(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4332111号
(P4332111)

(45)発行日　平成21年9月16日(2009.9.16)　(24)登録日　平成21年6月26日(2009.6.26)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 277/20 (2006.01)　C07D 277/36　CSP
C07D 277/36 (2006.01)　A61K 31/426
A61K 31/426 (2006.01)　A61P 25/28
A61P 25/28 (2006.01)　A61P 29/00
A61P 29/00 (2006.01)　A61P 35/00

請求項の数 7　(全 15 頁)　最終頁に続く

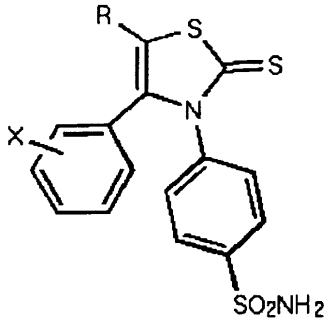
(21)出願番号　特願2004-515205 (P2004-515205)
(86)(22)出願日　平成15年6月13日 (2003.6.13)
(65)公表番号　特表2005-535620 (P2005-535620A)
(43)公表日　平成17年11月24日 (2005.11.24)
(86)国際出願番号　PCT/KR2003/001163
(87)国際公開番号　WO2004/000822
(87)国際公開日　平成15年12月31日 (2003.12.31)
審査請求日　平成17年2月24日 (2005.2.24)
(31)優先権主張番号　10-2002-0035409
(32)優先日　平成14年6月24日 (2002.6.24)
(33)優先権主張国　韓国(KR)

(73)特許権者　504309863
シージェイ　コーポレーション
大韓民国　ソウル　ジュン－グ　ナムダエムンロ５ガ　５００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(72)発明者　チョ　イル－ファン
大韓民国　ソウル　カンセオ－グ　ガヤン－ドン　ハンガンタウン　アパートメント　１４６０　１０４－１０２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】２－チオキソチアゾール誘導体、その製造方法、及び該誘導体を含む薬学的組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記化学式1で表される2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩：
式1



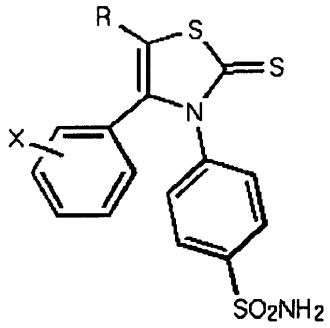
式中、
Rは水素またはメチルであり、
Xは水素、メチル、ハロゲン、ニトロ、またはメタンスルホニルを表す。
【請求項２】
4-(4-フェニル-2-チオキソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、
4-(5-メチル-4-フェニル-2-チオキソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、
4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンア

ミド、
4-[4-(4-フルオロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、
4-[4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、および
4-[4-(4-クロロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミドからなる群より選択される、請求項1記載の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩。

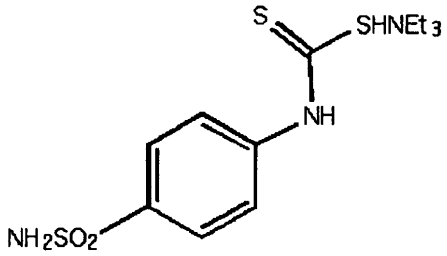
【請求項３】

下記化学式2のトリエチルアミンチオカルバメートと下記化学式3の2-ブロモ-1-フェニル-アルカノン誘導体とを反応させる段階を含む、化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩の製造方法：

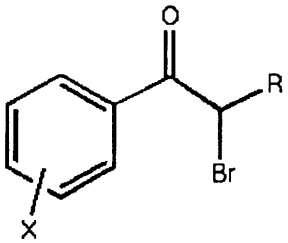
式1



式2



式3



式中、
Rは水素またはメチルであり、
Xは水素、メチル、ハロゲン、ニトロ、またはメタンスルホニルを表す。

【請求項４】

溶媒がアセトニトリル及び1,4-ジオキサンからなる群より選択される、請求項3記載の方法。

【請求項５】

有効成分として治療的に有効な量の請求項1または請求項2記載の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩と、薬学的に許容される担体とを含む、熱、疼痛、炎症を治療するための薬学的組成物。

【請求項６】

有効成分として治療的に有効な量の請求項1または請求項2記載の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩と、薬学的に許容される担体とを含む、癌治療用の薬学的組成

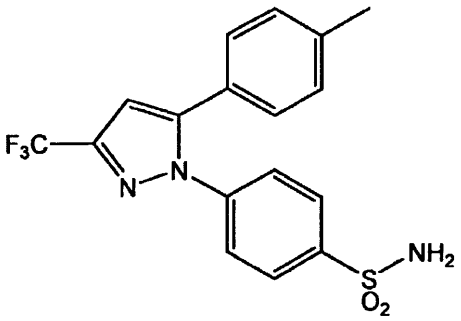
物。
【請求項７】
有効成分として治療的に有効な量の請求項1または請求項2記載の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩と、薬学的に許容される担体とを含む、痴呆治療用の薬学的組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
技術分野
本発明は2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩、これらの製造方法、及びこれらを有効成分として含む薬学的組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
背景技術
非ステロイド性の抗炎症剤の大部分は、シクロオキシゲナーゼ(COX)またはプロスタグランジンG/Hシンターゼと呼ばれる酵素の阻害を通じてそれらの炎症、疼痛、または熱を軽減させる。またホルモンによって起こる子宮収縮を阻害して何種類かの癌の成長を阻害する。シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)は最初牛から発見された。COX-1は様々な種類の細胞で構成的に発現される。COX-1とは異なり、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)は、マイトジェン、内毒素、ホルモン、成長因子、またはサイトカインによって容易に誘発されるシクロオキシゲナーゼの最近見いだされたアイソフォームである。
【０００３】
プロスタグランジンは様々な病理学的及び生理学的な過程の強力な媒体である。COX-1は基本的な内因性プロスタグランジンの放出、胃腸の状態および機能の維持、ならびに腎臓の血液循環などの重要な生理学的役割を果たす。一方、COX-2は炎症因子、ホルモン、成長因子、またはサイトカインにより誘発される。したがって構成的COX-1とは異なり、COX-2はプロスタグランジンの病理学的な過程に関与している。これに関して、COX-2の選択的な阻害剤は既存の非ステロイド性抗炎症剤に比べて作用機序による副作用が少ないか殆どない。さらにCOX-2は、炎症、疼痛、および熱を軽減し、また、ホルモンによって起こる子宮収縮及び何種類かの癌の成長を阻害する。特に、胃腸毒性および腎臓毒性などの副作用の減少に有効である。さらに、収縮性プロスタノイドの合成を阻害してそれによって誘発される平滑筋の収縮を抑制する。したがって早産、月経不純、喘息及び好酸球に関連した疾病の防止に有用である。
【０００４】
最近、このような非ステロイド性抗炎症剤が大腸癌(European Journal of Cancer、Vol 37、p2302、2001)、前立腺癌(Urology、Vol 58、p127、2001)、および痴呆(Exp.Opin.Invest.Drugs、Vol 9、p671、2000)に有効であることが報告された。
【０００５】
さらに、COX-2の選択的阻害剤は骨粗鬆症および緑内障の治療に有効であると予想される。COX-2の選択的阻害剤の有用性については文献(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)に詳しく記述されている。
【０００６】
異なる構造を有するCOX-2の様々な選択的阻害剤が知られている。中でもジアリール複素環式構造、すなわち三環式構造を有する選択的COX-2阻害剤は、有力な候補物質として広く研究されている。ジアリール複素環式構造は一つの中心環とアリール環の一つに結合

したスルホンアミドまたはメチルスルホン基とを有する。このようなジアリール複素環式構造を有する初期物質は、Dup697(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters、Vol 5、p2123、1995)である。その後、Dup697の誘導体として、ピラゾ-ル構造を有するSC-58635(Journal of Medicinal Chemistry、Vol 40、p1347、1997)およびフラノン構造を有するMK-966(国際公開公報第95/00501号)が見出された。

【０００７】

米国特許第5,466,823号において、一つのCOX-2選択的阻害剤である下記化学式4のセレコキシブが開示されている。セレコキシブは、置換されたピラゾリルベンゼンスルホンアミド誘導体である。

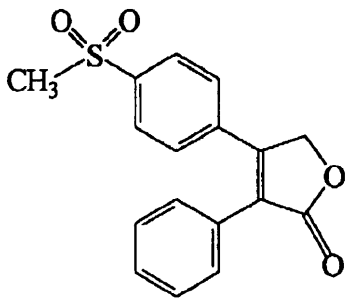
式4



【０００８】

国際公開公報第95/00501号において、別のCOX-2選択的阻害剤である下記化学式5のロフェコキシブが開示されている。ロフェコキシブは、中央にフラノン環を持つジアリール複素環式構造を有する。

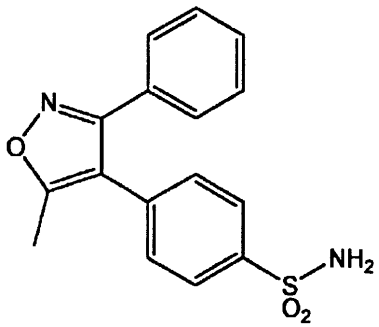
式5



【０００９】

米国特許第5,633,272号において、別のCOX-2選択的阻害剤として、下記化学式6のバルデコキシブが開示されている。バルデコキシブは、中央にイソオキサゾール環を持つフェニルスルホンアミド部分を有する。

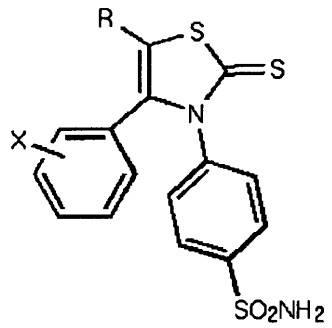
式6



【００１０】

前記化学式4～6のCOX-2選択的阻害剤は、既存の非ステロイド性抗炎症剤に比べて副作用が少ないか殆どない有効な炎症治療剤である。

【発明の開示】
【００１１】
発明の開示
本発明の一局面として、化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩を提供する。
【００１２】
本発明の他の局面において、前記2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩の製造方法を提供する。
【００１３】
本発明のさらに他の局面において、前記2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含む、熱、疼痛、および炎症を治療するための薬学的組成物を提供する。
【００１４】
本発明のさらに他の局面において、前記2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩を有効成分として含む、癌および痴呆を治療するための薬学的組成物を提供する。
【００１５】
発明を実施するための最良の形態
本発明の一局面に従い、下記化学式1で表される2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩が提供される。
式1



式中、
Rは水素またはメチルであり、
Xは水素、メチル、ハロゲン、ニトロ、またはメチルスルホニルを表す。
【００１６】
前記化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体は非毒性塩の形態で存在しうる。本明細書で用いられる「非毒性塩」という用語は、有機塩及び無機塩を含む薬学的に許容される非毒性塩を意味する。
【００１７】
前記化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体の無機塩には、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；または亜鉛の無機塩が含まれるがこれに限定されない。好ましくは、アンモニウム；カルシウム；カリウム；またはナトリウムの無機塩である。
【００１８】
前記化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体の有機塩には、1級、2級または3級アミン；自然に存在する置換されたアミン；もしくはサイクリックアミン；または塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれるが、これに限定されない。塩基性イオン交換樹脂の塩の例には、アルギニン；ベタイン；カフェイン；コリン；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；ヒドロアミン；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；テオブロミン；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；およびトロメタミンの塩が含まれるがこれに限定されない。

【００１９】

前記化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体は有機酸塩または無機酸塩の形態で存在しうる。

【００２０】

前記化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体の有機酸塩または無機酸塩の例には、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；カンファースルホン酸；クエン酸；1,2-エタンジスルホン酸；エタンスルホン酸；エチレンジアミンテトラ酢酸；フマル酸；グルコヘプトン酸；グルコン酸；グルタミン酸；ヨウ化水素酸；臭化水素酸；塩酸；イセチオン酸；乳酸；マレイン酸；リンゴ酸；マンデリック酸；メタンスルホン酸；ムシン酸；2-ナフタレンジスルホン酸；硝酸；シュウ酸；パントテン酸；リン酸；ピバリン酸；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；ウンデカノン酸；および10-ウンデセノイック酸の塩が含まれるがこれに限定にされない。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；または酒石酸の塩が用いられる。

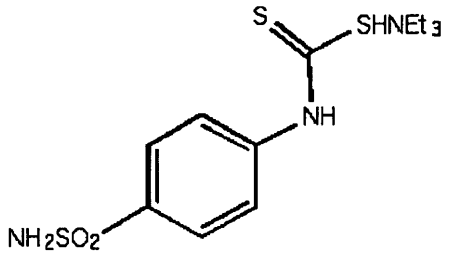
【００２１】

本発明の2-チオキソチアゾール誘導体には好ましくは、
4-(4-フェニル-2-チオキソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、
4-(5-メチル-4-フェニル-2-チオキソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド、
4-[4-(4-メタンスルホニルフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、
4-[4-(4-フルオロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、
4-[4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド、および
4-[4-(4-クロロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミドが含まれる。

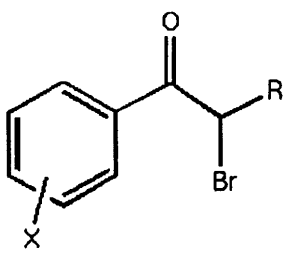
【００２２】

本発明の別の局面に従い、下記化学式2のトリエチルアミンチオカルバメートと下記化学式3の2-ブロモ-1-フェニル-アルカノン誘導体とを反応させる段階を含む、化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩の製造方法が提供される。

式2



式3



式中、R及びXは式1の定義の通りである。

【００２３】
化学式2及び化学式3の化合物は市販されているものであるか、または公知の方法(例えばTetrahedron，49巻，3411～3424，1993)に従って調製してもよい。
【００２４】
該反応は、好ましくは、アセトニトリル及び1,4-ジオキサンからなる群より選択される溶媒中で行われる。より好ましくは、1,4-ジオキサンが使用される。
【００２５】
該反応は、好ましくは、溶媒の沸点まで加熱し反応を完結させることにより行われる。より好ましくは、1,4-ジオキサンを溶媒として使用する場合、反応物を4-ジオキサンの沸点まで加熱し還流させることで反応を完結させる。
【００２６】
反応生成物の分離及び精製は、有機合成過程で通常用いられる濃縮もしくは抽出または他の過程により行うことができ、選択的にはシリカゲルカラムクロマトグラフィによって行うことができる。
【００２７】
本発明の別の局面に従い、有効成分として治療的に有効な量の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩と、薬学的に許容される担体とを含む、熱、疼痛、炎症を治療するための薬学的組成物が提供される。
【００２８】
このような薬学的組成物は、それがシクロオキシゲナーゼ-2の選択的阻害剤である場合、化学式1の化合物またはその非毒性塩を含む。したがって、この薬学的組成物は、副作用が低減された解熱、鎮痛、および消炎剤として使用できる。
【００２９】
従来の非ステロイド性消炎剤は、プロスタグランジンの合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ-1およびシクロオキシゲナーゼ-2を非選択的に阻害する。したがって、さまざまな副作用が生じうる。
【００３０】
一方、化学式1の化合物及びその非毒性塩は、シクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する。したがって、従来の非ステロイド性解熱、鎮痛、および消炎剤が有する副作用を減少させることができる。
【００３１】
本発明の薬学的組成物は、化学式1の化合物および/またはその非毒性塩、ならびに薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。したがって、本薬学的組成物は、従来の非ステロイド性抗炎症剤の代替薬として用いられる。特に既存の非ステロイド性解熱、鎮痛、および消炎剤の副作用の低減により、本発明の薬学的組成物は、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、または低プロトロンビン血症を持つ患者の治療に有用である。
【００３２】
本発明の薬学的組成物は病理学的プロスタグランジンに関連する炎症性疾患すべてに使用でき、特に高容量の非ステロイド性炎症剤を必要とする骨関節炎およびリュウマチ関節炎に有用である。
【００３３】
本発明の薬学的組成物は、化学式1の化合物を、成人用量50mg/kg/日～400mg/kg/日で投与できる。適当な用量は疾病の重篤度によって決定される。
【００３４】
本発明のさらに別の局面に従い、治療的に有効な量の化学式1の2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩と、薬学的に許容される担体とを含む、癌およぶ痴呆の治療用の薬学的組成物が提供される。
【００３５】
最近、非ステロイド性抗炎症剤が大腸癌(European Journal of Cancer、Vol 37、p2302

、2001)、前立腺癌(Urology、Vol 58、p127、2001)、および痴呆(Exp.Opin.Invest.Drugs、Vol 9、p671、2000)の治療に有効であることが報告された。したがって、非ステロイド性抗炎症剤として本発明の薬学的組成物は、これらの疾患の治療にも有用であることが理解される。

【００３６】

本発明の薬学的組成物は、化学式1の化合物またはその非毒性塩を成人用量50mg/kg/日～400mg/kg/日で投与できる。適当な用量は疾病の重篤度によって決定される。

【００３７】

本発明の薬学的組成物は、錠剤、発泡性錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、徐放性錠剤、徐放性カプセル剤(単一単位製剤または複数単位製剤)、静脈内及び筋内注射用溶液、注入液、懸濁液、もしくは坐剤の形態で、またはその他適した投与形態で投与しうる。

【００３８】

徐放性の薬学的投与形態は初期荷重用量を有するかまたは有さない有効成分を含む。それらは、完全であるかまたは部分的な徐放性薬学的投与形態であり制御された様式で有効成分を放出する。

【００３９】

好ましくは、薬学的組成物は経口投与される。

【００４０】

本薬学的組成物はさらに、薬学的に有効な量で薬学的に許容される賦形剤及び/または希釈剤及び/または補助剤を含む。

【００４１】

賦形剤及び補助剤の例には、ゼラチン、ショ糖およびラクトースのような天然糖、レシチン、ペクチン、澱粉(例えば、トウモロコシ澱粉およびアミロース)、シクロデキストリン及びシクロデキストリン誘導体、デキストラン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート、アラビアゴム、アルギン酸、キシロース、滑石、サリチル酸、リン酸水素カルシウム、セルロース、メチルセルロース、メトキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースのようなセルロース誘導体、炭素原子数12～22個の脂肪酸、乳化剤、油及び脂肪、特に、飽和脂肪酸の植物性グリセロールエステル及びポリグリセロールエステル、1価アルコールまたは多価アルコール、ポリエチレングリコールのようなポリグリコール、炭素原子数1～20個の脂肪族アルコール、またはグリコール、グリセロール、ジエチレングリコール、1,2-プロピレングリコール、ソルビトール、およびマンニトールのような多価アルコールを有する炭素原子数2～22個の脂肪族飽和または不飽和脂肪酸のエステルが含まれる。

【００４２】

他の適当な補助剤には崩壊剤が含まれる。崩壊剤の例には、架橋ポリビニルピロリドン、カルボキシメチル澱粉ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および微結晶性セルロースが含まれる。当技術分野で従来用いられている被覆剤も使用しうる。被覆剤の例には、アクリル酸及び/またはメタクリル酸及び/またはそのエステルの重合体もしくは共重合体、ゼイン、エチルセルロース、コハク酸エチルセルロース、およびセラックが含まれる。

【００４３】

被覆物質として適する可塑剤は、クエン酸エステル及び酒石酸エステル、グリセロール及びグリセロールエステル、または異なる鎖長のポリエチレングリコールである。

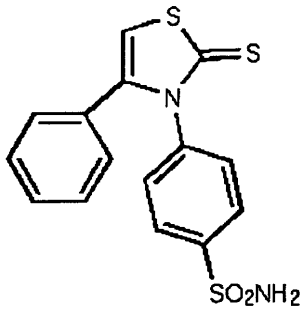
【００４４】

溶液および懸濁液などの液体組成物は、水、またはアルコールおよび脂肪族アルコールなどの生理学的に許容される有機溶媒中に処方される。

【００４５】

液体薬学的組成物は、カリウムソルベート、メチル4-ヒドロキシベンゾエート、およびプロピル4-ヒドロキシベンゾエートのような保存剤、アスコルビン酸のような抗酸化剤、ならびにペパーミントオイルのような芳香剤をさらに含んでいてもよい。

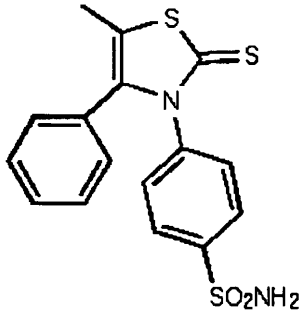
【００４６】
さらに、液体薬学的組成物を処方する場合、ポリビニルピロリドン及びポリソルベート80のような従来の溶解剤または乳化剤を使用しうる。
【００４７】
適当な賦形剤及び補助剤の他の例は文献(Dr.H.P.Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie、 Kosmetik und angrenzende Gebiete" [Encyclopaedia of auxiliaries for pharmacy、cosmetics and related fields])に開示されている。
【００４８】
以下、本発明を実施例および実験例によってさらに具体的に説明する。しかし、以下の実施例および実験例は説明のために提供するに過ぎず、したがって本発明はこれらによってまたはこれらに制限されるものではない。
【００４９】
実施例1
4-(4-フェニル-2-チオキソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド
式7



2-ブロモ-1-フェニル-エタノン372mg(1.75mmol)およびトリエチルアミンチオカルバメート500mg(1.43mmol)を1,4-ジオキサン20mlに攪拌しながら加え、該混合物を含む装置を12時間加熱、還流させた。反応混合物を室温まで冷却して減圧下で溶媒を蒸留、除去した後に、得られた残さをエチルアセテート20mlに希釈した。2N-塩酸20ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20ml、および飽和塩化ナトリウム溶液で順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて減圧下で濃縮した。残留物をエチルアセテート10mlで希釈した。その後、ヘキサン100mlを徐々に加え、溶液を1時間放置した。溶液の底に生じた黄白色の固体を濾過し、冷ヘキサン30mlで洗浄して表題化合物299mg(収率60％)を黄白色結晶として得た。

^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 7.19-7.28(m, 6 H), 7.40-7.50(m, 4 H), 7.80(d, J=8.8 Hz, 2H)
Mass (LOW EI) = 348.0(M+)

融点：235℃
【００５０】
実施例2
4-(5-メチル-4-フェニル-2-チオキソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド
式8



前記実施例1で2-ブロモ-1-フェニル-エタノンの代わりに2-ブロモ-1-フェニル-プロパン-1-オン372mg(1.75mmol)を使用することを除いては、実施例1と同様に実施して表題化合物253mg(収率40%)を黄白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 2.12(s, 3H), 7.25-7.30(m, 5 H), 7.32 (s, 2 H), 7.45(d, J=8.8 Hz,2 H), 7.75(d, J=8.8 Hz, 2H).
Mass (LOW EI) = 362.0(M+)

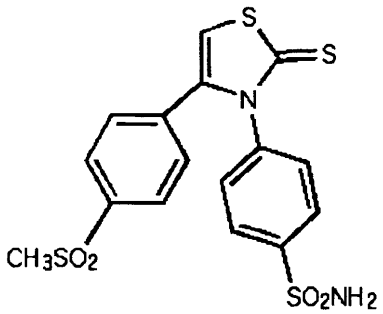
融点：262℃

【００５１】

実施例3

4-[4-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

式9



前記実施例1で2-ブロモ-1-フェニルエタノンの代わりに2-ブロモ-1-(4-メタンスルホニルフェニル)エタノン480mg(1.75mmol)を使用することを除いては、実施例1と同様に実施して表題化合物274.1mg(収率45%)を黄色結晶として得た。

^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 3.28(s, 3 H), 7.33(s, 1 H), 7.42-7.51(m, 6 H), 7.75-7.83(m, 4 H).
Mass (LOW EI) = 426.0(M+)

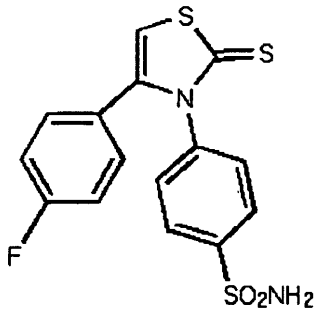
融点：288℃

【００５２】

実施例4

4-[4-(4-フルオロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド

式10



前記実施例1で2-ブロモ-1-フェニルエタノンの代わりに2-ブロモ-1-(4-フルオロフェニル)エタノン380mg(1.75mmol)を使用することを除いては、実施例1と同様に実施して表題化合物299mg(収率60%)を黄白色結晶として得た。

^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ 7.01-7.20(m, 5 H), 7.43-7.50(m, 4 H), 7.80(d, J=8.8 Hz, 2H).

Mass (LOW EI) = 348.0(M+)

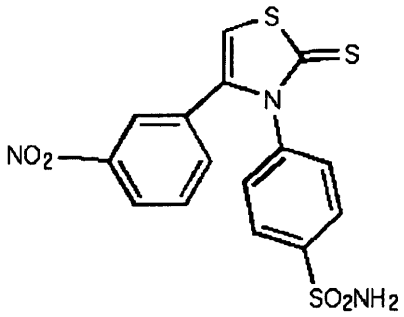
融点：271℃

【００５３】

実施例5

4-[4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド

式11



前記実施例1で、2-ブロモ-1-フェニルエタノンの代わりに2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン425mg(1.75mmol)を使用することを除いては、実施例1と同様に実施して表題化合物315mg(収率56%)を黄白色結晶として得た。

^{1}H NMR(300MHz, DMSO-d6) δ 7.50-7.60(m, 6 H), 7.70-7.76(m, 2 H), 7.80-7.85(m, 2 H), 8.10-8.15(m, 1 H).

Mass (LOW EI) = 393.0(M+)

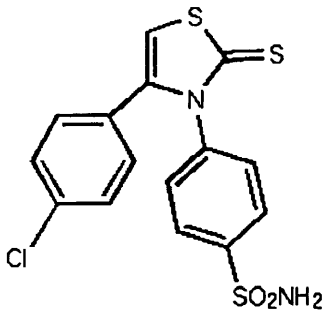
融点：284℃

【００５４】

実施例6

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-チオキソチアゾール-3-イル]-ベンゼンスルホンアミド

式12



前記実施例1で、2-ブロモ-1-フェニルエタノンの代わりに2-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)エタノン408mg(1.75mmol)を使用することを除いては、実施例1と同様に実施して表題化合物299mg(収率53%)を黄白色結晶として得た。

^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ 7.08-7.28(m, 5 H), 7.43-7.52(m, 4 H), 7.82(d, J=8.8 Hz, 2H).

Mass (LOW EI) = 382.0(M+)

融点：242℃

【００５５】

実験例

1.COX-2選択的阻害剤活性の評価

1.方法

COX-2選択的阻害剤活性を薬理学的に決定するため、実施例に記載された本発明の化合物によるCOX-1及びCOX-2阻害の割合を以下の方法によって測定した。

【００５６】

a. U-937を用いたCOX-1阻害活性のアッセイ法

U-937ヒトリンパ腫細胞(韓国細胞株銀行、ソウル、韓国、アクセッション番号：21593)を培養し遠心分離した。回収された細胞を、1xHBSS(ハンクス平衡塩類溶液)を用いて1x10^{6}細胞/mlの濃度に希釈した。12穴プレートの各ウェルに希釈細胞溶液を1mlずつ分株した。DMSOに溶解した1μM試験化合物溶液5μlと対照としてDMSO 5μlをウェルに添加した。ウェルをCO_2インキュベータにて37℃で15分間培養した。それとは別に、エタノールに溶解したアラキドン酸の10mMストック溶液をエタノールで10倍に希釈し、アラキドン酸の1mM溶液を調製した。アラキドン酸は基質として作用する。アラキドン酸の1mM溶液を10μlずつ各ウェルに添加し、CO_2インキュベータにて37℃で30分間培養した。各ウェルの細胞溶液を遠心分離試験管に集め、4℃、10,000rpmで5分間遠心分離した。回収された細胞及び上清に存在するPGE2の濃度をモノクローナルキット(Cayman Chemicals社)を用いて定量した。DMSO処理細胞の群に対する試験化合物処理細胞の群におけるPGE2阻害の割合計算した。計算値に基づいて、COX-1阻害活性を評価した。

【００５７】

b. Raw 264.7細胞株を用いたCOX-2阻害活性のアッセイ法

Raw 264.7細胞株(韓国細胞株銀行、ソウル、韓国、アクセッション番号：40071)を12穴プレートの各ウェル当りに2x10^{6}個ずつ接種した。各ウェルをアスピリン250μMで処理し37℃で2時間培養した。新しい培地に交換した後、新しい培地を試験化合物(10nM)で処理して30分培養した。次いで、各ウェルをインターフェロンγ(100ユニット/ml)及びリポポリサッカライド(LPS、100ng/ml)で処理し18時間培養した。培地を他の試験管に移し入れた。EIAキット(Cayman Chemicals社)を用いてPGE2の濃度を定量した。

【００５８】

2.試験結果

試験結果を下記の表1に示す。COX阻害率は次の式によって計算した：

%阻害 ＝(試験化合物非処理試料のPGE2濃度-試験化合物処理試料のPGE2濃度)/(試験化合物非処理試料のPGE2濃度)X100

【００５９】

（表１） シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害率(%)

試料	COX-1 (1 μ M)	COX-2 (10 nM)
基準物質(バルデコキシブ)	29.5	60.2
実施例 1	28.5	60.9
実施例 2	35.2	66.5
実施例 3	30.7	65.8
実施例 4	31.1	72.7
実施例 5	15.8	75
実施例 6	38.5	73.5

【００６０】

3.評価

COX-1及びCOX-2の阻害率に関するインビトロ試験結果を表1に列挙する。

【００６１】

表1に示すとおり、実施例1～6においてCOX-1に対するCOX-2の阻害率(%)は、基準物質であるバルデコキシブと等しいか、有意に高かった。これは、COX-1に対するCOX-2の選択的阻害が基準物質と等しいか、優れていることを表す。

【００６２】

実施例1～6の化合物は、基準物質よりも有意に高いCOX-2阻害活性を示した。この結果に基づき、本化合物は、基準物質と比較して、選択性が増強されており、熱、疼痛、および炎症の緩和効果が改善されていることにより、副作用が減少したことがわかる。

【００６３】

産業上の利用可能性

上記の記載から明らかなように、本発明は、2-チオキソチアゾール誘導体またはその非毒性塩、それらの製造方法、および該誘導体または該塩を有効成分として含有する薬学的組成物を提供する。本薬学的組成物は、熱、疼痛、および炎症の軽減に有効である。特に、従来の非ステロイド性抗炎症剤より副作用が減少した結果、本薬学的組成物は、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、または低トロンビン血症を持つ患者の治療に有用である。

【００６４】

本発明を、その例示的な態様を参照して具体的に示し記載してきたが、特許請求の範囲で規定される本発明の精神および範囲から逸脱することなくその範囲内において形状および詳細に様々な変更が可能であることが当業者には理解される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. FI
A61P 35/00 (2006.01) A61P 43/00 111
A61P 43/00 (2006.01)

(72)発明者 リム ジーウォーング
大韓民国 キョンギードー グンポーシティ サンボンードン ジュモン アパートメント 212 1025－402
(72)発明者 パーク サンーウォク
大韓民国 キョンギードー スウォンーシティ パルダルーグ ウォンチェオンードン 548 ジュゴンー2ダンジ 201－1505
(72)発明者 リュー ヒュンーチュル
大韓民国 キョンギードー ヨンジンーシティ キヘングーエウプ サンガルーリ 454 サンガル アパートメント 601－511
(72)発明者 ノー ジーヨン
大韓民国 ブサンーシティ グムジェオンーグ ジャグジェオン2ードン 505－76 ブクサングリーン ヴィラ ルーム503
(72)発明者 キム ジョンーホーン
大韓民国 キョンギードー アンヤンーシティ ドンガンーグ グワンヤンードン ゴンジャクラッキー アパートメント 1587 503－503
(72)発明者 チャエ メオンーユン
大韓民国 キョンギードー セオンナンーシティ ブンダンーグ スナエードン 77 スサンギョン アパートメント 603－402
(72)発明者 ジュン サンーハク
大韓民国 ソウル カンナムーグ ガエポ1ードン ジュゴン アパートメント 660－1 47－402
(72)発明者 パーク ヒュンージュン
大韓民国 ジェオンラブクード ジェオンジューシティ デオクジンーグ ドンサンードン ウーシン アパートメント 643 102－811
(72)発明者 イェオン キュージェオン
大韓民国 キョンギードー ヨンジンーシティ グセオンーミュン マブクーリ イェオンウォンマエウル サンホブクサン アパートメント 524－8 126－801
(72)発明者 カン キョウンーラエ
大韓民国 ソウル カンセオーグ ホワゴクードン ヤンウーン アパートメント 1003－22 アールエーー403

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 米国特許第05859036（US，A）
特開2002－069054（JP，A）
国際公開第02／005848（WO，A1）
KHANNA，I. K.，et al.，1,2-Diarylpyrroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2，Journal of Medicinal Chemistry，1997年，40(11)，p. 1619-1633
中村秀雄，シクロオキシゲナーゼ（COX）－2選択的阻害薬： アスピリン，COX－1／COX－2阻害薬からCOX－2選択的阻害薬へ，日本薬理学雑誌，2001年，118，p. 219-230

(58)調査した分野(Int.Cl.，DB名)
C07D 277/36

A61K 31/426
A61P 1/00-43/00
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
PubMed