

طراحی و سنتز مشتقات جدید سلکو کسب با استخلاف آمینوسولفونیل متیل و آزایدومتیل به

عنوان مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲

دکتر عبدالرسول حقیر ابراهیم آبادی^{۱*} و دکتر حمید ایران نژاد^۲

خلاصه

مقدمه: داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز و اختلال در روند بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها در درمان حالات پاتولوژیک درد، التهاب و تب کاربرد دارند. اخیراً با کشف ایزوفرم‌های مختلف این آنزیم (سیکلواکسیژناز ۱ و سیکلواکسیژناز ۲)، داروهای جدیدی با اثر مهارکنندگی اختصاصی بر ایزوآنزیم سیکلواکسیژناز ۲ که در حالات پاتولوژیک در بدن تولید می‌شود، سنتز و معرفی شده‌اند (سلکو کسب در سال ۱۹۹۷ و روفکو کسب در سال ۱۹۹۹). این تحقیق با هدف دستیابی به مشتقاتی از سلکو کسب با اثر مهار قوی‌تر و اختصاصی‌تر بر ایزوآنزیم سیکلواکسیژناز ۲ انجام شده است.

روش: طراحی مشتقات بر اساس اطلاعات موجود در مورد رابطه ساختمان- اثر در مهارکننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ انجام گرفت. از واکنش تراکمی ۴-هیدرازینو بنزوئیک اسید با ۴و۴-تری فلئورو-۱-پاراتولیل بوتان-۳و-۱-دی اون جسم ۴-(۵-پارا-تولیل-۳-تری فلئورو متیل-H۱-پیرازول-۱-یل) بنزوئیک اسید [۸] به دست آمد. سپس گروه کربوکسیل ترکیب حاصل به گروه الکلی احیا و سپس با تیونیل کلراید کلره گردید. از واکنش ترکیب کلره به ترتیب با سدیم سولفیت، پنتاکلریدفسفر و آمونیاک مشتق سولفونامیدی و از واکنش با سدیم آزاید مشتق آزیدی به دست آمد.

یافته‌ها: هر یک از دو مشتق مورد نظر در این تحقیق به مقدار حدود ۴ گرم و با بازده کلی ۶۰-۷۰٪ با موفقیت سنتز گردیدند و صحت ساختار شیمیایی آنها با استفاده از روش‌های مناسب طیف سنجی به اثبات رسید.

نتیجه‌گیری: در این تحقیق با استفاده از اطلاعات مربوط به رابطه ساختمان - اثر در مهارکننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲، مشتقات جدیدی از سلکو کسب طراحی و سنتز شدند که در ساختار شیمیایی آنها یک واحد متیلنی بین گروه‌های فارماکوفور سولفونامیدی و آزیدی و بقیه پیکره دارو وجود دارد. این گروه متیلنی باعث می‌شود که گروه فارماکوفور سولفونامیدی یا آزیدی بهتر بتواند به محل اتصال خود نزدیک شده و پیوند محکم‌تری با آن برقرار سازد. هم چنین آزادی چرخش ایجاد شده امکان اخذ کنفورماسیون مطلوب جهت اتصال بهتر به گیرنده را برای فارماکوفور تأمین می‌کند. تأیید این موضوع مستلزم بررسی اثرات فارماکولوژیک این مشتقات است که در حال انجام می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سنتز، طراحی، داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)، سیکلواکسیژناز، روفکو کسب، سلکو کسب.

۱- استادیار شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان ۲- دستیار شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و

خدمات بهداشتی - درمانی تهران

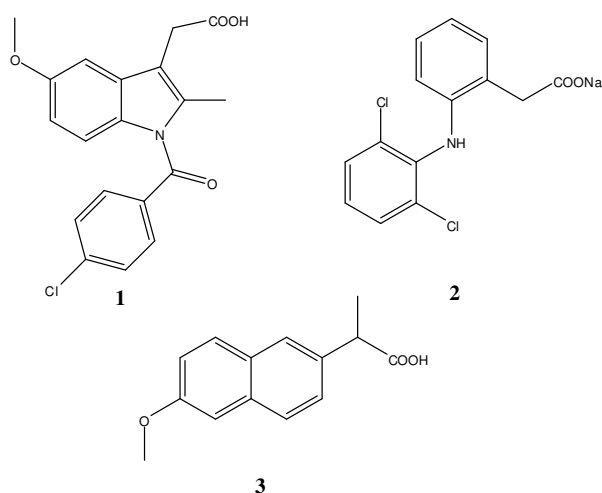
* نویسنده مسؤول: دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان، ● آدرس پست الکترونیک: rebrahimabadi@hotmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۶/۱۲ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۱۰/۵ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۱۰/۲۷

مقدمه

التهاب پدیده‌ای است که طی آن سلول‌های مسئول ایمنی در برابر عوامل خارجی یا پروتئین‌های آنتی‌ژنیک فعال می‌شوند. واکنش‌های التهابی معمولاً در اثر ضربه و آسیب بافتی یا آنتی‌ژنهایی نظیر آنتی‌ژنهای ویروسی، باکتریایی، پروتوزوئی و قارچی آغاز می‌شود. آسیب سلولی سبب آزاد شدن آنزیم‌های لیزوزیمی از لوکوسیت‌ها می‌شود که به روند التهاب دامن می‌زند. در داخل سلول‌های تحریک شده از عوامل التهاب زا نیز روند بیوستنز ایکوزانوئیدها (پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها و لوکوترین‌ها) که مشتقات اسید آراشیدونیک هستند، آغاز می‌شود. این ترکیبات نقش بسیار مهمی در ایجاد و پیشبرد التهاب دارند و طی روندهای آنزیمی پیچیده‌ای از آراشیدونیک اسید ساخته می‌شوند (۲). برخی از مراحل بیوستنز ایکوزانوئیدها می‌تواند به وسیله داروها مهار شود. به عنوان مثال آنزیم فسفولیپاز A₂ سبب آزاد شدن آراشیدونیک اسید و شروع بیوستنز ایکوزانوئیدها می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند این آنزیم را با القای سنتز لیپوکورتین‌ها (Lipocortins) مهار کنند. گلوکوکورتیکوئیدها هم چنین می‌توانند تولید آنزیم COX-2 را تنظیم کنند (۲). داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs)*) اثرات ضد درد، ضد تب و ضد التهابی خود را با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز اعمال می‌کنند (۶). آنزیم سیکلواکسیژناز دارای دو ایزوآنزیم به نام‌های سیکلواکسیژناز ۱ (Cyclooxygenase-1, COX-1) و سیکلواکسیژناز ۲ (Cyclooxygenase-2, COX-2) است (۹،۱۱،۱۵). COX-1 عمدتاً در شرایط فیزیولوژیک و برای تأمین ایکوزانوئید لازم برای حفظ روندهای فیزیولوژیک بدن تولید می‌شود و مهار آن می‌تواند منجر به عوارض جانبی ناخواسته گردد ولی COX-2 در اکثر موارد در شرایط التهابی تولید می‌شود و مهار آن سبب مهار

التهاب می‌گردد. داروهای ضدالتهاب اولیه عمدتاً به طور غیراختصاصی هر دو فرم این آنزیم را مهار می‌کنند و لذا عوارض جانبی ناشی از مهار COX-1 را دارا می‌باشند. در سال‌های اخیر مشتقات جدیدی تهیه شده‌اند که به طور اختصاصی COX-2 را مهار می‌کنند و لذا عوارض جانبی ناشی از مهار COX-1 را ندارند (۷،۱۲،۱۴). بر همین اساس داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی را به دو دسته کلی مهارکننده‌های غیراختصاصی سیکلواکسیژناز و مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 تقسیم می‌کنند. فارماکوفور مهارکننده‌های غیراختصاصی سیکلواکسیژناز شامل یک گروه واجد خاصیت اسیدی که در اکثر موارد گروه عاملی کربوکسیل (COOH) است و یک حلقه آروماتیک یا هتروآروماتیک می‌باشد. در برخی مشتقات نیز حلقه آروماتیک دومی که می‌تواند به صورت عمود بر حلقه اول قرار گیرد و به جایگاه اتصال کمکی در گیرنده متصل شود، وجود دارد (۵). ایندومتاسین [۱]، دیکلوفناک سدیم [۲] و ناپروکسن [۳] نمونه‌هایی از داروهای مهارکننده غیر اختصاصی سیکلواکسیژناز می‌باشند (شکل ۱).



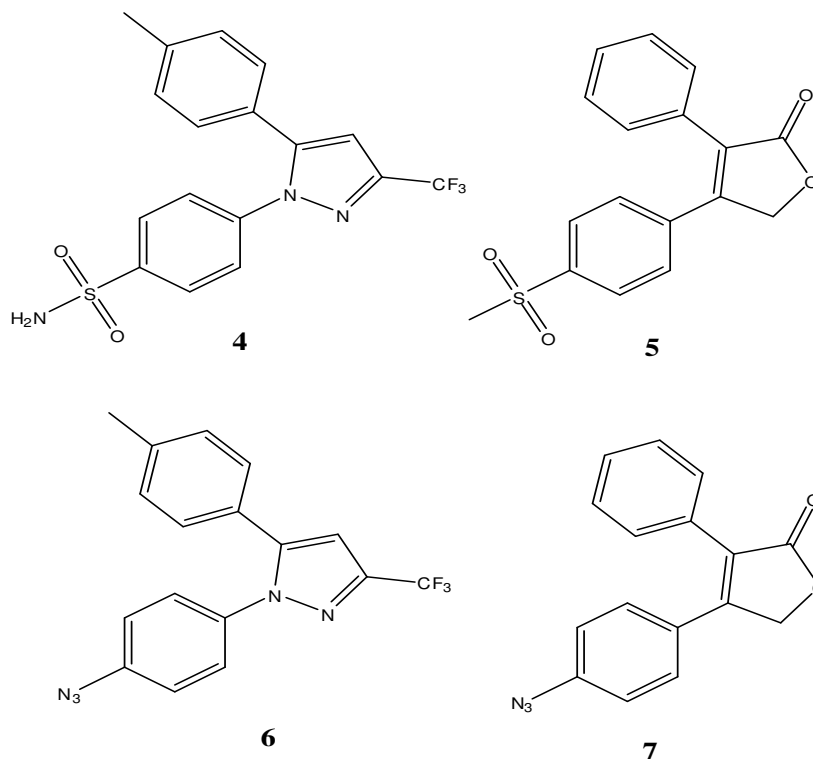
شکل ۱: ساختار شیمیایی ایندومتاسین [۱]، دیکلوفناک سدیم [۲]

و ناپروکسن [۳]

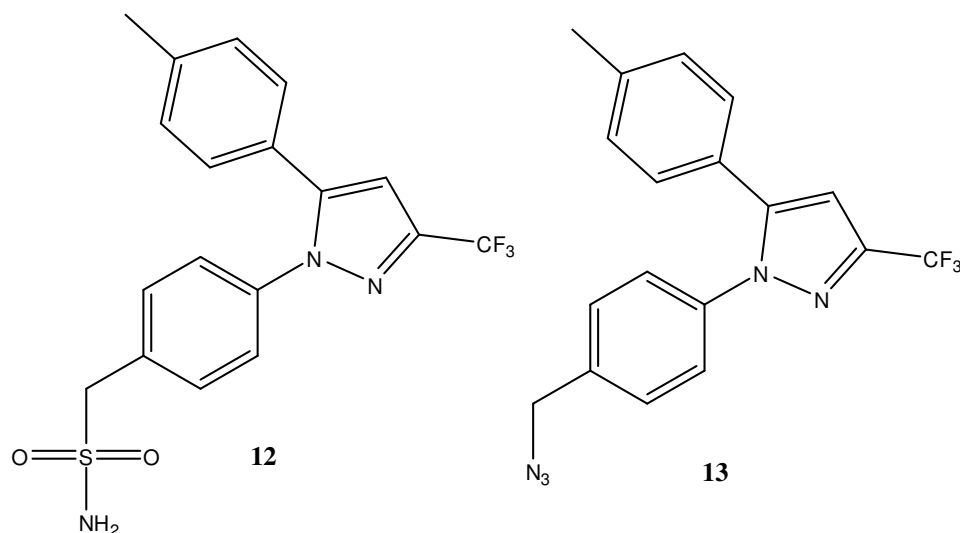
گیرنده در داخل این شیار پیوند هیدروژنی برقرار کند (۷). سلوکسیب [۴]، روفکوکسیب [۵] و مشتقات آزیدی آنها [۶ و ۷] نمونه‌هایی از داروهای مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ می‌باشند (شکل ۲).

این تحقیق با فرض این که قرارداد یک پل متیلنی بین حلقه آروماتیک و گروه‌های عاملی فوق‌الذکر سبب بهبود دسترسی این گروه‌های عاملی به عمق شیار مربوطه از طریق کاهش فاصله آنها تا عمق این شیار و نیز ایجاد امکان اخذ کنفورماسیون مناسب از سوی این گروه‌های عاملی برای اتصال بهتر به سلوکسیب و مشتق آزیدی آن دو مشتق جدید [۱۲ و ۱۳] که در آنها بین گروه‌های عاملی سولفونامید و آزیدی و بقیه ساختار دارو پلی متیلنی قرار داده شده است، طراحی و سنتز شدند (شکل ۳).

فارماکوفور مهارکننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ شامل دو حلقه آروماتیک است که بر روی حلقه سومی به صورت مجاور هم و با آرایش سیس استیلینی (cis-Stilbene) قرار گرفته‌اند و در موقعیت پارای یکی از این دو حلقه آروماتیک یک گروه عاملی سولفونامید ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) یا متیل سولفونیل ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) وجود دارد. در این ترکیبات گروه عاملی سولفونامید ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) یا متیل سولفونیل ($-\text{SO}_2\text{CH}_3$) هنگام اتصال به گیرنده (آنزیم سیکلواکسیژناز ۲) در داخل شیاری هیدروفیل وارد شده و در عمق این شیار با گیرنده پیوندهای هیدروژنی برقرار می‌کند (۱۵). تحقیقات نشان داده است که گروه عاملی آزیدی ($-\text{N}_3$) می‌تواند به عنوان بیوایزوستر دو گروه عاملی سولفونامید و متیل سولفونیل به کار رود و همانند این دو گروه عاملی با نفوذ به داخل شیار فوق‌الذکر با



شکل ۲: ساختار شیمیایی سلوکسیب [۴]، روفکوکسیب [۵] و مشتقات آزیدی آنها [۶، ۷]



شکل ۳: ساختار شیمیایی مشتق سولفونامیدی [۱۲] و آزیدی [۱۳] سلکوکسیب طراحی و سنتز شده در این تحقیق

مقدار ۱۳/۵۷ گرم (۵۹ میلی مول) ۴ و ۴ و ۴-تری فلوئورو-۱-پاراتولیل بوتان-۳ و ۱-دی اون به آن اضافه گردید و مخلوط واکنش به مدت ۲۴ ساعت رفلاکس گردید. پس از پایان مدت رفلاکس و سرد شدن مخلوط واکنش، رسوب حاصل صاف و در نرمال بوتانول کریستال گیری گردید. کریستال ها صاف و با اتانول شسته شده و بدون خالص سازی بیشتر وارد مرحله بعدی شدند. وزن محصول ۱۶ گرم و بازده واکنش ۸۰٪ بود.

mp= 91-93°C ; IR (KBr): 1715 (C=O), 1609 (C=N) ; ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (s, 3H, CH₃), 6.75 (s, 1H, pyrazole), 7.12 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.17 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.41 (d, 2H, J=8.4Hz, phenyl), 8.04 (d, 2H, J=8.4Hz, phenyl).

۴- (۵-پارا-تولیل-۳-تری فلوئورو متیل-۱-پیرازول-۱-یل) فنیل متانول

۶۰۰ میلی گرم (۱۵ میلی مول) لیتیم آلومینیوم هیدرید تحت گاز آرگون به آرامی به ۵۰ میلی لیتر THF خشک که تا حدود ۴ درجه سانتی گراد سرد شده

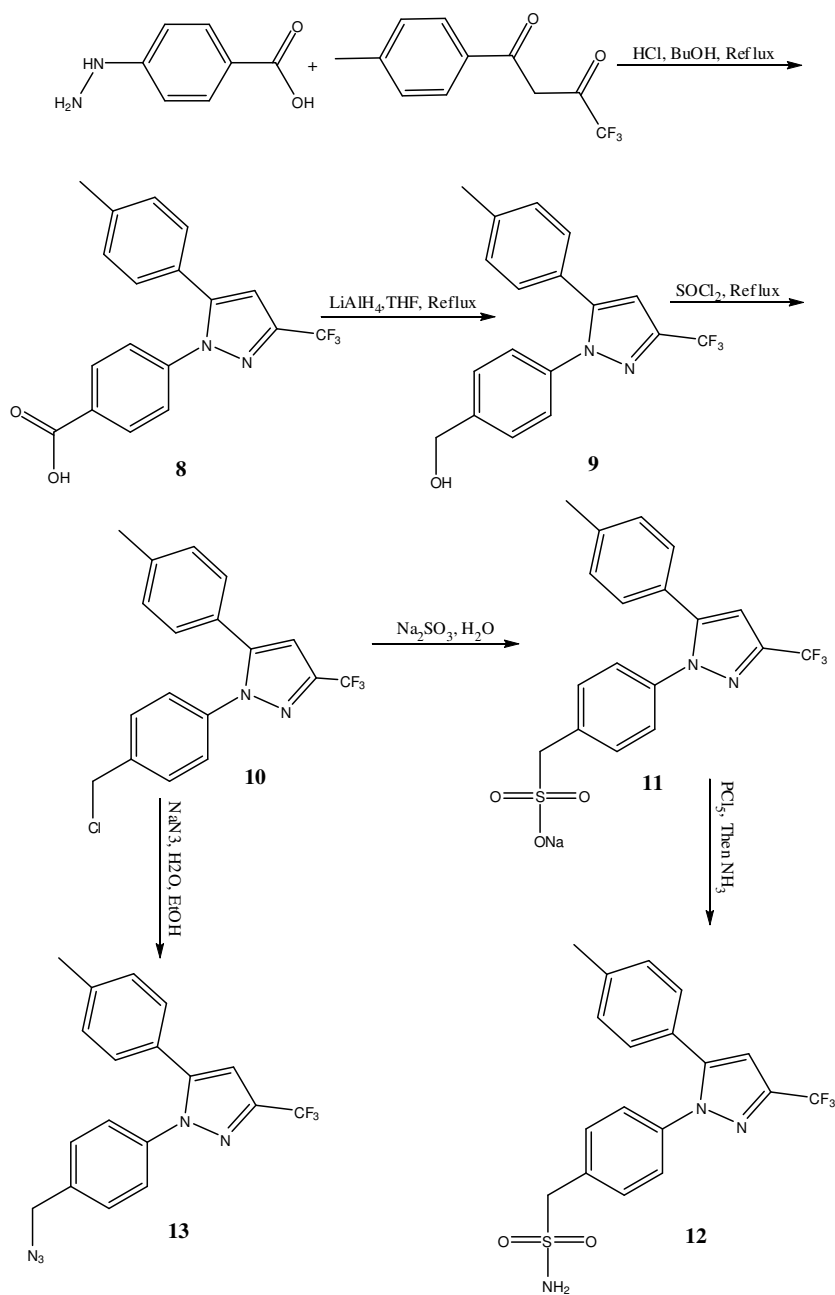
روش بررسی

مواد و دستگاه‌ها: مواد شیمیایی و حلال‌های مورد استفاده در این تحقیق از شرکت مرک آلمان تهیه شده است. نقاط ذوب ترکیبات سنتز شده به وسیله دستگاه اندازه گیری نقطه ذوب مدل Mel-Temp II اندازه گیری و به صورت تصحیح نشده گزارش شده است. طیف‌های IR به وسیله دستگاه طیف سنج مادون قرمز Shimadzu IR-470 گرفته شده است. طیف‌های NMR به وسیله دستگاه طیف سنج تشدید مغناطیسی Bruker 400MHz NMR در حلال کلروفرم دوتریه شده گرفته شده است و شیفتهای شیمیایی در مقایسه با تترا متیل سیلان ($\delta=0/00$) گزارش شده است.

حدواسطها و مشتقات نهایی مورد سنتز در این تحقیق بر اساس شمای سنتزی که در شکل ۴ آمده است به شرح زیر سنتز شدند.

۴- (۵-پارا-تولیل-۳-تری فلوئورو متیل-۱-پیرازول-۱-یل) بنزوئیک اسید [۸].

۹ گرم (۵۹ میلی مول) ۴- هیدرازینو بنزوئیک اسید به ۱۰۰ میلی لیتر بوتانول اضافه شد. سپس ۱۰ میلی لیتر اسید کلریدریک به آن اضافه و هم زده شد. سپس



شکل ۴: روش سنتز ترکیبات [۱۲] و [۱۳]

مخلوط حاصل به مدت نیم ساعت رفلکس گردید. سپس ظرف واکنش سرد شد و به آن ۵۰ میلی لیتر مخلوط اسید کلریدریک ۱۰٪ در یخ خرد شده

بود اضافه و مخلوط شد. سپس ۳/۵ گرم (۱۰ میلی مول) ۴-پارا-تولیل-۳-تری فلورومتیل-۱-پیرازول-۱-یل) بنزوئیک اسید [۸] به آن اضافه و

۱-۴- (کلرومتیل-فنیل)-۵-پارا-تولیل-۳- میلی مول) ۱-۴- (کلرومتیل-فنیل)-۵-پارا-تولیل-۳- تری فلئورومتیل- H_1 -پیرازول [۱۰] به آن اضافه گردید. مخلوط حاصله به مدت یک ساعت رفلاکس شد. در این مدت مخلوط واکنش کف کرد و نارنجی رنگ شد. آنگاه ظرف واکنش سرد، رسوبات تشکیل شده صاف و با دی‌اتیل‌تر شسته شدند. محصول به دست آمده نارنجی رنگ و به وزن ۵/۸۵ گرم (بازده ۷۰٪) بود. این محصول بدون خالص‌سازی بیشتر وارد مرحله بعدی گردید.

mp= 295-297°C (decomposition).

۱-۴- (۵-پارا-تولیل-۳-تری فلئورومتیل- H_1 -پیرازول-۱- ایل) فنیل) متان سولفونامید [۱۲].

مقدار ۳/۳۵ گرم (۸ میلی مول) سدیم (۴-۵-پارا-تولیل-۳-تری فلئورومتیل- H_1 -پیرازول-۱- ایل) فنیل) متان سولفونات [۱۱] و ۲/۵ گرم (۱۲ میلی مول) پنتاکلریدفسفر جدا از هم داخل هاون صلاحیه شد. سپس هر دو آنها به داخل ارلنی منتقل شدند. به محض مجاورت، این دو ماده با یکدیگر واکنش کرده و مخلوط حاصله به صورت مایع درآمده و شروع به جوشیدن کرد. پس از خاتمه جوشش مخلوط به مدت ۱ ساعت رفلاکس شد. آنگاه مواد فرار حاصل از واکنش با حرارت دادن ملایم در زیر هود خارج شد. محصول به دست آمده در ۴۰ میلی لیتر دی کلرومتان حل شد و برای مدت ده دقیقه گاز آمونیاک به داخل محلول دمیده شد. رسوب حاصل صاف شده و با کروماتوگرافی ستونی خشک با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک کلروفرم-متانول (۹۵:۵) خالص‌سازی گردید. وزن محصول ۲/۴۳ گرم و بازده ۷۷٪ بود.

mp= 110-115 °C; IR (KBr): 1616⁻¹ (C=N), 3400⁻¹ (N-H); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.34 (s, 2H, CH₂), 4.48 (s, 2H, NH₂), 6.73 (s, 1H, pyrazole), 7.11 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.15 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.36 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.44 (d,

۵۰ گرم) اضافه گردید. مخلوط واکنش کف کرد و داغ شد. پس از سرد شدن محصول سه بار و هر بار با ۵۰ میلی لیتر کلروفرم استخراج و با سدیم سولفات آبگیری شد. حلال توسط روتاری جدا و محصول به میزان ۲/۹ گرم و با بازده ۸۵٪ به دست آمد. محصول بدون خالص‌سازی بیشتر در مرحله بعد مورد استفاده قرار گرفت.

mp= 108-110 °C; IR (KBr): 3440 (O-H), 1616 (C=N); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.1 (s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.72 (s, 2H, CH₂), 6.73 (s, 1H, pyrazole), 7.11 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.14 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.30 (d, 2H, J=8.4Hz, phenyl), 7.35 (d, 2H, J=8.4Hz, phenyl).

۱-۴- (۴-کلرومتیل-فنیل)-۵-پارا-تولیل-۳-تری

فلئورومتیل- H_1 -پیرازول [۱۰].

به ۴۰ میلی لیتر تیونیل کلراید تازه تقطیر شده مقدار ۱/۶۵ گرم (۵ میلی مول) (۴-۵-پارا-تولیل-۳-تری فلئورومتیل- H_1 -پیرازول-۱- ایل فنیل) متانول [۹] اضافه گردید. مخلوط واکنش به مدت یک ساعت رفلاکس گردید. سپس ظرف واکنش سرد شد. تیونیل کلراید باقیمانده توسط روتاری جدا و محصول واکنش به میزان ۱/۵ گرم با بازده ۸۶٪ به دست آمد. محصول این مرحله بدون خالص‌سازی وارد مرحله بعدی شد.

mp= 58-60 °C; IR (KBr): 1606 (C=N); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.4 (s, 3H, CH₃), 4.6 (s, 2H, CH₂), 6.73 (s, 1H, pyrazole), 7.12 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.16 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.32 (d, 2H, J=8.4Hz, phenyl), 7.39 (d, 2H, J=8.4Hz, phenyl).

سدیم (۴-۵-پارا-تولیل-۳-تری فلئورومتیل- H_1 -پیرازول-۱- ایل) فنیل) متان سولفونات [۱۱].

مقدار ۴ گرم (۳۰ میلی مول) سدیم سولفیت در ۵۰ میلی لیتر آب حل گردید. سپس مقدار ۷ گرم (۲۰

کلروفرم-متانول (۹۵:۵) خالص سازی گردید. محصول واکنش ۱/۸ گرم (بازده ۸۷٪) بود.

mp= 92-94 °C; IR (KBr): 2128 (N₃), 1609 (C=N);
¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.4 (s, 3H, CH₃), 4.4 (s, 2H, CH₂), 6.75 (s, 1H, pyrazole), 7.11 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.16 (d, 2H, J=8Hz, phenyl), 7.33 (d, 2H, J=8.8Hz, phenyl), 7.36 (d, 2H, J=8.8Hz, phenyl).

نتایج

ترکیبات حد واسط و مشتقات نهایی مد نظر در این تحقیق طبق روش‌های سنتز ارائه شده در قسمت روش کار با بازده قابل قبولی تهیه شدند. جدول ۱ وزن مولکولی، فرمول بسته و نقطه ذوب ترکیبات حد واسط و نهایی سنتز شده و بازده هر یک از واکنش‌های منجر به سنتز آنها را نشان می‌دهد. ساختار شیمیایی این ترکیبات نیز توسط روش‌های طیف سنجی IR و ¹HNMR تأیید شده است.

2H, J=8Hz, phenyl).

۱- (۴-آزیدومتیل-فنیل)-۵-پارا-تولیل-۳-

تری فلئورومتیل-H۱-پیرازول [۱۳].

۲ گرم (۵/۷ میلی مول) ۱- (۴-کلرومتیل-فنیل)-۵-پارا-تولیل-۳-تری فلئورومتیل-H۱-پیرازول [۱۰] به ۵۰ میلی لیتر اتانول اضافه گردید. سپس ۱ گرم (۱۵ میلی مول) سدیم آزید به مخلوط واکنش اضافه شد. لوله میرد بر روی ارلن بسته شد و ظرف حرارت داده شد تا به حالت جوش درآید و شروع به رفلاکس کند. سپس مقداری آب (۵ تا ۷ میلی لیتر) به مخلوط واکنش اضافه شد تا رنگ مخلوط واکنش شفاف شود. رفلاکس به مدت ۴ ساعت ادامه یافت. پیشرفت واکنش توسط کروماتوگرافی روی لایه نازک (TLC) کنترل شد. سپس ظرف واکنش سرد شد. حلال توسط روتاری جدا گردید و باقیمانده توسط کروماتوگرافی ستونی خشک با فاز ساکن سیلیکاژل و فاز متحرک

جدول ۱: مشخصات ترکیبات حد واسط و نهایی سنتز شده

شماره ترکیب	فرمول بسته	وزن مولکولی (g/mol)	نقطه ذوب °C	بازده %
۸	C ₁₈ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₂	۳۴۶/۳	۹۱-۹۳	۸۰
۹	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O	۳۳۲/۳	۱۰۸-۱۱۰	۸۵
۱۰	C ₁₈ H ₁₄ ClF ₃ N ₂	۳۵۰/۷	۵۸-۶۰	۸۶
۱۱	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₂ NaO ₃ S	۴۱۸/۴	۲۹۵-۲۹۷	۷۰
۱۲	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₂ S	۳۹۵/۴	۱۱۰-۱۱۵	۷۷
۱۳	C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅	۳۵۷/۳۳	۹۲-۹۴	۸۷

بحث و نتیجه‌گیری

طراحی: مطالعات رابطه ساختمان و اثر داروهای مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ نشان داده است که تنها گروه‌های عاملی مناسب برای مهارکننده‌های اختصاصی سیکلواکسیژناز ۲ گروه‌های عاملی متیل سولفونیل، سولفونامید و آزیدی می‌باشد و جایگزینی این گروه‌ها با گروه‌های مشابهی مانند SO_2CF_3 ، COOH ، COME ، $\text{PO}(\text{OH})_2$ ، $\text{SO}(\text{=NH})\text{Me}$ و حتی NO_2 که از نظر ایزواستری به گروه‌های عاملی واجد اثر بسیار شبیه است سبب از بین رفتن اثر می‌شود (۱۰، ۱۲). از طرفی هر چه فاصله گروه‌های فارماکوفور سولفونامید، متیل سولفونیل و آزید تا محل اتصال آنها بر روی گیرنده کمتر شود، پیوند دارو با گیرنده بهتر و محکم‌تر و قدرت اثر مهارتی آن بیشتر می‌شود (۷، ۱۴). هم‌چنین این مطالعات روشن نموده است که هر چه امکان چرخش گروه‌های فارماکوفور مذکور حول پیوندهای ساده بیشتر شود، مولکول دارویی بهتر می‌تواند کنفورماسیون مطلوب جهت اتصال به گیرنده را به خود بگیرد. طراحی مشتقات سنتز شده در این تحقیق با توجه به این یافته‌ها انجام شده است، بدین معنی که پل متیلنی وارد شده بین گروه‌های فارماکوفور سولفونامید و آزید و حلقه فنیل از یک سو سبب نزدیک‌تر شدن این گروه‌های فارماکوفور به محل اتصال آنها می‌شود و از سوی دیگر با ایجاد شدن

یک پیوند ساده جدید انعطاف‌پذیری بیشتری در این بخش از مولکول دارو ایجاد شده و امکان اخذ کنفورماسیون مطلوب برای اتصال بهتر به گیرنده فراهم می‌شود. تأیید این موضوع مستلزم بررسی اثرات فارماکولوژیک این مشتقات است که در حال انجام می‌باشد.

سنتز: از واکنش تراکمی آریل هیدرازین با ۳،۱-دی‌کتون مناسب حد واسط پیرازولی [۸] با استخلاف‌های مناسب و بازده خوب به دست آمد (شکل ۴) (۱۲). احیاء گروه اسیدی این حد واسط به وسیله لیتیم آلومینیم هیدرید منجر به تشکیل الکل مربوطه [۹] گردید (۸). گروه هیدروکسیل این الکل در حضور تیونیل کلراید به آلکیل کلراید مربوطه [۱۰] تبدیل شد (۴). از واکنش آلکیل کلراید به ترتیب با سدیم سولفیت، پنتاکلریدفسفر و گاز آمونیاک (۳، ۱۳)، مشتق سولفونامیدی نهایی [۱۲] به دست آمد. مشتق آزیدی نهایی [۱۳] نیز از واکنش آلکیل کلراید با سدیم آزید سنتز گردید. (۱)

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که هزینه این تحقیق را در قالب طرح پژوهشی شماره ۸۲/۳۴ تأمین نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

Summary

Designing and Synthesis of Novel Celecoxib Derivatives with Aminosulfonylmethyl and Azidomethyl Substituents as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors

Ebrahimabadi A.H., Ph.D.¹, Irannejad H., Pharm. D.²

1. Assistant Professor of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran. 2. Medicinal Chemistry Ph.D. Student, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

Introduction: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are used in treating pathologic conditions such as fever, pain and inflammation by inhibiting cyclooxygenase and consequently prostaglandin production. Recently, the discovery of different isoforms of this enzyme, Cyclooxygenase-1 (COX-1) and

Cyclooxygenase-2 (COX-2), has led to the synthesis and introduction of novel drugs with selective inhibitory effect on COX-2, the isoform produced in pathologic conditions (celecoxib in 1997 and rofecoxib in 1999). This study was carried out to design and synthesize two novel celecoxib derivatives with potential selective COX-2 inhibitory activity.

Method: The derivatives were designed according to the Structure-Activity Relationship (SAR) data of selective COX-2 inhibitors. The condensation reaction of 4-hydrazinobenzoic acid and 4,4,4-trifluoro-1-p-tolylbutane-1,3-dione led to the formation of 4-(5-p-tolyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid [8]. The carboxyl group of this acid was reduced to hydroxyl and then converted to chloride by freshly distilled thionyl chloride. Successive reaction of chloride derivative with sodium sulfite, phosphorous pentachloride and ammonia led to the formation of sulfonamide derivative and reaction of it with sodium azide led to the azide analogue.

Results: About 4 grams of each derivative has been synthesized (total yield 60-70%) and their chemical structures have been verified using appropriate spectroscopic methods.

Conclusion: In this study, two novel celecoxib analogues with a methylene bridge distance between sulfonamide and azide functional groups and the rest of the molecule were designed and synthesized according to the SAR data of selective COX-2 inhibitors. This methylene group brings the pharmacophoric sulfonamide and azide functional groups closer to the binding site and leads to better binding. Furthermore, this methylene group provides free rotation to pharmacophore to attain appropriate conformation for better binding. Hopefully, pharmacological evaluation of derivatives, which is currently in progress, will confirm these assumptions.

Key words: Synthesis, Design, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), Cyclooxygenase, Rofecoxib, Celecoxib

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2007; 14(1): 9-18

منابع

- ۱- حقیر ابراهیم آبادی، عبدالرسول: سنتز مشتقات جدید پیروولوایمیدازول به عنوان داروهای ضد درد و ضدالتهاب غیراستروئیدی. پایان نامه دوره دکترای تخصصی شیمی دارویی، شماره ۷۸۲۰۳، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، سال ۱۳۸۱.
2. Campbell W.B, Halushka P.V: Lipid-derived autacoids. In: Hardman J.G., Limbird L.E.: Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics. 10th ed., USA, McGraw-Hill, 2001; 669-732.
3. Castro Pineiro J.L. Azetidine, pyrrolidine and piperidine Derivatives as 5-HT receptor agonists. *US patent* 6025374A, 2000.
4. Furniss B.S, Hannaford A.J, Smith P.W.G, Tatchell A.R: Vogel's textbook of practical organic chemistry. 4th ed., Longman Group Limited, 1978; PP382-5.
5. Griffigh R.K, Witiak D.T: Agents affecting the action of prostaglandins. In: Wolf M.E (editor): Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 5th ed., Vol. 5, New york, Wiley – interscience, 1997; PP377-494.
6. Gund P, Shen T.Y. A model for the prostaglandin synthetase cyclooxygenation site and its inhibition by antiinflammatory Arylacetic Acids. *Med Chem* 1977; 20(9): 1146-52.
7. Habeeb AG. Praveen Rao P.N., Knaus EE. Design and synthesis of celecoxib and rofecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2)

- inhibitors: Replacement of sulfonamide and methylsulfonyl pharmacophores by an Azido bioisoster. *J Med Chem* 2001; 44(18): 3039-42.
8. Koppenhoefer B., Schurig V: (R)- Methyloxirane. In: Danheiser RL (Editor), *Organic Synthesis*. 1st ed., uk, Cambridge, 1993; Coll. Vol. 8, P434.
 9. Kurumbail RG., Stevens AM., Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, *et al.* Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384(6610): 644-8.
 10. Li J.J, Anderson GD., Burton EG, Cogburn JN, Collins JT., Garland DJ., *et al.* 1,2-Diarylcyclopentenes as selective cyclooxygenase-2 inhibitors and orally active anti-inflammatory agents. *J Med Chem* 1995; 38(22): 4570-8.
 11. Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase-2 inhibitors: Discovery, Selectivity and the future. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20(11): 465-9.
 12. Penning TD., Talley JJ., Bertenshaw SR., Carter JS, Collins PW, Docter S. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: Identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58632, celecoxib). *J Med Chem* 1997; 40(9): 1347-65.
 13. Smith D.W. Antimigraine 4-pyrimidinyl and pyridinyl derivatives of indole-3-yl-alkyl piperazines. *European patent* EP 0548813A1, 1992.
 14. Uddin MJ, Rao P.N., Knaus EE. Design and synthesis of novel celecoxib analogues as selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Replacement of the sulfonamide pharmacophore by a sulfonylazide Bioisoster. *Bioo Med Chem* 2003; 11(23): 5273-80.
 15. Williams D.A., Lemke T.L: Foye's Principles of medicinal chemistry. 5th ed., Lippincott Williams and Wilkins., 2002; PP751-90.