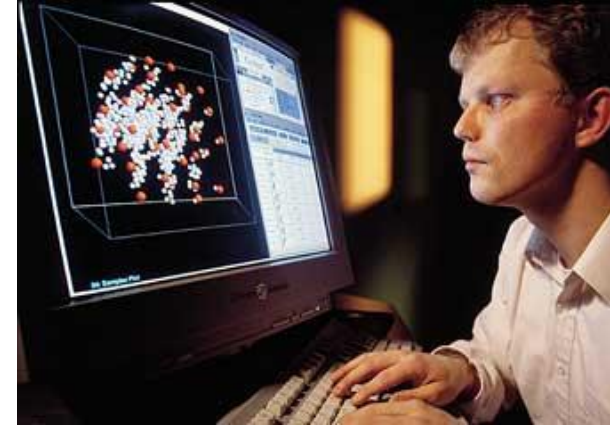


# NON STEROİDAL ANALJEZİK ANTİPİRETİK ANTİİNFLAMATUAR İLAÇLAR (NSAİİ)

Prof. Dr. Esin AKI-YALÇIN

*Farmasötik Kimya Anabilim Dalı*

2014



- 
- ❑ **Nosisepsiyon:** Sinir sistemine kötü bir uyarı ile etkilenmesi
  - ❑ **Nosiseptif ağrı:** Sinir sisteminin kötü bir uyarı ile uyarılması sonucunda meydana gelen ağrı

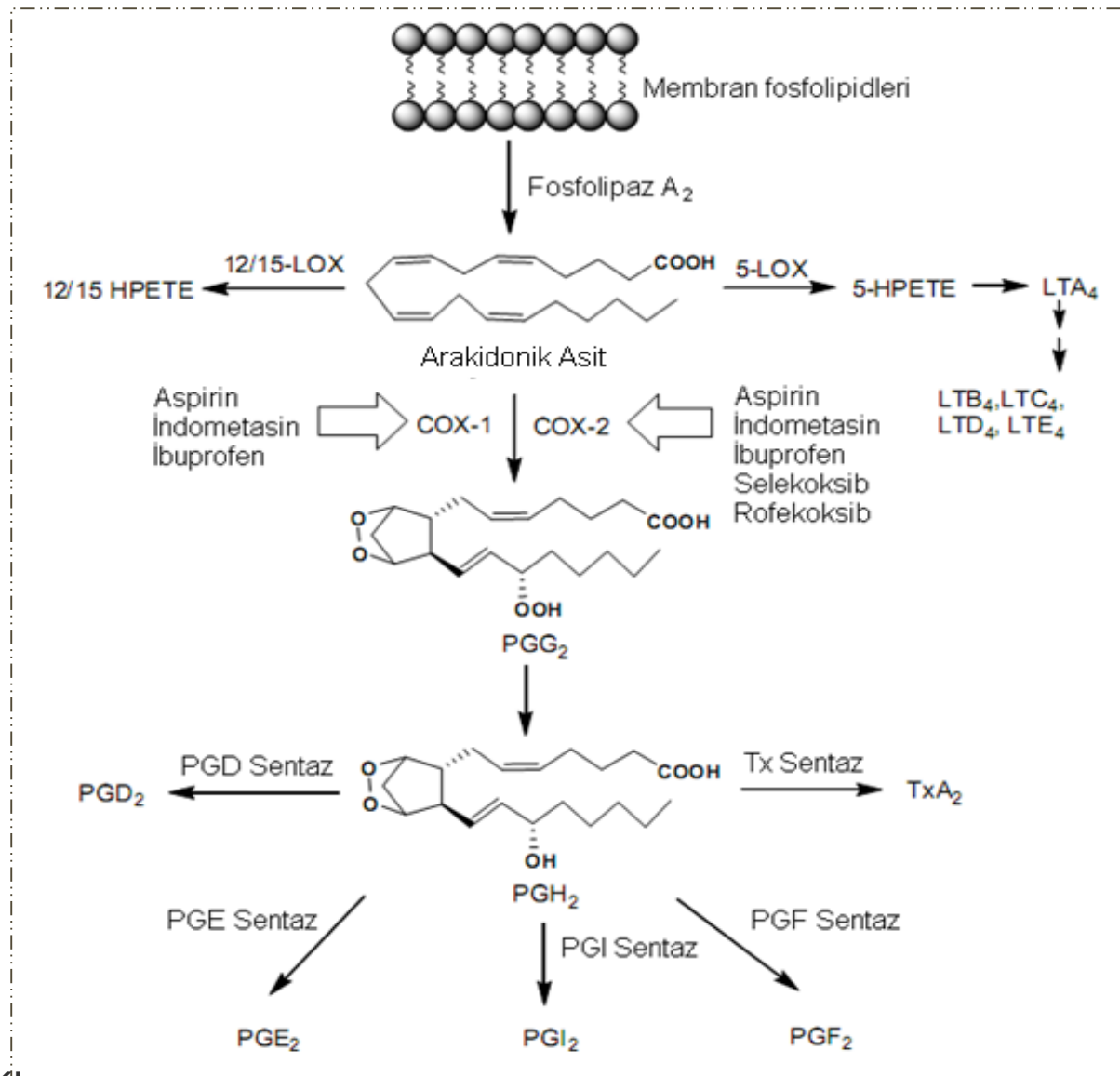
**Gittikçe artan ağrı:** Aferent sinir liflerinin uyarılması ile başlar. Uyarı spinal kord aracılığı ile beyine ulaştırılır.

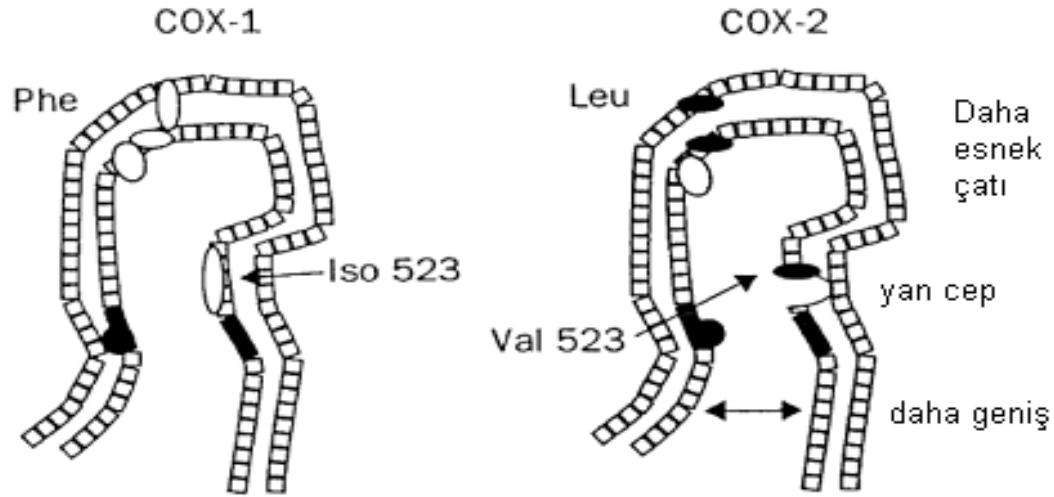
**Gittikçe azalan ağrı:** Santral sinir sisteminin gri madde tarafından yönetilmesi sonucu oluşur.

# TARİHÇE

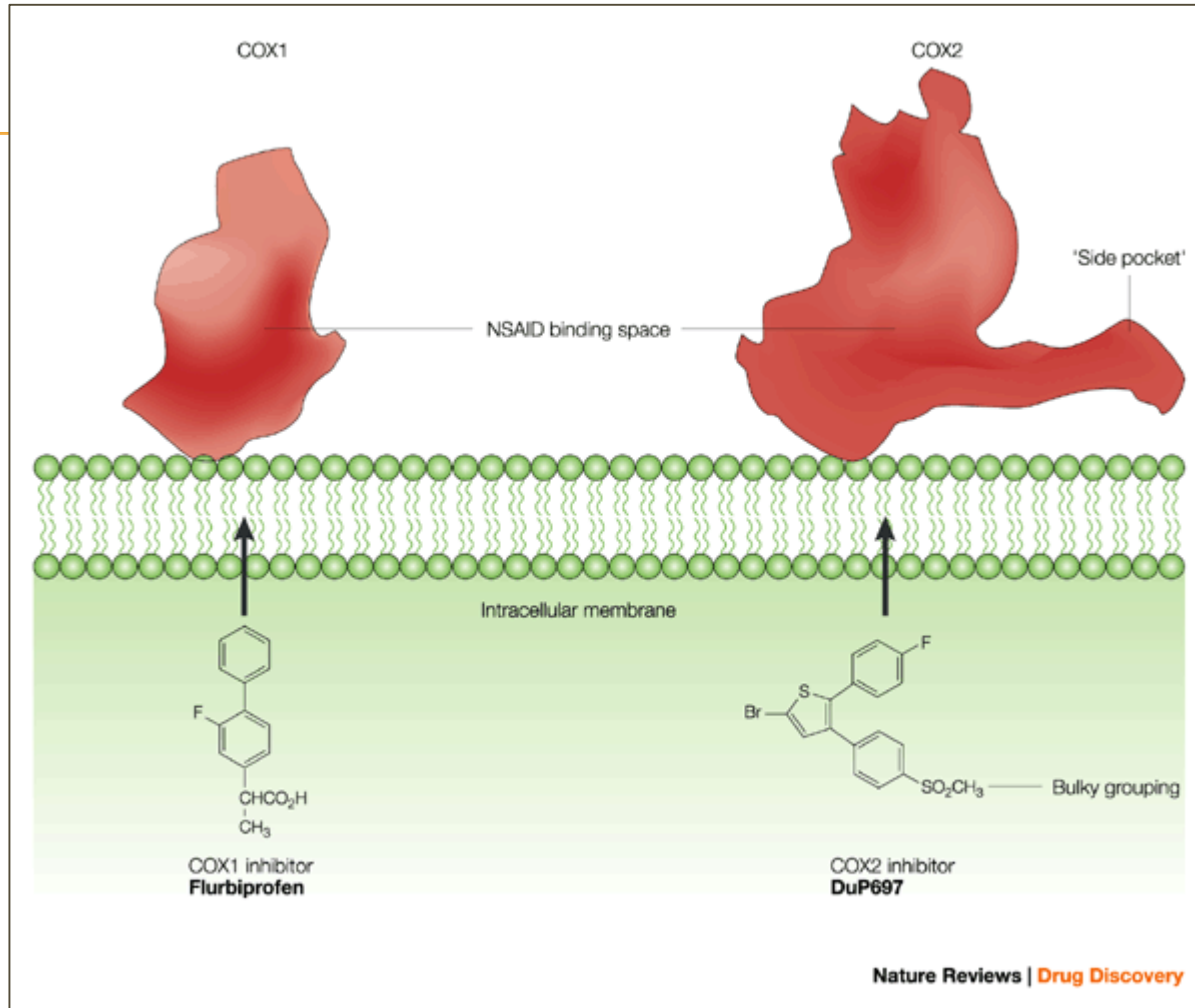
- MÖ 2450 de ilk kez Mısırlılar tarafından ağrı kontrolü gerçekleştirilmiştir (Cryoanalgesia-aşırı soğuk uygulaması)
- 1860: Salisilik asit sentezlenmiştir.
- 1897: Asetilsalisilik asit sentezlenmiştir.
- 1899: Asetilsalisilik asit, aspirin adıyla kullanımına sunulmuştur.
- 1971: NSAİİ'lerin etki mekanizmaları anlaşılmıştır.
- 1976: Siklooksijenaz enzimi COX izole edilmiştir.
- 1990s: COX enziminin indüklenebilir izoformu keşfedilmiş ve COX-2 olarak adlandırılmıştır.
- 1999: İlk olarak selekoksib ardından rofekoksib kullanımı onaylanmıştır.
- 2002: COX-3 keşfedilmiştir.

# PROSTAGLANDİN BİYOSENTEZİ





- ▶ COX-1'in 523 pozisyonundaki izolösün yerine COX-2'de valin geçer.
- ▶ Bu yerine geçme ile COX-2'nin seçiciliğini sağlayan bir yan cep meydana gelir, COX-1'de bu yan cep mevcut değildir



Spesifik COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesinde bu yan cepten faydalanılmıştır.

# COX-3

---

2002 yılında keşfedilmiştir.

- ✓ COX-1 varyantı?
  - × COX-1b
- ✓ Üçüncü bir siklooksijenaz geni ürünü?

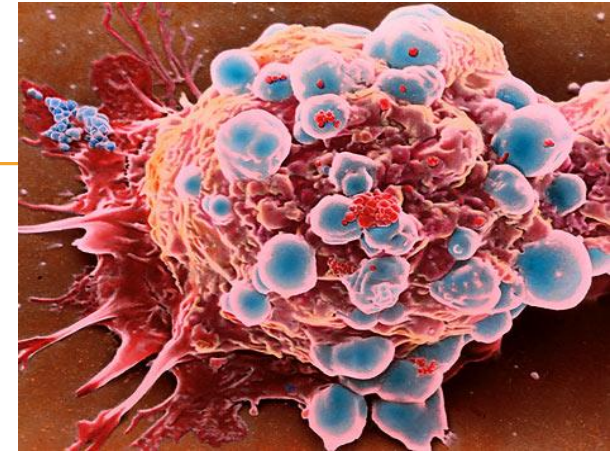
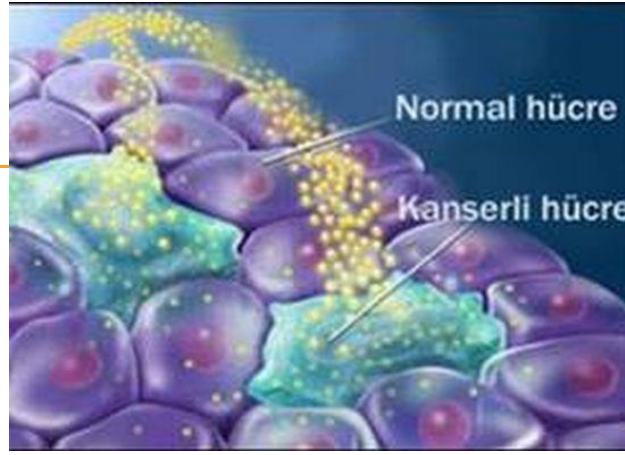
## İNHİBİTÖRLERİ

Asetaminofen, Fenasetin, Antipirin, Dipiron,  
Diklofenak, İbuprofen



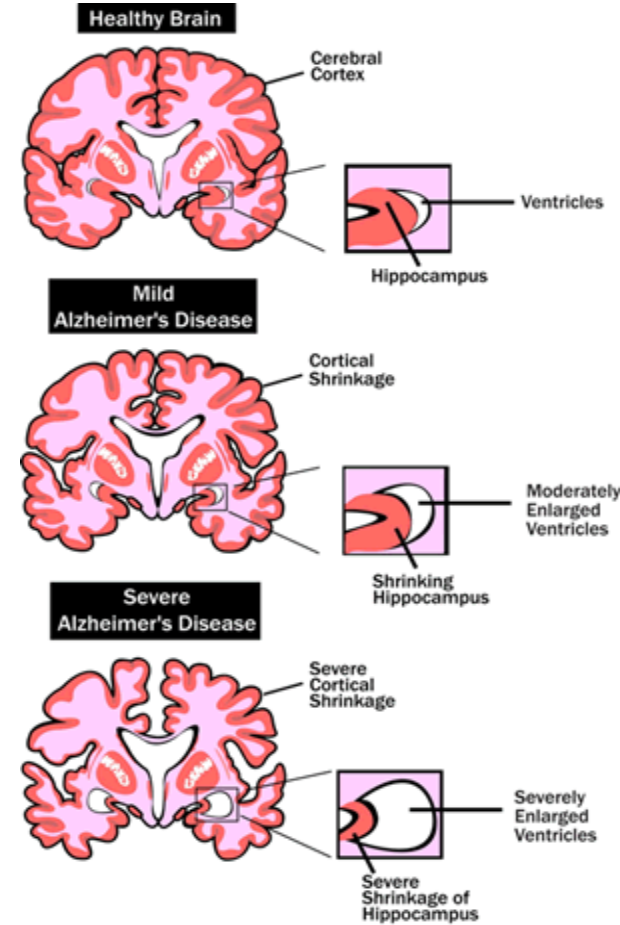
# Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

- ▶ NSAİİ'lar, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
- ▶ Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit, gut, dismenore, baş ve diş ağrısı gibi klinik bozukluklarda kullanılırlar.



NSAİ'ların bu etkilerinin yanı sıra;

- kanserin büyümesinin ve gelişmesinin engellenmesi,
- apoptozisin regülasyonu,
- Alzheimer hastalığına karşı kullanılması gibi yeni terapötik etkileri keşfedilmiştir.



# ETKİ MEKANİZMALARI

---

✘ 1- Siklooksigenaz enzim inhibisyonu

✘ 2- Aktif oksijen radikallerinin bağlanması

Kısmen iltihabi dokuda oluşan aktif oksijen radikallerinin bağlayıp, inaktive edilmesi

✘ 3- Lizozom membran stabilizasyonu

Proenflamatuar etkinlik gösteren lizozomal enzimlerin salıverilmesi inhibe edilir.

Lizozomların membranı ancak yüksek konsantrasyonda stabilize edilir.

**COX-1 tüm vücut dokularında (barsak, böbrek ve trombositler dahil) yapısal olarak mevcut olan bir enzimdir.**

**COX-2 beyin ve kısmen böbrek hariç diğer dokularda çok az bulunur.**

**COX-2'ye özellikle inflamasyonlu dokularda rastlanır ve gastrik mukozada rastlanılmamıştır.**

**Kullanılmakta olan NSAİİ'lerin tümü COX-1 veya COX-2'yi beraber inhibe eder.**

**Bu nedenle NSAİİ'ler, antiinflamatuvar ve analjezik bileşikler olmalarına rağmen, kimi zaman hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi yan etkilere sahiptirler.**

**Bu advers etkilerden en önemlileri; ülserasyon, perforasyon (delinme), obstrüksiyon (tıkanma) ve kanamayı da içeren üst mide-barsak kanalı mukozal yaraları, trombosit fonksiyonunun değişmesi, böbrek fonksiyonunun bozulması, hipertansiyonun şiddetlenmesi ve özellikle yaşlı popülasyonunca kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimleridir.**

## Analjezik Etki:

**2 Tip ağrı mediatörü vardır;**

**1- Aljezik mediatörler (Bradikinin, histamin, serotonin, P maddesi, anjiotensin)**

**2- Hiperajik mediatörler (Prostasiklin, prostaglandinler-PGH<sub>2</sub>)**

**Narkotik olmayan analjezikler hiperajik mediatörlerden arakidonik asitten oluşan prostasiklin ve prostaglandinler (PGE<sub>2</sub>) 'in sentezini inhibe ederek etki gösterirler.**

# Antienflamatuar etki:

**Enflamasyonun biyolojik sistemde neden olduğu temel değişiklikler;**

- 1. Vazodilatasyon sonucu vasküler permeabilite artışı**
- 2. Hücrelerde infiltrasyon ve fagositoz gelişmesi**
- 3. Bozunmuş yeni bağ dokularının sentezini ve tamirini sağlayan fibroblastların çoğalması**

# Antipiretik Etki:

Vücut sıcaklığı hipotalamusun ön kısmında bulunan termoregülatör merkez tarafından düzenlenir.

Pirojen maddelerin vücut temperaturünde yaptığı yükselmeyi ortadan kaldırırlar.

- 
- Prostaglandinler nosiseptörlerin stimulusa karşı duyarlılığını arttıırırlar.
  - Prostaglandinler termoregülatör nöronları uyararak ateşin daha da yükselmesini sağlarlar.

---

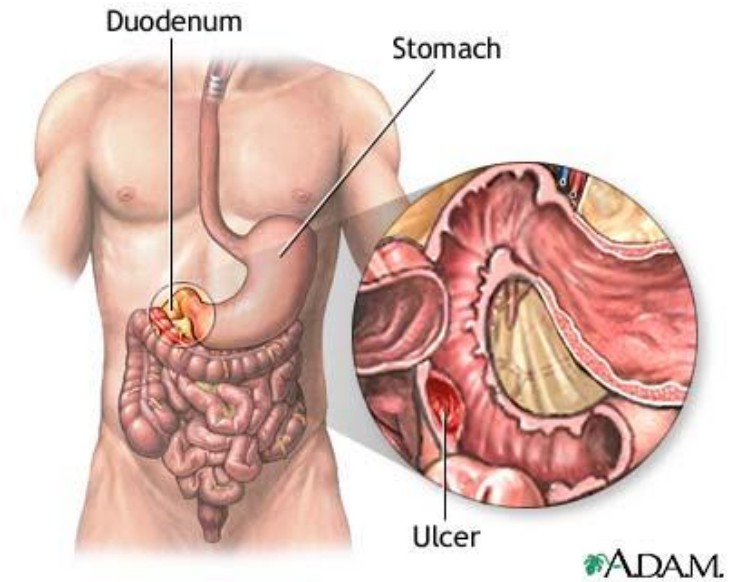
# NSAii'lerin Yan Etkileri



# NSAİİ'lerin Gİ Sistem Üzerine Etkileri

NSAİİ'lar gastroprotektif prostaglandinlerin sentezini bloke ederler.

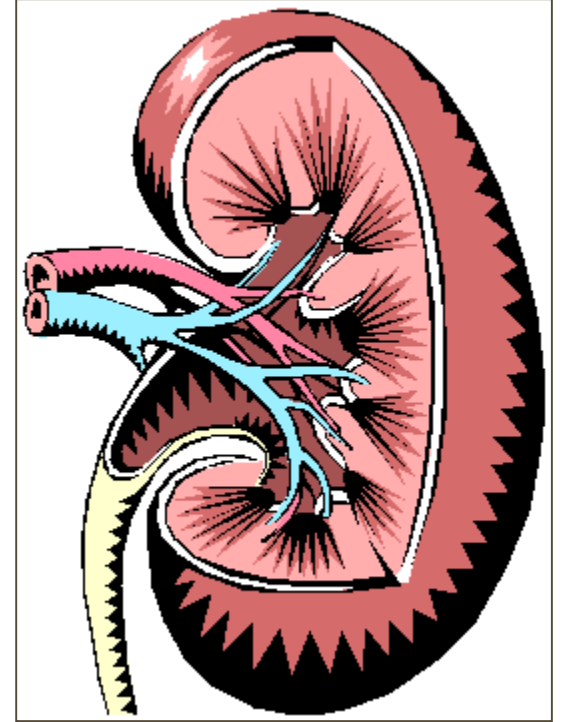
Gastrik asit sekresyonunu	↑
Mukus sekresyonu	↓
Bikarbonat sekresyonu	↓
Mukoza kan akımı	↓



Dispepsi, bulantı-kusma, reflü, gastrik erozyon, gastroduodenal ülser, perforasyon, kanama

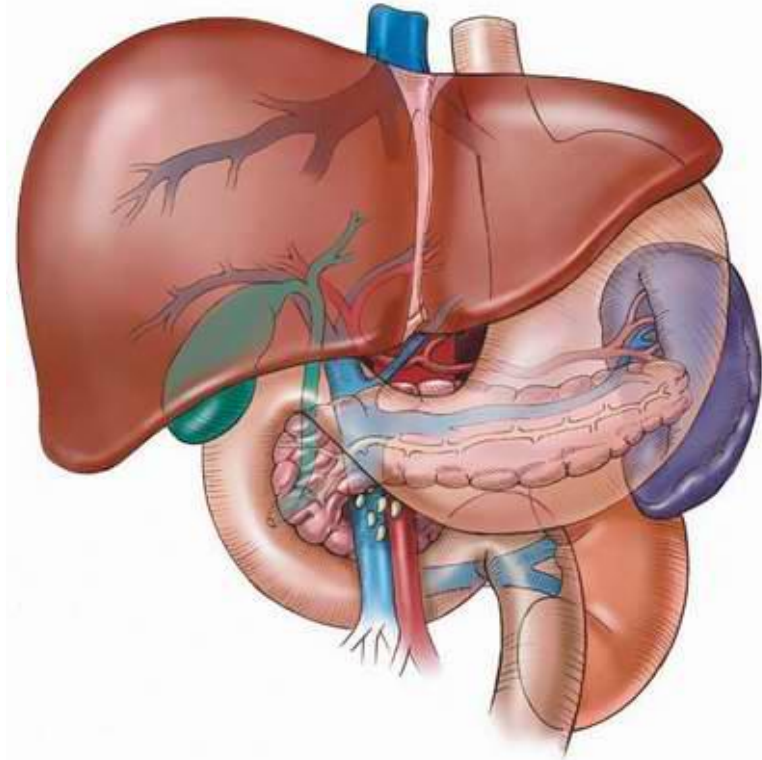
# NSAİİ'lerin Böbrek  zerine Etkileri

- Kilo alımı
-  dem
- Hiperkalemi
- Hipertansiyon
- Konjestif kalp yetmezliđi



# NSAİİ'LARIN HEPATOTOKSİK ETKİLERİ

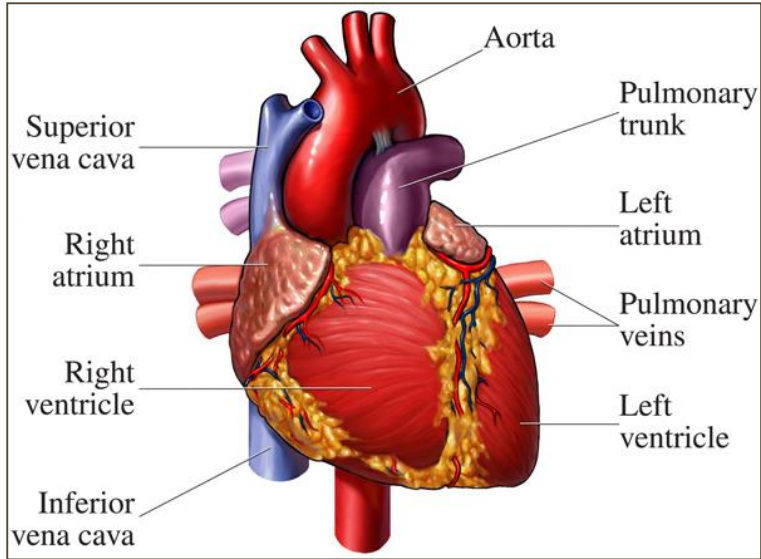
- Hemen hemen tüm NSAİİ'lerin hepatik toksisite yaptığı bildirilmiştir.
- COX inhibisyonu ile ilgisiz olduğu düşünülmektedir.



# NSAİ İLAÇLARIN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, işitme kaybı,  
konfüzyon, halusinasyon, İNTİHAR?

# NSAİİ'LARIN KARDİYOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ



## NSAİİ'lar

- myokard infarktüsü,
- ani ölüm,
- iskemik inme ve geçici iskemik olaylar gibi kardiyovasküler olay riskini artırır.

---

# NSAii'LARIN SINIFLANDIRILMASI

# 1-) SALİSİLİK ASİT TÜREVLERİ

1828'de Leroux tarafından salisin glikoziti *Salix alba*'dan elde edilmiş ve antipiretik olarak kullanılmıştır.

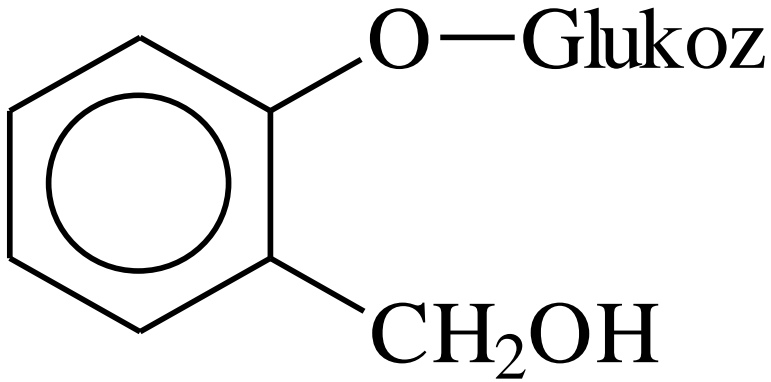
1838 Piria salisinden salisilik asit elde etmiş. Sentezi ise Kolbe ve Leutmann tarafından 1860'da gerçekleştirilmiştir.

Asidik özellikteki salisilatlar düşük pH'da gastrik sıvıda noniyonize olarak bulunurlar, lipoit özellikteki membrandan hızlı bir şekilde absorblanırlar.

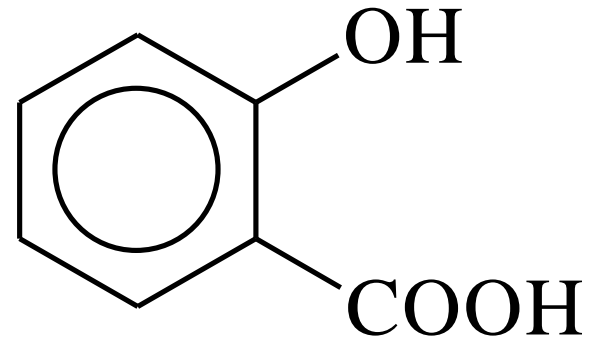


# I. Tip Salisilik Asit Türevleri

## SALİSİN



## SALİSİLİK ASİT

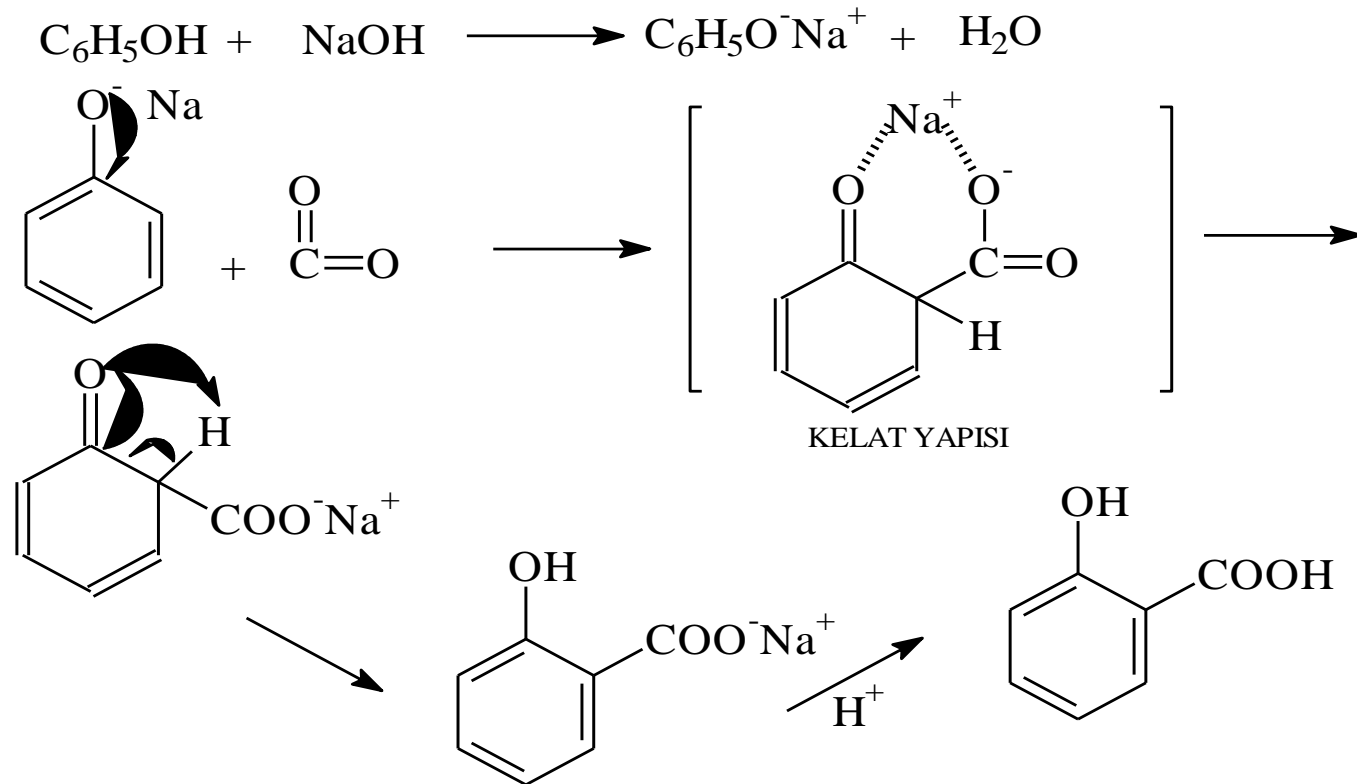


(o-Hidroksi benzoik asit)

Haricen solusyon ya da pomatları kullanılır.

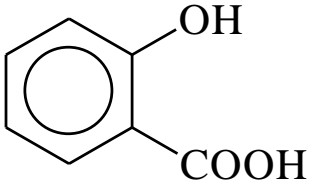
Antienflamatuar-analjezik, antiseptik, keratolitik etkilidir.

# Salisilik asit sentezi: Kolbe-Schmitt Reaksiyonu

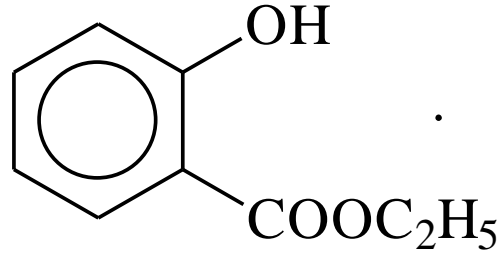


# I. Tip Salisilik Asit Türevleri

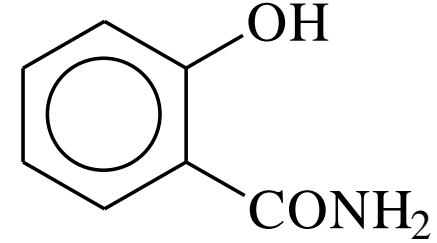
**Dietilamin Salisilat**  
**ALGESAL® ALGESAL**  
**SURACTIVE®**  
pom,PREPAGEL® jel  
REPARİL GEL N®Jel.



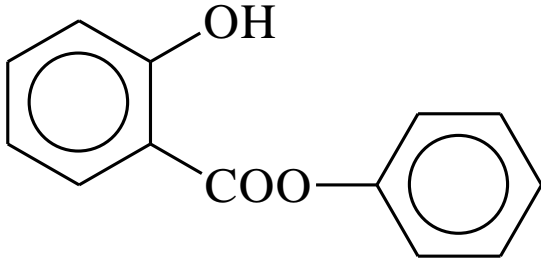
**Etil Salisilat**  
**NOVOPYRINE®**



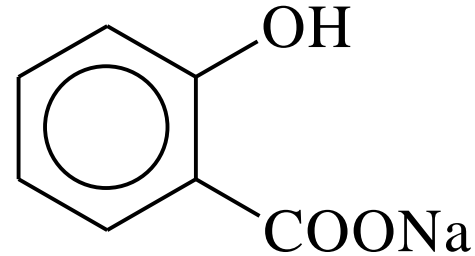
**Salisilamid**  
**GRİBAN® A-FERİN®**  
**CORSAL®, CORYBAN-D®**



**Fenil Salisilat** **SALOL®**



**Sodyum Salisilat** **ENTERSAL®**

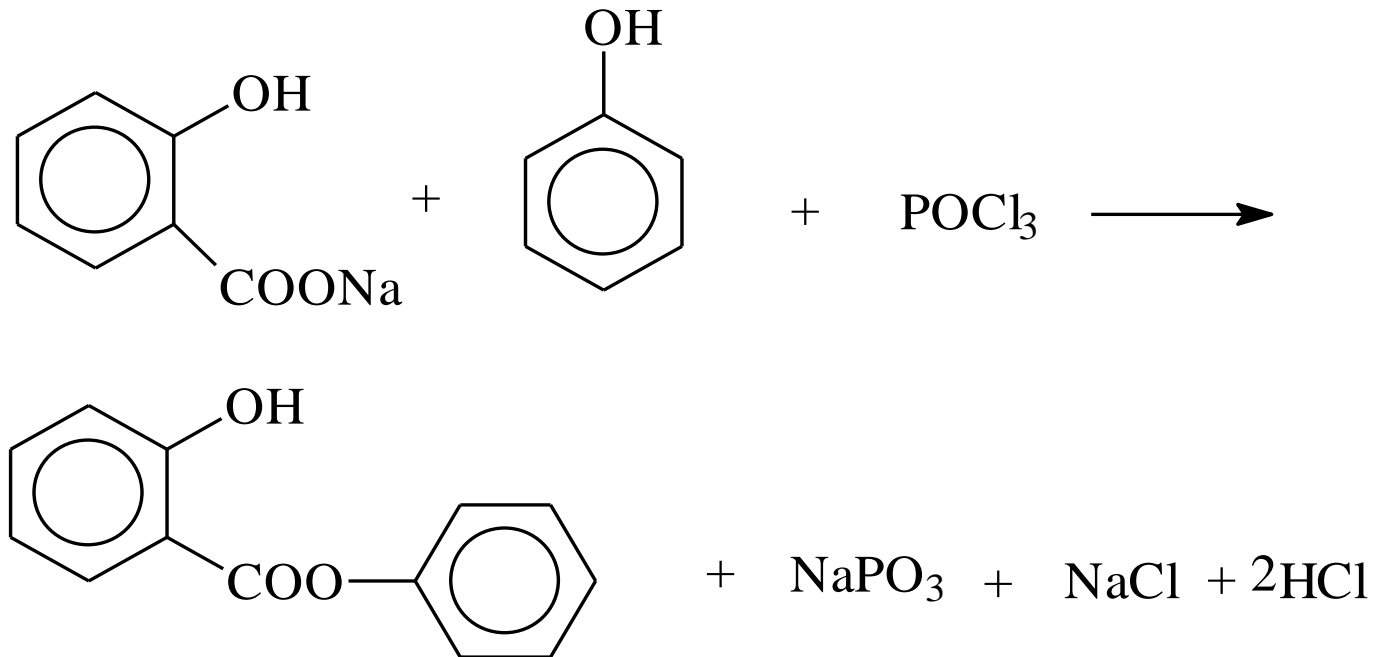


Barsak antiseptiği %10luk pom.  
güneş yanıklarında kullanılır.

Akut eklem romatizmalarında  
barsaklarda dağılan kaplamalı tabletler  
şeklinde kullanılır.

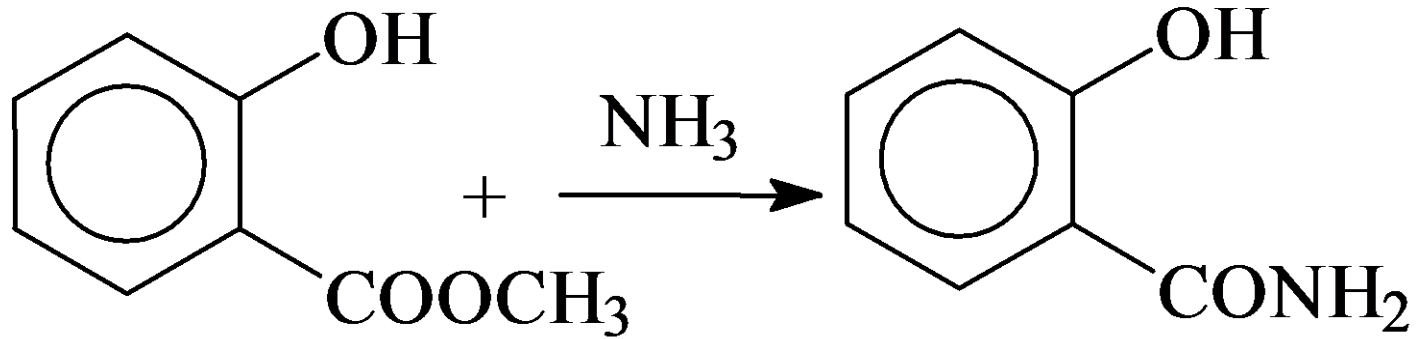


# Fenil Salisilat Sentezi:

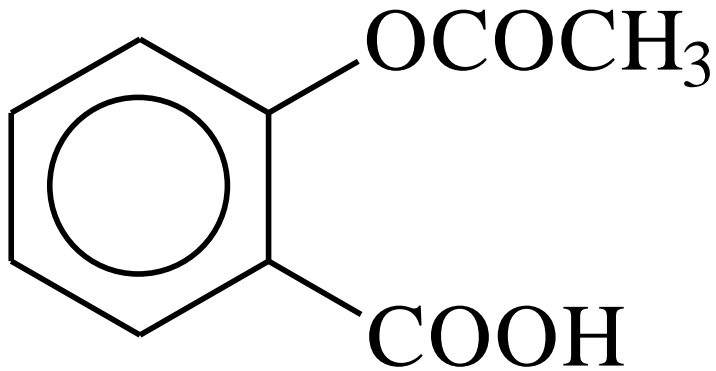




# Salisilamid Sentezi



## II. Tip Salisilik Asit Türevleri



### Asetilsalisilik Asit

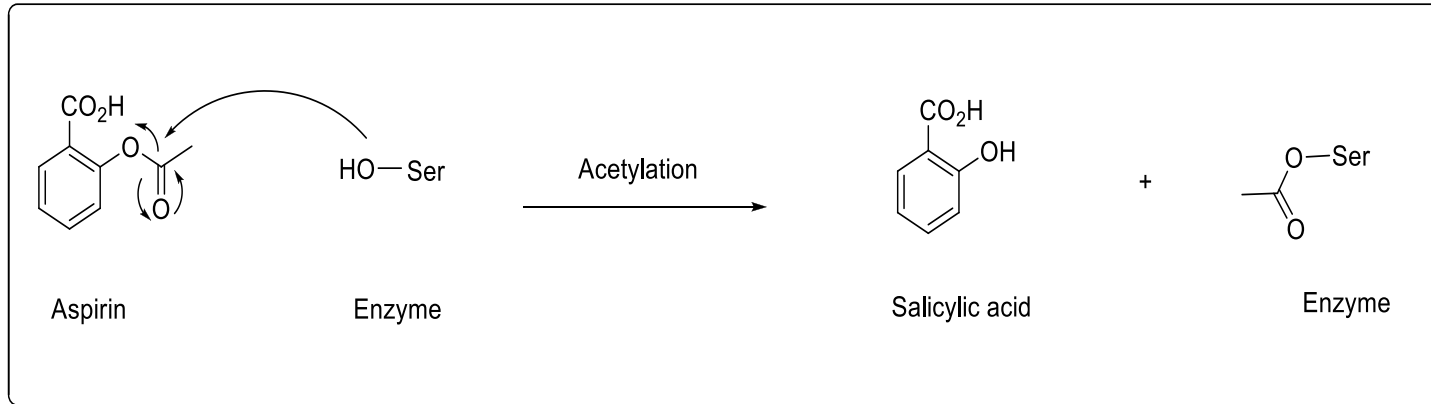
ASPIRİN®                      BABYPRİN®  
LOKMAN® ALKA-SETZER®    Eff.  
tab. ASABRİN®    Tab. ASPİNAL®  
ASPIRİN    FORT®    ASPIRİN-  
PLUSC®    ATASPİN®    CORASPİN®  
enterik tb    DİSPRİL®    DOLVİRAN®  
ECOPIRİN®                      FULPEN®  
SEDERGİNE                      VİT                      C®  
THOMAPYRİN®

1853 yılında Gerhardt aspirini sentezlemiş, ancak farmakolojik etkisi 1899 yılında Hoffman ve Dreser tarafından bulunmuştur.

Tam Analjezik-Antienflamatuar-Antipiretik.

Aspirin suda zor çözünür.

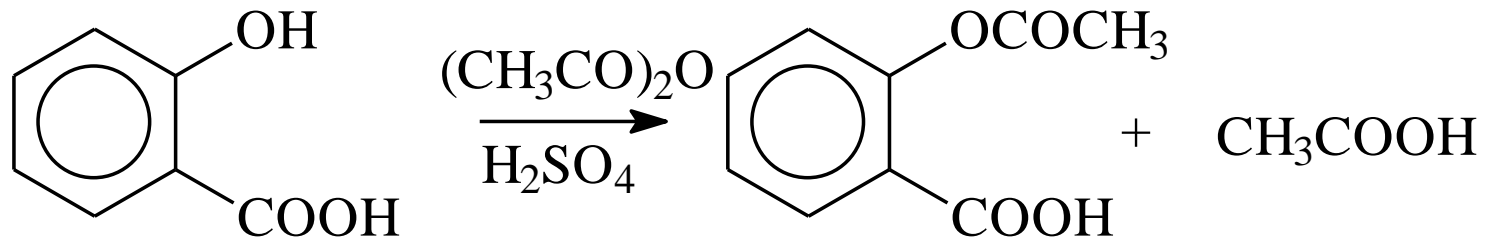
- Asetilsalisilik asit, NSAİİ'lar içinde en fazla kullanılanı ve en ucuz olanıdır.



- Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz enziminin aktif konumundaki serin rezidüsünü asetilleyerek irreversible inhibe eder. Diğer NSAİİ'lar reversible inhibisyon yapar.
- Nonselektif COX inhibitörüdür. COX-1'i COX-2'ye göre daha güçlü inhibe eder.
- Antiagregan etkisi düşük dozlarda oluşur. Bu nedenle çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve profilaksisinde kullanılır.



# Asetil salisilik asit eldesi

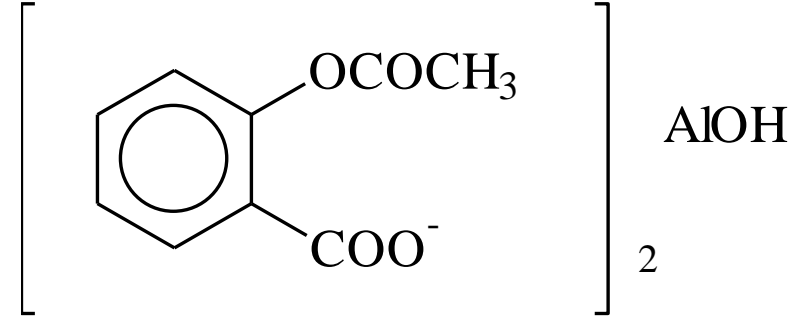
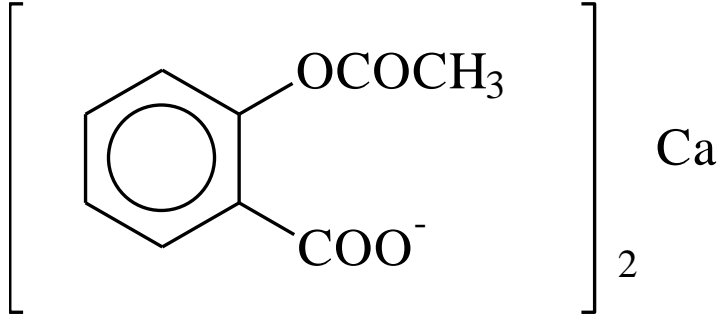


# Kalsiyum Asetil Salisilat

## NÖTRAS®

# Aluminyum Asetil Salisilat

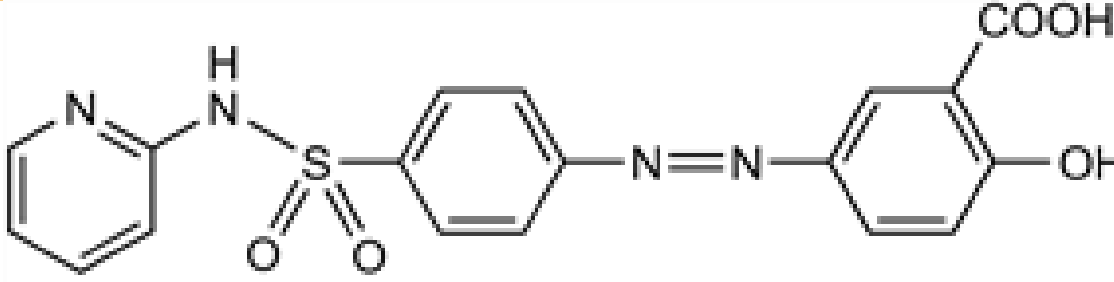
## ALASPİN®



Aspirinin suda çözünen şekli ve Aspirinin sulu çözeltisinin hazırlanmasında kullanılır.

İstenmeyen koku ve tadı ortadan kaldırır , Çocuk aspirini hazırlanmasında kullanılır.

# Sulfasalazin

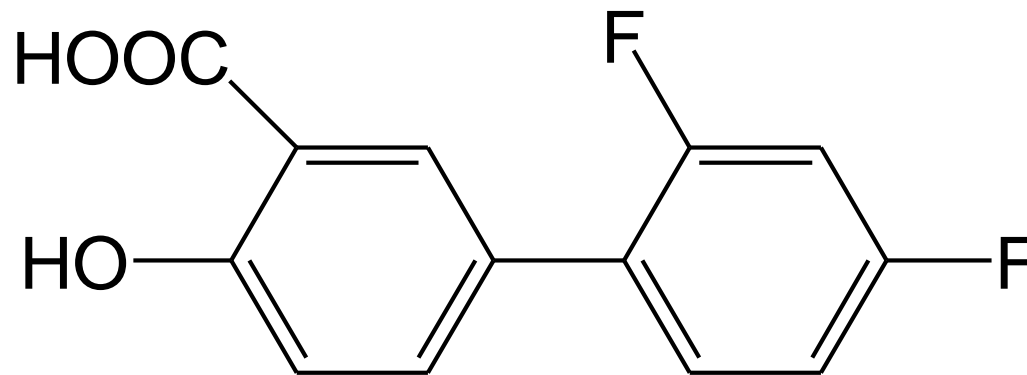


2-hidroksi-5-{{4-[(2-piridinil)amino]sülfonilfenil}azo}benzoik asit

- Azo bağı ile birbirine bağı 5-aminosalisilik asit ve sülfapiridinden oluşmaktadır. Sulfasalazin ve iki metaboliti de antibakteriyel, antiinflamatuvar ve immunosupresif etkilidir.
- Sulfasalazin ve 5-aminosalisilik asit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır.

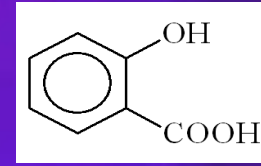
# Diflusinal DOLPHIN®

---



2-hidroksi-5-(2,4-diflorofenil)benzoik asit

# Salisilik Asit Türevlerinin Yapı-Etki İlişkileri:



1. **-COOH grubu gerekli**
2. **-OH grubu -COOH grubuna komşu olmalı**
3. **Halojenli türevler etkili ancak toksik**
4. **-COOH e göre para konumuna -NH<sub>2</sub> gelmesi etkiyi yok eder.**
5. **-COOH e göre meta konumuna -CH<sub>3</sub> gelmesi metabolizmayı yavaşlatır.**
6. **5. Konumda aril olması uzun süreli etkili antienflamatuar oluşturur.**
7. **-COOH grubunun açıkta olması gastrik irritasyonu artırır. Esterifikasyon bu durumu azaltır. Ancak antienflamatuar etki de azalır.**

# Salisilik Asit Türevlerinin Yan Etkileri:

## 1. Gastrointestinal kanal irritasyonu, ülserojenik etki ve kanama;

Mide mukozasında epitel dökülmesi, ufak ülser kanama odakları oluşturur ve mideden gizli kan kaybını artırırlar. Alkole birlikte alındığında ülserojenik etkisi artar. Mide mukozası hücrelerinde adenilat siklazi aktive eden ve bu şekilde koruyucu ve asit salgısını azaltıcı etki yapan prostasiklin ve prostaglandinlerin sentezini aspirin ve benzeri bileşikler inhibe eder. Oral yoldan PGE<sub>2</sub> verilmesi, mide asit salgısını düzenlediği için ülserojenik etki azalır.

## 2. Kan üzerinde etkisi:

Kanama süresini uzatırlar. Platelet agregasyonu inhibe edildiğinden hipoprothrombinemia meydana gelir. Vitamin K antagonisti olduğundan protrombin zamanını uzatırlar.

## 3. Allerjik reaksiyonlar:

Seyrek meydana gelir. Nedeni PG inhibisyonu

-Astma nöbetleri

-Ürtiker veya anjiyoödem

# Salisilik Asit Türevlerinin Yan Etkileri:

## 4. Solunum sistemi:

Terapötik dozda solunum merkezinin hafif stimülasyonu, solunum sayısını ve ventilasyon hacmini arttırır.

## 5. Salisilizm:

Yüksek dozda bulantı, kusma, kulaklarda çınlama, sağırılık, başağrısı, yorgunluk, zihinsel karışıklıklar gibi sendromlara neden olur.

## 6. Ürik asit ve glukoz metabolizması:

Ufak dozda böbreklardan ürik asit itrahını azaltır.

Normal insanda yüksek dozda glikoenoliz, hiperglisemi ve glukozüri yapabilir.

Diabetes mellitus'lu hastada glukoz utilizasyonunu arttırır ve glisemiye düşürür.

# Salisilik Asit Türevlerinin Yan Etkileri:

## 1. 7. Hepatotoksik etki

Çocuklarda daha çok görülür.

## 2. 8. Böbrek bozukluğu

Böbrek itrah fonksiyonunda geçici azalma yaparlar.

## 3. 9. Gebelikte:

Fötal dolaşıma önemli ölçüde geçer. Teratojenik etki bildirilmemiş, ancak sık alan gebelerde ufak bebek doğumlarına neden olabilir.

Kanamaları arttırır, gebeliğin son 3 ayında özellikle alınmamalıdır.

## 4. 10. Tiroid üzerine etkisi:

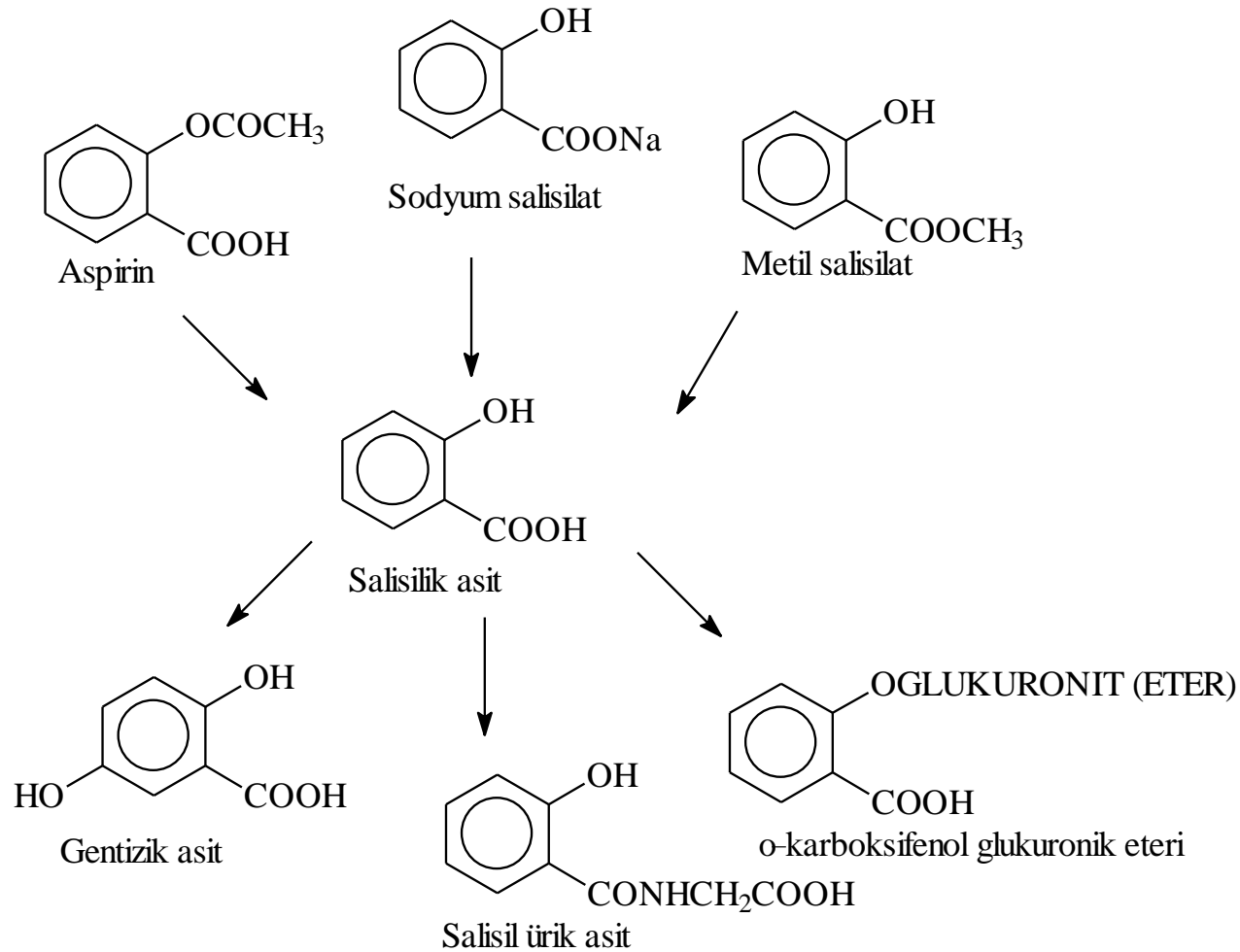
Tiroid üzerine bir miktar etkisi vardır.

## 5. 11. Reye sendromu:

Bu sendrom yağlı karaciğer dejenerasyonunun eşlik ettiği bir akut ensefalittir. Virutik enfeksiyonlar esnasında özellikle çocuklarda görülebilir.



# Salisilatların Biyotransformasyonu



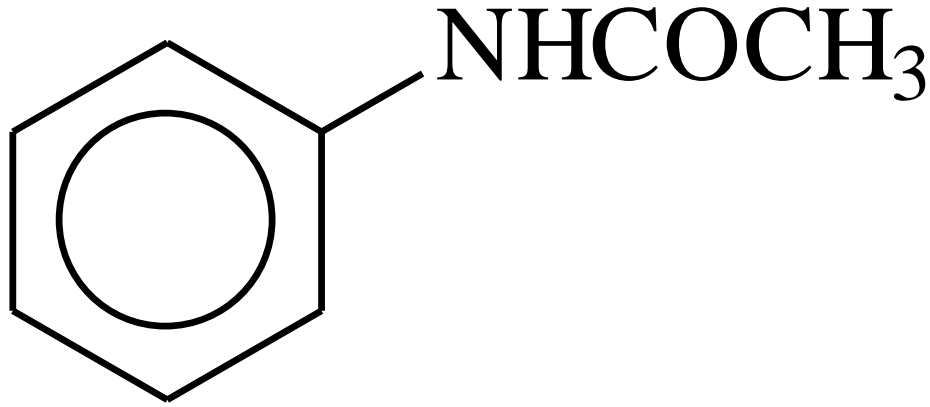


# ANİLİN VE p-AMİNOFENOL TÜREVLERİ

- 
- Asetaminofen analjezik ve antipiretik etkilidir.
  - Antiinflamatuvar etkileri diğer NSAİİ'lerle karşılaştırıldığında minimal düzeydedir.
  - COX-3 inhibitörüdür.
  - Asetaminofenin farmakolojik etki profili selektif COX-2 inhibitörlerine çok benzerdir.
  - Gastrointestinal sistem yan etkilerine ve trombosit inhibisyonuna neden olmaz.
  - Hepatotoksik etkisi doza bağımlıdır. Yüksek dozlarda akut karaciğer yetmezliğine yol açabilir.



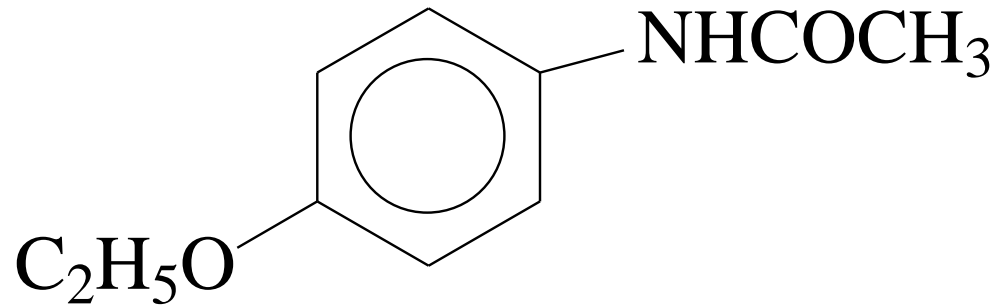
# Asetanilid



1886'da Cahn ve Hepp tarafından Antifebrin adı ile ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır. Vermifuj karışım içinde rastlantı sonucu antipiretik etkisi bulunmuş ancak çok toksik olduğu için bugün kullanılmamaktadır.



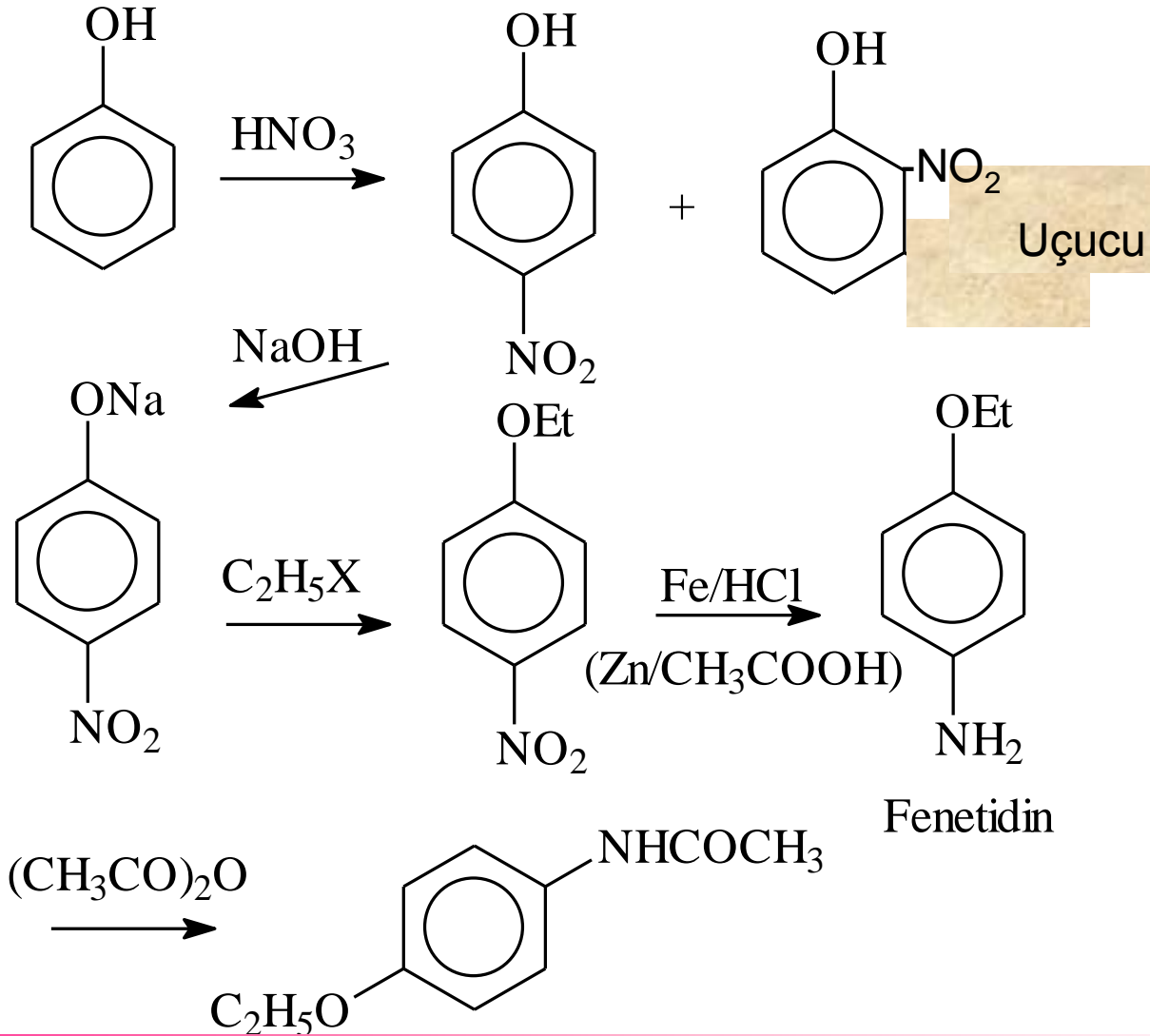
# Fenasetin



- 1)N-(4-Etoksifenil)asetamid
- 2)p-Etoksi asetanilid

-OH grubunun alkil ya da amin grubu ile süstitüsüyonu toksisiteyi düşürür.

# Fenasetin Sentezi:



## Asetaminofen (Parasetamol)

PANADOL® PAROL® AFERİN® ALJİL® BENİCALCOLD®

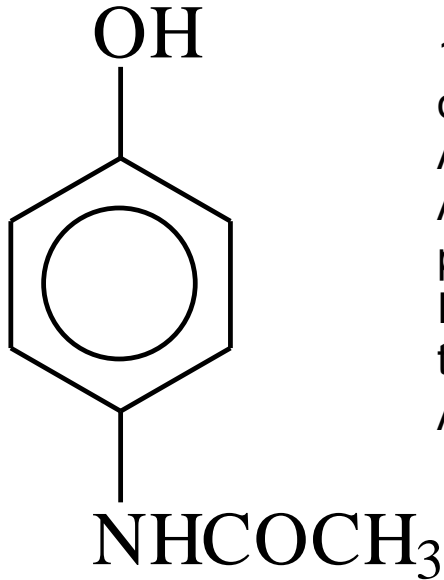
BUSCOPANPLUS® CALPOL® CORSAL® DEFLU®

ERGAFEİN® GERALGİNE® GRİBEX® KONGEST® KUİFLEX®

KUİLİL® MİNOSET® PANADOL® PARACETAMOL®

SETAMOL® TAMOL® TERMALGİNE® TYLOL® VERMİDON®

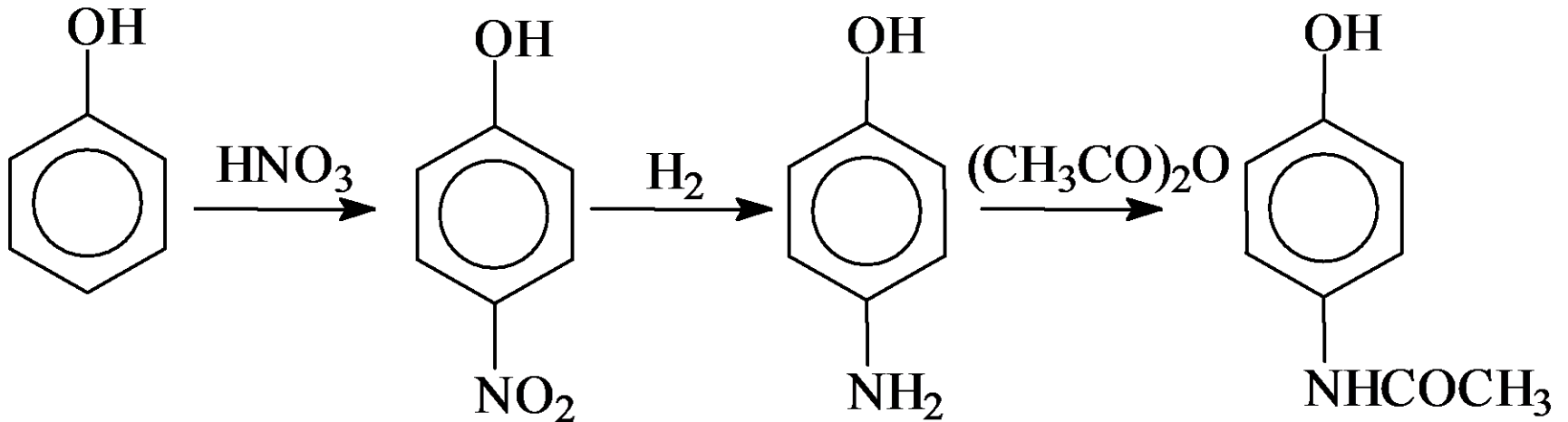
PİROFEN Supp® (Piyasada 100'den fazla preparat adı var.)



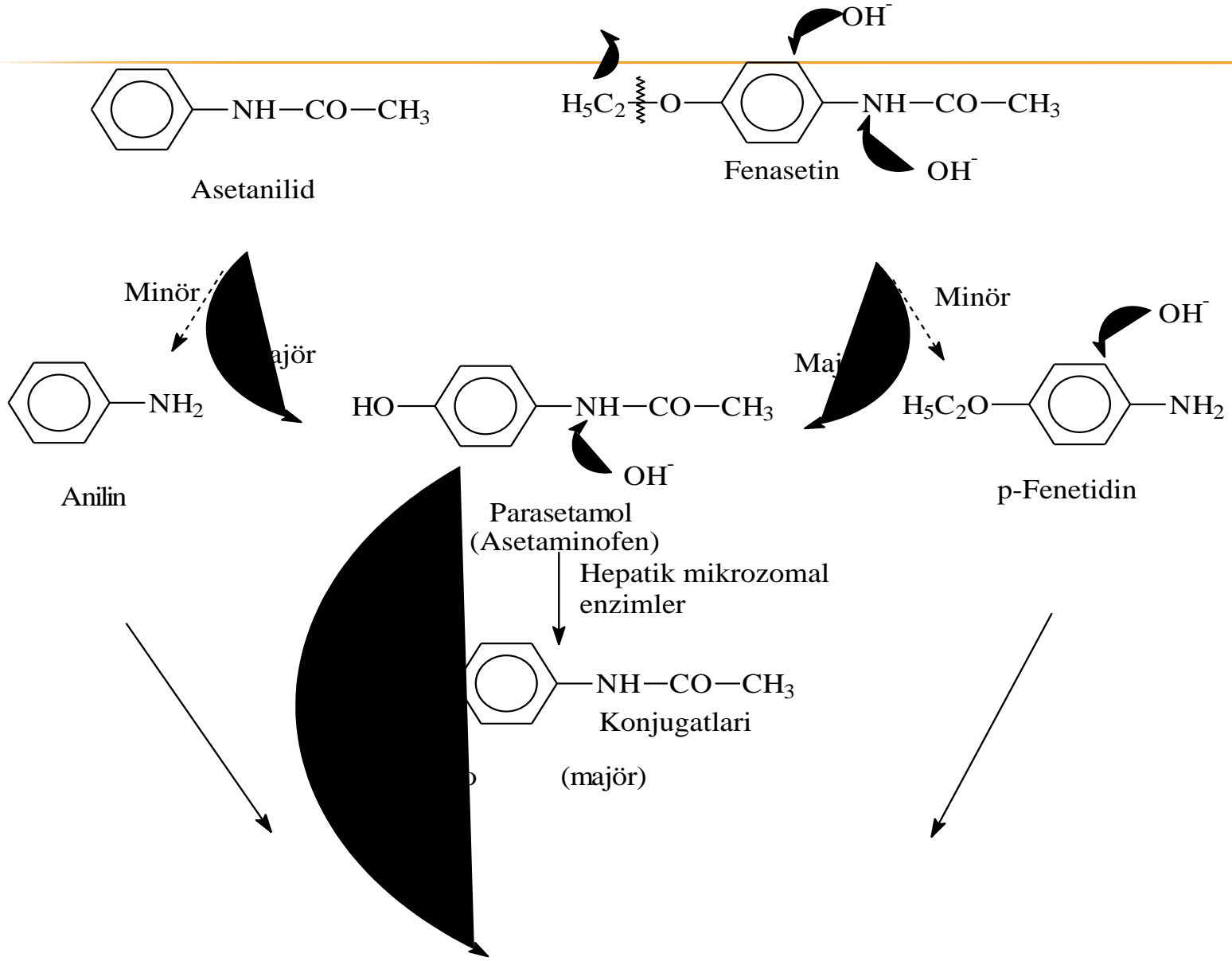
1893'de Mering tarafından tedavide kullanılmıştır.  
1949'da asetanilid ve fenasetinin major metaboliti olduğu ortaya çıktıktan sonra önem kazanmıştır.  
Aspirin benzeri antipiretik ve analjezik etki gösterir.  
Antienflamatuar etkisi yok denecek kadar azdır. Nedeni prostaglandinleri seçici inhibe etmesidir.  
Platelet inhibisyonu ve gasrointestinal kanal (GİK) tahrişi yapmaz.  
Aşırı yüksek dozda fatal hepatit yapar.

N-asetil-p-aminofenol (4-hidroksi-asetanilid)

# Asetaminofen sentezi:



# Anilin ve p-Aminofenol Türevleri Metabolizması



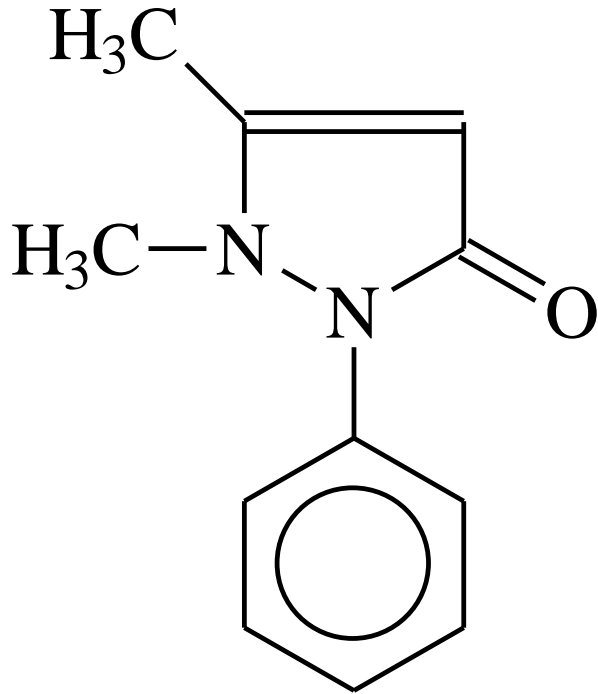
METHEMOGLOBIN ve HEPATOTOKSIK ETKILER



# PİRAZOL TÜREVLERİ



# Antipirin SUPRENİL oft. sol. FENAZON ®



1884 de Ludvig Knorr tarafından bulunmuştur.

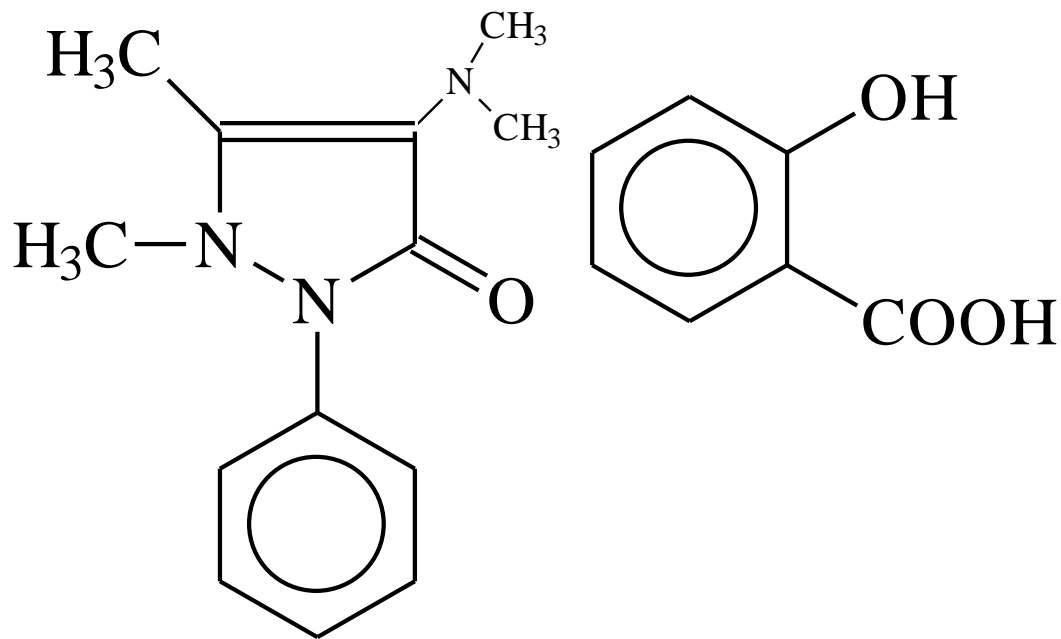
Bu grup bileşikler analjezik-antipiretik olarak kullanılırlar. Antienflamatuar etkileri düşüktür. Toksik etkileri aspirinden daha yüksektir.

2,3-Dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on



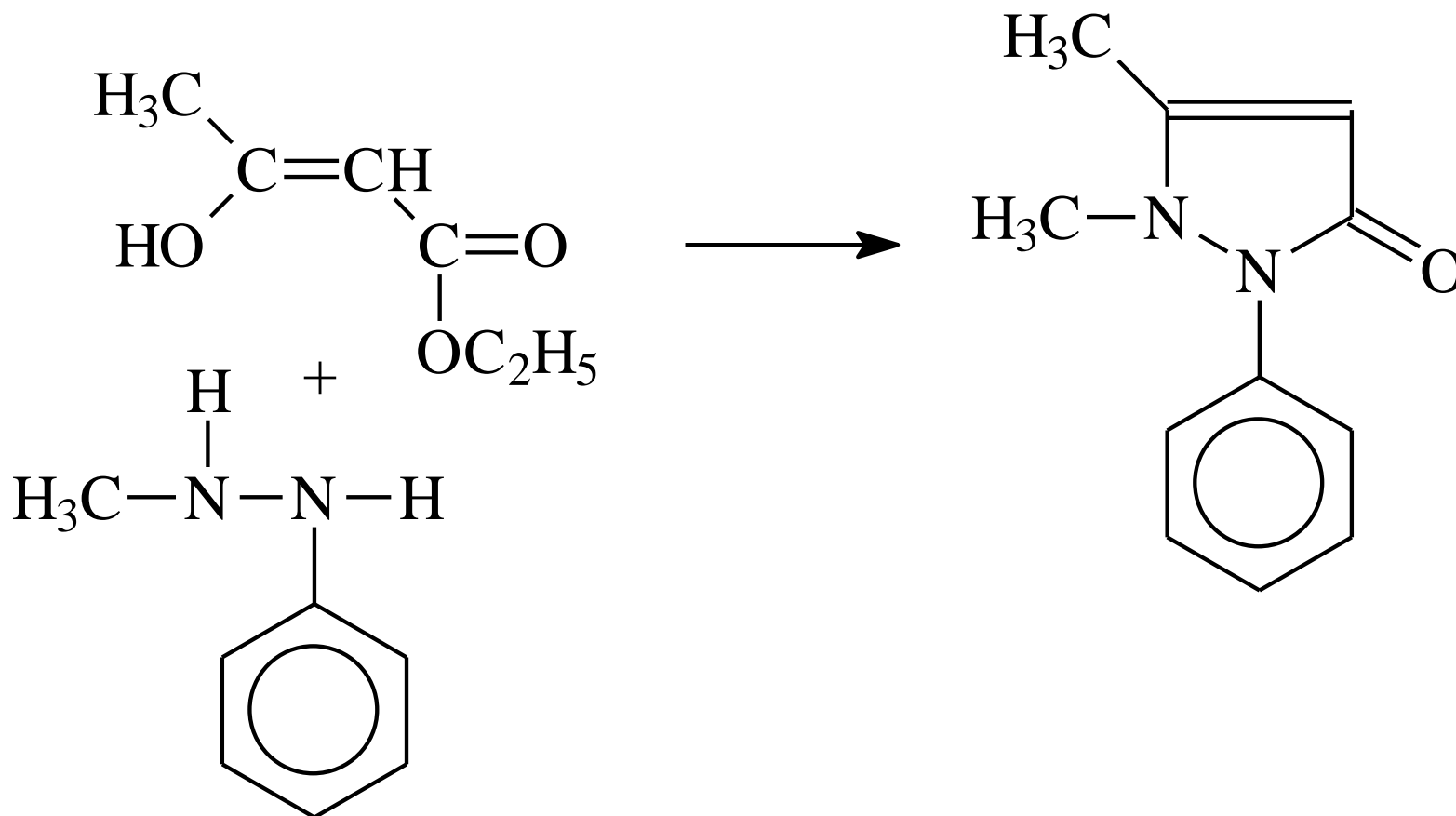
# Antipirin Salisilat

## SALIPİRİN®



4-Dimetilamino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on

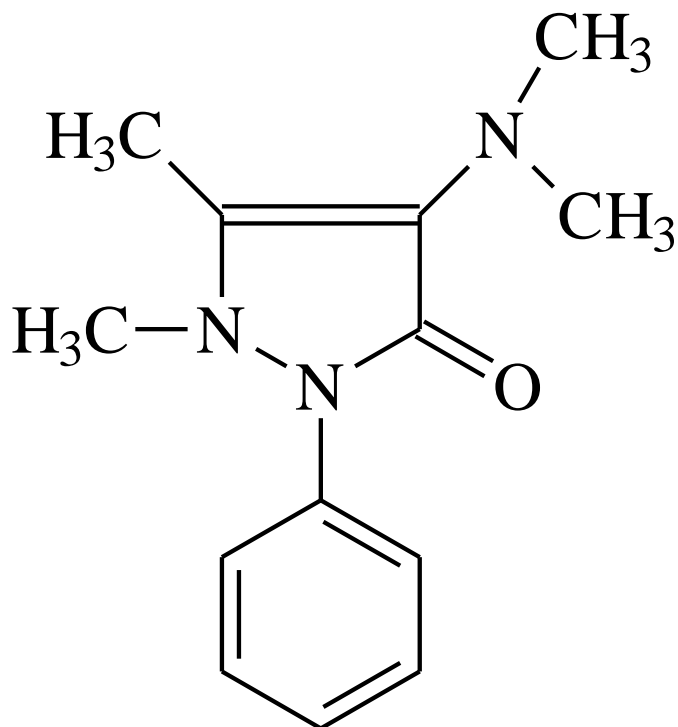
## Antipirin eldesi: Teorik sentez



1-Metil-2-fenil hidrazin

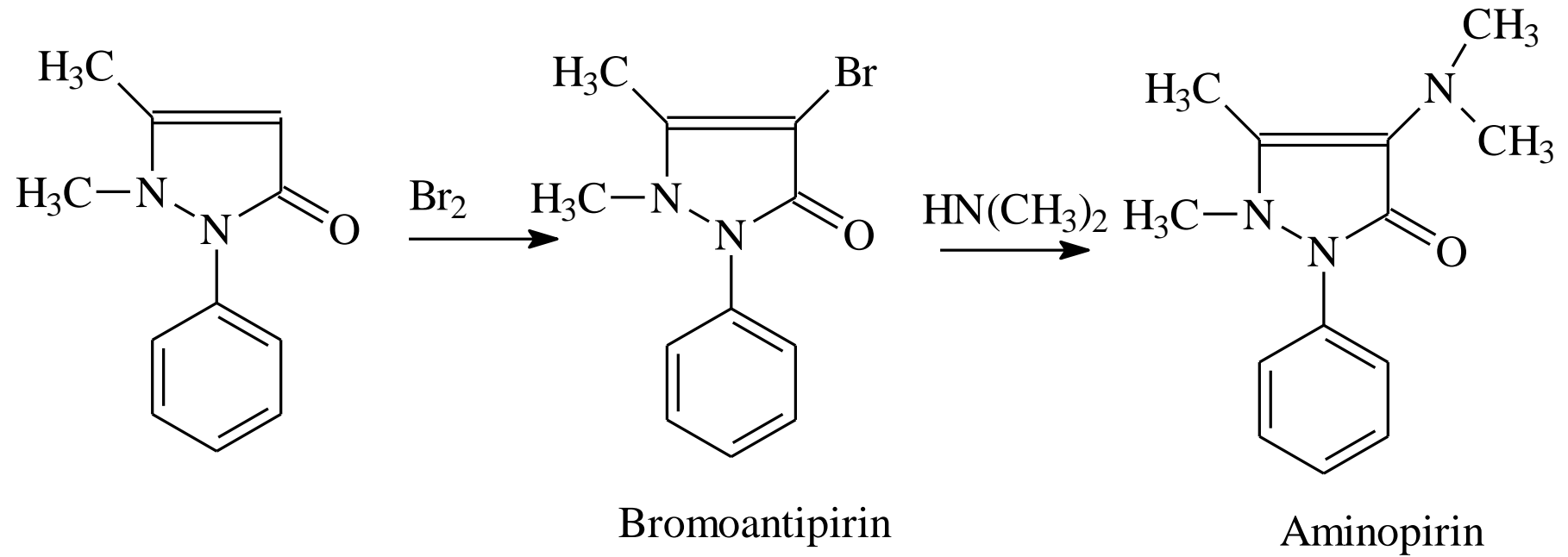


# Aminopirin PİRAMİDON®



4-Dimetilamino-2,3-dimetil-1-fenil-3-pirazolin-5-on

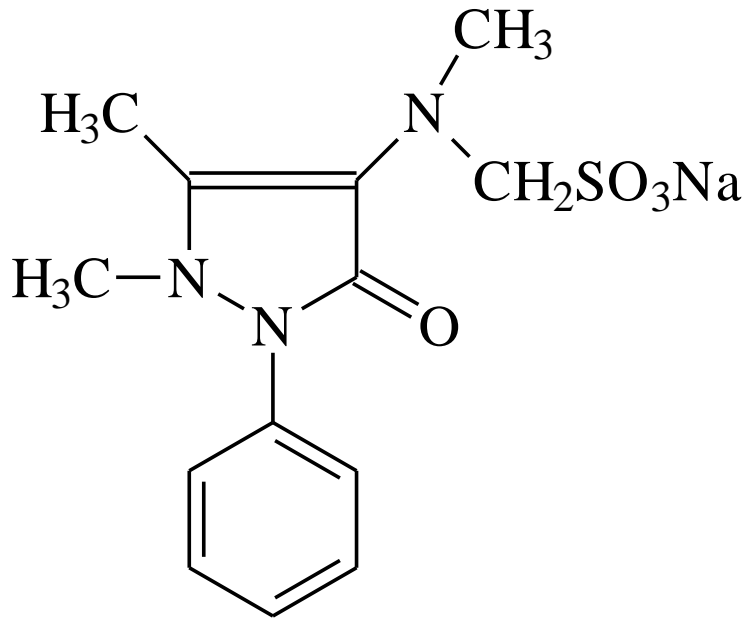
# Aminopirin sentezi



# Dipiron

NOVALGIN® ANDOLAR® ADEPİRON® DEVALJİN®  
GERALGINE® NOVOPYRİNE® PERALJİN® SEBON®

VERALJİN®

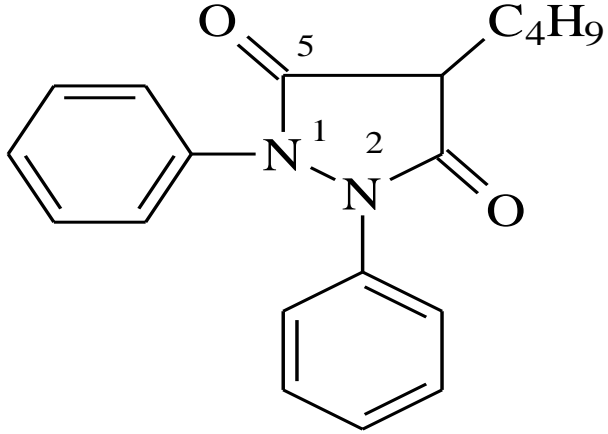


Sodyum 1-fenil-2,3-dimetil-3-pirazolin-5-okso-4-metilamino-metan sülfonat



# PİRAZOLİDİN TÜREVLERİ

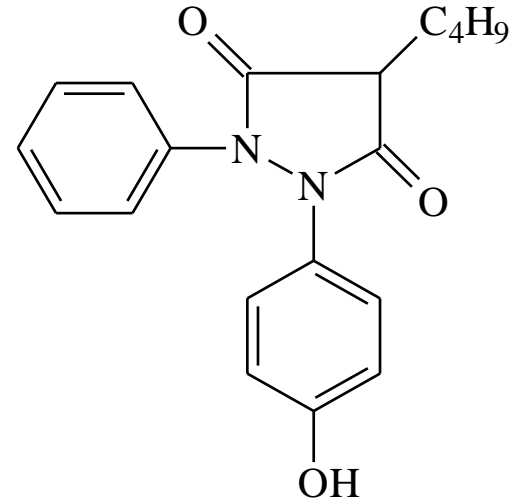
# Fenilbutazon



4-n-Butil-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dion

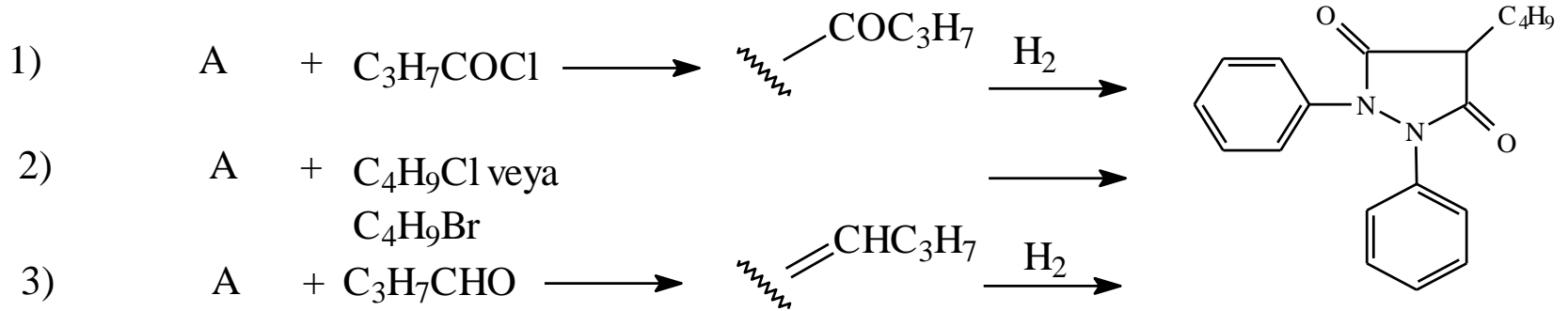
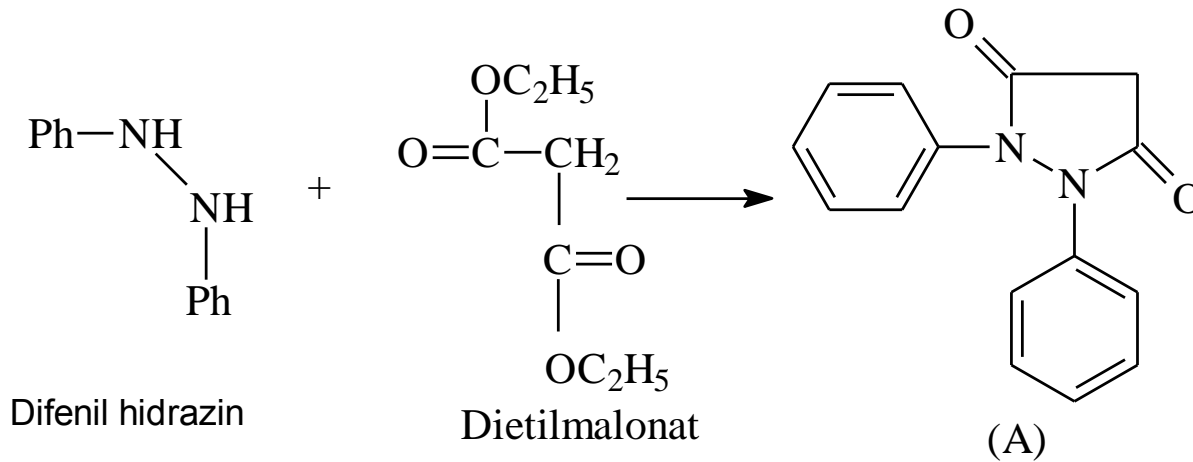
İlk kez 1946'da kullanılmaya başlanmış.

# Oksifenbutazon TANDERİL®



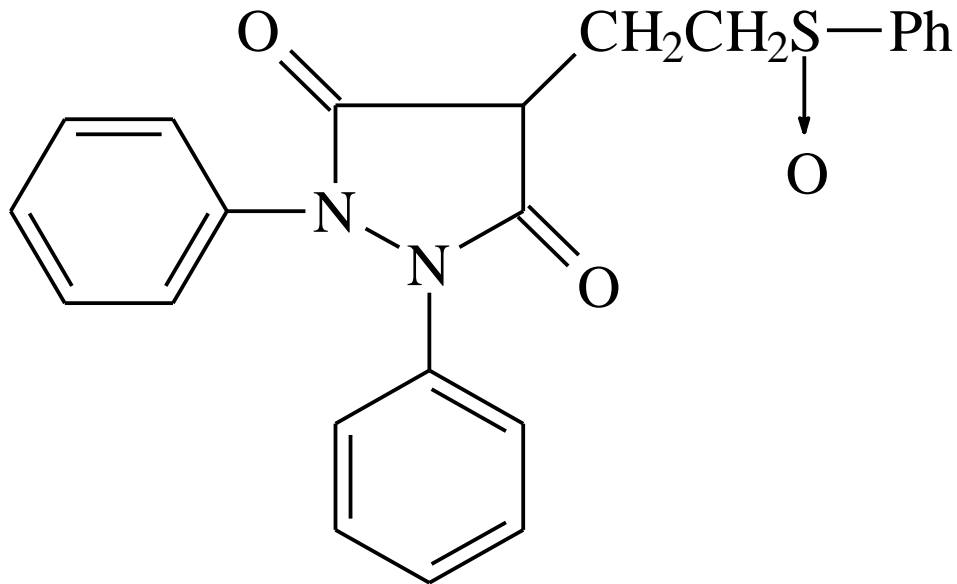
4-Butil-1-(p-hidroksifenil)2-fenil-pirazolidin-3,5-dion

# FENİL BUTAZON SENTEZİ





# Sulfinpirazon



4-[2-(Fenilsülfinil)etil]-1,2-difenilpirazolidin-3,5-dion

# PİRAZOLİDİN TÜREVLERİNİN ETKİLERİ

Potent antiienflamatuvar

Sodyum retansiyonu yapar

Ürikozürük etkili

Romatizma ve akut gut hastalığında kullanılır

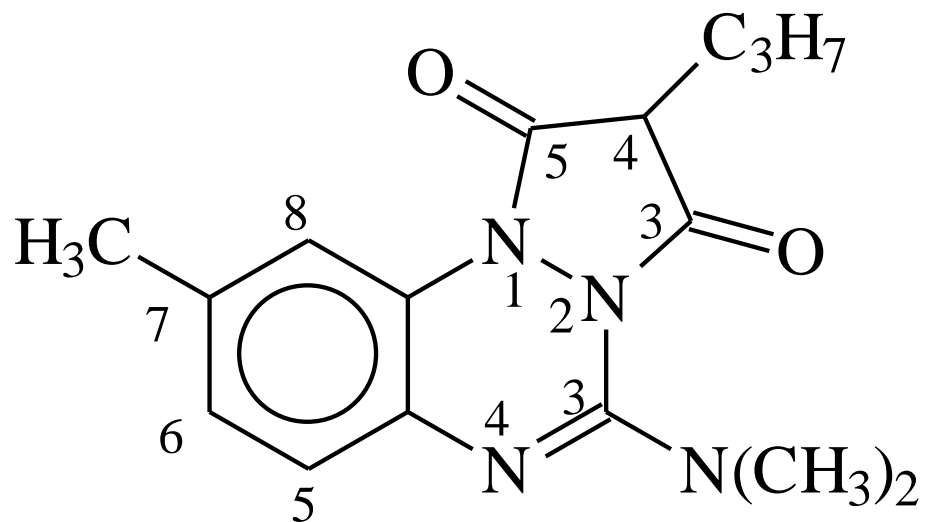
## Toksik etkiler:

Diare, vertigo, sinirlilik hali,  
irritasyon, allerjik reaksiyonlar, guatr ve GIK.



# Apazon

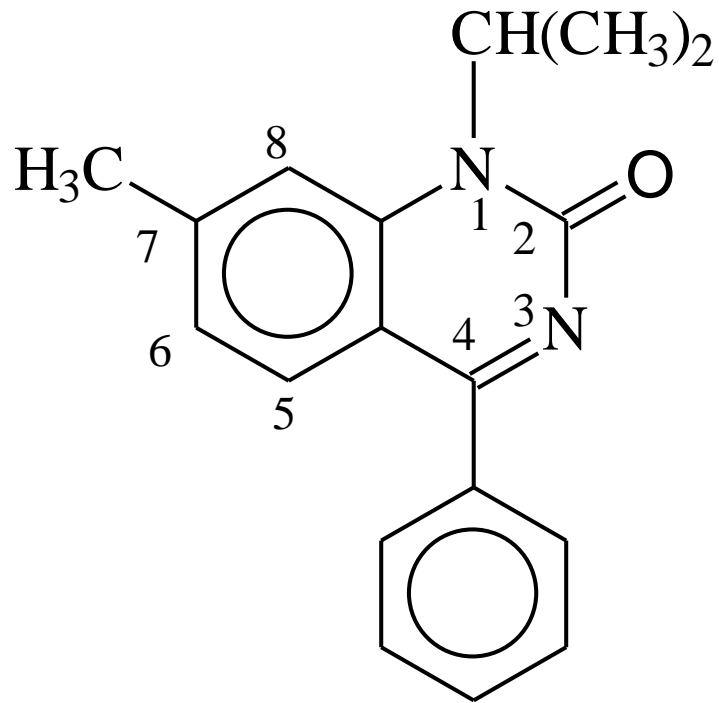
## AZAPROPAZON®



3-Dimetilamino-7-metil-1,2-(n-propil-malonil)-  
1,2-dihidro-1,2,4-benzotriazin



# Prokuazon BIARISON®



1-İzopropil-4-fenil-7-metil- (1,2-dihidro)- 2-kinazolinon

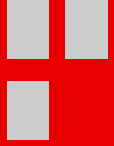
# Prokuazon etkisi

- \* PG sentezini inhibe eder.
  - \* Trombosit aggragasyonunu inhibe eder.
  - \* Romotoid artiritte indometasin ve naproksen kadar etkili.
  - \* GIK yan etkileri görülür.
  - \* pKa'ları ile antiromatizmal etkileri arasında yakın bir ilişki var. Molekül asiditeyi yükseltecek şekilde modifiye edildiğinde antiromatizmal etki yerine ürikozürük etkili bileşiklerin ortaya çıktığı görülür.
- Sulfinpirazon'un pKa sı : 2.8

## **Bu grup bileşiklerin Yan etkileri:**

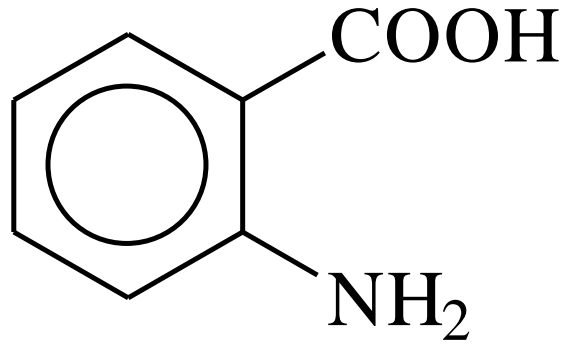
Devamlı kullanıldıklarında 1. haftadan sonra karaciğer ve böbreklerde harabiyet yapabilir.

Antikoagülanlarla olan etkileşmelerine dikkat edilmelidir.

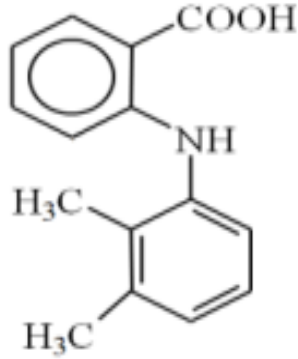


# ANTRANİLİKASİT TÜREVLERİ

## FENAMATLAR



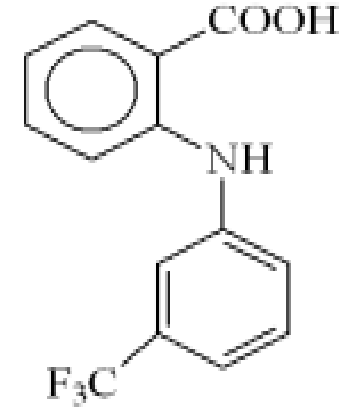
# FENAMATLAR



**Mefenamik Asit** **PONSTAN®**, **ROLAN®**

N-(2,3-Ksilil)antranilik asit

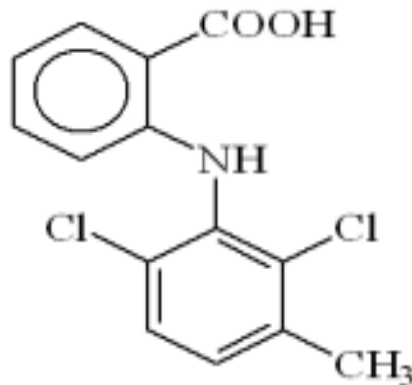
2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoik asit



**Flufenamik Asit**

N-(m-Trifluoro-metilfenil)-antranilik asit

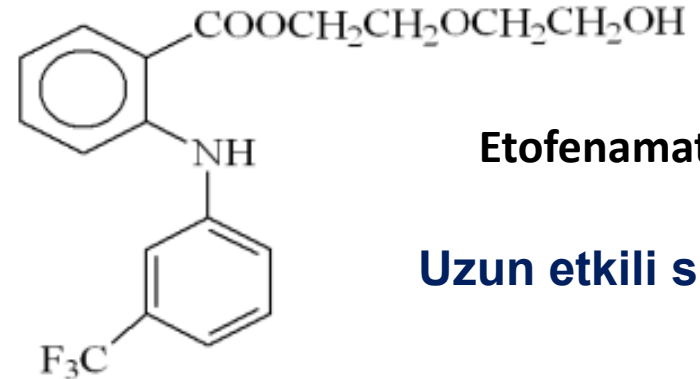
2-[[3-(triflorometil)fenil]amino]benzoik asit



**Meklofenamik Asit**

N-(2,6-dikloro-m-tolil)antranilik asit

2-[(2,6-dikloro-3-metilfenil)amino]benzoik asit



**Etofenamat**

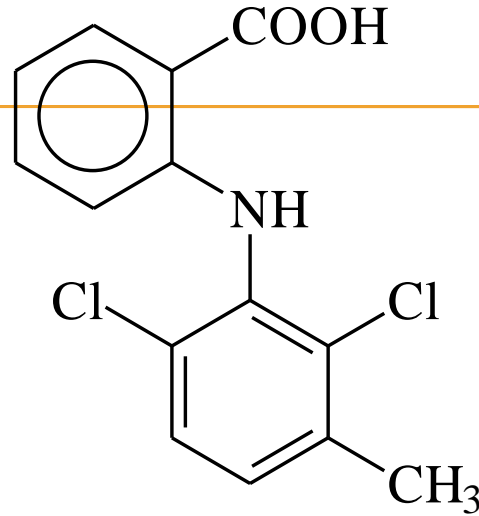
**Uzun etkili süreli**

2-[[3-(triflorometil)fenil]amino]benzoik asit 2-(2-hidroksietoksi)etil ester

## Etkileri:

Hafif ve orta şiddetteki ağrıların tedavisinde kullanılır (diş hekimliğinde)

Antienflamatuar etkisi yüksek, analjezik etkisi daha düşüktür. PG sentez inhibisyonu yaparlar.



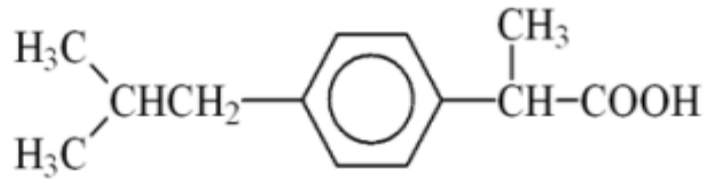
## Yapı-etki ilişkileri

En iyi etki fenil halkalarının birbirine dik olduğu durumda görülür.

En etkili türev 2',3',6'-tri sübstitüe olandır.

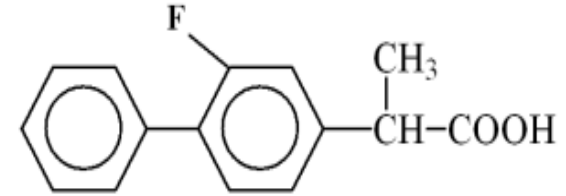
N atomu yerine O, S, CH<sub>2</sub> getirildiğinde aktivite ortadan kalkar.

# ARIL PROPİYONİK ASİD TÜREVLERİ



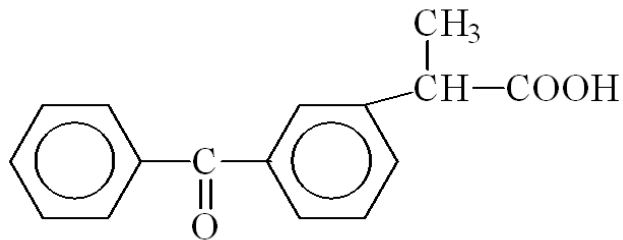
**Ibuprofen**

2-(p-isobutilfenil)propanoik asit



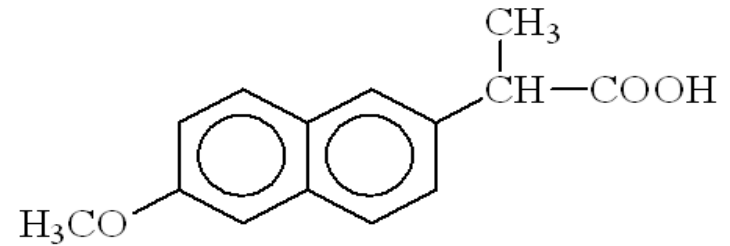
**Flurbiprofen**

2-(3-floro-4-bifenilil)propiyonik asit



**Ketoprofen**

2-(3-benzoil fenil)propanoik asit



**Naproxen**

2-(6-metoksi-2-naftil)propanoik asit

- 
- Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
  - Propiyonik asit türevlerinin moleküllerinde bir kiral merkez bulunduğu için S ve R enantiyomerleri vardır. Bu gruptaki bileşikler rasemik karışım şeklinde kullanılırlar (Naproksen hariç). S enantiyomer daha güçlü siklooksijenaz inhibitörüdür. R enantiyomer vücutta S enantiyomere dönüştürülür.
  - Naproksen, aril propiyonik asid türevleri içinde en uzun etkili bileşiktir.

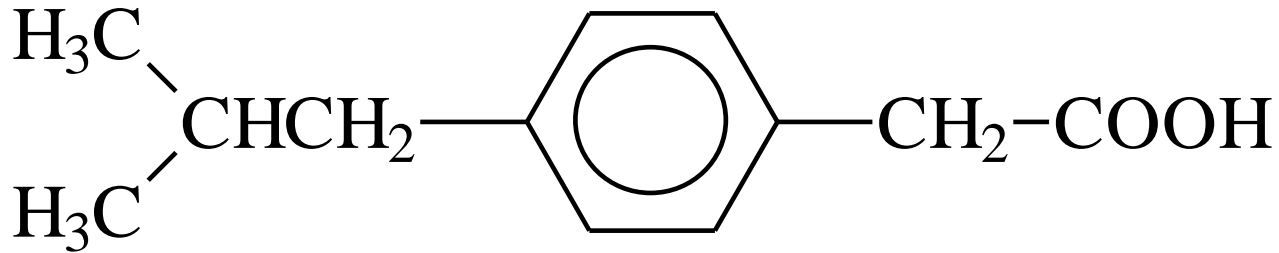
---

# FENİL ASETİK ASİT TÜREVLERİ



# Ibufenak

## DYTRANSIN®



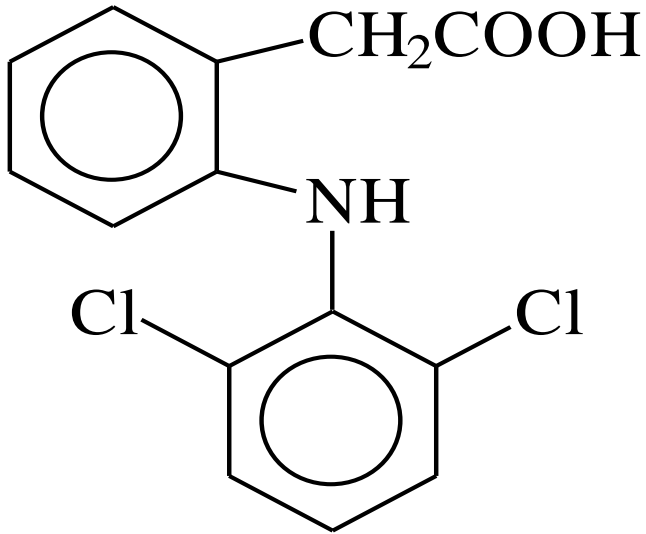
p-isobutilfenilasetik asit

Aspirinden 2-4 kez etkindir. Aynı zamanda histidin dekarboksilazın bağlanma bölgesinde yarışmaya girerek histamin oluşumunu inhibe eder.

Diğer asidik anti-enflamatuarlarda da bu özellik görülür.

# Diklofenak

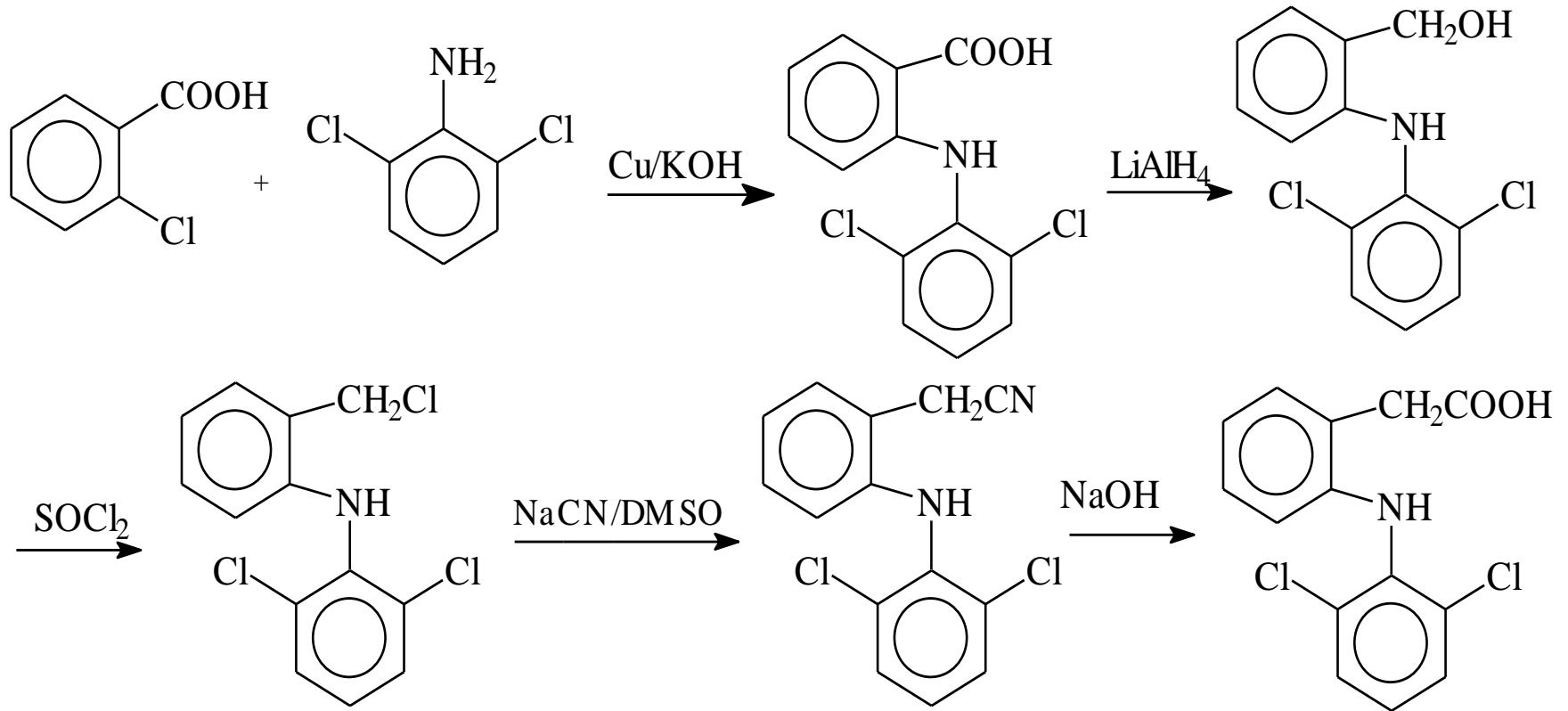
**VOLTAREN® ACTINOMA® jel DİCLOMEC® jel  
DİKLONON® jel DİKLOFENAK® K  
CATAFLAM® DİCLOFLAM® KALİDREN®  
DOLOREX®**



Romatoid artritde indometasin ve aspirin gibi; osteoartritte indometasin kadar etkilidir.

2-(2,6-dikloroanilino)fenilasetik asit

# DİKLOFENAK SENTEZİ



# FENİL ASETİK ASİT TÜREVLERİ



Aseklufenak

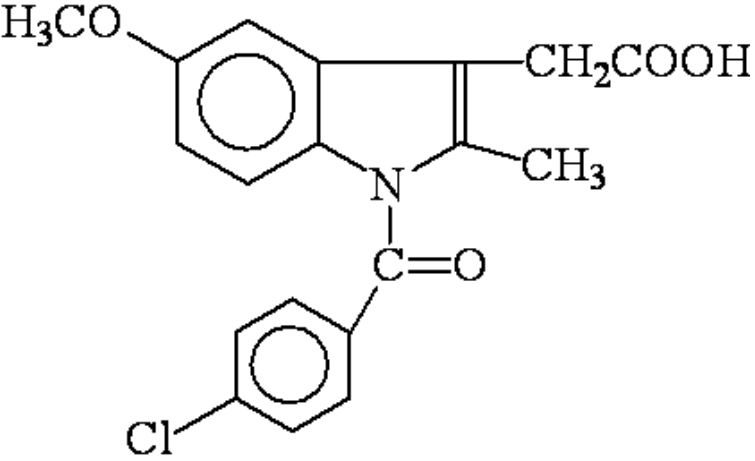
2-[(2,6-diklorofenil)amino]fenilasetoksiasetik asit

- 
- Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
  - Aseklofenak diklofenak'ın ön ilacı olduğu düşünülmektedir.
  - Aseklofenak etkisini COX inhibitörlerine dönüşerek göstermektedir.

---

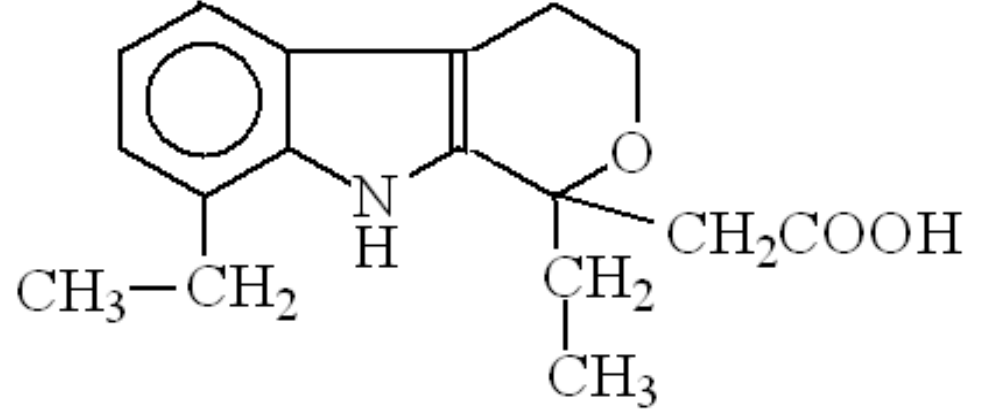
# İNDOL ASETİK ASİT TÜREVLERİ

# İNDOL ASETİK ASİT TÜREVLERİ



İndometasin

1-(p-klorobenzoil)-5-metoksi-2-metil-1H-indol-3-asetik asit



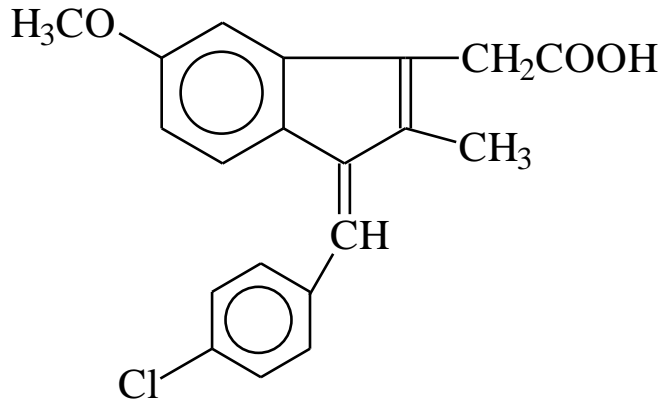
Etodolak

1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano[3,4-b]indol-1-asetik asit

Aspirinden 12 kez etkin bir analjezik-antipiretik-antienflamatuardır.

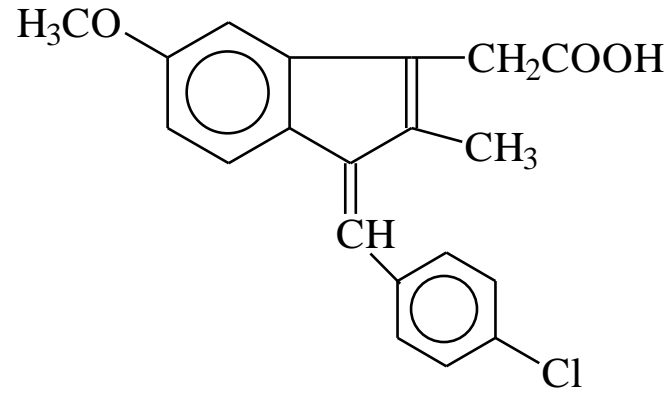
Yan etkilerinden dolayı sadece ankilozan spondilit, osteoartrit, romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda kullanılır. Akut gut artritinde de kullanılmaktadır.

ENDOL® (T) ENDOSETİN® (T)  
ENDOMET® (T) ROMACID® (T)  
İNDOBİOTİC® göz dam.  
İNDOCOLİR® göz dam.  
İNDOMET-SR®



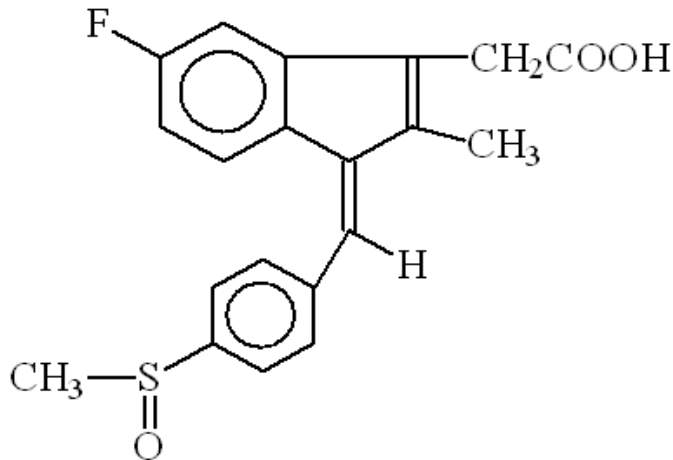
**Cis-izomer**

1/2 İndometasin etkisi



**trans-izomer**

1/5 Cis izomer etkisi

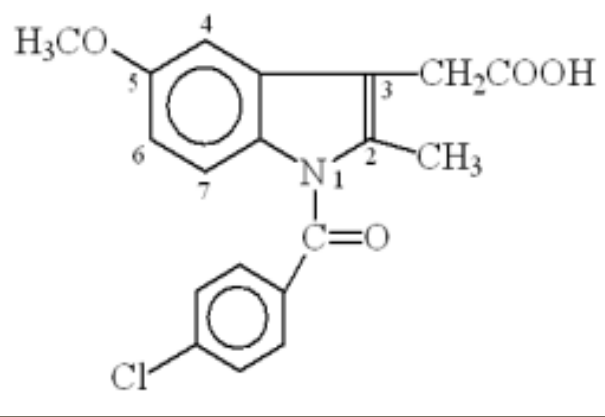


**Sulindak**

5-floro-2-metil-1-(p-metilsülfinil)benziliden-  
inden-3-asetik asit

- 
- Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilidirler.
  - Bu grubun ilk üyesi indometasindir.
  - İndometasin ürikozürük etkisi olmasına rağmen akut gut tedavisinde de etkilidir.
  - İndomatesin tedavisinde en sık MSS ile ilgili yan etkiler görülür.
  - Sulindak indometasinin GI yan etkilerini aza indirmek için yapılan çalışmalar sonucu tasarlanmıştır.
  - Sulindak, bir ön ilaçtır, biyotransformasyonu sonucu sulindak sülfür ve sulindak sülfona dönüşür. Etkili metabolit sulindak sülfürdür.
  - Etodolak, COX-2'yi COX-1'den daha selektif inhibe eder.

# YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ



- Antiinflamatuar etki için –COOH gereklidir.
- Amid türevleri inaktiftir.
- 1. konuma alkil ya da alifatik açil gruplarının getirilmesi durumunda aktivite azalır.
- N-benzoil grubunun p konumuna F, Cl, CF<sub>3</sub> veya SCH<sub>3</sub> gibi grupların gelmesi durumunda en yüksek aktivite gözlenir.
- Aktiviteyi artırmak için indol halkasının 5. konumu süstitüsyon için en uygun yerdir. Metoksi, flor, dimetilamino, metil, alliloksi, veya asetil gruplarının süstitüsyonu ile etki artar.
- İndol halkasındaki azotun varlığı aktivite için gerekli değildir.

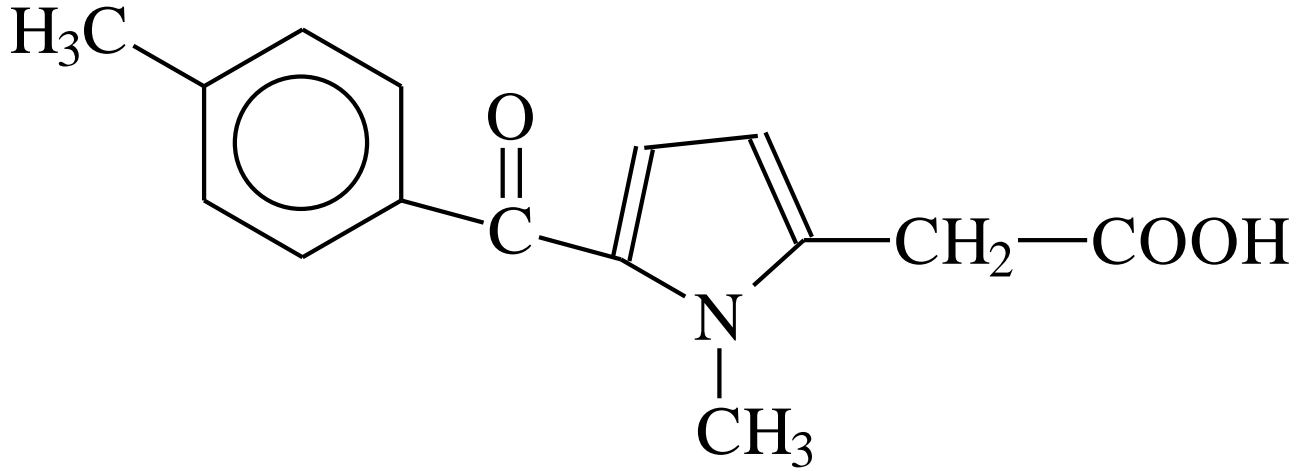


# PİROL-2-ASETİK ASİT TÜREVLERİ



# Tolmetin

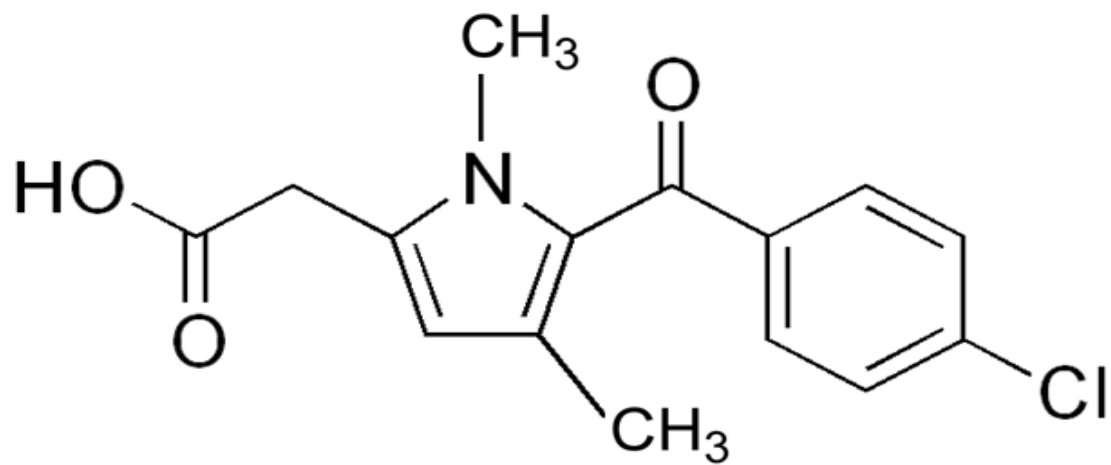
## TOLECTIN®



1-metil-5-(4-metilbenzoil)-pirol-2-asetik asit

Aspirin ve İndometasin kadar etkilidir.

GİK bozukluklar aspirinden daha az görülür.

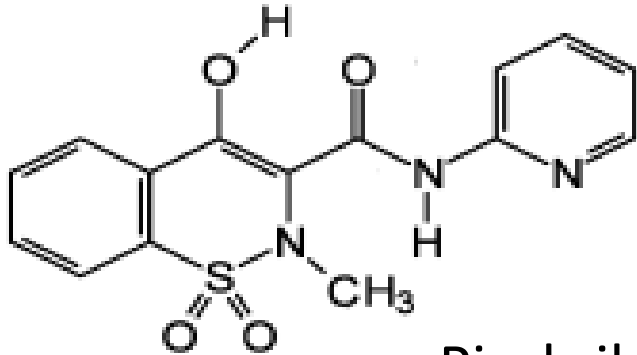


## Zomepirak

1,4-dimetil-5-(4-klorobenzoil)-1H-pirol-2-asetik asit

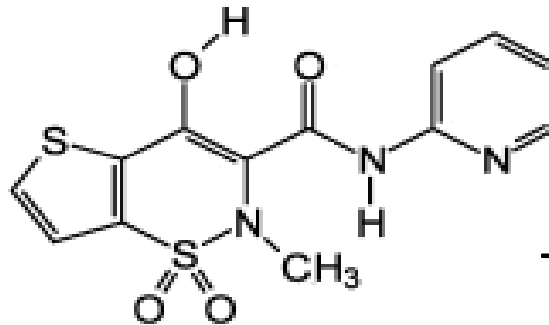
- 
- Tolmetin yapısal özellikleri bakımından indometasine çok benzer.
  - İndometasindeki indol halkası yerine pirol halkası içermektedir.
  - Zomepirak, tolmetinden daha etkilidir. Ancak ciddi anafilaktik reaksiyonlara neden olması sonucu piyasadan çekilmiştir.

# OKSİKAMLAR (ENOLİK ASİT TÜREVLERİ)



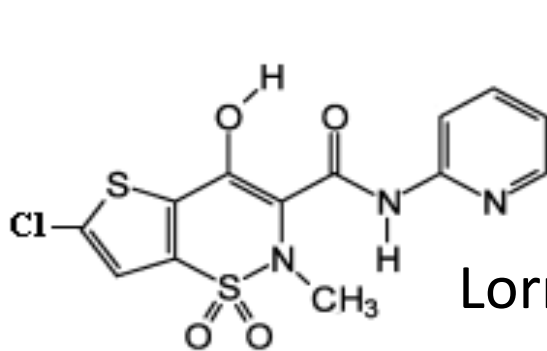
Piroksikam

2-metil-3-N-(2-piridinil)karboksiamido-4-hidroksi-1,2-benzotiazin-1,1-dioksit



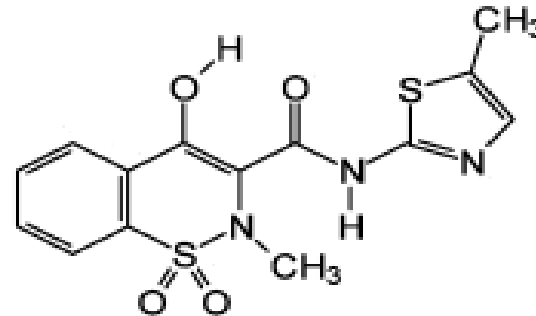
Tenoksikam

4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiyazin-3-karboksamit-1,1-dioksit



Lornoksikam

6-kloro-4-hidroksi-2-metil-N-(2-piridinil)-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiyazin-3-karboksamit-1,1-dioksit

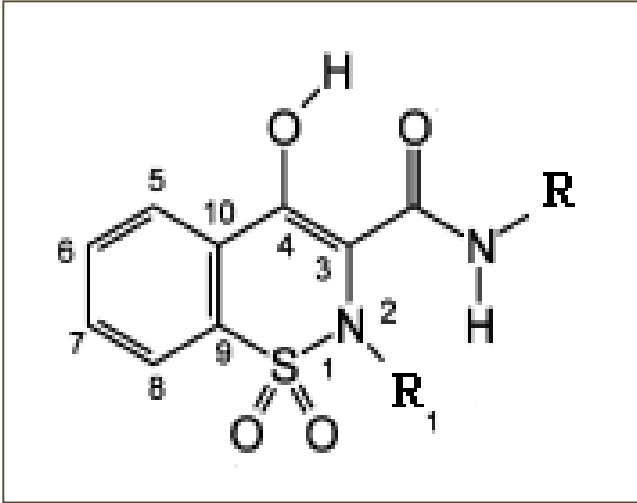


Meloksikam

4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiyazolil)-2H-1,2-benzotiyazin-3-karboksamid-1,1-dioksit

- 
- Oksikamlar nonselektif COX inhibitörleridir, ancak Meloksikam, selektif COX-2 inhibitörüdür.
  - Oksikamların plazma yarı ömürleri çok uzun olması günde bir kez dozlama avantajı sağlar. Lornoksikamın plazma yarı ömrü daha kısadır.

# YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ



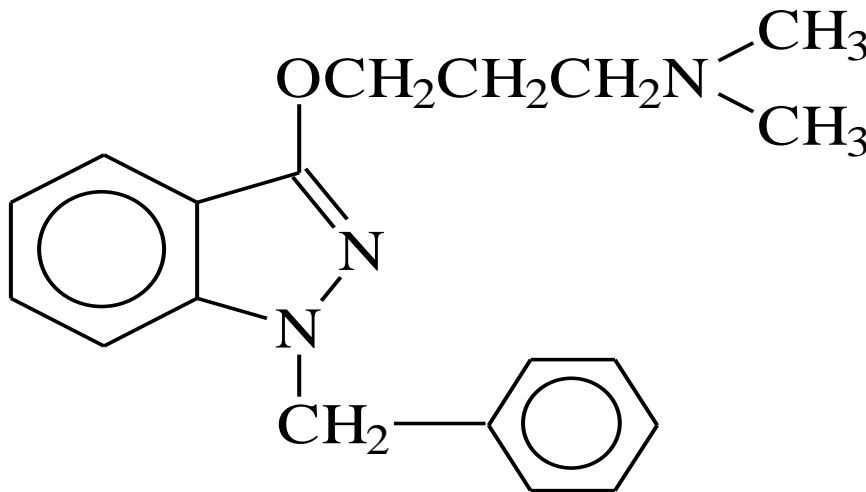
- Genel yapıları 4-hidroksi-1,2-benzotiyazin karboksamid'tir
- R<sub>1</sub>'in metil grubu olması durumunda optimum aktivite gözlenir.
- R ise genellikle aril veya heteroaril gruplardır, çünkü alkil sübstisyonu daha az aktiftir.
- Aril serisinde maksimum etkinlik meta konumunun Cl sübstitüsyonu ile gözlenmiştir.

---

# DEĐİŐİK YAPIDAKİ BİLEŞİKLER

# Benzidamin

- ■ TANTUM ® (T) BENZİDAN® FARENGİL gargara,oral sprej
- KLOBEN gargara,oral sprej TANFLEX® TERNEX® gargara, jel



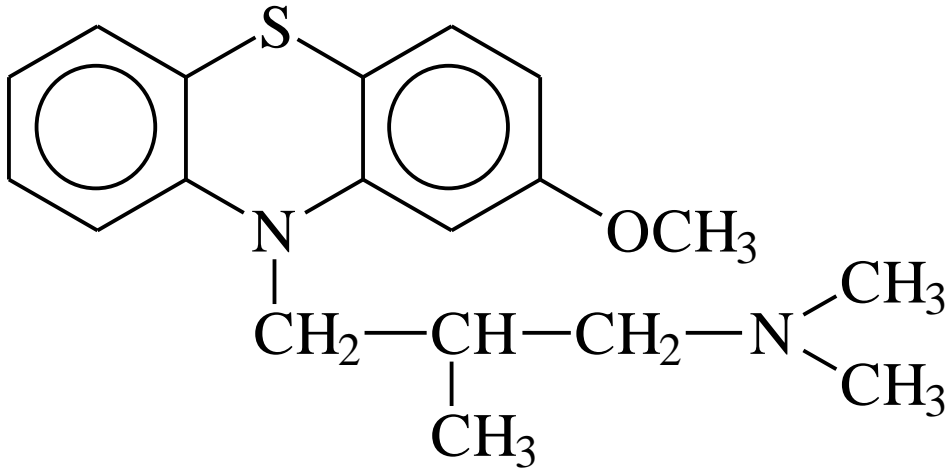
**1-Benzil-3-(3-dimetilaminopropoksi)-1H-indazol**

Analjezik-Antipiretik-Antienflamatuar etkilidir.

## FENOTİYAZİN TÜREVLERİ



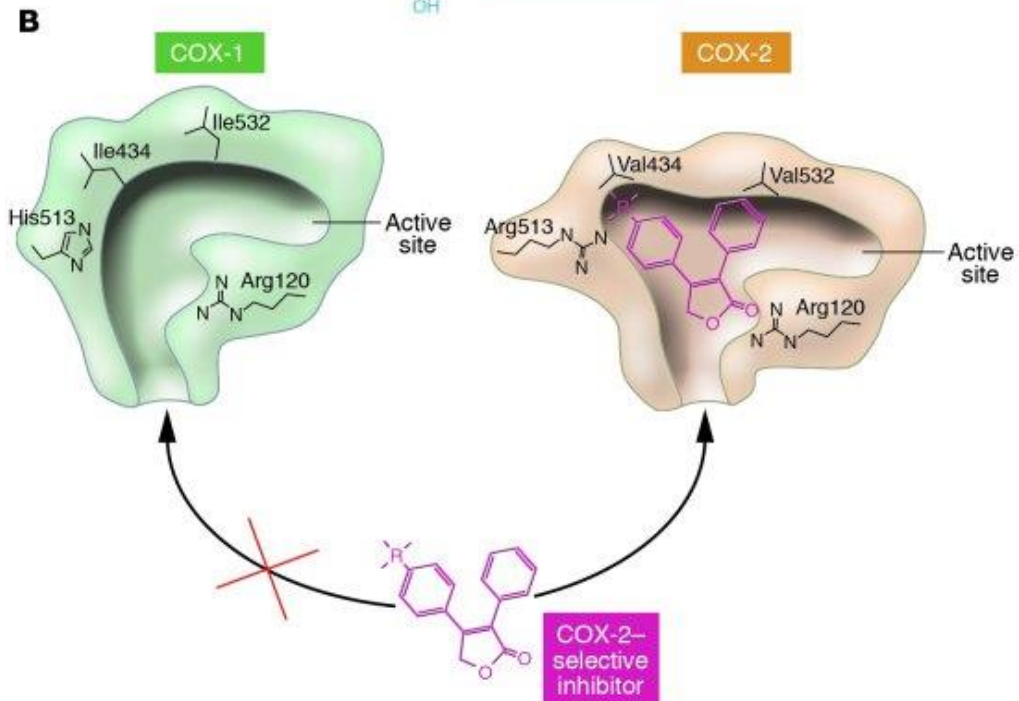
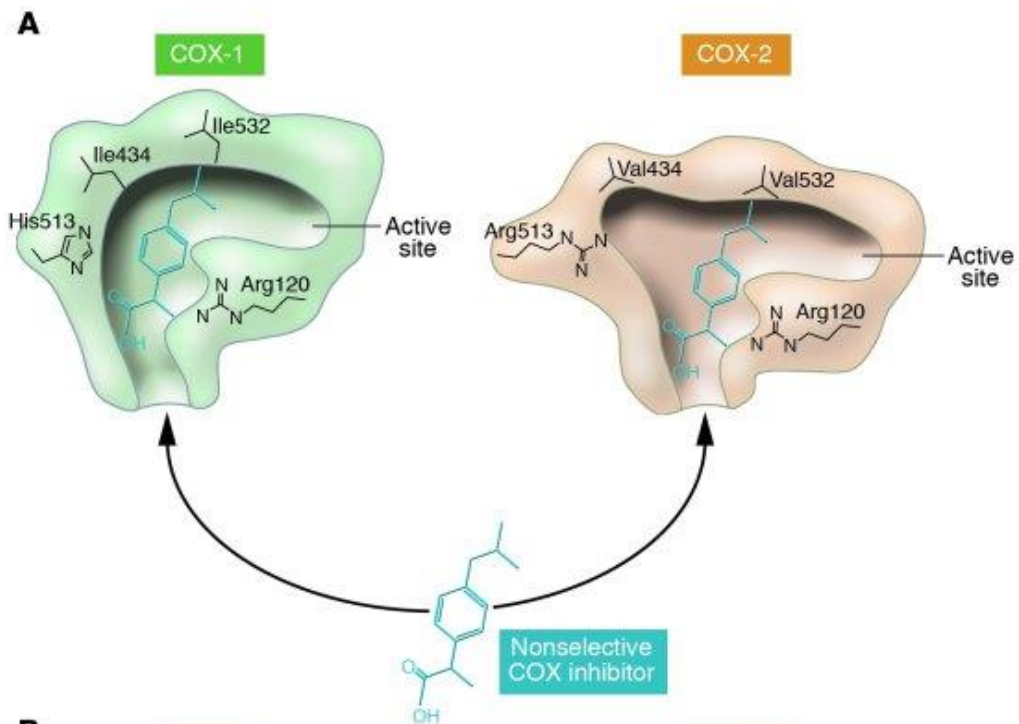
# Lovoprome NOZİNAN®

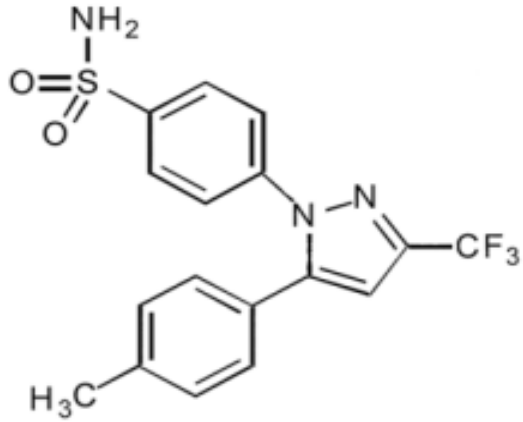


2-Metoksi-10-(2-metil-3-dimetil aminopropil)fenotiyazin

Romatizma ve kanser ağrılarında kullanılır.

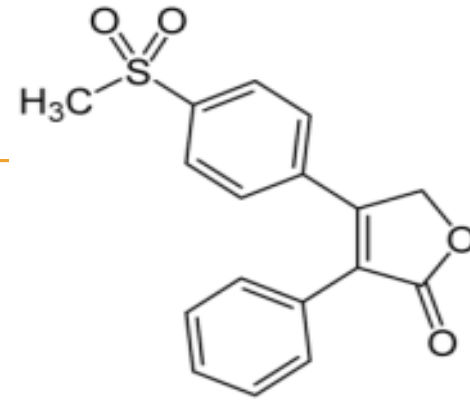
# SELEKTİF SİKLOOKSİGENAZ-2 (COX-2) İNHİBİTÖRLERİ





Selekoksib

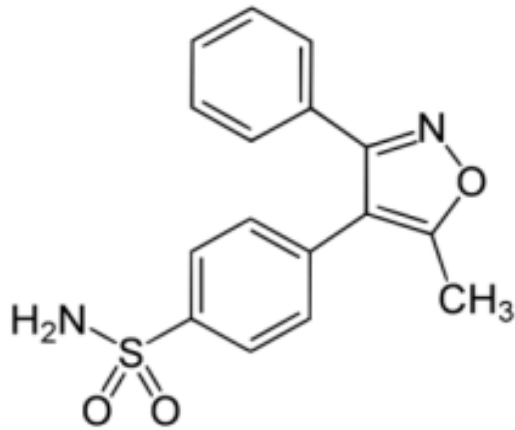
4-[5-(4-metilfenil)-3-triflorometil-1H-pirazol-1-il]benzensülfonamid



Rofekoksib

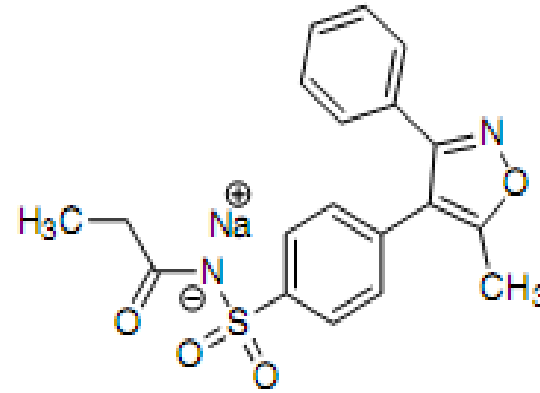
Piyasadan çekildi

4-(4'-metilsülfonilfenil)-3-fenil-2-(5H)-furanon



Piyasadan çekildi Valdekoksib

4-[5-metil-3-fenilisoksazol-4-il]benzensülfonamid



Parekoksib

N-[[4-(5-metil-3-fenilizoksazol-4-il)fenil]sülfonil]propanamid

- 
- 2004 yılında rofekoksib ve valdekoksib kalp krizi ve inme riskinde artış nedeniyle piyasadan çekilmiştir.
  - Parekoksib, valdekoksibin ön ilacıdır. En önemli yan etkisi alerjik reaksiyonlardır. FDA'dan uygun değildir raporu bulunmasına rağmen Avrupa'da kullanılmaktadır.

---

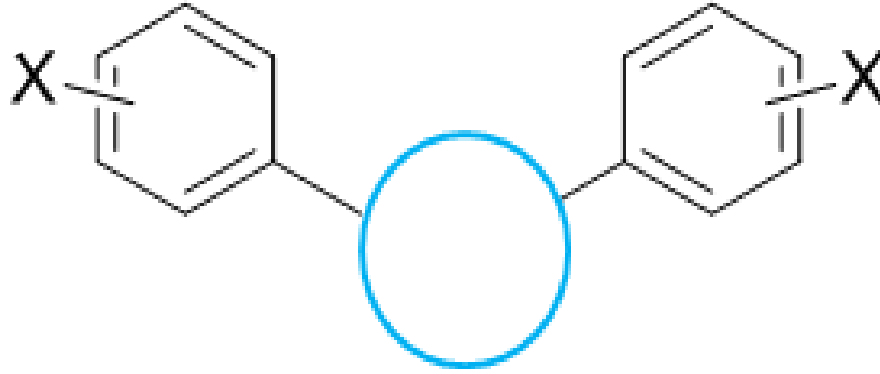
Selektif COX-2 inhibitörlerinin GI avantajları olmasına rağmen renal fonksiyon bozukluklarına ve hipertansiyona neden olabileceği, yara iyileşmesini geciktirebileceği ve kadın üreme fonksiyonları ile ilgili yan tesirlerin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir. Ayrıca selektif COX-2 inhibitörleri klasik NSAİİ'lara göre daha fazla kardiyovasküler risk taşımaktadır.

---

Selektif COX-2 inhibitörleri üzerine hala çalışmalar devam etmektedir.

Selektif COX-2 inhibitörlerinin güvenliğinin belirlenmesi için uzun süre izlenmesi gereklidir.

Hedef daha etkili ve daha güvenilir spesifik ilaçların geliştirilmesidir.

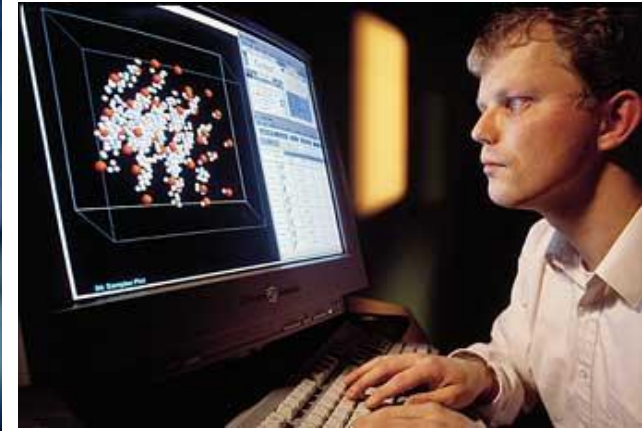


- Bileşikler, iki visinal aril yapısı taşıyan heterosiklik bir halka ile karakterizedir.
- Heterosiklik halka aromatik halkanın uzayda uygun oryantasyonundan ve enzime bağlanmasından sorumludur.

# GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

**Prof. Dr. Esin AKI**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**



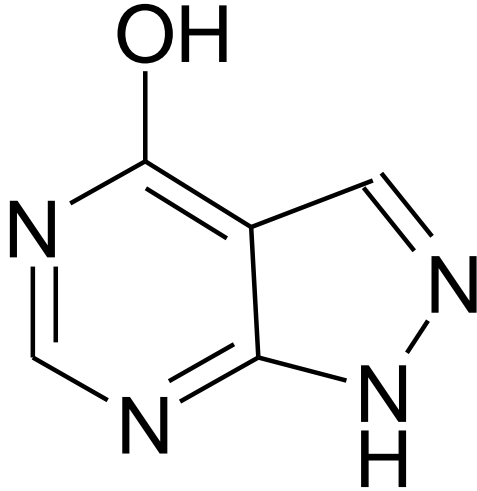
**GUT, ÜRİK ASİT METABOLİZMASININ BOZUKLUĞU SONUCU OLUŞAN HİPERÜRİSEMİ HALİ VE AKUT ARTRİT NÖBETLERİ İLE KENDİNİ GÖSTEREN KRONİK BİR HASTALIKTIR. ZAMANLA EKLEMLERDE VE BÖBREKLERDE SODYUM ÜRAT(TOFUS) BİRİKİNTİLERİ VE İDRAR YOLLARINDA ÜRAT TAŞI OLUŞUMUNA NEDEN OLUR.**

- ✘ Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar, ya vücutta ürik asit oluşumunu azaltarak(allopurinol) veya böbreklerden itirahını artırarak(ürikozürük ilaçlar) terapötik etki gösterirler.



# Allopurinol

## ÜRİKOLİZ



4-Hidroksi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin

Ürik asit oluşumunu azaltır. Ürikozürük veya antienflamatuar etkisi yoktur. Ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek, ürik asit oluşumunu engeller.