

Цей винахід стосується попередження та лікування ангіогенезису. Більш конкретно, цей винахід стосується використання інгібіторів циклооксигенази-2 або її похідних для запобігання та лікування порушень, пов'язаних розвитком кровоносних судин.

Простагландини грають головну роль в запальних процесах і гальмування виробництва простагландинів, особливо виробництва PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> і PGE<sub>2</sub>, було загальною метою відкриття протизапальних лікувальних препаратів. Однак, звичайні нестероїдальні протизапальні лікувальні препарати (НСПЗЛП), що активно діють при ослабленні болю, викликаного простагландіном, і в зменшенні припухлостей, пов'язаних з процесом запалення, також активно впливають на інші процеси, які регулюються простагландіном і не зв'язані з процесом запалення. Таким чином, використання великих доз більшості звичайних НСПЗЛП може привести до тяжких побічних ефектів, включаючи небезпечні для життя виразки, що обмежує їх терапевтичний потенціал. Альтернативою для НСПЗЛП є використання кортикостероїдів, які також викликають тяжкі небезпечні ефекти, особливо коли передбачається довготермінова терапія.

Було виявлено, що НСПЗЛП запобігають виробленню простагландинів шляхом придушення ферментів на метаболічному шляху арахідонова кислота/простагландин людини, включаючи ферментну циклооксигеназу (ЦОГ). Недавнє відкриття адаптивного ферменту, пов'язаного з запаленням (названого "циклооксигеназа-2" або "простагландин G/H синтаза II") дає важливу ціль в боротьбі з запаленням, що більш ефективно послаблює запалення і викликає менше і не такі сильні побічні ефекти.

Ангіогенезис це розвиток нових кровоносних судин в тканині чи в органі. За нормальних умов, ангіогенезис спостерігається при лікуванні поранень та під час ембріонального розвитку. Неконтрольований ангіогенезис, пов'язаний з пухлинними захворюваннями, пухлинними метастазами та іншими захворюваннями, зв'язаними з ангіогенезисом.

Хоча спочатку глюкокортикоїди розроблялися із-за їх протизапальних властивостей, зараз визнано, що вони мають дуже різноманітне терапевтичне застосування. Наприклад, багато стероїдів з протизапальною дією гальмують ангіогенезис (Патент США №5,646,136).

Сполуки, що вибірково придушують циклооксигеназу-2 описані в Патентах США 5,380,738, 5,344,991, 5,393,790, 5,434,178, 5,474,995, 5,475,018, 5,510,368 та в документах WO96/06840, WO95/21817, WO96/03388, WO96/03387, WO96/03392, WO96/25405, WO96/24584, WO96/03385, WO96/16934, WO95/15316, WO94/15932, WO94/27980, WO95/00501, WO94/13635, WO94/20480 та WO94/26731.

[Піразол-1-іл]бензолсульфонаміди були описані як інгібітори циклооксигенази-2 і під час доклінічних та клінічних випробувань була показана їх перспективність при лікуванні запалення, артритів та в гамуванні болю при мінімальних побічних ефектах. Їх використання для запобігання раку товстої кишки було описане в Патенті США №5,466,823. Однак їх використання для лікування або запобігання захворювань, пов'язаних з ангіогенезисом, раніше не описувалося. Є декілька публікацій, де описується придушення ангіогенезису. В Патентній публікації WO №96/19469 описується, що інгібітори ЦОГ-2 можуть бути корисними для запобігання і/чи лікування пухлинного ангіогенезису та діабетичної ретинопатії.

Цей винахід спрямований на використання інгібіторів циклооксигенази-2 для лікування та запобігання росту пухлин та метастаз, що викликаються ангіогенезисним процесом. Крім того, охоплюється також лікування та запобігання непухлинним порушень, пов'язаних з ангіогенезисом, таких як ретинопатії та ендометрит.

Цей винахід дає метод лікування або запобігання порушень, пов'язаних з ангіогенезисом у людини, яка потребує такого лікування чи запобігання, метод охоплює пацієнтів при терапевтично ефективній кількості інгібітору циклооксигенази-2, його похідної чи солі, прийнятної з точки зору фармацевтики.

Вищевказаний метод може бути корисним для лікування та запобігання порушень, пов'язаних з ангіогенезисом, не обмежуючись тільки ними, у людини. Згідно з цим винаходом сполуки Формули I призначаються пацієнту, що потребує придушення процесу ангіогенезису. Цей метод може бути корисним для лікування неоплазії, включаючи метастази; офтальмологічних захворювань, таких як відторгнення трансплантата рогівки, утворення нових судин в оці, утворення нових судин в сітківці, включаючи утворення нових судин, викликане пошкодженням чи інфекцією, діабетичної ретинопатії, ретролентальної фіброплазії та неоваскулярної глаукоми; виразкових захворювань, таких як виразка шлунку; патологічних але незлоякісних захворювань, таких як гемангіоми, включаючи інфантильні гемангіоми, ангіофіброми носоглотки та безсудинні некрози кісток, а також розладнання жіночої репродуктивної системи, такі як ендометрити.

Термін "лікування" включає часткове чи повне придушення ангіогенезису, включаючи ріст новоутворень, їх розповсюдження та метастази, а також часткову чи повну деструкцію клітин новоутворення.

Термін "запобігання" включає в себе або повне запобігання початку очевидного в клінічних умовах ангіогенезису, або запобігання початку стадії ангіогенезису, очевидної в доклінічних умовах, у осіб, з ризиком такого захворювання. Малося на увазі також, що охоплене цим визначенням поняття це запобіганням метастазам злоякісних клітин або купіруванням злоякісних клітин чи зменшення їх кількості. Цей термін включає профілактику осіб, для яких існує ризик розвитку ангіогенезису.

Вираз "терапевтично ефективний" призначений для оцінки кількості кожного препарату, якою буде досягатися мета, поліпшення стану хворого, і частоти прийому за час лікування окремо кожним препаратом, при цьому не з'являються шкідливі побічні ефекти, що звичайно пов'язані з альтернативним методами лікування.

Для процесу лікування термін "пацієнт" означає будь-якого пацієнта - людину чи тварину - що має будь-яке з відомих порушень, пов'язаних з ангіогенезисом. Для методів запобігання, пацієнтом є будь-яка людина чи тварина, краще людина, для якої існує ризик виникнення порушення, пов'язаного з ангіогенезисом, такого як метастази.

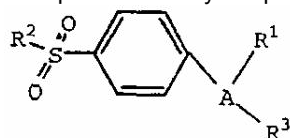
Для пацієнта може існувати ризик, зумовлений дією на нього онкогенних речовин, наявності генетичної схильності до ангіогенезису і тому подібне. Окрім користі при лікуванні людини, ці сполуки корисні для лікування тварин, свавців, включаючи домашніх та свійських, таких як, але не обмежуючись, коні, собаки, коти, корови, вівці та свині. Найкраще якщо слово "пацієнт" означає людину.

Інгібітори циклооксигеназового шляху в метаболізмі арахідонової кислоти, які використовуються при

запобіганні та лікуванні ангіогенезису, можуть придушувати активність ферменту за допомогою великої кількості механізмів. Наприклад, інгібітори, що використовуються в методах, які описані тут, можуть блокувати активність ферменту, безпосередньо діючи у відношенні до ферменту як субстрат. Використання селективних інгібіторів циклооксигенази-2 має великі переваги в тому, що воно може мінімізувати побічні шлункові ефекти, які можуть мати місце при використанні неселективних НСПЗЛП, особливо там, де очікується подовжене профілактичне лікування.

Термін "інгібітор циклооксигенази-2" означає сполуку, здатну придушувати циклооксигеназу-2 без значного придушення циклооксигенази-1. Найкраще, якщо він включає сполуки, які мають  $IC_{50}$  циклооксигенази-2 менше ніж приблизно  $0,2\mu M$  і також має відношення селективності придушення циклооксигенази-2 відносно придушення циклооксигенази-1 щонайменше 50, і, ще краще, якщо воно не менше 100. Краще навіть, щоб сполуки мали  $IC_{50}$  циклооксигенази-1 більше ніж приблизно  $1\mu M$ , ще краще більше ніж  $10\mu M$ .

Метод, що представлений тут, зв'язаний з використанням інгібіторів циклооксигенази-2 або їх похідних при запобіганні та лікуванні ангіогенезису. В реалізації, якій надається перевага, інгібітор циклооксигенази-2 вибирають з сполук Формули I



I

де: A - замітник, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, тієнілу, дигідрофурилу, фурилу, піролілу, піразолілу, тіазолілу, імідазолілу, ізотіазолілу, циклопентенілу, фенілу і піридилу;

$R^1$  - що найменше, один замітник, вибраний з гетероциклілу, циклоалкілу, циклоалкенілу та арілу, де  $R^1$ , при бажанні, заміщений в положенні замітності одним або більшою кількістю радикалів, вибраних з алкілу, галоалкілу, ціану, карбоксилу, алкоксикарбонілу, гідроксилу, гідроксиалкілу, галоалкокси, аміну, алкіламіну, аріламіну, нітро, алкоксиалкілу, алкілсульфінілу, галогену, алкокси та алкілтію;

$R^2$  - метил або амін; та

$R^3$  - радикал вибраний з гідриду, галогену, алкілу, алкенілу, алкінілу, окси, ціану, карбоксилу, ціаноалкілу, гетероциклілокси, алкілокси, алкілтію, алкілкарбонілу, циклоалкілу, арілу, галоалкілу, гетероциклілу, циклоалкенілу, аралкілу, гетероцикліларалкілу, ацилу, алкілтіоалкілу, гідроксиалкілу, алкоксикарбонілу, арілкарбонілу аралкілкарбонілу, аралкенілу, алкоксиалкілу, арілтіоалкілу, арілоксиалкілу, аралкілтіоалкілу, аралкоксиалкілу, алкоксиаралкоксиалкілу, алкоксикарбоніларалкілу, амінокарбонілу, амінокарбоніларалкілу, алкіламінокарбонілу, N-аріламінокарбонілу, алкіламінокарбоніларалкілу, карбоксиалкілу, алкіламіну, N-аріламіну, N-аралкіламіну, N-алкіл-N-аралкіламіну, N-алкіл-N-аріламіну, аміноалкілу, алкіламіноалкілу, N-аріламіноалкілу, N-аралкіламіноалкілу, N-алкіл-N-аралкіламіноалкілу, N-алкіл-N-аріламіноалкілу, арілокси, аралкокси, арілтію, аралкілтію, алкілсульфінілу, алкілсульфонілу, аміносульфонілу, алкіламіносульфонілу, N-аріламіносульфонілу, арілсульфонілу, N-алкіл-N-аріламіносульфонілу; або їх фармацевтично прийнятих солей.

Кращі класи сполук, що придушують циклооксигеназу-2 складаються із сполук Формули I, де A - вибирають з оксазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, імідазолілу, циклопентенілу, фенілу і піридилу;  $R^1$  - вибирають з 5-ти та 6-ти членного гетероциклілу, нижчого циклоалкілу, нижчого циклоалкенілу та арілу, вибраного з фенілу, біфенілу та нафтилу, де  $R^1$  може бути зміщеним в положенні замітності з одним або більшою кількістю радикалів, вибраних з нижчого алкілу, нижчого галоалкілу, ціану, карбоксилу, нижчого алкоксикарбонілу, гідроксилу, нижчого гідроксиалкілу, нижчого галоалкокси, аміну, нижчого алкіламіну, феніламіну, нижчого алкоксиалкілу, нижчого алкілсульфінілу, галогену, нижчого алкокси та нижчого алкілтію; де  $R^2$  - метил чи амін, а  $R^3$  - радикал, вибраний з гідриду, оксо, ціану, карбоксилу, нижчого алкоксикарбонілу, нижчого карбоксиалкілу, нижчого ціаноалкілу, галогену, нижчого алкілу, нижчого алкілокси, нижчого циклоалкілу, фенілу, нижчого галоалкілу, 5-ти чи 6-ти членного гетероциклілу, нижчого гідроксиалкілу, нижчого аралкілу, ацилу, фенілкарбонілу, нижчого алкоксиалкілу, 5-ти чи 6-ти членного гетероарілокси, амінокарбонілу, нижчого алкіламінокарбонілу, нижчого алкіламіну, нижчого аміноалкілу, нижчого алкіламіноалкілу, фенілокси та нижчого аралкокси; або їх солей прийнятих з точки зору фармацевтики.

Ще кращі класи сполук, що придушують циклооксигеназу-2 складаються із сполук Формули I, де A - вибирають з оксазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, імідазолілу та циклопентенілу; де  $R^1$  - вибирають з піридилу, можна заміщеного в положенні заміні з одним або більше радикалів, і фенілу, можна заміщеного в положенні заміні з одним чи більше радикалів, вибраних з метилу, етилу, ізопропілу, бутилу, tert-бутилу, ізобутилу, пентилу, гексилу, фторметилу, дифторметилу, трифторметилу, ціану, карбоксилу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, гідроксилу, гідроксиметилу, трифторметокси, аміну, N-метиламіну, N,N-диметиламіну, N-етиламіну, N,N-дипропіламіну, N-бутиламіну, N-метил-N-етиламіну, феніламіну, метоксиметилу, метилсульфінілу, фтору, хлору, бром, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси, пентокси та метилтію; де  $R^2$  - метил або амін; і  $R^3$  - радикал, вибраний з гідриду, оксо, ціану, карбоксилу, метоксикарбонілу, етоксикарбонілу, карбоксипропілу, карбоксиметилу, карбоксиетилу, ціанометилу, фтору, хлору, бром, метилу, етилу, ізопропілу, бутилу, tert-бутилу, ізобутилу, пентилу, гексилу, дифторметилу, трифторметилу, пентафторетилу, гептафторпропілу, дифторетилу, дифторпропілу, метокси, етокси, пропокси, n-бутокси, пентокси, циклогексилу, фенілу, піридилу, тієнілу, тіазолілу, оксазолілу, фурилу, піразинілу, гідроксиметилу, гідроксилпропілу, бензилу, формілу, фенілкарбонілу, метоксиметилу, фурилметилокси, амінокарбонілу, N-метиламінокарбонілу, N,N-диметиламінокарбонілу, N,N-диметиламіну, N-етиламіну, N,N-дипропіламіну, N-бутиламіну, N-метил-N-етиламіну, амінометилу, N,N-диметиламінометилу, N-метил-N-етиламінометилу, бензилокси та фенілокси або їх фармацевтично прийнятих солей.

До сім'ї конкретних сполук, особливо цікавих в Формулі I, входять наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:

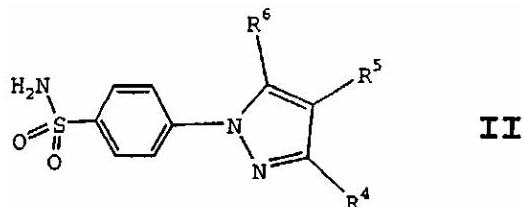
[illegible]

1-[2-(2,3-дифторфеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 4-[2-(3-фтор-4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 1-[2-(3-хлор-4-метоксифеніл)циклопентен-1-іл]-4-(метилсульфоніл)бензол;  
 4-[2-(3-хлор-4-фторфеніл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-(2-метилпіридин-5-іл)циклопентен-1-іл]бензолсульфонамід;  
 етил 2-[4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол-2-іл]-2-бензил-ацетат;  
 2-[4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол-2-іл]оцтова кислота;  
 2-(tert-бутил)-4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол;  
 4-(4-фторфеніл)-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]-2-фенілоксазол;  
 4-(4-фторфеніл)-2-метил-5-[4-(метилсульфоніл)феніл]оксазол та  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-трифторметил-4-оксазоліл]бензолсульфонамід.

До сім'ї конкретних сполук, ще більш цікавих в Формулі I, входять наступні сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі:

4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-дифторметил-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 3-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 2-метил-5-[1-[4-(метилсульфоніл)феніл]-4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл]піридин;  
 4-[2-(5-метилпіридин-3-іл)-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-метил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-гідроксиметил-3-фенілізоксазол-4-іл]бензолсульфонамід;  
 [2-трифторметил-5-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксазоліл]бензолсульфонамід;  
 4-[2-метил-4-феніл-5-оксазоліл]бензолсульфонамід та  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-2-трифторметил-4-оксазоліл]бензолсульфонамід.

Підклас інгібіторів циклооксигенази-2 вибирається із сполук Формули II



де R<sup>4</sup> вибирають з гідриду, алкілу, галоалкілу, алкоксикарбонілу, ціану, ціаноалкілу, карбоксилу, амінокарбонілу, алкіламінокарбонілу, циклоалкіламінокарбонілу, арілімінокарбонілу, карбоксиалкіламінокарбонілу, карбоксиалкілу, аралкоксикарбоніла алкіламінокарбонілу, амінокарбоніла алкілу, алкоксикарбоніла ціаноалкенілу та гідроксиалкілу;

R<sup>5</sup> вибирають з гідриду, алкілу, ціану, гідроксиалкілу, циклоалкілу, алкілсульфонілу та галогену, і

R<sup>6</sup> вибирають з аралкенілу, арілу, циклоалкілу, циклоалкенілу та гетероциклічних сполук, де R<sup>4</sup> може бути заміщеним в положенні заміни з одним або більшою кількістю радикалів, вибраних з галогену, алкілтію, алкілсульфонілу, ціану, нітро, галоалкілу, алкілу, гідроксилу, алкенілу, гідроксиалкілу, карбоксилу, циклоалкілу, алкіламіну, діалкіламіну, алкоксикарбонілу, амінокарбонілу, алкокси, галоалкокси, сульфамілу, гетероциклічних сполук та аміну;

або з їх фармацевтично прийнятних солей чи похідних.

Клас сполук, що викликають особливий інтерес складається з тих сполук Формули II, де R<sup>4</sup> вибирають з нижчого галоалкілу; R<sup>5</sup> - гідрид і де R<sup>6</sup> вибирають з фенілу, який може бути заміщеним в положенні заміни з одним або більше радикалів, вибраних з галогенів, нижчого алкілу та нижчого алкокси; або з їх фармацевтично прийнятних солей чи похідних.

Сім'я конкретних сполук, особливо цікавих в Формулі I, складається з наступних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей чи похідних:

4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-феніл-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-фторфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-дифторметил-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-феніл-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-(4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[3-(дифторметил)-5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід; та  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід.

Сім'я конкретних сполук, більш цікавих в Формулі I, складається з наступних сполук та їх фармацевтично прийнятних солей чи похідних:

4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід;  
 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід та  
 4-[5-(3-фтор-4-метоксифеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]бензолсульфонамід.

Вважається, що похідні, охоплюють будь-які сполуки, які структурно зв'язані з інгібіторами циклооксигенази-2, або, які мають, по суті, еквівалентну біологічну активність. Наприклад, такі інгібітори можуть включати їх пропрепарати, але не обмежуватися ними. Такі сполуки можуть утворюватися в організмі, наприклад, в результаті метаболізму.

Термін "гідрид" означає окремий атом водню (H). Цей гідридний радикал може приєднуватися, наприклад, до атому кисню, утворюючи радикал гідроксилу, або два радикали гідриду можуть приєднуватися до атому вуглецю, утворюючи радикал метилену (-CH<sub>2</sub>-). Там де термін "алкіл"

використовується окремо або в складі інших термінів, таких як "галоалкіл", "алкілсульфоніл", "алкоксиалкіл" та "гідроксиалкіл", він включає в себе лінійні або розгалужені радикали, що мають від одного до приблизно двадцяти атомів вуглецю або, ще краще, від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Кращими радикалами алкілу є радикали "нижчих алкілів", що мають від одного до близько десяти атомів вуглецю. Найкращі радикали це радикали нижчих алкілів, які мають від одного до близько шести атомів вуглецю. До таких радикалів відносяться, наприклад, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, sec-бутил, tert-бутил, пентил, ізо-аміл, гексил і тому подібні. Термін "алкеніл" охоплює лінійні або розгалужені радикали, які серед від двох до двадцяти атомів вуглецю мають щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець або, ще краще, мають його для від двох до дванадцяти атомів вуглецю. Найкращі радикали алкенілів це радикали "нижчих алкенілів", які мають від двох до близько шести атомів вуглецю. Прикладом таких радикалів є етеніл, пропеніл, аліл, пропеніл, бутеніл та 4-метилбутеніл. Термін "алкініл" означає лінійні або розгалужені радикали, що мають від двох до близько двадцяти атомів вуглецю або, краще від двох до близько дванадцяти атомів вуглецю. Кращі радикали "алкінілів" це радикали "нижчих алкінілів", що мають від двох до приблизно десяти атомів вуглецю. Найкращими є радикали нижчих алкінілів, які мають від двох до близько шести атомів вуглецю. Прикладом таких радикалів є пропаргіл, бутиніл і тому подібні радикали. Терміни "алкеніл" та "нижчий алкеніл" охоплюють радикали, що мають "цис" та "транс" орієнтації або кажучи інакше "E" та "Z" орієнтації. Термін "циклоалкіл" охоплює насичені карбоциклічні радикали, які мають від трьох до дванадцяти атомів вуглецю. Кращі радикали циклоалкілів це радикали "нижчих циклоалкілів", що мають від трьох до близько восьми атомів вуглецю. Прикладами таких радикалів є циклопропіл, циклобутил, циклопентіл та циклогексил. Терміни "циклоалкеніл" охоплює частково ненасичені карбоциклічні радикали, які мають від трьох до дванадцяти атомів вуглецю. Кращі радикали циклоалкенілів це "радикали "нижчих алкенілів", які мають від чотирьох до приблизно восьми атомів вуглецю. Приклад таких радикалів охоплює циклобутеніл, циклопентеніл, циклопентадієніл та циклогексеніл. Термін "галоген" означає галогени, такі як фтор, хлор, бром або йод. Термін "галоалкіл" охоплює радикали, в яких якийсь один або більше атомів алкільного вуглецю є заміщеним з галогеном, як це вказано вище. Зокрема цим поняттям охоплено моногалоалкільні, дигалоалкільні та полігалоалкільні радикали. Наприклад, моногалоалкільний радикал може мати в складі радикалу атом йоду, бром, хлору чи фтору. Дигало- та полігалоалкільні радикали можуть мати два або більше атомів одного і того ж галогену або комбінацію радикалів різних галогенів. Термін "нижчий галоалкіл" охоплює радикали, які мають 1-6 атомів вуглецю. Приклади галоалкільних радикалів охоплюють фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, пентафторетил, гептафторпропіл, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дихлоретил, дифторпропіл, дихлоретил та дихлорпропіл. Термін "гідроксиалкіл" охоплює лінійні та розгалужені радикали, які мають від одного до приблизно десяти атомів вуглецю і будь який з них може бути заміщеним з одним або більшим числом радикалів гідроксилу. Кращі гідроксиалкільні радикали це радикали "нижчих гідроксиалкілів", які мають від одного до шести атомів вуглецю і один чи більше радикалів гідроксилу. Приклади таких радикалів охоплюють гідроксиметил, гідроксиетил, гідроксипропіл, гідроксибутил та гідроксигексил. Терміни "алкокси" та "алкілокси" охоплюють лінійні та розгалужені радикали, що містять кисень, кожен з них має алкільні частини, що містять від одного до близько десяти атомів вуглецю. Кращі алкокси радикали це радикали "нижчих алкокси", що мають від одного до шести атомів вуглецю. Приклади таких радикалів охоплюють метокси, етокси, пропокси, бутокси та tert-бутокси. Термін "алкоксиалкіл" охоплює алкільні радикали, які мають один або більше радикалів алкокси, зв'язаних з алкільним радикалом, таким чином, щоб утворилися моноалкоксиалкільні та диалкоксиалкільні радикали. Радикали "алкокси" далі можуть бути заміщеними з одним або більше атомами галогену, такого як фтор, хлор чи бром, що проводить до утворення галоалкоксильних радикалів. Кращі галоалкоксильні радикали це радикали "нижчих галоалкоксильних", що мають від одного до шести атомів вуглецю і один чи більше радикалів галогену. Приклади таких радикалів охоплюють фторметокси, хлорметокси, трифторметокси, трифторетокси, фторетокси та фторпропокси. Термін "аріл", взятий окремо чи в комбінації, означає карбоциклічну ароматичну систему, що містить один, два або три кільця, і в якій такі кільця можуть бути з'єднані разом як підвіски або можуть бути злитими. Термін "аріл" охоплює ароматичні радикали, такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, індан та біфеніл. Арілові частини також можуть бути заміщеними в положенні заміщення з одним чи більшою кількістю замісників, вибраних незалежно з поміж алкілу, алкоксиалкілу, алкіламіноалкілу, карбоксиалкілу, алкоксикарбоніалкілу, амінокарбоніалкілу, алкокси, аралкокси, гідроксилу, аміну, галогену, нітро, алкіламіну, ацилу, ціану, карбоксилу, амінокарбонілу, алкоксикарбонілу та аралкоксикарбонілу. Термін "гетероцикліл" охоплює насичені, частково не ненасичені та ненасичені радикали кільцевої форми, що містять гетероатоми, де гетероатоми можна вибирати з поміж азоту, сірки та кисню. Приклади насичених гетероциклічних радикалів охоплюють насичену 3-6 членну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 атомів азоту (наприклад, пірролідініл, імідазолініл, піперідін, піперазініл і т.п.); насичену 3-6 членну гетероциклічну групу, що містить 1-2 атоми кисню та 1-3 атоми азоту (наприклад, морфолініл і т.п.); насичену 3-6 членну гетероциклічну групу, що містить 1-2 атоми сірки та 1-3 атоми азоту (наприклад, триазолініл і т.п.). Приклади частково ненасичених гетероциклічних радикалів охоплюють дигідротіофен, дигідропіран, дигідрофуран та дигідротіазол. Термін "гетероаріл" охоплює ненасичені гетероциклічні радикали. Приклади ненасичених гетероциклічних радикалів, які називаються також "гетероарильними" радикалами, охоплюють ненасичену 3-6 членну гетероциклічну групу, що містить 1-4 атоми азоту, наприклад пірроліл, пірролініл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, триазоліл (наприклад, 4H-1,2,4-триазоліл, 1H-1,2,3-триазоліл 2H-1,1,2,3-триазоліл і т.д.), тетразоліл (наприклад, 1H-тетразоліл, 2H-тетразоліл і т.д.), і т.д.; ненасичену конденсовану гетероциклічну групу, що містить від 1 до 5 атомів азоту, наприклад, індоліл, ізоіндоліл, індолізініл, бензімідазоліл, хіноліл, ізохіноліл, індазоліл, бензотриазоліл, тетразолопіридазиніл (наприклад, тетразоло[1,5-b]піридазиніл і т.д.), і т.д.; ненасичену 3-6 членну гетеромоноциклічну групу, що містить атом кисню, наприклад, піраніл, фурил і т.д.; ненасичену 3-6 членну гетероциклічну групу, що містить атом сірки, наприклад, тієніл і т.д.; ненасичену 3-6 членну гетероциклічну групу, що містить 1-2 атоми кисню і 1-3 атоми азоту, наприклад, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл і т.д.) і т.д.; ненасичену конденсовану гетероциклічну групу, що містить 1-2 атоми кисню та 1-3 атоми азоту

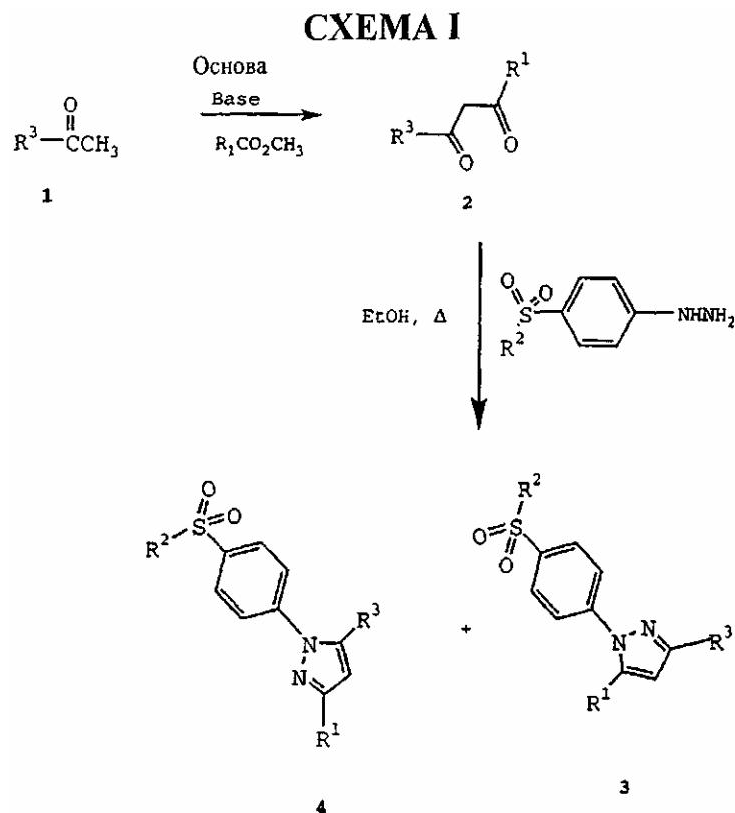
(наприклад, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл і т.д.); ненасичену 3-6 членну гетеромоноциклічну групу, що містить 1-2 атоми сірки та 1-3 атоми азоту, наприклад, тіазоліл, тіадіазоліл (наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл і т.д.) і т.д.; ненасичену конденсовану гетероциклічну групу, що містить 1-2 атоми сірки та 1-3 атоми азоту (наприклад, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл і т.д.) і тому подібне. Цей термін також охоплює радикали, де гетероциклічні радикали злиті з арільними радикалами. Приклади таких злитих біциклічних радикалів охоплюють бензофуран, бензотіофен і тому подібне. Вказана "гетероциклічна група" може мати 1-3 замісники, таких як алкіл, гідроксил, галоген, алкокси, оксо, амін та алкіламін. Термін "алкілтіо" охоплює радикали, що містять лінійний чи розгалужений алкільний радикал з одного до десяти атомів вуглецю, приєднаний до атому двовалентної сірки. Кращими радикалами алкілтіо є "нижчі алкілтіо" радикали, що мають алкільні радикали з одного - шести атомів вуглецю. Прикладами таких нижчих алкілтіо радикалів є метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо та гексилтіо. Термін "алкілтіоалкіл" охоплює радикали, що містять алкілтіо радикал, зв'язаний атомом двовалентної сірки з алкільним радикалом, що складається з одного до близько десяти атомів вуглецю. Кращі алкілтіоалкільні радикали це "нижчі алкілтіоалкільні" радикали, які мають алкільні радикали з одного до шести атомів вуглецю. Приклади таких нижчих алкілтіоалкільних радикалів охоплюють метилтіометил. Термін "алкілсульфініл" охоплює радикали, що містять лінійний або розгалужений алкільний радикал з одного до десяти атомів вуглецю, зв'язаний з двовалентним радикалом  $-S(=O)-$ . Кращі алкілсульфінільні радикали це "нижчі алкілсульфінільні" радикали, що мають алкільний радикал з одного до шести атомів вуглецю. Приклади таких нижчих алкілсульфінільних радикалів охоплюють метилсульфініл, етилсульфініл, бутилсульфініл та гексилсульфініл. Термін "сульфоніл" тоді, коли використовується окремо або зв'язаним з іншими термінами, такими як алкілсульфоніл, означає відповідно двовалентні радикали  $-SO_2-$ . "Алкілсульфоніл" охоплює алкільні радикали, зв'язані з сульфонільним радикалом, де означення алкілу приведені вище. Кращі алкілсульфонільні радикали це "нижчі алкілсульфонільні" радикали, які мають від одного до шести атомів вуглецю. Приклади таких нижчих алкілсульфонільних радикалів охоплюють метилсульфоніл, етилсульфоніл та пропілсульфоніл. "Алкілсульфонільні" радикали надалі можуть замінюватися одним або більшою кількістю атомів галогенів, таких як фтор, хлор або бром, щоб отримати галоалкілсульфонільні радикали. Терміни "сульфаміл", "аміноссульфоніл" та "сульфонаміділ" означають  $NH_2O_2S-$ . Термін "ацил" означає радикал, утворений залишком після видалення з органічної кислоти гідроксилу. Приклади таких ацилових радикалів охоплюють алканойльні та ароїльні радикали. Приклади таких нижчих алканойльних радикалів охоплюють форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валеріл, ізовалеріл, гексанойл, трифторацетил, Термін "карбоніл", коли використовується окремо або разом з іншими термінами, такими як "алкоксикарбоніл", означає  $-(C=O)-$ . Термін "аройл" охоплює арільні радикали з карбонільними радикалами, як визначено вище. Приклади аройлу включають бензоїл, нафтил і тому подібне і, крім того, аріл у вказаному аройлі може бути заміщеним. Термін "карбоксил" або "карбоксил" чи він використовується окремо, чи з іншими термінами, такими як "карбоксиалкіл", означає  $-CO_2H$ . Термін "карбоксиалкіл" охоплює заміщені радикали алкілу з радикалами карбоксилу. Кращі це "нижчі карбоксиалкіли", які охоплюють радикали нижчих алкілів, як вони визначені вище, і, крім того, можуть додатково бути заміщеними на алкільний радикал з галогеном. Приклади таких карбоксиалкільних радикалів охоплюють карбоксиметил, карбоксиетил та карбоксипропіл. Термін "алкоксикарбоніл" означає радикал, що містить алкокси радикал, як він визначений вище, зв'язаний з карбонільним радикалом через атом кисню. Кращі це "нижчі алкоксикарбонільні" радикали з частинами алкілу, що мають від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади таких нижчих алкоксикарбонільних радикалів (радикалів складного ефіру) охоплюють заміщені чи незаміщені метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл. Термін "алкілкарбоніл", охоплює радикали, які мають алкільні, арільні та аралкільні радикали, як визначено вище, зв'язані з карбонільним радикалом. Приклади таких радикалів охоплюють заміщені або незаміщені метилкарбоніл, етилкарбоніл, фенілкарбоніл та бензилкарбоніл. Термін "аралкіл" охоплює аріл-заміщені алкільні радикали, такі як бензил, дифенілметил, трифенілметил, фенілетил та дифенілетил. Аріл у вказаному аралкілі може, крім того, бути заміщеним з галогеном, алкілом, алкокси, галоалкілом та галоалкокси. Терміни бензил та фенілметил є взаємозамінними. Термін "гетероцикліалкіл" охоплює насичені та частково ненасичені гетероцикліл-заміщені алкільні радикали, такі як піролідінілметил та гетероаріл-заміщені алкільні радикали, такі як піридилметил, хінолілметил, тіенілметил, фурилетил та хінолілетил. Гетероаріл у вказаних гетероалкілах може, крім того, замінюватися галогеном, алкілом, алкокси, галоалкілом та галоалкокси. Термін "аралкокси" охоплює аралкільні радикали, зв'язані з іншими радикалами через атом кисню. Термін "аралкоксиалкіл" охоплює аралкокси радикали, зв'язані з алкільним радикалом атомом кисню. Термін "аралкілтіо" охоплює аралкільні радикали, зв'язані з атомом сірки. Термін "аралкілтіоалкіл" охоплює аралкілтіо радикали, зв'язані з алкільним радикалом через атом сірки. Термін "аміноалкіл" охоплює заміщені алкільні радикали з одним чи більшою кількістю аміно радикалів. Кращі це "нижчі аміноалкільні" радикали. Приклади таких радикалів охоплюють амінометил, аміноетил і тому подібне. Термін "алкіламіно" означає заміщені аміногрупи з одним або двома алкільними радикалами. Кращі це "нижчі N-алкіламіно" радикали, що мають алкільні частини з 1 до 6 атомів. Відповідним нижчим алкіламіном може бути моно чи діалкіламін, такий як N-метиламіно, N-етиламіно, N,N-диетиламіно чи подібні їм. Термін "аріламіно" означає заміщені аміногрупи з одним або двома арільними радикалами, такі як N-феніламіно. "Аріламіно" радикали частини арільного кільця радикалу далі можуть бути заміщеними. Термін "аралкіламіно" охоплює аралкільні радикали, зв'язані з іншими радикалами через атом аміноазоту. Терміни "N-аріламіноалкіл" та "N-аріл-N-алкіл-аміноалкіл" означають заміщені аміногрупи з одним арільним радикалом або одним арільним та одним алкільним радикалом, відповідно, і які мають аміногрупу, зв'язану з алкільним радикалом. Приклади таких радикалів охоплюють N-феніламінометил та N-феніл-N-метиламінометил. Термін "амінокарбоніл" означає амідну групу з формулою  $-C(=O)NH_2$ . Термін "алкіламінокарбоніл" означає заміщену амінокарбонільну групу з одним або двома алкільними радикалами на атомі аміноазоту. Кращими є радикали "N-алкіламінокарбоніл" та "N,N-діалкіламінокарбоніл". Ще кращими є радикали "нижчий N-алкіламінокарбоніл", "нижчий N,N-діалкіламінокарбоніл" з частинами нижчого алкілу, як визначено вище. Термін "алкіламіноалкіл" охоплює радикали, що мають один або більше алкільних радикалів, зв'язаних з аміноалкільним радикалом. Термін "арілоксиалкіл" охоплює радикали, що

мають радикал арілу, зв'язаний з алкільним радикалом через атом двовалентного кисню. Термін "арілітоалкіл" охоплює радикали, які мають арільний радикал, зв'язаний з алкільним радикалом через атом двовалентної сірки.

Сполуки, що використовуються в методі цього винаходу, можуть бути представлені в формі вільних основ або їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот. Термін "фармацевтично прийнятні солі" охоплює солі, що широко використовуються, як солі лужних металів, так і солі приєднання вільних кислот та вільних основ. Природа солей не критична, за умови, що вони прийнятні з точки зору фармацевтики. Відповідні фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот для сполук Формули I можна отримати з неорганічних кислот або з органічної кислоти. Прикладами таких неорганічних кислот є соляна, бромводнева, йодводнева, азотна, вугільна, сірчана та фосфорна кислоти. Відповідні органічні кислоти можна вибрати з класів аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араліфатичних, гетероциклічних, карбоксильних та сульфокислот, прикладом яких є мурашкова, оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, глюконова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, глюкуронова, малеїнова, фумарова, піровиноградна, аспарагінова, глутамінова, бензойна, антранілова, метилсульфонільна, 4-гідроксибензойна, фенілоцтова, мигдалева, ембонікова (памойкова), метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, пантотенова, 2-гідроксипантотенова, толуїленсульфонова, сульфанілова, циклогексиламіноссульфонова, стеаринова, альгінова,  $\beta$ -оксимасляна, саліцилова, галактарова та галактуринової кислоти. Відповідні фармацевтично прийнятні солі приєднання основ для сполук Формули I, охоплюють солі металів, утворені алюмінієм, кальцієм, літієм, магнієм, калієм, натрієм та цинком або органічні солі, утворені N,N'-дібензилетилендіаміном, хлорпрокаїном, холіном, диетаноламіном, етилендіаміном, меглуміном (N-метилглюкамін) та прокатом. Усі ці солі можна отримати за допомогою звичайних засобів з відповідної сполуки Формули I, наприклад, шляхом реакції відповідної кислоти чи основи з сполукою Формули I.

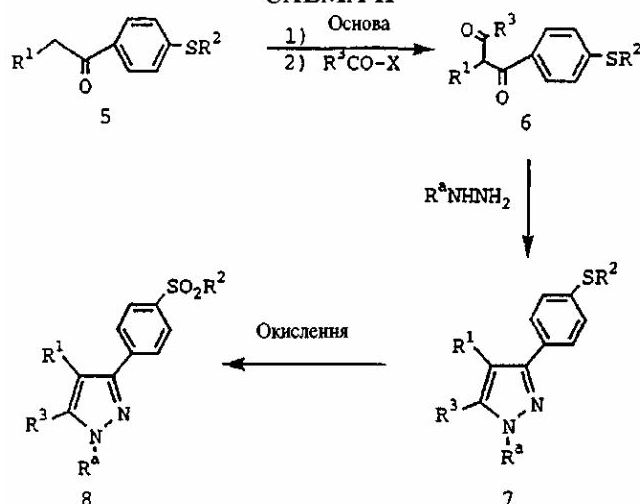
#### ЗАГАЛЬНІ ПРОЦЕСИ СИНТЕЗУ

Сполуки інгібіторів циклооксигенази-2 цього винаходу можна синтезувати згідно наступних процесів, приведених на Схемах I-X, де замісники  $R^1$ - $R^3$  такі, як визначено для Формули I, вище, за винятком того, що буде вказано далі.



На схемі синтезу I показано отримання сполук інгібіторів циклооксигенази-2, охоплених Формулою I, як воно описане в Патенті США №5,521,207 та WQ95/15316, які включені як посилання. На стадії 1, кетон 1 обробляється основою, краще NaOMe або NaNH, та складним ефіром, або еквівалентом складного ефіру, так, щоб утворився проміжний дикетон 2 (в формі енолу), який використовується без наступного очищення. На стадії 2, дикетон 2 в безводному захисному розчині, такому як абсолютний етиловий спирт або оцтова кислота, обробляється хлоргідратом або вільною основою заміщеного гідразину при зворотному стоці, щоб отримати суміш піразолів 3 та 4. В результаті рекристалізації або хроматографії 3 отримують в твердому стані. Аналогічні піразоли можна приготувати способом, описаним в Патентах США №№ 4,146,721, 5,051,518, 5,134,142 та 4,914,121, які також включені як посилання.

## СХЕМА II

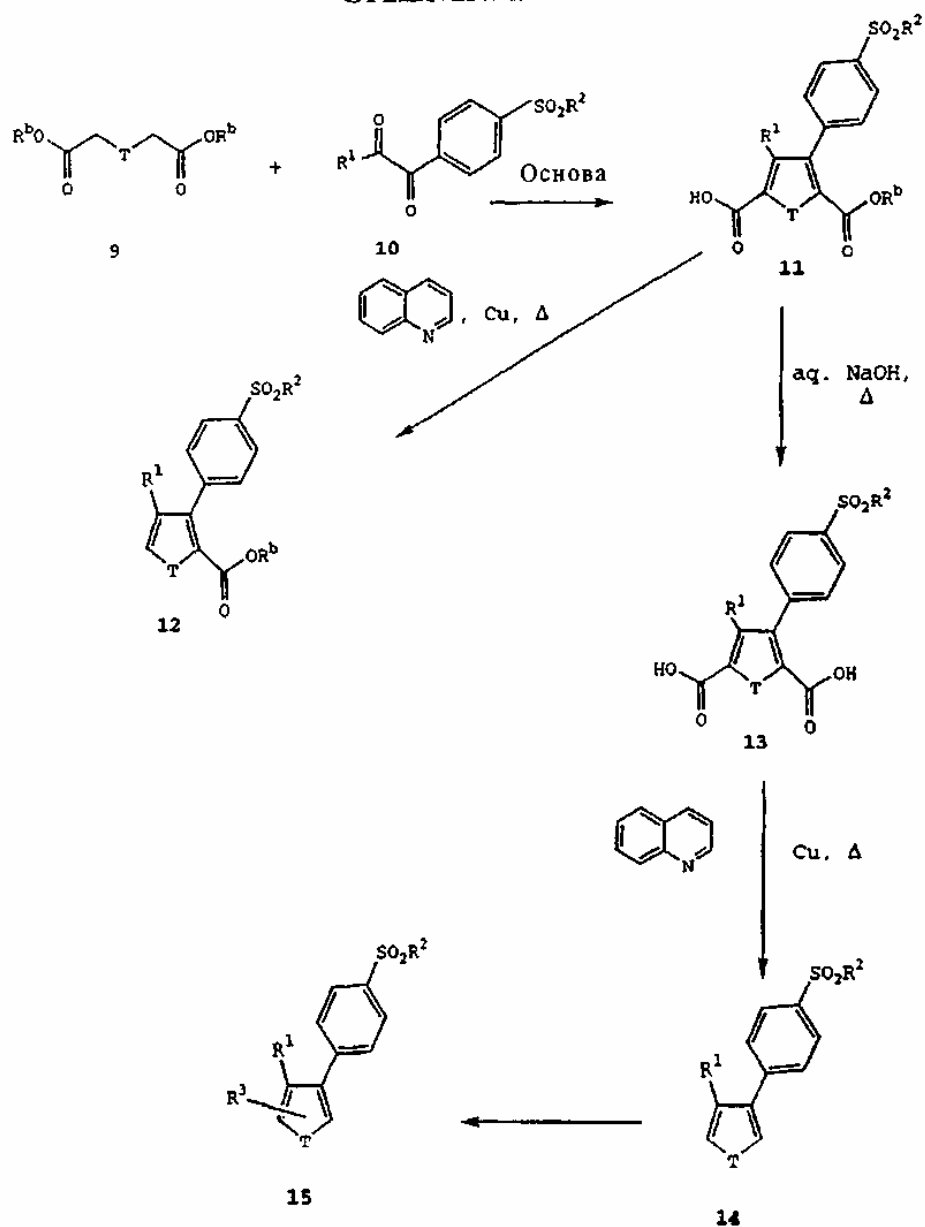


На Схемі II показано чотирьохстадійний процес утворення інгібіторів циклооксигенази-2, піразолів 8 з кетонів 5, як він описаний в Патенті США №5,486,534 (де  $\text{R}^a$  - гідроксил або алкіл). На стадії 1 кетон 5 реагує з основою, такою як літій біс(триметилсиліл)амід або літій діізопропіламід (ЛДА), утворюючи аніон. На стадії 2, аніон реагує з ацетилюючим реагентом, так, що утворюється дикетон 6. На стадії 3 реакція дикетона 6 з гіdraзином або заміщеним гіdraзином, дає піразол 7. На стадії 4 піразол 7 окислюється окислювальним реагентом, таким як Оксон® (калійна сіль мононадсірчаної кислоти), 3-хлордадбензойною кислотою (ХНБК) або пероксидом водню, утворюючи суміш бажаного 3-(алкілсульфоніл)феніл-піразолу 8 та ізомеру 5-(алкілсульфоніл)феніл-піразолу. Бажаний піразол 8, звичайно, тверда речовина білого чи тьмяно-жовтого кольору, отримують у чистому вигляді або за допомогою хроматографії, або за допомогою рекристалізації.

Альтернативним способом дикетон 6 можна отримати з кетону 5, обробкою основою, такою як гідрид натрію, в розчиннику, такому як диметилформамід, і наступною реакцією з нітрилом, в результаті чого утворюється амінокетон. Обробка цього амінокетону кислотою дає дикетон 6. Аналогічні піразоли можна приготувати способами, описаними в Патенті США №3,984,431, який включений як посилання.

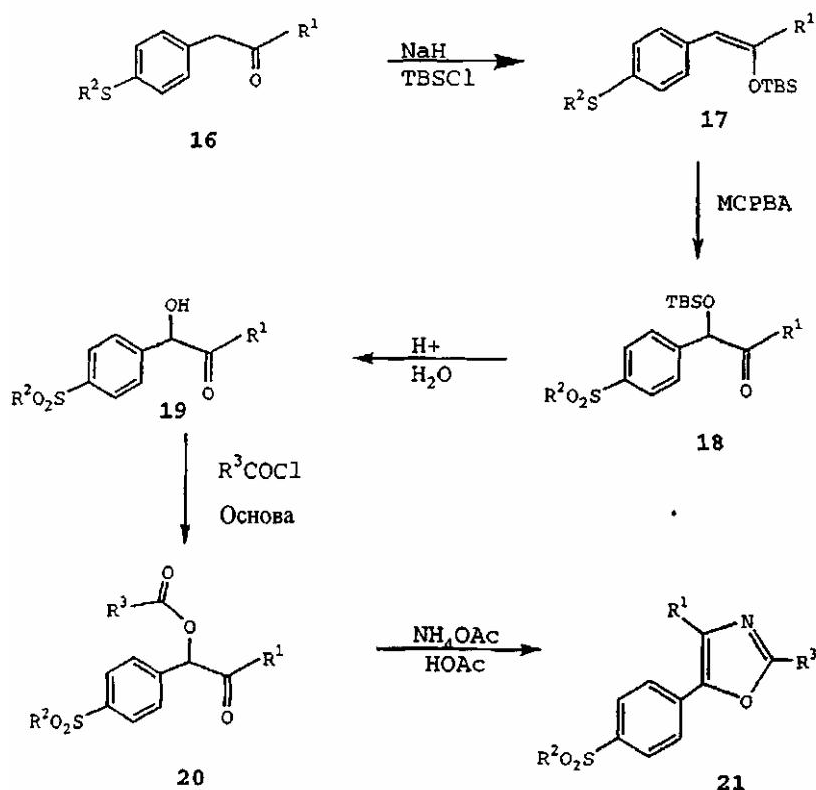


### СХЕМА III



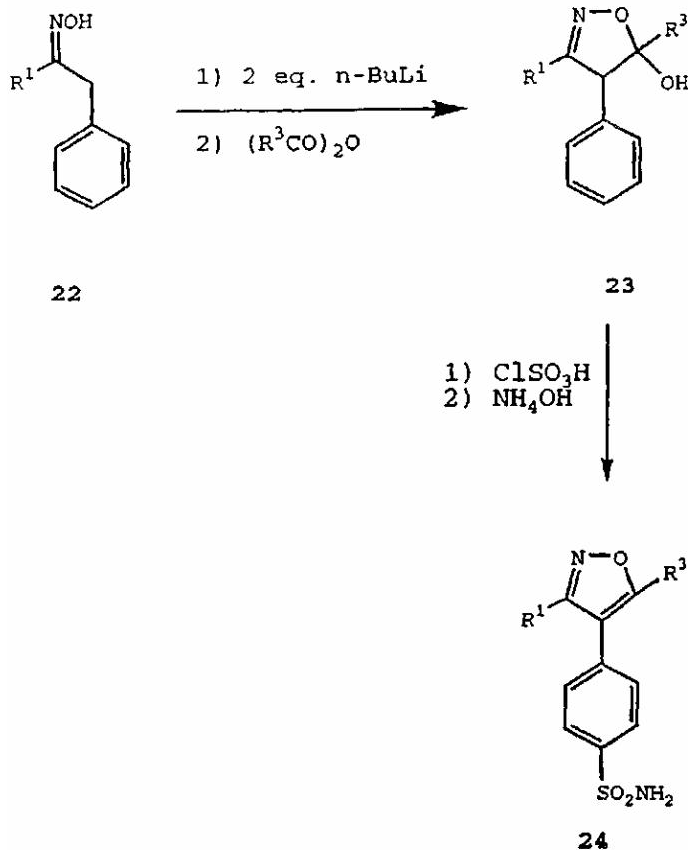
Інгібітори циклооксигенази-2, diarіл/гетероаріл тіофени (де Т це S, а R<sup>b</sup> - алкіл) можна отримати способами, описаними в Патентах США №№ 4,427,693, 4,302,461, 4,381,311, 4,590,205 та 4,820,827 і в документах РТС WO95/00501 та WO94/15932, які включені як посилання. Аналогічні піроли (де Т це N), фуранони та фурани (де Т це O) можна приготувати способами, описаними в документах РТС WO95/00501 та WO94/15932 і в EP799.823.

#### Схема IV



Інгібітори циклооксигенази-2, diarіл/гетероаріл оксазоли, можна отримати способами, описаними в Патентах США №№ 3,743,656, 3,644,499 та 3,647,858 і в документах РТС WO95/00501 та WO94/27980, які включені як посилання. Еквівалентні оксазольні сполуки можна приготувати користуючись WO96/19463 та WO96/19462.

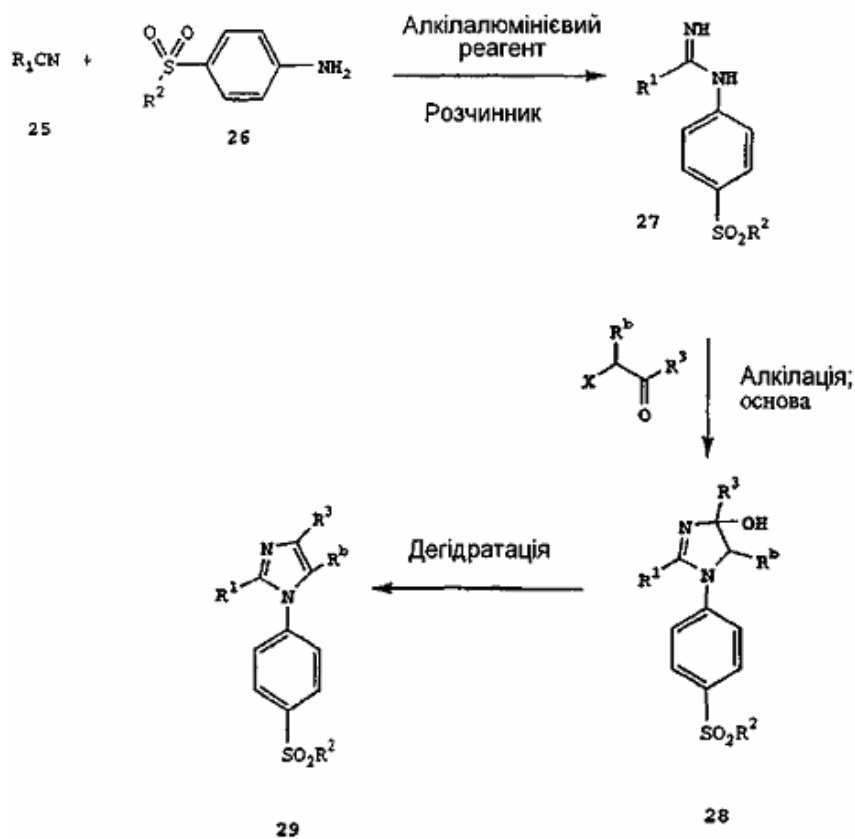
#### СХЕМА V



Інгібітори циклооксигенази-2, diarіл/гетероаріл ізоксазоли, можна отримати способами, описаними в Патенті Сполучених Штатів №5,633,272, в документах РТС WO92/05162 та WO92/19604 та в Європейській публікації EP 26928, які включені як посилання. Сульфонаміди **24** можна отримати з гідратованого ізоксазолу **23** в двостадійному процесі. Спочатку, гідратований ізоксазол **23** оброблюється при приблизно

0°C двома або трьома еквівалентами хлорсульфонової кислоти, щоб утворився відповідний хлористий сульфоніл. На другій стадії хлористий сульфоніл, отриманий таким чином, оброблюється концентрованим амонієм, щоб отримати сульфонамідну похідну 24.

## Схема VI

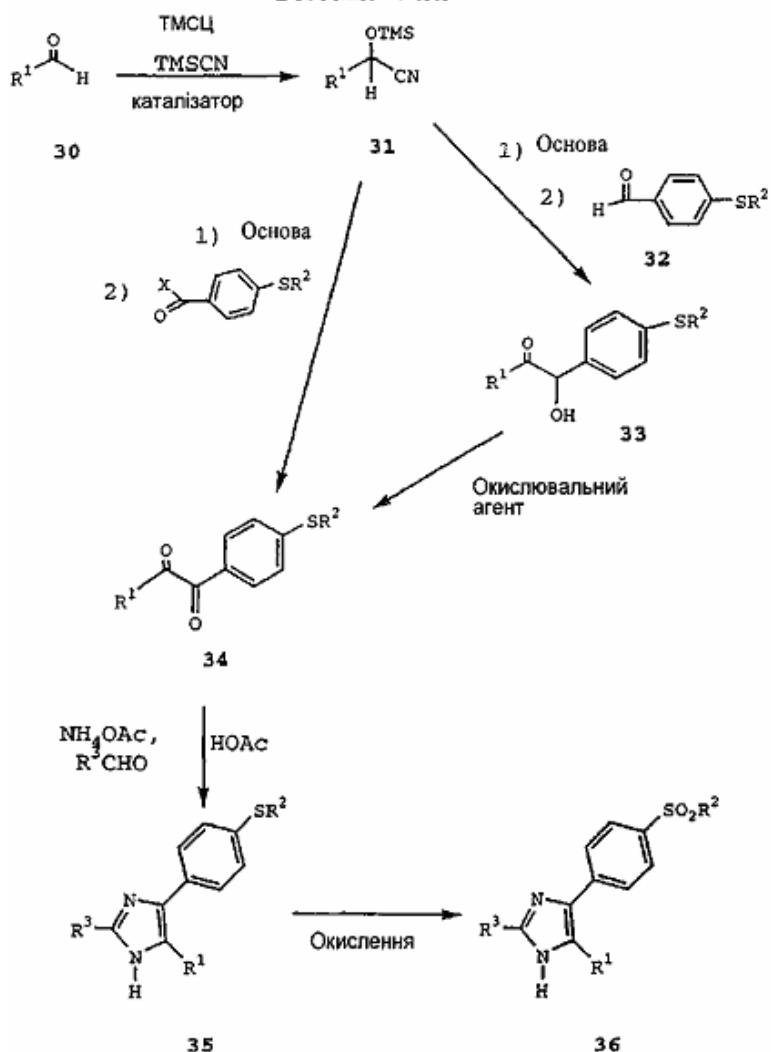


На Схемі VI показано трьохстадійне отримання інгібіторів циклооксигенази-2, імідазолів 29, в цьому винаході. На стадії 1 реакція заміщених нітрilів ( $R^1CN$ ) 25 з первинними феніламінами 26 в присутності алкілалюмінієвих реагентів, таких як триметилалюміній, триетилалюміній, хлорид діметилалюмінію, хлорид диетилалюмінію, в присутності інертного розчинника, такого як толуол, бензол та ксилол, приводить до утворення амідинів 27. На стадії 2 реакція амідину 27 з 2-галокетонами (де  $X$  це Br або Cl) в присутності основ, таких як бікарбонат натрію, карбонат калію, карбонат натрію, бікарбонат калію або загальмованих третинних амінів, таких як  $N,N'$ -диізопропіламін, дає 4,5-дигідроімідазоли 28 (де  $R^b$  - алкіл). До таких підхожих для цієї реакції розчинників відносяться ізопропанол, ацетон та диметилформамід. Реакцію можна проводити при температурах від близько 20°C до 90°C. На стадії 3 4,5-дигідроімідазоли 28 можуть бути дегідратовані в присутності кислотного каталізатора, такого як 4-толуолсульфо кислота або мінеральні кислоти, що приводить до утворення 1,2-двозаміщених імідазолів 29 даного винаходу. Відповідні розчинники для цієї стадії дегідратації це, наприклад, толуол, ксилол та бензол. На цій стадії дегідратації як розчинник та каталізатор можна використовувати трифтороцтову кислоту.

В деяких випадках (наприклад, коли  $R^3$  = метилу чи фенілу) проміжний продукт 28 не може бути легко розчинним. Реакція за умов, описаних вище, протікає з безпосереднім отриманням бажаних імідазолів.

Аналогічно, імідазоли можна отримати, маючи половинки сульфонілфенілу, приєднані в положенні 2 і  $R^1$ , приєднаний до атому азоту в положенні 1. Диаріл/гетероаріл імідазоли можна отримати способами, описаними в Патенті США 4,822,805, заявка США з серійним номером 08/282,395 та в документі PCT WO93/14082, які включені як посилання.

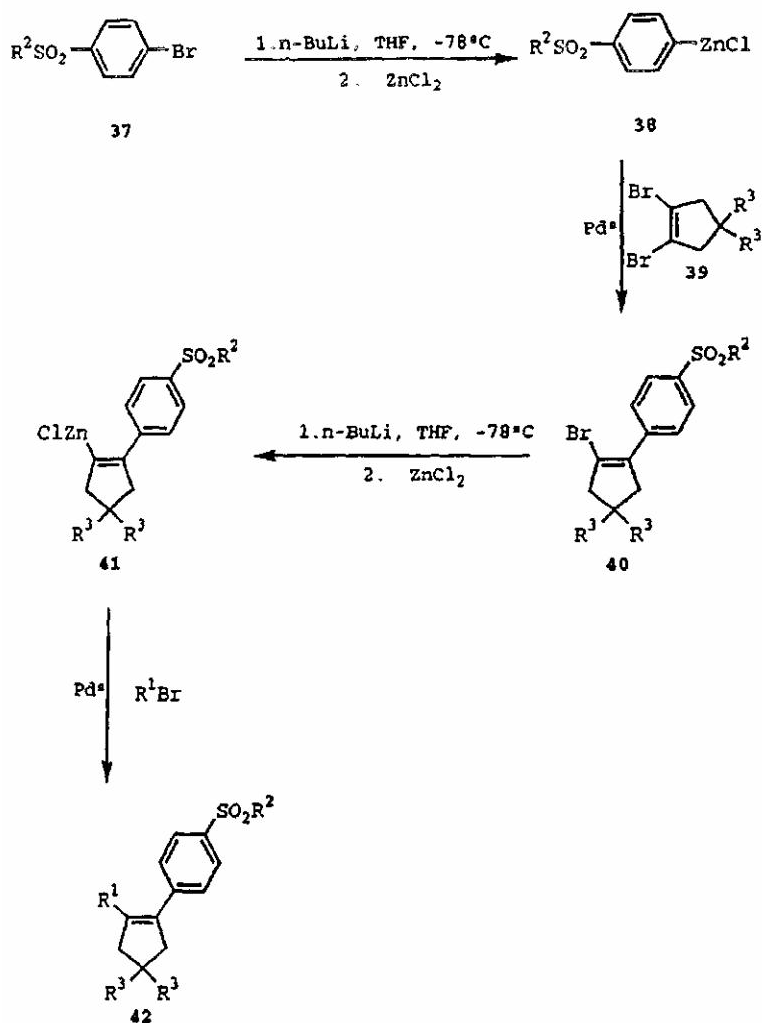
## Схема VII



Предмет цього винаходу імідазольні сполуки 36, інгібітори циклооксигенази-2, можна синтезувати у відповідності з послідовністю, окресленою в Схемі VII. Альдегід 30 можна перетворити в захищений ціаногідрин 31, шляхом реакції з триалкілсіліл ціанідом, таким як триметилсіліл ціанід (ТМСЦ) в присутності каталізатора, такого як йодистий цинк ( $\text{ZnI}_2$ ) або ціанистий калій ( $\text{KCN}$ ). Реакція ціаногідрину 31 з сильною основою, за якою йде обробка бензойним альдегідом 32 (де  $\text{R}^2$  - алкіл) та використання в кінці як кислотної, так і основної обробки, у вказаному порядку, дає бензоїн 33. Прикладами сильних основ для цієї реакції є літій діізопропіламід (ЛДА) та літій гексаметилдисілазан. Бензоїн 33 можна перетворити в бензил 34 за допомогою відповідного окислювального агента, такого як оксид вісмуту або діоксид марганцю, або окисленням Сверна, з використанням диметилсульфоксиду (ДМСО) та трифтороцтового ангідриду. Бензил 34 можна отримати безпосередньо реакцією аніону гідринціану 31 з заміщеним галогенідом бензойної кислоти. Як проміжна сполука для перетворення в імідазоли 35 (де  $\text{R}^2$  - алкіл) може бути використана будь-яка із сполук 33 або 34 відповідно до хімічних процесів, які відомі кваліфікованим спеціалістам та описані M.R. Grimmet в роботі "Успіхи гетероциклічної хімії" в *Advance in Heterocyclic Chemistry*, 12, 104 (1970). Перетворення 34 в імідазоли 35 проводиться шляхом реакції з ацетатом амонію та відповідним альдегідом ( $\text{R}^3\text{CHO}$ ) в оцтовій кислоті. Бензоїн 36 може бути перетворений в імідазоли 38 реакцією з формамідом. Крім того, бензоїн 36 можна перетворити в імідазоли першим ацилюванням відповідною ациловою групою ( $\text{R}^3\text{CO}-$ ) з наступною обробкою гідроксидом амонію. Кваліфіковані спеціалісти, мають знати, що окислення сульфиду (де  $\text{R}^2$  - метил) до сульфону можна провести в будь-якій точці процесу, починаючи із сполук 35, та включаючи окислення імідазолів 38, використовуючи, наприклад, такі реагенти як пероксид водню в оцтовій кислоті, *m*-хлорнадоксibenзойну кислоту (МХОБК) та калійну сіль мононадсірчаної кислоти (Оксон®).

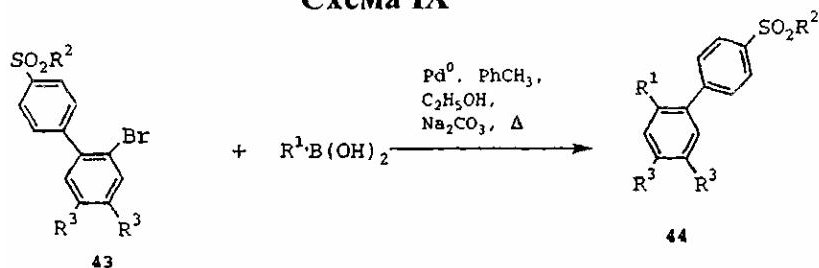
Диаріл/гетероаріл імідазоли можна отримати способами, описаними в Патентах Сполучених Штатів №№ 3,707,475, 4,686,231, 4,503,065, 4,472,422, 4,372,964, 4,576,958, 3,901,908, заявка США серійний номер 08/281,903 Європейська публікація EP 372,445 та в документі PTC WO95/00501, які включені як посилання.

### Схема VIII



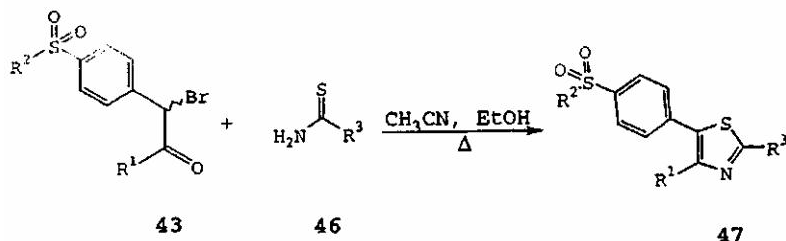
Диаріл/гетероаріл циклопентенові інгібітори циклооксигенази-2 можна отримати способами, описаними в Патенті Сполучених Штатів №5,344,991 та документі PTC WO95/00501, які включені як посилання.

### Схема IX



Аналогічно, на Схемі Синтезу IX показано процес отримання препаратів, 1,2-диарілбензольних інгібіторів циклооксигенази-2 44, з проміжних сполук 2-бром-біфенілу 43 (отриманих аналогічно тому, як це описується в Схемі Синтезу VIII) та відповідних заміщених фенілборних кислот. Використовуючи процес сполучення, аналогічний процесу, розробленому Suzuki та іншими [Synth. Commun., 11, 513 (1981)], проміжні продукти 43 реагують з борними кислотами в толуолі/етанолі в зворотному потоці в присутності каталізатора Pd<sup>0</sup>, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) і 2М карбонат натрію, що приводить до утворення відповідних протизапальних препаратів з 1,2-диарілбензолу 44, даного винаходу. Такі терфенільні сполуки можна приготувати способом, описаним в патентному документі PTC WO96/16934, який включено як посилання.

## Схема X



Диаріл/гетероаріл триазольні інгібітори циклооксигенази-2 можна отримати способами, описаними в Патентах Сполучених Штатів №№ 4,051,250, 4,632,930, Європейська Заявка EP 952,664 та документах PCT WO96/03392 та WO 95/00501, які включені як посилання. Ізотіазоли можна отримати так, як це описано в PCT документі WO95/00501.

Інгібітори циклооксигенази-2 з диаріл/гетероаріл піридину можна отримати способами, описаними в Патентах Сполучених Штатів №№ 5,169,857, 4,011,328, 4,533,666 і в WO96/24584 та WO96/24585, які включені як посилання.

Біологічна оцінка

Протиангіогенні випробування

Для визначення впливу інгібіторів ЦОГ-2 на ангіогенезис *in vivo*, ми випробовували вибрані сполуки в мікропорожнинних випробуваннях на рогівці мишей та пацюків. Мікропорожнинна модель неоваскуляризації рогівки миші виконувалася з матеріалів, реагентів та процедур, по суті, таких, як описано Muthukkauppan та іншими в J. Natl. Cancer Inst., 69, 699-708 (1982). В цьому дослідженні, кулька, що містила в собі базовий фактор росту фібробласту (ФРФ) імплантувалася в строму рогівки миші, а кількість нових судин, що утворювалися, вимірювалася з використанням щільної лампи. В цій моделі ЦОГ-2 виражалася в ендотеліальних клітинах новоутворених кровоносних судин. Інгібітор ЦОГ-2, 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол1-іл]бензолсульфонамід, ослабляв ангіогенезис, викликаний у миші ФРФ (70-90%) при дозі 6мг/кг/добу.

У мікропорожнинних випробуваннях на пацюках 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол1-іл]бензолсульфонамід дав придушення ангіогенезису, викликаного ФРФ, тільки один раз (≈80%).

Ми також визначали впливи інгібітору ЦОГ-2, 4-[5-(4-хлорфеніл)-3-(дифторметил)-1Н-піразол1-іл]бензолсульфонамід, в рогівці ока миші, при використанні іншої речовини для стимулювання ангіогенезису, фактору ендотеліального росту судин (ФЕРС). В цій моделі ангіогенезис ослаблявся (≈50%), коли сполуку давали з дозою 6мг/кг.

Модель метастаз

Випробування на карциномі легень Murine Lewis виконувалися так, як описано I. Anderson та іншими [Can. Res., 56, 715 (1996)]. В такій моделі інгібітор ЦОГ-2 є ефективним при придушенні метастаз.

Даний винахід охоплює фармацевтичну суміш для лікування ангіогенезисних порушень, включаючи терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, в зв'язку з, по меншій мірі, одним фармацевтично прийнятним носієм, ад'ювантом або розбавником крові (в сукупності вони називається тут "несучою" речовиною) і, якщо бажано, з іншими активними інгредієнтами. Активні сполуки даного винаходу можуть вводитися будь яким відповідним шляхом, відомим кваліфікованим спеціалістам, найкраще в формі фармацевтичної суміші, пристосованої до такого шляху, і в дозах, ефективних для призначеного лікування. Активні сполуки та суміш можуть вводитися, наприклад, оральним, внутрішньосудинним, внутрішньочеревним, внутрішньоносовим, внутрішньобронхіальним, підшкірним, внутрішньом'язовим або локальним способом (включаючи аерозоль). Якщо ангіогенезис локалізований, то віддається перевага локальному введенню, а не системному. Для підсилення біологічної доступності можна скористатися розміщенням в ліпідному транспорті.

Введення препарату, що є предметом цього винаходу, може виконуватися або з метою запобігання або з метою лікування. Способи та суміші, що використовуються тут, можуть використовуватися як окремо, так і в поєднанні з додатковими способами терапії, які відомі кваліфікованим спеціалістам з запобігання чи лікування ангіогенезису. Як альтернатива, способи та суміші, описані тут, можна використовувати як додаткову терапію. Наприклад, інгібітор циклооксигенази-2 можна вводити окремо або в поєднанні з іншими протипухлинними препаратами або з іншими препаратами, що придушують ріст, або з іншими ліками чи їжею.

Існує велика кількість протипухлинних препаратів, які доступні для комерційного використання, або знаходяться на стадії клінічної оцінки чи доклінічної розробки, які можна вибрати для лікування ангіогенезису шляхом комбінування хемотерапевтичних препаратів. Такі протипухлинні препарати розподіляються на декілька категорій, а саме: препарати типу антибіотиків, препарати алкілювання, протиметаболітні препарати, гормональні препарати, імунологічні препарати, препарати типу інтерферону та препарат змішаної категорії.

Альтернативно можна застосовувати інші протипухлинні препарати, такі як металоматричні протізіс інгібітори (ММП), такі як ММП-13 інгібітори, включаючи батіастат, марістат, Агурон Фармацевтікалз AG-3340 і Роше RO-32-3555 або  $\alpha_v\beta_3$  інгібітори.

Перша сім'я протипухлинних препаратів, які можна застосовувати в комбінації з вибраним інгібітором циклооксигенази-2, складається з протипухлинних препаратів протиметаболітного типу. Відповідні протипухлинні препарати можна вибрати з групи, куди входять 5-FU-фібріноген, акантифолієва кислота, аміноадазозол, натрій бреквінар, кармофура, Сіба-Гейджі CGP-30694, циклопентіл цитозин, цитрабін фосфат стеарат, спряжений цитрабін, Ліллі DATHF, Меррел Дау DDFC, дезагуанін, дидеоксидітідін, дидеоксигуанозин, дидокс, Йошітомі DMDC, доксифлуридин, Уелкам EHNA, Мерк енд Ко. EX-015, фазарабін,

флуксурідін, флударабін фосфат, 5-фторурацил, N-(2'-фуранідил)-5-фторурацил, Дайічі Сейяку FO-152, ізопропіл піролізін, Ліллі LY-188011, Ліллі LY-264618, метобензапрім, метоерексит, Уелкам MZPES, норспермідін, NCI NSC-127716, NCI NSC-264880, NCI NSC-39661, NCI NSC-612567, Уорнер-Ламберт PALA, пертостатін, піртрексим, плікаміцин, Асахі Кемікл PL-AC, Такеда TAC-788, тіогуанін, тіазофурін, Ербамонт TIF, триметрексат, інгібітори тирозин кінази, інгібітори тирозин протеїн кінази, Тайхо UFT та уріцитин.

Друга сім'я протипухлинних препаратів, які можна застосовувати з вибраним інгібітором циклооксигенази-2, складається з протипухлинних препаратів алкілуючого типу. Відповідні протипухлинні препарати алкілуючого типу можна вибрати з групи, куди входять Шіюногі 254S, аналоги альдо-фосаміду, альтретамін, анаксирон. Боерінгер Мангейм BBM-2207, бестралуцил, будотітан, Вакунага CA-102, карбоплатин, кармустин, Чіноїну-139, Чіноїну-153, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамід, Америкен Ціанамід CL-286558, Санофі CY-233, циплатейт, Дегуси D-19-384, Сумімото DACHP (Myr)2, дифенілспіромустин, дифлатіну цитостатик, похідних Ерба дистаміцину, Чугаї DWA-21114R, ITI E09, елумістин, Ербамонт FCE-24517, фосфат натрію естамустин, тотемустін, Юнімід G-6-M, Чіоніон GYKI17230, непсуф-фам, іфосфамід, іпроплатин, ломустин, мафосфамід, мітоластол, Ніппон Каяку NK-121, NCI NSC-264395, NCI NSC-342215, оксаліплатин, Алджон HCNU, праднімутин, Протеру PTT-119, ранімустин, семустин, СмітКлайн SK&F-101772, Якульт Хонша SN-22, спіромус-тайн, Танейб Сейяку TA-077, тауromустин, темозоломід, тероксирон, тетраплатин та тримеламол.

Третя сім'я протипухлинних препаратів, які можна застосовувати з вибраним інгібітором циклооксигенази-2, складається з протипухлинних препаратів типу антибіотиків. Відповідні протипухлинні препарати типу антибіотиків можна вибрати з групи, куди входять Тайхо 4182-A, акларубіцин, актіноміцин D, актінопланон, Ербамонт ADR-456, похідна аеропрлізініну, Аджономото AN-201-II, анізоміцини Ніппон Сода, антрациклін, азіно-міцин-A, бісукаберін, Брістол Мієрз BL-6859, Брістол Мієрз BMY-25067, Брістол Мієрз BMY-25551, Брістол Мієрз BMY-26605, Брістол Мієрз BMY27557, Брістол Мієрз BMY-28438, сульфат блеоміцин, ікіостатин-1, Тайхо C-1027, салічеміцин, хромооксиміцин, дастимуцин, даунорубіцин, Кіова Хакко DC-102, Кіова Хакко DC-79, Кіова Хакко DC-88A, Кіова Хакко DC-89-A1, Кіова Хакко DC-92-B, дитрисарубіцин B, Шіюногі DOB-41, доксорубіцин, доксорубіцин-фібріноген, ельсаміцин-A, епірубіцин, ербстатин, есорубіцин, еспераміцин-A1, еспереміцин-A1b, Ербамонт FCE-21954, Фуйісава FK-973, фострієцин, Фуйісава FR-90482, елідобактин, грегатин-A, грінкаміцин, гербіміцин, ідарубіцин, ілудінс, казусуміцин, кесаріходінс, Кіова Хакко KM-5539, Кірін Бревері KRN-8602, Кіова Хакко KT-5432, Кіова Хакко KT-5594, Кіова Хакко KT-6149, Америкен Ціанамід LL-D49194, Мейджі Сейка ME 2303, мемогаріл, мітоміцин, мітоксатрон, СмітКлайн M-TAG, неоенастин, Ніппон Кайяку NK-313, Ніппон Кайяку NKT-01, SRI Інтернешнел NSC-357704, аксалізін, оксауноміцин, пепломіцин, пілатин, пірарубіцин, поротраміцин, піріндаміцин A, Тобіші RA-I, рапаміцин, рхізоксин, родорубіцин, ібаноміцин, сівенміцин, Сумімото SM-5887, Сноу Бренд SN-76, Сноу Бренд SN-07, сорангіцин-A, спарсоміцин CC Фармасутікел SS-21020, CC Фармасутікел SS-7313B, CC Фармасутікел SS-9816B, стеффіміцин B, Тайхо 4181-2, талісоміцин, Такеда TAN-868A, терпентецин, тразін, трикрозарін A, Алджон U-73975 Кіова Хакко UCN-10028A, Фуйісава WF-3405, Йошітомі Y-25024 та зорубіцин.

Четверта сім'я протипухлинних препаратів, які можна застосовувати з вибраним інгібітором циклооксигенази-2, це змішана сім'я протипухлинних препаратів, вибраних з групи, до якої входять альфа-каротин, альфа-дифторметил, аргінін, ацитретін, Біотек AD-5, Кіорін АНС-52, альстонін, амонафід, амфетініл, амсакрін, Аргіостат, анкіноміцин, анти-неопластон A10, антинеопластон A2, антинеопластон A3, антинеопластон A5, антинеопластон AS2-1, Хенкель APD, афідіколін, гліцинат, аспарагіназа, Аварол, бакчарін, батрацилін, бенфлурон, бенхотріпт, Іпсен-Бюфор BIM-23015, бісантрен, Брісто-Мієрз BMY-40481, Вестар бор-10, бромфосфамід BW-502, Уелкам BW-773, карацемід, карметізол гідрохлорид, Аджіномото CDAF, хлорсульфахиноксалон, Чемес CHX-2053, Чемекс CHX-100, Уорнер Ламберт CI-921, Уорнер Ламберт CI-937, Уорнер Ламберт CI-941, Уорнер Ламберт CI-958, кланфенур, клавіріденон, сполука INC 1259, сполука INC 4711, Контракан, Якульт Хонша CPT-11, крістанол, курадерм, циточалазін B, цитарабін, цитотитін, Мерц D-609, DABAS малеат, дакарбазін, дателліптіум, дидемнін-B, диhaематопорфіриновий ефір, дигідролениперон, диналін, дистаміцин, Тойо Фармар DM-341, Тойо Фармар DM-75, Дайічі Сейяку DN-9693, елліпрабін, елліптініум, ацетат, Цумура EPMTC, ероготамін, етопосід, етретінат, фенретінід, Фуйісава FR-57704, нітрат галію, генкवादифінін, Чугай GLA-43, Глахо GR-63178, гріфолан NMF-5N, гексадецилфосфосфохолін, Грін Кросс HO-221, гомогаррінгтонін, гідроксирія, BTG ICRF-187, ілмофозін, ізоглутамін, ізотретоноін, Оцука Л-36, Рамот K-477, Оцука K-76COONa, Луреха Кемікл K-AM, МЕСТ Корп K1-8110, Америкен Ціанамід L-623, лейкорегулін, лонідамін, Лундбек LU-23-112 Ліллі LY-186641, NCI (US) MAP, маріцин, Меррел Доу MDL-27048, Медко MEDR-340, мербарон, похідні мероцианіду, феніланіліноакрідин, Молекурар Дженетікс MGI-136, мінактивін, мітонафід, мопідамом, мотретінід, Зеняку Койо MST-16, N-(ретінол)амінокислота, Ніссхін Флуе Міллінг N-021, N-ациловані-дегідроаланіни, нафазатрол, Тайшо TCG-190, похідна нокодазолу, Нормасанг, NCI NSC-145813, NCI NSC-361456, NCI NSC-604782, NCI NSC-95580, октреотід, Оно ONO-112, охізаноцин, Акзо Орг-10172, панкреатістатин, пазелліптітін, Уорнер-Ламберт PD-111707, Уорнер-Ламберт PD-115934, Уорнер-Ламберт PD-131141, Пієрре Фабре PE-1001, ICRT пептид D, піроксатрон, полігематопорфірин, поліпрейкова кислота, Ефамол порфірин, пробімін, прокарбазін, проглумід, Інвітрон протіз нексин I, Тобіші RA-700, разоксан, Саппоро Брієріз RBS, рестріктін-Р, ретелліптітін, ретинова кислота, Рон-Поуленс RP-49532, Рон-Поуленс RP-56976, СмітКлайн SK&F-104864, Сумімото SM-108, Курарей SMANCS, СіФарм SP-10094, спатол, похідні спіроциклопропану, спірогерманій, Юнімед, CC Фармасутікел SS-554, стріполдинон, Стіполашон, Санторі SUN 0237, Санторі SUN 2071, дісмугаза супероксид, Тояма T-506, Тояма T-680, таксол, Тейджін TEI-0303, теніпозід, талібластин, Істман Кодак USB-006, вінбластінсульфат, вінкрістін, віндезін, віндестрамід, вінорелбін, вінтриптол, вінзолідін, вітаноліди та Яманоучі YM-534.

Приклади протирадіаційних препаратів, які можна використовувати при комбінаційній хемотерапії з даним винаходом: AD-5, адчонн, аналоги адмінфостіну, детокс, димесна, I-102, MM-159, N-ациловані-дегідроаланіни, TGF- Генентеч, тіпротімод, аміфостін, WR-151327, FUT-187, кетопрофен трансдермал, набуметон, супероксид дісмугази (Чірон) та супероксид дісмугаз Ензон.

Описані вище способи отримання протипухлинних препаратів можна знайти в літературі. Способи

отримання доксорубіцину, наприклад, описуються в Патентах США №4,590,028 та №4,012,448. Способи отримання металоматричних протізових інгібіторів описуються в EP 780386, WO97/20824, WO96/15096. Способи отримання SOD імітаторів описані в EP 524,101. Способи отримання  $\alpha_v\beta_3$  інгібіторів описані в WO97/08174.

Крім того, для максимальної безпеки та ефективності вибраний інгібітор ЦОГ-2 можна вводити в разі з іншими протизапальними препаратами, включаючи НСПЗЛП, вибрані інгібітори ЦОГ-1 та інгібітори лейкотриєнового шляху, включаючи інгібітори 5-ліпоксигенази. Приклади НСПЗЛП охоплюють індометацин, напроксен, ібупрофен, похідні саліцилової кислоти, такі як аспірін, диклофенак, кеторолак, піроксикам, мелоксикам, мефенамікову кислоту, сульфіндак, толметін натрію, зомепірак, фенпрофен, фенілбутазон, оксифенбутазон, німесулід, зальтопрофен та етодолак.

Вираз "допоміжна терапія" (або "комбінаційна терапія") при визначенні застосування інгібіторних препаратів проти циклооксигенази-2 та одного чи більше інших фармацевтичних препаратів, буде передбачати введення кожного препарату послідовно в такому режимі, який забезпечить лікувальні ефекти комбінації піків, він охоплює також одночасне введення цих препаратів, без суттєвої перерви між їх введенням, як єдину суміш з фіксованим відношенням цих активних препаратів, або в декількох окремих сумішах для кожного препарату.

Для орального прийому фармацевтична суміш може бути, наприклад, у вигляді таблетки, капсули, суспензії чи рідини. Краще якщо фармацевтична суміш виконана у формі дозованої одиниці, що містить конкретну кількість активного інгредієнту. Прикладом таких дозованих одиниць є капсули, таблетки, порошки, гранули або суспензія із звичайними добавками, такими як лактоза, маннітол, кукурудзяний або картопляний крохмаль; з зв'язками, такими як кристалічна целюлоза, похідні целюлози, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; з дезінтеграторами, такими як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль або натрій карбоксиметилцелюлоза та із змазками, такими як тальк або стеарат магнію. Активний інгредієнт може вводитися також шляхом ін'єкції суміші, де як відповідний носій можна використовувати, наприклад, фізіологічний розчин, декстрозу або воду.

Для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного або внутрішньочеревного введення сполука може змішуватися з стерильним водним розчином, при цьому надається перевага розчину ізотонічному з кров'ю реципієнта. Такі суміші можна приготувати розчиняючи твердий активний інгредієнт в воді, яка містить в собі фізіологічно сумісні речовини, такі як хлорид натрію, гліцин, і тому подібне, та має буферний рН, сумісний з фізіологічними умовами, для того, щоб отримати водний розчин, і потім стерилізувати його. Суміші можна подавати в контейнерах, які містять одну або декілька доз, таких як запаяні ампули чи герметично закриті флакони.

Якщо ангіогенезис локалізований в шлунково-кишковому тракті, сполука може бути з кислотостійким, основостійким покриттями, відомих медицині, які починають розчинятися при високих значеннях рН, що існують в тонкій кишці. Бажана суміш, яка підсилює локальні фармакологічні ефекти та зменшує системне поглинання.

Суміші, які підходять для парентерального введення звичайно містять стерильний водний розчин, приготований з активної сполуки, який бажано робити ізотонічним. Препарати для ін'єкцій також можуть змішуватися шляхом отримання суспензії або емульсифікації сполук в неводному розчиннику, такому як, рослинне масло, синтетичні гліцериди аліфатичної кислоти, естери вищих аліфатичних кислот або пропіленгліколь.

Суміші для локального використання включають відомі гелі, креми, масла і тому подібне. Для аерозольної подачі сполуки можуть утворювати суміші з відомими аерозольними експієнтами, такими як фізіологічний розчин і вводиться з використанням розпилювачів, що є на ринку. Для підсилення біологічної сумісності можна застосовувати розміщення в джерелі з жирної кислоти. Аерозольна подача бажана як спосіб доставки при епітеліальному ангіогенезисі легень, для профілактичного застосування.

Для ректального введення, активний інгредієнт можна розміщувати в свічках, використовуючи основи, які при кімнатній температурі знаходяться в твердому стані і плавляться або розм'якшуються при температурі тіла. Основи, які використовуються звичайно, включають кокосове масло, гліцериновий желатин, гідрогенізоване рослинне масло, поліетиленгліколь різної молекулярної маси та жирні складні ефіри стеарату поліетилену.

Щоб дізнатися про регламентацію лікування та профілактики з посилення можна легко встановити форму дозування та його величину. Кількість терапевтично активної сполуки, яка вводиться, та регламентація дозування для лікування захворювання за допомогою сполук і/чи сумішей, що є предметом цього винаходу, залежить від багатьох факторів, включаючи вік, масу, стать та стан здоров'я пацієнта, тяжкість захворювання, шлях та частоту введення і конкретну сполуку, що використовується, місце знаходження ангіогенезису, а також фармакокінетичні властивості особи, що лікується і, таким чином, можуть змінюватися в широких межах. Дозування, звичайно, буде нижчим, якщо сполуки вводяться локально, а не системно, і при запобіганні хворобі, в порівнянні з її лікуванням. Сеанси лікування можна проводити так часто, як це необхідно, і на протязі такого періоду, який визначений як необхідний лікарем, що проводить лікування. Однією з вимог до кваліфікації буде вміння встановити, яким чином для кожної особи необхідно оптимізувати режим дозування або терапевтично ефективну кількість інгібітору, який буде вводиться. Фармацевтичні суміші можуть містити активний інгредієнт в діапазоні від 0,1 до 2000мг, бажано в діапазоні приблизно від 0,5 до 500мг і ще краще від близько 1 до 200мг. Як підходяща може бути взята добова доза приблизно 0,01-100мг/кг маси тіла, бажано між приблизно 0,1 та приблизно 50мг/кг маси тіла. Добова доза може вводиться однією дозою, або до чотирьох доз за добу.

Усі документи, що згадувалися тут, включені як посилання.

Хоча цей винахід описаний відносно конкретної реалізації, подробиці такої реалізації не повинні тлумачитися як обмеження.