

Cinmetacin 의 amide 유도체 합성과 항염진통활성

임채욱[#] · 홍용기 · 임철부*

중앙대학교 약학대학

(Received September 7, 2001; Revised November 8, 2001)

Synthesis and Antiinflammatory-analgesic Activity of Cinmetacin Amides

Chaek Im[#], Yong Ki Hong and Chul Bu Yim*

Division of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chung-ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract — Five novel cinmetacin amide derivatives as potential nonsteroidal antiinflammatory and analgesic compounds were prepared and their antiinflammatory-analgesic activity was compared with cinmetacin. Cinmetacin and hydroxysuccinimide were reacted with dicyclohexyl carbodiimide to give cinmetacin active ester (4), which was treated with amines to yield cinmetacin amides (5-9). Compounds (5) and (9) gave stronger analgesic activity than cinmetacin and compounds (5), (6), (9) showed comparable antiinflammatory activity to cinmetacin.

Keywords □ Cinmetacin amide, Analgesic agents, Antiinflammatory agents

각종의 비스테로이드성 항염 진통제¹⁻³⁾가 개발되어 임상에 이용되고 있으나 위장장애 등의 부작용이 있고, 노인성 인구의 증가로 항염 진통제의 개발 필요성이 점차 증가되고 있다. Aryl acetic 구조를 함유한 indomethacin⁴⁾의 항염 및 진통작용이 보고된 후, 이 화합물의 구조개선을 통해 cinmetacin⁵⁾과 sulindac 이⁶⁾ 개발되었다. 그리고, 이들 화합물의 free carboxyl 기 구조를 변화하여 부작용을 감소시키고 효능이 보다 우수한 화합물을 얻으려는 연구가 활발히 이루어져서 위장장애가 감소된 glucamethacin⁷⁾과 acemetacin⁸⁾이 개발되었다. 이에 저자는 cinmetacin의 free carboxyl기 구조를 개선하여 보다 우수한 항염진통제를 탐색할 목적으로 cinmetacin을 원료로 해서 5종의 cinmetacin amides 화합물을 합성하였고, 합성화합물에 대한 항염 및 진통실험을 실시하여 cinmetacin과 비교하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험의 합성시약은 Aldrich사의 것을 사용하였고, 기타 합성에 필요한 시약은 일급시약을 사용하였다. Carrageenin은 Sigma사 제품을 사용하였고, Tween 80(polyoxythylene sorbitan)은 일본 Junsei 사 제품을 사용하였다. 그리고, 합성 화합물의 분석시험에는 다음 기기를 사용하였다. TLC에서는 silica gel plate (Merck 60 F₂₅₄)를 사용하였고, UV light 또는 iodine vapor에 의하여 spot를 확인하였다. 용접측정은 Gallenham MFB를 사용하였고, IR 스펙트럼과 ¹H-NMR 스펙트럼은 Nicolet 5-MX와 JEOL JNM-EX 90A으로 각각 측정하였고, ¹H-NMR에서는 tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 사용하였다.

합 성

(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl) succinimide(4)의 합성

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-820-5603 (팩스) 02-816-7338

Cinmetacin 10.50 g(30 mmol)과 hydroxysuccinimide (SuOH) 3.50 g(30 mmol)을 THF(100 ml)에 가온 용해한 후, dicyclohexyl carbodiimide(DCC) 6.20 g(30 mmol)을 가하고 실온에서 24시간 교반하여 반응시킨다. Ether로 추출한 후, 유기층을 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하여 감압 농축하였다. 잔사를 silica gel column으로 정제하여 결정성 분말 12.00 g을 얻었다.

Yield : 86%; mp : 157-159°C; Rf=0.79 (EtOH : EtOAc =1 : 1); IR(KBr) cm^{-1} : 1770, 1740, 820; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.60(3H, s), 2.68-2.96(4H, m), 3.81 (3H, s), 4.32(2H, s), 6.82-7.90(10H, m).

3-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl-amino)-5-methyl isoxazole(5)의 합성

Cinmetacin active ester (4) 0.93 g(2 mmol)과 3-amino-5-methylisoxazole 0.20 g(2 mmol)을 DMF (10 ml)에 가온 용해한 후, 실온에서 24시간 교반하며 반응한다. Ether로 추출한 후, 유기층을 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조하여 감압 농축하였다. 잔사를 silica gel column으로 정제하여 결정성 분말 0.73 g을 얻었다.

Yield : 85%; mp : 162-164°C; Rf=0.78 (n-BuOH : AcOH : H_2O =2 : 1 : 1); IR(KBr) cm^{-1} : 1740, 1680, 830, 810; $^1\text{H-NMR}$ (Acetone- d_6) δ : 2.08(3H, s), 2.62 (3H, s), 3.69(3H, s), 4.21(2H, s), 6.80-7.88(11H, m).

2-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl-amino)thiazole(6)의 합성

Cinmetacin active ester (4) 1.86 g(4 mmol)과 2-aminothiazole 0.40 g(4 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 1.50 g을 합성하였다.

Yield : 86%; mp : 217-219°C; Rf=0.76 (n-BuOH :

AcOH : H_2O =2 : 1 : 1); IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1690, 830; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.61(3H, s), 3.80(3H, s), 4.02 (2H, s), 6.83-7.90(12H, m).

2-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl-amino)-6-ethoxy benzothiazole(7)의 합성

Cinmetacin active ester (4) 0.93 g(2 mmol)과 2-amino-6-ethoxybenzothiazole 0.39 g(2 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 0.32 g을 합성하였다.

Yield : 30%; mp : 148-150°C; Rf=0.80 (n-BuOH : AcOH : H_2O =2 : 1 : 1); IR(KBr) cm^{-1} : 1720, 1680, 825; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.48(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.51(3H, s), 3.81(3H, s), 3.99(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.32(2H, s), 6.82-7.88(13H, m).

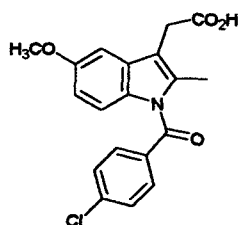
1-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl)-4-methyl piperazine(8)의 합성

Cinmetacin active ester (4) 0.93 g(2 mmol)과 4-methylpiperazine 0.20 g(2 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 0.38 g을 합성하였다.

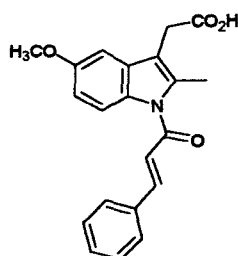
Yield : 44%; mp : 128-130°C; Rf=0.50 (n-BuOH : AcOH : H_2O =2 : 1 : 1); IR(KBr) cm^{-1} : 1750, 1690, 825, 810; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.22(3H, s), 2.41-2.94 (11H, m), 3.81(3H, s), 3.92(2H, s), 6.81-7.90(10H, m).

2-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl-amino)propane(9)의 합성

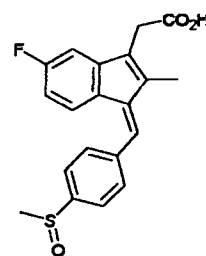
Cinmetacin active ester (4) 0.93 g(2 mmol)과 isopropylamine 0.12 g(2 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 0.72 g을 합성하였다.



Indomethacin (1)

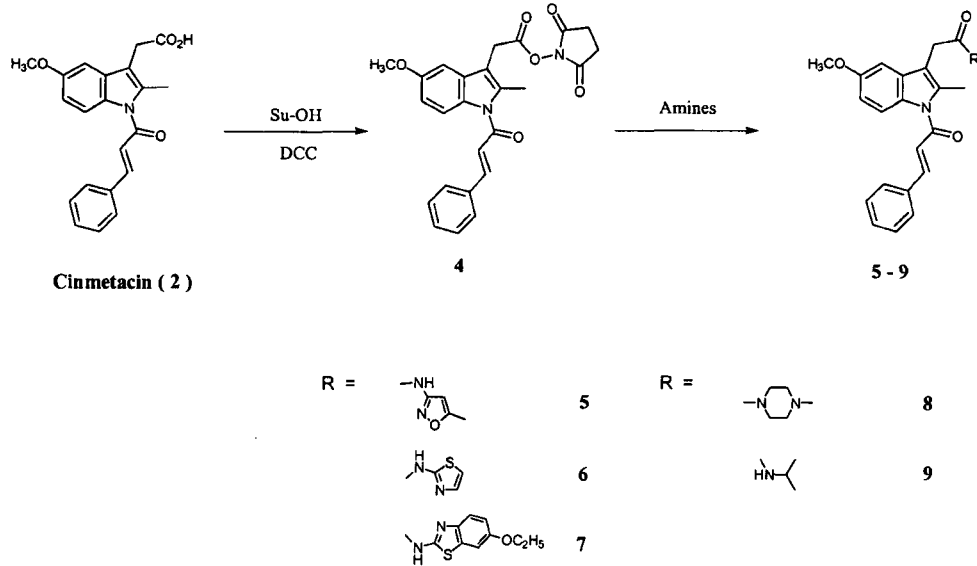


Cinmetacin (2)



Sulindac (3)

Fig. 1 - Structures of indomethacin, cinmetacin and sulindac.



Scheme 1 - Synthesis of cinmetacin amides.

Yield : 92%; mp : 187-190°C; Rf=0.84 (n-BuOH : AcOH : H₂O=2 : 1 : 1); IR(KBr) cm⁻¹: 1720, 1690, 825; ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.10(6H, d, J=7Hz), 2.52 (3H, s), 3.02-3.21(1H, m), 3.82(3H, s), 4.12(2H, s), 6.81-7.90(10H, m).

동물 실험

Carrageenin 부종 실험 - 수컷 Sprague-Dawley 흰쥐 7마리(120~200 g)를 한 군으로 하여 Winter⁹⁾의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 오른쪽 뒷 발바닥 피하에 기염제로 1% carrageenin 생리식염액 0.1 ml를 주사한 후, 발 부피를 5시간동안 1시간 간격으로 plethysmometer를 사용하여 측정하였다. 검체와 대조 약물은 10% Tween 80 용액에 현탁하여 사용하였고, carrageenin 주사 한 시간 전에 경구로 50 mg/kg을 투여하였다.

진통 실험 - 수컷 생쥐 6마리(19-24 g)를 한 군으로 하여 Koster¹⁰⁾의 방법에 따라 모든 검체와 대조 약물을 100 mg/kg 경구 투여하고 30분 후, 0.7% acetic acid 0.1 ml/10 g을 복강내 주사하여 10분 후부터 5분간 writhing 발생 수를 측정하였다.

통계

실험결과는 Student's *t*-test를 실시하여 p값이 0.05 미만일때 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였고,

P<0.05와 P<0.01로 구별하여 나타내었다.

결과 및 고찰

합성

Cinmetacin과 hydroxysuccinimide를 dicyclohexylcarbodiimide(DCC)와 함께 반응 시켜서 cinmetacin active ester (4)를 86%의 수득율로 얻었다. IR 스펙트럼에서 ester형성에 의한 carbonyl기의 강한 흡수대가 1770 cm⁻¹부근에서 나타났다. Cinmetacin active ester (4)를 DMF에 녹이고 다양한 amine 화합물과 반응하여 30-92%의 수득률로 cinmetacin amide 화합물(5-9)을 합성하였다. IR 스펙트럼에서 1720-1750 cm⁻¹에서 amide의 carbonyl기 흡수대를 확인하였다. ¹H-NMR 스펙트럼에서 2.08-2.61 ppm에서 CH₃의 singlet 피크가 나타났고, 3.69-3.82 ppm에서 OCH₃의 singlet 피크를 보여주었고, 3.92-4.21 ppm에서 CH₂COO의 singlet 피크를 확인할 수 있었다.

항염 효과 - 합성한 화합물 (5-9)에 대하여 각각 50 mg/kg 용량으로 carrageenin 부종실험을 실시하였다 (Table I). 화합물 (5)와 (9)는 carrageenin 투여 후 1, 2, 3 시간에 각각 37.2%, 49.0%(P<0.05), 45.1%(P<0.05)와 11.1%, 38.2%, 52.1%(P<0.01)의 부종억제율을 보여주어 대조 약물인 cinmetacin보다 우수한

Table I - Effect of the synthesized compounds on carrageenin-induced paw edema in rats

Group	Swelling percentage (%) ^{a)}				
	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
Control	9.51 ± 1.46	20.85 ± 3.19	31.30 ± 4.06	26.13 ± 4.97	21.98 ± 3.85
Cinmetacin	9.17 ± 3.36	19.23 ± 1.90	25.87 ± 3.79	13.80 ± 1.45*	8.15 ± 1.70*
5	5.97 ± 2.33	10.63 ± 2.76*	17.19 ± 3.18*	14.34 ± 3.04	8.31 ± 1.91*
6	9.50 ± 3.14	12.87 ± 3.90	17.05 ± 4.78*	12.54 ± 4.96	19.20 ± 4.86
7	8.51 ± 1.33	17.98 ± 5.15	21.50 ± 4.61	13.79 ± 3.21	9.41 ± 2.62*
8	9.49 ± 2.26	20.15 ± 3.25	25.43 ± 4.73	21.30 ± 4.91	14.88 ± 4.79
9	8.45 ± 2.11	12.89 ± 1.81	15.00 ± 2.99**	15.39 ± 3.97	10.58 ± 2.68*

Cinmetacin and the synthesized compounds were administered orally 50 mg/kg.

The numbers of animals in each group was 7.

^{a)}Each value represents the mean ± S.E. of the number of experiments.

*P<0.05, **P<0.01, significantly different from control.

항염 활성을 보여주었으나 4, 5시간에서 각각 45.1%, 62.2%(P<0.05)와 41.1%, 50.6%(P<0.05)의 부종억제율을 보여주어 대조약물보다 약간 낮은 항염 활성을 보여주었다. 화합물 (6)은 carrageenin 투여 후 2, 3, 4시간에 각각 38.3%, 45.5%(P<0.05), 52.0%의 부종억제율을 보여주어 대조 약물인 cinmetacin보다 우수한 항염 활성을 보여주었으나 1, 5시간에서 각각 0.1%와 12.7%의 부종억제율을 보여주어 대조 약물보다 낮은 항염 활성을 보여주었다. 나머지 합성 화합물은 대조약물과 유사하거나 약한 부종억제 효과를 나타내었다. 이 실험에서 대조약물인 cinmetacin 50 mg/kg 투여 군은 carrageenin 투여 후, 1, 2, 3, 4, 5시간에 각각 3.6%, 7.8%, 17.4%, 47.2%(P<0.05), 62.9% (P<0.05)의 부종억제율을 보여주었다. 이러한 항염효과로 미루어보아 cinmetacin의 amide 화합물이 우수한 항염제로 개발할 수 있다고 생각된다.

Table II - Effect of the synthesized compounds on acetic acid-induced writhing syndrome in mice

Group	Dose (mg/kg. p.o.)	Na	No. of writhing (times/5 min)	Inhibition rate (%)
Control	-	6	23.5 ± 3.0	-
Cinmetacin	100	6	11.75 ± 2.2*	50
5	100	6	10 ± 1**	57.4
6	100	6	14.7 ± 0.9*	37.4
7	100	6	19.2 ± 1.4	18.3
8	100	6	18.5 ± 0.5	21.3
9	100	6	9 ± 3.5*	61.7

^{a)}N means the numbers of animals in each group.

^{b)}Each value represents the mean S.E. of the number of experiments.

*P<0.05, **P<0.01, significantly different from control.

진통효과

Acetic acid를 복강으로 투여하여 유발된 writhing증상에 대해서 합성화합물 (5-9)의 진통효과 실험을 실시하였다(Table II). 화합물 (5)와 (9)는 각각 57.4%와 61.7%의 writhing 억제 효과를 나타내어 대조 약물인 cinmetacin보다 우수한 진통효과를 보여주었으나, 화합물 (6), (7), (8)은 37.4%, 18.3%, 21.3%의 writhing 억제 효과를 나타내어 대조약물보다 약한 진통효과를 보여주었다. 대조약물인 cinmetacin의 writhing 억제 효과는 50.0%이었다.

결 론

Cinmetacin과 hydroxysuccinimide를 DCC와 함께 반응 시켜서 cinmetacin active ester (4)를 얻었고, 이 화합물을 DMF에 녹이고 다양한 amine 화합물과 반응하여 cinmetacin amide 화합물 (5-9) 5종을 합성하였다. 합성 화합물의 carrageenin 족부종에 대한 항염실험에서 화합물 (5), (6), (9)는 cinmetacin보다 우수하거나 유사한 항염효과를 보여주었으나 다른 화합물들은 낮은 항염활성을 나타내었다. 진통효과에 대한 실험에서는 화합물 (5), (9)는 cinmetacin보다 우수한 진통력을 보여주었으나 다른 화합물들은 cinmetacin보다 낮은 진통활성을 나타내었다.

문 헌

- 1) Buchanan W. W. and Kean W. F. : Current Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Therapy in Rheumatoid

- Arthritis, with Emphasis on Use in the Elderly, *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, Marcel Dekker, 9 (1987).
- 2) Rang H. P., Dale M. M. and Ritter J. M. : *Pharmacology*, Churchill living-stone Third edition 251 (1996).
 - 3) Lombardino, J. G. : *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, John Wiley & Sons, New York, 1st. ed. (1985).
 - 4) Goodwin, J. S. : Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory agents, *Am. J. Med.* **77**, 57 (1984).
 - 5) Yamamoto, H. and Nakao, M. : 1-Acylindoles. IX. Syntheses of 1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methyl-3-indolylaliphatic acids as potential antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* **12**, 176 (1969).
 - 6) Sedor, J. R., Davidson, E. W. and Dunn, M. J. : Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy subjects. *Am. J. Med.*, **81**, 58 (1986).
 - 7) Mirelli, E., Fichera, G., Volpe, A. D. and Lasala, M.: Endoscopic study of the gastro-intestinal tolerance of glucamethacin. *Curr. Med. Res. Opin.* **5**, 648 (1978).
 - 8) Saul, P. A. and Korlipara, K. : Acemetacin and indomethacin in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind comparative study in general practice. *Curr. Med. Res. Opin.*, **12**, 332 (1991).
 - 9) Winter, C. A., Riskey, E. A. and Nuss, G. W. : Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Med.*, **111**, 544 (1962).
 - 10) Koster, R., Anderson, M. and De Beer, E. J. : Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* **18**, 412 (1985).