

4-(2'-(N-(1-메틸-3-(3'-카바밀페닐)-n-프로필))아미노에틸)-1- 히드록시-2-피리돈의 합성

윤성화*

아주대학교 공업화학과

(Received October 23, 1992)

Synthesis of 4-(2'-(N-(1-methyl-3'-carbamyphenyl)-n-propyl)) aminoethyl)-1-hydroxy-2-pyridone

Sung-Hwa Yoon*

Department of Applied Chemistry, Ajou University, Suwon 441-749, Korea

Abstract—The 4-(2'-(N-(1-methyl-3'-carbamyphenyl)-n-propyl))aminoethyl)-1-hydroxy-2-pyridone which has isoelectronic and isosteric structural similarity with dobutamine without having the Catechol-O-Methyltransferase(COMT) vulnerable m-hydroxy group was synthesized via 12 synthetic steps.

Keywords □ Dobutamine, cardiotonics, 1-hydroxy-2-pyridone, reductive amination, isostere.

올혈성 심장병 치료제로 사용되고 있는 dobutamine¹⁾은 뛰어난 치료효과에도 불구하고 짧은 약효와 정맥주사를 이용해야 하는 불편함을 가지고 있어 이의 개선을 위한 다양한 분자변형법이 시도되었는데, 최근 Tuttle 등은 dobutamine의 구조 중 질소가지에 붙은 페닐고리의 히드록시기를 carbamyl기로 변형하여 합성한 KM-13 화합물이 기존의 dobutamine보다 훨씬 강력한 심장수축력과 다소의 경구투여 효과를 보여 준다고 발표하였으나 이 화합물 역시 장기간의 약효를 얻지 못하였다.²⁾ 이러한 dobutamine의 짧은 약효는 신진대사과정에서 인체내의 Catechol-O-Methyltransferase(COMT)효소에 의해 dobutamine 분자구조 중 catechol 고리내의 meta 위치에 있는 히드록시기가 쉽게 메틸화되어 비활성의 glucuronide 짝염을 이루는데 있다.³⁾

본 연구에서는 1-hydroxy-2-pyridone system 이 catechol 고리계와 구조적으로 isoelectronic이며 isos-

teric인 관계를 가지면서 또한 2-hydroxypyridine-1-oxide system의 형태와 tautomerize⁴⁾되어 있어, catechol과 분자구조적으로 유사함을 보이면서도 COMT 효소에 민감한 meta위치의 히드록시기가 없어 신진 대사 과정중의 비활성화를 방지할 수 있을 것이라는 가설하에, 기존에 발표된 KM-13 분자구조에서 catechol고리 대신 1-hydroxy-2-pyridone system을 도입한 화합물 **1**을 새로운 심장약의 기본구조로 하여 이를 합성하였다.

실험방법

시약은 Alderich Chemical Co.의 제품을 사용하였고, 용매는 일급시약을 사용하였다. 융점은 Fischer-Johns melting point apparatus로 측정하였으며, 이에 대한 보정은 하지 않았다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 281 스펙트로포토메타로 측정하였고, ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부표준물질로 하여 Varian EM 390 스펙트로포토메타로 기록하였다. 원소분석은 미

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

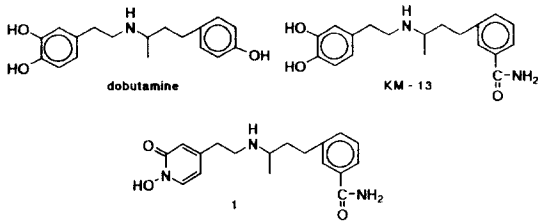


Fig. 1

국에 있는 Atlantic Microlab. Inc.로 부터 얻었다. 칼럼크로마토그래피는 silicagel(Kieselgel 60, 230-400 mesh, Merck)를 사용하였다.

4-Carbomethoxypyridine-1-oxide(2)의 합성— 질소기류중 methyl isonicotinate(10.0g, 0.0729 mol) 및 85% mCPBA(17.3g, 0.0802 mol)을 150 ml CH_2Cl_2 에 녹인 용액을 상온에서 6시간 교반하였다. 생성된 흰 침전물을 거른 후, 거른 액을 100 ml CHCl_3 로 희석하였다. 유기층은 포화탄산나트륨으로 씻고, 무수 MgSO_4 로 건조 후 감압농축하여 무색결정을 얻었다.

수득율 : 8.94g(80.1%)

mp 122~123°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.97(3H, s, OCH_3), 7.97(2H, d, 3 and 5-py-H), 8.26(2H, d, 2 and 6-py-H)

4-Carbomethoxy-2-pyridone(3)의 합성— 질소기류중 carbomethoxypyridine-N-oxide(5.4g, 0.0352 mol)을 50 ml 무수아세트산에 녹인 용액을 18시간 환류시킨 후, 과량의 무수아세트산을 감압하에서 제거시켰다. 생성된 검정색의 침전물을 뜨거운 메탄올에 녹인 후, 활성탄으로 탈색 후, 메탄올로부터 재결정을 하여 황색생성물을 얻었다.

수득율 : 767 mg(14.3%)

mp 213~215°C (lit.⁵⁾ 211~213°C)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD})$: 3.98(3H, s, OCH_3), 6.98(1H, dd, 5-py-H), 7.23(1H, s, 6-py-H), 7.56(1H, d, 3-py-H)

4-Carbomethoxy-2-ethoxypyridine(4)의 합성— 질소기류중 silver carbonate(5.76g, 0.0209 mol), 화합물 3(3.20g, 0.0209 mol) 및 ethyl iodide(3.30 ml, 0.0418 mol)을 40 ml 벤젠에 녹인 용액을 상온에서 48시간 교반하였다. 반응용액을 거른 후 50 ml 벤젠으로 씻은 다음, 거른 액을 10% 탄산나트륨 용액과 소금물로 씻고, 건조 후, 감압증류하였다. 잔류물질을 칼럼크로

마토그래피(전개용매, n-hexane : ethyl acetate = 2 : 1)하여 생성물을 얻었다.

수득율 : 3.14g(82.9%)

IR(neat) : 1735(C=O) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.33(3H, t, OCH_2CH_3), 3.90(3H, s, OCH_3), 4.35(2H, m, OCH_2CH_3), 7.27(1H, s, 2-py-H), 8.22(1H, d, 6-py-H)

2-Ethoxy-4-hydroxymethylpyridine(5)의 합성— 질소기류중 LiAlH_4 (0.66g, 0.0352 mol)을 10 ml 무수 THF에 녹인 현탁액에 화합물 4(3.20g, 0.0176 mol)를 15 ml 무수 THF에 녹인 용액을 0°C에서 방울방울 첨가하였다. 반응용액을 20분간 교반 후, 0.66 ml H_2O , 0.66 ml 15% NaOH 용액, 1.98 ml H_2O 를 차례로 첨가한 후 생성된 침전물을 거른 후 25 ml ethyl acetate로 씻었다. 거른 액을 소금물로 씻고, 건조 후 감압증류하여 생성물을 얻었다.

수득율 : 2.61g(96.1%)

IR(neat) : 3470(OH) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.37(3H, t, OCH_2CH_3), 3.65(1H, br, OH), 4.30(2H, m, OCH_2CH_3), 4.65(2H, s, CH_2OH), 6.70(1H, s, 3-py-H), 6.78(1H, dd, 5-py-H), 8.00(1H, d, 6-py-H)

4-Chloromethyl-2-ethoxypyridine(6)의 합성— 질소기류중 화합물 5(2.60g, 0.0168 mol) 및 thionyl chloride(1.86 ml, 0.0252 mol)을 30 ml CHCl_3 에 녹인 용액을 상온에서 10시간 교반하였다. 반응물을 감압증류한 후 남은 침전물을 30 ml의 물에 녹인 후, 묽은 암모니아수로 염기화시켰다. $\text{CHCl}_3(2 \times 50 \text{ ml})$ 로 추출한 후, 추출액을 물과 소금물로 계속 씻은 후, 건조 후 감압증류하였다.

수득율 : 2.83g(97.1%)

IR(neat) : OH 흡수띠가 없어짐

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.42(3H, t, OCH_2CH_3), 4.35(2H, m, OCH_2CH_3), 4.48(2H, s, CH_2Cl), 6.72(1H, s, 3-py-H), 6.85(1H, dd, 5-py-H), 8.14(1H, d, 6-py-H)

4-Cyanomethyl-2-ethoxypyridine(7)의 합성— 질소기류중 화합물 6(0.53g, 0.00309 mol) 및 과량의 KCN을 4 ml 에탄올 및 0.8 ml의 물에 녹인 혼합용액을 2시간 동안 환류시켰다. 반응물을 10 ml CHCl_3 로 묽힌 다음 거른 후, 거른액을 물 및 소금물로 씻고, 건조 후, 감압증류하여 붉은 색의 고상물질을 얻었다. 칼럼크로마토그래피(전개용매, n-hexane : ethyl ace-

tate=2:1)하여 흰색의 결정을 얻었다.

수득율: 0.313g(64.0%)

IR(nujol mull): 2270(CN) cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, OCH_2CH_3), 3.72(2H, s, CH_2CN), 4.35(2H, m, OCH_2CH_3), 6.70(1H, s, 3-py-H), 6.87(1H, s, 5-py-H), 8.17(1H, d, 6-py-H)

원소분석($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$):

계산치: C: 66.64, H: 6.21, N: 17.27

실험치: C: 66.53, H: 6.22, N: 17.24

4-(2'-Aminoethyl)-2-ethoxypyridine(8)의 합성— 질소기류중 화합물 7(0.440g, 2.71 mmol)를 3.0 ml 무수 THF에 녹인용액에 1.0M diborane 용액 6.0 ml(5.96 mmol)를 저온에서 주사기로 첨가하였다. 반응액을 밤새 교반한 후, 메탄올로 quench하여 감압농축하였다. 생성된 붉은 오일을 30 ml의 5% HCl용액에 녹인 후, 20 ml의 ethyl acetate로 씻었다. 산성의 물층을 10% NaOH용액으로 염기성화한 후 $\text{CHCl}_3(3 \times 15 \text{ ml})$ 로 추출하였다. 추출액을 물과 소금물로 씻고, 건조 후 감압농축하여 오리지색의 오일을 얻었다. 이 생성물은 곧 바로 다음 반응에 이용하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40(3H, t, OCH_2CH_3), 2.73(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 2.93(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 4.32(3H, qt, OCH_2CH_3), 6.70(1H, s, 3-py-H), 6.87(1H, s, 5-py-H), 8.17(1H, d, 6-py-H)

4-(2'-Acetaminoethyl)-2-ethoxypyridine(9)의 합성— 질소기류중 정제하지 않은 화합물 8, 0.5 ml 무수 아세트산 및 두방울의 피리딘을 5 ml CH_2Cl_2 에 녹인 용액을 상온에서 1시간 교반한 후 감압농축한하여 붉은색의 오일을 얻었다. 이 오일을 물에 녹인 후, 10% NaOH로 염기성화하였다. 물층을 20 ml CHCl_3 로 추출하고, 추출한 유기층을 소금물로 씻은 후, 건조, 감압농축하였다. 생성물을 칼럼크로마토그래피(전기 용매, n-hexane: ethyl acetate=1:3)하여 흰색의 결정을 얻었다.

수득율: 321 mg(57.0% from 화합물 7)

mp 84.5~85.5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.37(3H, t, OCH_2CH_3), 1.93(3H, s, COCH_3), 2.70(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 3.40(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 4.30(3H, qt, OCH_2CH_3), 6.45(1H, br, NH), 6.52(1H, s, 3-py-H), 6.70(1H, s, 5-py-H), 8.00(1H, d, 6-py-H)

4-(2'-Acetaminoethyl)-2-ethoxypyridine-1-oxide

(10)의 합성— 질소기류중 화합물 9(0.500g, 240 mmol) 및 mCPBA(0.62g, 288 mmol)을 7.0 ml의 CH_2Cl_2 에 녹인 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압농축하여 얻은 생성물을 칼럼크로마토그래피(전기 용매, ethyl acetate: methanol=1:3)하여 흰색의 결정을 얻었다.

수득율 380 mg(70.6%)

mp 133.5~135°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}(3:1))$: 1.40(3H, t, OCH_2CH_3), 1.97(3H, s, COCH_3), 2.60(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 3.25(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 4.17(3H, qt, OCH_2CH_3), 6.77(1H, s, 5-py-H), 6.82(1H, s, 3-py-H), 7.97(1H, d, 6-py-H).

4-(2'-Acetaminoethyl)-1-hydroxy-2-pyridone(11)의 합성— 질소기류중 화합물 10(300 mg, 0.33 mmol)을 5.0 ml acetyl chloride에 녹인 용액을 상온에서 20분 간 교반 후, 2시간 환류시켰다. 과량의 acetyl chloride를 감압하에서 제거한 후, 잔류물질을 10 ml 물에 녹인다음 밤새 교반하였다. 물을 제거하여 연황색의 오일을 얻고 이를 메탄올로 씻어서 흡습성이 매우 큰 연황색의 무정형고체를 얻었다. 이 고체는 다음반응에 그대로 이용하였다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$: 1.93(3H, s, COCH_3), 2.72(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 3.40(2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$), 6.60(1H, s, 5-py-H), 6.70(1H, s, 3-py-H), 7.97(1H, d, 6-py-H).

4-(2'-Aminoethyl)-1-hydroxy-2-pyridone. hydrochloride(12)의 합성— 질소기류중 화합물 11을 8.0 ml의 methanol-water-c-HCl(1:2:2)의 혼합용액에 녹인 후 밤새 환류시켰다. 반응물을 감압하에 농축한 다음 에탄올로 씻어 얻은 고상물질을 에탄올-물의 혼합용매로 부터 재결정하여 노란색의 결정을 얻었다.

수득율: 391 mg (41.1% from 화합물 10).

IR(nujol mull): 2600~3300(br., OH & NH_3^+), 1650(CO) cm^{-1} $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 2.62~3.25(4H, m, CH_2CH_2), 6.17(1H, dd, 5-py-H), 6.70(1H, s, 3-py-H), 7.97(1H, d, 6-py-H), 8.25(3H, br., NH_3^+)

원소분석($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$)

계산치: C: 44.10, H: 5.81, N: 14.69, Cl: 18.58

실험치: C: 44.18, H: 5.86, N: 14.62, Cl: 18.51

3-(3'-Oxobutyl)benzamide(13)의 합성— Ethyl 2-(3'-cyanophenylmethyl)-3-oxobutylate(38.2g, 0.188 mol)를 500 ml의 진한 염산과 함께 2시간 동안 환류

시킨 다음 500 ml의 물을 첨가시켰다. 물층을 ethyl acetate(3×500 ml)로 추출한 후, 추출액을 물로 씻고 무수 염화나트륨으로 건조한 다음 용매를 감압제거하여 3-(3'-oxobutyl)benzoic acid를 얻었다. 생성된 acid화합물에 500 ml의 벤젠 및 17 ml의 thionyl chloride를 첨가한 후 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 얼음물에 붓고, 암모니아수로 염기화시킨 다음 ethyl acetate(3×500 ml)로 추출하였다. 유기층을 소금물로 씻고 건조 후 용매를 제거하여 얻은 생성물을 ethyl acetate-hexane혼합용액으로 부터 재결정하였다.

수득율 : 23.1g(59.8%)

mp 122~125°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 2.10(3H, s, COCH₃), 2.80(4H, CH₂CH₂), 7.32(2H, d, aromatic Hs), 7.75(2H, m, aromatic Hs), 7.90(2H, br. CONH₂)

4-(2'-(N-(1-methyl-3'-carbamylphenyl)-n-propyl)aminoethyl)-1-hydroxy-2-pyridone(1)의 합성 - 질소기 류중 화합물 **12**(35 mg, 0.187 mmol) 및 3-(3'-oxobutyl)benzamide(33 mg, 0.205 mmol)를 3.0 ml 메탄올에 녹인 용액에 20 mg의 sodium cyanoborohydride를 첨가한 후 상온에서 3일간 교반하였다. 용매를 제거한 후, 하얀색의 잔류물을 칼럼크로마토그래피(전개용매, ethyl acetate : methanol = 1 : 1)하여 흰색의 고체를 얻고 이를 methanol-ether에서의 재침전법으로 정제하였다.

수득율 : 36.2 mg(57.0%)

IR(Nujol mull) : 3500~3000(OH&CONH₂), 1630(CO) cm⁻¹

¹H-NMR(CD₃OD) : 1.30(3H, d, CHCH₃), 1.50~2.20(2H, br, CHCH₂), 2.70(4H, m, py-CH₂&CH₂-ph), 3.00(3H, m, CH₂NHCH₃), 6.40(1H, d, 5-py-H), 7.10(1H, dd, 3-py-H), 7.20(2H, m, ortho Hs to CONH₂), 7.65(3H, m, 6-py-H & meta, para Hs to CONH₂).

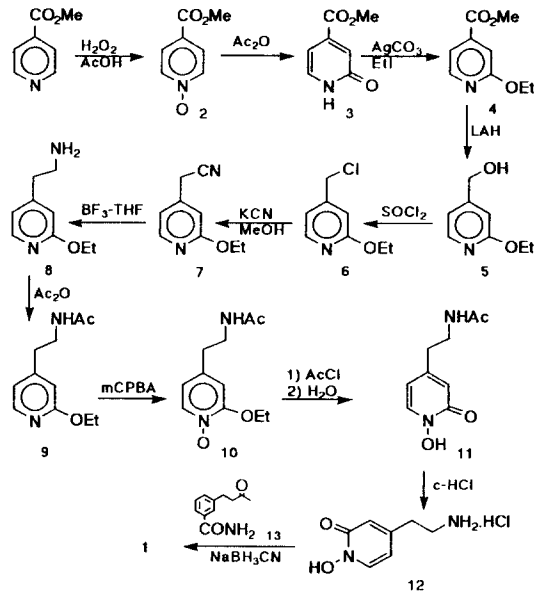
원소분석(C₁₈H₂₃N₃O₃·0.6H₂O)

계산치 : C : 63.54, H : 7.17, N : 12.35

실험치 : C : 63.34, H : 6.97, N : 12.31

결과 및 고찰

목표물질인 화합물 **1**은 Scheme 1에 따라 합성하였다. N-oxide 화합물 **2**는 산화제로서 m-chloroperbenzoic acid(mCPBA) 또는 H₂O₂/AcOH 조건을 이



Scheme 1

용하여 얻었다. 이때에 mCPBA를 사용했을 경우 80%의 수득율을 얻었으나, 과산화수소의 경우 56%의 낮은 수득율을 보여 주었다. 무수아세트산을 이용한 N-oxide화합물 **2**를 2-pyridone화합물 **3**으로 바꾸는 재배열반응을 발표된 방법⁵⁾을 이용하여 시도하였으나 발표된 수득율(54%)를 얻지 못하여 여러가지 조건의 반응시간 및 반응온도를 시험한 바, 본 연구에서는 무수아세트산을 환류시키는 조건에서 14.3%의 최대 수득율을 얻었다. 유기용매에 대한 용해도를 증가시키기 위하여 화합물 **3**은 AgCO₃/EtI 조건에서 83%의 수득율로 화합물 **4**로 바꾼 후, 필요한 ethylamine 단위체를 도입하기 위하여 carbomethoxy group을 LiAlH₄로 환원하였다. 이 환원반응은 상온에서 10분 내에 완결되는 깨끗한 반응으로(수득율 96%) 화합물 **5**를 생성하나, 장시간 교반의 경우 복잡한 혼합물이 형성됨을 알 수 있었다. 화합물 **5**는 thionyl chloride와 반응하여 화합물 **6**을 형성하며, 이 화합물의 chloro group은 먼저 상온의 NaCN/NaI/acetone조건에서 cyano group으로 치환반응을 시도한 결과 IR에서 2250 cm⁻¹에서 피크를 보여주지 않은 혼합물을 보여 주었으나, KCN/H₂O-EtOH 환류조건에서 64%의 수득율로 화합물 **7**을 얻었다. 이 때 부산물로서 ethoxy group이 치환된 화합물을 15%의 수득율로 아울러

얻었다. Cyano group의 환원은 1.0M diborane-THF 용액으로 이루어졌으며 생성된 아미노기는 무수아세트산 조건에서 아세틸기로 보호되었다. 화합물 9는 mCPBA를 이용하여 산화하여 2-ethoxy-N-oxide 화합물 10으로 바꾼 후, acetyl chloride와의 반응⁶⁾으로 2-acetoxy-N-oxide를 얻은 다음, 이를 가수분해하여 38%의 수득율로 1-hydroxy-2-pyridone 화합물을 얻었다. 이 화합물의 생성은 ¹H-NMR 에서 화합물 10의 에톡시 피크들(δ 1.37 & 4.30)이 없어짐에 의해서 확인되었다. 이 생성물은 메탄올-물-염산의 혼합용액에서의 환류반응에 의해 acetyl group이 비보호되어 염산염 형태의 화합물 12를 얻은 다음, 마지막으로 상응하는 keto 화합물인 화합물 13과의 reductive amination반응을 sodium cyanoborohydride를 사용하여 57%의 수득율로 목표물질 1을 합성하였다. 최종목표물질의 구조는 IR, ¹H-NMR, 원소분석의 방법으로 확인하였으며, 이 화합물의 약리효과는 실험중에 있다.

결 론

Catechol 코리와 isoelectronic and isosteric 구조 관계를 가지는 1-hydroxy-2-pyridone system을 도입한 dobutamine 유도체를 다음의 방법으로 합성하였다. Methyl isonicotinate를 산화한 후, 무수초산하에서 재배열하여 얻어진 화합물 3의 2-pyridone group을 에틸기로 보호후, methyl ester기를 환원, 염소화 및 시아노 치환반응을 이용하여 화합물 7을 합성하였다. 이 화합물의 cyano group을 환원하여 얻은 아미노기를 acyl group으로 보호한 후, 산화하여 얻어진 N-oxide 화합물 10을 acetyl chloride와의 반응 후 가수분해하여 화합물 11을 얻었다. 화합물 11의

acetyl기를 비보호한 후, 상응하는 케토화합물 13과의 coupling반응으로 목표물질 1을 합성하였다.

감사의 말씀

이 논문은 1991년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모(지방대학육성)과제 학술연구조성비에 의하여 연구되었음.

문 헌

- 1) Weiner, N.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Gilman, A. G., Goodman, L. S. and Gilman, A. Eds., Macmillan Publishing Co., New York, pp. (1980).
- 2) Caldwell, R. W., Nash, C. B., Smulkowski, M. and Tuttle, R. R.: Cardiovascular effects of KM-13, a new, orally effective, cardiotoxic sympathomimetic-samine. *J. Cardiovascu. Pharmacol.*, **9**, 375 (1987).
- 3) Murphy, P. J., Williams, T. L. and Kau, D. L.: Disposition of dobutamine in dog. *J. Pharmacol. Exp. & Ther.*, **199**, 423 (1970).
- 4) Gardner, J. N. and Katritzky A.: N-oxide and related compounds. Part V. The tautomerism of 2-amino and 4-amino-and-hydroxypyridine-1-oxide. *J. Chem. Soc.*, 4375 (1957).
- 5) Chung, N. M. and Tieckleemann, H.: Alkylations of heterocyclic ambident anions. IV. Alkylation of 5-carbomethoxy-and 5-nitro-2-pyridone salts. *J. Org. Chem.*, **35**, 2517 (1970).
- 6) Boekleheide, V. and Lehn, W.: The rearrngement of substituted pyridine N-oxide with acetic anhydride. *J. Org. Chem.*, **26**, 428 (1961).