

Cinmetacin 유도체의 합성과 진통항염활성

임채욱 · 이종민 · 유재학 · 이현수 · 임철부[#]

중앙대학교 약학대학 의약품화학 교실

(Received December 15, 2000; Revised January 15, 2001)

Synthesis and Analgesic-antiinflammatory Activity of Cinmetacin Derivatives

Chaeuk Im, Jong Min Lee, Jai Hag Rhu, Hyun Soo Lee and Chul Bu Yim[#]

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

Abstract — Nine cinmetacin derivatives as potential nonsteroidal analgesic and antiinflammatory compounds were prepared and their analgesic-antiinflammatory activity was compared with cinmetacin. Salicylic acid and phenols were reacted with dicyclohexyl carbodiimide (DCC) to give phenyl salicylates (1-4). Cinmetacin was treated with DCC and phenol derivatives to yield cinmetacin esters (5-13). Compounds (5, 7, 8, 10, 12, and 13) showed stronger analgesic activity than cinmetacin, but only compound (5) showed comparable antiinflammatory activity to cinmetacin.

Keywords □ Cinmetacin esters, analgesic agent, antiinflammatory agent

노인성 인구의 점진적인 증가에 따라 류마티스 관절염 치료제로서 비스테로이드성 소염진통제¹⁻³⁾의 개발 필요성이 증가되고 있다. 따라서, indole핵을 함유한 indometacin⁴⁾이 보고된 후, 이 화합물의 구조개선을 통해 보다 우수한 의약품을 개발하려는 연구가 이루어져서 위장장해가 적고 항염작용이 우수한 cinmetacin⁵⁾과 진통작용이 강력한 sulindac⁶⁾이 개발되었다. 그리고, 이들 화합물의 free carboxyl기를 ester 및 carboxamide의 형태로 구조를 변화하여 부작용을 감소시키고 효능이 보다 우수한 화합물을 얻으려는 연구가 활발히 이루어졌다. Indometacin의 free carboxyl기를 carboxamide와 ester로 각각 변형시킨 glucamethacin⁷⁾과 acemetacin⁸⁾의 경우 위장장해가 감소되었다. Indometacin의 methyl salicylate ester화합물⁹⁾이 약물활성의 저하없이 위장장해를 감소시키고, glyceride화합물¹⁰⁾이 indometacin보다 강력한 진통효과가 있다고 보

고되었다.

이에 저자는 cinmetacin의 free carboxyl기 구조를 개선하여 부작용을 감소시키고 보다 우수한 소염진통제를 탐색할 목적으로 cinmetacin을 원료로 해서 9종의 cinmetacin ester 화합물을 cinmetacin의 prodrug로 합성하였다.

합성화합물에 대한 항염실험은 carrageenin 족부종에 대한 부종억제율을 측정하였으며, 진통실험은 writhing 억제효과를 측정하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험의 합성시약은 Aldrich사의 것을 사용하였고, 기타 합성에 필요한 시약은 일급시약을 사용하였다. Carrageenin은 Sigma사 제품을 사용하였고, Tween 80(polyoxyethylene sorbitan)은 일본 Junsei사 제품을 사용하였다. 그리고, 합성 화합물의 분석시험에는 다음 기기를 사용하였다. TLC에서는 silica gel plate(Merck

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-820-5599 (팩스) 02-816-7338

60 F₂₅₄)를 사용하였고, UV light 또는 iodine vapor에 의하여 spot를 확인하였다. 용점측정은 Gallenhamp MFB를 사용하였고, IR 스펙트럼과 ¹H-NMR 스펙트럼은 Nicolet 5-MX와 Varian XL-200으로 각각 측정하였고, ¹H-NMR에서는 tetramethylsilane(TMS)를 내부 표준물질로 사용하였다.

합성

Phenyl salicylate(1)의 합성 - Salicylic acid 6.90 g(50 mmol)과 phenol 4.70 g(50 mmol)을 pyridine(100 ml)에 가온 용해한 후, dicyclohexyl carbodiimide(DCC) 10.32 g(50 mmol)을 가하고 실온에서 15시간 교반하여 반응시킨다. 반응액에 d-HCl용액을 가하여 산성으로 만들고 ether로 추출한 후, 유기층을 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 다음 감압 농축하였다. 잔사를 silica gel column으로 정제하고 ethanol로 재결정하여 결정성 분말 4.20 g을 얻었다.

Yield: 39%; mp: 45~47°C; Rf=0.71 (ether: ethyl acetate=3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1760, 830; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 6.89~8.60(9H, m).

p-Nitrophenyl salicylate (2)의 합성 - Salicylic acid 6.90 g(50 mmol)과 p-nitrophenol 6.15 g(50 mmol)을 이용하여 화합물 (1)과 같은 방법으로 결정성 분말 6.48 g을 합성하였다.

Yield: 50%; mp: 102~104°C; Rf=0.81(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1762, 825; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 6.88~8.62 (8H, m).

p-Chlorophenyl salicylate (3)의 합성 - Salicylic acid 6.90 g(50 mmol)과 p-chlorophenol 5.06 g(50 mmol)을 이용하여 화합물 (1)과 같은 방법으로 결정성 분말 4.80 g을 합성하였다.

Yield: 33%; mp: 104~106°C; Rf=0.63(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1760, 827; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 6.85~8.56 (8H, m).

p-Bromophenyl salicylate (4)의 합성 - Salicylic acid 6.9 g(50 mmol)과 p-bromophenol 13.90 g(50 mmol)을 이용하여 화합물 (1)과 같은 방법으로 결정성 분말 4.70 g을 합성하였다.

Yield: 38%; mp: 189~201°C; Rf=0.71(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1760, 830; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 6.84~8.55 (8H, m).

(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-ac-

etyl)salicylic acid (5)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 salicylic acid 1.38 g(10 mmol)을 pyridine(20 ml)에 가온 용해한 후, DCC 2.07 g(10 mmol)을 가하여 실온에서 15시간동안 반응시킨다. 반응액에 d-HCl용액을 가하여 산성으로 만들고 chloroform으로 추출한 후, 유기층을 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조한 다음 감압 농축하였다. 잔사를 silica gel column으로 정제하고 ether과 n-hexane으로 재결정하여 결정성 분말 3.20 g을 얻었다.

Yield: 68%; mp: 165~167°C; Rf=0.53(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1760, 1700, 1680, 825; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.68(3H, s), 3.84(3H, s), 4.00(2H, s), 6.88~8.21(14H, m).

4-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl)acetanilide (6)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 acetaminophen 1.50 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 2.50 g을 합성하였다.

Yield: 52%; mp: 158~160°C; Rf=0.52(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1750, 1690, 1650, 800; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.25(3H, s), 2.70(3H, s), 3.90(3H, s), 4.03(2H, s), 6.72~8.41(14H, m).

Methyl(1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl) salicylate(7)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 methyl salicylate 1.28 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 1.50 g을 합성하였다.

Yield: 31%; mp: 149~151°C; Rf=0.60(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1780, 1720, 1670, 1600; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.72(3H, s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 4.05(2H, s), 6.74~8.14(14H, m).

Ethyl(1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl)salicylate (8)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 ethyl salicylate 1.66 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 3.01 g을 합성하였다.

Yield: 60%; mp: 131~133°C; Rf=0.71(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm⁻¹: 1770, 1725, 1680, 1600; ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.38(3H, t, J=7.0 Hz), 2.72(3H, s), 3.90(3H, s), 4.01(2H, s), 4.35(2H, q, J=7.0 Hz), 6.80~8.64(14H, m).

1-(1-Cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-

acetyl)-2-methyl-5-isopropyl cyclohexane (9)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 1-menthol 1.56 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 2.51 g을 합성하였다.

Yield: 51%; mp: 155~157°C; Rf=0.72(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm^{-1} : 1754, 1640; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.75~1.18(13H, m), 1.41~1.68(3H, m), 2.12~2.31(2H, m), 2.62(3H, s), 3.34~3.45(H, m), 3.89(3H, s), 4.10(2H, s), 6.62~7.92(10H, m).

Phenyl(1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl)salicylate (10)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 phenyl salicylate 2.14 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 3.50 g을 합성하였다.

Yield: 64%; mp: 146~148°C; Rf=0.63(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm^{-1} : 1760, 1670, 1600, 800; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.62(3H, s), 3.75(3H, s), 3.90(2H, s), 6.85~8.31(19H, m).

p-Nitrophenyl(1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl) salicylate (11)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 p-nitrophenyl salicylate 2.60 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 3.60 g을 합성하였다.

Yield: 60%; mp: 137~139°C; Rf=0.81(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm^{-1} : 1760, 1690, 1580, 820; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.61(3H, s), 3.72(3H, s), 4.00(2H, s), 6.72~8.38(18H, m).

p-Chlorophenyl(1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl) salicylate (12)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 p-chlorophenyl salicylate 2.48 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 2.90 g을 합성하였다.

Yield: 49%; mp: 156~159°C; Rf=0.86(ether: ethyl acetate = 3:1); IR(KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1580, 800; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.62(3H, s), 3.90(3H, s), 3.97(2H, s), 6.58~8.25(18H, m).

p-Bromophenyl(1-cinnamoyl-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl) salicylate (13)의 합성 - Cinmetacin 3.50 g(10 mmol)과 p-bromophenyl salicylate 2.78 g(10 mmol)을 원료로 하여 화합물 (5)를 합성한 방법으로 결정성 분말 3.21 g을 합성하였다.

Yield: 51%; mp: 107~109°C; Rf=0.76(ether: ethyl

acetate = 3:1); IR(KBr) cm^{-1} : 1750, 1680, 1600, 800; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.68(3H, s), 3.76(3H, s), 3.88(2H, s), 6.74~8.19(18H, m).

동물 실험

Carrageenin 부종 실험 - 체중 200 g 전후의 Sprague-Dawley 수컷 흰쥐 7마리를 한 군으로 하여 Winter등¹¹⁾의 방법에 따라 실시하였다. 즉, 1% carrageenin 생리식염액 0.1 ml를 쥐의 오른쪽 뒷 발바닥의 중심부에 피하주사하여 1시간 간격으로 5시간 동안 변화된 발용적을 plethysmometer(UGO Basile, Italy)로 측정하였다. 검체는 carrageenin주사 한 시간 전에 경구로 50 mg/kg을 투여하였다. 주사직후에 얻어진 용적을 대조로 하여 부종 증가율과 부종억제율을 계산하였다. 이때 대조약물로 cinmetacin 50 mg/kg을 경구투여 하였으며 모든 검체와 대조약물을 10% Tween 80 용액에 현탁하여 사용하였다. 억제율은 약물처치군과 용매처치한 대조군의 부종증가율을 비교하여 계산하였다.

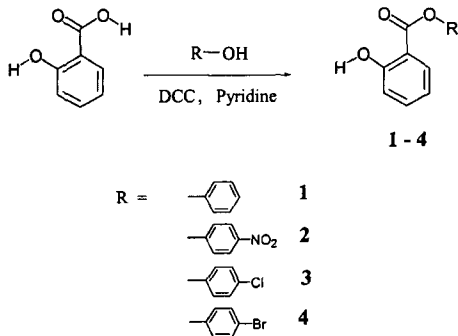
진통 실험 - Koster등¹²⁾의 방법에 따라 체중 22 g 전후의 ICR 수컷 마우스 6마리를 한 군으로 하여 모든 검체를 50 mg/kg 경구 투여하고 30분 후, 0.7% acetic acid 10 ml/kg을 복강내 주사하고 10분 후부터 5분간 writhing 발생수를 측정하였다. 대조 약물로는 cinmetacin 50 mg/kg을 경구투여 하여 비교 실험하였다.

통계 - 실험결과는 Student's t-test를 실시하여 P값이 0.05 미만일때 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였고, $P < 0.05$ 와 $P < 0.01$ 로 구별하여 나타내었다.

실험결과 및 고찰

합성

Salicylic acid와 phenol 유도체를 pyridine과 DCC 존재하에 반응 시켜서 phenyl salicylates(1-4)를 33-50%의 수득율로 얻었다. IR 스펙트럼에서 ester 형성에 의한 carbonyl기의 강한 흡수대가 1760 cm^{-1} 부근에서 나타났다. Cinmetacin을 pyridine및 DCC와 함께 다양한 phenol 유도체 및 alcohol 화합 물과 반응하여 31~68%의 수득률로 cinmetacin ester 화합물(5-13)을 합성하였다. IR 스펙트럼에서 1750~1770 cm^{-1} 에서 ester의 carbonyl기 흡수대를 확인하였다. $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에서 2.25~2.72 ppm에서 CH_3 의

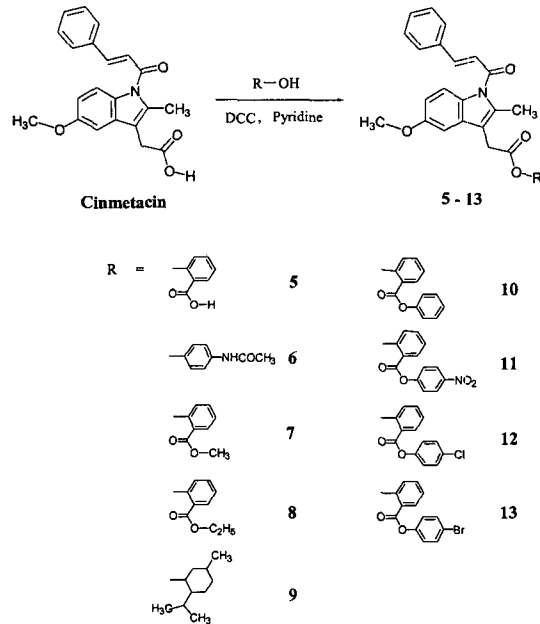


Scheme 1 - Synthesis of phenyl salicylates.

singlet 피이크가 나타났고, 2.70~3.90 ppm에서 OCH₃의 singlet 피이크를 보여주었고, 3.88~4.01 ppm에서 CH₂COO의 singlet 피이크를 확인할 수 있었다.

항염 효과

합성한 화합물 (5-13)에 대하여 각각 50 mg/kg 용량으로 carrageenin 부종실험을 실시하였다(Table I). 화합물 (5)는 carrageenin 투여 후 2, 3 시간에 각각 48.2%(P < 0.01), 43.1%(P < 0.01)의 유의성 있는 부종억제율을 보여주어 대조 약물인 cinmetacin보다 우수한 항염 활성을 보여주었으나 1, 4, 5시간에서 각각 21.1%(P < 0.05), 46.6%, 49.8%의 부종억제율을 보여주어 대조약물보다 약간 낮은 항염 활성을 보여주었다. 화합물 (13)은 carrageenin 투여 후 1, 2시간에 각각 36.7%(P < 0.01%)와 46.3%(P < 0.01)의 부종억제율을



Scheme 2 - Synthesis of cinmetacin esters.

보여주어 대조약물보다 우수한 항염 활성을 보였으나, 3, 4, 5시간에서 18.8%(P < 0.05), 23.0%(P < 0.05), 34.6%의 부종억제율을 보여주어 대조 약물보다 낮은 항염 활성을 보여주었다. 나머지 합성 화합물은 대조 약물보다 약한 부종억제 효과를 나타내었다. 이 실험에서 대조약물인 cinmetacin 50 mg/kg 투여군은 carrageenin 투여후, 1, 2, 3, 4, 5시간에 각각 26.8%

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

Group	Swelling percentage (%) ^{a)}				
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr
Control	28.89 ± 2.86	52.44 ± 43.37	57.64 ± 4.36	46.63 ± 3.79	44.66 ± 2.73
Cinmetacin	21.15 ± 1.73*	30.52 ± 4.19**	32.95 ± 7.17**	24.25 ± 5.09**	17.46 ± 3.27**
5	22.78 ± 1.85*	27.16 ± 2.18**	32.78 ± 3.12**	25.65 ± 2.98	22.44 ± 2.49
6	26.14 ± 2.93	43.65 ± 5.54	45.17 ± 4.59*	39.43 ± 5.10	34.64 ± 4.53
7	24.48 ± 1.83	48.68 ± 6.29	51.13 ± 5.66	41.63 ± 4.77	28.75 ± 2.89
8	25.82 ± 2.16	40.29 ± 4.24*	43.69 ± 5.21*	26.14 ± 3.91	21.97 ± 3.90
9	26.37 ± 2.95	48.66 ± 6.86	55.89 ± 7.49	44.43 ± 5.88	42.43 ± 6.37
10	21.23 ± 1.21**	36.91 ± 2.38**	43.29 ± 4.19*	36.96 ± 2.57*	28.59 ± 3.07
11	22.01 ± 3.62*	41.61 ± 10.57	39.73 ± 4.92**	39.01 ± 6.49	29.68 ± 6.19
12	19.10 ± 3.16**	40.51 ± 4.87*	43.04 ± 2.54*	40.46 ± 4.26*	40.45 ± 4.26
13	18.30 ± 2.03**	28.16 ± 4.41**	46.79 ± 3.70*	35.90 ± 2.56*	29.19 ± 2.63

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.

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

Control	Dose (mg/kg. p.o.)	N ^{a)}	No. of writhing ^{b)} (times/5 min)	Inhibition rate (%)
Control	-	6	21.9 ± 1.7	-
Cinmetacin	50	6	13.8 ± 1.1**	36.9
5	50	6	8 ± 1.1**	63.5
6	50	6	13.6 ± 2.8**	37.9
7	50	6	9.5 ± 1.6**	56.6
8	50	6	11.8 ± 1.8**	46.1
9	50	6	16.8 ± 2.3*	23.3
10	50	6	12.6 ± 1.4**	42.5
11	50	6	16.8 ± 1.3*	23.3
12	50	6	8.2 ± 1.2**	62.6
13	50	6	8.8 ± 1.0**	59.8

^{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.

(P < 0.05), 41.8%(P < 0.01), 42.8%(P < 0.01), 47.9%(P < 0.01), 60.9%(P < 0.01)로 유의성 있는 부종억제율을 보여주었다.

진통효과

Acetic acid를 복강으로 투여하여 유발된 writhing 증상에 대해서 합성화합물 (5-13)의 진통효과 실험을 실시하였다(Table II). 화합물 (5), (7), (8), (10), (12), 및 (13)은 각각 63.5%, 56.6%, 46.1%, 42.5%, 62.6%, 및 59.8%의 유의성있는 writhing 억제 효과를 나타내어 대조 약물인 cinmetacin보다 우수한 진통효과를 보여주었고, 화합물 (6)은 37.9%의 writhing 억제 효과를 나타내어 대조약물과 유사한 진통효과를 보여주었다. 그러나 화합물 (9)와 (11)은 모두 23.3%의 writhing 억제 효과를 나타내어 대조약물보다 약한 진통효과를 보여주었다. 대조약물인 cinmetacin의 writhing 억제 효과는 36.9%이었다. 이러한 진통효과로 미루어보아 cinmetacin의 ester 화합물이 우수한 진통제로 개발할 수 있다고 생각된다.

결 론

Salicylic acid와 phenol성 화합물을 DCC 존재하에 반응시켜 phenyl salicylates 4종을 합성하였고, cinmetacin을 DCC과 함께 다양한 phenol 유도체 및

alcohol 화합물과 반응하여 cinmetacin ester 화합물 (5-13) 9종을 합성하였다. 합성 화합물의 carrageenin 족부종에 대한 항염실험에서 화합물 (5)는 cinmetacin 과 유사한 항염효과를 보여주었으나 다른 화합물들은 낮은 항염활성을 나타내었다. 진통효과에 대한 실험에서는 화합물 (5), (7), (8), (10), (12), 및 (13)은 cinmetacin보다 우수한 진통력을 보여주었으나, 다른 화합물들은 유사하거나 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 Anti-inflammatory 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 Antin inflammatory 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) Whitehouse, M. W. and Rainsford, K. D. : Esterification of acidic anti-inflammatory drugs suppresses their gastrotoxicity without adversely affecting their anti-inflammatory activity in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 795 (1980).
- 10) Paris, G. Y., Garmaise, D. L., Cimon, D. G., Swett, L., Carter, G. W. and Young, P. : Glycerides as prodrugs.

3. Synthesis and antiinflammatory activity of [1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetyl] glycerides(indomethacin glycerides). *J. Med. Chem.*, **23**, 9 (1980).
- 11) Winter, C. A., Riskey, E. A. and Nuss, G. W. : Carra-geenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Med.*, **111**, 544 (1962).
- 12) Koster, R., Anderson, M. and De Beer, E. J. : Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* **18**, 412 (1985).