



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월22일
 (11) 등록번호 10-0898646
 (24) 등록일자 2009년05월13일

(51) Int. Cl.

C07C 309/73 (2006.01)

- (21) 출원번호 10-2002-7017468
- (22) 출원일자 2002년12월21일
 심사청구일자 2006년06월19일
 번역문제출일자 2002년12월21일
- (65) 공개번호 10-2004-0002384
- (43) 공개일자 2004년01월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2001/019750
 국제출원일자 2001년06월19일
- (87) 국제공개번호 WO 2002/00167
 국제공개일자 2002년01월03일

(30) 우선권주장

- 09/602,688 2000년06월23일 미국(US)
- 09/715,767 2000년11월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Drug Metabolism and Dispositon, 1993, 21(2), pp. 293-298
 Carcinogenesis, 1998, 19(1), pp. 87-91

전체 청구항 수 : 총 49 항

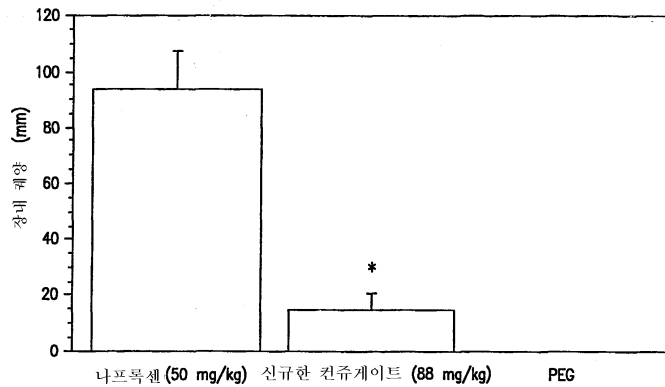
심사관 : 강영진

(54) 변형된 형태의 약학상 활성 제제 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 변형된 형태의 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)을 제공한다. 본 발명의 변형된 NSAID는 NSAID에서 전형적으로 관찰되는 부작용보다 훨씬 더 적게 발생하면서 치료상 유리한 NSAID를 제공하는 신종의 항염증 약물을 제공한다.

대표도 - 도1



(81) 지정국

국내특허 : 그라나다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 콜롬비아

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 X-L-Z의 화합물.

상기 식에서,

X는 나프록센이고,

L은 공유 결합 또는 W-R이고,

이 때 R은 공유 결합 또는 알킬렌, 시클로알킬렌, 헤테로시클릭, 옥시알킬렌, 알케닐렌, 아릴렌, 알크아릴렌 또는 아르알킬렌이고, 여기서 공유 결합 이외의 각각의 R은 비치환되거나 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환되고,

W는 에스테르 또는 역전된(reverse) 에스테르이며,

Z는 술폭시드, 술포네이트, 역전된 술포네이트, 술폰아미드, 역전된 술폰아미드, 술폰, 술포네이트 및 역전된 술포네이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 황-함유 관능기이고, 여기서 상기 황-함유 관능기는 비치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 히드로카르빌을 함유하고,

상기에서, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 황-함유 관능기가 술폭시드인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 황-함유 관능기가 술포네이트 또는 역전된 술포네이트인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 황-함유 관능기가 비치환된 방향족 술포네이트이거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 방향족 술포네이트이고, 상기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 방향족 술포네이트가 토실레이트 또는 브로실레이트인 화합물.

청구항 8

제5항에 있어서, 황-함유 관능기가 비치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 술포네이트이거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 술포네이트이고, 상기에서 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서, 알킬 술포네이트가 메실레이트 또는 트리플레이트인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, 황-함유 관능기가 술포인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서, 황-함유 관능기가 비치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 술포이거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 술포이고, 상기에서 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 술포이 메틸 술포 또는 에틸 술포인 화합물.

청구항 13

제10항에 있어서, 황-함유 관능기가 비치환된 방향족 술포이거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 방향족 술포이고, 상기에서 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 황-함유 관능기가 p-치환된 방향족 술포이고, 여기서 상기 p-치환기는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드 및 술푸릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기에서 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술포닐, 술포나미드

및 술폰릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 황-함유 관능기가 술폰아미드 또는 역전된 술폰아미드인 화합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 황-함유 관능기가 비치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 술폰아미드이거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술폰릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 C₁ 내지 C₁₀ 알킬 술폰아미드이고, 상기에서 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술폰릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 황-함유 관능기가 메틸 술폰아미드인 화합물.

청구항 18

제15항에 있어서, 황-함유 관능기가 비치환된 방향족 술폰아미드이거나, 또는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술폰릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환된 방향족 술폰아미드이고, 상기에서 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시는 히드록시, 알콕시, 메르캅토, 시클로알킬, 헤테로시클릭, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트, 술폰닐, 술폰아미드 및 술폰릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것인 화합물.

청구항 19

제18항에 있어서, 황-함유 관능기가 톨루엔 술폰아미드인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 황-함유 관능기가 술피네이트 또는 역전된 술피네이트인 화합물.

청구항 21

삭제

청구항 22

제약상 허용되는 담체 중에 제1항의 화합물을 포함하는, 동통, 관절염 또는 두통 치료용 제제.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 제약상 허용되는 담체가 고형분, 용액, 유액, 분산액, 미셀 또는 리포솜인 제제.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 제약상 허용되는 담체가 장용 피복정을 추가로 포함하는 것인 제제.

청구항 25

a) 최대 농도 (C_{max})를 비변형 나프록센에 비해 감소시키고,

b) 피검자에게 투여시 혈장내에서 나프록센의 치료 유효 농도를 유지하도록

화학적으로 변형된 제1항의 나프록센을 포함하는, 동통, 관절염 또는 두통 치료용 제약 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 화학적으로 변형된 나프록센의 C_{max} 가 비변형 나프록센에 비해 약 10% 내지 90% 감소된 것인 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 화학적으로 변형된 나프록센의 C_{max} 가 비변형 나프록센에 비해 약 20% 내지 80% 감소된 것인 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 화학적으로 변형된 나프록센의 C_{max} 가 비변형 나프록센에 비해 약 40% 내지 70% 감소된 것인 조성물.

청구항 29

제25항에 있어서, 화학적으로 변형된 나프록센의 C_{max} 가 투여시 COX1 효소의 IC_{50} 값 이하인 조성물.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

제25항에 있어서, 상기 화학적으로 변형된 나프록센이 무통증(analgesia)에 유용한 것인 조성물.

청구항 37

삭제

청구항 38

제1항의 화학적으로 변형된 나프록센을 포함하는, 피검자에게 투여시 혈장내에서 달성되는 나프록센의 최대 농도를 감소시키기 위한 동통, 관절염 또는 두통 치료용 제약 조성물.

청구항 39

피검자에게 투여시 혈장내에서 달성되는 최대 농도(C_{max})가 감소되도록 제1항의 화학적으로 변형된 나프록센을 포함하는, 나프록센의 생체내 조절된 방출을 위한 동통, 관절염 또는 두통 치료용 제약 조성물.

청구항 40

삭제

청구항 41

동통, 관절염 또는 두통 치료의 치료에 효과적이며 감소된 C_{max} 값을 갖는 제1항의 화학적으로 변형된 나프록센을 포함하는, 동통, 관절염 또는 두통 치료용 제약 조성물.

청구항 42

삭제

청구항 43

제41항에 있어서, 관절염 치료용 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 관절염이 류마티스 관절염 또는 골관절염인 조성물.

청구항 45

제41항에 있어서, 두통 치료용 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 두통이 편두통인 조성물.

청구항 47

삭제

청구항 48

제41항에 있어서, 동통 치료용 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 동통이 만성 동통인 조성물.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 동통이 수술후 동통인 조성물.

청구항 51

삭제

청구항 52

피검자에게 투여시 달성되는 C_{max} 값이 감소되도록 나프록센을 L 또는 Z (여기서, L 및 Z는 제1항에서 정의한 바와 같다)과 반응시키는 것을 포함하는, 부작용을 유발시키는 경향이 감소된 제1항의 변형된 나프록센의 제조 방법.

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

나프록센에, 치환된 또는 비치환된 히드록카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기 Z를 직접 공유 결합시키거나 또는 간접적으로 W-R-인 L을 통해 공유 결합시키는 것 (여기서, L, W, R 및 Z는 제1항에서 정의한 바와 같다)을 포함하는, 제1항의 보호된 형태의 나프록센의 제조 방법.

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

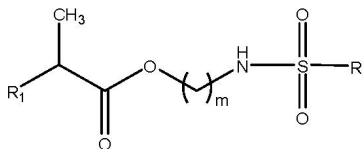
제1항의 화학적으로 변형된 나프록센을 포함하는, 동통, 관절염 또는 두통 치료용 제약 조성물.

청구항 61

삭제

청구항 62

하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,

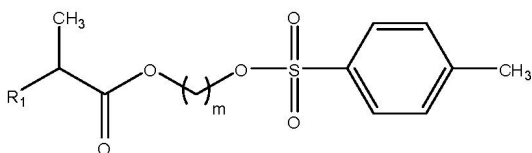
R₁은 나프록센이고,

R은 메틸, 파라-메틸벤젠 및 오르토-니트로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

m은 3이다.

청구항 63

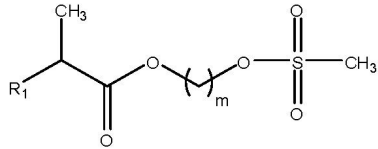
하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
 R_1 은 나프록센이고,
 m 은 2 내지 6이다.

청구항 64

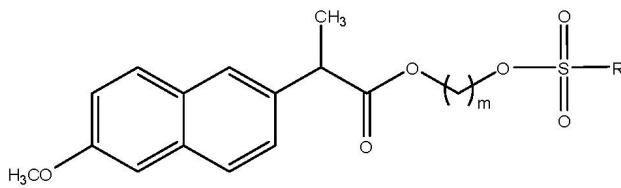
하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
 R_1 은 나프록센이고,
 m 은 3이다.

청구항 65

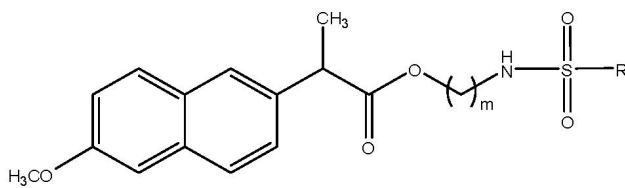
하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
 m 은 3이고,
 R 은 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.

청구항 66

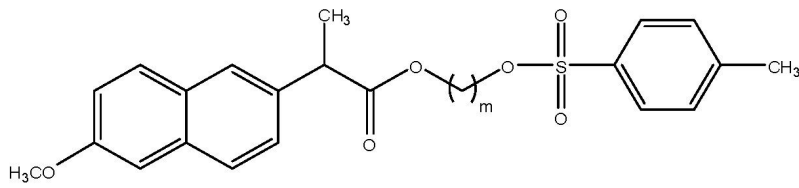
하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
 m 은 3이고,
 R 은 메틸, 파라-메틸벤젠 및 오르토-니트로벤젠으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

청구항 67

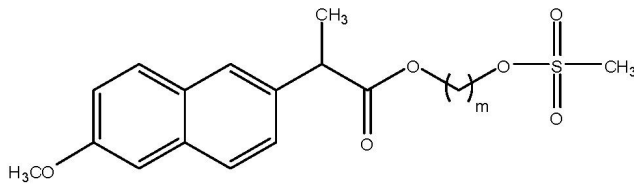
하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
m은 2 내지 6이다.

청구항 68

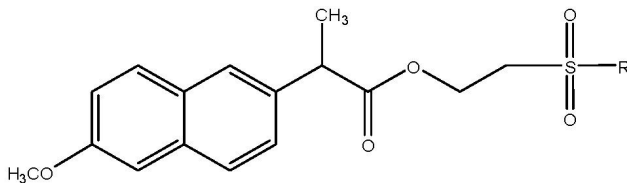
하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
m은 3이다.

청구항 69

하기 화학식을 갖는 화합물.



상기 식에서,
R은 메틸 또는 오르토-니트로벤젠이다.

청구항 70

제69항에 있어서, R이 CH₃인 화합물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 신규한 형태의 약학상 활성 제제, 및 그의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다. 본 발명의 특징 측면에 있어서, 본 발명의 방법은 변형된 형태의 1종 이상의 약학상 활성 제제로 병리 상태를 치료하고, 이로 인해 유발되는 부작용의 발생을 감소시키는 방법을 제공한다.

배경기술

<2> 현대 제약 기술의 도래에도 불구하고, 수많은 약물들은 여전히 이들의 잠재적인 치료 효과를 종종 제한하는 부적절한 독성을 갖고 있다. 예를 들어, 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)은 염증, 동통 및 고열의 치료에 광

범위하게 사용되는 화합물의 일종이지만, NSAID (예를 들어, 나프록센, 아스피린, 이부프로펜 및 케토프로펜)는 NSAID의 사용을 주로 제한하는 부작용인 위장내 궤양을 유발시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [J. L. Wallace, in Gastroenterol. 112:10001016 (1997); A. H. Soll et al., in Ann Intern Med. 114:307319 (1991); and J. Bjarnason et al., in Gastroenterol. 104:18321847 (1993)] 참조).

- <3> NSAID의 주요한 2 가지의 궤양 유발 작용은 (1) 위장관의 상피 자극 작용 및 (2) 위장내 프로스타글란딘 합성의 억제이다. 최근에, 위장관에 대한 손상을 감소시키는 신규한 NSAID의 설계 및 개발에 대한 다수의 전략들이 시도되었다. 그러나, 이러한 노력들은 크게 성공을 거두지 못했다. 예를 들어, NSAID의 국소 자극 특성을 감소시키도록 설계된 장용 피징 또는 서방성 제제는 천공 및 출혈을 포함하는 임상적으로 심각한 부작용의 발생을 감소시키는 데 효과적이지 못한 것으로 밝혀졌다 (예를 들어, 문헌 [D. Y. Graham et al., in Clin. Pharmacol. Ther. 38:6570 (1985); and J. L. Carson, et al., in Arch. Intern. Med., 147:10541059 (1987)] 참조).
- <4> 아스피린 및 다른 NSAID는 시클로옥시게나제(COX) 효소의 비-선택적 억제를 통하여 프로스타글란딘 합성을 차단함으로써 약리 효과를 나타내는 것으로 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [J. R. Van in Nature, 231:232235 (1971)] 참조). COX 효소에는 2가지 형태, 즉 COX1과 COX2가 있다. COX1은 위, 신장 및 혈소판을 포함하는 많은 조직에서 구조적으로 발현되는 반면, COX2는 염증 부위에서만 발현된다 (예를 들어, 문헌 [S. Kargan et al. in Gastroenterol., 111:445454 (1996)] 참조). COX1으로부터 유도된 프로스타글란딘은 위점막을 그대로 유지시키는 것을 포함하는 다수의 생리 효과가 있다.
- <5> COX1의 활성에 영향을 주지 않고 COX2만을 억제하는 NSAID를 개발하고자 하는 많은 시도들이 행해져 왔다 (예를 들어, 문헌 [J. A. Mitchell et al., in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:1169311697 (1993); and E. A. Meade et al., in J. Biol. Chem., 268:66106614 (1993)] 참조). 현재 시판되고 있는 COX2에 대한 현저한 선별성을 나타내는 몇종의 NSAID (예를 들어, 로페코시브 및 셀레코시브)가 있다 (예를 들어, 문헌 [E. A. Meade, supra.; K. Glaser et al., in Eur. J. Pharmacol. 281:107111 (1995) and Kaplan-Machlis, B., and Klostermeyer, BS in Ann Pharmacother. 33:979-88, (1999)] 참조). 이러한 약물들은 다른 시판용 NSAID에 비하여 위장내 독성을 감소시키는 것으로 나타났다.
- <6> 실험 데이터 뿐 아니라 유력한 임상 데이터에 기초하여, 높은 선택성 COX2 억제제의 개발이 차세대 항염증 약물을 개발하는 확실한 전략으로 생각된다. 그러나, COX1과 COX2의 생리 기능이 항상 잘 규정되는 것은 아니다. 이에, COX1 발현의 결과로서 생성된 프로스타글란딘도 또한 염증, 동통 및 고열의 원인일 수 있는 가능성이 있다. 다른 한편으로, COX2에 의해 생성된 프로스타글란딘은 분만의 개시와 유지 및 뼈 재흡수의 조절에 있어서 중요한 생리 기능을 수행하는 것으로 보이며 (예를 들어, 문헌 [D. M. Slater et al., in Am. J. Obstet. Gynecol., 172:7782 (1995); and Y. Onoe et al., in J. Immunol. 156:758764 (1996)] 참조), 이 경로의 억제가 항상 유리한 것은 아니다. 이러한 점을 고려해 볼 때, 높은 선택적 COX2 억제제는 표준 NSAID에서 관찰된 것 이상의 추가의 부작용을 일으킬 수 있으므로, 이러한 억제제가 매우 바람직하지는 않다.
- <7> 따라서, 비변형 형태의 약화상 활성 제제에 의해 야기되는 부작용의 발생과 비교하여, 부작용의 발생이 감소된 변형된 형태의 NSAID에 대한 당업계의 요구가 여전히 존재한다.
- <8> <발명의 간단한 설명>
- <9> 본 발명에 따라서, 본원에 기술되어 있는 바와 같이 NSAID를 변형시킴으로써 덧붙여진 보호 효과로 인하여 비변형 NSAID에서 전형적으로 관찰되는 부작용보다 부작용이 훨씬 적은 변형된 신종 NSAID를 제공한다.
- <10> 본 발명은
- <11> (i) NSAID의 자극 작용 (예를 들어, 접촉 자극) 감소,
- <12> (ii) 분자의 순 전하량의 감소 결과 약물, 특히 나프록센, 아스피린, 디클로페낙 및 이부프로펜과 같은 산성 NSAID의 조직 운반을 증대시킴으로써 유효 투여량을 도달하기 위해 운반되어야 하는 물질의 양을 감소시키고, 및
- <13> (iii) 피검자의 혈장내에서 NSAID의 치료 유효 농도를 유지하는 동시에, 비변형 NSAID에 비해 피검자에게 투여 시 달성되는 최대 농도(C_{max})의 감소
- <14> 중 하나 이상을 포함하는 본 발명의 변형된 NSAID의 다수의 잇점을 제공한다.

<15> 본 발명에 따라서, 본원에 기술되어 있는 변형된 NSAID가 변형된 NSAID에 추가된 변형된 기에서 분해되어 제약 상 활성 제제가 방출된다.

발명의 상세한 설명

<20> 본 발명에 따라서, NSAID가 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기와 직접적으로 또는 연결기 분자를 통하여 공유 결합된 변형된 NSAID를 포함하는 화합물을 제공한다. 본 발명의 화합물은 예를 들어, X-L-Z의 구조를 갖는다.

<21> 상기 식에서,

<22> X= 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID),

<23> L= 임의의 연결기/스페이서

<24> Z= 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황 함유 관능기.

<25> 본 발명에 따른 변형에 고려되는 NSAID는 아세트아미노펜 (타이레놀, 닥틸 등), 아스피린, 이부프로펜 (모트린, 아드빌, 루펜, 기타), 콜린 마그네슘 살리실레이트 (트리아세이트), 콜린 살리실레이트 (안트로판), 디클로페낙 (볼타렌, 카타플람), 디플루니살 (돌로비드), 에토돌락 (로딘), 페노프로펜 칼슘 (날폰), 플루르비프로펜 (안사이드), 인도메타신 (인도신, 인도메트, 기타), 케토프로펜 (오루디스, 오루바일), 카르프로펜, 인도프로펜, 케토틀락 트로메타민 (토라돌), 마그네슘 살리실레이트 (도언즈(Doan's), 마간, 모비딘, 기타), 메클로페나메이트 나트륨 (메클로펜), 메페남산 (레라판), 옥사프로진 (다이프로), 피록시캄 (켈텐), 나트륨 살리실레이트, 숀리다 (클리노릴), 톨메틴 (톨렉틴), 벨록시캄, 나부메톤, 나프록센, 로르녹시캄, 니메술리드, 인도프로펜, 레미펜존, 살살레이트, 티아프로펜산, 플루솔리드 등을 포함한다. 본 발명을 실시하는 데 사용되는 본 발명의 바람직한 NSAID는 나프록센, 아스피린, 이부프로펜, 플루르비프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 카르프로펜 등을 포함한다. NSAID가 아스피린인 경우, 황-함유 관능기 $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH_2S(O)CH_3$ 및 $-SCH_3$ 가 본 발명에서는 바람직하지 않다.

<26> 본 발명의 화합물은 NSAID를 황-함유 관능기와 직접 반응시키거나 또는 적합한 연결기 분자를 통하여 간접적으로 반응시키는 다양한 방법으로 용이하게 제조될 수 있다.

<27> 본 발명의 조성물의 성분은 다양한 연결기 (임의의 연결기 포함), 예를 들어, 에스테르 연결기, 디숀피드 연결기, 아마이드 연결기, 이민 연결기, 엔아민 연결기, 에테르 연결기, 티오에테르 연결기, 이미드 연결기, 설페이트 에스테르 연결기, 숀포네이트 에스테르 연결기, 숀폰 연결기, 숀폰아미드 연결기, 포스페이트 에스테르 연결기, 카보네이트 연결기, O-글리코시드 연결기, S-글리코시드 연결기 등을 사용하여 직접 또는 간접적으로 공유 결합된다. 이러한 연결기는 개시 물질들을 직접 반응시킴으로써, 또는 개시 물질 상에 적합한 관능기를 혼입시켜 반응 물질들을 커플링시킴으로써 당업계의 숙련자들에게 공지된 표준 합성 기술을 이용하여 달성할 수 있다.

<28> 본원에서 사용하는 것으로 고려되는 약학상 활성 제제가 적합한 관능기, 예를 들어, 히드록시, 아미노, 카르복시 등을 포함하는 경우, 2 개의 제제를 직접 연결하여 본 발명의 변형된 NSAID를 제조할 수 있다. 별법으로, NSAID는 2 개의 제제 간의 연결을 용이하게 하도록 관능화될 수 있다. 존재하는 경우, 연결기/스페이서 L은 -W-R- 구조를 갖는다.

<29> 상기 식에서,

<30> R은 임의로 존재하고, 존재하는 경우에는 알킬렌, 치환된 알킬렌, 시클로알킬렌, 치환된 시클로알킬렌, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 옥시알킬렌, 치환된 옥시알킬렌, 알케닐렌, 치환된 알케닐렌, 아릴렌, 치환된 아릴렌, 알크아릴렌, 치환된 알크아릴렌, 아르알킬렌 또는 치환된 아르알킬렌이고,

<31> W는 에스테르, 역전된(reverse) 에스테르, 티오에스테르, 역전된 티오에스테르, 아마이드, 역전된 아마이드, 포스페이트, 포스포네이트, 이민 또는 엔아민이다.

<32> 본 발명에 고려되는 관능기는 황 기재이다. 적합한 황-함유 관능기의 예로는 숀포네이트, 역전된 숀포네이트, 숀폰아미드, 역전된 숀폰아미드, 숀폰, 숀피네이트, 역전된 숀피네이트 등을 들 수 있다. 본 발명의 특정 측면에 있어서, 황-기재 잔기는 숀포네이트 또는 역전된 숀포네이트이다. 본 발명의 특히 바람직한 측면에 있어서, 숀포네이트는 토실레이트 또는 브로실레이트와 같은 임의로 치환된 방향족 숀포네이트이다.

<33> 본 발명에 고려되는 다른 바람직한 황-기재 관능기로는 숀폰을 들 수 있다. 숀폰이 임의로 치환된 알킬 또는

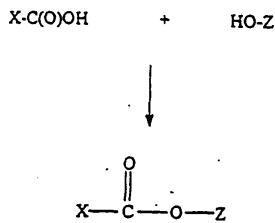
방향족 술폰인 것이 바람직하다.

- <34> 본 발명의 한 측면에 있어서, Z는 $-Y-S(O)_n-Y'-Q$ 를 갖는다.
- <35> 상기 식에서,
- <36> Y 및 Y'는 각각 임의로 존재하며, 존재하는 경우, 독립적으로 -O- 또는 -NR'-이고, 여기서 R'는 H 또는 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기이고, n은 1 또는 2이고, Q는 H 또는 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기이다.
- <37> 본원에서 사용된 "히드로카르빌"은 알킬, 치환된 알킬, 옥시알킬, 치환된 옥시알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 모노시클릭 헤테로시클릭, 치환된 모노시클릭 헤테로시클릭, 모노시클릭 방향족, 일치환된 모노시클릭 방향족 등을 포함한다.
- <38> 본원에서 사용된 "알킬"은 1 내지 20 개 이하, 바람직하게는 2 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 히드로카르빌 라디칼을 말하며, "치환된 알킬"은 히드록시, (저급 알킬기의) 알콕시, (저급 알킬기의) 메르캅토, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 할로젠, 트리플루오로메틸, 시아노, 니트로, 니트론, 아미노, 아미도, C(O)H, 아실, 옥시아실, 카르복실, 카르바메이트 술폰닐, 술폰아미드, 술푸릴 등에서 선택된 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알킬기를 포함한다.
- <39> 본원에서 사용된 "옥시알킬"은 잔기 -O-알킬 (여기서, 알킬이란 상기 정의된 바와 같음)을 말하며, "치환된 옥시알킬"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 옥시알킬기를 말한다.
- <40> 본원에서 사용된 "시클로알킬"은 약 3 내지 8 개 이하의 탄소 원자를 함유하는 시클릭 고리-함유 기를 말하며, "치환된 시클로알킬"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 시클로알킬을 말한다.
- <41> 본원에서 사용된 "헤테로시클릭"은 고리 구조의 일부로서 1종 이상의 헤테로원자 (예를 들어, N, O, S 등)를 함유하고, 3 내지 14 개 이하의 탄소 원자를 갖는 시클릭 (예를 들어, 고리-함유)기를 말하며, "치환된 헤테로시클릭"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 헤테로시클릭을 말한다.
- <42> 본원에서 사용된 "알케닐"은 1 개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 약 2 내지 12 개 이하의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌기를 말하며, "치환된 알케닐"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알케닐을 말한다.
- <43> 본원에서 사용된 "알키닐"은 1 개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고, 약 2 내지 12 개 이하의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌기를 말하며, "치환된 알키닐"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알키닐렌기를 말한다.
- <44> 본원에서 사용된 "모노시클릭 방향족"은 5 내지 7 개 이하의 탄소 원자를 갖는 방향족 기를 말하며, "일치환된 모노시클릭 방향족"은 상기 나타낸 바와 같은 치환기 중 1 개를 추가로 갖는 방향족 기를 말한다.
- <45> 본원에서 사용된 "알킬렌"은 1 내지 20 개 이하의 탄소 원자, 바람직하게는 2 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 2 가 히드로카르빌 라디칼을 말하며, "치환된 알킬렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알킬렌기를 포함한다.
- <46> 본원에서 사용된 "시클로알킬렌"은 약 3 내지 8 개 이하의 탄소 원자를 함유하는 시클릭 고리-함유 기를 말하며, "치환된 시클로알킬렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 시클로알킬렌기를 말한다.
- <47> 본원에서 사용된 "옥시알킬렌"은 잔기 -O-알킬렌- (여기서, 알킬렌은 상기 정의된 바와 같음)이고, "치환된 옥시알킬렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 옥시알킬렌기를 말한다.
- <48> 본원에서 사용된 "알케닐렌"은 1 개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고, 약 2 내지 12 개 이하의 탄소 원자를 갖는 2가 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌기이고, "치환된 알케닐렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알케닐렌기를 말한다.
- <49> 본원에서 사용된 "알키닐렌"은 1 개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖고, 약 2 내지 12 개 이하의 탄소 원자를 갖는 2가 직쇄 또는 분지쇄 히드로카르빌기이고, "치환된 알키닐렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알키닐렌을 말한다.
- <50> 본원에서 사용된 "아릴렌"은 6 내지 14 개 이하의 탄소 원자를 갖는 2가 방향족기이며, "치환된 아릴렌"은 상기

나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 아릴렌기를 말한다.

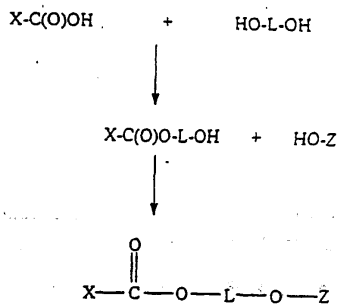
- <51> 본원에서 사용된 "알킬아릴렌"은 알킬-치환된 아릴렌기를 말하며, "치환된 알킬아릴렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 알킬아릴렌기를 말한다.
- <52> 본원에서 사용된 "아릴알킬렌"은 아릴-치환된 알킬렌기를 말하며, "치환된 아릴알킬렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 아릴알킬렌기를 말한다.
- <53> 본원에서 사용된 "아릴알케닐렌"은 아릴-치환된 알케닐렌기를 말하며, "치환된 아릴알케닐렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 아릴알케닐렌기를 말한다.
- <54> 본원에서 사용된 "아릴알키닐렌"은 아릴-치환된 알키닐렌기를 말하며, "치환된 아릴알키닐렌"은 상기 나타낸 바와 같은 1종 이상의 치환기를 추가로 갖는 아릴알키닐렌기를 말한다.
- <55> 본 발명에 따른 치료에서 고려되는 질환 및 상태는 염증성 및 감염성 질환, 예를 들어, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 과민성 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 허혈, 뇌허혈, 사이토킨의 투여, 사이토킨의 과발현, 궤양, 염증성 장질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 또는 크론병), 당뇨병, 관절염 (예를 들어, 류마티스 관절염 및 골관절염), 천식, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증, 간경화, 타가이식 거부증, 뇌척수염, 수막염, 채식염, 복막염, 맥관염, 림프구성 맥락수막염, 사구체신염, 포도막염, 회장염, 염증 (예를 들어, 간 염증, 직장 염증 등), 화상, 감염증 (예를 들어, 세균성, 바이러스성 및 기생충성 감염증), 혈액투석, 만성 피로 증후군, 졸증, 암 (예를 들어, 유방암, 악성흑색종, 암종 등), 심폐 바이패스, 허혈성/재관류 손상, 위염, 성인성 호흡 곤란 증후군, 악액질, 심근염, 자가면역 질환, 습진, 건선, 심부전, 심장병, 아테롬성동맥경화증, 피부염, 두드러기, 전신 홍반성 루프스, AIDS, AIDS 치매, 만성 신경퇴행성 질환, 동통 (예를 들어, 만성 동통 및 수술후 동통), 음경지속발기증, 남성성염증, 근위축성측삭경화증, 정신분열증, 우울증, 생리전 증후군, 불안증, 중독, 두통, 편두통, 헌팅턴병, 간질, 신경퇴행성 장애, 위장 운동 장애, 비만증, 과식증, 고상 종양 (예를 들어, 신경모세포종), 말라리아, 혈액암, 골수염증, 폐손상, 이식편대숙주질환, 두부손상, CNS 외상, 간염, 신부전, 간질환 (예를 들어, 만성 C형 간염), 약물-유발된 폐손상 (예를 들어, 파라쿼트), 중증 근무력증 (MG), 안질환, 혈관성형술 후 질환 (postangioplasty), 협착증, 협심증 또는 관상동맥 질환 등을 포함한다.
- <56> 본 발명의 한 실시양태에 따라서, NSAID를 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기에 공유 결합시키는 것을 포함하는 변형된 NSAID의 제조 방법을 제공한다. 생성된 화합물은 예를 들어, 에스테라제, 아미다제 또는 기타 적합한 효소에 의해서 화합물이 분해되는 경우에만 생물학적 활성을 방출시키는 잠재형 약학상 활성 제제를 제공한다.
- <57> 당업계 숙련자들에게 용이하게 인지되어 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 다양한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 반응식 1A 및 1B를 보면, NSAID에서 카르복실 잔기를 갖는 X는 황-함유 관능기와 직접적으로 (반응식 1A) 또는 연결기 분자를 통해 간접적으로 (반응식 1B) 반응할 수 있다.

반응식 1A



<58>

반응식 1B



- <59>
- <60> 일반적인 반응식을 사용하여, 광범위한 약학상 활성 제제로부터 본 발명의 변형된 NSAID를 제조할 수 있다. 예를 들어, 본원의 실시예 1 내지 59를 참조한다.
- <61> 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, 피검자에게 투여시 혈장내에서 치료 유효 농도를 유지시키면서, 비변형 NSAID에 비해 C_{max}를 감소시키는 것을 포함하는, NSAID를 피검자에게 투여함으로써 유발되는 부작용을 감소시키는 방법을 제공한다. C_{max}의 감소는 예를 들어, NSAID를 피검자에게 투여하기 전에 반응식 1A 및 1B에 나타낸 바와 같이 상기 NSAID를 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기와 공유 결합시킴으로써 달성한다.
- <62> 본 발명의 특정 실시양태에서, C_{max}는 비변형 NSAID에 비하여 약 10% 내지 90% 감소된다. 본 발명의 바람직한 실시양태에 있어서, C_{max}는 비변형 NSAID에 비하여 약 20% 내지 80% 감소된다. 가장 바람직한 실시양태에 있어서, C_{max}는 비변형 NSAID에 비하여 약 40% 내지 70% 감소된다.
- <63> 본 발명의 또다른 실시양태에 있어서, 피검자에게 투여시 혈장내에서 치료 유효 농도를 유지시키면서, 비변형 NSAID에 비해 C_{max}를 감소시키는 것을 포함하는, NSAID의 효능을 증대시키는 방법을 제공한다. 상기 NSAID의 증대된 효능은 예를 들어, 상기 NSAID에 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기를 공유결합시킴으로써 달성한다.
- <64> 본 발명의 추가의 또다른 실시양태에 있어서, 피검자에게 투여시 혈장내에서 치료 유효 농도를 유지시키면서, 비변형 NSAID에 비해 C_{max}를 감소시키는 것을 포함하는, 병리 상태의 치료를 위해 피검자에게 NSAID를 투여하는 개선된 방법을 제공한다. 개선은 예를 들어, 피검자에게 투여하기 전에, 상기 NSAID를 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기와 공유결합시킴으로써 달성한다.
- <65> 당업계의 숙련자들은 본원에 기술된 변형된 NSAID가 예를 들어, 경구, 정맥내, 피하, 비경구, 직장, 흡입 등의 다양한 방법으로 운반될 수 있음을 알고 있다.
- <66> 사용된 운반 방법에 따라서, 본원에서 사용을 고려하는 변형된 NSAID는 다양한 제약상 허용되는 형태로 운반될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 변형된 NSAID는 고형분, 용액, 유액, 분산액, 미셀, 리포솜 등의 형태로 운반될 수 있다.
- <67> 이에, 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, 상기 화합물을 경구 운반, 경피 운반, 정맥내 운반, 근육내 운반, 국소 운반, 비강 운반 등에 적합하게 하는 적합한 비히클 중에 본 발명의 변형된 NSAID를 포함하는 생리 활성 조성물(들)을 제공한다.
- <68> 본 발명의 제약 조성물은 고형분, 용액, 유액, 분산액, 미셀, 리포솜 등의 형태로 사용될 수 있으며, 생성된 조성물은 활성 성분으로서 본 발명의 1종 이상의 변형된 NSAID를 장용 또는 비경구용으로 적합한 유기 또는 무기 담체 또는 부형제와 혼합물로 함유한다. 본 발명의 변형된 NSAID는 예를 들어, 정제, 펠릿제, 캡슐제, 좌제, 용액제, 유액제, 현탁액제, 및 기타 용도에 적합한 임의의 다른 형태의 통상적인 무독성 제약상 허용되는 담체와 함께 배합될 수 있다. 사용될 수 있는 담체는 고체, 반고체 또는 액체 형태로 제제의 제조에 사용하기에 적합한 글루코스, 락토스, 아카시아검, 젤라틴, 만니톨, 전분, 페이스트, 마그네슘 트리실리케이트, 활석, 옥수수 전분, 케라틴, 콜로이드성 실리카, 감자 전분, 우레아, 중쇄 지방의 트리글리세리드, 텍스트란 및 기타 담체를

포함한다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제 및 착색제 및 향료가 사용될 수 있다. 본 발명의 변형된 NSAID는 진행 상태 또는 질병 상태에 원하는 효과를 제공하기에 충분한 양으로 제약 조성물에 포함된다.

<69> 본 발명의 변형된 NSAID를 함유하는 제약 조성물은 예를 들어, 정제, 트로키제, 로젠지제, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 산제 또는 과립제, 유액제, 경질 또는 연질 캡슐제, 또는 시럽 또는 엘릭시르제로서 경구적으로 사용하기에 적합한 형태일 수 있다. 경구용 조성물은 제약 조성물의 제조시 당업계에 공지된 임의의 방법에 따라서 제조할 수 있으며, 상기 조성물은 제약상 효과적이고(elegant) 맛이 좋은 제제를 제공하기 위하여, 슈크로스, 락토스 또는 사카린 등의 감미제, 페퍼민트, 윈터그린유 또는 체리유 등의 향신제, 착색제 및 방부제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 제제를 함유할 수 있다. 본 발명의 변형된 NSAID를 무독성 제약상 허용되는 부형제와 함께 함유하는 정제도 또한 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 사용되는 부형제는 예를 들어, (1) 탄산칼슘, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제, (2) 옥수수 전분, 감자 전분 또는 알긴산 등의 과립화제 및 봉해제, (3) 트라가칸트 검, 옥수수 전분, 젤라틴 또는 아카시아 등의 결합제 및 (4) 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석 등의 윤활제일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 또는 공지된 기술에 따라서 코팅되어 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시켜 더욱 장 기간 동안 지연된 작용을 제공할 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 등의 지연 방출성 물질이 사용될 수 있다. 또한, 이들은 미국 특허 제4,256,108호, 동 제4,160,452호 및 동 제4,265,874호에 기술된 기술로 코팅되어 조절 방출용 삼투 치료 정제를 제조할 수 있다.

<70> 몇몇의 경우에, 경구용 제제는 경질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있으며, 본 발명의 변형된 NSAID는 불활성 고상 담체, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된다. 또한, 이들은 연질 젤라틴 캡슐의 형태일 수 있으며, 본 발명의 변형된 NSAID는 물 또는 오일 배지, 예를 들어, 땅콩유, 액상 파라핀 또는 올리브유와 혼합된다.

<71> 제약 조성물은 멸균 주사용 현탁액의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 공지된 방법으로 제제화될 수 있다. 또한, 멸균 주사용 제제는 무독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 멸균, 고정유는 용매 또는 현탁액 배지로서 편리하게 사용된다. 이러한 목적상, 합성 모노- 또는 디글리세리드, 지방산 (올레산 포함), 참깨유, 코코넛유, 땅콩유, 면화씨유 등의 천연 식용유 또는 에틸 올레이트 등의 합성 지방 비히클 등을 포함하는 임의의 블랜드 고정유가 사용될 수 있다. 완충액, 방부제, 항산화제 등이 필요한 경우 혼합될 수 있다.

<72> 본 발명을 실시하는 데 사용하는 것으로 고려되는 본 발명의 변형된 NSAID는 또한 약물의 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜의 합성 글리세리드 에스테르 등의 적합한 무자극성 부형제와 함께 본 발명의 변형된 NSAID를 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 통상적인 온도에서는 고체이나, 직장의 강(cavity)에서는 액화되고(거나) 용해되어 약물을 방출한다.

<73> 개별 피검자는 증상의 중증도 및 각 약물이 독특한 치료 특성 등의 다양한 변수를 가질 수 있기 때문에, 각 피검자에게 사용되는 정확한 투여 방식 및 투여량은 전문의사의 처방에 따라야 한다.

<74> 일반적으로, 본원에 기술된 바와 같이 사용되는 본 발명의 변형된 NSAID의 투여량은 피검자의 체중 1 kg 당 약 0.01 mmol/시간 내지 약 0.5 mmol/시간의 범위이다. 전형적인 일일 투여량은 일반적으로 체중 1 kg 당 약 10 µg 내지 약 100 mg 이하, 바람직하게는 50 µg 내지 10 mg 이하이며, 하루에 4 회 이하로 투여될 수 있다. 일일 정맥내 투여량은 체중 1 kg 당 약 1 µg 내지 약 100 mg, 바람직하게는 10 µg 내지 10 mg이다.

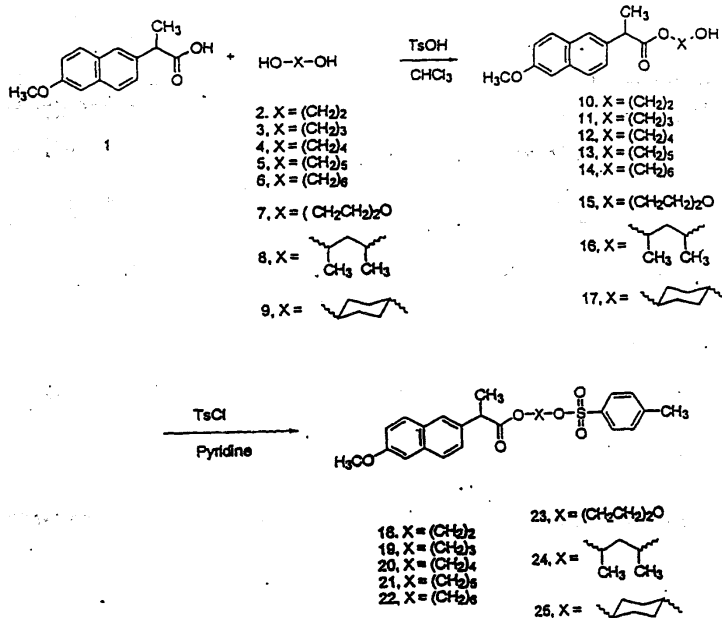
<75> 본 발명의 또다른 실시양태에 따라서, 피검자에게 투여시 혈장내에서 치료 유효 농도를 유지시키면서, 비변형 NSAID에 비해 C_{max} 를 감소시키는 것을 포함하는 점이 개선된, NSAID를 투여하여 병리 상태를 겪고 있는 피검자를 치료하기 위한 개선된 방법을 제공한다. 개선은 예를 들어, 피검자에게 투여하기 전에, 상기 NSAID를 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기와 공유결합시킴으로써 달성한다.

<76> 이에, 병리 상태를 앓고 있는 피검자의 치료를 위한 본 발명의 방법은 피검자에게 투여시 혈장내에서 치료 유효 농도를 유지시키면서 비변형 NSAID에 비해 C_{max} 를 감소시키도록 변형된 유효량의 변형된 약학상 활성 제제(여기서, 이 제제는 NSAID이고, 상기 상태들의 치료에 효과적임)를 피검자에게 투여하는 것을 포함한다. 변형은 예를 들어, NSAID를 임의로 치환된 히드로카르빌 잔기를 함유하는 황-함유 관능기와 공유 결합시킴으로써 달성한다.

<77> 이제, 본 발명을 하기의 비제한적 실시예를 참고로 하여 더욱 상세하게 설명할 것이다.

<78> 실시예 1 내지 8에 기술된 합성을 반응식 2에 도시했다.

반응식 2



<79>

실시예

<80> **실시예 1**

<81> **화합물 10** (반응식 2). CHCl₃ 중 나프록센 1 (23 g, 0.1 mol), 에틸렌 글리콜 2 (27.9 ml, 0.5 mol) 및 톨루엔술포산 (TsOH) (1.27 g, 6.7 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 환류로 가열하였다. 반응 용액을 물, 10% Na₂CO₃ 용액 및 물로 세척하였다. 유기층을 건조시키고 (Na₂SO₄) 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 및 헥산으로 부터의 결정화에 의해 정제하여 화합물 10 25.7 g (94%)을 백색 결정으로 수득하였다;

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.59 (d, 3H), 1.62 (br, 1H, ex D₂O), 3.74 (t, 2H), 3.90 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.21 (t, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.69 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.7, 45.6, 55.5, 61.4, 66.6, 105.8, 119.3, 126.1, 126.2, 127.5, 129.1, 129.5, 133.9, 135.7, 157.9, 175.2; MS (ESI) m/z 273 (M-1).

<82>

<83> **화합물 18** (반응식 2). 피리딘 100 ml 중 화합물 10 (24.5 g, 89 mmol)의 용액에 토실 클로라이드 (TsCl) (34.1 g, 179 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 0 °C에서 2시간 30분 동안 교반시켰다. 이어서 반응 용액을 물 300 ml에 부은 후 에테르 200 ml을 첨가하였다. 층을 분리시키고 유기상을 물 (300 × 5)로 세척하고 건조시켰다 (NaSO₄). 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 용출제로 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 황색 오일 35.1 g (92%)을 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55(d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.91 (q, 1H), 4.18 (m, 4H),

7.12 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 (m, 4H); MS (ESI) m/z 429 (M+1).

<84>

<85> **실시예 2**

<86> **화합물 11** (반응식 2). 화합물 11을 나프록센 1 및 1,3-프로판디올 3을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 생성된 화합물 11을 디클로로메탄 및 헥산으로부터 결정화하여 92% 수율로 정제하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.59 (d, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.87 (br, 1H, D_2O ex), 3.53 (t, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.23 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.41 (q, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.6, 31.8, 45.7, 55.5, 59.2, 61.9, 77.0, 77.2, 77.5, 105.8, 119.2, 126.1, 126.3, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 135.7, 157.8, 175.3; and MS (ESI) m/z 289.4 (M+1).

<87>

<88> **화합물 19** (반응식 2). 화합물 19를 화합물 11 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 19를 에테르 및 헥산으로부터 결정화하여 95% 수율로 정제하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.54 (d, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.79 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.15 (q, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.5, 21.8, 28.4, 45.5, 55.5, 60.6, 66.9, 105.8, 119.2, 126.0, 126.3, 127.4, 128.0, 129.1, 129.5, 130.1, 133.1, 133.9, 135.6, 145.0, 157.9, 174.5; MS (ESI) m/z 421.1 (M-1).

<89>

<90> **실시예 3**

<91> **화합물 12** (반응식 2). 화합물 12를 나프록센 1 및 1,4-부탄디올 4를 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 12를 디클로로메탄 및 헥산으로부터 결정화하여 90% 수율로 정제하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.48 (m, 2H), 1.59 (d, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.85 (s, 1H, D_2O , ex), 3.52 (t, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.66-7.7 (m, 3H); MS (ESI) m/z 325.4 (M+ Na).

<92>

<93> **화합물 20** (반응식 2). 화합물 20을 화합물 12 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 20을 에테르 및 헥산으로부터 결정화하여 93% 수율로 정제하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.55 (d, 3H), 1.53-1.62 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 3.82 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.75 (d, 2H); MS (ESI) m/z 457.5 (M+1).

<94>

<95> **실시예 4**

<96> **화합물 13** (반응식 2). 화합물 13을 나프록센 1 및 1,5-펜탄디올 5를 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 고진공하에서 증발시켜 화합물 13을 정량적인 수율로 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 21을 제조하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.28 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 1.59 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.40 (q, 1H), 7.66-7.70 (m, 3H); MS (ESI) m/z 317.5 (M+1).

<97>

<98> **화합물 21** (반응식 2). 화합물 21을 화합물 13 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 21을 에테르 및 헥산으로부터 결정화하여 95% 수율로 정제하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 4H), 1.59 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.84 (q, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (t, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.32 (q, 2H), 7.39 (q, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.75 (d, 2H); MS (ESI) m/z 471.7 (M+1).

<99>

<100> **실시예 5**

<101> **화합물 14** (반응식 2). 화합물 14를 나프록센 1 및 1,6-헥산디올 6을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 증발시켜 화합물 14를 고체로 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 22를 제조하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.24 (m, 4H), 1.43 (m 2H), 1.56 (d, 3H), 1.54 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.85 (q, 1H), 4.01 (m, 2H), 7.10-7.15 (m 2H), 7.40 (q, 1H), 7.66-7.70 (m, 3H); MS (ESI) m/z 331.7 (M+1).

<102>

<103> **화합물 22** (반응식 2). 화합물 22를 화합물 14 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 22를 용출제로 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 22를 얻은 황색 오일로 수득하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.12 -1.22 (m, 4H), 1.46-1.52 (m, 4H), 1.57 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.84 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 7.11-7.77 (m, 10H); MS (ESI) m/z 485.6 (M+1).

<104>

<105> **실시예 6**

<106> **화합물 15** (반응식 2). 화합물 15를 나프록센 1 및 디(에틸렌 글리콜) 7을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 증발시켜 화합물 15를 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 23을 제조하였다;

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58 (d, 3H), 1.93 (br, 1H, D_2O ex), 3.43 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.89 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.70 (t, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.7, 45.6, 55.5, 61.8, 64.0, 69.2, 72.4, 76.9, 77.2, 77.5, 105.7, 119.2, 126.2, 126.4, 127.3, 129.0, 133.9, 135.7, 157.9, 174.8; MS(ESI) m/z 319.3 (M+1).

<107>

<108> **화합물 23** (반응식 2). 화합물 23을 화합물 15 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 23을 용출제로 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 화합물을 93% 수율의 얻은 황색 오일로 수득하였다.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58 (d, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.48(m, 2H), 3.84 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.94 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 7.10-7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 18.6, 21.8, 45.5, 55.5, 63.9, 68.7, 69.27, 69.27, 105.8, 119.2, 126.2, 126.4, 127.4, 128.1, 129.0, 129.4, 129.9, 133.9, 145.0, 157.9, 174.7; MS (ESI) m/z 473.4 (M+1).

<109>

<110> **실시예 7**

<111> **화합물 16** (반응식 2). 화합물 16을 나프록센 1 및 1,3-펜탄디올 8을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 증발시켜 32% 수율로 화합물 15를 수득하였다. 상기 화합물을 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 24를 제조하였다; $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 및 MS는 화합물 16의 구조와 일치하였다.

<112> **화합물 24** (반응식 2). 화합물 24를 화합물 16 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 24를 용출제로 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 화합물을 82% 수율의 옅은 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR, ¹³C NMR 및 MS는 화합물 24의 구조와 일치하였다.

<113> **실시예 8**

<114> **화합물 17** (반응식 2). 화합물 17을 나프록센 1 및 1,4-시클로헥산디올 8을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 증발시켜 화합물 17을 수득하였다. 화합물 17을 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 25를 제조하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.45

(m, 6H), 1.56 (d, 3H), 1.80-1.98 (m, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.82 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 7.11 m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.65-7.70 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.7, 28.2, 28.5, 32.1, 32.2, 45.9, 55.5, 68.9, 72.0, 76.9, 77.2, 77.5, 105.8, 119.1, 126.0, 126.4, 127.2, 129.1, 129.5, 133.8, 136.1, 157.8, 174.4; MS (ESI) m/z 351.4 (M + Na).

<115>

<116> **화합물 25** (반응식 2). 화합물 25를 화합물 17 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 25를 용출제로 디클로로메탄을 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 상기 화합물을 93% 수율의 옅은 황색 오일로 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50-1.84 (m, 11H), 2.43 (s, 3H), 3.80 (q, 1H), 3.92 (s, 3H),

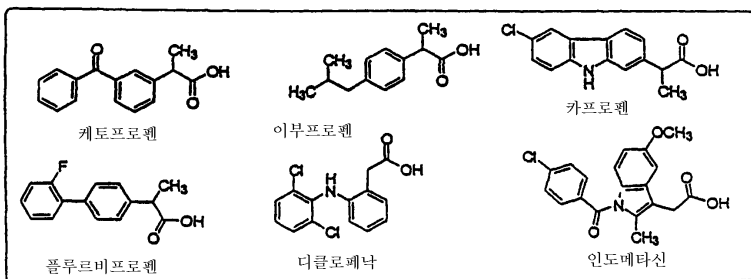
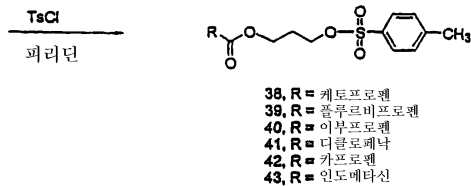
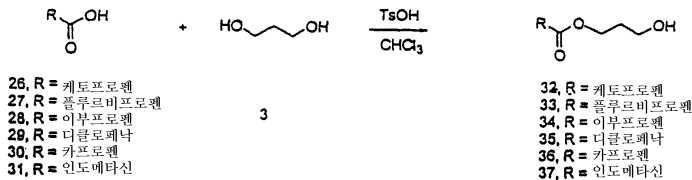
4.51 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.10-7.15 (m 2H), 7.26-7.39 (m, 3H), 7.61-7.75 (m, 5H);

MS (ESI) m/z 483.5 (M+H).

<117>

<118> 실시예 9 내지 14에 기재된 합성법을 하기 반응식 3에 나타냈다.

반응식 3



<119>

<120> 실시예 9

<121> **화합물 32** (반응식 3). 화합물 32를 케토프로펜 26 및 1,3-프로판디올 (3)을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 32를 용출제로 200:1 CH₂Cl₂/MeOH를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 50% 수율로 화합물 32를 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (d, 3H), 1.82 (m 3H, 1H, D₂O ex), 3.58 (m, 2H), 3.82(m, 1H), 4.25 (m 2H), 7.44-7.82 (m, 9H); MS (ESI) m/z 313.5 (M+H).

<122>

<123> **화합물 38** (반응식 3). 화합물 38을 화합물 32 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 38을 용출제로 CH₂Cl₂를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 38을 81% 수율의 무색 오일로 수득하였다;

¹H

NMR (CDCl₃) δ 1.49 (d, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.72 (q, 1H), 4.01 (t, 2H), 4.12 (m, 2H), 7.31-7.78 (m, 13H); MS (ESI) m/z 467.3 (M+H).

<124>

<125> 실시예 10

<126> **화합물 33** (반응식 3). 화합물 33을 플루르비프로펜 (27) 및 1,3-프로판디올 3을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 증발시켜 정량적인 수율로 화합물 33을 수득하였다. 화합물 33을 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 39를 제조하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.54 (d, 3H), 1.79 (t, 1H, D₂O ex), 1.85 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.76 (q, 1H), 4.27 (t, 2H), 7.11-7.16(m, 2H), 7.35-7.46 (m, 4H), 7.54 (d, 2H); MS (ESI) m/z 325.4 (M+Na).

<127>

<128> **화합물 39** (반응식 3). 화합물 39를 화합물 33 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 39를 에테르/헥산 시스템으로부터 결정화하여 79% 수율로 정제하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.50 (d, 3H), 1.96 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.68 (q, 1H), 4.03 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.25-7.54 (m, 8H), 7.76 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.4, 21.8, 28.4, 45.0, 50.8, 66.9, 115.2, 115.5, 123.68, 123.7, 127.9, 128.0, 129.2, 130.1, 131.0, 133.1, 135.6, 141.75, 141.8, 145.1, 158.9, 160.9, 173.9; MS (ESI) m/z 479.4 (M+Na).

<129>

<130> 실시예 11

<131> **화합물 34** (반응식 3). 화합물 34를 이부프로펜 28 및 1,3-프로판디올 3을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 반응 용액을 물로 세척한 후 반응 용매를 증발시켜 화합물 34를 정량적인 수율로 수득하였다. 화합물 34를 추가로 정제하지 않고 사용하여 화합물 40을 제조하였다;

¹H

NMR (CDCl₃) δ 0.89 (d, 6H), 1.49 (d, 3H), 1.79 (t, 2H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.95 (t, 1H, D₂O ex), 2.45 (d, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.71 (q, 1H), 4.22 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.26 (d, 2H).

<132>

<133> **화합물 40** (반응식 3). 화합물 40을 화합물 34 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 40을 에테르/헥산 시스템으로부터의 결정화에 의해 정제하여 96% 수율로 백색 고체를 수득하였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 0.89 (d, 6H), 1.44 (d, 3H), 1.81-1.92 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.61 (q, 1H), 3.99 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.78 (d, 2H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 18.46, 21.80, 22.54, 28.39, 30.32, 45.16, 60.39, 66.92, 127.23, 128.04, 129.50, 130.03, 133.12, 137.68, 140.76, 145.00, 174.54; MS (ESI) m/z 441.5 (M + Na).

<134>

<135> 실시예 12

<136> **화합물 35** (반응식 3). 화합물 35를 디클로페낙 29 및 1,3-프로판디올 3을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 화합물 35를 용출제로 200:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 35를 56% 수율의 백색 고체로 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.89 (m, 3H, 1H $\text{D}_2\text{O ex}$), 3.66 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.31 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.87 (br, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.34 (d, 2H); MS (ESI) m/z 376.3 (M+Na).

<137>

<138> **화합물 41** (반응식 3). 화합물 41을 화합물 35 및 TsCl 을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 41을 용출제로 CH_2Cl_2 를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 41을 얻은 황색 오일로 수득하였고 수율은 89%였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 2.02 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.78 (d, 2H); MS (ESI) m/z 508.3 (M).

<139>

<140> 실시예 13

<141> **화합물 36** (반응식 3). 화합물 36을 카프로펜 30 및 1,3-프로판디올 3을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 화합물 36을 용출제로 200:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 36을 54% 수율의 무색 오일을 수득하였다.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.59 (d, 3H), 1.74 (br, 1H, $\text{D}_2\text{O ex}$), 1.80 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.88 (q, 1H), 4.22-4.28 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.94-7.98 (m, 2H), 8.14 (br, 1H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 18.99, 31.84, 46.17, 59.42, 62.10, 109.70, 111.79, 119.79, 120.21, 120.87, 121.92, 124.49, 125.22, 126.09, 138.24, 139.37, 140.55, 175.39; MS (ESI) m/z 332.2 (M+H).

<142>

<143> **화합물 42** (반응식 3). 화합물 42를 화합물 36 및 TsCl 을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 42를 용출제로 CH_2Cl_2 를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 42를 끈적한 오일로 수득하고 수율은 90%였다;

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.55 (d, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 3.97 (t, 2H), 4.09-4.18 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.21(d, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.38 (s, 1H)7.65 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR (CDCl}_3)$ δ 18.83, 21.77, 28.32, 46.08, 60.59, 57.04, 109.97, 111.97; 119.58, 120.06, 120.69, 121.77, 124.38, 125.00, 125.99, 127.95, 129.22, 130.06, 132.90, 138.38, 139.19, 140.69, 145.15, 174.59; MS (ESI) m/z 486.3 (M + H).

<144>

<145> 실시예 14

<146> **화합물 37** (반응식 3). 화합물 37을 인도메타신 31 및 1,3-프로판디올 3을 사용하여 화합물 10의 제조에 대해

상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 화합물 37을 용출제로 200:1; 100:1 CH₂Cl₂/MeOH를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 37을 49% 수율의 옅은 황색 오일로 수득하였다. ¹H NMR, ¹³C NMR 및 MS는 화합물 37의 구조와 일치하였다.

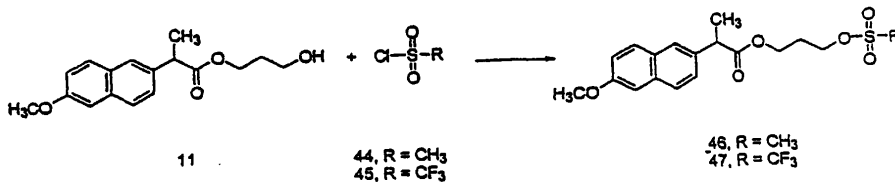
<147> **화합물 43** (반응식 3). 화합물 43을 화합물 37 및 TsCl을 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 43을 용출제로 헥산/에틸 아세테이트 (3:1)을 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 43을 옅은 황색 오일로 수득하였고 수율은 71%였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.97 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.05 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 6.66-6.68 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.75 (d, 2H); MS (ESI) m/z 592.0 (M + Na).

<148>

<149> 실시예 15 및 16에 기재된 합성법을 하기 반응식 4에 나타냈다.

반응식 4



<150>

<151> **실시예 15**

<152> **화합물 46** (반응식 4). 화합물 46을 화합물 11 및 44를 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 화합물 46을 에테르/헥산 시스템으로부터 결정화하여 화합물 46을 백색 고체로 수득하였다. 수율은 95%였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 3.87 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.18 (t, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.66-7.71 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.46, 28.55, 37.03, 45.56, 55.47, 55.50, 60.38, 66.36, 105.75, 119.32, 126.09, 126.27, 127.44, 129.06, 129.41, 133.89, 135.68, 157.91, 174.59; MS (ESI) m/z 388.5 (M + Na).

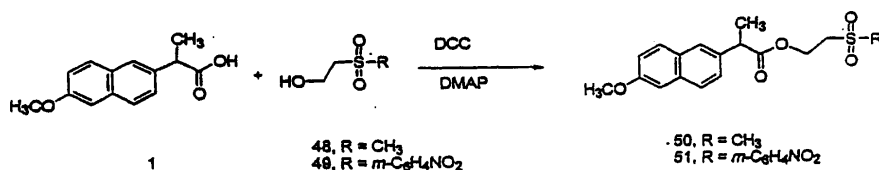
<153>

<154> **실시예 16**

<155> **화합물 47** (반응식 4). 화합물 47을 화합물 11 및 화합물 45를 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 상기 화합물을 결정화로 정제하고 수율은 70 내지 90%였다. ¹H NMR, ¹³C NMR 및 MS는 화합물 47의 구조와 일치하였다.

<156> 실시예 17 및 18에 기재된 합성법을 하기 반응식 5에 나타냈다.

반응식 5



<157>

<158> **실시예 17**

<159> **화합물 50** (반응식 5). 나프록센 1 (1.15 g, 5 mmol), 화합물 48 (0.62 g, 5 mmol) 및 디메틸아미노 피리딘 (DMAP) (0.12 g, 1 mmol)의 용액에 0 °C의 디시클로헥실디카르보디이미드 (DCC) (1.03 g, 5 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 1시간 30분 동안 교반시켰다. 반응 후, 고체를 여과 제거하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에테르로 세척하여 화합물 50 1.4 g (83%)을 백색 고체로 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.70 (m, 2H); MS (ES) m/e 358.2 (M+Na).

<160>

<161> **실시예 18**

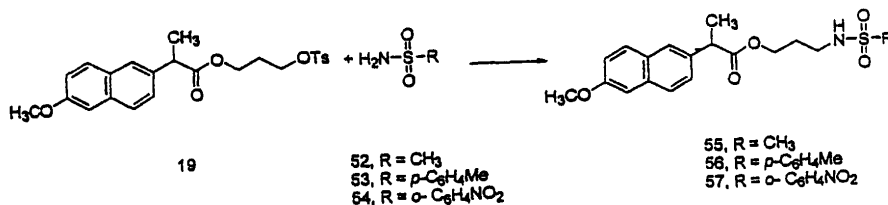
<162> **화합물 51** (반응식 5). 화합물 51을 화합물 1 (1.15 g, 5mmol) 및 49 (1.16 g, 5 mmol)를 사용하여 화합물 50의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 상기 화합물을 용출제로 1:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 51 0.91 g을 얻은 황색 오일로 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.45 (d, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.59 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.47 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.65 (t, 2H), 8.06 (q, 1H), 8.28 (q, 1H), 8.68 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.8, 45.2, 55.4, 55.5, 57.9, 105.8, 123.6, 125.9, 127.5, 128.4, 129.0, 129.3, 130.8, 133.7, 133.9, 134.9, 141.5, 148.4, 158.0, 174.0.

<163>

<164> 실시예 19 내지 21에 기재된 합성법을 하기 반응식 6에 나타냈다.

반응식 6



<165>

<166> **실시예 19**

<167> **화합물 55** (반응식 6). 디메틸 포름아미드 (DMF) 50 ml 중 화합물 19 (2.2 g, 5 mmol), 화합물 52 (0.57 g, 6 mmol) 및 K₂CO₃ (3.45 g, 25 mmol)의 혼합물을 1 주 동안 교반시켰다. 반응 용액을 물 100 ml에 붓고 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기상을 물 (50 × 5)로 세척하고 건조시켰다 (Na₂SO₄). 용매를 증발시키고 잔류물을 용출제로 3:1 헥산/에틸 아세테이트를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 55 0.3 g (16%)을 얻은 황색 오일로 수득하였다;

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60 (d, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.87 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.14-7.16 (q, 1H), 7.32-7.35 (q, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.67-7.71 (m, 2H); MS (ESI) m/z 358.2 (M + Na).

<168>

<169> **실시예 20**

<170> **화합물 56** (반응식 6). 화합물 56을 화합물 19 및 화합물 53을 사용하여 화합물 55의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 상기 화합물을 용출제로 CH₂Cl₂를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 56을 얻은 황색 오일 (33%)로 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.54 (d, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.80 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 7.07-8,10 (m, 10H); MS (ESI) m/z 442.3 (M + H).

<171>

<172>

실시예 21

<173>

화합물 57 (반응식 6). 화합물 57을 화합물 19 및 화합물 54를 사용하여 화합물 55의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 상기 화합물을 용출제로 CH₂Cl₂를 사용하는 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 57을 얻은 황색 오일 (11%)로 수득하였다.

¹H NMR

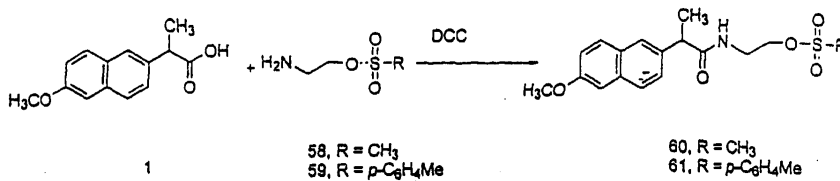
(CDCl₃) δ 1.55 (d, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 7.07-7.93 (m, 10H); MS (ESI) m/z 473.4 (M + H).

<174>

<175>

실시예 22 및 23에 기재된 합성법을 하기 반응식 7에 나타냈다.

반응식 7



<176>

<177>

실시예 22

<178>

화합물 60 (반응식 7). 화합물 60을 나프록센 1 및 화합물 58을 사용하여 화합물 50의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 상기 화합물을 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 75 내지 95% 수율로 화합물 60을 수득하였다.

<179>

실시예 23

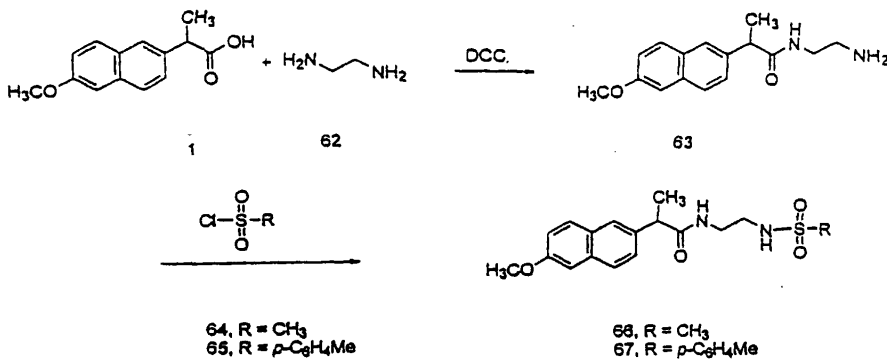
<180>

화합물 61 (반응식 7). 화합물 61을 나프록센 1 및 화합물 59를 사용하여 화합물 50의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 상기 화합물을 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 75 내지 95% 수율로 화합물 61을 수득하였다.

<181>

실시예 24 및 25에 기재된 합성을 하기 반응식 8에 약술하였다.

반응식 8



<182>

<183>

실시예 24

<184>

화합물 63 (반응식 8). 화합물 63을 나프록센 1 및 화합물 62를 사용하여 화합물 50의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다. 반응 후, 상기 화합물을 실리카겔 칼럼의 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 75 내지

95% 수율로 화합물 63을 수득하였다.

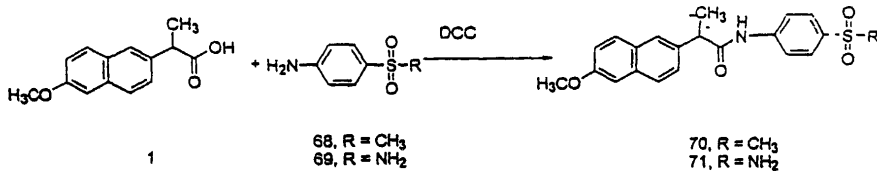
<185> **화합물 66** (반응식 8). 화합물 66을 화합물 63 및 화합물 64를 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다.

<186> **실시예 25**

<187> **화합물 67** (반응식 8). 화합물 67을 화합물 63 및 화합물 65를 사용하여 화합물 18의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다.

<188> 실시예 26 및 27에 기재된 합성법을 하기 반응식 9에 나타냈다.

반응식 9



<189>

<190> **실시예 26**

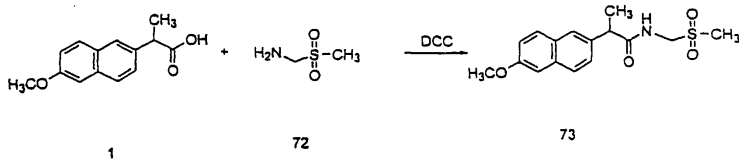
<191> **화합물 70** (반응식 9). 화합물 70을 화합물 1 및 화합물 68을 사용하여 화합물 60의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다.

<192> **실시예 27**

<193> **화합물 71** (반응식 9). 화합물 71을 화합물 1 및 화합물 69를 사용하여 화합물 60의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다.

<194> 실시예 28에 기재된 합성법을 하기 반응식 10에 나타냈다.

반응식 10



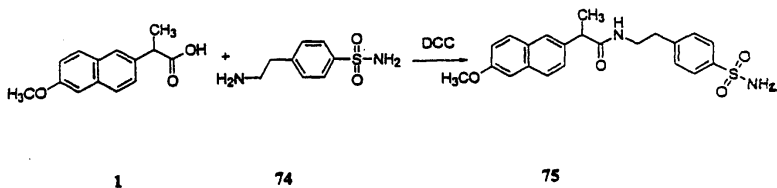
<195>

<196> **실시예 28**

<197> **화합물 73** (반응식 10). 화합물 73을 화합물 1 및 화합물 72를 사용하여 화합물 60의 제조에 대해 상기 기재한 바와 같이 제조하였다.

<198> 실시예 29에 기재된 합성법을 하기 반응식 11에 나타냈다.

반응식 11



<199>

<200> **실시예 29**

<201> **화합물 75** (반응식 11). 무수 테트라히드로푸란 (THF) 180 ml 중 나프록센 1 (1.15 g, 5.0 mmol) 및 1,3-디시클로헥실카르보다이미드 (DCC) (1.03 g, 5mmol)의 용액에 4-(2-아미노에틸)벤젠술폰아미드 74 (1.1 g, 5.5

mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 고체를 여과 제거하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 부분 용해시키고 여과하여 여분의 고체를 제거하였다. 여액을 증발시키고 잔류물을 용출제로 CH₂Cl₂ 및 100:1의 CH₂Cl₂-MeOH를 사용하여 실리카겔 칼럼의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 75 0.1 g (5%)을 백색 고체로 수득하였다;

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.38 (d, 3H), 2.73 (m, 3H, 1H, ex D₂O), 3.68 (q, 1H),

3.86 (s, 3H), 7.13-8.08 (m, 12H, 2H, ex D₂O); MS (ESI) m/z 413.1 (M + H)⁺

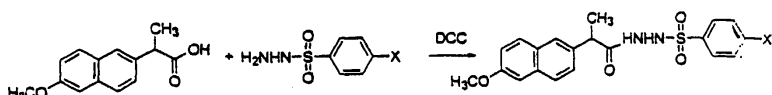
(C₂₂H₂₃N₂O₄S 에 대한 요구치 413.5).

<202>

<203>

실시에 30 및 31에 기재된 합성법을 하기 반응식 12에 나타냈다.

반응식 12



1

76 X = H
77 X = OCH₃

78 X = H
79 X = OCH₃

<204>

<205>

실시에 30

<206>

화합물 78 (반응식 12). CH₂Cl₂ 50 ml 중 나프록센 1 (1.15 g, 5 mmol) 및 벤젠술폰닐 히드라지드 76 (0.86 g, 5 mmol)의 용액에 DCC (1.03 g, 5 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 26시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과 제거하고 여액을 5% Na₂CO₃ 용액, 0.5 N HCl 용액 및 물로 세척하였다. 유기상을 무수 황산 나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 용출제로 5:1 및 2:1의 헥산-EtOAc를 사용하여 실리카겔 칼럼의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 78 1.44 g (75%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.37 (d, 3H), 3.54 (q, 1H),

3.94 (s, 3H), 7.12-7.77 (m, 13H, 2H, ex D₂O); MS (ESI) m/z 385.0 (M + H)⁺

(C₂₀H₂₁N₂O₄S 에 대한 요구치 385.1).

<207>

<208>

실시에 31

<209>

화합물 79 (반응식 12). 화합물 79를 4-메톡시벤젠술폰닐 히드라지드 77 (1.01 g, 5 mmol), 나프록센 1 (1.15 g, 5 mmol) 및 DCC (1.03 g, 5 mmol)로부터 화합물 78에 대해 상기 기재한 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 화합물을 용출제로 200:1의 CH₂Cl₂-MeOH를 사용하여 실리카겔 칼럼의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 79 0.69 g (33%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (d, 3H), 3.57 (q, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.92 (s, 3H),

6.60-8.13 (12H, 2H ex D₂O); MS (ESI) m/z 415.7 (M + H)⁺ (C₂₁H₂₃N₂O₅S

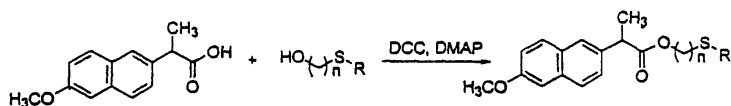
에 대한 요구치 415.2).

<210>

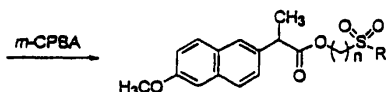
<211>

실시에 32 내지 35에 기재된 합성법을 하기 반응식 13에 나타냈다.

반응식 13



- 1
- | | |
|---|---|
| 80 n = 2, R = CH ₃ | 84 n = 2, R = CH ₃ |
| 81 n = 3, R = CH ₃ | 85 n = 3, R = CH ₃ |
| 82 n = 4, R = CH ₃ | 86 n = 4, R = CH ₃ |
| 83 n = 2, R = C ₆ H ₅ | 87 n = 2, R = C ₆ H ₅ |



- | |
|---|
| 50 n = 2, R = CH ₃ |
| 88 n = 3, R = CH ₃ |
| 89 n = 4, R = CH ₃ |
| 90 n = 2, R = C ₆ H ₅ |

<212>

<213> 실시예 32

<214>

화합물 84 (반응식 13). CH₂Cl₂ 50 ml 중 나프록센 1 (1.15 g, 5 mmol), 2-(메틸티오)에탄올 80 (0.46 g, 5 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (DMAP) (0.12 g, 1 mmol)의 용액에 DCC (1.03 g, 5 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 용액을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 부분 용해시키고 혼합물을 여과하여 여분의 고체를 제거하였다. 여액을 물 (50 x 2)로 세척하고 건조시키고 (Na₂SO₄) 농축시켰다. 헥산으로부터 조 생성물을 재결정화하여 화합물 84 0.96 g을 백색 결정으로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.59 (d,

3H), 2.05 (s, 3H), 2.65 (m, 2H), 3.86 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.11-7.25

(m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.67-7.71 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.9, 16.8, 32.6, 45.6,

55.5, 63.7, 105.8, 119.2, 126.2, 126.4, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 135.7, 157.9, 174.7;

MS (ESI) m/z 327.4 (M + Na)⁺ (C₁₇H₂₀O₃SNa 에 대한 요구치 327.1).

<215>

<216>

화합물 50 (반응식 13). 아세톤 3 ml 중 화합물 84 (0.09 g, 0.3 mmol)의 용액에 m-클로로퍼옥시벤조산 (m-CPBA) (0.25 g, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 0 °C에서 3시간 동안 교반하였다. Na₂SO₃의 용액을 첨가하고 반응물을 퀀칭한 다음 추가의 물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과하고 메탄올로 세척하여 상기 실시예 17에 기재된 방법에 의해 제조한 화합물 50과 동일한 ¹H NMR 및 MS 특성을 갖는 화합물을 수득하였다.

<217>

실시예 33

<218>

화합물 85 (반응식 13). 화합물 85를 나프록센 1 (6.9 g, 30 mmol), 메틸티오프로판올 81 (3.06 ml, 3.18 g, 30 mmol), DMAP (0.72 g, 6 mmol) 및 DCC (6.18 g, 30 mmol)로부터 화합물 84에 대해 상기 기재한 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 화합물을 헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 화합물 85 6.7 g (70%)을 백색 결정으로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58 (d, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.39 (t, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 3H); MS (ESI) *m/z* 441.5 (M + Na)⁺. (C₁₈H₂₂O₃SNa에 대한 요구치 441.2).

<219>

<220> **화합물 88** (반응식 13). 화합물 88을 화합물 85 (1.27 g, 4 mmol) 및 m-CPBA (3.4 g, 20 mmol)로부터 화합물 50에 대해 상기 기재한 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 생성물을 EtOAc-헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 화합물 88 1.1 g (80%)을 백색 분말로 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.58 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 3.86 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.16 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H); MS (ESI) *m/z* 373.3 (M + Na)⁺ (C₁₈H₂₂O₃SNa에 대한 요구치 373.1).

<221>

<222> **실시예 34**

<223> **화합물 86** (반응식 13). 화합물 86을 나프록센 1 (6.9 g, 30 mmol), 메틸티오부탄올 82 (3.6 g, 30 mmol), DCC (6.18 g, 30 mmol) 및 DMAP (0.72 g, 6 mmol)으로부터 화합물 84에 대해 상기 기재한 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 생성물을 헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 화합물 86 7.3 g (73%)을 백색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.54 (m, 2H), 1.58 (d, 3H),

1.67 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.40 (t, 2H), 3.85 (q, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (t, 2H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.39-7.41 (q, 1H), 7.66-7.70 (t, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.35, 18.59, 25.48, 27.74, 33.72, 45.61, 55.3, 64.37, 105.70, 119.08, 126.02, 126.32, 127.24, 129.04, 129.37, 133.80, 135.85, 157.74, 174.76; MS (ESI) *m/z* 355.3 (M + Na)⁺ (C₁₉H₂₄O₃SNa에 대한 요구치 355.1).

<224>

<225> **화합물 89** (반응식 13). 화합물 89를 아세톤 35 ml 중 화합물 86 (1.33 g, 4 mmol), m-CPBA (3.5 g, 20 mmol)로부터 화합물 50에 대해 상기 기재한 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 화합물 89 1.13 g (78%)을 옅은 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57 (d, 3H), 1.73 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.82

(m, 2H), 3.65 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.38-7.40 (q, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.70 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.5, 19.4, 27.5, 40.2, 45.6, 54.2, 55.5, 63.7, 105.8, 119.4, 126.1, 126.3, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 135.8, 157.9, 174.7; MS (ESI) *m/z* 387.5 (M + Na)⁺ (C₁₉H₂₄O₃SNa에 대한 요구치 387.5).

<226>

<227> **실시예 35**

<228> 화합물 87 (반응식 13): 화합물 84와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 87을 CH₂Cl₂ 50 mL 중 나프록센 1 (1.15 g, 5 mmol), 2-(페닐티오)에탄올 83 (0.77 g, 5 mmol), DCC (1.03 g, 5 mmol) 및 DMAP (0.12 g, 1 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 87을 백색 분말로서 1.0 g (56%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃)

δ 1.56 (d, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.83 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.11-7.40 (m, 8H), 7.65-7.70 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.7, 32.5, 45.6, 55.5, 63.4, 105.8, 119.2, 126.2, 126.4, 126.8, 127.4, 129.1, 129.2, 129.5, 130.1, 133.9, 135.3, 135.7, 157.9, 174.7; MS (ESI) *m/z* 389.5 (M + Na)⁺ (C₂₂H₂₂O₂SNa에 대한 요구치 389.2).

<229>

<230> 화합물 90 (반응식 13): 화합물 50과 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 90을 아세톤 35

mL 중 화합물 87 (1.46 g, 4 mmol), m-CPBA (3.5 g, 20 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 90을 백색 고체로서 1.2 g (75%) 생성했다.

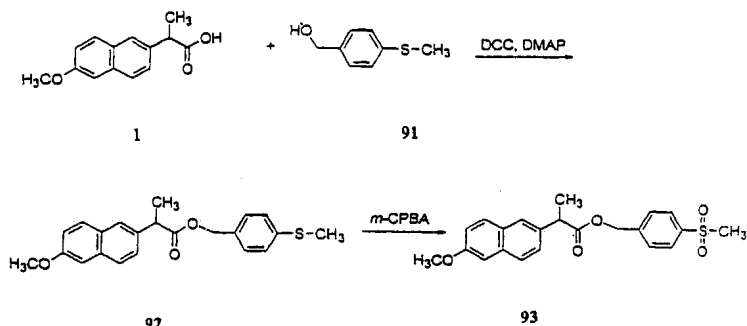
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (d, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.59 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 7.11-7.85 (m, 11H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.6, 45.2, 55.2, 55.5, 58.1, 105.8, 119.3, 126.2, 127.4, 128.3, 129.1, 129.4, 129.5, 133.9, 134.1, 135.1, 139.5, 158.0, 174.2; MS (ESI) *m/z* 399.4 (M + H)⁺ (C₂₂H₂₃O₅S 에 대한 요구치 399.5)

<231>

<232>

실시예 36에 기재한 합성법을 하기 반응식 14에 나타냈다.

반응식 14



<233>

<234>

실시예 36

<235>

화합물 92 (반응식 14): 화합물 84와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 92를 메틸티오벤젠 알콜 91 (4.6 g, 30 mmol), 나프록센 1 (6.9 g, 30 mmol), DCC (6.18 g, 30 mmol) 및 DMAP (0.72 g, 6 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 92를 백색 결정으로서 8.6 g (78%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.89 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 5.05 (q, 2H), 7.11-7.16 (m, 6H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15.9, 18.7, 45.7, 55.5, 66.3, 105.8, 119.2, 126.2, 126.5, 126.7, 127.3, 128.9, 129.1, 129.5, 132.9, 133.9, 135.7, 138.8, 157.9, 174.6; MS (ESI) *m/z* 389.4 (M + Na)⁺ (C₂₂H₂₂O₅S₂에 대한 요구치 389.5)

<236>

<237>

화합물 93 (반응식 14): 화합물 50과 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 93을 아세톤 30 mL 중 화합물 92 (1.1 g, 3 mmol), m-CPBA (1.34 g, 7.5 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂를 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 93을 백색 고체로서 1.0 g (85%) 생성했다.

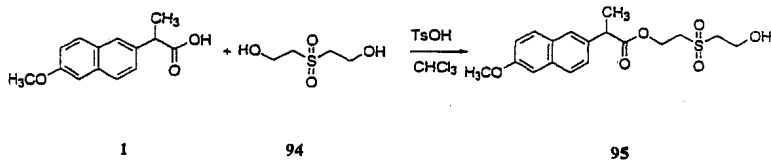
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.61 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (q, 1H), 5.18 (q, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 3H), 7.81 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.5, 44.7, 45.6, 55.5, 65.3, 105.8, 119.4, 126.2, 126.3, 127.5, 127.8, 128.3, 129.1, 129.4, 133.9, 135.3, 140.2, 142.5, 158.0, 174.4; MS (ESI) *m/z* 398.9 M⁺ (C₂₂H₂₂O₅S 에 대한 요구치 398.5)

<238>

<239>

실시예 37에 기재한 합성법을 하기 반응식 15에 나타냈다.

반응식 15



<240>

<241> 실시예 37

<242>

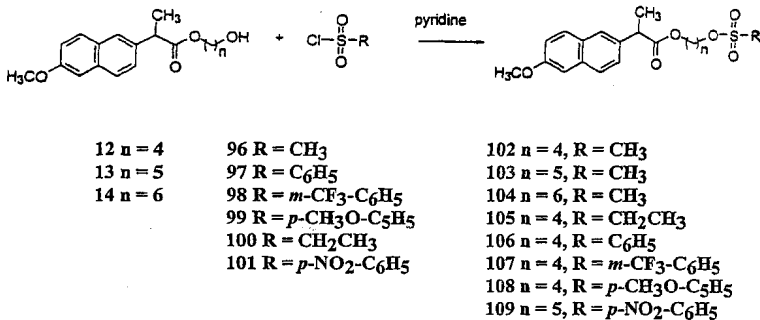
화합물 95 (반응식 15): 2,2'-sulfolindane 94 (12.5 mL, H₂O 중 60%, 9.25 g, 60 mmol) 및 CHCl₃의 혼합물을 환류 가열하여 물을 제거한 후, 상기 혼합물에 나프록센 1 (4.6 g, 20 mmol) 및 4-톨루엔술포산 (TsOH) (0.25 g, 1.3 mmol)을 첨가했다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 계속 환류시켰다. 반응 혼합물을 물로 2회, 10% Na₂CO₃ 용액으로 2회 세척한 후에 물로 1회 세척했다. 유기상을 건조 (Na₂SO₄)시켜 용매를 증발시켰다. 조 생성물을 CHCl₃-헥산으로부터 재결정화하여 화합물 95를 백색 분말로서 0.41 g 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60 (d, 3H), 1.85 (bs, 1H, ex D₂O), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.62-2.67 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.88 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.56-4.61 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.15-7.18 (q, 1H), 7.35-7.36 (q, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.3, 45.6, 54.0, 55.5, 55.6, 56.2, 56.3, 58.6, 105.8, 119.8, 126.1, 126.4, 127.7, 129.0, 133.9, 135.2, 158.2, 173.9; MS (ESI) *m/z* 389.1 (M + Na)⁺ (C₁₈H₂₂O₆Sna에 대한 요구치 389.1)

<243>

<244> 실시예 38 내지 45에 기재한 합성법을 하기 반응식 16에 나타냈다.

반응식 16



<245>

<246> 실시예 38

<247>

화합물 102 (반응식 16): 피리딘 10 mL 중 화합물 12 (3.02 g, 10 mmol) 및 염화 메탄술포닐 96 (1.55 mL, 2.29 g, 20 mmol)의 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반했다. 물 100 mL을 첨가하고 생성된 혼합물을 여과하여 고체를 물로 5회 세척했다. 상기 화합물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 102를 백색 고체로서 3.0 g (79%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58 (d, 3H), 1.67 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 3.85 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.10 (m, 4H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.38-7.40 (q, 1H), 7.65-7.71 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.6, 24.9, 25.9, 37.5, 45.6, 55.5, 63.9, 69.4, 105.8, 119.2, 126.1, 126.4, 127.4, 129.1, 129.4, 133.9, 136.8, 157.9, 174.8; MS (ESI) *m/z* 403.6 (M + Na)⁺ (C₁₉H₂₄O₆Sna에 대한 요구치 403.5).

<248>

<249> 실시예 39

<250> 화합물 103 (반응식 16): 화합물 102와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 103을 화합물 13 (4.74 g, 15 mmol) 및 화합물 96 (2.31 mL, 3.43 g, 30 mmol)으로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 103을 백색 고체로서 5.1 g (86%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (m, 2H), 1.58 (d, 3H), 1.62(m, 4H), 2.9 (s, 3H), 3.89 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.02-4.11 (m, 4H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.66-7.71 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.5, 22.1, 28.1, 28.8, 37.4, 45.7, 55.5, 64.5, 69.8, 105.8, 119.2, 126.1, 126.4, 127.3, 129.4, 133.9, 135.9, 157.9, 174.9; MS (ESI) *m/z* 395.1 (M + H)⁺ (C₂₀H₂₇O₆S에 대한 요구치 395.1).

<251>

<252> **실시예 40**

<253> 화합물 104 (반응식 16): 화합물 102와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 104를 화합물 14 (3.3 g, 10 mmol) 및 화합물 96 (1.55 mL, 2.31 g, 20 mmol)으로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 104를 백색 고체로서 1.72 g (42%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.21-1.31 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 7H), 2.95 (s, 3H), 3.89 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.04-4.12 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.40 (q, 1H), 7.69 (t, 3H); MS (ESI) *m/z* 431.4 (M + Na)⁺ (C₂₁H₂₈O₆Sn에 대한 요구치 431.5).

<254>

<255> **실시예 41**

<256> 화합물 105 (반응식 16): 화합물 103과 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 105를 화합물 12 (1.51 g, 5 mmol) 및 화합물 100 (0.94 mL, 1.28 g, 10 mmol)으로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂를 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 105를 옅은 황색 오일로서 1.45 g (74%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.35 (t, 3H), 1.57(d, 3H), 1.68 (m, 4H), 3.01(q, 2H), 3.84 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.11 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 417.4 (M + Na)⁺ (C₂₀H₂₆O₆Sn에 대한 요구치 417.5).

<257>

<258> **실시예 42**

<259> 화합물 106 (반응식 16): 화합물 102와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 106을 화합물 12 (1.51 g, 5 mmol) 및 화합물 97 (1.27 mL, 1.76 g, 10 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 물로 세척하고 건조시켜 화합물 106을 옅은 황색 오일로서 1.9 g (86%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.53 (d, 3H), 1.55-1.63 (m, 4H), 3.81 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.94-4.03 (m, 4H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.51(m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.85 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* 443.6 (M + H)⁺ (C₂₄H₂₇O₆S에 대한 요구치 443.5).

<260>

<261> **실시예 43**

<262> 화합물 107 (반응식 16): 화합물 102와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 107을 화합물 12 (1.51 g, 5 mmol) 및 화합물 98 (1.55 mL, 2.45 g, 10 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂를 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 107을 백색 고체로서 1.12 g (44%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ

1.13-1.18 (m, 2H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.45-1.51 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 2.40 (s, 3H),
2.77 (q, 2H), 3.81 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.47 (t, 1H, ex D₂O), 7.12-
7.14 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.65-7.70 (m, 5H); MS (ESI) *m/z* 492.5 (M +
Na)⁺ (C₂₆H₃₁NO₅Na에 대한 요구치 492.6).

<283>

<284> **실시예 49**

<285> 화합물 117 (반응식 18): 화합물 116과 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 117을 6-아미노-1-헥산을 114 (3.5 g, 30 mmol) 및 화합물 115 (5.7 g, 30 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 에틸 에테르를 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 117을 백색 고체로서 6.5 g (80%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26-1.29 (m, 4H),

1.43-1.49 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.73 (d, 2H);
MS (ESI) *m/z* 272.4 (M + H)⁺ (C₁₃H₂₂NO₃S에 대한 요구치 272.4).

<286>

<287> 화합물 119 (반응식 18): 화합물 118과 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 119를 화합물 117 (1.36 g, 5 mmol), 나프록센 1 (1.15 g, 5 mmol), DCC (1.03 g, 5 mmol) 및 DMAP (0.12 g, 1 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 에틸 에테르를 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 119를 백색 고체로서 2.04 g (84%) 생성했다.

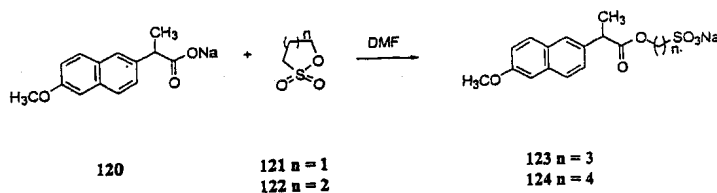
¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.11 (m, 4H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.56 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.79 (q, 2H), 3.82 (q, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.96-4.05 (m, 2H), 4.43 (t, 1H, ex D₂O), 7.11-7.14 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.37-7.39 (q, 1H), 7.64-7.72 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 18.5, 21.7, 25.4, 26.1, 28.4, 29.5, 43.1, 45.7, 55.5, 64.6, 105.8, 119.1, 126.1, 126.4, 127.3, 129.1, 129.4, 129.8, 133.8, 136.1, 137.2, 143.5, 157.8, 174.1; MS (ESI) *m/z* 484.7 (M + H)⁺ (C₂₇H₃₄NO₅S에 대한 요구치 484.6).

<288>

<289> 실시예 50 및 실시예 51에 기재한 합성법을 하기 반응식 19에 나타냈다.

반응식 19

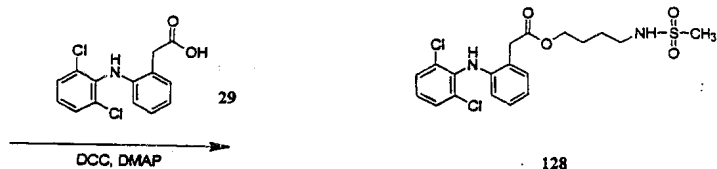
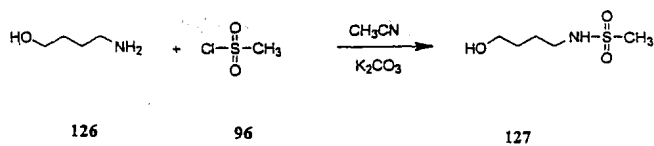


<290>

<291> **실시예 50**

<292> 화합물 123 (반응식 19): N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 50 mL 중 나프록센 나트륨 120 (2.52 g, 10 mmol) 및 프로판술포나트륨 121 (1.22 g, 10 mmol)의 혼합물을 50 내지 60°C에서 30분 동안 교반했다. 상기 반응 용액에 아세톤 150 mL을 첨가한 후에 1시간 동안 방치했다. 여과하고 아세톤으로 세척하여 화합물 123을 백색 분말로서 3.2 g (86%) 생성했다.

반응식 21



<303>

<304> 실시예 53

<305> 화합물 127 (반응식 21): 아세토니트릴 200 mL 중 4-아미노-1-부탄올 126 (9 g, 100 mmol) 및 K₂CO₃ (34.5 g, 250 mmol, 2.5 당량)의 혼합물에 CH₃CN 100 mL 중 염화 메탄술포닐 96 (6.95 mL, 10.3 g, 90 mmol, 3 당량)을 0°C에서 적가했다. 생성된 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂-MeOH (50 : 1)를 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 127을 백색 분말로서 3.45 g (21%) 생성했다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ 1.42-1.49 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.39 (q, 2H), 4.39 (t, 2H),

6.91 (t, 1H, ex D₂O); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 26.1, 29.6, 42.4, 60.2, 피크 1개는 DMSO-d₆

피크에 가려짐 ; MS (ESI) m/z 190.1 (M + Na)⁺ (C₇H₁₃NO₃Na에 대한 요구치 190.2).

<306>

<307> 화합물 128 (반응식 21): 화합물 125와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 128을 디클로페나크 29 (1.48 g, 5 mmol), 화합물 127 (0.83 g, 5 mmol), DCC (1.03 g, 5 mmol) 및 DMAP (0.12 g, 1 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 128을 백색 분말로서 1.5 g (67%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.57-1.62

(m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 4.44

(t, 1H, ex D₂O), 6.54 (d, 1H), 6.87 (bs, 1H, ex D₂O), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.12 (t, 1H),

7.23 (t, 1H), 7.34 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 25.8, 26.8, 38.8, 40.5, 42.9, 64.7,

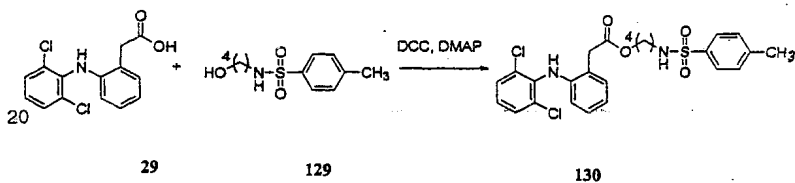
118.4, 122.2, 124.3, 124.4, 128.2, 129.1, 129.7, 131.1, 137.9, 142.9, 172.5; MS (ESI)

m/z 445.3 M⁺ (C₁₉H₂₂Cl₂N₂O₄S에 대한 요구치 445.3).

<308>

<309> 실시예 54에 기재한 합성법을 하기 반응식 22에 나타냈다.

반응식 22



<310>

<311> 실시예 54

<312> 화합물 130 (반응식 22): 화합물 125와 관련하여 상기 기재한 것과 유사한 방법에 따라, 화합물 130을 디클로페나크 29 (1.48 g, 5 mmol), 화합물 129 (1.22 g, 5 mmol), DCC (1.03 g, 5 mmol) 및 DMAP (0.12 g, 1 mmol)로부터 제조했다. 생성물을 CH₂Cl₂-헥산으로부터의 재결정화를 통해 정제하여 화합물 130을 백색 분말로서 1.3 g (50%) 생성했다.

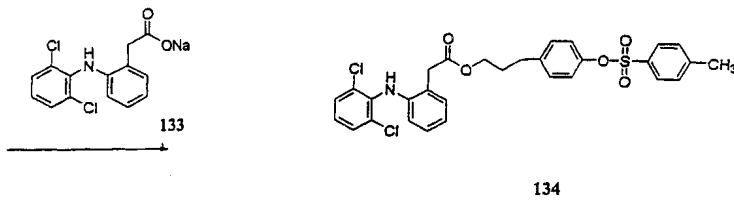
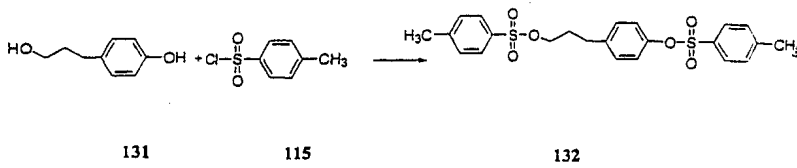
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47-1.51

(m, 2H), 1.62-1.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.90-2.94 (q, 2H), 3.77 (s, 2H), 4.09(t, 2H), 4.34 (t, 1H, ex D₂O), 6.53 (d, 1H), 6.86 (bs, 1H, ex D₂O), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.11(m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 4H), 7.72 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* 544.2 (M + Na)⁺ (C₂₃H₂₆Cl₂N₂O₄SNa에 대한 요구치 544.4).

<313>

<314> 실시예 55에 기재한 합성법을 하기 반응식 23에 나타냈다.

반응식 23



<315>

<316> **실시예 55**

<317> 화합물 132 (반응식 23): 피리딘 20 mL 중 4-(히드록시페닐)-1-프로판올 131 (3.04 g, 20 mmol)의 용액에 화합물 115 (15.2 g, 80 mmol, 4 당량)를 0°C에서 첨가했다. 생성된 용액을 0°C에서 2시간 동안 교반한 후에 실온에서 2시간 더 교반했다. 상기 반응 용액에 물 200 mL을 첨가했다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 2회 추출했다. 합한 유기상을 물로 5회, 0.5 N HCl 용액으로 1회, 5% Na₂CO₃ 용액으로 1회 세척하고 다시 물로 세척했다. 유기상을 건조 (Na₂SO₄)시키고 용매를 증발시켜 화합물 132를 얻은 황색 오일로서 7.9 g (86%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.90 (m,

2H), 2.4 (s, 6H), 2.6 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.82-6.84 (q, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.29-7.34 (q, 4H), 7.68 (d, 2H), 7.76 (d, 2H); MS (ESI) *m/z* 483.3 (M + Na)⁺ (C₂₃H₂₄O₄S₂Na에 대한 요구치 483.5).

<318>

<319> 화합물 134 (반응식 23): 디클로페나크 나트륨 133 (1.59 g, 5 mmol), 화합물 132 (2.3 g, 5 mmol) 및 K₂CO₃ (1.38 g, 10 mmol)의 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반했다. 반응 후에 물 및 EtOAc를 첨가했고 2개 층이 분리되었다. 유기상을 물로 4회 세척하고 건조 (Na₂SO₄)시켜 농축했다. 잔류물을 CH₂Cl₂-헥산 (5 : 1)을 용출액으로서 사용하는 실리카겔 컬럼상에서의 플래시 크로마토그래피를 통해 정제하여 화합물 134를 얻은 황색 오일로서 1.7 g (59%) 생성했다.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.90-1.96 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.12 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.87 (t, 3H), 6.94-7.01 (m, 4H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.69 (d, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 22.1, 30.4, 31.8, 32.5, 64.8, 118.7, 122.5, 122.7, 124.5, 124.8, 128.5, 128.9, 129.3, 129.9, 129.95, 130.1, 131.2, 132.9, 138.2, 140.5, 143.1, 145.7, 148.4, 172.7; MS (ESI) m/z 584.3 M⁺ (C₃₀H₂₇Cl₂NO₅S 에 대한 요구치 584.5⁺).

<320>

<321> **실시예 56: 급성 및 아급성 장질환 래트 모델에서 본 발명의 변형된 NSAID (화합물 19)인 나프록센 전구약물에 의한 장관의 궤양의 수 감소**

<322> NSAID는 급성 및 만성 염증 뿐 아니라 동통 및 고열 치료에 사용되는 중요한 약물이다. NSAID 사용의 주된 한계는 장관의 궤양 및 침식증의 발생이다. 이러한 부작용은 국소적 및 전신적 효과가 조합되어 일어나는 것이다. NSAID를 전구약물로서 제조함으로써 위를 우회하게 하여 NSAID의 국소적인 부작용을 경감시키려는 시도가 있었으나, 지금까지는 명백한 성공을 거두지 못했다. 본원에서는 본 발명의 변형된 NSAID가 급성 및 만성 염증 동물 모델 모두에 대한 항-염증 활성을 투여량에 동등한 효능으로 발휘하면서 실질적으로 GI 독성을 감소시킨다는 것을 증명했다.

<323> 스프라그-돌리 래트 (수컷, 150 내지 200 g)에게 3일 동안 (급성 모델) 또는 14일 동안 (아급성 모델) 1일 1회 경구투여했다. 마지막 투여한 지 24시간이 지난 후에, 상기 래트에게 에반스 블루(Evans Blue) (5 mL/kg, 10 mg/mL)를 정맥내 주사하여 궤양을 염색했다. 10 내지 12분 후에, CO₂ 흡입을 통해 상기 동물을 희생시키고, 장을 꺼내 길게 절개하여 내용물을 제거했다. 물러를 사용하여 모든 궤양의 장방향(long) 크기를 측정하고 합산하여 전체 궤양 스코어를 결정했다.

<324> 급성 모델 (도 1)에서, 본 발명의 변형된 NSAID (화합물 19)를 투여한 후의 궤양형성은 나프록센을 동물량으로 투여한 경우의 15%였다. PEG는 궤양유발 효과가 없었다. 아급성 모델 (도 2)에서의 궤양형성은 사용된 모든 3가지 투여량에서 나프록센을 상응하는 투여량으로 사용한 경우의 5% 미만이었다. 역시, PEG는 효과가 없었다. 이러한 결과는 본 발명의 변형된 NSAID가 나프록센 보다 궤양을 훨씬 덜 유발한다는 것을 암시한다.

<325> **실시예 57: 보조 관절염 (adjuvant arthritis) 래트 모델에서 본 발명의 변형된 NSAID (화합물 19)인 나프록센 전구약물에 의한 만성 뒷다리 염증의 감소**

<326> NSAID는 만성 및 급성 염증 상태 모두의 치료에 유용하다. 만성 염증에 대한 효능은 보조 관절염 래트 모델을 사용하여 추정할 수 있다. 이 모델에서, 루이스 수컷 래트 (175 내지 250 g)의 풋패드 에 미네랄 오일 중에 현탁시킨 결핵균 분말 5 mg/mL을 피내 주사했다. 제5일과 제15일 사이에, 주사하지 않은 발과 발목 관절에서의 진행성 팽윤을 혈량측정법을 통해 측정했다.

<327> 인산염 완충 염수 (PBS) 중 3 내지 30 mg/kg의 나프록센 5 mL/kg 및 PEG 300 중 동물량의 본 발명의 변형된 NSAID 1 mL/kg을 경구 가바즈를 통해 래트에게 매일 투여했다. 본 실험의 결과 (도 3)는 이 모델에서 본 발명의 변형된 NSAID가 나프록센의 경우와 유사한 항-염증 효과를 발휘한다는 것을 나타낸다.

<328> **실시예 58: 카라게난-유도된 뒷다리 부종 래트 모델에서 본 발명의 변형된 NSAID (화합물 19)인 나프록센 전구약물에 의한 급성 뒷다리 염증의 감소**

<329> 급성 염증에 대한 NSAID의 효능은 래트에게 카라게난을 발바닥내(intraplantar) 주사하여 추정할 수 있다. 스프라그-돌리 래트 (200 내지 250 g, 수컷)의 풋패드에 PBS 중 1% 카라게난 용액 50 μl를 피내 주사했다. 3시간 및 4시간 후에, 주사한 발에서의 팽윤을 혈량측정법을 통해 측정했다.

<330> 카라게난 주사 1시간 전에 나프록센 10 mg/kg을 경구 투여하여 미리치치한 경우, 두 시점 모두에서 팽윤이 대략 50% 감소되었다 (표 1). 본 발명의 변형된 NSAID를 동물량으로 투여한 경우, 두 시점 모두에서 염증이 동일한 수준으로 감소되었다. 이러한 결과는 10 mg/kg의 투여량에서 본 발명의 변형된 NSAID가 나프록센의 경우와 유사한 효과를 발휘한다는 것을 암시한다.

표 1

<331>

래트의 발에서 카라게난-유도된 염증 부피의 증가에 대한, 나프록센 및 본 발명의 변형된 NSAID (화합물 19)의 효과		
처리	4시간	5시간

비히클	0.73 ±0.10	0.85 ±0.10
나프록센 (1 mg/kg)	0.63 ±0.07	0.75 ±0.08
나프록센 (10 mg/kg)	0.32 ±0.05*	0.39 ±0.07*
화합물 19 (1.75 mg/kg)	0.78 ±0.04	0.93 ±0.04
화합물 19 (17.5 mg/kg)	0.34 ±0.06*	0.40 ±0.06*
비히클 대해 P < 0.05 (독립 t-검정)		

<332> 본 발명의 변형된 NSAID는 만성 보조 관절염 및 급성 카라게난 뒷다리 부종 래트 모델에서 나프록센과 유사한 항-염증 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 장관에서의 궤양 초래 경향은 본 발명의 변형된 NSAID에서 실질적으로 감소되었다. 그러므로, 본 발명의 변형된 NSAID는 장관에 대한 부작용을 감소시키는, 나프록센의 효과적인 전구약물 형태이다.

<333> **실시예 59: 래트에서 나프록센 및 본 발명의 변형된 NSAID를 경구 투여한 후의 혈장 약력학**

<334> 본 발명의 화합물 (화합물 19)은 나프록센과 토실산염의 접합체인 나프록센 전구약물이다. 본 발명의 화합물을 경구 투여하면 유리 나프록센이 방출된다. 본 발명의 변형된 NSAID 및 이의 모(母) 약물인 나프록센을 경구 투여한 래트에서 이들로부터 나프록센이 방출되는 약력학을 평가하였다.

<335> 약물을 투여하기 적어도 1일 전에 스프라그-돌리 래트 (250 내지 350 g, 수컷)의 경동맥에 카테터를 삽입하고 30% 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) (해파린 400 U/mL)으로 세정하면서 개방된 상태가 유지되도록 하였다. 미리 정해진 시점 (표 2 참조)에서, 상기 세정용 실린지를 열어 혈액이 카테터를 통해 원심분리 튜브로 유출되도록 하여 혈액 샘플 (250 µl)을 수집했다. 원심분리 (13,000 rpm, 10분, 4°C) 후에, 혈장 샘플을 수집하고 같은 날에 분석했다.

표 2

<336>

래트 군의 할당 및 투여량				
시험 물질	군 번호	래트 번호	투여량* (mg/kg)	샘플 투여 시간
나프록센	1	1,2,3 및 4	경구 (2 mg/kg)	5분, 0.5, 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 및 24시간
본 발명의 화합물 19	2	5,6,7 및 8	경구 (2 mg/kg)	15분, 0.5, 1, 3, 5, 6, 7, 8, 22, 23 및 24시간
*나프록센의 지시된 투여량				

<337> 혈장 샘플의 분취액 (100 µl)을 아세트니트릴 200 µl와 혼합했다. 볼텍싱 및 원심분리 (13,000 rpm, 10분, 4°C) 후에, 상층액 200 µl를 취하여 50 mM 인산염 완충액 (pH 5.0) 및 아세트니트릴의 혼합물 (58 : 42) 300 µl에 첨가했다. 볼텍싱 및 원심분리 후에, 상층액 25 µl를 취하여 자외선 검출계가 장착된 HPLC로 분석했다.

<338> 각 시점에서의 평균 혈장 농도를 계산하여 약력학 분석에 이용했다. 윈놀린 (WinNolin) (미국 캘리포니아주 마운틴뷰에 소재하는 파르사이트 (Pharsight) 제품)을 사용한 비구획(noncompartmental) 약력학 분석을 수행하여, 최대 농도 (C_{max}), 최대 농도에 이르는 시간 (T_{max}), 0시부터 최종 시점까지의 곡선하면적 (AUC_{last}), 0시부터 무제한 시점까지의 곡선하면적 (AUC_{inf}) 및 최종 영역 반감기(terminal phase half-life) (베타 t_{1/2})를 계산하였다.

<339> 나프록센 및 본 발명에 따른 변형된 형태의 나프록센로부터의 나프록센 AUC_{all}, AUC_{inf} 및 t_{1/2}은 유사하다는 것이 밝혀졌다 (표 3). 한편, 본 발명에 따른 변형된 형태의 나프록센은 나프록센에 비해 C_{max}가 더 낮고 T_{max}가 더 길었다 (표 3 참조).

표 3

<340>

랫에게 경구 투여한 나프록센 및 본 발명에 따른 변형된 형태의 나프록센 (화합물 19)의 비구획 약력학 분석							
약물	투여량* ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (시간)	AUC_{0-11} (μg^* 시간/mL)	AUC_{inf} (μg^* 시간/mL)	$t_{1/2}$ (시간)	수
나프록센	2	7.77 \pm 4.13	0.5 \pm 0.5	50 \pm 6	55 \pm 7	6.2 \pm 0.4	4
본 발명의 변형된 나프록센	2	3.87 \pm 1.05	6.8 \pm 1.5	49 \pm 10	56 \pm 14	6.8 \pm 2.7	4

*나프록센의 지시된 투여량

<341>

나프록센을 경구 투여한 후, 나프록센 혈장 수준은 처음 시점 (5분)에서 가장 높았고, 그 후에 기하급수적인 방식에 준하는 방식(bi-exponential manner)으로 감소했다. 반대로, 본 발명에 따른 변형된 형태의 나프록센을 경구 투여 한 후에는 나프록센의 최고 수준이 훨씬 이후의 시점 (T_{max} : 6.8 \pm 1.5시간)에서 관찰되었다. AUC_{0-11} , AUC_{inf} 및 $T_{1/2}$ 값은 유사했으나, C_{max} 값은 더 낮았고 T_{max} 값은 더 길어서, 약학 연구로부터 얻은 결과에서 이끌어낸 결론, 즉, 본 발명에 따른 변형된 형태의 나프록센 접합체는 나프록센과 동등한 약학적 효능을 가지며 나프록센에 비해 위장관에 대한 안전성 프로파일이 훨씬 개선되었다는 결론을 지지했다.

<342>

본 발명의 특정 바람직한 실시양태를 언급하며 본 발명을 상세하게 기재하였지만, 본원에 기재하고 청구한 본 발명의 사상과 범위 내에서 변형 및 변경이 가능하다는 것을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

<16>

도 1은 비히클, 나프록센, 또는 등물의 본 발명의 조성물 (화합물 19)로 처치한 절식시키지 않은 수컷 스프라그 돌리 래트 (150 내지 200 g)에 NSAID를 3일간 투여한 후에 측정된 장내 궤양의 전체 길이를 도시한 것이다. *P <0.05에서 독립 t 검정.

<17>

도 2는 비히클 (막대 7), 3 가지 투여량의 나프록센 (막대 1: 50 mg/kg, 막대 2: 45 mg/kg, 막대 3: 40 mg/kg) 또는 등물의 3 가지 투여량의 본 발명의 조성물 (화합물 19) (막대 4 내지 6)으로 처치한 절식시키지 않은 수컷 스프라그 돌리 래트 (150 내지 200 g)에 NSAID를 14일간 투여한 후에 측정된 장내 궤양의 전체 길이를 도시한 것이다. 상응하는 투여량의 나프록센에 대하여 *P <0.05로 독립 t 검정.

<18>

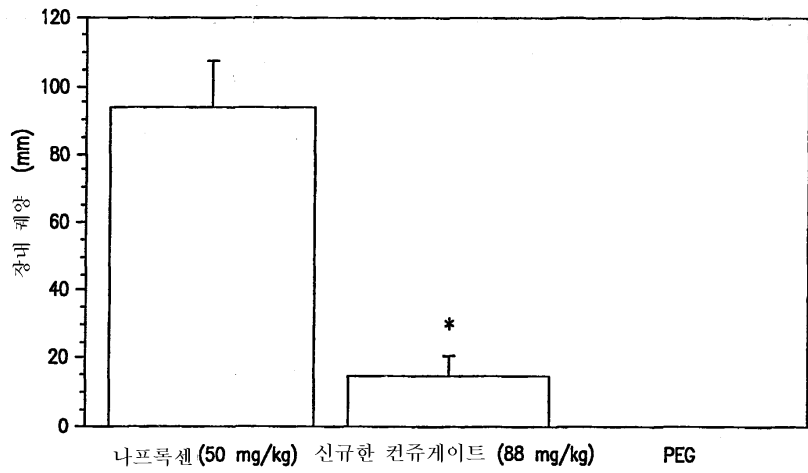
도 3은 발바닥에 보조제를 피하 주사하여 유발시킨 관절염에 걸린 루이스 수컷 래트의 주사하지 않은 발에서의 발 부피 증가의 억제율(%)을 도시한 것이다. 래트에 0일째에 주사하고, 비히클, 나프록센 (10 mg/kg), 또는 본 발명의 조성물 (화합물 19)를 동일한 투여량으로 8 내지 15 일째에 하루에 1회 처리하였다. 5일째 및 15일째에 플레티스모메터(Plethysmometer)로 발 부피를 측정하였다. 단힌 원= 나프록센; 사각형=본 발명의 조성물).

<19>

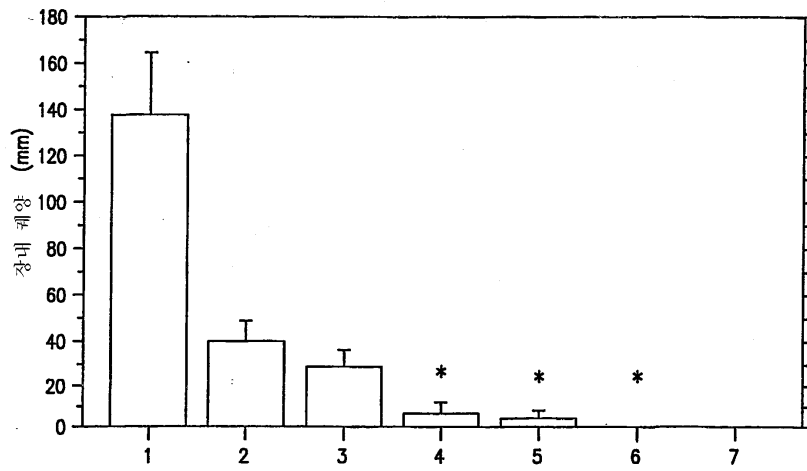
도 4는 나프록센 (원)을 2 mg/kg 경구 투여 후, 및 변형된 나프록센 (삼각형)을 나프록센과 동일한 2 mg/kg의 투여량으로 경구 투여 후 나프록센 혈장 농도-시간 프로필 (n=4, 평균 \pm 표준편차)을 비교하였다. 소정의 시간에, 혈액 샘플을 모으고, 원심분리하여 혈장 샘플을 수득하였다. 혈장 나프록센 수치를 UV 검출 시스템이 있는 HPLC로 측정하였다.

도면

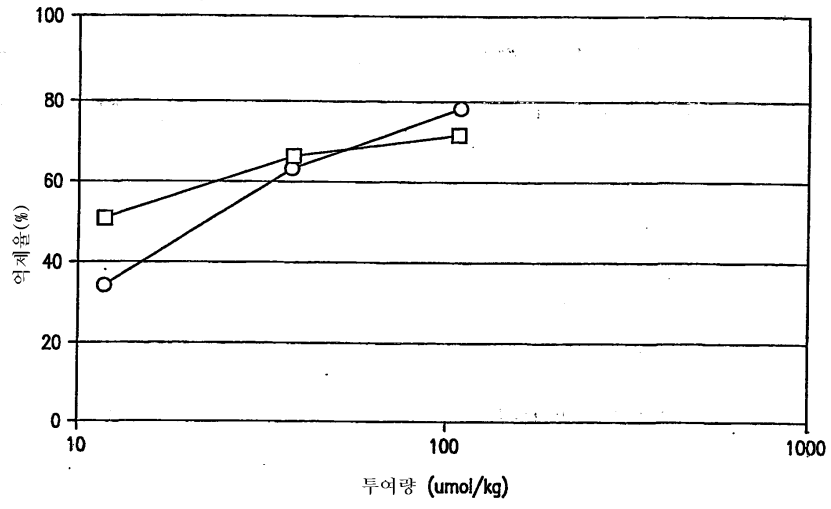
도면1



도면2



도면3



도면4

