

잠재성 항염효과가 있는 벤즈이소티아졸린 유도체의 합성

박명숙 · 윤명선 · 김미경 · 권순경*

덕성여자대학교 약학대학

(Received October 5, 2001; Revised November 20, 2001)

Synthesis of Potential Antiinflammatory Benzisothiazoline Derivatives

Myung-Sook Park, Myung-Sun Yun, Mi-Kyung Kim and Soon-Kyung Kwon*

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

Abstract — In order to discover new useful NSAIDs, novel N-substituted 1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide derivatives, which can exhibit potentially antiinflammatory activity, were synthesized. 1,2-Benzisothiazoline-3-one-N-acetic acids **6a**, **b** were obtained from monochloroacetic acid and sodium 1,2-benzisothiazoline-3-ones in DMF by N-alkylation reaction. N-Substituted 1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide derivatives **7a-e** were synthesized through the coupling of compound **6a**, **b** and several amines (aniline, 2-aminopyridine, 2-aminothiazole, 2-aminotetrazole) with dicyclohexylcarbodiimide in methylene chloride.

Keywords □ Noble 1,2-Benzisothiazolines, NSAIDs

비 steroid성 소염진통제(Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)의 역사는 1898년 독일의 Hoffmann이 합성한 aspirin에서부터 시작되며 그후 pyrazolone유도체, oxicam계열의 소염진통제들이 계속 개발되면서 기존의 소염진통제들이 갖는 여러 가지 단점들을 극복하기 위해 노력하고 있다.

Piroxicam이 1979년 소개된 이후¹⁾ 많은 oxicam 계열의 비스테로이드성 항염진통제(NSAIDs)들이 개발되었다. 80년대에는 sudoxicam, isoxicam, 90년대에는 droxicam, ampiroxicam, meloxicam, lornoxicam이 의약시장에 나오게 되었다.

1994년 도입된 meloxicam은 다른 어떤 항염제 보다는 염증 유발과 직접적인 관련이 있는 cyclooxygenase-2(COX-2)를 선택적으로 억제한다고 알려져 있다.^{2,3)} COX-2만을 선택적으로 억제할 수 있다면 NSAIDs의 대표적 부작용인 위장장애 없이 관절염과

같은 만성염증질환을 치료할 수 있다. NS-398과 SC-57666과 같은 COX-2의 선택적인 저해제가 동물 모델에서 위장장애를 감소시키는 것이 발견되었다.⁴⁻⁶⁾ 이와 같이 여러 연구자들에 의한 COX-2 저해제의 개발 노력이 보고되고 있다.⁷⁻⁹⁾

1,2-Benzisothiazoline-3-one 유도체는 약리학적인 관심이 집중되고 있는 물질로써 Catsoulacos는 항진균 효과와 이노 효과 등의 생리활성을 보고하였고,¹⁰⁾ Dunlap등은 proteolytic enzyme inhibitor로 사용될 수 있는 유도체들을 개발하였다.¹¹⁾

항염진통제도 기존 약물의 화학구조 골격의 일부를 응용한 새로운 구조의 화합물로부터 개발된다. 좋은 예가 oxicam 계열의 약물들로서, 선도약물인 piroxicam의 pyridine핵을 isoxazole 같은 헤테로고리로 교체했거나 또는 pyridine의 결합위치를 바꾼 것이 대부분이다.¹²⁾

본 연구에서는 piroxicam의 모핵인 1,2-benzothiazine 환을 benzisothiazoline환으로 대체된 유도체를 합성하고자 했다(Fig. 1). 잠재적 항염효과를 기대

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-901-8510 (팩스) 02-901-8386

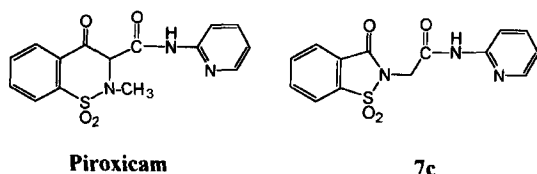


Fig. 1 – The chemical structure of commercially available piroxicam and product 7c.

하는 후보물질로서 1,2-benzisothiazoline-3-one을 모핵으로 한 신규화합물을 합성하여 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 분석기기 – 본 실험에서 사용한 시약은 Aldrich, Sigma, Merck 등에서 구입하였다. Dichloromethane은 CaH₂를 넣고 증류하여 사용하였다. Bruker사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정하였다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 하였으며 ppm단위로 기록하였다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer 1310 Spectrometer와 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Spectrum GX를 사용하여 KBr pellet과 NaCl cell로서 thin-film으로 측정하였다. 반응의 진행은 Silica-gel 60F 254로 피막된 TLC plate를 이용하여 hexane:ethyl acetate(2/1, 1/1)등으로 전개시켰으며, spot은 UV light 또는 PMA(phosphomolybdic acid) ethanol용액으로 확인하였다.

General Procedure for S_N2 Reaction; Example of 1,2-Benzisothiazoline-3-one-N-acetic acid (6a)

Sodium 1,2-benzisothiazoline-3-one 49.25 g(0.24 mole)에 N,N-dimethylformamide 250 ml와 monochloroacetic acid 22.68 g(0.24 mole)을 가하고 3시간 동안 환류시켰다. 이때 반응액 표면에서부터 흰색 결정이 석출되고 시간이 경과할수록 반응액 전체가 연한 주황색을 띄게 되었다. 반응액을 계속 교반하면서 실온까지 냉각한 후 3배 량의 물을 가하고 냉장 방치하였다. 석출된 백색 결정을 여과하고 정제수로 세척하였다. 조결정을 끓는 희석 ethanol에 용해시켜 불용성 물질을 제거하고 재결정하여 무정형 백색 결정 6a를 얻었다.

Yield 29.02 g(50.1%); mp 208~210°C; Recrystn. solvent dil. ethanol; ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) 8.11 (t, 2H, aromatic), 7.97 (m, 2H, aromatic), 4.40 (s, 2H, CH₂);

¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 172.78 (C=O), 163.86 (COO), 142.73, 140.86, 140.17, 131.95, 130.47, 126.75 (aromatic), 45.44 (CH₂).

6-Bromo-1,2-benzisothiazoline-3-one-N-acetic acid (6b)

Yield 48%; mp 221~223°C; Recrystn. solvent dil. ethanol; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) 8.15 (t, 2H, aromatic), 7.98 (d, 2H, aromatic), 4.48 (s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 174.82 (C=O), 163.98 (COO), 142.88, 140.84, 140.21, 132.23, 130.67, 126.84 (aromatic), 45.45 (CH₂).

General Procedure for Condensation; Example of 2-Phenylcarboxamidylmethyl-1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide (7a)

1,2-Benzisothiazol-3-one-N-acetic acid 1.2 g(5 mmole)에 methylene chloride 20 ml를 가해 교반하였다. Dicyclohexylcarbodiimide 1.03 g(0.005 mole)을 methylene chloride 5 ml에 녹여 가하고, aniline 0.45 ml(5 mmole)을 methylene chloride 10 ml에 녹여 가한 후 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 종료후 DCC-urea를 여과하여 제거하고, 여액을 모아 회전 농축기로 용매를 제거하여 백색 분말상의 고형 물질을 얻었다. 잔사를 ethyl acetate 40 ml에 녹인 후 5%-NaHCO₃로 3회 세척, 물로 1회 세척하였다. 유기층을 농축한 후 얻어진 백색 고형물질을 희석 methanol에서 재결정하여 백색 침상결정의 목적 화합물 7a를 얻었다.

Yield 0.72 g (46%); mp 177~179°C; TLC (Hexane : EtOAc)=1 : 1 R_f=0.37; Recrystn. solvent dil. methanol; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) 10.33 (s, 1H, NH), 8.35 (d, 1H, aromatic), 8.15 (m, 1H, aromatic), 8.09 (d, 2H, aromatic), 7.54 (d, 2H, aromatic), 7.32 (t, 2H, aromatic), 7.08 (t, 1H, aromatic), 4.58 (s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 163.58 (C=O), 159.09 (C=O), 138.80, 136.33, 135.74 (aromatic), 129.24 (N-CH₂), 125.54, 124.05, 122.13, 119.52 (aromatic); IR (KBr, cm⁻¹) 3,327 (NH), 3,073 (aromatic), 2,932 (aliphatic), 2,849 (aliphatic), 1,742 (C=O), 1,690 (C=O), 1,369 (SO₂).

2-Phenylcarboxamidylmethyl-6-bromo-1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide (7b)

Yield 42%; mp 183~185°C; TLC (Hexane : EtOAc) = 1 : 1 Rf=0.32; Recrystn. solvent dil. methanol; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) 10.35 (s, 1H, NH), 8.45 (d, 1H, aromatic), 8.12 (d, 2H, aromatic), 7.56 (d, 2H, aromatic), 7.35 (t, 2H, aromatic), 7.22 (t, 1H, aromatic), 4.62 (s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 163.66 (C=O), 159.29 (C=O), 138.84, 136.39, 135.82 (aromatic), 129.28 (N-CH₂), 125.56, 124.08, 122.16, 119.58 (aromatic); IR (KBr, cm⁻¹) 3,329 (NH), 3,075 (aromatic), 2,940 (aliphatic), 2,851 (aliphatic), 1,745 (C=O), 1,695 (C=O), 1,370 (SO₂).

2-(2-Pyridyl)carboxamidylmethyl-1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide (7c)

Yield 46%; mp 179~181°C; TLC (Hexane : EtOAc) = 1 : 1 Rf = 0.4; Recrystn. solvent methanol-acetone; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) 10.90 (s, 1H, NH), 8.35 (d, 1H, aromatic), 8.14 (m, 2H, aromatic), 8.05 (m, 2H, aromatic), 7.78 (q, 1H, aromatic), 7.13 (q, 1H, aromatic), 4.69 (s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 164.47 (C=O), 159.05 (C=O), 151.78, 148.49, 138.78, 137.30, 136.36, 135.75 (phenyl), 126.64, 125.56, 122.15, 120.19, 113.76 (pyridyl), 39.28 (CH₂); IR (KBr, cm⁻¹) 2,945 (aromatic), 3,251 (NH), 1,732·1,667 (C=O), 1,537 (C=O), 1,339 (SO₂)

2-(2-Thiazolyl)carboxamidylmethyl-1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide (7d)

Yield 29%; mp 247~249°C; TLC (Hexane : EtOAc) = 1 : 1 Rf=0.33; Recrystn. solvent methanol-acetone-methylene chloride; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) 8.38 (d, 1H, aromatic), 8.10 (m, 3H, aromatic), 7.51 (d, 1H, thiazole), 7.27 (d, 1H, thiazole), 4.73 (s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 164.74 (C=O), 159.53 (C=O), 158.32, 138.67, 137.77, 136.90, 136.28 (aromatic), 127.13, 126.09, 122.68 (thiazole), 114.90 (CH₂); IR (KBr, cm⁻¹) 3,188 (NH), 3,123 (NH), 2,938 (aromatic), 1,756 (C=O), 1,690 (C=O)

2-(2-Tetrazolyl)carboxamidylmethyl-1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide (7e)

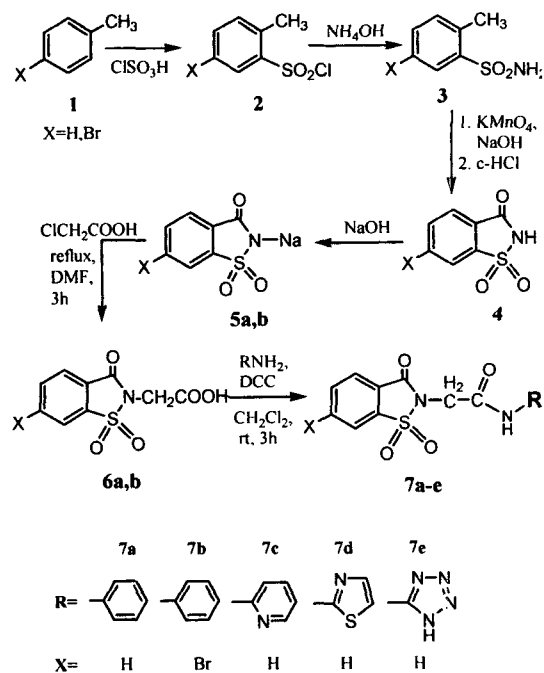
Yield 27%; mp 193~195°C; TLC (Hexane : EtOAc)

= 1 : 1 Rf=0.55; Recrystn. solvent methanol-methylene chloride; ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ) 8.51 (d, 1H, aromatic), 8.30 (m, 1H, aromatic), 8.10 (m, 2H, aromatic), 4.52 (s, 2H, CH₂); ¹³C-NMR (DMSO-d₆, δ) 167.22 (C=O), 162.49 (C=O), 159.02 (tetrazole), 152.67, 137.36, 136.56, 135.83, 126.56, 125.51 (aromatic), 122.09 (CH₂); IR (KBr, cm⁻¹) 3,327 (NH), 2,930 (aromatic), 2,851 (C=N), 1,741 (C=O), 1,627 (C=O), 1,345 (SO₂).

실험결과 및 고찰

본 실험에서는 Kwon 등의 합성방법을 응용하여¹²⁾ 출발물질 5-bromotoluene (1)을 chlorosulfonic acid에 10°C에서 적가시켜 sulfonyl chloride (2)를 생성하였다. 잘 교반하면서 2에 암모니아를 천천히 적가하여 sulfonamide (3)으로 전환시켰다. 산화반응을 위해서는 potassium permanganate를 사용하였고, 이 반응은 굉장히 격렬하고 민감했으며 carboxylic acid를 거쳐 6-bromo-1,2-benzisothiazolidine-3-one (4)의 고리가 형성되었다. 4에 NaOH를 처리하여 sodium salt (5b)를 얻었다.

본 실험에서 제조한 5b와 상업적으로 이용 가능한 5a



Scheme I – Synthesis of 1,2-benzisothiazoline-3-one 1,1-dioxide derivatives 7a-e.

에 Eckenroth와 Koerppen의 N-alkylation 방법을^{13,14)} 응용하여 2-acetic acids(**6a, b**)를 평균 50%정도의 수율로 합성하였다. 이것은 methyl monochloroacetic acid를 사용한 수율(약 90%)보다는 낮은 것이다. 이 반응을 통하여 chlorine의 이탈에 이은 부산물 sodium chloride 생성에 있어서는 ester와 carboxylic acid의 반응차이를 확인할 수 있었다. 즉, 전자가 더 풍부한 methyl ester가 acid보다 chlorine을 더 잘 이탈시킬 수 있어 수율이 더 높았다.

환류가 시작될 때 투명했던 반응액에 현탁이 일어나면서 약간의 solid가 석출되는 것은 sodium chloride가 생성되기 때문으로 이것은 조작중 물에 녹아 제거된다. 또 이 반응에서는 생성물이 출발물질과 물에 대한 용해도 차이가 현저하므로 분리가 용이하다.

6a, b의 IR spectra에서 3500 cm⁻¹ 부근의 아주 넓은 O-H 흡수 band와 2980 cm⁻¹ 부근의 새로운 hydrocarbon의 흡수 band의 출현과 1720 cm⁻¹의 새로운 carbonyl band로 N-alkylation의 성공을 확인할 수 있었다. NMR spectra에서는 N-위치에 치환된 methylene기가 4.43 ppm에서 singlet signal로 확인되어 benzisothiazoline 환에 N-CH₂COOH가 도입되었음을 확인하였다.

최종화합물 **7a-e**을 제조하기 위하여 coupling reagent로써 DCC를 사용하였으며, 이 시약은 acid에서 hydroxy기를 amine에서 proton을 떼어내어 DCC-urea가 되었다.

7a-e은 IR spectra에서 3327~3188 cm⁻¹ 부근의 각 amide의 secondary amine band와 3073~2945 cm⁻¹ 부근의 aromatic 및 새로운 hydrocarbon의 흡수 band가 보임으로서 확인되었으며, acid bag의 사라짐으로 amination을 더욱 명확하게 해주었다. Proton NMR spectra에서는 10.33 ppm에서 singlet signal의 출현으로 NH의 도입을 확인하였으며, 각종 고리의 수소 확인으로 benzisothiazoline 환과 amine이 coupling 되었음을 알 수 있었다.

결론으로 본 연구에서는 새로운 항염제를 개발하기 위하여 1,2-benzisothiazolidine 유도체를 후보물질로 설계하여 합성하였다. 4단계를 거쳐 제조한 **5a, b**를 monochloroacetic acid와 DMF중에서 반응시켜 1,2-benzisothiazoline-3-one-N-acetic acids(**6a, b**)을 합성하였다. **6a, b**와 각종 amines(aniline, 2-aminopyridine, 2-aminothiazole, 2-aminotetrazole)의 축합반응으로 2-

substituted 1,2-benzisothiazolines(**7a-e**) 5종을 합성하였다.

문 헌

- 1) Lombardino, J. G., Wiseman, E. H. and Mclamore, W. : Synthesis and antiinflammatory activity of some 3-carboxamides of 2-alkyl-4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. *J. Med. Chem.* **14**, 1171 (1971).
- 2) Turck, D., Busch, U., Heinzl, G., Narjes, H. and Nehmiz, G. : Effect of food on the pharmacokinetics of meloxicam after oral administration. *Clin. Drug. Invest.* **9**, 270 (1995).
- 3) Engelhardt, G. : Meloxicam, A preferential inhibitor of COX-2. *Brit. J. Rheumatol.* **34** (Suppl. D), Abst 90 (1995).
- 4) Futai, N., Takahashi, S., et al. : A New Antiinflammatory Agent, Selectively Inhibits Prostaglandin G/H Synthase/ Cyclooxygenase (COX-2) Activity in vitro. *Prostaglandins* **47**, 55 (1994).
- 5) Reitz, D. B., Li, J. J., Norton, M. B., et al. : Selective Cyclooxygenase Inhibitors; Novel 1,2-Diarylcyclopentenes are Potent and orally Active COX-2 Inhibitors. *J. Med. Chem.* **37**, 3878 (1994).
- 6) Wilkerson, W. W., Copeland, R. A., Covington, M, et al. : Antiinflammatory 4,5-Diarylpyrroles 2. Activity as a Funtion of Cyclooxygenase-2 Inhibition. *J. Med. Chem.* **38**, 3895 (1995).
- 7) Janusz, J. M., Young, P. A., Rideway, J. M., et al. : New Cyclooxygenase-2/5-Lipoxygenase Inhibitors. 1. 7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran Derivatives as Gastrointestinal Safe Antiinflammatory and Analgetic Agents; Discovery and Variation of the 5-Keto Substituent. *J. Med. Chem.* **41**, 1112 (1998).
- 8) Janusz, J. M., Young, P. A., Scherz, M. W., et al. : New Cyclooxygenase-2/5-Lipoxygenase Inhibitors. 2. 7-tert-Butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran Derivatives as Gastrointestinal Safe Antiinflammatory and Analgetic Agents; Variations of the Dihydrobenzofuran. *J. Med. Chem.* **41**, 1124 (1998).
- 9) 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., et al. : Synthesis and Biological Evaluation of 1,5-

- Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2-Inhibitors: Identification of SC-58635 (Celecoxib). *J. Med. Chem.* **40**, 1347 (1997).
- 10) Catsoulacos, P. : Synthesis of some N-substituted 6,7-dimethoxy-1,2-benzothiazine (4H)-3-one 1,1-dioxides. *J. Heterocyclic Chem.* **8**, 947 (1971).
- 11) Dunlap, R. P., Boaz, N. W., Mura, A. J. and Hlasta, D. J. : Preparation of saccharin derivatives useful as proteolytic enzyme inhibitors. *PCT Int. Appl. WO* 90 13,549 (Cl. C07D417/06) (1990), US Appl. 347, 125 (1989).
- 12) Kwon, S. K. and Park, M. S. : Some new 1,2-benzothiazine derivatives with analgesic and anti-inflammatory activities. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **46(II)**, 966 (1996).
- 13) Eckenroth, H., and Koerppen, G.: Uber einige derivate des o-Benzoësäresulfonids (Saccharin), II. *Chem. Ber.* **30**, 1265 (1897).
- 14) Eckenroth, H., and Klein, K. : Uber die Einwirkung einiger Sauerstoffhaltiger Halogenverbindungen auf Benzoësäure-sulfonidnatrium (Saccharin). *Chem. Ber.* **29**, 329 (1896).