



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년10월14일
 (11) 등록번호 10-1450653
 (24) 등록일자 2014년10월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 339/04 (2006.01) C07D 209/28 (2006.01)
 A61K 31/385 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7001029
 (22) 출원일자(국제) 2007년07월18일
 심사청구일자 2012년07월09일
 (85) 번역문제출일자 2009년01월17일
 (65) 공개번호 10-2009-0036115
 (43) 공개일자 2009년04월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/CA2007/001289
 (87) 국제공개번호 WO 2008/009127
 국제공개일자 2008년01월24일
 (30) 우선권주장
 60/807,639 2006년07월18일 미국(US)
 60/887,188 2007년01월30일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020090040428 A*
 WO2006037623 A2*
 WO2006066894 A1*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
안티브 홀딩스 인크.
 캐나다 티2에이 6알1 앨버타 캘거리 메모리얼 드
 라이브 2912, 300
 (72) 발명자
윌러스, 존, 엘.
 캐나다 앨버타 티2엔 4엔1 코크런 알알샛1 사이트
 5 박스 47
치리노, 주세페
 이태리 아이-80123 네이플스 비아 에스. 파올로
 에이 빌라노바 11
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이은철

전체 청구항 수 : 총 11 항

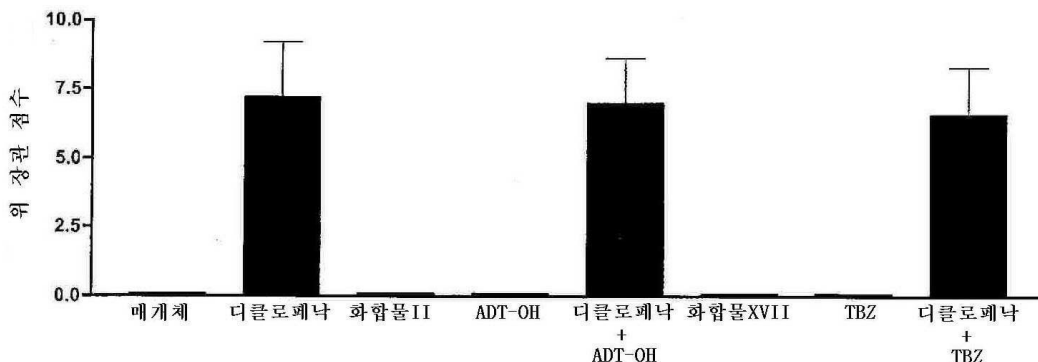
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 **비스테로이드 항염증제의 황화수소 유도체**

(57) 요약

본 발명은 염증, 통증 및 열의 치료에 유용한 개선된 항염증성을 갖는 비스테로이드 항염증제(NSAIDs) 유도체에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, NSAIDs는 감소된 부작용을 갖는 신규한 항염증 화합물을 생산하기 위해 황화수소(H₂S) 방출 모이어티가 유도된다.

대표도



(72) 발명자

산타가다, 빈센초

이태리 아이-87070 코센차 40 켈치아라 코르소 움
베르토 1

카리엔도, 주세페

이태리 아이-80034 나폴리 마리그리아노 코르소 비
토리오 에마우엘레 111 241비

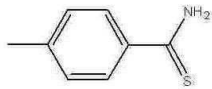
특허청구의 범위

청구항 1

하기의 일반식으로 표현되는 화합물 또는 그들의 염인 화합물로서,

A-Y-X (화학식 1)

여기에서 A는 NSAID 라디칼(radical)이고, 상기 NSAID은 아세틸살리실산 (ASA), 디클로페낙, 나프록센, 인도메타신, 플루비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 및 루미라콕시브로 이루어진 그룹에서 선택되고, Y는 -C(O)O- 이고, X는



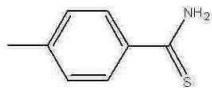
또는 이의 염인, 상기 화합물.

청구항 2

하기 일반식으로 표현되는 화합물로서,

B-C(O)O-X (화학식 2)

여기에서 상기 B-C(O)O-는 자유 카르복실기를 가지는 NSAID 또는 카르복시-치환된 NSAID로부터 유도되고, 상기 NSAID은 아세틸살리실산 (ASA), 디클로페낙, 나프록센, 인도메타신, 플루비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 및 루미라콕시브로 이루어진 그룹에서 선택되고, 상기 X는,



또는 이의 염인, 상기 화합물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

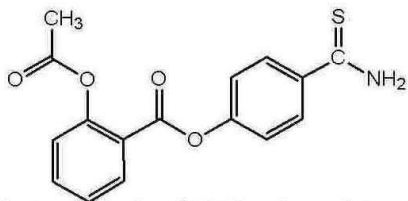
삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은

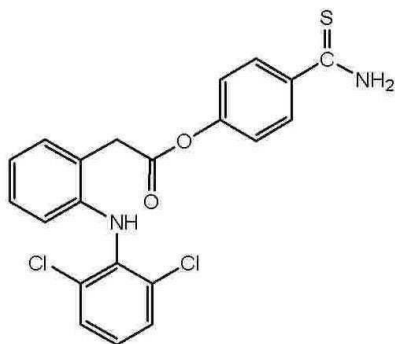


2-Acetoxy-benzoic acid 4-thiocarbamoyl-phenyl ester (XVI)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 15

제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은

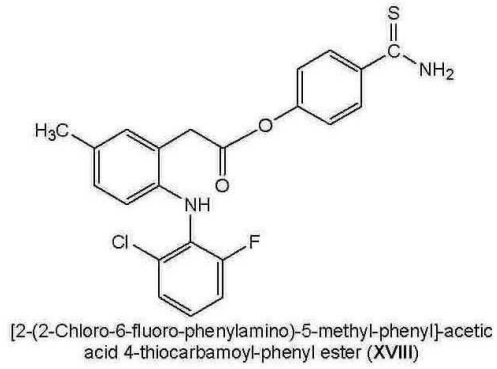


[2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-phenyl]-acetic acid 4-thiocarbamoyl-phenyl ester (XVII)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 16

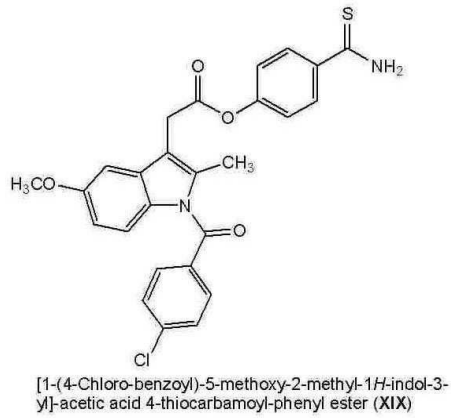
제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 17

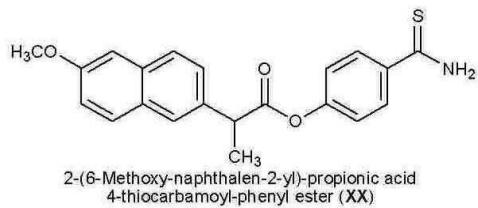
제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 18

제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 19

삭제

청구항 20

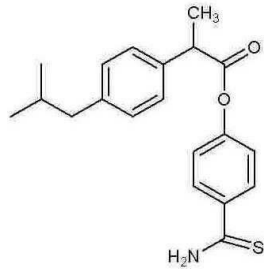
삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은

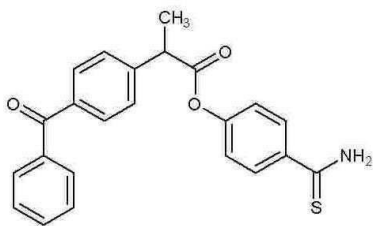


4-thiocarbamoylphenyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (XXIX)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 23

제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은

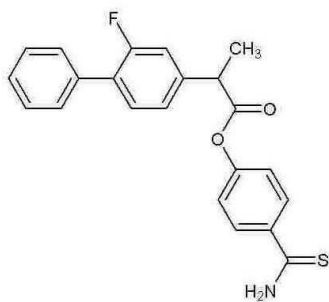


4-thiocarbamoylphenyl 2-(4-oxophenyl)-phenyl propanoate (XXX)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 24

제 1항의 화합물로서, 상기 화합물은



4-thiocarbamoylphenyl 2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propanoate (XXXI)

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인, 상기 화합물.

청구항 25

제 1항, 제 2항, 제 14항 내지 제 18항, 제 22항 내지 제 24항 중 어느 한 항에서 청구된 바와 같은 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는, 소염, 통증, 또는 열을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

명세서

기술분야

[0001] 이 출원은 2006년 3월 31일에 출원된 PCT/CA2006/000484의 부분계속출원(Continuation-in-Part)으로서, 2005년 5월 27일에 출원된 PCT/KR2005/000819를 우선권 주장한다. 이 출원은 또한 2006년 7월 18일자로 출원된 미국 가출원번호 제60/807,639호 및 2007년 1월 30일자로 출원된 가출원번호 제60/887,188호를 우선권 주장한다.

[0002] 본 발명은 염증, 통증 및 열의 치료에 유용한 개선된 항염증성을 갖는 비-스테로이드 항염증제 (NSAIDs) 유도체에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, NSAIDs는 감소된 부작용을 갖는 신규한 항염증 화합물을 생산하기 위해 황화 수소(H₂S) 방출 모이어티가 유도된다.

배경기술

[0003] 비스테로이드 항염증제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)는 골 관절염, 류마티스 관절염, 통풍과 강직척추염을 포함하여, 통증, 열 및 염증과 관련한 여러 조건의 치료에 널리 사용되고 있다. 또한, 손상과 외과적 시술 (치과 시술 포함) 및 두통과 관련한 급성 통증에도 널리 사용된다. NSAIDs의 유익한 효과는 사이클로옥시게네라제-1 (COX-1)과 사이클로옥시게네라제-2 (COX-2)를 억제함으로써 프로스타글란딘 합성을 억제하는 능력에 기인하는 것으로 대부분 생각된다.

[0004] 그러나, NSAIDs의 장기 사용은 위장관에 임상학적으로 현저한 손상을 초래하는 그들의 능력으로 현저하게 제한된다 (Wallace, J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology*. 1997; **112**:1000-1016). COX-2의 선택적 억제제는 위장 손상을 덜 초래하는 것으로 나타나기 때문에 종래의 NSAIDs가 발전된 것으로 보았다. 그러나, 이러한 약물은 심장혈관 독성을 일으킬 우려가 있고, 어쩌면 또한 종래의 NSAIDs인 것으로 여겨진다 (Grosser et al., Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest*. 2006; **116**: 4-15).

[0005] NSAIDs가 백혈구 유착을 자극하고, 위점막 혈류를 감소시키며, 이들의 작용이 NSAID-유발된 위장 손상의 발병기전에 중요한 기여자인 것으로 생각되는 것은 잘 알려져 있다 (Wallace, 1997). 비선택적 및 COX-2 선택적 NSAIDs에 의한 백혈구 유착의 유도는 또한 이러한 약물의 심장혈관 합병증에 기여할 수 있다.

[0006] 최근, 황화수소 (hydrogen sulfide; H₂S)가 항염증 및 진통 활성을 나타내는 것이 관측되었다. H₂S는 내인성 물질로, 많은 조직에서 생산되며, 많은 기능에 영향을 미친다 (Wang, Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J* 2002; **16**: 17921798). 또한, 혈관 확장제인 것으로 보여지며, 맥관내피에 백혈구 유착을 억제할 수 있다 (Wang, 2002; Fiorucci et al., Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs.

Gastroenterology. 2005; **129**: 1210-1224). 더욱이, 피오루치 등(Fiorucci et al.) (2005)은 랫트에서 H₂S 기 여자와 함께 전처리하면 NSAID-유도된 위장 손상의 증증도를 감소시킬 수 있다는 것을 증명하였다.

[0007] 놀랍게도, 본 발명의 발명자들은 NSAIDs의 항염증 활성이 공유하여 연결될 때 현저하게 개선되거나 또는 NSAID 염이 H₂S 방출 모이어티와 함께 형성되는 것을 보여주었다. 또한, 이러한 NSAID 유도체들이 부작용을 줄이는 것을 보여주었다. 특히, 본 발명자들은 본 발명의 NSAID 유도체가 1 이상의 추가적인 특성을 가진다는 것을 보여주었다: (1) 종래의 NSAIDs 보다 적은 위장 손상을 생산한다; (2) 선제성 위궤양의 치유를 가속한다; 및 (3) 종래의 NSAIDs 보다 진신혈압에서의 증가를 현저하게 덜 유발한다. 게다가, 본 발명의 NSAID 유도체들은 맥관내피에 백혈구가 유착하는 것을 감소시키며, 이는 위장과 심장혈관의 부작용을 감소시키는데 기여한다.

발명의 상세한 설명

[0008] 본 발명은 NSAIDs의 유도체, 즉 NSAID에 공유하여 연결되거나 또는 NSAID와 염으로 형성된 H₂S-방출 모이어티를 포함하는 유도체를 제공하는데 그 목적이 있다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 카라기난-유도 족부종 모델 랫트에서 NSAID 단독, H₂S-방출 모이어티 단독, 및 NSAID 및 H₂S-방출 모이어티를 각각 동시에 복용한 조합과 비교할 때 항염증활성을 증가시키는 것으로 나타난다. 게다가, 본 발명의 NSAID 유도체들은 플라즈마 H₂S 농도에서 소 규모이고, 단생 증가를 생산한다. 이론적으로 설명되지는 않지만, 플라즈마 H₂S 농도에서 단생 증가는 생리학적인 범위 내에서 여전하며, 그들의 증가된 항염증 활성에 기여한다.

[0009] 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 또한 그들 각각의 비유도된 NSAID 복제물과 비교할 때 사이클로옥시게나제-2 (COX-2) 활성 및/또는 사이클로옥시게나제-1 (COX-1) 활성을 억제시키기 위한 증가된 능력을 나타낸다. 이러한 COX-2 및/또는 COX-1을 억제시키기 위한 증가된 능력은 또한 항염증 활성을 증가시키는 것에 기여하는 것으로 관찰된다. 게다가, COX-1의 개선된 억제를 가지는 본 발명의 화합물은 혈소판에서 트롬복산 B₂의 현저한 억제를 보였으며, 이는 감소된 심장혈관 독성에 기여한다.

[0010] 또한, 본 발명의 화합물은 그들 각각의 비유도된 NSAID 복제물 보다 적은 부작용을 나타낸다. 예를 들면, 몇몇 화합물들은 놀랍게도 NSAID 단독 보다 현저하게 적은 위장 손상을 유발하고, 화합물에도 불구하고 두드러진 위장 프로스타글란딘 합성을 억제한다. 위의 안전이 이러한 NSAIDs의 H₂S-방출 유도체로 관찰되는 반면에, 랫트에게 NSAID와 H₂S-방출 모이어티를 각각, 그러나 동시에 복용시키면 똑같지는 않다. 이론적으로 설명되지는 않지만, 본 발명의 화합물들은 맥관내피에 백혈구가 유착되는 것을 감소시키는 것이 보여졌으며, 위 안전에도 기여한다. 또한, 감소된 맥관내피 백혈구 유착은 종종 NSAIDs의 지속적인 사용에서 보이는 심장혈과 부작용을 감소시킨다.

[0011] 게다가, 본 발명의 화합물들은 놀랍게도 종래의 NSAIDs를 복용했을 때 관찰되는 것보다 고혈압 랫트에 복용시켰을 때 수축기혈압이 현저하게 덜 증가하도록 유도한다. 혈압을 올리는 감소된 성향은 NSAIDs의 장기간 사용에서 종종 보여지는 심장혈관 부작용을 감소시킨다.

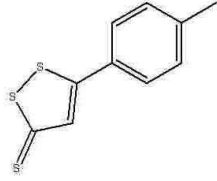
[0012] 따라서, 본 발명에서는, 다음의 일반식을 갖는 화합물들은 제공한다:

[0013] A-Y-X (화학식 1)

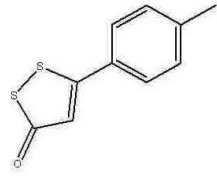
[0014] 여기에서 A는 NSAID 라디칼, Y는 -C(O)O-, -C(O)NH-, -C(O)OC(O)-, -C(O)NHCH₂C(O)-, 또는 제로(0)로 이루어진 그룹에서 선택되며,

[0015] X는 단독 또는 NSAID (이하, H₂S-방출 모이어티라 함)과 결합했을 때 황화수소 방출 가능한 모이어티, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 이때 Y가 제로인 경우 상기 NSAID 유도체는 A와 X의 염일 수 있다.

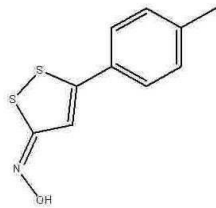
[0016] 바람직하게는, 화학식 1의 X는 하기와 같이 이루어진 그룹에서 선택된다:



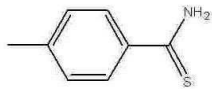
[0017]



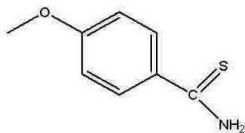
[0018]



[0019]

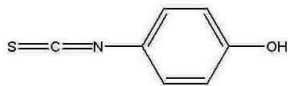


[0020]



[0021]

[0022] 및



[0023]

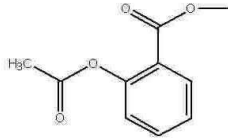
[0024] 그러나, 본 발명에서 임의의 비독성, 황화수소 방출 가능한 유효 모이어티, 단독 또는 NSAID (이하, H₂S-방출 모이어티라 함)과 결합 시, 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0025] 일 실시예에서, 본 발명의 화합물들은 다음의 일반식을 갖는다:

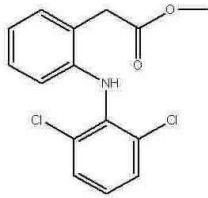
[0026] B-C(O)O-X (화학식 2)

[0027] 여기에서 B-C(O)O-는 자유 카르복실 그룹을 가지는 NSAID 또는 카르복시-치환된 NSAID로부터 유도되고, X는 H₂S-방출 모이어티, 또는 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0028] 일 실시예에서, 화학식 2의 B-C(O)O-는 하기와 같이 이루어진 그룹에서 선택되고:



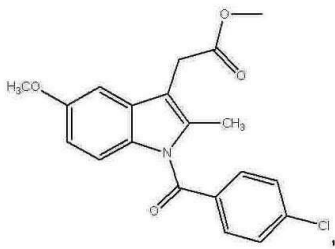
[0029]



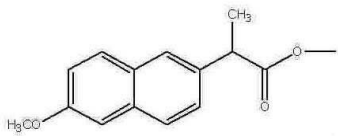
[0030]



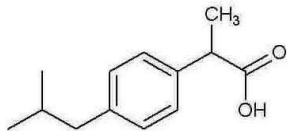
[0031]



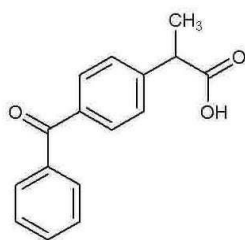
[0032]



[0033]

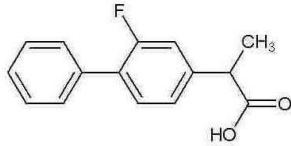


[0034]



[0035]

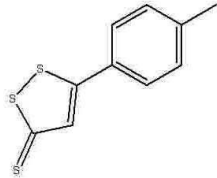
, 및



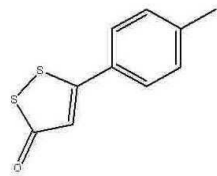
[0036]

[0037] 그리고 X는 황화수소(H₂S) 방출 모이어티이다.

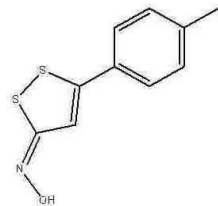
[0038] 일 실시예에서, 화학식 2의 X는 하기와 같이 이루어진 그룹에서 선택된다:



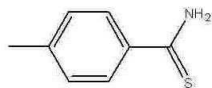
[0039]



[0040]

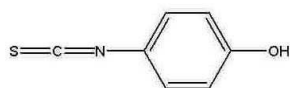


[0041]



[0042]

[0043] 및



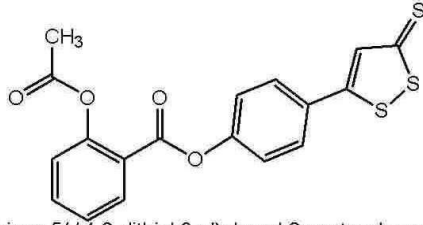
[0044]

[0045] 그러나, 본 발명에서 임의의 비독성, 황화수소 방출 가능한 유효 모이어티, 단독 또는 NSAID (이하, H₂S-방출 모이어티라 함)과 결합시, 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

[0046] 본 발명의 화합물들의 결합에 고려되는 NSAID는 아세틸살리실산 (ASA), 디클로페낙, 나프록센, 인도메타신, 플루비프로펜, 설린다, 이부프로펜, 아세클로페낙, 아세메타신, 베녹사프로펜, 벤조페낙, 브롬페낙, 부클록스산, 부티부펜, 카르프로펜, 셀레콕시브, 씨클로프로펜, 신메타신, 클리데낙, 클로피락, 디플루시날, 에토돌락, 에토리콕시브, 펜부펜, 펜클로페낙, 펜클롤락, 페노프로펜, 펜티아작, 플루녹사프로펜, 푸라프로펜, 푸로부펜, 푸라페낙, 이부페낙, 인도프로펜, 이소세팍, 케토프로펜, 케톨롤락, 록소프로펜, 로나졸락, 루미라콕시브, 메티아지

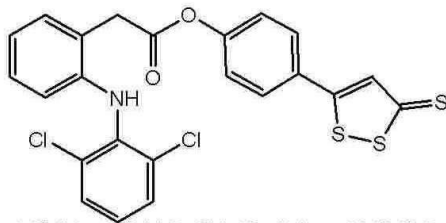
닉, 메페남산, 메클로페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 피로미드산, 살살레이트, 미로프로펜, 옥사프로진, 옥세피낙, 파라콕시브, 페닐부타존, 피르프로펜, 피록시캄, 피로졸락, 프로티진산, 로페콕시브, 살리실산나트륨, 수프로펜, 티아프로펜산, 톨메틴, 발데콕시브, 및 조메피락 등을 포함한다.

[0047] 바람직한 화합물은 다음의 식(formulae)과 같다:



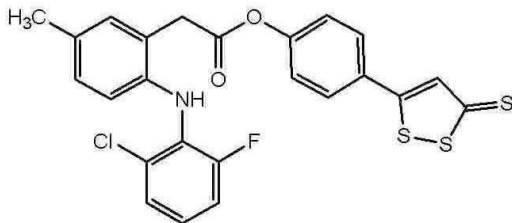
4-(5-thioxo-5H-1,2-dithiol-3-yl)phenyl 2-acetoxybenzoate (I)

[0048]
[0049] 4-5(티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-아세톡시벤조에이트 (I),



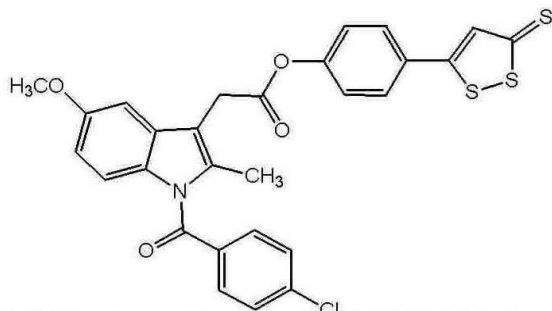
4-(5-thioxo-5H-1,2-dithiol-3-yl)phenyl 2-(2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl)acetate (II)

[0050]
[0051] 4-5(티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (II),



4-(5-thioxo-5H-1,2-dithiol-3-yl)phenyl 2-(2-(2-chloro-6-fluorophenylamino)-5-methylphenyl)acetate (III)

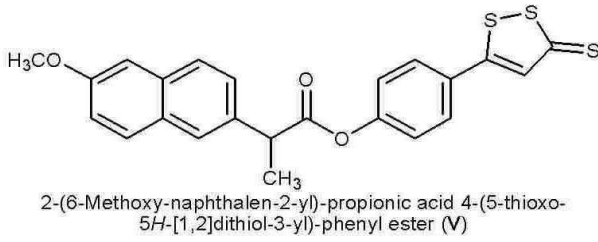
[0052]
[0053] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-페닐페닐)아세테이트 (III),



[1-(4-Chloro-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid 4-(5-thioxo-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (IV)

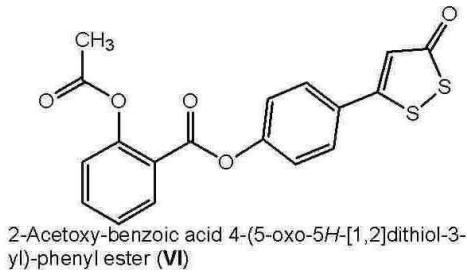
[0054]

[0055] [1-(4-클로로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1*에이치*-인돌-3-일]-아세트산 4-(5-티옥소-5*에이치*-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (IV),



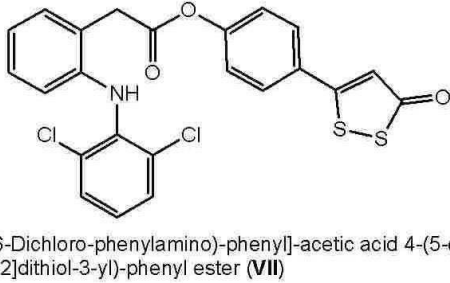
[0056]

[0057] 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피온산 4-(5-티옥소-5*에이치*-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (V),



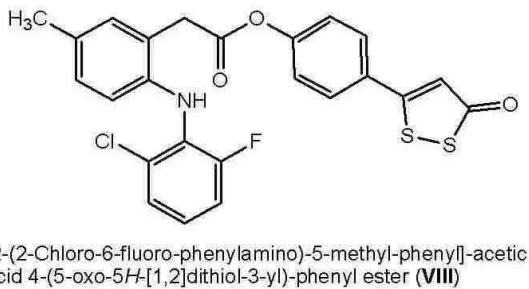
[0058]

[0059] 2-아세톡시-벤조산 4-(5-옥소-5*에이치*-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (VI),



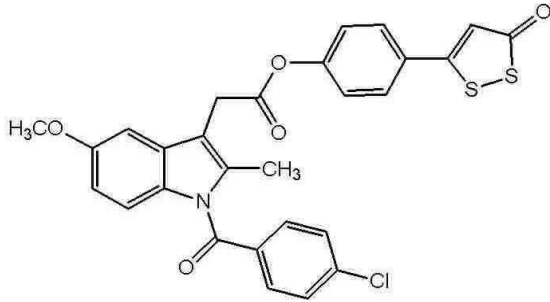
[0060]

[0061] [2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-(5-옥소-5*에이치*-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (VII),



[0062]

[0063] [2-(2-클로로-6-플루오로-페닐아미노)-5-메틸-페닐]-아세트산 4-(5-옥소-5*에이치*-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (VIII),

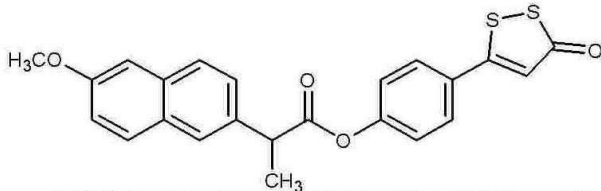


[1-(4-Chloro-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid 4-(5-oxo-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (IX)

[0064]

[0065]

[1-(4-클로로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일]아세트산 4-(5-옥소-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (IX),

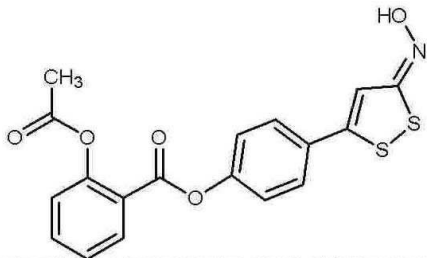


2-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)-propionic acid 4-(5-oxo-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (X)

[0066]

[0067]

2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피온산 4-(5-옥소-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (X),

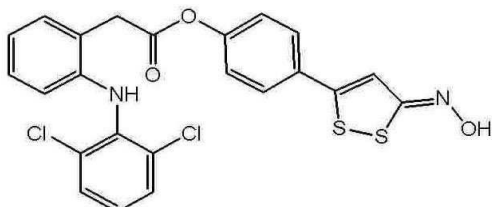


2-Acetoxy-benzoic acid 4-(5-hydroxyimino-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (XI)

[0068]

[0069]

2-아세톡시-벤조산 4-(5-하이드록시이미노-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (XI),

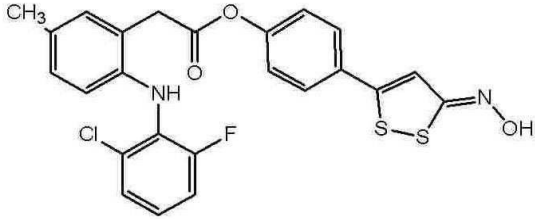


[2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-phenyl]-acetic acid 4-(5-hydroxyimino-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (XII)

[0070]

[0071]

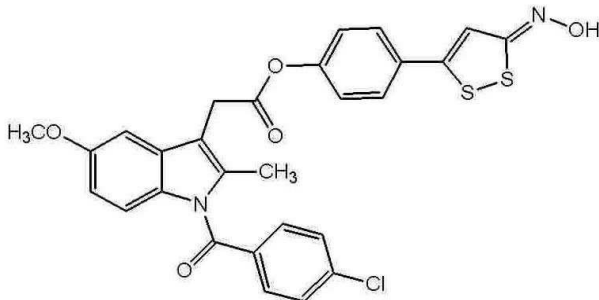
[2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-(5-하이드록시이미노-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (XII),



[2-(2-Chloro-6-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]-acetic acid 4-(5-hydroxyimino-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (XIII)

[0072]

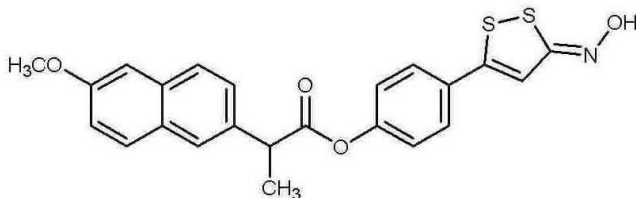
[0073] [2-(2-클로로-6-플루오로-페닐아미노)-5-메틸-페닐]-아세트산 4-(5-하이드록시이미노-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (XIII),



[1-(4-Chloro-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid 4-(5-hydroxyimino-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (XIV)

[0074]

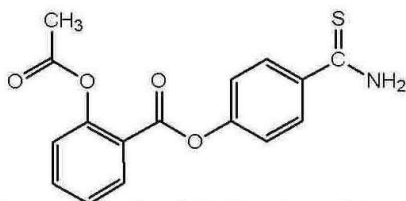
[0075] [1-(4-클로로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-일]-아세트산 4-(5-하이드록시이미노-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (XIV),



2-(6-Methoxy-naphthalen-2-yl)-propionic acid 4-(5-hydroxyimino-5H-[1,2]dithiol-3-yl)-phenyl ester (XV)

[0076]

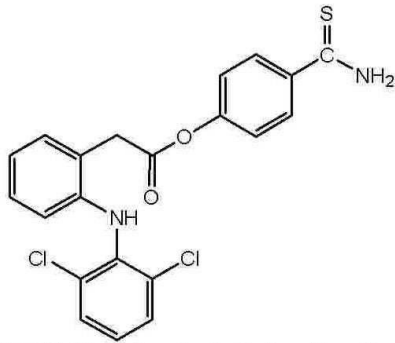
[0077] 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피온산 4-(5-하이드록시이미노-5H-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (XV),



2-Acetoxy-benzoic acid 4-thiocarbamoyl-phenyl ester (XVI)

[0078]

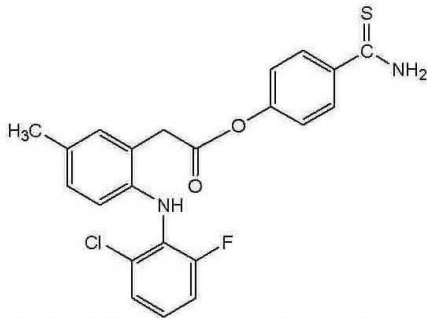
[0079] 2-아세트시-벤조산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (XVI),



[2-(2,6-Dichloro-phenylamino)-phenyl]-acetic acid 4-thiocarbamoyl-phenyl ester (XVII)

[0080]

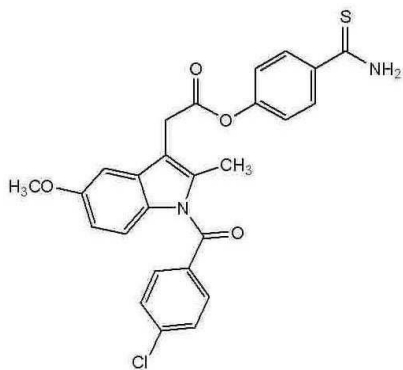
[0081] [2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (XVII),



[2-(2-Chloro-6-fluoro-phenylamino)-5-methyl-phenyl]-acetic acid 4-thiocarbamoyl-phenyl ester (XVIII)

[0082]

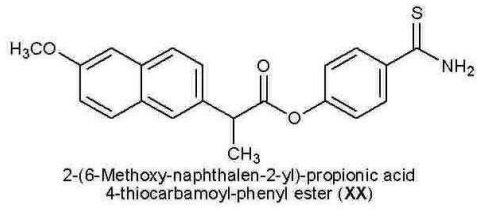
[0083] [2-(2-클로로-6-플루오로-페닐아미노)-5-메틸-페닐]-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (XVIII),



[1-(4-Chloro-benzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl]-acetic acid 4-thiocarbamoyl-phenyl ester (XIX)

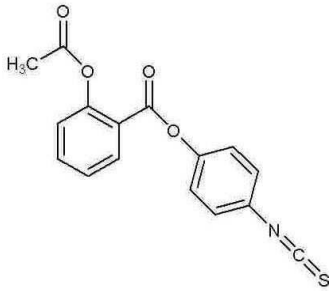
[0084]

[0085] [1-(4-클로로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1*에이치*-인들-3-일]-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (XIX),



[0086]

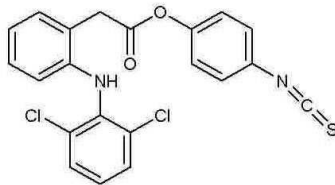
[0087] 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피온산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (XX),



4-isothiocyanatophenyl 2-acetoxybenzoate (XXI)

[0088]

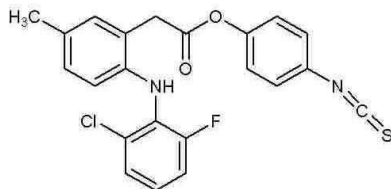
[0089] 4-이소티오시아네이트페닐 2-아세톡시벤조에이트 (XX I),



4-isothiocyanatophenyl 2-(2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl)acetate (XXII)

[0090]

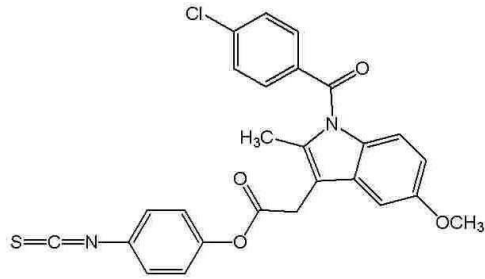
[0091] 4-이소티오시아네이트페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (XXII),



4-isothiocyanatophenyl 2-(2-(2-chloro-6-fluorophenylamino)-5-methylphenyl)acetate (XXIII)

[0092]

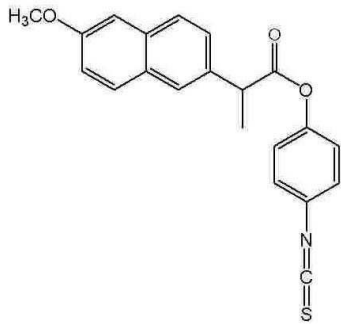
[0093] 4-이소티오시아네이토편 2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (XXIII),



4-(isothiocyano)-phenyl 2-[1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-indol-3-yl]-acetate
(XXXIV)

[0094]

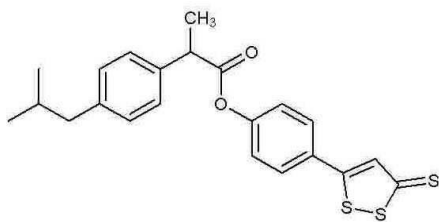
[0095] 4-(이소티오시아노)-페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트 (XXXIV),



4-isothiocyanatophenyl 2-(2-methoxynaphthalen-6-yl)propanoate (XXV)

[0096]

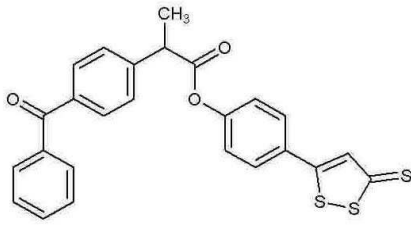
[0097] 4-이소티오시아네이토편 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (XXV),



4-(5-thioxo-5H-1,2-dithiol-3-yl)phenyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (XXVI)

[0098]

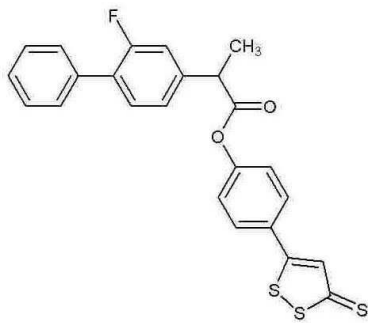
[0099] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트 (XXVI),



4-(5-thio-5H-1,2-dithiol-3-yl)phenyl 2-(3-benzoylphenyl)propanoate (XXVII)

[0100]

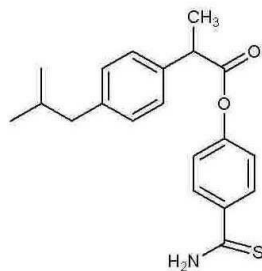
[0101] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(3-벤조일페닐)프로파노에이트 (XXVII),



4-(5-thio-5H-1,2-dithiol-3-yl)phenyl 2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propanoate (XXVIII)

[0102]

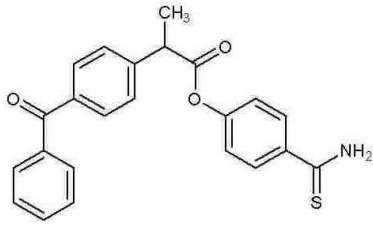
[0103] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-플루오로-4-바이페닐일)프로파노에이트 (XXVIII),



4-thiocarbamoylphenyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (XXIX)

[0104]

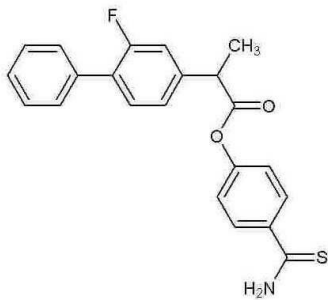
[0105] 4-티오카르바모일페닐 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트 (XXIX),



4-thiocarbamoylphenyl 2-(4-oxophenyl)-phenyl propanoate (XXX)

[0106]

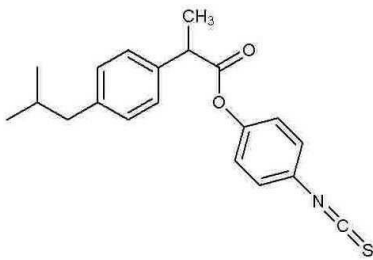
[0107] 4-티오카르바모일페닐 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트 (XXX),



4-thiocarbamoylphenyl 2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propanoate (XXXI)

[0108]

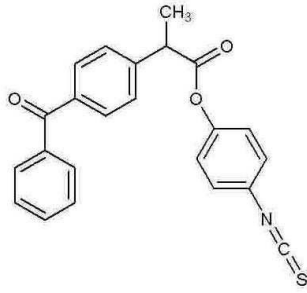
[0109] 4-티오카르바모일페닐 2-(2-플루오로-4-바이페닐일)프로파노에이트 (XXX I),



4-isothiocyanatophenyl 2-(4-isobutylphenyl)propanoate (XXXII)

[0110]

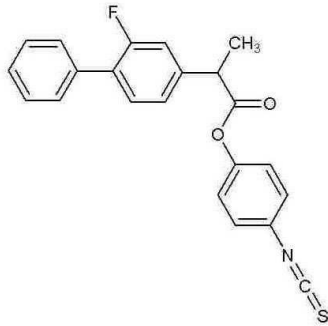
[0111] 4-이소티오시아네이토편 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트 (XXXII),



4-(isothiocyano)-phenyl 2-(4-oxophenyl)-phenyl propanoate (XXXII)

[0112]

[0113] 4-(이소티오시아노)-페닐 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트 (XXXIII), 및



4-(isothiocyano)-phenyl 2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propanoate (XXXIV)

[0114]

[0115] 4-(이소티오시아노)-페닐 2-(2-플루오로-4-바이페닐)프로파노에이트 (XXXIV).

[0116] 상기에서 언급한 전구체 NSAIDs (A)는 종래 공지된 방법에 따라 제조된다. 예를 들면, The Merck Index, 13th Edition (2001), Merck & Co., Whitehouse Station, N.J.를 보라(참조문헌에 포함됨). 유용할 때, 광학 이성질체를 포함하는 이성질체가 사용될 수 있다.

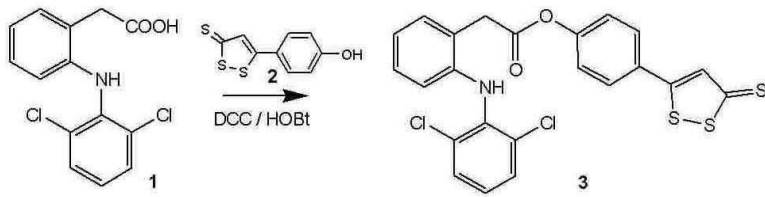
[0117] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들면, 알칼리 금속과 알칼리 토금속의 염, 비독성 아민 및 아미노산은 또한 본 발명의 일부이다. 본 발명의 화합물의 바람직한 염은 아르기닌 및 아그마틴 염이다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 산 추가 염이 포함된다.

[0118] 바람직하게는, 본 발명의 NSAIDs는 H₂S-방출 모이어티 4-하이드록시티오벤조아미드 (이하, TBZ라 함)로 유도된다. TBZ 유도체는 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (ADT-OH) 유도체와 비교할 때 개선된 전반적 항염증 활성과 감소된 부작용을 항상 보여주었다. 놀랍게도, TBZ 유도체들은 ADT-OH 유도체들 보다 현저하게 많은 H₂S를 생산한다.

[0119] 더욱이, TBZ 유도체들은 ADT-OH 유도체보다 더 일관되게 COX-1/COX-2를 저지하기 위한 능력을 유지하였다. 사실, 많은 TBZ 유도체들이 실제로 COX-1 억제 또는 COX-2 억제 또는 양쪽 모두에서 증가를 보였다. 게다가, 화합물 XX (나프록센-TBZ 유도체)는 ADT-OH 해당량 보다 트롬복산 B2 합성 억제에서 현저하게 좋았으며, 화합물 V (나프록센-ADT-OH), 및 화합물 XIX (인도메타신-TBZ 유도체)는 ADT-OH 해당량보다 트롬복산 B2 합성 억제에서 현저하게 좋았고, 화합물 IV (인도메타신-ADT-OH 유도체). 증가된 트롬복산 B2 저해는 본 발명의 유도체의 심장 혈관 안전에 기여할 수 있다.

[0120] 본 발명의 화합물들은 다음 2가지 반응식(Schemes)에 도시된 것과 같이 제조될 수 있다:

반응식 1



[0121]

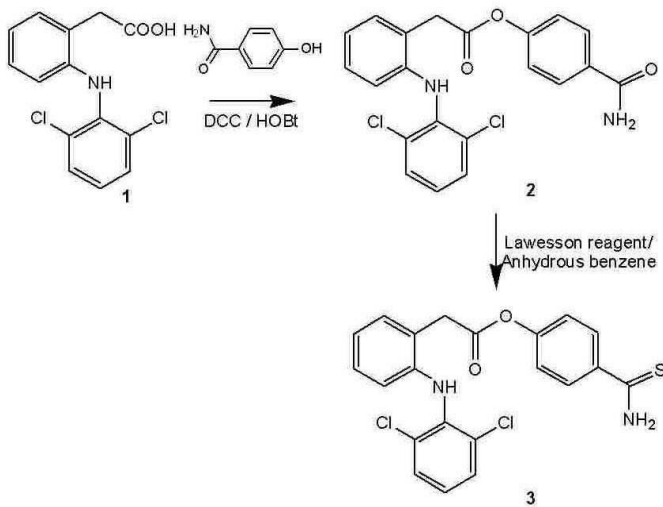
[0122]

반응식 1은 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (화합물 II)의 합성을 예로써 사용한 것을 아래와 같이 보여준다.

[0123]

NSAID는 자유 카르복실기 (또는 카르복시-치환된 NSAID)를 갖는, 예를 들면, 디클로페낙 (1)은, 디메틸포름아미드에 먼저 용해하고, 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC)를 첨가한다. 상기 혼합물에 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (3)와 같은 발명 화합물들을 형성하기 위하여 적절한 조건 하에서 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (ADT-OH) (2)과 같은 황화수소-방출 모이어티를 첨가한다. 상기 식에서 4-하이드록시페닐이소티아네이트 (이하, HPI라 함)와 같은 다른 황화수소 방출 모이어티가 사용될 수 있는 것으로 이해된다.

반응식 2



[0124]

[0125]

반응식 2는 [2-(2,6-디클로로-페닐아미노-페닐)아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (화합물 XVII)의 합성을 예로써 사용한 것을 아래와 같이 보여준다. 상기 식에서 Lawesson 시약은 NSAID에 공유결합한 후에 황화수소 방출 모이어티에 황기(sulfur group)를 첨가하기 위해 사용된다.

[0126]

NSAID는 자유 카르복실기 (또는 카르복시-치환된 NSAID)를 갖는, 예를 들면, 디클로페낙 (1)은, 디메틸포름아미드에 먼저 용해하고, 하이드록시벤조트리아졸 (HOBt) 및 1,3-디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC)를 첨가한다. 상기 혼합물에 본 발명의 화합물의 황이 결여된 전구체 (즉, 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (2))를 형성하기 위하여 적절한 조건 하에서 4-하이드록시벤즈아미드와 같은 황화수소-방출 모이어티 전구체를 첨가하였다. 본 발명의 화합물 (즉, [2-2,6-(디클로로-페닐아미노)-페닐-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (3))을 형성하기 위하여 Lawesson 시약과 같이 황기를 첨가할 수 있는 적절한 화합물을 첨가한다.

- [0127] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 구성, 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 운반체, 특히 위장관의 염증 조건의 치료를 위해 사용하기 위한 하나를 제공하는데 또 다른 목적이 있다.
- [0128] 본 발명의 화합물은 환자의 염증, 및 통증과 두통의 치료에서 진통제 또는 열의 치료를 위한 해열제와 같이 기타 염증 관련 질병, 그러나 이에 한정되지 아니하는, 치료에 유용하게 이용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 류마티스 관절염, 척추관절염, 통풍관절염, 골관절염, 전신홍반루프스, 및 청소년성관절염을 포함하지 않는 것에 한정되지 아니하는 관절염 치료에 유용하게 이용된다. 이와 같은 본 발명의 화합물들은 천식, 기관지염, 월경통, 힘줄염, 윤행낭염, 건선, 습진, 화상 및 피부염과 같은 피부 관련 병세, 및 백내장과 굴절교정수술과 같은 안과 수술을 포함하여 수술 후 오는 염증의 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 염증성장자질환, 크론병, 위염, 파킨슨대장증후군, 및 췌장대장염과 같은 위장관 상태 치료 및 직장결장암과 같은 암의 예방 또는 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물은 혈관병, 편두통, 결절동맥주위염, 갑상샘염, 재생불량빈혈, 호지킨병, 피부경화증(scleroderma), 류마티스열, 제1형 당뇨병, 중증근육무력증을 포함하는 신경근 접합부 질환, 다발경화증을 포함하는 백색점병, 사르코이드증, 콩팥증후군, 베체트 증후군, 다발근육염, 잇몸염, 콩팥염, 파민증, 손상 후 발생하는 부기, 심근허혈 등과 같은 질병의 염증 치료에 유용하다. 상기 화합물은 또한 망막염, 망막병증, 포도막염, 안구 눈부심과 같은 안질환 및 눈 조직의 급성 손상의 치료에 유용하다. 상기 화합물은 또한 바이러스성 감염 및 낭성섬유증과 관련한 폐순환 염증 치료에 유용하다. 상기 화합물은 또한 치료 또는 알츠하이머병을 포함하는 걸질치매와 같은 특정 중추 신경계통 장애에 유용하다. 본 발명의 화합물은 현저하게 적은 유해한 부작용을 지는 추가적인 이익과 함께 관절염의 치료를 위한 항염증제로서 유용하다. 이러한 화합물은 또한 알레르기비염, 호흡곤란증후군, 내독소충격증후군, 즉상동맥경화증 및 뇌졸중, 허혈 및 외상의 결과로 생긴 중추신경계 손상의 치료에 유용하다. 상기 화합물은 또한 통증, 그러나 이에 한정되지 아니하는, 수술 후 통증, 치통, 근육통, 및 암의 결과로 생긴 통증의 치료에 유용하다. 사람의 치료를 위해 유용한 것 외에도, 상기 화합물들은 또한 말, 개, 고양이, 펫트, 쥐, 양, 돼지 등을 포함하는 포유류의 치료에도 유용하다.
- [0129] 치료할 특정 상태 또는 질병 상태에 따라서, 환자들은 본 발명의 화합물을 적합한 치료 유효량 및 안전한 투여량으로 투여될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이들 화합물은 단일 투여 또는 다수회 투여로 약 1 내지 약2000 mg/하루로 투여될 수 있지만, 치료받을 환자의 체중 및 상태 및 선택한 투여 경로에 따라서 다양하게 변경할 수 있다. 본 발명의 화합물을 형성하기 위해 사용되는 특정 NSAID에 따라 복용량이 달라지는 것으로 이해될 수 있다. 그러나, 약 0.1 내지 약 100 mg/kg의 범위, 바람직하게는 약 5 및 90 mg/kg, 더욱 바람직하게는 약 5 및 50 mg/kg를 투여하는 것이 가장 바람직하다. 치료받는 사람의 체중 및 상태 및 각 약물에 대한 개별반응 뿐만 아니라 선택한 약학적 제제의 유형 및 이러한 투여를 실시하는 동안의 시기 및 간격에 따라서 다양한 변화가 가능하다. 일부 경우, 상술한 범위의 하한 이하의 투여량도 더 적합할 수 있는 반면, 다른 경우에는 더 많은 투여량도 어떠한 유해한 부작용 없이 이용될 수 있지만, 이러한 대량의 투여량은 하루를 통해 투여하기 위하여 몇 개 부분의 소량으로 나누어야 한다.
- [0130] 본 발명의 화합물은 어떠한 약학적 제제 형태로든 투여될 수 있고, 그 성질은 투여 경로에 따라 달라진다. 이들 약학적 조성물은 통상의 방법에 의해, 양립성, 약학적으로 허용되는 부형제 또는 매개체를 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 조성의 예로는, 캡슐, 정제, 경피 패치, 로젠지, 알약, 스프레이, 시럽, 산제, 과립제, 젤, 엘릭시르(elixirs), 좌약 등을 포함하고, 임시 용액(extemporaneous solutions) 조제용, 주사 제제, 직장, 코, 안구, 질 등이다. 바람직한 투여 경로는 경구 및 직장 경로이다.
- [0131] 경구 투여를 위해서는, 미세결정성 셀룰로오스, 구연산나트륨, 탄산칼슘, 인산이칼슘 및 글리신과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제를 녹말(바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 녹말), 알긴산 및 특정 착물 실리케이이트와 같은 다양한 붕괴제, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 과립화 바인더와 함께 적용될 수 있다. 추가적으로, 스테아르산 마그네슘, 소듐 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제는 정제화를 목적으로 사용될 수 있다. 유사한 형태의 고체 조성물은 젤라틴 캡슐에서 충전제로 또한 사용될 수 있다; 이와 관련하여 바람직한 물질은 락토오스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌글리콜을 또한 포함한다. 수성 현탁 및/또는 엘릭시르가 경구 투여용으로 적합한 경우, 활성 성분은 감미제 또는 향미제, 착색제 및 필요한 경우 유효제 및/또는 현탁제와 혼합하거나, 물, 에탄올, 프로필렌글리콜, 글리세린 및 다양한 이들의 조합과 같은 희석제와 함께 조합될 수 있다.
- [0132] 투여 형태는 즉각적인 방출, 제어 방출, 연장 방출, 지연 방출 또는 표적화된 지연 방출을 위해 고안될 수 있다. 이들 용어의 정의는 당업자에게 공지되어 있다. 더욱이, 투여 형태 방출 프로파일은 중합체 혼합물 조성물, 피복 매트릭스 조성물, 다중미립자 조성물, 피복된 다중미립자 조성물, 이온 교환 수지계 조성물, 삼투압계 조성물 또는 생분해성 중합체 조성물에 의해 실시될 수 있다. 어떠한 이론에 얽매는 것은 아니나, 이러한 방

출은 바람직하게는 확산, 용해, 부식, 이온교환, 삼투압 또는 이들의 조합을 통해 실시될 수 있다고 사료된다.

[0133] 비경구 투여의 경우, 참기름 또는 땅콩유 또는 수성 프로필렌 글리콜 중에서 활성 화합물이 용해된 용액을 이용할 수 있다. 이 수용액은 적당하게 완충되어야 하고(바람직하게는 pH 8 이상), 필요한 경우에는 액체 희석제를 이용하여 등장액으로 만든다. 이 수용액은 정맥 주사 목적에 적합하다. 멸균 조건하에서 모든 이들 용액의 제조는 당업자에게 공지된 표준 약제학적 수법에 의해 용이하게 달성될 수 있다.

[0134] 이하의 실시예를 통해 해당 기술분야에서 통상의 기술을 가진 사람들이 용이하게 본 발명을 제조 및 사용할 수 있도록 더욱 자세히 설명한다. 하기 실시예들은 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다.

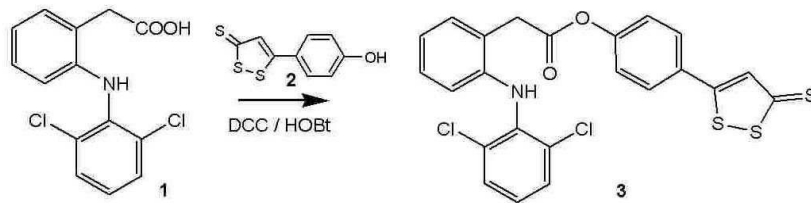
실시예

[0151] **화합물의 제조**

[0152] 박층크로마토그래피는 형광 지시약을 가진 마슈레-나겔(Macherey-Nagel) 실리카겔 50 플레이트에서 수행하였고, 상기 플레이트는 자외선 (254 nm)으로 가시화하였다. 키젤겔(Kieselgel) 60은 컬럼 크로마토그래피를 위해 사용하였다. 모든 합성 시약은 알드리치-시그마 케미컬사로부터 구입하였고, 정제 없이 사용하였다. 용매는 분석시약등급 또는 고순도를 공급받아 사용하였다. 부치 알-114 회전증발기(Buchi R-114 rotavapor)는 진공에서 용매의 제거를 위해 이용하였다. 구조는 양성자 ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR에 의해 분광학적으로 검증되었다. 스펙트라는 베리안 머큐리 플러스 400 인스트루먼트(Varian Mercury Plus 400 Instrument)에 기록하였다. 화학적 천이는 내부 표준물질로서 Me₄Si를 참조하였다. 합성된 생성물의 질량 스펙트라는 어플라이드 바이오시스템 API 2000 질량 분광계(Applied BioSystem API 2000 mass spectrometry)에서 수행하였다. 녹는점은 부치 비-540 인스트루먼트(Buchi B-540 instrument)에서 수행하였다. 최종 화합물의 순도는 RP-HPLC에 의해 결정하였다. 컬럼은 레오딘 모델 7725 주입기(Rheodyne model 7555 injector)에 워터스 600 HPLC 시스템(Waters 600 HPLC System), 215 또는 235 nm에 대한 워터스 486 튠어블 흡광도 검출기 세트(Waters 486 tunable absorbance detector set) 및 워터스 746 도표 기록기(Waters 746 chart recorder)를 연결하였다. 합성된 화합물은 만족스러운 성분 분석을 부여하였다; 분석은 오직 성분의 기호를 나타내며, 결과는 이론값의 ±0.4% 이내이다.

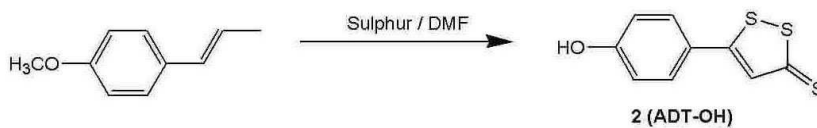
[0153] **실시예 1.**

[0154] **[2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-(5-티옥소-5에이치-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (화합물 II)의 합성**



[0155] **반응식 1**

[0157] **5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (2; ADT-OH)의 합성**



[0158] 아네톨 (31 g, 0.21 mol)과 황 (44.8 g, 1.40 mol)을 N,N-디메틸포름아미드 (250 ml)에서 8시간 동안 가열하였

[0159]

다; 용매를 제거한 후, 잔류물은 거의 완전하게 톨루엔에 녹았다. 2N-수산화나트륨 수용액으로 톨루엔을 추출하고, 오렌지색의 고체 침전물을 얻었다 (8.5 g; 녹는점 300°C 이상). 상기 생성물을 끓는물에 용해하고, 염산을 첨가한 후 오렌지색 침전물 (6.2 g, 수득률 13%) **2**를 얻었다.

[0160] 녹는점 188-189°C

[0161] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.86 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 10.51 (s, -OH); MS (ESI), m/z 225 (M⁻).

[0162] [2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]아세트산 4-(5-티옥소-5에이치-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (**3**)의 합성

[0163] **1** (디클로로페낙, 890 mg, 3.0 mmol)이 N,N-디메틸포름아미드 50 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (445 mg, 3.3 mmol) 및 DCC (680 mg, 3.3 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (**2**; 678 mg, 3 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 3시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하고, 이렇게 하여 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 **3**은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9/1)로 용출시켜 그로부터 [2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]아세트산 4-(5-티옥소-5에이치-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (**3**)를 얻었다 (1.1 g, 75% 수율).

[0164] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.12 (s, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.97 (d, 2H);

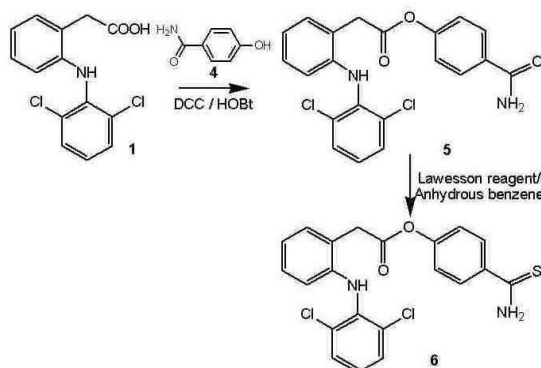
[0165] ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 37.4, 116.1, 121.0, 122.3, 123.5, 123.7, 127.0, 128.7, 129.3, 129.8, 132.0, 132.2, 136.4, 137.7, 143.8, 154.2, 170.3, 173.3, 213.2.

[0166] MS (EI), m/e 504 (M⁺);

[0167] 녹는점: 83-86°C

[0168] 실시예 2

[0169] [2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (화합물 XVII)의 합성



[0170]

[0171] 반응식 2

[0172] 4-카르바모일페닐 2-[2-(2,6-디클로로페닐아미노)-페닐]아세테이트 (**5**)의 합성

[0173] 1 (디클로로페낙, 890 mg, 3.0 mmol)이 N,N-디메틸포름아미드 50 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (445 mg, 3.3 mmol) 및 DCC (680 mg, 3.3 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (4, 616 mg, 4.5 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 3시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하고, 이렇게 하여 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 5는 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9/1)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐 2-[2-(2,6-디클로로페닐아미노)-페닐]아세테이트 (5)를 얻었다 (212 mg, 17% 수율).

[0174] [2-(2,6-디클로로-페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (6)의 합성

[0175] 4-카르바모일페닐 2-[2-(2,6-디클로로페닐아미노)-페닐]아세테이트 (5) 및 Lawesson 시약 (460 mg, 1.14 mmol)을 무수 벤젠 20 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 50℃로 따뜻하게 하였으며, 6시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하고; 조 잔류물은 순수 화합물 6 (446 mg, 91% 수율)을 얻기 위해 실리카겔 컬럼 (디클로로메탄/메틸알코올 9.5/0.5)으로 정제하였다.

[0176] ¹H NMR (CDCl₃): δ 4.07 (s, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.97 (d, 2H);

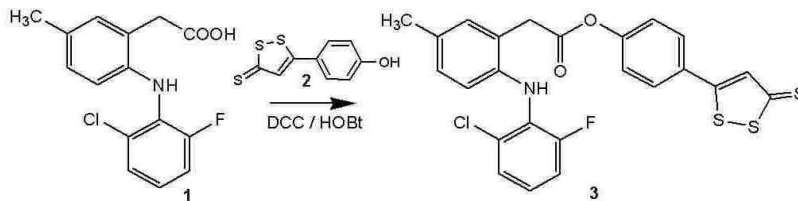
[0177] ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 38.8, 118.8, 121.8, 122.6, 123.7, 124.4, 128.7, 129.1, 129.6, 131.2, 137.2, 137.8, 142.9, 153.5, 170.5, 193.2, 201.7

[0178] MS (EI), m/e 431 (M⁺);

[0179] 녹는점: 170-172℃.

[0180] 실시예 3

[0181] [2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-페닐]-아세트산 4-(5-티옥소-5에이치-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (화합물 III)의 합성



[0182] 반응식 1

[0183] 반응식 1

[0184] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (3)의 합성

[0185] 1 (루미라록시브, 600 mg, 2.03 mmol)이 디메틸포름아미드 40 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (301 mg, 2.23 mmol) 및 DCC (459 mg, 2.23 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 5-p-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (2; 504 mg, 2.23 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 3시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 3은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂으로 용출시켜 그로부터 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (3)를 얻었다 (299 mg,

37% 수율).

[0186] ^1H NMR (DMSO): δ 2.32 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.66 (d, 2H);

[0187] ^{13}C NMR (DMSO): δ 20.8, 38.7, 115.2, 119.2, 122.5, 123.2, 124.0, 126.1, 127.2, 129.3, 130.3, 131.7, 132.2, 133.6, 136.4, 140.3, 153.7, 154.4, 156.8, 170.3, 171.6, 215.7

[0188] MS (EI), m/e 503 (M^+);

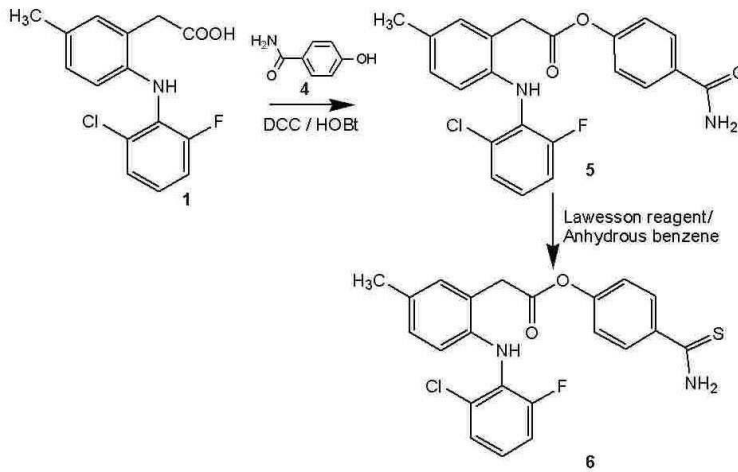
[0189] 녹는점: 131-133°C.

[0190]

실시예 4

[0191]

4-티오펜아미노페닐 2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (화합물 XVIII)의 합성



[0192]

[0193]

반응식 2

[0194] 4-카르바모일페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (5)의 합성

[0195] 1 (루미라코시브, 223 mg, 0.75 mmol)이 디메틸포름아미드 15 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (111 mg, 0.825 mmol) 및 DCC (170 mg, 0.825 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤조아미드 (4, 154 mg, 1.125 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 3시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 클로로포름에 용해시켰으며; 유기층을 염수로 세척하여, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 5는 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (5)를 얻었다 (111 mg, 35% 수율).

[0196] 4-티오펜아미노페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (6)의 합성

[0197] 4-카르바모일페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트, 5(110 mg, 0.27 mmol) 및 Lawesson 시약 (109 mg, 0.27 mmol)을 무수 벤젠 15 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60°C로 따뜻하게 하였으며, 3시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하고; 조 잔류물은 순수 화합물 6 (59 mg, 51% 수율)을 얻기 위해 실리카겔 컬럼 (디클로로메탄/메틸알코올 9.5/0.5)으로 정제하였다.

[0198] ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.32 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.62 (s, NH), 7.84 (d, 2H);

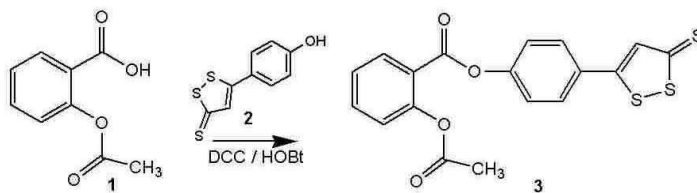
[0199] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 20.8, 30.7, 115.1, 119.2, 122.0, 122.3, 124.1, 124.9, 126.1, 128.2, 129.2, 132.3, 134.8, 138.6, 140.9, 153.7, 154.6, 156.2, 170.4, 201.7

[0200] MS (EI), m/e 429 (M^+);

[0201] 녹는점: 120-122°C.

[0202] 실시예 5

[0203] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-아세톡시벤조에이트 (화합물 1)의 합성



[0204]

[0205] 반응식 1

[0206] 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-아세톡시벤조에이트 (3)의 합성

[0207] 1 (아세트살리실산, 416 mg, 2.31 mmol)이 디메틸포름아미드 40 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (343 mg, 2.54 mmol) 및 DCC (523 mg, 2.54 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (2; 574 mg, 2.54 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 3시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수로 세척하여, 무수 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, 에틸에테르/석유에테르 (1/1)로 용출시켜 그로부터 4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-아세톡시벤조에이트 (3)를 얻었다 (354 mg, 40% 수율).

[0208] ^1H NMR (DMSO-d_6): δ 2.32 (s, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.21 (d, 1H)

[0209] ^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 21.3, 122.1, 123.4, 124.4, 126.6, 128.6, 129.7, 132.4, 135.4, 136.4, 151.6, 153.7, 162.6, 169.8, 171.9, 215.7

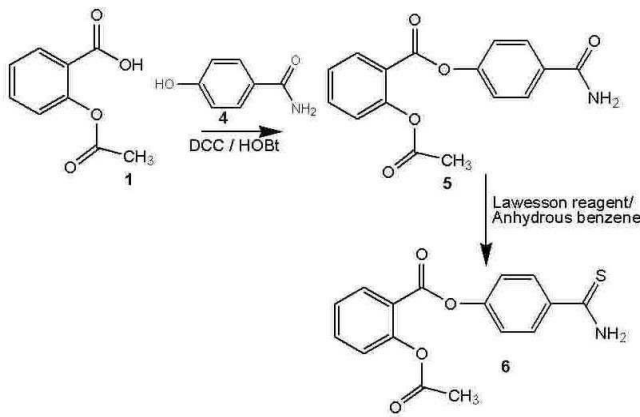
[0210] MS (EI), m/e 389 (M^+);

[0211] 녹는점: 120-122°C.

[0212] 실시예 6

[0213]

2-아세톡시-벤조산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (화합물 XVI)의 합성



[0214]

[0215]

반응식 2

[0216]

4-카르바모일페닐 2-아세톡시벤조에이트 (5)의 합성

[0217]

1 (아세트살리실산, 500 mg, 2.77 mmol)이 디메틸포름아미드 15 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (412 mg, 3.05 mmol) 및 DCC (628 mg, 3.05 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (4, 418 mg, 3.05 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 3시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 클로로포름에 용해시켰으며; 유기층을 염수로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 5는 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9/1)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐 2-아세톡시벤조에이트 (5)를 얻었다 (410 mg, 47% 수율).

[0218]

[0219]

4-티오카르바모일페닐-2-(2-(2-클로로-6-플루오로페닐아미노)-5-메틸페닐)아세테이트 (6)의 합성

[0220]

4-카르바모일페닐 2-아세톡시벤조에이트, 5 (410 mg, 1.37 mmol) 및 Lawesson 시약 (554 mg, 1.37 mmol)을 무수 벤젠 35 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60°C로 따뜻하게 하였으며, 3시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하고; 조 잔류물은 조 화합물 6 470 mg을 얻기 위해 실리카겔 컬럼 (디클로로메탄/메틸알코올 9.5/0.5)으로 정제하였다. 얻어진 화합물은 RP-HPLC 제법으로 2 용매 시스템: A: 100% 아세토니트릴/0.1% TFA, B: 100% H₂O/0.1% TFA (선형기울기 10% A부터 60% A까지 35분 이상, 254 nm에서 UV 검출, 유량 30ml/분)에 따라 정제하고 순수 화합물 6을 얻었다 (324 mg, 71% 수율).

[0221]

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.30 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.2 (d, 1H).

[0222]

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 21.2, 121.9, 122.4, 124.3, 126.4, 128.7, 132.4, 135.1, 137.3, 151.5, 153.7, 162.7, 169.8, 201.8

[0223]

MS (EI), m/e 316 (M⁺);

[0224]

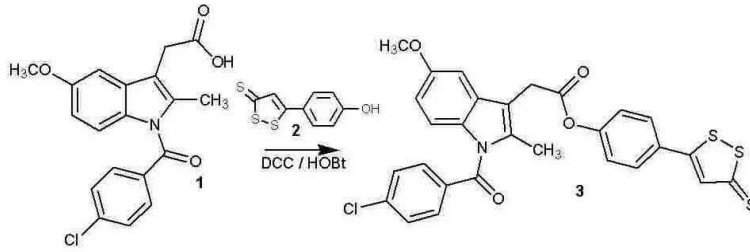
녹는점: 154-156°C.

[0225]

실시예 7

[0226]

[1-(4-클로로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1-에이치-인들-3-일]아세트산 4-(5-티옥소-5-에이치-[1,2]-디티올-3-일)-페닐 에스테르 (화합물 IV)의 합성



[0227]

[0228]

반응식 1

[0229]

4-[4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)]-페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트 (3)의 합성

[0230]

1 (인도메타신, 720 mg, 2.01 mmol)이 디메틸포름아미드 30 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (301 mg, 2.21 mmol) 및 DCC (456 mg, 2.21 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (2; 500 mg, 2.21 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, 디클로로메탄/메틸알코올 (98/2)로 용출시켜 그로부터 4-[4-(5-티옥소-5에이치-1,2-디티올-3-일)]-페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트 (3)를 얻었다 (257 mg, 23% 수율).

[0231]

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.47 (s, 3H), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.37 (s, 1H) 7.48 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.67 (d, 2H)

[0232]

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 13.6, 30.8, 56.0, 101.5, 111.6, 111.9, 115.3, 122.9, 128.4, 129.4, 129.6, 130.6, 131.1, 131.4, 133.9, 136.3, 136.6, 139.7, 153.8, 156.4, 167.5, 168.9, 170.4, 215.7

[0233]

MS (EI), m/e 567 (M⁺);

[0234]

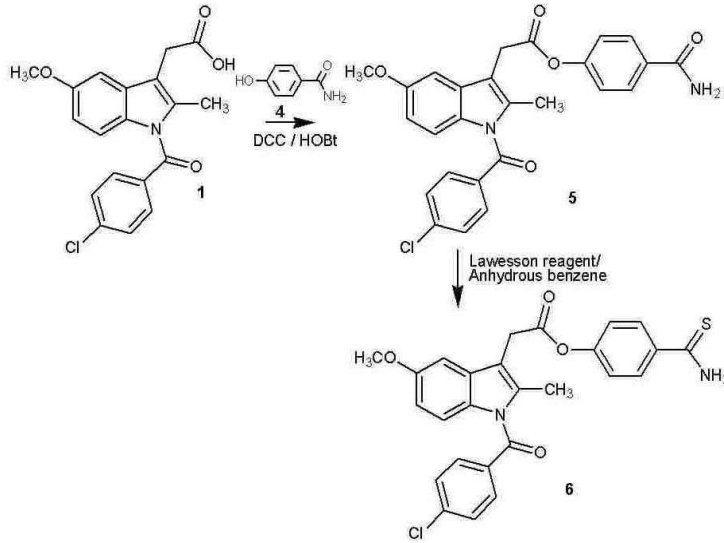
녹는점: 90-92℃.

[0235]

실시예 8

[0236]

[1-(4-클로로-벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1-에이치-인돌-3-일]-아세트산 4-티오카르바모일-페닐 에스테르 (화합물 XIX)의 합성



반응식 2

[0237]

[0238]

[0239] **4-카르바모일페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트 (5)의 합성**

[0240] 1 (인도메타신, 3 g, 8.38 mmol)이 디메틸포름아미드 60 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (1.25 g, 9.22 mmol) 및 DCC (1.9 g, 9.22 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (4, 1.72 g, 12.6 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 5는 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트 (5)를 얻었다 (479 mg, 12% 수율).

[0241]

[0242] **4-티오카르바모일페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트 (6)의 합성**

[0243] 4-카르바모일페닐-2-[1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-인돌-3-일]-아세테이트, 5 (310 mg, 0.71 mmol) 및 Lawesson 시약 (287 mg, 0.71 mmol)을 무수 벤젠 15 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60°C로 따뜻하게 하였으며, 4시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하고; 조 잔류물은 조 화합물 6 178 mg을 얻기 위해 실리카겔 컬럼 (디클로로메탄/메틸알코올 9.5/0.5)으로 정제하였다. 얻어진 화합물은 RP-HPLC 방법으로 2 용매 시스템: A: 100% 아세트니트릴/0.1% TFA, B: 100% H₂O/0.1% TFA (선형기울기 10% A부터 80% A까지 30분 이상, 254 nm에서 UV 검출, 유량 30ml/분)에 따라 정제하고 순수 화합물 6을 얻었다 (56 mg, 16% 수율).

[0244] ¹H NMR (CDCl₃): δ 2.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.88 (d, 2H).

[0245] ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 13.6, 30.8, 56.0, 101.5, 111.9, 112.0, 115.3, 121.7, 128.6, 129.4, 130.8, 131.2, 131.4, 134.0, 136.8, 137.1, 139.7, 156.2, 157.9, 167.6, 169.8, 201.8

[0246] MS (EI), m/e 493 (M⁺);

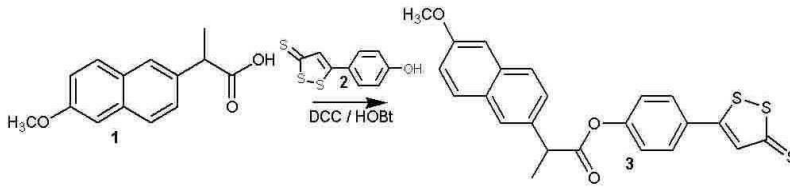
[0247] 녹는점: 224-226°C.

[0248]

실시예 9

[0249]

2-(6-메톡시-나프탈-2-일)-프로피온산 4-(5-티옥소-5-에이치-[1,2]디티올-3-일)-페닐 에스테르 (화합물 V)의 합성



[0250]

[0251]

반응식 1

[0252]

4-(5-티옥소-5-에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (3)의 합성

[0253]

1 (나프록센, 595 mg, 2.58 mmol)이 디메틸포름아미드 20 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (388 mg, 2.87 mmol) 및 DCC (593 mg, 2.87 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온 (2; 650 mg, 2.87 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, 디클로로메탄으로 용출시켜 그로부터 4-(5-티옥소-5-에이치-1,2-디티올-3-일)페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (3)를 얻었다 (406 mg, 36% 수율).

[0254]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.59 (d, 3H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.77 (s, 1H) 7.85 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.91 (d, 2H)

[0255]

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 19.1, 45.2, 55.9, 106.5, 119.6, 123.5, 126.6, 126.9, 128.0, 129.2, 129.4, 129.5, 129.6, 129.9, 134.2, 135.6, 136.5, 154.2, 158.1, 173.2, 216.2

[0256]

MS (EI), m/e 439 (M⁺);

[0257]

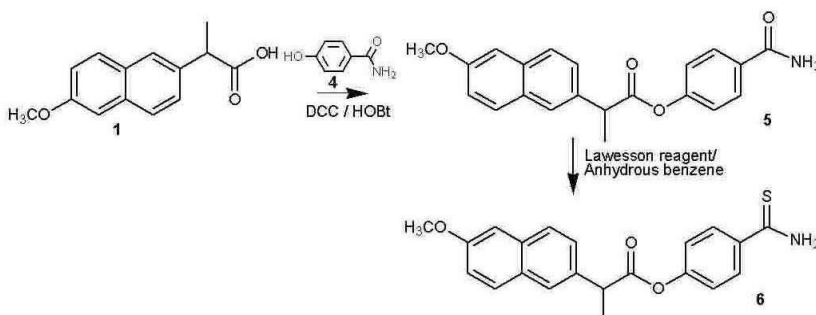
녹는점: 111-113°C.

[0258]

실시예 10

[0259]

2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피온산 4-티오카르바미일-페닐 에스테르 (화합물 XX)의 합성



[0260]

[0261]

반응식 2

[0262] 4-카르바모일페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (5)의 합성

[0263] 1 (나프록센, 4 g, 17.4 mmol)이 디메틸포름아미드 80 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (2.59 g, 19.14 mmol) 및 DCC (2.59 g, 19.14 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (4, 3.58 g, 26.1 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 5는 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (5)를 얻었다 (1.91 g, 32% 수율).

[0264] 4-티오카르바모일페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (6)의 합성.

[0265] 4-카르바모일페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트, 5 (1.80 g, 4.34 mmol) 및 Lawesson 시약 (1.75 g, 4.34 mmol)을 무수 벤젠 130 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60℃로 따뜻하게 하였으며, 4시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하고; 조 잔류물은 순수 화합물 6 2.9 g을 얻기 위해 실리카겔 컬럼 (디클로로메탄/메틸알코올 9.75/0.25)으로 정제하였다. 얻어진 화합물은 실리카겔 오픈 컬럼 및 CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 정제하고 순수 화합물 6을 얻었다 (970 mg, 61% 수율).

[0266] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.59 (d, 3H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (s, 1H) 7.85 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 9.47 및 9.84 (s, 2H, NH₂).

[0267] ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 19.1, 45.2, 55.9, 106.5, 119.6, 121.6, 126.6, 126.9, 128.0, 129.4, 129.9, 134.2, 135.6, 137.8, 153.4, 158.1, 173.3, 199.7.

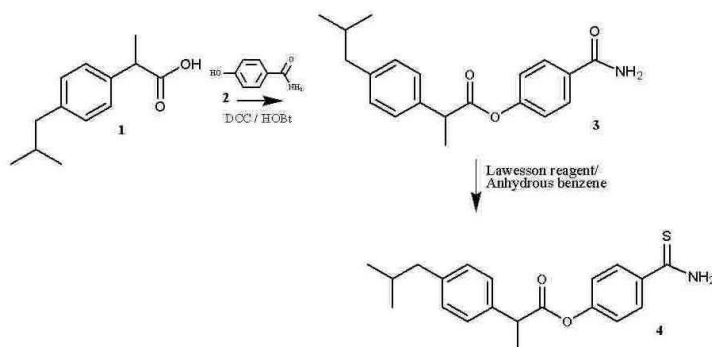
[0268] MS (EI), m/e 366 (M⁺);

[0269] 녹는점: 196-198℃.

[0270]

실시예 11

[0271] 4-티오카르바모일페닐 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트 (화합물 XXIX)의 합성



[0272]

[0273] 1 (이부프로펜, 3.87 g, 18.8 mmol)이 디메틸포름아미드 80 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (2.8 g, 20.7 mmol) 및 DCC (4.27 g, 20.7 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (2, 3.9 g, 28 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과

후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 **3**은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 그로부터 4-티오카르바모일페닐 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트 (**3**)를 얻었다 (2.48 g, 40% 수율).

[0274] **4-티오카르바모일페닐 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트 (**4**)의 합성**

[0275] 4-티오카르바모일페닐 2-(4-이소부틸페닐)프로파노에이트, **3** (2.48 g, 7.62 mmol) 및 Lawesson 시약 (3.1 g, 7.62 mmol)을 무수 벤젠 130 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60°C로 따뜻하게 하였으며, 4시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하였다. 얻어진 화합물은 실리카겔 오픈 컬럼 및 CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 정제하고 순수 화합물 **4**를 얻었다 (1.45 g, 55% 수율).

[0276] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.84 (d, 6H), 1.48 (d, 3H), 1.79-1.82 (m, 1H), 2.42 (d, 2H), 4.05 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.28 (d,2H) 7.88 (d, 2H), 9.49 및 9.87(s, 2H, NH₂).

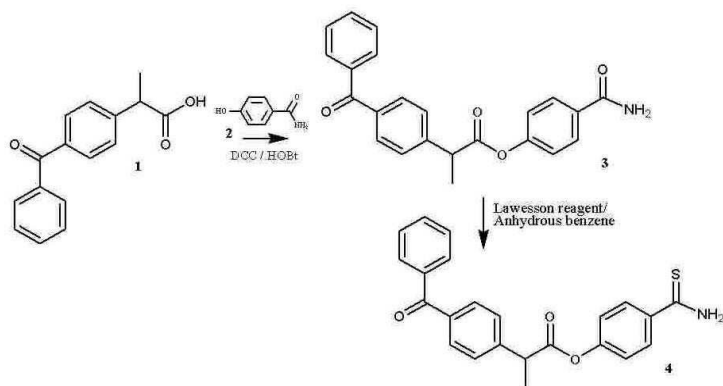
[0277] ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 19.2, 22.9, 30.3, 44.9, 121.6, 127.9, 129.5, 130.0, 137.8, 138.0, 140.8, 153.3, 173.3, 199.6.

[0278] MS (EI), m/e 341 (M⁺);

[0279] 녹는점: 121-123°C.

[0280] **실시예 12**

[0281] **4-티오카르바모일페닐 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트 (화합물 XXX)의 합성**



[0282]

[0283] **4-카르바모일페닐 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트 (**3**)의 합성.**

[0284] **1** (케토프로펜, 3 g, 11.8 mmol)이 디메틸포름아미드 80 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (1.76 g, 13 mmol) 및 DCC (2.68 g, 13 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (**2**, 3.9 g, 28 mmol)을 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 **3**은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트 (**3**)를 얻었다 (1.84 g, 42% 수율).

[0285] 4-티오카르바모일 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트 (4)의 합성.

[0286] 4-카르바모일페닐 2-(4-옥소페닐)-페닐 프로파노에이트, **3** (1.84 g, 4.93 mmol) 및 Lawesson 시약 (2 g, 4.93 mmol)을 무수 벤젠 100 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60℃로 따뜻하게 하였으며, 4시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하였다. 얻어진 화합물은 실리카겔 오픈 컬럼 및 CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 정제하고 순수 화합물 **4**를 얻었다 (0.45 g, 23% 수율).

[0287] ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.53 (d, 3H), 4.25 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.54-7.73 (m, 9H), 7.90 (d, 2H), 9.51 및 9.88 (s, 2H, NH₂).

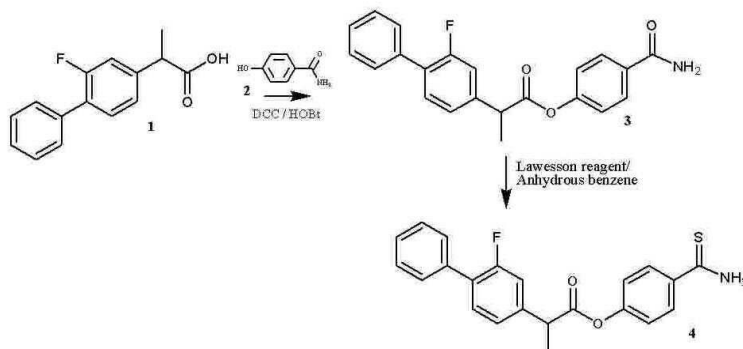
[0288] ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 19.2, 44.9, 121.6, 129.3, 129.5, 129.8, 130.3, 132.6, 133.5, 137.6, 137.9, , 138.1, 141.2, 153.3, 154.5, 156.1, 163.8, 172.9, 199.6.

[0289] MS (EI), m/e 390 (M⁺);

[0290] 녹는점: 114-116℃.

[0291] **실시예 13**

[0292] 4-티오카르바모일페닐 2-(3-플루오로, 4-페닐)페닐 프로파노에이트 (화합물 XXXI)의 합성



[0293]

[0294] 4-카르바모일페닐 2-(3-플루오로, 4-페닐)페닐 프로파노에이트 (3)의 합성

[0295] 1 (플루비프로펜, 2 g, 8.2 mmol)이 디메틸포름아미드 80 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (1.22 g, 9.02 mmol) 및 DCC (1.86 g, 9.02 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (2, 1.7 g, 12.2 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켰으며; 유기층을 염수, NaHCO₃ 5%, 구연산 1%로 세척하여, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 용매를 증발시켰다. 조 생성물 **3**은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 그로부터 4-카르바모일페닐 2-(3-플루오로, 4-페닐)페닐 프로파노에이트 (**3**)를 얻었다 (1.09 g, 37% 수율).

[0296] 4-티오카르바모일페닐 2-(3-플루오로, 4-페닐)페닐 프로파노에이트 (4)의 합성

[0297] 4-카르바모일페닐 2-(3-플루오로, 4-페닐)페닐 프로파노에이트, **3** (1.09 g, 3 mmol) 및 Lawesson 시약 (1.21 g, 3 mmol)을 무수 벤젠 70 ml에 용해시켰다. 상기 반응은 60℃로 따뜻하게 하였으며, 4시간 동안 교반하였다. 용매는 감압하에서 제거하였다. 얻어진 화합물은 실리카겔 오픈 컬럼 및 CH₂Cl₂/MeOH (9.5/0.5)로 용출시켜 정제

하고 순수 화합물 4를 얻었다 (0.35 g, 31% 수율).

[0298] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.55 (d, 3H), 4.21 (dd, 1H), 7.32-7.55 (m, 8H), 7.90 (d, 2H), 9.51 and 9.88 (s, 2H, NH_2).

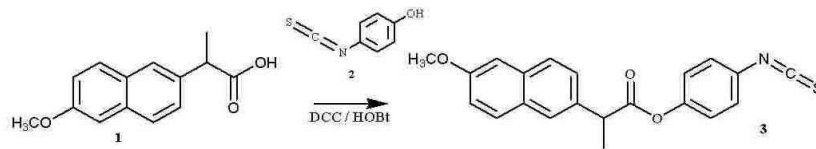
[0299] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 19.1, 44.7, 115.9, 116.2, 121.7, 124.8, 128.6, 129.3, 129.4, 129.5, 131.7, 135.8, 137.7, 142.6, 153.7, 158.3, 163.5, 173.1, 199.6.

[0300] MS (EI), m/e 380 (M^+);

[0301] 녹는점: 142-144°C.

[0302] **실시예 14**

[0303] **4-(이소티오시아노)-페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (화합물 XXV)의 합성**



[0304]

[0305] 1 (나프록센, 691 mg, 3 mmol)이 디메틸포름아미드 20 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (446 mg, 3.3 mmol) 및 DCC (619 mg, 3.3 mmol)을 0°C에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (2, 500 mg, 3.3 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시켜 침전물을 제거하였다. 용매를 제거하고, 생성물은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, 디클로로메탄으로 용출시켜 그로부터 4-(이소티오시아노)-페닐 2-(2-메톡시나프탈렌-6-일)프로파노에이트 (3)를 얻었다 (230 mg, 21% 수율).

[0306] ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.57 (d, 3H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.20 (dd, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.78 (d, 1H) 7.80 (s, 1H), 7.83 (d, 1H).

[0307] ^{13}C NMR (DMSO- d_6): δ 19.1, 45.2, 55.9, 106.5, 119.6, 123.8, 126.6, 126.9, 128.0, 128.3, 129.2, 129.9, 134.2, 134.6, 135.7, 150.2, 158.1, 173.2, 215.1.

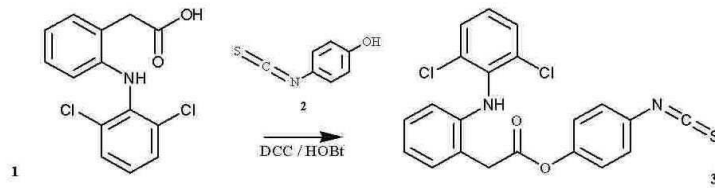
[0308] 녹는점 66-68°C;

[0309] MS (EI), m/e 364 (M^+).

[0310] **실시예 15**

[0311]

4-이소티오시아네이트페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (화합물 XXII)의 합성



[0312]

[0313]

4-이소티오시아네이트페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (3)

[0314]

1 (디클로페낙, 1717 mg, 5.8 mmol)이 디메틸포름아미드 60 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (862 mg, 6.38 mmol) 및 DCC (1316 mg, 6.38 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (2, 965 mg, 6.38 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시키고 침전물을 제거하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, 클로로포름/n-헥산 9 : 1로 용출시켜 그로부터 4-이소티오시아네이트페닐 2-(2-(2,6-디클로로페닐아미노)페닐)아세테이트 (3)를 얻었다 (580 mg, 23% 수율).

[0315]

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.09 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 6.83 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.14 (bs, 1H, NH), 7.21 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.47-7.54 (m, 3H).

[0316]

¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 37.4, 116.1, 121.0, 122.7, 124.0, 127.1, 127.8, 128.3, 128.7, 129.8, 132.0, 132.2, 137.7, 144.0, 150.3, 170.5, 215.1.

[0317]

녹는점 132-134℃;

[0318]

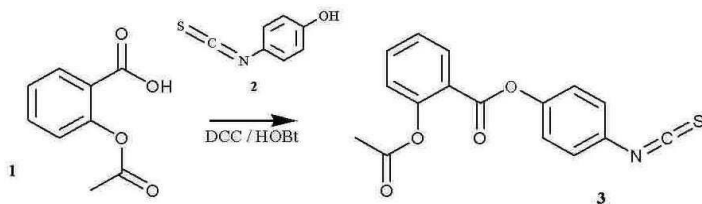
MS (EI), m/e 430 (M⁺).

[0319]

실시예 16

[0320]

4-이소티오시아네이트페닐 2-아세톡시벤조에이트 (화합물 XXI)의 합성



[0321]

[0322]

4-이소티오시아네이트페닐 2-아세톡시벤조에이트 (3)

[0323]

1 (아스피린, 1200 mg, 6.67 mmol)이 디메틸포름아미드 60 ml에 용해된 용액에 하이드록시벤조트리아졸 (992 mg, 7.34 mmol) 및 DCC (1520 mg, 7.34 mmol)을 0℃에서 1시간 동안 교반하면서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물에 4-하이드록시벤즈아미드 (2; 1109 mg, 7.34 mmol)를 첨가하고, 0℃에서 1시간 및 실온에서 2시간 교반하였다. 여과 후, 여과액은 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 오일상의 잔류물은 에틸 아세테이트에 용해시키고, 침전물을 제거하였다. 용매를 제거하고, 조 생성물은 실리카겔 오픈 컬럼 상에 로딩하고, 클로로포름/n-헥산 6:4로 용출시켜 그로부터 4-이소티오시아네이트페닐 2-아세톡시벤조에이트 (3)를 얻

었다 (150 mg, 7% 수율).

[0324] ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 8.20 (d, 1H).

[0325] ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 21.3, 122.2, 123.3, 124.4, 126.6, 127.2, 129.4, 132.4, 135.2, 149.3, 151.5, 163.0, 170.0, 215.1.

[0326] 녹는점 84-86°C;

[0327] MS (EI), m/e 272 (M^+).

[0328] **실시예 17**

[0329] **본 발명의 화합물의 위장관 안정성**

[0330] 본 발명의 2개의 디클로페낙 유도체인, 화합물 II와 화합물 XVII의 랫트에서 그들의 위장관 안정성을 검토하였다. 특히, 위의 손상, 위의 PGE_2 합성, 소장 궤양 및 적혈구 용적률을 측정하였다.

[0331] 몸무게 175-200 g의 수컷 위스터종 랫트를 1% 카르복시메틸셀룰로오스 (매개체; 0.2 mL) 단독, 또는 상기 매개체에 용해한 다음 중 1종을 경구 투여하기 전 18시간 동안 절식시켰다: 디클로페낙 (20 mg/kg), 화합물 II (32 mg/kg), ADT-OH (12 mg/kg), 디클로로페낙 플러스 ADT-OH, 화합물 XVII (27.3 mg/kg), 4-하이드록시티오벤즈아미드 (TNZ) (7.3 mg/kg), 화합물 XVII 상의 황화수소 방출 모이어티 또는 디클로로페낙 플러스 TBZ. 화합물 II 및 화합물 XVII의 1회 복용량은 디클로로페낙의 20 mg/kg와 동몰량(equimolar)으로 하였다. 마찬가지로, ADT-OH 및 TBZ의 1회 복용량은 각각 화합물 II 및 화합물 XVII와 동몰량으로 하였다.

[0332] 랫트는 그룹당 5마리로 하였다. 실험 화합물의 투여 3시간 후에, 랫트를 안락사 시켜 위의 출혈성 손상 범위를 블라인드로 측정하였다 (mm). “위 손상 점수”는 위에서 모든 병변의 길이를 합산하여 산출하였다. 우선, 도 1을 참조하면, “매개체”, “화합물 II” 또는 “화합물 XVII” 그룹에서 어떠한 위 손상도 보이지 않았다. 화합물 II와 화합물 XVII은 디클로페낙보다 현저하게 적은 위 손상을 이끌어내었다. 더욱이, 만약 NSAID 모이어티 (디클로페낙)와 화합물 II와 화합물 XVII의 H_2S -방출 모이어티 (각각 ADT-OH 및 TBZ)를 각각, 그러나 동시에 투여하였다면 위 보호효과는 관찰되지 않았다.

[0333] 이러한 관찰은 직후의 블라인드 조직학 검사에서 확인되었다. 이전에 상세히 기술된 것처럼 (Wallace et al., Cyclooxygenase 1 contributes to inflammatory responses in rats and mice: implications for gastrointestinal toxicity. *Gastroenterology* 1998; **115**: 101-109, 여기에서 참고문헌으로 포함됨), 위 조직 시료 (100-200)는 프로스타글란딘 E2 (PGE_2) 합성의 측정을 위해 잘라내었다. 간단하게, 조직 시료는 30분 동안 가위로 잘게 다진 다음, 인산나트륨 완충액 (pH 7.4) 1 mL에 넣어 수욕조 (37°C)에서 20분간 진탕하였다. 그런 다음, 즉시 시료를 1분 동안 9,000 g로 원심분리하고, 상청액은 후에 특정 ELISA (Wallace et al., 1998)를 사용하는 PGE_2 농도 측정을 위해 -80°C로 냉동시켰다.

[0334] 도 2와 관련하여, 디클로페낙 (ADT-OH 또는 TBZ의 동시 또는 각각 투여), 화합물 II 및 화합물 XVIII 모두 위의 PGE_2 합성의 양이 현저하게 감소되는 것으로 나타났고, COX-1 및/또는 COX-2의 억제력을 의미한다. ADT-OH 및 TBZ 단독은 매개체와 비교할 때 위의 PGE_2 합성을 감소시키지 않았다. 따라서, 도 1에 도시된 바와 같이 화합물 II 또는 화합물 XVII로 처리한 랫트에서 위 손상의 결여는 위의 프로스타글란딘 합성을 억제하기 위한 이러한 약물의 능력 변화에 기인하지 않았다. 위의 PGE_2 합성의 억제는 거의 완전하고, 디클로페낙의 동몰 복용량이었다.

[0335] 도 3은 본 발명의 두 개의 나프록센 유도체 (화합물 V 및 XX)의 나프록센보다 현저하게 적은 손상을 나타내는 것을 보여준다. 이러한 실험은 도 1에 나타난 바와 같이 정확하게 동일한 방법으로 수행되었다. 나프록센, 화합물 V 및 화합물 XX은 각각 60 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 의 복용량으로 경구 투여하였으며, 위손상은 3시간 후에 블라인드로 평가하였다. 위손상은 화합물 V 또는 화합물 XX으로 처리한 랫트 어느 것에서도 발견되지 않았다. 각 그룹은 5마리의 랫트로 구성되었다. 이러한 관찰은 직후의 블라인드 조직학 검사에서 확인되었다.

- [0336] COX-1의 억제제는 동일 랫트를 사용하여 측정하였다. 이전에 기술된 것처럼 (Wallace et al., *Gastroenterology* 1998), 주머니에서 삼출물을 채취한 후 바로 각 랫트의 하대 정맥으로부터 피 1 mL를 뽑았으며, 응고되도록 유리관에 넣고 45분간 방치하였다. 그런 다음 시료는 3분 동안 9,000 g로 원심분리하고, 상정액은 특정 ELISA를 사용하는 트롬복산 B2 농도 측정을 위해 -80°C로 냉동시켰다. 도 4에 도시된 바와 같이, 나프록센, 화합물 V 및 화합물 XX 모두 현저하게 ($p < 0.05$) 매개체 처리 그룹과 비교하여 COX-1 활성을 억제하였다. COX-1의 억제 범위는 나프록센 또는 화합물 XX 보다 화합물 V가 약간 적었다.
- [0337] NSAIDs는 또한 현저한 소장손상을 초래할 수 있고, 반복 투여 후 소장손상의 유도에 따른 디플로페낙 효과를 화합물 II와 비교하였다. 5마리의 수컷, 위스터종 랫트에게 디플로페낙 또는 화합물 II를 0시간, 그리고 다시 12시간 및 24시간 후에 50 $\mu\text{mol/kg}$ 의 복용량으로 주었다. 랫트의 다른 그룹은 매개체 (1% 카르복시메틸셀룰로오스)를 공급받았다.
- [0338] 적혈구 용적률, 농축 적혈구로 구성되는 피의 부분은, 부피 퍼센트로 표현되며, 실험 시작, 및 약물 최종 복용 24시간 후에 꼬리 정맥에서 채취한 피의 시료에서 측정하였다. 랫트를 약물 최종 복용 24시간 후 안락사 시켜 복부를 절개하였다.
- [0339] 관찰자들은 랫트가 받은 처리를 모르는 채 소장에서 모든 출혈성 미란/궤양의 길이를 측정하였다. 소장 손상 점수는 각 랫트에서 모든 병변의 길이를 합산하여 계산하였다.
- [0340] 도 5에 도시된 바와 같이, 24시간 동안 3번 이상의 디클로페낙의 투여는 소장에서 광범위한 미란 및 궤양의 발생을 초래하였다. 한편, 화합물 II로 처리된 랫트에서의 손상 범위는 디클로페낙으로 처리된 랫트의 그것보다 적은 >90%였다. 더욱이, 도 6에 도시된 바와 같이, 디클로페낙 처리는 적혈구 용적률 ($*p < 0.05$)의 심각한 감소를 초래하였고, 소장출혈의 결과처럼 화합물 II로 처리한 것을 감안하면 적혈구 용적률에 아무런 현저한 효과를 나타내지 않았다.

[0341] **실시예 18**

[0342] **사이클로옥시게나제-2 (COX-2) 및 사이클로옥시게나제 (COX-1)의 억제**

- [0343] 시험관 내에서 COX-2의 억제제는 종래 기술된 방법을 변형한 것을 사용하여 측정하였다 (Wallace et al., Limited anti-inflammatory efficacy of cyclo-oxygenase-2 inhibition in carrageenan-airpouch inflammation. *Br J Pharmacol* 1999; **126**:1200-1204, 여기에서 참고문헌으로 포함됨). 간단하게, 피하 “주머니”는 며칠 이상 공기의 주입을 반복함으로써 재현하였다. 한번 확립되면, 주머니의 염증은 1% 지모산 1 mL의 주입에 의해 유도될 수 있다. 이는 주머니 내 프로스타글란딘 E2 (PGE₂)에서 큰 증가를 유도하며, COX-2로부터 거의 배타적으로 유도되는 것으로 보여진다. 각 5마리 랫트의 그룹은 매개체 (1% 카르복시메틸셀룰로오스), 디클로페낙 (3 mg/kg), 화합물 II (4.8 mg/kg), 또는 화합물 XVII (4.1 mg/kg)와 함께 카라기난 주입 30분 전에 경구 처리하였다. 다른 5마리 랫트 그룹에게는 매개체와 함께, 그러나 지모산 보다는 0.9% 멸균식염수를 주머니 내로 주입하였다.
- [0344] 도 7에서 볼 수 있는 바와 같이, 디클로페낙, 화합물 II 또는 화합물 XVII로 전처리하는 것은 지모산의 주입에 대응하여 생산된 주머니 내 PGE₂의 농도를 현저하게 감소시켰다. $*p < 0.05$ 대 매개체 + 지모산으로 처리한 그룹. 이러한 결과는 모든 세 개의 화합물이 현저하게 COX-2를 저해하는 것을 나타낸다. 대조적으로, 황화수소 방출 모이어티 (ADT-OH 및 TBZ)는 어느 것도 COX-2 활성에 현저하게 영향을 미치지 않았다.
- [0345] COX-1의 억제 또한 동일한 랫트 및 도 4에 기술한 것과 동일한 방법을 사용하여 측정하였다. 도 8에 도시한 바와 같이, 디클로페낙, 화합물 II 및 화합물 XVII 각각 전혈 트롬복산 합성을 억제하였고, 80% 이상 COX-1을 통해서 발생하였다. 대조적으로, 황화수소 방출 모이어티 (ADT-OH 및 TBZ)는 어느 것도 COX-1 활성에 현저하게 영향을 미치지 않았다.

[0346] **실시예 19**

[0347] **시험관 내 위 손상, COX-1 및 COX-2의 활성에 대한 NSAID 유도체 효과**

[0348] 화합물 번호의 항염증 효과 (COX-2 및 COX-1 저해) 및 위 안정성을 상술한 측정법을 이용하여 비교하였다. 결과는 표 1에 요약하였다. 모든 모(母)NSAIDs는 현저한 위 손상을 초래한다. 그러나, 본 발명의 H₂S-방출 유도체는 모약과 비교할 때 개선된 위 안정성을 보였다. 이는 또한 표 1에 나타내었으며, TBZ 유도체는 모약과 비교할 때 COX-1 및/또는 COX-2 저해 능력을 유지하거나 실질적으로 증가시켰다.

표 1

[0349] 시험관 내 위 손상, COX-1 및 COX-2 활성에 대한 NSAID 유도체 효과

화합물	NSAID 모이어터	H ₂ S 모이어터	복용량 ($\mu\text{mol/kg}$)	위손상	COX-1 저해	COX-2 저해
II	디클로페낙	ADT-OH	30	↓	↓	↔
XVII	디클로페낙	TBZ	30	↓	↔	↔
V	나프록센	ADT-OH	60	↓	↓	↔
XX	나프록센	TBZ	60	↓	↔	↑
IV	인도메타신	ADT-OH	30	↓	↔	↔
XIX	인도메타신	TBZ	30	↓	↓	↔

정의
 ↑: 모약에 대하여 통계학상으로 유의적인 증가 (p<0.05)
 ↓: 모약에 대하여 통계학상으로 유의적인 감소 (p<0.05)
 ↔: 모약에 대해 유의적인 변화 없음

ADT-OH: 5-*p*-하이드록시페닐-1,2-디티올-3-티온
 TBZ: 4-하이드록시티오벤즈아미드

[0350] **실시예 20**

[0351] **염증에 대한 본 발명의 화합물의 효과**

[0352] 화합물 II 및 화합물 XVII, 디클로페낙의 항염증효과를 상술한 카라기난 뒷발 부종 모델을 사용하여 측정하였다 (Wallace et al., *Gastroenterology* 1998). 수컷, 체중 175-200 g의 위스터종 랫트에게 실험 화합물을 발바닥 밑을 통해 1% 랫다 카라기난 100 μl 를 주사하기 30분 이전에 경구로 제공하였다. 족 부피는 카라기난 주사 전 및 이후 5시간 동안 1시간 간격으로 하여 우고 바실 하이드로체적유량계(Ugo Basile hydroplethysmometer)를 사용하여 측정하였다. 5마리의 랫트로 구성된 각 그룹은 디클로페낙을 1, 3 또는 10 mg/kg의 복용량으로, 혹은 화합물 II 또는 화합물 XVII를 디클로페낙 3 mg/kg와 동물량의 복용량으로 처리하였다.

[0353] 도 9에 도시된 바와 같이, 디클로페낙 복용-의존적으로 카라기난의 발바닥밑 주사로 유도한 족 부종을 감소시켰다. 디클로페낙 3 mg/kg와 동물량의 복용량으로 제공한 화합물 II는 광범위하게 족 부종을 감소시켰다. 실로, 족 부종에서 화합물 II의 효과는 디클로페낙 10 mg/kg의 복용량과 비교될 만하다. 마찬가지로, 도 10에 도시된 바와 같이, 역시 디클로페낙 3 mg/kg와 동물량의 복용량으로 제공한 화합물 XVII는 광범위하게 족 부종을 감소시켰으며, 디클로페낙 10 mg/kg의 복용량과 비교될 수 있다.

[0354] 화합물 II와 화합물 XVII 둘 다 디클로페낙과 동일한 범위로 프로스타글란딘 합성을 저해하기 때문에, 족 부종 모델에서의 본 발명의 신규 화합물의 증가된 활성은 이들 화합물의 다른 속성과 가장 유사한 관련이 있다. 황화 수소 공여체(donor)가 현저하게 랫트에서의 카라기난-유도 족 부종을 감소시킬 수 있는 것은 종래 증명되었고 (Zanardo et al., *Hydrogen sulphide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. FASEB J* 2006; **20**: 2118-2120, 여기에서 참고문헌으로 포함됨), 따라서, 이론적으로 설명되지는 않지만, 화합물 II 및 화합물 XVII로부터의 H₂S 방출은 디클로페낙과 비교하여 증가된 항염증효과를 설명한 것과 동일하다.

[0355] 이론적으로 설명되지는 않지만, 염증 모델에서 본 발명의 화합물의 몇몇 추가적인 활성이 증가된 COX-2 활성 억제에 기여할 수 있는 것 또한 가능하다. 매개체, 나프록센, 화합물 V 및 화합물 XX의 효과는 (도 7에 기술된 것처럼) 랫트 공기 주머니 모델에서 비교하였다. 각 그룹은 5마리 랫트로 구성하였다. 나프록센, 화합물 V 및 화합물 XX는 60 $\mu\text{mol/kg}$ 복용량으로 투여하였다. 도 11에 도시된 바와 같이, 모든 세 약물은 현저하게 COX-2 활성을 억제하였다. 매개체로 처리한 그룹과 비교하여 (*p<0.05, **p<0.01). 그러나, 화합물 XX는 나프록센 또는

화합물 V에서 보인 것 보다 현저하게 더 우수한 COX-2 활성 감소를 유도하였다(^{***}p<0.05).

[0356] 이론적으로 설명되지는 않지만, 염증 모델에서 본 발명의 화합물의 몇몇 추가적인 활성이 증가된 COX-1 활성 억제에 기여할 수 있는 것 또한 가능하다. 매개체, 인도메타신, 및 본 발명의 2개 화합물, 화합물 IV 및 화합물 X IX의 시험관 내 인간 전혈 크롬복산 B2 합성에 대한 효과를 비교하였다. 건강한 지원자로부터 얻은 혈액의 부분 표본 (0.5 mL)을 메탄올 10 ul 단독, 또는 최종 농도를 0.1, 0.3, 1 또는 3 μM 으로 한 실험 약물 중 하나를 포함하는 유리관에 첨가하였다. 관은 수욕조 (37°C)에서 가볍게 45분간 진탕한 후, 10분 동안 원심분리하였다 (1,000 ×g). 각 시료에서의 트롬복산 B2의 농도는 도 4에 도시된 고찰에서와 같이, 특정 ELISA를 사용하여 결정하였다. 도 12에 도시된 바와 같이, 모든 세 가지 약물은 매개체 처리 그룹과 비교하여 COX-1 활성의 저해가 농도-의존적으로 생산되었다. 그러나, 1 및 3 μM의 농도에서, 화합물 XIX는, 인도메타신에 의해 생산된 것보다 보다 현저하게 더 우수한 COX-1 활성 감소를 연출하였다.

[0357] **실시예 21**

[0358] **본 발명의 화합물의 맥관내피에 대한 백혈구 유착**

[0359] 맥관내피에 대한 백혈구 유착은 염증 반응에서 초기 행사이며, 혈전형성에 기여한다. 황화수소 공여체는 아스피린 또는 전염증성(pro-inflammatory) 트리펩티드, fMLP에 의해 유도된 백혈구 유착을 감소시키는 것이 개시되어 있다 (Zanardo et al., *FASEB J* 2006; **20**: 2118-2120). 백혈구 유착에 대한 본 발명의 몇몇 NSAIDs 유도체들의 효과는 자나르도 등의 방법 (Zanardo et al. *FASEB J* 2006; **20**: 2118-2120)에 따라 랫트에서 생체 현미경검사법을 이용하여 평가하였다.

[0360] 간단하게, 마취된 랫트에서 모세관후 창자간막 세정맥을 광학 현미경 하에서 관찰하였다. 5분 동안의 기초 기록 후, 하기 표 2에 나열한 실험 화합물 중 하나를 30 μmol/kg의 복용량으로 위내로 투여하되, 나프록센 및 나프록센 유도체 (화합물 V 및 XX)는 60 μmol/kg의 복용량으로 투여하였다. 모든 실험 화합물은 1% 카르복시메틸셀룰로오스를 매개체로 하여 조제하였다. 백혈구 유착 변화는 현미경에 장착된 비디오카메라를 가지고 기록하였으며, 유착된 백혈구의 수량은 비디오테이프 영상을 평가하는 블라인드 방식에 따라 수행하였다. 각 그룹은 5 마리 수컷, 150-175g 무게의 위스터종 랫트로 구성하였다. 백혈구는 30초 또는 이상 고정기 유지되면 “유착”으로 간주하였다 (하기의 결과는 평균±SEM으로 표현됨). 실험의 끝에는, 위를 절개하여 해부현미경 하에서 위 손상 유무를 관찰하였다.

표 2

[0361] 맥관내피에 대한 백혈구 유착

실험 화합물	유착된 백혈구 수 (100 μm 혈관 길이당)	위 손상의 발생 퍼센트
매개체 (1%)	2.0±0.2	0
아스피린	7.1±0.4*	80
화합물 I	2.5±0.3	20
화합물 XVI	2.3±0.3	0
디플로페낙	8.6±0.6*	100
화합물 II	3.0±0.5	0
화합물 XVII	2.8±0.5	20
루미라콕시브	9.3±1.0*	0
화합물 III	1.7±0.3	0
화합물 XVIII	2.3±0.4	0
인도메타신	14.4±0.7*	100
화합물 IV	3.6±0.7	20
화합물 XIX	3.0±0.4	0
나프록센	10.2±0.4*	100
화합물 V	3.5±0.7	0
화합물 XX	2.3±0.5	0

[0362] *p<0.05 대 매개체 처리 그룹 (ANOVA 및 Dunnett의 다중 비교 테스트)

[0363] 표 2에서 본 발명의 아스피린 유도체, 특히 화합물 XVI 및 화합물 I는, 둘 다 아스피린 단독과 비교할 때 100 μ m 혈관 길이당 유착된 백혈구 수를 현저하게 감소시켰다. 게다가, 화합물 XVI 및 화합물 I 양자는 아스피린 단독과 비교할 때 위 손상의 발생 퍼센트를 현저하게 감소시켰다. 유사하게, 표 2에서 더욱이 본 발명의 디클로페낙 유도체, 특히 화합물 II 및 화합물 XVII가 디플로페낙 단독과 비교했을 때 100 μ m 혈관 길이당 유착된 백혈구 수를 현저하게 감소시켰고, 위 손상의 발생 퍼센트를 현저하게 감소시킨 것이 증명되었다. 마찬가지로, 표 2에서 더욱이 본 발명의 나프록센 유도체, 특히 화합물 V 및 화합물 XX가, 나프록센 단독과 비교했을 때 100 μ m 혈관 길이당 유착된 백혈구 수를 현저하게 감소시켰고, 위 손상의 발생 퍼센트를 현저하게 감소시킨 것이 증명되었다.

[0364] 흥미있게, 루미라록시브의 유도체, COX-2 선택적 억제제, 특히 화합물 III 및 화합물 XVIII는 감소된 위 부작용을 가지며, 위 손상의 발생수가 전혀 나타나지 않았으나, 루미라록시브 단독과 비교할 때 100 μ m 혈관 길이당 유착된 백혈구 수를 현저하게 감소시켰다. 따라서, COX-2 선택적 NSAIDs에 공유하여 연결된 황화수소 방출 모이어티는 역시 이러한 COX-2 억제제의 심장혈관 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0365] 따라서, 본 발명의 NSAID 유도체들은 백혈구 유착을 감소시킴으로써 NSAID의 심장혈관 부작용을 감소시키는 결과를 가져온다.

[0366] **실시예 22**

[0367] **위궤양 치유에서의 본 발명의 화합물의 효과**

[0368] 그것들의 선택적 COX-2를 포함하는 NSAIDs는 종종 선재 위궤양의 치유를 저해한다 (Stadler et al., *Diclofenac delays healing of gastroduodenal mucosal lesions. Double-blind, placebo-controlled endoscopic study in healthy volunteers.* Digestive Diseases and Sciences 1991; **36**: 594-600). 본 발명의 두 화합물 (화합물 XVII 및 화합물 XX)의 효과를 결정하기 위해서, 궤양 치유에서, 각각 디플로페낙과 나프록센을 비교한 것처럼, 랫트를 그들의 위궤양을 유도한 후 이들 약물로 처리하였다. 위궤양은 엘리엇 등의 방법 (*A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drug accelerates gastric ulcer healing in rats.* Gastroenterology 1995; **109**: 524-530)에 따라, 아세트산을 장막에 도포하여 유도하였다. 개시 3일 후에, 5마리 랫트 각 그룹을 1일 2회, 경구로, 매개체, 디클로페낙 (30 μ mol/kg), 화합물 XVII (30 μ mol/kg), 나프록센 (60 μ mol/kg) 또는 화합물 XX (60 μ mol/kg)으로 처리하였다. 이러한 처리 4일 후, 랫트를 안락사 시켜, 위를 잘라내고 사진촬영 하였다. 궤양의 면적 (mm²)은 랫트가 받은 처리를 모르게 면적을 측정하여 결정하였다. 위궤양 (즉, 약물 처리 착수 이전에) 유도 3일 후에 안락사 시킨 5마리 랫트의 서브그룹에서, 궤양의 평균 표면적은 24 \pm 2 mm² 이었다. 도 13에 예시된 바와 같이, 매개체, 디클로페낙 또는 나프록센으로 처리된 랫트는 유사한 치유 정도를 나타내었다. 그러나, 화합물 XVII 또는 화합물 XX로 처리한 랫트는 현저하게 높은 치유를 나타내었다 (*p<0.05 각각 디클로페낙 및 나프록센과 비교). 이러한 두 화합물 (TBZ)의 황화수소 방출 모이어티를 이용한 처리는 매개체-처리 그룹과 비교하여 위궤양 치유에 현저한 영향을 미치지 않았다.

[0369] **실시예 23**

[0370] **혈압에 대한 본 발명의 화합물의 효과**

[0371] 그것들의 선택적 COX-2를 포함하는 NSAIDs는, 선재하는 고혈압을 악화시킬 수 있고, 몇몇 항고혈압 투약의 효과를 간섭할 수 있다 (Whelton, A. *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications.* Am. J. Med. 1999; **106** (5B): 13S-24S). 본 발명의 두 화합물 (화합물 II 및 화합물 XX)의 혈압에 대한 효과를 결정하기 위하여, 각각 디플로페낙과 나프록센을 비교한 것처럼, 먼저 고혈압을 유도시킨 후 복강 내로 이들 약물을 랫트에게 공급하였다. 랫트에게는 리베이로 등(Ribeiro et al.)의 방법에 따라 식수와 실험 기간 이전에 7일 동안 N ω -니트로-L-아르기닌 메틸에스테르 (400 mg/L)를 함께 공급하였다 (*Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model or arterial hypertension.*

Hypertension 1992; **20**: 298-303). 랫트 (그룹당 5 내지 8마리)는 할로탄으로 안락사시키고, 혈압 측정을 위해 목동맥에 관을 삽입하여 도표에 연속적으로 기록하였다. 적어도 15분 동안 안정된 혈압 측정 후, 약물 (나프록센, 디클로페낙, 화합물 II 또는 화합물 XX) 중 하나를 큰 환약으로 복강 내 주사하였다 (디클로페낙 및 화합물 II는 30 $\mu\text{mol/kg}$ 로 투여하는데 반해 나프록센 및 화합물 XX는 60 $\mu\text{mol/kg}$ 로 투여). 혈압의 변화는 주사 후 60 분간 기록하였다. 평균 기초 혈압은 150 ± 6 mmHg 이었다. 도 14에는 디클로페낙 및 나프록센이 수축기 혈압에서 엄청난 증가를 야기하는 것을 예시하였다. 대조적으로, 화합물 II와 화합물 XX는 매개체 처리 그룹과 비교하여 수축기 혈압을 증가시키지 않았으며, 혈압의 변화는 각각 디클로페낙 및 나프록센으로 유도된 것보다 현저하게 낮았다.

[0372]

실시예 24

[0373]

플라즈마 H₂S 농도 측정

[0374]

화합물 II로부터 방출된 H₂S의 운동성(kinetics)을 측정하기 위하여, 5마리 랫트 그룹을 50 $\mu\text{mol/kg}$ p.o. 복용량으로 화합물 II로 처리하고, 10, 30, 60 및 180분 후에 죽였다. 플라즈마 H₂S 농도의 시간-경과 곡선을 작도하였다. 플라즈마 H₂S 농도는 종래 방법 (Ubuka, T. Assay methods and biological roles of labile sulfur in animal tissues. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002; **781**: 227-249 and Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J.* 2001; **20**: 6008-6016, both of which are incorporated hereto by reference)을 변형하여 측정하였다. 간단하게, 플라즈마 250 μl 를 3구 반응기에 밀봉된 얼음처럼 차가운 0.1 N NaOH 250 μl 에 가했다. 연속적인 질소 증기는 가스유입구 모세관(gas-inlet capillary)을 경유하여 혼합물을 통해 통과시켰다. 반응기를 37°C로 유지하고, H₂S 추출은 10% 트리클로로아세트산 용액 1 ml를 도입하여 시작하였다. 질소 증기는 다른 반응기에 황산(sulfide acid)을 연결기를 냉각하여 이동시켰으며, pH 12.8에서 2 M KOH, 1 M 살리실산 및 0.22 M 아스코르브산으로 이루어진 황 항산화 완충액 (sulfide anti-oxidant buffer; SAOB) 2 ml에서 버블링하였다. 30분 후 SAOB 용액을 제거하고, 황 감응 전극 (sulfide sensitive electrode; Model 9616 S²⁻/Ag⁺ electrode, Orion Research, Beverly, MA, USA)으로 황 농도를 측정하여 H₂S로 표시하였다 (Ubuka, 2002; Khan et al., 1980).

[0375]

시험관 내에서 각각 화합물 XVII 및 화합물 II와 TBZ 및 ADT-OH로 유도된 H₂S 방출을 비교하기 위하여, 적출한 간 100-150 mg을 얼음처럼 차가운 T-PER 단백질 추출기 1 ml에서 균질화 하였다. H₂S 방출은 플라즈마 분석기의 동일한 반응기로 전달하였다. 분석 반응 혼합물 2 ml를 반응기에 도입하였다. 혼합물은 PEG 및 100 mM 인산칼륨 완충액 (pH=7.4)에 용해시킨 1 mM 화합물 II, 1 mM 화합물 XVII, 1 mM TBZ 또는 1 mM ADT-OH가 포함되었다. 배양기는 10% (w/v) 간 균등질 및 2 mM 피리독살 5' -인산염의 존재 유무에 따라 전달하였다. 연속적인 질소 증기는 가스유입구 모세관을 경유하여 혼합물을 통해 통과시켰다. 반응은 얼음 욕조(ice bath)에서 37°C 수욕조로 관을 이동시킴으로써 시작하였다. 상술한 바와 같이, 질소 증기는 SAOB 2 ml를 포함하는 제2 반응기에 황산을 이동시켰다. 37°C에서 90분간 배양 후, 50% 트리클로로아세트산 용액 1 ml를 혼합물에 가하고 반응을 종결시켰다. 혼합물 내에 남아있는 H₂S는 37°C에서 또 다시 30분간 배양함으로써 질소 증기를 경유하여 밖으로 배출하였다. SAOB 용액 내의 황 농도는 상기 황 감응 전극으로 측정하였다 (Ubuka, 2002; Khan et al., 1980).

[0376]

도 15에 도시한 바와 같이, 화합물 II의 경구 투여는 H₂S의 플라즈마 레벨에서 현저하게 (p<0.05) 증가하는 결과를 나타내었다. 플라즈마 H₂S에서 작지만 일관된 증가는 화합물 II의 단독 투여 후 180분 동안 관찰되었다. 도 16은 완충액에서 화합물 II 또는 화합물 XVII의 배양은 ADT-OH 또는 TBZ 각각의 동일량보다 H₂S를 현저하게 보다 많이 방출하는 결과를 보여준다. 마찬가지로, 간 균등질과 배양했을 때 ADT-OH 또는 TBZ 보다 화합물 II 및 화합물 XVII로부터 더 많이 H₂S가 방출되었다.

도면의 간단한 설명

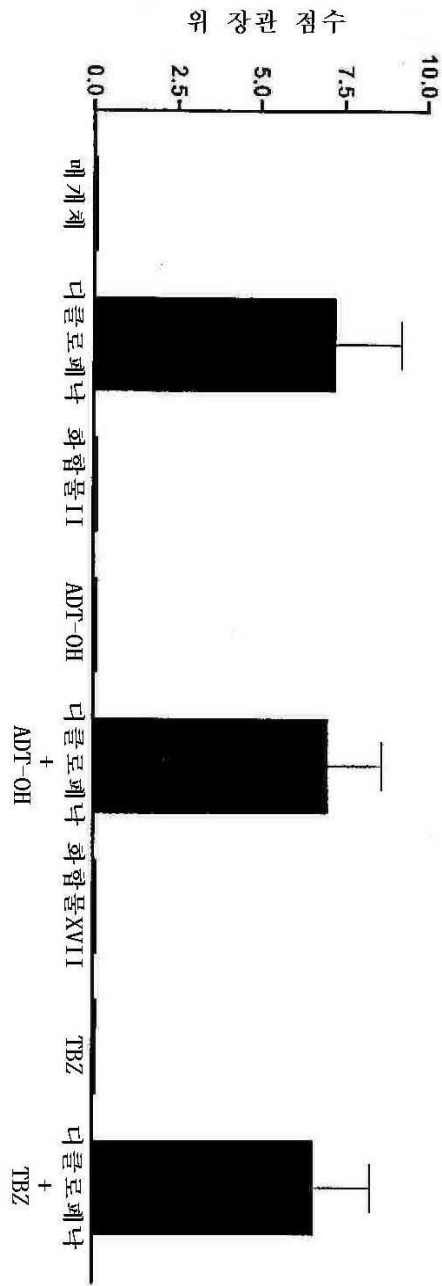
[0135]

도 1은 매개체, 디클로페낙 및 본 발명의 두 개의 디클로페낙 유도체인 화합물 II와 화합물 XVII로 처리한 랫트에서 측정된 위 손상 점수(gastric damage score)를 나타낸 것이다.

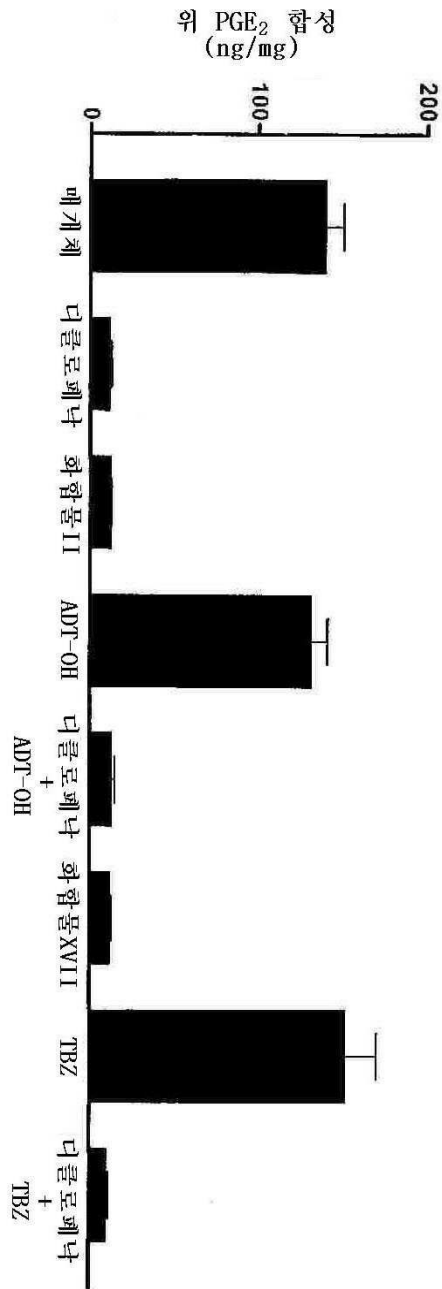
- [0136] 도 2는 매개체, 디클로페낙 및 본 발명의 두 개의 디클로페낙 유도체인 화합물 II와 화합물 XVII로 처리한 랫트에서 생산된 위의 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂) 양을 나타낸 것이다.
- [0137] 도 3은 매개체, 나프록센 및 본 발명의 두 개의 유도체, 화합물 V과 화합물 XX로 처리한 랫트에서 측정된 위 손상 점수를 나타낸 것이다.
- [0138] 도 4는 도 3의 랫트의 혈액 내에서 트롬복산 B₂의 합성의 양을 나타낸 것이다.
- [0139] 도 5는 매개체, 디클로페낙 및 화합물 II로 처리한 랫트에서 소장 궤양화의 전체 길이를 나타낸 것이다.
- [0140] 도 6은 매개체, 디클로페낙 및 화합물 II로 처리하기 전 및 처리한 후의 랫트에서 퍼센트 적혈구용적률을 나타낸 것이다.
- [0141] 도 7은 매개체, 디클로페낙, 화합물 II 및 화합물 XVII로 처리했을 때 랫트 공기 주머니 측정을 이용한 랫트의 피하 주머니에서 생산된 삼출물 PGE₂의 양을 나타낸 것이다.
- [0142] 도 8은 도 7의 랫트에서 전혈 트롬복산 B₂ (TXB₂)의 양을 나타낸 것이다.
- [0143] 도 9는 매개체, 디클로페낙 및 화합물 II로 처리한 랫트에서 족 부피 증가의 억제를 나타낸 것이다.
- [0144] 도 10은 매개체, 디클로페낙 및 화합물 XVII로 처리한 랫트에서 족 부피 증가의 억제를 나타낸 것이다.
- [0145] 도 11은 매개체, 나프록센, 화합물 V 및 화합물 XX으로 처리했을 때 랫트 공기 주머니 측정을 이용한 랫트의 피하 주머니에서 생산된 삼출물 PGE₂의 양을 나타낸 것이다.
- [0146] 도 12는 인도메타신, 화합물 IV 및 화합물 XIX의 농도의 작용으로서 인간 혈액 (시험관 내)에 의한 트롬복산 합성 (ng/mL)을 나타낸 것이다.
- [0147] 도 13은 매개체, 디클로페낙, 화합물 XVII, 나프록센 및 화합물 XX으로 1주일간 매일 처리한 랫트에서 위궤양의 표면적 (mm²)을 나타낸 것이다.
- [0148] 도 14는 매개체, 디클로페낙, 화합물 II, 나프록센 및 화합물 XX으로 처리한 랫트에서 수축기 혈압 (mmHg)의 증가를 나타낸 것이다.
- [0149] 도 15는 화합물 II를 50 μmol/kg p.o.로 랫트를 처리했을 때 플라즈마 황화수소 농도를 나타낸 것이다.
- [0150] 도 16은 완충액 및 간 균등질에서 배양되었을 때 화합물 II 및 화합물 XVII로부터 생성된 황화수소의 양을 나타낸 것이다.

도면

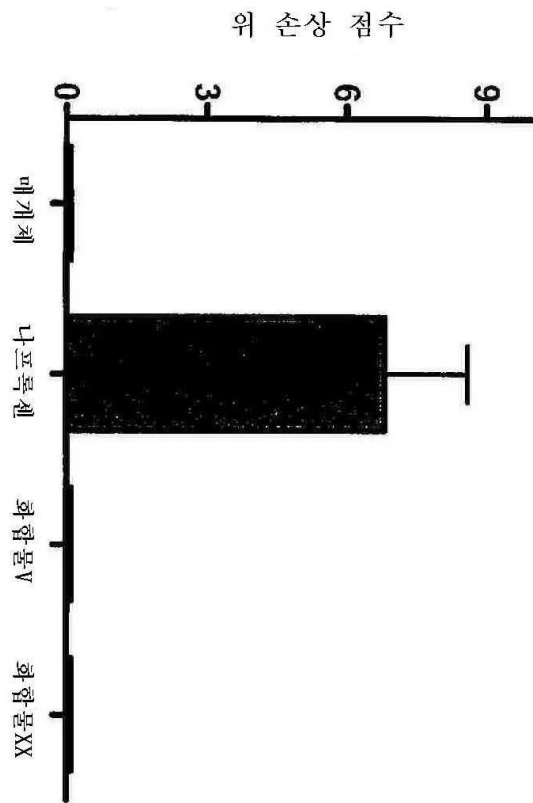
도면1



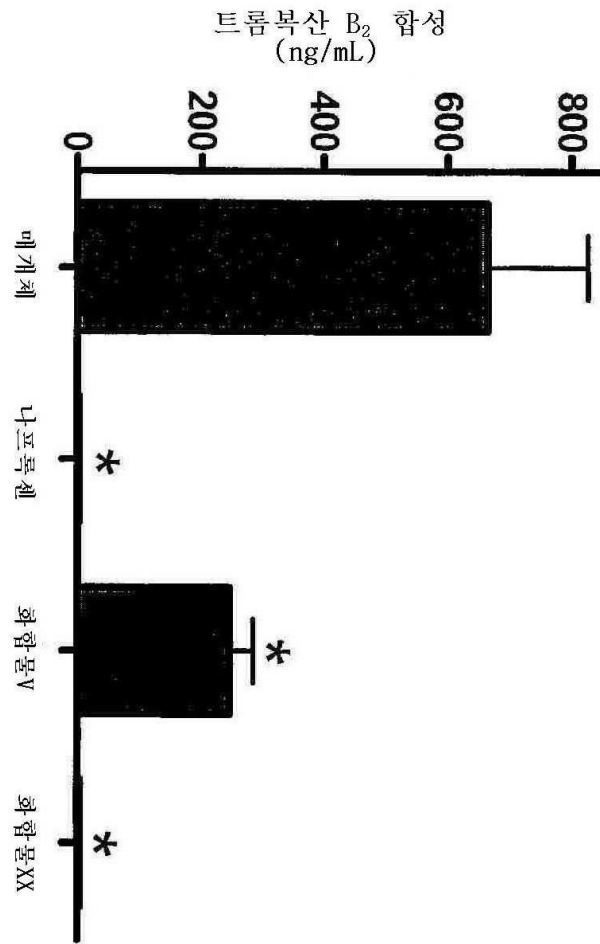
도면2



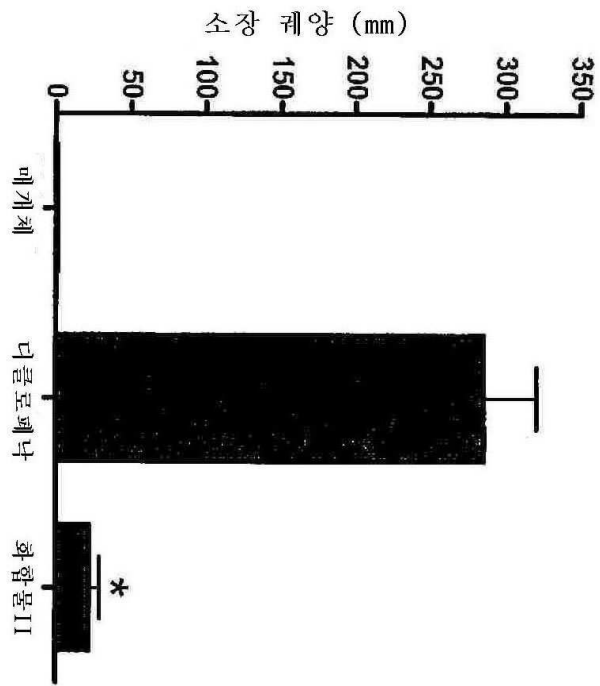
도면3



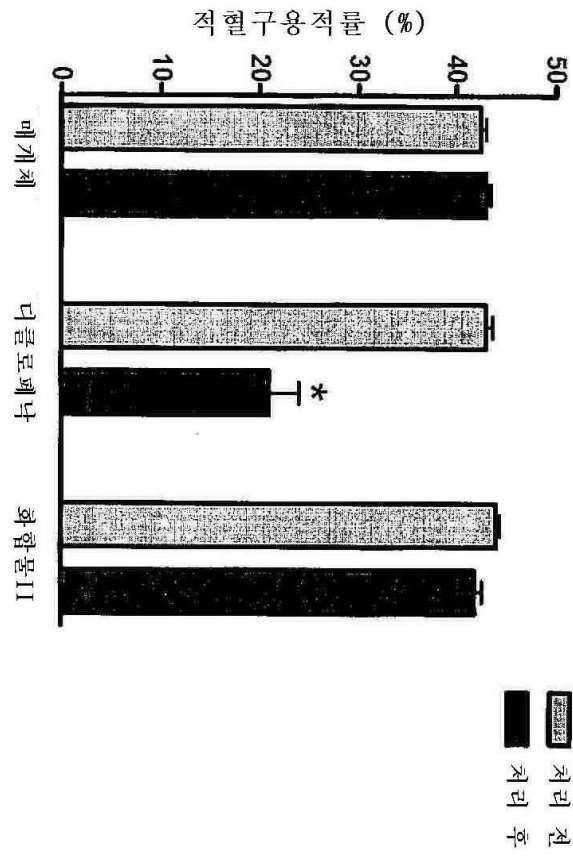
도면4



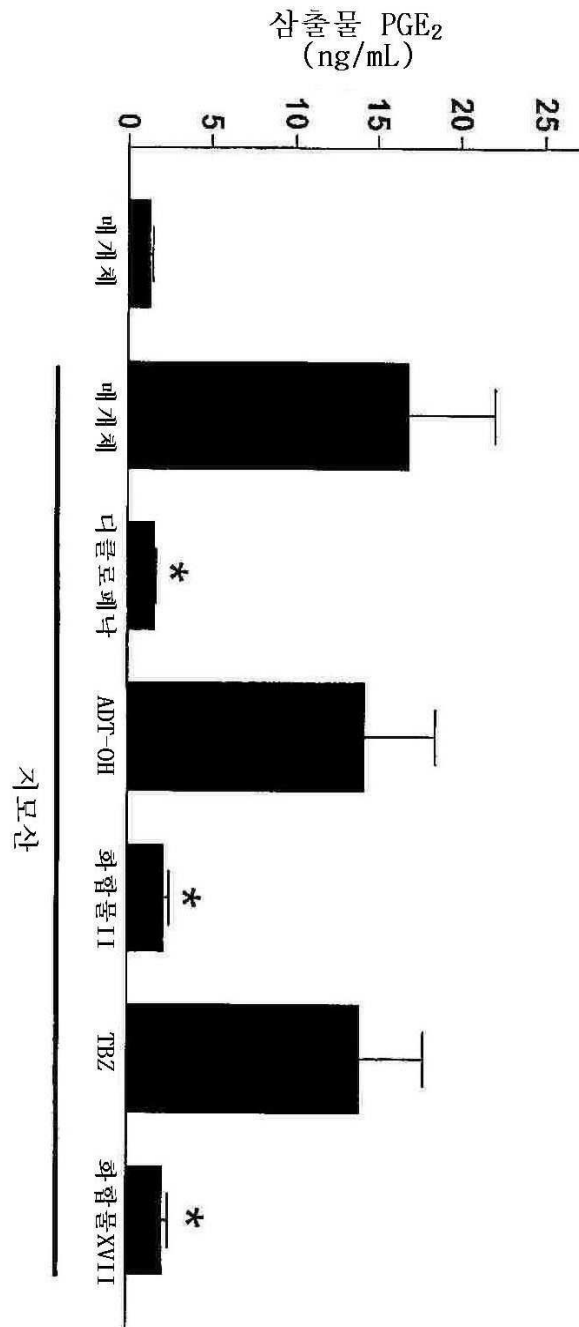
도면5



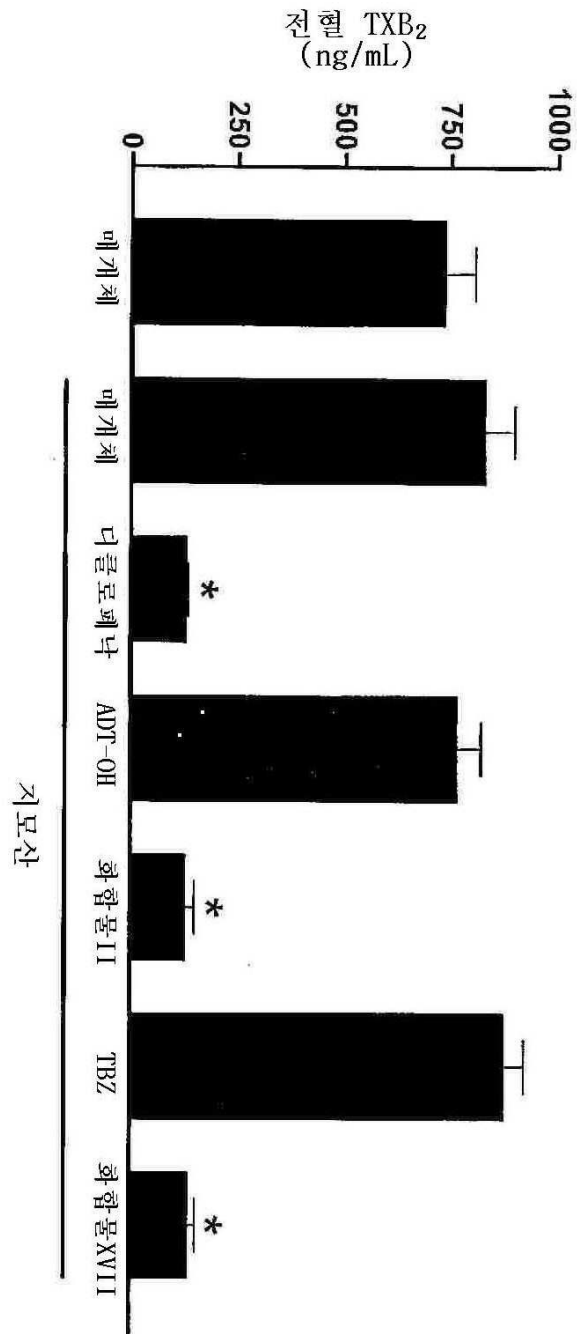
도면6



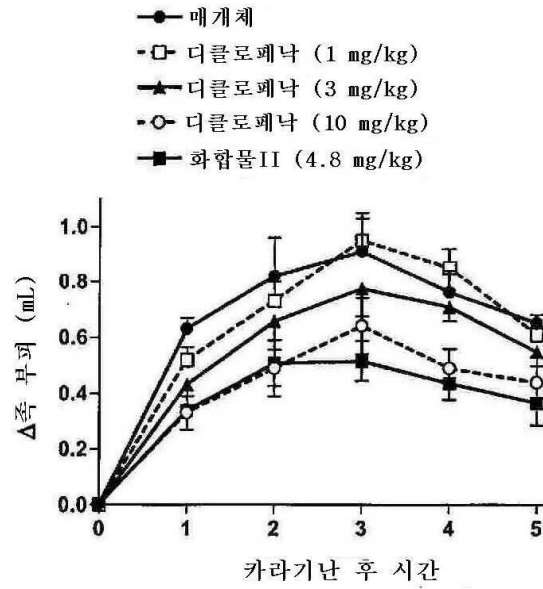
도면7



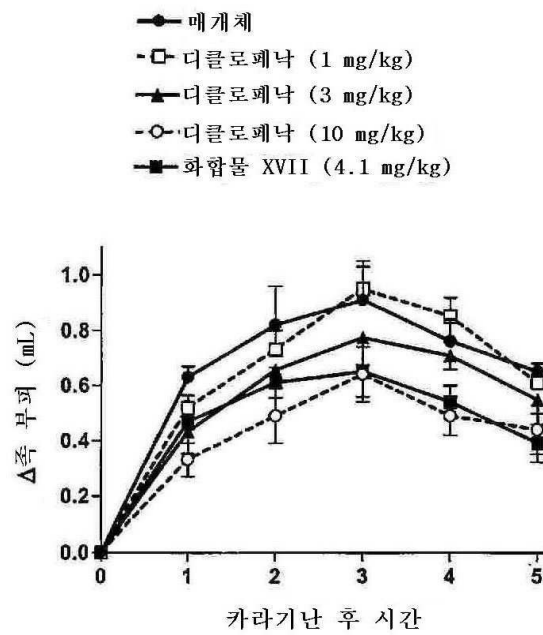
도면8



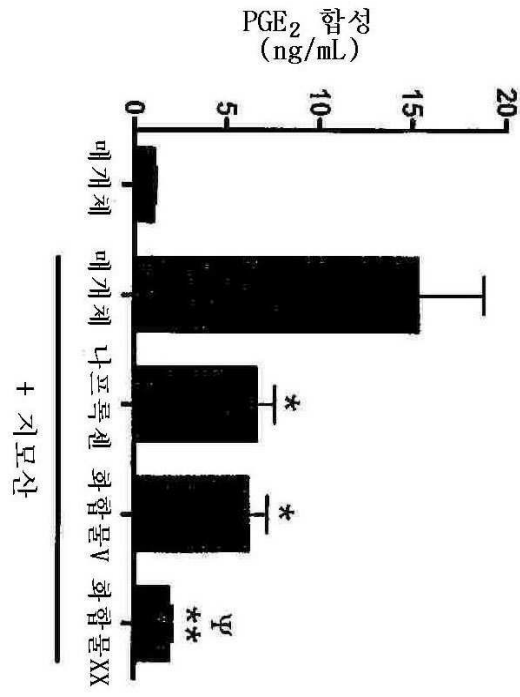
도면9



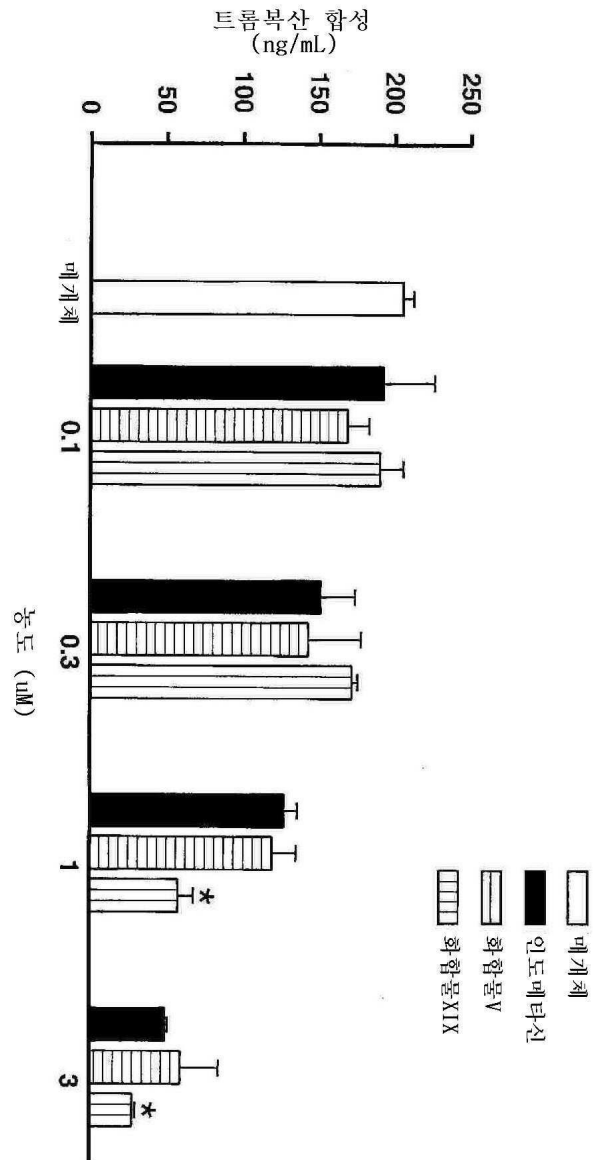
도면10



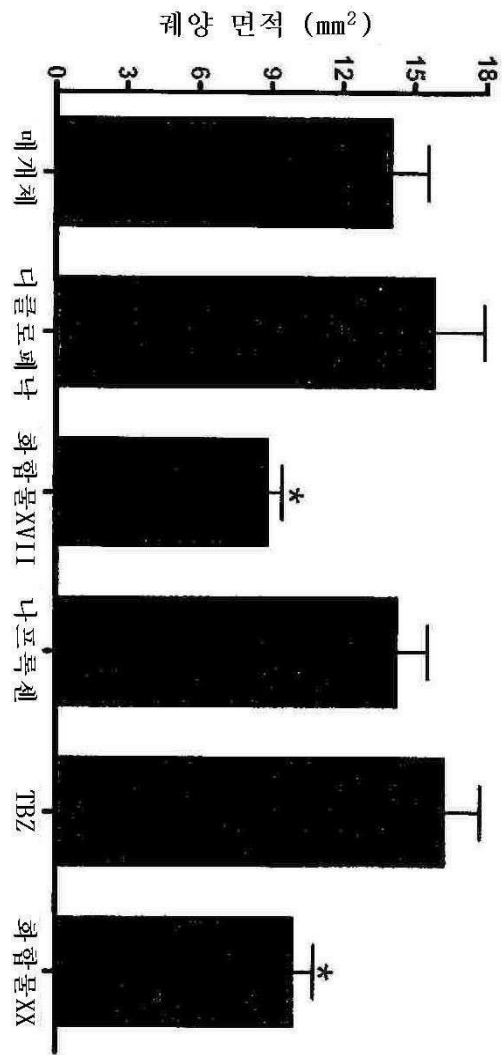
도면11



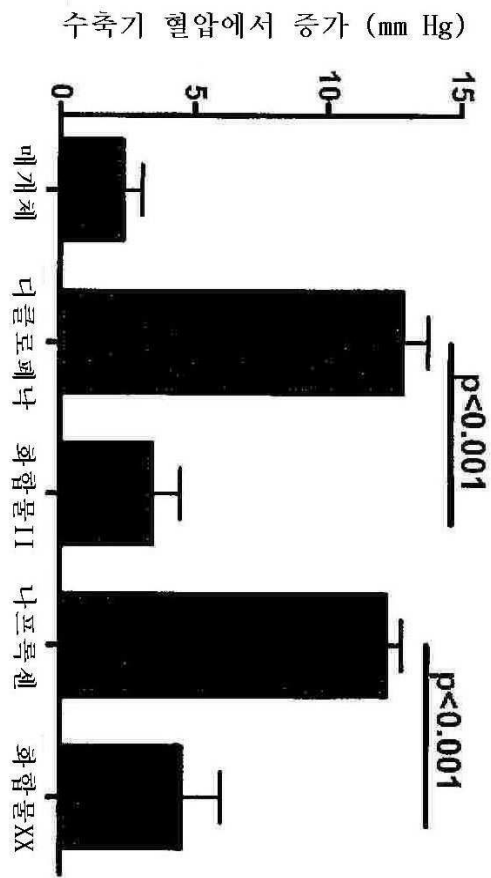
도면12



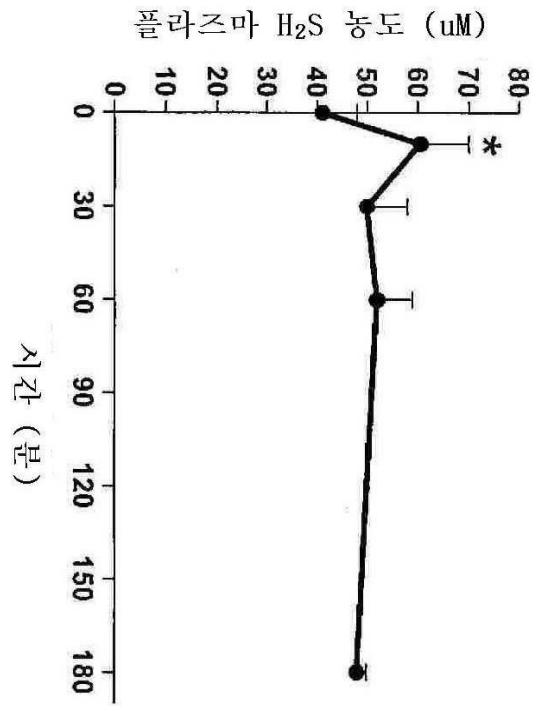
도면13



도면14



도면15



도면16

