



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년03월03일
(11) 등록번호 10-0809489
(24) 등록일자 2008년02월26일

(51) Int. Cl.

C07C 317/44 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2001-0062491
(22) 출원일자 2001년10월10일
심사청구일자 2006년08월21일
(65) 공개번호 10-2003-0030381
(43) 공개일자 2003년04월18일
(56) 선행기술조사문헌
W095/27692A

(73) 특허권자

씨제이제일제당 (주)

서울 중구 남대문로5가 500

(72) 발명자

조일환

서울특별시강서구가양동한강타운아파트104동102호

임지웅

경기도군포시산본동백두동성아파트960동803호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 3 항

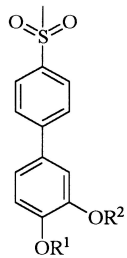
심사관 : 강영진

(54) 사이클로옥시게나제-2의 저해제로서 선택성이 뛰어난4'-메탄설폰닐-비페닐 유도체

(57) 요약

본 발명은 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적인 저해활성을 갖는 신규한 하기 화학식 1의 4'-메탄설폰닐-비페닐 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

화학식 1



상기식에서, R¹ 및 R²는 각각 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

노지영

부산광역시금정구장전2동벽산그린빌라503호

김중훈

경기도안양시동안구관양동1587공작력키아파트503
동503호

박상욱

경기도수원시팔달구원천동주공2단지201동1505호

유형철

경기도수원시팔달구영통동984-12104호

김제학

경기도수원시권선구호매실동LG삼익아파트110동140
3호

전형욱

경기도군포시산본동삼성장미아파트1132동1204호

왕소영

서울특별시강동구천호4동305중앙하이츠아파트101
동212호

이은영

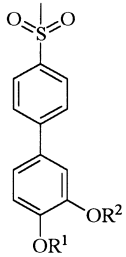
경기도용인시남동27-15302호

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 1]



상기식에서,

R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소; 할로겐에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-C₄-알킬; C₃-C₇-사이클로알킬; 1 내지 3개의 에테르 결합(-O-)을 포함하거나 아릴 치환체를 포함하는 C₁-C₅-알킬; 또는 각각 치환되거나 비치환된 페닐 또는 질소, 황 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원환 헤테로아릴(여기서, 페닐 또는 헤테로아릴은 수소, 메틸, 에틸 및 이소프로필로 구성된 그룹중에서 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있다)을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 또는 벤질인 화학식 1의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

- 4'-메탄설포닐-3,4-디메톡시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디에톡시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디프로필옥시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디이소프로필옥시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디사이클로프로필옥시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디부틸옥시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디벤질옥시-비페닐;
 - 4'-메탄설포닐-3,4-디사이클로펜틸옥시-비페닐; 및
- 3-부톡시-4-이소프로폭시-4'-메탄설포닐-비페닐중에서 선택된 화합물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

<1> 본 발명은 사이클로옥시게나제-2 저해제로서 선택성이 뛰어난 4'-메탄설포닐 -비페닐 유도체에 관한 것이다.

- <2> 비스테로이드성 항염증제의 대부분은 사이클로옥시게나제 또는 프로스타글란딘 G/H 신타제라 불리는 효소의 저해를 통해 그들의 항염증, 진통, 해열 작용을 나타내며, 또한 호르몬에 의해 일어나는 자궁 수축을 저해하고 몇몇 종류의 암의 성장을 저해한다. 처음에는 소에서 발견된 구성적 효소인 사이클로옥시게나제-1만이 알려져 있었는데, 최근에 유발성 형태의 사이클로옥시게나제-2가 밝혀졌다. 사이클로옥시게나제-2는 사이클로옥시게나제-1과는 확실히 다르며, 미토젠, 내독소, 호르몬, 성장인자 및 싸이토카인 등에 의해 쉽게 유발된다.
- <3> 프로스타글란딘은 병리학적 및 생리학적 역할을 하는데, 구성적 효소인 사이클로옥시게나제-1은 기본적인 내인성 프로스타글란딘의 분비에 관여하고 위장의 상태 유지 및 신장의 혈액 순환 등 생리학적인 측면에서 중요한 역할을 한다. 반면에, 사이클로옥시게나제-2는 염증인자, 호르몬, 성장인자 및 싸이토카인 등에 의해 유발되며, 따라서 프로스타글란딘의 병리학적인 효과에 주된 역할을 한다. 그러므로 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해제는 기존의 비스테로이드성 항염증제에 비해 작용기전에 의한 부작용이 없을 것으로 예상되고, 항염증, 진통, 해열 작용을 나타낼 것이 예상되며, 또한 호르몬에 의해 일어나는 자궁 수축의 저해와 몇몇 종류의 암 성장을 저해할 것으로 예상된다. 특히 위장 독성, 신장 독성 등의 부작용이 적을 것으로 예상된다. 또한 수축성 프로스타노이드의 합성을 방지하여 프로스타노이드에 의해 유발되는 평활근의 수축을 저해할 수 있을 것이며, 따라서 조산, 월경 불순, 천식 및 호산구에 연관된 질병에 유용할 것이 예상된다. 그 외에도 골다공증, 녹내장 및 치매의 치료에도 유용할 것이 예상되는데, 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해제의 유용성에 대해서는 문헌(참조: John Vane, "Towards a better aspirin" in *Nature*, Vol.367, pp215-216, 1994; Bruno Battistini, Regina Botting and Y.S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" in *Drug News and Perspectives*, Vol. 7, pp501-512, 1994; David B. Reitz and Karen Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, James A. Bristol, Editor, Vol. 30, pp179-188, 1995)에 잘 기술되어 있다.
- <4> 사이클로옥시게나제-2에 선택적으로 작용하는 저해제로서 공지된 기존의 약물들은 그 구조에 있어서 매우 다양한 형태를 취하고 있다. 그 중 가장 일반적으로 연구되고 따라서 가장 많은 후보물질이 설계된 구조는 디아릴 헤테로사이클의 구조, 즉 트리사이클릭 시스템으로서 이 구조는 특징적으로 하나의 페닐에 설펜아미드 혹은 메탄설펜기가 필수적으로 존재한다. 이러한 구조의 초기 물질은 Dup697 (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol 5, No. 18, p2123, 1995)이며, 이 후 그의 유도체로서 피라졸 구조를 가지는 SC-58635(*Journal of Medicinal Chemistry*, Vol 40, p1347, 1997), 퓨란은 구조를 가지는 MK-966(WO 95/00501) 등이 발표되었다.

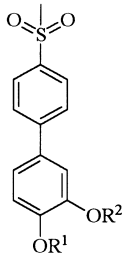
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- <5> 이러한 기술적 배경하에, 본 발명자들은 사이클로옥시게나제-2의 저해제로서 선택성이 뛰어난 신규 화합물들을 개발하고자 지속적인 연구를 수행하였으며, 그 결과 하기 화학식 1의 4'-메탄설펜-비페닐 유도체가 이러한 목적에 부합됨을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- <6> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 1의 4'-메탄설펜-비페닐 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공함을 목적으로 한다.
- <7> 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.

발명의 구성 및 작용

- <8> 본 발명은 하기 화학식 1의 4'-메탄설펜-비페닐 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

<9> [화학식 1]



<10>
<11> 상기식에서,

<12> R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소; 할로젠에 의해 치환되거나 비치환된 C₁-C₄-알킬; C₃-C₇-사이클로알킬; 1 내지 3개의 에테르 결합(-O-)을 포함하거나 아릴 치환체를 포함하는 C₁-C₅-알킬; 또는 각각 치환되거나 비치환된 페닐 또는 질소, 황 및 산소로 구성된 그룹중에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원환 헤테로아릴(여기서, 페닐 또는 헤테로아릴은 수소, 메틸, 에틸 및 이소프로필로 구성된 그룹중에서 선택된 치환체에 의해 일치환 또는 다치환될 수 있다)을 나타낸다.

<13> 본 발명에 따른 화합물은 또한 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 여기서 약제학적으로 허용되는 염이란 유기염과 무기염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성염을 의미한다. 무기염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염을 포함하며 이중에서 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 나트륨염이 선호도가 높다. 유기염은 1급, 2급 또는 3급 아민, 자연에 존재하는 치환된 아민, 사이클릭아민, 염기성 이온 교환 수지 등으로부터 준비된 염을 포함하며, 이들의 예로서 알지닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, N-메틸글루카민, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라민, N-(2-하이드록시에틸)피페리딘, N-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 언급할 수 있다.

<14> 본 발명에 따른 화합물이 염기성이거나, 유기산과 무기산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비독성산과의 염 형태로 준비될 수도 있다. 그러한 산들의 예로는 아세트산, 아디프산, 아스파르트산, 1,5-나프탈렌디설폰산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 1,2-에탄디설폰산, 에탄설폰산, 에틸렌디아민테트라아세트산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 요오드화수소산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만데르산, 메탄설폰산, 뮤식산, 2-나프탈렌디설폰산, 니트르산, 옥살산, 파르노산, 펜토탄산, 인산, 피발릭산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 황산, 타타르산, p-톨루엔설폰산, 운데카노산, 10-운데케노산 등이 있으며, 이중 숙신산, 브롬화수소산, 염산, 말레산, 메탄설폰산, 인산, 황산, 타타르산 등이 선호도가 높다.

<15> 사이클로옥시게나제-2 저해활성을 나타내는 화학식 1의 화합물중에서도 바람직한 것은 R¹ 및 R²가 각각 독립적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 또는 벤질인 화합물이다.

<16> 화학식 1의 화합물중 대표적인 화합물로는 다음과 같은 것을 들 수 있다.

- <17> 4'-메탄설폰닐-3,4-디메톡시-비페닐;
- <18> 4'-메탄설폰닐-3,4-디에톡시-비페닐;
- <19> 4'-메탄설폰닐-3,4-디프로필옥시-비페닐;
- <20> 4'-메탄설폰닐-3,4-디이소프로필옥시-비페닐;
- <21> 4'-메탄설폰닐-3,4-디사이클로프로필옥시-비페닐;
- <22> 4'-메탄설폰닐-3,4-디부틸옥시-비페닐;
- <23> 4'-메탄설폰닐-3,4-디벤질옥시-비페닐;

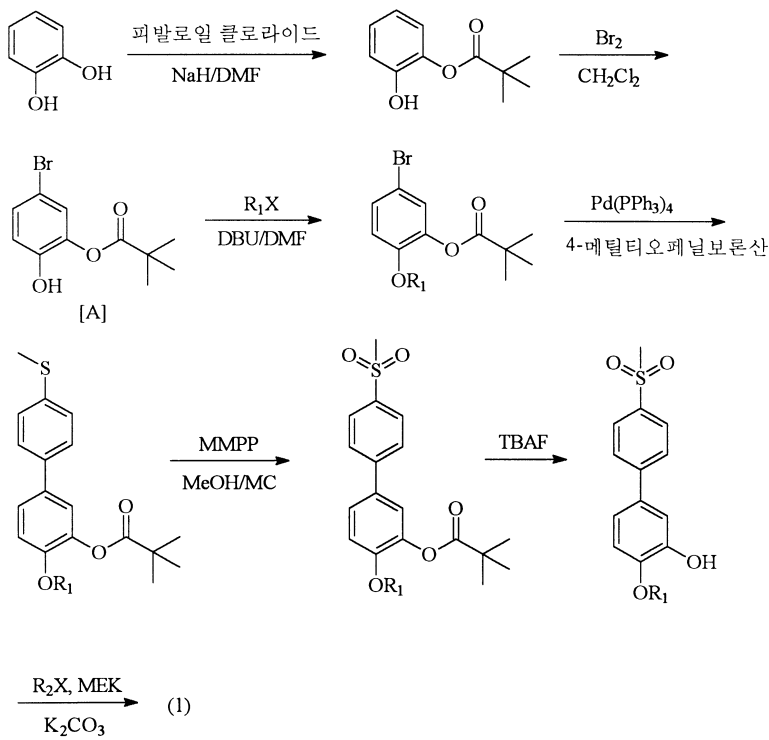
<24> 4'-메탄설포닐-3,4-디사이클로펜틸옥시-비페닐; 및

<25> 3-부톡시-4-이소프로폭시-4'-메탄설포닐-비페닐.

<26> 한편, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 다음에 설명하는 바와 같은 방법에 따라 제조할 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 화합물의 제조방법, 예를 들어 반응용매, 염기, 반응물질의 사용량과 같은 반응조건들이 하기에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에 기재되거나 당업계의 공지문헌에 개시된 여러 가지 합성방법을 임의로 조합함으로써 용이하게 제조할 수 있고 이러한 조합은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 범용화된 통상의 기술이다.

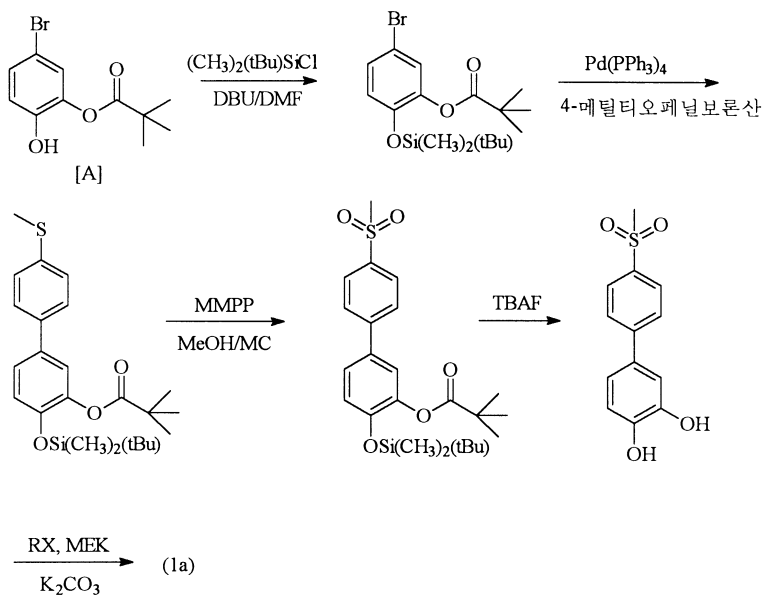
<27> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1 또는 2에 도시한 바에 따라 카테콜을 출발물질로 하여 제조할 수 있다.

반응식 1



<28>

반응식 2



<29>

- <30> 상기식에서
- <31> R은 R¹ 또는 R²를 나타내고,
- <32> 식 (1a)는 화학식 1의 화합물에서 R¹ 및 R²가 동일한 경우를 의미한다.
- <33> 상기 본 발명에 따른 제조방법은 출발물질인 카테콜에 선택적으로 보호기를 도입한 후 스즈키 반응을 통하여 비페닐 중간체를 만드는 과정이 핵심이라 할 수 있다.
- <34> 출발물질인 카테콜에 선택적으로 한개의 보호기를 도입하는 과정에서 반응용매로는 통상적으로 사용하는 유기용매로서 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라하이드로푸란, 디메틸포름아미드, 벤젠, 톨루엔, 디에틸에테르 등을 사용할 수 있으며 이중 디메틸포름아미드가 가장 적절하다. 테트라하이드로푸란이나 디에틸에테르를 사용하는 경우 정제하여 사용하는 것이 바람직하다. 이 과정을 통해 얻어진 중간체 화합물을 다시 선택적으로 브롬화시키는 반응은 0 내지 -80℃의 온도에서 실시하는 것이 바람직하며, -75 내지 -80℃의 낮은 온도에서 실시하는 것이 가장 바람직하다. 비페닐 유도체를 형성하기 위한 스즈키 반응에서 사용하는 촉매로는 팔라듐아세테이트, 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐, 비스트리페닐포스핀팔라듐 클로라이드 등을 언급할 수 있고, 이중에서도 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐이 가장 적절하다. 이 반응은 바람직하게 무기염기의 존재하에 진행시키며, 사용가능한 무기염기로는 소듐아세테이트, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등이 있고 탄산칼륨이 가장 바람직하다. 또한, 용매로는 벤젠, 테트라하이드로푸란, 톨루엔, 디메틸포름아미드 등을 사용할 수 있는데 가장 적절한 것은 벤젠 또는 톨루엔이다. 비페닐 중간체에 포함된 실파닐 그룹을 설포닐 그룹으로 산화시키는 과정에서는 산화제로서 주로 옥손, 과산화수소, 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 헥사하이드레이트, 메타클로로퍼옥시벤조산 등을 사용한다. 이중 어느 것을 사용하여도 무방하나 가장 적절한 것은 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 헥사하이드레이트이다.
- <35> 반응식 1에서는 비페닐의 4-번 위치에 R¹ 그룹을 먼저 도입시킨 후 3-번 위치에 보호기로서 피발로일 그룹을 도입시켜 반응을 진행시킨다. 이 경우에는 비페닐의 4'-번 위치에 메탄설포닐 그룹을 형성한 후 가수분해하는 과정에서 피발로일기만 이탈되고, 그 후 3-번 위치에 R² 그룹을 도입시키게 되므로 R¹ 및 R²가 서로 상이한 화학식 1의 화합물이 얻어질 수 있다.
- <36> 반응식 2에서는 비페닐의 4-번 위치에 t-부틸디메틸실릴 그룹을 보호기로서 도입시키고 3-번 위치에 보호기로서 피발로일 그룹을 도입시켜 반응을 진행시킨다. 이 경우에는 비페닐의 4'-번 위치에 메탄설포닐 그룹을 형성한 후 가수분해하는 과정에서 t-부틸디메틸실릴 그룹 및 피발로일 그룹이 둘다 이탈되므로 디올 화합물이 형성된다. 디올 화합물을 RX 화합물과 반응시키면 R¹ 및 R²가 동일한 화합물이 얻어진다.
- <37> 반응이 완결된 후에 생성물은 통상적인 후처리 방법, 예를 들면 크로마토그래피, 재결정화 등의 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.
- <38> 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적인 저해활성을 지니고 있으므로 이 효소의 저해제로서 유용하게 사용될 수 있다. 사이클로옥시게나제-2에 선택적인 저해활성을 갖는 화학식 1의 화합물은 전형적인 비스테로이드성 항염증제의 대체약으로 쓰일 수 있으며, 특히 기존의 비스테로이드성 항염증제의 부작용이 개선된 대체 약물로서 소화성 궤양, 위염, 부분적인 장염, 궤양성 대장염, 게실염, 위장내 출혈, 저프로트롬빈혈증 등이 있는 환자들에게 유용하며, 골관절염, 류마티스 관절염 등의 염증 질환에 대한 치료제로서도 유용할 것으로 기대된다.
- <39> 본 발명의 화합물은 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 투여될 수 있으며 특정 환자에 대한 특이 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 체중, 성, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 중증도에 따라 변화될 수 있다.
- <40> 본 발명의 화합물은 목적하는 바에 따라 경구용, 국소용, 장관외용(피하, 정맥 및 근육 주사 또는 주입), 흡입용 또는 직장용 제제로 투여할 수 있다. 이들 제제로 제형화하는 경우 사용가능한 담체의 종류나 제조방법 등은 당업계에 공지된 통상의 기술로부터 적절하게 선택될 수 있다.
- <41> 본 발명의 화합물을 임상적으로 투여하여 목적하는 효과를 얻고자 하는 경우에, 화학식 1의 활성화합물은 공지된 다른 치료제 중에서 선택된 1종 이상의 성분과 동시에 투여할 수 있다.
- <42> 그러나, 사이클로옥시게나제-2의 선택적 저해효과를 목적으로하는 본 발명에 따른 화합물 함유 제제는 상술된

것으로 제한되는 것은 아니며, 효소저해에 유용한 제제라면 어떠한 것도 포함될 수 있다.

<43> 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

<44> **참고예 1: 2,2-디메틸프로피온산 2-하이드록시페닐에스테르**

<45> 카테콜(10g)에 수소화나트륨(3.64g)을 넣고 디메틸포름아미드에 녹인 후 0℃에서 30분 정도 교반하였다. 상기 현탁액에 피발로일클로라이드(6mℓ)를 넣고 상온에서 1시간 정도 교반하였다. 반응이 완결되면 물을 가하여 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 감압증류한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸 아세테이트/노르말 헥산=1/4, v/v)로 분리하여 오일상의 표제화합물(8.7g, 수율 50%)을 수득하였다.

<46> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 6.93(t, 1H, J=2Hz), 6.87(d, 1H, J=8Hz), 6.83(d, 1H, J=8Hz), 1.21(s, 9H)

<47> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 177.6, 147.6, 139.5, 126.7, 122.6, 121.5, 118.4, 39.8, 27.4

<48> **참고예 2: 2,2-디메틸프로피온산 5-브로모-2-하이드록시페닐에스테르**

<49> 2,2-디메틸프로피온산 2-하이드록시페닐에스테르(6g)를 디클로로메탄에 녹인 후 브로민(4mℓ)을 0℃에서 천천히 적가하였다. 첨가 후, -75℃에서 30분정도 반응시켰다. 반응이 완결되면 소듐티오설파이트를 가하여 브로민을 없앤 다음 물을 넣어 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압증류하여 유백색의 고체로 표제화합물(2.2g, 수율 97%)을 수득하였다.

<50> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.06(d, 1H, J=4Hz), 7.04(s, 1H), 6.71(d, 1H, J=4Hz), 5.15(s, 1H)

<51> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 177.3, 146.9, 140.0, 130.2, 125.8, 120.2, 112.6, 39.8, 27.5

<52> **참고예 3: 2,2-디메틸프로피온산 5-브로모-2-t-부틸디메틸실릴옥시페닐에스테르**

<53> 2,2-디메틸프로피온산 5-브로모-2-하이드록시페닐에스테르(2g)에 염기로 이미다졸(1.6g)과 촉매로 디메틸아미노 피리딘(50mg)을 넣고 디메틸포름아미드에 녹였다. 여기에 t-부틸디메틸실릴클로라이드(1.2g)를 넣고 상온에서 2시간 가량 교반하여 반응시켰다. 반응이 완결되면 물을 가하여 희석시키고 에틸아세테이트로 추출하였다. 이때 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압증류한 다음, 실리카겔상에서 속성 크로마토그래피(노르말 헥산)로 분리하여 표제화합물(2.2g, 수율 71%)을 수득하였다.

<54> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.05(d, 1H, J=4Hz), 7.03(s, 1H), 6.83(d, 1H, J=4Hz), 1.33(s, 9H), 0.97(s, 9H), 0.25(s, 6H)

<55> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 176.5, 148.9, 144.7, 129.6, 124.7, 118.70, 112.81, 39.40, 27.71, 26.11, 18.74, -3.78

<56> **참고예 4: 2,2-디메틸프로피온산 4-(t-부틸디메틸실릴옥시)-4'-메탄술폰닐-비페닐-3-일에스테르**

<57> 2,2-디메틸프로피온산 5-브로모-2-t-부틸디메틸실릴옥시페닐에스테르(200mg)에 4-메틸티오펜올보론산(130mg)과 촉매로 테트라키스트리페닐포스핀팔라듐(6mg)을 가하고, 이를 건조된 톨루엔(3mℓ), 에탄올(1mℓ) 및 2M 탄산칼륨(0.7mℓ)에 녹인 후 4시간동안 환류시켰다. 이 현탁액에 물을 가하여 희석시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 분리된 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압증류한 후 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 디에틸에테르/석유에테르=1/30, v/v)로 분리하여 표제화합물(140mg, 수율 64%)을 수득하였다.

<58> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.41(m,2H), 7.34-7.28(m,2H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.14-6.93(m,2H), 2.50(s,3H), 1.38(s,9H), 1.00(s,9H), 0.27(s,6H)

<59> **참고예 5: 2,2-디메틸프로피온산 4-t-부틸디메틸실릴옥시-4'-메탄설폰닐-비페닐-3-일에스테르**

<60> 2,2-디메틸프로피온산 4-(t-부틸디메틸실릴옥시)-4'-메탄설폰닐-비페닐-3-일에스테르(70mg)에 디클로로메탄과 메탄올(5/1, v/v)을 가하여 녹인 후 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 헥사하이드레이트(164mg)를 넣고 상온에서 반응시켰다. 두시간 동안 반응시킨 후 중조용액과 소금물을 넣고 디클로로메탄으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압증류하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 메틸아세테이트/석유에테르=1/30, v/v)로 분리하여 표제화합물(64mg, 수율 84%)을 수득하였다.

<61> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.95(m,2H), 7.75-7.67(m,2H), 7.41-7.10(m, 3H), 3.09(s,3H), 1.42(s,9H)

<62> 융점 68~70°C

<63> **참고예 6: 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올**

<64> 2,2-디메틸프로피온산 4-(t-부틸디메틸실릴옥시)-4'-메탄설폰닐-비페닐-3-일에스테르(120mg)를 테트라하이드로푸란에 녹인 후 테트라부틸암모늄플루오라이드(TBAF; 0.34ml)와 함께 0°C에서 반응시켰다. 반응액을 상온으로 승온시킨 후 한시간 동안 교반하고 염화암모늄 용액으로 반응을 종결시켰다. 여기에 소금물을 가하여 희석시킨 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 수득된 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압증류하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 메틸아세테이트/석유에테르=1/3, v/v)로 분리하여 표제화합물(80mg, 수율 90%)을 수득하였다.

<65> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 7.93(d,2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79(d,2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13(d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.06(dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 6.87(d, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 3.8-3.3(bs,2H), 3.21(s,3H)

<66> 융점 204-206°C

<67> **참고예 7: 2,2-디메틸프로피온산 5-브로모-2-이소프로필옥시-페닐에스테르**

<68> 2,2-디메틸프로피온산 5-브로모-2-하이드록시페닐에스테르(500mg)를 디메틸포름아미드에 녹인 후 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데세-7-엔(DBU; 0.32ml)을 가하여 10분 정도 교반하였다. 2-브로모프로판(0.25ml)을 넣고 40°C에서 가열하였다. 반응이 완결되면 물을 가하여 희석시킨 후 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과한 다음 감압증류하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/12, v/v)로 분리하여 표제화합물(340mg, 수율 60%)을 수득하였다.

<69> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.06(s,1H), 7.03(d,1H, $J=8\text{Hz}$), 6.87(d,1H, $J=8\text{Hz}$), 4.48(s,1H), 1.34(s,9H), 1.32(s,3H), 1.31(s,3H)

<70> $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 176.5, 150.7, 140.7, 124.5, 123.7, 119.3, 73.4, 39.4, 27.6, 22.5

<71> **실시예 1: 4'-메탄설폰닐-3,4-디메톡시-비페닐**

<72> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 요오드화메탄(0.021ml)을 가하고 100°C에서 3시간 환류시켰다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/4, v/v)로 분리하여 표제화합물(22mg, 수율 60%)을 수득하였다.

<73> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.93(d,2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.79(d,2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$),

7.06(d, 1H, 2.3Hz), 6.87(d, 1H, J=8.2Hz), 3.97(s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.21(s, 3H)

<74> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 150.3, 149.9, 146.9, 139.0, 132.3, 128.3, 127.9, 120.5, 112.1, 110.9, 56.5, 56.5, 46.1

<75> FAB Mass: 293.1(M+1)

<76> **실시예 2: 4'-메탄설폰닐-3,4-디에톡시-비페닐**

<77> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 요오드화에탄(0.027ml)을 가하고 100℃에서 3시간 환류시켰다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(20mg, 수율 67%)을 수득하였다.

<78> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.93(d, 2H, J=8.6Hz), 7.79(d, 2H, J=8.6Hz), 7.13 (dd, 1H, J=8.2Hz, 2.3Hz), 7.06(d, 1H, J=2.3Hz), 6.87(d, 1H, J=8.2Hz), 4.16(q, 4H, J=2Hz), 3.21(s, 3H), 1.48(t, 3H, J=2Hz)

<79> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 150.3, 149.9, 146.9, 139.0, 132.4, 128.3, 127.9, 120.5, 112.1, 110.9, 54.5, 45.1, 15.3

<80> FAB Mass: 320.1(M+1)

<81> **실시예 3: 4'-메탄설폰닐-3,4-디프로필옥시-비페닐**

<82> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 요오드화프로판(0.032ml)을 가하고 100℃에서 3시간 환류시켰다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(30mg, 수율 90%)을 수득하였다.

<83> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.93(d, 2H, J=8.6Hz), 7.79(d, 2H, J=8.6Hz), 7.13 (dd, 1H, J=8.2Hz, 2.3Hz), 7.06(d, 1H, 2.3Hz), 6.87(d, 1H, J=8.2Hz), 4.03(q, 4H), 3.21 (s, 3H), 1.87(q, 4H, J=2Hz), 1.09(t, 3H, J=2Hz)

<84> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 150.3, 149.9, 146.9, 139.0, 132.3, 128.3, 127.9, 120.5, 12.1, 110.9, 56.5, 45.1, 30.1, 1.41

<85> FAB Mass: 349.21(M+1)

<86> **실시예 4: 4'-메탄설폰닐-3,4-디이소프로필옥시-비페닐**

<87> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 2-브로모프로판(0.062ml)을 가하고 40℃에서 24시간 가열하였다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(28mg, 수율 85%)을 수득하였다.

<88> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.93(d, 2H, J=8.6Hz), 7.79(d, 2H, J=8.6Hz), 7.13 (dd, 1H, J=8.2Hz, 2.3Hz), 7.06(d, 1H, 2.3Hz), 6.87(d, 1H, J=8.2Hz), 4.53(m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.37(s, 6H), 1.36(s, 6H)

<89> ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) δ 149.3, 148.3, 145.4, 137.5, 131.4, 126.8, 126.5, 120.1, 116.9, 116.7, 71.8, 71.1, 43.6, 28.7, 21.3, 21.2

<90> 융점 123-125℃

<91> **실시예 5: 4'-메탄설폰닐-3,4-디사이클로프로필옥시-비페닐**

<92> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 브로모사이클로프로판(0.027

mℓ)을 가하고 40℃에서 24시간 가열하였다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(29mg, 수율 87%)을 수득하였다.

<93> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.98(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.73(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (s, 1H), 7.11(dd, 1H, $J=8\text{Hz}, 4\text{Hz}$), 7.09(d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 6.97(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 6.20-6.17 (m, 1H), 6.16-6.13(m, 1H), 5.46(dd, 1H, $J=16\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 5.45(dd, 1H, $J=16\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 5.37(dd, 1H, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 5.35(dd, 1H, $J=8\text{Hz}, 2\text{Hz}$), 3.08(s, 3H)

<94> **실시예 6: 4'-메탄설폰닐-3,4-디부틸옥시-비페닐**

<95> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 요오드화부탄(0.038mℓ)을 가하고 40℃에서 24시간 가열하였다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(35mg, 수율 90%)을 수득하였다.

<96> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.97(d, 2H, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.72(d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J=8.2\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.13(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.98(d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 4.15-3.96(m, 4H), 3.08(s, 3H), 1.92-1.85(m, 4H), 1.75-1.47(m, 5H), 1.10-0.95(m, 5H)

<97> 융점 123~125℃

<98> **실시예 7: 4'-메탄설폰닐-3,4-디벤질옥시-비페닐**

<99> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 벤질브로마이드(60mg)을 가하고 테트라부틸암모늄요오다이드(2-3mg)를 가한 후 40℃에서 24시간 가열하였다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(42mg, 수율 85%)을 수득하였다.

<100> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.96(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.64(d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 7.52- 7.44(m, 4H), 7.42-7.35(m, 4H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.19(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.15(dd, 1H, $J=8.3\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.03(d, 1H, $J=8.3\text{Hz}$), 5.30(s, 4H), 3.07(s, 3H)

<101> 융점 175~177℃

<102> **실시예 8: 4'-메탄설폰닐-3,4-디사이클로펜틸옥시-비페닐**

<103> 4'-메탄설폰닐-비페닐-3,4-디올(30mg)과 탄산칼륨(38mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 사이클로펜틸브로마이드(51mg)을 가하고 테트라부틸암모늄요오다이드(2-3mg)를 가한 후 40℃에서 24시간 가열하였다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(37mg, 수율 92%)을 수득하였다.

<104> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.96(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.14(d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.97(d, 1H, $J=8.1\text{Hz}$), 4.90-4.72(m, 2H), 3.01(s, 3H), 2.10-1.82(m, 12H), 1.80-1.50(m, 4H)

<105> 융점 147~149℃

<106> **실시예 9: 3-부톡시-4-이소프로폭시-4'-메탄설폰닐-비페닐**

<107> 4-이소프로폭시-4'-메탄설폰닐-비페닐-3-올(30mg)과 탄산칼륨(20mg)을 메틸에틸케톤에 녹인 후 요오드화부탄(27mg)을 가하고 테트라부틸암모늄요오다이드(2-3mg)를 가한 후 40℃에서 24시간 가열하였다. 탄산칼륨만을 여과한 다음 실리카겔 상에서 속성 크로마토그래피(용리제: 에틸아세테이트/노르말 헥산=1/1, v/v)로 분리하여 표제화합물(30mg, 수율 88%)을 수득하였다.

<108> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.03(d,2H, J =8Hz), 7.75(d,2H, J =8Hz), 7.19 (dd,1H, J =4Hz,2Hz), 7.16(d,1H, J =2Hz), 7.15(d,1H, J =4Hz), 4.72(s,1H), 3.98 (t,2H, J =2Hz), 2.99(s,3H), 1.74-1.48(m,2H), 1.48-1.47(m,2H), 1.31(s,3H), 1.30(s,3H), 1.19 (s,3H)

<109> 실험예

<110> 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택적 저해활성

<111> 1) 실험 방법

<112> 본 발명에 따른 화합물의 사이클로옥시게나제-2 효소에 대한 선택적 저해활성을 약리학적으로 검증하기 위하여, 사이클로옥시게나제-1 및 사이클로옥시게나제 -2에 대한 효소저해작용을 정량적으로 측정하였다.

<113> 우선 사이클로옥시게나제-1의 경우 다음과 같이 실시하였다.

<114> 마우스 복강내에서 마크로파지(Macrophage)가 현탁된 복강액을 추출한 후 4℃, 1000rpm에서 2분간 원심분리하였다. 상층액을 제거하고 불완전(incomplete) RPMI[PC/SM(페니실린스트렙토마이신) 포함] 20ml로 현탁시킨 후 다시 위와 같은 조건으로 원심분리하였다. 추가로 2회 더 세척한 다음 세포 펠렛을 불완전(혈청없음) RPMI 1640 10ml에 현탁하여 세포 현탁액을 얻고 나서, 혈구계수기(Hemocytometer)로 세포수를 측정 한 후 1×10^6 세포/ml가 되도록 최종 현탁액을 만들었다. 이 현탁액을 96-웰 플레이트의 각 웰에 100 μl 씩 가하고 5% CO_2 , 37℃ 인큐베이터에서 약 2시간 방치하여 대식세포를 부착시켰다. 부착된 대식세포를 PBS로 2회 세척한 후 적정농도의 검색시료를 처리하고, 총 부피가 200 μl 가 되도록 3% FBS-RPMI 1640 배지를 가하였다. 5% CO_2 , 37℃ 인큐베이터에서 약 12~16시간 배양하였다. 최종 농도가 10 μM 이 되도록 아라키돈산을 가해주고 37℃에서 10분간 더 배양한 후, 반응 상층액(~180 μl)을 회수하여 반응을 종결시켰다. 상기 시료에 대하여 PGE2를 정량하기 위하여 Cayman Chemical사에서 제공하는 ELISA 방법을 이용하였으며, 이 결과로부터 각 화합물의 사이클로옥시게나제-1에 대한 억제율(% inhibition)을 계산하였다.

<115> 사이클로옥시게나제-2의 경우는 다음과 같다.

<116> 마우스 복강내에서 마크로파지(Macrophage)가 현탁된 복강액을 추출한 후 4℃, 1000rpm에서 2분간 원심분리하였다. 상층액을 제거하고 불완전(incomplete) RPMI(PC/SM 포함) 20ml로 현탁시킨 후 다시 위와 같은 조건으로 원심분리하였다. 추가로 2회 더 세척한 다음 세포 펠렛을 불완전(혈청없음) RPMI 1640 10ml에 현탁하여 세포 현탁액을 얻고 나서, 혈구계수기(Hemocytometer)로 세포수를 측정 한 후 1×10^6 세포/ml가 되도록 최종 현탁액을 만들었다. 이 현탁액을 최종 농도가 500 μM 이 되도록 아스피린을 처리한 후 96-웰 플레이트의 각 웰에 100 μl 씩 가하고 5% CO_2 , 37℃ 인큐베이터에서 약 2시간 방치하여 대식세포를 부착시켰다. 부착된 대식세포를 PBS로 2회 세척한 후 적정농도의 검색시료를 처리하고, 각 웰에 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 LPS를 함유한 3% FBS-RPMI 1640 배지를 가하였다. 5% CO_2 , 37℃ 인큐베이터에서 약 12~16시간 배양하였다. 최종 농도가 10 μM 이 되도록 아라키돈산을 가해주고 37℃에서 10분간 더 배양한 후, 반응 상층액(~180 μl)을 회수하여 반응을 종결시켰다. 상기 시료에 대하여 PGE2를 정량하기 위하여 Cayman Chemical사에서 제공하는 ELISA 방법을 이용하였으며, 이 결과로부터 각 화합물의 사이클로옥시게나제-2에 대한 억제율(% inhibition)을 계산하였다.

<117> 2) 실험 결과

<118> 실험결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

<119> 사이클로옥시게나제(COX) 저해 효과(단위: % inhibition)

실시예	COX-1			COX-2		
	30 μM	10 μM	3 μM	300nM	100nM	30nM
SC-58635 (대조물질)	81.3	66.5	64.3	73.0	59.9	51.2

1	64.7	50.5	44.4	59.7	50.7	46.2
2	77.1	70.5	61.5	76.5	60.5	55.2
3	23.4	10.1	9.4	10.1	5.5	5.0
4	78.4	70.4	58.2	~0	~0	~0
5	60.4	58.4	50.3	46.5	33.3	30.2
6	22.7	20.9	14.7	~0	~0	~0
7	41.1	40.5	36.8	68.4	60.3	47.6
8	49.7	40.2	29.7	54.7	42.7	27.4
9	70.8	66.4	49.8	70.4	59.8	44.2

<120>

상기 사이클로옥시게나제-1(COX-1) 및 사이클로옥시게나제-2(COX-2)의 저해에 관한 시험관내(in vitro) 실험결과를 고찰해보면, 실시예 2의 화합물인 4'-메탄설폰닐-3,4-디에톡시-비페닐의 경우 동일조건에서 실험한 대조물질 SC-58635와 비교할 때, 사이클로옥시게나제-2의 억제효과는 대조물질보다 우수하였으며 동시에 사이클로옥시게나제-1의 억제효과는 낮게 나타났다. 즉 사이클로옥시게나제-2에 대한 선택성이 대조물질보다 우수하다는 결과를 얻은 바, 본 발명에 따른 4'-메탄설폰닐-비페닐 유도체 구조의 유효성을 입증하고 있다.

발명의 효과

<121>

본 발명에 따른 신규 화합물은 기존의 비스테로이드성 항염증제의 부작용이 개선된 대체 약물로서 소화성 궤양, 위염, 부분적인 장염, 궤양성 대장염, 궤실염, 위장내 출혈, 저프로트롬 빈혈증 등이 있는 환자들에게 유용하며, 골관절염, 류마티스 관절염 등의 염증 질환에 대한 치료제로서도 유용할 것으로 기대된다.