

**ETİL {5-[(2-(4-KLOROBENZİLSULFANİL)-4-KLOROTİYAZOL-5-İL)METİLEN]-2,4-DİOKSO-TİYAZOLİDİN-3-İL} ASETAT BİLEŞİĞİNİN
SENTEZİ VE ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖR ETKİSİ**

SYNTHESIS AND ALDOSE REDUCTASE INHIBITORY EFFECT OF ETHYL {5-[(2-(4-CHLORO-BENZYLSULPHANYL)- 4-CHLORO-THIAZOLE-5-YL)METHYLENE]-2,4-DIOXO-THIAZOLIDINE-3-YL} ACETATE

Oya BOZDAĞ-DÜNDAR¹, Net DAŞ-EVCİMEN²

¹ Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100-Tandoğan,
Ankara- TURKEY

² Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 06100-Tandoğan,
Ankara- TURKEY

ÖZET

Bu çalışmada, etil {5-[(2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-klorotiyazol-5-il)metilen]-2,4-dioksotiyazolidin-3-il}asetat bileşiği sentez edilmiş ve yapısı IR, ¹H-NMR, mass and elementel analiz bulguları ile aydınlatılmıştır. Sentez edilen bileşiğin, in-vitro ortamda spektrofotometrik olarak sıçan böbrek AR'ını inhibe etme gücü test edilmiştir. Sentez edilen bileşik % 6.51±0.97 inhibitor aktivite göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Tiyazolidin-2,4-dionlar, tiyazol türevleri, aldoz redüktaz inhibitör etki*

ABSTRACT

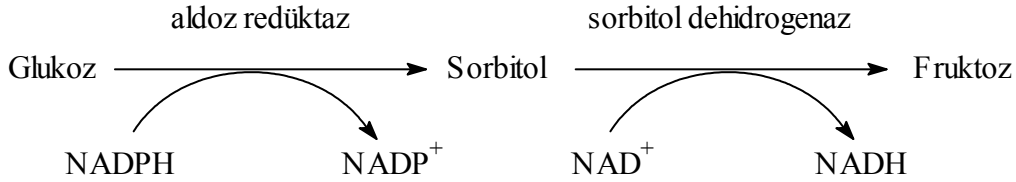
In this study, ethyl {5-[(2-(4-chlorobenzylsulphanyl)-4-chlorothiazole-5-yl)methylene]-2,4-dioxo-thiazolidine-3-yl}acetate compound was synthesized and its structure has been elucidated by IR, ¹H-NMR, mass spectra and elementary analysis. The synthesized compound was tested for its ability to inhibit rat kidney AR by an in-vitro spectrophotometric assay. Synthesized compound showed inhibitory activity, 6.51±0.97 %.

Key words: *Thiazolidine-2,4-diones, thiazole derivatives, aldoase reductase inhibitory effect.*

GİRİŞ

Diabetes mellitus insülin sekresyonu, etkinliği ya da ikisinde birden meydana gelen fonksiyon bozukluklarına bağlı gelişen hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıklar grubudur (1-3). Diyabet sonucu ortaya çıkan kronik hipergliseminin özellikle göz, böbrekler, sinir sistemi, kalp ve damar sisteminde uzun vadede meydana getirdiği hasar ve fonksiyon bozukluğu, hastalığa bağlı yüksek morbidite ve mortalite yanında büyük bir mali yük de getirmektedir (4,5).

Sinir, glomerül, lens ve retina gibi insüline bağlı olmayan dokularda hücre içi glukoz seviyesi hiperglisemiye bağlı olarak yükselir. Poliöl yolunun en önemli enzimi olan ve bu yolun aktivitesini sınırlayan aldoz redüktaz enzimi glukozu sorbitole dönüştürürken, diğer bir enzim olan sorbitol dehidrogenaz, sorbitölü fruktoza çevirir (Şekil 1) (6). Sorbitol hücre zarını geçemediğinden hücre içinde birikir. Sorbitol birikimi, ozmotik etkilerle piridin nükleotidlerinin redoks durumunu değiştirerek (NADH/NAD⁺ oranında ve protein kinaz C'de artış) hücre içi miyoinositol seviyelerini azaltır. Bu durum doku hasarına neden olur. Hiperglisemiye uzun süreli maruz kalma kollajen, intraselüler proteinler ve nükleik asitler gibi stabil makromoleküllerde kümülatif ve giderek artan tarzda irreversibl değişiklere neden olur (7,8).

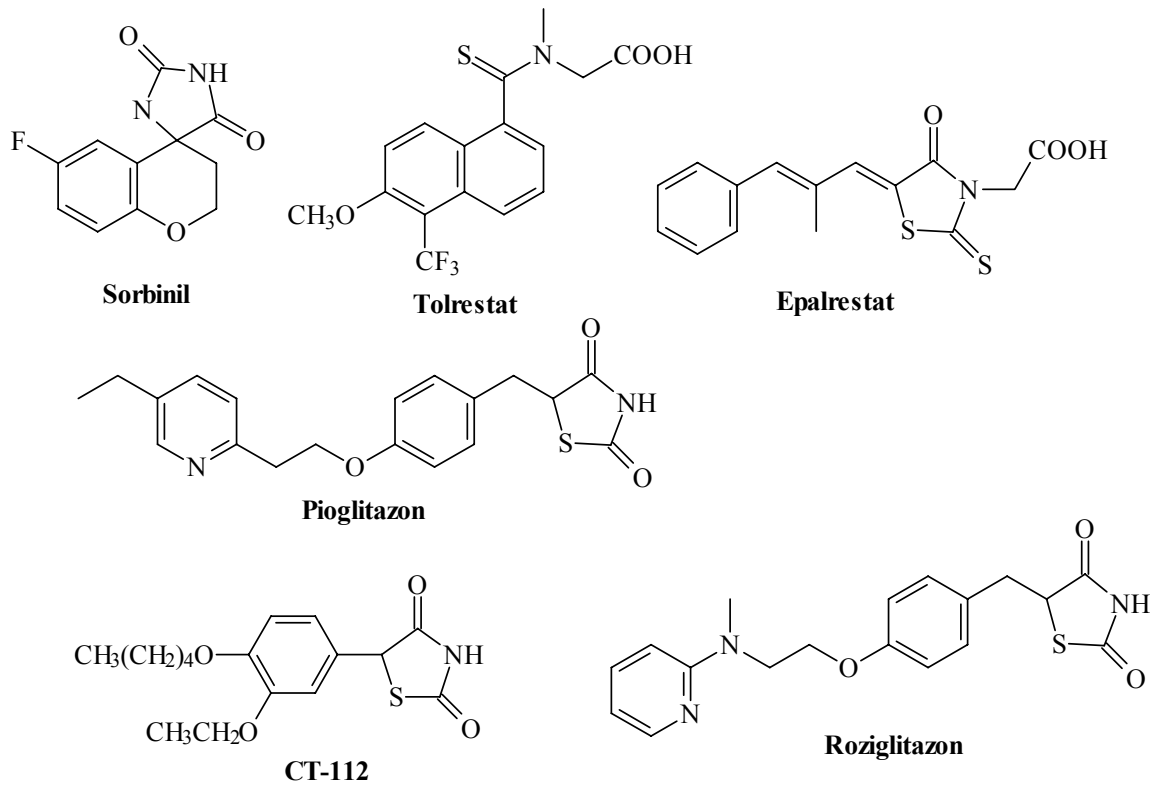


Şekil 1. Poliöl yolağı.

Aldoz redüktaz enzim (ARE) inhibitörleri, özellikle böbrek, periferal sinirler ve göz merceği gibi dokularda sorbitol birikimini baskılamak için geliştirilmiştir. Ağız yoluyla kullanılan ARE inhibitörleri, kimyasal olarak iki ana grupta toplanmıştır: siklik imidler (çoğunlukla hidantoinler, örnek olarak Sorbinil) ve karboksilik asitler (Örnek olarak Tolrestat, Epalrestat) (Şekil 2). Karboksilik asitler in vitro ortamda çok aktif olmalarına rağmen in vivo ortamda siklik imidlerden daha az aktiviteye sahiptirler (9, 10).

2,4-Tiyazolidindion (2,4-TZD)'lar, tip 2 diyabet ve obezitenin her ikisinin tedavisinde kullanılması beklenen, yeni geliştirilmiş oral antidiyabetik bileşik grubudur (11-13). Pioglitazon,

rozigitazon (Şekil 2), günümüzde tip 2 diyabet tedavisinde oral olarak kullanılan 2,4-TZD sınıfı bileşiklerdir. Diğer taraftan, 2,4-TZD'lardan bazılarının antihiperглиsemik ve ARE inhibitör olarak ikili aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (10, 14). Ayrıca günümüzde, CT-112 (5-[3-etoksi-4-pentiloksifenil]-2,4-tiyazolidindion) bileşiği (Şekil 2) 2,4-TZD yapısındadır ve gözde topik ARE inhibitörü olarak kullanılmaktadır (15, 16). Bunlara ilaveten, çeşitli 5-ariliden-2,4-TZD'ların ve 2,4-TZD halkasının azot atomunda asetik asit ve asetik asit esteri taşıyan moleküllerin aldoz redüktaz enzim inhibisyonu yaptığı kaydedilmiştir (17).



Şekil 2

Aldoz redüktaz inhibitör aktivite için bir molekülün taşınması gerekli farmakofor gruplar; asidik proton, hidrojen bağı akseptör grupları ve aromatik bölge olarak belirtilmiştir. Aromatik halkanın hidrojen bağı yapma kapasitesinin AR inhibitör etki gücünü artırma yönünde desteklediği belirtilmektedir (18, 19).

2,4-TZD, sorbinilin (ARE inhibitörü) yapısında bulunan hidantoin halkasının biyoizosteridir. Moleküle, 2,4-TZD yapısı getirilerek hidantoin halkasına bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının giderilmesi amacıyla, ARE inhibitörü-2,4-TZD türevi bileşikler tasarlanarak bu grup üzerinde çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir (10, 20).

Bu çalışmada, yukarıdaki bilgiler doğrultusunda, ARE inhibitor etkiye sahip olacağı düşünülen 2,4-TZD yapısında, etil {5-[(2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-klorotiyazol-5-il)metilen]-2,4-dioksotiyazolidin-3-il}asetat bileşiği sentez edilmiş ve in-vitro ortamda spektrofotometrik olarak sıçan böbrek AR'ını inhibe etme gücü test edilmiştir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Ergime noktası Electrothermal 9100 cihazında tayin edilmiştir. Enstrümental analizlerin tümü Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. IR spektrumu, Jasco FT/IR-420 spectrometer (Jasco, Tokyo, Japan) aletinde gerçekleştirilmiştir. ¹H NMR spektrumu VARIAN Mercury 400 FT-NMR spectrometer (Varian Inc, Palo Alto, CA, USA) cihazında CDCl₃ içinde alınmıştır. Tüm kimyasal kayma değerleri δ (ppm) olarak verilmiştir. Mass spektrumu Waters Micromass ZQ (Waters Corporation, Milford, MA, USA) aletinde, ESI (+) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Elementel analiz Leco CHNS 932 analizler (Leco, St. Joseph, USA) cihazında yapılmıştır (değerler ±0.4% aralığındadır (C, H, N, S)). Kromatografik analizler Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh ASTM) ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlerde kullanılan kimyasal maddeler E. Merck (Darmstadt, Germany) ve Aldrich (Milwaukee, MI, USA) firmalarından temin edilmiştir. 2,4-TZD (**1**) [21], etil 2,4-dioksotiyazolidin-3-il asetat (**2**) (22) 2,4-diklorotiyazol-5-karbaldehid (**3**) [23] ve 2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-kloro-tiyazol-5-karbaldehid (**4**) [24] kaynaklara göre sentez edilmiştir.

Bileşiklerin Sentezleri

2,4-TZD (1) sentezi

2,4-TZD, kloroasetik asit (1.0 mol) ve tiyoürenin (1.0 mol) 10 ml su içerisinde 40 saat ısıtılması ile elde edilmiştir E.N. : 125 °C (Kaynak 21 E.N. : 125 °C)

Etil 2,4-dioksotiyazolidin-3-il-asetat (2) sentezi

Etil 2,4-dioksotiyazolidin-3-il-asetat (**2**) sentezi, tetrahidrofuran içinde, 2,4-TZD (1 mol) ve etil bromoasetatın (1 mol) sodyum hidrür (1 mol) varlığında oda sıcaklığında karıştırılması ile gerçekleştirilmiştir E.N. : 44 °C (Kaynak 22 E.N. : 44 °C)

2,4-Diklorotiyazol-5-karbaldehid (3) sentezi

2,4-Diklorotiyazol-5-karbaldehid (**2**), 2,4-TZD (**1**) (0.021 mol) 'nin fosforil klorür (0.129 mol)'deki çözeltilisine, N,N-dimetilformamid (0.021 mol) ilavesi ile sentez edilmiştir. E.N. : 48 °C (Kaynak. 23 E.N. : 48-49 °C).

2-(4-Klorobenzilsulfanil)-4-kloro- tiyazol-5-karbaldehid (4) sentezi

2,4-Diklorotiyazol-5-karbaldehid (3) (0.001 mol) ve potasyum karbonat (0.001 mol) asetonitril (10 ml) içinde çözülür, üzerine 4-klorobenzilmerkaptan (0.001 mol) ilave edilip oda sıcaklığında 12 saat karıştırılır. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırılır (silica gel 60 (230-400 mesh ASTM) kullanılan solvan sistemi : heksan : diklorometan (1:1)). E. N. : 88 °C (Kaynak 24 E. N. : 96-96.5 °C).

Etil {5-[(2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-klorotiyazol-5-il)metilen]-2,4-diokso-tiyazolidin-3-il} asetat (5) sentezi

2-(4-Klorobenzilsulfanil)-4-kloro- tiyazol-5-karbaldehid (4) (1.56 mmol) ve etil 2,4-dioksotiyazolidin-3-il-asetat (2) (1.56 mmol), sodyum asetat (1.56 mmol) asetik asit (0.5 ml) içinde 100°C'de 5 saat ısıtıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile 3 defa ekstre edildi. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat üzerinden kurutulduktan sonra rotavaporda yoğunlaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (silika gel 60 (230-400 mesh ASTM) kullanılan solvan sistemi: heksan : diklorometan (1:1)).

Verim : 0.46 g, % 60.46, E.N.: 130-131 °C, Spektroskopik analizler : IR (KBr, cm⁻¹) (C=O) : 1730, 1680; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, δ, ppm): 1.28 (t, 3H, CH₃), 4.23 (q, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, S-CH₂), 4.82 (s, 2H, N-CH₂), 7.30 (d, 2H, 2', 6'-H), 7.33 (d, 2H, 3', 5'-H), 8.03 (s, 1H, H-C=C). MS (ESI) m/z : 490.9 (M+H, %40). Elementel Analiz. C₁₈H₁₄Cl₂N₂O₄S₃

Hesaplanan C : 44.17, H:2.88, N:5.72, S:19.66.

Bulunan C : 43.85, H:2.89, N:5.85, S:19.48.

Biyolojik aktivite çalışmaları*Hayvanlar*

Deneylerde 200-250 g ağırlığında 10 adet erkek albino sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar standart diyetle beslenmişlerdir. 10 adet rat öldürülmüş ve böbrek dokuları toplanmıştır. Böbrek dokularından aldoz redüktaz enzimi izole edilmiştir ve enzim aktivite tayinleri yapılmıştır. Tüm deneyler üç kez tekrarlanmıştır.

Aldoz Redüktaz Enziminin İzolasyonu

30 adet böbrek dokusu buzda parçalandıktan sonra üzerine 3 hacim distile su eklenir ve homojenize edilir. Daha sonra 10000x g de 20 dakika santrifüj edilir. Supernatana % 40 doygunluk oluşturabilmek için doymuş amonyum sülfat eklenir. Suspansiyon 15 dakika karıştırılır. 10000x g de 20 dakika santrifüj edilir. Supernatandaki inert protein amonyum sülfat konsantrasyonunu % 50

doygunluğa çıkararak uzaklaştırılır. Tekrar 10000x g de 20 dakika santrifüj edilir. %50 Doygunluktaki çözeltiye toz amonyum sülfat ekleyerek % 75 doygunluk oluşturulur ve AR enzimi çöktürülür. Tekrar 10000xg de 20 dakika santrifüj edilir. Protein konsantrasyonu Bradford (25) yöntemi ile tayin edilmiştir.

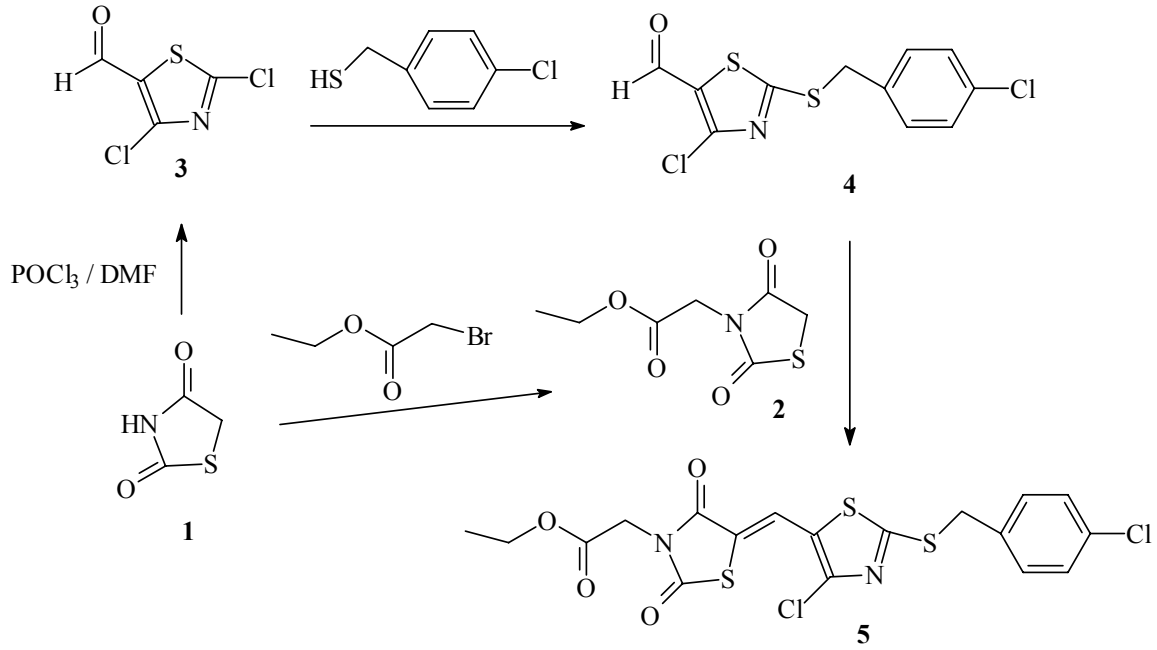
Aldoz Redüktaz Aktivite tayini

Taze hazırlanmış supernatanda AR aktivite tayini spektrofotometrik olarak, 340 nm de UV-1700 Görünür spektrofotometre ile NADPH konsantrasyonundaki azalmanın tayini ile belirlenmektedir. Enzim 10 ml 0.05 M NaCl çözeltisinde çözülür. 0.2 ml fosfat tamponu (0.067 M pH 6.2), 0.1 ml NADPH (2×10^{-5} M final konsantrasyon), 0.1 ml test çözeltisi (10^{-4} M) ve 2.4 ml distile su içeren ortama 0.1 ml enzim eklenerek hacim 2.9 ml ye ayarlanır. Reaksiyon küvete 0.1 ml DL-gliseraldehit (5×10^{-5} M final konsantrasyon) ilavesi ile başlar. NADPH konsantrasyonundaki azalma 340 nm de 37 ° C de 5 er dakika ara ile kaydedilir. Absorbans değerleri lineer olana kadar belli aralıklarla ölçüme devam edilir (26).

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tiyazolil 2,4-TZD türevi bileşiğin sentezi Şema 1 de verildiği gibi gerçekleştirilmiştir. 2,4-TZD (1), kloroasetik asit ve tiyoürenin su içerisinde ısıtılması ile elde edilmiştir (21). 2,4-TZD'nin etil bromoasetat ile tetrahidrofuran içinde, sodyum hidrür varlığında, oda sıcaklığında karıştırılması ile bileşik 2 sentez edilmiştir (22). Bileşik 3, 2,4-TZD'nin, fosforil klorür içinde N,N-dimetilformamid varlığında ısıtılması ile elde edilmiştir (23). 3 Nolu bileşiğin, asetonitril içerisinde, potasyum karbonat varlığında, 4-klorobenzilmerkaptan ile muamelesi sonucunda bileşik 4 sentez edilmiştir (24).

Etil {5-[(2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-kloro-tiyazol-5-il)metilen]-2,4-diokso-tiyazolidin-3-il} asetat (5) bileşiğinin sentezi, *Knoevenagel* reaksiyonuna göre, 2 ve 3 nolu bileşiklerin, sodyum asetat varlığında asetik asit içinde ısıtılması sonucunda gerçekleştirilmiştir.



Şema 1. Etil {5-[(2-(4-klorobenzilsulfanil)-4-kloro-tiyazol-5-il)metilen]-2,4-diokso-tiyazolidin-3-il} asetat (5) bileşiğinin sentezi

Sentez edilen tiyazolil 2,4-TZD türevi bileşik 5'in yapısı IR, ¹H-NMR, mass ve elementel analiz bulguları ile aydınlatılmıştır. Bileşiğin IR spektrumunda laktam C=O gruplarına ait gerilme bandları 1730 cm⁻¹ 'de yayvan olarak ve ester C=O ise keskin bir pik olarak 1680 cm⁻¹ 'de görülmüştür. ¹H NMR spektrumunda, S-CH₂ protonu 4.45 ppm, N-CH₂ protonu 4.82 ppm, metilen protonu (=CH) ise 8.03 ppm de singlet olarak kaydedilmiştir. ESI (+) metodu ile yapılan mass analizinde bileşik %40 iyonlaşma ile 490.9 da M+H iyonunu vermiştir.

Sentez edilen bileşiğin sıçan böbrek AR'ını inhibe etme gücü, in-vitro ortamda 340 nm de UV-1700 görünür spektrofotometre ile NADPH (substrat olarak D-L-gliseraldehid kullanılmıştır) konsantrasyonundaki azalmanın tayini ile test edilmiştir. Bu inhibisyon çalışması 10⁻⁴ M konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen molekülün, aldoz redüktaz enzimini % 6.51±0.97 oranında inhibe ettiği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- **US Preventive Services Task Force (USPSTF)** "Screening for Type 2 Diabetes in Adults" *Ann Internal Med.* 138 (3): 212-4 (2003)
- 2- **American Diabetes Association** "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus" *Diabetes Care*; 27 Suppl: S5-S10 (2004)

- 3- **American Diabetes Association** “Screening for Type 2 Diabetes” *Diabetes Care*, 27 Suppl: S11-S14 (2004)
- 4- **Pirie, A., van Heyningen, R.** “The effect of diabetes on the content of sorbitol, glucose, fructose and inositol in the human lens” *Exp Eye Res.*, 3, 124-131 (1964)
- 5- **Kador, F.P., Robinson, W.G. Jr., Kinoshita, J.H.** “The pharmacology of aldose reductase inhibitors” *Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol.*, 25, 691-714 (1985)
- 6- **Gabbay, K. H., Merola, L. O., Field, R. A.** “Sorbitol pathway: presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes” *Science*, 151, 209-210 (1966)
- 7- **Greene, D.A., Lattimer, S.A., Sima, A.A.** “Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications” *New England Journal of Medicine*, 316, 599–606 (1987)
- 8- **Tomlinson, D.R., Stevens, E.J., Diemel, L.T.** “Aldose reductase inhibitors and their potential for the treatment of diabetic complications” *Trends Pharmacol. Sci.* 15, 293-297 (1994)
- 9- **Costantino, L., Rastelli, G., Vianello, P., Cignarella, G., Barlocco, D.** “Diabetes complications and their potential prevention: Aldose reductase inhibition and other approaches” *Med.Res.Rev.*, 19, 3-23 (1999)
- 10- **Costantino, L., Rastelli, G., Gamberoni, M.C., Barlocco, D.** “Pharmacological approaches to the treatment of diabetic complications” *Exp. Opin. Ther. Pat.*, 10, 1245-1262 (2000)
- 11- **Sohda, T., Momose, Y., Meguro, K., Kawamatsu, Y., Sugiyama, Y., Ikeda, H.** “Synthesis and hypoglycemic activity of 5-[4-(pyridylalkoxy)benzyl]2,4-thiazolidinediones” *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, 40, 37-42 (1990)
- 12- **Iwamoto, Y., Kuzuya, T., Matsuda, A., Awata, T., Kumakura, S., Inooka, G., Shiraishi, I.** “Effect of new oral antidiabetic agent CS-045 on glucose tolerance and insulin secretion in patients with NIDDM” *Diabetes Care*, 14, 1083-1086 (1991)
- 13- **Suter, S., Nolan, J. J., Wallace, P., Gumbiner, B., Olefsky, J. M.** “Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects” *Diabetes Care*, 15, 193-203 (1992)
- 14- **Costantino, L., Rastelli, G., Cignarella, G., Vianello, P., Barlocco, D.** “New aldose reductase inhibitors as potential agents for the prevention of long-term diabetic complication” *Exp. Opin. Ther. Pat.*, 7, 843-858 (1997)

- 15- **Hosotani, H., Ohashi, Y., Yamada, M., Tsubota, K.** "Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112" *Am J Ophthalmol.*, 119, 288–294 (1995)
- 16- **Yokoi, N., Niiya, A., Komuro, A., Yokogaki, S., Naka, H., Awata, T., Honma, Y., Yamada, J., Tei, M., Kinoshita, S.** "Effects of aldose reductase inhibitor CT-112 on the corneal epithelial barrier of galactose-fed rats" *Curr Eye Res*, 16, 595–599 (1997)
- 17- **Bruno, G., Costantino, L., Curinga, C., Maccari, R., Monforte, F., Nicolò, F., Ottanà, R., Vigorita, M. G.** "Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones" *Bioorg. Med. Chem.*, 10 (4), 1077-1084 (2002)
- 18- **Rzhumtsev, A., Tete-Favier, F., Mitschler, A., Barbanton, J., Barth, P., Urzhumtseva, L., Biellmann, J.F., Podjarny, A., Moras, D.** "A 'specificity' pocket inferred from the crystal structures of the complexes of aldose reductase with the pharmaceutically important inhibitors tolrestat and sorbinil". *Structure*, 5, 601-612 (1997).
- 19- **Lee, Y.S., Chen, Z., Kador, P.F.** "Molecular modeling studies of the binding modes of aldose reductase inhibitors at the active site of human aldose reductase" *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 1811-1819 (1998).
- 20- **Fresneau, P., Cussac, M., Morand, J.M., Szymonski, B., Tranqui, D., Leclerc, G.** "Synthesis, activity, and molecular modeling of new 2, 4-dioxo-5-(naphthylmethylene)-3-thiazolidineacetic acids and 2-thioxo analogues as potent aldose reductase inhibitors" *J. Med. Chem.* 41, 4706-4715 (1998)
- 21- **Lima, M. C. A., Costa, D. L. B., Goes, A. J. S., Galdino, S. L., Pitta, I. R., Luu-Duc, C.** "Synthèses et activité antimicrobienne de dérivés chlorobenzyl benzylidène imidazolidinediones et thiazolidinediones substituées" *Pharmazie*, 47, 182-184 (1992)
- 22- **Rida, Samia M.; Salama, Hassan M.; Labouta, Ibrahim M.; Ghany, Yasser S. A.** "Synthesis of some 3-(benzimidazol-2-ylmethyl)thiazolidinone derivatives as potential antimicrobial agents". *Pharmazie* 40, 727-728 (1985).
- 23- **Athmani, S., Farhat, M. F., Iddon, B.** "Azoles. Part 9. Synthesis of derivatives of thieno [2,3-d]thiazole, 4H-pyrrolo-2,3-d]thiazole, 2H-pyrazolo[3,4-d]thiazole and isoxazole [3,4-d]thiazole from thiazolidine-2,4-dione" *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 973-977 (1992)

- 24- **Bozdağ-Dünder, O., Daş Evcimen, N., Ceyla-Ünlüsoy, M., Ertan, R., Sarıkaya, M.** “Some new thiazolyl thiazolidinedione derivatives as aldose reductase inhibitors” (Med. Chem. Res.- yayına kabul edildi)
- 25- **Bradford, M.M.** “A Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding” *Anal. Biochem.*, 72, 248-254 (1978)
- 26- Cerelli, K.J., Curtis, D.L., Dunn, J.P., Nelson, P.H., Peak, T.M., Waterbury, L.D. “**Antiinflammatory and aldose reductase inhibitory activity of some tricyclic arylacetic acids**” *J. Med. Chem.*, 29, 2347-2351 (1986)

Received: 13.02.2007

Accepted: 06.07.2007