

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 109057 A
7(51) C 07 D 261/08, 233/54
A 61 K 31/18, 31/415

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 109057/2005

(22) Заявено на 12.11.1998

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 60/631,514 (32) 12.04.1996 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 на 31.10.2005

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. № 102916

(71) Заявител(и):

G. D. SEARLE & CO., SKOKIE, IL (US)

(72) Изобретател(и):

John J. Talley, Brentwood, MO

James W. Malecha, Libertyville, IL

Stephen Bertenshaw, Brentwood, MO

Matthew J. Graneto, St. Louis, MO

Jeffrey S. Carter

Jinglin Li

Srinivasan Nagarajan

David L. Brown

Donald J. Rogier Jr., Chesterfield, MO

Thomas D. Penning, Elmhurst, IL

Ish K. Khanna, Vernon Hills, IL

Xiangdong Xu, Evanston, IL

Richard M. Weier, Lake Bluff, IL (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Красимира Дамянова Цоцова,

1113 София, ул. "Ген. Щерю Атанасов" 5

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US1997/005497, 11.04.1997

(87) № и дата на PCT публикация:

WO1997/038986, 23.10.1997

(54) N-[[4-(5-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛИЗОКСАЗОЛ-4-ИЛ)ФЕНИЛ]СУЛФОНИЛ]ПРОПИЛАМИД И НЕГОВА НАТРИЕВА СОЛ КАТО ПРЕКУРСОРИ НА ИНХИБИТОРИ НА СОХ-2

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на прекурсори на инхибитори на СОХ-2, N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамид или N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)]сулфонил]пропанамид, тяхна натриева сол и техни фармацевтично приемливи соли.

7 претенции

BG 109057 A

24.02.05¹

N-[[4-(5-МЕТИЛ-3-ФЕНИЛИЗОКСАЗОЛ-4-ИЛ)ФЕНИЛ]СУЛФОНИЛ]ПРОПИЛАМИД И НЕГОВА НАТРИЕВА СОЛ КАТО ПРЕКУРСОРИ НА ИНХИБИТОРИ НА СОХ-2

Област на техниката

[0001] Настоящото изобретение се отнася до противовъзпалителни фармацевтични средства и, по-специално, до прекурсори на съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2.

Предшестващо състояние на техниката

[0002] Прилагането на нестероидални противовъзпалителни лекарства (NSAIDs) за успокояване на болка и за спадане на оток, свързани с възпаление, могат да предизвикат тежки странични реакции, включващи появата на язви, застрашаващи живота. Неотдавнашното откритие на индуцируем ензим, свързан с възпаление ("простагландин

Г/Н синтаза II” или “циклооксигеназа-2 (COX-2)”, обезпечава жизнеспособна мишена за инхибиране, която по-ефективно редуцира възпалението и води до появяване на по-слаби и по-малко драстични странични ефекти.

[0003] Описани са съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В US-A-5,380,738 са описани оксазоли, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В US-A-5,344,991 са описани циклопентени, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В US-A-5,393,790 (съответстващ на WO-A-9521817) са описани спиро-съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2 и, следователно, са приложими за лечение на възпаление. В WO-A-9415932 са описани производни на тиофен и фуран, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В WO-A-9427980 са описани оксазоли, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В WO-A-9413635 са описани съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В WO-A-9420480 са описани съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В WO-A-9515316 са описани производни на пиразолилсулфоамид, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В някои случаи, обаче, са изгодни прекурсори на противовъзпалителни съединения, особено, когато прекурсорите притежават повишена водоразтворимост или забавено начало на действие.

[0004] Описани са заместени сулфонамиди. Пиразолилсулфонил-карбамидите са описани като имащи възможна хипогликемична активност (H. Faid-Allah, H. Mokhtar, *Ind. J. Chem.*, **27**, 245 (1988)). В JP 1,045,374 са описани водоразтворими тетразолиеви съединения, приложими при анализи за определяне на редуциращи вещества. D. Mukerjee et al. [*Acta. Pharma. Jugosl.*, **31**, 151 (1981)] описват тетразолиеви сулфонамиди като антивирусни средства. В JP 4,277,724 са описани трифенилпиразолини като нелинеен оптичен материал. В JP 1,045,374 е

описано приложението на хетероциклични съединения за черно-бял фотографски материал. В US-A-5,389,635 са описани заместени имидазоли, като антагонисти на ангиотензин II. В US-A-5,387,592 са описани производни на заместен бензимидазол, като антагонисти на ангиотензин II. G. Dorofeenko et al., [*Khim. Farm. Zh.*, **16**, 920 (1982)] описва пиридиниеви соли като антивирусни агенти. В US-A-5,338,749 са описани диарилзаместени хетероциклични съединения като противоартритни средства. В WO-A-9426731 са описани тиофенови съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2. В WO-A-9500501 са описани съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2 и, по-специално, описан е 3-(4-(трифлуорацетиламиносулфонил)фенил)-2-(4-флуорфенил)тиофен. T. Ivanov [*Mh. Chem.*, **97**, 1499 (1966)] описва получаването на производни на диарилиндон като възможни индикатори, като специално е описан 2-(4-(N-метиламиносулфонил)фенил)-3-фенилиндон.

[0005] J. Larsen и H. Bundgaard [*Int. J. Pharmaceutics*, **37**, 87 (1987)] описват отделянето на N-ацилсулфонамиди като потенциални производни на прекурсор. J. Larsen et al., [*Int. J. Pharmaceutics*, **47**, 103 (1988)] описва оценяването на N-метилсулфонамиди като потенциални производни на прекурсор.

[0006] В WO-A-9603388 са описани 1,2-заместени имидазолилови съединения за лечение на възпаление.

[0007] В *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. %, No. 18, pp. 2123-2128, 1995 е описан синтезът и биологичната оценка на 2,3-диарилтиофени като селективни инхибитори на COX-2 и COX-1.

[0008] В WO-A-9619462 са описани производни на оксазол и тяхното приложение като антипиретици, аналгетици и противовъзпалителни средства. В WO-A-9619463 също са описани производни на оксазол.

[0009] Напоследък се чувства нужда от съединения, подходящи за инжектируеми противовъзпалителни състави. Установено е, че съединенията, съгласно настоящото изобретение, не са ефикасни като прекурсори.

Техническа същност на изобретението

[0010] N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонилпропанамид и N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)пропанамид, натриева сол, са заместени сулфонамидни съединения с приложение като прекурсори.

[0011] Споменатите съединения могат да се използват за, но без да е ограничение, лечение на възпаление на пациент или за лечение на други нарушения, свързани с циклооксигеназа-2, като аналгетик при облекчаване на болка или главоболие, или като антипиретик за лечение на треска. Например, съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни при лечение на артрит, включващ, но без да е ограничение, ревматоиден артрит, спондилоартропатии, подагрен артрит, остеоартрит, лупус еритематозус и юношески артрит. Тези съединения, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни при лечение на астма, бронхит, менструални спазми, преждевременно раждане, тендинит, бурсит, състояния, свързани с кожата, като псориазис, екзема, изгаряния и дерматит, и при следоперативно възпаление, включващо офталмологична операция като отстраняване на перде и рефрактивна операция. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни също и при лечение на стомашно-чревни състояния, като възпаление на червата, болест на Crohn, гастрит, синдром на чувствителните черва и язвен колит. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни за превенция или лечение на рак, като колоректален рак и рак на гърдата, на белия дроб, на простатата, на цервикса и кожата.

Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни при лечение на възпаление при такива заболявания, като васкуларни болести, главоболие вследствие мигрена, периартритна подоза, тироидит, апластична анемия, болест на Hodgkin, склеродом, ревматична треска, диабет от тип I, болест на невромускулните връзки, включваща миастения гравис, болест на мозъка, включваща множествена склероза, саркодоза, нефротичен синдром, синдром на Behcet, полимиозит, гингивит, нефрит, свръхчувствителност, селинг, появяващ се след нараняване, миокардиална исхемия. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни също и при лечение на очни болести, като ретинит, ретинопатии, увеит, очна фотофобия и силно нараняване на очната тъкан. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни също и при лечение на белодробно възпаление, като такова, свързано с вирусни инфекции и цистична фиброза. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни също и при лечение на някои нарушения на централната нервна система, като кортикални деменции, включващи болест на Alzheimer, и увреждане на централната нервна система, вследствие на удар, исхемия или травма. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни като противовъзпалителни средства, например, за лечение на артрит при значително по-малко вредни странични реакции. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни също и при лечение на алергични ринити, синдром на респираторен дистрес, синдром на ендотоксичен шок и атеросклероза. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни също и при облекчаване на болка, без да се ограничава до следоперативна болка, зъбобол, мускулна болка и болка в резултат на раково заболяване. Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат полезни за превенция на деменции, като болест на Alzheimer.

[0012] Освен че са ефикасни при лечение на хора, съединенията, съгласно настоящото изобретение, са ефикасни също и във ветеринарната медицина за лечение на домашни животни, екзотични животни и селскостопански животни, включващи бозайници и гризачи. По-предпочитаните животни включват коне, кучета и котки.

[0013] Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да се използват също и при комбинирана терапия, частично или напълно, вместо други конвенционални противовъзпалителни средства, например, заедно със стероиди, нестероидални противовъзпалителни лекарства (NSAIDs), инхибитори на 5-липоксигеназа, антагонисти на LTB_4 и инхибитори на LTA_4 хидролаза.

[0014] Подходящите инхибитори на LTB_4 включват, освен други, и ебселен, Bayer Bay-x-1005, Ciba Geigy съединение CGS-25019C, Leo Denmark съединение ETH-615, Lilly съединение LY-293111, Ono съединение ONO-4057, Terumo съединение TMK-688, Lilly съединения LY-213024, 264086 и 292728, ONO съединение ONO-LB-457, Searle съединение SC-53228, калцитрол, Lilly съединения LY-210073, LY-223982, LY-233469 и LY-255283, ONO съединение ONO-LB-448, Searle съединения SC-41930, SC-50605 и SC-51146, и SK&F съединение SKF-104493. Предпочита се, инхибиторите на LTB_4 да бъдат подбирани между ебселен, Bayer Bay-x-1005, Ciba Geigy съединение CGS-25019C, Leo Denmark съединение ETH-615, Lilly съединение LY-293111, Ono съединение ONO-4057 и Terumo съединение TMK-688.

[0015] Подходящите инхибитори на 5-LO включват, освен други, и мазопрокол, тенидап, зилеутон, праплукаст, тепоксалин, рилоширокс, флезетагин хидрохлорид, еназадрем фосфат и бунапроласт.

[0016] Съединенията, съгласно настоящото изобретение, могат да се използват също и при комбинирана терапия с опиати и други аналгетици, като морфин, меперидин или кодеин.

[0017] Терминът “инхибитор на циклооксигеназа-2” включва съединения, които селективно инхибират циклооксигеназа-2, по-добре от циклооксигеназа-1. Предпочита се съединенията да притежават IC_{50} на циклооксигеназа-2 по-малък от около $0.5 \mu M$ и, също така, да имат селективно съотношение на инхибиране на циклооксигеназа-2 по-голямо от това на циклооксигеназа-1 с поне 50, за предпочитане, поне 100. Дъже повече се предпочита, съединенията да притежават IC_{50} на циклооксигеназа-1, по-голям от около $1 \mu M$, като още повече се предпочита, по-голям от $20 \mu M$. Такава предпочитана селективност може да индикира способност за намаляване на появата на обичайни индуцирани от нестероидални противовъзпалителни лекарства странични реакции.

[0018] Фразата “терапевтично активен” служи за окачествяване на количеството на всяко лекарствено средство за използване в комбинирания терапия, с което ще се постигне подобряване в тежестта и честотата на появяване на странични ефекти в по-голяма степен, отколкото при лечение с всяко лекарствено средство поотделно, доколкото избягването на вредните странични ефекти обикновено се свързва с алтернативно лечение.

[0019] Фразата “комбинирана терапия”, с която се дефинира използването на инхибитор на циклооксигеназа-2 заедно с друго лекарствено средство, се отнася до последователно администриране на всяко лекарствено средство при даден режим, който осигурява благоприятни ефекти на лекарствената комбинация и, също така се отнася до съвместно едновременно администриране на тези лекарствени средства, например в единична капсула, съдържаща фиксирано съотношение на тези активни лекарствени средства, или в множество отделни капсули, съдържащи всяко лекарствено средство.

[0020] Терминът "прекурсор" се отнася до съединения, които са прекурсори на лекарства, които при администриране върху пациент и следващо абсорбиране, *in vivo* се превръщат в активни съставки при някой процес, като метаболизъм. Другите продукти на процеса на превръщане лесно се отделят от тялото. От по-предпочитаните прекурсори се получават продукти на процеса на превръщане, които обикновено се приемат за безопасни.

[0021] Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонилпропанамид или N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)сулфонил]пропанамид, тяхна натриева сол или тяхна фармацевтично приемлива сол.

Основни синтетични методи

[0022] Прекурсорите на инхибитора на циклооксигеназа-2, съгласно настоящото изобретение, могат да бъдат синтезирани по следните методи:

1. N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонилпропанамид:

а) третиране на N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонамид с подходящ ацилиращ агент, избран от групата, състояща се от анхидрид, киселинен хлорид, ацилимидазол или активен естер, в присъствие на база и подходящ разтворител и

б) изолиране на съединението посредством хроматография или кристализация.

2. N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)сулфонил]пропанамид, натриева сол:

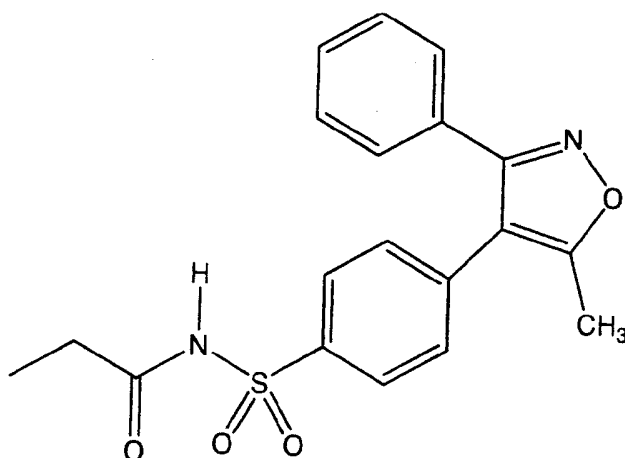
третиране на N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамид със силна натриева база, като натриев хидроксид.

[0023] Широка гама от разтворители може да бъде използвана достатъчно дълго, докато разтворителите не взаимодействат с добавената силна база, като предпочитани са етанол и тетрахидрофуран.

[0024] Следващите примери включват подробно описание на методите за получаване на N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамида или N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)сулфонил]пропанамида, натриева сол. Всички използвани части са тегловни и температурата е дадена в градуси по Целзий, ако не е посочено друго. NMR-спектрите на всички съединения са в съответствие с тяхната показана структура.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1



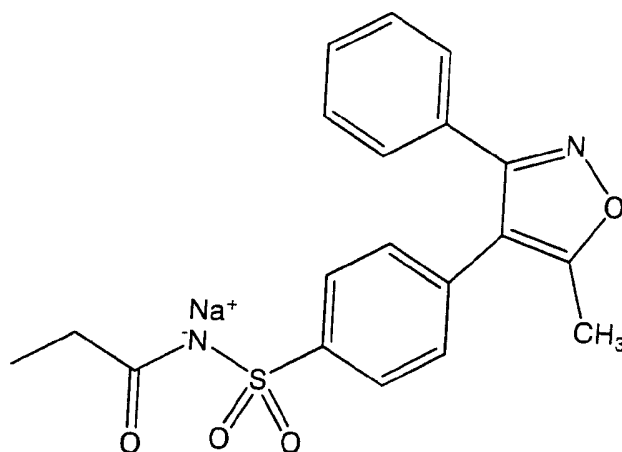
N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамида

[0025] Анхидрид на пропионовата киселина (9.39 mmol) и триетиламин (3.97 mmol) се прибавят към разтвор на 4-[5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил]бензенсулфонамида (3.31 mmol) и N,N-диметилпиридин (0.202 g) в сух тетрахидрофуран. След разбъркване в продължение на 18 часа при стайна температура реакционната смес се концентрира. Остатъкът се разтваря в етилацетат, промива се добре с 1N

солна киселина и разсол, суши се над безводен магнезиев сулфат и се концентрира до получаване на 1.0 g (81%) от желаня продукт като кристално вещество.

[0026] Т. т. 148.9-151.0°C. ¹H NMR (CDCl₃/300 MHz) 8.60 (brs, 1H), 8.04 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 7.38-7.31 (m, 7H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (q, 2H, *J*=7.2 Hz), 1.10 (t, 3H, *J*=7.2 Hz). FABLRMS *m/z* 371 (M+H). FABHRMS *m/z* 371.1049 (M+H), изчислено 371.1066. Елементен анализ: изчислено за C₁₉H₁₈N₂O₄S: C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56. Намерено: C, 61.52; H, 4.92; N, 7.53.

Пример 2



N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамид,
натриева сол

[0027] Смес на N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамид (Пример 1) (0.83 mmol) и натриев хидроксид (0.33 ml, 2.5N) в етанол се концентрират до сухо. Остатъкът се разтваря в етанол и отново се концентрира. Остатъкът се суши под вакуум до получаване на 0.32 g (97%) кристален продукт.

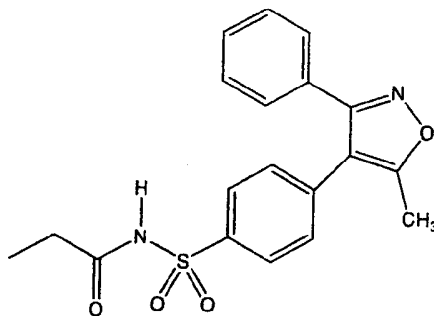
[0028] Т.т. 271.9-272.7°C. ¹H NMR (D₂O/300 MHz) 7.57 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.30-6.90 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (q, 2H, *J*=7.8 Hz), 0.83 (t, 3H, *J*=7.8 Hz). FABLRMS *m/z* 393 (M+H). Елементен анализ: изчислено за C₁₉H₁₇N₂O₄SNa: C, 58.61; H, 4.37; N, 7.14. Намерено: C, 57.92; H, 4.53; N, 6.95.

24.11.05

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на парекоксиб, N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамид, съединение с

Формула:



характеризиращ се с това, че включва взаимодействие на [4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)бензенсулфонамид с ацилиращ агент в присъствие на база и разтворител.

2. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че ацилиращият агент е избран между анхидриди, киселинни хлориди, ацилимидазоли и активни естери на пропионова киселина.

3. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че ацилиращият агент е пропионов анхидрид.

4. Метод, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че разтворителят е тетраhydroфуран.

5. Метод за получаване на парекоксиб, N-[[4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)фенил]сулфонил]пропанамид, или негова фармацевтично приемлива сол, характеризиращ се с това, че включва получаване на bis(N-ацилиран)сулфонамид посредством взаимодействие на [4-(5-метил-3-фенилизоксазол-4-ил)бензенсулфонамид с излишък от анхидрид, киселинен хлорид или карбамилхлорид, в присъствие на третична аминна база и третиране на споменатия bis(N-ацилиран)сулфонамид с около два еквивалента силна база до получаване на солта.

24.02.05¹²

6. Метод, съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че анхидридът или киселинният хлорид е пропионов анхидрид или пропионилхлорид.

7. Метод, съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че третичната аминна база е триетиламин или N,N-диметилпиридин.

8. Метод, съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че разтворителят е тетраhydroфуран.

9. Метод, съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че силната база е натриев хидроксид.