

Oksaprozín: sinteza, SAR studija, fizičko–hemijska svojstva i farmakologija

Bojan Đ. Božić, Nemanja P. Trišović, Nataša V. Valentić, Gordana S. Ušćumlić, Slobodan D. Petrović

Tehnološko–metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Izvod

Oksaprozín (3-(4,5-difeniloksazol-2-il)propanska kiselina) jeste nesteroidni anti-inflamatorni agens koji se koristi za simptomatsko lečenje inflamacije, bola i reumatoidnih oboljenja. U ovom radu prikazani su različiti postupci dobijanja oksaprozina, njegovih derivata i detaljan opis mehanizma reakcija sinteze, kao i njegova fizička i hemijska svojstva. Pored osnovnih molekularskih osobina koje su značajne za aktivnost oksaprozina kao nesteroidnog anti-inflamatornog leka, navedeni su najznačajniji podaci SAR (eng. *Structure–Activity Relationship*) studije sintetisanih njegovih analoga. Istaknut je značaj oksaprozina u lečenju artritisa, njegova farmakokinetička svojstva i poređena je njegova aktivnost i sporedni efekti sa ostalim komercijalno dostupnim anti-inflamatornim lekovima.

Ključne reči: Oksaprozín; anti-inflamatorna aktivnost; inhibicija ciklooksigenaza; farmakokinetika; Artritis.

Dostupno na Internetu sa adrese časopisa: <http://www.ache.org.rs/HI/>

Derivati propanske kiseline sa analgetskim i antipiretičkim svojstvima su nesteroidni anti-inflamatorni lekovi (NSAIL). Širok spektar NSAIL koristi se u kliničkoj praksi za lečenje inflamatornih bolesti, uključujući osteoartritis, reumatoidni artritis i ankilozirajući spondilitis, kao i za prevenciju infarkta miokarda i Alchajmerove bolesti [1–5].

Pokazano je da su NSAIL inhibitori u sintezi prostaglandina, koji inhibiraju jedan od glavnih enzima u inflamatornoj kaskadi, ciklooksigenazu (COX), koja postoji u dva izomorfna oblika, COX-1 i COX-2 [6,7]. Pokazalo se da jedinjenja koja inhibiraju, COX-1, dovode do gastrointestinalnih iritacija, jer je upravo ovaj enzim uključen u fiziološke funkcije zaštite sluznice želuca [8,9]. Shodno tome, veliki istraživački napor usmereni su ka evoluciji jedinjenja koje će inhibirati sintezu prostaglandina selektivnom inhibicijom COX-2 enzima [10] čime bi se smanjio broj neželjenih efekata.

Oksaprozín (Wy-21,743; 3-(4,5-difeniloksazol-2-il)propanska kiselina [11]; CAS-21256-18-8) (slika 1), prvi je reprezentativni član diaril-supstituisanih heterocikličnih jedinjenja, koji je našao kliničku upotrebu kao selektivni COX-2 inhibitor [12]. Oksaprozín je dugodelujući NSAIL koji se koristi za lečenje brojnih inflamatornih mišićnoskeletnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, osteoartritis, upale tetiva, postoperativnih bolova zuba, ankilozirajući spondilitis i burzitis [13–15]. FDA (engl. *Food and Drug Administration*) odobrila je zvaničnu upotrebu oksaprozina u oktobru 1992. godine [16]. Karakteristično je da, u poređenju sa ostalim leko-

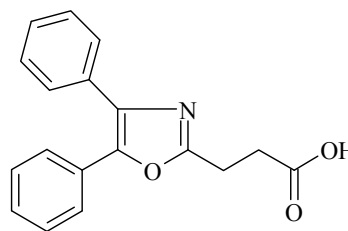
STRUČNI RAD

UDK 547.787.05:615.2

Hem. Ind. 65 (5) 551–562 (2011)

doi: 10.2298/HEMIND110426040B

vima iz iste klase jedinjenja, poseduje jedinstvene hemijske i farmakokinetičke osobine.



Slika 1. Hemijska struktura oksaprozina.
Figure 1. Chemical structure of oxaprozín.

Povoljan efekat oksaprozina može da se objasni visokim nivoom akumulacije u inflamiranoj sinoviji u poređenju sa nivoom u plazmi i sinovijalnoj tečnosti. Pokazano je da se u osnovi anti-inflamatornog i analgetskog svojstva oksaprozina nalazi njegova sposobnost inhibicije COX enzima. Pored toga, u skorije vreme pokazano je da povoljni efekti oksaprozina mogu biti posredovani i mehanizmima nezavisnim od inhibicije COX enzima [17]. Tako su Montecucco i saradnici pokazali da oksaprozín ima proapoptotski efekat na humane monocite stimulisane sa CD40L [18].

U terapiji inflamatornih oboljenja u odnosu na druge NSAIL, kao što su aspirin, naproksen, indometacin i fenilbutazon, oksaprozín ima nekoliko prednosti, uključujući dugačak biološki poluživot sa produženim delovanjem i oralnim konzumiranjem po jednodnevnom režimu, mali broj gastrointestinalnih iritacija kao sporednih efekata i ne deluje na zadržavanje natrijuma [19,20]. Ove prednosti su mu omogućile da postane jedan od najviše korišćenih NSAIL-a u Americi [21]. Ipak, iako se generalno dobro podnosi, oksaprozín može da dovede do gastrointestinalnih komplikacija, disfunkcije bubre-

Preписка: B. Božić, Tehnološko–metalurški fakultet, Univerzitet u Beogradu, Karnegejeva 4, 11120 Beograd, Srbija.

E-pošta: bbozic84@yahoo.com

Rad primljen: 26. april, 2011

Rad prihvaćen: 2. jun, 2011

ga, hipersenzitivnosti, reakcije kod astmatičara, kao i oštećenja jetre [20,22].

Oksaprozina tablete za oralnu upotrebu sadrže 600 mg oksaprozina. Za odrasle optimalna doza oksaprozina je 1200 mg/dan. Maksimalna dozvoljena doza oksaprozina je 1800 mg, pri čemu ako se oksaprozina unosi u obliku kalijumove soli onda je maksimalna dozvoljena doza 1200 mg [23]. Zbog osetljivosti na svetlost, sve uzorke oksaprozina i njegove standardne rastvore treba čuvati na tamnom i na sobnoj temperaturi [24].

Puig i saradnici [25] izučavali su seriju 3,4-diarilokszazol derivata i pokazali da kada se na fenilnom jezgru nalaze metilsulfonyl ili aminosulfonyl supstituenti, derivati istovremeno poseduju anti-inflamatornu i analgetsku aktivnost, a da fluoro supstituenti povećavaju potencijal delovanja molekula 3 puta u odnosu na nesupstituisane derivate. Isti supstituenti uvedeni su i kod oksaprozina, pri čemu se pokazalo da kod derivata oksaprozina kod kojih je uvedena aminosulfonyl-grupa, ne samo da je zadržana analgetska i anti-inflamatorna aktivnost, već je i značajno smanjena mogućnost lezije želudca [26].

Metalni kompleksi NSAIL-a mogu minimizirati štetan uticaj ovih lekova na organizam. Delotvorni efekti bakra u smanjivanju inflamacije su primećeni četrdesetih godina prošlog veka pri ispitivanju bakarnih kompleksa za lečenje artritisa [27]. Zanimanje za moguće blagotvorne efekte bakarnih kompleksa obnovljeno je 1976. godine Sorensonovim predlogom [28]. Dalja istraživanja potvrdila su da su bakarni kompleksi anti-inflamatornih lekova aktivniji od osnovnih neorganskih Cu(II) soli i osnovnih NSAIL-a [29].

Istovremenom upotrebom nesteroidnih anti-inflamatornih lekova sa paracetamolom [30] ili kiselim blo-

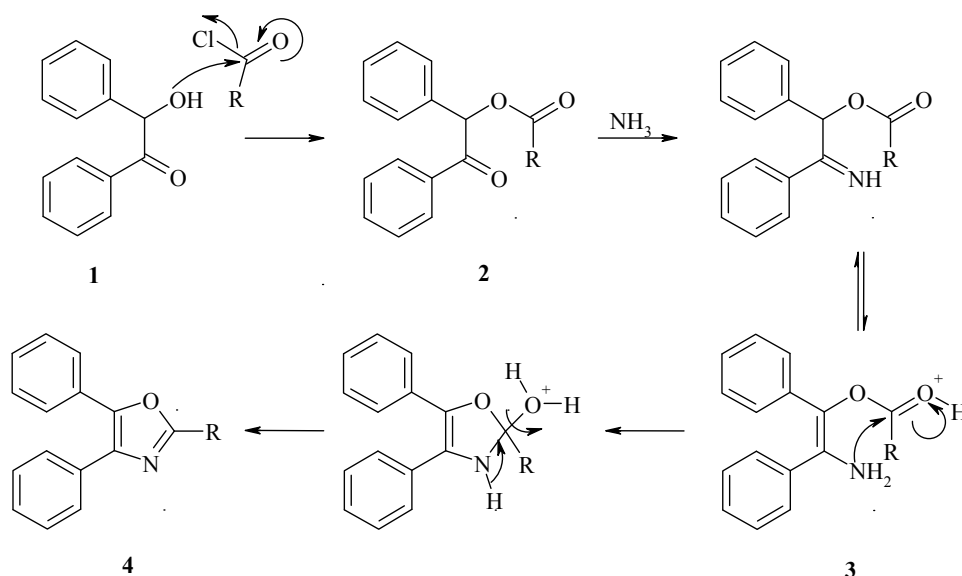
katorom (ranitidin) [31] postiže se bolji efekat na smanjenje bola i upala, nego njihovom pojedinačnom upotrebom, pri čemu se broj gastrointestinalnih iritacija smanjuje.

SINTEZA OKSAPROZINA I NJEGOVIH DERIVATA

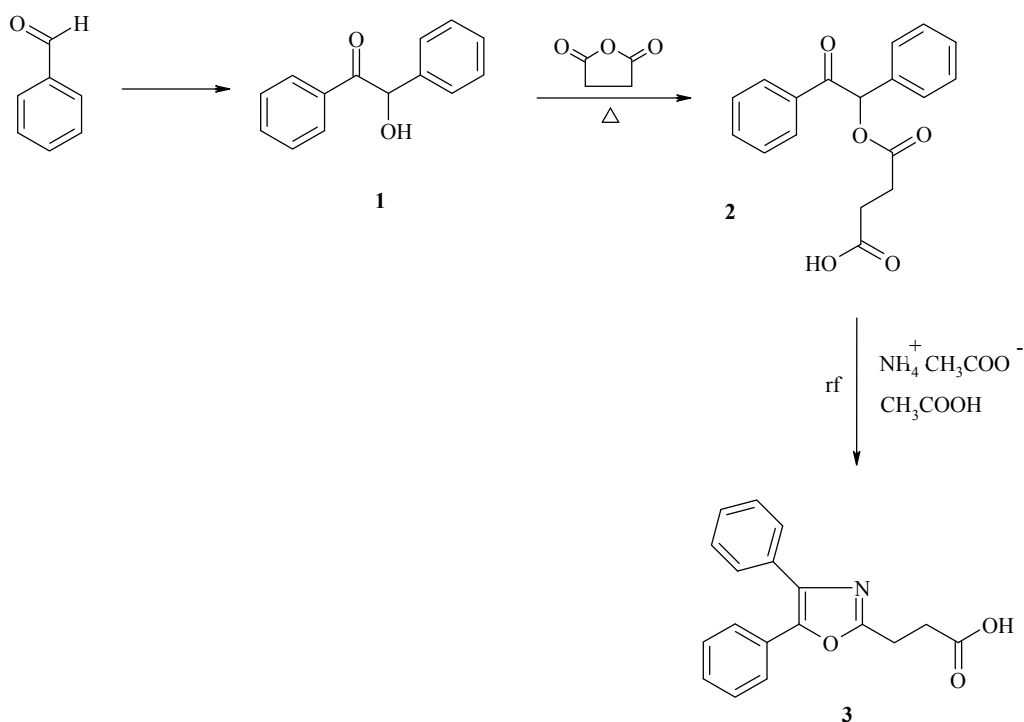
Postupak dobijanja oksaprozina zasnovan je na Dejvidsonovoj (*Davidson*) sintezi oksazola [32]. Prema ovoj metodi, supstituisani oksazoli dobijaju se reakcijama kondenzacije *O*-acilaciliona sa amonijakom, amonijum-acetatom ili ureom. Ova reakcija najpogodnija je za 2,4,5-trisupstituisane oksazole sa aromatičnim supstituentom u položaju C-5, pri čemu se dobijaju slabi prinosi za 2,4-disupstituisane ili monosupstituisane oksazole. Kada se amonijak ili amonijum-acetat zamene aminima, reakcija ciklizacije se ne odigrava.

Mehanizam Dejvidsonove sinteze prikazan je na šemi 1. U reakciji benzoina (**1**) sa hloridom ili anhidridom odgovarajuće kiseline dobija se *O*-acilacilion (**2**) koji u reakciji sa amonijum-acetatom u sirćetnoj kiselini kao proizvod daje odgovarajući derivat sa oksazolovim prstenom u svojoj osnovi (**4**). Aciloksienamin (**3**) je najverovatnije intermedijer u ovoj reakciji.

Sinteza oksaprozina prikazana je na šemi 2 i odigrava se po mehanizmu prikazanom na šemi 1. Iz benzaldehida benzoinom kondenzacijom pri odgovarajućim reakcionim uslovima uz prisustvo katalizatora dobija se benzoin (α -hidroksiketon) (**1**). Esterifikacijom anhidridom čilibrane kiseline dobijenim benzoinom dobija se *O*-acilacilion (hemisukcinat) (**2**) koji u reakciji sa amonijum-acetatom u sirćetnoj kiselini kao proizvod daje oksaprozina (**3**). Posle prekrizacije iz metanola dobija se oksaprozina visoke čistoće u prinosu od 72% u odnosu na benzoin.



Šema 1. Mehanizam Dejvidsonove sinteze.
Scheme 1. Mechanism of Davidson synthesis.



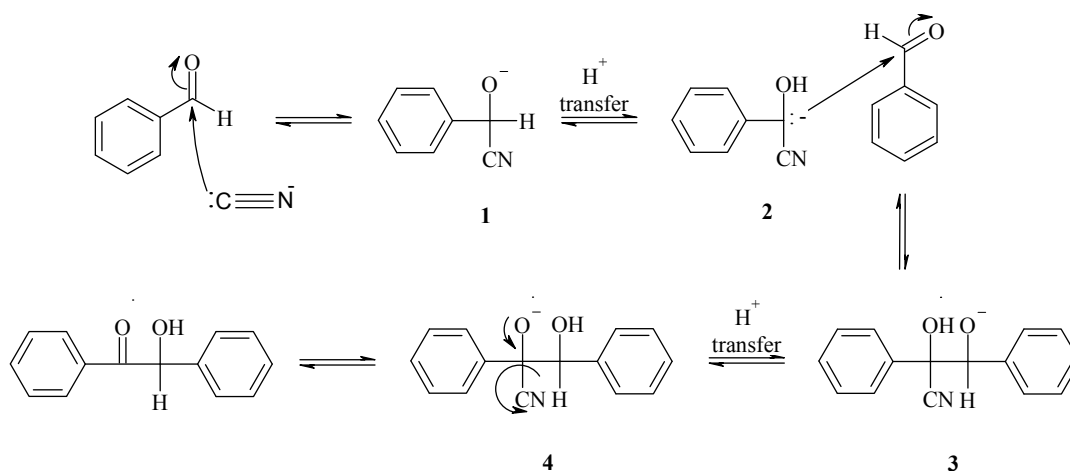
Šema 2. Sinteza oksaprozina.

Scheme 2. Synthesis of oxaprozin.

Kao i kod procesa zatvaranja prstena, pri postupku esterifikacije moguće je izvoditi reakciju u prisustvu ili odsustvu rastvarača. Dodavanjem rastvarača omogućava se odigravanje reakcije pri nižim temperaturama, uz refluks. Ako se esterifikacija odigrava bez rastvarača, topljenjem anhidrida sukcininske kiseline zajedno sa odgovarajućim α -hidrosiketonom, temperature do 180 °C su uopšteno prihvatljive, pri čemu je interval 100–140 °C optimalan [33].

Benzoin (šema 2, jedinjenje 1) i njegovi derivati dobijaju se benzoinskom kondenzacijom iz benzaldehida i odgovarajućih derivata u prisustvu katalizatora pri razli-

čitim reakcionim uslovima. Klasičan postupak dobijanja benzoina uključuje reakciju katalizovanu cijanidnim jonom [34] koji ima tri funkcije u odigravanju ove reakcije: deluje kao nukleofil; povećava kiselost α -vodonika na ugljenikovom atomu; deluje kao odlazeća grupa nakon što je reakcija kondenzacije završena (šema 3). Kao što je prikazano na šemi 3, u prvom koraku reakcije, cijanidni jon se reverzibilno adira na karbonilnu grupu benzaldehida, formirajući na taj način oksoanjon cijanohidrina (1). Elektron-akceptorski efekat cijano grupe povećava kiselost α -vodonika na ugljenikovom atomu i na taj način olakšava transfer protona sa α -ug-

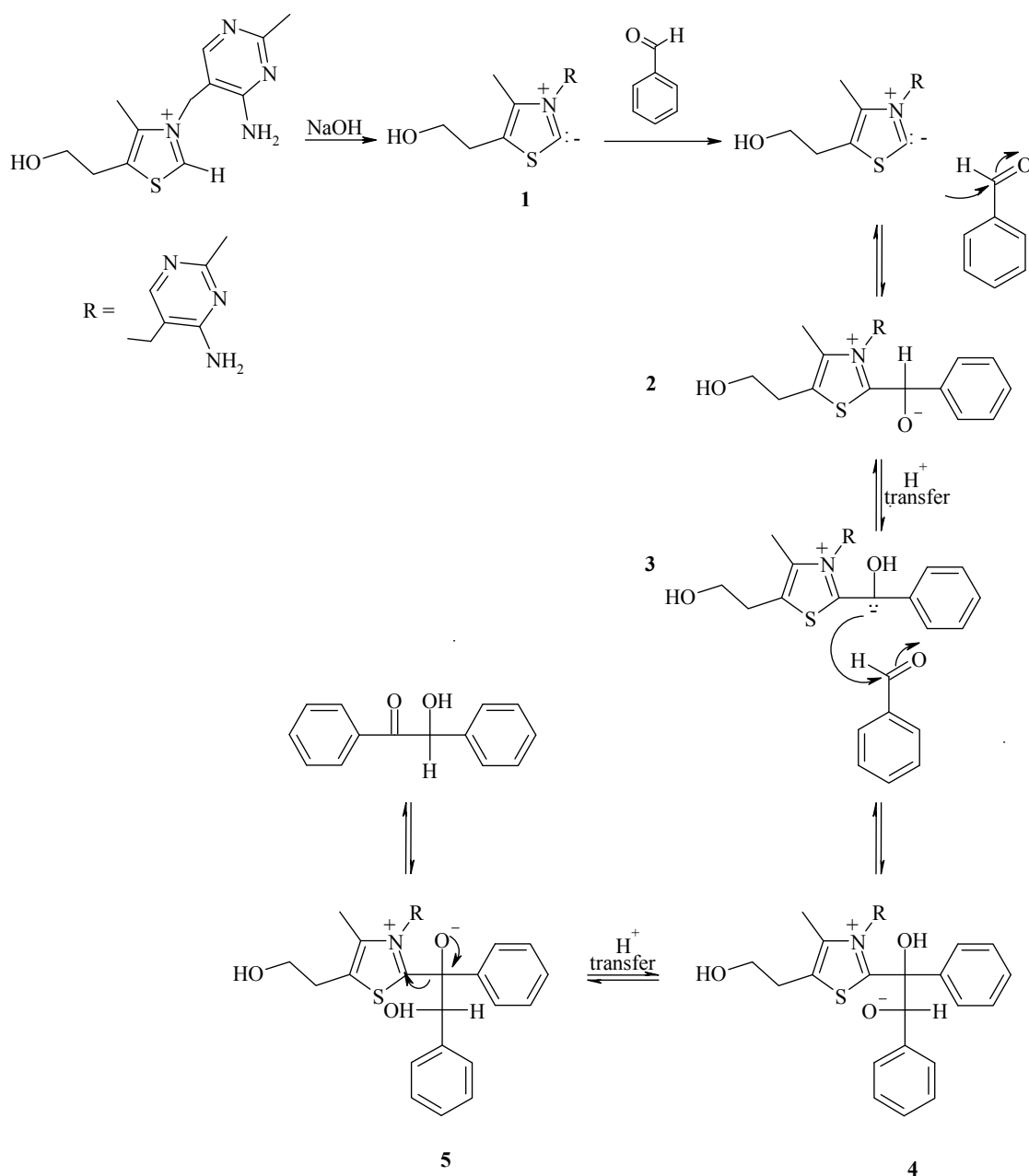


Šema 3. Mehanizam kondenzacije benzoina u prisustvu cijanidnog jona.

Scheme 3. Mechanism of benzoin condensation in the presence of cyanide ion.

ljenika na kiseonik, pri čemu dolazi do formiranja karbanjona (**2**). Ovaj nukleofilni karbanjon se zatim adira na drugi molekulu benzaldehida pri čemu se dobija novi oksoanjon **3**. Oksoanjon **3** nalazi se u ravnoteži sa oksoanjonom **4** koji se formira prelaskom protona sa jednog kiseonika na drugi. Odlaskom cijano grupe, iz oksoanjona (**4**) formira se benzoin. Na ovaj način, reakcije benzaldehida sa umerenim elektron-donorskim (Me, MeO) i elektron-akceptorskim (F, Cl) supstituentima daju odgovarajuće benzoine u visokom prinosu. U prisustvu jakih elektron-donorskih ili elektron-akceptorskih supstituenata, reakcija kondenzacije se ne odigrava.

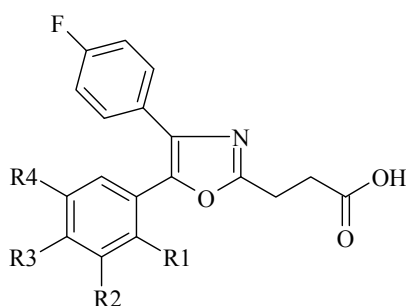
Tiamin katalizovanim reakcijama benzoinne kondenzacije (šema 4), uspešno su prevaziđeni problemi nastali usled prisustva jakih elektron-donorskih ili elektron-akceptorskih supstituenata, pri čemu se reakcije kondenzacije mogu odigravati pri klasičnim uslovima [35] ili u prisustvu mikrotalasnog zračenja, čime se znatno smanjuje vreme potrebno za odigravanje reakcije [36]. Kao što je prikazano na šemi 4, karbanjon **1** formira se deprotonovanjem tiazolovog prstena u tiaminu hidrosidnim jonom. Na taj način karbanjon **1** postaje dobar nukleofil, koji se zatim reverzibilno adira na karbonilnu grupu odgovarajućeg benzaldehida i na taj način for-



Šema 4. Mehanizam kondenzacije benzoina u prisustvu tiamina.
Scheme 4. Mechanism of benzoin condensation in the presence of thiamine.

mira derivat **2**. Rezonancijski efekti tiazolovog prstena povećavaju kiselost α -vodonika na ugljenikovom atomu u karbonilnoj grupi. Povećavanjem kiselosti olakšava se transfer protona sa α -ugljenika na kiseonik, pri čemu dolazi do formiranja karbanjona **3**. Dobijeni karbanjon **3** zatim se adira na novi molekul benzaldehida, formirajući pri tome oksoanjon **4** koji se nalazi u ravnoteži sa oksoanjonom **5** u kojem se lako može eliminisati katalizator i na taj način formirati benzoin.

Novе klase 4,5-diariloksazolovih derivata [26] (slika 2) osmišljene su radi poboljšanja biološke aktivnosti i smanjenja gastrointestinalne toksičnosti oksaprozina. Ove izmene izvršene su primenom SAR (engl. *Structure-Activity Relationship*) tehnike, koja uzima u obzir da ova jedinjenja inhibiraju COX-2 enzim [37], kao i mehanizam delovanja NSAID-a.



Jedinjenje	R1	R2	R3	R4
1	H	F	H	H
2	F	H	H	H
3	H	H	F	H
4	H	F	SO ₂ NH ₂	H
5	H	SO ₂ NH ₂	H	F
6	SO ₂ NH ₂	H	H	F
7	H	F	SO ₂ CH ₃	H
8	H	SO ₂ CH ₃	H	F
9	SO ₂ CH ₃	H	H	F

Slika 2. Derivati oksaprozina [26].
Figure 2. Oxaprozin derivatives [26].

Sinteza 3-[4-(4-fluorfenil)-5-(4-aminosulfonil-3-fluorfenil)oksazol-2-il]propanske kiseline (šema 5), koji su pokazali najbolju aktivnost iz ove grupe derivata, vrši se iz α -(3-fluorfenil)-4-fluoracetofenona koji se bromuje, a zatim supstitucijom prevodi u intermedijer **1**. Ovako dobijeni derivat benzoina se prethodno opisanim postupcima prevodi u intermedijer **2**, koji se dalje modifikacijama (u prisustvu HSO₃Cl i NH₄OH) prevodi u konačan proizvod [26,38].

Derivati koji sadrže hidroksi grupu na jednom od fenilnih jezgara oksaprozina takođe su pokazali značajnu anti-inflamatornu aktivnost. 3-[5-(4-Hidroksifenil)-4-feniloksazol-2-il]- (Slika 3, **1**) i 3-[4-(4-hidroksifenil)-5-feniloksazol-2-il]propanska kiselina (slika 3, **2**) sintetizovani su polazeći od 4'-metoksibenzoina, odnosno

4-metoksibenzoina, redom. Odgovarajući hemisukcinati dobijeni su esterifikacijom navedenih benzoina i anhidrida čilibarne kiseline, katalizovani trietilaminom u prisustvu toluena u atmosferi azota. Zatvaranje oksazolovog prstena izvršeno je klasičnim putem, uvođenjem amonijum-acetata uz prisustvo sirćetne kiseline kao rastvarača i zagrevanjem uz refluks [39].

Sinteza bakarnog kompleksa oksaprozina (šema 6), kod kojeg je povećana anti-inflamatorna aktivnost potvrđena, započeta je formiranjem Na ili K soli oksaprozina (**1**), a zatim se dodavanjem vodenog rastvora Cu(NO₃)₂ u rastvor soli oksaprozina dobija željeni kompleks **2** [40].

U industrijskoj proizvodnji oksaprozina, upotrebom toluena u reakciji esterifikacije benzoina, kao i dodavanjem mravlje kiseline u odgovarajućem odnosu prema sirćetnoj kiselini kod procesa ciklizacije, dobijaju se veći prinosi oksaprozina i izbegava se upotreba većih količina piridina (katalizator u reakciji esterifikacije). Toluena se dodaje u odnosu 450–550 L na 100 kg dobijenog čistog oksaprozina. Kao katalizator se koristi derivat piridina (dimetilaminopiridin) u odnosu 0,5–1,5% na dodatnu masu benzoina. Proces ciklizacije se odigrava u prisustvu sirćetne i mravlje kiseline u odnosu 10:1 do 5:1 [41].

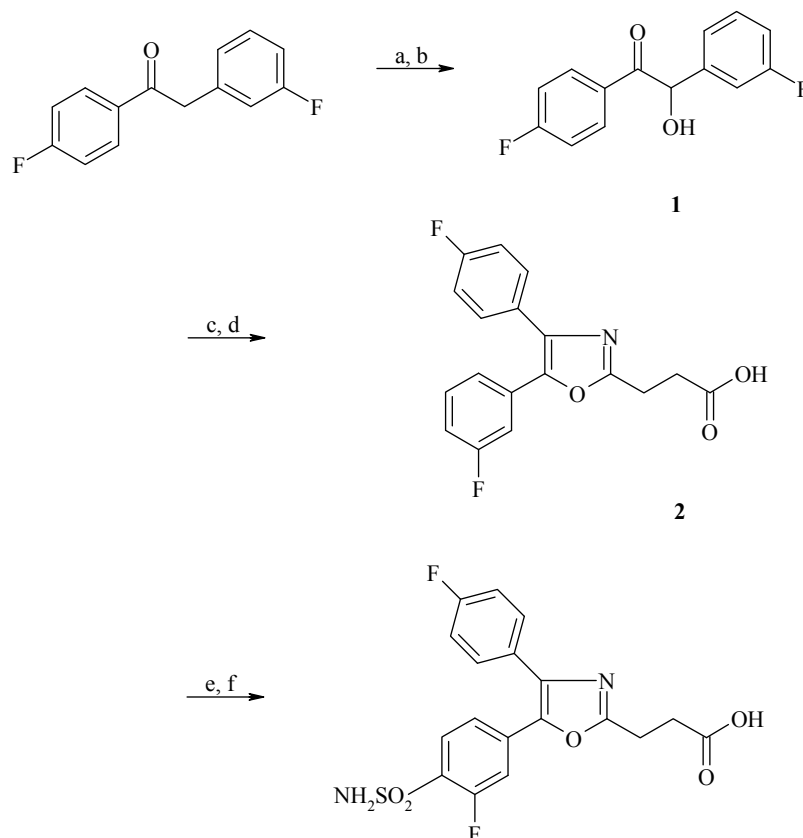
FIZIČKO–HEMIJSKA SVOJSTVA OKSAPROZINA

Oksaprozin, empirijske formule C₁₈H₁₅NO₃ i molekulske mase 293 g·mol⁻¹, jeste beo do sivo beli prah karakterističnog mirisa i temperaturom topljenja 162–163 °C. Umereno se rastvara u alkoholu, a nerastvoran je u vodi. Vrednost log *P* (koeficijent raspodele u sistemu oktanol/voda) iznosi 3,7 (eksperimentalni podatak) pri fiziološkoj vrednosti pH 7,4. Vrednost p*K*_a u vodi iznosi 4,3 (eksperimentalni podatak), a biološko poluvreme jedinjenja je 54,9 h [42].

Geometrijska interpretacija monomerne strukture oksaprozina određena je pomoću B3LYP i HF teoretskih modela koristeći 6-31G(d,p) osnovni set. Optimizovana struktura monomera molekula oksaprozina dobijena B3LYP/6-31G(d,p) modelom prikazana je na slici 4 [43].

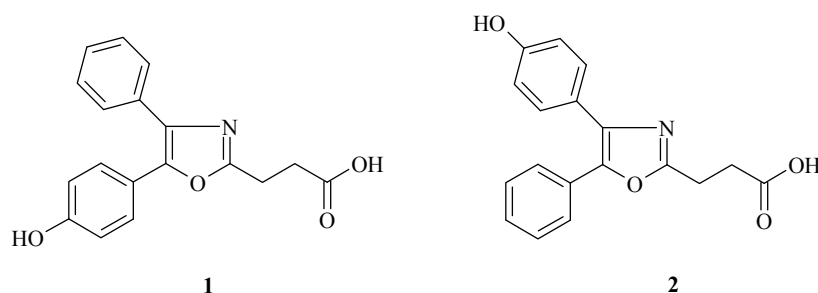
Molekularni geometrijski parametri dimera oksaprozina određeni su korišćenjem B3LYP/6-31G(d,p) modela i njegova optimizovana struktura prikazana je na slici 5. Molekularna struktura dimera formirana je intermolekulskom vodoničnom vezom između karboksilnih grupa monomera molekula oksaprozina. Izračunata vrednost dužina vodoničnih veza iznosi 0,2721 nm.

Pored geometrijske interpretacije strukture monomera i dimera oksaprozina, predstavljen je 3D prikaz za HOMO i LUMO ispitivanog molekula koji su dobijeni primenom HF/6-31G(d,p) modela (slika 6). Najviše popunjene molekulske orbitale (HOMO) i najniže nepopunjene molekulske orbitale (LUMO) uglavnom su lokalizovane na oksazolovom prstenu i π -vezama fenilnih jezgara molekula oksaprozina.



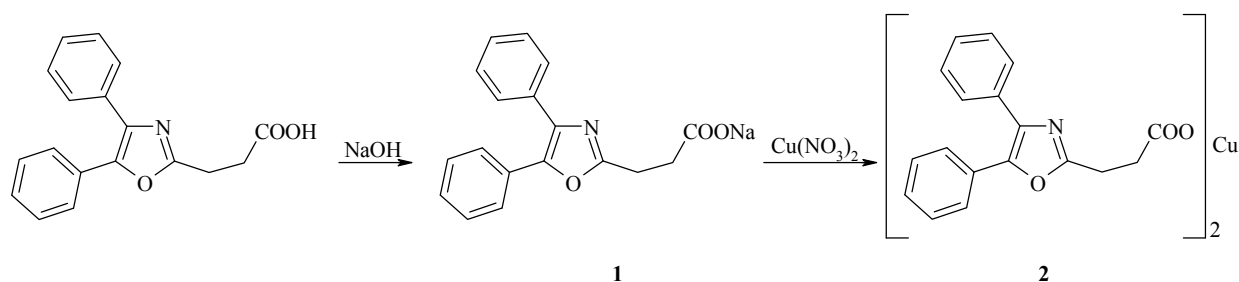
Šema 5. Sinteza 3-[4-(4-fluorfenil)-5-(4-aminosulfonyl-3-fluorfenil)oksazol-2-il]propanske kiseline. Reagensi i uslovi: a) NBS, 25 °C, 5 h; b) $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , 50 °C, 5 h; c) anhidrid čilibarne kiseline, piridin, 90–95 °C, 1,5 h; d) amonijum-acetat, glacialna sircetna kiselina, 90–95 °C, 2,5 h; e) HSO_3Cl , 25 °C, 96 h; f) NH_4OH , refluks, 2,5 h.

Scheme 5. Synthesis of 3-[4-(4-Fluorophenyl)-5-(4-aminosulfonyl-3-fluorophenyl)oxazole-2-yl] propanoic acid. Reagents and conditions: a) NBS, 25 °C, 5 h; b) $\text{CH}_3\text{COCH}_3/\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 , 50 °C, 5 h; c) succinic anhydride, pyridine, 90–95 °C, 1.5 h; d) ammonium acetate, glacial acetic acid, 90–95 °C, 2.5 h; e) HSO_3Cl , 25 °C, 96 h; f) NH_4OH , reflux, 2.5 h.



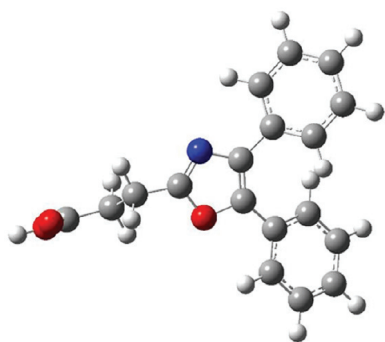
Slika 3. Hemijiska struktura hidroksi derivata oksaprozina.

Figure 3. Chemical structure of hydroxy derivatives of oxaprozin.



Šema 6. Sinteza bakarnog kompleksa oksaprozina.

Scheme 6. Synthesis of copper complex of oxaprozin.

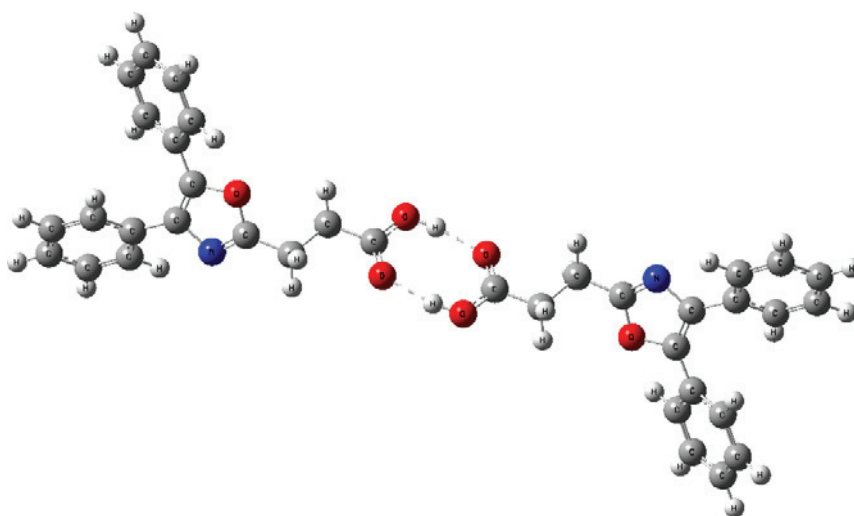


Slika 4. Optimizovana struktura oksaprozina dobijena korišćenjem B3LYP/6-31G(d,p).
Figure 4. Optimized structure of the oxaprozin obtained using B3LYP/6-31G(d,p).

vezan za oksazolov prsten, ne sadrži hiralni centar. Ovo svojstvo predstavlja prednost u odnosu na ostale derivate propionske kiseline, jer je izbegnuta mogućnost pojave enantiomera [20].

Struktura tricikličnog difeniloksazolovog sistema ima odeređene farmakokinetičke sličnosti sa benzodiazepinima na nivou interakcija sa proteinima plazme. Naime, oksaprozin ometa detektovanje benzodiazepina u urinu i serumu/plazmi [44] tako što se vezuje za mesto II (ostatak tirozina u albuminu) ili za mesto gde se benzodiazepin vezuje za albumin. Pokazano je da oksaprozin nema farmakološke osobine anksiolitika koje ima benzodiazepin.

Oksaprozin ima relativno visoku vrednost pK_a koja iznosi 4,3 i umerenu lipofilnost (log P_{pH7,4/oktanol} = 3,7) u



Slika 5. Optimizovana struktura dimera oksaprozina dobijena korišćenjem B3LYP/6-31G(d,p).
Figure 5. Optimized structure of the oxaprozin dimer obtained using B3LYP/6-31G(d,p).

Glavne molekulske vibracije oksaprozina potiču od kiselinskog dela koje se sastoje iz C=O, C–O i O–H grupa, vibracija fenilnog prstena i CH₂ grupa. Molekuli karboksilnih kiselina najčešće se javljaju kao centrosimetrični dimeri u kristalima sa centrom inverzije u osmočlanom prstenu koji formiraju karboksilne grupe. Najznačajnija razlika između monomera i dimera je promena u frekvenciji COOH traka. Kod dimera, frekvencija istezanja OH grupe se pomera ka nižim talasnim dužinama. Pošto se tipične frekvencije vibracije istezanja slobodne OH grupe javljaju na oko 3600 cm⁻¹, traka za OH grupu, koja se javlja na nižim talasnim dužinama od očekivanih ukazuje da se uspostavljaju intermolekulske vodonične veze između molekula kiselina. Usled formiranja dimera javlja se vrlo široka traka između 2500–3100 cm⁻¹.

FARMAKOKINETIKA OKSAPROZINA

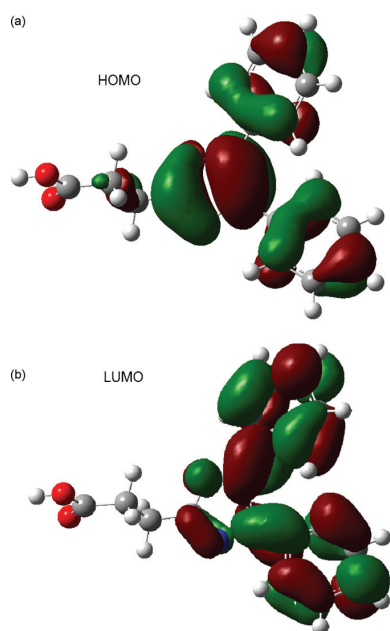
Oksaprozin se hemijski razlikuje od ostalih derivata propionske kiseline po tome što kiselinski deo, koji je

odnosu na aspirin pK_a = 3,49 (log P_{pH7,4/oktanol} = 1,4). Relativno visoka pK_a vrednost za oksaprozin može biti važna pri objašnjavanju njegove veće tolerancije prema sluzokoži želuca u odnosu na ostale NSAID. Takođe, koeficijent distribucije log D može biti važan, s obzirom na to da je log D parametar, koji uključuje faktor koji se odnosi na stepen jonizacije jedinjenja pri različitim pH vrednostima [45], stoga se log D može prikazati sledećom jednačinom (1):

$$\log D = \log P - \log (1 + 10^{\text{pH}-\text{pK}_a}) \quad (1)$$

Primenom odgovarajućeg softvera [46] izračunate su vrednosti log P i pK_a za derivate oksaprozina koji poseduju fluor i metilsulfonyl- ili aminosulfonyl-supstituente (slika 2) [26] (tabela 1) i primenom jednačine (1) izračunate su vrednosti log D za različite vrednosti pH (slika 7). Na osnovi eksperimentalnih podataka pokazalo se da kod derivata oksaprozina kod kojih je uvedena aminosulfonyl-grupa, ne samo da je zadržana analgetska i anti-inflamatorna aktivnost, već je i značajno

smanjena mogućnost lezije želuca [26]. Može se videti da su razlike u distribuciji kod derivata oksaprozina u opsegu pH vrednosti 2–4 u lipofilnom medijumu (npr. *n*-oktanol) znatno niže nego kod nesuspstituisanog oksaprozina. Kao posledica ovoga, derivati oksaprozina (pogotovo derivati sa aminosulfonil-grupom) imaju spori ili uniformniji prolaz u ćelije sluzokože želuca u zavisnosti od pH vrednosti u stomaku i upravo ovo svojstvo može biti glavni uzrok nižeg broja gastrointestinalnih iritacija pri korišćenju ovih derivata i što je u skladu sa dobijenim eksperimentalnim podacima.

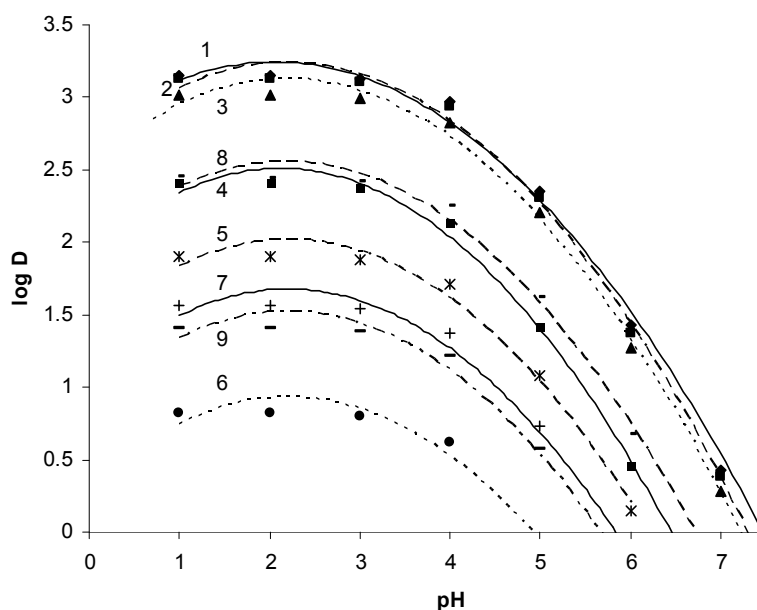


Slika 6. 3D prikaz za HOMO i LUMO kod oksaprozina.
Figure 6. 3D plots of HOMO and LUMO for oxaprozin.

Tabela 1. Izračunate vrednosti $\log P$ i pK_a za derivate oksaprozina [26]
Table 1. The calculated values of $\log P$ and pK_a for oxaprozin derivatives [26]

Jedinjenje	$\log P$	pK_a
1	3,152	4,28
2	3,131	4,25
3	3,018	4,26
4	2,407	4,16
5	1,904	4,25
6	0,819	4,24
7	1,566	4,24
8	2,448	4,24
9	1,409	4,24

Već navedena fizičko-hemijska svojstva oksaprozina mogu se potvrditi prolaskom ovog protein-vezujućeg leka kroz sinoviju (tkivo između fibrozne kapsule zgloba i sinovijalne šupljine ispunjene sinovijalnom tečnošću) i akumulacijom u njoj [47]. Protein-vezujuća svojstva i dugačak eliminacioni poluživot ($t_{1/2}$: 50–60 h) u plazmi [20] favorizuju jednodnevno doziranje ovog leka u lečenju osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa [49]. Oksaprozin pokazuje relativno malu sistemsku akumulaciju leka kod starijih pacijenata koji imaju kompromitovanu jetrenu i kardiovaskularnu funkciju ili reumatoidni artritis [20]. Pojava bubrežnih poremećaja prilikom primene ovog leka je relativno mala i približno je ista kao i kod primene ibuprofena [49]. Kod osoba sa poremećenom bubrežnom funkcijom je povećana koncentracija slobodnog leka (nevezanog za protein) i povećano je njegovo uklanjanje, ali ovo ne dovodi do smanjenja polu-života ovog leka.



Slika 7. Koeffcijent distribucije, $\log D$, u zavisnosti od pH za derivate oksaprozina.
Figure 7. The distribution coefficient, $\log D$, versus pH for oxaprozin derivatives.

Ostatak tirozina u albuminu (Tyr⁴¹¹, mesto II) jeste osnovno vezujuće mesto koje ima ulogu nukleofila u kovalentnoj interakciji sa oksaprozinom. Raskidanje ovih interakcija hidrolizom nema farmakokinetički značaj. Glavna varijabla u farmakokinetici oksaprozina je u vezi sa dozom višom od 1200 mg dnevno (gornja dozvoljena granica leka) kada dolazi do povećanja nevezane frakcije ovog leka, što dovodi do povećanja njegove eliminacije [20]. Akumulacija leka nakon ponovljenog doziranja je oko polovine predviđene za prvu dozu leka zbog činjenice da dolazi do povećane eliminacije ukupnog i smanjenja frakcije nevezanog leka [20]. Kliničke značajne inverzne nelinearne farmakokinetike oksaprozina treba dalje ispitavati, iako je ukazano da za terapijski efekat važnost polu-života leka u plazmi može biti i preuveličana [20].

In vivo farmakološke studije kod žena koje su primale konjugovane estrogene manje od 3 meseca pokazale su da β -eliminacija $t_{1/2}$, volumen distribucije, eliminacija i pik koncentracije u plazmi oksaprozina nisu bili značajno različiti u odnosu na vrednosti kod žena koje nisu primale estrogen. Aspirin je pokazao interakciju sa oksaprozinom vezanim za albumin [50]. Nisu utvrđene klinički značajne intrakcije oksaprozina prilikom istovremene primene sa antagonistima H₂ receptora, antacidima ili paracetamolom [51,52].

ZNAČAJ OKSAPROZINA ZA LEČENJE ARTRITISA

Kao što je već naglašeno, oksaprozin ima dugačko poluvreme eliminacije iz plazme ($t_{1/2}$ oko 55 h) i relativno visoku akumulaciju u inflamiranom sinovijalnom tkivu i sinovijalnoj tečnosti [20,47]. Stoga, ponavljana oralna primena oksaprozina u dozi od 1200 mg tokom 2,5 dana kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i osteoartritisom održava koncentraciju oksaprozina u sinovijalnom tkivu od 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (85,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) i nakon 12 h od poslednje doze [47]. Ove vrednosti znatno prelaze nivo u sinovijalnoj tečnosti (4,9–7,6 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$; 16,7–25,9 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) i u plazmi (10–17 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$; 34–58 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$). Svi navedeni podaci ukazuju da postoji značajna akumulacija oksaprozina u inflamiranom sinoviju.

Tako značajni farmakološki efekti koji se određuju u *in vitro* uslovima za oksaprozin, a približni su koncentraciji u sinoviji treba da iznose u opsegu od 80–100 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$. Za adekvatan farmakološki odgovor u odnosu na maksimalnu koncentraciju koja bi bila farmakološki značajna neophodno je ispitati opseg koncentracija leka od 1–100 μM .

Kontrola inflamatornih destruktivnih događaja u zglobovima primenom oksaprozina je verovatno povezana sa njegovim delovanjem na inhibiciju oslobađanja metaloproteinaza [53]. Ovaj, kao i drugi efekti u zglobovima mogu da budu značajno bolje kontrolisani oksaprozinom u odnosu na druge nesteroidne anti-inflamatorne lekove kao posledica postizanja terapijskih kon-

centracija ovog leka koje se relativno lako postižu u sinovijalnom tkivu i sinovijalnoj tečnosti. U širokom spektru farmakoloških efekata oksaprozina postoji mali broj literaturnih podataka koji se odnose na događaje koji dovode do destrukcije zgloba i njihove povezanosti sa unosom leka u inflamiranu i normalnu hrskavicu.

Pokazano je da oksaprozin u humanim trombocitima dovodi do inhibicije COX-1 u sintezi prostaglandina sa IC_{50} od 2,2 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$. Proizvodnja prostaglandina u humano sinoviji stimulirana sa interleukinom (IL)-1 β inhibirana je primenom oksaprozina sa IC_{50} od 36 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$ [54]. Pokazano da je to refleksija inhibicije COX-2, ali sada se ipak zna da postoji merljiva COX-1 aktivnost u epitelnim ćelijama sinovije [55]. Stoga, procena odnosa COX-1/COX-2, bazirana na poređenju njihovih aktivnosti u sinovijalnom tkivu zahteva reviziju u svetlu novih podataka.

Couchman i Sheppard su pokazali da oksaprozin (100 $\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$) sa nekim drugim NSAID i bolest modifikujućim lekovima (BML) inhibira oslobađanje faktora koji degradiraju hrskavicu sinovijalnog tkiva kod svinja [56]. Prethodno je Rainford [57] ustanovio da su NSAID samo slabi inhibitori oslobađanja molekula iz sinovije (označeni kao IL-1), koji su odgovorni za degradaciju hrskavice u *in vitro* uslovima, a jedna od osnovnih citokinskih komponenti je IL-1 α . Drugi proinflamatorni citokini i enzimi koji dovode do destrukcije hrskavice su uočeni u proteinskoj frakciji koju čini interleukin-1. Oslobađanje supstanci koje razgrađuju hrskavicu i čija je aktivnost slična IL-1 (engl. *cartilage-degrading, catabolin-like activity* – CDA) iz sinovijalnih tkiva u kulturi tkiva verovatno predstavlja najveći deo inflamatornih i destruktivnih komponenti koje se produkuju u inflamiranoj sinoviji u *in vitro* uslovima koje dovode do destrukcije hrskavice i kosti u zglobovima pacijenata sa osteoartritisom i reumatoidnim artritisom. Stoga, procena efekta NSAID, BML i drugih lekova za njihov efekat na oslobađanje CDA iz sinovijalnog tkiva je važan način za uspostavljanje potencijala ovih lekova da kontrolišu degradativne procese u zglobovima uzrokovane artritisom u *in vivo* uslovima. Drugi farmakološki alternativni mehanizmi delovanja lekova u kontrolisanju destrukcije hrskavice su određene njihovim delovanjem na proinflamatorne citokine (IL-1 α , TNF α), delovanjem na oslobađanje reaktivnih kiseoničnih intermedijera, azot-oksida i metaloproteinaza koji se oslobađaju iz inflamirane sinovije. Ranije studije Couchmana i Shepparda [60] pokazale su da oksaprozin smanjuje oslobađanje CDA. Noviji podaci Rainforda i saradnika [58] ukazuju da oksaprozin ima najmanje dva značajna efekta na parametre destrukcije hrskavice uključujući već navedene efekte na produkciju proinflamatornih citokina, ali i na produkciju proteoglikana hrskavice što može biti relevantno i važno za delovanje ovog leka u osteoartritisu. Izražena akumulacija oksaprozina u hrskavici može da

bude važna za omogućavanje kontrole destrukcije hrskavice.

ZAKLJUČAK

Oksaprozina (3-(4,5-difeniloksazol-2-il)propionska kiselina) jeste nesteroidni anti-inflamatorni lek koji se koristi za lečenje brojnih inflamatornih mišićnoskeletnih bolesti, uključujući reumatoidni artritis, osteoartritis, upale tetiva, ankilozirajući spondilitis i burzitis. Prvi je reprezentativni član diaril-supstituisanih heterocikličnih jedinjenja koji je našao kliničku upotrebu kao selektivni COX-2 inhibitor i 1992. godine FDA je odobrila zvaničnu upotrebu oksaprozina. Kako se u osnovi anti-inflamatornog i analgetskog svojstva oksaprozina nalazi njegova sposobnost inhibicije COX enzima, u skorije vreme pokazano je da povoljni efekti oksaprozina mogu biti posredovani i mehanizmima nezavisnim od inhibicije COX enzima, proapoptotskim efektom na humane monocite stimulisane sa CD40L. Pored toga ima nekoliko prednosti u terapiji inflamatornih oboljenja u odnosu na druge NSAID, kao što su aspirin, naproksen, indometacin i fenilbutazon, što mu je omogućilo da postane jedan od najviše korišćenih NSAID-a u Americi. Oksaprozina, kao i ostali članovi grupe NSAID-a, može izazvati gastrointestinalne komplikacije, ali zbog relativno visoke pK_a vrednosti broj GI komplikacija je znatno manji. Pokazalo se da bakarni kompleksi oksaprozina i derivati kod kojih je uvedena aminosulfonil grupa, pored zadržane ili povećane analgetske i anti-inflamatorne aktivnosti, imaju i značajno smanjenu mogućnost lezije želudca. U današnje vreme pokušava se optimizacija određenog modela jedinjenja koje bi imalo povećanu anti-inflamatornu aktivnost sa smanjenim brojem sporednih efekata u odnosu na osnovni molekul oksaprozina, kao i pronalaženje jedinjenja koja bi delovala na uzrok, a ne na simptome bolesti.

Zahvalnica

Autori se zahvaljuju Ministarstvu prosvete i nauke Republike Srbije na finansijskoj pomoći tokom izrade ovog rada (Projekat 172013).

LITERATURA

- [1] R. Udassin, I. Ariel, Y. Haskel, N. Kitrascky, M. Chevion, Salicylate as an in vivo free radical trap: studies on ischemic insult to the rat intestine, *Free Rad. Biol. Med.* **10** (1991) 1–6
- [2] D.J. Schmelting, R.A. Drongowski, A.G. Koran, The beneficial effects of ibuprofen on a lethal live *E. coli* septic shock model and the relationship of these effects to superoxide radical production, *Prog. Clin. Biol. Res.* **299** (1989) 53–61
- [3] J. Schreiber, G.L. Foureman, M.F. Hughes, R.P. Mason, T.E. Eling, Detection of glutathione thiol free radical catalyzed by prostaglandin H synthase present in keratinocytes. Study of co-oxidation in a cellular system, *J. Biol. Chem.* **264** (1989) 7936–7943
- [4] J.R.J. Sorenson, Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases, *Prog. Med. Chem.* **26** (1989) 437–568
- [5] D.L. Dewitt, E.A. El-Harith, S.A. Kraemer, M.J. Andrews, E.F. Yao, R.L. Armstrong, L.W. Smith, The aspirin and heme-binding sites of ovine and murine prostaglandin endoperoxide synthases, *J. Biol. Chem.* **265** (1990) 5192–5198
- [6] H.P. Rang, M.M. Dale, *Pharmacology*, Churchill Livingstone, New York, 1987
- [7] P. Prasit, D. Riendeau, Selective cyclooxygenase-2 inhibitors, *Annu. Rep. Med. Chem.* **32** (1997) 211–220
- [8] H.R. Herschman, Prostaglandin synthase 2, *Biochim. Biophys. Acta* **1299** (1996) 125–140
- [9] M. Beuk, *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A New Generation of Cyclooxygenase Inhibitors*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **38** (1999) 631–633
- [10] N.M. Davies, J.Y. Saleh, N.M. Skjodt, Detection and prevention of NSAID-induced enteropathy, *J. Pharm. Pharm. Sci.* **3** (2000) 137–155
- [11] Merck Index, *An Encyclopedia of Chemical and Pharmaceuticals*, 13th ed., Merc & Co. Inc. Whitehouse station, New Jersey, 2005, pp. 1095
- [12] J.J. Talley, D.L. Brown, J.S. Carter, M.J. Graneto, C.M. Koboldt, J.L. Masferrer, W.E. Perkins, R.S. Rogers, A.F. Shaffer, Y.Y. Zhang, B.S. Zweifel, K. Seibert, 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, valdecoxib: a potent and selective inhibitor of COX-2, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 775–777
- [13] K. Brown, J.F. Cavalla, D. Green, A.B. Wilson, Diaryloxazole and diarylthiazole alkanolic acids: two novel series of nonsteroidal anti-inflammatory agents, *Nature* **219** (1968) 164
- [14] L. Jr. Winter, Double-blind comparison of single oral doses of oxaprozina, aspirin, and placebo for relief of postoperative oral surgery pain, *J. Int. Med. Res.* **11** (1983) 308–314
- [15] W.F. Kean, Oxaprozina: kinetic and dynamic profile in the treatment of pain, *Curr. Med. Res. Opin.* **20** (2004) 1275–1277
- [16] <http://www.medicinenet.com/oxaprozina/article.htm>
- [17] L. Ottonello, M. Bertolotto, F. Montecucco, G. Bianchi, F. Callegri, Delayed apoptosis of human monocytes exposed to immune complex is reversed by oxaprozina: role of the Akt/I κ B kinase/nuclear factor κ B pathway, *Brit. J. Pharmacol.* **157** (2009) 294–306
- [18] F. Montecucco, M. Bertolotto, L. Ottonello, A. Quercioli, F. Mach, F. Dallegri, Oxaprozina-induced apoptosis on CD40 ligand-treated human primary monocytes is associated with the modulation of defined intracellular pathways, *J. Biomed. Biotechnol.* **2009** (2009) 1–9
- [19] F. Dallegri, M. Bertolotto, L. Ottonello, A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozina, *Expert Opin. Pharmacother.* **6** (2005) 777–785
- [20] N.M. Davies, Clinical pharmacokinetics of oxaprozina, *Clin. Pharmacokinetics* **35** (1998) 425–436
- [21] R. Rothstein, Safety profiles of leading nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* **105** (1998) 39–43

- [22] S.R. Kethu, S. Rukkanagari, C.L. Lansford, Oxaprozin-induced symptomatic hepatotoxicity, *Ann Pharmacother.* **33** (1999) 942–944
- [23] <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/oxaprozin+potassium>
- [24] http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m5-9165.html
- [25] C. Puig, M.I. Crespo, N. Godessart, J. Feixas, J. Ibarzo, J.M. Jiménez, L. Soca, I. Cardelús, A. Heredia, M. Miralpeix, J. Puig, J. Beleta, J.M. Huerta, M. López, V. Segarra, H. Ryder, J.M. Palacios, Synthesis and Biological Evaluation of 3,4-Diaryloxazolones: A New Class of Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors, *J. Med. Chem.* **43** (2000) 214–223
- [26] X. Zhao, M. Zhang, W. Sun, X. Yang, G. Wang, D. Sui, W. Yu, S. Qu, Design, Synthesis, and in vivo Evaluation of 4,5-Diaryloxazole as Novel Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug, *Biol. Pharm. Bull.* **32** (2009) 1986–1990
- [27] L. Franco, D. Doria, Prostaglandins and nitric oxide in copper-complex mediated protection against ethanol-induced gastric damage, *Pharmacol. Res.* **36** (1997) 395–399
- [28] J.R.J. Sorenson, Copper chelates as possible active forms of the antiarthritic agents, *J. Med. Chem.* **19** (1976) 135–148
- [29] M.A. Mendez-Rojas, F. Cordova-Lozano, G. Gojon-Zorrilla, E. Gonzalez-Vergara, M.A. Quiroz, Direct electro-synthesis of Cu, Cd, Zn complexes of piroxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide) and isoxicam (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide) in nonaqueous media by in-situ generation of supporting electrolyte, *Polyhedron* **18** (1999) 2651–2658
- [30] R.P. Nickell, U.S. Patent 0,264,530 A1, 2009
- [31] R.P. Nickell, U.S. Patent 0,233,970 A1, 2009
- [32] J. W. Cornfort, in: *Heterocyclic Compounds*, R.E. Elderfield (Ed.), John Wiley and Sons, New York, Vol5, 1957, pp. 312–313
- [33] K. Brown, U.S. Patent 3,578,671, 1971
- [34] A.I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 3rd ed., Longman, London, 1956
- [35] C.T. Wigal, *Thiamine-Catalyzed Benzoin Condensation*, Chemical Education Resources Inc., Pennsylvania USA, 2000, 1-12, <http://www.cerlabs.com/experiments/10875407374.pdf>
- [36] S. Bag, V.V. Vaze, M.S. Degani, Microwave assisted benzoin condensation using thiamine as catalyst, *J. Chem. Res.* (2006) 267–269
- [37] F.Y. Wang, S.L. Li, Q. Wang, Studies on the structure-activity relationship of tricyclic cyclooxygenase-2 selective inhibitors, *Progr. Pharm. Sci.* **28** (2004) 485–489
- [38] B.H. Norman, L.S. Lee, J.L. Masferrer, J.J. Talley, U.S. Patent 5,719,163, 1998
- [39] A.J. Lewis, R.P. Carlson, H. Fletcher, U.S. Patent 4,659,728, 1985
- [40] L. Kong, J.X. Yang, H.P. Zhou, Y.P. Tian, J.Y. Wu, B.K. Jin, A surfactant-free, precursor-induced method to flower-like ZnO nanostructures, *Curr. Nanosci.* **5** (2009) 474–478
- [41] G. Breviglieri, G. Bruno, S. Contrini, C. Assanelli U.S. Patent 6,096,896, 2000
- [42] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00991>
- [43] S.G. Sagdinc, A. Esme, Theoretical and vibrational studies of 4,5-diphenyl-2-oxazole propionic acid (oxaprozin), *Spectrochim. Acta, A* **75** (2010) 1370–1376
- [44] A.D. Fraser, P. Howell, Oxaprozin cross-reactivity in three commercial immunoassays for benzodiazepines in urine, *J. Anal. Toxicol.* **22** (1998) 50–54
- [45] F. Barbato, G. Caliendo, M.I. La Rotonda, C. Silipo, G. Toraldo, A. Vittoria, Distribution coefficients by curve fitting: application to ionogenic nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *QSAR Comb. Sci.* **5** (1986) 88–95
- [46] *Advanced Chemistry Development (ACD/Labs) Software V11.02 (1994-2011 ACD/Labs)*
- [47] M. Kurowski, H. Thabe, The transsynovial distribution of oxaprozin, *Agents Actions* **27** (1989) 458–460
- [48] L.G. Miller, Oxaprozin: a once-daily nonsteroidal anti-inflammatory drug, *Clin. Pharm.* **11** (1992) 591–603
- [49] P.R. Audet, J.A. Knowles, S.M. Troy, B.R. Walker, G. Morrison, Effect of chronic renal failure on oxaprozin multiple-dose pharmacokinetics, *Clin. Pharmacol. Ther.* **44** (1988) 303–309
- [50] S.B. Khan, J.A. Hubsher, Effects of oxaprozin alone or in combination with aspirin on hemostasis and plasma protein binding, *J. Clin. Pharmacol.* **23** (1983) 139–146
- [51] J.M. Scavone, D.J. Greenblatt, R. Matlis, J.S. Harmatz, Interaction of oxaprozin with acetaminophen, cimetidine, and ranitidine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **31** (1986) 371–374
- [52] J.S. Dixon, M.C. Page, Interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs and H₂-receptor antagonists or prostaglandin analogues, *Rheumatol. Int.* **11** (1991) 13–18
- [53] A. Barracchini, G. Minisola, G. Amicosante, N. Franceschini, Oxaprozin: An NSAID able to inhibit the matrix metallo-proteinase activity, *Inflammopharmacology* **9** (2001) 143–146
- [54] S. Kawai, S. Nishida, M. Kato, Y. Furumaya, R. Okamoto, T. Koshino, Y. Mizushima, Comparison of cyclooxygenase-1 and -2 inhibitory activities of various non-steroidal anti-inflammatory drugs using human platelets and synovial cells, *Eur. J. Pharmacol.* **347** (1998) 87–94
- [55] L.J. Crofford, COX-1 and COX-2 tissue expression; implications and prediction, *J. Rheumatol.* **24** (1997) 15–19
- [56] K.G. Couchman, H. Sheppard, The effect of anti-rheumatic drugs on factors from porcine synovium inducing chondrocyte mediated cartilage degradation, *Agents Actions* **19** (1986) 116–122
- [57] K.D. Rainsford, Preliminary investigations on the pharmacological control of catabolin-induced cartilage destruction *in vitro*, *Agents Actions* **16** (1985) 55–57
- [58] K.D. Rainsford, H. Omar, A. Ashraf, T. Hewson, R.A.D. Bunning, R. Rishiraj, P. Shepherd, R.W. Seabrook, Recent pharmacodynamic and pharmacokinetic findings on oxaprozin, *Inflammopharmacology* **10** (2002) 185–239.

SUMMARY

OXAPROZIN: SYNTHESIS, SAR STUDY, PHYSICO–CHEMICAL CHARACTERISTICS AND PHARMACOLOGY

Bojan Đ. Božić, Nemanja P. Trišović, Nataša V. Valentić, Gordana S. Uščumlić, Slobodan D. Petrović

Faculty of Technology and Metallurgy, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

(Professional paper)

Oxaprozin (3-(4,5-diphenyloxazol-2-yl)propanoic acid) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used in the treatment of numerous inflammatory musculoskeletal diseases, including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, tendonitis, ankylosing spondylitis and bursitis. It is the first representative member of the diaryl-substituted heterocyclic compounds, which have found clinical use as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. The U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved its official use in 1992. Both the anti-inflammatory and analgesic properties of oxaprozin are mainly due to the potent inhibition of COX. However, oxaprozin-induced benefits might be also regulated by other COX-independent pathways. It has been shown that oxaprozin induced direct proapoptotic effects in CD40L-treated human monocytes independently of COX inhibition. It also has several advantages in the treatment of inflammatory diseases in comparison to other NSAIDs such as aspirin, naproxen, indomethacin and phenylbutazone, which enabled oxaprozin to become one of the most used NSAIDs in America. Oxaprozin, as other members of the group of NSAIDs, can cause gastrointestinal complications, but significantly lower due to relatively high pK_a value. In this paper, the importance of oxaprozin in the treatment of arthritis and its pharmacokinetic properties were described, therewith its activity and side effects were compared with other commercially available anti-inflammatory drugs.

Keywords: Oxaprozin • Anti-inflammatory activity • Inhibition of cyclooxygenases • Pharmacokinetics • Arthritis