

# [F-18]표지 COX-II inhibitor의 합성과 이를 이용한 체외평가



안 광 일

원자력의학원  
RI 및 방사성의약품 개발실

## 1. 배경

NASIDs(non-steroidal antiinflammatory drugs)는 현재 전 세계적으로 가장 많이 처방되고 있는 약물중의 하나이며, 특히 근 골격 계의 증상이 많은 60세 이상의 노인에게 처방되는 경우가 많다. 가장 흔한 적응증은 여러 가지 관절통과 관절염에 의한 통증이며, 기타 수술 후 통증 관리, 근육통, 암 환자의 통증 및 신경통 등에 사용되어지기도 한다. NASIDs의 대표적인 작용으로는 항염 작용, 진통작용 그리고 해열작용을 들 수 있다. NASIDs는 주로 cyclooxygenase(COX)의 기능을 억제하여 결국 prostaglandin(PG)의 생성을 억제함으로써 항염 및 진통효과를 나타낸다고 알려져 있다.

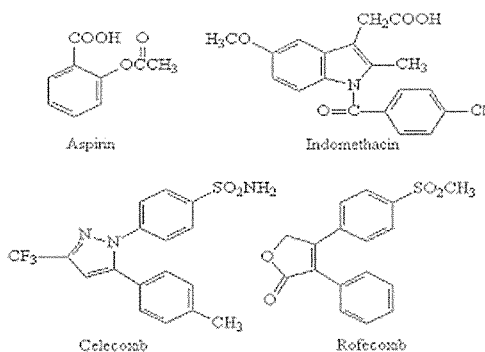
최근 들어 aspirin, diclofenac 그리고 ibuprofen과 같은 NASIDs들이 통상조직의 염증 반응이나 산화적 손상을 감소시키는 의약품으로써 널리 이용되어지고 있다.

그러나, 이들은 ulcers, stomach perforations 또는 bleeds와 같은 심각한 위장장애를 일으키는 COX-II와 COX-I을 모두

inhibition한다는 문제점을 안고 있다. COX-I은 위장관을 보호하고, 신장의 혈류 조절 및 혈소판 응집 등의 작용을 함으로써 우리 몸이 정상적인 기능을 유지하는데 중요한 역할을 함과 동시에 대부분의 조직에서 일정수준으로 발현되는 효소인 반면에, COX-II는 세포의 성장을 비롯하여 염증발현 및 암을 비롯한 각종 퇴행성 질환의 발현 및 진행 과정에 대해 중요한 역할을 하며, 주로 염증성 조직에서 발현이 증가한다. NASIDs에 의한 부작용의 대부분은 항상성의 유지와 관련이 있는 COX-I의 억제에 기인하며, 약제에 따라 COX-I/ COX-II 억제의 정도가 조금씩 다르다. 전통적인 NASIDs는 생리적인 농도, 즉, COX-II를 억제하는 어떠한 농도에서도 항상성의 유지와 연관된 COX-I을 반드시 억제하게 되어 있으므로 이론적으로 부작용의 발생을 피하기 어렵다. 그러나, 최근에는 celecoxib나 rofecoxib와 같이 치료 농도에서도 COX-I을 거의 억제하지 않는 specific COX-II inhibitor가 개발되어 임상에서도 사용중이다(그림 1).

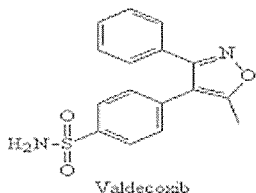
NASIDs는 COX specificity에 따라 COX

non-selective NASID로써 COX-I preferential, COX-I/COX-II equivalent, COX-II preferential로 구분할 수 있고, 최근에 관심을 받고 있는 COX-II specific NASID로 분류할 수 있다.



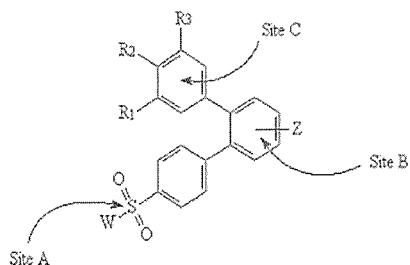
〈그림 1〉 여러 선택적인 cyclooxygenase-2 (COX-II) inhibitors의 화학구조

최근에는 celecoxib나 rofecoxib의 뒤를 이어 valdecoxib가 선택적인 COX-II inhibitor로써 연구되어지고 있다. Valdecoxib는 구조적으로 isoxazolyl ring을 포함하고 있는데, 이 구조는 생물학적 독성이 아주 적은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 상대적으로 부작용이 적은 COX-II inhibitor로 알려져 있는 valdecoxib에 동위원소를 표지하여 이를 이용한 생물학적 연구를 수행해보고자 하였다(그림 2).



〈그림 2〉 선택적인 COX-II inhibitors인 valdecoxib의 화학구조

흔히 알려져 있는 COX inhibitors의 일반적인 구조를 보면, COX inhibitors의 생물학적 활성을 좌우하는 데 있어 크게 세 가지의 작용기가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(그림 3).



〈그림 3〉 COX inhibitor의 일반적인 구조 및 중요한 작용기: site A (methylsulfonyl moiety), site B (central phenyl ring), and site C (terminal phenyl ring containing different substituents)<sup>11)</sup>

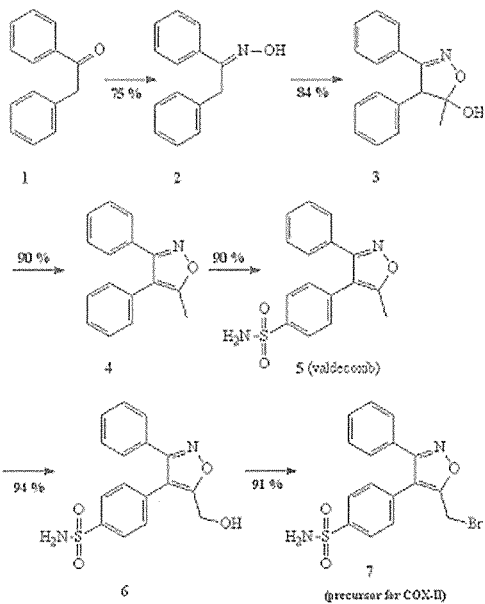
〈그림 2〉에서 화살표로 표시된 세 작용기 모두가 COX-II binding에, 작용기 B와 C는 COX-I binding에 대해 중요한 역할을 해준다. 그리고 COX-II에 선택적으로 binding하는 데는 작용기 C가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

## 2. 실험방법 및 결과

구조적으로 isoxazolyl ring을 포함하는 COX-II inhibitor(valdecoxib, 5)를 합성하고자 하였다.

표지반응을 위한 전구체(7)의 합성은 deoxybenzoin(1)을 출발물질로 하여 isoxazolyl ring의 형성 반응을 주요반응으로 하는 총 여섯 단계 반응에 걸쳐 44%의 비교적 높은 수율로 이루어졌다(Scheme. 1).

COX-II inhibitor에 대한 표지 반응은 그 구조에 상응하는 전구체(7)를 이용하여 F-18을 이용한 친 핵 치환반응(S<sub>N</sub>2 reaction)에 의해 이루어졌으며<scheme 2>, <table 1>에서 보여지는 것처럼 온도와 반응 시간에 대해 변화를 주어가며 표지 반응을 수행한 결과 125℃ 에서 5분간 반응을 수행하였을 경우에 (entry 10) 가장 좋은 결과를 얻을 수 있었다.



<Scheme 1. COX-II inhibitor의 합성을 위한 전구체의 합성>

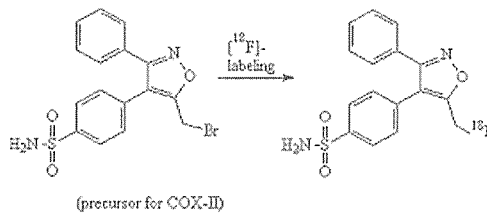
<Table 1. [F-18]F- 표지반응을 이용한 COX-II inhibitor의 합성\*>

Entry	Temp	Time	Yield(TLC yield)
1	80 °C	5 min	No reaction
2	80 °C	15 min	2 %
3	80 °C	30 min	20 %
4	95 °C	5 min	2 %

5	95 °C	15 min	5 %
6	95 °C	30 min	45 %
7	110 °C	5 min	15 %
8	110 °C	15 min	30 %
9	110 °C	30 min	55 %
10	125 °C	5 min	over 95 %
11	125 °C	15 min	over 95 %
12	125 °C	30 min	over 95 %

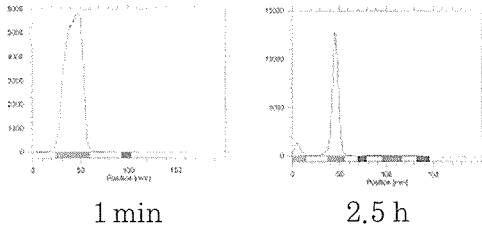
\* [F-18]F- 표지반응의 실험 절차

-4 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 가 용해된 0.4 mL 의 물에 10 mg의 Kryptofix 2.2.2가 용해된 0.4 mL의 CH<sub>3</sub>CN 용액을 첨가한다. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 와 Kryptofix가 혼합된 바이알을 완전히 건조시킨 후, 이 바이알에 COX-II inhibitor의 합성을 위한 전구체(7) 약 2-3 mg이 용해된 0.7 mL의 CH<sub>3</sub>CN용액을 취한다. 바이알의 마개를 완전히 돌려 막은 후, 125℃의 온도에서 5분간 반응을 수행한다.



<Scheme 2. COX-II inhibitor의 합성을 위한 친 핵 치환 불소 표지 반응>

이렇게 얻어진 [F-18]COX-II inhibitor는 HPLC를 이용하여 분리 및 정제하였으며, 혈청 내에서 안정성을 테스트 한 결과 매우 안정함을 확인하였다<그림 4>.



(그림 4) 표지화합물을 이용한 혈청 내에서의 안정성 테스트 (at 37 °C)

### 3. 결 론

[F-18]Fluorine을 이용한 표지 반응은 높

은 수율로 이루어졌다. [F-18]fluorine의 반감기를 고려하였을 때 [F-18]COX-II inhibitor가 47%의 수율로 얻어졌으며, 방사화학적 순도는 95% 이상이었다. 합성되어진 COX-II inhibitor는 혈청 내에서 아주 좋은 안정성을 보여주었으며, lipophilicity는 약 1.55의 값으로 얻어졌다.

이러한 실험 결과들로부터 합성되어진 COX-II inhibitor를 이용하여 동물 실험을 비롯한 생물학적 연구를 수행할 수 있을 것으로 기대어진다. **KRIA**

### [참고문헌]

1. Vane, J. R. Nature 1971, 231, 232.
2. Ferreira, S. H.; Moncada, S.; Vane, J. R. Nature 1971, 231, 237.
3. Vane, J. R.; Botting, R. M. Int. J. Tissue React. 1998, 20, 3.
4. Smith, W. L.; Dewitt, D. L.; Garavito, R. M. Annu. Rev. Biochem. 2000, 69, 145.
5. Kurumbail, R. G.; Stevens, A. M.; Gierse, J. K.; McDonald, J. J.; Stegeman, R. A.; Pak, J. Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J. M.; Penning, T. D.; Seibert, K.; Isakson, P. C.; Stallings, W. C. Nature 1996, 384, 644.
6. Norgard, B.; Pederson, L.; Johnsen, S. P.; Tarone, R. E.; McLaughlin, J. K.; Friis, S.; Sorensen, H. T. Aliment pharm. Therap. 2004, 19, 817.
7. Jashim Uddin et al; Bioorganic & medicinal chem. Lett., 2004, 14, 4911-4914.
8. 서영준, 분자세포 생물학 뉴스, 2001, 13(4), 8-17.
9. Erik F. J. de Vries.; Aren van Waarde.; Anne Rixt Buursma, MSc.; Willem Vaalburg. The J. Nucl Med, 2003, 44(10), 1700-1706.
10. Timothy J. McCarthy.; Ahmed U. Sheriff.; Matthew J. Graneto.; John J. Tally.; Michael J. Welch. J Nucl Med, 2002, 43, 117-124.
11. Santanu Chakraborty et al; Bioorganic & medicinal chem. Lett., 2004, 14, 4665-4670.