

나프록센의 Alkanol 에스테르류에 관한 생물약제학적 연구 I

—3종의 Alkanol 에스테르의 합성—

白于玆·金鍾甲*

한국메디카공업(주)·*중앙대학교 약학대학

(Received April 12, 1986)

Biopharmaceutical Studies on the Alkanol Esters of Naproxen(I)

—Synthesis of 3 Kinds of the Alkanol Esters of Naproxen—

Woo Hyun Paik and Johng Kap Kim*

Medica Korea Ltd., *College of Pharmacy, Chung-ang University, Seoul 151, Korea

Abstract—Three new alkanol esters of d-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid, NAPROXEN were synthesized by esterification of sodium naproxen with chloralcohols, such as 2-chloroethanol, 3-chloro-1,2-propanediol and β -chloroethoxyethanol in dimethylformamide. These new esters were obtained with comparably high yield and identified by elemental analysis, UV, IR and NMR techniques.

최근 의약품의 안전성문제가 강조되면서 신약을 개발하는 데 막대한 연구비와 시간이 소요되고 있다. 그것은 생리활성물질의 screening을 비롯하여 급만성, 최기형성 및 발암성등의 독성과 흡수, 분포, 대사 및 배설 등의 생체내거동에 대해서 매우 엄격한 검토가 요망되고 있기 때문이다.

기존의 약물은 이미 약리활성이나 독성은 물론 약물동태학적연구도 완료되어 있지만 아직도 가지고 있는 결점을 제거 한다면 보다 우수한 약효를 발휘할 수 있는 것들이 많다.

이러한 결점을 제거하기 위해서 prodrug에 대한 연구, 특히 油/水 분배계수를 조정하므로써 흡수성을 높이기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다.¹⁻³¹⁾

비스테로이드성 소염진통제는 장기간 반복투여하게 되는 약물인 만큼 위장장해의 문제가 야기되므로 부작용을 감소시키기 위한 목적으로 prodrug이 연구되어왔다.¹⁵⁻¹⁹⁾

산성 비스테로이드성 소염진통제의 위장장해 이 논문은 白于玆의 약학박사 학위논문의 일부임.

는 약물이 직접 위장벽을 자극해서 생기는 것이라고 알려져 있으나 위장벽에 작용해서 위장관의 裏面에서의 prostaglandin, 특히 prostaglandin E₂의 생합성을 억제하기 때문이라는 설도 있다.³²⁾

이들 소염진통제의 prodrug에 대한 연구는 주로 에스테르화 또는 아미드형성을 통한 분자수 식이며 그 중에서도 메칠에스테르가 많이 검토되었다. Whitehouse 등¹⁸⁾은 메칠에스테르들이 parent 약물의 치료효과는 그대로 유지하면서 위궤양작용이 현저하게 감소함을 보고하고 그 이유를 위점막에서 흡수된 다음에 활성인 parent 약물이 유리되기 때문이라고 설명하고 있다.

그 외의 prodrug으로서 diflunisal, cinchophen, flufenamic acid, indomethacin, tolmetin, diclofenac의 메칠에스테르들과 sulindac, fenbufen, nabumetone, acemethacin, benoltrate 등²⁰⁻²⁶⁾이 있다.

한편, 나프록센은 케닐프로피온산 유도체에 속하는 비스테로이드성 소염진통제로서 류마치

스성 관절염등에 널리 사용되는 소염, 진통 및 해열작용이 강한 약물중의 하나이다. 그러나, 산성 비스테로이드성소염진통제의 거의 공통된 결점인 위장자극과 난용성이라는 문제점을 지니고 있다. 그래서, 그의 prodrug에 대한 연구도 진행되었으나 glyceride의 형태로 한 것 이외에는 별로 보고된 바 없다. 1980년 Jones¹⁵⁾는 나프록센의 α - 및 β -glyceride를 합성하여 검토한 결과 β -glyceride가 α -glyceride 보다 안전하다고 발표하였다. 나프록센 자체는 위자극의 파라메타인 α_1 -acid glycoprotein의 농도를 개혈청에서 크게 상승시켰으나 α -glyceride는 약간 상승시켰고 β -glyceride는 전혀 상승시키지 않는 것으로 보아 모두 나프록센 자체보다는 안전하다는 것이 밝혀졌다.

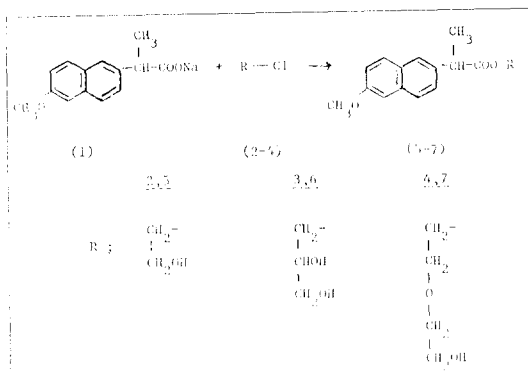
이와 같은 배경하에서 저자는 비스테로이드성 소염진통제중에서 반응되는 나프록센을 택하여 흡수성이 좋고 위장장해가 적은 새로운 prodrug을 개발할 목적으로 나프록센의 alkanol 에스테르류를 합성코자 하였다. 나프록센이 물에 난용성이라는 점에서 수식기로는 수용성 다가알콜인 glycerol의 도입을 시도하였고 탄소수의 증감에 따른 차이에 대한 것도 검토하기 위하여 에칠렌 글리콜과 디에칠렌글리콜을 도입하였다.

결합형태로는 생체내의 esterase에 의해서 쉽게 분해될 수 있고 또한 산성 비스테로이드성 소염진통제의 위장자극의 원인으로 생각되는 유리카르복실기도 마스킹하기 위하여 에스테르결합을 선택하기로 하였다.

목적물질인 나프록센의 이들 alkanol 에스테르류(5~7)는 소듐 나프록센(1)을 dimethylformamide 용매중에서 tetrabutylammonium bromide 존재하에 대응하는 chloralcohol류(2~4)와 반응시킴으로써 나프록센의 유도체로서 현재까지 발표된 바 없는 새로운 alkanol 에스테르류 3종을 합성하였기에 발표하는 바이다(Scheme 1).

실 험 방 법

시료 및 시약—Naproxen(Syntex Co.), 2-chloroethanol, 3-chloro-1,2-propanediol, β -chlo-



Scheme 1—Synthesis of alkanol esters of naproxen.

roethoxyethanol, N,N-dimethylformamide(이성 東京化成), tetrabutylammonium bromide(C.P.).

실험기기—UV spectrophotometer(Hitachi, 200-20), IR spectrophotometer(Perkin-Elmer, 710 B), FT-NMR spectrophotometer(Bruker, 80 MHz), differential thermal analyzer(Stanton Redcroft, 671), melting point tester(Metter, FP5), elemental analyzer(Perkin-Elmer, 240C), HPLC(Spectra-Physics, SP 8100), Polarimeter(Jasco, DIP-181).

합성³²⁾—합성실험에 있어서 반응의 진행여부는 TLC에 의하여 확인하였으며 이들 합성된 화합물은 원소분석, 용점, 선광도, 박층크로마토그래프, 시차열분석, 자외부흡수스펙트럼, 적외부흡수스펙트럼, 핵자기공명스펙트럼등에 의하여 목적물질임을 확인하였다. mp는 KP IV에 따라 측정하였으며, $[\alpha]_D^{20}$ 은 나프록센으로서 1.0%가 되도록 CHCl_3 에 용해하고 plate는 silica gel 60 F₂₅₄를, 그리고 전개용매로는 benzene-tetrahydrofuran-acetic acid(60 : 6 : 1)를 사용하여 KP IV에 따라 실험하였다.

UV스펙트럼은 시료를 메탄올에 용해하고 photometric range 0.05, scanning speed 60nm/min에서 얻었으며, IR 스펙트럼은 KP IV의 KBr 정제법에 따랐다. NMR은 시료를 CDCl_3 에 용해하고 tetramethylsilane(TMS)을 내부표준물질로 사용하였으며 에스테르화합물에서는 D_2O 를 첨가하여 측정하였다.

그리고, DTA는 open 조건에서 空 알루미늄

팬을 표준물질로 하고 승온속도 20°/min, chart speed 1cm/50sec로 하여 측정하였다.

1) 2-Hydroxyethyl naproxenate(5)—Sodium naproxen 25.2g(0.1mole)을 dimethylformamide 150ml에 용해하고 2-클로로에탄올 8.05g(0.1mole)을 가한 다음 촉매로서 tetrabutylammonium bromide를 소량 가한다. 수용상에서 8시간 동안 교반하면서 반응시킨 다음 에칠아세테이트 450ml와 물 250ml를 가하여 진탕하고 유기용매층을 분리한다. 유기용매층을 물 20ml씩으로 3회 세척하고 무수Na₂SO₄로 처리한 다음 활성탄을 가해서 실온에서 1시간 동안 교반하고 여과한다. 여액을 감압증유하여 용매를 제거하고 粗製品을 얻었다.

조제품 23g을 methylene chloride 25ml에 가하여 38°로 가온해서 용해하고 ethyl ether 100ml를 가한 다음 빙냉하에서 교반하여 식출하는 백색의 결정을 얻었다.

수득율; 19.5g(71.2%). mp 70.3°. $[\alpha]_D^{20}$; +44.5°(c, 1 in CHCl₃). Rf; 0.47 (benzene-tetrahydrofuran-acetic acid=60:6:1). UV λ_{max}^{MeOH} nm; 271. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3500(OH), 1710(C=O). NMR(CDCl₃) δ ; 1.6(d, 3H, CH₃-CH<), 3.7(t, 2H, -CH₂OH), 3.9(4H, CH₃O-, CH₃CH<), 4.2(t, 2H, -COOCH₂-), 7.0~8.0(m, 6H, aromatic H). Anal. calcd for C₆H₁₈O₄(274.31): C, 70.3; H, 6.23. Found: C, 70.1; H, 6.65.

2) 2,3-Dihydroxypropyl naproxenate(6)—Sodium naproxen 25.2g(0.1mole)을 dimethylformamide 150ml에 용해하고 3-chloro-1,2-propanediol 11.05g(0.1mole)을 가한 다음, 이하 화합물(5)와 동일한 방법으로 합성하였다.

수득율; 16.8g (55.2%). mp 77.7°. $[\alpha]_D^{20}$; +49.5°(c, 1 in CHCl₃). Rf; 0.17(benzene-tetrahydrofuran-acetic acid=60:6:1). UV λ_{max}^{MeOH} nm; 271. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3450(OH), 1720(C=O). NMR(CDCl₃) δ ; 1.6(d, 3H, CH₃CH<), 3.5(d, 2H, -CH₂OH), 3.6~4.0(5H, CH₃O-,
 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3\text{CH} < , -\text{CH}_2-\text{CH} < \end{array}$), 4.2(d, 2H, -COO

CH₂-), 7.0~8.0(m, 6H, aromatic H). Anal. calcd for C₁₇H₂₀O₅(304.33): C, 67.3; H, 6.31. Found: C, 67.2; H, 6.68.

3) 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl naproxenate(7)—sodium naproxen 25.2g (0.1mole)을 dimethylformamide 150ml에 가하여 용해하고 β -chloroethoxyethanol 12.46g(0.1mole)를 가한 다음, 이하 화합물(5)와 동일한 방법으로 합성하였다.

수득율; 21.7g(68.2%). mp 33.8°. $[\alpha]_D^{20}$; +25.3°(C, 1 in CHCl₃). Rf; 0.37(benzene-tetrahydrofuran-acetic acid=60:6:1). UV λ_{max}^{MeOH} nm; 271. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3450(OH), 1730(C=O). NMR(CDCl₃) δ ; 1.6(d, 3H, CH₃CH<), 3.3~3.7(6H, -CH₂OCH₂CH₂OH), 3.9(4H, CH₃O-, CH₃CH<), 4.2(t, 2H, -COOCH₂-), 7.0~8.0(m, 6H, aromatic H). Anal. calcd for C₁₈H₂₂O₅(318.36): C, 68.1; H, 6.62. Found: C, 67.9; H, 6.98.

실험결과 및 고찰

여기서 나프록센 및 그 에스테르류에 대해서 naproxen=NAP, 2-hydroxyethyl naproxenate=NAP-EG, 2,3-dihydroxypropyl naproxenate=NAP-GL, 그리고 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate=NAP-DG와 같이 약자를 사용하였다.

나프록센 에스테르류의 합성—나프록센 에스테르류는 소듐 나프록센에 대응하는 chloralcohol류를 相전이 촉매인 tetrabutylammonium bromide 존재하에 반응시켜 합성하여 얻었다.

나프록센 에스테르류의 확인—원소분석결과는 앞의 합성에서 표시한 바와 같이 이론치와 실측치가 잘 일치되었고, 시차 열분석에서는 mp가 낮은 에테데르가 낮은 온도에서 endothermic point를 나타내어 mp와 상관성이 있었으며 각 물질이 한 점만을 나타내었으므로 시료로 사용한 이들 에스테르류는 순수한 것으로 예측된다(Fig. 1).

UV 스펙트럼은 어느 것이나 271nm에서 흡수극대를 나타내었으며 260~340nm에서의 흡수대

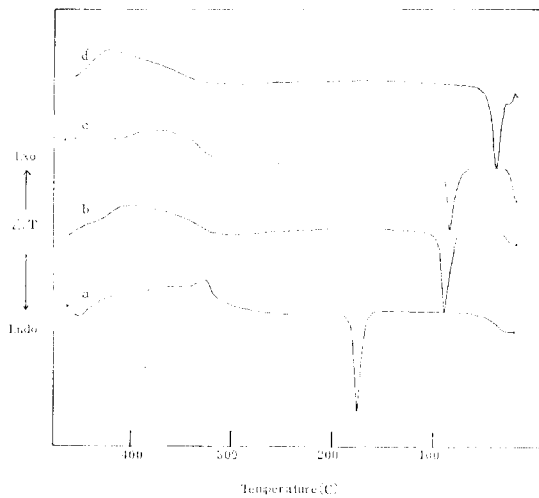


Fig. 1-DTA thermograms of Naproxen and its esters at scanning speed of 20°C/min. a: Naproxen (NAP), b: 2-Hydroxyethyl naproxenate (NAP-EG), c: 2,3-dihydroxypropyl naproxenate (NAP-GL), d: 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate (NAP-DG).

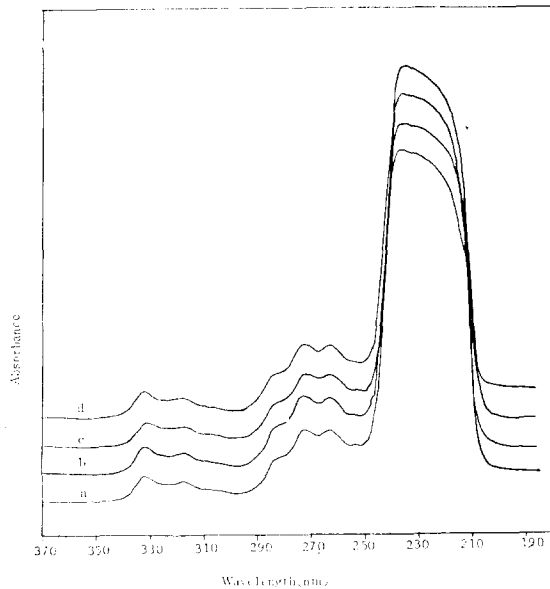


Fig. 2-U.V. absorption spectra of Naproxen and its esters. a: NAP, b: NAP-EG, c: NAP-GL, d: NAP-DG

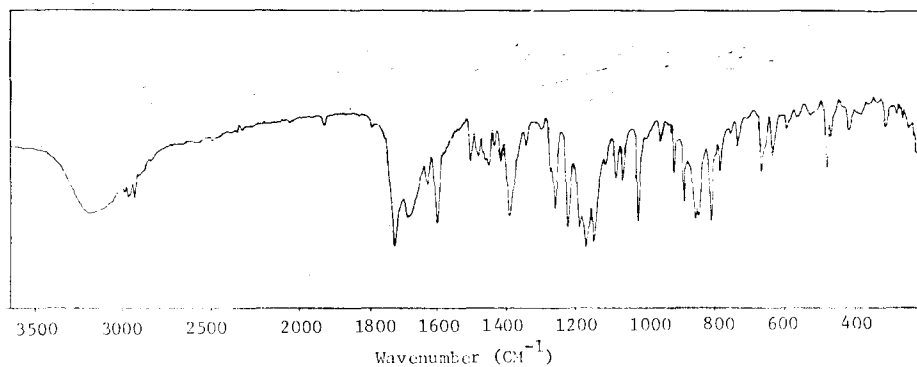


Fig. 3-Infrared spectrum of Naproxen.

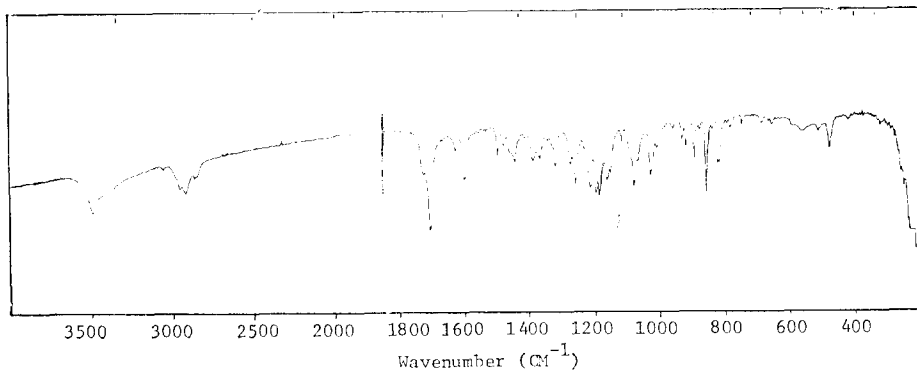


Fig. 4-Infrared spectrum of NAP-EG.

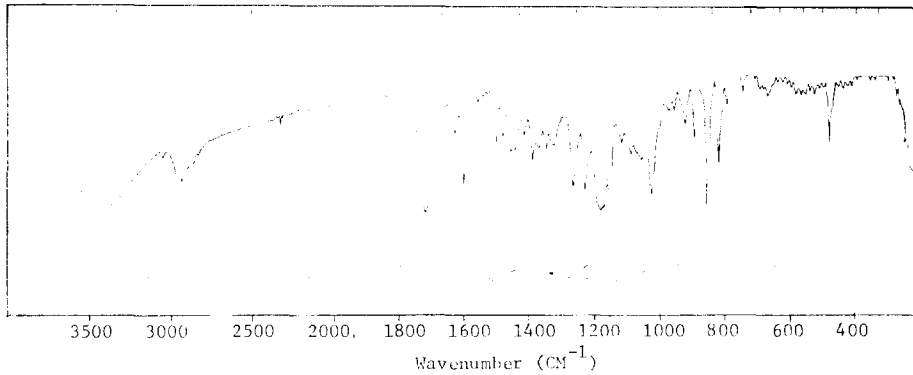


Fig. 5-Infrared spectrum of NAP-GL.

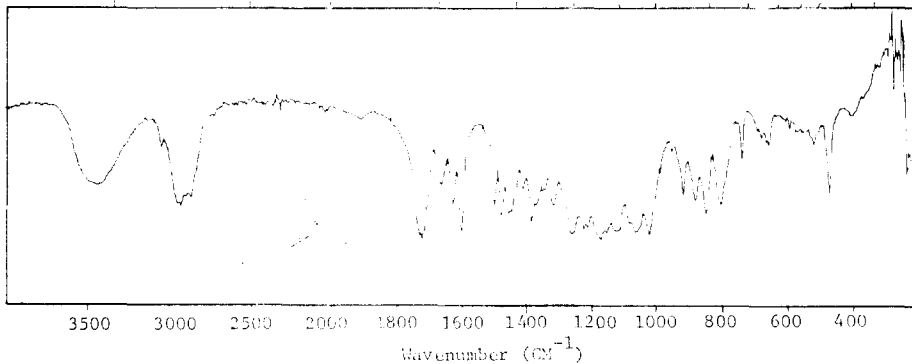


Fig. 6-Infrared spectrum of NAP-DG.

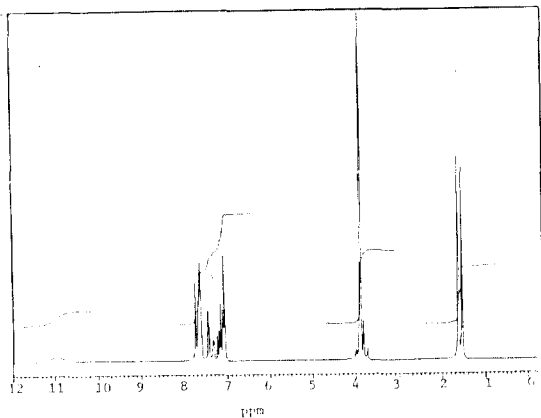


Fig. 7-¹H-NMR spectrum of Naproxen in CDCl₃.

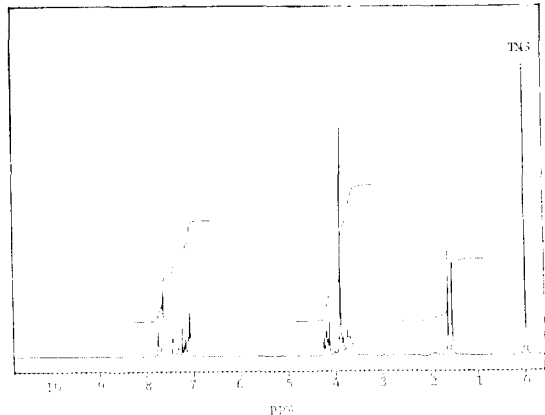


Fig. 8-¹H-NMR spectrum of NAP-EG in CDCl₃+D₂O.

들은 나프록센과 같이 치환된 나프탈렌핵을 가진 물질의 전형적인 것이므로 이들 물질은 합성 과정 중에 나프록센의 분해가 일어나지 않았음을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

그리고 IR 스펙트럼은 어느 것이나 나프록센

특유의 피이크(Fig. 3)를 유지하면서 나프록센의 유리 카르복실기의 신축진동흡수대가 $1,725\text{cm}^{-1}$ 에서 나타나는데 대하여 에스테르결합의 경우에는 NAP-EG, $1,710$, NAP-GL, $1,720$, NAP-DG, $1,730\text{cm}^{-1}$ 로 각각 이동하여 나타났으며 알

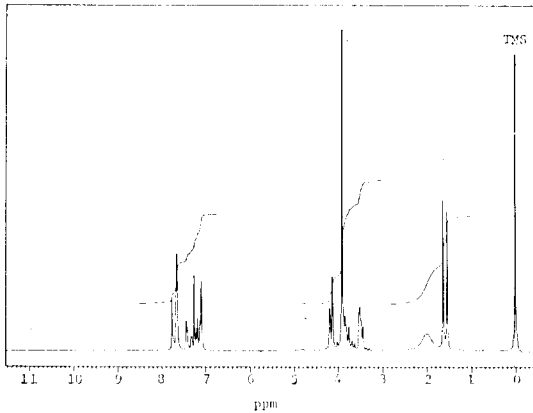


Fig. 9- ^1H -NMR spectrum of NAP-GL in $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$.

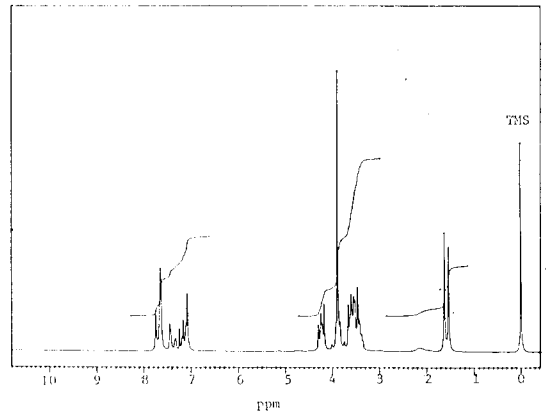


Fig. 10- ^1H -NMR spectrum of NAP-DG in $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$.

활성 하이드록실기의 흡수대는 $3,400 \sim 3,500\text{cm}^{-1}$ 에서 넓게 나타났다.

NMR 스펙트럼을 고찰하면 나프록센의 것은 Fig. 7과 같고, 합성한 에스테르류의 경우에는 3.9ppm에서 CH_3O -에 의한 singlet signal을 발견할 수 있었으며 7.0~8.0ppm에서는 aromatic H에 의한 signal을, 또 4.2ppm에서는 $-\text{COOCH}_2-$ 에 의한 signal을 각각 확인할 수 있었다(Fig. 8~10). 특히 NAP-GL에 있어서는 글리세롤의 β -위치에 에스테르화된 이성체의 생성도 생각할 수 있으나 NMR스펙트럼에서는 이것을 확인할 수 없었다. 이 NMR 스펙트럼을 통해서 원하는 물질이 합성되었음을 확인하였다.

이상의 각종 자료를 종합하여 볼 때 나프록센의 이들 alkanol 에스테르류는 순수하게 합성되었음을 확인할 수 있었다.

결 론

비스테로이드성 소염진통제인 나프록센의 pro-drug을 개발하고자 새로운 alkanol 에스테르류 3종을 합성하여 검토한 결과는 다음과 같다.

1. Sodium naproxen에 2-chloroethanol, 3-chloro-1,2-propanediol 및 β -chloroethoxyethanol을 반응시켜 3종의 새로운 나프록센의 alkanol 에스테르류인 2-hydroxyethyl naproxenate, 2,3-

dihydroxypropyl naproxenate 및 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl naproxenate를 얻었다.

2. 이들 화합물은 원소분석, UV, IR, NMR 등에 의하여 목적물질임이 확인되었다.

3. NMR 스펙트럼에서는 CH_3O -에 의한 singlet signal을 3.9ppm에서 발견할 수 있었으며, 4.2 ppm에서는 $-\text{COOCH}_2-$ 에 의한 signal을, 7.0~8.0ppm에서는 aromatic H에 의한 signal을 각각 보여 주었다.

4. IR 스펙트럼에서는 $3,400 \sim 3,500\text{cm}^{-1}$ 에서 알칼성 OH에 의한 흡수대가 나타났으며 $1,720\text{cm}^{-1}$ 에서 에스테르결합($-\text{COOR}$)에 의한 흡수대를 발견할 수 있었다.

문 헌

- 1) 伊藤 元, 田中 充, 竹中英雄, 藥局, **27**, 59 (1976).
- 2) 伊藤 元, 西村佳巳, 竹中英雄, *ibid.*, 159 (1976).
- 3) 伊藤 元, *ibid.*, 305(1976).
- 4) 高柳一成, 藤田稔夫, 五十里紀子, 河野啓一, 野田和夫, 佐佐木正, 藥局, **22**, 1201 (1971).
- 5) Notari, R.E.: *J.Pharm. Sci.* **62**, 865 (1973).
- 6) Stella. V.J.: *Aust. J. Pharm. Sci.* NS2, 57 (1973).
- 7) Sinkula, A.A., Yalkowsky, S.H.: *J. Pharm. Sci.* **64**, 181 (1975).
- 8) Higuchi, T., Stella, V.: *Pro-drugs as a Novel*

- Drug Delivery Systems*, Amer. Chem. Soc., Washington, D.C., (1975).
- 9) 矢田 登, 月刊藥事, **23**, 1435 (1981).
 - 10) 中野眞汎, 谷口 誠, *ibid.*, 1449 (1981).
 - 11) Rozenzweig, M., Staquet, M., Klasterky, J.: *Clin. Pharmacol. Ther.* **19**, 529 (1976).
 - 12) Bodin, N.O., Ekström, B., Forsgren, U., Jalar, L.P., Magni, L., Ramsay, C.H., Sjöberg, B.: *Antimicrob. Agents Chemother.* **8**, 518 (1975).
 - 13) Clayton, J.P., Cole, M., Elson, S.W., Ferres, H.: *ibid.*, **5**, 670 (1974).
 - 14) Shindo, H., Frukuda, K., Kawai, K., Tanaka, K.: *J. Pharm. Dyn.* **1**, 310 (1978).
 - 15) Johnes, G.: *Chem. Ind.* (London), **11**, 452 (1980).
 - 16) Paris, G.Y., Garmaise, D.L., Cimon, D.G., Swett, L., Carter, G.W., Young, P.: *J. Med. Chem.* **22**, 683 (1979).
 - 17) *ibid.*, **23**, 79 (1980).
 - 18) Whiteous, M.W., Rainford, K.D.: *J. Pharm. Pharmacol.* **32**, 795 (1980).
 - 19) Cullen, E.: *J. Pharm. Sci.* **73**, 579 (1984).
 - 20) Sloboda, A.E., Osterberg, A.C.: *Inflammation*, **1**, 415 (1976).
 - 21) Shen, T.Y., Winter, C.A.: *Advances in Drug Research*, Vol. 12, Harpern, J., Simmond, S.A.B. Eds., Academic, New York, N.Y., p. 90 (1978).
 - 22) Goudie, A.C., Gaster, L.M., Lake, W.A., Rose, C.J., Freeman, P.C., Hughes, B.D., Miller, D.: *J. Med. Chem.*, **21**, 1260 (1978).
 - 23) Macovec, F., Senin, P., Casula, P.L., Vidal, R.R., Rovati, A.L.: *Eur. J. Med. Chem.* **14**, 447 (1979).
 - 24) Boltze, K.H., Blendler, O., Jacobi, H., Opitz, W., Raddatz, S., Seidel, P.R., Vollbrecht, D.: *Arzneim. Forsch.* **30**, 1314 (1980).
 - 25) Jacobi, H., Beirer, P., Dell, H.D.: *ibid.*, 1326 (1980).
 - 26) Seegers, A.J.M., Jager, L.P., Norrdwijk, J. von: *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research*, Vol. 8, Samuelson, B., Ramwell, P.W., Paoletti, R., Eds., Raven, New York, N.Y., p. 1547 (1980).
 - 27) Bago, S.: U.S. Patent, No. 4, 168, 313, Sept. 18 (1979).
 - 28) 足立哲夫, 外, 藥局, **34**, 175 (1983).
 - 29) Gibaldi, M.: *Introduction to Biopharmaceutics*, Lea & Febiger, Philadelphia (1971).
 - 30) 山川眞透, 江角清志, 月刊藥事, **25**, 667 (1983).
 - 31) 掛谷宣治, *ibid.*, **23**, 1441 (1981).
 - 32) Mizushima, Y.: *Pharmacology*, **25** (Suppl. 1), 39 (1982).
 - 33) Callander, S.E.: U.S. Patent, No. 4, 072, 677, Feb. 7 (1978).