

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200510006228.2

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100558356C

[22] 申请日 1997. 10. 14

[21] 申请号 200510006228.2

分案原申请号 97198754.8

[30] 优先权

[32] 1996. 10. 15 [33] US [31] 60/028494

[73] 专利权人 G. D. 瑟尔公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 K·塞伯特 J·马斯菲尔雷

G·B·戈登

[56] 参考文献

US5563165A 1996. 10. 8

US5434178A 1995. 7. 18

审查员 杜文华

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

权利要求书 2 页 说明书 24 页

[54] 发明名称

应用环加氧酶-2 抑制剂治疗和预防肿瘤形成的方法

[57] 摘要

这一发明涉及在预防和治疗肿瘤形成中环加氧酶-2 抑制剂或其衍生物的用途。特别是本发明描述了在受试者中预防和治疗上皮细胞肿瘤形成的方法, 所述方法包括用治疗学上有效量的式 I 化合物(其中 A、R²和 R³如说明书中所述)治疗受试者。

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者肿瘤形成的药物中的用途, 所述肿瘤选自产生前列腺素或表达环加氧酶的鼠 Lewis 肺癌和人前列腺癌,

其中所述化合物选自下面的化合物和它们药学上可接受的盐:

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[5-(4-甲苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺; 和

4-[5-(4-(N,N-二甲基氨基)苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是 4-[5-(4-甲苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是 4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺, 或其药学上可接受的盐。

5. 一种化合物或其药学上可接受的盐在制备预防需要预防肿瘤

形成的受试者的选自下列肿瘤形成的药物中的用途：产生前列腺素或表达环加氧酶的鼠 Lewis 肺癌和人前列腺癌，

其中所述化合物选自下列的化合物和它们药学上可接受的盐：

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；
4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；和
4-[5-(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

6. 权利要求 5 的用途，其中所述化合物是 4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺，或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 5 的用途，其中所述化合物是 4-[5-(4-氯代苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺，或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求 5 的用途，其中所述化合物是 4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺，或其药学上可接受的盐。

应用环加氧酶-2 抑制剂治疗和 预防肿瘤形成的方法

本申请是申请号为 97198754.8(国际申请号为 PCT/US97/ 18670)、申请日为 1997 年 10 月 14 日的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

这项发明涉及肿瘤形成的预防和治疗领域。更具体地说, 这项发明涉及应用环加氧酶-2 抑制剂或其衍生物预防和治疗肿瘤形成。

背景技术

前列腺素在炎症过程中起主要的作用, 并且前列腺素的产生, 尤其是 PGG_2 , PGH_2 和 PGE_2 产生的抑制已是抗炎药物发现的共同目标。然而, 在减轻与炎症过程有关的前列腺素诱导的疼痛和肿胀中有效的普通非甾体类抗炎药物(NSAID's)也影响与炎症过程无关的其他的前列腺素调节过程。因此, 大剂量使用最常用的 NSAID's 能产生严重的副作用, 包括威胁生命的溃疡, 结果限制了它们的治疗潜力。对 NSAID's 可选择的是使用皮质类固醇类, 它也产生不利的作用, 尤其是涉及到长期治疗时。

已发现 NSAID's 通过抑制人类花生四烯酸/前列腺素路径中的酶来抑制前列腺素的产生, 包括环加氧酶(COX)。与炎症有关的一种可诱导的酶(命名为“环加氧酶-2(COX-2)”或“前列腺素 G/H 合酶 II”)的新近发现提供了一个可行的抑制目标, 其能更有效地减轻炎症并且产生较少、较轻的不需要的副作用。

选择性地抑制环加氧酶-2 的化合物已被描述于美国专利号 5380738、 5344991、 5393790、 5434178、 5474995、 5510368 和 WO 文件(documents) WO 96/06840、 WO 96/03388、 WO 96/03387、 WO 96/25405、 WO 95/15316、 WO 94/15932、 WO 94/27980、 WO 95/00501、 WO 94/13635、 WO 94/20480 和 WO

94/26731 中。

肿瘤的疾病状态是严重的并且是常常威胁到生命的疾病。这些以快速增殖的细胞生长为特征的肿瘤疾病，一直是全球范围研究的课题，其努力方向为在治疗此类疾病中有效的治疗药剂的鉴定。有效的治疗药剂延长病人的存活期(survivability)、抑制与肿瘤有关的快速增殖的细胞生长、或导致肿瘤的消退。在这一领域中的研究主要集中在鉴定对人和其他哺乳动物有治疗效果的药剂。

近来，在肿瘤疾病中已观察到 COX-2 的存在。见 Masanobu Oshima 等(细胞, 87, 803-809 (1996))和 Michelle Parret 等(国际肿瘤学杂志, 10, 503-507 (1997))。

[吡唑-1-基]苯磺酰胺已被描述为环加氧酶-2 抑制剂并且在炎症、关节炎及疼痛的治疗中已显现出希望，在临床前期和临床试验中具有极小的副作用。在美国专利号 5466823 中已描述了它们在预防结肠癌方面的应用。然而，它们在治疗结肠癌或治疗或预防其它肿瘤形式方面以前尚未见有描述。

本发明目的在于应用环加氧酶-2 抑制剂治疗和预防肿瘤形成。一种选择性的环加氧酶-2 抑制剂和其它肿瘤药剂的联合治疗产生协同作用或者通过减少疗效所需的引起副作用的药剂的浓度，选择性地减少与化学治疗有关的毒副作用。

本发明详述

本发明提供了一种治疗和预防肿瘤形成的方法，在需要这种治疗或预防的受试者中产生前列腺素，所述方法包括用治疗有效量的环加氧酶-2 抑制剂或其衍生物治疗受试者。

术语“治疗”包括肿瘤生长、扩散或转移的部分或全部的抑制，以及肿瘤细胞的部分或全部的破坏。

术语“预防”包括在危险个体中既预防临床上明显的肿瘤完全形成的发生，也防止临床前明显的肿瘤形成阶段的发生。根据这一定义，

也包括了癌细胞发生的预防或者防止或逆转癌前细胞转化为癌细胞的进程。该定义还包括那些有发生肿瘤危险的个体的预防性治疗。

术语“治疗学上有效的”意指达到改善疾病严重程度目的的每种药剂的量和每种药剂本身的治疗发生的频率，而避免通常与选择的治疗有关的不利的副作用。

对于治疗目的的术语“受试者”包括患有任何一种已知肿瘤的任何人类或哺乳动物受试者，优选人类受试者。对于预防的方法，受试者是任何人或动物受试者，并且优选面临获得源于上皮细胞肿瘤形成危险的人类受试者。受试者可以为由于暴露于致癌剂而有危险者，具有肿瘤形成遗传易感者等。

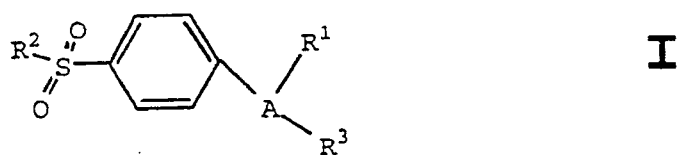
术语“肿瘤形成”包括产生前列腺素或表达环加氧酶的肿瘤形成，包括良性和恶性肿瘤、瘤和息肉。

在上述方法中，产生前列腺素的肿瘤包括脑癌、骨癌、来源于上皮细胞的肿瘤(上皮癌)如基底细胞癌、腺癌、胃肠癌如唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌和胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌，如鳞状细胞和基底细胞癌、前列腺癌、肾细胞癌、以及其它已知的影响全身上皮细胞的癌症。优选地，肿瘤选自胃肠癌、肝癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌、乳腺癌和皮肤癌、如鳞状细胞和基底细胞癌。COX-2抑制剂也能用于治疗放射治疗产生的纤维化。所述方法能用于治疗具有腺瘤性息肉，包括那些有家族性腺癌息肉病(FAP)的受试者。此外，该方法还能用于在有FAP危险的病人中预防息肉的形成。

在来源于上皮细胞的肿瘤的预防和治疗中花生四烯酸代谢中环氧加酶路径的抑制剂可以通过多种机制抑制酶的活性。例如，用于此处描述的方法中的抑制剂可以作为一种酶的作用物直接阻断酶的活性。环加氧酶-2选择性抑制剂的应用大大有利于将胃的副作用减至最低，该副作用可发生于非选择性的NSAID's治疗，尤其是长期预防性治疗时。

术语“环加氧酶-2 抑制剂”表示一种化合物能够抑制环加氧酶-2，而没有明显的环加氧酶-1 的抑制。优选其包括具有低于约 0.2 μ M 的环加氧酶-2 IC₅₀，并且也具有环加氧酶-2 抑制对环加氧酶-1 抑制的选择性比率至少为 50，更优选至少为 100 的化合物。更优选所述化合物具有大于约 1 μ M，并且更优选大于 10 μ M 的环加氧酶-1 IC₅₀。吡唑能够由描述于 WO 95/15316、WO 95/15315 和 WO 96/03385 中的方法制备。噻吩类似物能够由描述于 WO 95/00501 和 WO 94/15932 中的方法制备。噁唑(oxazoles)能由描述于 PCT 文件 WO 95/00501 和 WO 94/27980 中的方法制备。异噁唑能由描述于 WO 96/25405 中的方法制备。咪唑能由描述于 WO 96/03388 和 WO 96/03387 中的方法制备。环戊烯环加氧酶-2 抑制剂能由描述于美国专利号 5344991 和 WO 95/00501 中的方法制备。三苯基化合物能由描述于 WO 96/16934 中的方法制备。噻唑化合物能由描述于 WO 96/03392 中的方法制备。吡啶化合物能由描述于 WO 96/24584 和 WO 96/24585 中的方法制备。

此处提供的方法涉及在肿瘤形成的预防和治疗中环加氧酶-2 抑制剂或其衍生物的应用。在优选的实施方案中，环加氧酶-2 化合物选自式 I 的化合物或其药学上可接受的盐：



其中 A 是选自部分不饱和的或不饱和的杂环基和部分不饱和的或不饱和的碳环的取代基；

其中 R¹ 是选自杂环基、环烷基、环烯基和芳基的至少一个取代基，其中 R¹ 在可取代的位置上任选由一个或多个选自下列的基团取代：烷基、卤代烷基、氰基、羧基、烷氧基羰基、羟基、羟烷基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、芳氨基、硝基、烷氧基烷基、烷基亚磺酰基、卤代、烷氧基和烷基硫代。

其中 R^2 是甲基或氨基; 以及 R^3 是一个选自下列的基团: 氢 (hydrido)、卤代、烷基、链烯基、炔基、氧基、氰基、羧基、氰基烷基、杂环氧基、烷氧基、烷基硫代、烷基羰基、环烷基、芳基、卤代烷基、杂环基、环烯基、芳烷基、杂环烷基、酰基、烷基硫代烷基、羟烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、芳链烯基、烷氧基烷基、芳基硫代烷基、芳氧基烷基、芳烷基硫代烷基、芳烷氧基烷基、烷氧基芳烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、氨基羰基、氨基羰基烷基、烷基氨基羰基、N-芳基氨基羰基、N-烷基-N-芳基氨基羰基、烷基氨基羰基烷基、羧基烷基、烷基氨基、N-芳基氨基、N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳烷基氨基、N-烷基-N-芳基氨基、氨基烷基、烷基氨基烷基、N-芳基氨基烷基、N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳烷基氨基烷基、N-烷基-N-芳基氨基烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳硫基、芳烷基硫代、烷基亚硫酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、N-芳基氨基磺酰基、芳磺酰基、N-烷基-N-芳基氨基磺酰基。

优选的一类抑制环加氧酶-2 的化合物包含式 I 的化合物或其药学可接受的盐, 其中 A 选自 5-或 6-元部分不饱和的杂环基、5-或 6-元不饱和杂环基、9-或 10-元不饱和稠合杂环基、低级环烯基和苯基, 其中 R^1 选自 5-和 6-元杂环基、低级环烷基、低级环烯基和选自苯基、联苯基和萘基的芳基, 其中 R^1 在可取代的位置上任选由一个或多个选自下列的基团取代: 低级烷基、低级卤代烷基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、羟基、低级羟烷基、低级卤代烷氧基、氨基、低级烷基氨基、苯氨基、低级烷氧基烷基、低级烷基亚硫酰基、卤、低级烷氧基和低级烷基硫代, 其中 R^2 是甲基或氨基; 并且其中 R^3 是选自下列的基团: 氢、氧基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级羧基烷基、低级氰基烷基、卤、低级烷基、低级烷氧基、低级环烷基、苯基、低级卤代烷基、5-或 6-元杂环基、低级羟烷基、低级芳烷基、酰基、苯基羰基、低级烷氧基烷基、5-或 6-元杂芳氧基、氨基羰基、低级烷基氨基羰基、低级烷基氨基、低级氨基烷基、低级烷基氨基烷基、苯氧基和低级芳

烷氧基。

更优选的一类抑制环加氧酶-2 的化合物包含式 I 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 A 选自噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、二氢呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、异噻唑基、苯并呋喃基、环戊烯基、环戊二烯基、苯基和吡啶基，其中 R^1 选自在可取代的位置上由一个或多个甲基任选取代的吡啶基，在可取代的位置上任选由一个或多个选自下列的基团取代的苯基：甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、羧基、甲酯基、乙酯基、羟基、羟甲基、三氟甲氧基、氨基、N-甲基氨基、N,N-二甲氨基、N-乙氧基、N,N-二丙氨基、N-丁氨基、N-甲基-N-乙氨基、苯基氨基、甲氧基甲基、甲基亚硫酰基、氟代、氯代、溴代、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正-丁氧基、戊氧基和甲硫基，其中 R^2 是甲基或氨基；并且其中 R^3 选自：氢、氧基、氰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、羧丙基、羧甲基、羧乙基、氰基甲基、氟代、氯代、溴代、甲基、乙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟乙基、二氟丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、正-丁氧基、戊氧基、环己基、苯基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、呋喃基、吡嗪基、羟甲基、羟丙基、苄基、甲酰基、苯基羰基、甲氧基甲基、呋喃甲氧基、氨基羰基、N-甲基氨基羰基、N,N-二甲氨基羰基、N,N-二甲氨基、N-乙氨基、N,N-二丙氨基、N-丁氨基、N-甲基-N-乙氨基、氨基甲基、N,N-二甲氨基甲基、N-甲基-N-乙氨基甲基、苄氧基和苯氧基。

在式 I 中特别重要的一族特殊化合物包含如下的化合物和其药学上可接受的盐：

- 5-(4-氟苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)吡唑；
- 4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-1-苯基-3-(三氟甲基)吡唑；
- 4-(5-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺；

4-(3,5-双(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(4-氯苯基)-3-苯基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(3,5-双(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(4-氯苯基)-3-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(4-氯苯基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(5-(4-氯苯基)-3-(5-氯-2-噻吩基)-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-(4-氯-3,5-二苯基-1H-吡唑-1-基)苯磺酰胺;
4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-甲基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[4-氯-5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[3-氯基-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[4-氯-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-氯苯基)-3-(羟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
5-(4-氯苯基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]螺[2,4]庚-5-烯;
4-[6-(4-氯苯基)螺[2,4]庚-5-烯-5-基]苯磺酰胺;
6-(4-氯苯基)-7-[4-(甲磺酰基)苯基]螺[3,4]辛-6-烯;
5-(3-氯-4-甲氧基苯基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]螺[2,4]庚-5-烯;

4-[6-(3-氯-4-甲氧基苯基)螺[2,4]庚-5-烯-5-基]苯磺酰胺;
5-(3,5-二氯-4-甲氧基苯基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]螺[2,4]庚-5-烯;
5-(3-氯-4-氟苯基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]螺[2,4]庚-5-烯;
4-[6-(3,4-二氯苯基)螺[2.4]庚-5-烯-5-基]苯磺酰胺;
2-(3-氯-4-氟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲磺酰基苯基)噻唑;
2-(2-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-甲磺酰基苯基)噻唑;
5-(4-氟苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2-甲基噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲磺酰基苯基)-2-三氟甲基噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲磺酰基苯基)-2-(2-噻吩基)噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲磺酰基苯基)-2-苄基氨基噻唑;
4-(4-氟苯基)-5-(4-甲磺酰基苯基)-2-(1-丙氨基)噻唑;
2-[(3,5-二氯苯氧基)甲基]-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]噻唑;
5-(4-氟苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2-三氟甲基噻唑;
1-甲磺酰基-4-[1,1-二甲基-4-(4-氟苯基)环戊-2,4-二烯-3-基]苯;
4-[4-(4-氟苯基)-1,1-二甲基环戊-2,4-二烯-3-基]苯磺酰胺;
5-(4-氟苯基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]螺[2.4]庚-4,6-二烯;
4-[6-(4-氟苯基)螺[2.4]庚-4,6-二烯-5-基]苯磺酰胺;
6-(4-氟苯基)-2-甲氧基-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-吡啶-3-腈;
2-溴代-6-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-吡啶-3-腈;
6-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-苯基-吡啶-3-腈;
4-[2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[2-(2-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1-氢-咪唑-1-基]苯磺酰胺;
3-[1-4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶;
2-[1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶;
2-甲基-4-[1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡

啉;

2-甲基-6-[1-[4-(甲磺酰基)苯基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡

啉;

4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

2-(3,4-二氟苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;

4-[2-(4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

2-(4-氯苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-甲基-1H-咪唑;

2-(4-氯苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-苯基-1H-咪唑;

2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-1H-咪唑;

2-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;

1-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-苯基-4-三氟甲基-1H-咪唑;

2-(4-甲基苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑;

4-[2-(3-氯-4-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

2-(3-氟-5-甲基苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-1H-咪唑;

4-[2-(3-氟-5-甲基苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

2-(3-甲基苯基)-1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑;

4-[2-(3-甲基苯基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

1-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-(3-氯苯基)-4-三氟甲基-1H-咪唑;

4-[2-(3-氯苯基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[2-苯基-4-三氟甲基-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

4-[2-(4-甲氧基-3-氯苯基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;

1-烯丙基-4-(4-氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啉;

4-[1-乙基-4-(4-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啉-3-基]苯磺酰胺;

N-苯基-[4-(4-氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啉-1-基]乙酰胺;

[4-(4-氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啉-1-基]

乙酸乙酯;

4-(4-氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-1-(2-苯乙基)-1H-吡唑;

4-(4-氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-1-(2-苯乙基)-5-(三氟甲基)吡唑;

1-乙基-4-(4-氟苯基)-3-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑;

5-(4-氟苯基)-4-(4-甲磺酰基苯基)-2-三氟甲基-1H-咪唑;

4-[4-(甲磺酰基)苯基]-5-(2-硫苯基)-2-(三氟甲基)-1H-咪唑;

5-(4-氟苯基)-2-甲氧基-4-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-(三氟甲基)吡啶;

2-乙氧基-5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-(三氟甲基)吡啶;

5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-(2-丙炔氧基)-6-(三氟甲基)吡啶;

2-溴-5-(4-氟苯基)-4-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-(三氟甲基)吡啶;

4-[2-(3-氯-4-甲氧基苯基)-4,5-二氟苯基]苯磺酰胺;

1-(4-氟苯基)-2-[4-(甲磺酰基)苯基]苯;

5-二氟甲基-4-(4-甲磺酰基苯基)-3-苯基异噁唑;

4-[3-乙基-5-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

4-[5-二氟甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

4-[5-羟甲基-3-苯基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

4-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]苯磺酰胺;

1-[2-(4-氟苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

1-[2-(4-氟-2-甲苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

1-[2-(4-氯苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

1-[2-(2,4-二氯苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

1-[2-(4-三氟甲基苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

1-[2-(4-甲硫基苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

1-[2-(4-氟苯基)-4,4-二甲环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;

4-[2-(4-氟苯基)-4,4-二甲环戊烯-1-基]苯磺酰胺;

1-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;
4-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲环戊烯-1-基]苯磺酰胺;
4-[2-(4-氟苯基)环戊烯-1-基]苯磺酰胺;
4-[2-(4-氯苯基)环戊烯-1-基]苯磺酰胺;
1-[2-(4-甲氧基苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;
1-[2-(2,3-二氟苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;
4-[2-(3-氟-4-甲氧基苯基)环戊烯-1-基]苯磺酰胺;
1-[2-(3-氯-4-甲氧基苯基)环戊烯-1-基]-4-(甲磺酰基)苯;
4-[2-(3-氯-4-氟苯基)环戊烯-1-基]苯磺酰胺;
4-[2-(2-甲基吡啶-5-基)环戊烯-1-基]苯磺酰胺;
2-[4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]噁唑-2-基]-2-苄基-乙酸乙酯;
2-[4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]噁唑-2-基]乙酸;
2-(叔丁基)-4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]噁唑;
4-(4-氟苯基)-5-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-苄基噁唑;
4-(4-氟苯基)-2-甲基-5-[4-(甲磺酰基)苯基]噁唑;和
4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-三氟甲基-4-噁唑基]苯磺酰胺。

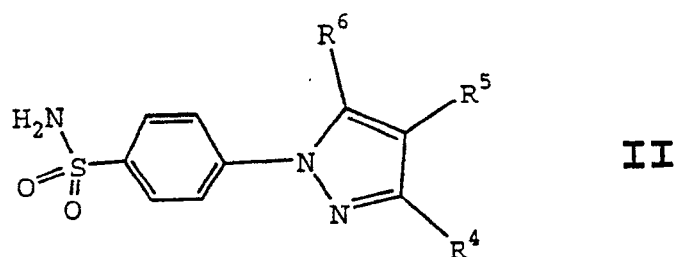
在式 I 中更为特别重要的一类特殊化合物包括如下的化合物和其药学上可接受的盐:

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-甲苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
3-[1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶;
2-甲基-5-[1-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-三氟甲基-1H-咪唑-2-基]吡啶;
4-[2-(5-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-甲基-3-苄基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
4-[5-羟甲基-3-苄基异噁唑-4-基]苯磺酰胺;
[2-三氟甲基-5-(3,4-二氟苯基)-4-噁唑基]苯磺酰胺;

4-[2-甲基-4-苯基-5-噁唑基]苯磺酰胺；及

4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-三氟甲基]-4-噁唑基]苯磺酰胺。

环加氧酶-2 抑制剂的亚类选自 WO 95/15316 的化合物。优选地，环加氧酶-2 抑制剂选自式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或衍生物：



其中 R^4 是低级卤代烷基；其中 R^5 是氢；并且其中 R^6 是在可取代的位置上任选由一个或多个选自下列基团取代的苯基：卤代、低级烷基硫代、低级烷磺酰基、氰基、硝基、低级卤代烷基、低级烷基、羟基、低级链烯基、低级羟烷基、羧基、低级环烷基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、低级烷氧基羰基、氨基羰基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氨磺酰基、五或六元杂环和氨基。

在式 II 中特别重要的一族特殊化合物包括如下的化合物和其药学上可接受的盐及衍生物：

4-[5-(4-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-(4-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-(4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[5-(4-甲苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-苯基-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺；

4-[3-(二氟甲基)-5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
和
4-[5-(4-(N,N-二甲氨基)苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

在式II中更为特别重要的一族特殊化合物包括如下的化合物和其药学上可接受的盐或衍生物:

4-[5-(4-甲基苯基)-3-三氟甲基)-1-氢-吡唑-1-基]苯磺酰胺;
4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺; 及
4-[5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺。

衍生物意指包括任何结构上与环加氧酶-2抑制剂有关的或具有实质上相当的生物学活性的化合物。作为实施例, 这种抑制剂可以包括(但不限于)其药物前体。

在本发明方法中使用的化合物可以以自由碱的形式或其药学上可接受的酸加成盐的形式存在。术语“药学上可接受的盐”包括通常用于形成碱金属盐和形成自由酸或自由碱的加成盐的盐。所述盐的性质并不重要, 条件为它是药学上可接受的。式I化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。这种无机酸的实例是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。合适的有机酸可以选自脂族酸、环脂族酸、芳香酸、芳脂族酸、杂环酸、羧酸和磺酸类的有机酸, 其实例是甲酸、乙酸、丙酸琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、氨基葡萄糖、mesylic、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、环己氨基磺酸、硬脂酸、algenic、 β -羟丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。式I化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和

锌制成的金属盐或由氯普鲁卡因(chloroprocaine)、胆碱、N,N'-二苄基乙烯二胺、二乙醇胺、1,2-乙二胺、麦格鲁明(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。所有这些盐均可以用常规的方法由相应的式 I 化合物经反应来制备,例如,使合适的酸或碱与式 I 的化合物反应。

生物学评价

环加氧酶-2 抑制剂作为抗肿瘤药剂的效能取决于下列模型:

鼠 Lewis 肺癌模型

将 Lewis 肺癌植入雄性 C57 BL/6 小鼠的足垫皮下。小鼠随后用 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺治疗。所述药物以 6mg/kg/日在饮水中供药。一种非选择性的 COX-1/COX-2 抑制剂消炎痛也在这种模型中试验。该药以每日 2mg/kg 的最大耐受剂量在饮水中供给。总共 10 只小鼠/化合物被试验。肿瘤体积用体积测量器一周测定两次。在癌细胞注射后 32 天检测这些化合物对肿瘤生长的效果,如表 1 中所表明的。由计算与对照组相比的肿瘤大小的差异来计算%抑制值。

表 1

肿瘤体积(32 天)

治疗	% 抑制
溶媒/对照	0.00
COX-2 抑制剂	70.86
消炎痛	62.90

人前列腺癌细胞肿瘤

获得(ATCC)两种人前列腺癌细胞系(PC-3 和 LN CaP)以检定在治疗模型中环加氧酶-2 抑制剂对抑制肿瘤生长的效用。此外, LN CaP 细胞在裸鼠体内生长时还分泌前列腺血清抗原(PSA)。

PC-3

将在 RPMI 1640 培养基中的 PC-3 细胞(10^6 细胞/0.2ml 30%母胶(matrigel))注射在裸鼠背部。在第 28 天, 给予 COX-2 抑制剂 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺(在水中, 每天 20mg/kg)。45 天后, 测定 PGE_2 和 TXB_2 。COX-2 抑制剂抑制肿瘤生长达 55 %。在用 COX-2 抑制剂治疗的动物中 PGE_2 和 TXB_2 水平减低 80-90%。

LNCaP

与 PC-3 中的结果相似, 在 58 天时, COX-2 抑制剂 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺在饮水中以相当于每天 6mg/kg 的剂量抑制肿瘤生长达 55 %。用蛋白质印迹法判断, PSA 水平减低约 50 %。

其它

细胞系: 下列细胞系可以使用: 典型的小细胞肺癌(SCLC)细胞系 NCI-H209, NCI-H345 和 NCI-H510; 变异 SCLC 细胞系 NCI-N417 和 NCI-H82; 大细胞癌细胞系 NCI-H1155; 腺癌细胞系 NCI-H23; 和 支气管肺泡癌细胞系 A549, 乳腺癌细胞系 MCF-7 (American Type Tissue Culture Rockville MD; ATCC)和结肠癌细胞系如 NCI-H630 (ATCC), HT29, SW 948, HCA-7 以及其它能在体内或体外试验的(细胞系)。所有细胞均能在 RPMI-1640(补充 5 % 胎牛血清(FBS)、青霉素和链霉素(Gibco, Grand Island, NY))中生长, 并且在 5 % CO_2 气体中于 37 $^{\circ}\text{C}$ 维持生长。所有细胞系均没有支原体污染。

生长研究: 一种半自动比色分析的改良法(Promega Cell Titer 96[®], Promega Madison, WI), MTT 法[Nakanishi, 等. Exper Call Biol. 56, 74-85 (1988)]被应用, 其是基于由分光光度计(540nm)测定肿瘤细胞所

致四唑鎓化合物的减少来测定细胞数量的。所有的分析在 RPMI-1640 培养基加 ~ 10 克/毫升转铁蛋白, ~ 5 克/毫升胰岛素和硒中进行 (Sigma Chemicals, St. Louis, MO)。接种细胞浓度为 ~ 2×10^4 细胞/孔, 并且使细胞生长 5 天, 每一个实验以平均光密度报告以作为本底 +/- 标准差的校正。所述环加氧酶-2 抑制剂在 20 毫克/公斤的剂量时, 应具有抑制癌细胞系生长的活性。

用基本按 Grubbs 等描述的原料, 试剂和操作程序建立了小鼠膀胱癌模型 [Anticancer Res. 13, 33-36 (1993 年)]。环加氧酶-2 抑制剂在 20 毫克/公斤的剂量时应具备活性。

用基本按 Grubbs 等描述的原料、试剂和操作程序建立了大鼠乳癌模型 [Anticancer Res., 15, 709-16 (1995 年)]。环加氧酶-2 抑制剂在 20 毫克/公斤的剂量时应具备活性。

用基本按 Arbeit 等描述的原料、试剂和操作程序建立了小鼠宫颈癌和阴道癌发生的模型 [Proc. Acad. Sci. USA., 93, 2930-35 (1996 年)]。环加氧酶-2 抑制剂在 20 毫克/公斤的剂量时应具备活性。

用基本按 Shiff 等描述的原料、试剂和操作程序建立了结肠腺癌细胞模型 [J. Clin. Invest., 96, 491-503 (1995 年)]。在 20 毫克/公斤的剂量时, 环加氧酶-2 抑制剂应具备活性。另参见 Masahiko Tsujii 等 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 3336-3340, 1997 年)。

小结, 环加氧酶-2 抑制剂在几种动物癌症模型中可降低肿瘤生长。

环加氧酶-2 和其它抗肿瘤试剂的联合治疗

将从 C57BL/6 小鼠携带的浆液(brei)中制备的路易斯肺癌细胞 (2.5×10^6 细胞)皮下注射入小鼠的后腿中, COX-2 抑制剂, 4-[5-(4-氯苯基)-3-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基]苯磺酰胺每周两次通过管饲法给予 6 和 20 毫克/公斤两个剂量组, 每组 10 只小鼠。环磷酰胺(CTX)在肿瘤植入后的第 5, 7 和 9 天以 50 毫克/公斤的剂量注入小鼠, 在所

述研究中测量肿瘤的体积。在第26天处死动物，所述试验的结果总结在表2中，其抑制百分率如上述计算。

表2
肿瘤体积(22天)

治疗	抑制百分率
媒介物	0
COX-2 抑制剂(6 毫克/公斤)	0
COX-2 抑制剂(20 毫克/公斤)	54
CTX(50 毫克/公斤)	57
CTX+COX-2 抑制剂(6 毫克/公斤)	69
CTX+COX-2 抑制剂(20 毫克/公斤)	77

所述实验的结果表明 COX-2 抑制剂和细胞毒性剂的联合对它们各自的抑制肿瘤生长的能力产生了叠加作用。

本发明的所述活性化合物可以按本领域技术人员已知的任何合适的途径给予，优选适合这种途径的药用组合物的形式，和对治疗预期有效的剂量。例如，所述活性化合物和组合物可以口服、血管内、腹腔内、鼻内、支气管内、皮下、肌肉或局部(包括气雾剂)给药。

本发明的给药既可以为预防也可以为治疗目的。此处使用的方法和组合物可以单独使用或与在肿瘤的预防或治疗中本领域技术人员已知的另外的治疗联合使用。换言之，此处描述的方法和组合物可以用作联合治疗。作为实施例，环加氧酶-2 抑制剂可以单独给药或者与其它抗肿瘤药剂或其它生长抑制剂或其它药物或营养素联合给药。

在商业应用中，临床评价和临床前开发中有大量的抗肿瘤药剂可使用，其能被选择与化疗药物联合来治疗肿瘤。此类抗肿瘤药剂分为几个主要类型，即，抗生素类药、烷化剂、抗代谢剂、激素药、免疫制剂、干扰素类药和各种其它的药剂。另外，其它抗肿瘤药剂，如金属基质蛋白酶(MMP)、SOD 模拟物(mimics)或 $\alpha_v\beta_3$ 抑制剂可选择使

用。

可与选择性的环加氧酶-2抑制剂联合使用的第一类抗肿瘤药剂包括抗代谢类抗肿瘤剂。合适的抗代谢抗肿瘤药剂可以选自 5-Fu-血纤维蛋白原、acanthifolic acid、氨基噻二唑、血瑞夸尔钠(brequinar sodium)、5-氟脲嘧啶、Ciba-Geigy CGP-30694、环戊基胞嘧啶、磷酸阿糖胞苷硬脂酸盐、阿糖胞苷共轭物、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、地查枸林(dezaguanine)、二脱氧胞苷、二脱氧鸟苷、didox、Yoshitomi DMDC、多西氟尿啶、Wellcome EHNA、Merck & Co. EX-105、fazarabine、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、N-(2'-呋喃烷基)-5-氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、异丙基 pyrrolizine、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、methobenzaprim、甲氧蝶呤、Wellcome MZPES、norsperinidine、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、Warner-Lambert PALA、pentostatin、piritrexim、脱氧助间型霉素(plicamycine)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC-788、硫鸟嘌呤、磺噻夫宁(tiazofurin)、Erbamont TIF、曲美沙特、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、Taiho UFT 和优你生(uricytin)。

可与选择性的环加氧酶-2抑制剂联合使用的第二类抗肿瘤药剂包括烷化剂类抗肿瘤剂。合适的烷化剂类抗肿瘤剂可以选用 Shionogi 254-S、醛-磷酸胺类似物、六甲密胺、阿那西戎(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、bestrabucil、布朵替坦(budotitane)、Wakunaga CA-102、碳铂、卡氮芥、Chinoïn-139、Chinoïn-153、瘤可宁、顺铂、环磷酸胺、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、cyplatate、Degussa D-19-384、Suminoto DACHP(Myrr) 2、二苯基螺氮芥(dihphenylspiromustine)、二铂细胞抑制剂、Erba 偏端霉素衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI E09、依木斯丁(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌氮芥磷酸钠、福替目丁、Unimed G-6-M、Chinoïn GYKI-17230、hepsul-fam、异环磷酸胺、异丙氮铂(iproplatin)、环己

亚硝脲、麦磺磷芥(mafosfamide)、二溴卫矛醇、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、己草铂胺(oxaliplatin)、Upjohn PCNU、松龙苯芥、Proter PTT-119、雷尼司啉、司莫司汀、Smithkline SK & F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺旋氮芥、Tonabe Seiyaku TA-077、塔罗氮芥(tauromustine)、泰莫佐罗(temozolomide)、台罗西隆(teroxirone)、四氯己铂胺(tetraplatin)和 trimelamol。

可与选择性的环加氧酶-2抑制剂联合使用的第三类抗肿瘤药剂包括抗生素类抗肿瘤剂。合适的抗生素类抗肿瘤剂可以选自 Taiho 4181-A、阿克拉霉素、更生霉素、actinoplanone、Erbamont ADR-456、aerophysinin 衍生物、Ajinomoto AN-201-II、Ajinomoto AN-3、Nippon Soda anisomycins、蒽环霉素(anthracycline)、azinomycin-A、bisucaberin、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BMY-25551、Bristol-Myers BMY-26605、Bristol-Myers BMY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、博来霉素硫酸盐、薯司他丁-1、Taiho C-1027、caliche mycin、chromoximycin、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89 -A1、Kyowa Hakko DC 92 -B、蒽环霉素 B (ditrisarubicin B)、shiongi DOB-41、阿霉素、阿霉素-纤维蛋白原、elsamicin-A、表阿霉素(epirubicin)、erbstatin、去羟阿霉素、esperamicin-AI、esperamicin-A1b、Erbamont FCE-21954、Fujisawa FK-973、fostriecin、Fujisawa FR-900482、滑行菌素、gregatin-A、grincamycin、herbimycin、去甲柔毛霉素(idarubicin)、月亮霉素、kazusamycin、kesarirhodins、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko TK-5432、Kyowa Hakko TK-5594、Kyowa Hakko TK-6149、American Cyanamid LL-D 49194、Meiji Seika ME 2303、美洛格端(menogaril)、自力霉素(mitomycin)、

米托蒽醌(mitoxantrone)、Smithkline M-TAG、neoenactin、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、噁溶菌素、oxaunomycin、匹来霉素(peplomycin)、pilatin、吡喃阿霉素、porothramycin、pyrindamycin A、Tobishi RA-I、雷帕霉素(rapamycin)、rhizoxin、rodorubicin、sibanomicin、siwenmycin、Sumitomo SM-5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、sorangicin-A、稀疏霉素、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、斯堡霉素 B、Taiho 4181-2、他利霉素(talisomycin)、Takeda TAN-868A、terpentecin、thrazine、tricozarin A、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024 和佐柔比星。

可与选择性的环加氧酶-2抑制剂联合使用的第四类抗肿瘤药剂包括其它的一类抗肿瘤药剂，其选自 α -胡萝卜素、 α -二氟甲基-精氨酸、阿昔曲丁、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、alstonine、氨茶非特、amphethinile、胺苯吡啶、Angiostat、ankinomycin、抗瘤酮(anti-neoplaston)A10、抗瘤酮 A2、抗瘤酮 A3、抗瘤酮 A5、抗瘤酮 AS2-1、Henkel APD、aphidicolin glycinate、天冬酰胺酶、Avarol、baccharin、batracylin、苯氟伦(benfluron)、氯苯酰色氨酸、Ipsen-Beaufour BIM-23015、比山群、Bristo-Myers BMY-40481、Vestar boron-10、bromofosfamide、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、卡拉酰胺(caracemide)、carmethizole hydrochloride、Ajinomoto CDAF、氯硫喹啉酮(chlorsulfaquinoxalone)、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、Warner-Lambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI-958、克兰非鲁(clanfenur)、claviridenone、ICN compound 1259、ICN compound 4711、ContraCan、Yakult Honsha CPT-11、克雷斯托(crisnatol)、curaderm、松胞素 B、阿糖胞苷、cytocyten、Merz D-609、DABIS

maleate、三嗪咪唑胺、datelliptinium、didemninn-B、
dihaematoporphyrin ether、dihydrolenperone、dinaline、偏端霉素、
Toyo pharma DM-341、Toyo pharma DM-75、dAiiCHi Seiyaku
DN-9693、elliprabin、醋酸羟吡唑啉、Tsumura EPMTTC、麦角胺、
足叶乙苷、依曲替酯、维甲酸酐胺(fenretinide)、Fujisawa FR-57704、
硝酸镓、genkwadaphnin、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、
grifolan NMF-5N、十六烷胆碱磷酸、Green Cross HO-221、高三尖杉
酯碱、羟基脲、BTG ICRF-187、衣莫佛新、异谷氨酰胺、异维甲酸、
Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuka K-76 COONa、Kureha
Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-
623、leukoregulin、氯尼达明、Lundbeck LU-23-112、Lilly LY-
186641、NCI (US) MAP、marycin、Merrel Dow MDL-27048、
Medco MEDR-340、merbarone、merocyanine 衍生物、甲基苯胺并吡
啶黄(methylanilinoacridine)、Molecular Genetics MGI-136、
minactivin、胺硝萘酐胺、迷托醌(mitoquinone)、单哌潘生丁、甲苯壬
四酰胺、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(视黄基)(retinoyl)氨基酸、
Nisshin Flour Milling N-021、N-酰化-脱氢丙氨酸、萘氧唑酮、Taisho
NCU-190、噻氨酯吡啶衍生物、精氨酸血红素、NCI NSC-145813、
NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、奥曲肽
(octreotide)、Ono ONO-112、oquizaranocine、AKZO Org-10172、
pancratistatin、泊泽尼谱定(pazelliptine)、Warner-Lambert PD-
111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、
Pierre Fabre PE-1001、ICRT peptide D、必散特隆(piroxantrone)、
polyhaematoporphyrin、polypreic acid、Efamol 吡啶、probimane、
甲基苄肼、丙谷胺、Invitron protease nexin I、Tobishi RA-700、丙亚
胺、Sapporo Breweries RBS、局限霉素(restrictin-P)、雷替尼卜定
(retelliptine)、维生素 A 酸(retinoic acid)、Rhone-Poulenc RP-49532、
Rhone-Poulenc RP-56976、Smithkline SK & F-104864、Sumitomo

SM-108、Kuraray SMANCS、Seapharm SP-10094、Spatol、螺环丙烷(spirocyclopropane)衍生物、螺旋锳、Unimed、SS pharmaceutical SS-554、strypoldinone、stypoldione、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、超氧化物歧化酶、Toyama T-506、Toyama T-680、紫杉酚(taxol)、Teijin TEI-0303、替尼泊苷、thaliblastine、Eastman kodak TJB-29、生育三烯酚类、Topostin、Teijin TT-82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、Ukrain、Eastman Kodak USB-006、硫酸长春花碱、长春新碱、长春地辛、vinestramide、维诺利宾、长春咧啉(vintriptol)、长春氮芥(vinzolidine)、withanolides 和 Yamanouchi YM-534。

可与这一发明的化疗联合使用的放射防护剂的实例是 AD-5、adchnon、阿米斯丁类似物、detox、dimesna、I-102、MM-159、N-酰化-脱氢丙氨酸、TGF-Genentech、替罗替模(tiprotimod)、阿米斯丁、WR-151327、FUT-187、酮基布洛芬 transdermal、萘普酮、超氧化物歧化酶(Chiron)和超氧化物歧化酶 Enzon。

以上描述的抗肿瘤药剂的制备方法可以在文献中发现。例如，doxorubicin 的制备方法在美国专利号 3590028 和 4012448 中有描述。制备金属基质蛋白酶抑制剂的方法在 EP 780386 中有描述。制备 SOD 模拟物的方法在 EP 524101 中有描述。制备 $\alpha\sqrt{\beta}_3$ 抑制剂的方法在 WO 97/08174 中有描述。

术语“联合治疗”，限定为使用环加氧酶-2 抑制剂和其它药剂，其意指包括在提供药物组合的有益效果的治疗方案中以连续的方式给予每种药剂，并且也意味着包括以实质上同时的方式共同给予这些药剂，比如以具有这些活性药剂的固定比率的单一剂型，或以每种药剂分开的多种剂型给予。本发明也包括预防和治疗肿瘤的一种药用组合物，包括与至少一种药学可接受的载体、佐剂或稀释剂(此处统称为“载体”物质)以及其它抗肿瘤药剂或其它生长抑制剂或其它药物或营养素结合的治疗学上有效量的式 I 化合物。

对于口服给药, 药用组合物可以是, 例如, 片剂、胶囊、混悬剂或液体。药用组合物优选以含有活性成分的特定剂量的剂量单位形式制造。这种剂量单位的实例是胶囊、片剂、粉剂、颗粒剂或混悬剂, 和传统添加剂如乳糖、甘露醇、谷物淀粉或马铃薯淀粉; 和粘合剂如微晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、谷物淀粉或明胶; 和崩解剂如谷物淀粉、马铃薯淀粉或羧甲基纤维素钠; 以及润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁。所述活性成分也可以由注射给药, 在组合物中, 例如, 盐水、葡萄糖或水可以用作合适的载体。

对于血管内、肌肉内、皮下、或腹腔内给药, 所述化合物可以与无菌水溶液, 优选与接受者血液等渗的(溶液)结合。这种剂型可以通过将固体活性成分溶解于含有生理学上相容的物质如氯化钠、甘氨酸等, 并且具有与生理状态相容的缓冲 pH 的水中以产生一种水溶液, 并且使所述溶液变为无菌来制备。所述剂型可以以单位剂量或多种剂量容器如密封安瓿或小瓶中制成。

如果肿瘤位于胃肠道, 所述化合物可用本领域中已知的在高 pH 小肠中开始溶解的酸稳定而碱不稳定的包衣来制剂。优选增强局部药理学效果并减少全身摄取的制剂。

适合非胃肠道方便地给药的剂型包括所述活性化合物的无菌水制剂, 其优选制成等渗的(制剂)。注射用制剂也可以由在非水溶剂中, 如植物油、合成脂族酸甘油酯、高级脂族酸酯或丙二醇中悬浮或乳化所述化合物来配制。

局部使用的剂型包括已知的胶囊、膏剂、油剂等。对于气雾剂给药, 所述化合物可以由已知的气雾剂赋形剂(exipients), 如盐水来配制, 并且用商业上可获得的喷雾器给药。源于脂肪酸的剂型可用于增强生物相容性。对于肺上皮肿瘤的预防性应用, 优选的给药方法是气雾剂给药。

对于直肠内给药, 所述活性成分可以用在室温下为固体而在体温下融化的基质配制成栓剂。通常使用的基质包括可可脂、含甘油的凝

胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇和聚乙烯硬脂酸脂肪酯。

由参照已知的肿瘤治疗或预防的给药方案能够容易地确定药物的剂型和剂量。给予的活性化合物的治疗量和用本发明的化合物和/或组合物治疗疾病的给药方案依多种因素而定，包括患者的年龄、体重、性别和医疗状况、疾病的严重程度、给药的途径及次数、和使用的具体化合物、肿瘤的位置、以及治疗个体的药物动力学性质，因此可以变化很大。如果所述化合物是局部而不是全身给药，以及是为了预防而不是治疗，则剂量通常较低。这种治疗可以根据需要经常给予并且由治疗医师判断所需的给药时间。本领域的技术人员能完全理解所给予的抑制剂的剂量给药方案或治疗有效量，其对每一个体都必须是最优的。药用组合物可以含有活性成分的范围约为 0.1 至 2000mg，优选范围约为 0.5 至 500mg，最优选在约 1 和 200mg 之间。合适的日剂量为每公斤体重约 0.01 至 100mg，优选每公斤体重在约 0.1 和约 50mg 之间。日剂量能以每天一到四个剂量给予。

此处参考的所有专利及文献均结合在此作为参考。

尽管这一发明已由所涉及的特别的实施例来描述，但这些实施例的细节不应认为是限制。