

항염증제인 Etodolac 유도체의 합성에 관한 연구

조 훈·정 용 석·장 향 동**·류 성 렬†*

충북대학교 화학과, **서울산업대학교 화학공학과, *대불대학교 화학공학과
(1998년 8월 24일 접수, 1998년 9월 25일 채택)

Studies on the Synthesis of Etodolac Derivatives as Potential Anti-inflammatory Agents

Hoon Cho, Yong Seog Chung, Hang Dong Jang**, and Seong Ryual Ryu†*

Department of Chemistry, Chungbuk National University, Chungbuk 361-763, Korea

**Department of Chemical Engineering, Seoul National Polytechnic University, Seoul 139-743, Korea

*Department of Chemical Engineering, Dae Bul University, Chonnam 526-890, Korea

(Received August 24, 1998; accepted September 25, 1998)

요 약: 새로운 인돌 유도체인 항염증제를 합성하기 위하여 α -benzoyl-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-ethyl-9-(*N*-benzoyl)pyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid methyl ester(10)을 합성하였다. 출발물질은 7-ethylindole과 oxalyl chloride로 하여 4단계로 이루어졌다. 셋째 단계는 borontrifluoride diethyl etherate를 사용하여 66%로 고리화반응을 하였으며, 환원반응과 고리화반응도 효율적으로 단순화하였다. 최종생성물인 α -benzoyl-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-ethyl-9-(*N*-benzoyl)pyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid methyl ester는 4단계에서 얻은 methyl 1,8-dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indole-1-acetate(etodollic acid methyl ester)를 benzoyl chloride와 반응하여 66%의 수율로 얻었다.

Abstract: For the synthesis of new anti-inflammatory agents as indol derivatives, we have synthesized α -benzoyl-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-ethyl-9-(*N*-benzoyl)pyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid methyl ester. It was a new method for α -substituted etodolac carboxylic acid. The synthetic process was composed of four steps, and 7-ethylindole and oxalyl chloride were used as starting materials. The third step, cyclization was carried out by addition of borontrifluoride diethyl etherate in 66% yield. The step of reduction and cyclization were simplified successfully. The final product, α -benzoyl-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-ethyl-9-(*N*-benzoyl)pyrano[3,4-*b*]indole-1-acetic acid methyl ester was obtained in 66% yield by the reaction of methyl 1,8-dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indole-1-acetate (etodollic acid methyl ester) and benzoyl chloride.

Key words: The Synthesis of Etodolac Derivatives

1. 서 론

항염증 약물은 스테로이드성 항염증 약물(steroidal anti-inflammatory drug: SAID)과 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)로 구분되어지며 일반적으로 NSAID는 비마약성 진통제(non-narcotic analgesic)로 나타난다. 현재 사용되는 비스테로이드성 항염증 약물은 cyclooxygenase (COG)의 활성을 억제하고 prostaglandin(PG)과 thromboxane의 생성을 억제하여 항염증제 약물로 통증이나 염증의 증상을 억제하는데 도움이 된다.

최근 이러한 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)는 aspirin[1,2,3], indomethacin[4], 그리고 ketoprofen[5] 등 일련의 비스테로이드성 항염증 물질이 보고된 바 있다. 현재 40에서 50종류 정도의 화합물이 이용되고 있으며 이들은 발열과 두통, 치통 등의 급성 염증치료와 관절류마티스 등의 만성 염증성 질환 치료약으로 널리 이용되고 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 대부분의 비스테로이드성 항염증 약물은 체내에서 약

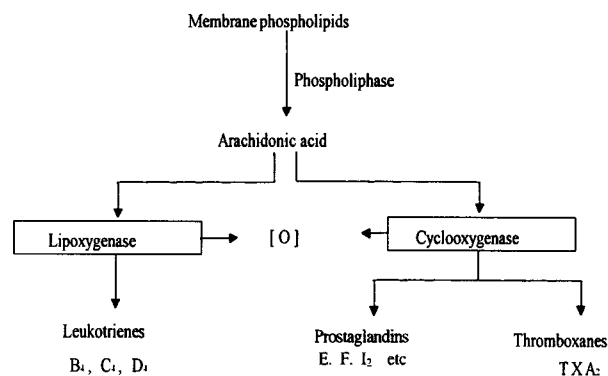


Figure 1. Two major pathways of the arachidonic acid cascade.

용량을 투여했을 때 최고 혈중 농도 이하에서 prostaglandins 생성을 저해한다. 그래서 cyclooxygenase의 작용에 의해 생성된 prostaglandins와 lipoxigenase(LOG)의 작용에 의해 생성된 leukotrienes(LT)가 직접 또는 간접적으로 염증, 동통유발, 발열, 혈소판 응집 등의 병인에 관여됨이 증명되어 NASID의 작용기전

† 주 저자 (e-mail: ryusr@daebul.daebul.ac.kr)

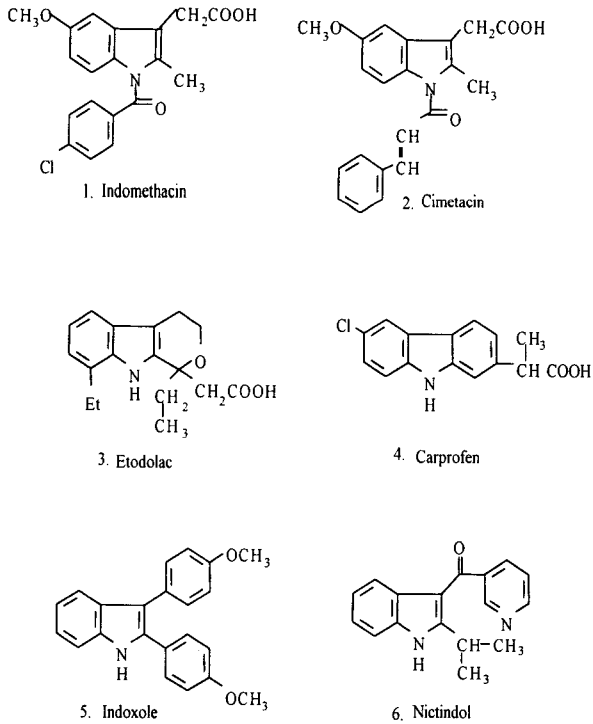


Figure 2. Structure of some non steroidal anti-inflammatory drugs.

cyclooxygenase(COG)을 억압하여 leukotrienes(LT)의 생성 억제에 관여한 것으로 보고 있다. 그러나 개선된 약제로 piroxicam[6], diclofenac sodium, piroxicam[7], sulindac[8,9] 제제들이 합성되어 사용되고 있으나, 이와 같은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)은 소화불량과 위 및 십이지장 궤양 등의 위장장애를 초래하는 경향이 크고 때로는 과민반응을 초래하는 부작용이 뒤따른다. 따라서 부작용을 줄이면서 보다 우수한 약효를 갖는 prodrug을 개발하기 위한 연구가 진행되어야 한다고 본다. 그중에서도 American Home Products Corporation의 자회사인 Wyeth-Ayerst International Inc.에서 개발된 etodolac[10]은 염증 부위에서의 선택적인 prostaglandin 생합성 억제제로 새로운 화학구조인 tetrahydropyranoindole의 구조를 갖는 우수한 소염, 진통제이다. 이 화합물은 1987년경 스위스에서 개발된 인돌 유도체로서 소염진통제로 가장 최근에 개발된 제제로 널리 사용하고 있다. 이 약물의 특징은 동물실험에서 항염증을 일으키는 약용량에 따른 효과가 크며 위 자극을 일으키는 약용량의 안정성이 다른 약물보다 크게 개선된 제제로 알려졌다. 특히 이러한 화합물의 기본핵은 indole 유도체로 1883년 Fisher의 indole 합성법이 알려지면서 많은 유도체가 개발되고 있다. 그 중 etodolac의 중간체인 7-ethylindole은 의약품이나 향료, 염료 등에 중요한 중간체로 쓰이고 있으나 합성이 까다롭고 수율이 낮다. 따라서 본 연구에서도 합성방법의 개선을 통한 7-ethylindole의 수율을 높이고, 또 다른 한편으로 Tsung-Ying Shen[11] 등에 의하면 인도메타신에 있는 carboxylic acid의 α -탄소 위치에 알킬기나 아실기를 도입하여 활성도를 증가시켰다. 그래서 소염진통제 및 관절염 치료제로 부작용이 적고, 현재 시판이 되고 있는 etodolac의 α -탄소 위치에 새로운 치환기를 도입시키는 실험을 실시하여 보다 활성이 있는 etodolac 유도체를 합성하려고 한다.

2. 실험

2.1. 기기 및 시약

실험에 사용된 시약으로 lithium diisopropylamide(LDA), tetrahydrofuran(THF), *t*-butanol은 일본 Shinyo사 제품을 사용하였으며, boron trifluoride diethyl etherate와 ethyl-2-acetylpropionylacetate는 Fluka사 제품을 사용하였다. 그리고 일반 용매는 Duksan사 제품을 그대로 사용하였고, 합성한 화합물을 확인하는데 사용한 기기중 용점 측정은 Thomas Hoover melting point Apparatus를 사용하였으며 보정은 하지 않았다. 핵자기공명 분광기는 Varain T60과 HA-100을 사용하였다. 그리고 적외선 분광기는 Bio-Red FTS-45A Spectrophotometer를 사용하였으며, T.L.C plate는 Merck DC-plastik follen Kieselgsl 60F 254를 사용하였다.

2.2. 합성

2.2.1. Glyoxylate(8) 화합물의 합성

J. Eric Nordlander 등에 의한 방법[12]으로 합성한 7-ethyl indole 17 g (0.12 mole)을 diethyl ether 200 mL에 녹인 후, 별도로 diethyl ether 300 mL에 oxalyl chloride 30 g (0.24 mole)을 혼합하여 이액을 0 °C 이하에서 천천히 가하고 22 °C에서 5시간 동안 저어주었다. 이어서 diethyl ether를 감압농축하여 제거하고 무수 ethanol 500 mL를 넣어서 23 °C에서 18시간 동안 잘 저어준 다음 감압농축하여 ethanol을 제거하여 진한 갈색 결정을 얻었다. 그리고 methanol로 재결정하여 순수한 미황색 결정화합물을 얻었다.

yield : 82%, bp : 137~139 °C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆), δ : 1.2~1.4 (6H, m, -COOHCH₂CH₃, -CH₂CH₃), 2.9 (2H, d, C7-CH₂CH₃)

IR(neat), cm⁻¹ : 3423 (=NH), 1714 and 1725 (C=O), 1619 and 1455 (C=C), 1500(NH)

2.2.2. 7-Ethyltryptophol(9)의 합성

Christopher에 의한 방법[13]으로 합성한 glyoxylate(8) 화합물 17 g (0.07 mole)과 lithium aluminum hydride 7 g (0.18 mole)을 THF 100 mL에 녹여 삼구플라스크에 넣고, 2시간 동안 저어준 다음, 물 200 mL를 넣은 후 10% HCl 희석액으로 pH를 3~5로 맞춘다. 여기에 benzene 100 mL를 넣은 다음, 유기용매층을 따로 모아 감압농축하여 연한 갈색의 액체인 상기화합물 12 g을 얻었다.

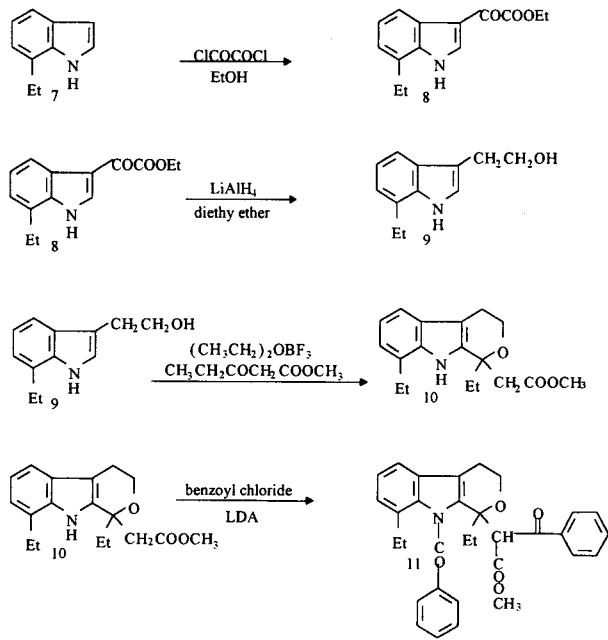
yield : 91%, bp : 164~167 °C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆), δ : 1.1 (3H, t, -CH₂CH₃), 2.5 (2H, t, -CH₂CH₂OH), 2.8 (2H, t, -CH₂CH₂OH), 3.0 (1H, s, -OH), 3.6 (2H, q, -CH₂CH₃), 6.5 (1H, s, C2-H), 6.9 (1H, t, C4-H), 7.0 (1H, m, C5-H), 7.3 (1H, m, C6-H), 8.0 (1H, broad, =NH)

IR(neat), cm⁻¹ : 3419 (=NH), 3210 (OH), 1612 and 1440 (C=C), 1495(NH), 1435 (CH₂), 1010 (CO)

2.2.3. Methyl 1,8-dimethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano(3,4-b) indole-1-acetate(10)의 합성(etodolac methyl ester)

Christopher에 의한 방법[14]으로 7-ethyltryptophol(9) 화합물 2 g (0.01 mole)과 methyl propionyl acetate 1.5 g (0.01 mole)을 benzene 10 mL에 넣고, 0 °C 이하에서 boron trifluoride diethyl etherate 0.26 mL (0.01 mole)을 넣은 다음, 6시간 동안 잘 저어주면서 환류시켰다. 그리고 감압농축한 다음 냉각시켜 결정화합물을 얻고 이를 methanol로 재결정하여 흰색 결정 화합물 2.0 g을 얻었다.



Scheme 1. The synthetic routes for the Etodolac derivatives.

yield : 66%, mp : 128~129 °C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆), δ : 0.8 (3H, t, Cl-CH₂CH₃), 1.3 (3H, t, C8-CH₂CH₃), 2.0~2.1 (2H, m, C1-CH₂CH₃), 2.7~3.0 (6H, m, C1-CH₂COOCH₃, C3-H₂, C4-H₂), 3.6 (3H, s, -COOCH₃), 3.9~4.0 (2H, m, C8-CH₂CH₃), 6.9 (1H, q, C5-H), 7.0 (1H, m, C6-H), 7.3 (1H, d, C7-H), 9.0 (1H, broad, =NH)

IR(neat), cm⁻¹ : 3452 (=NH), 1725 (C=O), 1645 and 1470 (C=C), 1501 (NH), 1200(CN)

2.2.4. α-benzoyl-1-ethyl-1,3,4,9-tetrahydro-8-ethyl-9-(N-benzoyl)pyrano(3,4-b)indole-1-acetic acid methyl ester(11)의 합성

Etodolac methyl ester(10) 화합물 5.0 g (16.6 mmole)을 THF 83.0 mL에 넣고 저어주면서 별도로 LDA 24.3 mL (36.5 mmole)을 THF 83 mL에 희석하여 첨가시키고 5시간 동안 저어주었다. 그리고 THF 83 mL에 benzoyl chloride 2.8 g (19.9 mmole)을 희석하여 약 30분 동안 넣으면서 저어 주고 동일 온도에서 약 1시간 동안 더 저어준 다음 이를 50 °C에서 감압 농축하고 냉각시켜 결정 화합물 6.2 g을 얻었다.

yield : 75.2%, mp : 128~129 °C

¹H-NMR(DMSO-*d*₆), δ : 1.15~1.25 (3H, t, Cl-CH₂CH₃) and (3H, t, C8-CH₂CH₃), 2.45 (2H, m, C1-CH₂CH₃), 2.80 (4H, q, C4-H₂), 3.1~3.22 (2H, q, C1-CH₂), 4.5 (2H, q, C8-CH₂CH₃), 7.2 (1H, q, C5-H), 7.4 (1H, m, C8-H), 7.8 and 7.9 (1H, d, C6-H), (1H, d, C7-H)

IR(neat), cm⁻¹ : 3015 and 3020 (aromatic C-H), 1738 and 1723 (C=O), 1665 and 1470 (C=C)

3. 결과 및 고찰

1) 화합물(9)의 합성단계에서는 LDA를 이용하여 THF 용매하에서 환원반응을 하였으며 수율은 91%로 얻었다.

- 2) Tsung-Ying Shen의 방법에 의한 인도메타신의 carboxylic acid의 α 위치에 알킬 및 알릴 치환기가 도입된 경우 활성도가 향상된 것을 참조하여 관절염 치료제인 etodolac의 C1 위치의 α 위치에 치환기를 도입시키는 실험을 처음으로 실시하여 75.2%의 수율로 화합물(11)을 얻었다. 이러한 유도체 제제들은 활성도가 보다 증가할 것으로 생각하며, 앞으로 α 위치에 새로운 치환기를 도입시키는 시험을 실시하여 활성이 우수한 관절염 치료제인 etodolac 유도체 개발의 가능성은 크다고 본다.
- 3) etodolac 유도체의 carboxylic acid 위치에 있는 α-탄소에 benzoyl chloride로 치환한 화합물은 극성 용해도가 etodolac에 비해 감소하였다. 이것은 N9 위치에 결합한 benzoyl기의 영향으로 =NH 기의 가능한 수소결합이 안 이루어지기 때문인 것으로 본다.
- 4) 위에서 언급한 etodolac 유체의 carboxylic acid 위치에 있는 α-탄소에 benzoyl chloride를 도입시키기 위한 실험결과 C1 위치에만 치환될 것으로 생각했던 것과는 달리 N9 위치와 C1 위치에 동시에 benzoyl chloride가 치환되었다. 이것은 nmr에서 N9 위치에 있는 benzoyl기의 C₆H₅에 대한 5H는 δ 7.4에서 나타났으며 C1 위치에 결합한 C₆H₅의 5H는 δ 7.2에서 나타난 것으로 보아 두 위치에서 benzoyl기가 도입된 것으로 확인 하였다. 그러나 합성한 etodolac 유도체에 대한 구조변형에 따른 활성시험 여부는 가까운 시일내에 실시하여 보고 하려고 한다.

참고 문헌

1. D. L. Beales, H. C. Burry, and R. Grahame, *Brit. Med. J.*, 2, 483(1972).
2. D. N. Croft, J. H. P. Cuddigan, and C. Sweetland, *ibid.*, 2, 545(1972).
3. J. E. Murphy, Drug profile: Benoral, *J. Int. Med. Res.*, 1, 65 (1972).
4. A. G. Sterwin, *Belgium patent.*, 867, 760, [CA 90, 121413d] (1978).
5. A. S. A. Gallardo, *Spain patent.*, 411, 400, [CA 87, p 52958] (1976).
6. D. C. Hobbs and T. M. Twomey, *Pharmacologist.*, 18, 152 (1976).
7. JPA 42-23418(1967).
8. T. Y. Shen, B. E. Witzel, H. Jones, B. O. Linn, J. McPherson, R. Greenwald, M. Fordice, and A. Jacobs, *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 31, 577(1972).
9. C. G. Van Arman, E. A. Risley, and G. W. Nuss, *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 31, 577(1972).
10. J. Novak, J. Ratusky, V. Sneberg, and F. Sorm, *Chem. listy.*, 51, 479(1957).
11. USP 3, 161, 654(1964).
12. Eric J. Nordlander, David B. Catalane, Kirtivan D. Kotian, Randall M. Stevens, and Jerome E. Haky, *J. Org. Chem.*, 46, 779(1981).
13. Christopher A. Demerson, Leslie G. Humber, Adolf H. Philipp., *J. M. C.*, 19, 391(1976).
14. Christopher A. Demerson, Leslie G. Humber, Thomas A. Dobson, *J. M. C.*, 18, 189(1975).