

COX-2 억제제의 구조-활성

권 순 경*
덕성여자대학교 약학대학

SAR of COX-2 Inhibitors

Soon-Kyoung KWON*

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

(Received March 27, 2001; accepted June 1, 2001)

Abstract – Cyclooxygenase (COX) is an enzyme, which catalyzes the production of prostaglandins from arachidonic acid and exists in two isoforms (COX-1 and COX-2). COX-1 is involved in the maintenance of physiological functions such as platelet aggregation, cytoprotection in the stomach and maintenance of normal kidney function. COX-2 is induced significantly *in vivo* under inflammatory conditions. COX-1 and COX-2 serve different physiological and pathological functions. All commercially available nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are inhibitors of both COX-1 and COX-2. Therefore, selective inhibitors of COX-2 may be effective antiinflammatory agents without the ulcerogenic effects associated with current NSAIDs. Since the mid 1990s, a number of reports have been appeared on the preparation and biological activity of selective COX-2 inhibitors. Recently celecoxib, and rofecoxib, the representative COX-2 inhibitors, are introduced in the drug market. In this paper the relationship of structure-activity for selective COX-2 inhibitors is reviewed.

Key words □ SAR, COX-1 inhibitor, COX-2 inhibitor, NSAIDs

1971년 Vane(Vane, 1971)에 의해서 aspirin(Smith등, 1971a; 1971b; Roth등, 1975a; 1975b; 1983; Lecomte등, 1994) 및 기타 NSAIDs의 작용기전이 arachidonic acid로부터 eicosanoid의 일종인 prostaglandin(PG) 합성억제에 기인한다는 사실이 밝혀졌고 관련효소 cyclooxygenase(COX)는 prostaglandin synthetase라 부르기도 한다. PG는 대부분의 세포에서 생성되며 조직 내에서 광범위한 생리작용을 나타내고 있고 그 중 중요한 것은 위장관 내에서 세포보호작용, 신장에서 정상적인 신장기능 유지 및 혈소판 응집작용 등이다. 또한 PG는 조직손상이나 염증에 대해서도 특징적인 신체반응을 매개한다. 미세혈관의 확장으로 인한 발적이나 열 발생 및 혈관투과성증가로 인한 조직에 부종이 발생하는 것도 PG에 의해서 매개된 것이다. 또한 PG는 말초신경말단을 민감하게 하여 통각을 뇌와 척수로 전달시킨다. 그래서 PG는 생리과정과 마찬가지로 병리과정에서도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

염증질환 치료목적으로 NSAIDs를 복용하면 정상적인 생리작용과 관련 있는 PG의 생산도 불가피하게 차단되므로 이 계통약물의 부작용은 결국 약물의 작용기전과 관련이 있는 것이다. 따라서 NSAIDs 복용자 중에서는 위장장애

(Sontag등, 1986; Schoen등, 1989; Allison등, 1992) 발생률이 높아 지게되고 신장생리기능도(Clive등, 1984; Pirson등, 1986; Patrono등, 1987) 비정상적으로 된다.

1980년대 후반까지 만해도 대부분의 PG분야 연구자들은 PG 생산은 PG생성원료인 arachidonic acid의 사용량 조절에 의해서만이 제한될 수 있다고 생각했다. 그러나 이러한 견해는 정확하지 않다는 것이 곧 밝혀졌다. 염증이 있는 조직 내에는 COX 효소가 정상적인 조직에서 보다 월등히 많으며 또한 COX 효소는 *in vitro*에서 interleukin-1(IL-1) (Geng등, 1995)과 같은 cytokines(Raz등, 1988a; 1988b; 1989), mitogens(Xie등, 1991; Lee등, 1992) 혹은 endotoxin을 포함한 다양한 인자에 의해서 세포가 자극됨으로서 유도발현될 수 있음이 밝혀졌다. COX 효소합성은 glucocorticoids(Fu등, 1990; Masferrer등, 1990; 1992; O'Banion등, 1992; O'Sullivan등, 1993)에 의해 차단되지만 이때 arachidonic acid양에는 거의 변화가 없다는 사실이 밝혀졌다. 이러한 일련의 관찰을 통해 제2의 COX가 존재할 것이라는 가설에 도달하게 되었던 것이다.

1991년 유도형 효소(inducible enzyme)인 COX-2가 설치류와 인간을 포함한 많은 동물에서 단일형으로 크론되었고 단일형 COX-2는 이미 발표된 COX 효소와 동일한 것이 입증되었다(Merlie등, 1988; DeWitt등, 1988; Yokoyama

*To whom correspondence should be addressed.

등, 1989; DeWitt등, 1990; Smith등, 1991; Kujubu등, 1991; O'Banion등, 1991; Hla등, 1992). COX-2는 COX-1의 isoform으로서 분자량이 COX-1(~70 kDa)과 비슷하며 핵산과 아미노산 배열에 있어서도 COX-1과 비슷한(~60%) 것으로 알려져 있다(Xie등, 1992; Smith등, 1994). COX-2는 효소의 말단근처에 18개 아미노산을 갖고있지만 COX-1에는 이것이 결여되어 있다. 현재로서 구조형 효소(constitutive enzyme)인 COX-1은 거의 모든 조직에서 발견되며 위장관 내에서는 세포보호작용이 있는 PG를 그리고 혈소판에서는 전(前)응집작용이 있는 thromboxane을 주로 합성하지만(Smith등, 1998) COX-2는 염증조직 내에서 염증자극으로만 유도발현되며 염증세포와 중추신경계에서 PG 생합성에 주도적 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다(Kennedy등, 1993; 1994; Vane등, 1994; Harada등, 1994; Masferrer등, 1994).

결국 COX-1과 COX-2는 생리적 및 병리적 기능이 서로 다를 뿐만 아니라 분포되어 있는 조직도 서로 다르다. 대표적 생리작용인 위장세포보호, 신장의 정상기능유지, 및 혈소판 응집과 같은 생리기능 유지와 관련 있는 효소는 COX-1이고(Warner등, 1999) 염증과 관련이 있는 것은 COX-2임으로 COX-2만을 선택적으로 억제한다면 정상적인 생리기능은 그대로 유지가 가능하므로 부작용이 없거나 감소된 상태로 염증치료가 가능하다는 가설에 도달하게 된다(Meade등, 1993; Mitchell등, 1993). 이러한 이론에 근거하여 1990년대 중반부터 선택적 COX-2 억제제 후보물질이 많이 개발되고 있고 또한 COX-2 관련 연구가 많이 발표되고 있다(Prasit등, 1997; Carter, 1997; Talley, 1997; 1999b; DeWitt, 1999). 이미 시장에 도입된 대표적인 COX-2 억제제로는 celecoxib(SC-58635)(Battistini등, 1994; Parnham, 1996; Hubbard등, 1996; Simon등, 1998)와 rofecoxib(Simon등, 1998; Prasit등, 1999; Ehrlich등, 1999; Kalami, 1999)가 있다.

본 논문에서는 지금까지 COX-2 억제제로 개발되어 사용중이거나 또는 개발 중인 후보물질의 구조-활성 관계를 논하고자 한다.

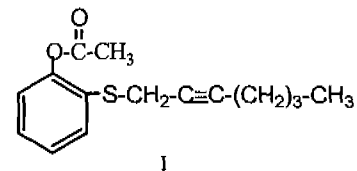
선택적 COX-2 억제제 디자인에 있어서 전혀 새로운 구조를 디자인하려는 시도 이외에 오랫동안 광범위하게 사용됨으로서 잘 알려져 있는 기존 NSAIDs의 구조변형을 통한 COX-2 억제제로의 전환을 시도한 연구도 적지 않다. COX-2 억제제 개발 분야는 크게 3 가지로 분류할 수 있다. 첫째 aspirin이나 indomethacin과 같은 대표적인 전통적 NSAIDs의 구조변형, 둘째 flosulide, nimesulide, NS-398, L-745,337과 같은 산성 arylmethanesulfonamides 유도체(Bottcher, 1987), 셋째 celecoxib, rofecoxib 및 Dup-697과 같은 diaryl heterocycles 및 diaryl homocycles 유도체 분야이다.

전통적 NSAIDs의 구조변형

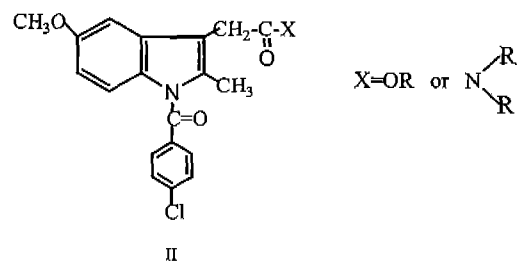
Aspirin은 COX-1과 COX-2 활성부위의 serine 즉 COX-1

에서는 serine 530 그리고 COX-2에서는 serine 516과 acetyl 화하여 결합하는 유일한 NSAIDs로 알려져 있고 또한 COX-2 보다는 COX-1에 활성이 강하다(Luong, 1996). Aspirin 구조를 변형하여 COX-2에 대한 선택성을 높이기 위한 시도로서 aspirin의 acetoxy기는 ester형으로 그대로 두고 carboxyl기를 alkyl sulfide로 대체한 것이다(Kalgutkar, 1998).

이렇게 구조변형을 한 이유는 첫째로 COX-1과 COX-2의 활성부위 serine잔기 이웃에 있는 arginine과 aspirin의 carboxylate와의 상호작용은 강한 이온결합이므로 이를 변형 시킴으로서 선택성에 필요한 상호작용을 조절할 수 있게 하기 위함이고 다른 하나는 diaryl heterocycle 계열 COX-2 억제제에서 methylsulfone은 선택성에 중요하지 않기 때문이다. Aspirin의 구조변형에서는 sulfone 보다 sulfide가 우수했고 chain의 길이는 3중 결합을 가진 heptyl일 때 [I] 최적으로 나타났으며 COX-2에 대해서는 60배 활성이 있고, 100배 선택성이 있다(Kalgutkar, 1998; van der Ouderaa, 1980).



비선택적 COX 억제제로서 위장장애가 심한 indomethacin의 carbonyl 기를 ester와 amide[II]로 전환하면 nano mole 수준에서 정제된 인간 COX-2 효소를 IC₅₀효과가 있을 정도로 억제했으나 66 μM농도에서 양(羊)의 COX-1의 활성은 억제되지 않았다. 1차, 2차 amide가 3차 amide보다 COX-2 억제작용이 강했고 4-chlorobenzoyl기를 없애거나 4-bromobenzoyl기로 치환된 ester나 amide는 COX-2 억제활성이 없었다. 2-Methyl기를 제거한 amide와 ester도 활성이 없었다. Indomethacin을 ester나 amide로 전환함으로써 모(母)약물의 위장장애를 개선한 고도로 선택성 있는 COX-2 억제제 개발의 가능성을 보여주고 있다(Black, 1996; LeBlanc, 1996; Kalgutkar, 1999a, 1999b, 2000; Marnett, 1999).



산성 arylmethanesulfonamides 유도체

Phenylmethanesulfonamide 유도체는 COX-2 효소가 발견되기 전에 개발된 소염제들이나 기존의 NSAIDs에 비해

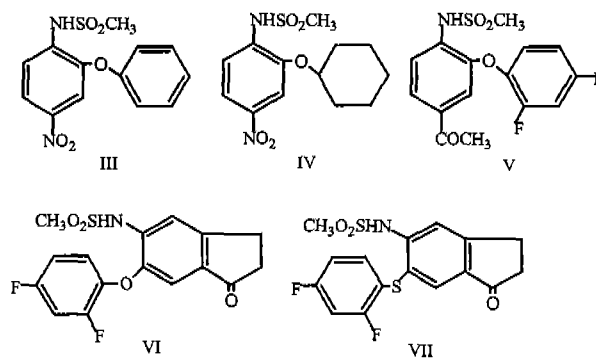
서 위장장애가 작은 COX-2 억제제로서 새로운 COX-2 억제제 개발에 선도물질 역할을 하고 있다. Nimesulide[III] (Bottchor, 1987; Carr, 1986; Davis, 1994; Fusetti, 1993; Weissenbach, 1981)는 현재 몇몇 유럽국가에서 사용 중이며 bovine seminal vesicle microsomal cyclooxygenase의 억제작용은 indomethacin의 1/1,000 밖에 되지 않는 반면 급만성염증의 소염작용은 동일용량에서 indomethacin, diclofenac, piroxicam과 동일하다. 100 mg/Kg 경구투여시 위장장애가 있으나 이것은 만성염증억제에 필요한 ED₅₀의 500배에 해당하는 양이다. 실제로 장기적인 염증치료목적으로 1일 100 mg 씩 2회 투여에서 위장장애가 발생하지 않는다.

NS-398[IV](Futaki, 1993a, 1993b, 1993c, 1994; Hamasaka, 1992; Klein, 1994, 1996; Parnam, 1994)은 소염, 해열, 진통 작용이 우수하고 위장장애가 감소되었으며 indomethacin, diclofenac, loxapofen과 비교한 결과 carragenan 부종 랫트에서 NS-398[IV]은 ED₃₀=1.14 mg/Kg p.o.로서 indomethacin과 대등했고 diclofenac 보다 8배 강했다. 랫트의 관절염 모델에서는 ED₃₀=4.69 mg/Kg p.o.로서 loxapofen과 대등했고 indomethacin과 diclofenac보다는 효력이 약간 약했다. 또한 랫트의 *ex vivo*와 *in vivo* 실험결과 케양유발성이 없었으며 이것은 위점막과 염증이 없는 조직에는 작용하지 않고 염증세포 내에서만 prostaglandin 합성이 선택적으로 억제된 것에 기인한 것으로 나타났다.

FK-3311[V](Tsuji, 1992, 1993)은 소염, 진통, 해열작용이 우수하고 GI 부작용은 없다.

Flosulide(CGP-28238)[VI](Hirschelmann, 1991; Rufer, 1982; Schroder, 1982; Weisenberg-Boettcher, 1989a, 1989b)은 indanone의 5번 위치에 sulfonamide기가 도입된 화합물로 만성 동물표준모델에서 ED₄₀=0.05-0.08 mg/Kg p.o.로서 indomethacin(ED₄₀=0.5 mg/Kg p.o.), piroxicam(ED₄₀=0.3 mg/Kg), 및 naproxen(ED₅₀=3-5 mg/Kg p.o.) 보다 훨씬 강했다. 또한 NSAIDs에 비해서 GI 부작용면에서 유리했다. 10일간 경구 투여 후 비교 데이터에 의하면 flosulide는 30 mg/Kg p.o. 투여가 indomethacin의 4 mg/Kg p.o.와 동일한 것으로 평가되었다. COX-1의 50% 억제에 필요한 농도가 적어도 1,000배 이상 되어야 함으로 선택적 COX-2 억제제라고 할 수 있다.

L-745,337[VII](Chan, 1995; Li, 1995; Prasit, 1995)은 flosulide의 indanone핵과 2,4-difluorophenyl 기를 연결하고 있는 산소(O)를 유황(S)으로 대체한 구조로서 염증, 통증, 발열의 동물모델에서 전통적인 NSAIDs인 indomethacin과 비교할 때 경구적으로 효력이 강하고 선택성이 우수한 COX-2 억제활성을 갖고 있다. 또한 동물모델에서 약동력학적 성질과 케양성에서 flosulfide 보다 우수했다. Indomethacin과 비교할 때 유효량 범위에서 케양성이 전혀 없었다.



Arylmethanesulfonamides derivatives

Diarylhomocycles 및 diarylheterocycles 유도체

1,2-Diarylcyclopentene 유도체

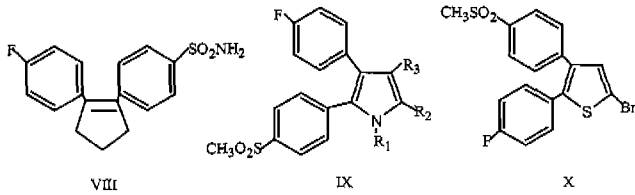
COX-2 억제활성을 나타내는 약물의 구조분석 결과 5원환의 헤테로고리 중 탄소-탄소 2중결합이 COX-2 억제활성에 중요하며 헤테로고리 자체는 활성에 주요하지 않을 것이라는 가정하에 cyclopentene 유도체를 선정하게 되었다. Cyclopentene의 1번에 aminosulfonylphenyl기를 그리고 2번에 p-fluorophenyl기를 도입했을 때 예상대로 강력한 COX-2 억제효과가 있었으며 4번에 F나 Cl 그리고 methyl, fluoromethyl, trifluoromethyl등의 도입으로 오히려 선택성 감소현상이 나타났다. 따라서 4번 위치가 치환되지 않은 화합물이 바람직 하다. 1,2-Diarylhomocycle 유도체 중 대표적인 화합물은 4-[2-phenylcyclopenten-1-yl]benzenesulfonamide[VIII](Li, 1995; Reitz, 1994a, 1994b, 1995)로서 ED₅₀은 1.7mpk이고 마우스에서 600 mpk 그리고 랫트에서 200 mpk 용량에서 각각 위나 장에서 부작용을 관찰할 수 없었다.

Diarylpyrrole 유도체[IX]

여러 가지 동물 모델을 사용하여 약리활성을 측정할 결과 COX-1 억제제에 민감한 동물모델에서는 활성이 나타나지 않았으며 특히 BSVPGS(bovine seminal protsaglandin synthetase)를 억제하지 않았다. 랫트의 관절염증모델에서 활성이 있으며 COX-2에는 선택적으로 억제작용을 나타낸다. 2번(R₂)의 halogen 치환체가 활성이 가장 강하며 Cl>Br>I의 순이다. 또한 2,3 번에 2개의 halogen이 치환될 때도 동일한 패턴이 나타났다(Khanna, 1997; Sharp, 1994; Wilkerson, 1994, 1995).

Diarylthiophene 유도체

DUP 697[X](Copeland,1994; Gans,1990)은 diarylthiophene 유도체로서 랫트 관절염 모델에서 ED₅₀=0.18 mg/Kg으로서 강력한 항염제로 보도되었으며 400 mg/Kg에서 위케양을 유발하지 않으며 신장의 혈액통과에 영향을 미치지 않는다.

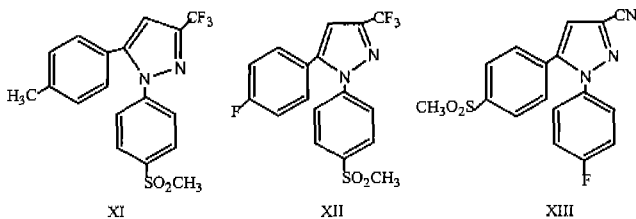


Diarylpiprazole 유도체

1,5-Diarylpiprazole 유도체를 합성하여 SAR 연구결과 3번 위치에 강력한 전자흡인기 CN, CF₃가 치환되었을 때 좋은 활성을 나타내며 5번 위치에는 4-methanesulfonyl-phenyl기가 최적인 것으로 나타났다.

Diarylpiprazole 유도체 중 COX-2 억제제로 대표적인 것은 이미 시판 중인 celecoxib(SC-58635)[XI](Penning, 1997; Celecoxib, 1997)로서 잘 알려져 있으며 또한 개발 중인 SC-58125[XII](Reitz, 1994)가 있다. SC-58125도 COX-1보다 COX-2에 대한 억제작용이 1,000배 정도인 COX-2 억제제로 급만성 모델에서 우수한 항염효과를 나타낸다. IC₅₀은 COX-2에 대해서 0.09 μM이고 COX-1에 대해서는 100 μM이며 COX-2에 대해 1,400배 이상의 선택성을 나타낸다. 위장에서 PGE₂ 합성을 억제하지 않으며 따라서 위궤양을 유발하지 않는다. 또한 고용량에서 신장 prostaglandin 합성에 아무 변화가 없었다.

1-(4-Fluorophenyl)-5-[4-(methylsulfonyl)phenyl]pyrazole-3-carbonitrile[XIII](Tsuji, 1997)의 ED₅₀은 관절염증모델에서 0.03 mg/Kg, collagen으로 유발된 관절염 모델에서는 0.47 mg/Kg이고 효모유발 통각과민에서 ED₅₀은 7.4 mg/Kg 였다. COX-1 억제효과가 나타나지 않는 100 μM 용량에서 강력한 COX-2 억제효과가 나타났다. 이 후보화합물이 SC-58125와 다른 점은 1번과 5번의 치환기가 바뀐 점이다.

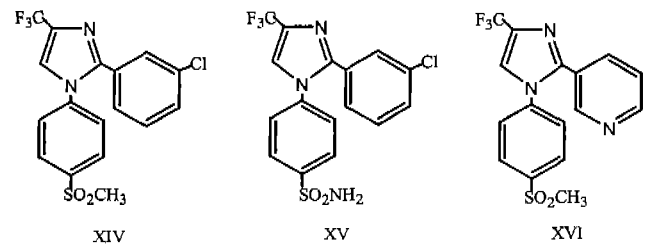


Diarylimidazole 유도체

1,2-Diarylimidazole 유도체를 합성하여 SAR관계를 연구한 결과 후보 화합물인 1-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2-(3-chlorophenyl)-4-trifluoromethyl-1H-imidazole[XIV](Khanna, 1997)과 4-[3-chlorophenyl-4-trifluoromethyl-1H-imidazol-1-yl]benzenesulfonamide [XV](Khanna, 1997)의 IC₅₀=10-100 nM이고, COX-2 효소에 대한 선택성은 1,000 -12,500 정도였다. 만성관절염 모델에서 ED₅₀=0.02 mpk이고 carragenan 유발 edema에서는 ED₅₀=9-30 mpk, 통각과민에 대해서는 ED₅₀=11-40 mpk 였다. 마우스와 랫트에서

200 mpk까지 GI 독성을 보이지 않았다.

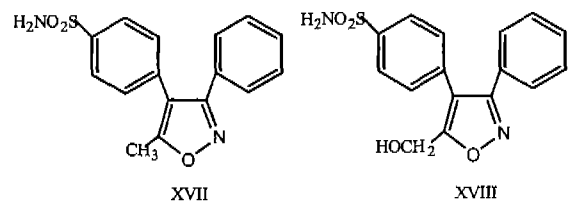
Diarylimidazole 유도체 중에서 imidazole의 2번에 3-pyridyl기를 치환했을 때[XVI](Khanna, 2000) 급만성 모델에서 COX-2 억제활성과 선택성이 뛰어났다. 급성모델인 carragenan induced paw edema에서는 ED₅₀=5.4 mg/Kg 그리고 만성모델인 adjuvant induced arthritis 에서는 ED₅₀=0.25 mg/Kg 였고 반감기(11.6 h)도 랫트와 개에서 비교적 길었다. 경구투여에서 약동력학적 성향도 바람직했으며 급만성 모델에서 100 mg/Kg 까지 위장장애를 나타내지 않았다.



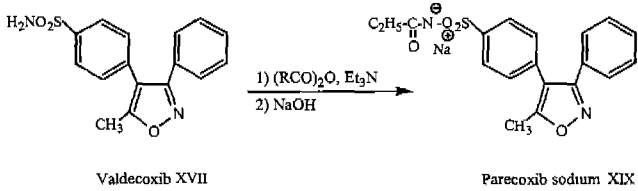
Diarylisoxazole 유도체

인간 혈액에서 강력한 선택성을 가진 COX-2 억제효과를 나타냈고 동물의 급만성 염증 모델에서도 경구로 강력한 효력을 나타냈다.

Valdecoxib[XVII](Talley, 2000a, 2000b)의 설치류와 개의 대사체[XVIII](Talley, 2000a, 2000b)도 COX-2 억제효과 있다. 대사체는 valdecoxib의 5번 methyl기가 hydroxymethyl기로 산화된 것이다. 현재 관절염과 통증치료용으로 임상실험 중에 있다.



주사용 COX-2 억제제를 개발하기 위하여 valdecoxib의 sul-fonamide기를 acyl화 한 후 Na염으로 한 것[XIX](Larsen, 1987, 1988; Masferrer, 1994; Talley, 2000a, 2000b)으로 인간 간 microsome에서의 대사연구에 의하면 체내에서 acyl기는 신속하게 분해되어 다시 valdecoxib로 전환된다. 수술후 통증과 같은 급성통증 처치에 안전하고 유효한 주사제로서 valdecoxib의 수용성 prodrug이다. 강력하고 선택성이 우수한 COX-2 억제제이다. 약효발현이 신속할 뿐만 아니라 가장 강력한 주사용 NSAID인 ketorolac(Gusman, 1986; Mushowski, 1985; Zhang, 1997)에 필적할만하다. 현재 급성통증에 대해 임상 중에 있다.



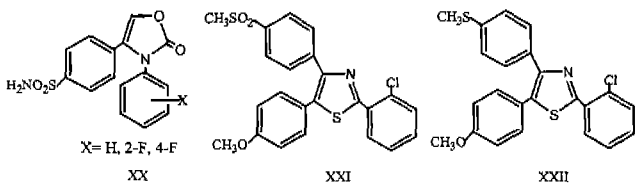
3,4-Diaryloxazolone 유도체[XX]

4-Phenyl에 methylsulfone기를 도입하면 *in vivo* 효력이 증가하고 oxazolone환의 5위에 methyl기를 도입하면 *in vivo* 활성은 감소하나 *in vivo* COX-2 선택성은 증가한다. 급만성 염증, 열, 통증에 경구적으로 활성이 뛰어나며 고용량에서 위장관 독성도 없다. 약물활성을 종합적으로 고려할 때 oxazolone 환의 N에 도입된 phenyl이 2와 4에 불소로 치환되거나 치환되지 않은 sulfonamide 화합물에 대해 전임상시험이 추진되고 있다(Puig, 2000).

Triarylthiazole 유도체

Diarylheterocycle에서는 S의 산화상태가 선택성에 매우 중요한 것으로 생각된다. 즉 sulfone과 sulfonamide는 COX-2에 선택적인 반면 sulfoxide와 sulfide는 선택성이 없다.

즉, COX-2 선택적 억제제인 SC-8092[XXI](Kalgutkar, 1996, 1998)의 sulfone기를 환원한 SC-8076[XXII](Kalgutkar, 1996, 1998)은 선택적 COX-1 억제제이다.



Diarylfuranone 유도체

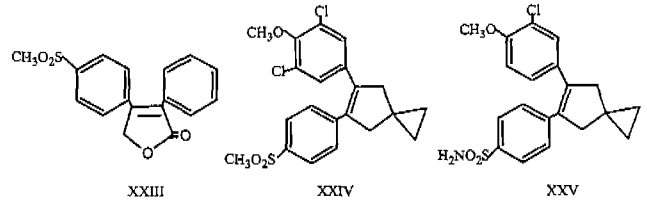
Rofecoxib(XXIII)(Kalami, 1999; Simon등, 1998; Prasit 등, 1999; Ehrich등, 1999)는 현재 시판되고 있는 Merck에서 개발한 COX-2 억제제로 위장장애와 신장장애가 거의 없으며 전반적으로 진통효과가 우수하다. 작용발현시간이 신속하고 통증완화시간은 길어서 우수한 COX-2 억제제로 인정되고 있으며, 현재 골관절염용으로만 허가되어 있고 류마치스 관절염에 대해서는 임상 중이다.

Diarylspiro[2,4] heptene 유도체

5,6-Diarylspiro[2,4] hept-5-ene 유도체를 합성하여 SAR를 연구한 결과 3,4-치환 phenyl 동족체가 4-sulfonamide 유도체보다 COX-2 효소에 대한 선택성이 좋았다. Sulfonamide 유도체는 선택성은 낮았지만 *in vivo* 약리효과는 좋았다.

Adjuvant-induced arthritis와 부종진통 모델에서 좋은 효과를 보였고 COX-1 억제효과가 약한 농도인 200mpK에서

GI 독성이 없었다. [XXIV](Huang,1996)과 [XXV](Huang, 1996) 화합물은 *in vivo* 약리효과, 낮은 GI 독성, 경구 생체이용률 및 작용시간 등에서 좋은 결과를 보였다.



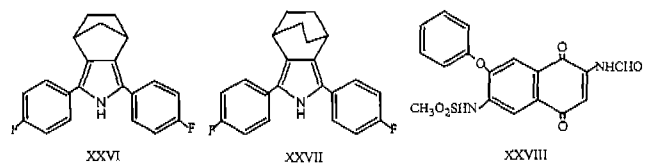
Tetrahydro-2H-isoindole 유도체

Tetrahydro-2H-indole은 다른 COX-2 억제제와는 달리 sulfonyl기를 갖지 않은 polycyclic ring system(다환계) 화합물로서 pyrrole 핵에 2개의 4-fluorophenyl 기를 갖고 있는 것이 특징이다.

경구투여에서 부종억제 ED₅₀은 [XXVI]와 [XXVII]이 각각 0.35 mg/kg/day, 0.15 mg/kg/day이고 함염작용 이외에 관절염유도 골감소증에서 보호효과가 있으며 0.25 mg/kg/day 용량에서 골감소증이 50% 감소했다. 인간혈액분석에서 [XXVII]의 COX-1/COX-2 비는 250이므로 선택성이 좋았으며 마우스에서 400mg/kg의 고용량에서 낮은 폐양발생빈도를 나타냈다. 이러한 연구결과를 토대로 전임상시험을 실시예정이다(Portevin, 2000).

Benzopyran-4-one 유도체

T-614[XXVIII](Tanaka, 1992)는 carragenan-induced paw edema, paper disk granuloma 및 adjuvant arthritis에서 좋은 소염 작용을 나타냈고 해열진통도 우수했으며 위장관 점막에 대해서는 1000 mg/kg 용량에서도 궤양효과 나타나지 않았다.



결론

COX-2 억제제의 개발방향은 화학구조적으로 크게 3가지로 분류할 수 있다. 1) Aspirin이나 indomethacin과 같은 전통적 NSAIDs의 구조변형을 통한 COX-2 억제제로의 전환 시도, 2) Flosulide, nimesulide, NS-398, 및 L-745,337과 같은 산성 arylmethanesulfonamide 유도체의 개발, 3) Celecoxib, rofecoxib 및 DUP-697과 같은 diaryl homocycles 및 diaryl heterocycles 유도체의 개발 등이다. 헤테로고리에는 O, N, S를 1개 또는 2개를 갖고 있어서 종류가 다양하

며 5원환과 6원환테로고리에는 2개의 ary기가 1,2 치환된 형태를 하고 있고 ary1 기에는 sulfony기가 치환된 경우가 많으나 이것이 결여된 형태의 구조도 발견되고 있으므로 sulfony기가 COX-2 억제제에 반드시 필요하다고 할 수 없다.

감사의 말씀

이 연구는 2000년 덕성여자대학교 학술연구기금의 지원으로 이루어 졌기에 감사합니다.

참고문헌

- Allison, M. C., Howatson, A. G., Torrence, C. J., Lee, F. D. and Russel, R. I. (1992). Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *New Engl. J. Med.* **327**, 749-754.
- Battistini, B., Botting, R., Bakhle, Y. S. (1994). COX-1 and COX-2: Toward the development of more selective NSAIDs. *Drug News Perspect.* **7**, 501-512.
- Black, W. C., Bayly, C., Belley, M., Chan, C. C., Charleson, S., Denis, D., Gauthier, J. Y., Gordon, R., Guay, D., Kargman, S., Lau, C. K., Leblanc, Y., Mancini, J., Quellet, M., Percival, D., Roy, P., Skorey, K., Tagari, P., Vickers, P., Wong, E., Xu, L. and Prasit, P. (1996). From Indomethacin to a Selective COX-2 Inhibitor: Development of indolalka-noic Acids as Potent and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6**, 725-730.
- Bottcher, I., Schweizer, A., Glatt, M. and Werner, H. (1987). A sulphonamidoindanone CGP28237(ZK 34228), a novel non-steroidal anti-inflammatory agent without gastrointestinal ulcerogenicity in rats. *Drugs Exp. Clin. Res.* **13**, 237-245.
- Cannon, G., Caldwell, J., Holt, P., McLean, B., Zeng, Q., Ehrlich, E., Seidenberg, B., Bolognese, J. and Daniels, B. (1998). MK-0966, a Specific COX-2 Inhibitor has Clinical Efficacy Comparable to Diclofenac in the Treatment of Knee and Hip Osteoarthritis (OA) in a 26-Week Controlled Clinical Trial. *Arthritis. Rheum.* **41**(Suppl.), Abstr. 983.
- Carr, D. P., Henn, R., Green, J. R. and Bottcher, I. (1986). Comparison of the systemic inhibition of thromboxane synthesis, anti-inflammatory activity and gastro-intestinal toxicity of non-steroidal antiinflammatory drugs in the rat. *Agents Actions.* **19**, 374-375.
- Carter, J. S. (1997). Recently Reported Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *Exp. Opin. Ther. Patents.* **8**, 21-29.
- Celecoxib. (1997). *Drugs Future.* **22**, 711-714.
- Chan, C. C., Black, C., Boyce, S., Brideau, C., Ford-Hutchinson, A.W., Gordon, R., Guay, D., Hill, R., Li, C. S., Mancini, J., Penne-ton, M., Prasit, P., Rasori, R., Riendeau, D., Roy, P., Tagari, P., Vickers, P., Wong, E. and Rodger, I. W. (1995). Pharmacology of A selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor L-745,337: A Novel Non-steroidal Anti-inflam-matory Agent with an Ulcerogenic Sparing Effect in Rat and Primate Stomach. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **274**, 1531-1537.
- Clive, D. M. and Stoff, J. S. (1984). Renal Syndromes Associated with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *New Engl. J. Med.* **310**, 563-572.
- Copeland, R. A., Williams, J. M., Giannaras, J., Nurnberg, S., Covington, M., Pinto, D., Pick, S. and Trzaskos, J. M. (1994). Mechanism of Selective Inhibition of the Inducible Isoform of Prostaglandin G/H Synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 11202-11206.
- Davis, R. and Brogden, R. N. (1994). Nimesulide, An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs.* **48**, 431-454.
- DeWitt, D. L. and Smith, W. L. (1988). Primary Structure of Prostaglandin G/H Synthase from Sheep Vesicular Gland Determined from the Complementary DNA Sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **85**, 1412-1416.
- Dewitt, D., El-Harith, E. A., Kraemer, S. A., Andrews, M. J., Yao, E. F., Armstrong, R. L. and Smith, W. L. (1990). The Aspirin and Heme-Binding Sites of Ovine and Murine Prostaglandin Endoperoxide Synthase. *J. Biol. Chem.* **265**, 5192-5198.
- Dewitt, D. L. (1999). Cox-2 Selective Inhibitors: The New Super Aspirins. *Mol. Pharmacol.* **55**, 625-631.
- Ehrich, E.W., Dallob, A., De Lepeleire, I., Van Hecken, A., Riendeau, D., Yuan, W., Porras, A., Wittreich, J., Seibold, J. R., De Schepper, P., Mehlich, D. R. and Gertz, B. J. (1999). Characterization of Rofecoxib as a Cyclooxygenase-2 Isoform Inhibitor and Demonstration of Analgesia in the Dental Pain Model. *Clin. Pharmacol. Ther.* **65**, 336-347.
- Fu, J., Masferrer, J., Seibert, K., Raz, A. and Needleman, P. (1990). The Induction and Suppression of Prostaglandin H2 Synthase(Cyclooxygenase) in Human Monocytes. *J. Biol. Chem.* **265**, 16737-16740.
- Fusetti, G., Magni, E. and Armandola MC. (1993). Tolerability of nimesulide. Epidemiological data. *Drugs.* **46**(Suppl), 277-280.
- Futaki, N., Arai, I., Hamasaka, Y., Takahashi, S., Higuchi, S. and Otomo, S. (1993a). Selective inhibition of NS-398 on prostanoid production in inflamed tissue in rat carrageenan-air-pouch inflammation. *J. Pharm. Pharmacol.* **45**, 753-755.
- Futaki, N., Yoshikawa, K., Hamasaka, Y., Arai, I., Higuchi, S., Iizuka, H. and Otomo, S. (1993b). NS-398, A Novel Non-steroidal Antiinflammatory Drug With Potent Analgesic and Antipyretic Effects, Which Causes minimal Stomach Lesions. *Gen. Pharmacol.* **24**, 105-110.
- Futaki, N., Yoshikawa, K., Hamasaka, Y., Arai, I., Higuchi, S., Iizuka, H. and Otomo, S. (1993c). NS-398, A Novel Non-steroidal Antiinflammatory Drug with Potent Analgesic and Antipyretic Effects, which Cause Minimal Stomach Lesions. *Gen. Pharmacol.* **24**, 105-110.
- Futaki, N., Takahashi, S., Yokoyama, M., Arai, I., Higuchi, S. and Otomo, S., (1994). NS-398, A New Antiinflammatory Agent, Selectively Inhibits Prostaglandin G/H Synthase/ Cyclooxygenase (COX-2) Activity in vitro. *Prostaglandins.* **47**, 55-59.
- Gan, K. R., Galbraith, W. and Roman, R. J. (1990). Anti-inflammatory and safety profile of DuP 697, a novel orally

- effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **254**, 180-187.
- Gans, K. R., Galbraith, W., Roman, R. J., Haber, S. B., Kerr, J. S., Schmidt, W. K., Smith, C., Hewes, W. E. and Ackerman, N.R. (1990). Antiinflammatory and Safety Profile of DuP 697, a Novel Orally Effective Prostaglandin Synthesis inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **254**, 180-187.
- Geng, Y., Blanco, F. J., Cornellison, M. and Lotz, M. (1995). Regulation of cyclooxygenase-2 expression in normal human articular chondrocytes. *J. Immunol.* **155**, 796-801.
- Guzman, A., Yuste, F., Toscano, R. A., Young, J. M., Van Horn, A. R. and Muchowski, J. M. (1986). Absolute Configuration of (-)-5-Benzoyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-J-pyrrole-1-carboxylic Acid, the Active Enantiomer of Ketorolac. *J. Med. Chem.* **29**, 589-591.
- Hamasaka, Y., Futaki, N., Takahashi, S., Irai, I., Higuchi, S. and Otomo, S. (1992). Effect of a new non-steroidal anti-inflammatory agents, N398, on gastric ulceration and acid secretion in rats. *Jpn J. Pharmacol.* **58**(Suppl.1), Abst O-236.
- Harada, Y., Hatanaka, K., Sato, M., Majima, M., Ogino, M., Kawamura, M., Ohno, T., Yang, Q., Katori, M. and Yamamoto, S. (1994). Detection of Inducible Prostaglandin H Synthase-2 in Cells in the Exudate of Rat Carrageenin-Induced Pleurisy. *Biomed. Res.* **15**, 127-130.
- Hirschelmann, R., Hentschel, M., Geissler, J. and Rickinger, O. (1991). CGP 28238, a new potent nonsteroidal anti-inflammatory agent: its relation to arachidonic acid metabolism. *Agents. Actions.* **32**, 54-55.
- Hla, T. and Neilson, K. (1992). Human Cyclooxygenase-2cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 7384-7388.
- Huang, H. C., Li, J. J., Garland, D. J., Chamberlain, T. S., Reinhard, E. J., Manning, R. E., Seibert, K., Koboldt, C. M., Gregory, S.A., Anderson, G.D., Veenhuizen, A.W., Zhang, Y., Perkins, W. E., Burton, E. G., Cogburn, J. N., Isakson, P. C. and Reitz, D. B. (1996). 1,2-Diarylspiro[2,4]heptenes as Orally Active, Highly Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Synthesis and Structure Activity Relationships. *J. Med. Chem.* **39**, 253-266.
- Hubbard, R. C., Mehlich, D. R., Jasper, D. R., Nugent, M. J., Yu, S., Isakson, P. C. (1996). SC-58635, a highly selective inhibitor of COX-2, is an effective analgesic in an acute post-surgical pain model. *J. Invest. Med.* **44**(3), 293A.
- Kalami, F. (1999). Celecoxib, *Curr. Opin. Central Peripheral Nerv. Syst.* **1**, 126-131
- Kalgutkar, A. S. Crews, B. S. and Marnett, L. J. (1996). Kinetics of the Interaction of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Prostaglandin Endoperoxide Synthetase-1 Studied by Limited Proteolysis, *Biochemistry*, **35**, 9076-9082.
- Kalgutkar, A. S., Crews, B. C., Rowlinson, S. W., Garner, C., Seibert, K. and Marnett, L. J. (1998). Aspirin-Like Molecules that Covalently inactivate Cyclooxygenase-2. *Science*. **280**, 1268-1270.
- Kalgutkar, A. S., Kozak, K. R., Crews, B. C., Hochgesang, Jr., G. P. and Marnett, L. J. (1998). Covalent Modification of Cyclooxygenase-2 (COX-2) by 2-(Acetoxyphenyl)alkyl Sulfides, a New Class of Selective COX-2 Inactivators. *J. Med. Chem.* **41**, 4800-4818.
- Kalgutkar, A. S. (1999). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors as Non-Ulcerogenic Antiinflammatory Agents. *Exp. Opin. Ther. Patents.* **9**, 831-849.
- Kalgutkar, A. S. (1999). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors as nonulcerogenic antiinflammatory agents. *Exp. Opin. Ther. Patents.* **8**, 831-849.
- Kalgutkar, A. S., Marnett, A. B., Crews, B. C., Rimmel, R. P. and Marnett, L. J. (2000). Ester and Amide Derivatives of the Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Indomethacin, as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **43**, 2860-2870.
- Kennedy, B. P., Chan, C. C., Culp, S. A. and Cromlish, W. A. (1993). Cloning, and Expression of Rat Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase)-2 cDNA. *Biophys. Res. Commun.* **197**, 494-500.
- Kennedy, B. P., Chan, C. C., Culp, S. A. and Cromlish, W.A. (1994). Cloning and Expression of Rat Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase-2) cDNA. *Biophys. Res. Commun.* **197**, 494-500.
- Khanna, I. K., Weier, R. M., Yu, Y., Xu, X., Koszyk, F. J., Collins, P. W., Koboldt, C. M., Weenhuizen, A. W., Perkins, W. E., Casler, J. J., Masfeerer, J. L., Zhang, Y. Y., Gregory, S. A., Seibert, K. and Isakson, P. (1997). 1,2-Diarylimidazoles as Potent, Cyclooxygenase-2 Selective, and Orally Active Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **40**, 1634-1647.
- Khanna, I. K., Weier, R. M., Yu, Y., Collins, P. W., Miyashiro, J. M., Koboldt, C. M., Veenhuizen, A. W., Currie, J. L., Seibert, K., Isakson, P. (1997). 1,2-Diarypyrroles as Potent and Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *J. Med. Chem.* **40**, 1619-1634.
- Khanna, I. K., Yu, Y., Huff, R. M., Weier, R. M., Xu, X., Koszyk, F. J., Collins, P. W., Cogburn, J. N., Isakson, P. C., Koboldt, C. M., Masferrer, J. L., Perkins, W. E., Seibert, K., Veenhuizen, A. W., Yuan, J., Yang, D. C. and Zhang, Y. Y. (2000). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Heteroaryl Modified 1,2-Diarylimidazoles Are Potent, Orally Active Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **43**, 3168-3185.
- Klein, T., Nusing, R. M., Pfeilschifter, J. and Ullrich, V. (1994). Selective Inhibition of Cyclooxygenase 2. *Biochem. Pharmacol.* **48**, 1605-1610.
- Klein, T., Nusing, R. M., Wiesenberg-Boettcher, I. and Ullrich, V. (1996). Mechanistic Studies on the Selective Inhibition of Cyclooxygenase-2 by Indanone Derivatives. *Biochem. Pharmacol.* **51**, 285-290.
- Kujubu, D. A., Fletcher, B. S., Varnum, B. C., Lim, R. W. and Herschman, H. R. (1991). A Phorbol Ester Tumor Promoter-inducible mRNA From Swiss 3T3 Cells, Encodes a Novel Prostaglandin Synthase/Cyclooxygenase Homologue. *J. Biol. Chem.* **266**, 12 12866-12872.
- Larsen, J. D. and Bundgaard, H. (1987). Prodrug forms of the sulfonamide group. II. Evaluation of N-acyl derivatives, N-sulfonamidines, N-sulfonylsulfilimines and sulfonylureas as possible prodrug derivatives. *Int. J. Pharm.* **37**, 87-95.
- Larsen, J. D., Bundgaard, H. and Lee, V. H. L. (1988). Prodrug

- forms for the sulfonamide group. II. Water soluble amino acid derivatives of N-methylsulfonamides as possible prodrugs. *Int. J. Pharm.* **47**, 103-110.
- Lee, S. H., Soyoola, E., Channugam, P., Hart, S., Sun, W., Zhong, H., Liou, S., Simmons, D. and Hwang, D. (1992). Selective Expression of Mitogen-Inducible Cyclooxygenase in Macrophages Stimulated with Lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* **267**, 25934-25938.
- LeBlanc, Y., Black, W. C., Chan, C. C., Charleson, S., Delorme, D., Denis, D., Gauthier, J. Y., Gordon, R., Guay, D., Hamel, P., Kargman, S., Lau, C. K., Mancini, J., Quillet, M., Percival, D., Roy, P., Skorey, K., Tagari, P., Vickers, P., Wong, E., Xu, L. and Prasit, P. (1996). Synthesis and Biological Evaluation of Both Enantiomers of L-761,000 as Inhibitors of Cyclooxygenase-1 and 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **6**, 731-736.
- Lecomte, M., Laneuville, O., Ji, C., DeWitt, D. L. and Smith, W. L. (1994). Acetylation of Human Prostaglandin Endoperoxide Synthase-2 (Cyclooxygenase-2) by Aspirin. *J. Biol. Chem.* **269**, 13207-13215.
- Li, C. S., Black, W. C., Cahn, C. C., Ford-Hutchinson, A. W., Gauthier, J. Y., Gordon, R., Guay, D., Kargman, S., Lau, C. K., Mancin, J., Ouimot, N., Roy, R., Vickers, P., Wong, E., Young, R. N., Zamboni, R. and Prasit, P. (1995). Cyclooxygenase-2 inhibitors. Synthesis and Pharmacological Activities of 5-Methansulfonamido-1-indanone Derivatives. *J. Med. Chem.* **38**, 4897-4905.
- Li, J. J., Anderson, G. D., Burton, E. G., Cogburn, J. N., Collins, J. T., Garland, D. J., Gregory, S. A., Huang, H. C., Isakson, P. C., Koboldt, C. M., Logusch, E. W., Norton, M. B., Perkins, W. E., Reinhard, E. J., Seibert, K., Veenhuizen, A. W., Zhang, Y. and Reitz, D. B. (1995). 1,2-Diarylcyclopentenes as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors and Orally Active Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.* **38**, 4570-4578.
- Luong, C., Miller, A., Barnett, J., Chow, J., Ramesha, C. and Browner, M. F. (1996). Flexibility of the NSAID Binding Site in the Structure of Human Cyclooxygenase-2. *Nat. Struct. Biol.* **3**, 927-933.
- Marnett, L. J. and Kalgutkar, A. S. (1999). Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Discovery, Selectivity and the Future. *Trends Pharmacol. Sci.* **20**, 465-469.
- Masferrer, J., Zweifel, B., Seibert, K. and Needleman, P. (1990). Selective Regulation of Cellular Cyclooxygenase by Dexamethasone and Endotoxin in Mice. *J. Clin. Invest.* **86**, 1375-1379.
- Masferrer, J., Zweifel, B., Seibert, K. and Needleman, P. (1992). Endogenous Glucocorticoids Regulate an Inducible Cyclooxygenase Enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 3917-3921.
- Masferrer, J. L., Zweifel, B. S., Manning, P. T., Hauser, S. D., Leahy, K. M., Smith, W. G., Isakson, P. C. and Seibert, K. (1994). Selective Inhibition of Inducible Cyclooxygenase-2 In vivo is Antiinflammatory and Nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 3228-3232.
- Massferrer, J. L., Zweifel, B. S., Manning, P. T., Hauser, S. D., Leahy, K. M., Smith, W. G., Isakson, P. C. and Seibert, K. (1994). Selective Inhibition of Inducible Cyclooxygenase-2 in vivo is Antiinflammatory and Nonulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 3228-3232.
- Meade, E. A., Smith, W. L. and DeWitt, D. L. (1993). Differential Inhibition of Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase) Isozymes by Aspirin and Other Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *J. Biol. Chem.* **268**, 6610-6614.
- Merlie, J. P., Fagan, D., Mudd, J. and Needleman, P. (1988). Isolation and Characterization of the Complimentary DNA for Sheep Seminal Vesicle Prostaglandin Endoperoxide Synthase (Cyclooxygenase). *J. Biol. Chem.* **263**, 3550-3553.
- Mitchell, J. A., Akarasereenont, P., Thiemermann, C., Flower, R. J. and Vane, J. R. (1994). Selectivity of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Inhibitors of Constitutive and Inducible Cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **90**, 11693-11697.
- Muchowski, J. M., Unger, S. H., Ackrell, J., Cheung, P., Cooper, G. F., Cook, J., Gallegra, P., Halpern, O., Koehler, R., Kluge, A. F., Van Horn, A. R., Antonio, Y., Carpio, H., Franco, F., Galeazzi, E., Garcia, I., Greenhouse, R., Guzman, A., Iriarte, J., Leon, A., Pena, A., Prez, V., Valdez, D., Ackerman, N., Ballaron, S. A., Krishna Murthy, D. V., Rovito, J. R., Tomolonis, A. J., Young, J. M. and Rooks, W. H. (1985). Synthesis and Antiinflammatory and Analgesic Activity of 5-Aroyl-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-]pyrrole-1-carboxylic Acids and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **28**, 1037-1049.
- Nakamura, K., Tsuji, K., Konishi, N., Okumura, H. and Matsuo, M. (1993). Studies on Antiinflammatory Agents. I. Synthesis and Pharmacological Properties of 2-(phenylthio) methanesulfonamides and Related Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **41**, 894-906.
- OBanion, M. K., Sadowski, H. B., Winn, V. and Young, D. A. (1991). A Serum and Glucocorticoid Regulated 4-Kilobase m-RNA Encodes A Cyclooxygenase Related Protein. *J. Biol. Chem.* **266**, 23261-23267.
- O'Banion, M. K., Winn, V. D. and Young, D. A. (1992). cDNA Cloning and Functional Activity of a Glucocorticoid-regulated Inflammatory Cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 4888-4892.
- O'Sullivan, M. G., Huggins, E. M., Jr. and McCall, C. E. (1993). Lipopolysaccharide-Induced Expression of Prostaglandin H Synthase-2 in Alveolar Macrophages is Inhibited by Dexamethasone but not by Aspirin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **191**, 1294-1300.
- Parnham, M. J. (1994). Inflammation '93. *Drug News Perspect.* **6**, 737-742.
- Picot, D., Loll, P. J. and Garavito, R. M. (1994). The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature.* **367**, 243-249.
- Parnham, M.J. (1996). Inflammation: Mechanisms and therapeutics. *Drug News Perspect.* **9**, 631-639.
- Patrono, C., Dunn, M. J. (1987). The Clinical Significance of Inhibition of Renal Prostaglandin Synthesis. *Kidney Int.* **32**, 1-12.
- Penning, T. D., Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Carter, J. S.,

- Collins, P. W., Docter, S., raneto, M. J., Lee, I. F., Malecha, J. W., Miyashiro, J. M., Rogers, R. S., Rogier, D. J., Yu, S. S., Anderson, G. D., Cogburn, J. N., Gregory, S. A., Koboldt, C. M., Perkins, W. E., Seibert, K., Veenhuizen, A. W., Zhang, Y. Y. and Isakson, P. C. (1997). Synthesis and Biological Evaluation of 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclo-oxygenase-2-Inhibitors: Identification of SC-58635 (Celecoxib). *J. Med. Chem.* **40**, 1347-1365.
- Pirson, Y. and Van Ypersele de Strihou, C. (1986). Renal Side Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Clinical Importance. *Am. J. Kidney Dis.* **8**, 337-344.
- Portevin, B., Tordjman, C., Pastoureau, P., Bonnet, J. and Nanteuil, G. D. (2000). 1,3-Diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-isoindole Derivatives: A New Series of Potent and Selective COX-2 Inhibitors in Which a Sulfonyl Group Is Not a Structural Requisite. *J. Med. Chem.* **43**, 4582-4593.
- Prasit, P., Black, W. C., Chan, C. C., Ford-hutchinson, A. W., Gauthier, J. Y., Gordon, R., Guay, D., Kargman, S., Lau, C. K., Li, C. S., Mancini, J., Ouimet, N., Roy, P., Targari, P., Vickers, P., Wong, E., Young, R. N. and Zamboni, R. (1995). L-745,337: A Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor. *Med. Chem. Res.* **5**, 364-374.
- Prasit, P., Riendeau, D. and Hagmann, W. K. (1997). Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. Hagmann, W.K. **32**, 211-220.
- Prasit, P., Wang, Z., Brideau, C., Chan, C. C., Charleson, S., Cromlish, W., Ethier, D., Evans, J. F., Ford-Hutchinson, A. W., Gauthier, J. Y., Gordon, R., Guay, J., Gresser, M., Kargman, S., Kennedy, B., Leblanc, Y., Leger, S., Mancini, J., O'Neil, G. P., Ouellet, M., Percival, M. D., Perrier, H., Riendeau, D., Rodger, I., Tagari, P., Therian, M., Vickers, P., Wong, E., Xu, L. -J., Young, R. N., Zamboni, R., Boyce, S., Rupniak, N., Forrest, M., Visco, D. and Patrick, D. (1999). The Discovery of Rofecoxib. [MK-996, Vioxx, 4-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone}. An Orally Active Cyclooxygenase-2-Inhibitor. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **9**, 1773-1778.
- Puig, C., Crespo, M. I., Godessart, N., Feixas, J., Ibarzo, J., Jimenez, J. M., Soca, L., Cardelus, I., Heredia, A., Miralpeix, M., Puig, J., Beleta, J., Huerta, J. M., Lopez, M., Segarra, V., Ryder, H. and Palacios, J. M. (2000). Synthesis and Biological Evaluation of 3,4-Diaryloxazolones: A New Class of Orally Active Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **43**, 214-223.
- Raz, A., Wyche, A., Siegel, N. and Needleman, P. (1988a). Regulation of Fibroblast Cyclooxygenase Synthesis by Interleukin-1. *J. Biol. Chem.* **263**, 3022-3028.
- Raz, A., Wyche, A., Siegel, N. and Needleman, P. (1988b). Regulation of Fibroblast Cyclooxygenase Synthesis by Interleukin-1. (1988). *J. Biol. Chem.* **263**, 3022-3028.
- Raz, A., Wyche, A., Siegel, N. and Needleman, P. (1989). Temporal and Pharmacological Division of Fibroblast Cyclooxygenase Expression into Transcriptional and Translational Phases. *Proc. natl. Acad. Sci. U.S.A.* **86**, 1657-1661.
- Reitz, D. B., Li, J. J., Norton, M. B., Reinhard, E. J., Collins, J. T., Anderson, G. D., Gregory, S., Koboldt, C. M., Perkins, W. E., Seibert, K. and Isakson, P. C. (1994a). Selective Cyclo-oxygenase Inhibitors: Novel 1,2-Diaryl-cyclopentenes are Potent and Orally Active COX-2 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **37**, 3878-3881.
- Reitz, D. B., Li, J. J. and Norton, M. B. (1994b). Selective Cyclooxygenase inhibitors: novel 1,2-diarylcyclopentenes are potent and orally active COX-2 inhibitors. *J. Med. Chem.* **37**, 3878-3881.
- Reitz, D. B., Li, J. J., Norton, M. B., Reinhard, E. J., Huang, H. C., Penick, M. A., Collins, J. T. and Garland, D. J. (1995). Novel 1,2 Diarylcyclopentenes are Selective Potent, and Orally Active Cyclooxygenase Inhibitors. *Med. Chem. Res.* **5**, 351-363.
- Riendeau, D., Percival, M. D., Boyce, S., Brideau, C., Charleson, S., Cromlish, W., Ethier, D., Evans, J., Falgoutyret, J. P., Ford-Hutchinson, A.W., Gordon, R., Greig, G., Gresser, M., Guay, J., Kargman, S., Leger, S., Mancini, J. A., O'Neill, G., Quellet, M., Rodger, I. W., Therien, M., Wang, Z., Webb, J. K., Wong, E., Xu, L., Young, R. N., Zamboni, R., Prasit, P. and Chan, C. C. (1997). Biochemical and Pharmacological Profile of a Tetrasubstituted Furanone as a Highly Selective COX-2 Inhibitor. *Br. J. Pharmacol.* **121**, 105-117.
- Roth, G. J., Stanford, N. and Majerus, P. W. (1975a). Acetylation of Prostaglandin Synthase by Aspirin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 3073-3076.
- Roth, G. J. and Majerus, P. W. (1975b). The Mechanism of the Effect of Aspirin on Platelets. I. Acetylation of a Particular Fraction of Protein. *J. Clin. Invest.* **56**, 624-632.
- Roth, G. J., Machuga, E. T. and Ozols, J. (1983). Isolation and Covalent Structure of the Aspirin Modified, Active Site Region of Prostaglandin Synthetase. *Biochemistry.* **22**, 4672-4675.
- Rufer, C., Bahnlmann, F., Schroder, E. and Bottcher, I. (1982). Nichtsteroidale Entzündungshemmer. 8. Entzündungshemmende Methansulfonanilide III (Non-steroidal antiinflammatory agents. 8. Methanesulfonanilides. III). *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **17**, 173-180.
- Schoen, R. T. and Vender, R. J. (1989). Mechanisms of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Induced Gastric Damage. *Am. J. Med.* **86**, 449-458.
- Schroder, E., Lehmann, M., Rufier, C. and Bottcher, I. (1982). Nichtsteroidale Entzündungshemmer. 6. Entzündungshemmende Methansulfonanilide I. *Eur. J. med. Chem. Chim. Ther.* **17**(1), 35-42.
- Sharp, T. R., Cherkofsky, S. C., Hewes, W. E., Smith, D. H., Gregory, W. A., Haber, S. B., Leadbetter, M. R. and Whitney, J. G. (1985). Preparation and Antiarthritic and Analgesic Activity of 4,5-Diary-2-(substitutedthio)-1H-imidazoles and Their Sulfoxides and Sulfones. *J. Med. Chem.* **28**, 1188-1194.
- Simon, L. S., Lanza, F. L., Lipsky, P. E., Hubbard, R. C., Talwalker, S., Schwartz, B. D., Isakson, P. C. and Geis, G. S. (1998). Preliminary Study of the Safety and Efficacy of SC-58635, a Novel Cyclooxygenase-2 Inhibitor: Efficacy and Safety in Two placebo-Controlled Trials in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis, and Studies of Gastrointestinal

- and Platelet Effects. *Arthritis Rheumatism*. **41**, 1591-1602.
- Smith, W. L. and Lands, W. E. M. (1971a). Stimulation and Blockade of Prostaglandin Biosynthesis. *J. Biol. Chem.* **246**, 6700-6704.
- Smith, J. B. and Willis, A. L. (1971b). Aspirin Selectivity Inhibits Prostaglandin Production in Human Platelets. *Nature(New Biol.)*. **231**, 235-237.
- Smith, W. L., Garavito, R. M. and DeWitt, D. L. (1991). Prostaglandin Endoperoxide H Synthases (Cyclooxygenases)-1 and -2. *J. Biol. Chem.* **271**, 32767-32771.
- Smith, W. L. and Marnett, L. J. (1994). Prostaglandin Endoperoxide Synthases. *Met. Ions. Biol. Syst.* **30**, 163-199
- Smith, W. L. and DeWitt, D. L. (1996). Prostaglandin Endoperoxide H Synthase-1 and -2. *Adv. Immunol.* **62**, 167-215.
- Smith, C. J., Zhang, Y., Koboldt, C. M., Muhammad, J., Zweifel, B. S., Shaffer, A., Talley, J. J., Masferrer, J. L., Seibert, K. and Isakson, P. C. (1998). Pharmacological Analysis of Cyclooxygenase-1 in Inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **95**, 13313-13318.
- Sontag, S. J. (1986). Prostaglandins in Peptic Ulcer Disease. An Overview of Current Status and Future Directions. *Drugs*. **32**, 445-457.
- Talley, J. J. (1997). Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. *Exp. Opin. Ther. Patents*. **7**, 55-62.
- Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Brown, D. L., Carter, J. S., Graneto, M. J., Koboldt, C. M., Masferrer, J. L., Norman, B. H., Rogier, Jr., D. J., Zweifel, B. S. and Seibert, K. (1999a). 4,5-Diaryloxazole inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Med. Res. Rev.* **19**, 199-208.
- Talley, J. J. (1999b). Selective Inhibitors of COX-2. In *Progress in Medicinal Chemistry 36*; King, F. D., Oxford, A., Eds.; Elsevier: Amsterdam; pp 201-234.
- Talley, J. J., Brown, D. L., Carter, J. S., Graneto, M. J., Koboldt, C. M., Masferrer, J. L., Perkins, W. E., Rogers, R. S., Shaffer, A. F., Zhang, Y. Y., Zweifel, B. S. and Seibert, K. (2000). 4-[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-benzenesulfonamide, Valdecoxib: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2. *J. Med. Chem.* **43**, 775-777.
- Talley, J. J., Bertenshaw, S. R., Brown, D. L., Carter, J. S., Graneto, M. J., Kellogg, M. S., Koboldt, C. M., Yuan, J., Zhang, Y. Y. and Seibert, K. (2000). *N*-[[[5-Methyl-3-phenylisoxazol-4-yl]-phenyl]sulfonyl]propanamide, Sodium Salt, Parecoxib Sodium: A Potent and Selective Inhibitor of COX-2 for Parenteral Administration. *J. Med. Chem.* **43**, 1661-1663.
- Tanaka, K., Shimotori, T., Makino, S., Aikawa, Y., Inaba, T., Yoshida, C. and Takano, S. (1992). Pharmacological Studies of the New Antiinflammatory Agent 3-Formyl-amino-7-methylsulfonlamino-6-phenoxy-4H-1-benzopyran-4-one. 1st Communication: Antiinflammatory-Analgesic and Other Related Properties. *Arzneim. Forsch./ Drug Res.* **42**, 935-944.
- Tsuji, K., Nakamura, K., Konishi, N., Tojo, T., Ochi, T., Senoh, H. and Matsuo, M. (1997). Synthesis and Pharmacological Properties of 1,5-Diarylpyrazoles and Related Derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **45**, 987-995.
- Tsuji, K., Nakamura, K., Konishi, N., Okumura, H. and Matsuo, M. (1992). *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 2399-2409.
- Vane, J. R. (1971). Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-Like Drugs. *Nature(New Biol.)*. (1971). **231**, 232-235.
- Vane, J. R., Mitchell, J. A., Appleton, I., Tomlinson, A., Bishop-Bailey, D., Croxtall, J. and Willoughby, D. A. (1994). Inducible Isoforms of Cyclooxygenase and Nitric Oxide Synthase in Inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 2046-2050.
- van der Ouderaa, F. J., Buytenhek, M., Nugteren, D. H. and van Dorp, D. A. (1980). Acetylation of Prostaglandin Endoperoxide Synthetase with Acetylsalicylic Acid. *Eur. J. Biochem.* **109**, 1-8.
- Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A. and Vane, J. R. (1999). Nonsteroid Drug Selectivities for Cyclooxygenase-1 Rather than Cyclooxygenase-2 are Associated with Human Gastrointestinal Toxicity: A Full In Vitro Analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 7563-7568.
- Weissenbach, R. (1981). Clinical trails with nimesulide, a new non-steroid anti-inflammatory agent, in rheumatic pathology. *J. Int. Med. Res.* **9**, 349-352.
- Wiesenberg-Boettcher, I., Schweizer, A. and Muller, K. (1989a). The Pharmacological Profile of CGP 28238, A Highly Potent Antiinflammatory Compound. *Agents Actions*. **26**, 240-242.
- Wiesenberg-Boettcher, I., Schweizer, A., Green, J. A., Muller, K., Maerki, F. and Pfeilschifter, J. (1989b). The Pharmacological Profile of CGP 28238, A Highly Potent Anti-inflammatory Compound. *Drug Exp. Clin. Res.* **15**, 501-509.
- Wilkerson, W. W., Galbraith, W., Gans-Brangs, K., Grubb, M., Hewes, W. E., Jaffee, B., Kenney, J. P., Kerr, J. and Wong, N. (1994). Antiinflammatory 4,5-Diarylpyrroles: Synthesis and QSAR. *J. Med. Chem.* **37**, 988-998
- Wilkerson, W. W., Copeland, R. A., Covington, M. and Trzaskos, J. M. (1995). Antiinflammatory 4,5-Diarylpyrroles. 2. Activity as a Function of Cyclooxygenase-2 Inhibition. *J. Med. Chem.* **38**, 3895-3901
- Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erikson, R. L. and Simmons, D. L. (1991). Expression of a Mitogen-Response Gene Encoding Prostaglandin Synthase is Regulated by mRNA Splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**, 2692-2696.
- Xie, W., Chipman, J. G., Robertson, D. L., Erikson, R. L. and Simmons, D. L. (1992). Expression of a mitogen-response gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 3917-3921.
- Yokoyama, C. and Tanabe, T. (1989). Cloning of Hyman Gene Encoding Prostaglandin Endoperoxide Synthase and Primary Structure of the Enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **165**, 888-894.
- Zhang, Y.; Shaffer, A., Portanova, J., Seibert, K., Isakson, P. (1997), Inhibition of Cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory Hyperalgesia and Prostaglandin E₂ Production, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **283**, 1069-1075.