(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0109232
(43) 공개일자 2016년09월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 311/49 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
C07C 311/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 311/49 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-0033281
(22) 출원일자 2015년03월10일
심사청구일자 2015년03월10일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)
(72) 발명자
이재열
서울특별시 서대문구 세검정로3길 63, 101동 1702호 (홍제동, 태영으뜸아파트)
박은별
대전광역시 서구 원도안로 100, 103동 1803호 (도안동, 도안베르디움아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유수미

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **N-페닐-N''-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 및 그를 포함하는 약제학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 PGE_2 생성을 저해하는 활성이 우수한 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체는 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방에 효과적으로 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
C07C 311/28 (2013.01)
(72) 발명자
이선희
충청북도 청주시 서원구 남이면 남이외천길 39-9
이경태
서울특별시 노원구 중계로 195, 103동 702호 (중계동, 신안동진아파트)
김광종
서울특별시 중랑구 중랑천로8길 25-1 (면목동)
김민주
경기도 수원시 장안구 대평로162번길 25-13 (정자동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2013R1A1A2058915
부처명 교육부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 일반연구자지원사업_기본연구지원사업
연구과제명 염증 질환에 관여하는 마이크로좀 프로스타글란딘 E2 합성효소-1 (mPGES-1)의 활성 억제물질 탐색연구
기 여 율 1/1
주관기관 경희대학교
연구기간 2013.11.01 ~ 2016.10.31

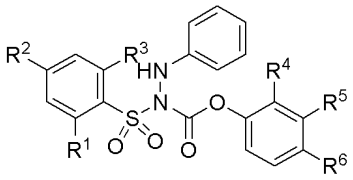
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^1은 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

R^2는 C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, 할로겐, C_1-C_6의 할로알킬기 또는 아릴기이며,

R^3는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

R^4는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이며,

R^5는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

R^6는 수소, C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기 또는 아릴옥시기이거나,

R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4 내지 7각형 탄화수소 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1은 수소 또는 C_1-C_6의 알킬기이고,

R^2는 C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, 할로겐, C_1-C_6의 할로알킬기 또는 아릴기이며,

R^3는 수소 또는 C_1-C_6의 알킬기이고,

R^4는 수소 또는 C_1-C_6의 알콕시기이며,

R^5는 수소이고,

R^6는 수소, C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기 또는 아릴옥시기이거나,

R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4 내지 7각형 탄화수소 고리를 형성하는 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1은 수소 또는 메틸이고,

R^2는 메틸, n-프로필, i-프로필, t-부틸, 메톡시, 클로로, 트리플로오로메틸또는 페닐이며,

R^3는 수소 또는 메틸이고,

R^4는 수소 또는 메톡시이며,

R^5는 수소이고,

R^6는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 페녹시 또는 벤질옥시이거나,

R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 5각형 탄화수소 고리를 형성하는 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

N-페닐-*N'*-(4-메톡시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-1);

N-페닐-*N'*-(4-메틸페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드(I-2);

N-페닐-*N'*-(2-메톡시페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-3);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-4);

N-페닐-*N'*-(4-에톡시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-5);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-6);

N-페닐-*N'*-(4-에틸페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드 (I-7);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-8);

N-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드 (I-9);

N-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-10);

N-페닐-*N'*-(2-메톡시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-11);

N-페닐-*N'*-(4-에틸페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-12);

N-페닐-*N'*-(4-에톡시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-13);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-14);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-15);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-16);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-17);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-바이페닐-4-설폰하이드라자이드 (I-18);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-바이페닐-4-설폰하이드라자이드 (I-19);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*n*-프로필페닐설폰하이드라자이드 (I-20);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-트리플루오로메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-21);

N-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드 (I-22);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드 (I-23);

N-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*i*-프로필페닐설폰하이드라자이드 (I-24);

N-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-25);

N-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-26);

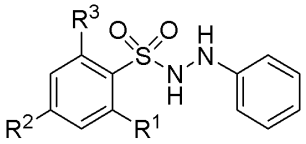
N-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-트리플루오로페닐설폰하이드라자이드 (I-27); 및

N-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-28).

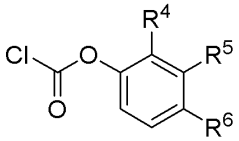
청구항 5

하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체의 제조방법:

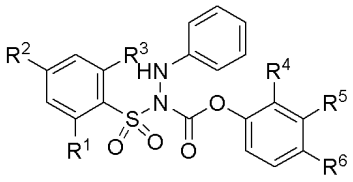
[화학식 II]



[화학식 III]



[화학식 I]



상기 식에서,

R^1은 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

R^2는 C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, 할로겐, C_1-C_6의 할로알킬기 또는 아릴기이며,

R^3는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

R^4는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이며,

R^5는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

R^6는 수소, C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기 또는 아릴옥시기이거나,

R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4 내지 7각형 고리를 형성한다.

청구항 6

제5항에 있어서, 화학식 II의 화합물과 화학식 III의 화합물을 염기의 존재 하에 반응시키는 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 염기가 트리에틸아민인 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 반응이 별도의 반응용매 없이 수행되는 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 미세소체 프로스타글란딘 E_2 합성효소-1(mPGES-1) 저해용 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방용인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 PGE_2 생성을 강력하게 억제하는 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 프로스타노이드(prostanoid)는 다양한 생리작용에 관여하는 내분비 물질이며, 그 중 하나인 프로스타글란딘 E_2(prostaglandin E_2: PGE_2)는 염증 유발에 관여하는 것으로 알려져 있다.

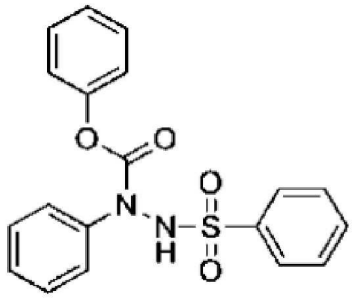
[0003] 이러한 염증에 대한 치료제로서 COX-2 효소만을 선택적으로 저해하는 COX-2 저해제가 개발되었으며, 대표적인 COX-2 저해제로는 화이자사(Pfizer)의 셀레콕시브(celecoxib; Celebrex™), 지. 디. 설사(G. D. Searle & Company)의 발데콕시브(valdecoxib; Bextra™) 및 머크사(Merck)의 로페콕시브(rofecoxib: Vioxx™) 등이 있다. 이들은 관절염, 심한 통증, 류머티즘 등에 광범위하게 사용되었다.

[0004] 그러나 COX-2 저해제는 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)의 가장 큰 부작용인 위장장애를 줄였음에도 불구하고, 심혈관계 부작용으로 인해 셀레콕시브를 제외하고 의약품 시장에서 퇴출되었다. 이러한 심혈관계 부작용은 PGH_2(prostaglandin H_2)의 생성이 억제됨으로써 PGE_2 뿐만 아니라 PGI_2(prostacyclin) 및 TXA_2(thromboxane)의 생성 또한 억제되기 때문에 발생하는 것으로 보고되어 있다.

[0005] 따라서 PGH_2의 말단 단계에 작용하여 PGE_2의 생성에 관여하는 미세소체 프로스타글란딘 E_2 합성효소-1(mPGES-1)을 선택적으로 저해하는 억제제는 COX-2 저해제의 장점을 살리면서 단점을 보완하는 신규 약물후보로 인식되어 mPGES-1을 타깃으로 하는 연구가 진행 중에 있다.

[0006] 특히 mPGES-1 억제는 통증 및 염증 동물모델 연구에서 비스테로이드성 소염진통제를 사용한 치료만큼 효과적인 것으로 입증되었으며, 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중, 뼈 질환 등의 치료에 효과가 있을 것으로 예상되고 있다.

[0007] 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7335-7339]에는 신규한 mPGES-1 억제제 후보물질로서 하기 화학식 1의 화합물이 보고되어 있다. 그러나 상기 화합물은 PGE_2 생성 억제 효과가 의약품으로 개발되기에는 불충분한 문제가 있다.



[0008] (1)

선행기술문헌

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) S.-J. Park et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7335-7339

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 한 목적은 PGE_2 생성 억제 효과가 우수한 하기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.

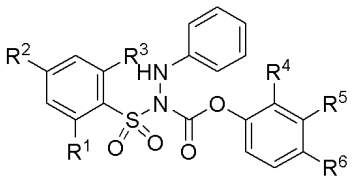
[0011] 본 발명의 다른 목적은 하기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 하기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 mPGES-1 저해용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 일 실시형태는 하기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0014] [화학식 I]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] R^1은 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

[0018] R^2는 C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, 할로겐, C_1-C_6의 할로알킬기 또는 아릴기이며,

[0019] R^3는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

[0020] R^4는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이며,

[0021] R^5는 수소, C_1-C_6의 알킬기 또는 C_1-C_6의 알콕시기이고,

[0022] R^6는 수소, C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기 또는 아릴옥시기이거나,

[0023] R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4 내지 7각형 탄화수소 고리를 형성한다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 C_1-C_6의 알킬기는 탄소수 1 내지 6개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 C_1-C_6의 알콕시기는 탄소수 1 내지 6개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알콕시기를 의미하며, 메톡시, 에톡시, n-프로판옥시 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 C_1-C_6의 할로알킬기는 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 할로겐으로 치환된 탄소수 1 내지 6개의 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어 트리플로오로메틸, 트리클로로메틸 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 아릴기는 아로메틱기와 헤테로아로메틱기 및 그들의 부분적으로 환원된 유도체를 모두 포함한다. 상기 아로메틱기는 5원 내지 15원의 단순 또는 융합 고리형이며, 헤테로아로메틱기는 산소, 황 또는 질소를 하나 이상 포함하는 아로메틱기를 의미한다. 대표적인 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 피리디닐(pyridinyl), 푸라닐(furanyl), 티오페닐(thiophenyl), 인돌릴(indolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이미다졸리닐(imidazolinyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 테트라히드로나프틸 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0028] 본 명세서에서 아릴옥시기는 아릴기에 단일결합된 산소 작용기를 의미하며, 페녹시, 벤질옥시 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0029] 상기 C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, C_1-C_6의 할로알킬기, 아릴기 및 아릴옥시기는 한 개 또는 그 이상의 수소가 C_1-C_6의 알킬기, C_2-C_6의 알케닐기, C_2-C_6의 알키닐기, C_3-C_{10}의 시클로알킬기, C_1-C_6의 할로알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, C_1-C_6의 티오알콕시기, 아릴기, 아실기, 히드록시, 티오(thio), 할로겐, 아미노, 알콕시카보닐, 카복시, 카바모일, 시아노, 니트로 등으로 치환될 수 있다.

[0030] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체는,

[0031] R^1은 수소 또는 C_1-C_6의 알킬기이고,

[0032] R^2는 C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기, 할로겐, C_1-C_6의 할로알킬기 또는 아릴기이며,

[0033] R^3는 수소 또는 C_1-C_6의 알킬기이고,

[0034] R^4는 수소 또는 C_1-C_6의 알콕시기이며,

[0035] R^5는 수소이고,

[0036] R^6는 수소, C_1-C_6의 알킬기, C_1-C_6의 알콕시기 또는 아릴옥시기이거나,

[0037] R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 4 내지 7각형 탄화수소 고리를 형성하는 화합물이다.

[0038] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체는,

[0039] R^1은 수소 또는 메틸이고,

[0040] R^2는 메틸, n-프로필, i-프로필, t-부틸, 메톡시, 클로로, 트리플로오로메틸또는 페닐이며,

[0041] R^3는 수소 또는 메틸이고,

[0042] R^4는 수소 또는 메톡시이며,

[0043] R^5는 수소이고,

[0044] R^6는 수소, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 페녹시 또는 벤질옥시이거나,

[0045] R^5 및 R^6는 결합되어 있는 탄소원자와 함께 5각형 탄화수소 고리를 형성하는 화합물이다.

[0046] 본 명세서에서 약제학적으로 허용되는 염은 무독성 무기산염 및 유기산염 모두를 포함하며, 예를 들어 염산염, 황산염, 질산염, 인산염, 아세테이트산염, 아디페이트산염, 아스파테이트산염, 벤조에이트산염, 벤젠설포네이트산염, 시트레이트산염, 캄포레이트산염, 캄포설포네이트산염, 디포스페이트산염, 에탄설포네이트산염, 푸마레이트산염, 글루타메이트산염, 말레이트산염, 락테이트산염, 메탄설포네이트산염, 숙시네이트산염, 타르트레이트산염, 피크레이트산염, 토실레이트산염 등을 포함한다.

[0047] 본 발명의 화합물 중 대표적인 화합물은 하기 그룹에서 선택된다.

[0048] *N*-페닐-*N'*-(4-메톡시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-1);

[0049] *N*-페닐-*N'*-(4-메틸페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드(I-2);

[0050] *N*-페닐-*N'*-(2-메톡시페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-3);

[0051] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-4);

[0052] *N*-페닐-*N'*-(4-에톡시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-5);

[0053] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-6);

[0054] *N*-페닐-*N'*-(4-에틸페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드 (I-7);

[0055] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-8);

[0056] *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드 (I-9);

[0057] *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-10);

[0058] *N*-페닐-*N'*-(2-메톡시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-11);

[0059] *N*-페닐-*N'*-(4-에틸페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-12);

[0060] *N*-페닐-*N'*-(4-에톡시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-13);

[0061] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-14);

[0062] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-15);

[0063] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-16);

[0064] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-17);

[0065] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-바이페닐-4-설폰하이드라자이드 (I-18);

[0066] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-바이페닐-4-설폰하이드라자이드 (I-19);

[0067] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*n*-프로필페닐설폰하이드라자이드 (I-20);

[0068] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-트리플루오로메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-21);

[0069] *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드 (I-22);

[0070] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드 (I-23);

[0071] *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*i*-프로필페닐설폰하이드라자이드 (I-24);

[0072] *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-25);

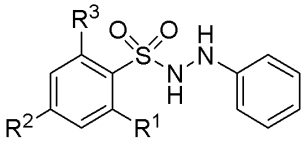
[0073] *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-26);

[0074] *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-트리플루오로페닐설폰하이드라자이드 (I-27); 및

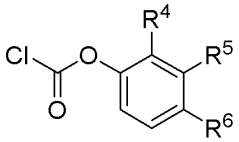
[0075] *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-28).

[0076] 한편으로, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물과 하기 화학식 III의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화학식 I의 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

[0077] [화학식 II]

[0078] 

[0079] [화학식 III]

[0080] 

[0081] 상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6는 상기 화학식 I에서 정의한 바와 같다.

[0082] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 화학식 II의 화합물과 상기 화학식 III의 화합물은 염기의 존재 하에 반응시킨다.

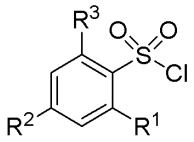
[0083] 이때 염기로는 트리에틸아민(TEA), 피리딘, *N*,*N*-디아이소프로필에틸아민 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민을 사용한다.

[0084] 상기 반응은 별도의 반응용매 없이 수행하거나, 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 디에틸에테르 등을 반응용매로서 사용하여 수행할 수 있으며, 반응온도는 환류 조건이 바람직하다.

[0085] 상기 화학식 II의 화합물 및 상기 화학식 III의 화합물은 상업적으로 입수하거나 공지의 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.

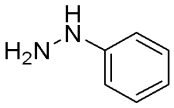
[0086] 구체적으로, 상기 화학식 II의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물과 하기 화학식 V의 페닐 하이드라진을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0087] [화학식 IV]



[0088]

[0089] [화학식 V]



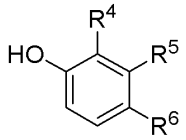
[0090]

[0091] 상기 반응은 염기의 존재 하에 수행할 수 있으며, 상기 염기로는 트리에틸아민(TEA), 피리딘, *N,N*-디아이소프로필에틸아민 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 트리에틸아민을 사용한다.

[0092] 반응용매로는 디클로로메탄, 클로로포름 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 상온이 바람직하다.

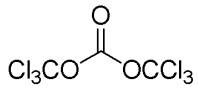
[0093] 또한, 상기 화학식 III의 화합물은 하기 화학식 VI의 화합물과 하기 화학식 VII의 트라이포스겐(triphosgene)을 반응시켜 제조할 수 있다.

[0094] [화학식 VI]



[0095]

[0096] [화학식 VII]



[0097]

[0098] 상기 반응은 염기의 존재 하에 수행할 수 있으며, 상기 염기로는 트리에틸아민(TEA), 피리딘, *N,N*-디아이소프로필에틸아민(DIPEA) 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 *N,N*-디아이소프로필에틸아민을 사용한다.

[0099] 반응용매로는 테트라하이드로퓨란(THF), 1,4-디옥산, 디에틸에테르 등을 사용할 수 있으며, 반응온도는 0 내지 10℃가 바람직하다.

[0100] 본 발명에 따른 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 미세소체 프로스타글란딘 E_2 합성효소-1(mPGES-1) 저해를 통해 우수한 PGE_2 생성 억제 활성을 나타낸다(시험예 1 참조).

[0101] 따라서 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 미세소체 프로스타글란딘 E_2 합성효소-1(mPGES-1) 저해용 약제학적 조성물, 구체적으로는 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0102] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구적으로(예를 들면, 복용 또는 흡입) 또는 비경구적으로(예를 들면, 주사, 침착, 이식, 좌약) 투여될 수 있으며, 주사는 예를 들면, 정맥주사, 피하주사, 근육내주사 또는 복강내주사일 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 투여 경로에 따라, 정제, 캡슐제, 과립제, 파인 서브틸래(fine subtilae), 분제, 설하 정제, 좌약, 연고, 주사제, 유탁액제, 현탁액제, 시럽제, 분무제 등으로 제형화될 수 있다. 상기 여러 가지 형태의 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 각 제형에 통상적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)를 사용하여 공지기술에 의해 제조될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예

는 부형제, 결합제, 붕해제(disintegrating agent), 윤활제, 방부제, 항산화제, 등장제(isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기제(base), 분산제, 습윤제, 현탁화제, 안정제, 착색제 등을 포함한다.

[0103] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 약제의 형태에 따라 다르지만, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 약 0.01 내지 95 중량%로 포함한다.

[0104] 본 발명의 약제학적 조성물의 구체적인 투여량은 치료되는 사람을 포함한 포유동물의 종류, 체중, 성별, 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 다를 수 있다. 바람직하게는, 경구 투여의 경우에는 하루에 체중 1kg당 활성성분 0.01 내지 50 mg이 투여되고, 비경구투여의 경우에는 하루에 체중 1kg당 활성성분 0.01 내지 10 mg이 투여된다. 상기 총 일일 투여량은 질환의 정도, 의사의 판단 등에 따라 한번에 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다.

발명의 효과

[0105] 본 발명의 화합물은 미세소체 프로스타글란딘 E_2 합성효소-1(mPGES-1) 저해를 통해 우수한 PGE_2 생성 억제 활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 염증, 관절염, 고열, 통증, 암, 뇌졸중 또는 뼈 질환의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 효과적으로 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0106] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0107] **제조예 1: 화학식 II의 화합물의 제조**

[0108] **제조예 1-1: *N*-페닐-4-톨루엔설폰하이드라자이드(II-1)**

[0109] 상온조건하에 페닐 하이드라진(2.29 g, 21.26 mmol, 1.0 eq)을 디클로로메탄 용매에 용해시킨 후, 4-톨루엔설포닐 클로라이드(6.05 g, 31.73 mmol, 1.5 eq)와 트리에틸아민(TEA)(4.43 ml, 31.73 mmol, 1.5 eq)을 0 ℃에서 첨가한 다음, 1.5시간 상온에서 교반하였다. 반응이 종결된 후, 디클로로메탄 용매를 회전감압증발기를 이용하여 제거하고, 초산에틸과 증류수를 사용하여 추출한 후, 무수황산마그네슘을 이용하여 초산에틸에 남은 증류수를 제거하고, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하였다. 메탄올을 이용하여 재결정하여 흰색 고체를 얻은 후, n-헥산을 이용하여 고체화하여 표제화합물(II-1)(1.29 g, 4.90 mmol, 23%)을 얻었다.

[0110] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.45 (1 H, s), 7.74 (2 H, m), 7.58(1 H, s), 7.42(2 H, d, J = 7.6 Hz), 7.09(2 H, t, J = 7.2 Hz), 6.80(2 H, d, J = 8.0 Hz), 6.93(1 H, t, J = 6.8 Hz).

[0111] **제조예 1-2: *N*-페닐-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(II-2)**

[0112] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 4-메톡시페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-2)(37%)을 얻었다.

[0113] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.36 (1 H, s), 7.76 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1 H, s), 7.14-7.06 (4 H, m), 6.79 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 6.68 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 3.84 (3 H, s).

[0114] **제조예 1-3: *N*-페닐-페닐설폰하이드라자이드(II-3)**

[0115] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 흰색 고체의 표제화합물(II-3)(50%)을 얻었다.

[0116] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.56 (1 H, s), 7.85 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 7.84-7.59 (4 H, m), 7.09 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 6.81-6.71 (2 H, m), 6.69 (1 H, t, J = 7.2 Hz).

[0117] **제조예 1-4: *N*-페닐-4-클로로페닐설폰하이드라자이드(II-4)**

[0118] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 4-클로로페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-4)(48%)을 얻었다.

[0119] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.64 (1 H, s), 7.83 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.10 (2 H, t, J = 8.4 Hz), 6.78 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 6.711 (1 H, t, J = 7.2 Hz).

[0120] **제조예 1-5: *N*-페닐-4-트리플루오로메틸페닐설폰하이드라자이드(II-5)**

[0121] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 4-트리플루오로메틸페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-5)(62%)을 얻었다.

[0122] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.01 (2 H, d, J = 8 Hz), 7.72 (2 H, d, J = 8 Hz), 7.14-7.10 (2 H, m), 6.86 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 6.71 (2 H, d, J = 8.6 Hz), 6.42 (1 H, s).

[0123] **제조예 1-6: *N*-페닐-2-메시틸렌설폰하이드라자이드(II-6)**

[0124] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 2-메시틸렌설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-6)(35%)을 얻었다.

[0125] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10-7.06 (2 H, m), 6.90 (2 H, s), 6.81-6.77 (1 H, m), 6.71-6.69 (2 H, m), 6.21 (1 H, s), 2.64 (6 H, s), 2.29 (3 H, s).

[0126] **제조예 1-7: *N*-페닐-바이페닐-4-설폰하이드라자이드(II-7)**

[0127] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 바이페닐-4-설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-7)(42%)을 얻었다.

[0128] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.94-7.92 (2 H, m), 7.67-7.62 (2 H, m), 7.58-7.56 (2 H, m), 7.50-7.42 (3 H, m), 7.12-7.08 (2 H, m), 6.84-6.80 (1 H, m), 6.76-6.74 (2 H, m), 6.35 (1 H, s).

[0129] **제조예 1-8: *N*-페닐-4-*n*-프로필페닐설폰하이드라자이드(II-8)**

[0130] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 4-*n*-프로필페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-8)(59%)을 얻었다.

[0131] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.04-7.00 (2 H, m), 6.75-6.71 (1 H, m), 6.65-6.63 (2 H, m), 6.14 (1 H, s), 2.55 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 1.56 (2 H, m), 0.85 (3 H, t, J = 7.2 Hz).

[0132] **제조예 1-9: *N*-페닐-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드(II-9)**

[0133] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 4-*t*-부틸페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-9)(45%)을 얻었다.

[0134] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.48 (1 H, s), 7.76 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.64-7.62 (3 H, m), 7.08 (2 H, t, J = 8 Hz), 6.79 (2 H, d, J = 8 Hz), 6.68 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 1.34 (9H, s).

[0135] **제조예 1-10: *N*-페닐-4-*i*-프로필페닐설폰하이드라자이드(II-10)**

[0136] 4-톨루엔설포닐 클로라이드 대신에 4-*i*-프로필페닐설포닐 클로라이드를 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 1-1과 동일한 방법으로 표제화합물(II-10)(23%)을 얻었다.

[0137] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.81 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.30 (2 H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.10 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz), 6.83 (1 H, t, *J* = 7.2 Hz), 6.73 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.23 (1 H, s), 5.70 (3 H, s), 2.97 (1 H, m), 1.29 (6 H, d, *J* = 15.2 Hz).

[0138] **제조예 2: 화학식 III의 화합물의 제조**

[0139] **제조예 2-1: 4-(벤질옥시)페닐 클로로포메이트(III-1)**

[0140] 트라이포스겐(triphosgene)(2.37 g, 7.99 mmol, 0.8 eq)을 무수조건하에서 무수 THF 용매에 용해시킨 후, 4-(벤질옥시)페놀[4-(benzyloxy)phenol](2.00 g, 9.99 mmol, 1.0 eq)을 무수 THF 용매에 용해시켜 첨가하고, 디이소프로필에틸아민(DIPEA)(1.74 ml, 9.99 mmol, 1.0 eq)를 천천히 첨가하고 16시간 동안 0 ℃에서 교반하였다. 그 후 초산에틸과 증류수를 이용하여 추출하고, 추출한 초산에틸 용액을 무수황산마그네슘을 이용하여 남아있는 증류수를 제거한 다음, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하여, 흰색의 고체인 표제화합물(III-1)(2.667 g, 10.15 mmol, >99 %)을 얻었다.

[0141] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.46-7.34 (5 H, m), 7.18-7.13 (2 H, m), 7.02-6.68 (2 H, m).

[0142] **제조예 2-2: 4-(에톡시)페닐 클로로포메이트(III-2)**

[0143] 4-(벤질옥시)페놀 대신에 4-에톡시페놀(4-ethoxyphenol)을 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 2-1과 동일한 방법으로 표제화합물(III-2)(98%)을 얻었다.

[0144] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.06-7.01 (2 H, m), 6.82-6.78 (2 H, m), 3.93 (2 H, q, *J* = 6.8 Hz), 1.33 (3 H, t, *J* = 6.8 Hz).

[0145] **제조예 2-3: 4-(페녹시)페닐 클로로포메이트(III-3)**

[0146] 4-(벤질옥시)페놀 대신에 4-페녹시페놀(4-pheoxyphenol)을 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 2-1과 동일한 방법으로 표제화합물(III-3)(99 %)을 얻었다.

[0147] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.41-7.36 (2 H, m), 7.22-7.15 (3 H, m), 7.06-7.03 (4 H, m).

[0148] **제조예 2-4: 4-(에틸)페닐 클로로포메이트(III-4)**

[0149] 4-(벤질옥시)페놀 대신에 4-에틸페놀(4-ethylphenol)을 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 2-1과 동일한 방법으로 표제화합물(III-4)(98%)을 얻었다.

[0150] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.19-7.15 (2 H, m), 7.06-7.04 (2 H, m), 2.59 (2 H, q, *J* = 7.2 Hz), 1.17 (3 H, t, *J* = 7.2 Hz).

[0151] **제조예 2-5: 2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-일 클로로포메이트(III-5)**

[0152] 4-(벤질옥시)페놀 대신에 2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-올(2,3-dihydro-1H-inden-5-ol)을 사용하는 것을 제외하고는, 제조예 2-1과 동일한 방법으로 표제화합물(III-5)(98 %)을 얻었다.

[0153] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.10 (1 H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.93 (1H, s), 6.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.79 (4H. t, *J* = 7.0 Hz), 1.99 (2H, *p*, *J* = 7.0 Hz).

[0154] **실시예 1: *N*-페닐-*N'*-(4-메톡시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-1: MPO-0047)**

[0155] 제조예 1-2에서 수득한 화합물(II-2)(0.50 g, 1.80 mmol, 1.0 eq)을 소량의 4-메톡시페닐 클로로포메이트(0.34 g, 2.17 mmol, 1.2 eq)에 용해시킨 후, TEA(0.180 ml, 1.29 mmol, 1.2 eq)를 첨가하고 0.5시간 동안 50 ℃에서 환류하며 교반하였다. 그 후 초산에틸과 증류수를 이용하여 추출하고, 추출한 초산에틸 용액을 무수황산마그네슘을 이용하여 남아있는 증류수를 제거한 다음, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하였다. 그 후, 플래시 컬럼 크로마토그래피 방법을 이용하여 초산에틸:n-헥산=1:3 혼합용매를 사용하여 정제 후, 디에틸에테르와 n-헥산을 사용하여 재결정하여 흰색의 고체인 표제화합물(I-1)(0.2260 g, 0.527 mmol, 49%)을 얻었다.

[0156] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.90-7.88 (2 H, m), 7.28-7.21 (2 H, m), 7.01-6.93 (5 H, m), 6.86-6.74 (4 H, m), 3.90 (3 H, s), 3.78 (3 H, s).

[0157]

[0158] **실시예 2: *N*-페닐-*N'*-(4-메틸페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드(I-2: MPO-0048)**

[0159] 제조예 1-1에서 수득한 화합물(II-1)과 4-메틸페닐 클로로포메이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(I-2)(63%)을 얻었다.

[0160] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.85-7.81 (2 H, m), 7.43 (1 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.29-7.22 (3 H, m), 7.11 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.98 (1 H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.90-6.87 (2 H, m), 6.81-6.79 (2 H, m), 6.53 (1 H, s), 2.44 (3 H, s), 2.30 (3 H, s).

[0161] **실시예 3: *N*-페닐-*N'*-(2-메톡시페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-3: MPO-0049)**

[0162] 제조예 1-1에서 수득한 화합물(II-1)과 2-메톡시페닐 클로로포메이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(I-3)(48%)을 얻었다.

[0163] ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.83-7.81 (2 H, m), 7.28-7.22 (4 H, m), 7.20-7.16 (1 H, m), 7.01-6.95 (2 H, m), 6.91-6.87 (4 H, m), 3.65 (3 H, s), 2.43 (3 H, s).

[0164]

[0165] **실시예 4: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-4: MPO-0050)**

[0166] 제조예 1-2에서 수득한 화합물(II-2)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 표제화합물(I-4)(75%)을 얻었다.

[0167] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.43-7.19 (9 H, m), 7.00-6.98 (2 H, m), 6.90-6.85 (3 H, m), 6.87 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 5.07 (2 H, s), 3.88 (3 H, s).

[0168]

[0169] **실시예 5: *N*-페닐-*N'*-(4-에톡시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-5: MPO-0051)**

[0170] 제조예 1-2에서 수득한 화합물(II-2)과 제조예 2-2에서 수득한 화합물(III-2)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 표제화합물(I-5)(52%)을 얻었다.

[0171] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.17 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.27-7.19 (4 H, m), 6.91-6.83 (5 H, m), 6.78 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 3.98 (2 H, q, *J* = 6.8 Hz), 1.29 (3 H, t, *J* = 6.8 Hz).

[0172] **실시예 6: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드(I-6: MPO-0052)**

[0173] 제조예 1-2에서 수득한 화합물(II-2)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(I-6)(81%)를 얻었다.

[0174] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.17 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J = 9.2 Hz), 7.39 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 7.27-7.20 (4 H, m), 7.15 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 7.00-6.99 (6 H, m), 6.85 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.80 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 3.88 (3 H, s).

[0175] **실시예 7: *N*-페닐-*N'*-(4-에틸페녹시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드 (I-7: MPO-0053)**

[0176] 제조예 1-2에서 수득한 화합물(II-2)과 제조예 2-4에서 수득한 화합물(III-4)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(I-7)(44%)을 얻었다.

[0177] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (1 H, s), 7.94-7.92 (2 H, m), 7.27-7.20 (6 H, m), 6.88-6.78 (5 H, m), 3.89 (3 H, s), 2.57 (2 H, q, J = 7.6 Hz), 1.14 (3 H, t, J = 7.6 Hz).

[0178] **실시예 8: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-8: MPO-0055)**

[0179] 제조예 1-1에서 수득한 화합물(II-1)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 흰색의 고체인 표제화합물(I-8)(36%)를 얻었다.

[0180] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.18 (1 H, s), 7.89 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.51-7.23 (7 H, m), 7.00-6.98 (2 H, m), 6.97-6.79 (5 H, m), 5.07 (2 H, s), 2.44 (3 H, s).

[0181] **실시예 9: *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-메톡시페닐설폰하이드라자이드 (I-9: MPO-0057)**

[0182] 제조예 1-2에서 수득한 화합물(II-2)과 제조예 2-5에서 수득한 화합물(III-5)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-9)(10%)를 얻었다.

[0183] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.16 (1 H, s), 7.94-7.91 (1 H, m), 7.27-7.23 (2 H, m), 7.22-7.18 (3 H, m), 6.85 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.81-6.77 (3 H, m), 6.72 (1 H, dd, J_1= 8.0 Hz, J = 2.4 Hz,), 3.89 (3 H, s), 2.81 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 2.80 (2 H, t, J = 7.2 Hz), 2.00(2 H, p, J = 7.6 Hz).

[0184] **실시예 10: *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-10: MPO-0058)**

[0185] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 페닐 클로로포메이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-10)(76%)를 얻었다.

[0186] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.24 (1 H, s), 8.02 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2 H, t, J = 8 Hz), 7.27 (3 H, t, J = 8 Hz), 7.00 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 6.88 (1 H, q), 6.82 (2 H, d, J = 7.6 Hz).

[0187] **실시예 11: *N*-페닐-*N'*-(2-메톡시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-11: MPO-0059)**

[0188] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 2-메톡시페닐 클로로포메이트를 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-11)(92%)를 얻었다.

[0189] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.30 (1 H, s), 7.99 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.79 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.29-7.21 (3 H, m), 7.08 (1 H, t, *J* = 8 Hz), 7.01 (1 H, q, *J* = 8 Hz), 6.94-6.83 (4 H, m), 3.61 (3 H, s).

[0190] **실시예 12: *N*-페닐-*N'*-(4-에틸페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-12: MPO-0060)**

[0191] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 제조예 2-4에서 수득한 화합물(III-4)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-12)(75%)를 얻었다.

[0192] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.23 (1 H, s), 8.01 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.79 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.26 (2 H, t, *J* = 8 Hz), 7.21 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 6.88 (3 H, t, *J* = 8.4 Hz), 6.80 (2 H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.57 (2 H, q, *J* = 7.6 Hz), 1.13 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz).

[0193] **실시예 13: *N*-페닐-*N'*-(4-에톡시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-13: MPO-0061)**

[0194] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 제조예 2-2에서 수득한 화합물(III-2)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-13)(78%)를 얻었다.

[0195] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.21 (1 H, s), 8.01 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.79 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.26 (2 H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.87 (5 H, m), 6.81 (2 H, d, *J* = 8 Hz), 6.80 (2 H, d, *J* = 8.0 Hz), 2.57 (2 H, q), 1.29 (3 H, t, *J* = 6.8 Hz).

[0196] **실시예 14: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-14: MPO-0062)**

[0197] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-14)(75%)를 얻었다.

[0198] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.23 (1 H, s), 8.03-8.00 (2 H, m), 7.82-7.79 (2 H, m), 7.41-7.37 (2 H, m), 7.27 (2 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.15 (1 H, t, *J* = 7.6 Hz), 7.06-6.97 (6 H, m), 6.89-6.81 (3 H, m).

[0199] **실시예 15: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-15: MPO-0063)**

[0200] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-15)(54%)를 얻었다.

[0201] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.22 (1 H, s), 8.11 (2 H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.97 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.43-7.25 (7 H, m), 7.01-6.98 (2 H, m), 6.93-6.85 (3 H, m), 6.82-6.80 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.07 (2 H, s).

[0202] **실시예 16: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-16: MPO-0064)**

[0203] 제조예 1-6에서 수득한 화합물(II-6)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-16)(56%)를 얻었다.

[0204] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.03 (1 H, s), 7.38 (2 H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.28 (2 H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (3 H, t, *J* = 7.6 Hz), 6.99-6.95 (6 H, m), 6.88-6.85 (3 H, m), 2.61 (6 H, s), 2.30 (3 H, s).

[0205] **실시예 17: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-17: MPO-0065)**

[0206] 제조예 1-6에서 수득한 화합물(II-6)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-17)(56%)를 얻었다.

[0207] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.00 (1 H, s), 7.42-7.26 (7 H, m), 7.14 (2 H, s), 6.96 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 6.86 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.74 (2 H, d, J = 7.2 Hz), 5.05 (2 H, s), 2.60 (6 H, s), 2.30 (3 H, s).

[0208] **실시예 18: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-바이페닐-4-설폰하이드라자이드 (I-18: MPO-0066)**

[0209] 제조예 1-7에서 수득한 화합물(II-7)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-18)(56%)를 얻었다.

[0210] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.28 (1 H, s), 8.09 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (2 H, d, J = 8 Hz), 7.55 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 7.52-7.46 (1 H, m), 7.37 (2 H, t, J = 8 Hz), 7.27 (2 H, t, J = 8 Hz), 7.14 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 7.04-6.98 (6 H, m), 6.89-6.85 (3 H, m).

[0211] **실시예 19: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-바이페닐-4-설폰하이드라자이드 (I-19: MPO-0067)**

[0212] 제조예 1-7에서 수득한 화합물(II-7)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-19)(56%)를 얻었다.

[0213] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.26 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, J = 6.8 Hz), 8.00 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.81-7.79 (2 H, m), 7.57-7.53 (2 H, m), 7.50-7.48 (1 H, m), 7.43-7.25 (7 H, m), 7.00-6.97 (2 H, m), 6.92-6.83 (5 H, m), 5.06 (2 H, s).

[0214] **실시예 20: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*n*-프로필페닐설폰하이드라자이드 (I-20: MPO-0068)**

[0215] 제조예 1-8에서 수득한 화합물(II-8)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-20)(56%)를 얻었다.

[0216] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.04 (1 H, s), 7.40-7.36 (2 H, m), 7.30-7.26 (2 H, m), 7.17-7.12 (3 H, m), 7.00-6.95 (6 H, m), 6.89-6.85 (3 H, m), 2.62 (6H, s), 2.31 (3H, s).

[0217] **실시예 21: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-트리플루오로메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-21: MPO-0078)**

[0218] 제조예 1-5에서 수득한 화합물(II-5)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-21)(56%)를 얻었다.

[0219] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.25 (1 H, s), 8.24 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.43-7.31 (5 H, m), 7.30-7.25 (2 H, m), 7.00-6.97 (2 H, m), 6.94-6.82 (7 H, m), 5.07 (2 H, s), 3.51 (1 H, s).

[0220] **실시예 22: *N*-페닐-*N'*-(4-벤질옥시페녹시카르보닐)-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드 (I-22: MPO-0081)**

[0221] 제조예 1-9에서 수득한 화합물(II-9)과 제조예 2-1에서 수득한 화합물(III-1)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-22)(78%)를 얻었다.

[0222] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.93 (2 H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (2 H, d, J = 1.6 Hz), 7.40 (4 H, m), 7.34 (1 H, t, J = 2.0 Hz), 7.25 (2 H, m), 6.97 (2 H, m), 6.83 (5 H, m), 5.07 (2 H, s), 1.33 (9 H, s).

[0223] **실시예 23: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*t*-부틸페닐설폰하이드라자이드 (I-23: MPO-0084)**

[0224] 제조예 1-9에서 수득한 화합물(II-9)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-23)(33%)를 얻었다.

[0225] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.21 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.26 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.15 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.98 (6 H, m), 6.83 (3 H, m), 1.33 (9 H, s).

[0226] **실시예 24: *N*-페닐-*N'*-(4-페녹시페녹시카르보닐)-4-*i*-프로필페닐설폰하이드라자이드 (I-24: MPO-0085)**

[0227] 제조예 1-10에서 수득한 화합물(II-10)과 제조예 2-3에서 수득한 화합물(III-3)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-24)(45%)를 얻었다.

[0228] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.20 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.40 (2 H, d, J = 2.4 Hz), 7.38 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.25 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.98 (6 H, m), 6.83 (3 H, m), 3.30 (1 H, m) 1.24 (6 H, d, J = 6.8 Hz).

[0229] **실시예 25: *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-메틸페닐설폰하이드라자이드 (I-25: MPO-0086)**

[0230] 제조예 1-1에서 수득한 화합물(II-1)과 제조예 2-5에서 수득한 화합물(III-5)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-25)(43%)를 얻었다.

[0231] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.19 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2 H, t, J = 8.0 Hz), 7.18 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.85 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.79 (3 H, d, J = 7.6 Hz), 6.65 (1 H, dd, J = 8.0 and 2.4 Hz), 2.80 (4 H, t, J = 7.6 Hz), 2.50 (3 H, m), 1.99 (2 H, p. J = 2 Hz).

[0232] **실시예 26: *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-클로로페닐설폰하이드라자이드 (I-26: MPO-0087)**

[0233] 제조예 1-4에서 수득한 화합물(II-4)과 제조예 2-5에서 수득한 화합물(III-5)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-26)(57%)를 얻었다.

[0234] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.23 (1 H, s), 8.01 (2 H, dt, J = 9.2 and 2.8 Hz), 7.80 (2 H, dt, J = 9.2 and 2.4 Hz), 7.26 (2 H, t, J = 8 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 8 Hz), 6.88-6.80 (4 H, m), 6.69 (1 H, dd, J = 8.0 and 2.4 Hz), 2.83-2.78 (4H, m), 2.04-1.63 (2H, m).

[0235] **실시예 27: *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-4-트리플루오로페닐설폰하이드라자이드 (I-27: MPO-0088)**

[0236] 제조예 1-5에서 수득한 화합물(II-5)과 제조예 2-5에서 수득한 화합물(III-5)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-27)(23%)을 얻었다.

[0237] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.26 (1 H, s), 8.23 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.27

(2 H, t, J = 7.8 Hz), 7.19 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 6.89-6.81 (4 H, m), 6.70 (1 H, dd, J = 8, 2 Hz), 2.80 (4 H, t, J = 7.6 Hz), 1.99 (2 H, p, J = 7.6 Hz).

[0238] **실시예 28: *N*-페닐-*N'*-(2,3-다이하이드로-1*H*-인덴-5-옥시카르보닐)-2-메시틸렌설폰하이드라자이드 (I-28: MPO-0089)**

[0239] 제조예 1-6에서 수득한 화합물(II-6)과 제조예 2-5에서 수득한 화합물(III-5)을 사용하여 실시예 1과 동일한 방법으로 표제화합물(I-28)(48%)를 얻었다.

[0240] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.01 (1 H, s), 7.28 (2 H, t, J = 7.6 Hz), 7.14 (3 H, s), 6.96 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1 H, t, J = 7.2 Hz), 6.45 (1 H, s), 6.52 (1 H, d, J = 7.2 Hz), 2.78 (4 H, t, J = 6.8 Hz), 2.60 (6 H, s), 2.30 (3 H, s), 1.98 (2 H, p, J = 6.8 Hz).

[0241] **비교예 1: *N*-페닐-*N'*-(페녹시카르보닐)-페닐설폰하이드라자이드(1: MPO-0046)**

[0242] 제조예 1-3에서 수득한 화합물(II-3)(0.450 g, 1.81 mmol, 1.0 eq)를 페닐 클로로포메이트에 용해시킨 후, TEA(0.455 ml, 3.27 mmol, 1.8 eq)를 첨가하고 0.5시간 동안 50 ℃에서 환류하며 교반하였다. 그 후 초산에틸과 증류수를 이용하여 추출하고, 추출한 초산에틸 용매를 무수황산마그네슘을 이용하여 남아있는 증류수를 제거한 다음, 회전감압증발기를 이용하여 초산에틸 용매를 제거하였다. 그 후, 메탄올을 이용하여 재결정한 후, n-헥산을 이용하여 고체화하여 흰색의 표제화합물(1)(0.560 g, 1.52 mmol, 82%)을 얻었다.

[0243] ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.25 (1 H, s), 8.02 (2 H, t, J = 8 Hz), 7.82 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 7.70 (2 H, t, J = 8.4 Hz), 7.38 (2 H, t, J = 6.4 Hz), 7.26 (3 H, t, J = 8 Hz), 6.94 (2 H, d, J = 7.6 Hz), 6.84 (3 H, m)

[0244]

[0245] **시험예 1: PGE_2 생성 억제 활성**

[0246] Raw264.7(마우스 대식세포주)는 한국 세포주 은행(KCLB)에서 분양 받아 사용하였으며, 10% FBS(Fetal Bovine Serum), 페니실린(100 유니트/mL), 스트렙토마이신 설페이트(100㎍/mL)가 포함된 DMEM 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium)에서 37 ℃, 5% 이산화탄소의 습기 있는 환경에서 배양하였다. RAW264.7을 DMEM 배지를 이용하여 5×10^5세포/mL로 24 웰에 1 mL씩 시딩하고, 하룻밤 동안 방치한 후 배지를 갈아준 다음 약물을 적당 농도로 처리했다. 1시간 동안 인큐베이션한 후 LPS를 1㎍/mL로 처리하고 24시간(혹은 적당한 시간) 동안 인큐베이션했다. 상등액을 취하여 5배 희석했다. NSB(Non Specific Binding) 웰에 150 μL의 분석 버퍼를 넣고, 100 μL의 분석 버퍼를 영점 표준(B0) 웰에 넣었다. 나머지 웰에 100 μL의 표준 샘플을 넣고 50 μL의 PGE_2 컨쥬게이트를 넣었다(NSB 제외). 50 μL의 PGE_2 항체 용액을 넣고 2시간 동안 진탕하였다. 각 웰을 흡인(suction)하고 세척 버퍼로 5회 세척했다. 200 μL의 pNPP(para-Nitrophenyl phosphate) 기질을 전체 웰에 넣고 1시간 동안 bench 내에서 상온 보관한 후 50 μL의 정지액을 넣고 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 측정한 흡광도 값과 표준 곡선을 이용하여 PGE_2 생성량을 정량하고 LPS만 단독 처리한 군과 비교하여 50%를 저해하는 농도(IC_{50})를 구하였다. 그 결과를 하기 표 1에 나타내었으며, 제시되는 값은 3회 평균값이다.

표 1

[0247]

	치환기						세포 생존도 (μM)	PGE_2 생성억제	
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6		% (μM)[a]	IC_{50} (nM)
실시예 1	H	MeO	H	H	H	MeO	>10	85.6 (1)	490
실시예 2	H	Me	H	H	H	Me	>10	49.7 (1)	1010
실시예 3	H	Me	H	MeO	H	H	>0.1	91.9 (0.1)	34.05
실시예 4	H	MeO	H	H	H	BnO	>1	62.8 (0.1)	50.00

실시예 5	H	MeO	H	H	H	EtO	>0.1	94.1 (0.1)	20.52
실시예 6	H	MeO	H	H	H	PhO	>0.1	93.4 (0.1)	17.06
실시예 7	H	MeO	H	H	H	Et	>0.1	90.9 (0.1)	28.49
실시예 8	H	Me	H	H	H	BnO	>0.1	66.6 (0.1)	32.62
실시예 9	H	MeO	H	H	$CH_2CH_2CH_2$		>0.1	79.5 (0.01)	4.50
실시예 10	H	Cl	H	H	H	H	>10	81.8 (0.01)	5.42
실시예 11	H	Cl	H	MeO	H	H	>10	85.9 (0.01)	3.52
실시예 12	H	Cl	H	H	H	Et	>10	80.5 (0.01)	3.70
실시예 13	H	Cl	H	H	H	EtO	>10	74.8 (0.01)	5.02
실시예 14	H	Cl	H	H	H	PhO	>10	67.8 (0.01)	5.09
실시예 15	H	Cl	H	H	H	BnO	>10	84.5 (0.01)	3.42
실시예 16	Me	Me	Me	H	H	PhO	>1	39.8 (0.1)	176.92
실시예 17	Me	Me	Me	H	H	BnO	>1	60.0 (0.1)	81.51
실시예 18	H	Ph	H	H	H	PhO	>1	39.3 (0.1)	160.71
실시예 19	H	Ph	H	H	H	BnO	>1	68.1 (0.1)	93.04
실시예 20	H	*n*-Pr	H	H	H	PhO	>10	45.4 (0.1)	133.83
실시예 21	H	CF_3	H	H	H	BnO	>0.1	65.5 (0.1)	47.10
실시예 22	H	*t*-Bu	H	H	H	BnO	>0.1	69.8 (0.1)	56.89
실시예 23	H	*t*-Bu	H	H	H	PhO	>1	67.9 (0.1)	99.60
실시예 24	H	*i*-Pr	H	H	H	PhO	>1	65.4 (0.1)	130.30
실시예 25	H	Me	H	H	$CH_2CH_2CH_2$		>1	40.4 (0.1)	66.72
실시예 26	H	Cl	H	H	$CH_2CH_2CH_2$		>1	45.8 (0.1)	70.46
실시예 27	H	CF_3	H	H	$CH_2CH_2CH_2$		>1	51.1 (0.1)	55.77
실시예 28	Me	Me	Me	H	$CH_2CH_2CH_2$		>1	57.2 (0.1)	58.58
비교예 1	H	H	H	H	H	H	>10	84.4 (10)	5700

[0248] [a] 괄호 안의 농도로 처리시 PGE_2의 생성 억제율(%)

[0249] 상기 표 1에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 *N*-페닐-*N'*-페녹시카르보닐-페닐설폰하이드라자이드 화합물은 IC_{50} 값이 3.42 내지 1010 nM 범위로, IC_{50} 값이 5,700 nM인 비교예 1의 화합물에 비해 매우 우수한 PGE_2 생성 억제 활성을 나타내었다.

[0250] **시험예 2: 세포 생존도 측정**

[0251] Raw264.7 (마우스 대식 세포주)는 한국 세포주 은행(KCLB)에서 분양 받아 사용하였으며, 10% FBS, 페니실린(100 유니트/㎖), 스트렙토마이신 설페이트(100㎍/㎖)가 포함된 DMEM 배지에서 37℃, 5% 이산화탄소의 습기 있는 환경에서 배양하였다.

[0252] 세포들은 원심분리 및 스크래퍼로 수집하여, 10% FBS를 포함하는 RPMI 1640 배지 100㎕를 포함하는 96 웰 플레이트에 1×10^5/웰을 넣었다. 3베타,4베타-에폭시-8a-이소부티릴옥시구아이아-1(10),11,(13)-디엔-12.6a-올라이드는 디메틸설폭사이드(DMSO) 용매에 용해시켰으며, 모든 시험에서 DMSO의 농도는 0.1%를 초과하지 않는다. 하룻밤 경과 후, 시료 및 LPS(1㎍/mL)를 첨가하고 플레이트는 24시간 동안 배양하였다. 세포들은 한차례 세척한 후, 5mg/㎖의 MTT를 함유하는 FBS 없는 배지 50㎕를 첨가하였으며, 37℃에서 4시간 배양한 후, 배지는 제거되었고 세포내에서 형성된 포마잔 블루(formazan blue)를 100㎕의 DMSO에 녹인 후, 540nm에서 흡광도를 측정하여 세포 독성효과를 IC_{50} 값으로 구하였다. IC_{50}은 화합물을 처리하지 않았을 때에 비하여 세포의 숫자가 50% 감소 효과를 나타내는 농도를 의미한다. 그 결과는 상기 표 1에 나타내었으며, 제시되는 값은 3회 평균값이다.