5H-quinazolin-1(2-a) quinazolin-5,5 (6H)-diones, *J. Org. Chem.*, 46,1571-1575, 1981.

16) Ozaki, K., Yamada, Y., Oine, T., Studies on 4 (1H)-O uniazolinones. III. Some Derivatizations of 2-Ethoxycarbonylalkyl-1-substituted-4 (1H)-quinazolin-ones. *Chem. Pharm. Bull.*, 31,2234-2243, 1983.

17) Ozaki, K., Yamada, Y., Oine, T., Studies on 4(1H) - Quinazolinones. IV.

Convenient Syntheses of 12-Methyl-6H-isoquino (2,1-a) quinazolin-6-one and 6-Methyl-13H-quinazoline (3,4-a) quiazolin-13-one, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 2160-2164, 1984

18) Ozaki, K., Yamada, Y., Oine, T., et al, Studies on 4 (1H)-O uinazolinones 5. Synthesis and Antiinflammatory Activity of 4 (1H)-O uinazolinone Derivatives., *J. Med. Chem.*, 28,568-576, 1985

19) Buckler, R.T., Garling D.L., Prostaglandins, *Burger's Medicinal Chemistry, Part II*, Wolff, M.R., New York, John Wiley and Sons 1163, 1980.

20) Yanagi, Y., Komatsu, T., Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by SL-573, *Biochemical Pharmacology*, 25, 937-941, 1976

ÖZÜR

Ankara Eczacı Odası'nın bu "BÜLTENİ" "Eczacılık Sektörü"nde yayın birliğini sağlamak ve sektöre katkıda bulunabilmek için hazırlanıp, ücretsiz dağıtılmaktadır. Buyıl 2. Sayımıza katılarak reklam veren

"YENER ÇELİK"

Firması, Bülten'e olan Mali yükümlülüğünü yerine getirmemiştir. Bülten sayfasında yer verdiğimiz için Sayın Eczacılarımızdan Özür Dileriz...

ANKARA ECZACI ODASI