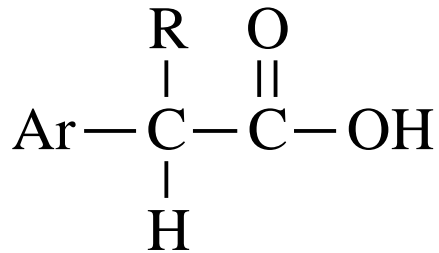


ΜΣΑΦ: ΑΡΥΛΟ- και ΕΤΕΡΟΑΡΥΛΟΑΛΚΑΝΟΪΚΑ ΟΞΕΑ

ΑΡΥΛΟ- και ΕΤΕΡΟΑΡΥΛΟΑΛΚΑΝΟΪΚΑ ΟΞΕΑ



R= H, CH₃, alkyl

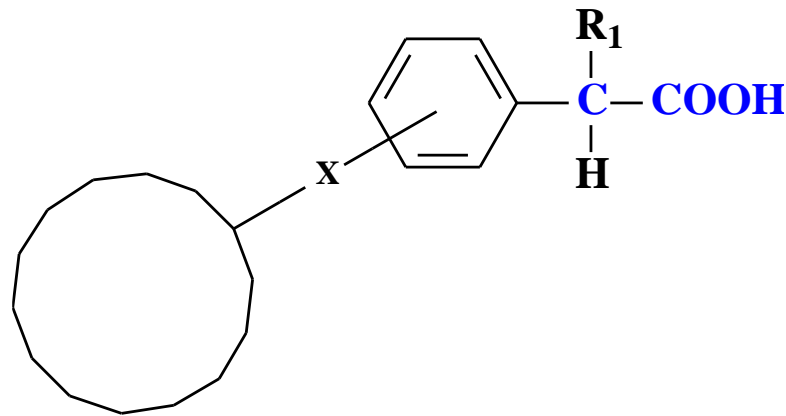
Ar= aryl, heteroaryl

Το είδος του ετερόκυκλου δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την οξύτητα.

Το α-CH₃ αυξάνει την δραστικότητα, μεγαλύτερο αλκύλιο δεν είναι ανεκτό λόγω στεreoχημικής παρεμπόδισης στο -COOH

Ταχεία απορρόφηση κατά την per os χορήγηση

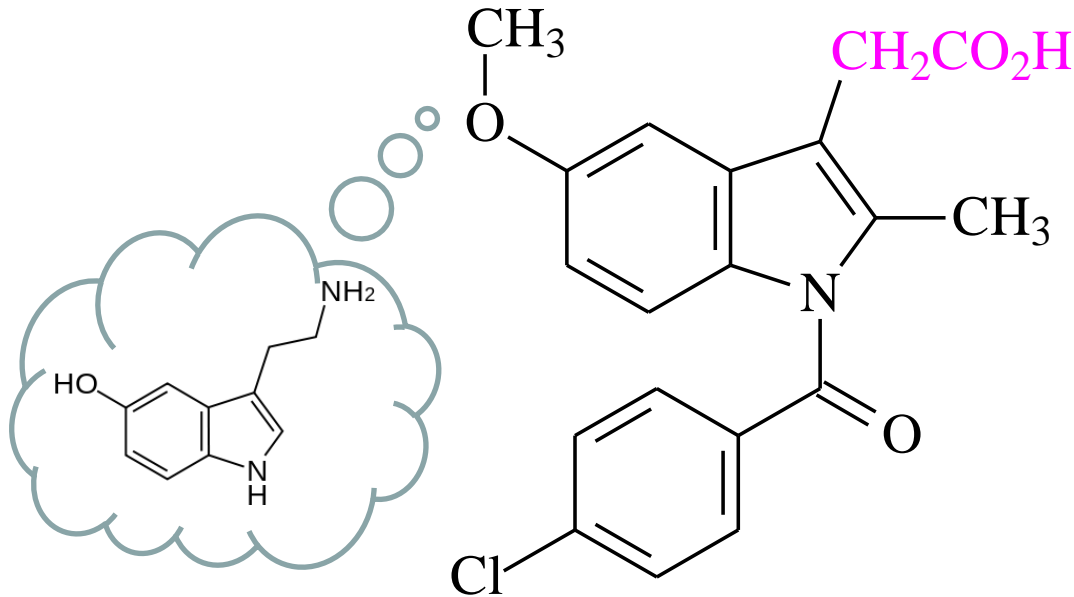
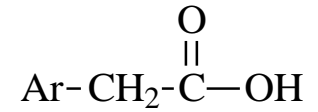
Υψηλή συγγένεια πρόσδεσης σε πρωτεΐνες πλάσματος



Υποκαταστάτες που ενισχύουν τη δραστηριότητα:

- Αυτοί που αυξάνουν τη λιποφιλία
- Αυτοί που ευνοούν τη διευθέτηση των δύο αρωματικών συστημάτων **σε διαφορετικά επίπεδα**
- Αυτοί που προσφέρουν μεταβολική σταθερότητα

Αρυλο & ετεοαρυλοξικά οξέα



ppi: 2-3h
pKa= 4.5
ppb: 97%

pKa aspirin: 3.5
pKa CH₃CO₂H: 4.76

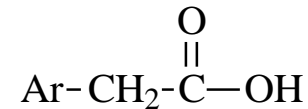
indomethacin

Υδατοδιαλυτό

Ασταθές σε αλκαλικά διαλύματα

- **COX-1** εκλεκτικό
- Ισχυρότερο αντιπυρετικό από ασπιρίνη και παρακεταμόλη
- ισχυρότερο αναλγητικό από ασπιρίνη (x10)

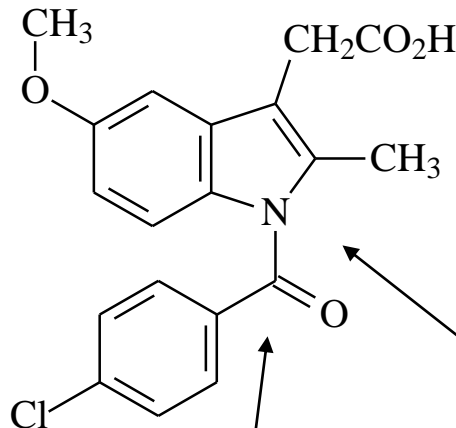
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Πλήθος 5-υποκαταστατών
συνεισφέρουν στη δραστικότητα
(F-, CH₃NH-, CH₃-, H₂C=CHO)

Απαραίτητη η παρουσία όξινης ομάδας

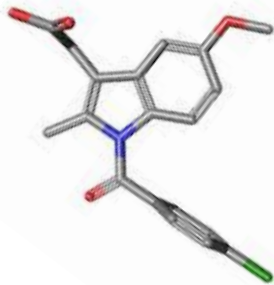
p-υποκατεστημένα τα πλέον δραστικά
(F, CF₃, CH₃S)



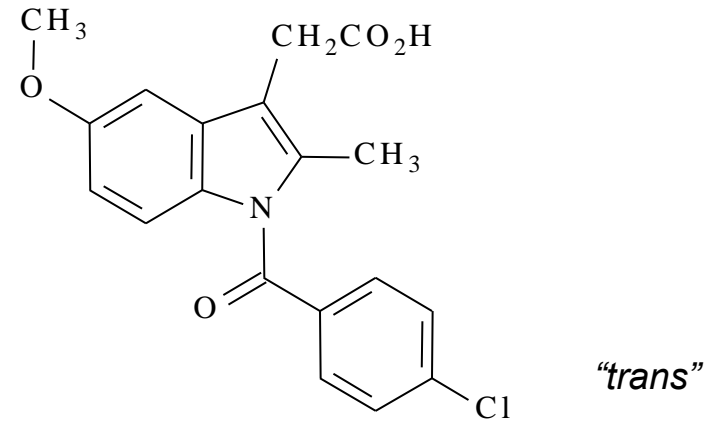
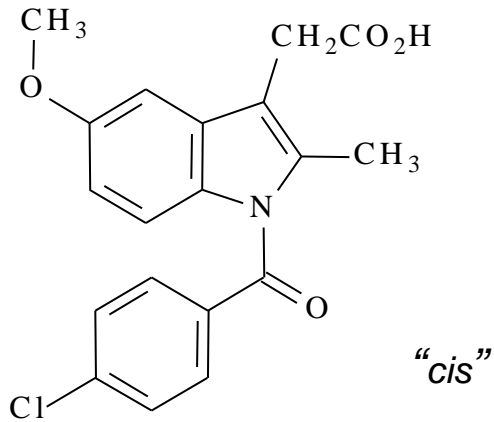
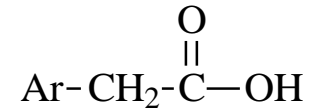
2-αλκυλομάδες προτιμότερες των 2-αρυλο-

Το ινδολικό N δεν είναι απαραίτητο

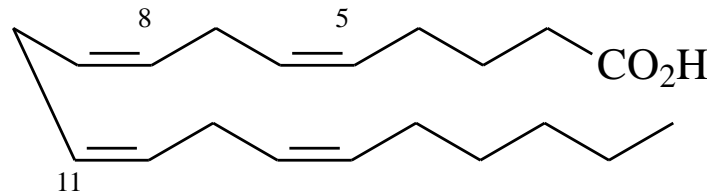
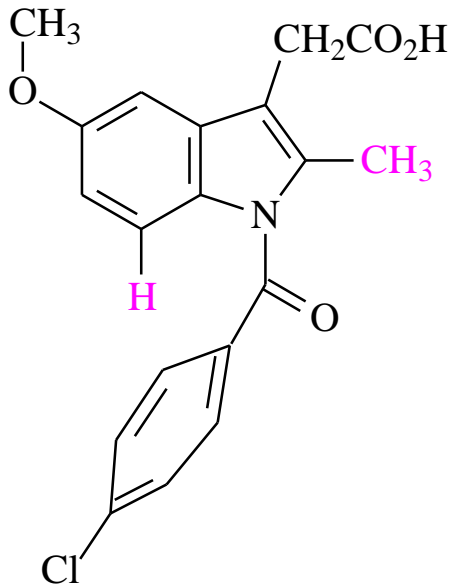
Δεν ευνοείται ο συντονισμός
Αλειφατικά ή αρυλαλκυλ-αμίδια είναι λιγότερο δραστικά



Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

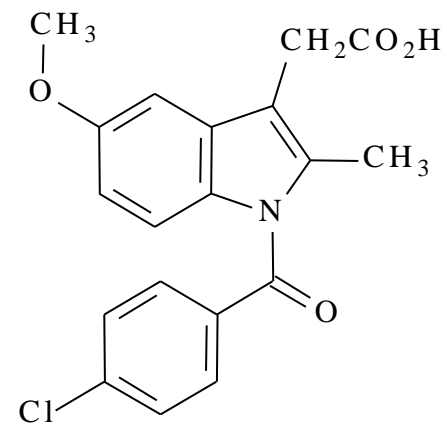
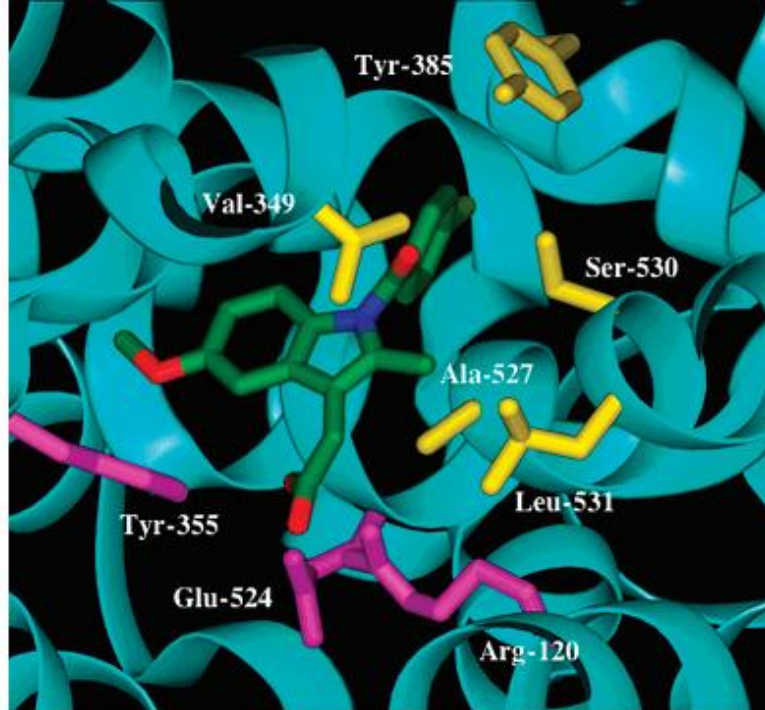


Το μεθύλιο δεν επιτρέπει την ελεύθερη περιστροφή C-N και συμβάλλει στην «σωστή» cis-διευθέτηση των δύο αρωματικών συστημάτων. Εισέρχεται σε μικρή λιπόφιλη κοιλότητα και ενισχύει τη πρόσδεση - καθορίζει την κινητική της αναστολής (ψευδο-μη αντιστρεπτός αναστολέας)

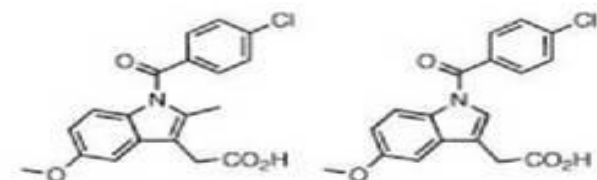
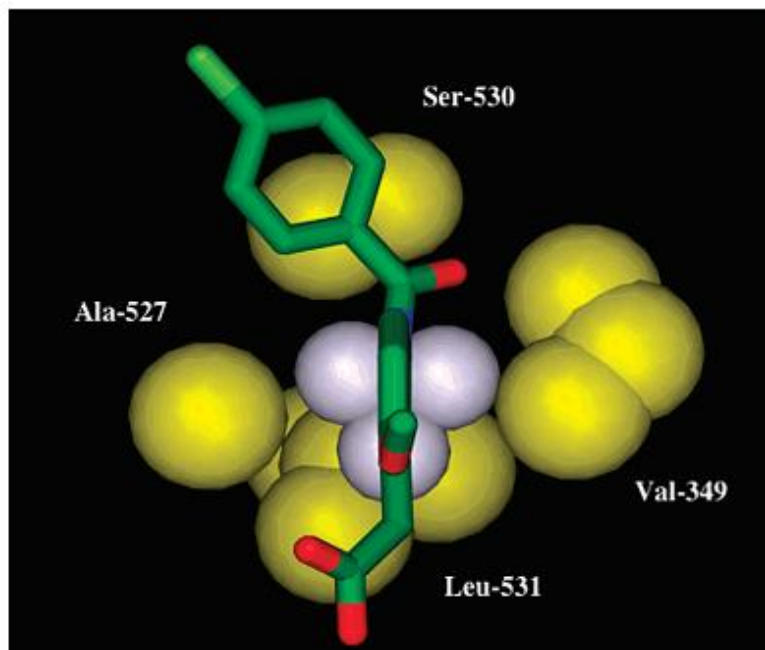


arachidonic acid

(A)



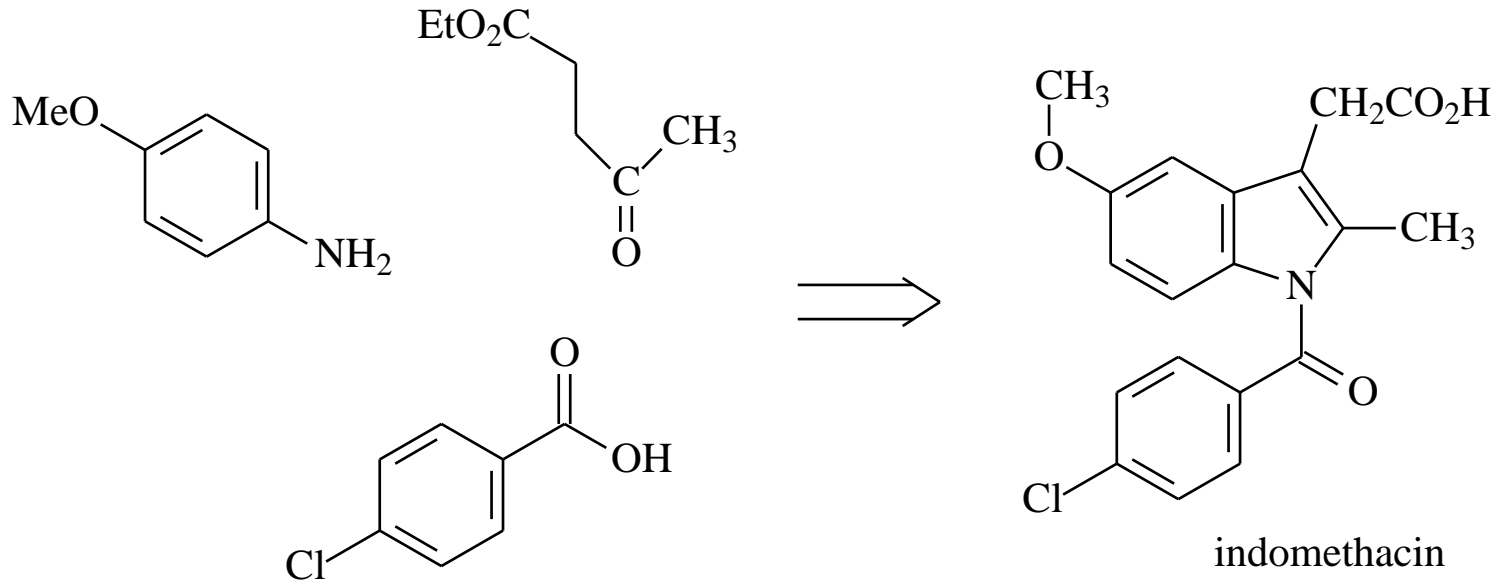
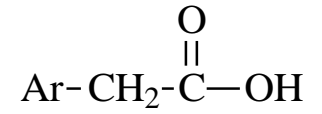
(B)



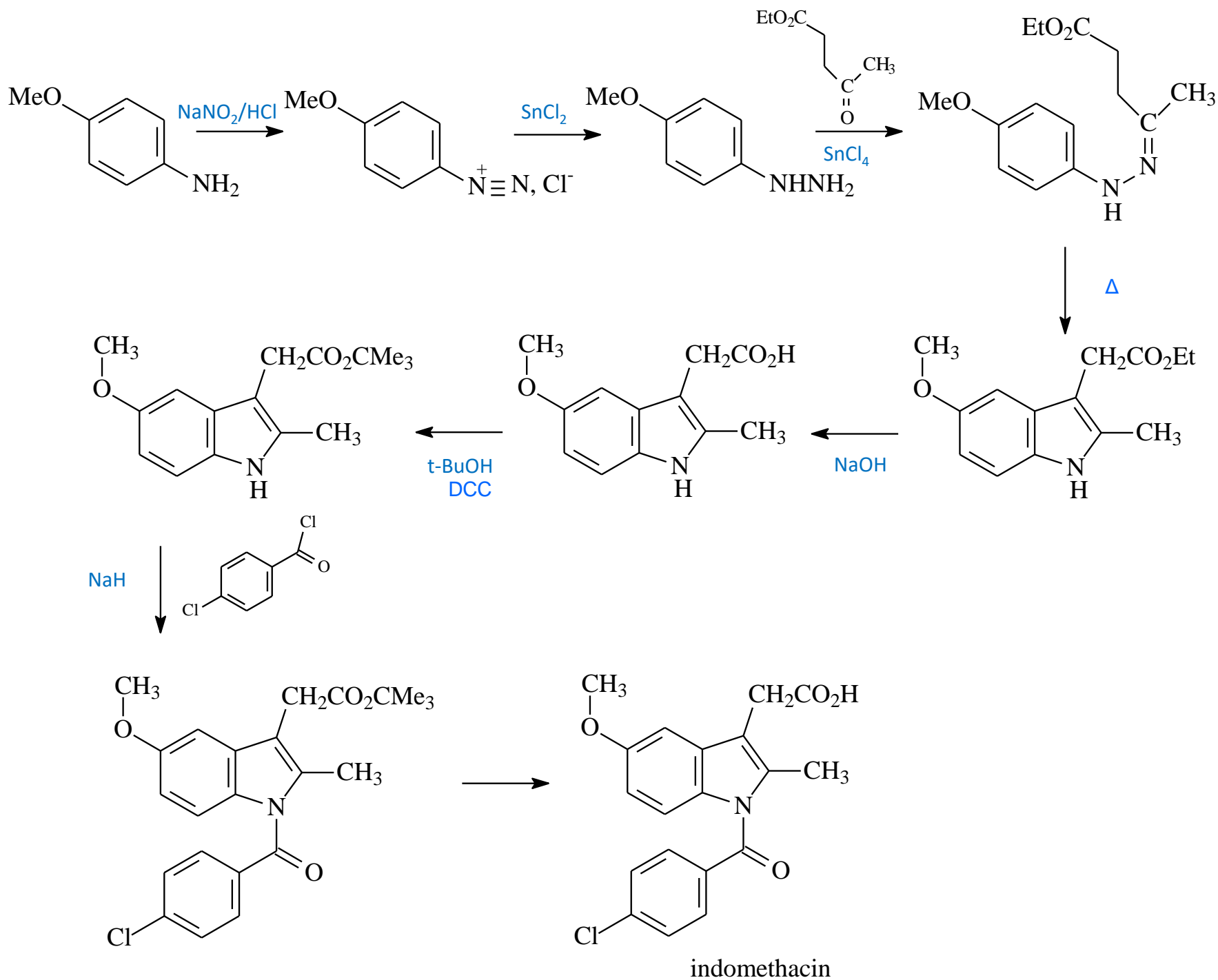
	INDO	DM-INDO
<i>COX-1</i> IC_{50}	0.04 μM	> 16 μM
<i>COX-2</i> IC_{50}	0.25 μM	4 μM

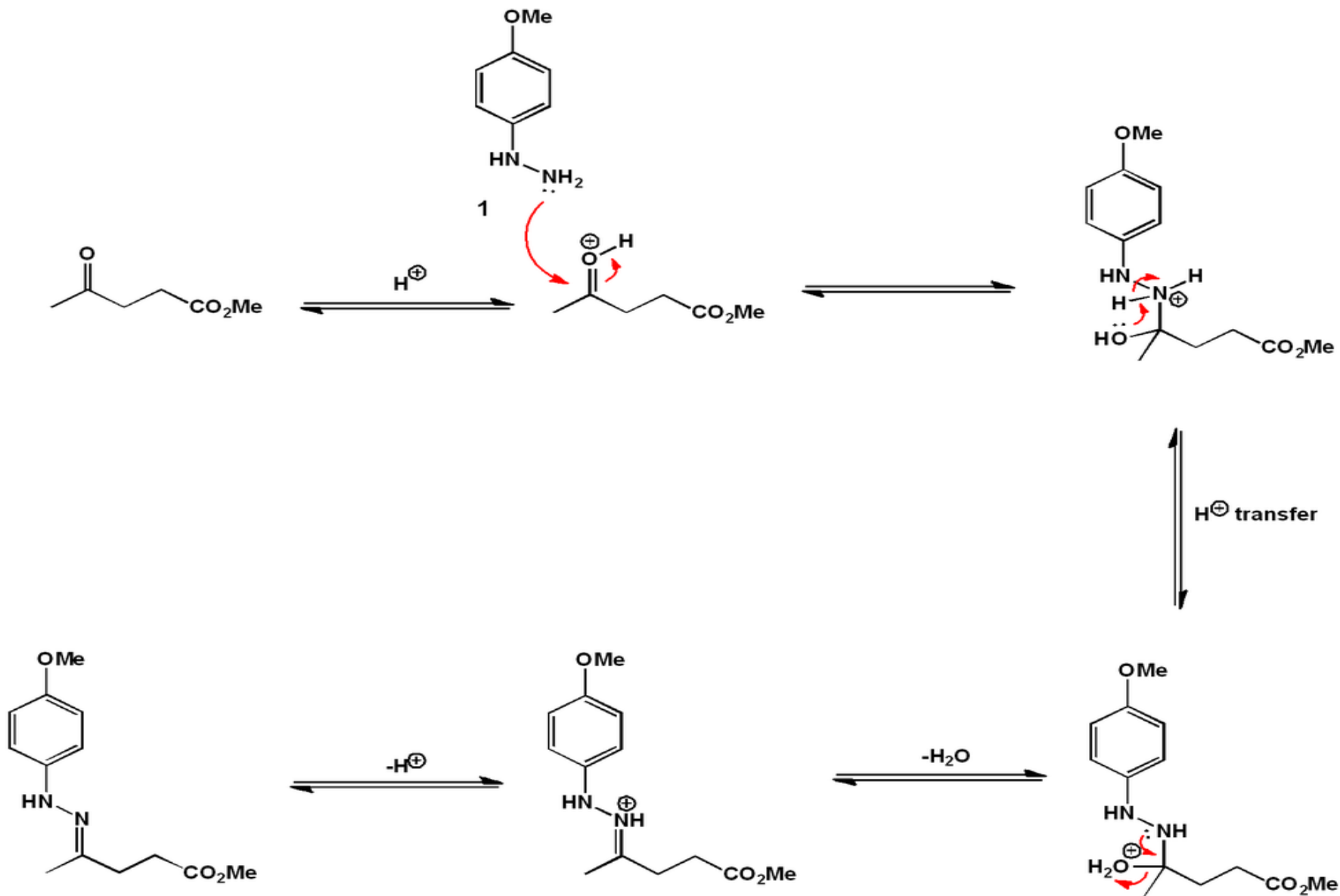
***H* 2-desmethylindomethacin δεν αναστέλλει τις κυκλοξυγονάσες**

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

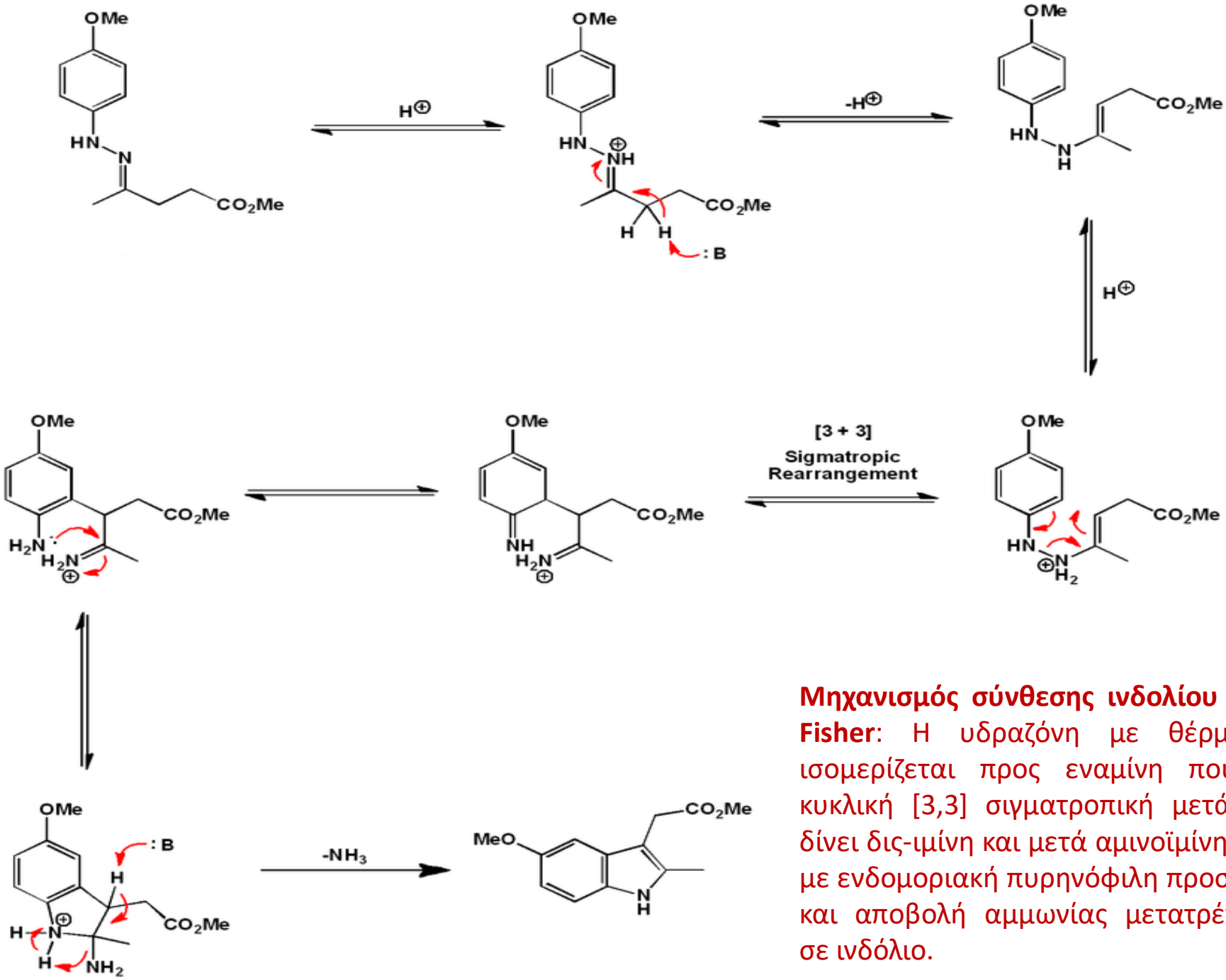


2-{1-[(4-χλωροφαινυλο)καρβονυλο] -5-μεθοξυ-2-μεθυλο-1H-ινδολ-3-υλ} οξικό οξύ



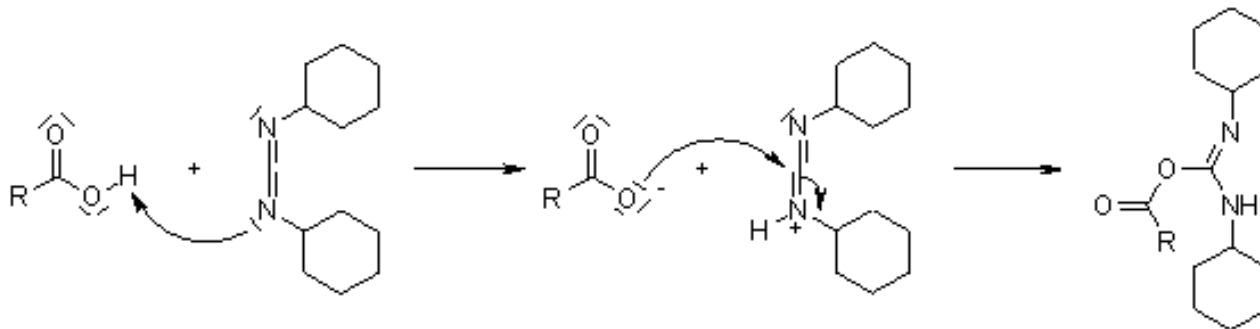


Μηχανισμός σύνθεσης ινδολίου κατά Fisher: Αρχικά σχηματίζεται σε όξινες συνθήκες η υδραζόνη με τον 4-κετοπεντανοϊκό εστέρα.

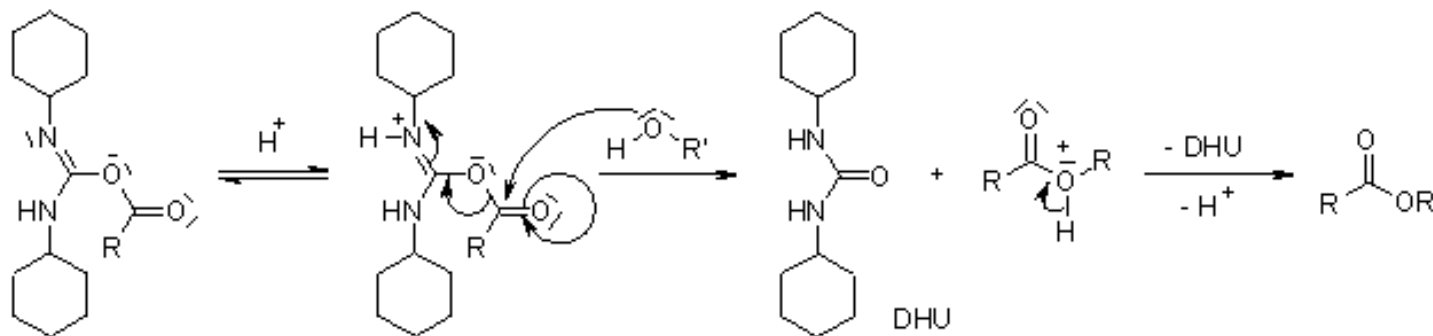


Μηχανισμός σύνθεσης ινδολίου κατά Fisher: Η υδραζόνη με θέρμανση ισομερίζεται προς εναμίνη που με κυκλική [3,3] σιγματροπική μετάθεση δίνει δις-ιμίνη και μετά αμινοϊμίνη, που με ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή και αποβολή αμμωνίας μετατρέπεται σε ινδόλιο.

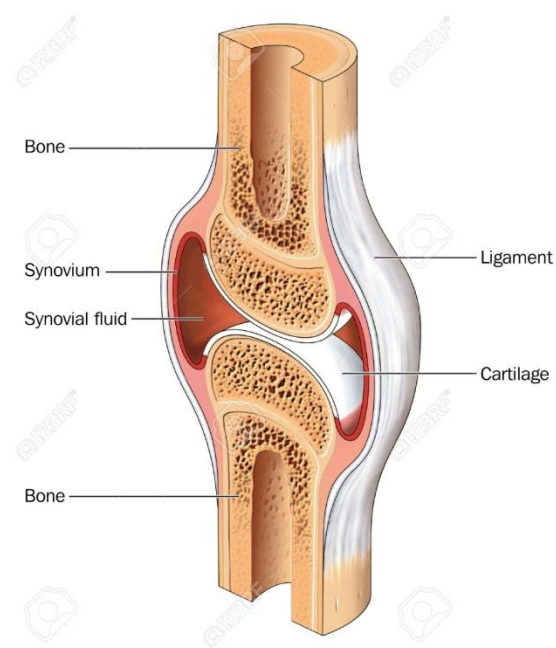
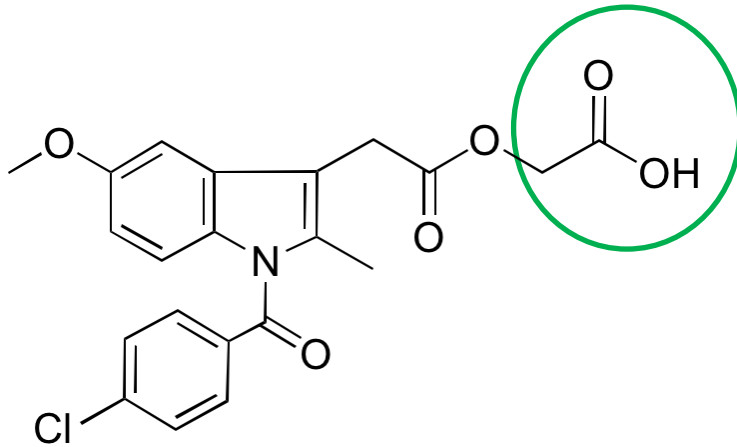
Για τον σχηματισμό του ογκώδους *tert*-βουτυλεστέρα εφαρμόζεται ήπια μέθοδος, αφού στις όξινες συνθήκες της κλασσικής εστεροποίησης η *tert*-βουτανόλη θα υποστεί απόσπαση, προς καρβοκατιόν και ισοβουτένιο.



Το **DCC (δικυκλοεξυλοκαρβοδιϊμίδιο)** θα σχηματίσει με το καρβοξυλικό οξύ την ενδιάμεση *O*-ακυλ-ισοουρία (ισοδύναμη με ανυδρίτη οξέος).

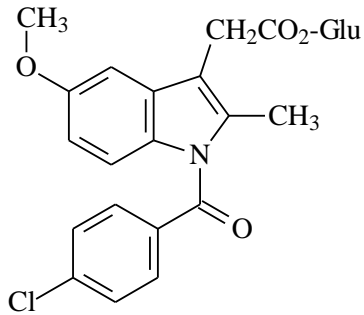
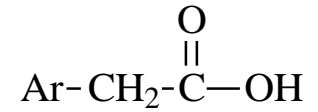


Η αλκοόλη αντιδρά πλέον εύκολα με το ενεργοποιημένο οξύ και λαμβάνεται τελικά ο *tert*-βουτυλεστέρας και η σταθερή δικυκλοεξυλουρία.

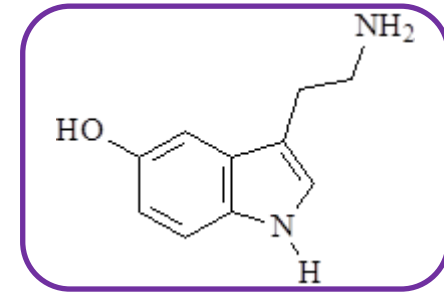
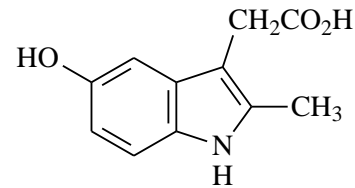
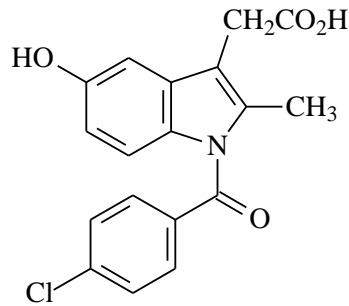
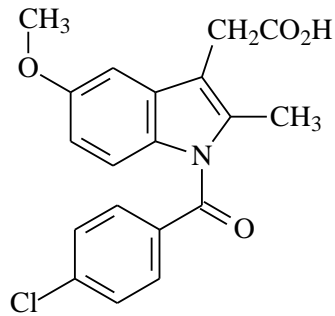


Acemetacin

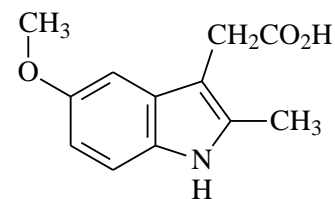
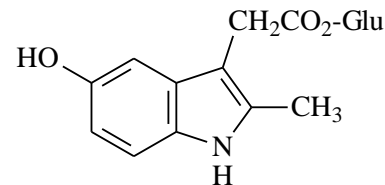
Ο 2-υδροξυοξικός (γλυκολικός) εστέρας της indomethacin χρησιμεύει ως προφάρμακο, επειδή επιτυγχάνει σημαντικά επίπεδα του φαρμάκου στο αρθρικό υγρό



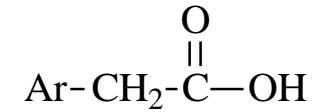
- **O-απομεθυλίωση** → ανενεργός μεταβολίτης
- **N-απακυλίωση** (επιδεκτικό, λόγω μειωμένου συντονισμού)
- **γλυκουρονυλίωση** σε καρβοξύλιο + φαινολικό OH



Υδρόλυση αμιδίου

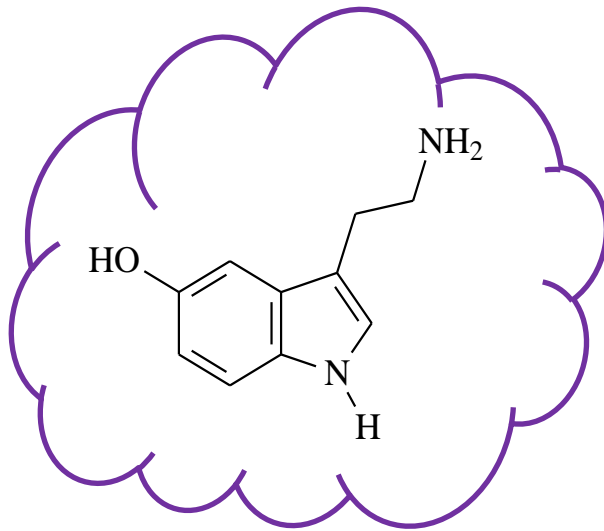


Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από:

- γαστρεντερικό (ναυτία, διάρροια, έλκη)
- ΚΝΣ (πονοκέφαλος, εμβοή, ίλιγγοι, σύγχυση, κατάθλιψη, παραισθήσεις)

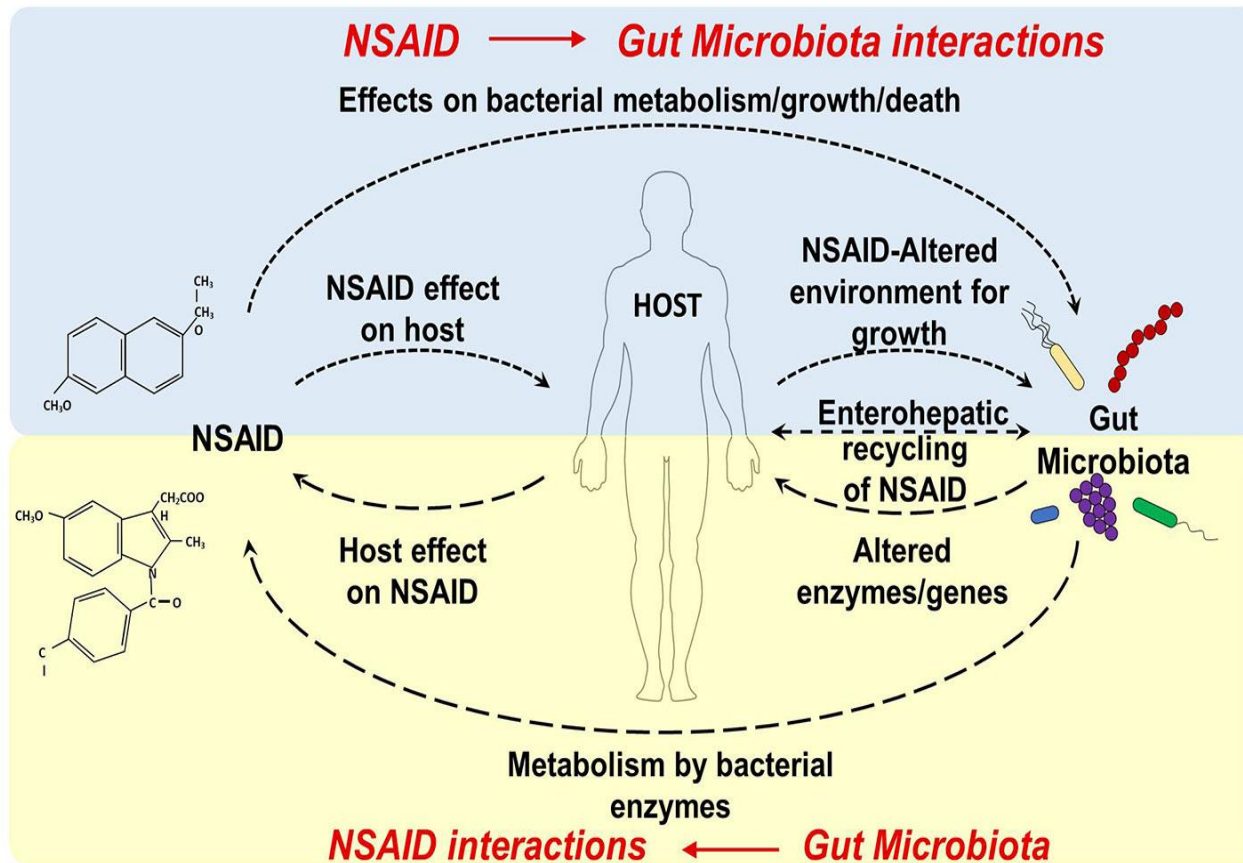


Δεν συνιστάται ως απλό αναλγητικό

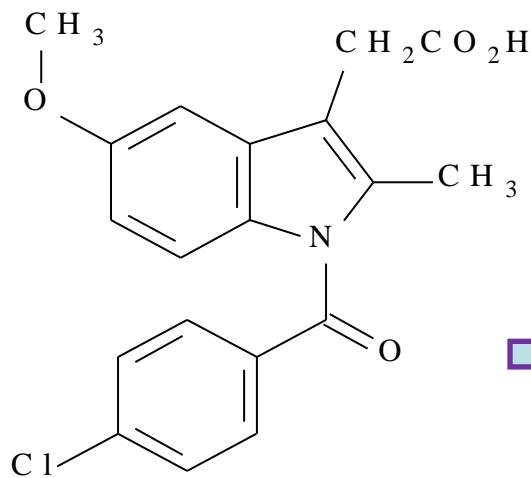
Χρησιμοποιείται στη θεραπεία
ρευματοειδούς + οξείας ουρικής αρθρίτιδας

- αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας
- οστεοαρθρίτιδας

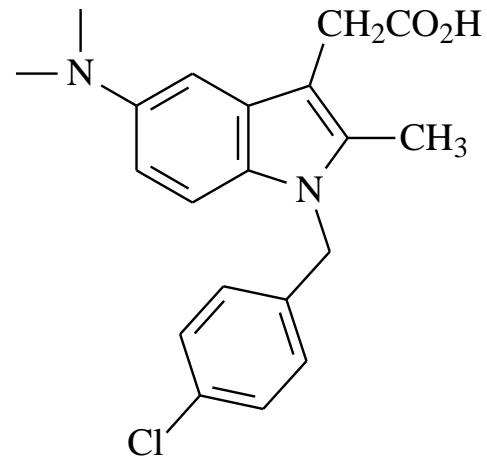
25-75 mg



Η γαστροτοξικότητα των COX 1 εκλεκτικών ΜΣΑΦ εξαρτάται από τη δοσολογία και τη διάρκεια της θεραπείας. Συνδέεται μεταξύ άλλων με την **εκλεκτική μείωση της βιοσύνθεσης της PGE2**. Συντελούν κ.α. μηχανισμοί, όπως διαταραχή της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Εκτός της εξέλκωσης, επάγονται **βλάβες στο εντερικό βλεννογόνο** (εντεροπάθεια) σημαντικότερη απ' ότι νομίζαμε, ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (εξετάσεις με κάμερα κάψουλας ενδοσκόπησης).



indomethacin



Βασική αμινομάδα: δεν διέρχεται εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό

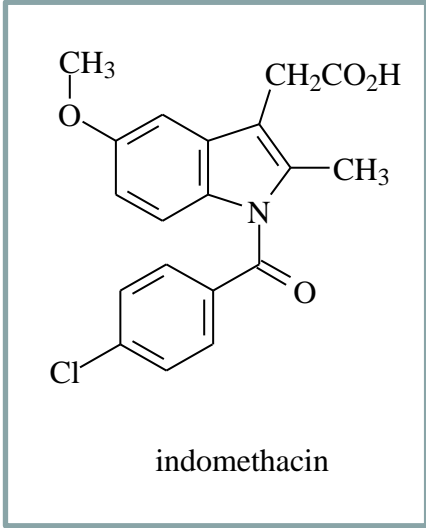
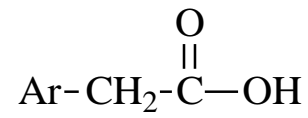
Στα υπόλοιπα: ισοδύναμο της ινδομεθακίνης

Σχεδιασμός νέων παραγώγων:

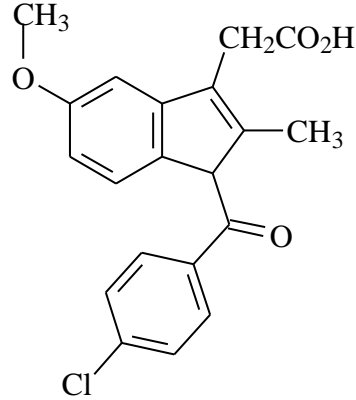
- Κατάργηση ινδολικού αζώτου
- Ισοστερής αντικατάσταση **ετεροαρωματικού αζώτου** από **μεθυλένιο** (ηλεκτρονικά ισοδύναμο)

Πρόσφατα είχε δοκιμασθεί με επιτυχία στα διβενζοκυκλοεπτατρίενια (ιμιπραμίνη → αμιτριπυλίνη)

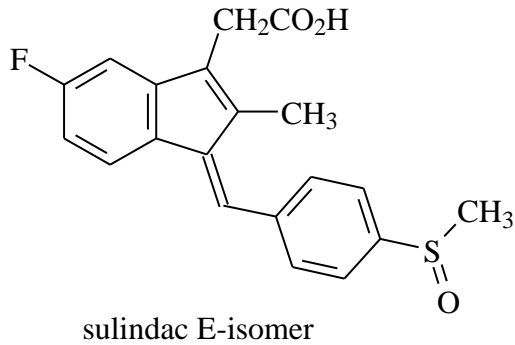
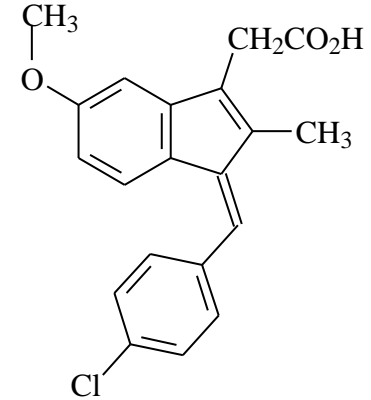
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



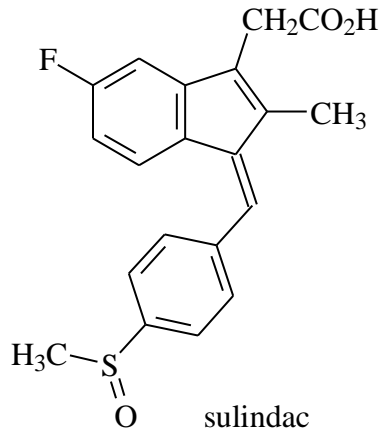
Αντιφλεγμονώδες με **λιγότερες παρενέργειες (ΚΝΣ)**
Χαμηλή υδατοδιαλυτότητα με κίνδυνο κρυσταλλουρίας



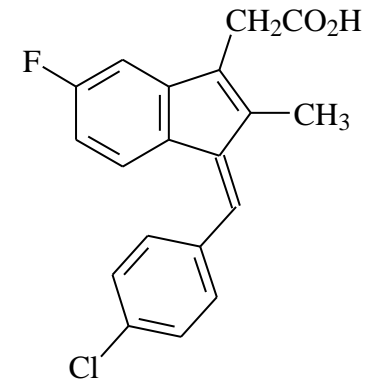
Σχετική διατήρηση δραστηριότητας (Χ0.5)
Δυσδιαλυτότητα φαρμάκου + Γλυκουρονιδίου
κίνδυνος κρυσταλλουρίας



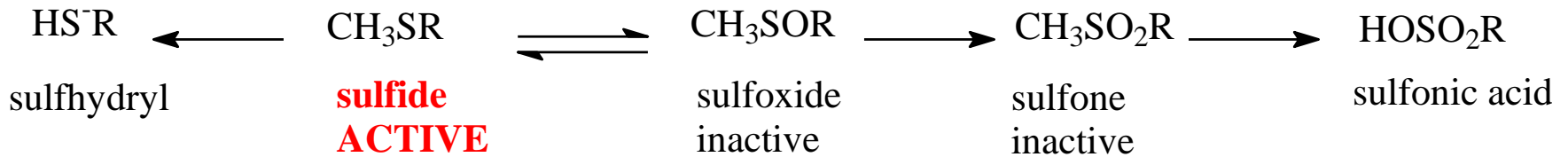
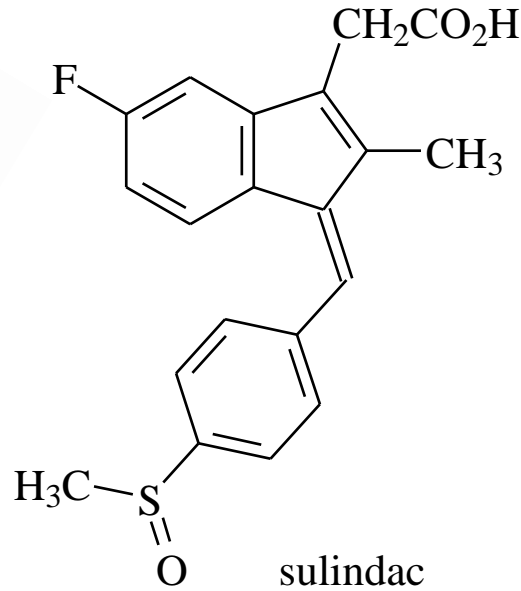
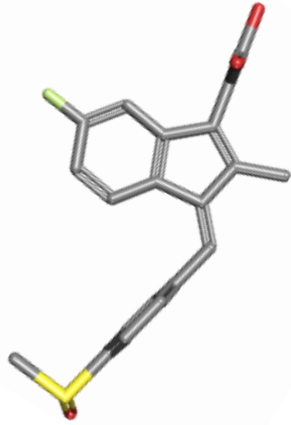
Σημαντικά **μικρότερη δράση**
από το Z-ισομερές



Βελτίωση υδατοδιαλυτότητας

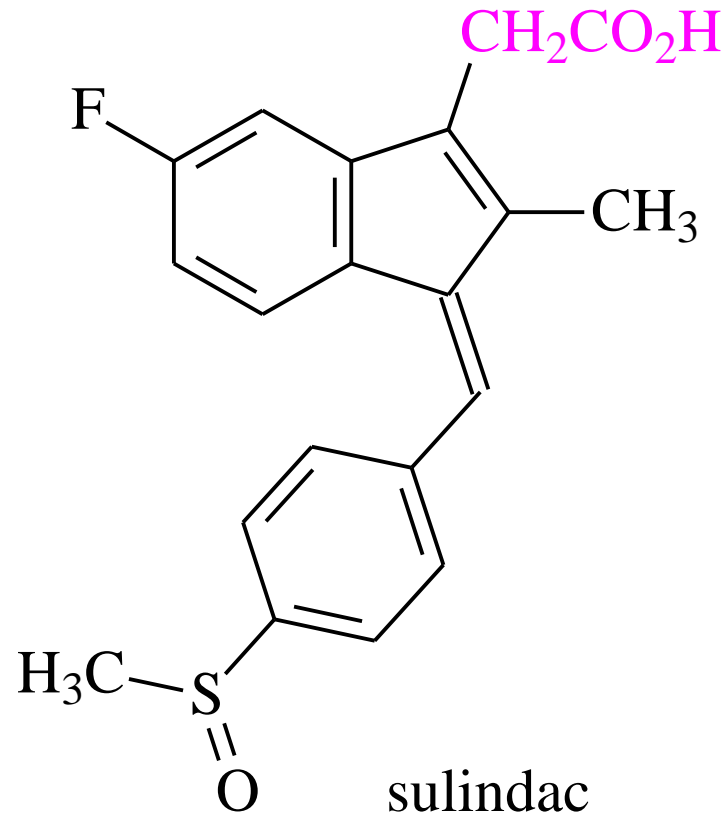
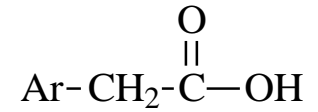


Αυξημένη αναλγητική δράση
F για μεταβολική σταθερότητα
Το CH₃ παραμένει



Εισαγωγή πολικής ομάδας με την προσδοκία ευδιαλυτότητας. Όμως, η ομάδα αυτή είναι μεταβολικά ευπαθής και *το sulindac λειτουργεί ως προφάρμακο.*

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

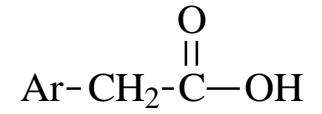


ppi: 2-4h
pKa= 4.5
ppb: 93%

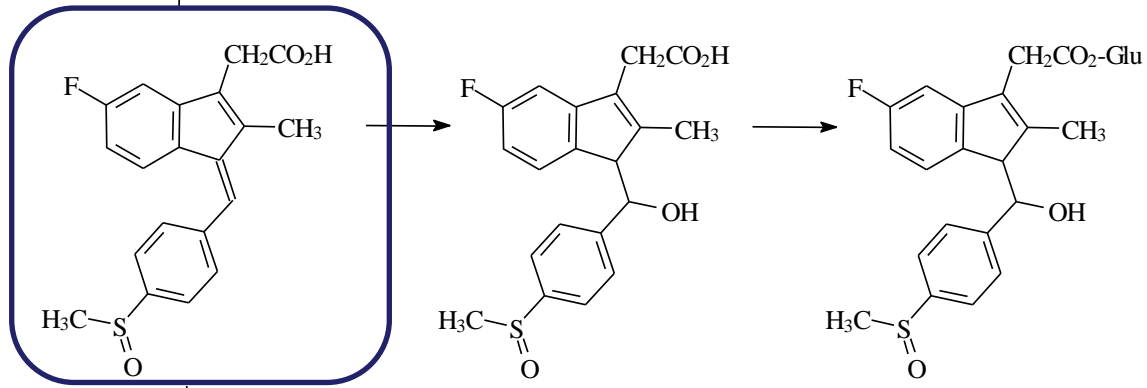
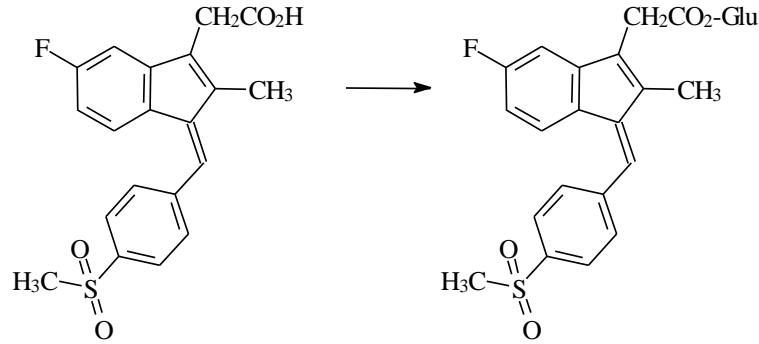
Υδατοδιαλυτό μόνο σε αλκαλικό pH
Σταθερό σε αλκαλικά διαλύματα

Ισοδύναμη αναλγητική δράση με indomethacin,
50% αντιφλεγμονώδης, αντιπυρετική

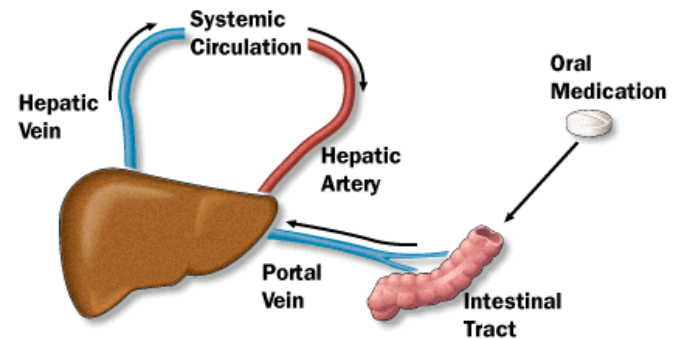
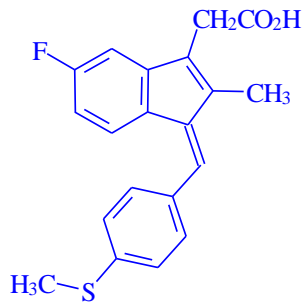
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



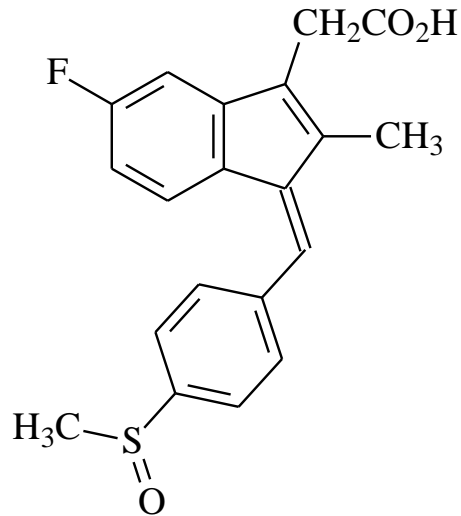
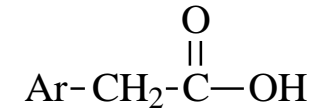
ανενεργή
σουλφόνη



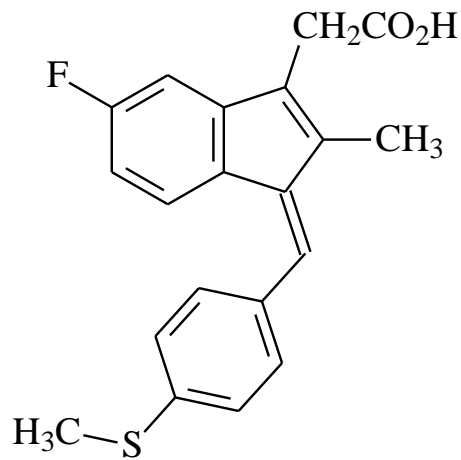
Μεταβολισμός του sulindac



Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



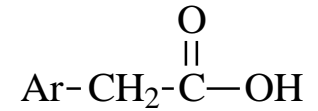
Δεν αναστέλλει τη βιοσύνθεση προσταγλανδινών
και **δεν ερεθίζει σημαντικά το γαστρεντερικό**



COX-1, COX-2 αναστολέας
Δραστικότερο (X 50)

Σταθερότερο (2πλάσιος t_{1/2}=16h από το προφάρμακο)

Ισχυρή σύνδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος



Συνολικά: Λιγότερες **ανεπιθύμητες ενέργειες / τοξικότητα** από τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ

- γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, δυσπεψία, διάρροια)
- ΚΝΣ (πονοκέφαλοι, ζάλη)

Κίνδυνος ηπατοτοξικότητας

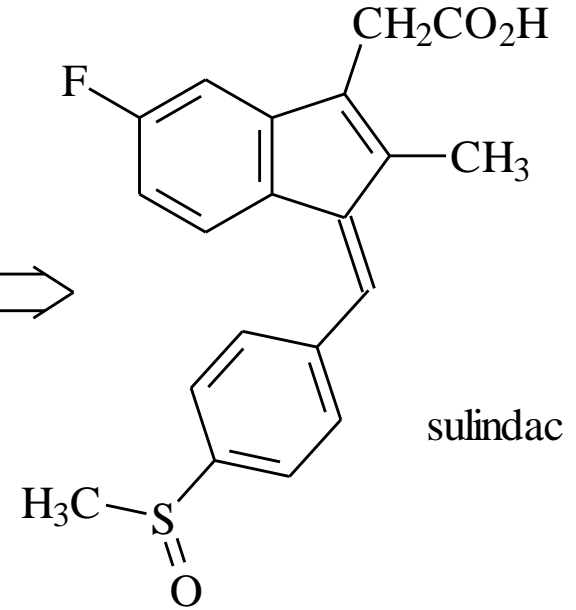
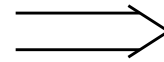
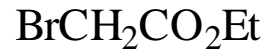
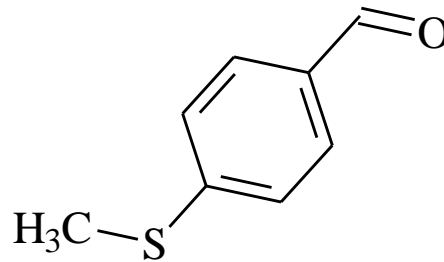
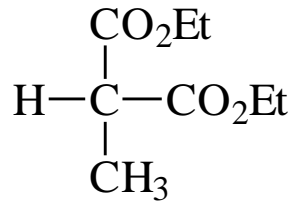
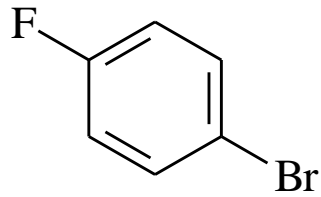
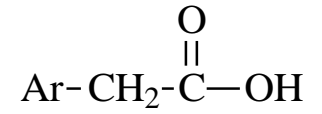
Χρησιμοποιείται σε θεραπεία **παρατεταμένης διάρκειας:**

- ρευματοειδούς και οξείας ουρικής αρθρίτιδας
- αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας
- οστεοαρθρίτιδας

400 mg/ημέρα

Προστατευτικό έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

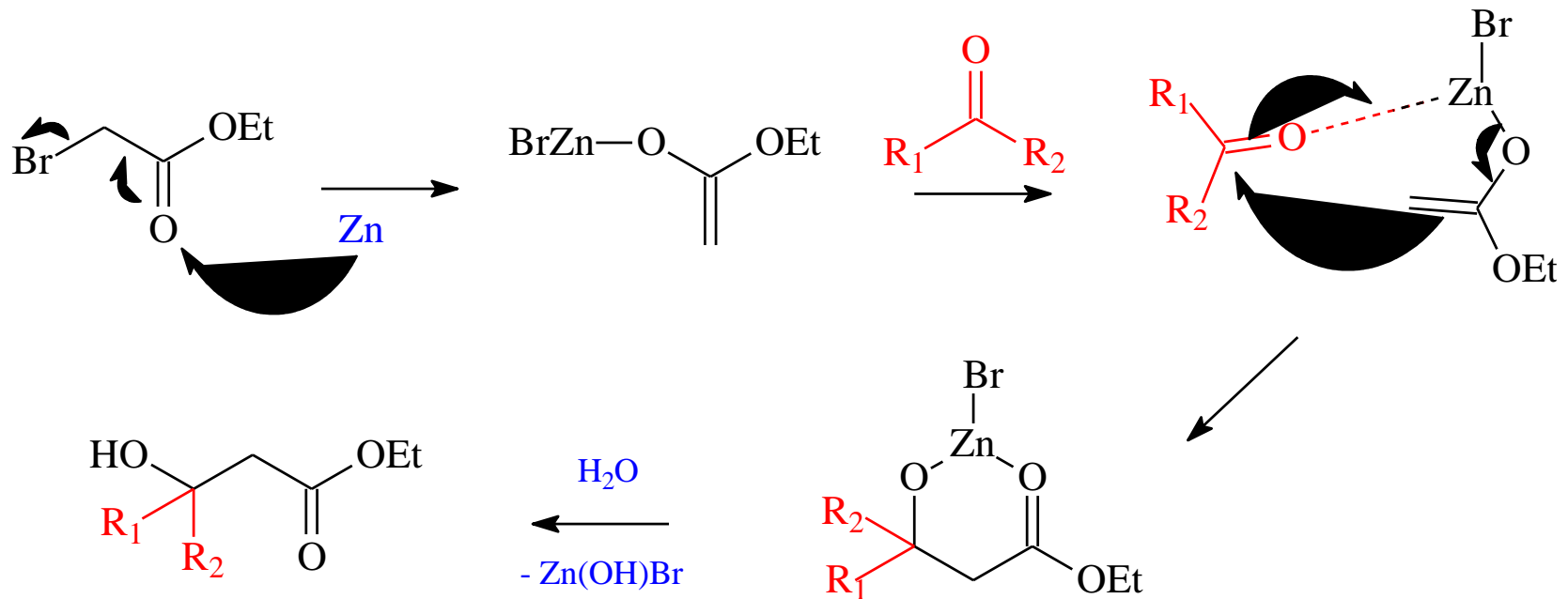


sulindac

sulindac

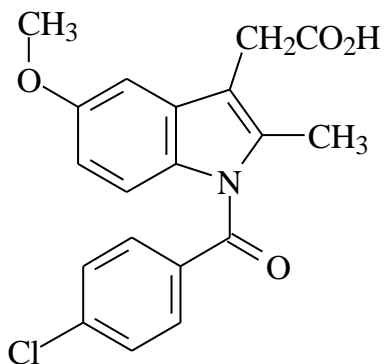
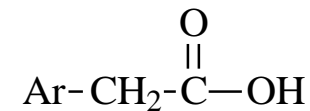
{(1Z)-5-φθορο-2-μεθυλο-1-[4-(μεθυλοσουλφινυλο)βενζυλιδενο]-1H-ινδεν-3-υλ} οξικό οξύ

Μηχανισμός αντίδρασης Reformatsky

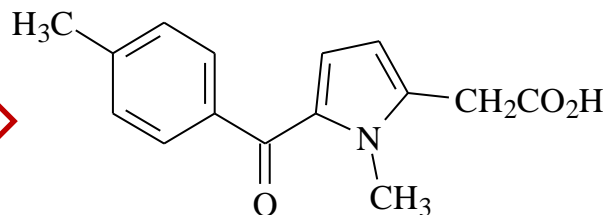


Τα οργανοψευδαργυρικά αντιδραστήρια αντιδρούν εκλεκτικά με καρβονύλια κετόνης/αλδεΐδης, παρουσία εστέρα: σύνθεση β -υδροξυοξέων

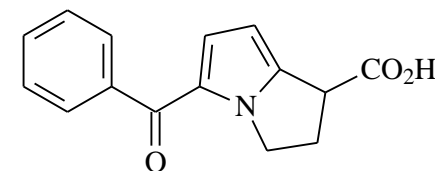
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



indomethacin

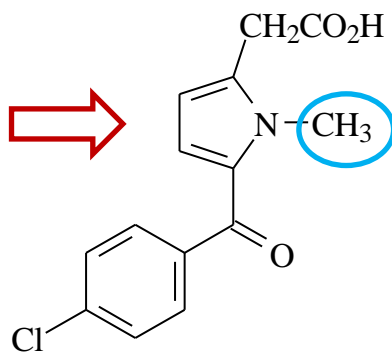
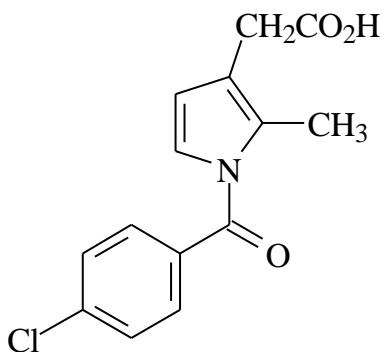


tolmetin

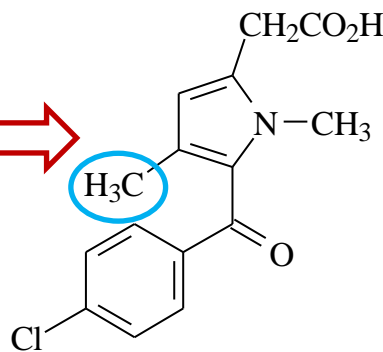


ketorolac

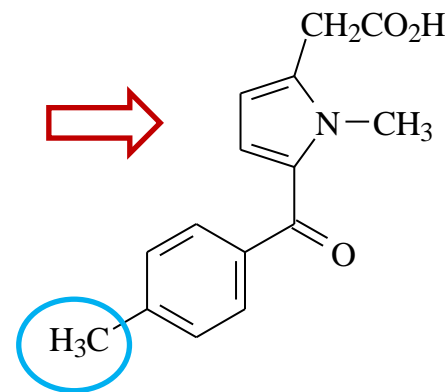
Ισχυρό αναλγητικό



Μεγαλύτερη διάρκεια δράσης



zomepirac



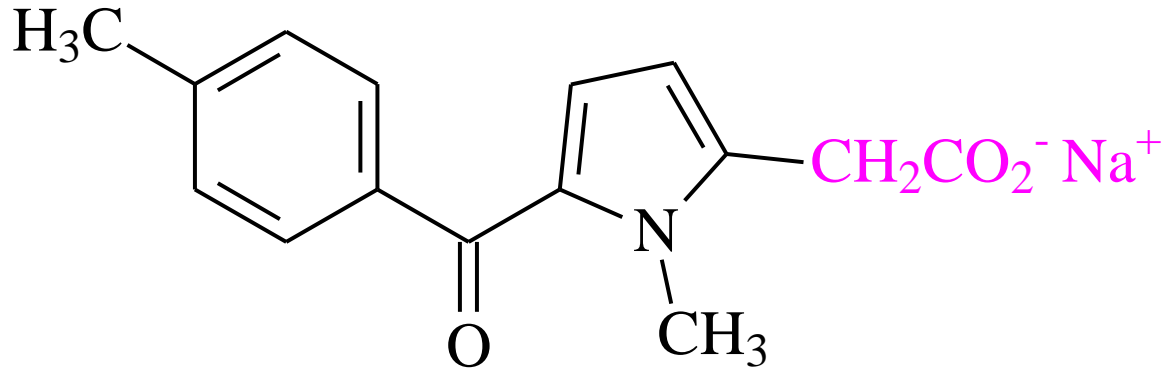
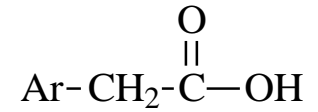
tolmetin

4πλάσια του tolmetin αναλγητική δράση

Πρόκληση σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων --

-> ΑΠΟΣΥΡΣΗ

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα: πυρρολοξικά οξέα

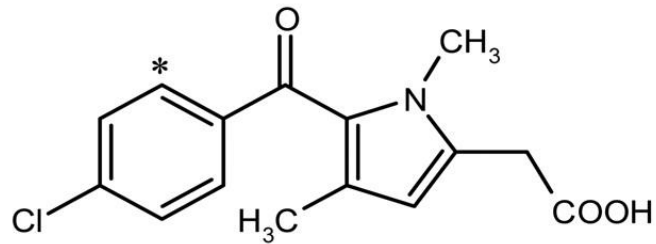


ppl: 1h
pKa= 3.5
ppb: 99%

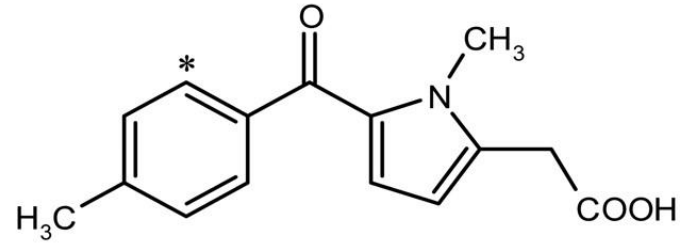
tolmetin sodium

Ασθενέστερο αντιφλεγμονώδες από indomethacin

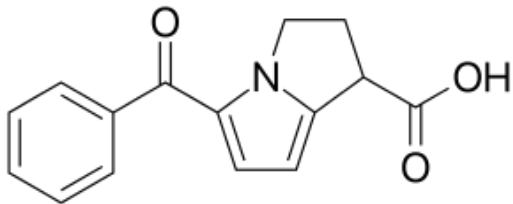
Αναστέλλει τη βιοσύνθεση PGs και τη μετανάστευση πολυμορφοπύρηνων - μειώνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών



Zomepirac (ZP)



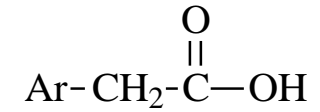
Tolmetin (TM)



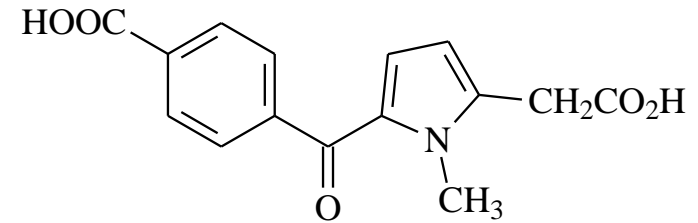
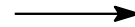
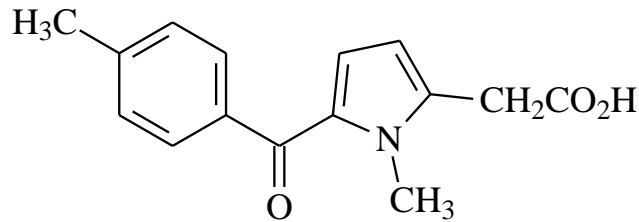
Ketorolac

Η αναλγητική δράση του ketorolac είναι ανάλογη των οπιοειδών, αλλά χορηγείται μόνο σε οξύ πόνο για διάστημα μικρότερο των 5 ημερών.

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Μικρός $t_{1/2}$ (προβλεπόμενος εξ αιτίας βενζυλικής οξείδωσης)
Ισχυρή πρόσδεση σε πρωτεΐνες πλάσματος



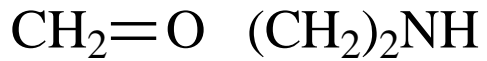
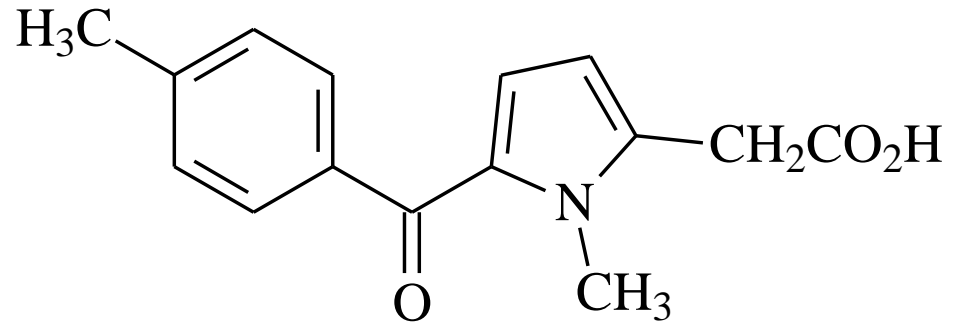
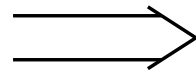
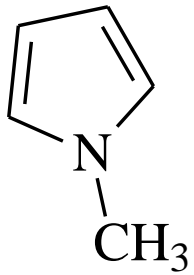
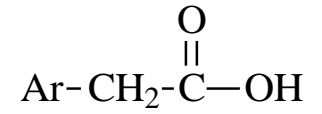
Αδρανής μεταβολίτης

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία

- ρευματοειδούς αρθρίτιδας και νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οστεοαρθρίτιδας

400 mg/3 φορές την ημέρα

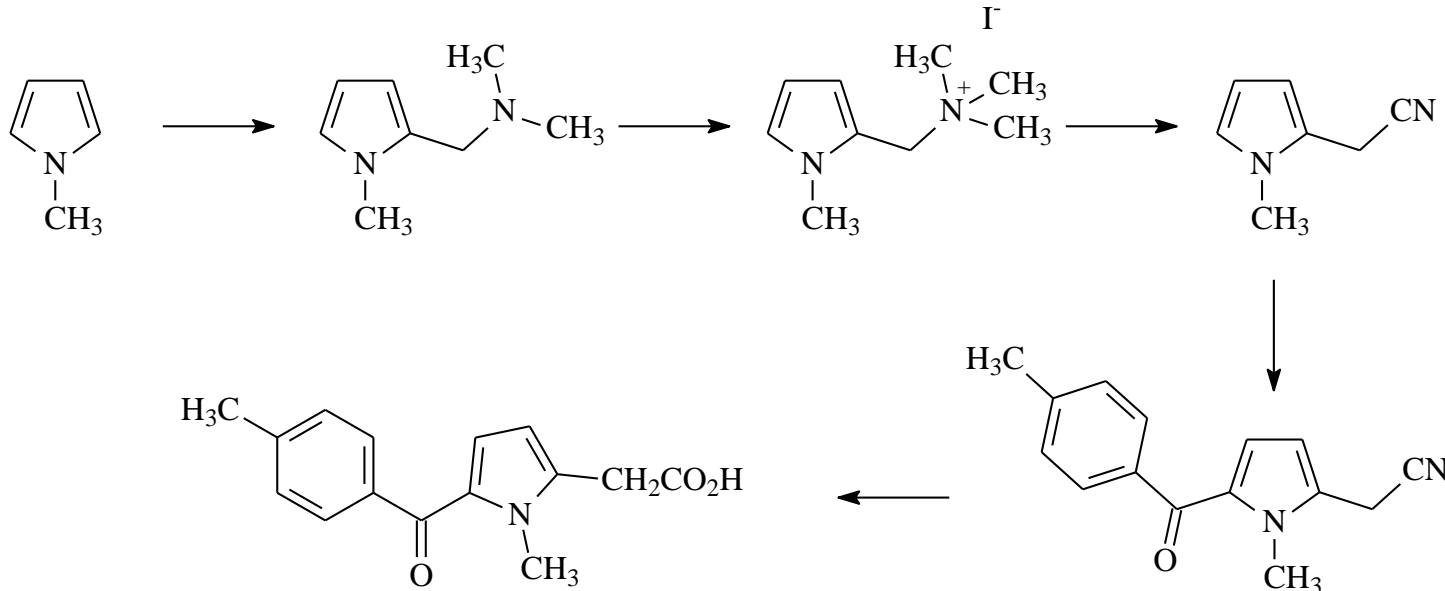
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



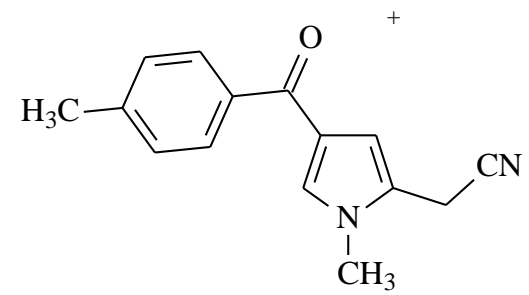
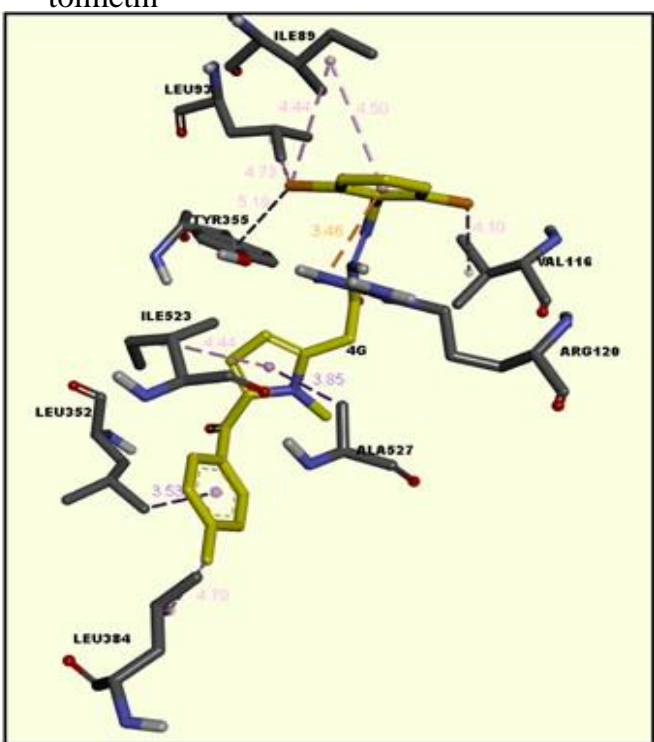
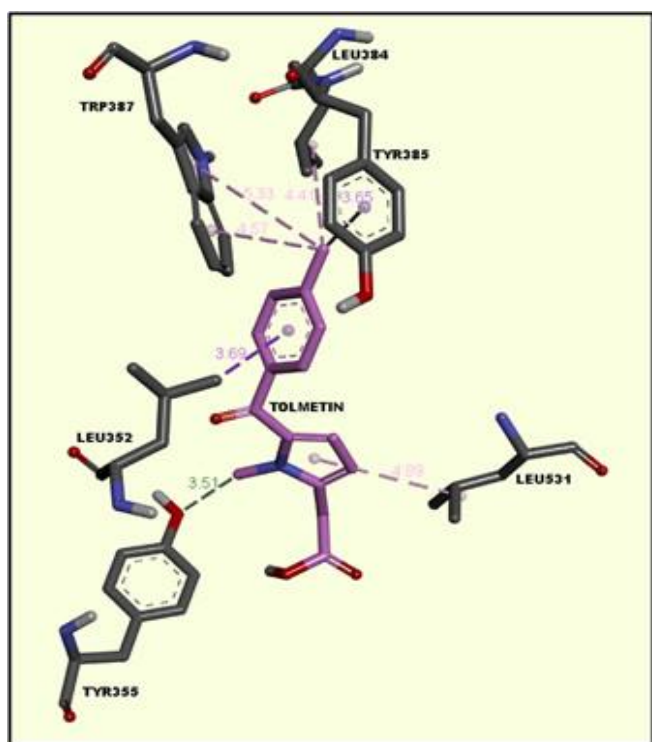
tolmetin

tolmetin

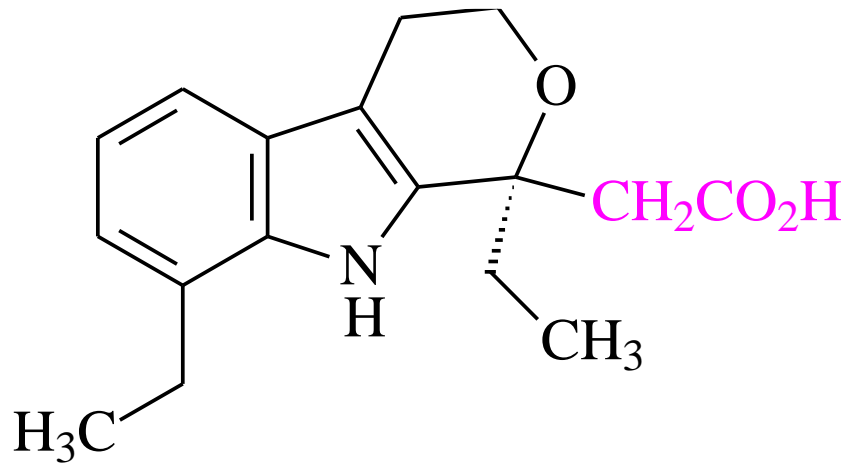
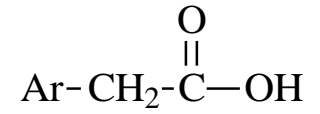
[1-μεθυλο-5-(4-μεθυλοβενζοϋλο)-1*H*-πυρρολ-2-υλ]οξικό οξύ



tolmetin



Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

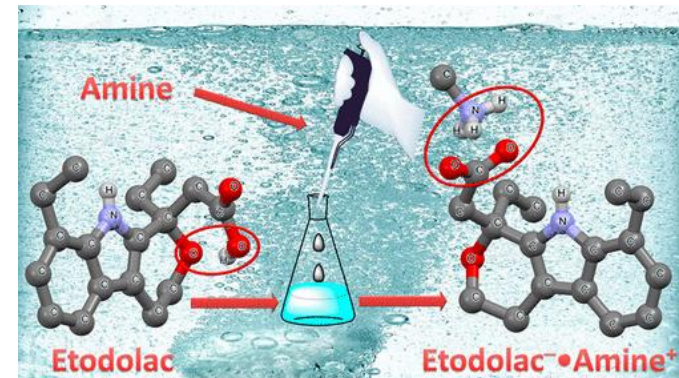


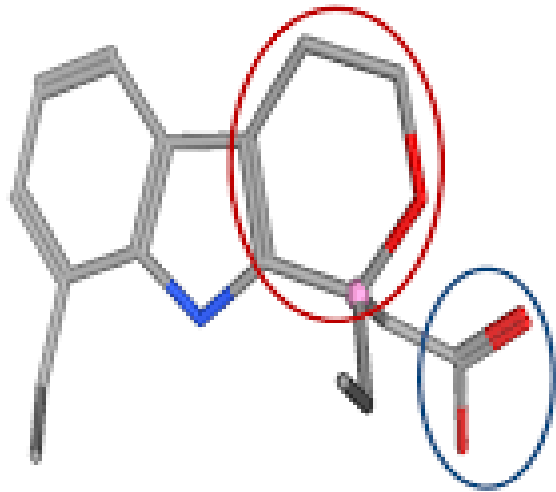
etodolac

ppl: 1-2h
pKa= 4.7
ppb: 99%

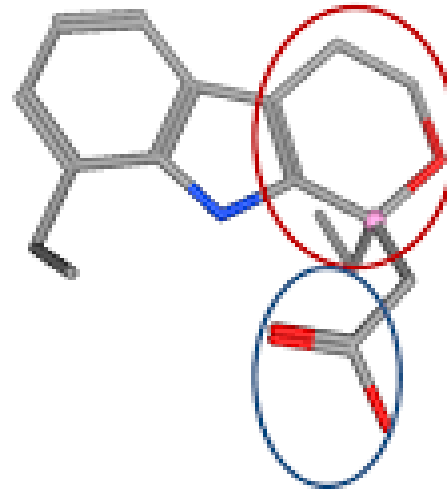
Αντιμετώπιση της οξείας & χρόνιας οστεοαρθρίτιδας

Πυρανοκαρβοξυλικό οξύ. Διαθέτει αναλγητική & αντιπυρετική δράση



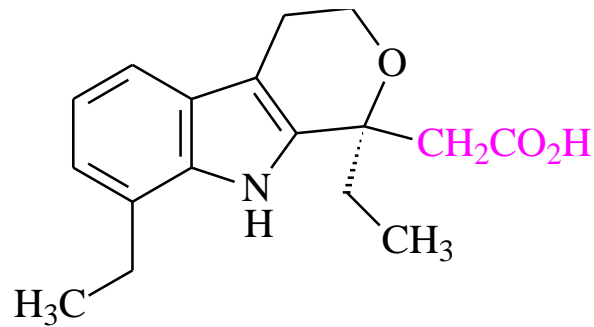


R-etodolac



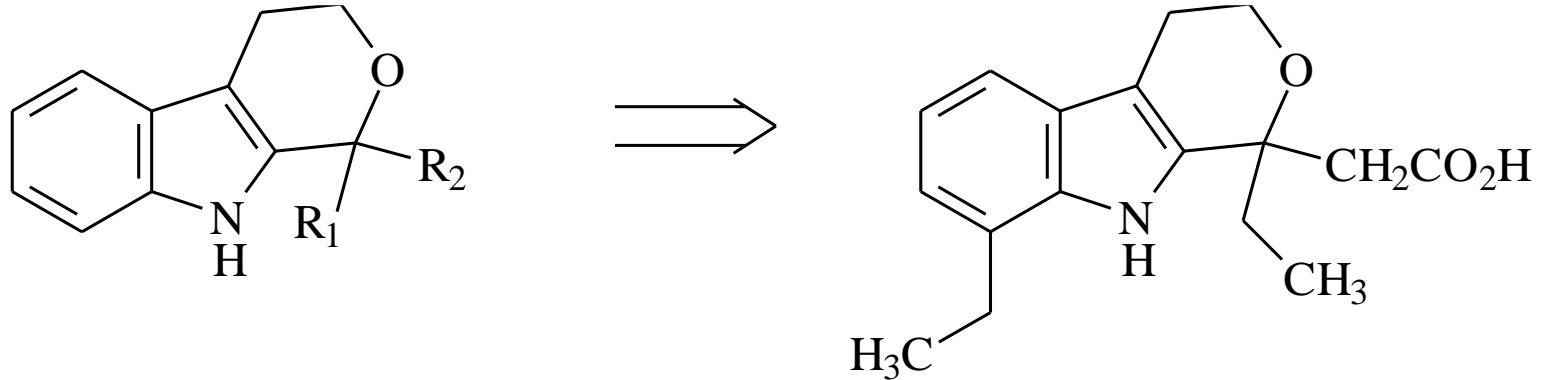
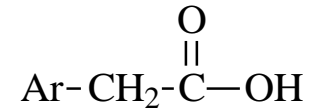
S-etodolac

Χορηγείται το ρακεμικό μίγμα (αν και δραστικό είναι κυρίως το S-εναντιομερές όπου το καρβοξύλιο είναι ομοεπίπεδο με το πυράνιο)



etodolac

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



etodolac: $\text{ID}_{50}/\text{ED}_{50} = 1/10$

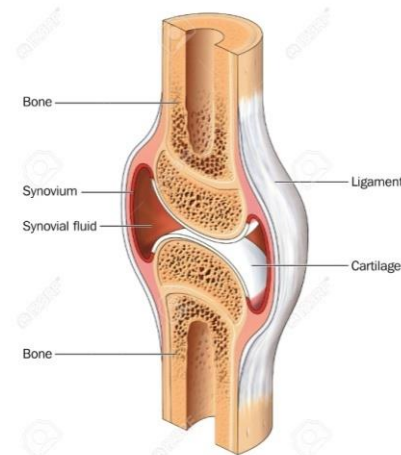
aspirin, naproxen, sulindac, indomethacin: $\text{ID}_{50}/\text{ED}_{50} = 1/4$

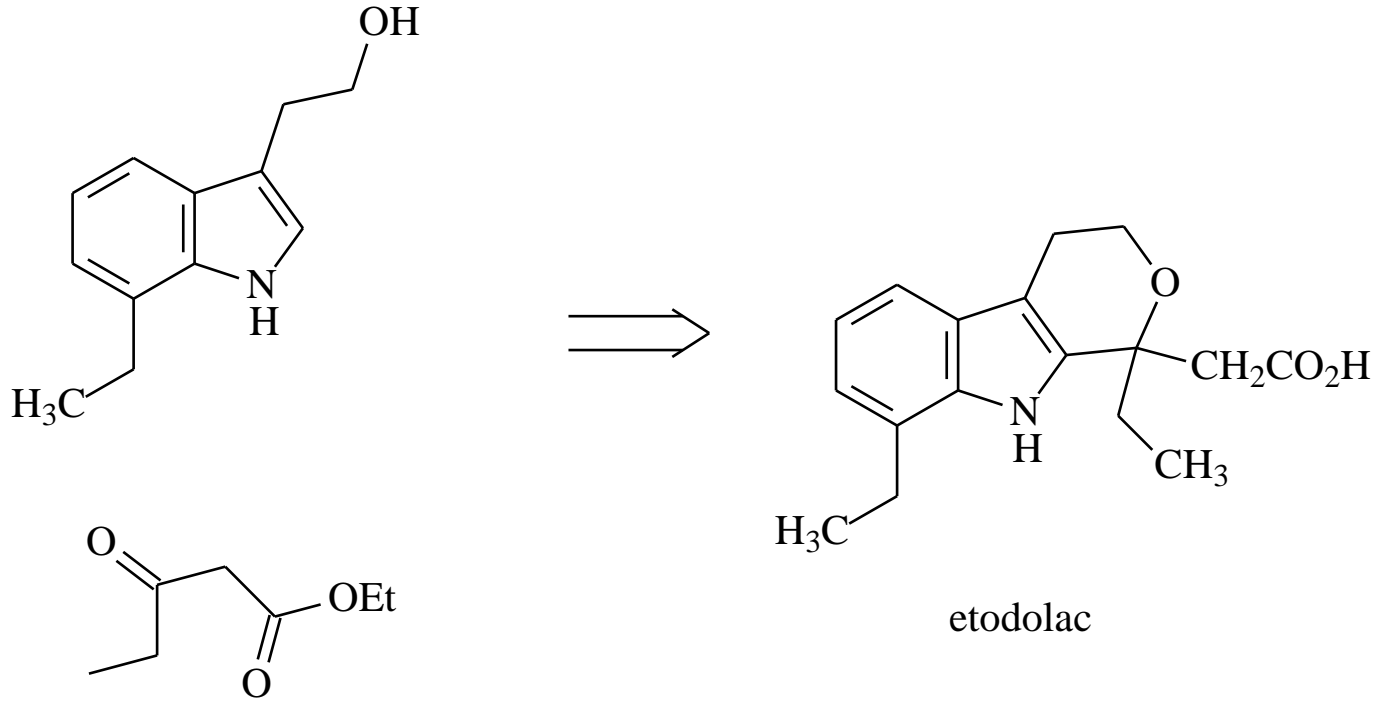
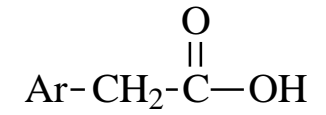
COX-2 εκλεκτικό → ανεκτό από γ/ε

Σημαντική συγκέντρωση στο αρθρικό υγρό

InhibitoryDose₅₀: αναστολή φλεγμονής

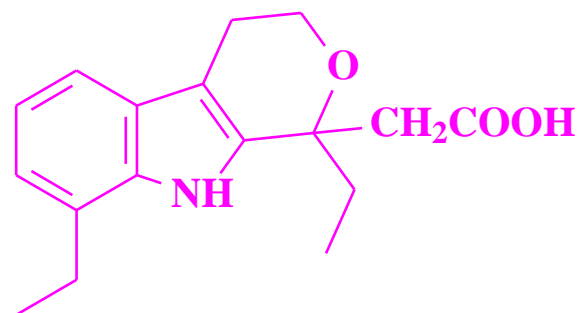
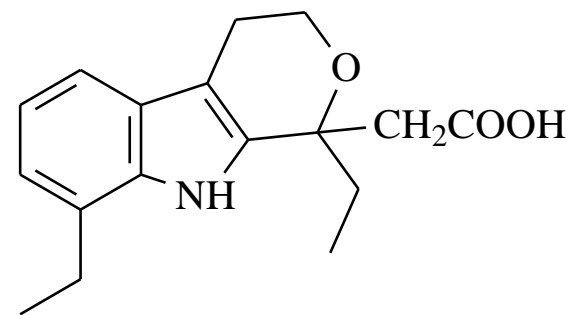
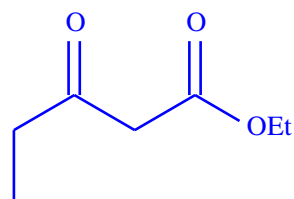
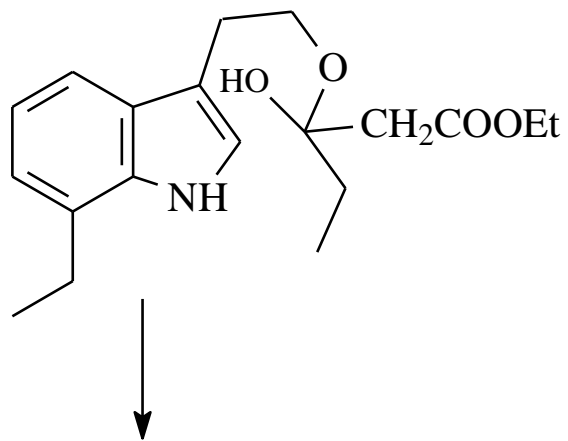
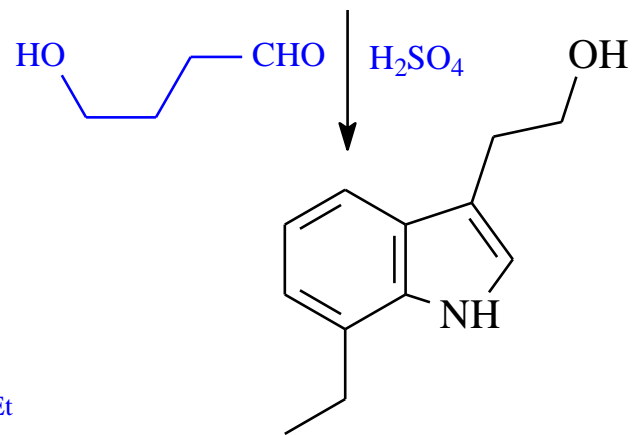
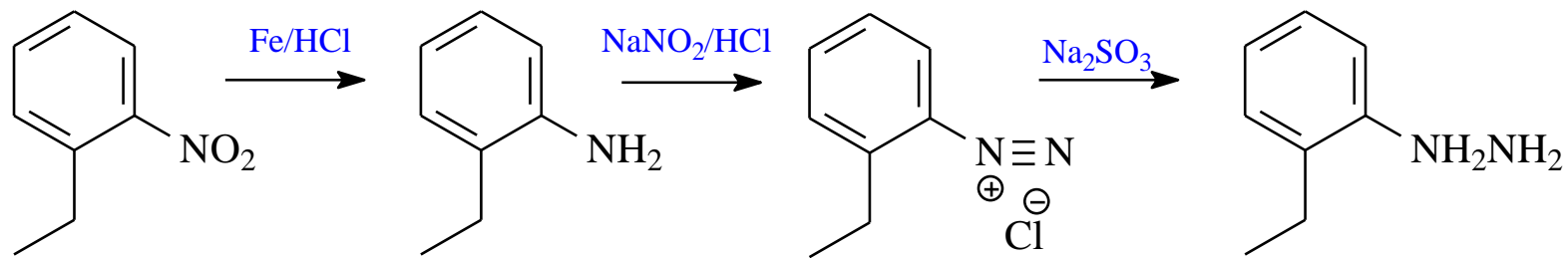
EffectiveDose₅₀: πρόκληση γαστρικού ερεθισμού

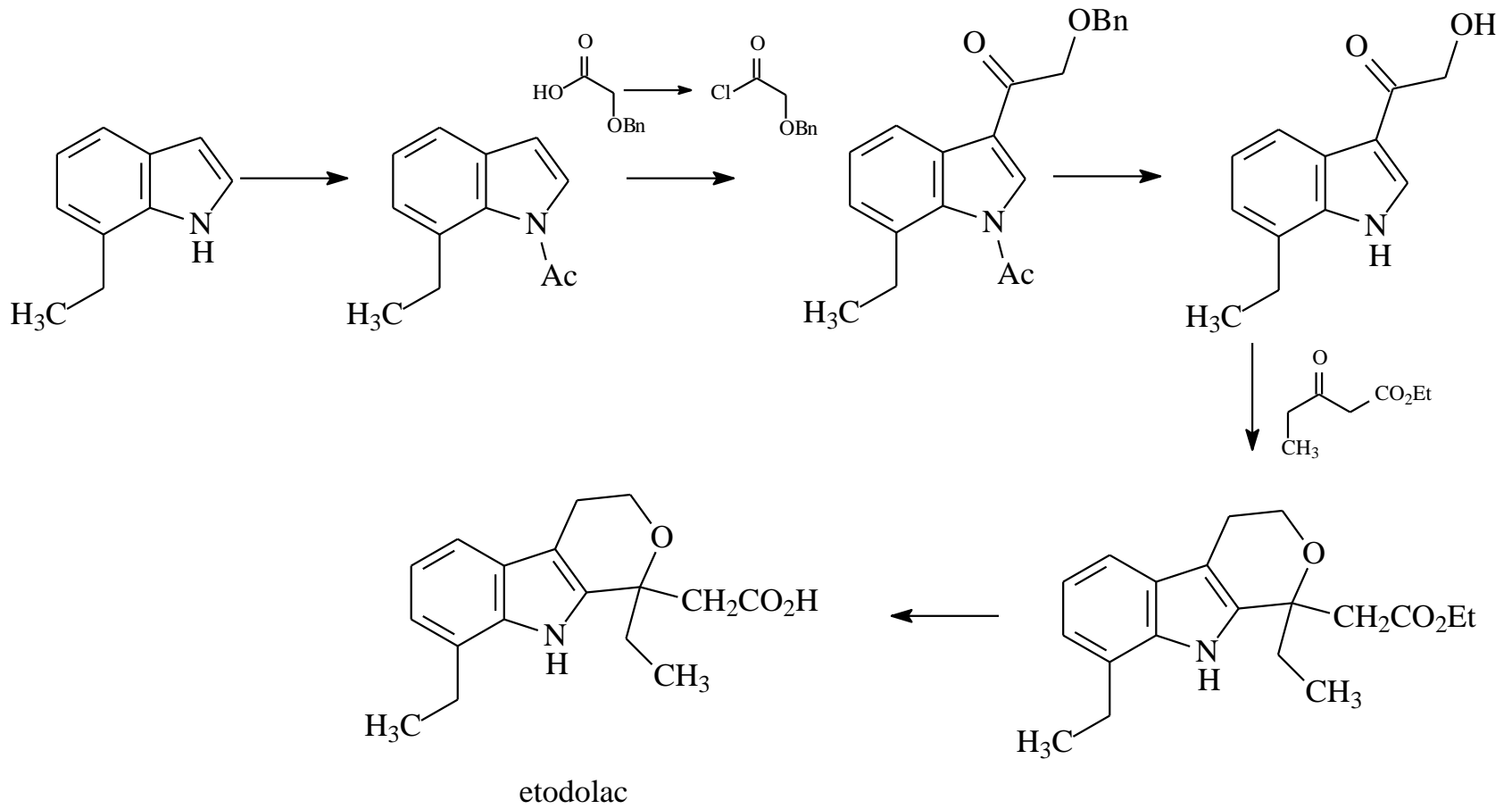




etodolac

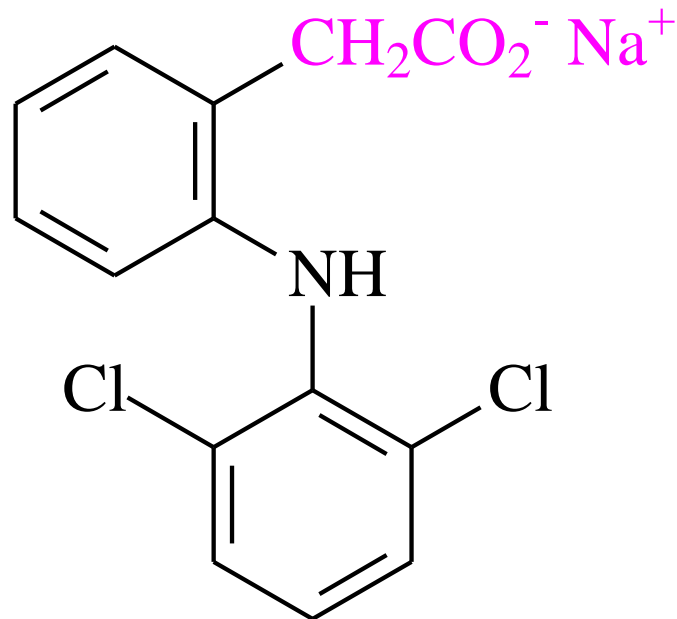
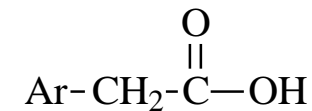
{(R,S)-2-(1,8-διαιθυλο-4,9-διϋδρο-3H-πυρανο[3,4-*b*]ινδολ-1-υλ} οξικό οξύ





Εναλλακτική μέθοδος

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



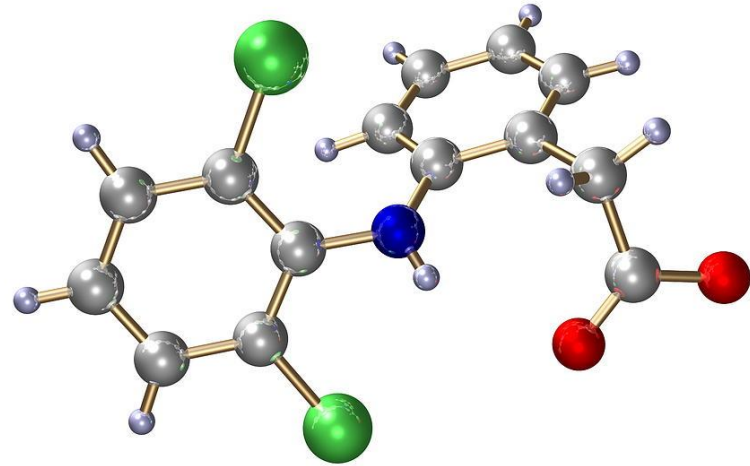
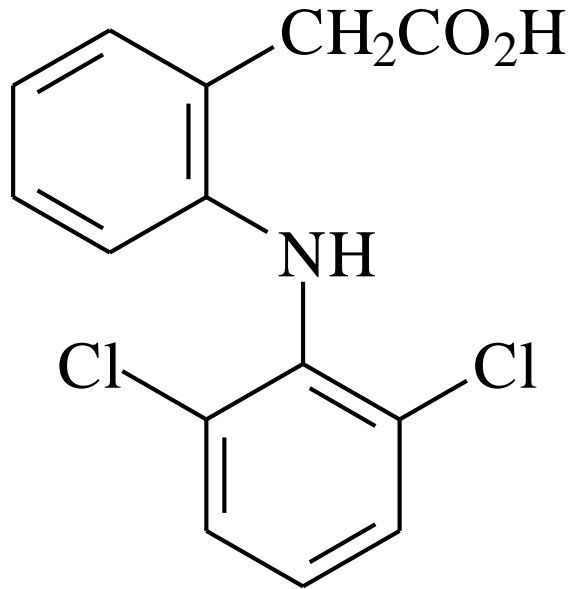
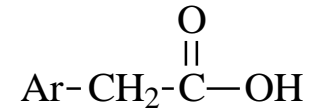
ppl: 1.5-2.5h
pKa= 4.0
ppb: 99.5%

diclofenac sodium



Ανώτερο ομόλογο ανθρανιλικού οξέος: Ισχυρότερο ως αντιφλεγμονώδες, αναλγητικό + αντιπυρετικό από indomethacin και aspirin.

Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο διεθνώς ΜΣΑΦ!!!

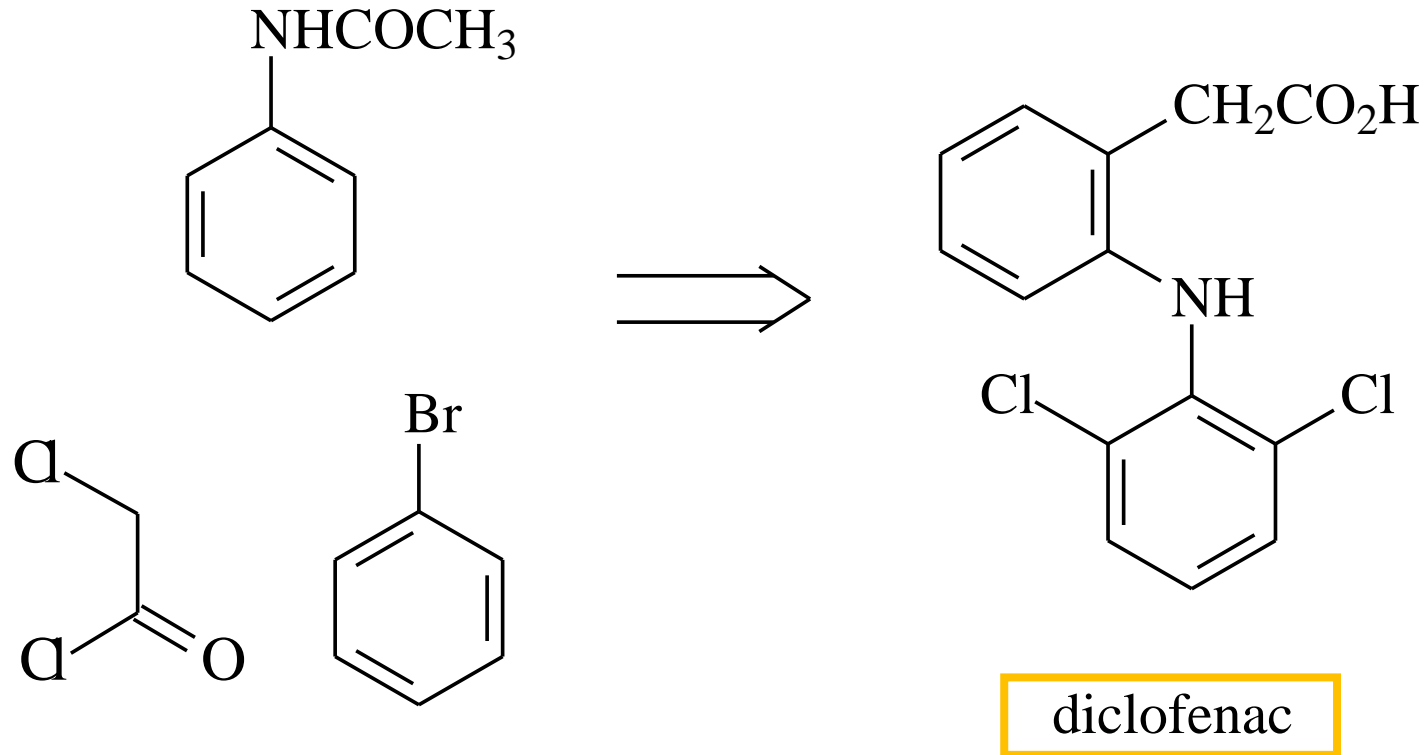
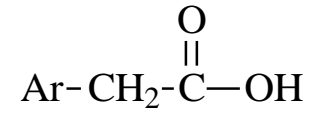


- Αναστολή κυκλικής οδού (COX) παραγωγής προσταγλανδινών/θρομβοξανίων
- Αναστολή γραμμικής οδού (LOX) παραγωγής λευκοτριενίων

Δεν στερείται ηπατοτοξικότητας – προτιμητέα η τοπική χορήγηση

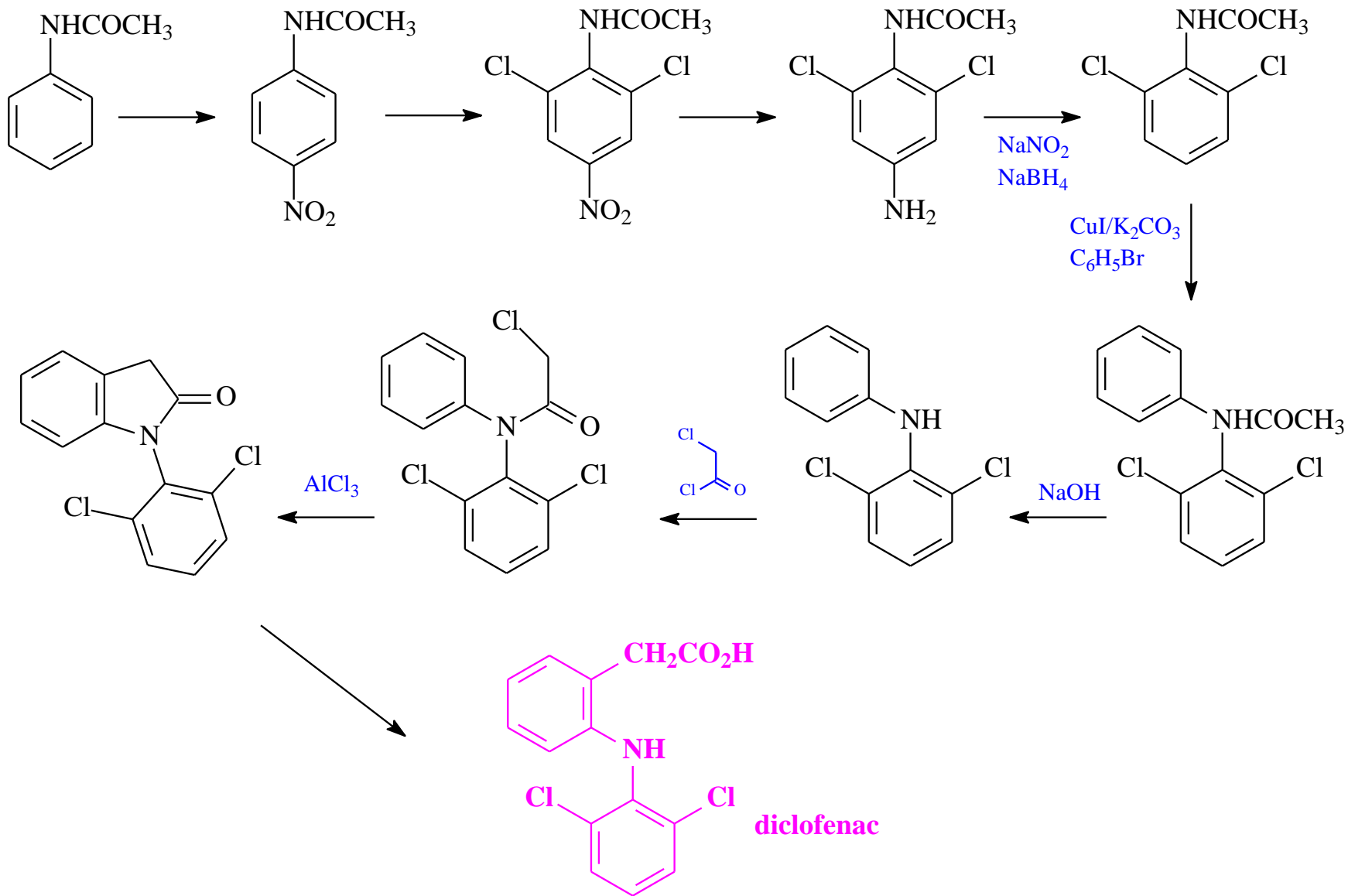
Οικολογικά προβλήματα





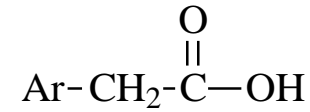
2-(2-(2,6-διχλωροφαινυλαμινο)φαινυλ)οξικό οξύ

2-(2,6-dichloranilino) phenylacetic acid

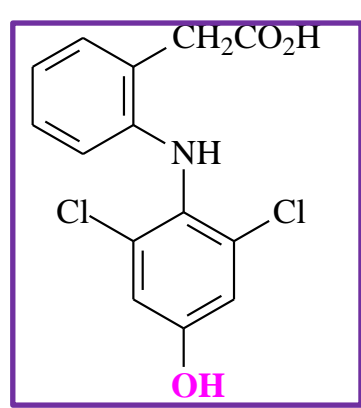


2-(2-(2,6-διχλωροφαινυλαμινο)φαινυλ)οξικό οξύ

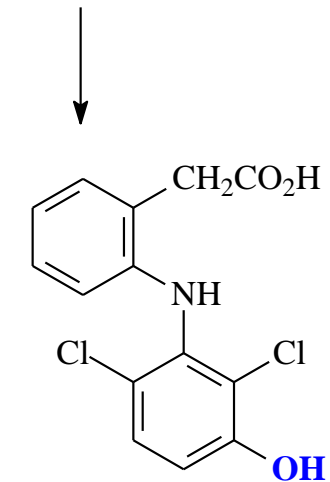
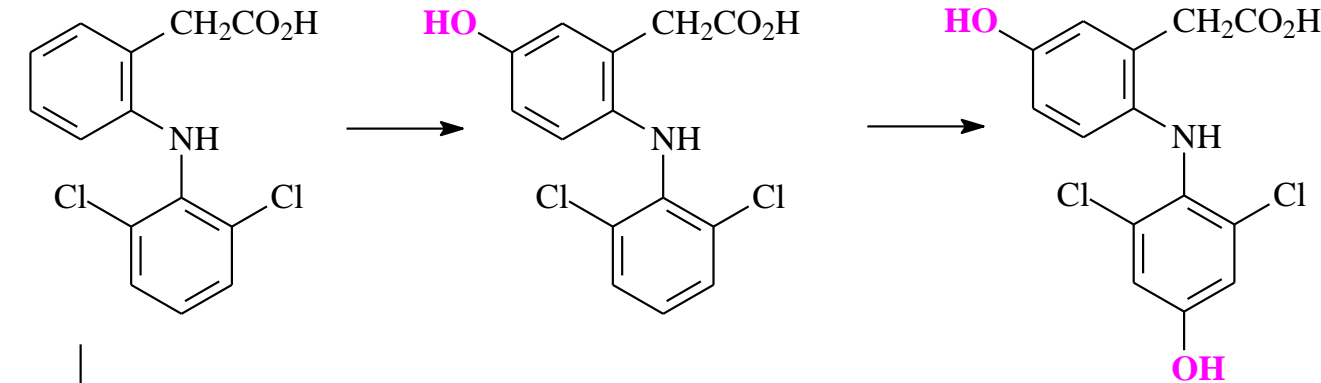
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



Δραστικός μεταβολίτης: διατηρεί σημαντικό ποσοστό δραστικότητας



M

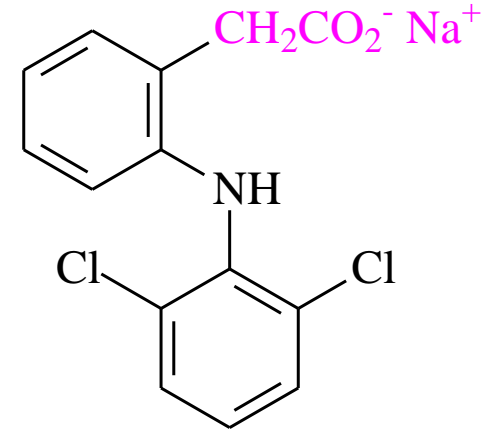
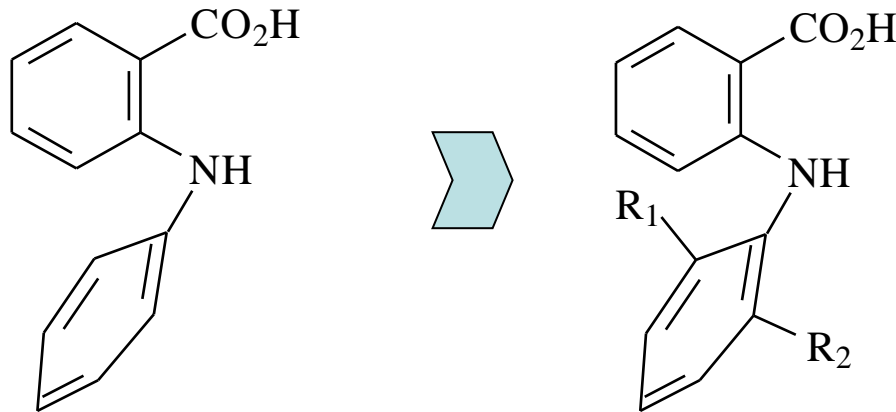


Σημαντική συγκέντρωση στο αρθρικό υγρό.

Χρησιμοποιείται στη θεραπεία ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας, οστεοαρθρίτιδας.

100-200 mg/ημέρα

Μηχανισμός δράσης – ο ρόλος των χλωρίων
“twisted” αρωματικά συστήματα



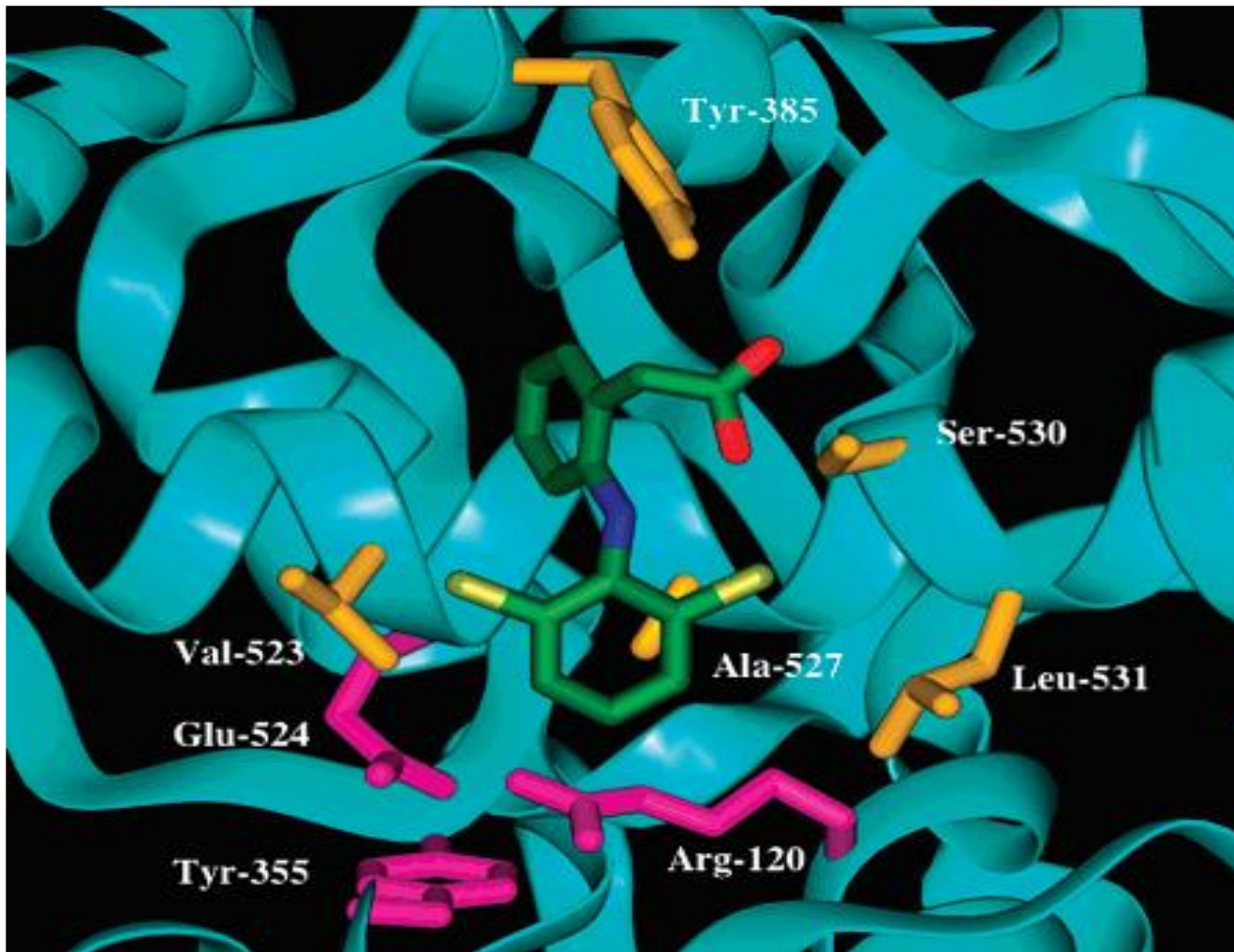
diclofenac sodium

COX2 εκλεκτική αναστολή

Ανάλογη του celecoxib!!! – αν και είναι πιο ερεθιστικό για το γαστρεντερικό σύστημα.

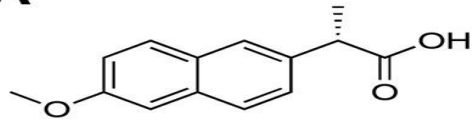
Προσοχή στη μακροχρόνια χορήγηση σε καρδιαγγειακούς ασθενείς: ο μικρός χρόνος ημιζωής
=> αύξηση της COX2 εκλεκτικότητας.

Πειράματα κατευθυνόμενων μεταλλάξεων: η δραστηριότητα του diclofenac δεν εξαρτάται από την αλληλεπίδραση του με την Arg-120, αλλά με Ser-530 και Tyr-385.

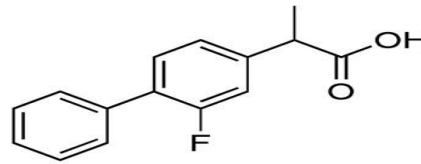


Κρυσταλλογραφικά ευρήματα

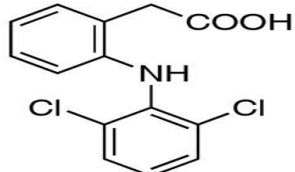
- Ενδομοριακός δεσμός H
- «Αντίστροφη δέσμευση» στο ενεργό κέντρο

A

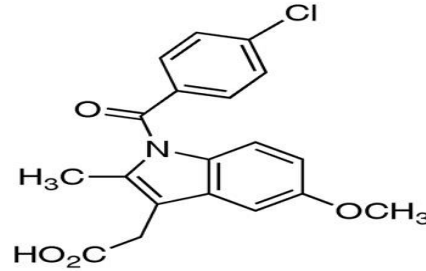
Naproxen



Flurbiprofen

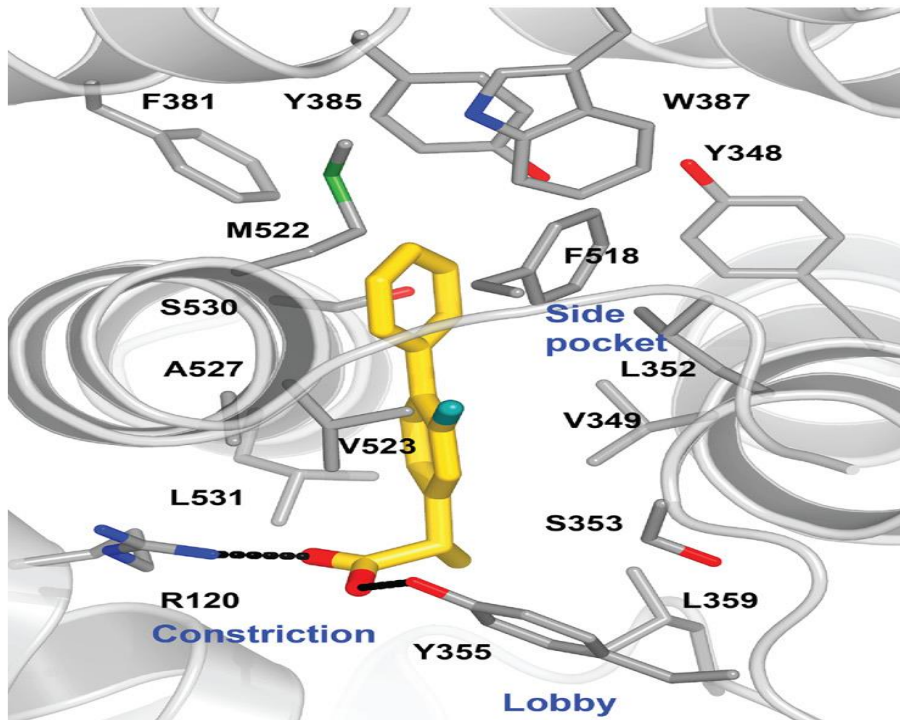
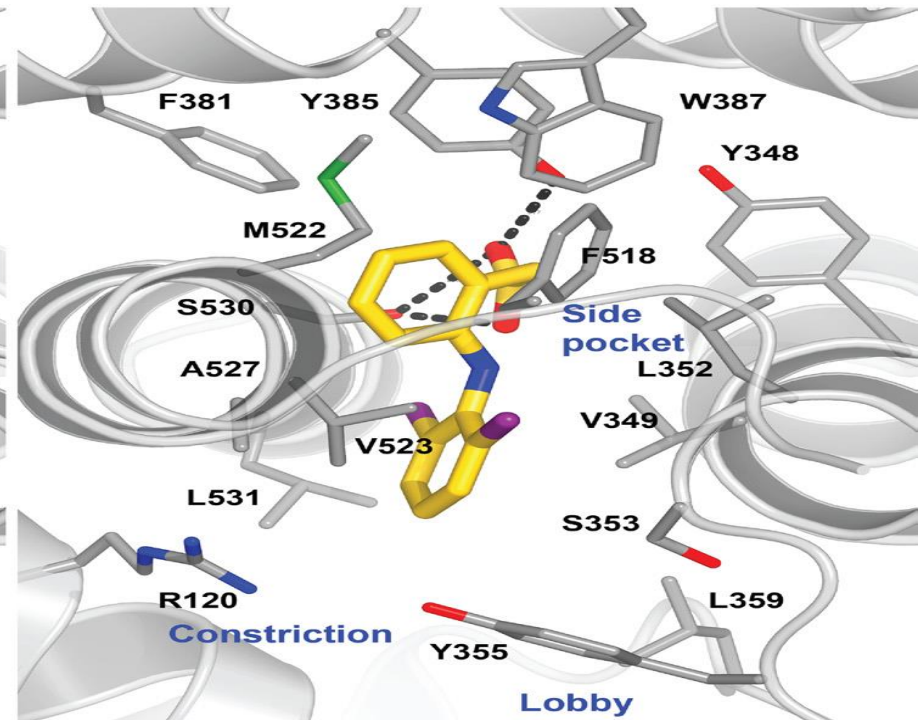


Diclofenac

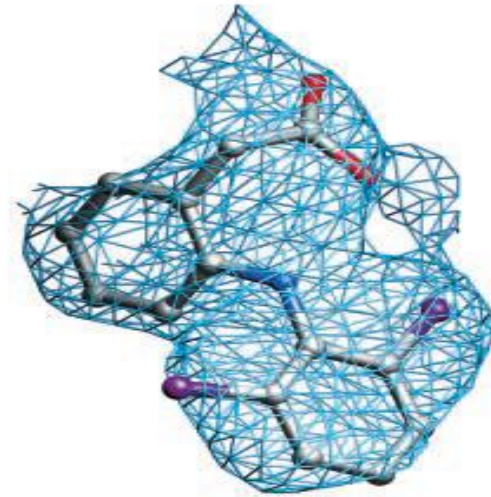
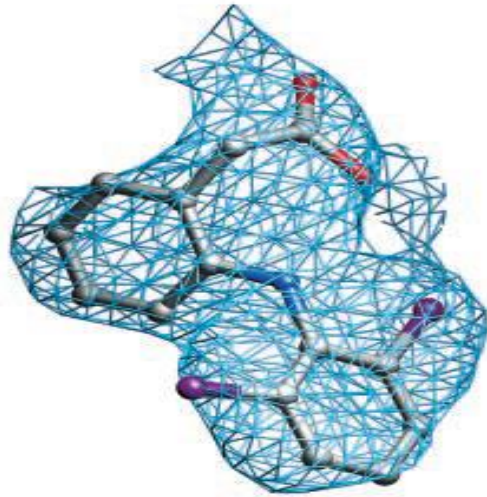


Indomethacin

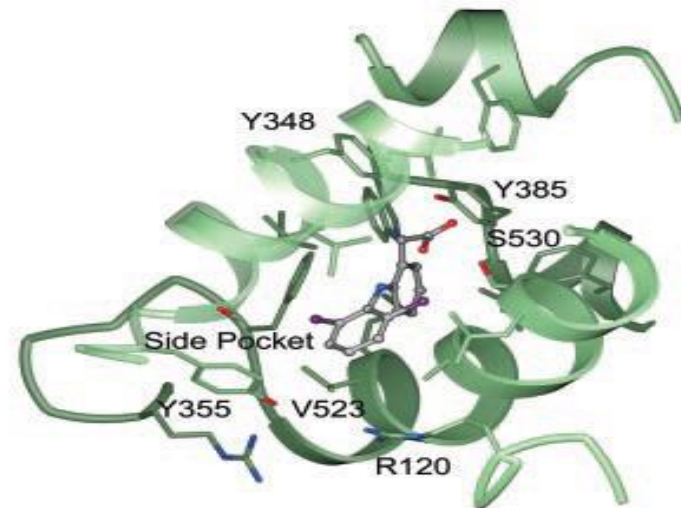
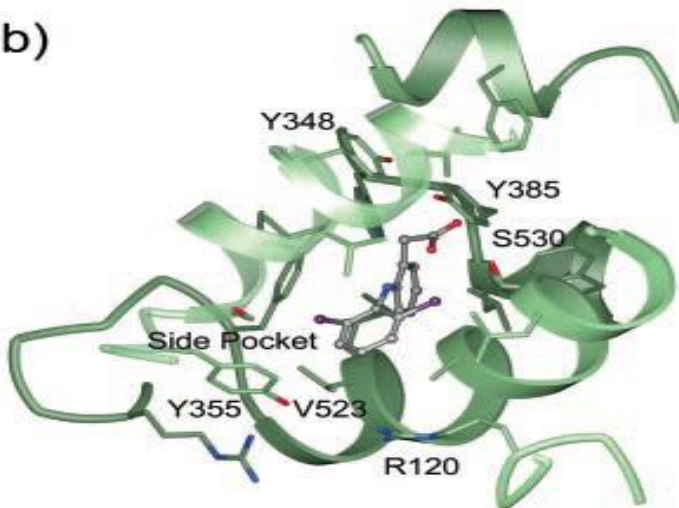
Τα αρυλοξικά και αρυλοπροπιονικά οξέα μπορούν να συνδεθούν με δύο τρόπους στο ενεργό κέντρο των COX. Ο ενδομοριακός δH του diclofenac ευνοεί τη πρόσδεση του με τρόπο που εμφανίζει COX2 εκλεκτικότητα.

B**C**

a)



b)

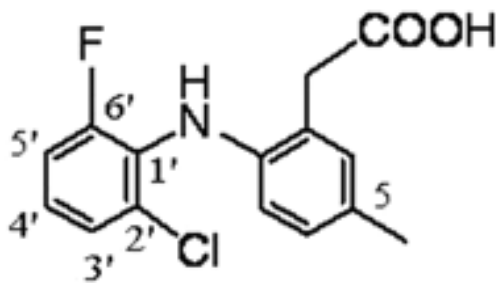


Το καρβοξύλιο του diclofenac αναπτύσσει ισχυρούς δ.Η με το -OH της Tyr-385 και το OH- της Ser-530

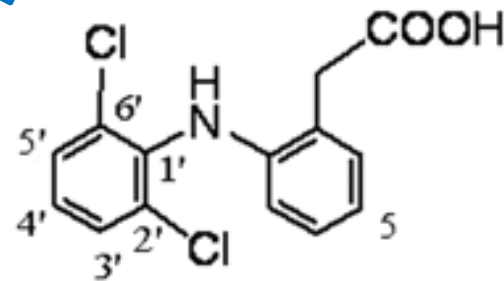
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα

Πόσο σημαντικό είναι αυτό το εύρημα?

Το **lumiracoxib**, δομικό ανάλογο του **diclofenac** είναι ο εκλεκτικότερος γνωστός COX-2 αναστολέας

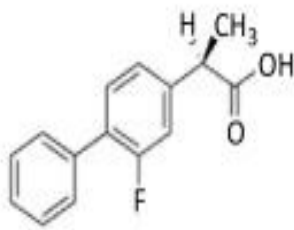


Lumiracoxib

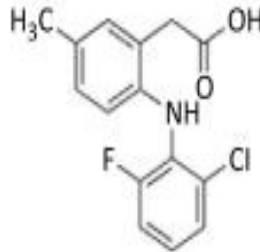


Diclofenac

(A)



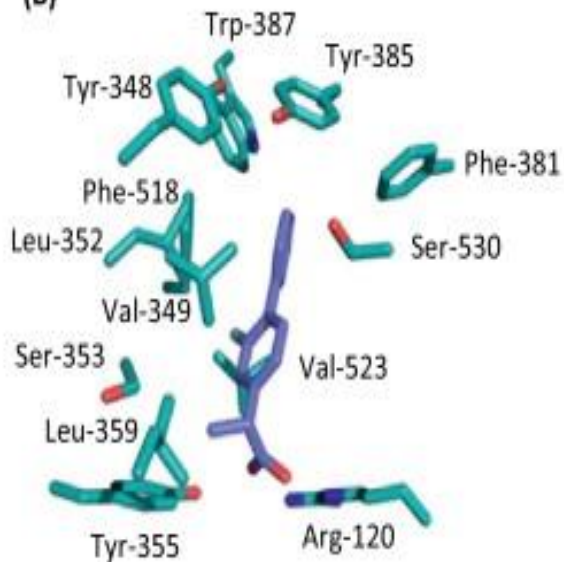
(R)-flurbiprofen



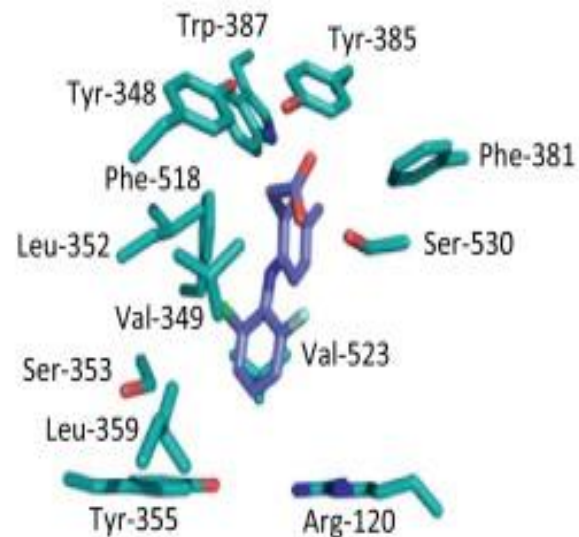
Lumiracoxib

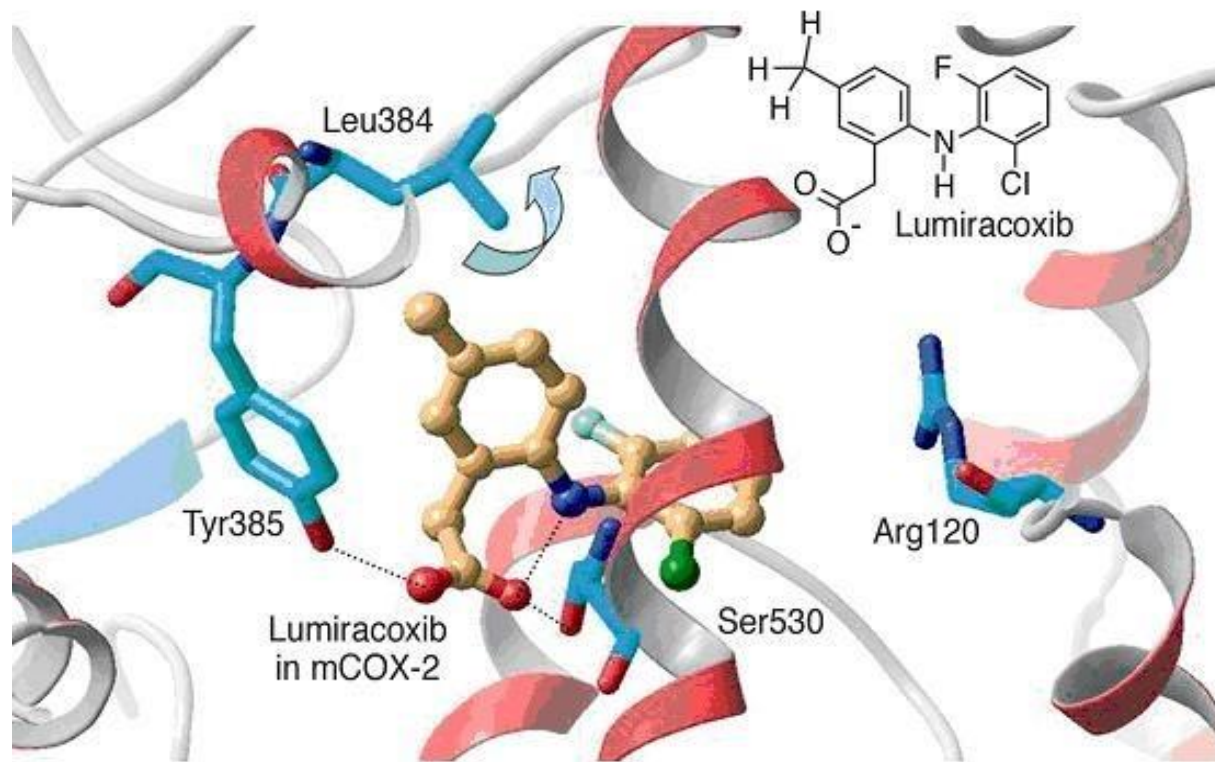
Το lumiracoxib σχηματίζει δ.Η με Tyr-385 και Ser-530, δηλ. συνδέεται στο ενεργό κέντρο της COX-2 με «αντίστροφη διευθέτηση» από το (R)-flurbiprofen, που συνδέεται με τον «κλασικό» τρόπο, σχηματίζοντας δ. άλατος και δ.Η με Arg-120 και Tyr-355.

(B)



(C)



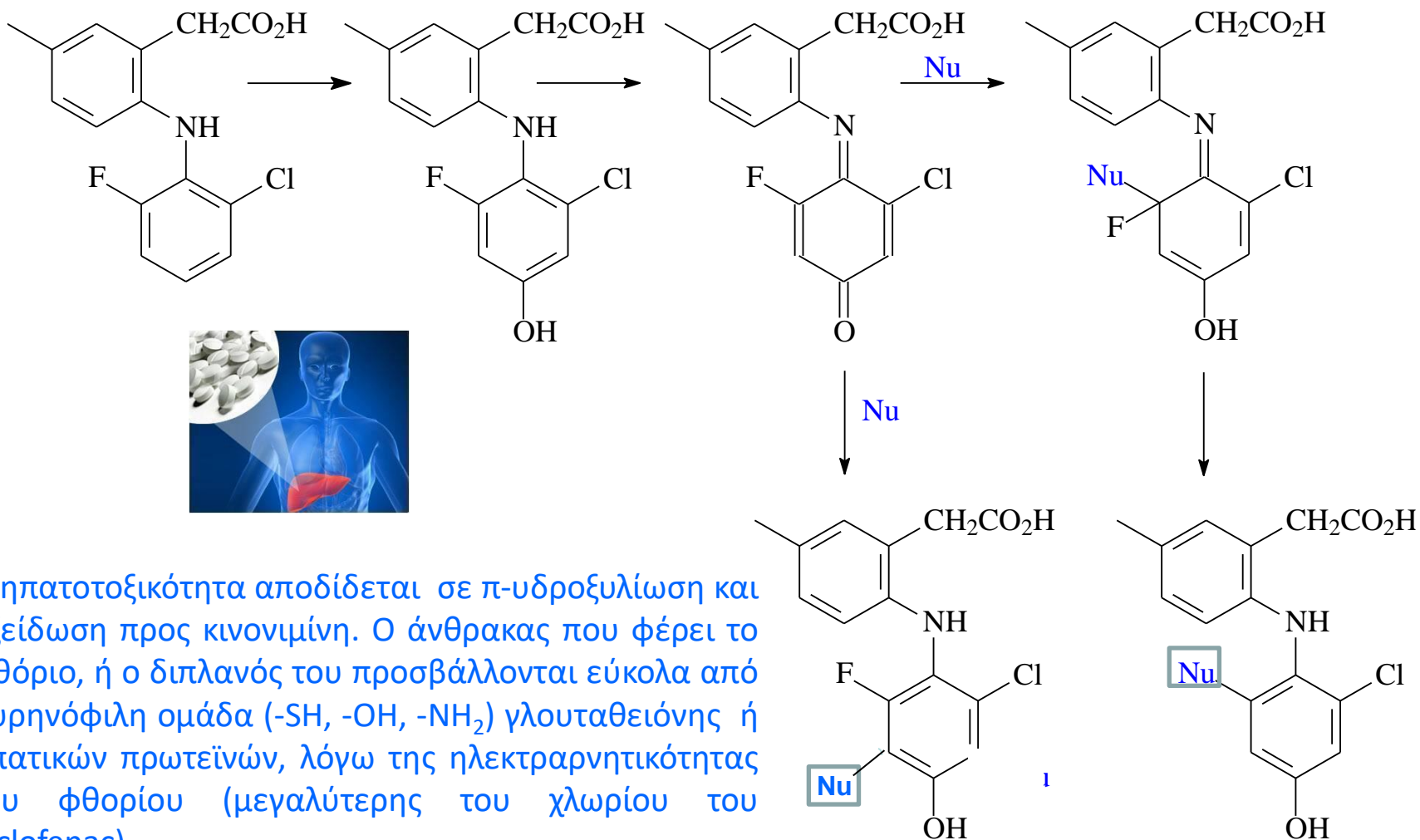


Η COX-2 εκλεκτικότητα του lumiracoxib αποδίδεται στη δυνατότητα περιστροφής μιας λευκίνης (Leu384), με αποτέλεσμα τη **διεύρυνση του ενεργού κέντρου της COX-2**, προκειμένου να υποδεχθεί τη 3-μεθυλοφαινυλομάδα του lumiracoxib που αναπτύσσει λιπόφιλη αλληλεπίδραση με την ισοβουλομάδα της λευκίνης.

Στο μικρότερο και λιγότερο εύπλαστο ενεργό κέντρο της COX-1 η περιστροφή της λευκίνης δεν είναι δυνατή.

Πειράματα με μεταλλαγμένες COX-1 και COX-2 υποστηρίζουν αυτό το μοντέλο

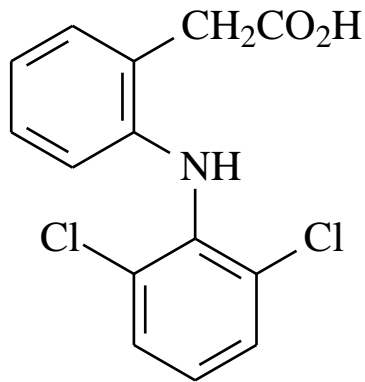
Το lumiracoxib αποσύρθηκε επειδή προκαλεί σοβαρή ηπατοτοξικότητα



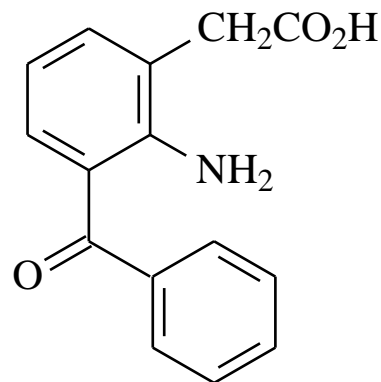
Η ηπατοτοξικότητα αποδίδεται σε π-υδροξυλίωση και οξείδωση προς κινονιμίνη. Ο άνθρακας που φέρει το φθόριο, ή ο διπλάνός του προσβάλλονται εύκολα από πυρηνόφιλη ομάδα (-SH, -OH, -NH₂) γλουταθειόνης ή ηπατικών πρωτεϊνών, λόγω της ηλεκτραρνητικότητας του φθορίου (μεγαλύτερης του χλωρίου του diclofenac).

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ diclofenac και lumiracoxib

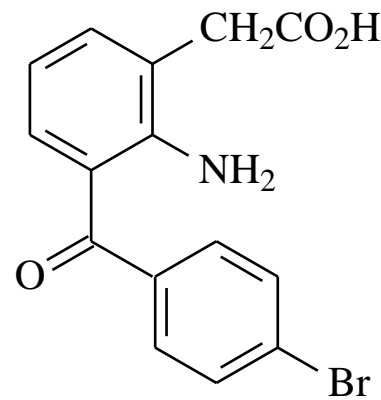
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



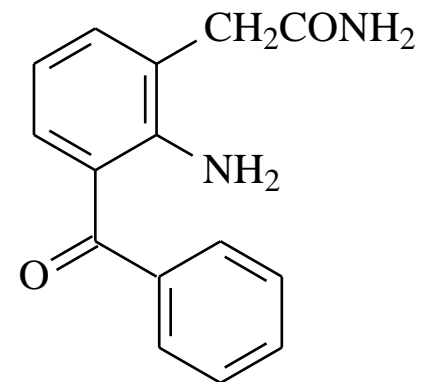
diclofenac



amfenac



bromfenac



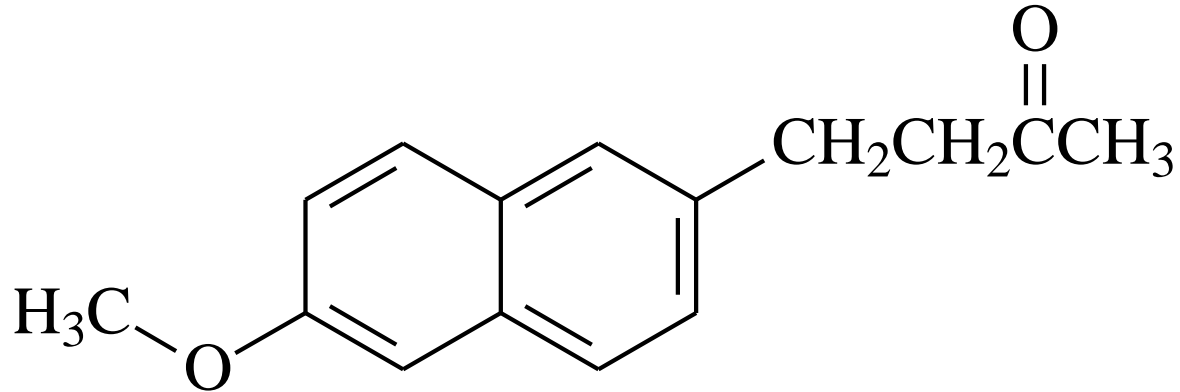
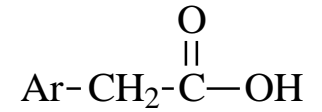
neparfenac

ΜΣΑΦ, που απαντώνται κυρίως σε κολλύρια για τη θεραπεία του πόνου και της φλεγμονής που σχετίζεται με χειρουργική επέμβαση καταρράκτη. Το neparfenac αποτελεί λιγότερο ερεθιστικό προφάρμακο του amfenac.



Αύξηση της λιποφιλίας – εφαρμογή προφαρμάκου

Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



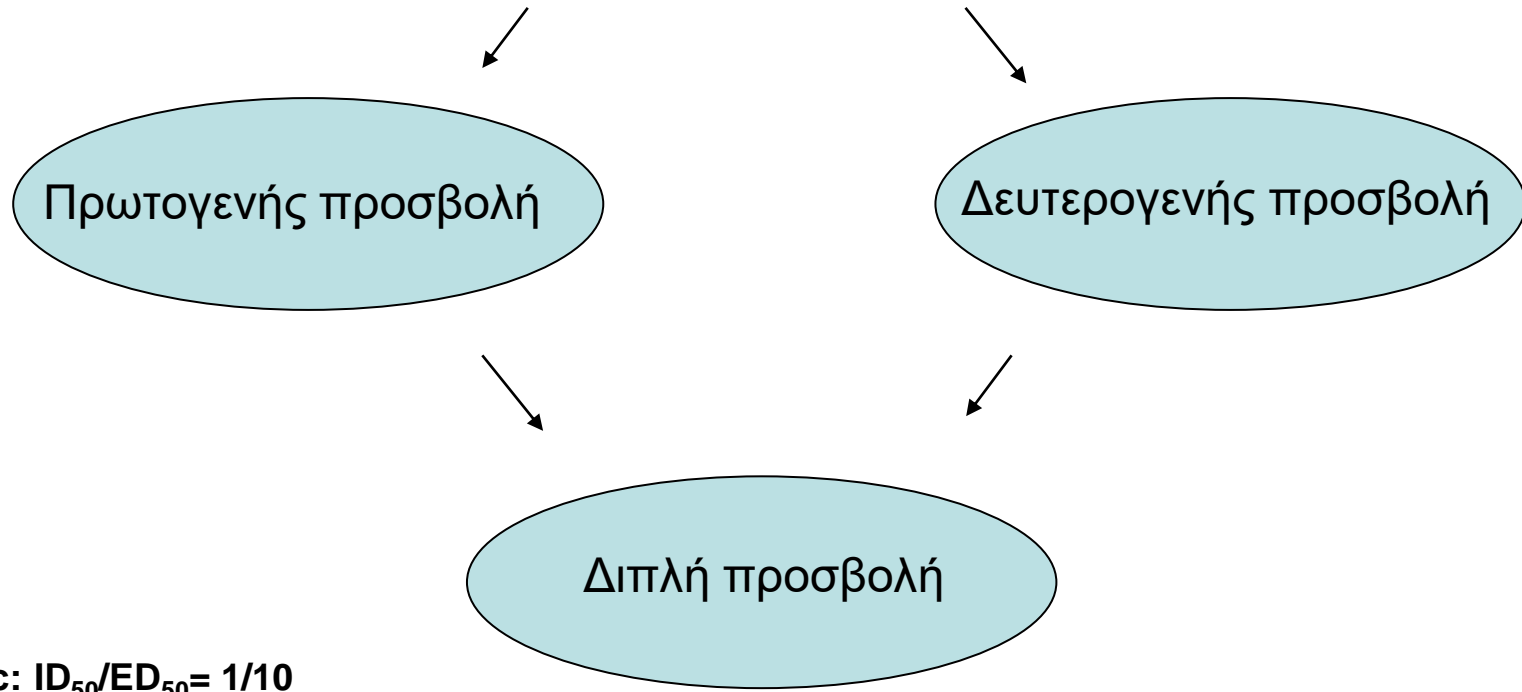
nabumetone

Αντιφλεγμονώδες χωρίς όξινη ομάδα

Είναι **προφάρμακο**

Αντιμετώπιση της οξείας & χρόνιας οστεοαρθρίτιδας
& ρευματοειδούς αρθρίτιδας (1-2 g/ημέρα)

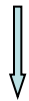
ΜΣΑΦ (οργανικά οξέα)



etodolac: $ID_{50}/ED_{50} = 1/10$

aspirin, naproxen, sulindac,
indomethacin: $ID_{50}/ED_{50} = 1/4$

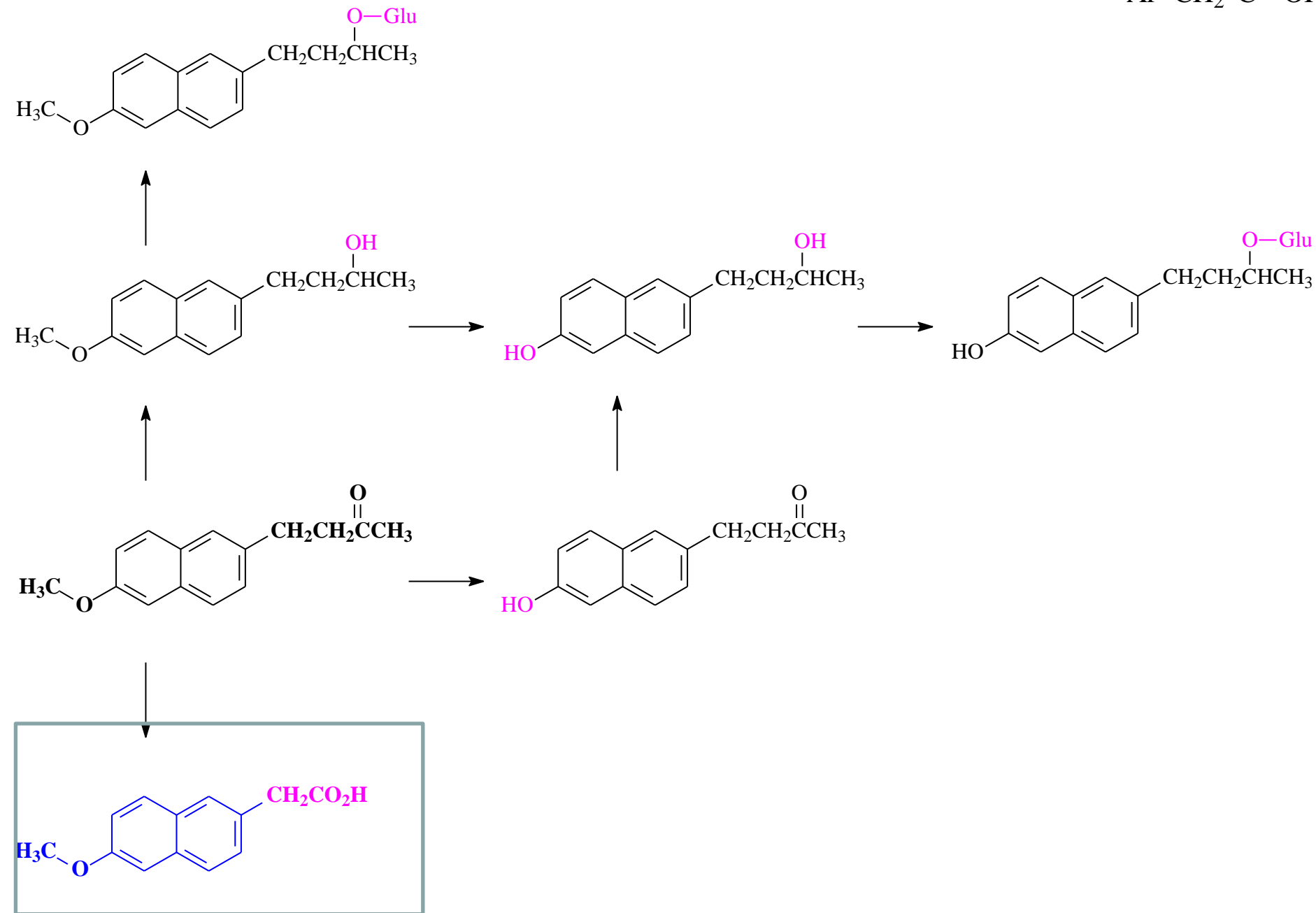
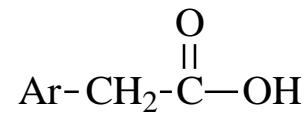
Nabumetone: $ID_{50}/ED_{50} = 1/21$



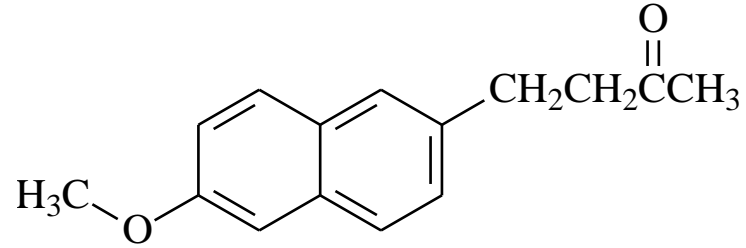
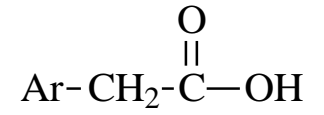
Γαστρική βλάβη

InhibitoryDose₅₀: αναστολή φλεγμονής
EffectiveDose₅₀: πρόκληση γαστρικού
ερεθισμού

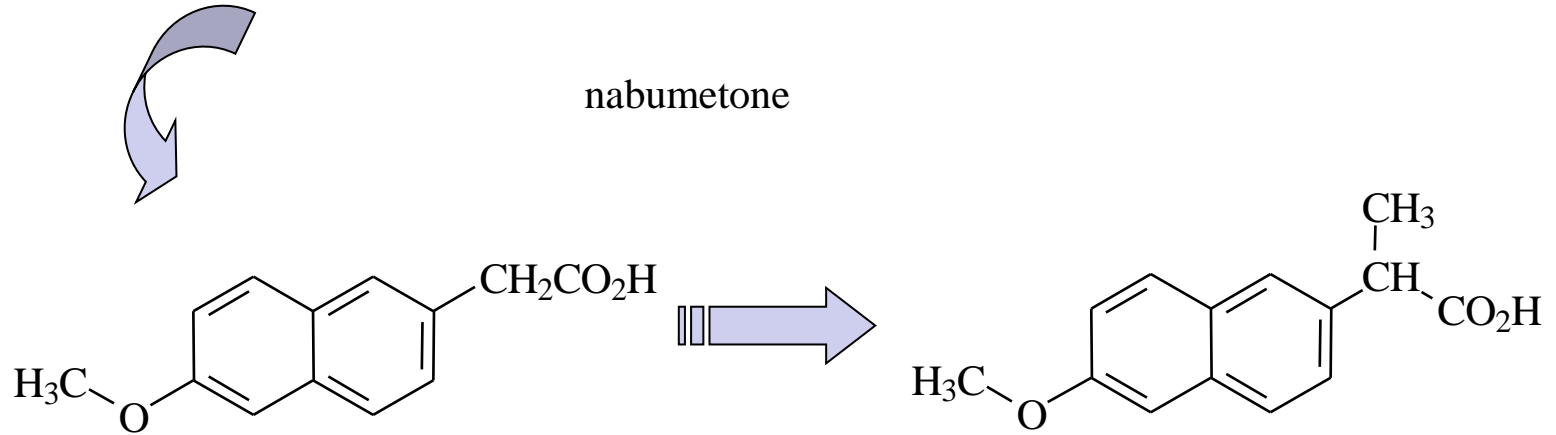
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



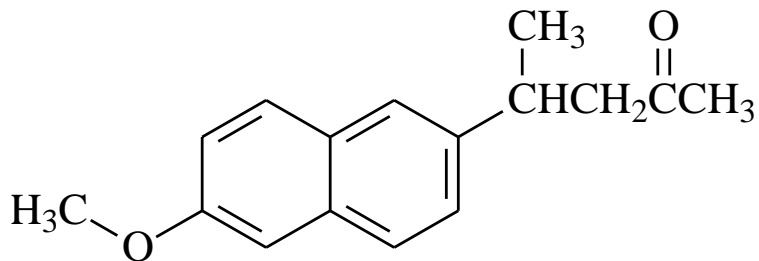
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



nabumetone

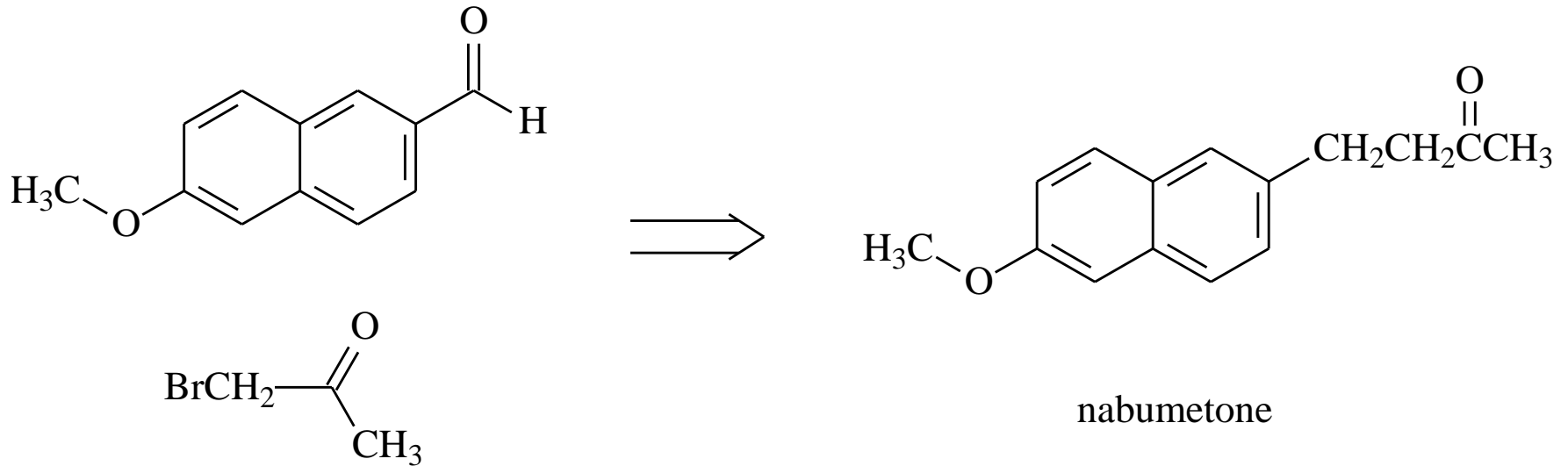
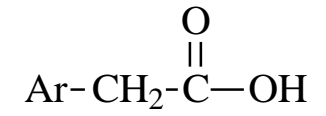


naproxen

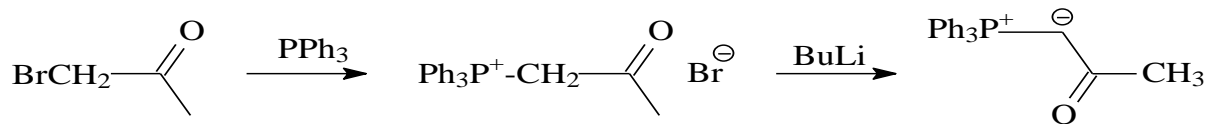
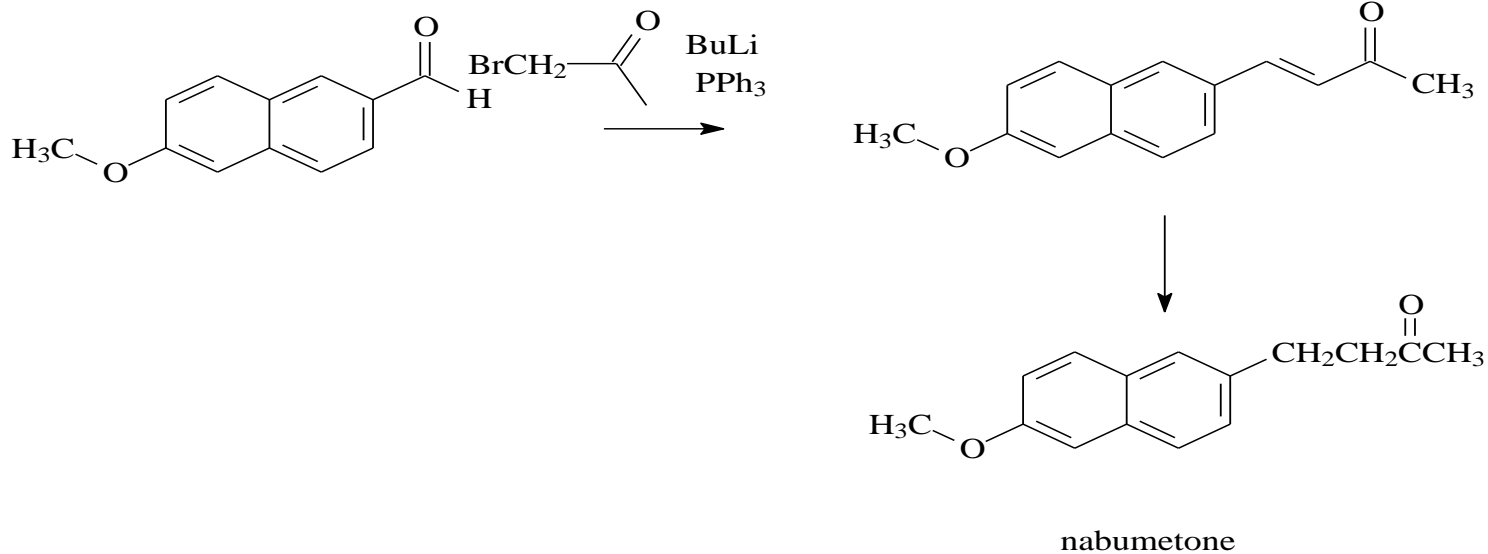


αδρανές

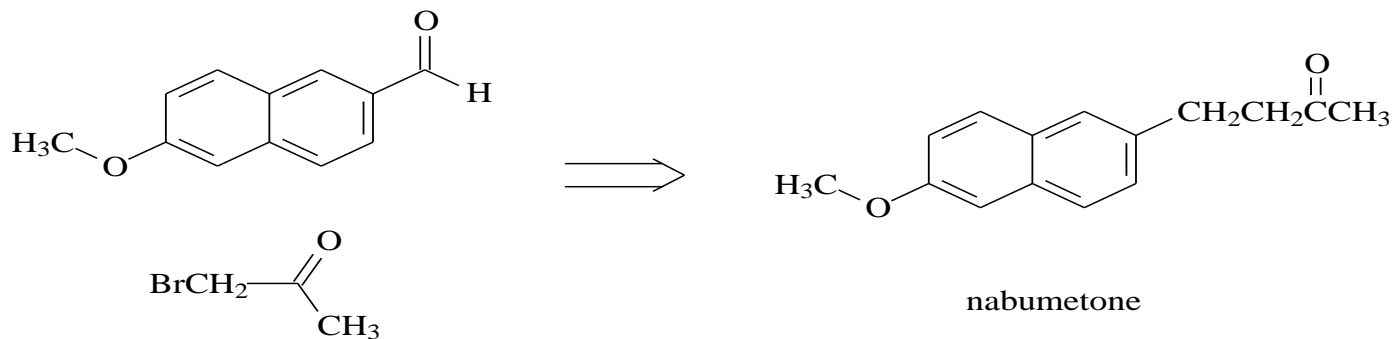
Αρυλο & ετεροαρυλοξικά οξέα



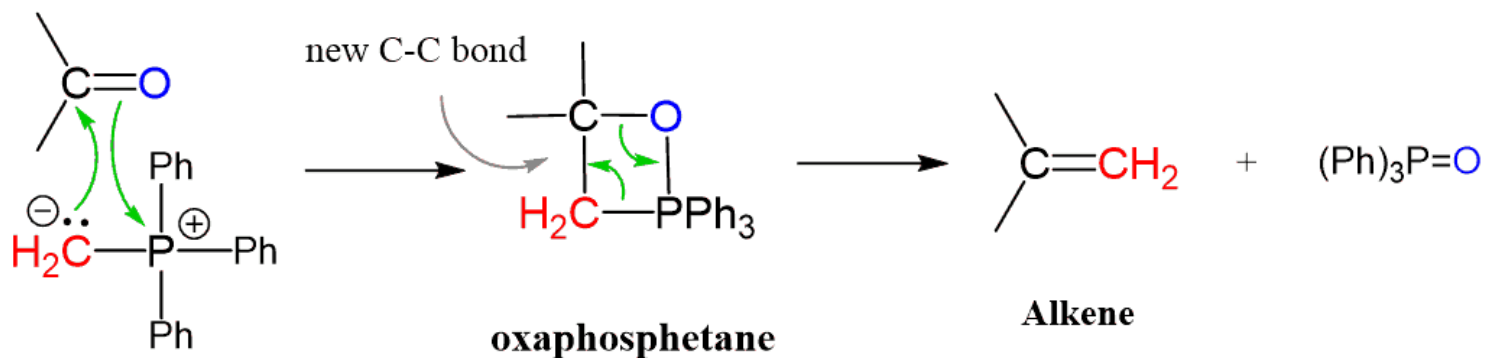
4-(6-μεθοξυναφθαλεν-2-υλο)-2-βουτανόνη



4-(6-μεθοξυναφθαλεν-2-υλο)-2-βουτανόνη



The Mechanism of the Wittig Reaction



Step 1. Nucleophilic addition to $\text{C}=\text{O}$ forming two bonds and in a four-membered ring.

Step 2. Fragmentation of oxaphosphetane by elimination of $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ and the desired product alkene.