

**2-(p-Süstitüefenil)-3H-İmidazo (4,5-c) Piridin Türevlerinin  
Yapı-Etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar\***

Investigation on the Structure-Activity Relationship of  
2-(p-Substitutedphenyl)-3H-Imidazo (4,5-c) Pyridine Derivatives

Seçkin ÖZDEN\*\*

Fatma GÜMÜŞ\*\*\*

**GİRİŞ ve AMAÇ**

Bu çalışmada, daha önce sentez edilen ve kimyasal yapıları aydınlatılan bileşiklerin (1) biyolojik etkileri ve fizikokimyasal özellikleri tayin edilmiş ve bulunan fizikokimyasal parametrelerle etki arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerde, biyolojik etki olarak antihistaminik etki seçilmiş ve bu etki, bileşiklerin eşit mol gramlarının, histaminin oluşturduğu kontraksiyonun, % inhibisyonu değerlerinin ölçümü ile saptanmıştır.

**DENEYSEL KISIM**

**Kimyasal Bileşikler:** Bu çalışmada, 1-oktanol, eter, aseton, disodyum hidrojen fosfat, potasyum dihidrojen fosfat (Merck),  $R_M$  çalışmasında adsorban olarak kiselgel  $H F_{2,5,4}$  (Camag) kullanılmıştır.

Redaksiyona verildiği tarih: 23 Haziran 1983

\* Ecz. Fatma GÜMÜŞ'ün "2-(p-Süstitüefenil)-3H-İmidazo (4,5-c) Piridin Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Yapı-Etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar" isimli Doktora Tezinin Yapı-Etki ilişkileri bölümüdür. (Sınav tarihi: Kasım 1982).

\*\* Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

\*\*\* Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi.

**Elektronik Aygıtlar:**

Ultraviyole Spektrofotometresi: Pye Unicam SP 1700

Ergime Noktası Tayin Aygıtı: Mettler FP-5 ve FP-51

Doğru Denklemleri Altos ACS 8000/2 Mikro Bilgisayarından yararlanılarak bulunmuştur.

**Sentez Edilen Bileşiklerde Yapı-Etki İlişkileri:** Sentezlenen bileşiklerin (Tablo: 1) yapı-etki ilişkilerini incelemek amacı ile yapılan çalışmalar başlıca iki bölümde yürütülmüştür.

A) Bileşiklerin, biyolojik etki olarak ele alınan antihistaminik etki değerlerinin ölçülmesi.

B)  $R_M$  ve Logaritmik Dağılma Katsayılarının tayini.

**Sentez Edilen Bileşiklerin Biyolojik Etkilerinin Saptanması:** Literatürden elde edilen bilgilere göre, sentezlenen bileşiklerin yapıları antihistaminik (2-5), antienflamatuvar (2,4,6), analjezik (4,7), etkileri ortaya çıkaracak niteliktedir.

Bu nedenle, elde bulunan bileşiklerin önce antihistaminik etkileri incelenmiş ve bütün bileşiklerde nicel olarak antihistaminik etki saptanmıştır. Antienflamatuvar ve analjezik etkilerin araştırılmasına ise fazla miktarda madde ve deney hayvanı gerektiği için girişilememiştir.

**Antihistaminik Etkinin Sentez Edilen Türevlerde Nicel Olarak Saptanması:** Literatürde imidazopiridin türevi bileşiklerin antihistaminik etkilerinin saptanması Magnus tekniği ile yapılmaktadır (4,5,8). Bu çalışmada da sentez edilen bileşiklerin antihistaminik etkilerinin belirlenmesi aynı şekilde izole organ banyosu içinde kobay ileumu ile çalışılarak yapıldı.

Tablo 1. Sentez Edilen 3H-imidazo (4,5-c) Piridin Türevleri.

Bileşik No.	— R	Bileşik No.	— R
I	— H	VII	— Br
II	— CH <sub>3</sub>	VIII	— OCH <sub>3</sub>
III	— CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	IX	— NO <sub>2</sub>
IV	— C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	X	— NH <sub>2</sub>
V	— F	XI	— COOH
VI	— Cl		

A) Sentezi yapılan maddelerin sudaki çözeltilerini hazırlayabilmek amacı ile, tuz olarak elde edilen 2-(p-nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin türevi dışında, diğer türevlerin tuzları hazırlandı. Bunun için sentezlenen baz haldeki imidazopiridin türevi bileşiklerin her biri metanol içinde çözülüp, derişik hidroklorik asit ile pH kağıdında asit reaksiyon verinceye kadar asitlendirildi. Soğukta bekletildi. Oluşan kristaller süzöldü. Eter ile yıkandı ve vakum etüvünde kurutuldu.

#### B) Thyrode Solüsyonunun Hazırlanışı (9):

a) 8 g sodyum klorür, 0.2 g potasyum klorür, 0.1 g magnezyum klorür, 1 g sodyum bikarbonat, 0.05 g sodyum dihidrojen fosfat ve 1 g glukoz tartılıp su ile çözümlenerek 1 lt ye tamamlandı.

b) 0.2 g kalsiyum klorür tartılıp, su ile çözümlenerek 1 lt ye tamamlandı.

a ve b çözeltilerinden eşit miktarda karıştırılarak hazırlanan Thyrode solüsyonu, bileşiklerin antihistaminik etkilerinin incelenmesi sırasında izole kobay ileumunun yıkanması ve beslenmesi için kullanıldı.

**Bileşiklerin Antihistaminik Etkilerinin Saptanması:** Bu amaçla izole organ banyosuna yerleştirilen kobay ileumu 1 ml sinde 1  $\gamma$  histamin ihtiva eden 0.1 ml histamin çözeltisi ile kontrakte edildi ve kontraksiyon değeri kimonaya kaydedici ile çizdirildi. İleum Thyrode solüsyonu ile üç kez yıkanarak histaminin etkisi giderildi. 2 dakika beklendikten sonra ileum her maddenin  $1.66 \times 10^{-7}$  mol/ml konsantrasyonu ile 10 dakika etki altında bırakıldı. Bu sürenin sonunda tekrar 0.1  $\gamma$  dozda histamin verilerek, ileumdaki kontraksiyon

değeri kimonaya çizdirilerek belirlendi. Daha sonra ileum, Thyrode solüsyonu ile üç kez yıkanarak histamin ile antihistaminik etkisi ölçülen maddenin etkisinden kurtarıldı. Bu şekilde her madde için aynı işlemler tekrarlandı. Tüm bileşiklerin % inhibisyon değerleri saptandı. Deney her bileşik için en az üç kez olmak üzere tekrarlandı ve bulunan değerlerin ortalamaları alındı.

Sentez edilen bileşiklerin % inhibisyon değerleri Tablo: 2 de verilmiştir.

**Sentez Edilen Bileşiklerin Dağılma Katsayılarının Saptanması:** Bileşiklerin dağılma katsayılarının tayininde, yağ fazı olarak 1-oktanol, su fazı olarak disodyum hidrojen fosfat-potasyum dihidrojen fosfat tampon sistemi kullanıldı (10-14).

Tampon çözeltinin hazırlanışı:

20.4 g potasyum dihidrojen fosfat, 53.72 g disodyum hidrojen fosfat.  $12H_2O$  tartılarak ayrı ayrı su ile 1000 ml ye tamamlandı. Böylece her birinden 0.15 molar çözelti hazırlandı. 250 ml tampon çözelti hazırlamak için 0.15M potasyum dihidrojen fosfat çözeltisinden 49.00 ml, 0.15M disodyum hidrojen fosfat çözeltisinden 201.00 ml alınarak karıştırıldı ve çözeltinin pH sı pHmetrede ölçülerek 7.8 bulundu. 1-oktanol ve tampon çözelti karışımı (1:1) (v/v) ayırma hunisinde birbiri içinde doyurularak, oktanol ile doymuş tampon çözelti, tampon çözelti ile doymuş oktanol elde edildi. Hazırlanan bu solvanlar tüm log P çalışmasında kullanıldı.

Balonjoje içinde 10 mg civarında tam tartılmış bileşik, 1-oktanol içinde çözülerek 50 ml ye tamamlandı. Bu çözeltiden 10 ml alınıp kapaklı bir erlenmayer içinde 10 ml tampon çözelti ile 37 °C lik su banyosu ve manyetik karıştırıcı üzerinde 1 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda santrifüj edilerek oktanol ve su tabakaları ayrıldı. Oktanol tabakasından 1 ml alınarak oktanol ile 20 ml ye tamamlandı (A).

Standart çözeltiler, deneyin başında 50 ml lik balonjoje içinde hazırlanan çözeltiden 1 ml alınıp oktanol ile ayrı ayrı 20, 30 ve 40 ml ye tamamlanılarak hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltilerin UV Spektrumları 190-400 nm arasında çekildi ve maksimum verdiği dalga boylarındaki absorbans değerleri bulundu. Elde edilen absor-

bans değerleri kullanılarak iki ayrı çalışma yapıldı. Matematiksel olarak yapılan çalışmalarda, absorbans değerleri "y", konsantrasyon değerleri "x" alındı ve bu değerlerden yararlanılarak matematiksel olarak sıfırdan geçen doğru denklemleri türetildi. Yapılan çalışmalarda korelasyon katsayıları 0.999 civarında bulundu. İkinci çalışmada ise; absiste konsantrasyon değerleri, ordinatta ise; absorbans değerleri olmak üzere, bulunan değerler grafik kağıdına çizildi. Çizilen grafikler, her bileşik için Beer-Lambert kanununa uyulduğunu yani absorbans ile konsantrasyon arasında doğrusal bir bağıntı olduğunu gösterdi.

Hazırlanan (A) çözeltisinin ,UV Spektrofotometresinde maksimum dalga boylarındaki absorbans değerleri bulundu. Bulunan değerler grafikte ve doğru denklemlerinde yerlerine konularak oktanol tabakasındaki bileşik miktarı hesaplandı. 1 /20 oranında hazırlanmış Standart çözelti içindeki bileşik miktarından çıkarılarak, su tabakasına geçen bileşik miktarı bulundu.

Bulunan miktarlar aşağıda verilen formüle uygulanarak her bileşik için log P değerleri saptandı.

$$\frac{\text{Oktanol tabakasındaki bileşik miktarı}}{\text{Su tabakasındaki bileşik miktarı}}$$

Bileşiklerin oktanol ve su (Tampon çözelti pH 7.8) tabakasındaki miktardan (mg) ve dağılma katsayılarının logaritmaları (Log P) Tablo: 2 de verilmiştir.

**Sentez Edilen Bileşiklerin  $R_M$  Değerlerinin Saptanması:**  
Tüm bileşiklerin  $R_M$  değerlerinin saptanmasında:

a) Sabit faz olarak 1-oktanol: eter (5:95) (v/v) solvan sistemi ile doyurulmuş, kiselgel HF<sub>254</sub> kaplı cam plaklar,

b) Hareketli faz olarak, Aseton: Tampon solvan sistemi kullanıldı (10, 15, 16). (20:80), (25:75), (35:65), (50:50) oranlarında aseton: tampon çözelti solvan sistemleri denendi, en iyi ayırım (35: 65) oranında görüldü. Kullanılan 1-oktanol ve tampon çözeltinin hazırlanışı log P çalışmasında olduğu gibi yapıldı.

**Deneyin yapılışı:**

Camag İnce Tabaka Yayıcısı ile 0.300 mm kalınlığında kiselgel HF<sub>254</sub> ile kaplanan 20x20 cm cam plaklar 105°C lik etüvde 1 saat aktive edildi. 1-oktanol: eter (5:95) (v/v) bulunan kromatografi tankına plaklar konularak, 14 saat solvan sisteminde doyuruldu. Bu sürenin sonunda plaklar tanktan çıkarıldı. Normal oda ısısında eteri uçuruldu.

Sentezlenen maddelerin metanollü çözeltilerinin hazırlanması: 2-(p-Nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin dışında baz halde elde edilen bileşiklerin 1.04 x 10<sup>-2</sup>M metanollü çözeltileri hazırlandı. Hidroklorür tuzu halinde elde edilen 2-(p-nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridinden baza dönüştürüldüğünde aynı molariteyi verecek şekildeki miktarı alındı. Az miktarda suda çözüldü. Katı sodyum bikarbonat ile ortam alkali yapıldı. Suyu uçurulduktan sonra metanol ile 1.04 x 10<sup>-2</sup> çözeltisi hazırlandı.

Her maddenin hazırlanan 1.04 X 10<sup>-2</sup>M çözeltilisinden 0.1 ml plak üzerine tatbik edildi. Daha sonra plak, içinde aseton: tampon (35:65) (v/v) solvan sistemi bulunan kromatografi tankına konuldu. 5.5 saatin sonunda solvan yeterli düzeye gelince, plak çıkarıldı. 105°C lik etüvde kurutuldu. Lekelerin belirlenmesi UV ışığı ve Dragendorff çözeltisi kullanılarak yapıldı. Her bileşiğin R<sub>f</sub> değeri ayrı ayrı hesaplandı. Bulunan bu değerler:

$$R_M = \log \left( \frac{1}{R_f} \right) - 1$$

formülünde yerine konularak, sentezlenen bileşiklerin R<sub>M</sub> değerleri saptandı. Tablo: 2 de bileşiklerin R<sub>f</sub> ve R<sub>M</sub> değerleri verilmiştir.

**Sentez Edilen Bileşiklerin Dağılma Katsayılarının Logaritması (Log P) ile Antihistaminik Etkilerinin Bağdaştırılması:**

Denklem 1: Log P değerleri ile biyolojik etki arasındaki doğru denklemini vermektedir. 2-(p-nitrofenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin bileşiği ancak hidroklorür tuzu halinde izole edilebildiğinden, yapılan dağılma katsayısı tayininde, tuzdan dolayı diğerlerine uygun bir

değer bulunamamıştır. Bu sebeple bu türev dağılma katsayısı-biyolojik etki ilişkisi denklemine dahil edilmemiştir. (Veri sayısı: 10)

$$\text{Denklem 1: } \dot{I}\% = 258.83 \text{ Log P} + (-257.35) \quad n \quad \frac{r}{10 \quad 0.983}$$

Denklem 1: de  $r$ =korelasyon katsayısı 0.983 olarak bulunmuştur. Bu değer % inhibisyon ile Log P arasındaki ilişkinin sağlıklı olduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin Log P ve biyolojik etki değerleri ayrı ayrı incelenirse, değişikliklerin beklenen şekilde olduğu görülmektedir. 2 numaralı konumda yer alan fenil halkasının, para konumundaki grupların hacimleri arttıkça, dağılma katsayıları ve antihistaminik etkileri artmaktadır. Ancak bu artış, grupların yalnız hacimleri ile değil, yağda çözünürlüğü arttırıcı nitelikte de olmaları ile birlikte gözlenmektedir. Çünkü su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturarak, suda çözünürlüğü arttıran  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$  grupları taşıyan bileşiklerde log P ve antihistaminik etki değerlerinde belirgin bir azalma görülmektedir.

Ayrıca birbirinin izosteri olan, brom ve ter-butil grupları taşıyan bileşikler için elde edilen değerlerin, beklendiği gibi hemen hemen aynı olduğu dikkati çekmektedir.

Doğru denklemlerinden yararlanılarak, bileşiklerin moleküler değişikliklerinde bulunacak dağılma katsayısı değerlerine göre, belli dozdaki % inhibisyon değerlerini saptamak mümkündür.

Yalnız 2 numaralı konumda yer alan fenil halkası ele alındığında, bu grubun para konumuna yerleştirilecek sübstitüentlerin, bileşiklerin dağılma katsayılarını ve etki değerlerini hangi yönde ve ne değerde etkileyeceği önceden hesaplanabilir.

#### **Sentez Edilen Bileşiklerin $R_M$ Değerleri ile Antihistaminik Etkilerinin Bağdaştırılması:**

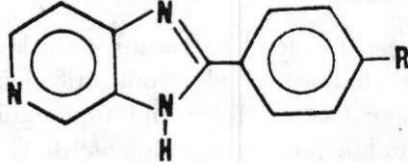
Denklem 2:  $R_M$  değerleri ile biyolojik etki arasındaki doğru denklemini vermektedir. (Veri sayısı: 11).

$$\text{Denklem 2: } \dot{I}\% = 63.21 R_M + 20.83$$

$$n \quad \underline{\quad r \quad}$$

$$11 \quad 0.981$$

r=korelasyon katsayısı 0.981 olarak bulunmuştur. Bu değer % inhibisyon ile  $R_M$  arasındaki ilişkinin sağlıklı olduğunu göstermektedir.



Tablo 2. Bileşiklerin % İnhibisyon, Log P, Değerlerinin Dökümü.

Bileşik No.	- R	% İnh.	Sudakalan bileşik miktarı (mg)	Oktanolda kalan bileşik miktarı (mg)	Log P	R <sub>f</sub>	R <sub>M</sub>
I	-H	47.48	0.62	9.46	1.1834	0.3221	0.3231
II	-CH <sub>3</sub>	55.55	0.51	8.67	1.2304	0.2350	0.5125
III	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	70.44	0.51	9.73	1.2805	0.1214	0.8595
IV	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	93.65	0.48	10.25	1.3294	0.0751	1.0901
V	-F	31.01	0.74	9.93	1.1277	0.2836	0.3123
VI	-Cl	61.28	0.51	9.20	1.2562	0.1632	0.7098
VII	-Br	93.71	0.43	9.30	1.3350	0.0735	1.1004
VIII	-OCH <sub>3</sub>	48.69	0.64	9.60	1.1707	0.2909	0.3869
IX	-NO <sub>2</sub>	30.00	0.34	8.32	1.3886	0.3646	0.2412
X	-NH <sub>2</sub>	13.88	1.02	10.74	1.0224	0.5666	-0.1163
XI	-COOH	17.88	0.77	9.01	1.0684	0.5800	-0.1401

Bileşiklerin  $R_M$  değerleri, log P değerlerinde olduğu gibi serbest fenilden ter-butilfenile ve flordan bromla gidildikçe artmaktadır. Aynı şekilde, birbirinin izosteri olan brom ve ter-butil gruplarını taşıyan türevlerin  $R_M$  değerleri de hemen hemen aynıdır. Sudaki çözünürlüğü arttıran -COOH ve -NH<sub>2</sub> gruplarını taşıyan bileşiklerin  $R_M$  değerlerinde de azalma görülmektedir.

### SONUÇ

Bu çalışmada para konumunda sübstitüent bulunduran 2-fenil-3H-imidazo (4,5-c) piridinlerin, biyolojik etkileri ile yapıları arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. İncelenen fizikokimyasal parametreler,  $R_M$  ve Dağılma Katsayılarıdır.



Log P,  $R_M$  ve biyolojik etki çalışması sonucu bulunan değerler, doğru denklemlerinde yerlerine konularak, biyolojik etki ile Log P ve  $R_M$  arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Biyolojik etki-Log P ve Biyolojik etki- $R_M$  arasındaki ilişkilerde korelasyon katsayıları sırasıyla 0.983 ve 0.981 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, biyolojik etki ile sözü edilen fizikokimyasal parametreler arasındaki ilişkilerin sağlıklı olduğunu göstermektedir.

Elde edilen bileşikler, fenil halkasının para konumunda yer alan gruplara göre alkil, halojen ve elektronegatif element içeren sübtüentler olmak üzere başlıca üç grupta toplanabilir. Alkil serisinde serbest fenil grubundan ter-butile, halojenlerde flordan brom a gidildikçe, biyolojik etki, Log P ve  $R_M$  değerlerinde beklenen düzgün bir artış görülmektedir. Ayrıca, birbirinin izosteri olan brom ve ter-butil grubu taşıyan bileşikler için elde edilen değerler hemen hemen aynıdır.

2 numaralı konumda serbest fenil grubu içeren bileşiğe oranla, su molekülleri ile hidrojen bağı oluşturarak sudaki çözünürlükleri artan p-sübtüefenilli türevlerde, bu değerlerin belirgin bir azalma gösterdiği saptanmıştır.

Buna göre, molekülün biyolojik etkisinin artırılması için, para konumunda yer alacak olan grupların, yağda çözünürlüğü artırıcı nitelikte olması gerekmektedir.

Bütün bu sonuçlar ve 2-(p-sübtüefenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridin türevleri ele alındığında, sentez edilecek yeni bileşiklerin adı geçen fizikokimyasal parametreleri önceden yaklaşık olarak bulunabilecektir. Yapılacak deney sonucunda bu fizikokimyasal parametrelerden biri kesin olarak saptandığı takdirde ise antihistaminik etkinin gücü hakkında, farmakolojik aktivitenin saptanmasına gerek görülmeden, doğru denklemi yardımı ile karara varılabilecektir.

## ÖZET

Bu çalışmada, 2-(p-sübtüefenil)-3H-imidazo (4,5-c) piridinlerin biyolojik etki ile yapıları arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Biyolojik etki olarak ele alınan antihistaminik etki, her bir bileşik için izole organ banyosu içinde, kobay ileumu ile çalışılarak sap-

tanmıştır. Kobay ileumu histamin ile kastırıldıktan sonra, bileşiklerin eşit mol gramlarının bu kasılmayı hangi oranda inhibe ettiği bulunmuştur.

Bütün bileşiklerin dağılma katsayıları, oktanol/su (Tampon çözelti pH 7.8),  $R_M$  değerleri; sabit faz oktanol, hareketli faz aseton: su (Tampon çözelti pH 7.8)-(35:65) solvan sistemi kullanılarak saptanmıştır.

Bileşiklerin antihistaminik etkileri ile, dağılma katsayıları ve  $R_M$  değerleri kullanılarak yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, biyolojik etki ile kullanılan bu fizikokimyasal parametreler arasında doğrusal bir bağıntı olduğu bulunmuştur.

#### SUMMARY

In this research, the relation between the chemical structures and biological activities of 2-(p-substitutedphenyl)-3H-imidazo (4,5-c) pyridines were investigated.

The antihistaminic activities of all compounds were determined on guinea pig ileum in isolated organ baths. The ileum was first contracted with histamin and the inhibition percentage of the contraction found for all equimolecular compounds.

1- Octanol, water (Buffer Solution pH 7.8) partition coefficients, and 1-octanol (Stationary phase), açeton: water (Mobile phase) (Buffer Solution pH 7.8) (35:65)  $R_M$  values were determined for each compound.

The relation between the antihistaminic activity and the mentioned physicochemical properties had been searched and the good correlations were shown.

Bu çalışmadaki farmakolojik etki deneyleri A.Ü.Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmanın yürütülmesinde değerli yardımlarını esirgemenen başta Sayın Yard.Doç.Dr.İlker KANZİK'a ve tüm Araştırma Görevlilerine teşekkürlerimizi sunarız.

## LİTERATÜR

- 1- Özden, S., Gümüş, F., Özden, T.: A.Ü.Ecz.Fak.Mec. 13, 24-37 (1983).
- 2- Hasegawa, G., Hosoya, M.: Japan Kokai, 72.111.783, 7 Nov. 1972, Ref. CA. 18: 152229s (1974).
- 3- Hoffman, C, Dordilly, A., (Hexachimie, S.A.): Deutsches Patentamt Offlengugschrift, 1.934.966, 26.Marz.1970.
- 4- Hoffman, C, Dordilly, A., (Hexachimie S.A.): Patent Specification 1.260.857, 19 Jan. 1972.
- 5- Özden, S.: A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Doçentlik Tezi (1977).
- 6- Hasegawa, G., Masahiro, H.: Japon Kokai, 49.109.394, 17 Oct. 1974.
- 7- Robinson, M.M., Finch, Nil United States Patent, 3.759.933, 18 Sept. 1973.
- 8- Hoffman, K., Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A. (Ciba Aktiengesellschaft, Basel): Deutsches Patentamt Auslegeschrift, 1.120.454, 28 Dez. 19621.
- 9- Ichler, O.E., Farah, A.; *Handbook of Experimental Pharmacology*, 18, 86 (1966).
- 10- Biagi, G.L., Barbaro, A.M., Guerra, M.C., Cantelli-Forti, G., Fracasso, M.E.: *J.Med.Chem.*, 17, 28 (1974).
- 11- Bücher, K.H., Draber, W.: *Progr.Photosyn.Res.*, 3, 1777 (1969).
- 12- Fujita, T., Iwasa, J., Hansen, C: *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 7175 (1964).
- 13- Kuo, K.H., Fukuto, T.R., Miller, T.A., Bruner, L.J.: *Biophysical Journal*, 16,143 (1976).
- 14- Leo, A., Hansch, C, Elkins, D.: *Chem. Rev.*, 71, 525 (1971).
- 15- Biagi, G.L., Gandolfi, O., Guerra, M.C., Barbaro, A.M., Cantelli-Forti, G.: *J. Med. Chem.*, 18, 658 (1975).
- 16- Tischler, A.N., Thompson, F.M., Libertini, L.J., Calvin, M.: *J. Med. Chem.*, 17, 948 (1974).