*Journal of the Korean Chemical Society*
**2001**, *Vol. 45, No. 6*
Printed in the Republic of Korea

# 산화은을 이용한 O-알킬화 반응; 새로운 4-알킬옥시-2-페닐카복사미딜-1-토실피롤리딘 유도체의 합성

**朴 明 淑**
덕성여자대학교 약학대학
(2001. 10. 8 접수)

# O-Alkylation Using $Ag_2O$; Synthesis of Novel 4-Alkyloxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosylpyrrolidines

**Myung-Sook Park**
*College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea*
(Received October 8, 2001)

**요 약.** 새로운 COX-2 저해제를 개발하기 위하여 4-hydroxy L-proline의 1-위치에 arylsulfonyl기, 2-위치에 arylcarboxamidyl기, 그리고 4-위치의 hydroxy에 alkyl기를 도입한 새로운 후보 화합물을 합성하였다. 4-Hydroxy L-proline 1을 출발물질로 하여 N-tosylation으로 1-위치에 4-methylphenylsulfonyl기를 도입하였고, esterification으로 carboxylic acid를 protection하였다. 4-위치의 O-alkyl-(or aralkyl)ation을 위해서 촉매로 silver oxide를 사용하여 다양한 유도체 **4b-d**로 전환시키는데 성공하였다. Carboxylic acid기의 deprotection을 위해서 간편한 base-hydrolysis의 과정을 거쳐 4-alkyloxy-1-tosyl L-prolines **5b-d**를 얻었다. 최종 목적 화합물인 1,2,4-치환된 pyrrolidine derivatives, 4-alkyloxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosyl pyrrolidines **6a-d** 4종은 DCC를 사용하여 **3** 및 **5b-d**와 aniline과의 축합반응으로 합성하였다.

**ABSTRACT.** For the development of new COX-2 inhibitor, novel compound were synthesized through induction an arylsulfonyl group to 1-position, an arylcarboxamidyl group to 2-position and an alkyl group to 4-position of L-proline. We started from 4-hydroxy-L-proline, the 4-methylphenylsulfonyl of 1-position was introduced through N-tosylation and the carboxylic acid group was protected by esterification. We sucessfully converted to a various derivatives **4b-d** for O-alkyl-(or aralkyl)ation of 4-position using silver oxide as catalysis. The 4-alkyloxy-1-tosyl L-prolines **5b-d** were synthesized through base-hydrolysis for the deprotection of carboxylic acid. Final compound 1,2,4-substituted pyrrolidines, 4-alkyloxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosyl pyrrolidines **6a-d** were synthesized through the condensation of arylamine with **3** and **5b-d** using DCC.

## 서 론

Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs은 통증, 염증, 고열 등의 치료에 널리 이용된다.[1] 1971년 Vane 등이 제안한 NSAIDs(Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs)계열 소염진통제의 작용 기전은 prostaglandin 즉 PGE2의 생합성을 억제함으로서 이루워진다는 것이다.[2] 이에 관여하는 cyclooxygenase(COX)의 두가지 isoform인 COX-1과 COX-2 중에 cyclooxygenase-1(COX-1)은 위점막세포 보호기능과 관련이 있고, cyclooxygenase-2 (COX-2)는 염증유발과 직접적인 관련이 있는 것으로 믿고 있다. 만일 COX-2만을 선택적으로 억제할 수 있다면 NSAIDS의 대표적 부작용인 위장장애와 신장 독성 같은 부작용 없이 관절염과 같은 염증질환과 통증의 치료가 가능하다.[3]

외약시장에 소개된 NSAIDs 중 최초의 COX-2 inhibitor는 6-methoxy-2-naphthylacetic acid(6-MNA)이다. 이것은 효소 실험에서 COX-1에 비해 COX-2에 7배의 선

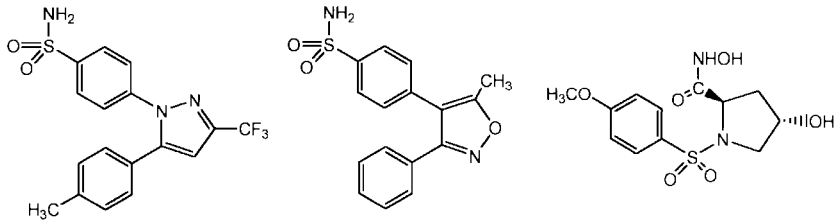
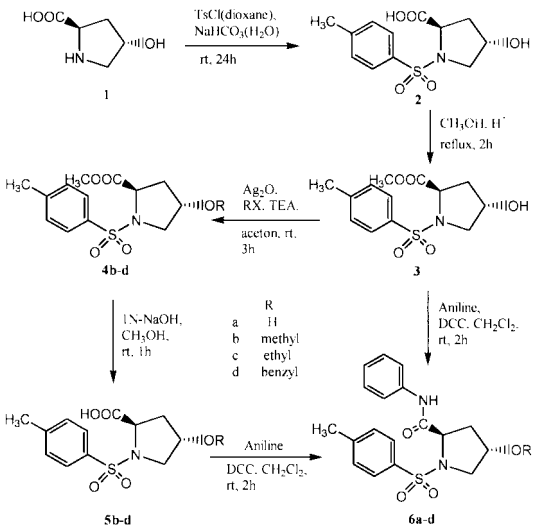



*Fig.* 1

택성을 나타내었다.[4] 선택적인 COX-2 inhibitors를 설계하기 위한 초기 연구의 결과 중 선도적인 화합물 중의 하나가 DuP 697(2,3-diarylthiophene)이었다.[5]

최근 4,5-diarylpyrroles 과 같은 COX-2의 선택적인 저해제가 동물 모델에서 위장장애를 감소시키는 것이 발견되었다.[6-7,8] 이와 같이 여러 연구자들에 의한 COX-2 저해제 개발의 노력이 보고되고 있다.[9,10] 성공적인 개발의 사례로 Celecoxib, Valdecoxib를 들수 있으며 현재 의약시장에서 판매되고 있는 상황이다.[11] 위의 연구결과를 기초로 더 좋은 선택적인 억제제의 구조를 위하여 연구자들은 이웃에 서로 평면인 두 개의 aromatic ring을 갖는 tricycle system과 methylsulfon이나 sulfonamido moiety를 추천하고 있다.[12](*Fig.* 1)

본 연구에서는 선택적인 COX-2 억제제를 개발하기 위하여, 위 화합물 263339와 유사한 pyrrolidine ring을 골격으로 하고,[13] 인접한 두 개의 planar ring을 도입하되 그사이에 하나는 sulfonyl기, 다른 하나는 carboxamidyl기를 갖고, 4번 위치를 다양한 alkoxy 유도체로 변환시킨 신규 화합물을 새롭게 합성하였다. 또 4-hydroxy 치환기의 O-alkylation을 성공적으로 수행하여 유의한 지견을 얻었기에 보고하고자 한다(*Scheme* 1).




*Scheme* 1. Reagent and condition for the synthesis of 1.2-substituted pyrrolidine derivatives **6a-d**.

## 실 험

**시약 및 분석기기.** Silver oxide($Ag_2O$)는 Kojima chemical company(Japan)에서 구입하였다. Methylene chloride는 $CaH_2$를 넣고 증류하여 사용하였다. Bruker 사의 300 MHz NMR spectrometer를 사용하여 proton과 carbon nuclear resonance를 측정하였다. 이때 모든 화학 이동들은 TMS를 reference로 하였으며 ppm단위로 기록하였다. IR Spectrum은 Perkin-Elmer 1310 Spectrometer 과 Perkin-Elmer FT-IR Spectrometer Sprectrum GX을 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. GC-MS는 Agilent 6890 GC 및 5973 MS를 사용하였다.

**General Procedure for O-Alkylation; Example of 4-Methyloxy N-tosyl L-proline methyl ester(4b)**

Aceton 18 mL에 4-hydroxy N-tosyl L-proline methyl ester **3** 0.462 g(0.0015 mole)를 녹인 용액에 silver oxide 0.357 g(0.0015 mole)를 가하고 교반하였다. 흑색의 비균일 반응 혼합액에 methyl iodide 0.213 g(0.0015 mole)과 triethylamine 0.156 g(0.0015 mole)을 가한 다음 고무마개로 밀폐한 후 실온에서 3시간동안 교반하였다. 반응

액은 반응의 진행에 따라 점차로 회흑색 및 회녹색으로 변화되었다. TLC로 반응의 종결을 관찰한 후, 반응액을 여과하여 불용성물질을 제거하였다. 여액을 감압농축하여 얻은 수지상 물질을 ethyl acetate(50 mL)에 녹여 물로 3회 세척한다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조시킨 후 감압농축시켜 황색의 수지상 잔사를 얻었다. Methanol/water 혼합용액을 가해 얻은 미황색 solid를 methanol/water 혼합용액으로 재결정하여 황색의 투명한 침상 결정 **4b**을 얻었다.

Yield 49%, mp 74 ℃ TLC [hexanes: ethyl acetate(1:1)] $R_f$ 0.38 Recrystn. solvent methanol: water. $^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 7.76(d, *J*=8.1 Hz, 2H, aromatic), 7.30 (d, *J*=8.1 Hz, 2H, aromatic), 4.26(t, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 3.76(s, 1H, CH), 3.74(s, 3H, $OCH_3$), 3.55(dd, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 3.46(d, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 3.03(s, 3H, $CH_3$), 2.43 (s, 3H, $CH_3$), 2.22(m, 1H, CH), 2.07(m, 1H, CH). $^{13}$C NMR δ 172.57, 143.69, 134.67, 129.54(aromatic×2), 127.72 (aromatic×2), 78.55, 59.69, 56.33, 52.55, 52.53, 36.78, 21.55.

**4-Ethyloxy N-tosyl L-proline methyl ester(4c)**

Yield 51%, mp 91 ℃ TLC[hexanes: ethyl acetate(1:1)] $R_f$ 0.42 $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 7.75(d, *J*=8.1 Hz, 2H, aromatic), 7.31(d, *J*=8.1 Hz, 2H, aromatic), 4.24(t, *J*=8.1 Hz, 1H, CH), 3.98(m, 1H, CH), 3.77(s, 3H, $OCH_3$), 3.58(dd, *J*=11.3 Hz, 1H, CH), 3.41(d, *J*=11.3 Hz, 1H, CH), 3.17(q, *J*=7.0 Hz, 2H, $CH_2$), 2.42(s, 3H, $CH_3$), 2.18(m, 1H, CH), 2.07(m, 1H, CH), 0.87(t, *J*=7.0 Hz, 3H, $CH_3$). $^{13}$C NMR δ 172.65, 143.67, 134.37, 129.55(aromatic×2), 127.74(aromatic×2), 76.70, 64.18, 59.77, 53.11, 52.56, 36.98, 21.51, 14.90. FT-IR(NaCl) $cm^{-1}$ 3631, 3543, 2976(aromatic), 1755(C=O), 1346, 1153($SO_2$).

**4-Benzyloxy N-tosyl L-proline methyl ester(4d)**

Yield 42%, mp 112 ℃ TLC[hexanes: ethyl acetate (1:1)] $R_f$ 0.54 Recrystn. solvent methanol: water. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.26 (m, 5H, aromatic), 7.05(m, 2H, aromatic), 4.32(t, *J*=8.1 Hz, 1H, CH), 4.29(s, 2H, $CH_2O$), 3.77(s, 3H, $COOCH_3$), 3.66(dd, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 3.54(d, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 2.35(s, 3H, $CH_3$), 2.28(m, 1H, CH), 2.14(m, 1H, CH). $^{13}$C NMR δ 172.46, 143.62, 137.22, 134.37, 129.50, 128.23, 127.63, 127.17, 76.57, 70.61, 59.71, 53.1, 52.5, 36.94, 21.46. FT-IR(NaCl) $cm^{-1}$ 3040(aromatic), 2960 (CH), 1720(C=O), 1600(CO), 1350, 1180($SO_2$).

**General Procedure for Base-hydrolysis; Example of 4-Methyloxy-1-tosyl L-proline(5b)**

Methanol 50 mL에 4-methyloxy N-tosyl L-proline methyl ester **4b** 0.78 g(0.002 mol)을 투명하게 녹인후, 1N-NaOH 용액을 가하니 서서히 salt가 생겨나 반응용액이 뿌옇게 되었다. 1시간 동안 실온에서 교반한 후 10%-$H_2SO_4$ 용액으로 pH 3으로 맞춘다. 산성 용액을 실온에서 10분간 교반한 후 저온에서 감압 농축하여 methanol을 제거하고 ethyl acetate(50 mL)로 추출한다. 유기층을 유리하여 다시 water로 2회 세척하여 산성 성분을 제거한다. 유기층을 무수 sodium sulfate로 건조한 후 여과하고 감압 농축하여 얻은 잔사에 methanol을 가해 기벽을 긁어주면 흰색 침전이 생성한다. 여과하여 미황색의 고체물질을 조결정으로 얻었고, 다시 methylene chloride/methanol 용매로 재결정하여 주상 결정 **5b**을 얻는다.

Yield 46%, mp 124-125 ℃ TLC[hexanes: ethyl acetate(2:1)] $R_f$ 0.05 Recrystn. solvent ether: methanol. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 9.08(s, 1H, COOH), 7.77(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.34(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 4.29(t, *J*=8.0 Hz, 1H, CH), 3.92(s, 1H, CH), 3.58(dd, *J*=11.5 Hz, 1H, CH), 3.44(d, *J*=11.5 Hz, 1H, CH), 3.01(s, 3H, $OCH_3$), 2.44(s, 3H, $CH_3$), 2.23(m, 1H, CH). $^{13}$C NMR δ 176.82, 144.02, 134.03, 129.66, 127.84, 78.46, 59.71, 56.35, 52.67, 36.58. FT-IR (NaCl) $cm^{-1}$ 3150(acid bag), 3040(aromatic), 2940(CH), 1729(C=O), 1347($SO_2$).

**4-Ethyloxy-1-tosyl L-proline(5c)**

Yield 53%, mp 102-104 ℃ TLC[hexanes: ethyl acetate(1:1)] $R_f$ 0.1 Recrystn. solvent ether: methanol. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 7.76(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 4.26(t, *J*=7.9 Hz, 1H, CH), 4.00(m, 1H, CH), 3.60 (dd, *J*=11.3 Hz, 1H, CH), 3.40(d, *J*=11.3 Hz, 1H, CH), 3.17(q, *J*=7.0 Hz, 2H, $CH_2$), 2.43 (s, 3H, $CH_3$), 2.18(m, 2H, $CH_2$), 0.86(t, *J*=7.0 Hz, 3H, $CH_3$). $^{13}$C NMR δ 176.70, 143.96, 133.96, 129.67, 127.88, 76.64, 64.29, 59.80, 53.32, 36.82, 21.53, 14.88. FT-IR(NaCl) $cm^{-1}$ 3150(acid bag), 3040(aromatic), 2950(CH), 1730 (C=O), 1350($SO_2$). GC-MS: m/z. 313($M^+$), 268.10(100), 91.10(40.38), 155.00(40.38).

**4-Benzyloxy4-1-tosyl L-proline(5d)**

Yield 89%, mp 169-170 ℃ TLC[hexanes: ethyl ace-

tate(2:1)] $R_f$ 0.1 Recrystn. solvent methylene chloride: methanol. $^1$H NMR($CDCl_3$+DMSO-$d_6$) δ 7.72(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.24(m, 5H, aromatic), 7.01(m, 2H, aromatic) 4.19(t, *J*=7.6 Hz, 1H, CH), 4.16(s, 2H, $CH_2O$), 4.12(s, 1H, CH), 3.57(dd, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 3.52(d, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 2.32(s, 3H, $CH_3$), 2.31(m, 1H, CH), 2.09(m, 1H, CH). $^{13}$C NMR δ 178.90, 148.8, 142.64, 139.43, 134.75, 133.33, 132.74, 132.65, 132.28(aromatic×2), 82.02, 75.48, 65.19, 58.54, 42.13, 26.65. FT-IR(NaCl) $cm^{-1}$ 3433(acid bag), 3040(aromatic), 2960(CH), 1730 (C=O), 1343, 1180($SO_2$).

**General Procedure for Condensation; Example of 4-Hydroxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosyl pyrrolidine(6a)**

Methylene chloride 60 mL에 4-hydroxy-1-(4-methylphenylsulfonyl)-L-proline **5a** 1.143 g(0.004 mole)을 녹인 용액에 dicyclohexylcarboimide 0.826 g(0.004 mole)을 methylene chloride 10 mL에 녹인 용액을 가했다. 반응 혼합액에 aniline 0.364 mL(0.004 mole)을 가한 후 실온에서 2시간 동안 교반 하였다. TLC로 반응의 종결을 관찰한 후, 반응액을 여과하여 불용성물질(urea)을 제거하였다. 여액을 감압농축하여 미황색 조결정을 얻었다. 미황색 조결정을 methanol로 재결정하여 흰색의 결정 **6a**을 얻었다.

Yield 53.6%, mp 158~160 ℃ TLC[methylene chloride: methanol(9:1)] $R_f$ 0.36 Recrystn. solvent methanol. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 8.72(s, 1H, NH), 7.75(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.55(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.32 (m, 4H, aromatic), 7.14(m, 1H, aromatic), 4.31(m, 2H, $CH_2$), 3.64 (dd, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 3.37(d, *J*=11.4 Hz, 1H, CH), 2.51(s, 1H, OH), 2.39(s, 3H, $CH_3$), 2.27(m, 1H, CH), 2.02(m, 1H, CH). $^{13}$C NMR δ 169.78, 145.13, 137.63, 133.02, 130.33, 129.40, 128.62, 125.19, 120.63, 69.92, 62.29, 57.30, 39.33, 22.00 GC-MS: m/z 360($M^-$), 240.10 (100), 155.00(34.6), 91.10(40.9).

**4-Methyloxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosyl pyrrolidine (6b)**

Yield 95.3%, mp 139~140 ℃[hexanes: ethyl acetate (1:1)] $R_f$ 0.29 Recrystn. solvent methylene chloride: ether. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 8.74(s, 1H, NH), 7.75(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.58(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.33 (m, 4H, aromatic), 7.13(m, 1H, aromatic), 4.24(t, *J*=6.5 Hz, 1H, CH), 3.84(m, 1H, CH), 3.63(dd, *J*=11.7 Hz, 1H, CH), 3.46(d, *J*=11.7 Hz, 1H, CH), 2.99(s, 3H, $CH_3$), 2.43 (s, 3H, $CH_3$), 2.32(m, 1H, CH), 2.02(m, 3H, CH). $^{13}$C NMR δ 169.05, 144.55, 137.40, 132.64, 129.76, 128.97, 128.26, 124.62, 120.10, 78.14, 62.02, 56.58, 53.94, 35.82, 21.60. GC-MS: m/z 374($M^-$), 254.10(100), 91.10(56.4), 155.00(43.06).

**4-Ethyloxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosyl pyrrolidine (6c)**

Yield 49%, mp 164~166 ℃ TLC[hexanes: ethyl acetate (1:1)] $R_f$ 0.36 Recrystn. solvent methylene chloride. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 8.69(s, 1H, NH), 7.76(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.58(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.34(m, 4H, aromatic), 7.14(m, 1H, aromatic), 4.22(t, *J*=6.7 Hz, 1H, CH), 3.93(m, 1H, CH), 3.68(dd, *J*=11.5 Hz, 1H, CH), 3.45(dd, *J*=11.5 Hz, 1H, CH), 3.20(q, *J*=7.0 Hz, 2H, $CH_2$), 2.43(s, 3H, $CH_3$), 2.29(s, 1H, CH), 2.05(s, 1H, CH), 1.72(s, 1H, CH), 0.87(t, *J*=7.0 Hz, 3H, $CH_3$). $^{13}$C NMR δ 169.15, 144.54, 137.37, 132.47, 129.82, 128.97, 128.34, 124.62, 120.13, 76.40, 64.56, 62.06, 54.63, 36.11, 21.57, 14.94. GC-MS: m/z 388($M^-$), 268.10(100), 91.10(34.62), 155.00(28.74).

**4-Benzyloxy-2-phenylcarboxamidyl-1-tosyl pyrrolidine (6d)**

Yield 74%, mp 178~179 ℃ TLC[hexanes: ethyl acetate(1:1)] $R_f$ 0.8 Recrystn. solvent methylene chloride: methanol. $^1$H NMR($CDCl_3$) δ 8.71(s, 1H, NH), 7.73(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.59(d, *J*=8.4 Hz, 2H, aromatic), 7.37~7.07(m, 10H, aromatic), 4.26(m, 3H, CH×3), 4.06(m, 1H, CH), 3.70(dd, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 3.57(d, *J*=9.0 Hz, 1H, CH), 2.36(m, 1H, CH), 2.32(s, 3H, $CH_3$), 2.15(m, 1H, CH). $^{13}$C NMR δ 169.02, 144.58, 137.34, 137.20, 132.3, 129.80, 128.99, 128.36, 128.26, 127.79, 127.35, 124.64, 120.11, 76.31, 71.11, 62.08, 54.62, 36.24, 21.58. GC-MS: m/z 433($M^-$), 313.10(100), 155.00(30.3), 91.10(24.1).

## 결과 및 고찰

본 연구의 출발물질인 4-hydroxy L-proline은 상업적인 이용이 가능하였으며, pyrrolidine 환의 nitrogen protection과 sulfonyl benzene 환의 도입을 위해 우선적으로 tosyl chloride와 반응시켜 성공적으로 2를 합성하였다. 다음

으로 carboxylic acid group의 protection을 위해 쉽고 간단하게 이용할 수 있는 methanol을 황산 촉매 하에서 처리하였다. 이 esterification의 방법은 반응 뒤처리가 간편하였고, 정량적인 수율로 목적물 **3**을 제조할 수 있었다.

본 연구에서는 4-hydroxy 위치에 methyl, ethyl 그리고 benzyl group을 도입하기 위해 각기 methyl iodide, ethyl iodide, benzyl bromide를 사용하여 성공적으로 여러가지 ethers **4b-d**를 얻었다. 이 O-alkyl(aralkyl)ation을 위해서 silver oxide를 촉매로 사용하였고, 건조시킨 acetone에서 triethylamine을 base로 사용하여 실온에서 3시간동안 반응시킨 반응 조건을 최적화 할 수 있었다. 이러한 반응 조건의 최적화는 4-hydroxy proline의 O-alklylation의 가능성을 넓히는 중요한 일이라 생각된다. 특히 O-ethylation은 반응 후 반응 부산물들의 존재로 silicagel chromatograpy를 통해서 분리하였다.

4-위치에 치환기의 도입이 성공적으로 끝난 다음, 2번 위치 carboxylic acid기를 보호하였던 methyl ester기는 1N-sodium hydroxide로 base-hydrolysis를 통하여 제거하였다.

최종 단계의 반응인 amidation 반응을 위해서는 aromatic amine인 aniline을 선택하였으며, 일반적인 coupling reagent인 DCC를 사용하여 2-위치의 carboxylic acid를 carboxamide로 전환하였다.

새로운 합성 화합물들을 GC-MS를 통해 분석해보니 가장 먼저 끊어지는 것은 pyrrolidine 환의 2번 위치와 carboxylic acid 또는 arylcarboxamide moiety 사이의 결합이었다. 두 번째로 끊어지는 것은 tosyl기의 sulfonyl과 phenyl기 사이의 결합이었다. 모든 **6a-d**는 공통적으로 91 m/z 및 155 m/z peak가 나타난다. GC-MS의 분석에서 가장 유용했던 것은 각 화합물의 고유한 base peak의 존재였으며, 4-위치의 상태가 hydroxy인지 O-methyl, ethyl, benzyl인지 각각의 차이를 명확하게 보여주었다.

## 결 론

새로운 COX-2 저해제를 개발하기 위하여 L-proline의 1-위치에 arylsulfonyl기, 2-위치에 arylcarboxamidyl기, 그리고 4-위치에 alkyl기를 도입한 새로운 후보 화합물을 합성하였다. 4-Hydroxy L-proline (1)을 출발물질로 하여 N-tosylation으로 간편하게 1-위치에 arylsulfonyl기를 도입하였고, 2-carboxylic acid의 esterification, 4-위치의 O-alkyl-(or aralkyl)ation의 반응을 거쳐 **4b-d**를 제조하였다. 이 새로운 유도체들(**4b**, **4c**, **4d**)은 silver(I) oxide를 촉매로 이용하여 성공적으로 합성되었으며, 4-위치가 각기 다른 methyl, ethyl 그리고 benzyloxy들로 되어있다. 2번 위치에 aryl moiety를 도입하기 위해 base-hydrolysis의 단계를 거쳐 deprotection 하여 acids **5b-d**를 얻었다. 목적 화합물 **6a-d**은 DCC를 사용하여 **3** 및 **5b-d**와 aniline과의 축합반응으로 합성하였다.

본 연구는 2001학년도 덕성여자대학교 약학 연구소 연구비 지원으로 이루어졌으며 이에 감사를 드립니다.

## 인 용 문 헌

1. (a) Insel, P. A. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th Ed.; Hardman, J. G.; Limbird, L. E.; Molinoff, P. B.; Ruddon, R. W.; Gilman, A. G., Ed.; McGraw-Hill: New York, U.S.A., 1996; p 617. (b) Lombardino, J. G. In *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*; Wiley Interscience, John Wiley & Sons: New York, U.S.A., 1985. (c) Rainford, K. D. In *Anti-Inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs*; Vol I; CRC Press, Inc.: Florida, U.S.A., 1985.
2. (a) Vane, J. R. *Nature* (*New Biol*) **1971**, *231*, 232 (b) Smith, J. B.; Willis, A. L. *Nature* (*New Biol*) **1971**, *231*, 235.
3. Chang, H. W.; Jahang, Y. *Korean J. Med. Chem.* **1998**, *8*, 48.
4. Fletcher, B. S.; Smith, W. L.; DeWitt, D. L. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 6610.
5. Copeland, R. A.; Williams, J. N.; Giannaras, J.; Nurnberg, S.; Covington, M.; Pinto, D.; Pick, S. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1994**, *91*, 11202.
6. Wilkerson, W. W., *U.S. Pat.* 4652582, 1987.
7. Wilkerson, W. W.; Galbraith, W.; Gans-Brangs, K.; Grubb, M.; Hewes, W. E.; Jaffee, B.; Kenney, J. P.; Kerr, J.; Wong, N. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 988.
8. Wilkerson, W. W.; Copeland, R. A.; Covinton, M.; Trzaskos, J. M. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3895.
9. (a) Janusz, J. M.; Young, P. A.; Ridgeway, J. M.; Scherz, M. W. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1112. (b) Kwon, S. K.; Park, M. S. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1996**, *46* (II), 966.
10. (a) Janusz, J. M.; Young, P. A.; Scherz, M. W.; Enzweiler, K. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1124. (b) Reitz, D. B.; Li, J. J.; Norton, M. B.; Reinhard, E. J.; Collins, J. T.; Anderson, G. D.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Isakson, P. C. *J. Med.*

*Chem.* **1994**, *37*, 3878. (c) Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Kellogg, M. S.; Koboldt, C. M.; Yuan, J.; Zhang, Y. Y.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1661. (d) Talley, J. J.; Brown, D. L.; Carter, J. S.; Graneto, M. J.; Koboldt, C. M.; Masferrer, J. L.; Perkins, W. E.; Rogers, R. S.; Shaffer, A. F.; Zhang, Y. Y.; Zweifel, B. S.; Seibert, K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 775. (e) Khanna, I. K.; Yu, Y.; Huff, R. M.; Weier, R. M.; Xu, X. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3168. (f) Puig, C.; Crespo, M. I.; Godessart, N.; Feixas, J.; Ibarzo, J.; Jimenez, J. M.; Soca, L.; Cardelus, I. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 214.

11. (a) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Niyashiro, J. M.; Roger, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347. (b) Celecoxib *Drugs Future* **1997**, *22*, 711.
12. Kwon, S. K. *J. Appl. Pharmacol.* **2001**, *9*, 69.
13. 263339, *Drug Data Report*. **1998**, *20(6)*, 530.