

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4026076号
(P4026076)

(45) 発行日 平成19年12月26日(2007.12.26)

(24) 登録日 平成19年10月19日(2007.10.19)

(51) Int. Cl.		F I
C07C 317/24	(2006.01)	C O 7 C 317/24
A61K 31/10	(2006.01)	A 6 1 K 31/10
A61P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A61P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A61P 29/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/02

請求項の数 2 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-534382 (P2003-534382)	(73) 特許権者	502214745
(86) (22) 出願日	平成14年10月2日(2002.10.2)		チェイル ジェダン コーポレイション
(65) 公表番号	特表2005-504844 (P2005-504844A)		大韓民国, 100-095, ソウル, チュ
(43) 公表日	平成17年2月17日(2005.2.17)		ンーク, ナムデムンロー, 5-ガ, 500
(86) 国際出願番号	PCT/KR2002/001844	(74) 代理人	100088904
(87) 国際公開番号	W02003/031398		弁理士 庄司 隆
(87) 国際公開日	平成15年4月17日(2003.4.17)	(74) 代理人	100124453
審査請求日	平成16年6月1日(2004.6.1)		弁理士 資延 由利子
(31) 優先権主張番号	2001/62491	(74) 代理人	100129160
(32) 優先日	平成13年10月10日(2001.10.10)		弁理士 古館 久丹子
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(72) 発明者	チョー, イルーフアン
			大韓民国, 157-200 ソウル, キャ
			ンセオグ, ガヤンードン, ハンアン タ
			ウン エイピーティー., 104-102
			最終頁に続く

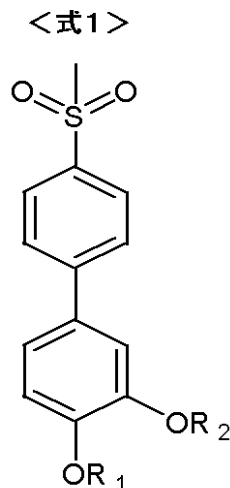
(54) 【発明の名称】 選択性の優れたシクロオキシゲナーゼ-2の阻害剤としての4'-メタンスルホニル-ピフェニル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式1の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【化1】



前記式において、

R¹及びR²は、それぞれ、メチル；エチル；プロピル；イソプロピル；ブチル；シクロプロピル；シクロペンチル；及びベンジルからなる群から選択される、請求項1記載の式1の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

前記式1の化合物が、

4'-メタンスルホニル-3,4-ジメトキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジエトキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジプロピルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジイソプロピルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジシクロプロピルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジブチルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジベンジルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジシクロペンチルオキシ-ビフェニル；及び

3-プトキシ-4-イソプロポキシ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル；

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、選択性の優れたシクロオキシゲナーゼ-2の阻害剤として4'-メタンスルホニル-ビフェニル誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド性抗炎症剤の大部分は、シクロオキシゲナーゼ又はプロスタグランジンG/Hシンターゼの酵素活性の阻害を通じて、抗炎症、鎮痛、解熱等の作用を示す。且つ、ホルモンにより生じる子宮収縮を阻害し、いくつかの種類の癌の細胞増殖を阻害することができる。最初は、牛から発見された構成的酵素のシクロオキシゲナーゼ-1のみが知られていた。しかし、最近、誘発型としてのシクロオキシゲナーゼ-2が明らかになった。シクロオキシゲナーゼ-2は、シクロオキシゲナーゼ-1とは確かに異なり、マイトジェン、内毒素、ホルモン、成長因子及びサイトカインなどにより容易に誘発されることが確認されている。

【0003】

プロスタグランジンは、種々の病理学的及び生理学的役割を果たす。正確には、構成的酵素のシクロオキシゲナーゼ-1は、基本的な内因性プロスタグランジンの分泌に関与し、胃腸の状態維持及び腎臓の血液循環など、生理学的側面において重要な役割を果たす。反面、シクロオキシゲナーゼ-2は、炎症因子、ホルモン、成長因子及びサイトカインなどにより誘発され、よって、プロスタグランジンの病理学的効果に主な役割を果たす。そのため、シクロオキシゲナーゼ-2に対する選択的な阻害剤は、従来非ステロイド剤等の抗炎症剤に比べ、作用メカニズムによる副作用がないことが予想され、抗炎症、鎮痛、解熱等の作用を示すことが予想される。また、ホルモンにより生じる子宮収縮の阻害と、いくつかの種類の癌の細胞増殖を阻害することが予想される。特に、胃腸毒性、腎臓毒性などの副作用が少ないことが予想される。また、収縮性プロスタノイド(prostanoid)の合成を防止して、プロスタノイドにより誘発される平滑筋の収縮を阻害することができると予想される。よって、早産、月経不順、喘息及び好酸球に関連する疾病に有用であると予想される。他にも、骨粗鬆症、緑内障、及び痴呆の治療にも有用であろうし、これは多数の文献に記載されており、特に、シクロオキシゲナーゼ-2に対する選択的な阻害剤の有用性について記載されている(参照: John Vane, "Towards a better aspirin" Nature, Vol.367, pp215-216, 1994(非特許文献1); Bruno Battistini, Regina Botting及びY. S. Bakhle, "COX-1 and COX-2; Toward the Development of More Selective NSAIDs" Drug News and Perspectives, Vol.7, pp501-512, 1994(非特許文献2); David B. Reitz及びK

10

20

30

40

50

aren Seibert, "Selective Cyclooxygenase Inhibitors" Annual Reports in Medicinal Chemistry, James A. Bristol, Editor, Vol.30, pp179-188, 1995 (非特許文献3))。

【0004】

シクロオキシゲナーゼ-2に対する選択的阻害剤は、非常に多様な構造的形態をとっていることが報告されている。そのうち、最も一般に研究され、多数の候補物質の構築に活用されたのは、ジアリールヘテロサイクル構造 (diaryl heterocycle structure)、即ち、トリサイクリックシステムである。該構造は、一つのフェニル基にスルホンアミド又はメタンスルホン基が必須的に存在する。このような構造の出発物質は、Dup697 (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 5, No.18, p2123, 1995 (非特許文献4))と確認されている。その後、誘導体としてピラゾール構造を有するSC-58635 (Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, p1347, 1997 (非特許文献5))、フラノン構造 (furanone structure) を有するMK-966 (W0 95/00501 (特許文献1)) などが発表された。

10

【0005】

【特許文献1】 W0 95/00501

【非特許文献1】 John Vane, "Towards a better aspirin" Nature, Vol.367, pp215-216, 1994

【非特許文献2】 Bruno Battistini, Regina Botting及びY. S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" Drug News and Perspectives, Vol.7, pp501-512, 1994

【非特許文献3】 Bruno Battistini, Regina Botting及びY. S. Bakhle, "COX-1 and COX-2: Toward the Development of More Selective NSAIDs" Drug News and Perspectives, Vol.7, pp501-512, 1994

20

【非特許文献4】 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 5, No.18, p2123, 1995

【非特許文献5】 Journal of Medicinal Chemistry, Vol.40, p1347, 1997

【発明の開示】

【0006】

このような技術的背景下で、本発明者らは選択性の優れたシクロオキシゲナーゼ-2の阻害剤として新規化合物を開発しようと多大な研究を行った。その結果、式1の4'-メタンスルホニル-ビフェニル誘導体がこのような目的を満たすことを発見し、本発明を完成するに至った。

30

【0007】

従って、本発明は、下記式1の4'-メタンスルホニル-ビフェニル誘導体、及びその薬学的に許容される塩を提供することを目的とする。

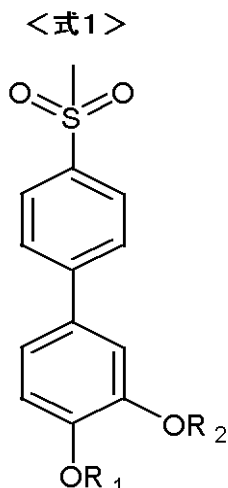
【0008】

以下、本発明をより具体的に説明する。

【0009】

本発明は、式1の4'-メタンスルホニル-ビフェニル誘導体、及びこれの薬学的に許容される塩に関する。

【化1】



10

前記式において、

R¹及びR²は、それぞれ、水素；

ハロゲンにより置換された又は非置換のC₁-C₄-アルキル；

C₃-C₇-シクロアルキル；

20

1～3のエーテル結合及び/又はアリール置換体(aryl substitute)を含むC₁-C₅-アルキル；

それぞれ置換された又は非置換のフェニル；或いは、

窒素、硫黄及び酸素からなる群から選択された一つ以上のヘテロ原子を含有する5又は6員環ヘテロアリール(ここで、フェニル或いはヘテロアリールは、水素、メチル、エチル及びイソプロピルからなる群から選択された置換体により一置換又は多置換されることができる)を示す。

【0010】

また、本発明による化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在することができ、ここで、薬学的に許容される塩とは、有機塩及び無機塩を含み薬学的に許容される非毒性塩を意味する。無機塩は、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄、リチウム、マグネシウム、マンガン、カリウム、ナトリウム、亜鉛などからなり、好ましくはアンモニウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムである。有機塩は、1級、2級又は3級アミン、天然に置換されたアミン、サイクリックアミン、塩基性イオン交換樹脂から調製された修飾された塩などからなる。好ましくは、有機塩は、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コーリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、N-メチルグルカミン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラプアミン(hydrapamine)、N-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、イソプロピルアミン、リジン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオプロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン、トロメタミンなどから選択されることができる。

30

40

【0011】

また、本発明による化合物が塩基性であれば、有機酸及び無機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸との塩の形態であることもできる。好ましくは、酸は、酢酸、アジピン酸、アスパラギン酸、1,5-ナフタレンジスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンポスルホン酸(camposulfonic acid)、クエン酸、1,2-エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、エチレンジアミン四酢酸(ethylenediaminetetraacetic acid)、フマル酸、グルコヘプタオン酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヨウ化水素酸、臭化水素酸、塩酸、イクエ

50

チオン酸 (icethionic acid)、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸 (mandelic acid)、メタンスルホン酸、ムス酸 (music acid)、2-ナフトレンジスルホン酸、硝酸、シユウ酸、パルン酸 (parnoic acid)、パントテン酸、リン酸、ピバル酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、10-ウンデセン酸 (10-undecenoic acid) などから、より好ましくは、コハク酸、臭化水素酸、塩酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、リン酸、硫酸、酒石酸などから選択されることができる。

【0012】

好ましくは、シクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤としての式1の本発明の化合物は、 R^1 及び R^2 が独立的に、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロペンチル又はベンジルである。 10

【0013】

本発明の好ましい実施態様として、式1の化合物は、より明らかに次のようなものを挙げるができる：

4'-メタンスルホニル-3,4-ジメトキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジエトキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジプロピルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジイソプロピルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジシクロプロピルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジブチルオキシ-ビフェニル； 20

4'-メタンスルホニル-3,4-ジベンジルオキシ-ビフェニル；

4'-メタンスルホニル-3,4-ジシクロペンチルオキシ-ビフェニル；及び

3-プトキシ-4-イソプロポキシ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル。

【0014】

一方、本発明による式1の化合物は、次のような方法を行うことにより製造することができる。

【0015】

しかしながら、本発明による化合物の製造方法は、特に反応溶媒、塩基、反応物質の使用量等は、下記の説明に限定されるものではない。

【0016】 30

さらに本発明の化合物は、本明細書に記載されるか、又は当該技術分野における文献に開示された多様な合成方法を同等の任意の方法で利用し、組み合わせることにより製造することができる。

【0017】

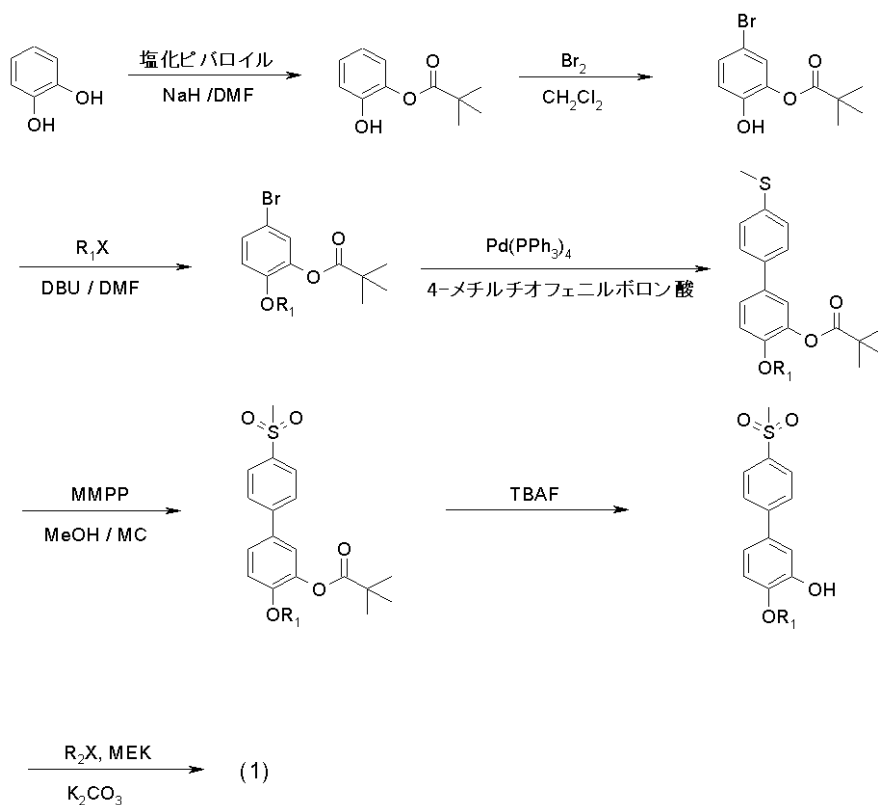
先に記載した概念、及び特定の実施態様が、他の実施態様を改変又は設計することに基づいて容易に利用できることは当業者の認めるところである。

【0018】

具体的には、本発明による式1の化合物は、下記反応式1及び2に概略的に示したように、出発物質としてカテコールを活用することにより製造することができる。

【化2】

<反応式1>



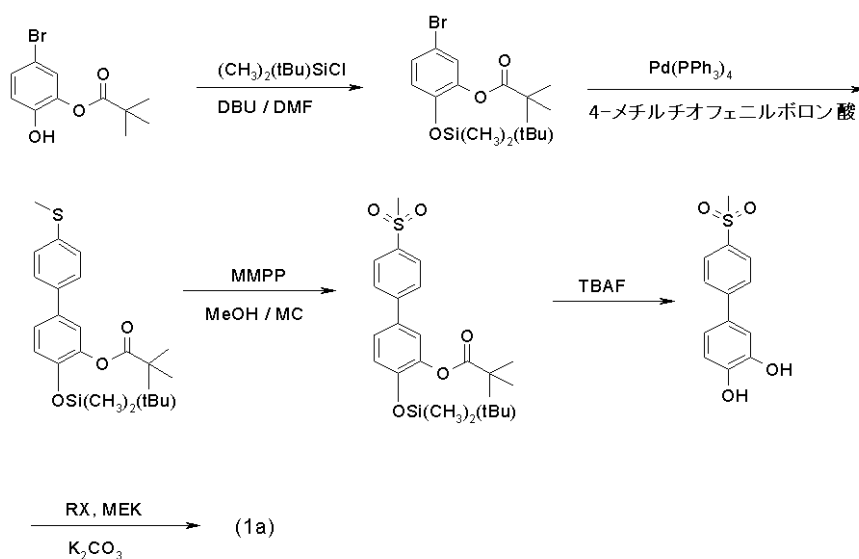
10

20

【0019】

【化3】

<反応式2>



30

40

前記式において、

Rは、R¹又はR²を示し、式(1a)は、式1の化合物においてR¹とR²とが同一の場合を意味する。

【0020】

本発明による製造方法において、出発物質のカテコールに選択的に保護基を導入した後

50

、鈴木反応を通じてビフェニル中間体を生成する過程が最も重要である。

【0021】

出発物質のカテコールに選択的に一つの保護基を導入する過程で、反応溶媒としては、通常使用する有機溶媒として、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテルなどを使用することができ、このうち、ジメチルホルムアミドがより好ましい。テトラヒドロフランやジエチルエーテルは、精製して使用することが好ましい。得られた中間体化合物を再び選択的に臭素化させる反応は、0~-80 の温度で実施することが好ましく、-75~-80 の低い温度で実施することがより好ましい。ビフェニル誘導体を形成するための鈴木反応において使用する触媒としては、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ピストリフェニルホスフィンパラジウムクロライドから選択することができ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムが最も好ましい。この反応は、好ましくは、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基の存在下に進行し、このうち炭酸カリウムが最も好ましい。また、溶媒としては、ベンゼン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミドなどを使用することができるが、最も好ましくは、ベンゼン又はトルエンである。ビフェニル中間体に含まれたスルファニル基をスルホニル基に酸化させる過程においては、酸化剤として、主に、オキシソ(ON)E)、過酸化水素、マグネシウムモノペルオキシフタレートヘキサハイドレート、メタクロロペルオキシ安息香酸(metachloroperoxybenzoic acid)などから選択される。このうち、何れを使用しても良いが、最も好ましくは、マグネシウムモノペルオキシフタレートヘキサハイドレートである。

10

20

【0022】

反応式1においては、ビフェニルの4-番の位置にR¹基を先に導入させた後、3-番の位置に保護基としてピバロイル基を導入させる。この場合は、ビフェニルの4'-番の位置に形成されたメタンスルホニル基を加水分解する過程でピバロイル基が離脱され、その後、ビフェニルの3-番の位置にR²基を導入させる。その結果、R¹とR²とが互いに異なる式1の化合物が得られる。

【0023】

反応式2においては、ビフェニルの4-番の位置にt-ブチルジメチルシリル基を保護基として導入させ、3-番の位置に保護基としてピバロイル基を導入させる。この場合は、ビフェニルの4'-番の位置に形成されたメタンスルホニル基を加水分解する過程でt-ブチルジメチルシリル基及びピバロイル基が両方とも離脱され、ジオール化合物が形成される。ジオール化合物をR^x化合物と反応させると、R¹とR²とが同一の化合物が得られる。

30

【0024】

反応が完結した後に、生成物は通常の処理方法、例えば、クロマトグラフィー、再結晶化などの方法により分離及び精製するために処理することができる。

【0025】

本発明の化合物は、シクロオキシゲナーゼ-2に対する選択的阻害活性を有しているため、酵素阻害剤として有用に使用することができる。シクロオキシゲナーゼ-2に選択的剤としての式1の化合物は、典型的な非ステロイド性抗炎症剤の代用薬として使用することができる。具体的には、既存の非ステロイド性の抗炎症剤の副作用を改善し、消化性潰瘍、胃炎、部分的な腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎、胃腸内出血、低プロトロンビン血症などをわずらっている患者に有用である。さらに骨関節炎、リウマチ性関節炎などの炎症疾患を効果的に治療することを期待される。

40

【0026】

本発明の化合物は、臨床的な目的で、単回投与又は分割投与で投与することができる。患者に対する個別の用量は、薬剤化合物の種類、体重、性、健康状態、食餌、投与時間、投与方法、排泄率、薬剤組成物及び疾患の重症度によって変化しうる。

【0027】

本発明の化合物は、経口用、局所用、腸管外用(皮下、静脈及び筋肉注射又は注入)、

50

吸入用又は直腸用薬剤として投与することができる。これらを医薬に剤型化する場合、一以上の通常使用される担体、製造方法などが、当業者に報告された当該技術から適宜選択することができる。

【0028】

臨床的に投与して目的とする効果を得ようとする場合、本発明の式1の活性化化合物は、他の治療剤のうちの1種以上の成分と組み合わせることにより同時に投与することができる。

【0029】

しかしながら、シクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害効果を目的とする場合、本発明による化合物含有医薬は、前述したものに制限されることはない。酵素阻害に有用な製剤であれば、何れも本発明の範囲に含まれることができる。

【0030】

発明を実施する態様

本発明の具体的な好ましい実施態様を、以下の実施例に示されるとおり説明する。

【0031】

しかしながら、当業者が、本開示内容を鑑みて、本発明の本質及び範囲内で変更及び改良をしてもよいことは明らかであろう。

【0032】

<参考例1> 2,2-ジメチルプロピオン酸 2-ヒドロキシフェニルエステルの調製

カテコール(10g)をNaH(3.64g)とともに、ジメチルホルムアミドに溶かした後、0で30分攪拌した。前記懸濁液に塩化ピパロイル(6ml)を入れ、室温で1時間攪拌した。反応が完結すると、水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧蒸留し、シリカゲル属性のクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4、v/v)で分離した。その結果、オイルとして、本化合物(8.7g、収率50%)を得た。

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

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

【0033】

<参考例2> 2,2-ジメチルプロピオン酸 5-ブromo-2-ヒドロキシフェニルエステルの調製

2,2-ジメチルプロピオン酸 2-ヒドロキシフェニルエステル(6g)をジクロロメタンに溶かした後、臭素(4ml)を0で徐々に加えた。その後、-75で30分間反応させた。反応が完結すると、チオ硫酸ナトリウムを加えて臭素を除き、水を入れて希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧蒸留した。その結果、白色固体の本化合物(2.2g、収率97%)を得た。

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

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

【0034】

<参考例3> 2,2-ジメチルプロピオン酸 5-ブromo-2-t-ブチルジメチルシリルオキシフェニルエステルの調製

2,2-ジメチルプロピオン酸 5-ブromo-2-ヒドロキシフェニルエステル(2g)に、塩基としてイミダゾール(1.6g)、及び触媒としてジメチルアミノピリジン(50mg)を混合し、ジメチルホルムアミドに溶かした。t-ブチルジメチルシリルクロライド(1.2g)をできた溶液に入れ、室温で2時間攪拌した。反応が完結すると水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧蒸留した後、シリカゲル属性のクロマトグラフィー(n-ヘキサン)で分離した。その結果、本化合物(2.2g、収率71%)を得た。

10

20

30

40

50

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) 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)

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

【0035】

<参考例4> 2,2-ジメチルプロピオン酸 4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4'-メタン
スルファニル-ビフェニル-3-イルエステルの調製

2,2-ジメチルプロピオン酸 5-ブromo-2-t-ブチルジメチルシリルオキシフェニルエステル(200mg)に、4-メチルチオフェニルポロン酸(130mg)、及び触媒としてテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(6mg)を混合した。次いで、混和された溶液を、乾燥トルエン(3ml)、エタノール(1ml)及び2M炭酸カリウム(0.7ml)に溶かした後、4時間の間還流させた。この懸濁液に水を注いで希釈し、ジクロロメタンで抽出した。分離された有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧蒸留した後、シリカゲル属性のクロマトグラフィー(溶離剤:ジエチルエーテル/石油エーテル=1/30、v/v)で分離した。その結果、本化合物(140mg、収率64%)を得た。

10

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) 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)

【0036】

<参考例5> 2,2-ジメチルプロピオン酸 4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-4'-メタン
スルホニル-ビフェニル-3-イルエステルの調製

20

2,2-ジメチルプロピオン酸 4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4'-メタンスルファニル-ビフェニル-3-イルエステル(70mg)に、ジクロロメタン及びメタノール(5/1、v/v)を混合して溶かした。その後、マグネシウムモノペルオキシフタレートヘキサハイドレート(164mg)を入れて室温で反応させた。2時間の間反応させた後、炭酸水素ナトリウム溶液及び塩水を入れ、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、減圧蒸留した。その後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸メチル/石油エーテル=1/30、v/v)で分離した。その結果、本化合物(64mg、収率84%)を得た。

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) 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)

30

融点: 68~70

【0037】

<参考例6> 4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオールの調製

2,2-ジメチルプロピオン酸 4-(t-ブチルジメチルシリルオキシ)-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3-イルエステル(120mg)をテトラヒドロフランに溶かした後、テトラブチルアンモニウムフルオライド(TBAF; 0.34ml)と共に0 で反応させた。反応液を室温に昇温させた後、1時間の間攪拌した。次いで、塩化アンモニウム溶液で反応を終結させた。その後、塩水を加えて希釈した後、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧蒸留した。残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー(溶離剤:酢酸メチル/石油エーテル=1/3、v/v)で分離した。その結果、本化合物(80mg、収率90%)を得た。

40

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) 7.93(d,2H,J=8.6Hz), 7.79(d,2H,J=8.6Hz), 7.13(d,1H,J=2.3Hz), 7.06(dd,1H,J=8.2Hz,2.3Hz), 6.87(d,1H,J=8.6Hz), 3.8-3.3(bs,2H), 3.21(s,3H)

融点: 204~206

【0038】

<参考例7> 2,2-ジメチルプロピオン酸 5-ブromo-2-イソプロピルオキシ-フェニル
エステルの調製

2,2-ジメチルプロピオン酸 5-ブromo-2-ヒドロキシフェニルエステル(500mg)をジメチルホルムアミドに溶かした後、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU; 0.32ml)を加えて10分攪拌した。次いで、2-ブromopropan(0.25ml)を入れて40 で加熱

50

した。反応が完結すると、水を加えて希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過した後、減圧蒸留した。残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/12、v/v）で分離した。その結果、本化合物（340mg、収率60%）を得た。

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

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

【0039】

<実施例1> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジメトキシ-ビフェニルの調製

10

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール（30mg）及び炭酸カリウム（38mg）をメチルエチルケトンに溶かした。その後、ヨウ化メタン（0.021ml）を加えて、100 で3時間還流させた。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/4、v/v）で分離した。その結果、本化合物（22mg、収率60%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.93(d, 2H, J=8.6Hz), 7.79(d, 2H, J=8.6Hz), 7.13(d, 1H, J=8.2Hz, 2.3Hz), 7.06(d, 1H, J=2.3Hz), 6.87(d, 1H, J=8.2Hz), 3.97(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.21(s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 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

20

Mass(FAB): 293.1(M+1)

【0040】

<実施例2> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジエトキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール（30mg）及び炭酸カリウム（38mg）をメチルエチルケトンに溶かした。その後、ヨウ化エタン（0.027ml）を加えて、100 で3時間還流させた。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v）で分離した。その結果、本化合物（20mg、収率67%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 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)

30

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 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

Mass(FAB): 320.1(M+1)

【0041】

<実施例3> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジプロピルオキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール（30mg）及び炭酸カリウム（38mg）をメチルエチルケトンに溶かした。その後、ヨウ化プロパン（0.032ml）を加えて100 で3時間還流させた。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー（溶離剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v）で分離した。その結果、本化合物（30mg、収率90%）を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 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), 4.03(q, 4H), 3.21(s, 3H), 1.87(q, 4H, J=2Hz), 1.09(t, 3H, J=2Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 150.3, 149.9, 146.9, 139.0, 132.3, 128.3, 127.9, 120.5, 112.2, 110.9, 56.5, 45.1, 30.1, 1.41

Mass(FAB): 349.21(M+1)

【0042】

<実施例4> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジイソプロピルオキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール（30mg）及び炭酸カリウム（38mg）を

50

メチルエチルケトンに溶かした。その後、2-ブロモプロパン (0.062ml) を加えて、40 で24時間加熱した。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v) で分離した。その結果、本化合物 (28mg、収率85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 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), 4.53(m, 1H), 3.21(s, 3H), 1.37(s, 6H), 1.36(s, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3) 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

融点: 123 ~ 125

【0043】

<実施例5> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジシクロプロピルオキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール (30mg) 及び炭酸カリウム (38mg) をメチルエチルケトンに溶かした。その後、プロモシクロプロパン (0.027ml) を加えて、40 で24時間加熱した。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v) で分離した。その結果、本化合物 (29mg、収率87%) を得た。

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

【0044】

<実施例6> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジブチルオキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール (30mg) 及び炭酸カリウム (38mg) をメチルエチルケトンに溶かした。その後、ヨウ化ブタン (0.038ml) を加えて、40 で24時間加熱した。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v) で分離した。その結果、本化合物 (35mg、収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.97(d, 2H, J=6.8Hz), 7.72(d, 2H, J=6.8Hz), 7.16(dd, 1H, J=8.2Hz, 2.2Hz), 7.13(d, 1H, J=2.2Hz), 6.98(d, 1H, J=8.2Hz), 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)

融点: 123 ~ 125

【0045】

<実施例7> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジベンジルオキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール (30mg) 及び炭酸カリウム (38mg) をメチルエチルケトンに溶かした。その後、ベンジルプロマイド (60mg) とテトラブチルヨウ化アンモニウム (2~3mg) を順に加え、40 で24時間加熱した。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v) で分離した。その結果、本化合物 (42mg、収率85%) を得た。

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

融点: 175 ~ 177

【0046】

<実施例8> 4'-メタンスルホニル-3,4-ジシクロペンチルオキシ-ビフェニルの調製

4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3,4-ジオール (30mg) 及び炭酸カリウム (38mg) をメチルエチルケトンに溶かした。その後、シクロペンチルプロマイド (51mg) とテトラブチルヨウ化アンモニウム (2~3mg) を順に加え、40 で24時間加熱した。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー (溶離剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v) で分離した。その結果、本化合物 (37mg、収率92%) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.96(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.72(d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16(dd, 1H, $J=8.1\text{Hz}$, $J=2.2\text{Hz}$), 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)

融点: 147 ~ 149

【0047】

<実施例9> 3-プトキシ-4-イソプロポキシ-4'-メタンスルホニル-ビフェニルの調製

4-イソプロポキシ-4'-メタンスルホニル-ビフェニル-3-オール(30mg)及び炭酸カリウム(20mg)をメチルエチルケトンに溶かした。その後、ヨウ化ブタン(27mg)とテトラブチルヨウ化アンモニウム(2~3mg)を順に加え、40℃で24時間加熱した。炭酸カリウムのみを濾過した後、残留物をシリカゲル属性のクロマトグラフィー(溶離剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1、v/v)で分離した。その結果、本化合物(30mg、収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 8.03(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.75(d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.19(dd, 1H, $J=4\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$), 7.16(d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.15(d, 1H, $J=4\text{Hz}$), 4.72(s, 1H), 3.98(t, 2H, $J=2\text{Hz}$), 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)

【0048】

<実験例> シクロオキシゲナーゼ-2に対する選択的阻害活性

(1) 実験方法

本発明による化合物のシクロオキシゲナーゼ-2酵素に対する選択的阻害の活性を薬理的に検証するため、シクロオキシゲナーゼ-1及びシクロオキシゲナーゼ-2を阻害する酵素活性を定量的に測定した。

【0049】

まず、シクロオキシゲナーゼ-1は次の方法により検証した。

【0050】

マウス腹腔内からマクロファージ(macrophage)が懸濁された腹腔液を抽出した後、4℃、1000rpmで2分間遠心分離した。その後、上澄み液(supernatant)を除去し、不完全(incomplete)RPMI培地[PC/SM(ペニシリン/ストレプトマイシン)を含む]20mlで懸濁した後、さらに前記と同一の条件で遠心分離した。さらに、反応物を2回追加洗浄した後、細胞ペレットを10mlの不完全RPMI 1640培地で懸濁して細胞懸濁液を調製した。その後、血球計数器(hemocytometer)で細胞数を測定した後、 1×10^6 細胞/mlの細胞濃度になるように最終の細胞懸濁液を作った。生じた該懸濁液を96-ウェルプレート(well plate)の各ウェルに加え、5% CO_2 中、37℃でインキュベーターにより約2時間置いて、マクロファージを付着させた。付着されたマクロファージをPBSを用いて2回洗浄した後、適正濃度の検索試料を処理し、総容積が200 μl になるように3%FBS-RPMI 1640培地で混和した。生じた細胞を、5% CO_2 、37℃のインキュベーターで約12~16時間培養した。その後、最終濃度が10 μM になるようにアラキドン酸を加えて、37℃で10分間培養し、反応溶液の上澄み液(~180 μl)を回収して反応を終結させた。前記試料におけるPGE2を定量するため、Cayman Chemical社で提供するELISA方法を利用し、この得られた結果を用いて各化合物のシクロオキシゲナーゼ-1に対する抑制率(inhibitory ratio)(%)を計算した。

【0051】

次に、シクロオキシゲナーゼ-2は次の方法により検証した。

【0052】

マウス腹腔内からマクロファージが懸濁された腹腔液を抽出した後、4℃、1000rpmで2分間遠心分離した。その後、上澄み液を除去し、不完全RPMI培地[PC/SM(ペニシリン/ストレプトマイシン)]を用いて懸濁し、さらに前記と同一の条件で遠心分離した。さらに、反応物を2回洗浄した後、細胞ペレットを、10mlの不完全(血清なし)RPMI 1640培地で懸濁して細胞懸濁液を得た。その後、血球計数器で細胞数を測定した後、 1×10^6 細胞/mlの細胞濃度になるように最終の細胞懸濁液を作った。生じた該懸濁液を最終濃度が500 μM になるようにアスピリンで処理した後、96-ウェルプレートの各ウェルに100 μl ずつ加えた。再び、それを5% CO_2 、37℃でインキュベーターにて約2時間置いて、マクロファージを付着させた。付着されたマクロファージをPBS緩衝液を用いて2回洗浄した後、適正

10

20

30

40

50

濃度で実験試料を処理し、その後、各ウェルに10 µg/mlのLPSを含有した3% FBS-RPMI 1640培地で混和した。生じた細胞を5%CO₂、37 °Cのインキュベーターで約12~16時間培養した。その後、最終濃度が10 µMになるようにアラキドン酸を加えて、37 °Cで10分間さらに培養した後、反応上澄み液(~180 µl)を回収して反応を終結させた。前記試料におけるPG E2を定量するため、Cayman Chemical社で提供するELISA方法を利用し、得られた結果を用いて各化合物のシクロオキシゲナーゼ-2に対する抑制率(%)を計算した。

【0053】

(2) 実験結果

実験結果は下記の表1に示した。

【表1】

シクロオキシゲナーゼ(COX)の抑制効果
(単位:% 抑制(inhibition))

実施例	COX-1			COX-2		
	30 µM	10 µM	3 µM	300nM	100nM	30nM
SC-58635 (対照物質)	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

【0054】

試験管内(in vitro)の実験結果を、シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)及びシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)に対する抑制率を測定するために観察した。その結果、実施例2の化合物の4'-メタンスルホニル-3,4-ジエトキシ-ビフェニルの場合、比較物質と比較すると、シクロオキシゲナーゼ-2の抑制効果はより優れており、同時にシクロオキシゲナーゼ-1の抑制効果は比較物質より著しく低いことがわかった。即ち、シクロオキシゲナーゼ-2に対する選択性が物質より優れていることが確認され、これは本発明による4'-メタンスルホニル-ビフェニル誘導体の構造の有効性を裏付けるものである。

【産業上の利用可能性】

【0055】

上記で示し、確認したとおり、4'-メタンスルホニル-ビフェニル誘導体の新規化合物は、従来の非ステロイド性抗炎症剤の副作用が改善された代用薬物であって、消化性潰瘍、

10

20

30

40

50

胃炎、部分的な腸炎、潰瘍性大腸炎、憩室炎、胃腸内出血、低プロトロンビン血症などをわずらっている患者に有用である。さらに骨関節炎、リウマチ性関節炎などの炎症疾患に対する治療剤としても有効であると期待される。

【 0 0 5 6 】

当業者には、上記の記載において開示した概念及び特定の実施態様が、本発明の同じ目的を実行するための他の実施態様を、改良又は設計するために基礎として容易に利用されうことは明らかであろう。

【 0 0 5 7 】

また、当業者には、そのような等価の実施形態が添付の請求の範囲に記載された本発明の本質及び範囲から離れないことも明らかであろう。

フロントページの続き

- (51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
- (72)発明者 リム, ジー - ウーン
 大韓民国, 4 3 5 - 0 4 0 ギェオンギ - ド, グンポ シ, サンボン - ドン, バイクドゥ - ドンサン
 エイピーティー . , 9 6 0 - 8 0 3
- (72)発明者 ノー, ジ - ヨウン
 大韓民国, 6 0 9 - 3 9 2 プサン, ゲウンジェオン - グ, ジャンジェオン 2 - ドン, プサン -
 グリーン ヴィラ, 5 0 3
- (72)発明者 キム, ジョン - フーン
 大韓民国, 4 3 1 - 0 6 0 ギェオンギ - ド, アンヤン シ ドンアン - グ, ワンヤン - ドン, 1
 5 8 7, ゴンジャク - ラッキー エイピーティー . , 5 0 3 - 5 0 3
- (72)発明者 パーク, サン - ウーク
 大韓民国, 4 4 2 - 7 5 6 ギェオンギ - ド, スウォン シ パルダル - グ, ウォンチェオン - ド
 ン, 2 - ダンジ, ウォンチェオン ジュゴン エイピーティー . , 2 0 1 - 1 5 0 5
- (72)発明者 リュー, ヒュン - チュル
 大韓民国, 4 4 2 - 8 1 3 ギェオンギ - ド, スウォン シ パルダル - グ, イェオントン - ドン
 , 9 8 4 - 1 2 , 1 0 4
- (72)発明者 キム, ジェ - ハク
 大韓民国, 4 4 1 - 7 0 8 ギェオンギ - ド, スウォン シ ウォンセオン - グ, ホメシル - ドン
 , エルジー サミク エイピーティー . , 1 1 0 - 1 4 0 3
- (72)発明者 チュン, ヒュン - オク
 大韓民国, 4 3 5 - 0 4 0 ギェオンギ - ド, グンポ シ, サンボン - ドン, サムサン - ジャンミ
 エイピーティー . , 1 1 3 2 - 1 2 0 4
- (72)発明者 ワン, ソ - ヨウン
 大韓民国, 1 3 4 - 8 6 7 ソウル, ガンドン - グ, チェオンホ 4 - ドン, 3 0 5, ジューンガ
 ン - ハイツ エイピーティー . , 1 0 1 - 2 1 2
- (72)発明者 リー, エウン - ヨウン
 大韓民国, 4 4 9 - 0 3 0 ギェオンギ - ド, ヨンイン - シ, ナム - ドン, 2 7 - 1 5 , 3 0 2

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 国際公開第 9 6 / 0 2 6 9 2 1 (WO, A 1)
 特表平 1 0 - 5 0 9 9 7 5 (JP, A)
 特表平 1 0 - 5 0 6 8 9 4 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 317/00
 A61K 31/00
 CAplus(STN)
 REGISTRY(STN)